

- [5] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2018, 138: e426-e483.
- [6] 冯欢欢, 袁晓航, 韩燕, 等. 基于 CiteSpace 软件的冠状动脉支架内再狭窄研究可视化分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16 (1): 7-12.
- [7] 罗琦, 范志刚, 周新军, 等. 基于冠状动脉斑块定量分析探讨经皮冠状动脉介入术后心肌损伤的影响因素及预测价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24 (6): 1129-1134.
- [8] 罗坤锋, 熊坤, 魏曼. 冠脉内应用替罗非班联合尿激酶原对急性心肌梗死患者冠脉血流及短期预后的影响 [J]. 安徽医学, 2024, 45 (5): 613-616.
- [9] 孙震, 陈天宇, 乐扬, 等. 重组人尿激酶原与替罗非班联合应用对 ST 段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者术后心肌微循环、血管内皮功能和血清心肌酶指标的影响 [J]. 药物评价研究, 2023, 46 (4): 835-842.
- [10] 赵勇, 张东伟, 程锦, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术中冠脉内注射尿激酶原的有效性与安全性的荟萃分析 [J]. 心脏杂志, 2023, 35 (3): 295-303.
- [11] 杨体霞, 程昭栋, 李峰, 等. 经皮冠状动脉介入治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死与急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床对比 [J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26 (4): 535-539.
- [12] 孙怀梅, 刘翠萍, 刘粉红, 等. 比索洛尔与美托洛尔治疗经皮冠状动脉介入术后急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38 (5): 160-165.
- [13] 方慧勤, 崔晓, 方黎祥, 等. 经皮冠状动脉介入术后患者冠脉生理学指标变化及其对冠脉功能学的评估研究 [J]. 浙江创伤外科, 2023, 28 (9): 1732-1734.
- [14] 庄健, 刘长兴, 石蕊, 等. 两种桡动脉入径行冠脉介入治疗效果比较 [J]. 武警医学, 2023, 34 (7): 562-565.
- [15] 杨凯, 陈永刚, 盛楠, 等. 冠状动脉内联合应用腺苷与逆向精确溶栓对急诊 PCI 术中慢血流/无复流患者心肌灌注和短期预后的影响 [J]. 中国医师杂志, 2023, 25 (10): 1550-1554.

[文章编号] 1007-0893(2024)13-0103-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.13.031

川崎病患者应用低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗的效果分析

马忠霞 浮慧敏 马铃

(新乡新华医院, 河南 新乡 453000)

[摘要] 目的: 探究川崎病 (KD) 患儿应用低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗的效果。方法: 回顾性选取 2022 年 1 月至 2024 年 2 月新乡新华医院收治的 103 例 KD 患儿, 根据治疗方案的不同分为对照组 (54 例) 和观察组 (49 例)。对照组采用双嘧达莫治疗, 观察组采用低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗。比较两组患儿临床疗效、症状缓解时间、凝血功能指标、血管炎相关指标、不良反应发生情况。结果: 观察组患儿临床总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患儿颈淋巴结肿胀、黏膜弥漫性充血、结膜充血、躯干红斑、发热的缓解时间较对照组短, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 治疗后观察组患儿凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 较高, 红细胞沉降率 (ESR)、纤维蛋白原 (FIB) 较低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患儿白细胞介素-6 (IL-6)、降钙素原 (PCT)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗 KD 患儿效果较好, 可有效减轻患儿症状, 改善凝血功能, 减轻机体炎症反应, 且具有一定安全性。

[关键词] 川崎病; 低分子肝素钙; 双嘧达莫**[中图分类号]** R 725.9 **[文献标识码]** B**[收稿日期]** 2024-05-13**[作者简介]** 马忠霞, 女, 副主任医师, 主要从事儿科的工作。

川崎病 (kawasaki disease, KD) 是以全身非特异性血管炎为基本病变的皮肤黏膜淋巴结综合征, 常见于 0~5 岁幼儿, 以颈淋巴结肿大、黏膜弥漫性充血、结膜充血、躯干红斑等为主要表现, 受损内皮细胞通过表达单核细胞趋化蛋白 1, 介导单核细胞转变为巨噬细胞, 并以基质金属蛋白酶对细胞外基质的分解作用, 使内皮屏障受损, 加重血管炎症^[1-2]。随患儿病情发展, KD 可损害冠状动脉血管, 造成血管壁变薄, 并在压力作用下发展为冠状动脉瘤, 且可引发心肌炎、血管瘤等并发症, 累及全身各器官系统, 严重危害患儿生命健康, 故及时探寻合理有效治疗方案尤为重要^[3]。

