

川崎病患儿并发冠状动脉病变的危险因素分析

李焰 王献民 柳颐龄 石坤 杨艳峰 郭永宏

(成都市妇女儿童中心医院儿童心血管内科,四川 成都 610017)

[摘 要] 目的 探讨川崎病(KD)并发冠状动脉病变(CAL)的危险因素。方法 收集 2006 年 1 月至 2012 年 1 月间诊断为 KD 的 527 例患儿的临床资料,对 15 个可能与 CAL 发生有关的因素进行单因素和多因素 logistic 回归分析。结果 单因素分析显示,患儿年龄、性别、KD 类型、大剂量丙种球蛋白(IVIG)治疗起始时间、对 IVIG 治疗的反应、使用糖皮质激素、发热持续时间及 C 反应蛋白等因素在合并和未合并 CAL 两组患儿中差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步多因素 logistic 回归分析显示,年龄 < 1 岁和 > 8 岁、男性、非典型 KD、IVIG 治疗开始于发热后 10 d 以上、对 IVIG 治疗无反应、发热持续时间 > 10 d 为 CAL 发生的独立危险因素(OR 分别为 2.076、1.890、1.972、1.426、3.251、2.301、1.694,均 $P < 0.05$),IVIG 治疗起始时间 < 5 d 为 CAL 的保护性因素($OR = 0.248, P < 0.05$)。结论 KD 患儿 CAL 的发生与多种因素有关,年龄(< 1 岁和 > 8 岁)、男性、非典型 KD、IVIG 治疗起始时间较晚、对 IVIG 治疗无反应、发热持续时间较长是 CAL 发生的独立危险因素。[中国当代儿科杂志,2012,14(12):938-941]

[关键词] 川崎病;冠状动脉病变;静脉注射免疫球蛋白;糖皮质激素;儿童

[中图分类号] R725.4 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)12-0938-04

Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease

LI Yan, WANG Xian-Min, LIU Yi-Ling, SHI Kun, YANG Yan-Feng, GUO Yong-Hong. Department of Pediatric Cardiology, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610017, China (Email: 1983777939@qq.com)

Abstract: Objective To study risk factors for the development of coronary artery lesions (CAL) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** The clinical data of 527 children with KD between January 2006 and January 2009 were retrospectively reviewed. A total of 15 potential factors associated with occurrence of CAL were evaluated by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** The univariate analysis showed that age, gender, KD type, starting time of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment, response to IVIG treatment, additional treatment with corticosteroids, duration of fever and serum C-reactive protein level were significantly different between patients with and without CAL ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that an age of less than 1 year ($OR = 2.076, P < 0.05$) or greater than 8 years ($OR = 1.890, P < 0.05$), male sex ($OR = 1.972, P < 0.05$), incomplete KD ($OR = 1.426, P < 0.05$), delayed starting time of IVIG treatment (10 days after onset) ($OR = 3.251, P < 0.05$), no response to IVIG ($OR = 2.301, P < 0.05$) and fever duration of more than 10 days ($OR = 1.694, P < 0.05$) were independent risk factors for the development of CAL, whereas early starting time of IVIG treatment (before 5 days after onset) was a protective factor ($OR = 0.248, P < 0.05$). **Conclusions** The occurrence of CAL is associated with many factors in children with KD. Age of less than 1 year or greater than 8 years, male sex, incomplete KD, delayed IVIG treatment after onset, no response to IVIG treatment and prolonged fever duration have been identified as risk factors for the development of CAL. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(12):938-941]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery lesions; Intravenous immunoglobulin; Corticosteroid; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)为非特异性血管炎性疾病,主要累及中小动脉,冠状动脉常常受累^[1],是发展中国家小儿后天性心脏病的主要原因^[2]。患病早期(发热后第 9 ~ 10 天)约 30% ~ 50% 的患儿会出现一过性冠状动脉扩张,若不治疗约有 15% ~ 25% 的患儿发展成为冠状动脉瘤(coronary artery aneurysms, CAA),可导致心肌梗死、猝死和缺血性心肌病^[3]。目前对于 KD 及其伴随的 CAA 发病机制尚不明确,因此研究 KD 并发冠状动脉病变(coronary artery lesion, CAL)的危险因素具有重要的临床意义。本研究通过回顾性分析我院收治的 527 例 KD 患儿的临床资料,探讨 CAL 相关的危险

