

托珠单抗治疗 IVIG 无应答川崎病 2 例及文献回顾

苏凤文^{1,2} 黄春琳^{1,2}

1. 广西壮族自治区妇幼保健院广西儿科疾病临床医学研究中心 广西南宁 530000

2. 广西壮族自治区妇幼保健院儿童肾脏免疫科 广西南宁 530000

摘要: 目的 观察免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 无应答川崎病患儿的临床特点及探讨托珠单抗治疗该病的临床效果。方法 回顾性分析广西壮族自治区妇幼保健院住院的 2 例 IVIG 无应答川崎病患儿的症状、体征、辅助检查结果及治疗经过, 结合文献复习进行总结。结果 2 例患儿均使用 2 次 IVIG(2g/kg), 1 例体温正常 1 天后再次出现发热, 1 例仍持续发热。2 例病例均加用甲强龙, 然而体温仍未正常。在使用首剂托珠单抗后, 2 例病例体温很快降至正常, 并且未再反复, 全身症状得到改善, 复查炎症指标逐渐下降。结论 对常规 IVIG + 糖皮质激素治疗仍无反应的川崎病患儿, 托珠单抗可成为一种新的替代治疗方案, 疗效显著且用药安全。

关键词: 川崎病; 免疫球蛋白无应答; 托珠单抗

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种急性自限性血管炎性疾病, 主要影响中小动脉, 最易累及冠状动脉, 是儿童后天心脏病最常见的原因^[1]。主要一线治疗药物为免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) + 阿司匹林^[2], 约 7.5%~26.8% 患儿经 2 次免疫球蛋白治疗后仍出现发热^[1], 加糖皮质激素后体温仍未降至正常, 需加用其他免疫抑制剂。托珠单抗通过阻断 IL-6 的信号通路, 抑制免疫系统, 减轻血管损伤, 减少器官损害, 并能有效阻断细胞因子风暴, 防止川崎病患者出现巨噬细胞活化综合征、多系统自身炎症综合征等严重并发症。本文通过分析 2 例 IVIG 无应答川崎病患儿, 经过 2 次大剂量 IVIG+ 甲强龙治疗后仍出现发热, 及时给予托珠单抗治疗后病情得到改善的状况。

1. 临床资料

病例 1: 男, 1 岁 5 月, 因“发热 6 天”于 2022 年 10 月 14 日入院。患儿热峰 40.1℃, 热型不规则, 病程中伴全身皮疹, 口唇皲裂, 结膜充血, 外院住院期间查心脏彩超提示左冠状动脉扩张 (左、右冠状动脉近端内径分别为 3.1mm、1.6mm), 予免疫球蛋白 2g/kg、甲强龙抗炎、口服阿司匹林 (30mg/kg.d) 治疗后, 患儿仍反复发热, 伴烦躁哭闹。

既往史: 2022 年 8 月 7 日至 2022 年 8 月 13 日患儿因发热住院于崇左市人民医院, 诊断川崎病, 予免疫球蛋白 2g/kg 治疗, 病情好转出院, 出院后口服阿司匹林 30mg/次,

qd, 于 2022 年 10 月 1 日停药。

入院查体: 体温 38.2℃, 脉搏 165 次/分, 呼吸 34 次/分, 血压 98/52mmHg, 体重 10kg。双下肢可见红色斑片状皮疹, 突出皮面, 压之褪色, 颈部扪及肿大淋巴结, 最大 2X1.5cm, 双眼球结膜充血, 口唇充血、皲裂伴血痂, 无明显杨梅舌, 牙龈稍红肿; 呼吸尚平稳, 肺部闻及少许痰鸣音。心听诊无异常; 肝肋下 2cm, 质软。四肢肢端及足底硬肿。

入院查血常规: 白细胞 32.8X10⁹/L, 血红蛋白 106g/L, 血小板 528X10⁹/L, 中性粒细胞 78.8%, 超敏 C 反应蛋白 134.25mg/L。血沉 62mm/h。凝血功能: 纤维蛋白原 5.24g/L, D-二聚体 1582ng/mlFEU。铁蛋白 290.1ng/ml。肝功能: ALT45u/L, AST24u/L, 白蛋白 28.95g/L。甘油三酯 2.34mmol/L。B 型钠尿肽 1564pg/ml。自身抗体无明显异常。2022 年 10 月 15 日心脏彩超: 左右冠状动脉内径分别为 3.5mm (Z 值 =4.125)、2.0mm (Z=0.46)。2022 年 11 月 7 日 CTA: 冠状动脉扩张 (累及 3 支), 前降支近中段、左回旋支近段动脉瘤形成。

