

5 岁以上川崎病儿童合并冠状动脉病变的 预测指标与风险模型构建

张华勇 张勇

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院心血管内科, 湖北武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨 5 岁以上川崎病 (Kawasaki disease, KD) 儿童合并冠状动脉病变 (coronary artery lesion) 的预测指标并构建风险预测模型。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2023 年 1 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院收治的 5 岁以上 KD 患儿的临床资料, 其中合并 CAL 47 例, 未合并 CAL 178 例。采用多因素 logistic 回归分析探讨 5 岁以上 KD 儿童合并 CAL 发生的预测指标并构建风险预测模型, 采用受试者操作特性曲线评价预测模型的效果。最后根据 Framingham 风险评分法对预测指标进行分层量化, 计算各指标对 5 岁以上 KD 儿童合并 CAL 预测的贡献值并构建风险预测评分模型。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示, 首剂静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗前发热时长 ($OR=1.374$, 95% CI : 1.117~1.689)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP; $OR=1.008$, 95% CI : 1.001~1.015) 及血清铁蛋白 ($OR=1.002$, 95% CI : 1.001~1.003) 是 5 岁以上 KD 儿童合并 CAL 发生的预测指标。各指标预测 CAL 发生的最佳截断值为: 首剂 IVIG 治疗前发热时长为 6.5 d ($AUC=0.654$, 95% CI : 0.565~0.744), hs-CRP 为 110.50 mg/L ($AUC=0.686$, 95% CI : 0.597~0.774), 铁蛋白为 313.62 mg/L ($AUC=0.724$, 95% CI : 0.642~0.805)。据 Framingham 风险评分法对预测指标赋值并构建风险预测评分模型, 将 CAL 发生的低、中、高危状态分别定义为发生概率 <10%、10%~20% 和 >20%, 对应分值分别为 0~4 分、5~6 分、≥7 分。**结论** 在 5 岁以上 KD 患儿中, 首次 IVIG 治疗前发热时间较长、hs-CRP 水平较高或血清铁蛋白水平较高者, 易发生 CAL。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 461-468]

[关键词] 川崎病; 冠状动脉病变; 预测指标; 风险预测模型; 儿童

Predictive indicators and risk model construction for coronary artery lesions in Kawasaki disease children over 5 years old

ZHANG Hua-Yong, ZHANG Yong. Department of Cardiology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Wuhan 430016, China (Zhang Y, Email: 854804076@qq.com)

Abstract: Objective To study predictive indicators for coronary artery lesions (CAL) and construct a risk prediction model for CAL in Kawasaki disease (KD) children over 5 years old. **Methods** A retrospective analysis of KD children over 5 years old at Wuhan Children's Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 2018 to January 2023 was conducted. Among them, 47 cases were complicated with CAL, and 178 cases were not. Multivariate logistic regression analysis was used to explore predictive indicators for CAL in KD children over 5 years old and construct a risk prediction model. The receiver operating characteristic curve was used to evaluate the effectiveness of the prediction model. Finally, the Framingham risk scoring method was used to quantify the predictive indicators, calculate the contribution of each indicator to the prediction of CAL in KD children over 5 years old, and construct a risk prediction scoring model. **Results** The multivariate logistic regression analysis showed that the duration of fever before the initial intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment ($OR=1.374$, 95% CI : 1.117-

[收稿日期] 2023-09-18; [接受日期] 2024-03-12

[基金项目] 武汉儿童医院临床医学研究项目 (2022FE011)。

[作者简介] 张华勇, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 张勇, 男, 主任医师。Email: 854804076@qq.com。

1.689), levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP; $OR=1.008$, 95% CI : 1.001-1.015), and serum ferritin levels ($OR=1.002$, 95% CI : 1.001-1.003) were predictive indicators for CAL in KD children over 5 years old. The optimal cutoff values for predicting CAL were: duration of fever before initial IVIG treatment of 6.5 days ($AUC=0.654$, 95% CI : 0.565-0.744), hs-CRP of 110.50 mg/L ($AUC=0.686$, 95% CI : 0.597-0.774), and ferritin of 313.62 mg/L ($AUC=0.724$, 95% CI : 0.642-0.805). According to the Framingham risk scoring method, the low, medium, and high-risk states of CAL occurrence were defined as probabilities of <10%, 10%-20%, and >20%, respectively, with corresponding scores of 0-4 points, 5-6 points, and ≥ 7 points. **Conclusions** In KD children over 5 years old, those with a longer duration of fever before initial IVIG treatment, higher levels of hs-CRP, or elevated serum ferritin levels are more likely to develop CAL.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 461-468]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery lesion; Predictive indicator; Risk prediction model; Child

