

川崎病心血管远期并发症及治疗

吕鑫^{1,2}, 钟红平^{1,2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月10日

摘要

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明且发病机制尚不清楚的一种疾病, 又被称为粘膜皮肤淋巴结综合征, 其典型特征是急性系统性血管炎, 主要发生在5岁以下儿童。患有该疾病的患者大多数预后良好, 但由于其远期对心血管的严重损伤, 使得我们不得不对KD进行特别关注。

关键词

川崎病, 心血管并发症, 治疗

Long-Term Cardiovascular Complications and Treatment of Kawasaki Disease

Xin Lv^{1,2}, HongpingZhong^{1,2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 10th, 2025

Abstract

Kawasaki disease (KD) is a disease with unknown etiology and pathogenesis, also known as mucocutaneous lymph node syndrome, which is typically characterized by acute systemic vasculitis, mainly in children under 5 years of age. Most patients with this disease have a good prognosis, but we have to pay special attention to KD because of its serious long-term cardiovascular damage.

*通讯作者。

文章引用: 吕鑫, 钟红平. 川崎病心血管远期并发症及治疗[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 45-49.
DOI: 10.12677/acm.2025.152313

Keywords

Kawasaki Disease, Cardiovascular Complications, Heal

Copyright © 2025 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(Kawasaki disease, KD)于 1967 年首次由川崎富作先生发现至今已有 57 年, 经过学者们的不断研究, 仍未发现其具体的病因及发病机制, 有流行病学资料显示多种病原如葡萄球菌、链球菌等为其病因, 但目前尚未得到证实。我们通常认为 KD 是一种良性自限性疾病, 病理变化为全身性血管炎, 最易受累的属冠状动脉。且 KD 最严重的并发症或后遗症也是冠状动脉病变(CAL)的形成。近些年, 川崎病患者数目不减反增, 幸运的是, 随着大剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)的增加, KD 患者中 CAL 的比例呈下降趋势[1]。但仍有不少患者存在冠脉后遗症, 也正如此 KD 的心血管远期预后及治疗渐渐引起临床医师们的关注, 本文就川崎病心血管远期并发症及其治疗进行综述。

2. 心血管远期并发症

2.1. 冠状动脉并发症

KD 患者冠状动脉并发症, 例如心肌梗死、冠状动脉扩张和冠状动脉瘤, 继而可能致使狭窄或阻塞和心肌梗死等长期后遗症[2]。KD 发病初期可使冠脉主要分支血管壁上的小营养动、静脉受到侵犯。如若不及时诊治继而出现血管内皮水肿、血管壁平滑肌层及外膜炎性细胞浸润, 导致弹力纤维和肌层断裂, 形成血栓和动脉瘤。1 月余, 动脉炎症可逐渐消退, 形成血栓和肉芽、使纤维组织增生、内膜增厚, 冠状动脉部分或全部阻塞。

KD 所致的冠脉并发症及临床结局参考国内外文献对 CAA 大小的分类, 主要是结合冠脉内径绝对值及体表面积(BSA)校正的 Z 值进行的[3], 其中包括: 1) 无冠脉扩张: Z 值始终 < 2.0 ; 2) 仅有冠脉扩张: $2.0 \leq Z \text{ 值} < 2.5$, 或初始 Z 值 < 2.0 , 随访期间 Z 值下降 ≥ 1.0 ; 3) 小型冠状动脉瘤: $2.5 \leq Z \text{ 值} < 5.0$, 或绝对直径 $< 4 \text{ mm}$; 4) 中型冠状动脉瘤: $5.0 \leq Z \text{ 值} < 10.0$, 或 $4 \text{ mm} \leq \text{绝对直径} < 8 \text{ mm}$; 5) 巨大冠状动脉瘤: Z 值 ≥ 10.0 , 或绝对直径 $\geq 8 \text{ mm}$ 。

