

静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病的诊治进展

张倩 综述, 项如莲 审校

(温州医学院附属育英儿童医院儿内心血管科, 浙江 温州 325000)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)04-0318-04

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因未明的以全身性血管炎为主要病变的儿童急性发热出疹性疾病,大剂量静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)对改善临床症状、抑制冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL)的发生发展起着重要作用。目前标准化治疗已广泛应用,但仍有10%~15%的病例对IVIG无反应^[1],且这部分患儿并发CAL的风险升高^[2]。因此,早期识别及有效治疗此类无反应型病例显得十分重要。

1 IVIG无反应型KD定义

多数文献认为KD患儿在发病10 d内接受大剂量IVIG(2 g/kg)及阿司匹林(ASA)标准治疗后48~72 h仍持续发热(>38℃);或给药后2~7 d甚至2周内再发热,并符合至少1项诊断标准者,即为IVIG无反应型KD^[3]。

2 可能的发病机制

大剂量IVIG能抑制淋巴细胞及其增殖,抑制自身抗体及细胞因子产生,封闭血管内皮细胞表面的IgFc受体,阻断IgFc与IgFc受体的免疫反应,使血管内皮细胞修复,可有效地减少KD患儿CAL的发生率。但仍有部分患儿对IVIG治疗无效,分析原因可能有:①个体在感染因素诱发下,全身免疫活性细胞高度活化,炎性细胞因子产生过多,而IVIG用量相对不足;②发病个体效应细胞的Fc段不成熟或血管内皮细胞不成熟,导致IVIG不能充分发挥治疗作用;③在KD病程中,多种通路介导炎症反应,IVIG可能在一部分病人中只抑制了主要的通路(如Fc介导的通路)。

目前对KD患儿的基因型与IVIG无反应关系

的研究也取得了一定的进展,Minami等^[4]分析了76例KD患儿和112例健康儿童血小板活化因子-乙酰水解酶(PAF-AH)的V279F基因多态性,同时观察临床表现、丙种球蛋白敏感性和血浆PAF-AH活性。结果表明PAF-AH的基因型频率在患儿与对照组之间差异无显著性($P > 0.05$);与GG(正常基因型)组相比,GT(杂和)+TT(纯和不足)组明显有较多的患儿需要额外的IVIG(52% vs 14%, $P < 0.01$),GT+TT组的发热时间较长,血C反应蛋白(CRP)水平也显著升高,而血浆PAF-AH活性则显著降低,提示该基因可能是IVIG无反应型KD的易感基因。

杨军等^[5]利用PCR-限制性核酸内切酶技术对肿瘤坏死因子 α (TNF- α)-308基因A/G多态性进行研究,发现TNF- α -308A基因型在IVIG无反应型KD患儿中发生频率高于TNF- α -308G基因型,差异有显著性(67% vs 5%, $P < 0.01$),前者发生IVIG无反应型KD的相对危险度是后者的42.3倍。TNF- α -308A基因型患儿可能因个体TNF- α 水平过高或者产生异常活性的TNF- α ,导致机体持续剧烈的血管炎症反应而对IVIG治疗不敏感。由于IVIG治疗KD的机制至今尚未阐明,TNF- α 基因启动子-308位点多态性究竟是参与IVIG无反应型KD发生发展的病理过程,还仅仅是作为一种易感性标志,尚有待于深入研究。

3 IVIG无反应型的发生率

文献报道IVIG无反应型KD的发生率差别较大,Ashouri等^[6]报道美国2002年1月至2006年11月IVIG无反应型患儿的比例分别为14.3%,17.1%,28.9%,24.4%,17.6%;Tremoulet等^[7]报道1998~2005年在圣地亚哥IVIG无反应型患儿的比例范围为9.8%~20%,2006年增至38.3%;

