

川崎病治疗的研究进展

高敏*, 马科, 高春燕#

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月9日; 发布日期: 2023年4月18日

摘要

川崎病又称皮肤粘膜淋巴结综合征, 是一种多系统血管炎症性疾病, 发病主要见于婴幼儿及5岁以下儿童。流行病学研究表明病原微生物侵入遗传易感儿童, 导致其自身免疫功能紊乱而引起KD发病。在KD急性期, 免疫系统过度激活, 导致内皮功能障碍和受损的血管壁重塑, 从而引起冠状动脉扩张、冠状动脉瘤及血栓形成等并发症。但其确切病因及发病机制不明。未接受规范化治疗的川崎病患者约15%~25%会发展为冠状动脉病变, 而早期接受静注人免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)和口服阿司匹林(Aspirin, ASP)治疗可将冠状动脉瘤的发生率降至5%以下, 但仍有部分川崎病患者可形成冠状动脉病变, 有必要为患有川崎病的儿童制定额外的治疗策略。针对发病机制的不同步骤可以为我们提供替代治疗方案。

关键词

川崎病, 儿童, 治疗进展

Research Progress in the Treatment of Kawasaki Disease

Min Gao*, Ke Ma, Chunyan Gao#

Department of Pediatrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 13th, 2023; accepted: Apr. 9th, 2023; published: Apr. 18th, 2023

Abstract

Kawasaki disease, also known as mucocutaneous lymph node syndrome, is a multi-system vascular inflammatory disease, mainly in infants and children under 5 years old. Epidemiological stu-

*第一作者。

#通讯作者。

dies have shown that pathogenic microorganisms invade genetically susceptible children, leading to autoimmune dysfunction and KD. In the acute phase of KD, the immune system is over activated, leading to endothelial dysfunction and impaired vascular wall remodeling, resulting in complications such as coronary artery dilatation, coronary aneurysm and thrombosis. However, its exact etiology and pathogenesis are unknown. About 15% to 25% of children with Kawasaki disease who do not receive standardized treatment will develop coronary artery disease. Early intravenous immunoglobulin (IVIG) and oral aspirin (ASP) treatment can reduce the incidence of coronary artery aneurysm to less than 5%. However, some children with Kawasaki disease can develop coronary artery disease, and it is necessary to develop additional treatment strategies for children with Kawasaki disease. Different steps of the pathogenesis can provide us with alternative treatment options.

Keywords

Kawasaki Disease, Children, Progress in Treatment

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. 引言

川崎病作为一种全身性血管炎症，如果治疗不及时，有发展冠状动脉病变的风险。典型川崎病的临床诊断依靠症状(结膜炎、皮疹、淋巴结病、粘膜炎、手脚水肿)，不典型川崎病的诊断则是依靠心脏彩色超声，川崎病的冠状动脉后遗症具有显著的发病率和死亡率，是儿童获得性心脏病最常见的原因[1]，因此川崎病急性期的药物干预极为关键，急性期药物治疗的目标是减少全身炎症反应，预防冠状动脉瘤，如果已经发生动脉瘤，则尽量减少达到的峰值尺寸并预防冠状动脉血栓形成。此外，川崎病引起的死亡病例几乎都是由冠状动脉血栓形成引起的，因此，抗血栓治疗在川崎病(kawasaki disease, KD)和冠状动脉瘤患者中同样至关重要，目前美国儿童治疗的护理标准是单剂量 2 g/kg 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)，10~12 小时输注完成，同时辅以大剂量阿司匹林(80~100 mg/kg/天口服，分四次) [2]。但仍有部分儿童对于 IVG 的治疗是耐药的，故本文就川崎病的治疗历史及进展做一综述。