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种急性系统性自身免疫性血管炎, 主要累及中小血管, 在东亚地区多见^[1]。冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 是 KD 重要并发症之一, 多年来系统而规范的 KD 诊疗使得 CAL 发生率由 25% 降至 3%~4%, 但其仍被认为是儿童获得性心脏病的主要病因, 严重时可引起缺血性心脏病、心肌梗死、心源性猝死等^[2-5]。目前相关研究认为, 男性、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 不敏感、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)、血清钠、肿瘤坏死因子- α 、红细胞分布宽度等指标是最常见的 CAL 预测指标^[2, 6-9]。然而目前尚无公认的 CAL 风险预测模型。另外, KD 常见于 5 岁以下儿童, 5 岁以上儿童少见^[10]。不同年龄段的 KD 患儿其临床特征具有显著的差异性, 现有的临床预测指标是否能预测 5 岁以上 KD 患儿 CAL 的发生, 仍需进一步探讨。本研究采用回顾性病例对照研究的方法探讨 5 岁以上 KD 患儿合并 CAL 的预测指标并构建 CAL 风险预测模型。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2018 年 1 月—2023 年 1 月期间我院收治的 5 岁以上 KD 患儿为研究对象。

纳入标准: (1) 年龄>5 岁的儿童; (2) KD 诊断符合中华医学会儿科学分会心血管学组等制定的诊断标准^[11]。将纳入的研究对象根据是否存在 CAL, 分为 CAL 组与非 CAL 组。CAL 诊断需经入院时、出院前及出院后 1 周、1 个月、2 个月随访时超声心动图评估, 当 Z 值>2 时考虑 CAL^[12]。

排除标准: (1) 病例资料不全; (2) 入院前已在外院使用 IVIG 或糖皮质激素类药物治疗。

根据以上标准, 本研究共纳入 225 例 KD 患儿, 其中 CAL 组 47 例, 非 CAL 组 178 例。本研究获得

了我院伦理委员会批准 (2022R103-E01)。

1.2 数据收集

通过电子病历系统收集患儿以下临床资料。

(1) 人口学信息: 入院时年龄、性别、体重、身高、体重指数 (body mass index, BMI); (2) 临床症状、体征、并发症、后遗症、实验室检查结果、超声影像检查结果、心动图检查结果等。其中实验室检查结果为患儿急性期首次 IVIG 治疗前的数据; 超声心动图检查结果为患儿病程 2 个月内所有超声检查结果。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 和 R 语言 (R 4.1.3) 进行统计学分析。计数资料以频数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。正态分布数据采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验。非正态分布数据以中位数和四分位数间距 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 5 岁以上 KD 儿童合并 CAL 的预测指标和构建风险预测模型。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 和曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价预测模型的区分度。采用 Hosmer-Lemeshow 检验 (H-L 检验) 对预测模型的总体拟合优度进行检验^[13]。根据 Framingham 风险评分法对预测指标进行分层量化, 计算各预测指标对 CAL 的贡献值并构建风险预测评分模型^[14]。根据风险预测评分模型计算 CAL 发生概率, 将低、中、高危状态分别定义为 CAL 发生概率 <10%、10%~20% 和 >20%^[14]。根据评分模型, 计算每个 KD 患儿的总分, 再利用 ROC 曲线, 通过约登指数确定总分的最佳截断值。此外使用留一交叉验证法进行内部验证, 当 $AUC>0.7$ 的 logistic 回归模型视为有临床价值^[15]。模型间比较采用综合判别改善指数 (integrated discrimination improvement index, IDI)^[16]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况

我院 2018 年 1 月—2023 年 1 月共诊断 265 例 5 岁以上 KD 患儿。根据排除标准,排除 40 例患儿 (18 例病例资料不全,22 例入院前已在外院使用 IVIG 或糖皮质激素类药物治疗),最终纳入 225 例 5 岁以上 KD 患儿,其中 47 例 CAL,178 例非 CAL。

