

应用的专家共识(2014 年修订版)[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(6): 504-511.

[10] 刘艳丽, 林荣军, 肖翠林. 支气管哮喘病儿血清 IL-17, IgE 与 EOS 计数变化及意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2014, 50(2): 115-117.

[11] O'LEARY F, PEGIAZOGLOU I, MARSHALL T, et al. Improving the quality of care for children with wheeze: The use of electronic asthma action plans and electronic pre-school wheeze action plans [J]. J Paediatr Child Health, 2016, 52(9): 872-876.

[12] BURBANK A J, LEWIS S D, HEWES M, et al. Mobile-based asthma action plans for adolescents [J]. J Asthma, 2015, 52(6): 583-586.

[13] 羊礼荣, 顾倩, 杨晓光, 等. 硫酸镁联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入治疗小儿重度支气管哮喘急性发作的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3252-3254.

[14] 汤明. 孟鲁司特钠治疗小儿轻、中度支气管哮喘的疗效分析[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(2): 296-299.

[15] 李岚, 张源, 刘永林, 等. 沙美特罗丙酸氟替卡松干粉对支气管哮喘炎症因子的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 64-65.

[16] 黄亮. 儿童支气管哮喘发作相关影响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 726-728.

[17] DINAKAR C, OPPENHEIMER J, PORTNOY J, et al. Management of acute loss of asthma control in the yellow zone: A practice parameter [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 113(2): 143-159.

[18] 贾宵宵, 郑榕颖, 黄悦, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路调控哮喘气道重塑的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(9): 1683-1689.

[19] 王化凤. 血清 GCP、IgE 和外周血嗜酸性粒细胞与儿童支气管哮喘关系的研究[D]. 青岛大学, 2014.

[20] MACGILLIVRAY M E, FLAVIN M P. Canadian paediatric asthma action plans and their correlation with current consensus guidelines [J]. Paediatr Child Health, 2014, 19(7): 362-366.

[21] KUHN L, REEVES K, TAYLOR Y, et al. Planning for action: The impact of an asthma action plan decision support tool integrated into an electronic health record (EHR) at a large health care system [J]. J Am Board Fam Med, 2015, 28(3): 382-393.

[22] 彭芬, 黄华, 钱炜, 等. 糖皮质激素对哮喘患儿的临床疗效及作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 3-5.

[23] 马倩倩, 杨士保. 中国城乡成年人群哮喘患病状况及其影响因素[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(9): 1086-1093.

[24] 谢叶红, 路晓钦, 董志, 等. 布地奈德与福莫特罗同时用于哮喘控制和缓解治疗的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(4): 512-515

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-04-27 修回日期:2018-05-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2019.03.008

• 论著 •

417 例川崎病患儿单中心回顾性研究

付强^{1,2}, 封其华³, 余孔贵¹, 王婷¹, 李爱民^{1,2}(1. 荆州市中心医院, 湖北荆州 434000; 2. 长江大学儿科研究所, 湖北荆州 434000; 3. 苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215003)

[摘要] 目的: 总结川崎病(KD)患儿的临床资料, 分析其临床特点及变化趋势。方法: 对 2011-2016 年在荆州市中心医院确诊的 417 例 KD 住院患儿的临床资料进行回顾性分析, 按照入院时间分为三组: A 组(2011-2012 年)70 例, B 组(2013-2014 年)139 例, C 组(2015-2016 年)208 例, 比较三组 KD 患儿的临床特点及变化情况。结果: KD 患儿的入院构成比从 2011 年的 3.18/10 000 上升至 2016 年 7.86/10 000, 呈逐年上升的趋势($P < 0.05$)。0~1 岁组 49 例(11.8%), >1~2 岁组 173 例(41.6%), >2~5 岁组 170 例(40.7%), >5~14 岁组 25 例(5.9%)。冠状动脉损害(CAL)发生率 31.2%。不完全 KD(IKD)早期易诊断为急性化脓性淋巴结炎、脓毒症、呼吸道感染等导致 KD 延迟诊断。IVIG 耐受组 KD 应用糖皮质激素(GC)治疗可较快退热, 缓解病情。结论: 2011-2016 年荆州市中心医院 KD 患儿的入院构成比呈逐渐增高的趋势, 1~5 岁为高发年龄, CAL 发生率明显增高, IKD 早期易误诊为其他疾病。GC 对 IVIG 耐受 KD 患儿治疗有效。

[关键词] 回顾性研究; 川崎病; 儿童

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)03-0024-04

Single-Center Retrospective Study of 417 Children with Kawasaki Disease

Fu Qiang^{1,2}, Feng Qihua³, Yu Konggui¹, Wang Ting¹, Li Aimin^{1,2}(1. Jingzhou Central Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China; 2. Institute of Pediatrics, Yangtze University, Hubei Jingzhou 434000, China; 3. Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Jiangsu Soochow 215003, China)

作者简介: 付强(1977.11-), 男, 博士, 主要从事儿童免疫系统疾病研究, E-mail: fuqiang5918@163.com.

