

# 肠道微生物群与儿童川崎病

石树文 田雯

(成都市第一人民医院儿科, 四川 成都 610016)

**【摘要】**川崎病(KD)又称黏膜皮肤淋巴结综合征,是一种坏死性中小型血管炎,主要影响5岁以下的儿童,已成为发展中国家小儿获得性心脏病的主要原因。目前认为感染是诱发KD的主要病因之一,且感染源很可能通过肠道途径入侵。因此有研究认为KD的发生与肠道微生物群失衡相关,但KD的病因及发病机制至今尚不明确。为了解肠道微生物群在川崎病中扮演的角色,现对此做一综述。

**【关键词】**川崎病;肠道微生物群;儿童;感染

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.012

## Intestinal Microbiota and Children Kawasaki Disease

SHI Shuwen, TIAN Wen

(Department of Pediatrics, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610016, Sichuan, China)

**【Abstract】**Kawasaki disease (KD), also known as mucosal skin lymph node syndrome, is a type of necrotizing small and medium vascular vasculitis that mainly affects children under 5 years of age and has become a major cause of acquired heart disease in children in developing countries. In presents, infection is considered to be one of the main causes of KD induction, and the source of infection is likely to invade through the intestinal route. Therefore, some studies believed that the occurrence of KD is related to the imbalance of intestinal microbiota, but the etiology and pathogenesis of KD are still unclear. This article will review the role of gut microbiota in KD.

**【Key words】**Kawasaki disease; Intestinal microbiota; Children; Infection

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称黏膜皮肤淋巴结综合征,是儿童期最危险的原发性血管炎,主要影响5岁以下的儿童<sup>[1]</sup>。该病通常表现为持续发热 $\geq 5$  d,双侧结膜充血,口唇改变,手足潮红或硬肿,多行性皮疹以及单侧非化脓性颈淋巴结肿大<sup>[2]</sup>。近年来KD的发病率逐渐升高,但其发病原因及发病机制尚不清楚<sup>[3]</sup>。KD是一种多因素的复杂疾病,目前认为与感染、环境、遗传和免疫等因素相关,并且认为感染是诱发KD的主要原因之一,但感染因子的来源以及背后的免疫机制尚未完全明确<sup>[4-6]</sup>。消化道与外界密切接触,被认为是感染源入侵的最可能途径之一,许多学者对KD患儿的肠道微生物群进行了评估,认为肠道微生物群的失衡可能会间接干扰先天免疫和适应性免疫的正常功能,而可变微生物群与感染因子相互作用则可能会选择性地推动遗传易感儿童KD的发展<sup>[4,7-9]</sup>。现对KD与肠道微生物群的关系做一综述,可更好地了解肠道菌群在KD患儿中扮演的角色,为KD的防治提供新的思路与方向。

### 1 肠道微生物群与免疫系统

微生物群是由数万亿微生物和上千种不同的细菌组成的微生物群落,覆盖人体的每一个表面,在许多疾病中发挥着重要作用,如感染性疾病、免疫介导性疾病、风湿病以及神经系统性疾病等<sup>[10]</sup>。然而肠道微生物群会随着环境变化和年龄增长而发生改变,并通过不同的机制调节宿主的生理和代谢<sup>[9]</sup>。在胎儿时期主要是肠球菌和链球菌,极易受到分娩方式的影响;在婴儿时期以厌氧菌如双歧杆菌和乳酸杆菌为主,易受到喂养方式的影响;成人时期主要以拟杆菌门和厚壁菌门为主,此时微生物群变得比较稳定,可能跟适应了环境并且与肠道免疫系统保持平衡相关<sup>[11-13]</sup>。Alexander等证明了微生物群对适应性免疫具有特定的作用,如诱导调控效应CD4<sup>+</sup>细胞,产生细胞因子和抗菌因子,影响个体对各种环境刺激的反应,如克罗恩病和溃疡性结肠炎等<sup>[14]</sup>。有研究表明肠黏膜是含有大量T细胞的复杂免疫器官,可刺激血管生成、控制宿主脂肪储存和保护机体免受其他病原体

的侵害<sup>[10,13]</sup>。当肠道感染病毒时,肠道微生物群也可对其产生直接或间接影响,与病毒颗粒相互作用,并通过募集和激活几种 T 细胞亚群导致其致病性或抗病毒的免疫应答<sup>[15]</sup>。同时肠道微生物群还可与模式识别受体相互作用,识别病原体分子结构并激活先天免疫级联信号受体<sup>[16]</sup>。因此肠道微生物群在维持肠道内先天免疫反应的稳态中起着至关重要的作用。那么 KD 的发生与发展是否与肠道微生物群相关呢?