[收稿日期]2012-06-13;[修回日期]2012-07-23
[作者简介]李焰,女,本科,副主任医师。

因素,提高对该病防治的临床认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008年1月至2012年1月我院收治的527例KD患儿,均有随访记录且随访时间>8周。其中男321例(60.9%),女206例(39.1%),男女之比为1.56:1。年龄3个月至16.3岁,中位年龄3.1(1.0,6.3)岁;随访时间6~24个月,中位时间10个月。汉族479例(90.9%),少数民族和外籍分别为45例(8.5%)和3例(0.6%)。典型KD 437例(82.9%),不完全性KD 90例(17.1%)。

1.2 一般资料

临床表现:发热>5 d 474例(89.9%),球结膜充血513例(97.3%),口腔黏膜病变516例(97.9%),手足症状484例(91.8%),皮疹505例(95.8%),颈淋巴结肿大267例(50.7%)。实验室检查:白细胞计数 $(15\pm5)\times10^9$,红细胞计数 $(4.2\pm0.8)\times10^{12}$,血红蛋白 126 ± 14 g/L,血小板计数 $(295\pm68)\times10^9$,C反应蛋白 11 ± 4 mg/dL,血沉 89 ± 19 mm/h,AST 55(24,68) IU/L,ALT 63(43,80) IU/L,血清钠浓度 137 ± 4 mmol/L,血清总蛋白 66 ± 6 g/L,血清白蛋白 36 ± 5 g/L。

527例患儿均使用大剂量丙种球蛋白(IVIG)治疗,平均治疗起始时间为发热后 7.2 ± 3.0 d,其中131例(24.9%)治疗起始时间为发热后<5 d,293例(55.6%)为发热后6~10 d,103例(19.5%)>10 d。首次IVIG治疗36 h后发热仍持续或再次发热者称为IVIG无反应型^[4],共56例(10.6%)。同时使用糖皮质激素治疗者共87例(16.5%)。

1.3 诊断标准

KD及CAL的诊断参照2004年美国多学科委员会(美国风湿热、心内膜炎和KD委员会、青少年心血管疾病委员会、美国心脏协会)的专家一起修订的美国心脏协会《关于KD的诊断、治疗和长期管理的建议》^[4]。

1.3.1 KD的诊断标准 KD的诊断标准参照文献^[4]。发热5 d以上,伴下列5项临床表现中至少4项者,排除其他疾病后,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)双侧眼球结合膜充血;(4)口唇充血皲裂,口腔黏膜弥漫充血,舌乳头呈草莓舌;(5)颈部淋巴结肿大。发热超过5 d,以上

5项临床表现不足4项者诊断为不完全性KD。

1.3.2 CAL诊断标准 CAL的诊断标准参照文献^[4]:(1)超声心动图(UCG)示冠脉内膜回声增强;(2)冠状动脉(简称冠脉)扩张:<3岁者冠脉 ≥ 2.5 mm,3~9岁者冠脉 ≥ 3.0 mm,10~14岁者冠脉 ≥ 3.5 mm;(3)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。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0软件对资料进行统计学分析。计量资料若服从正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布资料用中位数(四分位间距)表示。计数资料用例数和百分比表示,对可能与CAL发生有关的因素进行单因素和多因素logistic回归分析。先采用 χ^2 检验进行单因素筛选,对于 $P<0.05$ 的因素进一步用非条件logistic回归分析(后退法)进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAL发生的单因素分析结果

527例KD患儿中,发生CAL 110例(20.9%),其中冠脉扩张94例(17.8%,94/527),CAA 16例(3.0%,16/527)。110例CAL患儿中,男76例,女34例。对可能与CAL发生有关的因素进行单因素分析,包括性别、年龄、民族、KD类型、发热持续时间、IVIG治疗时间、对IVIG治疗的反应、糖皮质激素使用、血白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、血沉、C反应蛋白、血清总蛋白及白蛋白等15个因素,结果表明患儿年龄、性别、KD类型、IVIG治疗起始时间、对IVIG的反应、是否使用糖皮质激素、发热持续时间及CRP水平等8个因素与CAL发生有关,见表1。

2.2 CAL发生的多因素logistic回归分析

将单因素分析有统计学意义的8个因素作为自变量,对这些因素是否与CAL的发生有关进行logistic回归分析,最终年龄、性别、KD类型、IVIG起始治疗时间、对IVIG的反应以及发热持续时间进入回归方程,结果显示年龄<1岁和>8岁、男性、非典型KD、IVIG治疗开始于发热后>10 d、对IVIG治疗无反应、发热持续时间>10 d为CAL发生的独立危险因素,IVIG治疗开始于发热后5 d以内为CAL的保护性因素,见表2。