[Abstract] Objective: To summarize the clinical data of children with Kawasaki disease (KD) and to analyze the clinical characteristics and changes of trends. **Methods:** The clinical data of 417 KD hospitalized children diagnosed in Jingzhou Central Hospital from 2011 to 2016 were retrospectively analyzed and divided into three groups according to the admission time: 70 cases in group A (from 2011 to 2012), 139 cases in group B (from 2013 to 2014) and 208 cases in group C (from 2015 to 2016). Clinical characteristics and changes of three groups were compared. **Results:** The proportion of children with KD admitted into hospital increased from 3.18/10,000 in 2011 to 7.86/10,000 in 2016, showing a gradually increasing trend ($P < 0.05$). There were 49 cases (11.8%) in the group aged from 0 to 1 years old, 173 cases (41.6%) in the group aged from 1 to 2 years old, 170 cases (40.7%) in the group aged from 2 to 5 years old, and 25 cases (5.9%) in the group aged from 5 to 14 years old. The incidence of coronary damage (CAL) was 31.2%. Incomplete KD (IKD) was easy to be diagnosed as acute suppurative lymphadenitis, sepsis and respiratory tract infection at an early stage, which could lead to delayed diagnosis of KD. In the IVIG tolerant group, KD treatment with glucocorticoid (GC) can rapidly reduce fever and relieve the disease. **Conclusion:** In the past 6 years, the proportion of children with KD admitted into Jingzhou Central Hospital has been in an increasing trend. The incidence of CAL is significantly increased in the age of 1 to 5 years old. The early stage of IKD is easily misdiagnosed as other diseases. GC is effective in the treatment of children with KD in the IVIG tolerant group.

[Keywords] retrospective study; Kawasaki disease, children

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种以全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性小儿疾病,可引起全身多系统受累,以冠状动脉损害(CAL)最为严重,是发展中国家儿童获得性心脏病的首要病因^[1],1967年日本学者川崎富作首次报道以来,KD的发病率、性别及年龄构成比以及CAL的发生率数据不断更新;部分患儿表现为静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)耐受,导致病情缓解延迟;部分患儿表现为不完全川崎病(IKD),导致早期诊断为其他疾病,而延迟诊断。本文回顾性分析荆州市中心医院2011-2016年诊断的417例KD患儿临床资料,探讨KD临床特点及变化趋势。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2011-2016年在荆州市中心医院儿科住院的KD患儿为研究对象。本研究经医院医学伦理学委员会审批,患儿发病时的临床资料通过查阅病历获得。纳入标准^[2]:(1)年龄0~14岁。(2)典型KD符合发热持续5d以上,具备以下①~⑤中至少4项者,除外有类似表现的其他疾病,即可诊断KD。①四肢末端表现,急性期手(脚)掌发红、指(趾)端肿胀,恢复期(2~3周)出现指(趾)甲缘脱屑;②多形性皮疹;③双侧球结合膜充血而无分泌物;④唇和口腔发红,唇皲裂、杨梅舌、口腔和咽部黏膜弥散性充血;⑤颈部淋巴结病变(直径>1.5cm),通常为单侧。(3)IKD诊断按2004年日本川崎病标准^[3],符合以下①~③项可确诊。①不明原因发热持续5d以上;②具有以上2~3项KD主要临床表现;③除外其他疾病。

超声心动图探查冠状动脉,CAL诊断标准参考《诸福棠实用儿科学(第8版)》。正常:冠状动脉管壁光滑,回声薄细,不伴有任何部位扩张。冠状动脉内径:<3岁<2.5mm,3~9岁<3mm,>9~14岁<3.5mm。冠状动脉扩张(CAD):内径超过上述数值但<4.0mm,冠状动脉内径(CA)/主动脉内径(AO)<0.30。冠状动脉瘤(CAA):内径4~7mm,CA/AO≥0.30或呈瘤样扩张。巨大冠状动脉瘤:冠状动脉内径≥8mm,CA/AO≥0.60;