## 2 肠道微生物群与 KD

KD 是一种多因素的复杂疾病,至今其发病原因与机制还不完全清楚。目前认为 KD 的病因与这些因素相关,即感染因素如细菌、病毒和支原体等,环境因素如加湿器和地毯清洗剂等,免疫学因素如超抗原的产生,遗传因素如遗传易感性等<sup>[3,17]</sup>,其中感染因素被认为是诱发疾病发生的主要原因之一,大量研究表明 KD 的发生发展与许多微生物相关,如细菌、病毒和支原体等<sup>[3-4]</sup>。那它们是通过什么途径感染机体的呢?目前认为感染源最可能通过两大途径入侵机体,即呼吸道和肠道<sup>[18-19]</sup>。其中肠道是含有大量淋巴细胞的免疫器官,与外界密切相通,且接触面积大,因此极易受到感染源的入侵,并与肠道微生物群相互作用,启动肠道免疫反应而致病<sup>[7-8]</sup>。目前认为 KD 的发生可能是由于免疫介导的炎性细胞如 T 细胞、巨噬细胞和单核细胞等的活化,并释放促炎因子与趋化因子等,然后黏附在血管内皮细胞上,使血管内皮表达黏附因子如选择蛋白等,并趋化炎症细胞聚集在血管内皮,从而使血管内皮的通透性增加,细胞外基质破坏,最后导致血管平滑肌断裂与纤维化等<sup>[20]</sup>。近年来许多学者对 KD 的潜在诱因即肠道驻留菌群组成进行研究,结果提示 KD 患儿肠道微生物群的组成不同于健康受试者,肠道菌群的失衡可能会启动肠道的免疫,这可能是其发病的潜在机制<sup>[9]</sup>。

### 2.1 革兰氏阳性菌

革兰氏阳性菌细胞壁含有大量的磷壁酸,是其重要的表面抗原,能黏附在人类细胞的表面,与致病性相关。在许多的研究中发现 KD 患儿的粪便中存在大量革兰氏阳性菌,其表面具有超抗原,可能与 KD 有关<sup>[21]</sup>。KD 的特征主要是免疫系统的高度活化,引起 T 细胞介导的免疫应答以及细胞因子的级联放大反应,最后导致血管炎症的发生<sup>[4]</sup>。

Yamashiro 等<sup>[7]</sup>认为肠道微生物群的紊乱与 KD 的病理生理过程相关,他们对 15 例日本 KD 急性期患儿的空肠黏膜进行活检发现存在大量的革兰氏阳性球菌,尤其是唾液链球菌、口腔链球菌、溶血双球菌和金黄色葡萄球菌,且仅在 KD 患儿中发现,提示这些能

在黏膜中诱导迟发型超敏反应的抗原,可能通过破坏 KD 患者小肠黏膜的屏障进入患儿身体引起超敏反应。Nagata 等<sup>[22]</sup>在 KD 患儿急性期的粪便中发现了具有超抗原特性的革兰氏阳性球菌,促进 V $\beta$ 2T 细胞增值,以及在活检的肠黏膜固有层发现 HLA-DR + CD3+ 和 DR+CD4+ 细胞均明显增多,CD8+ 细胞明显减少,在 KD 恢复期其细胞形态恢复正常,提示在 KD 急性期小肠黏膜免疫系统处于高度活化状态。因此,以上学者证实了 KD 患儿中确实存在小肠黏膜超敏反应,这可能是血管发生炎症的基础。

