

Research Progress of Kawasaki Disease

Feng Su, Dongdong Kong, Haiyun Zhou, Yaqin Wang

Xinjiang Deyuan Bioengineering Co., Ltd., Urumqi
Email: sufeng0706@163.com

Received: Sep. 9th, 2014; revised: Oct. 3rd, 2014; accepted: Oct. 15th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Kawasaki disease is an acute febrile rash disease of systemin vasculitis and has become one cause of acquired pediatric heart disease in child. It will result in coronary artery damage and even lead to myocardial infarction and sudden death. IVIG is recognized as an effective drug treatment of Kawasaki disease. This review covers for mechanism and IVIG treatment of Kawasaki disease.

Keywords

Kawasaki Disease, Pathogenesis, IVIG

川崎病的研究进展

苏 峰, 孔冬冬, 周海云, 王雅琴

新疆德源生物工程有限公司, 乌鲁木齐
Email: sufeng0706@163.com

收稿日期: 2014年9月9日; 修回日期: 2014年10月3日; 录用日期: 2014年10月15日

摘 要

川崎病是一种以全身血管炎为主要病变的急性发热性出疹疾病, 也是儿童后天性心脏病的诱因之一, 严重者导致冠状动脉损伤, 甚至引起心肌梗死及猝死。IVIG是公认的治疗川崎病的有效药物, 本文就川崎

病发病机制及IVIG对川崎病的治疗做一综述。

关键词

川崎病, 发病机制, IVIG

1. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称为皮肤黏膜淋巴结综合症,是一种以全身血管炎为主要病变的急性发热性出疹疾病[1],1967年由日本医生川崎富首次报道,KD的并发症主要表现为心肌梗死、形成冠状动脉瘤[2]。静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)自20世纪80年代以来已广泛应用于川崎病(KD)的治疗,是川崎病(KD)治疗的支柱药物之一,本文就KD的发病机制及IVIG对KD的疗效作一综述。

2. 川崎病(KD)及其发病机制

川崎病(KD)好发于5岁以下儿童和婴幼儿,临床特征表现为持续发热、眼结膜充血、不同程度的口腔黏膜炎、多形性皮疹、手足硬性肿胀伴指尖脱屑、非化脓性淋巴结炎。KD是儿童后天性心脏病以及发生过敏性疾病的重要因素,也可能是成人缺血性心脏病的致病原因之一。KD发病的病理变化主要是心血管、消化、泌尿、造血系统等器官和组织的炎性反应,尤其是对冠状动脉的损害。

成熟骨髓树突状细胞可能激活T细胞原位而导致冠状动脉的损害,进一步研究表明,在KD急性期血管内皮生长因子(VEGF)含量显著升高[3],可引起皮疹及手足皮肤广泛硬性水肿。VEGF主要由血管平滑肌细胞生成,能够提高微血管的渗透性而造成血管周围水肿,当血管发生炎症时,VEGF被释放,导致血管壁破坏,参与冠状动脉损坏的进程。动脉血管基质代谢紊乱是冠状动脉扩张、动脉瘤发病的重要因素之一。金属基质蛋白酶MMPs在体内主要降解细胞外基质(ECM),参与结缔组织的降解、重建炎症反应、肿瘤扩散和缺氧缺血损伤等[4]。对川崎病患者血清进行研究发现,MMPs活性明显增加,认为MMP-3 6A或6A基因型是发生冠状动脉损害的独立危险因素,张艳兰等[5]通过检测KD小鼠MMP-9、TNF- α 等的表达及活性变化发现,KD急性期MMP-9、TNF- α 分泌上调,这可能是KD心脏及冠状动脉炎症发生的通路。

超抗原(葡萄球菌肠毒素、链球菌致热原毒素等)无需抗原呈递细胞处理,其一端与抗原呈递细胞表面MHC-II类分子的非特异区域结合,另一端选择性的识别T细胞TCR- β 链V区,且与T细胞的结合无MHC限制。超抗原与MH-II类分子结合后,活化CD4+T细胞,CD4+T细胞经活化后分泌的多种细胞因子能促进B细胞多克隆活化、增殖和分化为浆细胞,引起细胞因子TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10等炎性因子数目急剧上升,IL-1、IL-6、TNF- α 等的增加诱导C-反应蛋白、结合珠蛋白的生成,引起发热反应;与此同时,B细胞激活也会导致一系列自身抗体产生,引起内皮细胞溶解产生细胞毒性作用,进而引起血管炎。

