

糖皮质激素在不完全性川崎病中的研究进展

张娟娟¹, 王杰民^{2*}, 简康欣¹

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院儿童病院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月1日; 录用日期: 2024年1月25日; 发布日期: 2024年2月2日

摘要

不完全川崎病(IKD)是一种可导致冠状动脉病变(CAL)并发症的系统性血管炎, 及时诊断和静脉注射免疫球蛋白(IVIG)是改善预后的关键。糖皮质激素由于它的抗炎性, 通常也作为临床治疗的一种方法。

关键词

不完全川崎病, 糖皮质激素, 免疫球蛋白

Research Progress of Glucocorticoids in Incomplete Kawasaki Disease

Juanjuan Zhang¹, Jiemin Wang^{2*}, Kangxin Jian¹

¹Research Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Children, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 1st, 2024; accepted: Jan. 25th, 2024; published: Feb. 2nd, 2024

Abstract

Incomplete Kawasaki disease is a systemic vasculitis that can lead to complications of coronary artery disease (CAL), and timely diagnosis and intravenous immunoglobulin (IVIG) are keys to improving prognosis. Because of its anti-inflammatory properties, glucocorticoids are also commonly used as a method of clinical treatment.

Keywords

Incomplete Kawasaki Disease, Glucocorticoid, Immunoglobulin

*通讯作者。

Copyright © 2024 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. 概述

川崎病(Kawasaki disease, KD)是 1967 年由日本川崎富作医生首次报道,是儿童时期的一种以全身中、小动脉炎性病变为主要病理改变的急性热性发疹性疾病,又称为黏膜皮肤淋巴结综合征(MCLS) [1]。本病呈散发或小流行,四季均可发病,发病年龄以婴幼儿多见,男女发病比例为 1.83:1。约 15%~20%未经治疗的患儿发生冠状动脉损害[2]。

2. 机制

KD 发病可能是基因易感个体由于感染和环境暴露出现的免疫系统异常活化,最终导致全身血管炎症的临床表现综合征。金黄色葡萄球菌、链球菌、支原体、冠状病毒、肠道病毒、EB 病毒或鼻病毒等与 KD 发病有关,但 KD 感染的病原体并无明显特异性[3] [4]。

早期研究推测感染原的特殊成分,如超抗原(热休克蛋白 65, HSP65 等)可不经单核巨噬细胞,直接通过与 T 细胞抗原受体(TCR)V β 片段结合,激活 CD30+T 细胞和 CD40 配体表达。在 T 细胞的诱导下, B 淋巴细胞多克隆活化,凋亡减少,产生大量免疫球蛋白(IgG, IgM, IgA, IgE),同时 T 细胞活化产生大量细胞因子。抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗内皮细胞抗体和细胞因子共同损伤血管内皮细胞,使其表达细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和内皮细胞性白细胞黏附分子-1(ELAM-1)等黏附分子,同时血管内皮生长因子参与,导致血管壁进一步损伤[5]。

ITPKC、CASP3、BLK、CD40 及 FCGR2A 是 KD 的主要易感基因,其中 ITPKC 和 CASP3 中的功能性基因多态性与文献调研 KD 患儿 IVIG 无反应性和冠状动脉损害(CAL)形成的风险相关[6] [7]。免疫系统的异常激活和炎症因子级联放大效应是形成血管免疫炎症的关键步骤,固有免疫和适应性免疫反应均在 KD 的发生发展中发挥重要作用[8]。

3. 诊断

川崎病根据临床表现是否典型可分为完全川崎病(CKD)和不完全川崎病(IKD)两大类。

CKD 的诊断标准:发热,且具有以下 5 项主要临床表现中的至少 4 项。1) 非渗出性双眼球结膜充血; 2) 口腔黏膜弥漫充血、杨梅舌、口唇充血皲裂; 3) 四肢末端变化:急性期掌趾红斑、手足硬性水肿,恢复期指(趾)甲周围膜状脱皮; 4) 多形性皮疹:包括单独出现的卡疤周围红肿; 5) 急性非化脓性颈部淋巴结肿大,通常直径 > 1.5 cm。