治疗经过: 入院当天予免疫球蛋白 2g/kg, 阿司匹林, 甲强龙 10mg/kg. 次 Q12H, 患儿 16 日热退 1 天, 17 日再次出现发热, 热峰 39℃, 2022-10-19、2022-10-20 甲强龙改为 150mg/次 qd, 之后逐渐减量。患儿热峰有所下降, 但仍有发热, 2022-10-21 血常规: 白细胞 22.8X10⁹/L, 血红蛋白 91g/L, 血小板 897X10⁹/L, 中性粒细胞 67.8%, 超敏 C 反应蛋白 135.96mg/L。2022-10-21 心脏彩超: 左冠状

动脉内径 4.5mm (Z 值 =7.183), 左前降支内径 4.6mm (Z 值 =9.776), 左回旋支内径 2.8mm (Z 值 =3.526), 右冠状动脉主干内径 2.8mm (Z 值 =2.854), 细胞因子 IL-6: 71.97pg/ml。2022-10-21 开始予第一剂托珠单抗 120mg 治

疗, 之后患儿未再出现发热, 2022-10-24 血常规: 白细胞 18.4X10⁹/L, 血红蛋白 100g/L, 血小板 1072X10⁹/L, 中性粒细胞 72.1%, 超敏 C 反应蛋白 29.37mg/L。

表 1 病例 1 实验室检查结果

检查项目 / 日期	14/10	17/10	21/10	24/10	28/10	1/11	4/11	10/11
WBC(10 ⁹ /l)	32.8	18.3	22.8	18.4	10.1	8.4	4.6	5.5
HB(g/l)	106	95	91	100	103	107	112	122
N(%)	78.8	747	897	1072	928	520	500	501
CRP(mg/l)	134.2	111.8	135.9	29.3	3.9	< 0.5	< 0.5	< 0.5
ESR(mm/h)	62			64		19		8
ALT(u/l)	45	22	15	16	15		20	16
AST(u/l)	24	21	24	23	24		26	23
ALB (g/l)	28.9	25.6	30.6	32.4	37.1		39.9	44.5
TG(mmol/l)	2.3			1.59				
FIB(g/l)	5.2	4.4	5.1	4	3.3	2.2	2.0	2.0
D-Dimer	1582	2095	879	2172	759	290	222	133
SF(ng/ml)	290.1							

注: WBC 为白细胞计数, HB 为血红蛋白, N 为中性粒细胞, CRP 为 C 反应蛋白, ESR 为血沉, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, ALB 为白蛋白, TG 为甘油三酯, FIB 为纤维蛋白原, D-Dimer 为 D 二聚体, SF 为铁蛋白。

表 2 病例 1 患儿心脏彩超冠状动脉内径及心功能变化

时间	左冠状动脉主干		左前降支		左回旋支		右冠状动脉主干		EF%	FS%
	内径	Z 值	内径	Z 值	内径	Z 值	内径	Z 值		
第 7 天	3.5	4.1					2	0.46	62	32
第 13 天	4.5	7.2	4.6	9.8	2.8	3.5	2.8	2.8	71	39
第 20 天	4.7	7.8	5.9	14.3	3	3.5	2.9	3.2	71	38
第 23 天	4.8	8.1	6.6	16.7	2.9	3.9	2.5	2	66	34
第 27 天	5.2	9.4	7.5	19.9	2.9	3.9	2.6	2.3	60	30
第 32 天	3.2	3.2	6.2	15.3	2.9	3.9	2.3	1.4	65	34

注: EF% 左室射血分数, FS% 左室缩短分数

病例 2: 女, 5 岁 1 月, 因“皮疹 10 余天, 发热、关节痛 3 天”于 2024 年 3 月 3 日入院。患儿皮疹呈红色, 散在分布, 以面部、双下肢为主, 伴瘙痒, 口服氯雷他定有所减轻, 但反复。发热热峰 39.5℃, 伴寒战, 伴游走性关节痛, 以双侧腕关节、膝关节为主。

入院查体: 体温 38.8℃, 脉搏 130 次 / 分, 呼吸 28 次 / 分, 血压 95/54mmHg, 体重 16.5kg。全身可见散在红色皮疹, 颈部可扪及数个黄豆大小淋巴结, 结膜无充血, 口唇无皲裂, 咽部充血, 双侧“4”字征阳性, 双手、足背、左踝关节稍肿胀。