[收稿日期]2008-09-01;[修回日期]2008-10-21

[作者简介]张倩,女,硕士研究生。主攻方向:小儿心血管。

Uehara等^[8]报道日本在2003~2004年期间,6 330例KD患儿发病10 d内接受了IVIG(2 g/kg)治疗,IVIG无反应型患儿为1 286例(20.3%);2006年杜忠东等^[9]总结分析了2000~2004年北京45家医院KD患儿的临床资料,656例KD患儿用IVIG单剂2 g/kg治疗,其中65例(9.9%)IVIG无反应。从上述研究结果看,美国、日本等地的IVIG无反应型KD的发生率显著高于我国。

4 临床及实验室特征

初始IVIG无反应型病例CAL发生率较高,减少初始IVIG无反应可以改善KD的治疗转归,Okada等^[10]第一次提出对预测为IVIG无反应型的KD患儿,初始治疗采用静脉内甲基泼尼松龙(30 mg/kg)联合IVIG的方法,可以安全有效退热,减少冠脉病变发生率,因而早期预测IVIG无反应型对加强临床治疗及改善预后具有重要意义。

KD早期特征性表现中,淋巴结肿大并不多见,Cha等^[11]在研究中却意外地发现颈部淋巴结肿大的发生率在IVIG无反应型患儿中高达94.4%。Uehara等^[8]分析了日本15 940例KD患儿,提出IVIG初始治疗时间<5 d(*OR*:1.89,95% *CI*:1.66~2.15)、再发KD(*OR*:1.38,95% *CI*:1.00~1.90)、男孩(*OR*:1.21,95% *CI*:1.06~1.37)是IVIG无反应型KD的高危因素。

日本学者提出判断IVIG无反应型KD的实验室数据:①CRP不下降;②白细胞(尤其中性粒细胞)不下降;③血小板减少;④血浆白蛋白降低(尤其<30 g/L);⑤血纤维蛋白降解产物f/D二聚体和尿 β_2 -微球蛋白不下降;⑥超声心动图检查:冠状动脉壁灰度增强^[12]。杜忠东等^[9]认为临床上如果患儿血沉、WBC或谷丙转氨酶(ALT)升高严重,血浆白蛋白减低明显,应注意IVIG无反应型可能。发病5 d内应用IVIG,每日1 g/kg连续用2 d的方法较2 g/kg一次给药和每日400~600 mg/kg用药4 d IVIG无反应型的发生率高。Sano等^[13]通过对112例KD患儿研究发现中性粒细胞、CRP、总胆红素、谷草转氨酶(AST)、ALT、乳酸脱氢酶(LDH)在IVIG无反应组患儿中明显升高,尤其是临床上如果CRP ≥ 7 mg、总胆红素 ≥ 0.9 mg、AST ≥ 200 IU/L需警惕IVIG无反应的可能。

Tremoulet等^[7]应用logistic回归分析初步建立了预测IVIG无反应型的评分指标:IVIG初始治疗时间 ≤ 4 d(1分),中性带状核细胞计数 $\geq 20\%$ (2

分),谷氨酰转氨酶(GGT) ≥ 60 IU/L(1分),经年龄校正的血红蛋白浓度 ≤ -2.0 (1分),积分0~1分为IVIG无反应型的低危人群,积分2~5分为IVIG无反应型的高危人群,此评分系统的敏感性73.3%,特异性61.9%,假阳性31.8%,假阴性26.7%,并提出对KD发病机制和易感基因的进一步研究将有利于评分系统的完善。

Kuo等^[14]研究发现IVIG治疗后嗜酸性粒细胞比值($\geq 4\%$)与IVIG无反应型的发生呈负相关,IVIG治疗前白蛋白(≤ 3.0 g/dL)浓度与IVIG无反应型的发生呈正相关,这可能对评价是否使用额外IVIG有价值。Terai等^[15]研究了76例IVIG敏感型患儿和27例IVIG无反应型患儿的血浆血管内皮生长因子(VEGF)浓度,结果显示IVIG无反应型患儿VEGF水平明显高于IVIG敏感患儿。