IKD 的诊断标准:发热,但未达到上述主要临床表现中的 4 项。1) 如果患儿有发热,且存在上述 2~3 项主要临床表现,或 ≤ 6 月龄且发热 ≥ 5 d,无其他疾病原因可解释,应考虑 IKD。2) 如果患儿有发热,且实验室指标中的 CRP ≥ 30 mg/L 和/或 ESR ≥ 40 mm/h,超声心动图检查异常,即具备以下 3 项中的 1 项,可初步诊断为 IKD: ① 左冠状动脉前降支或右冠状动脉 Z 值 ≥ 2.5 (基于体表面积); ② 任一冠状动脉存在 CAA 形成; ③ 存在 ≥ 3 个其他提示性指标,包括左心室收缩功能下降、二尖瓣反流、心包积液、任一冠状动脉 Z 值为 2~2.5。3) 如果患儿有发热,且具备以下至少 3 项,可初步诊断为 IKD: ① 贫血; ② 病程 7 d 后血小板计数 $> 450 \times 10^9$ /L; ③ 血浆白蛋白 ≤ 30 g/L; ④ 丙氨酸氨基转移酶升高; ⑤ 外周血白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9$ /L; ⑥ 尿液白细胞 ≥ 10 个/HP [9]。

4. 治疗

1983年 Fursho 首次报道了在川崎病急性期静脉注射免疫球蛋白(IVIG)可以迅速消除炎症症状,并可降低冠状动脉病变(CAL)的发生率降到约 5% [10]。根据美国心脏协会(AHA) 2017年的指南,单一大剂量 IVIG 联合应用阿司匹林仍是川崎病的标准推荐治疗[11]。糖皮质激素由于它的抗炎特性,也可用于治疗血管炎。在川崎病被发现后不久,人们就在考虑它们在川崎病中的作用。糖皮质激素可使多种转录模式正常化,也可抑制最为人知的II型细胞因子和促炎性细胞因子的合成[12]。一项体外研究表明,在急性川崎病期间激活的细胞可被大剂量 IVIG 或地塞米松抑制。在治疗川崎病炎症方面,对糖皮质激素受体的研究发现,急性川崎病患者单核细胞中糖皮质激素受体 α 和 β 的表达明显高于对照组。静脉注射丙种球蛋白治疗后糖皮质激素受体 α 和 β 的蛋白表达降低[13]。

在目前的药物使用案例中,7.7%~18%的美国人在 IVIG 治疗失败后接受了激素治疗[14]。此外,14.5%的西班牙队列接受了激素作为一级或二级治疗[15]。但激素在不完全川崎病的初始治疗中的作用仍然存在争议。Wooditch 等人进行的一项早期荟萃分析显示,在含有阿司匹林的方案中加入激素(可能包括或不包括 IVIG)用于川崎病的初始治疗后,可降低冠状动脉瘤的发生率[16]。

Shaojie Chen、Ying Dong 等人报道的一项关于川崎病患者的荟萃分析,研究了所有激素类药物的疗效、及与 IVIG 联用的效果和副作用。2746名受试者的16项研究结果显示,在预防冠状动脉病变方面,使用糖皮质激素和静脉注射丙种球蛋白作为初始治疗比单独使用静脉注射免疫球蛋白更有效[17]。Wardle 等人对此也进行了荟萃分析,重点是进行了更高质量证据的随机试验,并发现了相似的结果[18]。在一项回顾性研究中,接受联用地塞米松(每天0.3毫克/公斤,连续3天)和单一大剂量 IVIG 治疗的患者在较短的发热期、较少的 IVIG 再治疗频率和较短的住院时间内表现出显著的临床改善,而不会导致冠状动脉的恶化。基于上述研究,我们发现糖皮质激素的初始治疗似乎可以帮助不完全川崎病患者降低冠状动脉疾病和治疗失败的概率。

