

# 川崎病的临床进展

王嘉乐<sup>1</sup>, 郭伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院全科医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

川崎病是一种五岁以下患儿多发的以发热为主要临床表现的血管炎性疾病, 是儿童获得性心脏病的主要病因。因为发热、皮疹临床表现等不仅见于川崎病, 还可见于一些感染性疾病, 所以在发病初期, 患儿家长通常使用抗生素来作为对抗发热症状的治疗, 在症状得不到控制的时候才前往就医, 此时川崎病急性期出现的许多临床表现(如: 皮疹、淋巴结炎等)已经消退。现在临床中对于KD的诊断主要借助临床表现, 因此可能会导致延误诊断及错失最佳治疗时机, 增加冠脉损伤的风险。该文主要综述了川崎病的病因, 发病机制及诊疗的进展。

## 关键词

川崎病, 冠脉损伤

# Clinical Progress of Kawasaki Disease

Jiale Wang<sup>1</sup>, Wei Guo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Graduate, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of General Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Kawasaki disease is a vasculitis disease that is more commonly manifested by fever as the main clinical manifestations of children under five years old. It is the main cause of children to obtain sexually transmitted heart disease. Because the clinical manifestations of fever and rash are not only seen in Kawasaki disease, but also in some infectious diseases. Therefore, in the early days of onset, parents of children usually use antibiotics as a treatment of fever symptoms. When the symptoms are not controlled, they will go to the medical treatment. At this time, many clinical ma-

\*通讯作者。

文章引用: 王嘉乐, 郭伟. 川崎病的临床进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10281-10290.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361439

manifestations of Kawasaki's acute stage (such as rash, lymphitis, etc.) have been retired. The diagnosis of KD mainly uses clinical manifestations, so it may lead to delay diagnosis and missing the best treatment time and increase the risk of coronary pulse injury. This article mainly summarizes the etiology, pathogenesis and diagnosis and treatment of Kawasaki disease.

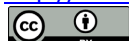
## Keywords

Kawasaki Disease, Coronary Artery Lesions

Copyright © 2023 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. 川崎病概述

KD 是一种影响幼儿的急性多系统血管炎[1], 川崎富作先生发现了 KD 后, 其是否涉及心脏损害一直存在争议。20 世纪 70 年代 Takajiro Yamamoto 博士(时任日本东京圣卢克医院儿科主任)所接诊的一位 KD 临床症状患者出现了充血性心力衰竭的症状。病理学 Noboru Tanaka 博士在对一名此前被诊断为川崎病的儿童进行了尸检发现冠状动脉血栓形成。他对川崎病是一种自限性、无后遗症疾病提出了质疑。经过病例收集, 研究者们认为心脏受累是川崎病的特征。第一个怀疑非致命性 KD 病例涉及心脏的临床医生是东京圣路加医院儿科主任 Takajiro Yamamoto 博士(T. Yamamoto, personal communication, 1998)。他在 20 世纪 50 年代末和 60 年代初一直在独立收集病例。1966 年 12 月, 他的一名患者表现出典型 KD 的临床症状, 并伴有充血性心力衰竭的搏动节律。1968 年, 山本和他的同事发表了一份关于 23 例患者的报告, 其中 11 例(48%)通过心电图检测出异常。这些结果使山本相信心脏受累是该综合征的共同特征。由此 KD 和冠状动脉血管炎之间的联系得到了很好地证实[2]。因此提出了川崎病患儿或导致 CALs 的可能。

## 2. 川崎病的流行病学

川崎病的发生存在地理位置(国家/省份)和季节的差异。一项研究表明, 日本的川崎病发病率从 2008 年的 218.6 人/10 万人上升到 2015 年的 330.2 人/10 万人[3]。目前报告显示日本的 KD 发病率居于全球首位, 韩国和中国台湾其次。不同国家 KD 发病率不同, 且更换生活地区, 其发病率变化不大[4]。在欧美国家, 5 岁以下儿童的 KD 发病率为 5~22/10 万人[5], 其中一些国家(如澳大利亚、欧洲、北美等)目前发病率平稳, 但美国和加拿大发病率最高[6] [7]。日本、韩国报告的发病率是欧美国家的 10 倍以上, 并且在过去的二十年中还在继续增加[8]。在我国, KD 的发病呈上升趋势, 不同地区省份存在一定差异[9]。一项基于 2000~2004 年的问卷调查研究数据显示[2], 在北京, 每 10 万名 5 岁以下儿童的发病率从 40.9 增加到 55.1, 上海也展现了类似的趋势[10]。流行病学研究[11] [12] [13]显示: 1998 年至 2017 年, 上海地区川崎病发病率呈现显著上升趋势。香港的发病率从 1994 年的每 10 万名 5 岁以下儿童中有 26 人上升到 2000 年的每 10 万名儿童中有 39 人, 到 2012 年的每 10 万名儿童中有 74 人。北京市与广东省相比, 相同年间北京发病率明显高于广东省[14]。这些研究证实了川崎病发生的地域差异。不仅如此, 川崎病的发病也与季节有关。在亚洲国家, 日本报道了两个季节高峰, 分别是 1 月份和 7 月份; 韩国也报道了近乎相似的季节高峰。欧洲国家则多见于冬季[7]。我国一项针对 2012~2016 年川崎患儿的研究中发现, 其发病以春夏发病集中, 与我国其他地区发病季节类似[14] [15]。尽管有许多研究给出了川崎病的流行病学趋势, 但其流行病学数据仍然存在一定的局限性, 因为在欠发达国家和发展中国家可能因为条件不足发生数据遗漏。

