

静注人免疫球蛋白不同制剂对儿童川崎病治疗有效性和安全性的比较分析

赵华伟^{1,2}, 沈月芳¹, 周武孝³, 倪映华¹, 李彦红¹, 孙洋洋¹, 缪静^{1,2*} (1. 浙江大学医学院附属儿童医院药剂科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; 2. 浙江大学临床药学研究中心, 杭州 310058; 3. 武义县妇幼保健院药剂科, 浙江 金华 321200)

摘要:目的 比较分析不同静注人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 制剂对儿童川崎病治疗的有效性和安全性。方法 回顾性分析我院近 3 年的川崎病患儿的病历, 使用 2 种 IVIG 制剂, 分别定义为制剂 A 和制剂 B。纳入患儿均在确诊川崎病后给予 IVIG ($2\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 联合阿司匹林治疗, 进而对比 2 种 IVIG 制剂治疗前后的体温变化、白细胞计数、血小板计数、C-反应蛋白及 IVIG 单药费用、住院时间和不良事件的情况。结果 根据药品说明书, 制剂 A 和制剂 B 的药品相关信息存在一定的差异。制剂 B 退热所需时间比制剂 A 更短, 两者之间存在显著性差异 ($P < 0.005$), 在输注结束后第一次体温检测中, 制剂 B 组患者体温值显著低于制剂 A 组 ($P < 0.05$), 并且与制剂 A 相比, 制剂 B 治疗后患者白细胞下降更为显著 ($P = 0.010$)。在住院时间和 IVIG 单药费用方面, 制剂 B 显著缩短住院时间 ($P < 0.05$), 单位体质量的 IVIG 费用更低 ($P < 0.001$)。在不良事件方面, 包括皮疹、高热中断输液、肝损伤和冠脉扩张的发生, 2 组之间没有显著差异。结论 静注人免疫球蛋白不同制剂对儿童川崎病治疗的临床有效性存在差异, 但治疗安全性相当。

关键词: 静注人免疫球蛋白; 川崎病; 制剂; 退热时间; 不良事件

doi: 10.11669/cpj.2024.16.013 中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)16-1545-06

Comparison of Efficacy and Safety of Different Preparations of Intravenous Human Immunoglobulin for Kawasaki Disease Treatment in Children

ZHAO Huawei^{1,2}, SHEN Yuefang¹, ZHOU Wuxiao³, NI Yinghua¹, LI Yanhong¹, SUN Yangyang¹, MIAO Jing^{1,2*} (1. National Clinical Research Center for Child Health, Department of Pharmacy, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; 2. Research Center for Clinical Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 3. Department of Pharmacy, Wuyi Maternal and Child Care Hospital, Jinhua 321200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of different preparations of intravenous immunoglobulin (IVIG) for Kawasaki disease treatment in children. **METHODS** A retrospective analysis of medical records of pediatric Kawasaki disease patients at our institution in recent three years was conducted. Patients were divided into preparation A group and preparation B group based on the type of IVIG preparations used. Both groups received IVIG ($2\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) in conjunction with aspirin therapy following Kawasaki disease diagnosis. Changes in body temperature, white blood cell count, platelet count, C-reactive protein levels, IVIG cost, length of hospital stay, and adverse events were compared. **RESULTS** According to the drug labeling, there are certain differences between preparation A and preparation B. Preparation B exhibited a significantly shorter duration of fever resolution compared with preparation A ($P < 0.005$), and at the first temperature test after infusion, the body temperature of preparation B group was significantly lower than that of preparation A group ($P < 0.05$). Furthermore, preparation B demonstrated a more significant reduction in white blood cell count following treatment ($P = 0.010$). In terms of hospital stay duration and IVIG monotherapy costs, preparation B had significantly shorter hospital stay ($P < 0.05$) and lower per-unit IVIG expense ($P < 0.001$). No significant differences were observed between the two groups in terms of adverse events, including rashes, infusion interruptions due to high fever, liver injury, and coronary dilation. **CONCLUSION** There is significant difference in efficacy between different preparations of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease in children, but the safety is similar.