双嘧达莫可抑制抗血小板聚集因子分泌, 减少血栓形成, 还可通过扩张血管, 降低冠状动脉血管阻力, 改善微循环, 从而保护患儿心肌功能, 减轻炎症反应, 但其单独使用对部分患儿疗效不佳, 故应联合其他强效药物以发挥协同作用^[4]。因 KD 患儿体内血小板计数较高, 血液会呈现高凝状态, 故采取抗凝血剂治疗对控制高凝状态、预防血栓具有积极作用。低分子肝素钙为新型抗血栓形成药, 可与抗凝血酶 III 结合, 并改变抗凝血酶 III 结构, 从而抑制因子 Xa, 发挥抗凝作用, 还可解除、减轻冠状动脉管腔阻塞, 改善心肌缺血状况, 且作用时间长, 生物利用度高^[5]。本研究以新乡新华医院收治的 103 例 KD 患儿为研究对象, 旨在探讨其经低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗的效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2022 年 1 月至 2024 年 2 月新乡新华医院收治的 103 例 KD 患儿, 根据治疗方案的不同分为对照组 (54 例) 和观察组 (49 例)。对照组男性 29 例, 女性 25 例; 年龄 0.8~4 岁, 平均 (2.37 ± 0.67) 岁; 发热时间 3~11 d, 平均 (7.86 ± 1.38) d; 临床分期: I 期 26 例、II 期 20 例、III 期 8 例。观察组男性 27 例, 女性 22 例; 年龄 1~5 岁, 平均 (2.58 ± 0.78) 岁; 发热时间 5~13 d, 平均 (7.48 ± 1.41) d; 临床分期: I 期 23 例、II 期 21 例、III 期 5 例。两组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 符合 KD 诊断标准^[6]; 发热持续时间 > 5 d; 经影像学检查可能存在冠状动脉扩张; 年龄 ≤ 5 岁; 近期末接受相关药物治疗; 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) > 4 g·L⁻¹; 患儿家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 对本研究药物不耐受者; 有明显出血倾向者; 病毒性心肌炎患儿; 先天性心脏病者; 伴凝血功能障碍; 合并免疫系统疾病者; 继发性细菌感染

者; 合并内分泌系统病变者; 精神异常无法配合治疗者; 合并肾、肝、肺部病变者; 感官、听力、视觉异常者; 有血小板减少症者; 参与研究前体外凝集反应阳性者。

1.3 方法

予以两组患儿降温、消炎、营养支持等基础干预。

1.3.1 对照组 采用双嘧达莫 (山西省临汾健民制药厂, 国药准字 H14021521) 治疗, 口服, 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 3 次·d⁻¹。持续用药 10 d。

1.3.2 观察组 采用双嘧达莫联合低分子肝素钙 (深圳赛保尔生物药业, 国药准字 H20052319) 治疗, 其中双嘧达莫治疗方法同对照组, 取低分子肝素钙 50~100 IU·kg⁻¹, 皮下注射, 1 次·d⁻¹。持续用药 10 d。

1.4 观察指标

观察两组患儿临床疗效、症状缓解时间、凝血功能指标、血管炎症指标、不良反应发生率。(1) 临床疗效。根据疗效评估标准^[7], 患儿临床症状 (颈淋巴结肿大、黏膜弥漫性充血、结膜充血、躯干红斑) 消失、血清检查指标恢复正常为显著进步; 患儿临床症状部分消失、血清检查指标趋于正常为进步; 患儿临床症状、血清指标无明显改善甚至恶化为无效。总有效率 = (显著进步 + 进步) / 总例数 × 100%。(2) 症状缓解时间。比较两组患儿症状 (颈淋巴结肿大、黏膜弥漫性充血、结膜充血、躯干红斑、发热) 缓解时间。(3) 凝血功能指标。治疗前后抽取两组患儿指尖血 1 mL, 离心后取血浆, 采用全自动凝血分析仪 (美康盛德医疗科技, 型号: MS-T1560) 测定凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、FIB、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)。(4) 血管炎相关指标。治疗前后抽取两组患儿空腹肘静脉血 3 mL, 离心后取血清, 采用化学发光法检测降钙素原 (procalcitonin, PCT), 采用酶联免疫吸附试验检测巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF)、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)。(5) 不良反应。统计两组患儿恶心、呕吐、腹泻、皮疹等不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿临床总有效率为 95.92%, 高于对照组的 75.93%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	54	26(48.15)	15(27.78)	13(24.07)	41(75.93)
观察组	49	29(59.18)	18(36.73)	2(4.08)	47(95.92) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患儿症状缓解时间比较

