

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.11.007

论著·临床研究

5岁以上年长儿川崎病临床特征分析

田芳 张静 肖兰

(重庆医科大学附属儿童医院 / 国家住院医师规范化培训示范基地 /
儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室 / 儿科学重庆市重点实验室 /
重庆市 (儿童发育重大疾病诊治与预防) 国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 总结5岁以上儿童川崎病(KD)的临床及实验室特征。**方法** 将确诊为KD或不完全KD的250例年长儿分为>5~9岁(191例)及>9岁亚组(59例),与266例1~5岁KD患儿进行回顾性分析比较,比较3组间的临床及实验室特点。**结果** 3组间手足肿胀、指端或肛周脱屑的发生率均以>9岁组最低,而颈淋巴结肿大发生率以>5~9岁组最高,总病程以>9岁组最长($P<0.05$)。3组间皮疹、球结膜充血、口唇改变的发生率及不完全KD所占比例、静脉丙种球蛋白(IVIG)无反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。PLT、白蛋白水平以>9岁组最低,中性粒细胞百分比以>5~9岁组最高($P<0.05$)。3组间WBC总数及CRP、ESR、ALT的差异无统计学意义($P>0.05$)。轻度冠脉扩张以1~5岁组最多,中型冠状动脉瘤的发生以>9岁组最多($P<0.05$);3组间巨大冠脉瘤发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 5岁以上年长儿KD临床表现不典型,但颈部淋巴结肿大发生率和中性粒细胞百分比相对较高,PLT及白蛋白水平偏低。年龄越大发生中型冠状动脉瘤的风险越大。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 917-920]

[关键词] 川崎病; 颈部淋巴结肿大; 冠状动脉损伤; 年长儿

Clinical features of children with Kawasaki disease aged over 5 years

TIAN Fang, ZHANG Jing, XIAO Lan. Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Demonstration Base of Standardized Training Base for Resident Physicians/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China (Zhang J, Email: 1720640149@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical and laboratory features of children with Kawasaki disease (KD) aged >5 years. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 250 elderly children (aged >5 years) who were diagnosed with KD or incomplete KD (divided into 5-9 years and >9 years groups) and 266 KD children aged 1-5 years. Clinical and laboratory features were compared between groups. **Results** The >9 years group had the lowest incidence rates of hand and foot swelling and fingertip or perianal desquamation ($P<0.05$). The 5-9 years group had the highest incidence rate of neck lymph node enlargement ($P<0.05$). The >9 years group had the longest course of fever ($P<0.05$). There were no significant differences among the three groups in the incidence rates of rash, bulbar conjunctival hyperaemia and the change in lips, the proportion of children with incomplete KD, and the proportion of children with no response to intravenous immunoglobulin (IVIG). The >9 years group had the lowest platelet count and albumin ($P<0.05$). The 5-9 years group had the highest percentage of neutrophils ($P<0.05$). There were no significant differences among the three groups in white blood cell count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and alanine aminotransferase ($P>0.05$). As for the degree of CAL, the 1-5 years group had the highest incidence of mild coronary dilation, and the >9 years group had the highest incidence rate of moderate coronary aneurysm ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of large coronary aneurysm among the three groups ($P>0.05$). **Conclusions** KD children aged >5 years have atypical clinical manifestations, with a high incidence rate of neck lymph node enlargement, a high percentage of neutrophils, and a low level of albumin and platelet. The risk of moderate coronary aneurysm increases with age.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(11): 917-920]

Key words: Kawasaki disease; Neck lymph node enlargement; Coronary artery lesion; Elderly child