2. 川崎病的流行病学

1961 年 1 月，日本儿科医生川崎富作(Tomisaku Kawasaki)遇到了他的第一例小儿血管炎，1967 年他用日语发表了一项研究，研究了 50 多名患有这种综合征的患者[3]。迄今为止，已有超过 60 多个国家发现了该病。它在亚洲地区更为多发，报告的发病率超过 200/100,000，远高于西方国家的 40/100,000。川崎病在不同种族之间差异很大，日本人的平均发病率超过 360 例，中国人的平均发病率为 95 例，夏威夷人的平均发病率为 77 例，菲律宾人的平均发病率为 56 例，白种人的平均发病率为 7 例。这些发现表明，影响川崎病[4]易感性的是种族特征，而不是区域因素。在 5 岁以下儿童中，报告了 80% 的川崎病例，而成人仅占 0.7%。该病男性患病率为 1.5:1 [5]。

3. 川崎病的诊断

KD 的诊断是一个临床中的一个挑战，尤其是不完全型川崎病，鉴于其临床表现的多样性和许多病毒性和细菌性疾病的相似性。临床分为三个阶段：急性期、亚急性期和恢复期。典型 KD 的诊断依据是发

热伴其他 5 个症状中的 4 个。所有的临床特征可能不会同时出现,因此在记录病史时询问所有可能的症状很重要。急性期通常持续 14 天,以高热为特征($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$),对退烧药或抗生素无反应。结膜炎是另一个常见的表现,通常是双侧,无痛,无渗出,部分累及边缘区。除结膜炎外,患者还可出现其他眼部症状,如结膜下出血、葡萄膜炎和视乳头水肿。口咽黏膜改变包括口唇干裂、草莓舌、舌非渗出性炎症。部分患儿可出现颈部淋巴结肿大,通常为单侧,多累及颈前。KD 皮疹不瘙痒,躯干和四肢有黄斑病变。急性期会阴脱屑多见,亚急性期(指尖脱屑多见)。在急性期,手掌和脚底的弥漫性红斑与未受累的皮肤明显区分,手和脚的疼痛肿胀[6]。其他与 KD 相关的罕见症状包括:腹泻、呕吐、无菌性脓尿、排尿困难、关节炎、无菌性脑膜炎[7]。KD 易发生心血管并发症。急性期以多见瓣膜炎、心肌炎、心包炎及 KD 休克综合征。冠状动脉瘤(CAAs)和扩张通常处于亚急性至恢复期。几乎 20%的儿童未经治疗会发展成动脉瘤。发生动脉瘤的危险因素包括:男性、年龄小、长时间发热、诊断和治疗延迟。虽然 KD 最常见的是冠状动脉受累,但其他可能受累的动脉包括腋动脉、肾动脉和髂动脉。

4. 川崎病的治疗

4.1. 强的松龙与阿司匹林

当川崎病最初被发现时,强的松龙(PSL, prednisolone)被积极地用于治疗血管炎综合征。1975 年, Kato 等人进行了冠状动脉造影,并报道了川崎病的一个并发症是无症状性冠状动脉瘤(CAA, coronary artery aneurysm)。当时急性期治疗以 PSL 和阿司匹林(ASA, aspirin)为主;然而, Kato 等人在 1979 年的研究中发现:与 PSL 相比,ASA 导致 CALs 的发生率较低,但 PSL 组的并发症发生率较高,且死亡病例较多[8]。因此,PSL 几乎一度成为川崎病急性期治疗的禁忌证,ASA 治疗成为主流。虽然经 ASA 治疗后病死率由 2%降至 0.2%,但 CALs 的并发症发生率仍约为 25%,提示 ASA 单药治疗并不能有效预防 CALs 的发生。

