

- Unexpected ethical dilemmas in sex assignment in 46 XY DSD due to 5- $\alpha$  reductase type 2 deficiency [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(2): 260-267.
- [39] FISHER A D, RISTORI J, FANNI E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma [J]. Journal of endocrinological investigation, 2016, 39(11): 1207-1224.
- [40] CHEN J J, GONG C X, CAO B Y, et al. Clinical observation of short-term oral testosterone undecanoate treatment for 46 XY DSD Chinese boys with small penis: a self-comparison study [J]. Chinese journal of evidence-based pediatrics, 2012, 7(3): 167-171.
- [41] SIRCILI M H, SILVA F A, COSTA E M, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development [J]. The journal of urology, 2009, 184(3): 1122-1127.
- [42] JIA W Y, ZHENG D M, ZHANG L Y, et al. Clinical and molecular characterization of 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency due to mutations (p. Q6X, p. R246Q) in *SRD5A2* gene [J]. Endocr J, 2018, 65(6): 645-655.
- [43] SASAKI G, NAKAGAWA K, HASHIGUCHI A, et al. Giant seminoma in a patient with 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency [J]. Journal of urology, 2003, 169(3): 1080-1081.
- [44] JESUS L E. Feminizing genitoplasties: where are we now? [J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(5): 407-415.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2020-10-01 修回日期:2020-11-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.016

• 综述 •

## 钙调磷酸酶抑制剂治疗难治性川崎病的应用进展

蒋志敬, 薛桐, 曲辉 (哈尔滨医科大学附属第二医院, 哈尔滨 150086)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0057-04

### Application Progress of Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Refractory Kawasaki Disease

Jiang Zhijing, Xue Tong, Qu Hui (The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的急性自限性血管炎,主要发生于5岁以下儿童<sup>[1]</sup>。KD主要累及中小动脉,最严重的并发症是冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL),目前已成为发达国家儿童获得性心脏病的主要原因<sup>[2]</sup>。在未治疗的KD患儿中大约有25%可导致冠状动脉瘤,发热10 d内使用静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)可将这一风险降至3%<sup>[3]</sup>。然而,10%~20%的KD患儿对初次IVIG治疗无反应,表现为持续发热>36 h或再度发热<sup>[4]</sup>。3%~4%的KD患儿在初始治疗失败后使用第二剂IVIG治疗仍无反应且预后差<sup>[5]</sup>。IVIG无反应型KD又称难治性KD,为KD患儿在发病10 d内接受IVIG 2 g/kg及阿司匹林口服标准治疗,IVIG注射完成后36~48 h体温仍>38℃; IVIG给药3~7 d甚至2周内再次发热,并具有皮肤黏膜炎症临床表现<sup>[6]</sup>。难治性KD的治疗已成为当前研究热点,2017年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理——美国心脏学会对医疗专业人员的科学声明》<sup>[7]</sup>建议,钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)用于第二剂IVIG、英夫利昔单抗、激素治疗无效的难治性KD(II b、C级)。近年来CNI治疗难治性KD受到越来越多的关注,本文就其进展进行综述。

#### 1 CNI及其作用机制

钙调磷酸酶(calcineurin, CN)又称蛋白磷酸酶2B

(protein phosphatase 2B, PP2B),是一种在真核生物中高度保守、钙/钙调素(calmodulin, CaM)依赖的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,为Ca<sup>2+</sup>信号调控途径的关键酶。CNI是一类以CN为作用靶点的免疫抑制剂,目前临床中广泛使用的CNI为环孢素(ciclosporin, CsA)和他克莫司(tacrolimus, FK506)<sup>[8]</sup>。KD的发病机制尚不清楚。一些证据表明KD是一种由T细胞介导的疾病,在局部解剖组织中可见CD8<sup>+</sup> T细胞浸润冠状动脉壁<sup>[9]</sup>。目前研究认为宿主基因易感性在疾病中起着重要作用,已证实3种钙通道基因(*ITPKC*、*ORAI1*和*SLC8A1*)的多态性与KD易感性和/或动脉瘤形成有关<sup>[10]</sup>。2008年,Onouchi Y等<sup>[11]</sup>首次指出,肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶C(ITPKC)基因中的一个功能性SNP(rs28493229)与KD的易感性和冠状动脉病变的发生有关。ITPKC是ITPK家族的3种同工酶之一,它可将肌醇1,4,5-三磷酸(IP3)磷酸化为1,3,4,5-四磷酸(IP4),负调控活化T细胞核因子(the nucleus factors of activated T cells, NFAT)的激活。现有研究证明,Ca<sup>2+</sup>/NFAT信号通路是KD患者血清诱导激活的内皮细胞功能紊乱和炎症的原因,从而参与了KD血管炎的发病。CsA治疗对KD所致的血管炎具有重要的细胞保护作用,可以改善KD引起的内皮细胞功能障碍和炎症反应<sup>[12]</sup>。目前已公布多种靶向Ca<sup>2+</sup>/NFAT信号通路的KD药物,如CsA和FK506,有望成为治疗KD的替

