

170例儿童川崎病临床分析

严晓华, 高娜, 周南

(陕西省人民医院儿科, 陕西 西安 710068)

[摘要] **目的** 探讨儿童川崎病(KD)的临床特点、诊断治疗及随访情况,为临床诊治提供参考。**方法** 对2011年1月至2015年1月于陕西省人民医院儿科住院并确诊为川崎病的170例患儿的一般资料特点、临床表现、诊断治疗及随访情况进行回顾性分析。**结果** 临床特点:170例KD患儿中典型KD占77.1%(131/170例),不完全KD占22.9%(39/170例)。典型KD男女之比为1.86:1,不完全KD为1.19:1。合并冠状动脉损害46例(27.1%,46/170例),其中冠脉扩张38例(22.4%,38/170例),冠脉瘤6例(3.5%,6/170例),巨大冠脉瘤2例(1.1%,2/170例)。血液系统受累161例(94.7%,161/170例),消化系统受累98例(57.6%,98/170例),呼吸系统受累78例(45.9%,78/170例),泌尿系统受累40例(23.5%,40/170例),关节肿痛5例(2.9%,5/170例),中枢神经系统受累3例(1.8%,3/170例)。**结论** (1)KD好发年龄为<5岁,男孩多见于女孩;(2)KD可累及全身多个系统,KD冠脉扩张多以一过性扩张为主,除心血管并发症外,其他系统损害应引起重视,以便早期识别;(3)早期使用丙种球蛋白联合阿司匹林预后好,静脉注射用免疫球蛋白(IVIG)无反应型KD采用甲泼尼松龙冲击疗效好;(4)从总体随访情况看,年龄越小,依从性越强,越容易坚持定期复诊。

[关键字] 儿童川崎病;临床分析;回顾性研究

[中图分类号] R725.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)10-0121-04

Clinical Analysis of 170 Cases of Children Kawasaki Disease

YAN Xiao-hua, GAO Na, ZHOU Nan

(Dept. of Pediatrics, People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi 710068, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics, diagnosis and treatment and follow-up of children kawasaki disease (KD), and provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** From January 2011 to January 2015, in Department of Pediatrics, Shaanxi Province People's Hospital, the clinical data of 170 children with kawasaki disease, including general data, clinical manifestations, diagnosis, treatment and follow-up were retrospectively analyzed. **Results** (1) Clinical characteristics: there were 170 cases of typical KD in children with KD, accounted for 77.1% (131/170 cases), 39 cases of incomplete KD, accounted for 22.9%. The male to female ratio of Typical KD was 1.86:1, incomplete KD was 1.19:1. There were 46 cases complicated with coronary artery damage (27.1%, 46/170 cases), including 38 cases of coronary artery expansion (22.4%, 38/170 cases), 6 cases of coronary artery aneurysm (3.5%, 6/170 cases), and 2 cases of giant coronary artery aneurysm (1.1%, 2/170 cases). Blood system involved in 161 cases (94.7%, 161/170 cases), Digestive system involved in 98 cases (57.6%, 98/170 cases), Respiratory system involved in 78 cases (45.9%, 78/170 cases), Urinary tract involved in 40 cases (23.5%, 40/170 cases), joints pain involved in 5 cases (2.9%, 5/170 cases), the central nervous system involved in 3 cases (1.8%, 3/170 cases). **Conclusion** (1) The preference age of KD is <5 years old, the boy is more common in girls; (2) KD can involve multiple

[基金项目] 陕西省社会发展科技攻关基金资助项目 (2015SF130)

[作者简介] 严晓华(1981~),女,陕西渭南市人,硕士研究生,主治医师,主要从事儿科川崎病、肾脏疾病的临床研究工作。

systems, KD coronary artery expansion is given priority to transient expansion, in addition to the cardiovascular complications, we should pay attention to other system damage, so that early recognition; (3) The early use of IVIG combined with aspirin has better prognosis, Methylprednisolone has good effect for those KD patients without response to intravenous immunoglobulin (IVIG); (4) The overall follow-up shows that the younger the age, the stronger the adherence, and the easier to adhere to visit on a regular basis.