约有 40% 的患者在川崎病急性期可出现冠脉一过性扩张, Kato 等人[4]在对单纯冠脉扩张的川崎病患者随访中, 发现其心电图、胸片等均未发现存在心血管后遗症, 此表明冠脉的一过性扩张可在数月余即自行恢复正常。KD 可导致约 4/5 的中小型 CAA [5], 1996 年 Kato 等人[4]在对川崎病导致 CAA 患儿的随访结果中显示, 146 例患儿中超 80% 为中小型 CAA, 约 17% 为巨大 CAA, 其中约 55% 患儿最终恢复正常, 该 55% 的患儿均为中小型 CAA, 其中 90% 在 2 年内恢复至正常。时艳艳等人[6]在川崎病合并冠状动脉转归患者的研究中发现, KD 合并的 CAL 随着时间推移呈现动态变化, CAL 有 53.7% 可在病程 3 月内恢复正常, 63.5% 在 6 个月内恢复, 72.8% 在 1 年内可恢复, 94.2% 在 5 年内可恢复, 其中仅有冠脉扩张和小型动脉瘤的预后最好, 恢复最快。巨大 CAA 在 CAA 中占比虽不足 10% [5], 但其为最严重的冠脉并发症。杜忠东等人关于 KD 合并左冠脉主干完全闭塞[7]的一例病例中提及当患儿年龄偏大且症状表现不典型为冠状动脉并发症的高危因素。熊宇等人[8]在对 101 例冠状动脉瘤患儿的随访中得出结论, KD 的冠

状动脉瘤更常见于冠状动脉前和左前降支的中段。CAA 合并 KD 患儿的不良心脏事件发生率和死亡率较高, 且长期预后很差。巨大 CAA 一旦破裂是致命的, 且可能在发病早期即发生冠状动脉破裂。KD 死亡率主要发生在抗凝治疗不足的早期病例和未接受常规治疗的患者。尽早行超声心动图检查可以为评估该病的进展和预后提供可靠的信息[9]。

2.2. 心肌炎

川崎病虽不是心肌炎, 但其病情在发展过程中可并发心肌炎, 有报道指出, 川崎病患者在该疾病急性期并发心肌炎的概率约为 50% [10]。Harada 等[11]对在发病后 40 d 内死亡的川崎病患者的心肌组织进行病理分析后发现, 川崎病的心肌病变以间质性水肿、小血管扩张和炎症细胞浸润为特征, 与病毒性心肌炎不同的是, 其大多数情况下心肌细胞是没有被破坏的。Yutani 等[12]对 201 例川崎病患者进行右心室内膜活检, 又在 5 年后对其中的 37 例患者再次进行了心内膜活检, 结果显示心肌炎症仍然存在。此两位学者的研究都表明了 KD 患儿心肌炎症是广泛且持续存在的。虽然所有 KD 患者的组织学标本都可以找到心肌炎的证据, 但只有少数患者有临床症状。

2.3. 心脏瓣膜病

心脏瓣膜病的病理学基础为瓣叶、乳头肌及其腱索的异常瓣或瓣环扩大。是川崎病的另一重要并发症, 可导致充血性心力衰竭, 严重的可致患者死亡。研究表明并发心脏瓣膜病变的 KD 患者病程较长、病情重、冠脉病变的发生率较高[13]。KD 急性期轻度、无杂音的瓣膜病变常可自行缓解无需特殊治疗。但当合并顽固性充血性心力衰竭的瓣膜病变时需及时治疗。

2.4. 川崎病休克综合征(KDSS)

