川崎病研究的进展与挑战：日益凸显的国际化

Marian E. Melish, MD[1,2]

[1]*Kapiolani Medical Center for Women and Children, Honolulu, Hawaii and* [2]*John A. Burns School of Medicine, University of Hawai'i at Manoa, Honolulu, Hawaii*

Address correspondence to: Marian Melish, Suite 1010 Kapi'olani Medical Center for Women and Children, 1319 Punahou St, Honolulu, HI 96816. marianm@kapiolani.org

在本期 Pediatrics 杂志中，Bonanni 等 [1] 报告了他们在意大利佛罗伦萨一家儿童医院转诊中心长达 40 年的川崎病 (KD) 经验，该团队有远见地于 20 世纪 80 年代初建立了临床研究及长期随访登记库。1982 年，当他们启动该项目时，在日本以外，人们尚未充分认识 KD；尽管使用了退热药，但是发热仍持续不退，急性期和亚急性期因心肌炎或冠状动脉血栓形成或破裂导致的死亡率为 1%。20 世纪 80 年代后期，静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 使超声心动图检出的冠状动脉异常发生率从 23% 显著降至 5%，同时缩短了发热持续时间 [2, 3]。随着被识别出的病例数的增加，以及 IVIG 治疗的普及和其他医疗条件的改善，意大利的长期经验最终带来了更好的冠状动脉结局，这反映了日本、北美和世界其他地区所取得的进展。与同类的诊断和治疗项目一样，Bonanni 等现在也在应对如下挑战：患者就诊时已有冠状动脉扩张或动脉瘤、初始 IVIG 治疗后仍有发热或尽管接受治疗仍出现进行性冠状动脉扩张。该团队建立了一个模型，用于早期识别冠状动脉异常高风险患者。

Bonanni 等在 IVIG 前时代开始建立登记库，当时 KD 的诊断完全基于临床症状。20 世纪 70 年代的死亡率数据提高了人们对 KD 可能导致严重冠状动脉损害的认识，但准确评估需要开展侵入性冠状动脉造影。用于儿科冠状动脉研究的二维超声心动图尚处于起步阶段，而冠状动脉显像并不完善。为了解早期阶段患者的自然史，我们转向了另一项卓越的长期研究。在 IVIG 治疗引入之前，Hirohisa Kato 博士在日本建立了单中心 598 例患者的登记库 [4]。所有患者均在发病 3 个月内接受冠状动脉造影。动脉瘤患者接受长达 21 年的系列血管造影随访。总体而言，25% 的患者有冠状动脉瘤，分为小型（正常值的 1.5 倍或 ＜ 5 mm)、中型（正常值的 1.5 ～ 4 倍或 5 ～ 8 mm) 或巨大（＞正常值的 4 倍或 ＞ 8 mm)。在动脉瘤患者中，6 ～ 18 个月后的早期随访结果显示 50% 回缩至正常大小。在较大且持续存在的动脉瘤患者中，10 ～ 20 年有 55% 显示消退。巨大动脉瘤占所有患者的 4.4%。巨大动脉瘤患者无一例显示消退，却有一半发生狭窄或闭塞 [4]。Bonnanni 等报告中的图 3 显示了按大小分类的冠状动脉瘤的结局，与 Kato 博士在 IVIG 前时代报告的结果相似。小动脉瘤可以自然消退；中型动脉瘤可能消退或持续存在；巨大动脉瘤的预后最差。

一个显著的差异是，在 Bonanni 系列中，8 例巨大冠状动脉瘤患者中有 2 例 (25%) 在长期随访中显示管腔大小恢复正常。巨大动脉瘤在长期随访中的消退并不常见，但最近在日本和北美队列中已有报道 [5,6]。大动脉瘤管腔大小的正常化并不表明这些血管在结构和功能方面是正常的，尽管对小动脉瘤而言可能如此。大动脉瘤的管腔缩小主要是因为管腔肌成纤维细胞增生，这会影响动脉的血管舒张和收

The article(s) originally appeared in English in the 2026, Volume 158 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

缩特性[7]。在 IVIG 前时代，20% ～ 25% 的 KD 患者发生动脉瘤，4.4% 发生巨大动脉瘤，1% 在急性期或亚急性期死亡。IVIG 后，动脉瘤发生率为 5%，巨大动脉瘤为 0.5% ～ 1%，早期死亡罕见。IVIG 治疗降低了严重结局的发生率，但一旦冠状动脉瘤形成，并不能改变其病程。这凸显了早期 IVIG 治疗、急性期密切随访以及为持续发热或进行性冠状动脉扩张患者提供有效的抗炎强化治疗，是十分重要的。