由于 IVIG 治疗的治疗效果已经深入人心,在选择接受激素治疗的不完全性川崎病患者亚群时,必须考虑激素的副作用以及与冠状动脉瘤复发的矛盾相关性[19]。为了满足这种需要,临床诊断可能有助于指导糖皮质激素的使用。荟萃分析可以帮助我们找到最有效的糖皮质激素治疗不完全性川崎病患者。最近的报告表明,日本重症川崎病患者的初始 IVIG 加用激素治疗降低了 CAL 的发生率[20]。

据报道:激素比免疫抑制剂更具有免疫调节作用,而且安全,只有很小的剂量相关副作用[21]。激素冲击疗法(250~1000 mg 的甲泼尼龙,持续使用1~5天)可以显著但短暂地减少树突状细胞的数量[22]。相比之下,口服激素仅部分减少了这些细胞的数量。接受激素冲击疗法的患者应监测是否有感染、心率、输液过程中的血压、肝酶、C反应蛋白以及钾离子浓度,以便筛选禁忌症。

一项为期三天的随机对照研究报告称,首次激素冲击疗法没有好的疗效[23]。然而,在对需要再次使用 IVIG 的持续性发热进行高危亚组分析后,激素冲击组比安慰剂组显示出更好的冠状动脉结果[24]。另一项随机对照试验显示,18例急性期川崎病患者在静脉注射丙种球蛋白前给予激素冲击辅助治疗后,发热消退更快,血沉和 CRP 恢复更快,住院时间更短。因此,这些数据表明,在川崎病组接受甲泼尼龙冲击治疗的患者中,CAL 的进展没有增加。

Chan 等人的一项网络荟萃分析研究表明:激素冲击治疗和接受二次 IVIG 输注在治疗失败率方面没有显著差异。此外,激素冲击疗法的退热效果要优于第二次静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。综上所述,临床研究表明,激素冲击疗法对于难治性川崎病和继发 IVIG 治疗在预防冠状动脉瘤发展方面没有显著差异。考虑到经济性和有效性等因素,在 IVIG 负担不起或无法获得 IVIG 的情况下,激素冲击疗法是除二次 IVIG 外的另一种选择,用于治疗 IVIG 反应差的不完全性川崎病患者。在发展中国家,父母可能会发现静脉注射免疫球蛋白太难获得[25]。需要更多的研究来证实 IVIG 耐药患者是否从 IVIG 联合激素冲击

治疗中获得更大的益处。

Okubo 进行的回顾性研究发现：对于不完全性川崎病患者，大剂量(甲泼尼龙琥珀酸钠 10~40 mg/kg/天)组的总住院时间更短，CAL 风险、再住院风险和总住院费用与普通剂量组(强的松龙 0.5~4.0 mg/kg/天)相似[26]。在讨论疗程长短时，研究分析表明，较长和较短的治疗时间之间没有统计学差异。

荟萃分析表明，不同方案的激素治疗可以降低免疫球蛋白治疗的失败率。但对于激素的使用，包括在不完全性川崎病一线治疗的剂量、途径和患者，仍然需要进一步的研究。

糖皮质激素也用于治疗重症川崎病。川崎病休克综合征被定义为川崎病合并收缩期低血压或临床血流灌注不良。川崎病休克综合征患者容易出现 IVIG 耐药和 CAL 的风险，也与巨噬细胞活化综合征和复发性川崎病相关。已报道糖皮质激素治疗适应证如下：脑病、胰腺炎、毛细血管渗漏综合征、多浆膜炎综合征、大量淋巴结病相关的气道阻塞、外周缺血、无菌性脑膜炎、心肌炎、自身免疫性溶血性贫血、面神经麻痹和感音神经性耳聋等。川崎病合并心肌炎、脑膜脑炎或面神经麻痹的患者也有较高的 CAL 发生率。使用糖皮质激素治疗川崎病并发症的经验提醒我们，在处理高危川崎病并发症时，早期联合应用糖皮质激素和 IVIG 可早期抑制全身和冠状动脉血管炎。Dionne 等人根据 Son's 评分显示，使用 IVIG 辅助激素治疗可能对防止冠状动脉动脉瘤的进展有预防作用[27]。我们需要对糖皮质激素治疗罕见并发症进行更多的前瞻性研究，以明确糖皮质激素治疗川崎病并发症的最佳剂量和治疗时间。