### 2.2 乳酸杆菌

乳酸杆菌属定植于肠道黏膜上皮细胞表面,在定植区可形成物理性菌膜屏障,且能提高上皮细胞间的紧密连接蛋白表达水平<sup>[23-24]</sup>。大多数乳酸杆菌物种具有抗炎作用并对健康有益,特别是在生命的最初几年,可能因其具有预防结肠炎的作用,减少了促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素 (IL)-1 或 IL-6,并增加了调节性 T 细胞亚群的缘故<sup>[25]</sup>。同时,许多研究也证实了乳酸菌在维持肠道上皮细胞内环境稳定方面具有特定作用以及显著的抗炎潜力<sup>[26]</sup>。近年来据报道,Takeshita 等<sup>[27]</sup>评估了 20 例 KD 患儿、20 例急性发热患儿和 20 例健康儿童,在 KD 患儿粪便中乳酸菌检出率低于其他组,真菌和消化链球菌高于其他发热性疾病,但与正常的儿童无显著差异。有研究发现 KD 的发病与促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL 和  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 等过度表达有关,其在 KD 血管炎性损伤中具有重要作用<sup>[4]</sup>。因此 KD 患儿乳酸菌的减少可能会使肠黏膜屏障受损和促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 或 IL-6 增加,从而诱发血管炎症的发生。

### 2.3 革兰氏阴性菌

革兰氏阴性菌的细胞壁含有大量脂多糖,可激发机体的固有免疫,引起疾病的发生。在以往的报告中,Takeshita 等<sup>[28]</sup>发现脂多糖结合的中性粒细胞或血浆蛋白增高,表明脂多糖的入侵随后会损害肠黏膜屏障,这可能参与疾病的发生机制。Nagata 等<sup>[29]</sup>对 19 例 KD 急性期患儿与 15 例正常患儿的粪便进行了菌群分析,发现了 13 株革兰氏阴性菌如肠杆菌,其可产生大量的热休克蛋白 (HSP) 60,诱导外周血单核细胞产生促炎因子,并且发现这些细菌具有耐药性。沈男等<sup>[30]</sup>的研究也发现,KD 患儿粪便中的革兰氏阴性菌如拟杆菌属和副杆菌属等大量增加,一些研究发现拟杆菌可促进机体内炎性反应的发展,并加速疾病的进程<sup>[31]</sup>。因此 KD 患儿的致病可能与 HSP60 异常活化免疫系统相关,导致肠黏膜屏障受损,毒素进入机体,引发全身炎症。

除此之外,许多其他免疫介导的疾病也可能出现异常细菌的定植,这可能会促进全身和肠外的炎症发生<sup>[9]</sup>。尽管肠道菌群失衡是如何引起 KD 最终发展并未明确提出,但综上所述,肠道微生物群的失衡可能直接或间接干扰免疫系统的正常功能,并且与其他环境因素(主要是感染因子)相互作用,这可能是导致 KD 最终发展的原因。

### 3 KD 患儿的肠道微生物调节

肠道菌群是机体代谢适应性强、可快速更新的“器官”。其肠道微生物群落的丰度和活性的失衡与疾病的发生发展相关,因此以肠道菌群为靶点治疗不同疾病的研究也越来越多。有研究表明,饮食可影响肠道微生物群的组成,如富含膳食纤维的食物豆制品、红枣和香蕉等可促进乳酸菌和双歧杆菌的增殖,并降低有害菌的丰度<sup>[32]</sup>。而益生菌可促进肠黏膜分泌黏液,降低肠道通透性,保护肠黏膜屏障。研究表明,口服鼠李糖乳杆菌可增加调节性 T 细胞的丰度,减少炎症因子 TNF- $\alpha$  的产生,如果与益生元联合使用还可提高 IL-10 的表达<sup>[33-34]</sup>。益生元可调节肠道微生物的组成和活性,并提高乳酸菌等有益菌对营养物质的利用,同时可抑制有害菌的生长<sup>[35]</sup>。那么 KD 患儿使用益生菌、益生元以及补充高膳食纤维的饮食是否会改善疾病的进程呢?目前还未见明确报道。但 Bosscher 等认为益生元、益生菌和复合益生元可调节肠道微生物群的平衡,可能有助于预防 KD 的发生,从而改善患者的预后<sup>[36]</sup>。因此尽管肠道菌群对 KD 发病的贡献有多大并不完全清楚,但均衡的共生肠道微生物群有助于保护肠黏膜屏障并维持它的正常功能。

