

Review the Role of Corticosteroids and Aspirin in the Treatment of Acute Kawasaki Disease

Jianying Feng, Fuyong Jiao, Yong Yang, Fan Wang

Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi
Email: 2584506783@qq.com

Received: Jul. 1st, 2020; accepted: Jul. 15th, 2020; published: Jul. 22nd, 2020

Abstract

There is no significant difference between oral high-dose aspirin (ASP) (80 - 100 mg/kg·d) and low-dose ASP (3 - 5 mg/kg·d) in improving coronary prognosis in the acute phase of Kawasaki disease (KD). Corticosteroids are suitable for KD children with poor prognosis of coronary artery injury and intravenous gamma globulin (IVIG) resistance. Corticosteroids are effective and well tolerated in both early treatment of high-risk children and salvage treatment after failure of intravenous IVIG.

Keywords

Kawasaki Disease, Corticosteroids, Aspirin

重新审视类固醇类药物和阿司匹林在急性川崎病治疗中的作用

冯建英, 焦富勇, 杨勇, 王繁

陕西省人民医院儿童病院, 陕西 西安
Email: 2584506783@qq.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月15日; 发布日期: 2020年7月22日

摘要

目前认为, 口服大剂量阿司匹林(ASP) (80~100 mg/kg·d)与小剂量ASP (3~5 mg/kg·d)在改善川崎病

(Kawasaki disease, KD)急性期冠状动脉预后方面,并没有明显的差异。类固醇类药物适用于冠状动脉损伤预后不良和使用静脉丙种球蛋白(IVIG)治疗的耐药KD患儿,无论是在高危患儿的早期治疗,还是静脉注射IVIG失败后的抢救治疗,类固醇类药物均是有效的,并且耐受性良好。

关键词

川崎病, 类固醇类药物, 阿司匹林

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种好发于5岁以内儿童的急性、自限性全身性血管炎,发病率呈逐年上升趋势[1]。由日本医生 TOMISAKU 于 1967 年首次报道,其特征为广泛的中、小血管炎症,以心血管系统损害最为严重,其中尤以冠状动脉瘤和冠状动脉狭窄最为严重,可导致缺血性心脏病、心肌梗死和猝死,已取代了风湿热成为我国小儿后天性心脏病的主要病因之一[2]。目前 KD 的发病机制尚未完全清楚,多数学者认为 KD 可能是由不良环境触发带有敏感基因儿童的免疫失调反应[3]。半个世纪以来, KD 在流行病学、预防、诊断、治疗方面均有许多新的进展,近年来美国心脏协会[4],为临床医生更好的治疗 KD 提供了积极的诊疗建议,急性期应用大剂量静脉丙种球蛋白(intravenous gamma globulin, IVIG) (2 g/kg)预防 KD 冠状动脉病变的方法得到一致认可。但类固醇类药物和阿司匹林(aspirin, ASP)在 KD 的急性管理中的应用及作用仍有争议,本文就目前 KD 治疗过程中类固醇类药物和 ASP 的应用进展进行综述。

2. 阿司匹林在川崎病中的应用

ASP 是一种通过抑制环氧酶来发挥药理作用的非甾体类药物,具有退热、抗炎、抗血小板聚集的作用,在治疗机体小血管炎方面具有十分重要的地位[5],是最早用于治疗 KD 急性期患者的药物之一,作为 KD 标准治疗的一部分,目前已被广大学者所接受[6]。由于单独使用 ASP 不能抑制 KD 急性期冠脉病变的发生,因此在 KD 急性期治疗时常与 IVIG 联合使用。尽管 ASP 是 IVIG 被确定为标准疗法之前治疗 KD 最广泛使用的抗炎疗法,然而,在后 IVIG 时代,对于 KD 急性期的 ASP 最佳剂量及其是否有预防冠状动脉瘤的作用,已经有了较大的争议,其在 KD 急性期的应用剂量值得进一步探讨。