5. 不良反应

尽管糖皮质激素有其优点，但它可能是一种潜在的毒素。已报道的不良反应包括一过性低体温、寒战、头痛、心动过缓、低血压、高血压、低钾血症、高胆固醇、中性粒细胞减少、菌血症、真菌感染、白内障、青光眼、骨质疏松症、高血糖、体重增加、库欣综合征、肾上腺功能抑制、胰腺炎、胃肠道出血和皮肤病副作用[28]。高血压是因为促动脉粥样硬化的糖皮质激素引起的，它影响血浆脂蛋白，从而促进胰岛素抵抗和钠滞留。一项由 Nagakura 等人设计的回顾性研究发现：IVIG 联合应用甲泼尼龙组较单用 IVIG 组有更容易出现心动过缓。注意糖皮质激素引起的副作用很重要，特别是儿童，因为它会破坏下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能、骨转换、骨质疏松症和生长抑制[29]。

不完全性川崎病是传染病、免疫学、风湿病和心脏病学交界处最公认的杂交病。尽管大剂量静脉注射免疫球蛋白有很高的疗效，但一小部分不完全性川崎病患者没有反应，并有冠状动脉损伤。辅助使用激素在治疗急性不完全性川崎病中的作用是一个持续争论的问题。我们已经改变了对激素的态度，以确定其在不完全性川崎病中的抗炎功能。最近的研究提供了新的证据：静脉和口服激素耐受性好，在控制临床炎症体征方面有良好的效果。然而，激素在不完全性川崎病中的适应症并不明确。评估不完全性川崎病患者的危险因素可能为治疗提供有价值的信息，因此值得全球考虑。

目前的证据并不建议所有川崎病患者使用激素。积极的初始治疗、使用冲击剂量的激素，在冠状动脉结果中没有显示出太大的差异。日本将激素用于冠状动脉预后不良的高危患者及首次静脉注射免疫球蛋白无反应型患者，并将其作为患者的治疗选择。

目前尚无关于激素相关的不完全性川崎病严重感染风险增加的确凿数据。使用激素的副作用是暂时的，不会导致川崎病患者死亡，但需要进行长期和大规模的研究。患者、疾病因素、医疗机构之间的差异以及与医生相关的因素都会导致激素使用的差异。需要进一步地研究来证明激素治疗可以改善不完全川崎病的预后。

参考文献

- [1] 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.