KEY WORDS: intravenous immunoglobulin; Kawasaki disease; preparation; fever resolution duration; adverse event

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目资助 (82003720); 浙江省基础公益研究计划项目资助 (LYY22H310002); 浙江省新一轮卫生高层次人才培养工程资助 (2022 年度医坛新秀); 浙江大学医学院附属儿童医院青年临床科学家培育专项基金资助 (CHZJU2023YS006)

作者简介: 赵华伟, 女, 硕士, 副主任药师 研究方向: 临床药理学和神经药理学; 沈月芳, 女, 硕士, 副主任药师 研究方向: 药物临床合理应用。赵华伟和沈月芳为共同第一作者 * **通讯作者:** 缪静, 女, 博士, 主任药师 研究方向: 临床药学 Tel: (0571) 86670401

川崎病,又名皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种原因不明的急性、自限性的全身性血管炎,为小儿常见的发热性出疹性疾病。其特点为持续(多为5 d以上)发热伴多形性皮疹、双眼球结膜充血、口腔黏膜猩红、杨梅舌、急性非化脓性的颈部淋巴结肿大,以及恢复期指(趾)端特异性膜状脱皮等^[1]。

2022年的《川崎病诊断和急性期治疗专家共识》优先推荐尽早使用大剂量静注人免疫球蛋白(introvenous immunoglobulin, IVIG)和阿司匹林作为首选用药^[2]。根据《中国药典》2020年版: IVIG是由健康人血浆,经低温乙醇蛋白分离法或经批准的其他分离法分离纯化,并经病毒去除和灭活处理制成的生物制剂^[3]。IVIG的生产过程包括原料血浆的控制、原液生产工艺、制剂生产工艺、病毒灭活工艺等多个环节,每个环节的质量控制都可能影响IVIG治疗的有效性和安全性。比如Mahadevia^[4]的研究表明,与溶剂-洗涤剂方法制备的IVIG相比,辛酸沉淀和色谱纯化制备的IVIG可以节省原发性免疫缺陷或特发性血小板减少性紫癜(ITP)患者的治疗费用。日本的一项研究^[5]还发现,高钠含量的IVIG与微量钠含量的IVIG制剂相比,能显著降低川崎病患者的冠状动脉瘤的发生率。在2019年的国家药品评价性抽检中,共抽检115个批次的IVIG制剂,在符合药典规定的基础上,其有效性和安全性指标也表现出了较大的差异^[6]。

目前我院有2种不同的IVIG制剂,但尚不清楚不同的制剂是否会对儿童川崎病的疗效以及安全性造成影响。因此,本文通过临床数据的回顾性分析对该问题加以探讨分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入排除标准

回顾性分析近3年在我院住院接受IVIG的川崎病患儿的临床情况。我院IVIG有2种制剂,分别定义为制剂A和制剂B。研究对象纳入标准:①符合2017年美国心脏协会发布的川崎病诊断标准;②患儿一旦确诊,立即接受 $2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的IVIG及阿司匹林治疗,且IVIG单次给药;③临床资料及实验室资料完整。排除标准:①IVIG合用氯吡格雷等其他药物的患儿;②IVIG多次给药的;③合并使用激素治疗的;④输注IVIG过程中有输液中断暂停的;⑤临床资料不完整。

1.2 研究方法

回顾性收集患儿的住院病历资料,包括:主要结局指标为患者使用制剂A或者制剂B前后的体温

变化,患者住院期间每4 h记录1次体温,分别在每天的2、6、10、14、18、22点检测体温值,根据体温记录,评价2组患者体温降至正常,且不再反弹所需要的时间,同时分析IVIG使用前后的患者的体温变化趋势。次要结局指标为临床症状的消退及治疗前后白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等实验室指标、IVIG耐药性、住院时间和IVIG药品费用。临床症状的消退主要包括眼结膜充血、口唇变化、杨梅舌、颈部淋巴结、皮疹和肢端手足硬肿情况,记录患者从症状出现到症状消退所需的时间。IVIG耐药定义为使用总剂量 $\geq 2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的IVIG后36 h,体温仍高于 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$,需要再次使用IVIG或者激素治疗,此类患者诊断为“IVIG无应答型川崎病”。同时,也收集了患儿的基础信息,包括:年龄、性别、体质量、使用IVIG前的发热时间。