Terai [7]的一项研究发现,单独应用 ASP 治疗 KD, ASP 的使用剂量对冠状动脉病变的发生率没有显著影响,但高剂量 ASP 治疗可明显缩短 KD 的发热时间。Dhanrajani [8]分别在 1995 年和 1997 年通过询证医学的方法论证后认为 KD 患儿冠状动脉病变的发生率与 ASP 的应用剂量没有统计学意义。Paul [9]的一项随机的双盲、双交叉调查研究后认为,急性期使用小剂量 ASP 在 KD 患儿的住院时间及冠脉瘤的发生率上与大剂量 ASP 一样,因此他们认为小剂量 ASP 治疗急性 KD 已经足够。在加拿大的一项共纳入 5 个机构 1213 例 KD 患儿的 multicenter、回顾性非随机的序列研究中,所有病例均在初次发烧 10 天以内均接受 ASP 和 IVIG 治疗,其中 2 个机构 365 名患儿常规使用低剂量 ASP (3~5 mg/kg·d), 3 个机构 848 名患儿使用高剂量 ASP (80~100 mg/kg·d)治疗,并根据 ASP 的剂量评估了冠状动脉异常的风险差异,结果同样显示 ASP 使用剂量与冠状动脉异常的风险没有显著差异[10]。Durongpisi [11]等学者对不同剂量的 ASP

和 IVIG 治疗的效果进行非随机研究表明,高剂量 ASP 在预防冠状动脉瘤发生方面并没有明显优势。Furusho [12]在 1991 年随机地对 102 个孩子单独接受 IVIG (200 mg/kg·d, 共 5 d)或 IVIG 与 ASP (30~50 mg/kg·d, 直到退热)治疗,结果显示,添加 ASP 对 IVIG 治疗冠状动脉瘤并没有明显的帮助。Terai 等[7]回顾了美国和日本多中心的随机对照试验,比较不同剂量的 IVIG 与 ASP 对 KD 的冠状动脉瘤发生率的影响,结果发现,冠状动脉瘤的发病率与 IVIG 的总剂量成反比关系,但与 ASP 剂量无关。

综合这些研究表明,ASP 在降低冠状动脉瘤的方面作用有限,但由于 KD 主要病理改变是血管炎性反应,而冠状动脉血栓是 KD 患儿猝死的直接原因[13]。因此,具有抗炎、抗血小板聚集的 ASP 被作为 KD 的常规治疗,但在缺乏大样本数据支持的情况下,其治疗的最佳剂量仍然存在争议。但目前已有足够的证据表明,更高剂量的 ASP 在抑制炎症方面并没有明显的优势,不仅可能增加不良反应的风险,而且会使冠状动脉病变预后不佳。这表明抗血小板剂量 ASP (3~5 mg/kg·d)可能是最合理的,最“无伤害”的方法,但还有待更多的证据来确认。

2.1. 阿司匹林在川崎病中的治疗原理

ASP 是一种非甾体环氧化酶抑制剂抗炎药物,具有解热、抗炎、抗血小板凝聚的作用,其作用主要是通过抑制血小板环氧化酶的活性,减少前列腺素和血栓素的形成。而 KD 表现为高热并广泛的全身血管炎症表现,急性期血小板升高,血液处于高凝状态,凝血酶水平下降,纤溶系统受抑制,故 ASP 对 KD 治疗是有效的,并已成为 KD 基础治疗的首选药物,但由于 ASP 本身无抗冠状动脉病变的作用,故需与 IVIG 联合使用。

