

川崎病并发巨噬细胞活化综合征27例的临床特征分析

文旖旎 陈晶 刘凡 丁艳 尹薇

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院风湿免疫科, 湖北武汉 430016)

[摘要] **目的** 分析川崎病(Kawasaki disease, KD)并发巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)患儿的临床表现及实验室检查结果,为寻找早期诊断KD并发MAS(KD-MAS)的预警指标和早期治疗提供依据。**方法** 回顾性选择2014年1月—2022年1月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院诊治的27例KD-MAS患儿(KD-MAS组)及110例KD患儿(KD组)为研究对象,分析比较两组间的临床资料及实验室检查差异,采用受试者操作特征曲线分析差异有统计学意义的实验室指标对KD-MAS的诊断价值。**结果** KD-MAS组患儿肝大、脾大、不完全KD、静脉注射免疫球蛋白无反应、冠状动脉受损、其他脏器受损、KD反复的发生率高于KD组,住院时长大于KD组($P<0.05$)。KD-MAS组白细胞计数、中性粒细胞绝对计数、血红蛋白、血小板计数(platelet count, PLT)、红细胞沉降率、血清白蛋白、血清钠离子、前白蛋白、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平,以及非渗出性结膜炎发生率均低于KD组($P<0.05$);C反应蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平均高于KD组($P<0.05$)。受试者操作特征曲线分析显示SF、PLT、FIB、LDH对KD-MAS的诊断有较高价值,曲线下面积分别为0.989、0.966、0.932、0.897(均 $P<0.001$),其最佳诊断临界点分别为349.95 $\mu\text{g/L}$ 、 $159 \times 10^9/\text{L}$ 、3.85 g/L 、403.50 U/L 。4个指标联合诊断KD-MAS的曲线下面积高于PLT、FIB和LDH(均 $P<0.05$),与SF的曲线下面积比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 当KD患儿在治疗过程中出现肝脾大、静脉注射免疫球蛋白无反应、冠状动脉受损、KD反复等,需警惕KD-MAS的发生。SF、PLT、FIB、LDH对KD-MAS的诊断有较高价值,尤其SF对KD-MAS诊断有重要意义。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (6): 572-578]

[关键词] 川崎病;巨噬细胞活化综合征;临床特征;儿童

Clinical features of Kawasaki disease complicated by macrophage activation syndrome: an analysis of 27 cases

WEN Yi-Ni, CHEN Jing, LIU Fan, DING Yan, YIN Wei. Department of Rheumatology and Immunology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China (Yin W, Email: 18696174676@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical manifestations and laboratory examination results of children with Kawasaki disease complicated by macrophage activation syndrome (KD-MAS), and to provide a basis for identifying early warning indicators for the early diagnosis and treatment of KD-MAS. **Methods** A retrospective study was performed on 27 children with KD-MAS (KD-MAS group) and 110 children with KD (KD group) who were admitted to Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, from January 2014 to January 2022. Clinical and laboratory data were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate the value of laboratory markers with statistical significance in the diagnosis of KD-MAS. **Results** Compared with the KD group, the KD-MAS group had significantly higher incidence rates of hepatomegaly, splenomegaly, incomplete KD, no response to intravenous immunoglobulin, coronary artery damage, multiple organ damage, and KD recurrence, as well as a significantly longer length of hospital stay ($P<0.05$). Compared with the KD group, the KD-MAS group had significantly lower levels of white blood cell count, absolute

[收稿日期] 2023-02-03; [接受日期] 2023-04-12

[作者简介] 文旖旎,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 尹薇,女,主任医师。Email: 18696174676@163.com。

neutrophil count, hemoglobin, platelet count (PLT), erythrocyte sedimentation rate, serum albumin, serum sodium, prealbumin, and fibrinogen (FIB), a significantly lower incidence rate of non-exudative conjunctiva, and significantly higher levels of C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase (LDH), and serum ferritin (SF) ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that SF, PLT, FIB, and LDH had high value in the diagnosis of KD-MAS, with areas under the curve (AUC) of 0.989, 0.966, 0.932, and 0.897, respectively ($P<0.001$), and optimal cut-off values of 349.95 $\mu\text{g/L}$, $159\times 10^9/\text{L}$, 3.85 g/L , and 403.50 U/L , respectively. The combination of SF, PLT, FIB, and LDH had a larger AUC than PLT, FIB, and LDH alone in the diagnosis of KD-MAS ($P<0.05$), but there was no significant difference in the AUC between the combination of SF, PLT, FIB, and LDH and SF alone ($P>0.05$).