有极少部分的 KD 患者, 在疾病的急性期出现血压下降, 甚至发病时就以休克为主要表现, 这是川崎病的另一种临床表现形式——川崎病休克综合征(KDSS) [14]。其在临床上不常见, 但很严重。该种疾病是在诊断 KD 的基础上, 表现为灌注不良或收缩性低血压。受影响儿童的收缩压持续低于同龄儿童的正常低收缩压值($\geq 20\%$), 需要扩容或血管活性药物将血压维持在正常范围内[15], 其发病率小于 10% [14]。典型特征是休克、低血压、左心室收缩功能受损、二尖瓣反流、消耗性凝血病, 以及 CAL 风险显著增加和对静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗无反应[16]。KDSS 的发病机制很复杂, 往往比 KD 有更强的炎症反应, 易患冠状动脉疾病和多器官功能障碍[15]。邱慧仙等人[17]在研究中发现, 川崎病患者中, KDSS 患者比无 KDSS 的患者更容易发生心脏损伤, 并且左心室射血分数低可能与 KDSS 的发生有关。Maddox 等人计算了 2006~2018 年美国四个大型医学数据库中的 KD 患者数据, 发现 KDSS 的发病率为 2.8%~5.3%, 近年来呈上升趋势[18]。因 KDSS 发病率低, 导致对该疾病的理解难度增加。

3. 治疗

阿司匹林作为 KD 常用治疗药物, 其具有显著抗血小板凝聚、抗炎等作用, 一直以来作为标准治疗方案部分, 但研究指出, 阿司匹林治疗川崎病存在不同程度的药物不良反应, 部分患儿对该疾病疗效存在一定局限性, 特别是川崎病合并心肌炎的治疗效果更不佳[19]。让急性期 KD 患儿接受大剂量阿司匹林治疗可能是没有必要的, 因为现有数据显示, 在预防 IVIG 治疗失败、CAL 形成或缩短发热持续时间方面大剂量阿司匹林治疗没有实质性好处。在郭浩昌[20]等人最近的报告中, 急性期 KD 患者使用大剂量阿司匹林对炎症标志物(CRP、HB 水平)没有任何益处。

IVIG 作为另一种 KD 常用治疗药物, 目前已知其作用途径有: 1) 通过抑制与 Fc 受体结合的自身抗体, 调节巨噬细胞活性; 2) 免疫球蛋白刺激了适应性免疫反应, 能与细菌或病毒及其毒素结合, 与致病

性自身抗体(以及产生自身抗体的 B 细胞)上的独特型决定簇相互作用,使病原体被直接中和,从而使病原体被清除;3) 与 Fc γ R 受体结合,通过阻止免疫球蛋白的分解代谢而起到保护性受体的作用。4) 人免疫球蛋白对淋巴细胞、单核巨噬细胞等具有调控作用。心肌炎患者接受阿司匹林联合免疫球蛋白治疗可使超声心动图较单纯接受阿司匹林的患者改善得更快[21]。KD 患者在患病后的 5~10 天内,尽早使用适当剂量的 IVIG (单次高剂量 2 g/kg)进行治疗,能有效地减少 CAL 的形成。而在 KD 发病第 5 天之前治疗似乎并不比 5 天后加大剂量治疗更能有效预防 CAL,但它可能与另一个疗程 IVIG 治疗的需求量增加有关[2]。Kobayashi 等人[22]在 IVIG 中加入泼尼松龙显著改善了冠状动脉预后。Kobayashi 评分[23]为预测 CAL 的形成提供了很好的工具,因此泼尼松龙可能对已经形成 CAL 的 KD 患者的 CAL 消退有效。

针对 KD 合并心功能不全的患儿常用洋地黄类药物、利尿剂、血管扩张剂等。刘玉玲等人[24]在救治 3 例中,均积极使用强心、利尿、扩血管药物,其中 2 例得到治愈,1 例因病情严重,用药控制后转至专科医院进一步治疗。对于 KD 合并心瓣膜病,目前主要以内科药物治疗为主,如若内科治疗难以改善,用药后仍有持续性心力衰竭表现、体重减轻、发育迟缓等症状,宜进一步行外科治疗[25]。目前瓣膜手术仍是治疗严重瓣膜病变最彻底、最可靠的方法[26]。