1.3 统计分析

采用Graph Pad Prism 8统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用两样本 t 检验;若方差不齐,2组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用例数或百分率(%)表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验。 $P<0.05$ 为有统计学意义上的显著性差异。

2 结果

2.1 2种制剂的主要异同点

查询2种制剂的药品说明书,并对2种制剂的差异进行比较总结,主要表现在成分、辅料、规格、工艺、包装和执行标准等方面,具体信息见表1。

2.2 纳入病例及基本特征

对本院近3年的病历系统进行检索,诊断与“川崎”相关的共有1 261条,包括“川崎病休克综合征”“皮肤黏膜淋巴结综合征(川崎病)”“IVIG无应答型川崎病”3种诊断,各诊断的病例分布见表2,其中使用制剂A的患者发生IVIG无应答的概率为14.4%,使用制剂B的患者发生IVIG无应答的概率为14.7%,两组之间没有显著差异。为进一步分析两种制剂对川崎病治疗效果的差异,本回顾性分析将仅针对诊断为“皮肤黏膜淋巴结综合征(川崎病)”的患者做详细分析。根据纳入排除标准,共纳入206名患者,其中,使用制剂A的(A组)有105名患者,使用制剂B的(B组)有101名患者,详细的纳排过程见图1。对纳入病例的基本信息进行总结分析,2组之间没有显著性差异,见表3。

表 1 川崎病治疗用两种静注人免疫球蛋白制剂的主要异同点

| 制剂代码 | 制剂 A | 制剂 B |
|------|--|---|
| 名称 | 静注人免疫球蛋白(pH4) | 静注人免疫球蛋白(pH4) |
| 成分 | 主要成分为人免疫球蛋白 | 95% 以上的蛋白质为免疫球蛋白 |
| 辅料 | 含适量麦芽糖作稳定剂,不含抑菌剂和抗生素 | 麦芽糖 |
| 工艺 | 由健康人血浆经低温乙醇蛋白分离法分离纯化,去除抗补体活性并经纳米膜过滤去除病毒及低 pH 孵化法灭活病毒制成。免疫球蛋白 G(IgG)亚类分布接近正常人血清水平,保留了 IgG 的 Fc 段生物学活性 | 未提及 |
| 规格 | 每瓶 5 g | 每瓶 10 g |
| 用量 | 川崎病:发病 10 d 内应用,儿童治疗剂量 2.0 g · kg ⁻¹ 体质量,1 次输注。 | 川崎病:发病 10 d 内应用,儿童治疗剂量 2.0 g · kg ⁻¹ 体质量,1 次输注 |
| 包装 | 玻璃瓶、卤化丁基橡胶塞 | 中性硼硅玻璃输液瓶 |
| 执行标准 | 国家药品注册标准 YBS01332021 | 《中国药典》2020 年版三部 |

注:信息来自药品说明书。

表 2 川崎病相关的诊断分布

| 制剂代码 | 川崎病休克综合征/例 | 皮肤黏膜淋巴结综合征/例 | 静注人免疫球蛋白(IVIG)无应答型川崎病/例 |
|------|------------|--------------|-------------------------|
| 制剂 A | 10 | 674 | 115 |
| 制剂 B | 4 | 390 | 68 |

表 3 纳入川崎病患者的基本特征

| 基本特征类别 | A 组(n=105) | B 组(n=101) | 统计值 | P 值 |
|--------------|---------------|---------------|------------------------|-------|
| 年龄/月 | 27.89 ± 21.83 | 31.72 ± 19.87 | t = 1.382 | 0.168 |
| 体质量/kg | 12.25 ± 4.38 | 13.32 ± 3.80 | t = 1.798 | 0.074 |
| 性别(男,%) | 63(60.00) | 57(56.44) | χ ² = 0.269 | 0.604 |
| IVIG 前发热天数/d | 5.49 ± 1.52 | 5.72 ± 2.18 | t = 0.928 | 0.355 |