### 4 结语

KD 是造成发展中国家小儿获得性心脏病的主要原因之一,对小儿的生长发育具有严重影响<sup>[37-38]</sup>。至今为止,虽然 KD 的发病机制未明,但近年来越来越多研究认为其发生与肠道微生物群的变化,以及与肠道免疫功能的关系,可更好地从病原学角度了解 KD 的发生与发展。虽然至今尚未明确报道肠道菌群失调是如何导致 KD 的发生与发展,以及其对 KD 的贡献有多大,但可根据目前的研究了解其 KD 患儿中弱势菌群以及致病菌群,为临床用药提供一定的指导,如益生菌的使用和抗生素的合理应用。因肠道微生物群的失衡可能直接或间接干扰免疫系统的正常功能,因此对肠道免疫功能的维护也可能成为一个新的治疗靶点。

### 参考文献

- [1] Quiat D, Kula T, Shimizu C, et al. Unbiased screening of Kawasaki disease sera for viral antigen exposure [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (suppl 1): S684-S685.
- [2] Thumja A, Selvakumar C. Atypical Kawasaki disease [J]. *Harefuah*, 2017, 64 (3): 100-102.
- [3] 覃艺玉. 川崎病的研究进展 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4 (90): 17814-17815.
- [4] 周倩沁, 吴军华, 邱海燕. 川崎病病因及发病机制的研究进展 [J]. *浙江医学*, 2019, 41 (13): 1443-1446.
- [5] Huang SM, Huang SH, Weng KP, et al. Update on association between Kawasaki disease and infection [J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82 (3): 172-174.
- [6] 李瑞燕, 李晓辉. 川崎病病因学研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31 (4): 616-620.
- [7] Yamashiro Y, Nagata S, Ohtsuka Y, et al. Microbiologic studies on the small intestine in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Res*, 1996, 39 (4 Pt 1): 622-624.
- [8] Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, et al. Kawasaki disease and the pediatric gastroenterologist: a diagnostic challenge [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56 (3): 297-299.
- [9] Esposito S, Polinori I, Rigante D. The gut microbiota-host partnership as a potential driver of Kawasaki syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2019, 34 (7): 124-126.
- [10] Monedero V, Buesa J, Rodríguez-Díaz J. The interactions between host glycobiology, bacterial microbiota, and viruses in the gut [J]. *Viruses*, 2018, 10 (2): 96.
- [11] Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17 (6): 852.
- [12] Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (suppl 1): 4578-4585.
- [13] Chen SY, Tsai CN, Lee SY, et al. Intestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46130.
- [14] Motta JP, Allain T, Green-Harrison LE, et al. Iron sequestration in microbiota biofilms as a novel strategy for treating inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24 (7): 1493-1502.
- [15] Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? [J]. *Science*, 2010, 330 (6012): 1768-1773.
- [16] Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice [J]. *Gut Microbes*, 2015, 6 (1): 10-23.
- [17] Rigante D, Tarantino G, Valentini P. Non-infectious makers of Kawasaki syndrome: tangible or elusive triggers? [J]. *Immunol Res*, 2016, 64 (1): 51-54.
- [18] 张胜, 梁雪. 川崎病治疗研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45 (8): 584-588.
- [19] Rowley AN, H. The etiology of Kawasaki disease: a conventional infectious agent [J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2004, 19 (2): 109-113.
- [20] Bressieux-Degueldre S, Schaffner D, Hofer M, et al. Kawasaki disease: an update [J]. *Rev Med Suisse*, 2018, 14 (594): 384-389.
- [21] Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al. Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease [J]. *Immunology*, 2009, 128 (4): 511-520.
- [22] Nagata S, Yamashiro Y, Maeda M, et al. Immunohistochemical studies on small intestinal mucosa in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Res*, 1993, 33 (6): 557-563.
- [23] Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine [J]. *Science*, 2001, 291 (5505): 881-884.