目前已知的阿托伐他汀的 HMG-CoA 还原酶抑制剂具有抗炎和抗氧化作用,可促进成人血管内皮的愈合。有部分学者正在研究阿托伐他汀在急性 KD 儿童中的作用,以了解相同的抗炎活性是否可以减轻疾病对动脉壁的破坏[27]。英夫利昔单抗是一种与 TNF- α 特异性结合的单克隆抗体,已被证明可以缩短 IVIG 耐药患者的发热持续时间并降低 CRP 水平[28]。但目前尚未在临床中普及,且是否存在其他不良反应或药物抵抗尚不清楚。

4. 总结与展望

临床中许多炎症标志物,包括 ESR、CRP 值、WBC 计数和 PLT 计数等,可结合临床症状或独立诊断 KD。然而,这些炎症标志物通常在涉及感染、炎症或自身免疫的其他情况下也可能升高,对 KD 的诊断不存在特异性。因此对于 KD 早期诊断至关重要,任何治疗的延误都可能导致冠状动脉瘤的发展和心血管其它并发症的发生,严重者甚至导致死亡。作为临床医师对 KD 患者详细询问既往病史对诊断尤其重要,对可疑患者尽快完善心电图、心肌酶、胸片等检查,必要时可行冠状动脉造影以冠状动脉梗塞。川崎病的远期并发症对我们来说仍然充满着许多未知与不解,需要我们进一步去发掘、更深入地研究去证实。

参考文献

- [1] Manlhiot, C., O'Shea, S., Bernknopf, B., LaBelle, M., Chahal, N., Dillenburg, R.F., *et al.* (2018) Epidemiology of Kawasaki Disease in Canada 2004 to 2014: Comparison of Surveillance Using Administrative Data vs Periodic Medical Record Review. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.009>
- [2] Newburger, J.W., Takahashi, M., Gerber, M.A., Gewitz, M.H., Tani, L.Y., Burns, J.C., *et al.* (2004) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. *Circulation*, **110**, 2747-2771. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000145143.19711.78>
- [3] Fukazawa, R., Kobayashi, J., Ayusawa, M., Hamada, H., Miura, M., Mitani, Y., *et al.* (2020) JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation Journal*, **84**, 1348-1407. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-1094>
- [4] Kato, H., Sugimura, T., Akagi, T., Sato, N., Hashino, K., Maeno, Y., *et al.* (1996) Long-Term Consequences of Kawasaki Disease. *Circulation*, **94**, 1379-1385. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.6.1379>
- [5] Xie, L., Yan, W., Huang, M., Huang, G., Chen, S., Huang, G., *et al.* (2020) Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2013 through 2017. *Journal of Epidemiology*, **30**, 429-435. <https://doi.org/10.2188/jea.je20190065>
- [6] 时艳艳. 川崎病冠状动脉损害及其转归的回顾性研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2011.