### 3. KD 的病因

科学研究证明, 川崎病的发生可能与很多原因有关。主要病因是感染、遗传、免疫、环境等因素。KD 的发生可能与多种病原体感染有关, 如病毒、细菌、肺炎支原体等感染, 还有研究显示其发病与轮状病毒、水痘带状疱疹病毒、腺病毒、巨细胞病毒等有关[16]。有报道指出, 新型冠状病毒感染疫情爆发后, 一些重症感染患儿出现了类似不完全川崎病的临床症状[17]。一些研究表示与免疫有关的一些疾病(如: 系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性硬化病等)相关的基因片段在 KD 中被发现, 如: 胱天蛋白酶 3 (Caspase-3, CASP3)、肌醇 1,4,5-三磷酸激酶 c (Inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C, ITPKC)、CD40 Ligand (CD40L)、Fc $\gamma$  receptors-2a (FCGR2a)和 B 细胞淋巴样激酶等[18], 它们可能有着共同的致病通路。一些研究还提出疫苗接种可能引起强烈的免疫反应, 从而触发 KD 发生, 然而目前尚无确切证据表明其相关性。在科罗拉多州 KD 暴发期间的一项匹配病例对照研究中, 37 名患者被诊断为 KD, 但没有证据表明与接种疫苗有关。另外气候、湿度、温度等环境因素也与 KD 发生有关, 如: 低温高湿环境、风沙污染等可以引起川崎病的发生。

### 4. KD 的发病机制及病理生理

KD 的确切机制目前并未完全阐明, 既往被提出的可能机制有: 免疫系统异常激活、炎症反应、血管内皮细胞损伤及调控[19]。

#### 4.1. 免疫系统异常激活

KD 与多种免疫细胞浸润冠状动脉壁有关。通过激活先天性免疫和适应性免疫系统来实现致病。一项川崎病冠脉病变小鼠模型的试验结果提示 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润于损伤的血管壁[20]。冠状动脉损伤性血管病变部位含有大量活化的髓样树突细胞(Marrow-like dendritic cells, MDCs), 这些细胞可能激活 T 细胞[21], 进一步说明 T 细胞在血管炎性中的重要作用。因此, 这些 T 细胞、活化的 MDCs 和巨噬细胞浸润在血管病变部位, 参与两种免疫反应[21] [22] [23]。这些激活的免疫细胞可以显著改变体内免疫系统的功能, 并导致炎症因子的大量释放, 从而引发严重的后果[19]。

ITPKC 是 ITPK 家族的三种同工酶之一, 被激活的 ITPKC 促使肌醇磷酸 3 (Inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)的生成, 从而促进细胞的生长发育。它参与了多种细胞信号传导通路, 在 IP3 被 T 细胞受体刺激后释放, 通过内质网表达的 IP3 受体增加细胞内 Ca<sup>2+</sup>水平, 导致活化 T 细胞核因子(T-type nucleus factors, NFAT)的核转位、IL-2 的产生和 T 细胞活化。ITPKC 通过阻断 IP3 与其受体的相互作用, 负向调节 T 细胞活化。从机制上看, ITPKC 的这一特性可能增强 T 细胞活性, 促进炎症小体活化, 增加 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的产生[24]。因此认为 T 细胞的异常活化是川崎病免疫损伤的首要环节[25]。

此外, 最近有文献记录[26]在 KD 急性期, 血清基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)、CD40L 的浓度升高, 其冠状动脉中的单克隆 IgA 反应、CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润, 以及干扰素信号通路的调控触发了 KD 患儿体内过度免疫反应。MMPs 是一种多种细胞因子调控, 依赖于钙锌离子的内源性水解酶, 分有很多亚型(如 MMP-3, MMP-9 等), 参与血管生成、炎症反应等过程。MMP-9 是血清基质金属蛋白酶的一种, 储存在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。一项来自国内的关于 MMP-9 与 KD 关系的 Meta 分析显示: 在 19 篇文献报道中, 共有 993 例 KD 患儿, 其中包含 354 例 CALs 患儿, 结果表明 KD 并发 CALs 患儿血清 MMP-9 浓度与未合并冠脉损伤组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) [27]。这项结果证实了 MMP-9 与川崎病的相关性: 当 MMP-9 水平升高时, KD 患儿冠状动脉损伤的风险也随之升高。这是因为 MMP-9 可以影响基因转录、酶原激活以及其他相关机制, 从而导致 KD 的发生。