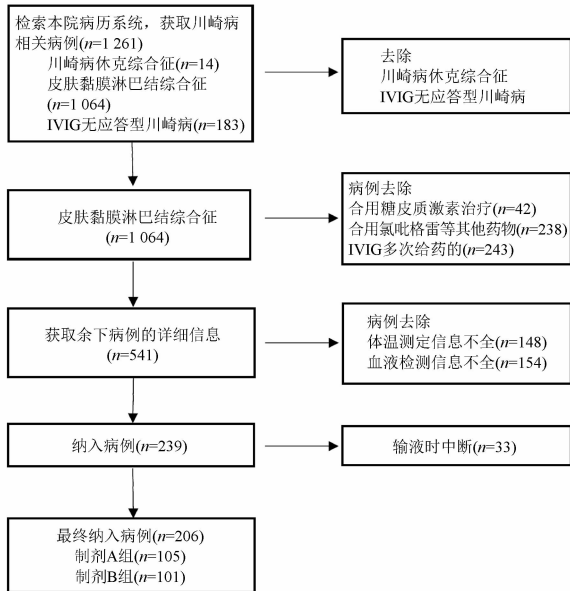


图 1 川崎病病例筛选纳入与排除流程图

2.3 IVIG 治疗后退热时间

退热时间是指从 IVIG 输注结束至体温降至正常所需的时间,时间计算以 0.5 h 为最小单位,采用 Mann-Whitney 检验, A 组的平均退热时间为 (7.71 ± 9.34)h, B 组的平均退热时间为 (4.38 ± 5.72)h, P = 0.002 2, B 组退热所需的时间显著少于 A 组。

2.4 IVIG 治疗前后的体温变化趋势

患者体温每 4 h 记录 1 次,以 IVIG 注射结束的时间为分界点,分别记录注射结束前两个时间点的体温值和注射结束后 3 个时间点的体温值。见表 4,可以发现 2 组在给药前体温没有显著差异,在注射结束后的第一次体温检测中,发现与 A 组相比, B 组的体温显著降低 (P < 0.05),同时,在此次体温检测时, B 组仍然发热的患者减少的趋势,但差异无统计学意义。

表 4 IVIG 对川崎患者发热的作用。x̄ ± s

| 指标 | 组别 | 时间点 1 | 时间点 2 | 时间点 3 | 时间点 4 | 时间点 5 |
|--------|------------------|--------------------------------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| 体温/℃ | A 组(n=105) | 38.49 ± 4.34 | 37.94 ± 2.42 | 37.72 ± 2.38 | 37.2 ± 4.96 | 37.12 ± 5.83 |
| | B 组(n=101) | 38.30 ± 4.05 | 37.84 ± 2.13 | 37.46 ± 3.39 | 37.09 ± 4.98 | 36.93 ± 6.54 |
| | 统计值 | 双因素重复测量; F(1,204) = 5.249, P = 0.023 | | | | |
| | P 值 | 0.151 | 0.656 | 0.037 ¹⁾ | 0.443 | 0.063 |
| 发热人数/例 | A 组(n=105) | 80 | 58 | 46 | 20 | 13 |
| | B 组(n=101) | 76 | 56 | 31 | 18 | 6 |
| | χ ² 值 | 0.025 | 0.001 | 3.784 | 0.051 | 2.55 |
| | P 值 | 0.875 | 0.976 | 0.052 | 0.821 | 0.11 |

注:时间点 1 和 2 是 IVIG 注射结束之前的两次体温检测,时间点 3,4,5 是 IVIG 注射结束之后的 3 次体温检测,每次体温检测之间间隔 4 h;与 A 组比较,¹⁾P < 0.05。

