

人免疫球蛋白联合英夫利昔单抗治疗儿童川崎病的疗效及其对冠状动脉病变的影响

包鸿¹ 孙雪梅² 徐俊伟³

(1. 无锡市儿童医院血液科, 江苏无锡, 214023; 2. 南京医科大学附属泰州市人民医院儿科, 江苏泰州, 225300; 3. 南京医科大学附属脑科医院南京市胸科医院心血管内科, 江苏南京, 210029)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 分析在川崎病患儿中使用静脉注射人免疫球蛋白和英夫利昔单抗的疗效与安全性。**方法:** 筛选 2020 年 1 月至 2025 年 5 月泰州市人民医院儿科和无锡市儿童医院接诊的 20 例川崎病患儿进行研究, 随机法分成对照组 (接受静脉注射人免疫球蛋白治疗) 与研究组 (接受静脉注射人免疫球蛋白联合英夫利昔单抗治疗), 每组 10 例, 对两组指标产生数据进行评估与分析。**结果:** 研究组总疗效高于对照组, 症状消失时间快, 免疫功能指标优, 冠状动脉损伤发生率低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组不良反应发生率结果接近, 无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 川崎病患儿实施静脉注射人免疫球蛋白和英夫利昔单抗联合治疗效果显著, 能够有效改善其症状, 提升免疫功能, 预防冠状动脉病变, 适合在临床实践中广泛开展。

关键词: 静脉注射人免疫球蛋白; 英夫利昔单抗; 川崎病; 不良反应

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i4.648>

川崎病 (Kawasaki Disease) 是常见于儿童时期, 发病原因不明确, 在发病时主要表现皮疹、发热、黏膜充血等, 随着病情发展易并心血管疾病, 对患儿生命安全造成严重威胁, 因此需要及时采取治疗^[1-3]。目前临床中通常会使用静脉注射人免疫球蛋白 (Intravenous human immunoglobulin, IVIG), 保护血管内皮细胞, 控制冠状动脉内血栓形成, 然而该药物并非十全十美, 治疗期间因患儿出现耐药情况, 导致单独静脉注射人免疫球蛋白治疗效果存在具有局限性^[4]。英夫利昔单抗 (Infliximab) 是肿瘤坏死因子- α 单克隆体, 能够减轻机体炎症、应激反应^[5]。临床有研究指出, 在急性期使用该药物能够有效促进冠状动脉瘤回缩, 减少冠状动脉病变发生风险^[6]。当前临床无论哪种药物单独应用在川崎病治疗中均有一定疗效, 然而药物联合治疗研究相对较少, 具体作用与安全性如何, 还需进一步探索。鉴于此, 文中需要围绕英夫利昔单抗联合静脉注射人免疫球蛋白展开分析, 深入探讨对川崎病患儿治疗效果及症状改善情况, 有望日后向临床相关领域中提供治疗思路与参考, 具体如下。

一、资料与方法

（一）一般资料

收集来自无锡市儿童医院和泰州市人民医院患有川崎病的儿童为研究对象，研究开始、结束时间为 2020 年 1 月至 2025 年 5 月，数量一共 20 例。遵循患儿家属意愿通过随机法分组，对照组与研究组 10 例。小组中患儿基本信息如下，对照组，男患 6 例，女患 4 例，年龄 3–8 岁，均值（ 5.16 ± 0.35 ）岁，患病时长 1–6 个月，平均（ 3.59 ± 0.11 ）月；研究组，女患与男患各 5 例，年龄最大值 9 岁，最小值为 3 岁，平均值（ 5.20 ± 0.33 ）岁，病程最长 7 个月，最短 1 个月，均值（ 4.00 ± 0.38 ）月。对比两组患儿基线资料无统计学差异（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

纳入标准：（1）符合日本川崎病研究委员会 2002 年修订的（第五版）诊断标准；（2）患儿认知能力正常；（3）患儿个人资料准备充分；（4）无合并其他疾病；（5）患儿家属对本研究知情且同意。

排除标准：（1）患儿意识障碍；（2）对课题中涉及药物存在过敏反应；（3）血液系统功能异常，如重度贫血、白血病等疾病；（4）恶性肿瘤疾病；（5）合并严重肝、肾功能不全；（6）听、视觉异常；（7）合并呼吸衰竭。