225 例患儿中,男 147 例 (65.3%),女 78 例 (34.7%)。患儿平均年龄为 (7.2 ± 2.1) 岁,其中 5~<7 岁 128 例 (56.9%),7~<10 岁 58 例 (25.8%), ≥ 10 岁 39 例 (17.3%)。患儿平均 BMI 为 (15.0 ± 2.8) kg/m²。入院前发热时长为 (4.8 ± 2.2) d。首剂 IVIG 治疗前发热时长为 (6.6 ± 1.6) d,病程总

发热时长为 (7.0 ± 2.1) d。不完全性 KD 79 例 (35.1%),IVIG 不敏感 KD 35 例 (15.6%)。合并转氨酶异常 64 例 (28.4%),低蛋白血症 45 例 (20.0%),心功能不全 24 例 (10.7%),川崎病休克综合征 8 例 (3.6%)。CAL 组和非 CAL 组入院前发热时长、首剂 IVIG 治疗前发热时长、总发热时长、IVIG 不敏感 KD 比例、川崎病休克综合征比例、心功能不全比例、低蛋白血症比例、转氨酶异常比例及血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、hs-CRP、铁蛋白、纤维蛋白原、谷丙转氨酶、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 水平的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 CAL 组和非 CAL 组临床资料的比较

指标	非 CAL 组 (n=178)	CAL 组 (n=47)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
人口学特征				
男性 [n(%)]	111(62.4)	36(76.6)	3.327	0.068
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	7.2 ± 2.0	7.6 ± 2.5	1.199	0.232
年龄分布 [n(%)]				
5~<7 岁	104(58.4)	24(51.1)	0.822	0.365
7~<10 岁	46(25.8)	12(25.5)	0.002	0.965
≥ 10 岁	28(15.7)	11(23.4)	1.528	0.216
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	15.8 ± 2.7	16.1 ± 3.1	0.757	0.450
临床特征				
入院前发热时长 ($\bar{x} \pm s$, d)	4.4 ± 2.0	6.1 ± 2.3	5.076	<0.001
首剂 IVIG 治疗前发热时长 ($\bar{x} \pm s$, d)	6.4 ± 1.5	7.3 ± 1.8	3.280	0.001
总发热时长 ($\bar{x} \pm s$, d)	6.7 ± 1.8	8.3 ± 2.6	4.821	<0.001
不完全性 KD [n(%)]	60(33.7)	19(40.4)	0.736	0.391
IVIG 不敏感 KD [n(%)]	23(12.9)	12(25.5)	4.501	0.034
KDSS [n(%)]	4(2.2)	4(8.5)	4.254	0.039
心功能不全 [n(%)]	11(6.2)	13(27.7)	18.003	<0.001
低蛋白血症 [n(%)]	26(14.6)	19(40.4)	15.491	<0.001
转氨酶异常 [n(%)]	43(24.2)	21(44.7)	7.695	0.006
实验室检查 [$M(P_{25}, P_{75})$]				
WBC ($\times 10^9/L$)	12.8(9.5, 16.7)	13.8(8.2, 17.3)	-0.222	0.825
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	10.3(7.5, 14.1)	10.8(5.2, 14.0)	-0.418	0.676
NLR	6.7(3.5, 11.1)	7.9(3.7, 10.6)	-0.123	0.902
PLR	1.9(1.3, 2.8)	2.1(1.6, 3.3)	-1.068	0.285
PLT ($\times 10^9/L$)	304.0(243.5, 362.0)	334.0(241.0, 424.0)	-1.468	0.142
Hb (g/L)	119.0(110.0, 128.3)	113.0(108.0, 121.0)	-2.509	0.012
RDW-CV (%)	13.6(12.8, 14.1)	13.6(12.9, 14.3)	-1.203	0.221
ESR (mm/h)	30.5(14.0, 58.0)	54.0(33.0, 69.0)	-3.431	0.001
hs-CRP (mg/L)	79.7(45.2, 117.0)	124.0(70.2, 161.0)	-3.919	<0.001
PCT (mg/L)	0.6(0.2, 1.6)	0.9(0.3, 3.0)	-1.432	0.152
Cl ⁻ (mmol/L)	98.6(95.8, 100.8)	98.6(95.5, 101.1)	-0.249	0.803