4.2. 免疫球蛋白

Furusho 等人的研究在 1983 年第一次在川崎病的治疗中使用了免疫球蛋白(IVIG, intravenous immunoglobulin),他们将患儿分为了两组,对照组给予了主流的阿司匹林治疗,实验组给予了 ASA + IVIG (200 mg/kg/day),结果表明实验组的 CAA 发生率明显降低[9]。1991 年, Newburger 等人进行了一项随机、大规模的前瞻性对照试验,比较了 ASA + IVIG (400 mg/kg/d: 治疗 5 天)和 ASA + IVIG (2 g/kg/d: 治疗 1 天)的治疗效果,发现单次大剂量 ASA + IVIG (2 g/kg/d: 1 d)组 CAA 发生率由 25%降至 5%以下。此后,IVIG 单次大剂量给药开始了广泛应用。2003 年,日本小儿心脏病和心脏外科学会制定了川崎病急性期治疗指南,以 IVIG 2 g/kg/d 的单次大剂量方案取代了 IVIG 分次剂量方案,在川崎病急性期的治疗中发挥主导作用。同时 ASA 并没有随着 IVIG 的使用退出历史舞台,小剂量 ASA 的保护血管内皮和抑制血小板聚集能力,被认为对川崎病血管炎也有效而在各项研究中联合使用,并像 IVIG 一样出现在川崎病治疗各指南的一线治疗药物中。在疾病的急性期,ASA 通常每 6 小时一次。部分临床医师会持续大剂量 ASA 至发病第 14 天,甚至在发热后仍继续用药。急性期后患儿转为小剂量 ASA (3~5 mg/kg)抗血小板作用。患者仍使用小剂量 ASA 进入恢复期。停药与否的治疗决定通常在 6~8 周左右,根据超声心动图的结果来判断冠脉是否扩张以决定是否停止使用 ASA。尽管 IVIG 的使用极大的减少了川崎病冠脉损害的发生,但仍有 15%~20%的儿童对于 IVIG 的治疗无效,称为 IVIG 无反应型川崎病。

4.3. 类固醇类药物的使用

尽管类固醇类药物的使用有过一段时间的沉寂,但在 1996 年, Wright 等人[10]的发表了关于大剂量静脉甲泼尼龙(IVMP, intravenous methylprednisolone pulse)冲击治疗免疫球蛋白无反应型川崎病的研究,

IVMP 治疗再次受到了关注, Ogata 等人的研究了 IVMP 治疗无反应型川崎病的疗效, 结果表明激素的治疗对于患者有快速、强效的抗炎作用, 激素治疗再度成为主流[11]。2009 年, Okada 等人使用 Sano 评分对预测为难治性的患者进行分层, 并比较了接受 IVIG + IVMP 组和单独接受 IVIG 组, 结果表明联合组疗效高, CALs 并发症发生率低[12]。2012 年, Ogata 等人使用 Egami 评分对预测为难治性的患者进行分层, 进行了一项前瞻性随机对照试验, 比较了接受 IVIG + IVMP 治疗组和接受 IVIG 单独治疗组。他们报告, IVMP 联合组在发热消退前的持续时间较短, 且 CALs 并发症发生率显著较低[13]。

4.4. 英夫利西单抗

英夫利西单抗(IFX, Infliximab)是一种生物药物, 是一种抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 药物, 用于治疗类风湿性关节炎。1989 年, Maury 和 Lang 等发现川崎病患者血液中 TNF- α 水平升高, 表明川崎病和 TNF 之间存在关联, IFX 进入研究人员们的视线。根据日本川崎病学会对实际使用情况的调查, 截至 2012 年, IFX 已在约 500 例川崎病患者中使用, 其中约 80% 的患儿有退热作用, 如果在发病第 9 天之前使用, 则有可能抑制 CAA 的形成。Tremoulet 等[14]进行了一项大型随机安慰剂对照临床试验, 在急性 KD 的标准治疗之外使用英夫利昔单抗, 比较了 IFX + IVIG 组和单独 IVIG 组作为一线治疗的效果。IFX 联合治疗组患儿发热持续时间缩短, CALs 发生率降低, 但两组患儿的难治性差异无统计学意义, 他们已经完成了 III 期临床试验, 并报道英夫利昔单抗有助于降低发烧、炎症标志物、IVIG 反应率, 但对治疗耐药性没有影响。它被认为是安全, 耐受性良好的。英夫利昔单抗的剂量通常为 5 mg/kg, 治疗后 24 小时内即可观察到反应[15]。IFX 与 2015 年进入川崎病医疗保险的范畴, 并作为三线治疗出现在川崎病治疗的指南中。