本研究遵守《赫尔辛基宣言》并且经医院伦理委员会批准后实施，所有受试患儿监护人均在充分了解诊疗目的及风险的情况下，自愿参加并签署知情同意书。

（二）治疗方法

所有受试患儿均实施补充营养、维持电解质等常规治疗，同时给予阿司匹林肠溶片（拜耳医药），30mg/kg，分 3 次餐后服用，若患儿发热缓解，剂量降至 4mg/kg 餐后服用，每天 1 次。

（1）对照组：在上述治疗基础上，实施静脉注射人免疫球蛋白治疗（山东泰邦生物制品有限公司，国药准字 S20073002，5g/瓶），需要按照 2g/kg 计算，每天 1 次，连续治疗 2 周。

（2）研究组：在对照组用药基础上联合英夫利昔单抗（上海生物制药有限公司，100mg），注射剂量是 3mg/kg，注射 1 针后，间隔 2 周注射第 2 针，间隔 4 周再注射第 3 针。连续用药 1 个月。两组患儿用药期间需密切观察生命体征指标变化，有任何异常必须采取停药处理。

（三）观察指标

（1）临床治疗有效率：共三个指标（显效、有效以及无效），其中，显效表现为患儿四肢肿胀、皮疹、黏膜充血等症状消失；有效指症状有明显的好转；无效是症状与各项指标没有任何变化，其总有效率 = 显效率 + 有效率。

（2）症状消失时间：观察与统计两组患儿各种症状的消失时间，包括发热、肢体肿胀、黏膜充血、红斑、淋巴结肿大等。

（3）免疫功能指标：使用流式细胞分析仪检测两组患儿治疗前后的免疫指标，如 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 等

（4）冠状动脉病变：使用超声心动图检查患儿冠状动脉病变情况，

（5）药物不良反应：观察用药后是否出现眩晕、便秘以及胃肠道反应等异常情况。

（四）统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 t 检验；计数资料以率（%）表示，采用 χ^2 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

（一）临床疗效对比

研究组总有效率 100.00%，高于对照组 60.00%， $P < 0.05$ ，详见表 1。

表 1 比较两组治疗有效率（n，%）

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	10	5（50.00）	1（10.00）	4（40.00）	6（60.00）
研究组	10	8（80.00）	2（20.00）	0（0.00）	10（100.00）
χ^2 值					5.000
P 值					0.025

（二）两组症状消失时间对比

结果 2 显示，研究组患儿各种症状消失时间快，与对照组相比，组间有差异 $P < 0.05$ 。

表 2 两组患儿症状消失时间对比（d）

组别	例数	发热	肢体肿胀	黏膜充血	红斑	淋巴结肿大
对照组	10	2.65 ± 0.21	7.65 ± 0.28	5.69 ± 0.82	4.62 ± 0.19	5.69 ± 0.15
研究组	10	1.68 ± 0.08	2.44 ± 0.06	3.26 ± 0.17	3.05 ± 0.11	3.24 ± 0.16
t 值	—	13.649	57.534	9.176	22.613	35.325
P 值	—	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

（三）两组免疫功能对比

治疗前，两组患者各项指标无差异， $P > 0.05$ ；治疗后，研究组患儿免疫功能改善明显， $P < 0.05$ ，详见表 3。

表 3 比较两组免疫功能

组别	例数	CD4+（%）		CD8+（%）		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	41.26 ± 1.28	34.52 ± 0.28	33.21 ± 1.62	35.49 ± 1.28	1.26 ± 0.25	0.93 ± 0.25
研究组	10	41.30 ± 1.31	30.25 ± 0.25	33.28 ± 1.42	42.58 ± 1.30	1.30 ± 0.24	0.70 ± 0.13
t 值	—	0.069	35.9726	0.102	12.289	0.365	2.581
P 值	—	0.945	0.000	0.919	0.000	0.719	0.018

（四）两组冠状动脉病变发生情况

研究组冠状动脉病变发生率显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 4 两组冠状动脉损伤情况（n，%）

组别	例数	轻度扩张	中度扩张	巨大冠状动脉瘤	发生率
对照组	10	4	2	0	60.00%
研究组	10	1	0	0	10.00%
χ^2 值	—				5.494
P 值	—				0.019

(五) 不良反应比较

两组发生率结果接近，无差异 ($P > 0.05$)，见表 5。

表 5 两组不良反应对比情况 (n, %)

组别	例数	眩晕	便秘	胃肠道反应	发生率
对照组	10	0	1	0	10.00%
研究组	10	0	2	0	20.00%
χ^2 值	-				0.392
P 值	-				0.531