续表 1

指标	非 CAL 组 (n=178)	CAL 组 (n=47)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
Na ⁺ (mmol/L)	136.5(133.5, 138.7)	136.0(130.8, 138.1)	-1.650	0.099
甘油三酯 (mmol/L)	1.0(0.8, 1.3)	1.2(0.8, 1.6)	-1.192	0.233
铁蛋白 (ng/mL)	256.2(214.9, 324.8)	347.1(263.7, 487.9)	-4.540	<0.001
纤维蛋白原 (g/L)	4.9(3.8, 6.6)	6.6(5.0, 7.3)	-2.984	0.003
白蛋白 (g/L)	38.5(35.1, 40.8)	36.6(30.9, 41.4)	-1.809	0.070
谷丙转氨酶 (U/L)	13.5(8.0, 42.0)	31.0(12.0, 79.0)	-2.815	0.005
谷草转氨酶 (U/L)	24.0(17.0, 42.3)	28.0(19.0, 51.0)	-1.253	0.210
乳酸脱氢酶 (U/L)	289.5(229.8, 369.8)	270.0(212.0, 498.0)	-0.123	0.902
IL-2 (pg/mL)	4.0(3.0, 5.3)	3.7(2.5, 4.8)	-1.641	0.101
IL-4 (pg/mL)	3.7(3.0, 4.8)	3.5(2.6, 5.5)	-0.839	0.401
IL-6 (pg/mL)	61.0(28.8, 159.2)	155.6(42.1, 356.2)	-2.616	0.009
IL-10 (pg/mL)	8.2(6.0, 16.0)	13.2(7.0, 24.2)	-2.415	0.016
TNF- α (pg/mL)	4.4(3.5, 5.6)	5.0(3.5, 5.5)	-0.120	0.905
INF- γ (pg/mL)	5.3(3.8, 9.8)	4.2(2.9, 9.9)	-1.006	0.314
心电图检查				
QTD [$M(P_{25}, P_{75})$, ms]	26(18, 40)	32(16, 41)	-0.638	0.524
QTC ($\bar{x} \pm s$, ms)	431 $\pm$ 23	431 $\pm$ 28	0.066	0.947
QRSD ($\bar{x} \pm s$, ms)	82 $\pm$ 9	82 $\pm$ 10	0.443	0.658

注：[KD] 川崎病；[CAL] 冠状动脉病变；[BMI] 体重指数；[IVIG] 静脉注射免疫球蛋白；[KDSS] 川崎病休克综合征；[NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值；[PLR] 血小板与淋巴细胞比值；[PLT] 血小板；[RDW-CV] 红细胞分布宽度变异系数；[Hb] 血红蛋白；[ESR] 红细胞沉降率；[hs-CRP] 超敏C反应蛋白；[PCT] 降钙素原；[IL] 白细胞介素；[TNF- α] 肿瘤坏死因子- α ；[INF- γ] γ 干扰素；[QTD] QT间期离散度；[QTC] 校正QT间期；[QRSD] QRS波离散度。

2.2 KD 患儿合并 CAL 预测指标及风险预测模型构建

以上述人口学特征、临床特征、实验室检查、心电图检查等指标为自变量，KD 患儿合并 CAL 为因变量，单因素 logistic 回归分析显示，首剂 IVIG 治疗前发热时长、IVIG 不敏感，以及 hs-CRP、ESR、IL-6、纤维蛋白原、铁蛋白水平与 KD 患儿

合并 CAL 相关 ($P<0.05$)。以上述指标为自变量，纳入多因素 logistic 回归分析显示，首剂 IVIG 治疗前发热时长 ($OR=1.374$, 95%CI: 1.117~1.689)、hs-CRP ($OR=1.008$, 95%CI: 1.001~1.015) 及铁蛋白水平 ($OR=1.002$, 95%CI: 1.001~1.003) 为 KD 患儿合并 CAL 发生的预测指标 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 KD 患儿合并 CAL 预测指标的 logistic 回归分析结果

指标	单因素分析		多因素分析	
	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)
首剂 IVIG 治疗前发热时长	0.003	1.351(1.108~1.647)	0.003	1.374(1.117~1.689)
IVIG 不敏感	0.037	2.311(1.050~5.083)	0.908	1.061(0.391~2.879)
hs-CRP	<0.001	1.012(1.006~1.019)	0.041	1.008(1.001~1.015)
ESR	0.001	1.019(1.007~1.031)	0.201	1.011(0.994~1.029)
IL-6	0.026	1.002(1.001~1.003)	0.278	1.001(1.000~1.002)
纤维蛋白原	0.003	1.315(1.099~1.574)	0.773	0.960(0.726~1.268)
铁蛋白	<0.001	1.003(1.001~1.005)	0.030	1.002(1.001~1.003)