Conclusions KD-MAS should be considered when children with KD have hepatosplenomegaly, no response to intravenous immunoglobulin, coronary artery damage, and KD recurrence during treatment. SF, PLT, FIB, and LDH are of high value in the diagnosis of KD-MAS, especially SF is of great significance in the diagnosis of KD-MAS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(6): 572-578]

Key words: Kawasaki disease; Macrophage activation syndrome; Clinical feature; Child

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是儿童时期一种自限性血管炎症性疾病, 临床表现为发热、双侧非渗出性结膜炎、皮疹、口唇及口腔黏膜发红、指/趾端改变、颈部淋巴结肿大, 未经治疗儿童的冠状动脉扩张或者冠状动脉瘤的发生率为15%~25%, 可能导致缺血性心脏病或猝死^[1]。巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS) 是一种严重的, 可能危及生命的高炎症状态, 属于继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 谱系, 可并发于多种风湿及免疫性疾病^[2]。MAS是由于细胞因子过度产生而引起的一种炎症反应, 主要表现为发热、皮疹、肝脾大、淋巴结肿大, 实验室检查可有全血细胞减少、肝功能异常、乳酸脱氢酶升高、凝血功能异常、低纤维蛋白原血症、高脂血症及高铁蛋白血症, 并常直接导致多器官功能障碍^[3]。

MAS主要发生于幼年特发性关节炎全身型 (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA), 近年来, 随着对该病认识的不断加深, 其他风湿性疾病并发MAS的报道逐渐增多, 如KD、幼年皮肌炎、系统性红斑狼疮等。对并发MAS患儿的成功救治取决于能否早期识别及尽早治疗。因此, 本研究通过分析未并发MAS的KD患儿及并发MAS的KD (KD-MAS) 患儿的临床表现及实验室数据, 为寻找早期诊断KD-MAS的预警指标提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2014年1月—2022年1月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院住院的KD-MAS患儿27例为KD-MAS组, 其中男18例, 女9例。

病例数按KD-MAS组与KD组约为1:4的比例, 采用简单随机数字表选取同期住院未并发MAS的KD患儿110例为KD组, 其中男76例, 女34例。本研究通过我院医学伦理委员会审查 (2022R050-E01), 并免除知情同意。

1.2 相关诊断标准

典型KD及不完全KD的诊断标准参考文献[4]。静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 无反应是指首次IVIG输注完成至少36 h后出现持续性或复发性发热^[4]。目前KD-MAS的诊断并无统一的专家共识或指南, 本研究以2016 MAS-sJIA标准进行诊断^[5]。

1.3 资料收集

收集患儿病历资料, 包括性别、年龄、住院时间、口腔黏膜改变、非渗出性结膜炎、颈部淋巴结肿大、指/趾端改变、皮疹、肝脾大、IVIG无反应情况、不完全KD情况、冠状动脉受损、其他脏器受损、KD反复、合并感染、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelet count, PLT)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血清总胆红素 (serum total bilirubin, STB)、血清白蛋白 (serum albumin, ALB)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransaminase, AST)、前白蛋白 (prealbumin, PA)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、血清铁蛋白 (serum ferritin, SF)、骨髓噬血现象。因KD组甘油三酯数据少, 故未对两组甘油三酯数据进行统计分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示 ($\bar{x} \pm s$)，两组间比较采用两样本 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分率或构成比 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对相关因素进行受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 分析，计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)，各指标 AUC 差异比较采用 *Z* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的一般情况