以上结果显示血清中炎性细胞因子水平的升高与冠状动脉病变有很大关系。正常水平的肿瘤坏死因子(TNF- α)促进组织修复、引起肿瘤细胞的凋亡,体内TNF- α 含量过高则会破坏机体免疫平衡[6],活化血小板分子、促进白细胞介素-1的释放,促进血栓形成,同时产生炎性介质,使炎症反应进一步加剧,并可直接损伤血管内皮细胞,研究发现患者炎症反应越严重患者血清肿瘤坏死因子水平越高。除炎性因子外,一些炎性递质也参与了损伤过程,白三烯B4(LTB4)作为炎性递质能增加血管通透性、募集髓样白细胞延长、增强炎症反应,LTB4-BLT1通路可能参与了KD血管损伤发病机制。

对于 KD 患者冠状动脉损伤发生的机制研究者们各持己见。也有研究人员通过细菌热休克蛋白 65 (HSP65)模拟宿主自身抗原 HSP63 的研究表明, HSP65 抗原与 HSP63 抗原存在交叉反应性,且在 KD 发病期, HSP63 的基因转录水平显著增强,上述结果表明细菌热休克蛋白参与了炎症反应。

3. KD 临床诊断指标

在 KD 发病早期若能及时正确的进行诊断并治疗,患者的治愈率会显著增加,且有利于 KD 的预后。现阶段 KD 的诊断仍缺乏特异性的病原学依据和实验室指标,传统的诊断方法易造成患者的误诊,延误治疗时机。一些新的诊断方法对 KD 患者早发现、早治疗具有至关重要的作用。研究表明,血清学指标在临床中可作为 KD 的诊断依据。黄娟[7]对此进行了分析,结果表明 KD 患者血清学 D-二聚体、血清反应蛋白、血细胞计数均明显高于对照组,可作为诊断 KD 的指标。B 型利钠肽、抗中性粒细胞抗体, C 反应蛋白、抗内皮细胞抗体等指标也可预测冠状动脉的病变。李雪琴等[8]的研究发现 KD 患者存在 B 型利钠肽升高的现象,并且患者血清中 C 反应蛋白明显的高于对照组,与冠状动脉损害呈现相关性,故分析 B 型利钠肽与 C 反应蛋白可作为早期诊断 KD 的实验室指标。KD 急性期平均血小板质量(MPM)水平显著低于正常值,学者认为 MPM 可作为一项实验室辅助诊断指标应用于 KD 的早期诊断[9]。而卡介苗接种部位是否出现红斑、溃疡、硬结等也有利于 KD 的诊断[10]。

4. IVIG 对川崎病(KD)的治疗

4.1. IVIG 对 KD 的治疗机制

IVIG 是一种含有 10^7 种不同的 IgG 分子的混合物,已广泛的应用于免疫调节,其调节作用来源于对细胞产物(细胞因子、趋化因子)的直接中和或调节。在川崎病(KD)发病早期、大剂量的使用静脉注射人免疫球蛋白可在一定程度上改善预后。

IVIG 能够调节 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 等在炎症免疫应答过程中的中介蛋白,抑制这些中介蛋白的过量生成,从而降低抗-内皮细胞抗体的细胞毒活性,减轻炎症反应,降低对冠状动脉血管的损害。彭婉君等[11]对 KD 患者输注 IVIG 进行治疗,结果显示,治疗后 KD 患者血清中各炎症细胞因子数量下降,冠状动脉病变发生率明显低于文献报道的 20%,且高剂量组患者血清炎症因子下降更明显、冠状动脉病变发生率更低,说明注射 IVIG 可降低 KD 患者血清中炎症因子水平和冠状动脉病变发生率;IVIG 可提高抑制性 T 细胞的功能,抑制 B 淋巴细胞的活性,减少 CD4+细胞的合成;IVIG 能够显著抑制 KD 血清诱导 BLT1 的表达,抑制内皮细胞分泌 LBT4,阻断 LTB4-BLT1 通路[12];IVIG 中还含有独特性抗体(anti-idio-typic antibodies),其对自身抗体的形成有抑制作用,直接对抗毒素对组织细胞的损伤、血小板粘附、聚集和释放过程,对抗局部血栓的形成。