注：[KD] 川崎病；[CAL] 冠状动脉病变；[IVIG] 静脉注射免疫球蛋白；[hs-CRP] 超敏C反应蛋白；[ESR] 红细胞沉降率；[IL-6] 白细胞介素 6。首剂 IVIG 治疗前发热时长、hs-CRP、ESR、IL-6、纤维蛋白原、铁蛋白为连续变量，IVIG 不敏感为二分类变量。

利用上述预测指标构建 5 岁以上 KD 儿童合并 CAL 风险预测模型, 采用 ROC 和 AUC 评价预测模型的区分度, 并通过约登指数确定预测指标的最佳截断值。结果显示, 各预测指标最佳截断值分别为: 首剂 IVIG 治疗前发热时长为 6.5 d (灵敏度 72.3%, 特异度 57.9%, AUC=0.654, 95%CI: 0.565~0.744), hs-CRP 为 110.50 mg/L (灵敏度 66.0%, 特异度 71.3%, AUC=0.686, 95%CI: 0.597~0.774), 铁蛋白为 313.62 mg/L (灵敏度 63.8%, 特异度 73.0%, AUC=0.724, 95%CI: 0.642~0.805)。同时结果显示本预测模型区分度良好 (AUC=0.766, 95%CI: 0.690~0.842)。此外, 采用 H-L 检验对预测模型的总体拟合优度进行检

验, 提示本模型有较好的总体拟合优度 ($\chi^2=6.833$, $P=0.555$)。根据本预测模型, 计算患儿 CAL 的发生概率, 公式如下: $P = \frac{1}{1 + \exp[-(-5.389 + 0.318X + 0.002Y + 0.008Z)]}$ (X 为首剂 IVIG 治疗前发热时长, Y 为血清铁蛋白水平, Z 为 hs-CRP 水平)。

2.3 构建 KD 患儿合并 CAL 风险预测评分模型以及内部验证

根据 Framingham 风险评分法对各预测指标进行分层量化, 计算各预测指标对 CAL 的贡献值并构建风险预测评分模型, 设定预测模型中 hs-CRP 每增加 40 mg/L, 风险值加 1 分, 模型常数项 $B=40 \times \beta_{\text{hs-CRP}}=0.32$, 分类赋值见表 3。

表 3 KD 患儿合并 CAL 预测指标的分类赋值规则

指标	参考值 (W_{ij})	β_i	$\beta_i(W_{ij}-W_{iREF})$	分值= $\beta_i(W_{ij}-W_{iREF})/B$
首剂 IVIG 治疗前发热时长 (d)				
4~	5.0 (W_{iREF})	0.318	0	0
7~	8.0		0.954	3
10~	11.0		1.908	6
13~16	14.5		3.021	9
hs-CRP (mg/L)				
<10	8.1 (W_{2REF})	0.008	0	0
10~60	35.0		0.215	1
61~110	85.5		0.619	2
111~160	135.5		1.019	3
>160	199.4		1.530	5
铁蛋白 (ng/mL)				
<100	73.5 (W_{3REF})	0.002	0	0
100~250	175.0		0.203	1
251~400	325.5		0.504	2
401~550	475.5		0.804	3
>550	965.4		1.784	6

模型中 KD 患儿合并 CAL 的概率为 $\hat{P} = \frac{1}{1 + \exp(-\sum_{i=0}^p \beta_i X_i)}$ 。根据计算所得 KD 合并 CAL 发生概率, 将低、中、高危状态分别定义为发生概率 <10%、10%~20% 和 >20%, 对应分值分别为 0~4 分、5~6 分、≥7 分, 见表 4。随后计算每例患儿得分, 并检验风险预测模型适用性, 显示 KD 患儿合并 CAL 风险预测评分模型的最佳截断值为 7 分

(AUC=0.780, 95%CI: 0.703~0.858), 其灵敏度为 80.9%, 特异度为 72.5%, 准确度为 74.2%。此外, 最终的风险预测评分模型较之前的 logistic 回归模型预测能力提高了 3%, IDI 指数为 0.030 ($Z=1.768$, $P=0.039$)。利用留一交叉验证法对模型进行内部验证, 显示风险预测评分模型具有良好的临床适用性 (AUC=0.784, 95%CI: 0.707~0.861)。