5 治疗现状

国内外学者普遍认为发热持续时间与CAL明显相关,发热时间越长发生CAL的可能性越大,所以尽快使体温降至正常,对预防及减轻CAL有重要意义。但目前对IVIG无反应型的治疗方法仍未统一^[16],一般多继续应用IVIG、糖皮质激素(glucocorticoids, GCS)、乌司他丁、特异性细胞因子抗体等疗法。2001~2002年在日本IVIG无反应型患儿治疗的问卷调查中发现:464(44.1%)家医院继续使用2~3剂IVIG,185(17.6%)家医院使用IVIG+乌司他丁,54(5.1%)家医院使用IVIG+GCS^[17]。

5.1 继续IVIG治疗

迄今IVIG仍是唯一肯定能降低CAL发生率的药物,因此对于首剂IVIG无效的患儿,再次应用IVIG已成为多数学者的共识,有研究报告显示热程与出现CAL的频度及冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA)严重程度(CAA的直径)呈正相关^[18]。对于首剂IVIG后仍发热的患儿,应尽早再次应用IVIG,可有效预防CAL,若过晚,则不能预防。Miura等^[19]报道IVIG无反应型患儿在发热10 d内接受额外的IVIG,可以显著降低CAL的发生率,但再次用药的最佳剂量尚无定论。杜忠东等^[9]认为初次IVIG无反应型患儿选择2 g/kg剂量较1 g/kg或400~600 mg/kg剂量能更好地控制体温,加快病情恢复。

5.2 GCS

关于GCS治疗KD的问题一直有争议,自1979年有文献报道用GCS可促进CAA形成,因此认为

KD 使用 GCS 为禁忌症,但有学者指出该项研究除样本量小、给药时点未统一外,缺乏严格的双盲对照也是易致偏倚的重要原因^[20]。

近年来,有许多 GCS 成功治疗 KD 的文献报道。Takeshita 等^[21] 研究 6 例 KD 患儿 1~2 剂 IVIG (2 g/kg 或 1 g/kg) 无效后,在病程的 10~12 d 给予泼尼松龙(每日 1~2 mg/kg × 3 d),5 例患儿迅速起效,剩下的 1 例患儿对第 2 剂有反应,均未出现 CAL 的进展和副反应,提示给予标准量和短期 GCS 治疗对 IVIG 无反应型患儿是安全和有效的。Miura 等^[22] 对 IVIG 无反应型患儿分别给予静脉内甲基泼尼松龙(每日 30 mg/kg × 3 d)、IVIG(每日 2 g/kg) 治疗,发现静脉内给予甲基泼尼松龙组热程缩短, TNF- α 、单核细胞诱导蛋白-1 明显降低,冠脉内径改变在两组差异无显著性意义。这些发现提示 GCS 可能通过降低细胞因子的水平来快速改善症状。Miura 等^[23] 对 17 例 2 剂 IVIG 均无反应的患儿给予静脉内甲基泼尼松龙及口服泼尼松龙,并进行长达 4 年的随访,其中只有 2 例出现了 CAL,但在 6 个月内消失,他们认为对减少 CAL 有一定的指导意义。

Furukawa 等^[24] 在 63 例 IVIG 无反应的患儿中,44 例给予静脉内甲基泼尼松龙(每日 30 mg/kg × 3 d)及肝素(每小时 10~20 U/kg),随后给予泼尼松龙(每日 1 mg/kg × 7 d)维持,逐渐减量,19 例给予额外的 IVIG(1~2 g/kg)。静脉内甲基泼尼松龙组中 34 例(77%) 患儿迅速退热,无 CAA 形成,额外 IVIG 组中 12 例(63%) 热退,但 10 例静脉内给予甲基泼尼松龙无反应者中 5 例形成了 CAA,他们认为可能是静脉内给予甲基泼尼松龙无反应者虽退热快,但平均 1 周后又出现发热,从而延迟了第 3 次治疗时间。他们建议对此类患儿应早期评估,可增加泼尼松龙的剂量及用药疗程。此外他们还发现静脉内甲基泼尼松龙治疗后部分患儿出现高血压、低体温、窦性心动过缓、腓神经麻痹等,但这些症状都是短暂、可缓解的,不需要治疗。

