

皮质激素治疗川崎病的现状评述

吴本清¹ 综述,毛定安² 审校

(1. 暨南大学医学院第二附属医院儿科,广东 * 深圳 519020; 2. 中南大学湘雅二医院儿科,湖南 * 长沙 410011)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)05-0611-02

皮质激素治疗川崎病(KD)曾被禁忌使用。自二十世纪九十年代后期以来,陆续有临床观察证实联合应用皮质激素治疗KD,特别是对静脉注射免疫球蛋白(IVIG)失败的病例,取得了较好的疗效。现将皮质激素治疗KD的现状综述如下。

1 皮质激素治疗KD的否定过程

在使用IVIG治疗KD以前的六七十年代,皮质激素曾是治疗KD的选择药物之一。对皮质激素治疗KD提出质疑来自于Kato等^[1]的观察,一组17例KD患儿单独接受强的松治疗,剂量为每天2~3 mg/kg,治疗2周后减量至每天1.5 mg/kg,再用2周停药,结果11例发生冠状动脉瘤(CAA)。然而在同一研究中,7例KD患儿使用强的松加阿斯匹林(ASA)治疗,无一例发生CAA。基于这一早期的报道,皮质激素被逐渐排斥于治疗川崎病。很显然,这些小样本缺乏严格对照的临床观察得出的结论是欠科学的。然而较长时期以来很少有学者对此提出挑战,以至于皮质激素一度被认为是治疗KD的禁忌药物。

2 皮质激素治疗KD的再认识

20世纪80年代以来应用IVIG加ASA治疗KD已取得了较满意的疗效,早期应用可预防CAA的发生并迅速改善急性期症状。但Yanagawa等^[2,3]近年来的回顾性分析结果并不尽人意。日本从1983年至1992年采用IVIG治疗KD的百分率由1983年的8.2%增加到1992年的81.8%,而冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄、阻塞、心肌梗塞等心脏后遗症的发生率仅从22.6%下降至16.6%。IVIG用

量>2 g/kg的KD患儿心脏后遗症的发生率较用量≤2 g/kg者高。他们认为可能的原因有:①IVIG用量大的患儿病情严重;②IVIG并不能预防心脏后遗症。美国心脏病学会也报告尽管在病程10 d内应用大剂量IVIG,仍有5% KD患儿出现冠状动脉扩张,1%发生巨大CAA^[4]。有报道KD发病后10 d内接受IVIG加ASA治疗的患者中,约10%于用药48 h后仍持续发热或反复发热^[5]。Wallace等^[6]回顾性分析65例IVIG(2 g/kg)治疗的KD,有23%需要采用包括甲基强的松龙附加治疗。尽管IVIG治疗KD的疗效得到充分肯定,但近年来对IVIG治疗失败的病例,应用包括皮质激素在内的附加治疗方法已受到重视。

Shinohara等^[7]回顾性分析了16年299例KD患儿的分组治疗情况:第1组采用ASA、潘生丁、心得安治疗;第2组为第1组方案加用强的松龙(每天2 mg/kg用1周,渐减量至2周后停药);第3组为第1组方案加IVIG(每日200~400 mg/kg,连用5 d);第4组为第1组方案加强的松龙和IVIG。结果:①尽管第2、4组病情重,但发热日程短,退热快;②4组CAA的发生率分别为14.3%、10%、16%、1.6%($P > 0.05$),巨大CAA的发生率分别为4.8%、2.4%、8.0%($P < 0.05$);③多因素分析显示强的松龙可显著缩短热程($P < 0.01$)和降低CAA发生率($P < 0.05$)。虽然此组资料显示应用ASA加强的松龙治疗KD,CAA发生率与应用IVIG者差异无显著性,但由于IVIG剂量偏小,不足以说明皮质激素降低CAA发生率的作用。Han等^[8]回顾性分析了IVIG治疗KD 185例,其中11%(21/185)需要应用包括甲基强的松龙的附加治疗,需要附加治疗者急性期病情较重,心包积液、心室功能下降、冠状动脉扩张的发生率较高。然而随访一年,加用附加治疗者和未

用附加治疗者 CAA 的发生率无差异。提示应用皮质激素附加治疗 KD ,对降低心脏后遗症有一定作用。众多的临床观察表明 ,对 IVIG 治疗耐药的 KD ,应用皮质激素附加治疗 ,对缩短急性期发热日程均取得满意效果 ,但在防治 CAA 上结果不一致。究其原因 ,与观察样本量小 ,缺乏严格临床随机对照有关。