2.5 临床表现消退时间

进一步分析临床相关症状发现,2 组在眼结膜

充血、口腔黏膜猩红、杨梅舌、颈部淋巴结肿大、皮疹、肢端手足硬肿等方面未呈现显著差异。此外,对

于症状消退患者的消退时间进行了详细分析,结果显示 2 组在此方面也没有显著性差异。具体分析结

果见表 5。研究结果表明,2 组在各临床表现的症状消退率和症状消退时间上均未显示出显著差异。

表 5 川崎病患者临床症状消退情况

| 临床表现 | 组别 | 患者/例 | 治疗后消退/例 | 症状消退率/% | χ^2 值 | <i>P</i> 值 | 消退时间/d | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------|-----|------|---------|---------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| 眼结膜充血 | A 组 | 94 | 82 | 87.2 | 0.758 | 0.384 1 | 4.85 ± 2.07 | 0.644 | 0.521 |
| | B 组 | 91 | 83 | 91.2 | | | 5.06 ± 2.05 | | |
| 口腔黏膜猩红 | A 组 | 87 | 52 | 59.8 | 0.218 | 0.640 2 | 5.25 ± 2.28 | 0.836 | 0.405 |
| | B 组 | 87 | 55 | 63.2 | | | 4.87 ± 2.38 | | |
| 杨梅舌 | A 组 | 74 | 60 | 81.1 | 1.965 | 0.161 | 4.05 ± 2.01 | 1.130 | 0.261 |
| | B 组 | 73 | 52 | 71.2 | | | 3.65 ± 1.64 | | |
| 颈部淋巴结肿大 | A 组 | 85 | 7 | 8.2 | 0.892 | 0.345 | 6.00 ± 4.08 | 0.885 | 0.389 |
| | B 组 | 87 | 11 | 12.6 | | | 4.63 ± 2.50 | | |
| 皮疹 | A 组 | 76 | 59 | 77.6 | 0.003 | 0.959 3 | 5.14 ± 2.69 | 0.841 | 0.403 |
| | B 组 | 66 | 51 | 77.3 | | | 5.55 ± 2.44 | | |
| 肢端手足硬肿 | A 组 | 45 | 30 | 66.7 | 1.541 | 0.214 4 | 4.43 ± 2.06 | 0.488 | 0.627 |
| | B 组 | 42 | 33 | 78.6 | | | 4.15 ± 2.48 | | |

2.6 实验室指标

回顾性收集患者的实验室数据指标,两组间比较采用两样本 *t* 检验,治疗后,与 A 组相比,B 组的

白细胞计数下降得更为显著($P=0.010$),而血小板计数和 CRP 两组之间没有显著性差异。详细数据见表 6。

表 6 IVIG 对纳入患者实验室指标的影响

| 组别 | WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ | | PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ | | CRP/mg $\cdot L^{-1}$ | |
|------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| A 组 | 13.89 ± 4.53 | 8.56 ± 2.84 | 357.96 ± 86.8 | 510.11 ± 142.15 | 67.63 ± 44.25 | 9.57 ± 7.61 |
| B 组 | 14.35 ± 4.65 | 7.55 ± 2.81 | 369.66 ± 103.98 | 508.86 ± 128.93 | 61.92 ± 43.36 | 9.05 ± 6.81 |
| <i>t</i> 值 | 0.708 | 2.584 | 0.878 | 0.066 | 0.934 | 0.512 |
| <i>P</i> 值 | 0.479 | 0.010 ¹⁾ | 0.381 | 0.947 | 0.352 | 0.609 |

注:WBC - 白细胞;PLT - 血小板;CRP - C 反应蛋白;与 A 组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.7 住院天数

对 2 组患者总的住院时长进行比较分析,A 组的住院天数为(6.12 ± 1.79)d,B 组的住院天数为(5.65 ± 1.59)d, $P=0.048$,B 组患者的住院天数显著减少。