CD40 和 CD40 配体(CD40L)在多种不同细胞中存在。CD40L 是 TNF 家族的成员, 血小板和 T 细胞

被活化后会高表达 CD40L, 诱导下游信号传导, 激活免疫反应。CD40/CD40L 的相互作用参与调节血栓形成、炎症反应等[28]。CD40L/CD40 轴激活 NF- $\kappa$ B 上游的转化生长因子- $\beta$ -激活激酶 1, 通过 CD40 转化生长因子- $\beta$ -激活激酶 1/NF- $\kappa$ B 的信号传导通路激活血小板, 以刺激血小板聚集形成血栓[29]。一项针对检测 CD40L 在川崎病患者中作用的研究使用流式细胞仪测量活化的 CD3+ T 细胞上的 CD40L 表达, 与体温正常的 KD 患儿相比, 发热 KD 患儿的平均 CD40L 表达百分比更高, 差异具有显著统计学意义( $P = 0.00$ , 95% CI: 8.92~20.30) [30]。这项研究结果也反过来证明了 CD40L 在 KD 发病中的作用。

## 4.2. 炎性反应

川崎病可能因为易感患儿感染异常炎症(甲型肝炎、肺结核、布鲁氏菌病、播散性葡萄球菌败血症等)反应所引起[31]。感染激活体内免疫反应和炎症反应的刺激可能导致全身血管损伤, 所以免疫炎症反应是 KD 发生的重要原因。病原体导致损伤细胞释放内源性信号分子, 同时激活抗原递呈细胞介导的适应性免疫反应, 这一系列的过程可能反应了川崎病急性期炎症和免疫反应的存在[32]。

淋巴细胞活化是 KD 血管炎症的关键驱动因素。KD 小鼠血管炎病变的组织病理学研究显示病变部位存在大量 CD8+ T 细胞、CD3+ T 细胞[20]。KD 患者病变部位 CD4+ T 细胞、单核细胞和中性粒细胞的数量增加, 而初始 B 细胞、CD8+ T 细胞和自然杀伤细胞的数量减少。

炎症细胞因子的释放可以导致细胞免疫反应的进一步增强。T 细胞的活化可以促进 B 细胞产生大量的炎性因子, 从而引发炎症反应, 进而导致下游分子的过度表达, 从而引起一系列的机体反应[33]。IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 、 $\eta$  和 TNF- $\alpha$  等都是 KD 中最重要的细胞因子[34]。KD 动脉壁的炎症细胞分泌细胞因子和酶, 导致血管损伤。IL-1 主要作用于冠状动脉内皮细胞, IL-6 通过巨核细胞成熟在 KD 病理生理中起主要作用, 还可能刺激多克隆 B 细胞自身抗体产生的级联反应引起血管炎, 导致急性炎症和抗体介导的内皮损伤[34] [35]。研究表明, 在川崎病早期的冠状动脉中, 有炎性细胞的浸润(如中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞等), 影响冠状动脉内膜(包括内膜和外膜) [32]。由于炎性细胞的影响, 冠状动脉内膜的炎性增生和血管弹性纤维损伤导致血管形成瘢痕和纤维化, 从而可能导致冠状动脉瘤的形成[18]。

## 4.3. 血管内皮损伤及调控

氧化应激(Oxidation stress, OS)参与了多种心血管疾病相关的病理生理反应, 如内皮功能障碍、血管炎症和动脉粥样硬化。在炎症的活跃部位, 炎症细胞、血管内皮细胞(Vascular endothelial cells, VECs)和血管平滑肌细胞可以释放活性氧、酶和化学介质, 这些都有助于 OS 的发生。氧化低密度脂蛋白、磷脂等氧化应激相关分子也参与调节 NF- $\kappa$ B 激活、炎症、血栓形成、血管生成、内皮功能和免疫耐受[36]。

血管内皮损伤在川崎病发病中起到了十分重要的作用。KD 患儿体内被激活的一系列细胞因子和炎症介质中, TNF- $\alpha$  在 KD 发生中起到了重要作用。TNF- $\alpha$  可以损伤血管内细胞、破坏保护屏障, 从而使血管内皮细胞修复功能减弱, 导致对心脏冠状动脉的损害。KD 诱导的炎症因子通过靶向特定受体调节反应通路, 在冠状动脉内皮细胞内积累, 从而引发血管炎[37]。研究表明, 冠状动脉内皮细胞上的趋化因子、粘附分子或其他分子的异质性可能是导致 KD 损伤类型差异的关键因素, 从而影响 KD 患儿的冠状动脉内皮功能。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)属于分泌二聚体糖蛋白生长因子的血小板衍生生长因子超家族, 含有由 8 个规则间隔的半胱氨酸残基组成的半胱氨酸结基序[38], 它能促进血管内皮细胞的生长和发育。其在血管中的主要作用是促进内皮细胞增殖生长及血管形成。VEGF 家族中已知的七个成员: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F 和胎盘生长因子, 它们在生物体内发挥着重要的作用, 为细胞的生长和发育提供了必要的营养物质。在 KD 急性期, VEGF

与具有抑制血管生成作用的内皮抑素(Endostatin, ES)不再维持动态平衡。越来越多国内外学者研究表明, KD 患儿血清 VEGF 的增加可能会导致血管内皮稳态失调[39]。一项针对川崎病的长期血管功能障碍的系统评价和荟萃分析显示, 即使没有冠状动脉异常, 川崎病患者也存在长期内皮功能障碍[40]。因此, KD 的发生和发展, 会刺激冠状动脉血管内皮损伤, 从而应导致心脏动脉损害。