作者简介:蒋志敬(1993.08-),女,硕士,主要从事儿童风湿免疫疾病研究,E-mail: jzjlw23@163.com。

通讯作者:曲辉(1978.07-),女,博士,副教授,主要从事儿童风湿免疫疾病研究,E-mail: fdquhui@163.com。

代药物。另外在对 KD 儿童的遗传研究中发现, *SLC8A1* 基因多态性通过改变细胞钙通量调节冠状动脉损伤, 其中 NCX1 是 *SLC8A1* 的基因产物, 表达在 KD 尸检组织中的动脉壁炎症细胞和肌纤维细胞样细胞中, 在细胞膜上起双向钠/钙交换器的作用, 影响许多在 KD 发病机制中重要的细胞过程<sup>[13]</sup>。这一途径可能是一个治疗靶点, 并支持 CNI 在急性 KD 的研究。

## 2 CNI 在治疗难治性 KD 中的应用

有研究证明, CNI 应用于治疗难治性 KD 是一种安全有效的方法, 可快速控制炎症与改善相关临床症状。CNI 目前已应用于 IVIG 无反应型川崎的治疗, 然而, CNI 是否能够改善 KD 患者冠状动脉病变尚不可知<sup>[14]</sup>。Murata K 等<sup>[15]</sup>在 Nod1 介导的 KD 小鼠模型研究中发现, CNI 通过 MyD88 途径激活血管细胞和巨噬细胞来发挥作用, 使冠状动脉炎恶化。因此, CNI 在治疗 IVIG 无反应型 KD 时需特别关注冠状动脉。

### 2.1 CsA 与难治性 KD 的治疗

CsA 是从柱孢霉等的醇解产物中提取的含 11 个氨基酸的环状多肽化合物, 可选择性抑制免疫应答, 阻断参与排斥反应的体液和细胞效应机制, 作为基础免疫抑制剂广泛用于实体器官和骨髓移植后的抗排斥反应<sup>[16]</sup>。近年来 CsA 也被用于难治性 KD 的再治疗, 机制尚不清楚。目前普遍认为 CsA 对 NFAT 通路的负调控, 有效抑制 T 细胞活性可能减少 KD 患者的急性炎症。有研究认为 CsA 的抗炎作用可能不仅仅是由 T 细胞失活引起的, 还可能通过细胞因子下调多种途径引起的<sup>[17]</sup>。研究<sup>[13]</sup>证明, CsA 还可以通过抑制亲环蛋白 30 的蛋白折叠, 直接抑制细胞膜上 NCX1 的表达, 来调节急性 KD 患儿的炎症表现。关于 CsA 治疗难治性 KD 的疗效及安全剂量, 以下试验提供了依据。Suzuki H 等<sup>[18]</sup>通过一项小规模、开放的试验发表了一项评价 CsA 在难治性 KD 患者中应用的初步研究, 在 329 例 KD 患者中, 28 例为难治性 KD, 口服 CsA 初始剂量为 4~8 mg/(kg·d), 每日分 2 次给药, 调整剂量使谷浓度维持在 60~200 ng/mL, 18 例 (64.3%) 在治疗 3 d 后无明显不适, 22 例 (78.6%) 有效果, 6 例 (21.4%) 在 CsA 治疗结束后仍有发热, 4 例 (1.4%) 出现冠状动脉瘤, 9 例出现高钾血症, 但未见心律失常等严重不良反应。CsA 治疗被认为是耐受性良好的难治性 KD 的一种安全有效的选择。该研究局限性为样本少且给药时间较晚, 因此还需要进一步研究来阐明 CsA 治疗的剂量、安全性、最佳时机和持续时间。Tremoulet A H 等<sup>[14]</sup>描述了 9 例日本 KD 患儿, 经过 ≥2 剂 IVIG 治疗后, 成功地使用 CsA 治疗, 其中 4 例冠状动脉瘤在 CsA 治疗前发生, 但很快改善; 使用 CsA 治疗持续性发热的 7 例患者中, 6 例在 24 h 内出现退热和炎症消退。CsA 初始剂量为 3~5 mg/(kg·d), 间隔 12 d, 以确定 3 次剂量后达到 50~150 ng/mL 的目标血清水平或峰值后血清浓度范围 300~600 ng/mL。该试验总结了 CsA 在难治性 KD 中给药方法, 即静脉给药直到发热停止, 然后口服, 将产生快速的治疗反应。由此可知, CsA 给药和监测方案已成功用于少数高耐药患者。在一项多中心试点研究中, Hamada H 等<sup>[17]</sup>分析了 19 例口服 CsA 4 mg/(kg·d) 持续 14 d 的患者的血清浓度和炎症标志物。CsA