2.2. 阿司匹林在川崎病中的治疗方案

ASP 已经在 KD 中使用了几十年,较低剂量的 ASP 可以抑制血小板的活性,具有抗凝作用,高剂量的 ASP 却可通过抑制环氧化酶的生成,具有抗炎作用,但却促进高凝状态,药理作用属于浓度依赖型。根据最近的美国心脏协会指南[4],中等剂量(30~50 mg/kg·d)和高剂量(80~100 mg/kg·d)ASP 建议在 KD 的急性期使用。日本循环协会[14]推荐 30~50 mg/kg·d 的 ASP 在发热阶段使用。国内[15] ASP 常用剂量为 30~50 mg/kg·d,分 3~4 次口服,连服 14 天,如超声心动提示冠状动脉正常或可疑时 ASP 改为 3~5 mg/kg·d,共 2~3 月。ASP 减量后根据病情需要决定使用时间:① 无冠状动脉异常或急性期冠状动脉仅呈现一过性扩张者,6~8 周后可停用;② 并发小到中等冠状动脉瘤者,应口服小剂量,直到冠状动脉瘤消失;③ 若并发一个或多个巨大冠状动脉瘤,或者多个小到中等冠状动脉瘤但无冠状动脉闭塞者,应长期服用小剂量 ASP 并联合华法林抗凝治疗;④ 并发冠状动脉分支闭塞者,除长期服用小剂量 ASP 联合华法林外,另加服用钙通道阻滞剂,减少心肌耗氧。

2.3. 阿司匹林的副作用

由于该品对胃黏膜直接刺激可引起胃肠道等反应,较常见的有恶心、呕吐、上腹部不适或疼痛;较罕见的有① 胃肠道出血或溃疡,表现为血性或柏油样便,胃部剧痛或呕吐血性或咖啡样物质。② 支气管痉挛性过敏反应,表现为呼吸急促,呼吸困难。③ 皮肤过敏反应。④ 肝肾功能损害,与剂量大小有关。

3. 类固醇类药物在川崎病中的应用

3.1. 类固醇类药物应用的回顾性研究

类固醇类药物具有众所周知的、无可争议的抗血管炎特性。大多数早期类固醇类药物在 KD 治疗中的应用报告来源于小样本、非随机和回顾性研究。早在 1979 年, Kato 等[14]研究发现,在 KD 急性期使

用类固醇类药物会导致出现了更高频率(64.7%)的冠状动脉瘤。但有学者认为该研究中使用类固醇类药物的患儿病情相对较重,研究本身存在选择上的偏倚[16]。在1993年,Sundel等[17]报道了13例IVIG无反应并二次使用了IVIG的KD患者,其中的两名患者通过使用甲基泼尼松龙(30 mg/kg·d)发热得以控制。在1999年,Simic等人[18]对299例KD患者的四种治疗方案进行回顾性评论,发现包括甲基泼尼松龙在内的所有治疗方案中均明显减少了发热和冠状动脉瘤的发病率。所有这些早期的非随机研究提示,无论是在最初的治疗中还是在IVIG治疗失败中,使用类固醇类药物均是有益的,让KD患者接受类固醇类药物治疗是这一回顾性研究的重要结论。

3.2. 类固醇类药物应用的随机对照试验

类固醇类药物治疗KD为主疗法的第一次前瞻性随机对照试验是在2003年的波士顿进行的,25名KD患者被随机分配为接受2 g/kg IVIG与80~100 mg/kg·d ASP的治疗或加用附加量(30 mg/kg)的甲基泼尼松龙,结果显示,类固醇类药物组患者无严重不良反应,发热及住院时间缩短,C反应蛋白水平降低显著,但6周时两组冠状动脉尺寸改善的程度并无显著差异,但由于研究病例量的不足导致这项研究的统计能力有限[19]。2006年进行了一项更大的前瞻性随机对照试验,对接受IVIG和IVIG联合甲基泼尼松龙治疗方法的冠状动脉瘤患者进行比较,结果显示,类固醇类药物能有效的减少冠状动脉瘤的发病率,缩短发热时间和C反应蛋白的恢复时间,且类固醇类药物相关不良反应轻微,是改善临床症状和免疫炎症的有力措施[20]。所有这些随机研究提示,在KD中,无论是在高危患儿的早期治疗,还是静脉注射IVIG失败后的抢救治疗,类固醇类药物均是有效的,并且耐受性良好。