入院检查: 血常规: 白细胞 13.5X10⁹/L, 血红蛋白 97g/L, 血小板 393X10⁹/L, 中性粒细胞 80.9%, 超敏 C 反应蛋白 115.94mg/L。血沉 60mm/h。凝血功能: 纤维蛋白原 5.01g/L, D- 二聚体 3500ng/mlFEU。铁蛋白 592.7ng/ml。肝功能:

ALT27u/l, AST47u/l, 白蛋白 34g/l。甘油三酯 0.39mmol/l。ASO 2 IU/ml。自身抗体阴性。HLA-B27、抗 CCP 阴性。细胞因子 IL-6: 33.94pg/ml。骨髓穿刺检查未见异常。颈部彩超: 颈部可见多个淋巴结回声, 左侧较大 1.6x0.8cm, 右侧较大 1.6x0.6cm; 2024-3-6、2024-3-13 心脏彩超均未见异常。2024-3-8 磁共振平扫 + 增强: 右踝关节、左踝关节、左膝关节、右膝关节少量积液, 关节滑膜无明显增厚强化。

治疗经过: 入院后予阿莫西林克拉维酸钾抗感染, 西替利嗪 + 复方甘草酸苷抗过敏, 考虑川崎病于 2024-3-5 免疫球蛋白 2g/kg, 口服阿司匹林治疗, 患儿仍有反复发热, 再次予免疫球蛋白共 2g/kg, 患儿仍有反复发热, 伴皮疹、关节痛, 但幼年特发性关节炎 (全身型) 诊断依据尚不足, 考虑川崎病免疫球蛋白无反应, 2024-3-10 加用甲强龙抗炎, 仍有发热, 2024-3-11 予托珠单抗治疗, 患儿热退, 2024-

3-12 血常规: 白细胞 $9.9 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $93 g/L$, 血小板 $521 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 64.4%, 超敏 C 反应蛋白 $16.49 mg/L$ 。

表 3 病例 2 实验室检查结果

检查项目 \ 日期	3/3	7/3	12/3	15/3
WBC($10^9/L$)	13.5	11.9	9.9	10.4
HB(g/L)	97	92	93	98
N(%)	80.9	81	64.4	58.3
PLT($10^9/L$)	393	413	521	531
CRP(mg/L)	115.9	94.7	16.4	2.8
ESR(mm/h)	60		60	
ALT(u/L)	27	24	21	31
AST(u/L)	47	105	49	65
ALB (g/L)	34	29.1	26.5	28.8
TG($mmol/L$)	0.39	0.67		
FIB(g/L)	5.0	4.0	3.0	
D-Dimer	3500	1400	1030	
SF(ng/ml)	592.7	1496		

注: WBC 为白细胞计数, HB 为血红蛋白, N 为中性粒细胞, PLT 为血小板, CRP 为 C 反应蛋白, ESR 为血沉, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, ALB 为白蛋白, TG 为甘油三酯, FIB 为纤维蛋白原, D-Dimer 为 D 二聚体, SF 为铁蛋白。

2. 文献检索结果

截止至 2025 年 1 月, 以“川崎病免疫球蛋白无反应”为检索词在中国知网检索到中文文献 309 篇, 万方数据库检索到中文文献 259 篇, 以“Kawasaki disease immunoglobulin non response”为检索词在 PubMed 中检索到外文文献篇。以“托珠单抗治疗川崎病”为检索词在中国知网检索到中文文献 1 篇, 万方数据库检索到中文文献 3 篇, 以“Treatment of Kawasaki disease with tocilizumab”为检索词在 PubMed 中检索到外文文献 3 篇。通过关键词出现的频次可以发现, 文献以川崎病免疫球蛋白无反应的危险及预测因素研究居多, 少见对川崎病免疫球蛋白无反应的下一步治疗策略的探讨。明确报道“托珠单抗治疗川崎病”的文献甚少, 表明托珠单抗治疗川崎病尚需更多的临床经验及研究数据。