表 4 KD 患儿合并 CAL 风险预测模型中各分值
对应发生概率

分值	风险概率	分值	风险概率
0	0.027	11	0.483
1	0.037	12	0.562
2	0.050	13	0.639
3	0.067	14	0.709
4	0.090	15	0.771
5	0.120	16	0.822
6	0.159	17	0.864
7	0.206	18	0.898
8	0.263	19	0.924
9	0.330	20	0.943
10	0.404		

3 讨论

本研究显示, 首剂 IVIG 治疗前发热时长、hs-CRP 水平及血清铁蛋白水平是 5 岁以上 KD 患儿合并 CAL 的发生的预测指标。当首剂 IVIG 治疗前发热时长 >6.5 d、hs-CRP >110.50 mg/L、血清铁蛋白 >313.62 mg/L, 需警惕 CAL 的发生。根据风险预测评分模型, 5 岁以上 KD 患儿发生 CAL 的风险分层分别为: 0~4 分为低风险, 5~6 分为中风险, ≥7 分为高风险。

KD 规范化治疗时间窗有限, 通常在 5~10 d 内给予 IVIG 冲击治疗^[1, 17]。目前尚无研究认为早于 5 d 应用 IVIG 可降低 CAL 的发生率^[18], 但 KD 患儿延迟使用 IVIG 冲击治疗更易出现 CAL 和 IVIG 不敏感^[18-19], 因此, 应尽早诊断 KD, 避免延误诊治^[1, 17]。遗憾的是, 5 岁以上儿童 KD 通常不典型, 易误诊漏诊, 难以与感染性疾病区别开来, 延迟 IVIG 使用大大增加了 CAL 发生率^[20-22]。本研究显示, 5 岁以上 KD 患儿合并 CAL 的发生率为 20.9%; 首剂 IVIG 治疗前发热时长是 CAL 发生的独立危险因素, 其预测 CAL 发生的最佳截断值为 6.5 d。因此对于 5 岁以上疑诊为 KD 且发热时长大于 6.5 d 的患儿, 应及时给予 IVIG 冲击治疗, 避免 CAL 的发生。既往研究认为 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 是 CAL 发生的独立危险因素, 且 IVIG 冲击治疗后持续高水平 hs-CRP 与恢复期 CAL 持续存在有关^[2, 20, 23]。而血清铁蛋白也是 KD 患儿 IVIG 不敏感、CAL 等预后情况的重要生物标志物, 提示炎症病变可能在 CAL 中发挥重要作用^[2, 24-26]。本研究的结论与既往研究相似, 即 5 岁以上 KD 患儿 hs-

CRP >110.50 mg/L、血清铁蛋白 >313.62 mg/L, 需警惕 CAL 发生。根据我们的经验, 当 5 岁以上的 KD 患儿 IVIG 冲击治疗 36~48 h 后 hs-CRP 和血清铁蛋白持续高水平者易发生 CAL、IVIG 不敏感, 甚至出现巨噬细胞活化综合征^[27]。因此, 对于 5 岁以上反复发热、hs-CRP 和血清铁蛋白持续高水平的 KD 患儿, 及时给予第 2 剂 IVIG 或联合激素治疗, 避免 CAL、巨噬细胞活化综合征等严重并发症的发生。