此外, 血管内皮通透性改变也在 KD 血管发病中起着重要作用。其通透性的改变是为了促进炎细胞浸润和炎性因子分泌[41]。这些机制共同导致了 KD 患者的血管内皮损伤和功能障碍。

## 5. KD 所致的冠脉损伤

细胞免疫异常激活、炎症介质释放还有血管内皮因子负向调控, 无论哪种途径的机制通路, 最终都可能引发 KD 的冠脉损伤。CALs 是川崎病最严重的并发症之一, 已经成为儿童后天性心脏病的主要原因, 对他们的健康造成了极大的威胁[42]。KD 引发的 CALs 如果持续存在, 可能会导致血管狭窄、梗死甚至猝死[43]。川崎病急性期的强炎性反应引起血管内皮细胞损伤, 炎症介质的产生促进炎症组织损害。这些炎症反应是冠状动脉内皮损伤的重要原因[44]。

## 6. KD 所致 CALs 的可能危险因素

由于 KD 的病因尚不明确, 且存在严重的冠脉并发症, 因此有越来越多的研究探索导致川崎病冠脉损伤的危险因素。

目前尚未发现对于 CALs 特异性、敏感度较高, 且较有临床意义的危险因素。基于川崎病的特定的好发人群, 大量研究均有显示年龄为川崎病冠脉损伤的独立危险因素。DUAN 等人[45]在一项 986 例川崎病患儿入组的研究中发现男性为 CALs 发生的独立危险因素。另外有研究显示年龄、发热时程等也是川崎病冠脉病变的危险因素。此外, 有研究显示体重指数较高的川崎病患儿发生冠脉病变的可能性更大[46]。同时, 该研究也指出男性、发热时程、IVIG 使用情况为 CALs 发生的独立危险。以上川崎病的冠脉病变的致病危险因素探讨中, 各项研究所得出的结果并不完全统一。

炎症细胞因子的释放在川崎病发病中起着重要作用。炎症介质的释放不仅能进一步刺激免疫反应, 还可以导致冠状动脉血管内皮的损伤。因此, 愈来愈多的研究探索炎症指标在川崎病患儿中的变化情况。一项针对 2014 年 2018 年间收集的 208 例 KD 患儿资料进行分析研究, 结果发现白细胞(WBC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平与冠脉损伤相关( $P < 0.05$ ); 可作为临床预测川崎病 CAL 的参考指标。另有结果显示, 炎症指标 CRP、红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)为影响川崎病患儿并发 CALs 的危险因素[47]。以上研究结果所得结论仍不完全一致。

川崎病冠状动脉损伤的发生可能导致心肌损害, 从而引起心肌酶指标变化。有回顾性分析研究了 KD 患儿心肌酶谱变化是否与冠脉损伤有关, 将其实验组分为 CAL 组和 nCALs 组, 非 KD 患儿为对照组, 通过心肌酶谱检查结果分析显示, 临床治疗前两实验组间 CK-MB 水平变化有显著统计学差异( $P < 0.05$ ), 这表明 KD 患儿的心肌酶谱变化可能与冠状动脉损伤有关。经过治疗, CAL 组 CRP 和 CK-MB 显著改善, 与对照组相比有显著统计学差异( $P < 0.05$ ) [48], 表明川崎病的发生可能会影响心肌酶谱的变化, 从而反映出心肌损害程度, 因此这一实验结果可能成为判断川崎病是否存在心肌损害的重要依据。但是仍然有研究结果显示川崎病患儿心肌的损伤与冠状动脉损伤之间没有显著的关系[49]。

综上所述, 虽然关于川崎病冠脉损伤的可能危险因素的研究很多, 但是尚无十分特异的指标及准确的论断。

## 7. KD 及其 CALs 的诊断

尽管 20 世纪 60 年代川崎病已经被发现, 但其诊断没有完全精确的实验室标准, 它的诊断依然依赖

于其临床表现。最新的《川崎病诊断指南修订版(第六修订版)》[50]列出了其主要临床特征: 1) 发热; 2) 双侧球结膜充血; 3) 嘴唇及口腔变化: 嘴唇发红, 草莓舌, 口腔及咽部黏膜充血; 4) 皮疹; 5) 末梢变化: 手掌、脚掌发红、水肿、脱皮; 6) 颈部淋巴结肿大。与美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)诊断指南[51]相比较, 其发热持续时间不被要求; 而 AHA 指南中发热天数大于 5 天是必要条件。因此目前在临床工作中儿科医生对于川崎病的诊断仍以患儿的临床表现为主要参考, 结合部分实验室指标诊断川崎病。除外其他发热性疾病, 只要超声心动图提示冠脉损伤, 且满足五个或更多体征, 则可以直接诊断完全性 KD (Complete KD, CKD)。在排除其他疾病的前提下, 只要满足“显著临床特征”中的一些特点, 且超声心动图结果显示冠状动脉异常, 或者满足 3~4 个临床特征无冠脉损伤, 伴有其他则可以诊断为不完全 KD (Incomplete KD, IKD)。满足主要临床特征中 3~4 个表现且无冠状动脉扩张, 但有“其他显著临床特征”列表中的某些特征, 可诊断为 IKD。有其他重要临床特征的(如早期肝功能异常、血小板异常, 年龄小于 1 岁、BNP 指标异常等), 以及只有一个主要临床特征的排他性疾病都被诊断为 IKD。