4.5. 换血疗法

在日本急性期川崎病的治疗指南中, 血浆交换疗法(PE, plasma exchange therapy)是 III 类, C 级作为 IVIG 难治性病例的治疗方法。虽然近年来 IFX 已被纳入保险范围, 但仍有一些严重的病例对任何治疗都难以治疗, 需要接受 PE。近年来, IFX 已被纳入保险范围, PE 的频率预计将减少, 它需要在更加先进的医疗机构进行, 相较于其他治疗方法侵入性更高, 被认为急性期的治疗是最后的手段。

4.6. miRNA

微小 RNA (microna, mirna)是一类在转录后水平靶向调控特定 mRNA 的非编码小分子 RNA。2013 年, Shimizu C 等首次报道了 miRNA 导致川崎病[16]。随后的研究发现, miRNA 在川崎病的病理生理中发挥关键作用[17]。miRNA 主要通过影响川崎病易感性、调节炎症和免疫进程、引起血管内皮功能障碍等途径影响川崎病的进展[18]。越来越多的基础和临床研究表明, 差异表达的 miRNA 参与了川崎病的发病机制, 并可作为其预测指标[19]。除了对川崎病发病机制的探索外, 许多研究也揭示了 miRNA 作为川崎病预后生物标志物和治疗靶点的潜力。

4.7. 展望

川崎病已成为工业化国家儿童获得性心脏病的主要原因。然而, 发病机制仍不清楚。近年来将遗传易感性与它的病因相联系。许多病例报告将其发生归因于不同的感染因子, 但没有发现它们之间有一致的相关性, 因此需要进一步研究。免疫系统失调是已知发生在川崎病中的, 但潜在的机制需要进一步的研究, 目前许多研究人员的研究主题。在治疗方面, 阿司匹林和 IVIG 联合治疗在大多数急性病例中显示出积极的效果。但是, 在特殊的情况下, IVIG 并没有太大用处。为了预防冠状动脉并发症, 多种药物正在进行研究, 并已显示出积极的结果, 但仍需要大规模的前瞻性研究来确定其治疗难治性 KD 的安全性和有效性。