冠状动脉内径超过正常范围,或冠状动脉局部内径较邻近处明显扩大,≥1.5倍即认为存在CAL。

1.2 统计学方法

应用SPSS 11.0软件进行统计学处理。经正态性检验,计量资料采用独立样本t检验,计数资料采用 χ^2 检验,KD入院构成比变化趋势采用Cochran-Armitage趋势检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD患儿入院构成比变化趋势

2011-2016年确诊并治疗的KD患儿共417例,按照入院时间分为三组:A组(2011-2012年)70例,B组(2013-2014年)139例,C组(2015-2016年)208例。2011-2016年KD患儿入院构成比见图1,KD的平均入院构成比为3.73/10000,6年内KD患儿的入院构成比从2011年的3.18/10000上升至2016年的7.86/10000,2016年KD患儿的入院构成比是2011年的2.5倍。Cochran-Armitage趋势检验结果表明,KD的入院构成比逐渐上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

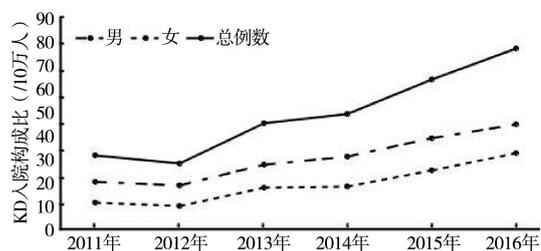


图1 2011-2016年KD患儿入院构成比趋势图

2.2 KD患儿性别与年龄分布

417例KD患儿中男250例,女167例,男女比1.5:1,按照不同年龄段分为0~1岁组49例,>1~2岁组173例,>2~5岁组170例,>5~14岁组25例。三组性别比较差异有统计学意义(P 均<0.05),>1~2岁组与0~1岁组及>5~14岁组比较,发病率升高($P < 0.05$);>2~5岁组与0~1岁组及>5~14岁组比较,发病率升高($P < 0.05$);>2~5岁组与>1~2岁组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 417 例 KD 患儿性别及年龄分布

例(%)

组别	例数	男/女	年龄分布				χ^2	P
			0~1 岁	>1~2 岁	>2~5 岁	>5~14 岁		
A 组	70	42/28	8(11.4)	30(42.6)*	28(40.5)*#	4(5.7)	5.76	<0.05
B 组	139	83/56	15(10.9)	60(43.3)*	54(38.7)*#	10(7.1)	6.01	<0.05
C 组	208	125/83	26(12.5)	83(40.1)*	88(42.4)*#	11(5.0)	4.98	<0.05
合计	417	250/167	49(11.8)	173(41.6)*	170(40.7)*#	25(5.9)	5.37	<0.05

注: *与 0~1 岁组及>5~14 岁组比较, $P<0.05$; #与>1~2 岁组比较, $P>0.05$

2.3 KD 患儿的临床分型

CAL 发生率及 IKD 发病率分别为 31.2% 和 11.0%, 三组均呈逐年升高趋势 ($P<0.05$); 静脉人免疫球蛋白耐受 KD 发生率为 11.3%, 三组之间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 417 例 KD 患儿的临床分型

组别	例数	CAL	IKD	IVIG
A 组	70	17(24.3)	6(8.6)	7(10.9)
B 组	139	41(29.5)	15(10.8)	15(11.4)
C 组	208	72(34.6)	25(12.1)	25(11.9)
合计	417	130(31.2)	46(11.0)	47(11.3)
χ^2		6.88	4.23	0.35
P		<0.05	<0.05	>0.05

2.4 不同年龄段 KD 患儿 CAL 的发生率比较

不同年龄段 KD 患儿 CAL 发生率, 以 0~1 岁组最高, 为 38.76%, 高于>1~5 岁组及>5~14 岁组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.53, P<0.05$)。

2.5 IKD 延迟诊断的主次因素分析

IKD 早期易诊断为急性化脓性淋巴结炎、脓毒症、呼吸道感染、流行性腮腺炎、高热惊厥等疾病而导致 KD 延迟诊断。应用帕累托图分析显示, 前 3 位为急性化脓性淋巴结炎、脓毒症、呼吸道感染。见图 2。