KD 的冠状动脉损害诊断, 《川崎病诊断指南修订版(第六修订版)》也给出了明确的标准(使用 Z 评分评估): 1) 当冠脉内径 Z 值  $\geq 2.5$  SD 单位; 2) 对五岁以下的患儿, 冠脉内径  $\geq 3$  mm; 3) 5 岁以上的患儿, 冠脉内径  $\geq 4$  mm, 满足以上任意标准, 均可诊断为冠状动脉扩张。Z 值评分是一种更加定量的评估, 其余出现冠脉瘤、冠脉阻塞等都可诊断为 KD 的冠状动脉损伤。临床上可以结合血液生化指标(如 CK, CK-MB 等)、冠脉造影等辅助诊断[52]。

## 8. 川崎病及其并发症的治疗

对于川崎病, 我们治疗的目的是尽快控制、消除炎症, 预防冠状动脉损伤。1980 年代已经有研究提出发热 10 天内静脉注射 IVIG, 配合常规治疗可以将冠状动脉瘤的发生率降至 5% [53] [54]。静脉注射用免疫球蛋白(Immunoglobulin for intravenous injection, IVIG)是一种提纯血浆产品, 1981 年, IVIG 首次用于治疗先天性  $\gamma$  球蛋白血症和继发性免疫性血小板减少性紫癜(ITP)患儿。1983 年, Furusho 等人[55]率先在 KD 患儿中使用 IVIG。目前认为, 使用 IVIG 治疗川崎病(KD)对控制炎症至关重要。美国心脏协会 AHA [51] 建议, 最好在症状出现后 10 天内开始单剂量输注 2 g/kg。模拟冠脉动脉损的川崎病小鼠模型实验[28]也证实了 IVIG 能够抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等炎性因子, 从而在达到急性期血管壁炎症的作用。IVIG 的抗炎作用可能通过调节 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)数量来实现[51]。另外, IVIG 中可能含有 Fas 抗体, 抑制 KD 患者外周淋巴细胞的增殖反应, 达到抗炎的目的。总而言之, IVIG 的机制可以归纳为: 中和感染性抗原和病毒, 抑制 TNF- $\alpha$ , 中和病原性自身抗体, 控制炎性细胞形成, 调控 B 细胞和 T 细胞的表达, 从而起到抗炎效果。Muta 等人[56]报道 IVIG 治疗 10 天后有助于减少炎症过程, 但 CALs 的风险仍然很高。另外有一些患儿, 对 IVIG 无应答, 这些 IVIG 无反应的患儿发生 CALs 的风险较 IVIG 敏感患儿增加, 需要应用其他抗炎药物控制炎症, 如使用类固醇激素等[57]。一项 IVIG 联合泼尼松预防川崎病冠脉异常疗效的随机试验也证实了这一观点[58]。

AHA 和美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)推荐阿司匹林和 IVIG 联合治疗急性 KD。阿司匹林联合 IVIG 在 KD 急性期时具有抗炎作用, 在亚急性期时具有抗血小板作用[59]。根据 AHA 指南建议阿司匹林的使用量为 80~100 mg/kg/d, 到亚急性期时改为 3~5 mg/kg/d 服用, 持续 6~8 周, 以达到抗栓作用。如若患儿并发 CALs, 则继续服用该剂量阿司匹林, 直至超声心动图提示动脉病变消失。

糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)是一种神经系统递质, 它经由下丘脑-垂体-肾上腺轴产生的, 可以调控人体心血管系统、免疫系统和代谢等正常生理身体进程[60], 因此可以抗炎、治疗自身免疫系统疾病。GC 抑制炎症反应的机制是由多重细胞信号通路共同作用的。GC 在细胞内有两种主要功能: 基因组调控和非基因组调控。首先, 类固醇受体复合体会移动到细胞核, 与其相应的 DNA 序列结合, 从而调节细胞

内的多种因子, 包括细胞因子和炎性酶, 从而实现细胞内的调节作用, 这是一种较慢的作用机制。GC 介导的跨膜电流、钙动员和磷酸化反应, 可以有效地调节炎症介质的转录, 从而明显降低 KD 患儿体内的炎症水平, 进而有助于减少冠状动脉损伤后遗症的发生。尽管如此, GC 对 KD 的适应证仍然存在争议, AHA 建议只有在 2 次或 2 次以上输注 IVIG 无效时才应考虑使用 GC。Lim 等[61]在一项回顾性研究中研究了地塞米松在 KD 中的使用, 研究人员认为, 联合地塞米松和 IVIG 的临床结果更优, 因为他们能够缩短发热持续时间, 减少第二次 IVIG 用量的需要, 缩短住院时间, 并且心血管预后没有改变。