[收稿日期] 2018-05-08; [接受日期] 2018-09-17

[作者简介] 田芳, 女, 本科, 住院医师。

[通信作者] 张静, 女, 副主任医师。

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是好发于 5 岁以下儿童、以全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性疾病,其主要并发症冠状动脉损伤 (coronary artery lesion, CAL) 是导致川崎病死亡的主要原因。近年来川崎病发病率逐年增高,特别是年长儿 KD 及不完全 KD 有增多趋势^[1]。年长儿 KD 因其临床表现不典型容易漏诊及误诊,导致 CAL 发生率增高,影响预后。但目前国内外对年长儿的川崎病研究相对较少,缺乏足够循证医学证据,给早期诊断带来极大困难。本研究通过对年长儿 (>5 岁) KD 与好发年龄 (1~5 岁) KD 在临床表现、实验室检查、不完全 KD 所占比例、静脉丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 无反应发生率及冠状动脉损伤程度等方面的比较分析,总结年长儿 KD 的临床特征,旨在提高对年长儿 KD 的认识,以改善其预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2012 年 1 月至 2016 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院新诊断的 250 例资料完整的 5 岁以上川崎病患者和不完全川崎病患者为研究对象,根据起病年龄分为两个亚组: >5~9 岁组 (191 例) 和 >9 岁组 (59 例); 采用随机等距抽样方法,抽取同期在本院确诊的 266 例 1~5 岁川崎病患者作为对照组。所有研究对象确诊后于急性期均予以 IVIG 冲击治疗。排除入院前已使用过 IVIG 的患儿。

KD 诊断参考日本 2005 年版 KD 诊断标准^[2], 不完全 KD 诊断参照美国 2017 年不完全 KD 诊断流程 (图 1)^[3]。

将初次使用 IVIG 48 h 后体温仍高于 38℃ 者定义为 IVIG 无反应 KD^[4]。

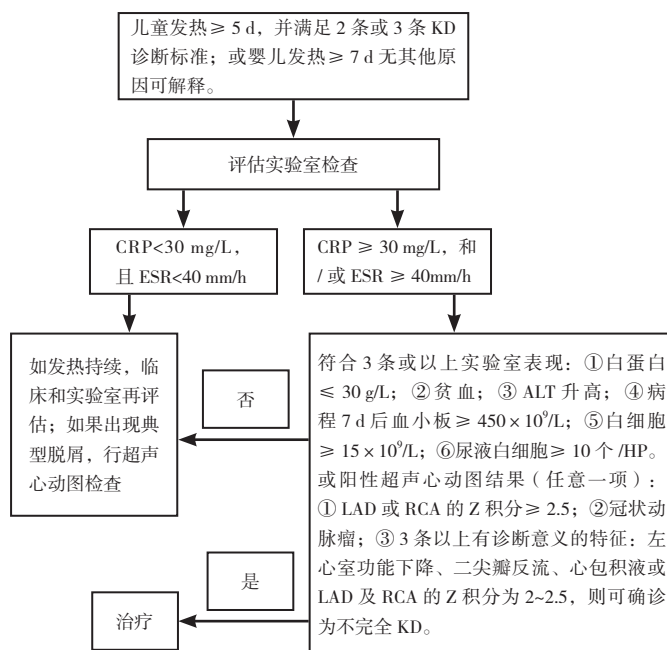


图 1 不完全川崎病诊断流程^[3] [LAD] 冠状动脉左前降支; [RCA] 右冠状动脉。

1.2 临床资料收集

采集各组患儿急性期临床及实验室特征: 皮疹, 颈部淋巴结肿大 (直径 >0.5 cm), 双侧球结膜充血 (非感染性), 口唇改变 (口唇干红、皸裂、杨梅舌)、手足肿胀或指端脱屑、肛周脱屑、总热程; 病程 7d 后的血小板 (PLT), 其他实验室指标 (初次使用 IVIG 前的各实验室指标中降低者取最小值, 升高者取最大值): 白细胞总数 (WBC)、中性

粒细胞比值 (N)、血红蛋白 (Hb)、血沉 (ESR)、血清白蛋白 (Alb)、谷丙转氨酶 (ALT)、C 反应蛋白 (CRP); 急性期超声心动图结果等。

冠状动脉损伤的判断根据《实用儿科学》冠状动脉损伤诊断标准^[5]: ① 冠状动脉扩张: ≤ 3 岁者冠状动脉内径 ≥ 2.5 mm; >3~9 岁, 冠状动脉内径 ≥ 3.0 mm; >9~14 岁, 冠状动脉内径 ≥ 3.5 mm; ② 冠状动脉瘤: 冠状动脉内径