2.8 IVIG 药品费用比较

住院期间患者使用制剂 A 和制剂 B 的单药费

用,B 组的 IVIG 总费用比 A 组略有下降,但没有显著性差异($P=0.054$),具体信息见表 7。由于 IVIG 是按体质量给予 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量,因此本研究进一步分析每单位体质量(1 kg)所消耗的费用,结果发现,单位体重消耗的 IVIG 费用 B 组显著低于 A 组($P < 0.001$)。

表 7 川崎病患者使用 2 种 IVIG 制剂的费用比较

| IVIG 费用类别 | A 组 | B 组 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------|---------------------|--------------------|------------|----------------------|
| 总费用/元 | 5 656.76 ± 1 867.33 | 5 195.05 ± 1 529.9 | 1.937 | 0.0541 |
| 每 kg 体质量费用/元 | 470.07 ± 76.37 | 390.03 ± 34.95 | 58.12 | <0.001 ¹⁾ |

注:与 A 组比较,¹⁾ $P < 0.001$ 。

2.9 不良事件

A 组有 16 例患者在输注 IVIG 过程中暂停输液,其中 14 例是因为高热,2 例是因为皮疹;B 组有 17 例患者在输注 IVIG 过程中暂停输液,其中 15 例是因为

高热,2 例是因为皮疹。部分患者治疗后发生了冠状动脉扩张,A 组有 20 例(19.0%),B 组有 13 例(12.9%)。治疗后 A 组有 9 例出现肝损伤,B 组有 8 例出现肝损伤。2 组之间均没有显著性差异,见表 8。

表8 IVIG 治疗川崎病的不良事件

| 不良事件类别 | A 组 | B 组 | χ^2 值 | P 值 |
|----------|-----|-----|------------|-------|
| 输液反应(发热) | 14 | 15 | 0.098 | 0.754 |
| 输液反应(皮疹) | 2 | 2 | 0.002 | 0.969 |
| 冠状动脉扩张 | 20 | 13 | 1.460 | 0.227 |
| 肝功能损伤 | 9 | 8 | 0.029 | 0.865 |

3 讨论

大剂量 IVIG 和阿司匹林是川崎病的一线治疗药物,及时使用可以改善炎症,防止冠脉扩张,对于患者的预后具有重要作用^[7]。在本回顾性研究当中,相比于制剂 A,制剂 B 可以使患者的体温更快地降至正常,患者住院时间显著缩短,治疗后白细胞计数显著降低。

川崎病是一种发热性的急性小儿血管炎,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)在炎症期间充当细胞迁移的潜在启动剂,WBC 计数降低可能反映 GM-CSF 表达水平较低,IVIG 治疗后 WBC 计数降低则表明患儿治疗效果良好^[8-9]。长时间发热是川崎病发生冠状动脉病变的危险因素^[10],体温变化趋势可能预示着川崎病对 IVIG 的应答水平^[11],因此,消除炎症,使体温尽早降至正常水平,对患者的预后可能具有重要的意义。本研究对患者资料进行了详细的分析,结果发现,2 种制剂在临床表现的消退时间上没有显著差异,但是制剂 B 比制剂 A 可以更快地降低川崎病患者的体温,并在一定程度上减少了后期冠状动脉扩张的发生概率(A 组 19.0%, B 组 12.9%)。这可能与制剂 B 更快地使白细胞计数下降有关^[12]。

一项多中心研究表明^[13],儿童川崎病住院患者的平均住院天数为 5~7 d,住院过程中的药品费用约占住院总费用的一半左右,而药品费用的 80%~90% 为 IVIG 的药品费用,约为 5 049~6 300 元。本课题组的分析结果与该研究基本一致,在此范围内,制剂 B 比制剂 A 显著缩短了患者的住院天数,并且制剂 B 的单药费用比制剂 A 有所降低,这两方面均大大减少了患者的住院费用,减轻了家庭和社会负担。

根据以往研究^[5-6],不同的制剂工艺可能会影响 IVIG 的治疗效果。国家药品监督管理局药品审评中心的一项综述分析显示^[14],为提高产量,部分企业会对生产工艺进行改进,而在工艺改进或规模扩大的过程中,产品有可能会发生非预期变化^[15-16]。有报道称用于病毒灭活的低 pH 值灭活工艺,能够在一定程度降低 IVIG 产品的凝血因子活性,因此改