3.3. 类固醇类药物的早期强化治疗

最近,应用类固醇类药物改善KD冠状动脉结局的证据来自于Kobayashi [21]的一项RAISE研究,该报道涉及到74个日本医学中心共248名KD患儿,其中125个患者除基础治疗(IVIG和ASP)外,还接受了类固醇类药物治疗,甲基泼尼松龙2 mg/kg·d静脉注射5天或直到退热,然后改为口服至C反应蛋白正常后延续15天,另外123名患者只接受了基础治疗,由于中期分析显示两组冠状动脉瘤发生率有统计学差异,导致研究过早终止,在这次试验中,类固醇类药物组冠状动脉瘤发生率显著降低(OR 0.20, $p < 0.0001$),虽然本次实验使用了比以前治疗剂量更高的甲基泼尼松龙,但两组严重不良事件发生率及冠状动脉的损害程度并无显著差异。这项研究提示,对于那些具有冠状动脉损害高危因素的KD患者早期使类固醇类药物是有益的。在另一项涉及2746名KD患者的荟萃分析结果显示[22],在接受类固醇类药物或IVIG的人群中,冠状动脉瘤的发病率显著降低,且IVIG辅助类固醇类药物的早期强化治疗比IVIG治疗失败后类固醇类药物的抢救治疗会使患者获得了更大的益处,即患者发热消退时间及病程显著缩短(均 $P < 0.001$),且皮质类固醇组和IVIG组之间的不良事件发生率并没有显著差异,因此作者认为,类固醇类药物最有可能发挥有益的作用时机,不是在IVIG治疗失败后,而是在诊断KD早期。最近Wardle [23]等人回顾得出结论,在KD的急性期使用类固醇类药物可以降低冠状动脉瘤的发病率,缩短发热和C反应蛋白正常的时间及患儿住院期限。Chen [24]等人对来自日本和北美洲的九项临床研究进行了荟萃分析结果也同样表明早期类固醇类药物的使用具有很好的疗效,但因为个别研究中使用的方案有较大的变异性,所以无法获得类固醇类物理理想的使用剂量。尽管如此,从上述研究数据中可以清楚地看出,在急性期短期到中期的类固醇类药物治疗方案是安全有效的,但理想的剂量和时间表仍有待确立。

4. 结论

目前在KD急性期ASP的最佳使用剂量仍不明确,研究数据并不支持中等或大剂量ASP在降低冠状

动脉损害发生的风险或减少炎症的临床表现方面具有治疗优势,低剂量 ASP 在整个 KD 的治疗过程中可能是最安全的选择。在 KD 治疗中,特别是那些存在高风险因素并且临床疗效不佳的患者,类固醇类药物可有效的控制临床症状,降低冠状动脉瘤发生率并且耐受性良好。

5. 展望

目前, KD 诊治取得了显著进展, KD 的预后也得到显著改善,但是早期阿司匹林使用剂量及是否常规使用类固醇类药物治疗尚存争议,仍需临床医生在临床治疗中不断探索、总结以及进行多中心、随机、双盲、大样本的前瞻性研究, KD 的诊治研究以及长期随访与管理仍然任重道远。相信随着对 KD 发病机制认识的深入, KD 的临床防治将变得更加有效,这必将对全面提高我国 KD 诊治水平、改善儿童 KD 的预后起到积极作用。