4.2. IVIG 对 KD 的治疗时机及剂量选择

在川崎病(KD)发病后 5~7 天内静脉注射人免疫球蛋白可有效地降低冠状动脉瘤的发生率,发病 5 天内使用易发生 IVIG 无反应现象,而 7 天后注射疗效将会减弱,谢利剑等[13]回顾性分析了 1682 例 KD 患儿的临床资料,结果显示在病程 5~10 天内使用 IVIG 有疗效。对于早期未能及时得到治疗的 KD 患者而言,病程 10~14 d 仍出现发热、血沉增快等炎症表现的,仍需输注 IVIG。

IVIG 作为治疗 KD 的支柱药物已得到医学研究者的认同,但对于 IVIG 的使用剂量仍有争议。朱俊芳等[14]认为单次、大剂量的使用 IVIG 有利于 KD 的治疗,李渝华等[15]报道了采用 $2\text{ g/kg} \times 1$ 次的治疗效果优于分次给药,彭婉君等[11]的研究也得到了相同的结果。静脉大剂量注射 IVIG,能够缩短 KD 发热时间及临床表征持续时间、降低冠状动脉病变发生率,但是单次大剂量的注射会突然增加血液粘度,

这也增加了血栓形成的概率,再者 IVIG 价格较高,大剂量的使用无形中增加了患者的经济负担。丁艳等[16]研究表明 IVIG 2 g/kg × 1 次和 1 g/kg × 1 次治疗 KD 的临床疗效及免疫学效应相当,从效益/价值比原则来说,推荐 IVIG 1 g/kg × 1 次的治疗方法;胡珊等[17]的研究表明在临床症状消退时间、冠状动脉损伤发生率以及各检查指标恢复情况来看,2 g/kg × 1 次和 1 g/kg × 1 IVIG 输注方案无显著差异,1 g/kg × 1 IVIG 输注可作为 KD 治疗的首选方案。

4.3. IVIG 无反应川崎病的治疗

由于 IVIG 用量不足、机体代谢亢奋、效应细胞的 Fc 受体未成熟、IVIG 制品的浓度不同等原因,IVIG 治疗 KD 会出现无反应现象。研究表明[18] IVIG 无反应患者淋巴细胞比例、血清清蛋白及血清钠水平都较 IVIG 有效者低,这一结果也说明基因因素可能是 IVIG 无反应的高危因素。

我国 KD 患者出现 IVIG 无反应的概率为 5%~10%[19],对于 IVIG 无反应川崎病(KD)的治疗一般采用大剂量 IVIG 追加治疗方法。张雅媛等[20]对 281 例 KD 患者进行 IVIG 治疗,其中 12 例对首次 IVIG 治疗无反应,发生率为 4.27%,对无反应组进行 IVIG 2 g/kg × 1 次输注,治疗有效率达 83.3%。刘凡等[21]用 IVIG 治疗了 378 例 KD 患儿,无反应发生率为 6.35%,与敏感组相比较,无反应组患者血清清蛋白含量显著降低,对其再治疗时注射 IVIG 2 g/kg,患者均退热。任跃等[22]对 410 例川崎病(KD)患儿进行回顾性分析发现,无反应组血红蛋白、白蛋白含量较敏感组明显降低,对 38 例 IVIG 无反应患儿予第二剂 2 g/kg 输注,其中 31 例 KD 临床症状得以缓解。由此可见对 IVIG 无反应川崎病(KD)采用大剂量 IVIG 再次输注的治疗方案,效果较理想。仍不成功者,也可采用糖皮质激素、乌司他丁等新药进行治疗,但其疗效还有待进一步的观察。

5. 小结

川崎病(KD)发现至今已有 50 多年,但其具体的发病机制仍不甚清楚,对 KD 的治疗也是以抗炎、保护冠状动脉、防止冠状动脉瘤及心肌梗死为主,单次、大剂量输注 IVIG 效果较佳,但同时也会出现较多的副作用,新型药物的出现也增加了 IVIG 无反应患者对治愈的希望。随着医学的发展,对 KD 患者临床治疗经验的不断丰富,明确 KD 发病原因并对症下药,以期达到最佳的效果。

参考文献 (References)