意大利经验与北美实践相比如何？北美实践与该意大利队列在管理上存在差异。对 IVIG 无反应的患者重复接受 IVIG 治疗在北美已逐渐不受青睐，因为 KIDCARE 研究显示英夫利西单抗 [一种促炎细胞因子肿瘤坏死因子 (TNF) -α 抑制剂] 在控制发热方面优于重复 IVIG，且不良反应更少。该试验并非为评估冠状动脉结局而设计[8]。北美中心现在就以下患者的强化治疗存在分歧：就诊时已有冠状动脉异常者、IVIG 无反应者以及初始治疗后发生冠状动脉异常者。一些中心对这些患者使用单剂英夫利西单抗，一种促炎细胞因子 TNF 抑制剂。其他中心使用 RAISE 试验提出的方案：静脉输入大剂量甲泼尼龙 3 ～ 5 d，随后口服泼尼松龙，在 15 d 内逐渐减量[9]。该试验在治疗第 1 天于 IVIG 基础上加用延长 20 d 的静脉 - 口服序贯泼尼松龙方案，使日本选定高危且基线无动脉瘤的儿童冠状动脉瘤发生率从 23% 降至 3%[10]。在 RAISE 试验之前，各种剂量和给药途径的辅助糖皮质激素治疗的研究结果令人失望，与 Bonanni 等的经验相似。Lin 等最近的一项报告与这一讨论密切相关[11]。这项在中国开展的大型 (3 058 例参与者) 随机多中心对照试验将泼尼松龙方案 (如 RAISE 方案) 与 IVIG 联合，作为未经选择的发热 KD 患儿的初始治疗，对照组单用 IVIG；主要结局是 1 个月和 3 个月时经超声心动图发现的冠状动脉病变发生率 (各组间无显著差异)。次要结局可见泼尼松龙组的发热持续时间更短、CRP 消退更快，难治性发热或 IVIG 无反应的发生率更低。然而，在初始治疗后持续发热的参与者中，泼尼松龙治疗组冠状动脉病变发生率更高：45% (33 / 72)，而单用 IVIG 组为 26% (40 / 156)。这项大型研究对泼尼松龙方案作为难治性发热患者的挽救或强化治疗的疗效提出了疑问。在这方面，Bonanni 等注意到的阿那白滞素作为强化治疗的有益作用值得获得更多的关注和疗效验证，可能已为比较 2 种特异性促炎细胞因子抑制剂 (英夫利西单抗和阿那白滞素) 试验做好了准备。年龄小于 6 个月、治疗延迟和 IVIG 无反应是亚洲和美洲公认的动脉瘤发生风险因素，但心包积液尚未纳入任何已发表的风险评分。这是 Bonanni 等的另一项新观察研究，需要开展更多的探索。

KD 的进展从第 1 个 10 年起就具有国际性。有效治疗在降低动脉瘤发生率方面取得的成功正在要求为了未来的治疗试验，应建立经专家精心选择的大型患者的队列。加强国际合作、思想交流互鉴以及对冠状动脉炎症潜在过程的探究，对于未来的研究进展至关重要。

缩略语

IVIG：静脉注射用免疫球蛋白

KD：川崎病

TNF：肿瘤坏死因子

(黎璇 译　吕海涛 校)

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1. Bonanni F, Claudi G, Vanacore C, et al. Treatment and outcomes of Kawasaki disease over 40 years Pediatrics. 2026;158(4): e2026076338. doi: 10.1542/peds.2026-076338
2. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med. 1986;315(6):341–347. PubMed doi: 10.1056/NEJM198608073150601
3. 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.

N Engl J Med. 1991;324(23): 1633–1639. PubMed doi: 10.1056/NEJM199106063242305

4. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation. 1996;94(6):1379–1385. PubMed doi: 10.1161/01.CIR.94.6.1379
5. McCrindle BW, Manlhiot C, Newburger JW, et al; International Kawasaki Disease Registry *. Medium-term complications associated with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a study from the International Kawasaki Disease Registry. J Am Heart Assoc. 2020;9(15):e016440. PubMed doi: 10.1161/JAHA.119. 016440
6. Kato T, Miura M, Kobayashi T, et al; Z-Score Project 2nd Stage Study Group *. Analysis of coronary arterial aneurysm regression in patients with Kawasaki disease by aneurysm severity: factors associated with regression. J Am Heart Assoc. 2023;12(3): e022417. PubMed doi: 10.1161/JAHA.121.022417
7. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. PLoS One. 2012;7(6): e38998. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0038998
8. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, et al; KIDCARE Multicenter Study Group. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5(12):852–861. PubMed doi: 10.1016/S2352-4642(21)00270-4
9. Dionne A, Burns JC, Dahdah N, et al. Treatment intensification in patients with Kawasaki disease and coronary aneurysm at diagnosis. Pediatrics. 2019;143(6):e20183341. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-3341
10. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al; RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. Lancet. 2012;379(9826):1613–1620. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(11)61930-2
11. Lin S, He Y, He L, et al; Chinese Kawasaki Disease Collaboration Network. Randomized trial of adjunctive prednisolone for Kawasaki disease. N Engl J Med. 2026;394(15):1480–1490. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa2511478

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2026;158(4):e2026076771*】