浓度维持在 60~200 ng/mL, 在治疗第 0、7、14 天收集血清样本, 14 例患儿在治疗后 5 d 内出现退热, 无不良反应发生。2017 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 的 KD 诊治推荐 CsA 治疗剂量<sup>[7]</sup>: 静脉 3 mg/(kg·d), 间隔 12 h, 口服 4~8 mg/(kg·d) 间隔 12 h; 调整剂量至血清浓度 50~150 ng/mL, 2 h 峰值水平 300~600 ng/mL, 达到适当剂量后不再监测。一旦患者病情缓解, 临床改善, CRP 为 1.0 mg/dL 或治疗 2 周后, 可每 3 d 按初始剂量的 10% 逐渐减少, 当剂量达到 1 mg/(kg·d) 时即可停用。Okada S 等<sup>[19]</sup>报道了 1 个 6 周龄的完全型 KD 男孩, 共接受 3 个疗程的免疫球蛋白治疗, 但未达到临床缓解。口服 CsA 辅助治疗可促进退热。持续 7 d, 无严重不良事件发生。低龄 KD 患儿的诊治具有挑战性。该报道认为在 IVIG 治疗中辅助使用 CsA 可有效治疗婴儿难治性 KD。Higashigawa M 等<sup>[20]</sup>分析了 5 例二线治疗无效的 KD 患儿采用 CsA 联合类固醇的疗效, 认为 CsA 与类固醇联合治疗难治性 KD 可能是一种有希望的治疗策略。综上所述, 未来可以探讨 CsA 在婴儿 KD 中的应用以及 CsA 联合其他药物治疗难治性 KD 的疗效。这为 CsA 治疗 KD 提供了新的方向。