>4 mm。根据该标准本研究将 CAL 分为轻度冠状动脉扩张(≤ 4 mm)、中型冠状动脉瘤(>4~8 mm)、巨大冠状动脉瘤(>8 mm)进行比较。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 法; 不符合正态分布的计量资料用中位数四分位数 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Nemenyi 法检验; 计数资料用率表示, 多组间比较采用 χ^2 检验, 组间两两比较采用 χ^2 分割检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床及实验室特征比较

手足肿胀、指趾端脱屑及肛周脱屑发生率均以 >9 岁组 KD 患儿最低, 而颈部淋巴结肿大发生率以 >5~9 岁组最高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);

3 组间皮疹、球结膜充血、口唇改变的发生率以及不完全 KD 所占比例、IVIG 无反应发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。在总热程方面, 1~5 岁组为 (8.3 ± 2.7) d, >5~9 岁组 (8.7 ± 3.0) d, >9 岁组 (11.5 ± 2.3) d, 以 >9 岁组热程最长 ($P < 0.05$)。

PLT 和白蛋白水平以 >9 岁组最低, 中性粒细胞百分比以 >5~9 岁组最高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组间 WBC 总数及 CRP、ESR、ALT 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。3 组间 Hb 降低的发生率 (63.4% vs 69.6% vs 69.5%) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 冠状动脉损伤程度

1~5 岁组冠脉损伤发生率为 54.1% (144/266), >5~9 岁组为 56.5% (108/191), >9 岁组为 49.2% (29/59), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但轻度冠脉扩张以 1~5 岁组最多, 中型冠状动脉瘤发生率以 >9 岁组最多, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组间巨大冠脉瘤发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组川崎病患儿临床特征比较 [n (%)]

组别	n	皮疹	淋巴结肿大	球结膜充血	口唇改变	手足肿胀或脱屑	肛周脱屑	不完全川崎病	IVIG 无反应
1~5 岁	266	206(77.4)	186(69.9)	242(91.0)	235(88.3)	205(77.1)	79(29.7)	29(10.9)	22(8.2)
>5~9 岁	191	138(72.3)	162(84.8) ^a	166(86.9)	180(94.2)	141(73.8)	58(30.4)	18(9.4)	26(13.6)
>9 岁	59	38(64.4)	46(78.0)	50(84.7)	51(86.4)	36(61.0) ^a	9(15.3) ^{a,b}	7(11.9)	10(16.9)
χ^2 值		4.77	13.75	2.92	4.98	6.47	6.19	0.40	5.36
P 值		0.092	0.001	0.232	0.083	0.039	0.045	0.819	0.069

注: a 示与 1~5 岁组比较, $P < 0.05$; b 示与 >5~9 岁组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 3 组川崎病患儿实验室指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 P_{50} (P_{25} , P_{75})]

组别	n	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞百分比	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	Alb (g/L)	ALT (U/L)
1~5 岁	266	16 ± 6	0.7 ± 0.1	364(267,478)	57(31,95)	77(53,105)	37 ± 4	32(16,90)
>5~9 岁	191	18 ± 7	0.9 ± 0.1^a	297(238,364) ^a	68(37,110)	78(51,104)	36 ± 5^a	32(16,101)
>9 岁	59	17 ± 9	0.8 ± 0.1^a	263(152,401) ^a	70(33,120)	92(46,114)	35 ± 6^a	35(13,90)
(F) H 值		(1.85)	(16.04)	35.83	4.93	0.03	(4.12)	0.53
P 值		0.158	<0.001	<0.001	0.085	0.985	0.017	0.744

注: a 示与 1~5 岁组比较, $P < 0.05$ 。

表3 3组川崎病患儿冠状动脉损伤程度的比较 [n(%)]

组别	n	轻度冠脉扩张	中型冠脉瘤	巨大冠脉瘤
1~5岁	144	135(93.7)	8(5.6)	1(0.7)
>5~9岁	108	91(84.3) ^a	14(12.9) ^a	3(2.7)
>9岁	29	11(37.9) ^{ab}	17(58.6) ^{ab}	1(3.4)
χ^2 值		56.95	57.00	2.05
P值		<0.001	<0.001	0.359