[Key words] Children kawasaki disease; Clinical analysis; Retrospective study

川崎病 (kawasaki disease, KD) 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是小儿常见的急性发热出疹性疾病之一, 属于自身免疫性血管炎综合征。大量的流行病学显示本病好发于 5 岁以下儿童, 并且发病率呈现逐年升高, 其主要危害为冠状动脉损害。目前已成为儿童后天获得性心脏病的主要疾病。本文对 2011 年 1 月至 2015 年 1 月于陕西省人民医院儿科住院并确诊为川崎病的 170 例患儿资料进行回顾性分析总结, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月至 2015 年 1 月在陕西省人民医院儿科收治住院并确诊为 KD 患儿 170 例为研究对象。其中男 106 例, 女 64 例, 男女比为 1.65:1, 发病年龄 3 个月~14 岁, 平均 (2.6 ± 2.1) 岁, ≤5 岁患儿占 90.6%, >5 岁患儿占 9.4%。

1.2 诊断标准

(1) KD 诊断及分期标准 主要参照 2004 年美国心脏病协会 KD 诊疗指南^[1]: 发热 5 d 以上、伴下列 5 项临床表现中至少 4 项者, 排除其它疾病后即可诊断为典型 KD。① 四肢变化: 急性期掌跖红斑; 手足硬性水肿; 恢复期指趾端膜状脱皮; ② 多形性皮疹; ③ 双侧眼球结膜充血而无分泌物; ④ 口唇充血皲裂; 口腔黏膜弥漫充血; 草莓舌; ⑤ 颈部淋巴结肿大 (直径 > 1.5 cm)。根据中华医学会儿科分会心血管学组和免疫学组专家的意见^[2], 若具备除发热以外 3 项表现且二维超声心动图或血管造影发现有冠状动脉病变者也诊断为典型 KD; (2) 不完全 KD 诊断标准^[1]: 不明原因发热持续 5 d 以上, 具有 2、3 项典型 KD 主要临床表现, 二维超声心动图发现有冠状动脉病变 (coronary artery lesions, CALs), 除外其他疾病可确诊。年龄小于 6 个月的小婴儿, 若持续发热 ≥ 7 d, 存在炎性反应证据 (CRP 和 ESR 明显升高), 除外

其他疾病, 虽无 KD 临床表现, 一旦发现明确 CALs 亦可诊断; (3) 静脉注射丙种球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG) 无反应型 KD^[3]: IVIG 治疗 36 h 后发热不退 (体温 ≥ 38.5℃) 或给药后 2~7 d 症状再次出现 (发热及至少 1 项 KD 症状), 除外继发感染者; (4) 冠状动脉病变 (CALs) 诊断标准^[4]: ① 超声心电图 (UCG) 示冠脉内膜回声增强; ② 冠脉扩张 (~3 岁冠脉 ≥ 2.5 mm, ~9 岁冠脉 ≥ 3.0 mm, ~14 岁 ≥ 3.5 mm); ③ 冠脉瘤 (CAA, 不同形状的冠脉扩张冠脉内径为 4~7 mm); ④ 巨大冠脉瘤 (GCAA, 冠脉内径 ≥ 8 mm)。

1.3 方法

详细记录临床资料, 观察指标包括年龄、性别、临床表现、血生化指标、心电图、二维超声心动图、胸片等并定期随访。

1.4 治疗

静滴大剂量丙种球蛋白 (IVIG): 按 2 g/kg, 1 次输完。阿司匹林采用中等剂量的用法 30~50 mg/(kg·d), 分 2~3 次口服, 热退 48~72 h 后减量为 10 mg/(kg·d), 随后持续 6~8 周小剂量 3~5 mg/(kg·d), 并加用双嘧达莫: 3~5 mg/(kg·d), 分 2 次口服。IVIG 无反应型 KD 再次给予 IVIG: 2g/kg, 冲击治疗, 冲击后体温未下降者, 加用甲泼尼松龙 15~20 mg/(kg·d) 冲击治疗, 连用 3 d。