### 2.2 CsA 对 KD 的冠状动脉保护作用

IVIG 无反应型 KD 发生的免疫基础尚不清楚, 但是研究已经证实 IVIG 无反应者并发 CAL 风险较高<sup>[21]</sup>。CsA 是否能对冠状动脉起保护作用, 改善 KD 患者的冠状动脉结局目前仍未确定。2003 年 Kuijpers T W 等<sup>[22]</sup>报道了 1 例 16 月龄的男性 KD 患者, 在阿司匹林和 IVIG 的初始标准治疗和 3 d 的甲基强的松龙静脉注射失败后, 因难治性 KD 再次入院, 使用 CsA 5 mg/kg 静脉滴注 4 d 后改为口服, 开始临床效果良好, 后 CAL 进展到致命的阻塞和心肌梗死。该报道认为由于血管平滑肌的炎症反应过度, CsA 似乎不能够影响冠状动脉炎症。Murata K 等<sup>[15]</sup>通过小鼠实验研究发现, CsA 可以加重 KD 小鼠模型中 Nod1 介导的冠状动脉炎, 且仅在高剂量时诱发小鼠冠状动脉炎加重, 其最低剂量超过人类的毒性剂量。该研究主要基于动物和细胞实验, 而这些数据尚不能反映 CsA 对人类冠状动脉病变的加重作用。Ⅲ期多中心、随机、开放的研究方案: 评估 IVIG 联合 CsA 治疗严重 KD 的疗效和安全性 (KAICA 试验) 于 2015 年在日本完成注册<sup>[23]</sup>。试验从日本 1 815 例 KD 患儿中筛选出符合条件 (IVIG 抵抗风险较高) 的 173 例患儿入组, 随机分为常规组 87 例和研究组 86 例, 常规组给予 IVIG 2.0 g/kg, 阿司匹林 30 mg/(kg·d), 研究组除给予 IVIG 和阿司匹林外, 需口服 CsA 5.0 mg/(kg·d) 5 d, 结果显示研究组 CAL 发生率 (14%) 低于常规组 (31%), 两组患儿不良事件发生率差异无统计学意义<sup>[24]</sup>。该试验表明, IVIG 与 CsA 联合治疗对预测 IVIG 无反应型 KD 患儿的冠状动脉预后有利, 且比常规治疗更有效地阻止了 CAL 发生。然而, CsA 延长治疗是否能降低复发率和 CAL 发生率仍有待探索, 需要大样本、多中心的随机对照试验进一步证明。

### 2.3 FK506 与难治性 KD 的治疗

FK506 是一种大环内酯类强效免疫抑制剂, 可与 T 淋巴细胞胞质内的 FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FKBP) 结合, 抑制 CN 酶活性, 从而抑制白介素 (IL)-2 等多种细胞因子的产生和 T 细胞的活化, 抑制炎症反应并发挥

免疫抑制作用<sup>[25]</sup>。其免疫抑制作用机制与 CsA 相似,但抑制 T 细胞活性的能力比 CsA 强 10~100 倍<sup>[26]</sup>。除 CsA 外,FK506 也用于难治性 KD 患儿的治疗<sup>[27]</sup>。1994 年,美国食品和药物监督管理局首次批准 FK506 用于肝移植<sup>[28]</sup>。目前用于防治各种器官移植术后的免疫排斥反应及自身免疫性疾病的治疗,为 CsA 发生毒副作用时的首选药物<sup>[29]</sup>。在一项随机试验中,1 例患者在应用第 2 剂 IVIG 后无反应,随后给予英夫利昔单抗及甲泼尼龙仍有发热,炎症指数高,口服 FK506[0.07 mg/(kg·d)]后出现退热和炎症消退。该患者在治疗前即出现冠状动脉瘤,病情好转后恢复,期间未见不良反应。FK506 作为 CNI 的一种,在治疗难治性 KD 中是有疗效且安全的。在小鼠实验中发现 FK506 对 KD 炎症有疗效,但是会加重 CAL,甚至在人类治疗范围内的剂量使用时也会加重病情<sup>[15]</sup>。总体来说,目前研究报道的 CAL 治疗 KD 的临床应用相对较少,其疗效及对 CAL 作用尚不清楚。

### 3 CNI 的不良反应

CsA 主要的不良反应有肾损害、心血管系统损害(动脉高血压)、神经系统损害(包括惊厥、头痛、震颤、无力等)及代谢方面的问题(如高血脂、高血糖、高血钾等)<sup>[30]</sup>。CsA 治疗 KD 在一些研究报道中严重不良反应很少。Suzuki H 等<sup>[18]</sup>对 9 例出现高钾血症患者进行了再研究,未发现进一步的并发症。Tremoulet A H 等<sup>[14]</sup>的研究中不良反应包括 2 例低镁血症患者、2 例多毛症和 1 例急性中耳炎,均未发生严重后果。Hamada H 等<sup>[24]</sup>在随机对照试验中没有报告使用 CsA 的患儿可能出现的副作用。在关于 CsA 的药动学研究发现儿童清除率(CL)大于成人,在安全浓度范围内,可酌情增加剂量<sup>[31]</sup>。这进一步说明 CsA 在儿童疾病中应用更加安全。因此,CsA 是治疗高度难治性患者的一种耐受性良好的选择,但是在临床应用中仍需监测其血清浓度以及患者的血压、全血细胞计数和基本代谢指标。FK506 副作用类似 CsA,大剂量、长时间应用后会出现肾毒性、神经毒性、感染、高血压、移植后糖尿病和恶性肿瘤等不良反应<sup>[32]</sup>。目前 FK506 在难治性 KD 治疗中应用较少,不良反应尚不可知。