- [2] 李天颂, 林炎浩, 刁仕明. 儿童不完全川崎病与完全川崎病临床特点对比分析[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(8): 148-150.
- [3] Chang, L., Yang, H.W., Lin, T/Y and Yang, K.D. (2021) Perspective of Immunopathogenesis and Immunotherapies for Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 697632. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.697632>
- [4] 董彤. 病原体感染与川崎病发病机制关系的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(1): 18-21.
- [5] 李瑞燕, 李晓辉, 吴泰相. 川崎病与病原微生物关系的 Meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(1): 69-72.
- [6] 董明星, 王喜霞, 焦富勇, 张维华. 川崎病基因多态性的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1234-1238.
- [7] 樊志丹, 俞海国, 胡坚, 赖建铭. 中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之四——川崎病[J]. 中国实用儿科杂志, 2023(7): 481-488.
- [8] Sharma, C., Ganigara, M., Galeotti, C., et al. (2021) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: A Critical Comparison. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 731-748. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
- [9] 焦富勇, 穆志龙, 杜忠东, 杨晓东, 沈捷, 向伟, 王虹. 儿童不完全性川崎病的诊治[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 238-243.
- [10] Furusho, K., Kamiya, T., Nakano, H., et al. (1984) High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Kawasaki Disease. *Lancet*, **2**, 1055-1058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91504-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91504-6)
- [11] 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*, **135**, e927-e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
- [12] Guiducci, C., Gong, M., Xu, Z., et al. (2010) TLR Recognition of Self Nucleic Acids Hampers Glucocorticoid Activity in Lupus. *Nature*, **465**, 937-941. <https://doi.org/10.1038/nature09102>
- [13] Moszyński, K.W. (1970) Sprawie rozpoznawania i leczenia zatoru powietrznego [Diagnosis and Treatment of Air Embolism]. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **4**, 483-485.
- [14] Dominguez, S.R., Birkholz, M., Anderson, M.S., et al. (2019) Diagnostic and Treatment Trends in Children with Kawasaki Disease in the United States, 2006-2015. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **38**, 1010-1014. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002422>
- [15] Mahieu, P., Bonduelle, Y., Bernard, A., et al. (1984) Acute Diquat Intoxicatio. Interest of Its Repeated Determination in Urine and the Evaluation of Renal Proximal Tubule Integrity. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, **22**, 363-369. <https://doi.org/10.3109/15563658408992567>
- [16] Wooditch, A.C. and Aronoff, S.C. (2005) Effect of Initial Corticosteroid Therapy on Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of 862 Children. *Pediatrics*, **116**, 989-995. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0504>
- [17] Chen, S., Dong, Y., Kiuchi, M.G., et al. (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>
- [18] Green, J., Wardle, A.J. and Tulloh, R.M. (2022) Corticosteroids for the Treatment of Kawasaki Disease in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, CD011188. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.pub3>
- [19] Zhao, C.N., Du, Z.D. and Gao, L.L. (2016) Corticosteroid Therapy Might Be Associated with the Development of Coronary Aneurysm in Children with Kawasaki Disease. *Chinese Medical Journal*, **129**, 922-928. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.179801>
- [20] Yang, T.J., Lin, M.T., Lu, C.Y., et al. (2018) The Prevention of Coronary Arterial Abnormalities in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of the Corticosteroid Effectiveness. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **51**, 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.012>
- [21] Franchin, G. and Diamond, B. (2006) Pulse Steroids: How Much Is Enough? *Autoimmunity Reviews*, **5**, 111-113. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.08.003>
- [22] Guiducci, C., Gong, M., Xu, Z., et al. (2010) TLR Recognition of Self Nucleic Acids Hampers Glucocorticoid Activity in Lupus. *Nature*, **465**, 937-941. <https://doi.org/10.1038/nature09102>
- [23] Newburger, J.W., Sleeper, L.A., McCrindle, B.W., et al. (2007) Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 663-675. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061235>
- [24] Son, M.B. and Newburger, J.W. (2012) Management of Kawasaki Disease: Corticosteroids Revisited. *Lancet*, **379**, 1571-1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60196-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60196-2)

-
- [25] Singh, S., Sharma, A. and Jiao, F. (2016) Kawasaki Disease: Issues in Diagnosis and Treatment—A Developing Country Perspective. *The Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 140-145. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1890-4>
- [26] Okubo, Y., Michihata, N., Morisaki, N., *et al.* (2018) Association between Dose of Glucocorticoids and Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Arthritis Care & Research*, **70**, 1052-1057. <https://doi.org/10.1002/acr.23456>
- [27] Son, M.B.F., Gauvreau, K., Tremoulet, A.H., *et al.* (2019) Risk Model Development and Validation for Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease in a North American Population. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e011319. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011319>
- [28] Mitani, M., Ehara, K., Araki, K., Anzo, M. and Bamba, M. (2017) Encephalopathy and Pancreatitis in a 3-Year-Old Girl with Kawasaki Disease. *Pediatrics International*, **59**, 496-498. <https://doi.org/10.1111/ped.13234>
- [29] Chang, L.S. and Kuo, H.C. (2020) The Role of Corticosteroids in the Treatment of Kawasaki Disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **18**, 155-164. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1713752>