观察组患儿颈淋巴结肿胀、黏膜弥漫性充血、结膜充血、躯干红斑、发热的缓解时间较对照组短，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患儿症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	颈淋巴结肿胀	黏膜弥漫性充血	结膜充血	躯干红斑	发热
对照组	54	4.68 ± 0.54	5.36 ± 1.08	3.65 ± 0.84	5.63 ± 0.84	3.21 ± 0.74
观察组	49	3.38 ± 0.74 ^b	3.76 ± 0.85 ^b	2.45 ± 0.45 ^b	4.1 ± 0.38 ^b	2.16 ± 0.61 ^b

注：与对照组比较，^b*P* < 0.05。

2.3 两组患儿治疗前后凝血功能指标比较

与对照组相比，治疗后观察组患儿 PT、APTT 较高，

ESR、FIB 较低，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时 间	PT/s	APTT/s	ESR/mm · h ⁻¹	FIB/g · L ⁻¹
对照组	54	治疗前	7.21 ± 0.23	12.17 ± 0.76	61.44 ± 10.17	4.15 ± 1.08
		治疗后	10.58 ± 0.14	22.48 ± 3.17	31.49 ± 3.41	3.21 ± 0.62
观察组	49	治疗前	7.16 ± 0.17	12.35 ± 0.66	61.48 ± 10.68	4.06 ± 1.13
		治疗后	12.23 ± 0.12 ^c	26.18 ± 3.41 ^c	20.15 ± 2.39 ^c	2.15 ± 0.54 ^c

注：PT 一凝血酶原时间；APTT 一活化部分凝血活酶时间；ESR 一红细胞沉降率；FIB 一纤维蛋白原。与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.4 两组患儿治疗前后血管炎相关指标比较

治疗后，观察组患儿 IL-6、PCT、hs-CRP、MIF 水

平低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后血管炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时 间	IL-6/ng · mL ⁻¹	PCT/ng · mL ⁻¹	hs-CRP/mg · L ⁻¹	MIF/ng · mL ⁻¹
对照组	54	治疗前	49.20 ± 14.17	1.79 ± 0.31	172.54 ± 29.24	65.20 ± 20.14
		治疗后	27.67 ± 14.21	0.68 ± 0.08 ^a	45.36 ± 13.19	27.45 ± 9.25
观察组	49	治疗前	47.12 ± 15.13	1.85 ± 0.23	168.14 ± 31.25	63.48 ± 21.54
		治疗后	18.36 ± 15.22 ^d	0.31 ± 0.03 ^d	28.16 ± 14.68 ^d	18.64 ± 8.15 ^d

注：IL-6 一白细胞介素-6；PCT 一降钙素原；hs-CRP 一超敏 C 反应蛋白；MIF 一巨噬细胞移动抑制因子。与对照组治疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.5 两组患儿不良反应发生率比较

两组患儿不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 两组患儿不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	恶心、呕吐	腹泻	皮疹	总发生
对照组	54	2(3.70)	2(3.70)	1(1.85)	5(9.26)
观察组	49	3(6.12)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)

3 讨 论

KD 可由多种感染源、免疫介导产生，其主要病变为血管内皮下胶原损伤、内皮功能失调，可激活血小板黏附、凝聚，并使血液内炎症介质上升，加剧高凝状态，因患儿免疫失衡导致血管壁炎症介质趋化、黏附，使内皮细胞受损、凋亡及坏死，如未及时治疗，可对患儿血管甚至心脏等重要器官造成持续性损伤，并诱发一系列难治

性并发症^[8]。故积极寻找有效合理治疗药物尤为关键。

双嘧达莫可抑制血小板、上皮细胞摄取腺苷，促进血管微循环，并通过扩张血管平滑肌，降低冠状血管阻力，促进血液流动，从而改善脑部、心脏供血，发挥抗血小板聚集作用；还可通过降低体循环血压，增加冠状动脉血流，减轻机体炎症反应，且对患儿心血管具有保护作用^[9]。但其单独使用远期疗效不佳，故需联合其他强效药物以发挥增效作用。KD 患儿血液中炎症介质发展可导致血栓形成，肝素可通过抑制内皮细胞、血小板功能而发挥抗炎作用，低分子肝素钙具有抗凝血因子 Xa 活性，可刺激内源性氨基酸、葡糖醛酸分泌，改善高凝状态；其与血小板、蛋白结合率低，不易受血小板第 4 因子灭活，可有效发挥抗凝作用^[10]。本研究结果表明，观察组患儿临床疗效优于对照组，症状缓解时间短于对照组，且治疗后凝血功能指标优于对照组，差异具有统计学意义