注: a示与1~5岁组比较, $P<0.05$; b示与>5~9岁组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

川崎病是一种好发于5岁以下儿童的全身性血管炎症, 由于容易并发CAL, 且与成年后的冠状动脉粥样硬化、心肌纤维化相关而日益受到广泛重视^[6]。而5岁以上KD患儿由于临床表现不典型, 早期诊断有一定难度, 可能错过最佳治疗时机。

本研究发现, 年龄>5岁的KD患儿颈淋巴结肿大发生率较1~5岁KD组增高, 以>5~9岁患儿的颈淋巴结肿大发生率最高; 而>9岁患儿的手足肿胀或者指趾端脱屑、肛周脱屑发生率较低, 提示5岁以下KD和年长儿KD患者的临床特点不同, 年龄越大越不典型。不完全KD在本研究各年龄组所占比例均为10%左右, 低于Piao等^[7]报道的不完全KD发生率(17.2%)。本研究还显示, >9岁KD患儿的热程最长, 中型冠状动脉瘤发生率最高, 这可能与其临床表现不典型, 导致确诊时间延长, IVIG冲击治疗的初始时间滞后有关^[8]。而本研究3组间IVIG无反应发生率的差异无统计学意义, 提示年龄并非IVIG无反应的独立危险因素。

本研究年长KD患儿中性粒细胞百分比明显增高。中性粒细胞水平与炎症介质释放及炎症反应程度相关^[9], 提示年长KD患儿的炎症反应程度更重。胡建芬等^[10]研究提示KD患儿白蛋白降低与炎症严重程度亦有相关性, 并且是KD合并冠状动脉扩张的危险因素之一。本研究年长KD患儿的中性粒细胞更高、Alb下降更明显、中度冠脉损害的发生率更高, 与之结论相符。而中型以上冠状动脉瘤可能继发心绞痛、心肌梗死、心律失常、猝死等严重并发症^[11], 对于出现中度以上冠脉损害的年长KD患儿需规律随访、监测超声心动图。

Kobayashi^[12]、Egami^[13]等研究提示PLT下降是KD患儿IVIG无反应的高危因素。本研究>9岁

组KD患儿的PLT计数最低, IVIG无反应率最高, 与文献相符。

综上, 5岁以上年长儿KD临床表现不典型, 但颈部淋巴结肿大发生率和中性粒细胞百分比相对较高, PLT及白蛋白水平偏低; 年龄越大发生中型冠状动脉瘤风险越大。

[参考文献]

- [1] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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]. Pediatrics, 2004, 114(6): 1708-17033.
- [2] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). Pediatr Int, 2005, 47(2): 232-234.
- [3] 林瑶, 李晓慧, 石林, 等. 2017版《川崎病的诊断、治疗及远期管理—美国心脏病协会对医疗专业人士的科学声明》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(9): 641-648.
- [4] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(11): 826-830.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 698-705.
- [6] Huaser M, Bengel F, Kuenhn A. Myocardial blood flow and coronary flow reserve in children with normal epicardial coronary arteries after the onset of Kawasaki disease assessed by positron emission tomography[J]. Pediatr Cardiol, 2004, 25(2): 108-112.
- [7] Piao JH, Jin LH, Lv J, et al. Epidemiological investigation of Kawasaki disease in Jilin province of China from 2000 to 2008[J]. Cardiol Young, 2010, 20(4): 426-432.
- [8] 刘凡, 丁艳, 尹微. 对静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病临床分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(21): 1670-1671.
- [9] 袁迎第, 孙军, 李鹏飞, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对于川崎病IVIG敏感性的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 410-413.
- [10] 胡建芬, 罗海燕, 隆彩霞, 等. 儿童川崎病低蛋白血症与炎症反应及肝功能的关系研究[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(1): 3-5.
- [11] Eitan A, Roguin A. Coronary artery ectasia: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Coron Artery Dis, 2016, 27(5): 420-428.
- [12] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. Circulation, 2006, 113(22): 2606-2612.
- [13] Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2006, 149(2): 237-240.

(本文编辑: 俞燕)