目前有多个研究报道了 KD 合并 CAL 风险预测模型^[2, 7, 9, 23], 其中北美 KD 儿童 Son 评分模型纳入基线情况下冠状动脉内径 Z 值、年龄、种族以及 CRP 水平作为 CAL 发生的预测指标并赋值评分: 基线情况下冠状动脉内经 Z 值 ≥2 评分为 2 分, 年龄 <6 个月评分为 1 分, 亚裔评分为 1 分, CRP ≥130 mg/L 评分为 1 分, 若总评分 ≥3 分, 则考虑 CAL 高风险^[23]。该评分模型在日本 KD 儿童人群中验证发现, 其灵敏度为 37.7%, 特异度为 87.2%, 提示特异度高而灵敏度低^[2]。而在中国人群相关研究中发现, CRP、中性粒细胞与淋巴细胞比值、男性、IVIG 不敏感是 CAL 发生的高危因素, 当 CRP >103 mg/L 评分为 1 分, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 >3.5 评分为 1 分, 男性评分为 1 分, IVIG 不敏感评分为 2 分, 若总评分 ≥2 分, 则考虑 CAL 高风险, 其灵敏度为 60.8%, 特异度为 70.6%^[28]。本研究纳入首剂 IVIG 治疗前发热时长、hs-CRP 水平、血清铁蛋白水平为 CAL 风险预测指标, 根据预测指标进行分层评分, 同时根据计算所得 CAL 发生概率, 将低、中、高危状态分别定义为发生概率 <10%、10%~20% 和 >20%, 对应分值分别为 0~4 分、5~6 分、≥7 分。回归模型显示 5 岁以上 KD 患儿合并 CAL 风险预测评分模型的最佳截断值为 7 分, 其灵敏度为 80.9%, 特异度为 72.5%, 准确度为 74.2%。利用留一交叉验证法对模型进行内部验证, 显示风险预测评分模型具有良好的临床适用性 (AUC=0.784, 95%CI: 0.707~0.861)。

5 岁以上儿童 KD 多不典型, 易误诊为感染性疾病, 如儿童多系统炎症反应综合征 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)^[29-31]。KD 的主要临床症状与 MIS-C 相似, 但 MIS-C 发生在新型冠状病毒暴露后 3~6 周, 而 KD 没有类似的流行病学史^[29-32]。KD 好发于 6 月龄至 5 岁的东亚儿童, MIS-C 好发于 6~11 岁的非裔或西班牙裔儿童^[33]。5 岁以上儿童 KD 早期还易误诊为急性化脓性扁桃

体炎、急性化脓性腮腺炎、急性咽后壁脓肿等。因此,对于5岁以上以持续发热为特征的感染性疾病患儿,及时进行临床、实验室检查以及超声评估是临床决策的关键,避免漏诊KD。一旦确诊KD,应尽早干预,以降低CAL的发生率,改善预后。

综上所述,本研究显示,首剂IVIG治疗前发热时长、hs-CRP水平、血清铁蛋白水平可作为5岁以上KD儿童合并CAL的预测指标,其预测CAL发生的最佳截断值分别为:首剂IVIG治疗前发热时长为6.5 d,hs-CRP为110.50 mg/L,铁蛋白为313.62 mg/L。根据这些预测指标建立的5岁以上KD儿童合并CAL的预测模型具有较高的灵敏度、特异度、准确度和临床适用性。

本研究存在一些局限性。首先,本研究为回顾性病例对照研究,容易出现选择偏倚。其次,本研究为单中心研究,模型可靠性未经外部验证。后续我们期待联合其他中心,纳入更多5岁以上KD患儿病例资料进行评分模型的外部验证,以进一步验证该模型的可靠性及临床适用性。

作者贡献声明:张华勇负责数据收集、整理、分析及论文撰写;张勇负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Miyata K, Miura M, Kaneko T, et al. Evaluation of a Kawasaki disease risk model for predicting coronary artery aneurysms in a Japanese population: an analysis of post RAISE[J]. *J Pediatr*, 2021, 237: 96-101.e3. PMID: 34147499. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.022.
- [3] Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, et al. Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(5): e180030. PMID: 29507955. PMID: PMC5875323. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0030.
- [4] Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e003289. PMID: 27633390. PMID: PMC5079009. DOI: 10.1161/JAHA.116.003289.
- [5] Ae R, Makino N, Kosami K, et al. Epidemiology, treatments, and cardiac complications in patients with Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan, 2017-2018[J]. *J Pediatr*, 2020, 225: 23-29.e2. PMID: 32454114. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.034.
- [6] Mat Bah MN, Alias EY, Razak H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and immediate outcome of Kawasaki disease: a population-based study from a tropical country[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(8): 2599-2606. PMID: 34086103. DOI: 10.1007/s00431-021-04135-7.
- [7] Huang H, Dong J, Wang S, et al. Prediction model risk-of-bias assessment tool for coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1014067. PMID: 36312287. PMID: PMC9606216. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1014067.
- [8] Masuda H, Ae R, Koshimizu TA, et al. Serum sodium level associated with coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(1): 137-145. PMID: 34363547. DOI: 10.1007/s10067-021-05881-7.
- [9] Li J, Li DE, Hu M, et al. Red blood cell distribution width and tumor necrosis factor- α for the early prediction of coronary artery lesion in Kawasaki disease: a retrospective study[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3): 903-909. PMID: 34494160. DOI: 10.1007/s00431-021-04252-3.
- [10] Onoki T, Metoki T, Iwasawa S, et al. Two distinct cases of adult-onset Kawasaki disease[J]. *Intern Med*, 2022, 61(23): 3525-3529. PMID: 35466164. PMID: PMC9790799. DOI: 10.2169/internalmedicine.9044-21.
- [11] 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风湿病学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(1): 6-13. PMID: 34986616. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211018-00879.
- [12] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020年修订版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 718-724. PMID: 32872711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200422-00421.
- [13] Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature[J]. *JAMA*, 2017, 318(14): 1377-1384. PMID: 29049590. DOI: 10.1001/jama.2017.12126.
- [14] Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham heart study[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(11): 687-698. PMID: 31065045. DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5.
- [15] Stański K, Lycett S, Porphyre T, et al. Using machine learning improves predictions of herd-level bovine tuberculosis breakdowns in Great Britain[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2208. PMID: 33500436. PMID: PMC7838174. DOI: 10.1038/s41598-021-81716-4.
- [16] Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(12): 1703-1711. PMID: 20716010. PMID: PMC3155999. DOI: 10.1515/CCLM.2010.340.