目前临床上已广泛应用 IVIG 作为川崎病治疗手段。尽管如此, 依然有出现冠状动脉损伤后遗症的可能。KD 所引发的心肌缺血是由于血栓形成和动脉内膜加厚致使进入或排出管腔狭小所致[62], 这些冠状动脉损伤的后遗症可能需要接受药物或者非药物治疗来缓解病情, 以确保患儿的安全和健康。他汀类药物可以抑制 T 细胞活性和增殖、TNF- $\alpha$  的产生和基质金属蛋白酶(MMP)-9 的激活[63], 改善血管内皮功能[64]。川崎病心血管后遗症的诊断和管理(JCS/JSCS 2020)指南建议对于有冠脉损伤的患儿可以经验性使用他汀类药物。有冠脉后遗症的患儿应该及时使用阿司匹林, 通过抑制血栓素 A<sub>2</sub> 来抑制血小板聚集, 口服阿司匹林直至冠状动脉改变消退。还可以应用抗凝药物如华法林、肝素钠进行抗凝治疗。另外, 对于需要的冠脉损伤患儿还可以根据实际损伤情况进行冠脉介入治疗[52]。

基于 KD 冠状动脉后遗症的严重性[65], 因此临床医生面对发烧超过 5 天的儿童, 应该提高警惕。如果不及时治疗, 冠状动脉受损的风险将大大增加[66]。一旦形成冠状动脉瘤, 几乎是不可能逆转的, 在成年后可能出现冠脉缺血、心肌梗死甚至猝死[67]。因此, 对于川崎病的早期诊断和治疗显得尤为重要。

KD 患者长期预后尚不清楚, 而 CAL 患儿可能会在中长期带来严重的临床影响, 目前尚无报道可供参考。因此在临床接诊时, 如有可靠的指标能够预测 KD 患儿的冠脉损伤发生情况, 将可以大幅减少因为冠脉损害而带来的长久危害。

## 参考文献

- [1] Wood, L.E. and Tulloh, R.M. (2009) Kawasaki Disease in Children. *Heart*, **95**, 87-92. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.143669>
- [2] Burns, J.C., Kushner, H.I., Bastian, J.F., Shike, H., Shimizu, C., Matsubara, T. and Turner, C.L. (2000) Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*, **106**, e27. <https://doi.org/10.1542/peds.106.2.e27>
- [3] Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., Kosami, K., Matsubara, Y., Ae, R., Aoyama, Y. and Yanagawa, H. (2010) The Nationwide Epidemiologic Survey of Kawasaki Disease in Japan. *Pediatrics International*, **61**, 397-403.
- [4] 冯亚伟, 干意, 涂丹娜. 川崎病流行病学及分子学研究进展[J]. 中国临床研究, 2022, 35(8): 1159-1163.
- [5] Lin, M.T. and Wu, M.H. (2017) The Global Epidemiology of Kawasaki Disease: Review and Future Perspectives. *Global Cardiology Science and Practice*, **2017**, e201720. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2017.20>
- [6] Saundankar, J., Yim, D., Itotoh, B., et al. (2014) The Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in Australia. *Pediatrics*, **133**, e1009-14. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2936>
- [7] Uehara, R. and Belay, E.D. (2012) Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of Epidemiology*, **22**, 79-85. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110131>
- [8] Rife, E. and Gedalia, A. (2020) Kawasaki Disease: An Update. *Current Rheumatology Reports*, **22**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>
- [9] 杜忠东. 川崎病流行病学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 565-569.
- [10] Holmlund, E., Simell, B., Jaakkola, T., et al. (2007) Serum Antibodies to the Pneumococcal Surface Proteins PhtB and PhtE in Finnish Infants and Adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **26**, 7-9. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000261198.90649.04>
- [11] Ma, X.-J., Yu, C.-Y., Huang, M., Chen, S.-B., Huang, M.-R. and Huang, G.-Y. (2010) Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2003 through 2007. *Chinese Medical Journal*, **123**, 2629-2634.
- [12] 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>