3. 讨论

本文 2 例患儿均符合川崎病诊断标准, 且不符合全身型幼年特发性关节炎分类标准及其他易合并川崎病的免疫系统疾病, 临床表现及检查结果未提示合并巨噬细胞活化综合征等并发症。川崎病 IVIG 无应答的高危因素为中性粒细胞比例升高、血沉升高、贫血、白蛋白降低、发热 4 天内使用 IVIG 等 [3, 4], 本文 2 例患儿均伴有贫血、低蛋白血症、中性粒细胞升高等表现, 提示有 IVIG 无应答的风险。2 例患儿均使用 2 次 IVIG ($2g/kg$), 病例 1 体温正常 1 天后再次出

现发热, 且根据既往史, 病例 1 为复发性川崎病, 而病例 2 经 2 次 IVIG 治疗后仍持续发热。2 例病例均加用甲强龙, 然而体温仍未正常。在使用首剂托珠单抗后, 2 例病例治疗效果显著, 体温很快降至正常, 并且未再反复, 全身症状得到改善, 复查炎症指标逐渐下降。

目前川崎病病因及发病机制尚不完全明确, 可能是遗传易感性及环境因素 (感染) 引起的系统性非特异性血管炎 [5]。研究表明, 川崎病发病初期存在异常免疫系统激活, 而参与此活动的为调节性 T 细胞 [6], 调节性 T 细胞数量的减少和功能的受损促进了川崎病的发生和进展 [7]。此外, T 细胞活化产生大量细胞因子, 如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 和 $IL-17$ [8]。而 $IL-6$ 在多发大动脉炎、全身型幼年特发性关节炎、类风湿性关节炎等疾病中参与广泛调控多种生理和病理活动 [8]。以上提示 $IL-6$ 参与川崎病的发生发展过程, 进一步证实白细胞介素 -6 在川崎病的发病机制中起重要作用 [9]。有研究结果显示 IVIG 耐药 KD 组的 $IL-6$ 水平显著高于 IVIG 应答组, 提示 $IL-6$ 的过度表达与 IVIG 耐药之间存在关联 [10,11]。同样有相关文献指出 $IL-6$ 相关基因的过度表达与 IVIG 无反应性有关 [12]。以上表明 $IL-6$ 是 IVIG 无反应型川崎病的独立危险因素。此外, 有研究结果显示, 川崎病合并 CAA 的患者的 $IL-6$ 水平比冠状动脉正常的患者高 2.13 倍 [13], 提示高水平 $IL-6$ 为川崎病冠脉损害的高危因素。也证实了炎症细胞因子 (包括 $IL-1$ 、 $IL-6$ 和 $TNF-\alpha$) 的产生增加与心脏病有关, 特别是与冠状动脉损伤有关 [14]。另外, $IL-6$ 可诱导血小板增多并促进血管炎性损害 [15]。因此, 鉴于细胞因子 $IL-6$ 在川崎病病理生理学中的关键作用, 靶向细胞因子 ($IL-6$ 拮抗剂) 治疗 IVIG 无应答川崎病成为新的治疗方法。

$IL-6$ 是具有多种功能的细胞因子, 在调节免疫反应和炎症中发挥着重要作用。它由免疫细胞、成纤维细胞和内皮细胞等多种细胞产生, 参与多条细胞通路, 具有促进炎症和调节免疫等作用 [16]。托珠单抗是竞争性抑制 $IL-6$ 受体的单克隆抗体, 可有效阻断由 B、T 细胞活化介导的炎症反应的信号转导通路受体, 从而抑制炎症因子分泌 [17]。近年来, 托珠单抗作为 $IL-6$ 拮抗剂在自身免疫性疾病、炎症性疾病中的应用较为广泛 [18], 并且具有良好的有效性和安全性。托珠单抗能有效阻断 $IL-6$ 的信号通路, 提示其治疗川崎病的有效性。对首剂大剂量 IVIG 治疗无应答的 KD 患儿, 其挽

救治疗措施为第二次大剂量 IVIG、糖皮质激素、英夫利昔单抗,对以上治疗反应均不佳或激素高度依赖的川崎病称为难治性川崎病,可选择其他免疫抑制剂:其他单克隆抗体或细胞毒性药物比如抗人 IL-6 受体单抗托珠单抗或可选择环孢素 A、血浆置换^[19]。本文 2 例患儿 IL-6 均明显升高,使用托珠单抗治疗后病情终于好转,全身炎症反应如体温、皮疹、淋巴结肿大、肢端硬肿、CRP 等均得到明显改善。2 例患儿 1 例出现巨大冠状动脉瘤,1 例未出现心脏血管异常,因此托珠单抗能否有效阻止冠脉损害或对冠脉的影响有待进一步研究。