变低 pH 值灭活工艺可能不仅影响产品的病毒安全性,还可能造成变更后产品凝血因子活性的非预期改变^[17]。生产工艺除了会影响凝血因子,还会影响 IgG 亚型分布、IgA、IgM 以及其他杂质的含量,从而对治疗效果带来一定的影响。为了获取更好的疗效,企业对于 IVIG 生产工艺的探索仍在进行,传统的乙醇分馏至少基于 3 个沉淀步骤,步骤多,耗时长,对 IVIG 疗效影响的因素多。而目前尚在研究中的层析法,可使 IgG 浓度高达 10%,患者的输注时间更短,同时生产工艺可控,杂质含量低,不良事件发生少,为临床应用提供了更好的前景^[18]。

为评价不同 IVIG 制剂的临床有效性和安全性,Guo 等^[6]分别对不同 IVIG 制剂开展了不良反应影响因素(IgA 残留量、促凝血物质残留)、病毒残留风险及 Fc 段生物学活性等 3 个方面的探索性研究。结果发现,所有制剂中均无病毒残留,IgA 含量与 FXIa 活性差异较大,与 IVIG 的临床疗效密切相关的 Fc 段生物学活性,在 59 批制剂样品中呈现了 78%~319% 的差异。Fc 段是 IgG 与效应分子、细胞相互作用的部分,具有激活补系统等生物学作用。这也可能是导致本研究中制剂 A 与制剂 B 临床疗效存在差异的重要原因。

同时,制剂 B 规格较大,可以减少患者输液时的换瓶次数,从而减少输液微粒和输液风险^[19-21]。静脉输液中的微粒污染除了来源于药物和输液装置本身,还可能来自穿刺胶塞和室内环境^[22],病房空气污染是不溶性微粒污染的重要原因。因此,对于大规格的制剂 B 可以减少来自反复穿刺胶塞和室内环境引入的微粒污染,从而减少输液微粒可能带来的风险。另外,输液时往往存在一定的输液残留,在 Chen^[23]的研究中发现,不同的更换输液瓶法可导致输液残留量的显著性差异。而在一项输液护理研究中,发现输液残留竟然高达 15 mL 以上^[24]。因此,减少换瓶次数,除了可以减少输液风险,还能减少药物损耗,保证足量用药,提高临床疗效。

虽然本研究从多角度对 2 种制剂的临床作用差异进行了分析,但还存在一定的局限性。首先,由于制剂 B 产品说明书制剂工艺的缺失,使得这些差异的具体机制研究无法进一步展开。其次,由于各种原因本研究仅回顾分析了 3 年间的病历数据,研究期限相对较短。此外,本研究为回顾性研究,本研究的发现还需要后续更高质量的临床随机对照研究进行进一步的验证。

综上所述,与制剂 A 相比,制剂 B 在川崎病的急性期能够使患者的体温更快地降至正常水平,缩短住院时间,而不良事件并未增加。这提示临床需要注意,不同的 IVIG 制剂在儿童川崎病的治疗中可能存在疗效的差异。这种差异可能与 Fc 段生物学活性或制剂工艺和规格等因素有关,还需进一步研究。