### 4 小结

目前 CsA 主要在 KD 一、二线治疗无效时应用,具有明显抗炎作用。与其他治疗方法相比,具有服药方便、安全、廉价的优点。但对 CsA 的研究和认识尚未明确,如 CsA 治疗的具体作用机制、安全剂量和不良反应及对 KD 冠脉损伤的预防、预后及复发率等问题都需要进一步研究。同时可以探讨 CsA 是否可以联合其他药物在治疗难治性 KD 中取得更好疗效。FK506 研究资料较少,用于 KD 的三线治疗有一定效果,尚缺乏多中心、大样本随机对照试验来验证。

### 参考文献:

- [1] RIFE E, GEDALIA A. Kawasaki disease: an update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75.
- [2] ZHANG D, LIU L, HUANG X, et al. Insights into coronary artery lesions in Kawasaki disease [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 493. doi: 10.3389/fped.2020.00493.
- [3] SOSA T, BROWER L, DIVANOVIC A. Diagnosis and

- management of Kawasaki disease [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(3): 278-279.
- [4] 林瑶, 李晓惠, 石琳, 等. 2017 年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理——美国心脏协会对医疗专业人员的科学声明》解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(9): 641-648.
- [5] FREEMAN A F, SHULMAN S T. Refractory Kawasaki disease [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(5): 463-464.
- [6] 熊祎, 杜忠东. 肿瘤坏死因子阻断剂在丙种球蛋白无反应川崎病患儿的应用[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(3): 248-251.
- [7] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(17): e927-e999.
- [8] 徐翔, 崔志峰, 丁东栋, 等. 钙调磷酸酶抑制剂筛选方法的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(4): 367-374.
- [9] BROWN T J, CRAWFORD S E, CORNWALL M L, et al. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease [J]. *J Infect Dis*, 2001, 184(7): 940-943.
- [10] KUMRAH R, VIGNESH P, RAWAT A, et al. Immunogenetics of Kawasaki disease [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(1): 122-139.
- [11] ONOUCHI Y, GUNJI T, BURNS J C, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(1): 35-42.
- [12] WANG Y, HU J, LIU J, et al. The role of Ca<sup>2+</sup>/NFAT in dysfunction and inflammation of human coronary endothelial cells induced by sera from patients with Kawasaki disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4706.
- [13] SHIMIZU C, ELEFTHEROHORINO H, WRIGHT V J, et al. Genetic variation in the *SLC8A1* calcium signaling pathway is associated with susceptibility to Kawasaki disease and coronary artery abnormalities [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(6): 559-568.
- [14] TREMOULET A H, PANCOAST P, FRANCO A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3): 506-512.
- [15] MURATA K, MOTOMURA Y, TANAKA T, et al. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 190(1): 54-67.
- [16] FEDELE A O, CARRARO V, XIE J, et al. Cyclosporin A but not FK506 activates the integrated stress response in human cells [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(44): 15134-15143.
- [17] HAMADA H, SUZUKI H, ABE J, et al. Inflammatory cytokine profiles during cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Cytokine*, 2012, 60(3): 681-685.
- [18] SUZUKI H, TERA I M, HAMADA H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(10): 871-876.
- [19] OKADA S, AZUMA Y, SUZUKI Y, et al. Adjunct cyclosporine therapy for refractory Kawasaki disease in a very young infant [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(4): 295-298.
- [20] HIGASHIGAWA M, NAKAMURA T, HATTORI T, et al.