三、讨论

川崎病是儿童时期较常见的一种全身性血管炎，多发生在学龄儿童中，其发病机制尚不明确^[2,7-8]。临床有研究显示^[9]，该疾病主要与外源性感染导致免疫功能失常有关，损伤其血管，诱发该病症。患病后主要表现四肢肿胀，结膜充血、红斑、发热等，同时伴有血小板、C 反应蛋白增多问题，对患儿的身体健康产生严重影响，而随着病情发展，会累及多个重要器官，甚至会合并严重心血管并发症，比如冠状动脉扩张、冠状动脉瘤，导致冠状动脉瘤破裂、损伤等情况发生，威胁其生命安全^[10-12]。因此，如何改善患儿症状，控制病情是当前临床重点研究方向。当前，临床主要静脉注射人免疫球蛋白治疗，它能够调节免疫细胞功能，增强血管内皮细胞保护功能等。同时，该药物还能够抑制机体内炎症因子，拮抗血小板对血管内皮黏附作用，减少冠状动脉损伤^[13]。然而，由于患儿个体差异影响，治疗期间存在蛋白不敏感、治疗抵抗等情况，影响药效，导致整体治疗效果难以达到预期。因此，需要探索其他药物联合治疗改善患儿情况，加快患儿康复进程，让其能早日回归正常生活。

英夫利昔单抗属于生物制剂，近些年广泛应用在各种自身免疫性疾病中，它能够中和过度产生的肿瘤坏死因子- α ，减轻炎症反应和组织损伤，通过静脉注射给药能够直接作用在免疫系统中^[14-15]。同时该药物能够减轻冠状动脉损伤，促进冠状动脉血管扩张恢复正常，以此改善患儿血液循环，控制病情，改善症状。因此将该药物与人免疫球蛋白药物联合应用于川崎病患儿中，总结治疗情况^[16]。

我们的研究结果证实，研究组与对照组相比治疗效果更好，症状消失时间快，($P < 0.05$)，可见英夫利昔单抗结合人免疫球蛋白能提高川崎病患儿治疗效果。英夫利昔单抗在作用到患儿机体后能够诱导吞噬细胞自噬，控制肿瘤坏死因子- α 活化，阻滞 T 淋巴细胞释放炎性介质，使其机体内炎症减轻，调节免疫系统^[17]。人免疫球蛋白静脉注射后改善患儿免疫功能，减少局部损伤，改善症状。而二者结合，从减轻炎症、促进恢复和改善免疫功能等多方面发挥协同作用，故而能提升整体治疗效果^[18]。除此之外，研究组患儿免疫功能指标得到明显改善，且结果与对照组相比呈现差异性 $P < 0.05$ ，可见联合药物治疗下能够有效改善患儿免疫系统。因为川崎病的发生与免疫系统存在直接关联，在急性发病时期出现 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平上升情况，而 $CD8^+$ 水平下降，出现 T 淋巴细胞亚群失衡现象，导致 $CD4^+$ 上升，细胞功能失去稳定性，表现出血管免疫损伤，致使 B 细胞激活，释放出炎症介子，进一步损伤内皮细胞功能^[19-20]。而使用静脉注射人免疫球蛋白后能够直接调节患儿自身免疫功能，控制 $CD4^+$ 活化，最终改善其免疫系统。联合英夫利昔单抗后可增加单一治疗效果，进一步加快改善调节免疫系统功能作用^[21]。

研究组患儿接受联合药物治疗后，其冠状动脉轻度扩张 1 例，无中度扩张和巨大冠状动脉瘤，损伤率为 10.00%，由此可知，联合治疗能够减轻冠状动脉损伤发生风险。川崎病的发生会导致其血管内皮损伤^[22]，此时血液处于高凝状态，心血管疾病风险会增加，威胁患儿生命。静脉注射人免疫球蛋白通过调节

患儿免疫功能,减轻血管内皮功能损伤,控制炎症反应,在一定程度上能够减轻对冠状动脉损伤,联合英夫利昔单抗通过抑制肿瘤坏死因子- α ,减少血管内皮炎症,进而减轻对冠状动脉损伤风险。两组经治疗后,药物不良反应发生率分别是10.00%与20.00%,组间无差异性 $P > 0.05$,英夫利昔单抗加静脉注射人免疫球蛋白治疗川崎病安全性较高、不良反应发生率少,主要因为两种药物相互协同能制约单独药物副作用,避免联合治疗增加严重不良反应。