110 例 KD 患儿，平均年龄 (36 ± 32) 个月，5 岁以下 83 例 (75.5%)，不完全 KD 12 例 (10.9%)，

IVIG 无反应型 KD 4 例 (3.6%)。冠状动脉受损 8 例 (7.3%)，其中 1 例出院 7 d 后再入院，再次给予 IVIG 后痊愈。27 例 KD-MAS 患儿，平均年龄 (42 ± 33) 个月，5 岁以下 22 例 (81.5%)，27 例 (100%) 均为 IVIG 无反应型，不完全 KD 8 例 (29.6%)，冠状动脉受损 7 例 (25.9%)。KD-MAS 的诊断时间为病程 13 (8, 26) d，2 例 (7.4%) 在诊断 KD 前已诊断为 MAS，13 例 (48.1%) KD 与 MAS 同时出现，12 例 (44.4%) 在 KD 后被诊断为 MAS，4 例 (14.8%) 出院 3~14 d 后因 KD 反复再次入院。110 例 KD 患儿合并感染 56 例 (50.9%) (支原体感染 23 例，支气管肺炎 18 例，急性扁桃体炎 5 例，EB 病毒感染 5 例，腺病毒感染 3 例，巨细胞病毒感染 1 例，副流感病毒感染 1 例)；27 例 KD-MAS 患儿合并感染 19 例 (70.4%) (肺炎 12 例，EB 病毒感染 6 例，肛周脓肿 1 例)。两组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 KD 组与 KD-MAS 组的临床资料比较

项目	KD 组 (n=110)	KD-MAS 组 (n=27)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别 [例(%)]				
男	76(69.1)	18(66.7)	0.059	0.808
女	34(30.9)	9(33.3)		
年龄 [例(%)]				
<5 岁	83(75.5)	22(81.5)	0.440	0.507
≥5 岁	27(24.5)	5(18.5)		
住院时长 ($\bar{x} \pm s, d$)	5.3 ± 1.8	13.1 ± 6.4	11.249	<0.001
口腔黏膜改变 [例(%)]	99(90.0)	22(81.5)	0.811	0.368
非渗出性结膜炎 [例(%)]	88(80.0)	15(55.6)	4.505	0.034
颈部淋巴结肿大 [例(%)]	91(82.7)	18(66.7)	1.140	0.286
指/趾端改变 [例(%)]	71(64.5)	18(66.7)	0.043	0.836
皮疹 [例(%)]	85(77.3)	21(77.8)	0.003	0.955
肝大 [例(%)]	12(10.9)	24(88.9)	68.048	<0.001
脾大 [例(%)]	2(1.8)	14(51.9)	47.875	<0.001
不完全 KD [例(%)]	12(10.9)	8(29.6)	4.685	0.030
IVIG 无反应 [例(%)]	4(3.6)	27(100)	114.984	<0.001
冠状动脉受损 [例(%)]	8(7.3)	7(25.9)	5.941	0.015
其他器官受损* [例(%)]	26(23.6)	27(100)	53.296	<0.001
KD 反复 [例(%)]	1(0.9)	4(14.8)	-	0.005
合并感染 [例(%)]	56(50.9)	19(70.4)	3.310	0.069

注：[KD] 川崎病；[KD-MAS] 川崎病并发巨噬细胞活化综合征；[IVIG] 静脉注射免疫球蛋白。*其他器官受累指肝功能不全、凝血功能障碍、消化道出血、呼吸衰竭、无细菌性脑膜炎。

2.2 两组患儿临床表现的比较

KD-MAS 组住院时长大于 KD 组，肝大、脾大、不完全 KD、IVIG 无反应、冠状动脉受损、其他脏

器受损、KD 反复的发生率均高于 KD 组，非渗出性结膜炎的发生率低于 KD 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；而两组口腔黏膜改变、颈部淋巴结肿

大、指/趾端改变、皮疹、合并感染的发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 两组患儿实验室指标的比较

KD-MAS 组 WBC、ANC、Hb、PLT、ESR、ALB、PA、FIB、 Na^+ 水平低于 KD 组, CRP、ALT、

AST、LDH、SF 水平高于 KD 组 ($P<0.05$)。两组 STB 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。KD-MAS 组共有 23 例患儿进行骨髓细胞学检查, 16 例 (70%) 见吞噬细胞, KD 组均未行骨髓细胞学检查。