- [1] Matsubara, T., Ichiyama, T. and Furufawa, S. (2005) Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clinical & Experimental Immunology*, **3**, 381-387.
- [2] 李瑞燕 (2010) 川崎病病因学研究进展. *心血管病学研究进展*, **31**, 616-620.
- [3] 段春红, 马香, 刘雪梅等 (2011) 川崎病患儿不同时期可溶性内皮生长因子和生长转化因子 β_1 变化的临床研究. *中华临床医师杂志*, **2**, 499-501.
- [4] 邵建波, 都鹏飞 (2014) 川崎病免疫发病机制的研究进展. *医学综述*, **18**, 2749-2752.
- [5] 张艳兰, 杜忠东, 杨海明等 (2014) 川崎病小鼠肿瘤坏死因子 α 核因子 κ B/基质金属蛋白酶-9 通路研究. *中国循证儿科杂志*, **9**, 59-63.
- [6] 黄娟 (2014) 川崎病血清学诊断指标的临床探讨. *当代医学*, **20**, 399-340.
- [7] 李卓颖, 杨作成 (2014) 生物制剂治疗川崎病的进展. *临床儿科杂志*, **32**, 595-560.
- [8] 李雪琴, 吕菊红, 李文君 (2014) 小儿川崎病中的变化及临床意义. *中国临床研究*, **27**, 583-584.
- [9] 李斌, 张向东, 蔡晋 (2014) BNP、ANCA 以及 hsCRP 在川崎病合并冠状动脉病变的诊断价值. *交通医学*, **28**, 33-35.
- [10] Uehara, R., Igarashi, H., Yashiro, M., et al. (2010) Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the bacille Calmette-Guérin inoculation site. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **5**, 430-433.
- [11] 彭婉君, 陈丽, 赵青 (2014) 不同剂量的注射两种球蛋白治疗川崎病的临床疗效及对血清炎性细胞因子的影响.

牡丹江医学院学报, 4, 50-53.

- [12] 王丹丹, 胡秀芬, 王宏伟, 杨杨 (2006) 丙种球蛋白治疗川崎病血管损伤的机制. *医药导报*, 1, 8-10.
- [13] 谢利剑, 马晓静, 俞岑妍, 黄敏, 陈树宝, 王荣发等 (2010) 不同 IVIG 治疗方案对川崎病冠状动脉病变影响的多中心回顾性研究. *临床儿科杂志*, 7, 624-627.
- [14] 朱俊芳 (2014) 丙种球蛋白治疗川崎病疗效观察. *吉林医药*, 9, 1899.
- [15] 李渝华, 郭梅 (2014) 不同剂量丙种球蛋白治疗小儿川崎病的疗效观察. *重庆医学*, 11, 1368-1369.
- [16] 丁艳, 尹薇, 熊越华, 彭芳, 范毅荣 (2012) 不同剂量静脉免疫球蛋白治疗川崎病的临床及免疫学效应比较. *临床儿科杂志*, 10, 948-952.
- [17] 胡珊, 王永清 (2014) 两种大剂量静脉注射丙种球蛋白治疗方案治疗川崎病的效果比较. *当代医学*, 10, 150-152.
- [18] Do, Y.S., Kim, K.W., Chun, J.K., Cha, B.H., Namgoong, M.K. and Lee, H.Y. (2010) Predicting factor for refractory Kawasaki disease. *Korean Circulation Journal*, 5, 239-242.
- [19] 杜忠东, 张永兰, 赵地, 杜军保, 鲁珊, 衣京梅等 (2006) 静脉丙种球蛋白无反应性川崎病的治疗及危险因素分析. *中国实用儿科杂志*, 21, 738-741.
- [20] 张媛雅, 钱小青, 李娟, 俞海国, 郭翼红, 马慧慧 (2010) 丙种球蛋白无反应性川崎病相关因素及治疗探讨. *中国免疫学杂志*, 26, 1036-1038.
- [21] 刘凡, 丁艳, 尹薇 (2012) 对静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病临床分析. *实用儿科临床杂志*, 21, 1670-1671.
- [22] 任跃, 吴蓉洲, 张园海, 荣星, 陈其, 项如莲 (2011) 静脉丙种球蛋白无反应川崎病 38 例临床分析. *温州医学院学报*, 3, 259-261.