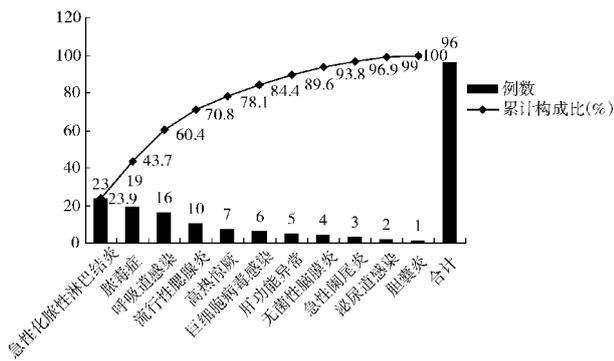


图 2 导致 KD 延迟诊断的主次因素帕累托图分析

2.6 糖皮质激素治疗 IVIG 耐受 KD 疗效分析

2011-2016 年 47 例 IVIG 耐受 KD 均应用甲泼尼龙治疗, 平均退热时间为 2.3 d, 且无复发, 无明显不良反应发生。长期随访发现, 远期 CAL 发生率与未用甲泼尼龙治疗的 KD 患儿比较差异无统计学意义 ($\chi^2=7.59, P<0.05$)。

3 讨论

本研究发现, 2011-2016 年在荆州市中心医院确诊

并治疗的 KD 的入院构成比从 2011 年的 3.18/10 000 上升至 2016 年的 7.86/10 000, 2016 年 KD 患儿的入院构成比是 2011 年的 2.5 倍, KD 的入院构成比逐渐上升。同时发现, 1~5 岁组发病率最高, 男女比例 1.5:1。据报道, 北京地区<5 岁儿童 KD 入院构成比由 1995 年的 18/100 000 升高至 2009 年的 87/100 000; 2002-2010 年北京儿童医院川崎病患者年龄分布为 2 个月~14.7 岁, 高峰年龄为 1 岁; 男女比例 1.82:1^[3]; 上海地区 5 岁以下入院构成比亦呈逐年增高趋势, 1998 年为 16.79/100 000, 1999 年为 25.65/100 000, 2000 年为 28.16/100 000, 2001 年为 28.05/100 000, 2002 年为 36.76/100 000, 男女比例 1.83:1; 发病年龄为 1 个月至 18.8 岁, 发病年龄高峰为 9.6 个月^[4], 可见 KD 已成为我国儿科住院常见病之一。与北京及上海的研究不同, 本研究发现>1~2 岁组及>2~5 岁组均为发病年龄高峰, 男女比例较前报道稍低。

CAL 以冠状动脉瘤 (CAA) 和冠状动脉狭窄最为严重, 可导致缺血性心脏病、心肌梗死和猝死。目前多认为 CAL 发生率为 15%~25%^[5]。Makino N 等^[6]报道 2011-2012 年日本 CAL 发病率为 9.3%, 2008-2012 年上海流行病学调查显示 CAL 发病率为 15.9%^[7], 而本研究发现, CAL 发生率明显增加, 达 31.2%, 与 Baer A Z 等^[8]报道相符合。Shah V 等^[9]报道 2015 年英国 CAL 发病率为 41%, 而最近张丹凤等^[10]报道 2014-2015 年重庆 CAL 发病率高达 51.9%, 可见 CAL 检出率呈逐年上升趋势。分析其原因可能与以下方面有关: (1) 二维超声心动图技术不断完善, 更能及早发现 CAL; (2) 有部分 CAL 表现为冠状动脉壁增厚得以检出; (3) CAL 诊断标准日益完善。本研究发现, 各年龄段组 CAL 发生率有明显差异, 以 0~1 岁组 CAL 发生率最高, 达 38.76%, 与段泓宇等^[11]研究相符。

部分患儿表现为 IVIG 耐受, 而导致病情缓解延迟, 使冠状动脉扩张的风险加大。本研究中 47 例 IVIG 耐受 KD 均应用甲泼尼龙治疗, 平均退热时间为 2.3 d, 且无病情反复, 无明显不良反应发生。长期随访发现, 远期 CAL 发生率与未用甲泼尼龙治疗的 KD 患儿无明显差异, 与陈颖等^[12]研究相符。糖皮质激素 (GC) 具有很强的免疫及抗炎作用。有研究发现, 使用 GC 治疗 KD 可明显缩短热程^[13], 但传统的观点认为 GC 刺激造血, 加速红细胞生成, 同时纤维蛋白原浓度及血小板计数增加, 血凝时间缩短, 血黏滞度升高, 增加 CAL 发生率^[14]。

据报道,急性期川崎病患儿的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平明显升高,使血管内皮细胞产生炎症反应,冠状动脉弹性蛋白受到损坏,导致CAA形成。GC抑制炎症因子释放,使血管内皮炎症反应减轻,血管内皮延续性保持完整^[15-16]。