参考文献

- [1] McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., Burns, J.C., Bolger, A.F., Gewitz, M., Baker, A.L., Jackson, M.A., Takahashi, M., Shah, P.B., Kobayashi, T., Wu, M.H., Saji, T.T., *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>
- [2] Burns, J.C. and Glodé, M.P. (2004) Kawasaki Syndrome. *Lancet*, **364**, 533-544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16814-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16814-1)
- [3] Burns, J.C. (2018) History of the Worldwide Emergence of Kawasaki Disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **21**, 13-15. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13214>
- [4] Takahashi, K., Oharaseki, T. and Yokouchi, Y. (2011) Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **164**, 20-22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04361.x>
- [5] Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., Sano, T., Ae, R., Kosami, K., Kojo, T., Aoyama, Y., Kotani, K. and Yanagawa, H. (2018) Epidemiological Observations of Kawasaki Disease in Japan, 2013-2014. *Pediatrics International*, **60**, 581-587. <https://doi.org/10.1111/ped.13544>
- [6] Bayers, S., Shulman, S.T. and Paller, A.S. (2013) Kawasaki Disease: Part I. Diagnosis, Clinical Features, and Pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**, 501.e1-501.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.002>
- [7] Dimitriades, V.R., Brown, A.G. and Gedalia, A. (2014) Kawasaki Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Current Rheumatology Reports*, **16**, Article No. 423. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0423-x>
- [8] Kato, H., Koike, S. and Yokoyama, T. (1979) Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement. *Pediatrics*, **63**, 175-179. <https://doi.org/10.1542/peds.63.2.175>
- [9] Furusho, K., Sato, K., Soeda, T., *et al.* (1983) High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Kawasaki Disease. *Lancet*, **322**, 1359. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91109-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91109-1)
- [10] Wright, D.A., Newburger, J.W., Baker, A. and Sundel, R.P. (1996) Treatment of Immune Globulin-Resistant Kawasaki Disease with Pulsed Doses of Corticosteroids. *The Journal of Pediatrics*, **128**, 146-149. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70447-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70447-X)
- [11] Ogata, S., Bando, Y., Kimura, S., *et al.* (2009) The Strategy of Immune Globulin Resistant Kawasaki Disease: A Comparative Study of Additional Immune Globulin and Steroid Pulse Therapy. *Journal of Cardiology*, **53**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2008.08.002>
- [12] Okada, K., Hara, J., Maki, I., Miki, K., Matsuzaki, K., Matsuoka, T., Yamamoto, T., Nishigaki, T., Kurotobi, S. and Sano, T. (2009) Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse Methylprednisolone with Gammaglobulin as an Initial Treatment for Acute Kawasaki Disease. *European Journal of Pediatrics*, **168**, 181-185. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0727-9>
- [13] Ogata, S., Ogihara, Y., Honda, T., Kon, S., Akiyama, K. and Ishii, M. (2012) Corticosteroid Pulse Combination Therapy for Refractory Kawasaki Disease: A Randomized Trial. *Pediatrics*, **129**, e17-e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0148>
- [14] Tremoulet, A.H., Jain, S., Jaggi, P., Jimenez-Fernandez, S., Pancheri, J.M., Sun, X., Kanegaye, J.T., Kovalchin, J.P., Printz, B.F., Ramilo, O. and Burns, J.C. (2014) Infliximab for Intensification of Primary Therapy for Kawasaki Disease: A Phase 3 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*, **383**, 1731-1738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62298-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62298-9)
- [15] Bayers, S., Shulman, S.T. and Paller, A.S. (2013) Kawasaki Disease: part II. Complications and Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**, 513.e1-513.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.040>
- [16] Shimizu, C., Kim, J., Stepanowsky, P., Trinh, C., Lau, H.D., Akers, J.C., Chen, C., Kanegaye, J.T., Tremoulet, A., Ohno-Machado, L. and Burns, J.C. (2013) Differential Expression of miR-145 in Children with Kawasaki Disease. *PLOS ONE*, **8**, e58159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058159>
- [17] Ma, J., Gui, H., Tang, Y., Ding, Y., Qian, G., Yang, M., Wang, M., Song, X. and Lv, H. (2021) *In Silico* Identification of 10 Hub Genes and an miRNA-mRNA Regulatory Network in Acute Kawasaki Disease. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 585058. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.585058>
- [18] Chu, M., Wu, R., Qin, S., Hua, W., Shan, Z., Rong, X., Zeng, J., Hong, L., Sun, Y., Liu, Y., Li, W., Wang, S. and Zhang, C. (2017) Bone Marrow-Derived MicroRNA-223 Works as an Endocrine Genetic Signal in Vascular Endothelial Cells and Participates in Vascular Injury from Kawasaki Disease. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004878. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004878>
- [19] Che, D., Li, J., Fu, L., Pi, L., Rong, X., Wang, Y., Xu, Y., Huang, P., Chu, M. and Gu, X. (2018) The rs1625579 T>G Polymorphism in the miRNA-13 Gene Confers a Risk of Early-Onset Kawasaki Disease in a Southern Chinese Population. *Infection and Drug Resistance*, **11**, 1055-1060. <https://doi.org/10.2147/IDR.S174140>