目前认为 KD 是易感者感染病原后触发的免疫介导的一种全身性血管炎。本病急性期存在明显的免疫异常。CAA 是细胞因子诱导内皮细胞激活 ,损伤冠状动脉壁的结果^[9]。在其他免疫介导的血管炎中 ,如结节性周围动脉炎、大动脉炎 ,使用皮质激素是有效的抗炎治疗方法。皮质激素可抑制免疫反应 ,有较强的抗炎作用 ,临床已广泛应用于自身免疫性疾病的治疗。基于 KD 发病机理的研究进展 ,应用皮质激素治疗是可行的。

对 KD 而言 ,皮质激素的主要副作用有增加血液粘滞度、促进血栓形成的危险。早年单用皮质激素治疗 KD ,CAA 发生率高 ,可能与未联合应用 ASA 对抗其副作用有关。尔后的临床观察表明 KD 急性期皮质激素联合抗血栓作用很强的大剂量 ASA ,并无发生 CAA 的危险。目前多数学者认为 KD 急性期应用皮质激素是安全的 ,无明显副作用。对于无条件应用 IVIG 治疗及 IVIG 治疗失败的病例 ,皮质激素不失为一种有效的治疗方法。

3 展望

目前对皮质激素治疗 KD 的观察大多数是回顾性分析 ,结果不可避免地会出现混杂因素和偏倚。因此有必要进一步开展前瞻性临床随机对照研究^[10]。由于使用 IVIG 后 CAA 发生率已低于 5% ~ 15% ,因此前瞻性研究的样本量要大。此外对冠状动脉直径应以体表面积校正。de Zorzi 等^[11]对 KD 各期的冠状动脉内径以体表面积进行校正 ,并与日本制定的 CAA 诊断标准进行比较 ,结果以日本 CAA 诊断标准诊断为冠状动脉正常的 KD 患者 ,经体表面积校正冠状动脉内径后 ,有 27% 患者至少有一支冠状动脉内径超过均值加 2 个标准差。作者认为

KD 患者冠脉扩张的发生率较以往报道明显要高。皮质激素是否能预防 CAA 的发生 ,只有通过严格的前瞻性临床对照研究才能得出可信的结论。若能得出肯定的结论 ,其意义将不亚于发现 IVIG 对 KD 的治疗价值。开展多中心合作研究很有必要。

【参 考 文 献】

- [1] Kato H , Koike S , Yokoyama T. Kawasaki disease : effect of treatment on coronary artery [J]. *Pediatric* , 1979 , 63(2) : 175 - 179 .
- [2] Yanagawa H , Yashiro M , Nakamura Y , et al. Results of twelve nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med* , 1995 , 149(7) : 779 - 783 .
- [3] Yanagawa H , Nakamura Y , Yashiro M , et al. Use of intravenous r-globulin for Kawasaki disease : effects on cardiac sequelae [J]. *Pediatric Cardiology* , 1997 , 18(1) : 19 - 23 .
- [4] Dajani AS , Taubert KA , Takahashi M , et al. Guidelines for long-term management of patient with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever , Endocarditis and Kawasaki Disease in the Yong , American Heart Association [J]. *Circulation* , 1994 , 89(2) : 916 - 922 .
- [5] Newburger JW , Takahashi M , Beiser AS , et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome [J]. *N Engl J Med* , 1991 , 324(23) : 1633 - 1639 .
- [6] Wallace CA , French JW , Kahn SJ , et al. Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Kawasaki disease [J]. *Pediatrics* , 2000 , 105(6) : E78 .
- [7] Shinohara M , Sone K , Tommasa T , et al. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease [J]. *J Pediatr* , 1999 , 135(4) : 465 - 469 .
- [8] Han RK , Silverman ED , Newman A , et al. Management and outcome of recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med* , 2000 , 154(7) : 694 - 699 .
- [9] Leung DWM , Schlievert PM , Meissner HC. The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome [J]. *Arthritis Rheum* , 1998 , 41(9) : 1538 - 1547 .
- [10] Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease : Corticosteroids revisited [J]. *J Pediatr* , 1999 , 135(4) : 411 - 413 .
- [11] de Zorzi A , Colan SD , Gauvreau K , et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease [J]. *J Pediatr* , 1998 , 133(2) : 254 - 258 .

(本文编辑 俞燕)