表 2 KD 组与 KD-MAS 组实验室资料比较

项目	KD 组 (n=110)	KD-MAS 组 (n=27)	t/Z 值	P 值
WBC ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	14 \pm 5	10 \pm 7	-3.592	<0.001
ANC ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	10 \pm 7	6 \pm 4	-3.307	<0.001
Hb ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	110 \pm 13	96 \pm 14	-4.685	<0.001
PLT ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	351 \pm 133	98 \pm 70	-13.617	<0.001
CRP ($\bar{x} \pm s, \text{mg/dL}$)	69 \pm 54	100 \pm 64	2.390	0.018
ESR [$M(P_{25}, P_{75}), \text{mm/h}$]	37.00(17.50, 75.00)	21.00(18.75, 49.00)	-2.020	0.043
STB [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}$]	7.95(6.30, 11.73)	9.20(5.40, 28.10)	-0.823	0.411
ALB ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	38 \pm 4	29 \pm 7	-6.637	<0.001
ALT [$M(P_{25}, P_{75}), \text{U/L}$]	18.50(12.00, 50.75)	60.00(36.00, 122.00)	-3.905	<0.001
AST [$M(P_{25}, P_{75}), \text{U/L}$]	25.00(20.00, 42.25)	105.00(50.00, 328.00)	-6.027	<0.001
PA [$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/L}$]	73.85(53.08, 97.30)	37.60(20.28, 75.96)	-2.797	0.005
LDH [$M(P_{25}, P_{75}), \text{U/L}$]	282.5(241.5, 332.0)	598.0(407.0, 1 154.0)	-5.941	<0.001
FIB ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	5.0 \pm 1.4	2.5 \pm 1.0	-10.475	<0.001
Na^+ ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	139 \pm 3	134 \pm 6	-4.350	<0.001
SF [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g/L}$]	149.60(106.05, 191.00)	2 037.00(645.00, 4 918.00)	-7.895	<0.001

注: [KD] 川崎病; [KD-MAS] 川崎病并发巨噬细胞活化综合征; [WBC] 白细胞计数; [ANC] 中性粒细胞绝对计数; [Hb] 血红蛋白; [PLT] 血小板计数; [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率; [STB] 血清总胆红素; [ALB] 血清白蛋白; [ALT] 谷丙转氨酶; [AST] 谷草转氨酶; [PA] 前白蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [FIB] 纤维蛋白原; [Na^+] 钠离子; [SF] 血清铁蛋白。

2.4 常见实验室指标对 KD-MAS 诊断的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析表明 SF、PLT、FIB、LDH、AST、ALB、 Na^+ 、PA、Hb、ANC、ALT、WBC、CRP 对 KD-MAS 的诊断均有较大价值, 其中 SF、

PLT、FIB、LDH 4 个指标 AUC 大于或接近 0.9, 对于 KD-MAS 的诊断意义最大, 4 个指标的最佳截断值分别为 349.95 $\mu\text{g/L}$ 、159 $\times 10^9/L$ 、3.85 g/L 、403.50 U/L , 见表 3。