- Combination of prednisolone and cyclosporin A as third-line therapy for refractory Kawasaki disease: a case study [J]. *Minerva Pediatr*, 2019. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05567-1.
- [21] RIGANTE D, VALENTINI P, RIZZO D, et al. Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian patients with Kawasaki syndrome [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(6): 841-846.
- [22] KUIJPERS T W, BIEZEVELD M, ACHTERHUIS A, et al. Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki disease: lack of cyclosporin A effect [J]. *Pediatrics*, 2003, 112(4): 986-992.
- [23] AOYAGI R, HAMADA H, SATO Y, et al. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial) [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e009562.
- [24] HAMADA H, SUZUKI H, ONOUCHI Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10176): 1128-1137.
- [25] SÁNCHEZ-SOLANO A, CORRAL N, SEGURA-COVARRUBIAS G, et al. Regulation of the  $\text{Ca}^{2+}$ -activated chloride channel Anoctamin-1 (TMEM16A) by  $\text{Ca}^{2+}$ -induced interaction with FKBP12 and calcineurin [J]. *Cell Calcium*, 2020, 89: 102211. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102211.
- [26] 胡伟明, 袁恒杰. 临床特殊治疗药物霉酚酸、他克莫司及万古霉素浓度监测的研究现状与进展 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(12): 1767-1771.
- [27] 隋晓东, 田执梁. 难治性 KD 治疗进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(3): 58-62.
- [28] YU M, LIU M, ZHANG W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(6): 513-522.
- [29] BUCKLEY C, WILSON C, MCCARRON J G. FK506 regulates  $\text{Ca}^{2+}$  release evoked by inositol 1,4,5-trisphosphate independently of FK-binding protein in endothelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(5): 1131-1149.
- [30] 邵晓珊, 蒋新辉, 胡坚, 等. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之三——环孢素在中国儿童免疫相关性疾病中的应用建议 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(6): 417-423.
- [31] 廖秀娟, 韦柳萍. 环孢素 A 的药动学及其影响因素研究进展 [J]. *中国药房*, 2015, 26(4): 558-561.
- [32] SCHUTTE-NUTGEN K, THOLKING G, SUWELACK B, et al. Tacrolimus-pharmacokinetic considerations for clinicians [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(4): 342-350.
- (编辑:刘雄志)  
(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2021-01-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.017

• 综述 •

## 肠道菌群对儿童神经发育的影响研究进展

马烨, 谭李红 (湖南省儿童医院, 南华大学儿科学院, 长沙 410007)

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0060-05

### Advances in the Influence of Intestinal Flora on Neural Development in Children

Ma Ye, Tan Lihong (Hunan Children's Hospital, Academy of Pediatrics, University of South China, Changsha 410007, China)

肠道菌群是人体胃肠道内复杂的微生物群落, 它们在人类生命的最初几个月至几年内经历了快速的动态变化, 这种进化驱动过程有助于肠道内环境稳态形成及肠道免疫系统发育, 并与神经系统相互影响。肠道菌群的定植与神经系统发育的“时间窗”基本一致, 早期的菌群失调可能会影响大脑的发育, 造成远期神经精神疾病患病风险升高。本文主要回顾肠道菌群早期的发展及影响因素及讨论肠道菌群与神经发育的关系, 包括生物模型的意义以及肠道菌群影响神经发育的途径, 总结肠道菌群与儿童神经发育障碍性疾病的关系。

### 1 肠道菌群的定植及影响因素

肠道菌群由各种微生物组成, 包括原生生物、细菌、真菌、病毒等, 这些微生物在子宫内就与宿主建立了共生关系, 其中以细菌的影响最为重要。肠道菌群包含数万亿的细菌, 携带的编码基因远超人类基因组<sup>[1]</sup>, 已被定义为“被遗忘的器官”。肠道菌群对人类疾病及健康的影响受到越来越多的关注, 除参与肠道功能、机体代谢、免疫调节外, 还对生理及神经功能有着重要影响。

婴幼儿时期是肠道菌群形成的关键时期, 个体差异明

基金项目: 湖南省科技计划项目, 编号 2017SK2154。

作者简介: 马烨 (1993. 10-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: 429108594@qq.com。

通讯作者: 谭李红 (1964. 07-), 男, 大学本科, 主任医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: 530933677@qq.com。