表 1 CAL 发生的单因素分析结果 [例(%)]				
影响因素	无 CAL(<i>n</i> = 417)	CAL(<i>n</i> = 110)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)				
<1	59 (62.8)	35 (37.2)	21.184	<0.01
1~8	339 (83.5)	67 (16.5)		
>8~16.3	19 (70.4)	8 (29.6)		
性别				
男	206 (73.0)	76 (27.0)	13.565	<0.01
女	211 (86.1)	34 (13.9)		
KD 类型				
典型 KD	354 (81.0)	83 (19.0)	5.474	0.019
非典型 KD	63 (70.0)	27 (30.0)		
IVIG 起始时间				
<5 d	114 (87.0)	17 (13.0)	11.427	0.003
6~10 d	232 (79.2)	61 (20.8)		
>10 d	71 (68.9)	32 (31.1)		
对 IVIG 的反应				
有反应	380 (80.5)	92 (19.5)	5.225	0.022
无反应	37 (67.3)	18 (32.7)		
使用糖皮质激素				
是	62 (71.3)	25 (28.7)	3.901	0.048
否	355 (80.7)	85 (19.3)		
发热持续时间				
>10 d	57 (70.4)	24 (29.6)	4.444	0.035
≤10 d	360 (80.7)	86 (19.3)		
CRP				
≥8 mg/dL	334 (77.3)	98 (22.7)	4.77	0.029
<8 mg/dL	77 (86.5)	12 (13.5)		

表 2 CAL 影响因素的 logistic 回归分析					
危险因素	β 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
常数项	0.497	21.327	0.001	1.645	—
年龄 (岁) *					
<1	0.730	5.336	0.031	2.076	1.603~2.774
>8	0.637	6.734	0.029	1.890	1.233~2.650
男性	0.679	13.467	0.001	1.972	1.218~2.685
非典型 KD	0.355	4.023	0.045	1.426	1.013~2.102
IVIG 起始时间 #					
<5 d	-1.394	7.883	0.020	0.248	0.128~0.655
>10 d	1.179	18.365	0.002	3.251	2.391~5.245
对 IVIG 无反应	0.833	4.875	0.040	2.301	1.295~3.018
发热持续时间 >10 d	0.527	7.591	0.021	1.694	1.125~2.801

注: * 以 1~8 岁年龄段为参照; # 以 6~10 d 为参照。

3 讨论

研究显示,在随访期 6~8 周时超声心动图示冠状动脉无异常的 KD 患者之后不会发展为 CAL^[5-6]。因此本研究仅纳入随访时间超过 8 周的患儿,以减少 CAL 漏诊对结果的影响。本组患儿大部分 (95%) 年龄在 8 岁以下,中位年龄 3.1 岁;男性居多,男女比例 1.56:1;CAL (包括冠状动脉扩张和 CAA) 的发生率为 20.9%,这与其他报道类似^[4,7]。

由于大多数 CAA 是由 CAL 所致^[8],且 CAA 的病例数较少,故本研究探讨 CAL 发生的危险因素。

本组患者冠脉扩张和 CAA 的发生率分别为 17.8% 和 3.0%,与其他报道相近^[7]。Logistic 回归分析发现男性、年龄 <1 岁和 >8 岁、不典型 KD 是 CAL 的独立危险因素,与以往的研究类似^[7-8]。有学者认为,婴儿易发生 CAL 是由于循环系统发育尚无完全,KD 引起的血管炎对冠状动脉的破坏^[9];年长儿则由于 KD 的临床表现不典型等原因导致诊断困难所致^[10]。此外 KD 并发 CAL 有明显的种族差异和遗传易感性^[11],在世界范围内,日本发病率最高;在美国,亚洲和太平洋岛国的后裔发病率最高^[4]。我国是一个多民族国家,CAL 在各民族间的发生率目前无相关报道,本研究未发现汉族和其他民族之间有统计学意义的结果,但因少数民族例数较少,有待于进一步大样本研究。

发热为 KD 的主要症状,各个年龄组并发 CAL 的 KD 患儿发热总时间明显长于未并发 CAL 的患儿^[12]。本研究中单因素分析结果显示 CRP >8 mg/dL 组 CAL 发生率明显增高,多因素 logistic 回归分析发现发热持续时间 >10 d 为 CAL 独立的危险因素,与其他研究结果一致^[13]。可能因发热时间延长使炎症反应对冠状动脉损伤的时间延长导致 CAL 的发生率增加。