- [7] 杜忠东, 夏顺刚, 王阳, 等. 选择性冠状动脉造影诊断川崎病合并左冠状动脉主干完全闭塞一例[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(3): 281-282.
- [8] Xiong, Y., Zhang, Y.L. and Du, Z.D. (2021) Middle and Long-Term Follow-Up of 101 Children with Giant Coronary Artery Aneurysm of Kawasaki Disease. *Chinese Journal of Pediatrics*, **59**, 101-106.
- [9] Wei, Y.J., Zhao, X.L., Liu, B.M., Niu, H. and Li, Q. (2015) Cardiac Complications in 38 Cases of Kawasaki Disease with Coronary Artery Aneurysm Diagnosed by Echocardiography. *Echocardiography*, **33**, 764-770. <https://doi.org/10.1111/echo.13154>
- [10] 黄国英. 川崎病流行病学研究进展和思考[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(9): 641-644.
- [11] Harada, M., Yokouchi, Y., Oharaseki, T., Matsui, K., Tobayama, H., Tanaka, N., *et al.* (2012) Histopathological Characteristics of Myocarditis in Acute-Phase Kawasaki Disease. *Histopathology*, **61**, 1156-1167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04332.x>
- [12] Yutani, C., Go, S., Kamiya, T., *et al.* (1981) Cardiac Biopsy of Kawasaki Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **105**, 470-473.
- [13] Akagi, T., Kato, H., Inoue, O., Sato, N. and Imamura, K. (1990) Valvular Heart Disease in Kawasaki Syndrome: Incidence and Natural History. *American Heart Journal*, **120**, 366-372. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90081-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90081-8)
- [14] 钱碧莹, 赵建美. 川崎病心血管并发症的研究进展[J]. 交通医学, 2020, 34(1): 8-10+14.
- [15] Zhao, Z., Yuan, Y., Gao, L., Li, Q., Wang, Y. and Zhao, S. (2024) Predicting Kawasaki Disease Shock Syndrome in Children. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1400046. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400046>
- [16] Kanegaye, J.T., Wilder, M.S., Molkara, D., Frazer, J.R., Pancheri, J., Tremoulet, A.H., *et al.* (2009) Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics*, **123**, e783-e789. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871>
- [17] Qiu, H., Li, C., He, Y., Weng, F., Shi, H., Pan, L., *et al.* (2019) Association between Left Ventricular Ejection Fraction and Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Cardiology in the Young*, **29**, 178-184. <https://doi.org/10.1017/s1047951118002056>
- [18] Maddox, R.A., Person, M.K., Kennedy, J.L., Leung, J., Abrams, J.Y., Haberling, D.L., *et al.* (2020) Kawasaki Disease and Kawasaki Disease Shock Syndrome Hospitalization Rates in the United States, 2006-2018. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **40**, 284-288. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002982>
- [19] 柳颐龄, 王献民, 陈婷婷, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林对川崎病并发中小型冠状动脉瘤患儿抗血栓治疗的疗效及安全性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 801-805.
- [20] Kuo, H. (2017) Preventing Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Biomedical Journal*, **40**, 141-146. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.04.002>
- [21] 杜忠东, 冯迎军, 焦富勇. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(9): 867-876.
- [22] Kobayashi, T., Saji, T., Otani, T., Takeuchi, K., Nakamura, T., Arakawa, H., *et al.* (2012) Efficacy of Immunoglobulin Plus Prednisolone for Prevention of Coronary Artery Abnormalities in Severe Kawasaki Disease (RAISE Study): A Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoints Trial. *The Lancet*, **379**, 1613-1620. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61930-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61930-2)
- [23] Kobayashi, T., Inoue, Y., Takeuchi, K., Okada, Y., Tamura, K., Tomomasa, T., *et al.* (2006) Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. *Circulation*, **113**, 2606-2612. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.592865>
- [24] 刘玉玲, 李立浩, 马力忠, 等. 川崎病伴心功能不全 3 例[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(11): 879-880.
- [25] Fukunaga, S., Egashira, A., Arinaga, K., *et al.* (1996) Aortic Valve Replacement for Aortic Regurgitation Due to Kawasaki Disease: Report of Two Cases. *Journal of Heart Valve Disease*, **5**, 231-234.
- [26] 黄平, 程佩萱. 川崎病致心脏瓣膜病变的诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2003(4): 310-312.
- [27] Tremoulet, A.H., Jain, S. and Burns, J.C. (2015) Evaluating a Novel Treatment for Coronary Artery Inflammation in Acute Kawasaki Disease: A Phase I/II A Trial of Atorvastatin. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, **3**, 967-970. <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1066246>
- [28] Eleftheriou, D., Levin, M., Shingadia, D., Tulloh, R., Klein, N. and Brogan, P. (2013) Management of Kawasaki Disease. *Archives of Disease in Childhood*, **99**, 74-83. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302841>