(下转第 621 页)

- [20] Kornej J, Schumacher K, Sommer P, et al. Very late arrhythmia recurrences in patients with sinus rhythm within the first year after catheter ablation; the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry[J]. *Europace*, 2019, 21(11):1646-1652.
- [21] Deng H, Shantsila A, Xue Y, et al. Using the MB-LATER score for predicting arrhythmia outcome after catheter ablation for atrial fibrillation; the Guangzhou atrial fibrillation project[J]. *Int J Clin Pract*, 2018, 72(11):e13247.
- [22] Deng H, Shantsila A, Guo P, et al. Sex-related risks of recurrence of atrial fibrillation after ablation; insights from the Guangzhou Atrial Fibrillation Ablation Registry[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, 112(3):171-179.
- [23] Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(5):825-833.
- [24] Kornej J, Schumacher K, Dinov B, et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12686.
- [25] Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis; DR-FLASH score[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(11):2207-2212.
- [26] Kornej J, Buttner P, Sommer P, et al. Prediction of electro-anatomical substrate using APPLE score and biomarkers[J]. *Europace*, 2019, 21(1):54-59.
- [27] Blandino A, Bianchi F, Grossi S, et al. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation; a systematic review and meta-analysis[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(2):199-212.
- [28] Mujović N, Marinković M, Vucicević V, et al. Comparison of different clinical scoring systems for predicting atrial arrhythmia recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2019, 21:ii610-ii611.
- [29] Bavishi AA, Kaplan RM, Peigh G, et al. Patient characteristics as predictors of recurrence of atrial fibrillation following cryoballoon ablation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42(6):694-704.
- [30] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes; promising results from the Turkish Cryoablation Registry[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(3):201-206.
- [31] Glowinski A, Tarkowski A, Wojewoda K, et al. Atrial fibrillation ablation with multipolar phased-radiofrequency catheter: the learning curve effect for procedural parameters, but not for the long-term outcome[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10):1589.
- [32] Jud FN, Obeid S, Duru F, et al. A novel score in the prediction of rhythm outcome after ablation of atrial fibrillation; the SUCCESS score[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(3):142-149.

收稿日期:2019-11-27

## (上接第 610 页)

- [24] Wang H, Gong J, Wang W, et al. Are there any different effects of bifidobacterium, lactobacillus and streptococcus on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90153.
- [25] Reading NC, Kasper DL. The starting lineup; key microbial players in intestinal immunity and homeostasis[J]. *Front Microbiol*, 2011, 2:148.
- [26] Fernandez EM, Valenti V, Rockel C, et al. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide[J]. *Gut*, 2011, 60(8):1050-1059.
- [27] Takeshita S, Kobayashi I, Kawamura Y, et al. Characteristic profile of intestinal microflora in Kawasaki disease[J]. *Acta Paediatr*, 2002, 91(7):783-788.
- [28] Takeshita S, Tsujimoto H, Kawase H, et al. Increased levels of lipopolysaccharide binding protein in plasma in children with Kawasaki disease[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002, 9(1):205-206.
- [29] Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al. Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease[J]. *Immunology*, 2009, 128(4):511-520.
- [30] 沈男, 刘毅, 盖中涛. 肠道菌群与肠道疾病关系的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(7):1034-1037.
- [31] Sobhonslidsuk A, Chanprasertyothin S, Pongrujijorn T, et al. The association of gut microbiota with nonalcoholic steatohepatitis in Thais[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:9340316.
- [32] 王晨, 钟赛意, 邹宇晓. 膳食纤维经肠道微生物生态途径调节脂质代谢作用的研究进展[J]. *食品科学*, 2019, 40(3):347-356.
- [33] Motta JP, Allain T, Green-Harrison LE, et al. Iron sequestration in microbiota biofilms as a novel strategy for treating inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(7):1493-1502.
- [34] Tyagi AM, Yu M, Darby TM, et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via T regulatory cell-mediated regulation of WNT10B expression[J]. *Immunity*, 2018, 49(6):1116-1131. e7.
- [35] 吴少辉, 魏远安, 吴嘉仪, 等. 益生元精准化研究进展[J]. *食品科学*, 2018, 39(9):333-340.
- [36] Barratt MJ, Lebrilla C, Shapiro HY, et al. The gut microbiota, food science, and human nutrition: a timely marriage[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(2):134-141.
- [37] 张庆, 李晓静. 川崎病的治疗现状[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(5):766-769.
- [38] Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6:198.

收稿日期:2019-09-19