- [13] Xie, L.P., Yan, W.L., Huang, M., *et al.* (2020) Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2013 through 2017. *Journal of Epidemiology*, **30**, 29-35. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190065>
- [14] 张新艳, 杨婷婷, 何婷, 凌家云, 胡秀芬, 温宇, 魏俊, 卢慧玲. 2012 至 2016 年单中心川崎病流行病学及临床特征研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(6): 427-433.
- [15] 王峰, 周彬, 罗欢, 曹琳, 马海燕, 宋洁, 戚小兵, 黎瞳, 伍俊. 珠海市 2003-2012 年川崎病患儿流行病学资料的研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 21(3): 263-266.
- [16] Rigante, D. (2020) Kawasaki Disease as the Immune-Mediated Echo of a Viral Infection. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **12**, e2020039. <https://doi.org/10.4084/mjihid.2020.039>
- [17] Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, **324**, 59-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- [18] Lo, M.S. (2020) A Framework for Understanding Kawasaki Disease Pathogenesis. *Clinical Immunology*, **214**, 108385-109112. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108385>
- [19] 范雪, 徐明国. 川崎病发病机制及治疗研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(5): 339-344.
- [20] Schulte, D.J., Yilmaz, A., Shimada, K., *et al.* (2009) Involvement of Innate and Adaptive Immunity in a Murine Model of Coronary Arteritis Mimicking Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology*, **183**, 11-18. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901395>
- [21] Yilmaz, A., Rowley, A., Schulte, D.J., Doherty, T.M., Schröder, N.W., Fishbein, M.C., Kalelkar, M., Cicha, I., Schubert, K., Daniel, W.G., Garlich, C.D. and Ardit, M. (2007) Activated Myeloid Dendritic Cells Accumulate and Co-Localize with CD3+ T Cells in Coronary Artery Lesions in Patients with Kawasaki Disease. *Experimental and Molecular Pathology*, **83**, 93-103. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2007.01.007>
- [22] Brown, T.J., Crawford, S.E., Cornwall, M.L., Garcia, F., Shulman, S.T. and Rowley, A.H. (2001) CD8 T Lymphocytes and Macrophages Infiltrate Coronary Artery Aneurysms in Acute Kawasaki Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, **184**, 940-943. <https://doi.org/10.1086/323155>
- [23] Noval, R.M. and Ardit, M. (2020) Kawasaki Disease: Pathophysiology and Insights from Mouse Models. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 391-405. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0426-0>
- [24] Alphonse, M.P., Duong, T.T., Shumitsu, C., *et al.* (2016) Inositol-Triphosphate 3-Kinase C Mediates Inflammation Activation and Treatment Response in Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology*, **197**, 3481-3489. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600388>
- [25] 路振, 张玉玲. 小儿川崎病发病机制及临床诊治的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 1982-1987.
- [26] Rowley, A.H. and Shulman, S.T. (2010) Pathogenesis and Management of Kawasaki Disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **8**, 197-203. <https://doi.org/10.1586/eri.09.109>
- [27] 盈竞男, 陈彩霞, 高小清. 基质金属蛋白酶-9 对川崎病冠脉损伤诊断价值的 Meta 分析[J]. 当代医学, 2019, 25(15): 4-7.
- [28] Tang, T., Cheng, X., Truong, B., *et al.* (2021) Molecular Basis and Therapeutic Implications of CD40/CD40L Immune Checkpoint. *Pharmacology & Therapeutics*, **219**, Article ID: 107709. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107709>
- [29] Kojok, K., Akoum, S.E., Mohsen, M., *et al.* (2018) CD40L Priming of Platelets via NF- $\kappa$ B Activation Is CD40- and TAK1-Dependent. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e03677. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009636>
- [30] Jindal, A.K., Rawat, A., Goel, S., *et al.* (2021) Expression of CD40 Ligand on T Cells and Soluble CD40 Ligand in Children with Kawasaki Disease: A Single-Center Preliminary Study from North India. *Journal of Clinical Rheumatology*, **27**, 194-200. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001283>
- [31] Mahajan, A., Yadav, S., Maheshwari, A., *et al.* (2022) Profile of Children with Kawasaki Disease Associated with Tropical Infections. *Indian Journal of Pediatrics*, **89**, 759-764. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03953-9>
- [32] Amarante-Mendes, G.P., Adjemian, S., Branco, L.M., *et al.* (2018) Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02379>
- [33] 胡具雄, 卢一斌, 马效东, 肖辉, 汪伟. 细胞因子在川崎病中的临床意义[J]. 浙江医学, 2020, 42(11): 1135-1137, 1142.
- [34] Bordea, M., Costache, C., Grama, A., *et al.* (2022) Cytokine Cascade in Kawasaki Disease versus Kawasaki-Like Syndrome. *Physiological Research*, **71**, 17-27. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934672>
- [35] Rowley, A.H. (2020) Understanding SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 453-454. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>