1.5 统计学处理

采用统计描述, 计数资料率或百分比描述。

2 结果

2.1 临床表现

所有患儿均有发热, 体温波动于 39℃~40.5℃, 呈稽留热或不规则热型。170 例 KD 患儿中典型 KD 131 例 (77.1%, 131/170 例), 不完全 KD 39 例 (22.9%, 39/170 例)。其中持续发热 5 d 以上 122 例 (71.8%, 122/170 例), 并且抗生素治

疗无效. 口唇充血皲裂、口腔黏膜弥漫充血、草莓舌 98 例 (57.6%, 98/170 例), 皮疹 96 例 (56.4%, 96/170 例), 球结合膜充血 94 例 (55.2%, 94/170 例), 手足硬肿 90 例 (52.9%, 90/170 例), 颈淋巴结肿大 78 例 (45.9%, 78/170 例), 指 (趾) 端脱皮 76 例 (44.7%, 76/170 例), 肛周潮红、脱皮 60 例 (35.2%, 60/170 例), 卡疤红肿 12 例 (7.1%, 12/170 例).

2.2 心血管并发症

170 例患儿均完善二维超声心动图检查, 合并冠状动脉病变 46 例 (27.1%, 46/170 例), 其中冠脉扩张 38 例 (22.4%, 38/170 例), 冠脉瘤 6 例 (3.5%, 6/170 例), 巨大冠脉瘤 2 例 (1.1%, 2/170 例). 对合并冠脉损害者随访 6 个月至 3 a, 完全恢复正常者 40 例, 6 例冠脉瘤患者, 1 例完全恢复, 其余 5 例未恢复, 3 例合并冠脉血栓形成.

2.3 其他系统损害类型

血液系统受累 161 例 (94.7%, 161/170 例), 患儿均存在血常规异常, 其中以血小板和白细胞升高常见, 42 例患儿伴发凝血功能异常. 消化系统受累 98 例 (57.6%, 98/170 例), 以转氨酶升高和白蛋白降低常见. 呼吸系统受累 78 例 (45.9%, 78/170 例), 其中确诊为支气管炎 27 例, 支气管肺炎 51 例, 其中 2 例肺炎患儿合并胸腔积液. 泌尿系统受累 40 例 (23.5%, 40/170 例), 主要表现为尿中白细胞、红细胞增多, 部分伴有蛋白尿, 类似于急性轻型肾小球肾炎. 关节肿痛 5 例 (2.9%, 5/170 例), 其中 3 例为指趾小关节受累, 2 例为腕、膝关节受累. 中枢神经系统受累 3 例 (1.8%, 3/170 例). 3 例患儿出现高热惊厥, 伴有恶心、呕吐等症状, 脑电图检查提示轻度异常脑电图.

2.4 治疗效果

170 例 KD 患儿中: 145 例 (85.3%, 145/170 例) 采用 IVIG 2 g/kg, 1 次输完及口服阿司匹林 24~48 h 后热退. 20 例 (11.8%, 20/170 例) IVIG 无反应型 KD 再追加 IVIG: 2 g/kg, 冲击 1 次. 5 例 (2.9%, 5/170 例) 追加 IVIG 冲击后仍有发热, 加用甲泼尼龙冲击 15~20 mg/(kg·d), 连用 3 d 后热退.