杜忠东等^[9] 报道一项多中心回顾性调查结果显示:135 例 IVIG 无反应型患儿,22 例患儿接受了 GCS 治疗,体温均很快恢复。鉴于 GCS 可能加重 KD 本身的血液高凝状态,增加 KD 急性期冠脉扩张的可能,作者建议初次 IVIG 治疗无效患儿应首先采用 2 g/kg 的 IVIG 重复治疗,仍无效者,经济条件许可下,再次给予 2 g/kg IVIG 治疗,否则可给予 GCS 治疗,对第 3 剂 IVIG 治疗无效的患儿建议给予 GCS。但在大样本随机对照实验结果报道之前,GCS 治疗还应慎重,目前一致的观点是 GCS 一般不

作为治疗 KD 的首选药物,KD 合并严重的心脏炎伴心功能不全或 IVIG 无反应且病情难以控制者可以考虑使用,但需要严密监测,如心电图检查等。

5.3 血浆置换 (plasma exchange, PE)

Imagawa 等^[25] 在 89 例 IVIG 无反应型患儿中,27 例给予血浆置换(A 组),48 例给予 IVIG(B 组),14 例给予 ASA,结果显示 A 组 1 例(3.7%) 出现了一过性冠脉扩张,1 例(3.7%) 出现持续的冠脉扩张 < 8 mm,1 例(3.7%) 发生 CAA; B 组 13 例(27.1%) 发生一过性冠脉扩张,8 例(16.7%) 出现持续冠脉扩张,2 例(4.2%) 发生 CAA,两组差异有显著性,并且 A 组患儿退热更快,无并发症发生,炎症指标降低更明显。作者认为 IVIG 无反应的患儿在 10 d 内接受 PE 治疗是安全和方便的,能使 CAL 发生率降低到 1%,甚至更低。但 PE 作用机制还不清楚,他们推测 PE 能够清除体内过多的前炎症细胞因子和其他病原学因素。

5.4 乌司他丁

乌司他丁,一种胰蛋白酶抑制剂,临床除用于休克和胰腺炎,还应用于血液、肝肾、产科等疾病及血管炎在内的心血管疾病,包括治疗 IVIG 无反应者,具有保护组织器官和内皮细胞,抗炎作用,抑制中性粒细胞弹性酶、TNF- α 和其他的促炎症因子、白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-8),抑制中性粒细胞、巨噬细胞、PLT 的活性。Zaitu^[26] 认为使用乌司他丁治疗 KD 的效果和 IVIG 没有差异,但在安全性和经济上,却是 IVIG 所不能比拟的。基于目前使用乌司他丁治疗 KD 只有小样本的非对照试验,故其有效性及安全性还需进一步研究。

5.5 英夫利昔单抗

英夫利昔单抗(infliximab) 是 TNF- α 的单克隆抗体,TNF- α 在 KD 急性期和亚急性期急剧升高,特别是在形成 CAA 的患儿中, TNF- α 引起内皮细胞凋亡增加造成 KD 血管损伤。Weiss^[27] 于 2004 年第一次报道了一个 3 岁的有巨大 CAA 的 KD 患儿,对 IVIG 和 IVMP 均无反应,最后给予英夫利昔单抗治疗,第一剂后退热和实验室数据改善。Stenbøgg 等^[28] 也报道了 2 例严重的 KD 患儿,已形成 CAA,应用 IVIG、ASA、GCS 后症状无缓解,给予英夫利昔单抗,效果迅速和持久,CAA 在数周后消退。英夫利昔单抗在小部分病人上应用成功,提示了 TNF- α 在 KD 发病机制中的作用,但需大样本对照随机试验进一步评价其在 KD 中的应用价值。

5.6 其他疗法

对多次应用 IVIG 及 GCS 仍无反应的 KD 患儿,

有作者报道用细胞毒性药物氨甲喋呤(10 mg/体表面积,每周1次)可抑制炎症因子(如IL-1、IL-6等)的活化^[29]、此外还有环孢素A^[30]、环磷酰胺^[31],均取得满意疗效。对顽固性KD的替代治疗还包括一系列单克隆抗体:己酮可可碱(pentoxifyllin),可抑制TNF- α RNA的转录;阿昔单抗(abciximab)针对血小板糖蛋白IIb/IIIa受体的单抗。Minami等^[4]研究认为尽管IVIG阻止了主要炎症反应通路,但可能没有阻止血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)介导的炎症反应通路,因此他们推测给予重组PAF-AH降低PAF和被氧化的脂类,可能有利于IVIG无反应型患儿。以上这些治疗的疗效有待进一步确定。

参 考 文 献

[1] Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2003, 24(2):145-148.