- [36] Zhang, D., Liu, L., Yuan, Y., *et al.* (2021) Oxidative Phosphorylation-Mediated E-Selectin Upregulation Is Associated with Endothelia-Monocyte Adhesion in Human Coronary Artery Endothelial Cells Treated with Sera from Patients with Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article No. 18267. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.618267>
- [37] Lim, Y.-C., Garcia-Cardena, G., Allport, J.R., *et al.* (2003) Heterogeneity of Endothelial Cells from Different Organ Sites in T-Cell Subset Recruitment. *The American Journal of Pathology*, **162**, 1591-1601. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64293-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64293-9)
- [38] Hirono, K. and Ichida, F. (2011) Possible New Role of Vascular Endothelial Growth Factor-D during the Acute Phase of Kawasaki Disease. *Circulation Journal*, **75**, 1324-1325. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0408>
- [39] 赵茜, 窦常胜. 川崎病血管内皮损伤的相关研究[J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(1): 146-148.
- [40] Yan, F., Pan, B., Sun, H., Tian, J. and Li, M. (2019) Risk Factors of Coronary Artery Abnormality in Children with Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article No. 374. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00374>
- [41] Wang, Y. and Li, T. (2022) Advances in Understanding Kawasaki Disease-Related Immuno-Inflammatory Response and Vascular Endothelial Dysfunction. *Pediatric Investigation*, **6**, 271-279. <https://doi.org/10.1002/ped4.12341>
- [42] Ae, R., Maddox, R.A., Abrams, J.Y., *et al.* (2021) Kawasaki Disease with Coronary Artery Lesions Detected at Initial Echocardiography. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e019853. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019853>
- [43] Patel, R.M. and Shulman, S.T. (2015) Kawasaki Disease: A Comprehensive Review of Treatment Options. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **40**, 620-625. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12334>
- [44] Pilonia, R.K., Jindal, A.K., Bhattarai, D., Naganur, S.H. and Singh, S. (2020) Cardiovascular Involvement in Kawasaki Disease Is Much More than Mere Coronary Arteritis. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article ID: 526969. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.526969>
- [45] Duan, J.Y., Jiang, H.H. and Lu, M. (2020) Risk Factors for Coronary Artery Lesions in Children with Kawasaki Disease. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **118**, 327-331. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.327>
- [46] Qiu, H., Jia, C., Wang, Z., He, Y., Rong, X., Wu, R., Chu, M. and Shi, H. (2020) Prognosis and Risk Factors of Coronary Artery Lesions before Immunoglobulin Therapy in Children with Kawasaki Disease. *Balkan Medical Journal*, **37**, 324-329. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.56>
- [47] Zheng, Y.-Y., Zhou, Q.-L., Sun, P. and Li, Y. (2018) Evaluation of Predictive Value of Related Risk Factors for Coronary Artery Injury in Kawasaki Disease by ROC Curve. *World Latest Medicine Information (Electronic Version)*, **28**, 9-21.
- [48] 戴炜. 小儿川崎病心肌酶谱变化与冠脉损伤关系分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(29): 4578-4579.
- [49] 牛玲, 安新江, 傅鸣郁, 何秀华, 王庆文. 川崎病相关实验指标观察及心肌酶学变化与冠状动脉损伤的关系[J]. 中国实用医药, 2012, 7(33): 84-85.
- [50] Kobayashi, T., Ayusawa, M., Suzuki, H., *et al.* (2020) Revision of Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease (6th Revised Edition). *Pediatrics International*, **62**, 1135-1138. <https://doi.org/10.1111/ped.14326>
- [51] Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., *et al.* (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, **136**, e137-e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
- [52] Mu, Z.L., Jiao, F.Y. and Xie, K.S. (2021) Interpretation of the JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **23**, 213-220.
- [53] Newburger, J.W., Takahashi, M., Beiser, A.S., *et al.* (1991) A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **324**, 1633-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106063242305>
- [54] Kuo, H.C., Hsu, Y.W., Wu, M.S., *et al.* (2016) Intravenous Immunoglobulin, Pharmacogenomics, and Kawasaki Disease. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **49**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.11.001>
- [55] Furusho, K., Kamiya, T., Nakano, H., Kiyosawa, N., Shinomiya, K., Hayashidera, T., Tamura, T., Hirose, O., Manabe, Y., Yokoyama, T., *et al.* (1984) High-Dose Intravenous Gamma Globulin for Kawasaki Disease. *The Lancet*, **2**, 1055-1058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91504-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91504-6)
- [56] Muta, H., Ishii, M., Yashiro, M., *et al.* (2012) Late Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **129**, e291-e297. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1704>
- [57] Hwang, J.Y., Lee, K.Y., Rhim, J.W., *et al.* (2011) Assessment of Intravenous Immunoglobulin Non-Responders in Kawasaki Disease. *Archives of Disease in Childhood*, **96**, 1088-1090. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.184101>

- 
- [58] 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 Randomised, 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)
- [59] Rowley, A.H. (2015) The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, **29**, 525-537. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.006>
- [60] Ma, Y., Zhang, J. and Fan, R. (2022) Efficacy of Glucocorticoid plus Intravenous Immunoglobulin in Children with Immunoglobulin-Insensitive Kawasaki Disease. *Journal of Healthcare Engineering*, **20**, 901-1259. <https://doi.org/10.1155/2022/9011259>
- [61] Lim, Y.J. and Jung, J.W. (2014) Clinical Outcomes of Initial Dexamethasone Treatment Combined with a Single High Dose of Intravenous Immunoglobulin for Primary Treatment of Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, **55**, 1260-1266. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.5.1260>
- [62] Takahashi, K., Oharaseki, T. and Yokouchi, Y. (2018) Histopathological Aspects of Cardiovascular Lesions in Kawasaki Disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **21**, 31-35. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13207>
- [63] Franco, A., Shimizu, C., Tremoulet, A.H., *et al.* (2010) Memory T-Cells and Characterization of Peripheral T-Cell Clones in Acute Kawasaki Disease. *Autoimmunity*, **43**, 317-324. <https://doi.org/10.3109/08916930903405891>
- [64] Meyer-Ter-Vehn, T., Katzenberger, B., Han, H., *et al.* (2008) Lovastatin Inhibits TGF- $\beta$ -Induced Myofibroblast Trans-differentiation in Human Tenon Fibroblasts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **49**, 3955-3960. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1610>
- [65] Bhagwat, A., Mukhedkar, S., Ekbote, S., *et al.* (2015) Missed Kawasaki Disease in Childhood Presenting as Myocardial Infarction in Adults. *Indian Heart Journal*, **67**, 385-388. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.04.014>
- [66] Newburger, J.W., Takahashi, M. and Burns, J.C. (2016) Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 1738-1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.073>
- [67] Rizk, S.R., El Said, G., Daniels, L.B., *et al.* (2015) Acute Myocardial Ischemia in Adults Secondary to Missed Kawasaki Disease in Childhood. *American Journal of Cardiology*, **115**, 423-427. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.024>