2.5 随访情况

所有出院后的川崎病定期门诊复诊或者电话随访, 做好记录. 对合并冠脉损害者随访 6 个月至 3 a, 完全恢复正常者 39 例, 6 例冠脉瘤患者, 1 例完全恢复, 其余 5 例未恢复, 3 例合并冠脉血

栓形成. 随访过程中发现, 坚持随访 6 月的 150 例, 坚持随访 1 a 的 120 例, 坚持随访 1 a 至 1 a 半的 90 例, 并且年龄越小, 依从性越强, 越容易坚持定期复查.

3 讨论

川崎病 (KD) 是一种急性、自限性的全身性血管炎. 临床表现主要为发热、口腔黏膜改变、皮疹、颈部淋巴结肿大、球结膜充血和肢端改变等. 其特征为广泛的中、小血管炎症, 以心血管系统损害最为严重. 如果未经正规治疗, 25%~30% 的患儿会出现冠状动脉病变; 而早期应用静脉大剂量丙种球蛋白 (IVIG) 能将冠状动脉瘤的发生率降低到 3%~5% 左右^[5]. KD 发病机制的研究尚未完全清楚, 目前多数学者认为它可能是由一种或多种已知或未知微生物侵入易感者体内, 诱发多种 T 细胞和 B 细胞参与的免疫激活, 引发体内各种细胞因子产生瀑布样效应, 最终导致炎症因子介导的以小血管炎为主的全身炎症反应. 发病初期的机制特点为系统性炎症引起相应的临床症状和实验室检查的变化, 局部的亚临床血管炎会导致血管损害和重塑. 其预后的主要因素取决于冠状动脉并发症及严重程度. 因此, 早期识别、早期诊断、积极治疗、定期随访对于预防川崎病引起冠脉病变的发生非常重要.

从本组病例的临床表现看, 川崎病好发于婴幼儿, 常见于男孩发病. 不完全型 KD 占 22.9%, 发病率逐年升高, 可能对于不完全 KD 的认识提高、二维超声心动图由有经验的专业人员检查有关. 除了发热为主要表现外, 口唇潮红、皲裂、杨梅舌 98 例 (57.6%, 98/170 例), 皮疹 96 例 (56.4%, 96/170 例), 两者比率相当. 皮疹发病率增高的原因推断与多种病原体感染参与 KD 发病相关联^[6]. 因此, 不明原因发热, 伴有皮疹的患儿一定要在发热的 1~2 周内多次行二维超声心动图检查, 以及时发现川崎病冠状动脉病变.

本组病例总结显示: 心血管并发症方面, 冠脉扩张 38 例 (22.4%, 38/170 例), 冠脉扩张为一过性, 大部分在随访的 1 月~6 月后自然恢复正常. 冠脉瘤 6 例 (3.5%, 6/170 例), 巨大冠脉瘤 2 例 (1.1%, 2/170 例). 并且在随访过程中 4 例合并冠脉血栓形成. 经过溶栓治疗后陈旧性血栓变小, 无新鲜血栓形成. 冠脉血栓的检查主要依

靠二维超声心动图的定期、动态监测。尽管川崎病呈自限性过程。已有研究发现仍有 5%~19% 的冠状动脉瘤患儿可以发展为狭窄性病变,但心脏超声往往很难发现这些病变^[7]。2014 年至今,除了二维超声心动图外,结合双源 CT 检查对冠脉瘤及血栓形成的患儿进行动态观察发现:对于冠脉狭窄,陈旧血栓的钙化,新鲜血栓的形成等方面,双源 CT 检查提供了很大的帮助。治疗方面,冠脉异常扩张及溶栓过程中,笔者主要采用尿激酶联合肝素,随后调整为华法令口服。此外,为了避免华法令的不良反应及剂量调整需要多次监测凝血的问题,经验采用氯吡格雷治疗。