REFERENCES

- [1] JINDAL A K, PILANIA R K, PRITHVI A, *et al.* Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15 (10): 1089-1104.
- [2] The Subspecialty Group of Cardiology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. The expert consensus on diagnosis and acute-phase treatment of Kawasaki disease [J]. *Chin J Pediatr* (中华儿科杂志), 2022, 60(1): 6-13.
- [3] *Ch. P*(2020) Vol III(中国药典 2020 年版,三部)[S]. 2020: 269.
- [4] MAHADEVIA P J. The pocketbook: pharmacoeconomic issues related to intravenous immunoglobulin therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(11): 94-100.
- [5] SUZUKI T, MICHIHATA N, ASO S, *et al.* Sodium-containing versus sodium-trace preparations of IVIG for children with Kawasaki disease in the acute phase [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(11): 3279-3286.
- [6] GUO J H, WANG W X, JIANG H, *et al.* Quality evaluation of human immunoglobulin for intravenous injection [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2021, 56(21):1749-1754.
- [7] SHULMAN S T, ROWLEY A H. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(8): 475-482.
- [8] MUTO T, MASUDA Y, NUMOTO S, *et al.* White blood cell and neutrophil counts and response to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease [J]. *Glob Pediatr Health*, 2019, 6. DOI: 10.1177/2333794x19884826.
- [9] KÖHLER A, DE FILIPPO K, HASENBERG M, *et al.* G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands [J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4349-4357.
- [10] JAGGI P, WANG W, DVORCHIK I, *et al.* Patterns of fever in children after primary treatment for Kawasaki disease [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(12): 1315-1318.
- [11] DOWNIE M L, MANLHIOT C, LATINO G A, *et al.* Variability in response to intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2016, 179: 124-130. DOI: 10.1016/j. jped. 2016. 08. 060.
- [12] YANG L, HU J W, WANG K D, *et al.* Clinical analysis of intravenous immunoglobulin in the patients with Kawasaki disease [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2010, 45(21): 1671-1673.
- [13] ZENG N, XU J, LUO Z H, *et al.* A drug clinical comprehensive evaluation for treatment of children Kawasaki disease. multicenter cost estimation of children Kawasaki disease inpatient [J]. *Chin J Drug Eval* (中国药物评价), 2021, 38(3): 191-195.
- [14] QIU X, LUO J H. Development and evaluation of production technology and quality control of intravenous human immunoglobulin [J]. *Chin J Biol* (中国生物制品学杂志), 2020, 33(11): 1336-1339.
- [15] ZHANG Z, ZHENG J T, LUO Y Y. Effects of different virus inactivation processes on the quality and yield of immunoglobulin for intravenous injection [J]. *Chin J Blood Transfus* (中国输血杂志), 2006, 19(5): 377-378.
- [16] LIU Y F, ZHANG J T, LI G J, *et al.* Comparative study on the quality of human immunoglobulin for intravenous injection prepared by different processes [J]. *Int J Biol* (国际生物制品学杂志), 2019, 42(3): 129-133.
- [17] OUYANG P, XIA Y K, LI W, *et al.* The impact of the manufacturing methods of human intravenous immunoglobulins on the residue level of activated coagulation factor XI [J]. *Chin J Blood Transfus* (中国输血杂志), 2018, 31(2): 162-165.
- [18] BJÖRKANDER J, NIKOSKELAINEN J, LEIBL H, *et al.* Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia [J]. *Vox Sang*, 2006, 90(4): 286-293.
- [19] HOFF R, VERVISCH K, DE COEN K, *et al.* Continuous infusion vs. intermittent flushing of peripheral cannulas in neonates using a needleless connector: a prospective cohort study [J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(4): 464-469.
- [20] DOESSEGGER L, MAHLER H C, SZCZESNY P, *et al.* The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(8): 2635-2644.
- [21] LU Y J, TANG Y J, LEI L F. Research progress on the application of needle-free closed infusion joint in critically ill patients [J]. *Health Lit* (保健文汇), 2021, 22(9): 252-253.
- [22] QIN X L, SHANG Y E, XU J N, *et al.* Study on reducing pollution of transfusion particles in clinical therapy [J]. *Chin J Pract Nurs* (中国实用护理杂志), 2007, 23(31):4-6.
- [23] CHEN J M. The effect of two kinds of replacement transfusion bottle method for neonatal transfusion residual [J]. *Nurs Pract Res* (护理实践与研究), 2012, 9(14): 30-31.
- [24] HU L. Application of clinical nursing path in pediatric transfusion nursing [J]. *China Mod Med* (中国当代医药), 2021, 28(19), 264-266.

(收稿日期:2023-11-16)