($P < 0.05$)，提示低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗效果显著，可有效减轻患儿症状，改善凝血功能。

MIF为氨基酸蛋白质，当KD患儿受到微生物代谢物、其他炎症因子刺激时，T淋巴细胞、单核巨噬细胞等可大量释放MIF，其可抑制巨噬细胞黏附，促进一氧化氮、磷脂酶A2释放，从而加剧患儿全身炎症发展^[11]；PCT为细菌感染细胞释放的蛋白质，可反映全身炎症反应程度，当KD患儿出现细菌感染、多脏器病变时，其水平会升高^[12]；IL-6由单核巨噬细胞、血管内皮细胞等分泌，可促进炎症细胞的活化、聚集，其水平异常增高与KD的疾病严重程度密切相关^[13]；hs-CRP是由KD遭受组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白，其浓度随机体炎症发展而升高^[14]。本研究结果显示，观察组患儿治疗后血管炎相关指标低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，提示低分子肝素钙可降低机体炎症反应。分析其原因是低分子肝素钙可通过抗凝途径抑制凝血活性因子Xa起到抗炎作用，还可通过抑制内皮细胞分泌趋化性细胞因子，阻断T细胞向炎症部位趋化，进而减少黏附分子表达，抑制细胞炎症反应，减少血管组织破坏^[15]。本研究另发现，两组患儿不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，提示该联合药物具有一定安全性。

综上所述，KD患儿经低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗效果显著，可有效缩短症状恢复时间，改善凝血功能，减轻机体炎症反应，且具有一定安全性。

[参考文献]

- [1] 杨平平, 孙梅. 川崎病合并肝功能损害患儿的临床特点[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(3): 255-258.
- [2] 贾楠, 黄小兰, 肖飞, 等. 川崎病抗核抗体谱特点分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(7): 1086-1088, 1097.
- [3] 王思茹, 刘晓燕. 川崎病冠状动脉病变的流行病学、病理过程及早期识别[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(6): 365-368.
- [4] 李虹媛, 张辉, 张建明. 双嘧达莫联合IVIG及阿司匹林治疗儿童川崎病的效果及对T淋巴细胞亚群、凝血功能和炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(2): 88-91.
- [5] 王振兴, 毛永辉, 王源, 等. 抗Xa因子活性评估血液透析低分子肝素抗凝的效果[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(2): 254-260.
- [6] KOBAYASHI T, AYUSAWA M, SUZUKI H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition) [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(10): 1135-1138.
- [7] 黄惠, 邵会. 低分子肝素钙联合丙种球蛋白对川崎病患儿的安全性及有效性分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(4): 70-71.
- [8] 曹金鑫. 川崎病并发冠状动脉病变的危险因素研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(24): 3248-3252.
- [9] FUNG S G, WEBSTER R, KUENZIG M E, et al. Incidence of chronic immune-mediated inflammatory diseases after diagnosis with Kawasaki disease: a population-based cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5): 2095-2103.
- [10] 刘星, 莫非. 抗Xa活性监测低分子肝素抗凝疗效的应用及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2276-2280.
- [11] 李文玲, 刘芬, 张雪鹤, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9通过肝源性巨噬细胞移动抑制因子调控动脉粥样硬化炎症反应的研究[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(9): 815-821.
- [12] 邴振, 王先东, 单光颂, 等. C反应蛋白, 降钙素原升高及血钾降低与重症川崎病发生发展高危因素及临床预测价值评价[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(2): 129-135.
- [13] 黄蕊, 赵红缨, 汤颖, 等. 丙种球蛋白无反应及敏感川崎病患儿的血小板, 干扰素- γ 和白介素-6表达水平及其临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(4): 670-675.
- [14] 李真, 赵勇, 李俊杰, 等. IL-6、PCT、hs-CRP和WBC在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 1-5.
- [15] 顾鑫怡, 杨建锋. 低分子肝素在重症急性胰腺炎治疗中抗炎作用的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2023, 43(4): 221-223, 227.