表 3 实验室各项指标对 KD-MAS 的 ROC 曲线分析

项目	AUC	95%CI	P	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
SF	0.989	0.976~1.000	<0.001	0.890	349.95 $\mu\text{g/L}$	0.958	0.932	0.137	0.999
PLT	0.966	0.940~0.999	<0.001	0.834	159 $\times 10^9/L$	0.852	0.982	0.348	0.998
FIB	0.932	0.887~0.977	<0.001	0.834	3.85 g/L	0.952	0.882	0.083	0.999
LDH	0.897	0.802~0.993	<0.001	0.762	403.5 U/L	0.864	0.898	0.087	0.998
AST	0.865	0.778~0.953	<0.001	0.690	43.5 U/L	0.909	0.786	0.046	0.999
ALB	0.851	0.753~0.948	<0.001	0.677	32.4 g/L	0.741	0.936	0.115	0.997
Na	0.796	0.688~0.904	<0.001	0.531	137.15 mmol/L	0.769	0.761	0.035	0.997
PA	0.804	0.681~0.927	<0.001	0.558	38.8 mg/L	0.704	0.855	0.052	0.996
Hb	0.765	0.671~0.859	<0.001	0.392	107.5 $\times 10^9/L$	0.792	0.600	0.022	0.996
ANC	0.750	0.645~0.856	<0.001	0.431	7.94 $\times 10^9/L$	0.750	0.681	0.026	0.996
ALT	0.747	0.650~0.845	<0.001	0.537	34.5 U/L	0.864	0.673	0.029	0.998
WBC	0.719	0.581~0.857	<0.001	0.463	10.51 $\times 10^9/L$	0.667	0.796	0.035	0.995
CRP	0.678	0.551~0.804	0.009	0.385	74.04 mg/dL	0.773	0.612	0.022	0.996

注: [AUC] 曲线下面积; [95%CI] 95% 置信区间; [SF] 血清铁蛋白; [PLT] 血小板计数; [FIB] 纤维蛋白原; [LDH] 乳酸脱氢酶; [AST] 谷草转氨酶; [ALB] 血清白蛋白; [Na^+] 钠离子; [PA] 前白蛋白; [Hb] 血红蛋白; [ANC] 中性粒细胞绝对计数; [ALT] 谷丙转氨酶; [WBC] 白细胞计数; [CRP] C 反应蛋白。

SF、PLT、FIB、LDH 4个指标联合的KD-MAS的AUC为1。Z检验显示,4个指标联合诊断KD-MAS的AUC高于PLT、FIB和LDH(分别 $Z=-2.049$ 、 -2.974 、 -2.469 ,均 $P<0.05$),与SF的AUC比较差异无统计学意义($Z=-1.580$, $P=0.114$)。

2.5 治疗

110例KD患儿中106例(96.4%)使用IVIG,4例入院后体温已自行降至正常,仅予阿司匹林口服。IVIG无反应KD 4例(3.6%),其中2例予甲泼尼龙 $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉滴注,3 d后改为足量泼尼松口服,2~4周减停;2例给予第二剂IVIG缓解。

27例KD-MAS患儿中,全部使用IVIG冲击治疗,7例(26%)予第二剂IVIG冲击治疗。27例(100%)患儿均使用糖皮质激素治疗,1例予地塞米松 $0.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉滴注,1例予泼尼松 $2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服,其余25例均使用甲泼尼龙冲击治疗[$20\sim 30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,疗程3~5 d]后改为足量泼尼松或甲泼尼龙口服,2~4周减停。8例(30%)联合环孢素,3例(11%)行血液净化治疗,2例(7%)联合依托泊苷,2例(7%)联合环孢素及依托泊苷。2例(7%)因并发多器官功能衰竭死亡,2例(7%)放弃治疗,其余23例(85%)均好转出院,随访恢复良好。

3 讨论

MAS是儿童风湿病的一种严重但认识不足的致命并发症,病死率达15%~30%^[6]。由于MAS具有起病急、进展快、累及全身多个器官系统、病死率高等特点,因此提高对MAS的认识,对于该病的早期诊断及早期治疗有着重要意义。

本研究显示,KD及KD-MAS均以男性多见,5岁以下为好发年龄。发病性别与国内文献报道^[7-13]一致。KD-MAS的发病年龄文献报道不一,多数文献报道KD-MAS患儿中,5岁以上比例明显增高^[9-12]。本研究中KD-MAS高发年龄仍为5岁以下,KD-MAS组较KD组感染发生率高(70.4% vs 50.9%),但是两组之间比较差异无统计学意义。感染是否为本病的触发因素,有待对大样本资料进一步研究。