本研究显示,IKD发生率为11.0%,较文献报道略低(15%~26%)^[17-18],可能是因为本组患儿多由基层医院转入,病程已较长,部分主要症状逐渐出现,并且未经正规诊疗,CAL发病率高,转入时诊断完全川崎病CKD已无困难,从而导致本组IKD发生率较文献低。由于部分患儿表现为IKD,其主要症状、体征不典型,如<1岁组患儿颈部淋巴结可不明显;出现时间分散,如部分患儿早期无皮疹或皮疹不明显;持续时间短,如双眼非渗出性结膜炎可能只持续2~3d;实验室检查无特异性指标,某些局部症状比较突出,如咳嗽、肝功能损害等;还有可能儿科医师工作忙碌、警惕性不高,均可导致早期诊断为其他疾病,延迟诊断^[19]。延迟诊断可导致应用丙种球蛋白及阿司匹林不及时,增加CAL发生风险。IKD早期易诊断为急性化脓性淋巴结炎、脓毒症、呼吸道感染、流行性腮腺炎、高热惊厥等疾病而导致KD延迟诊断。因此,对诊断为上述疾病的患儿应结合实验室检查指标及二维超声心动图,并不断评估患儿临床特征,防止KD漏诊,并及时正规治疗,改善预后。

参考文献:

[1] JUN J S, JUNG Y K, LEE D W. Relationship between vitamin D levels and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Korean J Pediatr, 2017, 60(7): 216-220.
 [2] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:778-786.
 [3] EBBESON R L, RILEY M R, POTTS J E, et al. Kawasaki disease at British Columbia's Children's Hospital[J]. Paediatr Child Health, 2004, 9(7): 466-470.
 [4] 付培培,杜忠东,潘岳松. 2002-2010年北京儿童医院川崎病住院患儿临床分析[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(9): 661-664.
 [5] 黄国英,马晓静,黄敏. 上海地区1998-2002年川崎病流行病学特征[J]. 中国循证儿科杂志,2006,1(1): 8-13.
 [6] MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: From the results of the 22nd nationwide survey [J]. J Epidemiol,

2015, 25(3): 239-245.
 [7] CHEN J J, MA X J, LIU F, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2008 through 2012 [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(1): 7-12.
 [8] BAER A Z, RUBIN L G, SHAPIRO C A, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160(7): 686-690.
 [9] SHAH V, CHRISTOV G, MUKASA T, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK [J]. Heart, 2015, 101(20): 1646-1655.
 [10] 张丹凤,钟家蓉,王丹. 完全川崎病和不完全川崎病冠脉病变对比研究[J]. 临床儿科杂志,2018,36(1): 14-18.
 [11] 段泓宇,胡梵,王晓琴. 川崎病冠状动脉损害危险因素的分析[J]. 西部医学,2009,21(5): 727-729.
 [12] 陈颖,曾嵘. 甲基泼尼松治疗静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的疗效观察[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(8): 17-19.
 [13] LI J, WANG B L, FENG R B, et al. Efficacy of glucocorticoids combined with immunoglobulin in initial treatment of Kawasaki disease: A meta analysis [J]. Chinese journal of contemporary pediatrics, 2016, 18(6): 527-533.
 [14] HU J W, ZHOU Z S, YANG L, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in addition to intravenous immunoglobulin in the initial treatment of Kawasaki disease: A meta-analysis of randomized trials [J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(18): 1259-1264.
 [15] HU P, JIANG G M, WU Y, et al. TNF- α is superior to conventional inflammatory mediators in forecasting IVIG nonresponse and coronary arteritis in Chinese children with Kawasaki disease [J]. Clin Chim Acta, 2017, 471: 76-80.
 [16] KOREMATSU S, OHTA Y, TAMAI N, et al. Cell distribution differences of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with Kawasaki disease [J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(9): 973-984.
 [17] 谢利剑,徐萌,黄敏,等. 547例川崎病临床分析及伴冠脉病变高危因素探讨[J]. 临床儿科杂志,2008,26(5): 389-391.
 [18] SONG G, REN W, LIU Z, et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery aneurysm and coronary sinus thrombus [J]. Pediatr Cardiol, 2015, 36(5): 1097-1099.
 [19] DOWNIE M L, MANLIHOT C, COLLINS T H, et al. Factors associated with development of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease are similar for those treated promptly and those with delayed or no treatment [J]. Int J Cardiol, 2017, 236: 157-161.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-09-29 修回日期:2018-02-07)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生

的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:<http://www.ekyzz.com.cn>。