参考文献

- [1] Chen, J.J., Ma, X.J., Liu, F., *et al.* (2016) Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2008 through 2012. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **35**, 7-12. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000914>
- [2] Singh, S., Vignesh, P. and Burgner, D. (2015) The Epidemiology of Kawasaki Disease: A Global Update. *Archives of Disease in Childhood*, **100**, 1084-1088. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307536>
- [3] Holman, R.C., Christensen, K.Y., Belay, E.D., *et al.* (2010) Racial/Ethnic Differences in the Incidence of Kawasaki Syndrome among Children in Hawaii. *Hawaii Medical Journal*, **69**, 194-197.
- [4] McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., *et al.* (2017) Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation Journal*, **135**, e927-e999.
- [5] Singh, S., Sharma, A. and Jiao, F.Y. (2016) Kawasaki Disease: Issues in Diagnosis and Treatment: A Developing Country Perspective. *Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 140-145. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1890-4>
- [6] Michihata, N., Matsui, H., Fushimi, K., *et al.* (2015) Guideline-Concordant Treatment of Kawasaki Disease with Immunoglobulin and Aspirin and the Incidence of Coronary Artery Aneurysm. *Clinical Pediatrics*, **54**, 1076-1080. <https://doi.org/10.1177/0009922814566932>
- [7] Terai, M. and Shulman, S.T. (1997) Prevalence of Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease Is Highly Dependent on Gamma Globulin Dose But Independent of Salicylate Dose. *Journal of Pediatrics*, **131**, 888-893. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70038-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70038-6)
- [8] Dhanrajani, A. and Yeung, R.S.M. (2017) Revisiting the Role of Steroids and Aspirin in the Management of Acute Kawasaki Disease. *Current Opinion in Rheumatology*, **29**, 547-552. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000425>
- [9] Gurbel, P.A., Bliden, K.P., DiChiara, J., *et al.* (2007) Evaluation of Dose-Related Effects of Aspirin on Platelet Function: Results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. *Circulation*, **115**, 3156-3164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675587>
- [10] Dallaire, F., Fortier-Morissette, Z., Blais, S., *et al.* (2017) Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **139**, e20170098. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0098>
- [11] Durongpisitkul, K., Gururaj, V.J., Park, J.M., *et al.* (1995) The Prevention of Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis on the Efficacy of Aspirin and Immunoglobulin Treatment. *Pediatrics*, **96**, 1057-1061.
- [12] Furusho, K., Kamiya, T., Nakano, H., *et al.* (1992) Intravenous γ -Globulin for Kawasaki Disease. *Acta Paediatrica Japonica, Overseas Edition*, **33**, 799-804. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1991.tb02611.x>
- [13] Kato, H., Koike, S. and Yokoyama, T. (1979) Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement. *Pediatrics*, **63**, 175-179.
- [14] JCS Joint Working Group (2010) Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008)-Digest Version. *Circulation Journal*, **74**, 1989-2020. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-74-0903>
- [15] 张胜, 梁雪. 川崎病治疗研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(8): 584-588.
- [16] Eleftheriou, D., Levin, A.M., Shingadia, D., *et al.* (1988) Management of Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **113**, 1116-1117. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80596-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80596-1)
- [17] Sundel, R.P., Burns, J.C., Baker, A., *et al.* (1993) Gamma Globulin Re-Treatment in Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics*, **123**, 657-659. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80972-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80972-2)

-
- [18] Simic, M. (1999) Corticosteroids in the Treatment of the Acute Phase of Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics*, **135**, 465-469. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70169-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70169-1)
- [19] Sundel, R.P., Baker, A.L., Fulton, D.R., *et al.* (2003) Corticosteroids in the Initial Treatment of Kawasaki Disease: Report of a Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics*, **142**, 611-616. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.191>
- [20] Inoue, Y., Okada, Y., Shinohara, M., *et al.* (2006) A Multicenter Prospective Randomized Trial of Corticosteroids in Primary Therapy for Kawasaki Disease: Clinical Course and Coronary Artery Outcome. *Journal of Pediatrics*, **149**, 336-341. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.025>
- [21] Kobayashi, T., Saji, T., Otani, T., *et al.* (2012) Efficacy of Immunoglobulin plus Prednisolone for Prevention of Coronary Artery Abnormalities in Severe Kawasaki Disease (RAISE Study): A Randomized, Open-Label, Blinded-Endpoints Trial. *The Lancet*, **379**, 1613-1620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61930-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61930-2)
- [22] Chen, S., Dong, Y. and Marcio, G.K. (2016) Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **170**, 1156-1163. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2055>
- [23] Wardle, A.J., Kiddy, H.C., Seager, M.J., *et al.* (2014) Corticosteroids for the Treatment of Kawasaki Disease in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, CD011188. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188>
- [24] Chen, S., Dong, Y., Yin, Y., *et al.* (2013) Intravenous Immunoglobulin plus Corticosteroid to Prevent Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Heart*, **99**, 76-82. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302126>