本研究中,KD-MAS组与KD组相比,住院时长明显延长。KD-MAS组非渗出性结膜炎的发生率明显低于KD组,提示对反复发热但无结膜充血患

儿不能轻易否认KD-MAS的诊断。本研究中,KD-MAS组肝大、脾大的发生率较KD组明显升高。García-Pavón等^[9]报道KD-MAS脾大的发生率为69%,而肝脾大在KD中并不多见。因此,当KD患儿出现首剂IVIG治疗无反应且伴肝脾大时,需高度警惕KD并发MAS的可能^[7]。IVIG无反应在KD-MAS的发生率明显高于KD组,提示当IVIG无反应时,需警惕KD-MAS的发生。不完全KD的发生率在KD-MAS组高于KD组。Choi等^[11]报道的不完全KD发生KD-MAS的发生率高于KD-MAS的发生率,Jin等^[14]报道显示不完全KD与KD-MAS有高度相关性,提示不完全KD患儿发生KD-MAS的风险可能更大。

本研究中,KD组冠状动脉受损发生率为7.3%,KD-MAS组冠状动脉受损发生率为25.9%。文献报道KD-MAS患儿冠状动脉受损发生率高达46%^[9]。本研究中KD-MAS患儿冠状动脉受损比例远低于国外文献^[9]报道,可能与患儿在病程早期及时使用IVIG有关。

KD-MAS组共有23例患儿进行骨髓细胞学检查,70%见吞噬细胞。噬血细胞现象被认为是巨噬细胞活化的一种标志,虽然它并不是噬血细胞综合征的特异性表现,也不总是发生于MAS早期^[14]。文献报道KD-MAS患儿骨髓中出现噬血细胞的发生率高达88%^[9],较其他MAS骨髓中出现噬血细胞发生率高^[15]。因此国内学者认为吞噬现象相关检测结果应作为KD-MAS的重要诊断依据^[16],建议对高度怀疑KD-MAS的患儿尽早完善骨髓穿刺涂片检查^[17]。

本研究ROC曲线分析显示,SF、PLT、FIB、LDH 4个指标对于KD-MAS的诊断有较高价值,4个指标联合诊断KD-MAS的AUC高于PLT、FIB和LDH分析的AUC,与SF的AUC比较差异无统计学意义,提示SF对KD-MAS的诊断有重要意义。SF预测KD-MAS的最佳截断值为 $349.95\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$,远低于2016年MAS-sJIA标准^[5],提示即使KD患儿SF水平在较低水平时,也有发生KD-MAS风险。Roh等^[18]认为SF对早期诊断及区别KD及KD-MAS有重要作用,建议把SF纳入早期实验室检查项目之一以区分KD患儿早期有无KD-MAS。

KD-MAS病情严重,若不及时治疗,可能会导致多器官功能衰竭进行性加重,甚至导致死亡。目前针对KD-MAS的治疗方法并无统一方案,推荐方案来自MAS-sJIA。常用的治疗方法包括糖皮质

激素、环孢素、IVIG、依托泊苷、抗肿瘤坏死因子 α 制剂、阿那白滞素及血浆置换^[12, 19-20]。抑制不能控制的炎症反应是主要的治疗目的,诱导缓解最常见的处理是甲泼尼龙冲击治疗,剂量为30 mg/(kg·d),疗程3~5 d。若48~72 h后患儿仍有发热、昏睡、持续血小板减少、粒细胞减少,或者CRP、SF没有降到50%以下则加环孢素治疗,剂量为3~5 mg/(kg·d)^[21]。对激素及环孢素反应仍不好,可以考虑HLH-2004方案^[22]。然而,依托泊苷因其具有骨髓移植、肝肾毒性等严重不良反应,并不推荐作为MAS的一线治疗^[22]。Pilania等^[13]发现在KD或MAS死亡患儿中大多使用了HLH方案,究竟是疾病本身的严重性还是HLH-2004方案的并发症导致患儿死亡仍无法确定。故HLH方案是否适用于KD-MAS患儿仍有争议。但是目前研究均认为糖皮质激素是KD-MAS的首选治疗,KD-MAS治疗的关键是早期积极给予糖皮质激素^[13, 22]。