本研究创新性在于我们率先探索并证实了川崎病患者实施静脉注射人免疫球蛋白和英夫利昔单抗联合治疗效果显著,能够有效改善其症状,提升免疫功能,预防冠状动脉病变,为人免疫球蛋白和英夫利昔单抗在川崎病中的联合应用提供了重要的临床数据支撑。然而本研究尚有不足之处,我们的样本量相对较少,后续需进一步纳入多中心研究、增加样本量,提高数据可信度和结论说服力。

综上所述,静脉注射人免疫球蛋白与英夫利昔单抗联合治疗川崎病患者能够有效缓解症状,提高疗效,且不增加不良反应,适宜在临床中推广使用。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 汪周平,张丽,黄萍,等.英夫利昔单抗在静脉注射免疫球蛋白无反应川崎病患者中的治疗效果评价[J].岭南心血管病杂志,2023,29(06):643-648+659.
- [2] Selmek K, Harding M. Kawasaki Disease[J]. Pediatr Rev, 2024, 45(7): 425-427.
- [3] Bajolle F. [Diagnosis and management of Kawasaki disease][J]. Rev Prat, 2023, 73(2): 179-186.
- [4] 张琴,梅昭均,王燕.英夫利昔单抗与静脉注射免疫球蛋白治疗难治性川崎病疗效比较的Meta分析[J].儿科药学杂志,2022,28(10):41-45.
- [5] Yu X, Yang MC, Jindal AK, et al. A collaborative study for incomplete Kawasaki disease in Asia[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(12): 2589-2591.
- [6] 彭宇,刘小惠,欧阳倩,等.免疫球蛋白无应答川崎病再次免疫球蛋白、英夫利昔单抗和激素治疗队列研究[J].中国循证儿科杂志,2022,17(01):35-38.
- [7] 王思宝,泮思林,罗刚,等.英夫利昔单抗治疗丙种球蛋白无反应型川崎病有效性及安全性的系统评价及Meta分析[J].儿科药学杂志,2023,29(01):34-38.
- [8] Han XY, Qi HR. Pyroptosis in Kawasaki disease: from mechanisms to targeted interventions[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1566985.
- [9] Goel AR, Yalcindag A. An Update on Kawasaki Disease[J]. Curr Rheumatol Rep, 2024, 27(1): 4.
- [10] 刘培佳.英夫利昔单抗联合低分子肝素钙对川崎病患者凝血功能及血清炎症因子水平的影响[J].四川生理科学杂志,2025,(1):129-131,165.
- [11] Harahsheh AS. Kawasaki Disease Outcomes: It's Not Just the Heart![J]. Hosp Pediatr, 2022, 12(3): e110-e112.
- [12] Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, et al. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2024, 150(23): e481-e500.
- [13] 颜运利,王晓猛,袁金玉.英夫利昔单抗治疗川崎病患者的疗效及其药物敏感性影响因素分析[J].中国药物应用与监测,2025,22(01):149-152.

- [14] 颜凯, 林平, 尧战勇. 英夫利昔单抗联合阿托伐他汀治疗川崎病效果及对患儿血清 NT-proBNP、iNOS 影响 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(03): 36–39.
- [15] Faye A. Kawasaki disease: a new understanding of the clinical spectrum [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7(10): 672–673.
- [16] 刘莹, 张献, 赵荣生. 不同药物方案治疗难治性川崎病有效性和安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(16): 2025–2034.
- [17] Honda K, Watanabe Y, Motegi S, et al. Kawasaki disease complicated by aspergillosis under cyclosporine and infliximab [J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e15300.
- [18] 刘庆, 任文娟, 钟红平. 川崎病患者静脉注射免疫球蛋白耐药的影响因素及冠状动脉损害情况 [J]. 国际医药卫生导报, 2025, (9): 1451–1456.
- [19] Seki M, Minami T. Kawasaki Disease: Pathology, Risks, and Management [J]. Vasc Health Risk Manag, 2022, 18: 407–416.
- [20] Noval Rivas M, Kocatürk B, Franklin BS, et al. Platelets in Kawasaki disease: mediators of vascular inflammation [J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(8): 459–472.
- [21] 庄一波, 潘骞, 符辰璐. 小剂量糖皮质激素在静脉注射免疫球蛋白无反应型川崎病患者中的应用效果 [J]. 中外医药研究, 2025, (8): 3.
- [22] Wang X, Zhang L. Integrative machine learning identifies robust inflammation-related diagnostic biomarkers and stratifies immune-heterogeneous subtypes in Kawasaki disease [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2025, 23(1): 61.