综上所述,川崎病累及全身中小血管,起病急,进展快,容易引起冠脉损害,因此及时并有效治疗至关重要。针对 IVIG 无应答川崎病,既往治疗方案多为联合激素、英夫利昔单抗、环孢素,本文 2 例病例表明,对于常规 IVIG + 糖皮质激素治疗仍无反应的川崎病患儿,托珠单抗治疗存在一定疗效性和安全性,是新的可行性的替代治疗方案。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会.川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)[J].中华儿科杂志,2020,58(9):718-724.
- [2] Center for Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease/Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital et al. Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children in China (2023) [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi(中国当代儿科杂志),2023,25(12):1198-210.
- [3] Ahmed N, Pal P, Azad S M, et al. Risk factors in IG-resistant Kawasaki disease and correlation with Japanese scoring systems - a study from Eastern India [J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(1):145-150.
- [4] WU S, LIAO Y, SUN Y, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in children [J]. World J Pediatr, 2020, 16(6):607-613.
- [5] Mahajan A, Yadav S, Maheshwari A, et al. Profile of children with Kawasaki disease associated with tropical infections. Indian J Pediatr. 2022;89(8):759 - 764. doi:10.1007/s12098-021-03953-9
- [6] Olivito B, Taddio A, Simonini G, et al. Defective FOXP3 expression in patients with acute Kawasaki disease and restoration by intravenous immunoglobulin therapy. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(1Suppl 57):93 - 97.
- [7] Ni FF, Li CR, Li Q, et al. Regulatory T cell microRNA expression changes in children with acute Kawasaki disease. Clin Exp Immunol. 2014;178 (2):384 - 393. doi:10.1111/cei.12418
- [8] Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary- Artery Aneurysm in Tocilizumab- Treated Children with Kawasaki's Disease [J]. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1894- 1896.
- [9] Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. Rheumatology. 2018;57(suppl_2):ii43 - ii50. doi:10.1093/rheumatology/kex513
- [10] Huang XB, Zhao S, Liu ZY, Xu YY, Deng F. Serum amyloid A as a biomarker for immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. Ann Med. 2023;55(2):2264315. doi:10.1080/07853890.2023.2264315
- [11] Wu Y, Liu FF, Xu Y, et al. Interleukin-6 is prone to be a candidate biomarker for predicting incomplete and IVIG nonresponsive Kawasaki disease rather than coronary artery aneurysm. Clin Exp Med. 2019;19(2):173 - 181. doi:10.1007/s10238-018-00544-5
- [12] Ikeda K, Mizoro Y, Ameku T, et al. Transcriptional analysis of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease using an induced pluripotent stem cell disease model. Circ J. 2016;81(1):110 - 118. doi:10.1253/circj.CJ-16-0541
- [13] Si F, Wu Y, Gao F, et al. Relationship between IL-27 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease. Clin Exp Med. 2017;17(4):451 - 457. doi:10.1007/s10238-017-0451-8
- [14] Okitsu-Negishi S, Nakano I, Suzuki K, et al. The induction of carditis by Lactobacillus casei cell wall in mice. I. The cytokine production from murine macrophages by Lactobacillus casei cell wall extract. Clin Immunol Immunopathol. 1996;78(1):30 - 40. doi:10.1006/clin.1996.0005
- [15] Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, et al. Childhood vaccines and Kawasaki disease, vaccine safety datalink, 1996-2006. Vaccine. 2015;33(2):382-387. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.044
- [16] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-

6 inflammation,immu-nity,and disease [J].Cold Spring HarbPerspectBiol,2014,6 (10):a016295

[17]Sebba A. Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor[J].Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(15): 1413-1418.

[18]Q L, LO L, Yuan W T, et al. FDA approval summary:Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell inducedsevereor life threatening cytokine release syndrome[J].Oncologist,2018,23(8):943-947.

[19]中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会风湿学组,中华医学会儿科学分会免疫学组,等.川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2022,60(1):6-13.

作者简介:

苏凤文(1985—),女,壮族,籍贯广西,硕士,广西壮族自治区妇幼保健院,主治医师,研究方向:儿童风湿免疫。

基金项目:

2022 年 4 月 1 日至 2025 年 3 月 31 日,单位:广西壮族自治区妇幼保健院,项目名称:广西儿科疾病临床医学研究中心,编号:桂科 AD22035121

2021 年 7 月至 2024 年 6 月,单位:广西壮族自治区妇幼保健院,项目名称:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题,编号:Z20210171