总之,MAS是KD一种严重并发症,若不及时诊治,病死率高,因此早发现、早诊断、及时治疗非常重要。与典型KD相比,不完全KD患儿发生KD-MAS的风险更高,当KD患儿在治疗过程中出现肝脾大、IVIG无反应、冠状动脉受损、KD反复等,需警惕KD-MAS的发生。SF、PLT、FIB、LDH对KD-MAS的诊断有较高价值,尤其SF对KD-MAS的诊断有重要意义。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[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]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2747-2771. PMID: 15505111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.
- [2] Alongi A, Naddei R, De Miglio L, et al. Macrophage activation syndrome in pediatrics[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31 Suppl 24: 13-15. PMID: 32017214. DOI: 10.1111/pai.13158.
- [3] Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(3): 248-253. PMID: 26400031. DOI: 10.1007/s12098-015-1877-1.
- [4] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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. PMID: 28356445. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [5] Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3): 481-489. PMID: 26865703. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- [6] Islam MI, Talukder MK, Islam MM, et al. Macrophage activation syndrome in paediatric rheumatic diseases[J]. *Mymensingh Med J*, 2017, 26(2): 356-363. PMID: 28588173.
- [7] 何涛, 钟家蓉, 张静. 川崎病并发巨噬细胞活化综合征9例病例报告并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(6): 421-426. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.06.005.
- [8] 何胜男, 唐雪梅, 张宇, 等. 川崎病相关巨噬细胞活化综合征临床分析及诊断标准初探[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(9): 679-683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.09.007.
- [9] García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, et al. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(6): 445-451. PMID: 28562511. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000872.
- [10] Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, et al. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease[J]. *Cytokine*, 2019, 119: 52-56. PMID: 30877950. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.03.001.
- [11] Choi JE, Kwak Y, Huh JW, et al. Differentiation between incomplete Kawasaki disease and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease using N-terminal pro-brain natriuretic peptide[J]. *Korean J Pediatr*, 2018, 61(5): 167-173. PMID: 29853942. PMID: PMC5976567. DOI: 10.3345/kjp.2018.61.5.167.
- [12] Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought?[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44(4): 405-410. PMID: 25200945. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.007.
- [13] Pilania RK, Jindal AK, Johnson N, et al. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: an experience from a tertiary care hospital in northwest India[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(7): 3413-3419. PMID: 33221920. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa715.
- [14] Jin P, Luo Y, Liu X, et al. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: case reports and literature review[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 423. PMID: 31737585. PMID: PMC6838014. DOI: 10.3389/fped.2019.00423.
- [15] Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3160-3169. PMID: 25077692. DOI: 10.1002/art.38802.
- [16] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组, 中国儿童免疫与健康联盟, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童风湿性疾

- 病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之五——川崎病篇[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(11): 841-845.
DOI: 10.19538/j.ek2020110605.
- [17] 汪顺雨, 刘庚英, 杜忠东. 川崎病合并巨噬细胞活化综合征的临床研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(11): 953-956.
PMID: 33120474.
DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200407-00354.
- [18] Roh DE, Kwon JE, Choi HJ, et al. Importance of serum ferritin level for early diagnosis and differentiation in patients with Kawasaki disease with macrophage activation syndrome[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(4): 269. PMID: 33807266. PMCID: PMC8065514. DOI: 10.3390/children8040269.
- [19] Cron RQ, Davi S, Minoia F, et al. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(9): 1043-1053. PMID: 26082353. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1058159.
- [20] Lind-Holst M, Hartling UB, Christensen AE. High-dose anakinra as treatment for macrophage activation syndrome caused by refractory Kawasaki disease in an infant[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(8): e229708. PMID: 31383678. PMCID: PMC6685371. DOI: 10.1136/bcr-2019-229708.
- [21] Pal P, Bathia J, Giri PP, et al. Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(10): 1412-1416. PMID: 32666639. DOI: 10.1111/1756-185X.13915.
- [22] Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key[J]. *Open Access Rheumatol*, 2018, 10: 117-128. PMID: 30214327. PMCID: PMC6124446. DOI: 10.2147/OARRR.S151013.

(本文编辑: 王颖)