[2] Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Phornphutkul C. Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. *Singapore Med J*, 2006, 47(9):780-784.

[3] Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research[J]. *Arch Dis Child*, 2002, 86(4): 286-290.

[4] Minami T, Suzuki H, Takeuchi T, Uemura S, Sugatani J, Yoshikawa N. A polymorphism in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is involved in resistance to immunoglobulin treatment in Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(1): 78-83.

[5] 杨军, 李成荣, 李永柏, 李若馨, 孙来保, 黄惠君, 等. 肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素10基因启动子区多态性与川崎病的相关性研究[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(8): 598-602.

[6] Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(3): 365-368.

[7] Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2008, 153(1): 117-121.

[8] Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(2):155-160.

[9] 杜忠东, 张永兰, 赵地, 杜军保, 鲁珊, 衣京梅, 等. 静脉丙种球蛋白无反应性川崎病的治疗及危险因素分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(10):738-741.

[10] Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(2):181-185.

[11] Cha S, Yoon M, Ahn Y, Han M, Yoon KL. Risk factors for failure of initial intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(4):718-722.

[12] 野中善男. かソフロブミン不応例[J]. *小児科*, 2000, 41(5): 547-553.

[13] Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K,

et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2):131-137.

[14] Kuo HC, Yang KD, Liang CD, Bong CN, Yu HR, Wang L, et al. The relationship of eosinophilia to intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(4):354-359.

[15] Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2003, 108(3): 325-330.

[16] Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(5): 463-464.

[17] Uehara R, Yashiro M, Oki I, Nakamura Y, Yanagawa H. Retreatment regimens for acute stage of Kawasaki disease patients who failed to respond to initial intravenous immunoglobulin therapy: analysis from the 17th nationwide survey [J]. *Pediatr Int*, 2007, 49(4): 427-430.

[18] 藪部友良, 土屋恵司. 川崎病不全型の臨床的特徴とその診断法[J]. *小児科診療*, 2006, 69(7):981-986.

[19] Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, Yamagishi H, Katada Y, Yamada K, et al. Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin[J]. *Arch Dis Child*, 2004, 89(8):776-780.

[20] Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin [J]. *J Pediatr*, 2000, 137(5):723-726.

[21] Takeshita S, Kawamura Y, Nakatani K, Tsujimoto H, Tokutomi T. Standard-dose and short-term corticosteroid therapy in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2005, 44(5):423-426.

[22] Miura M, Kohno K, Ohki H, Yoshida S, Sugaya A, Satoh M. Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin [J]. *Eur J Pediatr*, 2008, 167(10): 1119-1123.

[23] Miura M, Matsuoka M, Kohno K, Ohki H, Yoshida S. Methylprednisolone pulse therapy in Kawasaki disease[J]. *Nippon Rinsho*, 2008, 66(2):338-342.

[24] Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93(2): 142-146.

[25] Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease [J]. *Eur J Pediatr*, 2004, 163(4-5):263-264.

[26] Zaitsu M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease[J]. *J Infect Dis*, 2000, 181(3): 1101-1109.

[27] Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(4):808-810.

[28] Stenbøg EV, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease [J]. *Scand J Rheumatol*, 2006, 35(4): 318-321.

[29] Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate[J]. *Scand J Rheumatol*, 2005, 34(2):136-139.

[30] Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(6): 635-637.

[31] Lucron H, Bosses G, Lethor JP, Sommelet D, Feillet F, Burger G, et al. Kawasaki disease in newborns and infants: refractory forms to immunoglobulin therapy [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, 97(5): 522-528.