川崎病除了影响心血管系统外,其他系统的受累也较为常见。本组资料显示:KD 虽然呼吸系统受累仅占 45.9%,但统计显示患儿确诊为川崎病前首发疾病为呼吸道疾病,占 97.6%。因此,对于呼吸系统就诊的患儿,发热大于 5 d,常规抗感染治疗无效,结合 KD 其他系统损害类型的特点,及时行心脏超声检查,做到对 KD,特别是不完全 KD 的早期诊断,减少漏诊,非常关键。

在本次病例统计中发现,5 例 IVIG 无反应型 KD,在追加 IVIG 冲击后仍有发热,加用甲泼尼龙冲击 15~20 mg/(kg·d),连用 3 d 后热退。随后复查心脏超声,3 例提示冠脉扩张及冠脉瘤形成。在后期的随访中,2 例冠脉扩张消失,1 例冠脉瘤消失。有报道显示 IVIG 无反应型 KD 较 IVIG 敏感型 KD 易发生冠状动脉病变和严重并发症。面对 IVIG 无反应性的发生,有很多学者选择使用追加一剂 IVIG 或肾上腺皮质激素,取得满意的疗效^[8,9]。川崎病是免疫介导的全身性血管炎。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 具有强烈的抗炎作用。近年来,对于 IVIG 无反应者应用糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的争议越来越少。多项临床研究提示,GC 和 IVIG 的常规方案作为初始治疗策略的组合可以减少冠状动脉瘤的风险^[10,11]。另有研究表明:川崎病发病初期,体内存在的炎症因子影响 11 β -羟基类固醇脱氢酶 (11 β -HSD) 的表达。进一步提示适时给予外源性 GC 可能会有效抑制严重炎症反应,减轻冠状动脉损害^[12]。在临床的实践中,笔者使用 GC 也取得了一定疗效。

170 例临床病例观察只是局限于单中心研究,例数也很有限,希望以后借助陕西省川崎病诊疗中心在陕西省人民医院的建立,使得川崎病的诊

断,治疗及随访工作更加系统化,规范化。

[参考文献]

- [1] NEWBURGER J W, TAKAHASHI M, GERBER M A, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J]. *Circulation*, 2004, 114 (6): 1 708 - 1 733.
- [2] 中华医学会儿科学分会心血管学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (10): 746 - 749.
- [3] 闫辉, 万宏, 杜军保, 等. 静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病的危险因素及预测分析 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(21): 1 637 - 1 640.
- [4] 张清友, 简佩君, 杜军保. 风湿热、心内膜炎及川崎病委员会, 美国心脏病学会及美国儿科学会川崎病的诊断、治疗及长期随访指南介绍 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(13): 1 049 - 1 056.
- [5] NEWBURGER J W, TAKAHASHI M, BURNS J C, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin [J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(6): 341 - 347.
- [6] 李瑞燕, 李晓辉, 吴泰相. 川崎病与病原微生物关系的 meta 分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(1): 69 - 72.
- [7] 赵宏亮, 温蓉蓉, 宦怡, 等. 川崎病冠状动脉瘤的双源 CT 诊断应用及与超声心动图的对比研究 [J]. *医疗卫生装备*, 2012, 33(8): 62 - 64.
- [8] KIM H K, OH J, HONG Y M, et al. Parameters to guide retreatment after initial intravenous immunoglobulin therapy in kawasaki disease [J]. *Korean Circ J*, 2011, 41 (7): 379 - 384.
- [9] CHEN S, DONG Y, YIN Y, et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis [J]. *Heart*, 2013, 99(2): 76 - 82.
- [10] 王娟莉, 周南, 苏德成, 等. 川崎病患儿血 11 β -羟基类固醇脱氢酶的变化研究 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2013, 24(5): 633 - 645.
- [11] 周南, 王涛, 苏德成, 等. 小儿川崎病 38 例外周血糖皮质激素受体检测及其临床意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2013, 40(5): 1 175 - 1 177.
- [12] 杨晓东, 黄敏. 川崎病诊断实验室指标及其临床价值 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(7): 491 - 494.

(2015-04-02 收稿)