- [17] Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition) [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(10): 1135-1138. PMID: 33001522. DOI: 10.1111/ped.14326.
- [18] Yan F, Zhang H, Xiong R, et al. Effect of early intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 593435. PMID: 33330287. PMCID: PMC7715029. DOI: 10.3389/fped.2020.593435.
- [19] Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, et al. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(7): 640-646. PMID: 30104394. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315087.
- [20] Jindal AK, Pilia RK, Guleria S, et al. Kawasaki disease in children older than 10 years: a clinical experience from northwest India[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 24. PMID: 32117831. PMCID: PMC7034337. DOI: 10.3389/fped.2020.00024.
- [21] Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2011, 50(10): 952-956. PMID: 21628347. DOI: 10.1177/0009922811409027.
- [22] Watanabe Y, Ikeda H, Watanabe T. Differences in the clinical characteristics of Kawasaki disease between older and younger children (2015-2019): a single-center, retrospective study[J]. *J Pediatr*, 2023, 253: 266-269. PMID: 36208665. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.09.056.
- [23] Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a north American population [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(11): e011319. PMID: 31130036. PMCID: PMC6585355. DOI: 10.1161/JAHA.118.011319.
- [24] Kim SH, Song ES, Yoon S, et al. Serum ferritin as a diagnostic biomarker for Kawasaki disease[J]. *Ann Lab Med*, 2021, 41(3): 318-322. PMID: 33303717. PMCID: PMC7748097. DOI: 10.3343/alm.2021.41.3.318.
- [25] Wen H, Hun M, Zhao M, et al. Serum ferritin as a crucial biomarker in the diagnosis and prognosis of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 941739. PMID: 36035423. PMCID: PMC9399505. DOI: 10.3389/fmed.2022.941739.
- [26] Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2005, 111(1): 38-43. PMID: 15611368. DOI: 10.1161/01.CIR.0000151311.38708.29.
- [27] Zhang HY, Xiao M, Zhou D, et al. Platelet and ferritin as early predictive factors for the development of macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: a retrospective case-control study[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1088525. PMID: 36873655. PMCID: PMC9977190. DOI: 10.3389/fped.2023.1088525.
- [28] Chang LS, Lin YJ, Yan JH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 398. PMID: 32838756. PMCID: PMC7446151. DOI: 10.1186/s12887-020-02285-5.
- [29] Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(12): 731-748. PMID: 34716418. PMCID: PMC8554518. DOI: 10.1038/s41584-021-00709-9.
- [30] Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management[J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(1): 19-32. PMID: 33219837. PMCID: PMC7680080. DOI: 10.1007/s00296-020-04749-9.
- [31] Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment[J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(4): 335-340. PMID: 34013488. PMCID: PMC8134825. DOI: 10.1007/s12519-021-00435-y.
- [32] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10239): 1771-1778. PMID: 32410760. PMCID: PMC7220177. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- [33] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 334-346. PMID: 32598831. PMCID: PMC7346765. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
- (本文编辑: 邓芳明)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)