指南推荐于发病 10 d 内或一旦临床怀疑 KD 即使用 IVIG 治疗,延迟使用 IVIG 增加 CAL 发生的风险^[14]。虽然发热 >5 d 为目前各指南中诊断 KD 的必要条件,但对于发热 <5 d 且有典型临床表现的患儿,有经验的医师做出正确的诊断并不困难。Tse 等^[15]比较不同时间 (发热 5 d 内和 6~9 d) IVIG 治疗对 CAL 的效果发现,发热 5 d 内 IVIG 治疗组 1 年内冠状动脉扩张发生率明显降低。但目前关于早期 IVIG 治疗与 CAL 的发生率的报道中,现有的研究未得出一致的结论^[15-17]。Muta 等^[16]认为,发病 4 d 内使用 IVIG 并不能减少 CAL 的发生率。Callinan 等^[7]的研究发现早期使用 (发热 5 d 内) IVIG 是降低 CAL 发生率的保护性因素。本研究发现,发热 5 d 内使用 IVIG 治疗与 6~10 d 相比明显降低了 CAL 发生的风险,这与 Callinan 等^[7]的结果类似,说明对于临床上症状较典型的 KD 患儿,即使发热未超过 5 d,也应及早使用 IVIG 治疗。同时对 IVIG 的反应也是 CAL 的独立危险因素之一,本研究中 IVIG 无反应的患儿发生 CAL 的风险为有反应患儿的 2.3 倍,因此这类患儿在积极治疗的同时,应高度重视心脏并发症。

糖皮质激素治疗是否能减少 CAL 的发生率也

一直存在争议^[18-19],本研究中单因素方差分析显示糖皮质激素治疗组 CAL 发生率增加,但其统计学差异处于临界值,多因素分析中除去其他因素的影响后未发现糖皮质激素的使用与 CAL 的发生有关,因此糖皮质激素对 CAL 的作用还需进一步研究。此外,既往的研究显示血红蛋白浓度降低、低蛋白血症、白细胞计数增高、中性粒细胞增高及 CRP 水平增高等为 CAL 的危险因素^[13]。本研究中在这些指标中未得出有统计学意义的结论,可能跟种族、样本量及研究方法不同有关。

综上所述,年龄 < 1 岁和 > 8 岁、男性、IVIG 治疗起始时间在发热后 > 10 d、对 IVIG 治疗无反应及发热持续时间 > 10 d 为 KD 的危险因素;于发热 5 d 内行 IVIG 治疗可以减少 CAL 的发生率,属于保护性因素。目前 KD 的发病机制尚不明确,充分认识 CAL 的危险因素有助于儿科医师对 KD 早期做出诊断和及时治疗,由此可以降低潜在的心血管并发症。尽管目前的诊断标准有助于 KD 流行病学研究和监测,但待有完整的临床表现才给予 IVIG 治疗可能会导致部分患儿尤其是婴儿心血管并发症风险增加。另外,对于较长时间不明原因发热的患儿,符合诊断标准两项以上及有意义的实验室检查,尽管超声心动图无阳性发现,应高度怀疑 KD 并及时干预。

[参 考 文 献]

[1] Coustasse A, Larry J, Lee D. Can Kawasaki disease be managed? [J]. Perm J, 2012, 16(2): 70-72.

[2] Alexopoulos A, Vekiou A, Lycopoulou L, Tavena A, Lagona E, Kakourou T. Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04488.x. [Epub ahead of print].

[3] Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB Jr, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia[J]. Circulation, 2012, 125(20): 2447-2453.

[4] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, 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 Dis-

ease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association[J]. Circulation, 2004, 110(17): 2747-2771.

[5] McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, Eidem BW, Van Buren P, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? [J]. Am J Cardiol, 2001, 88(3): 328-330.

[6] Scott JS, Ettedgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease[J]. Pediatrics, 1999, 104(5): e57.

[7] Callinan LS, Tabnak F, Holman RC, Maddox RA, Kim JJ, Schonberger LB, et al. Kawasaki syndrome and factors associated with coronary artery abnormalities in california[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(9): 894-898.

[8] Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003[J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(3): 245-249.

[9] Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age[J]. J Pediatr, 1995, 126(4): 524-529.

[10] Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children[J]. Clin Pediatr (Phila), 2011, 50(10): 952-956.

[11] 高天霖. 姑表兄弟同患川崎病 2 例报道[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(4): 314-315.

[12] Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age[J]. Eur J Pediatr, 2009, 168(11): 1315-1321.

[13] Kim JJ, Hong YM, Yun SW, Han MK, Lee KY, Song MS, et al. Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease[J]. Pediatr Cardiol, 2012, 33(4): 513-520.

[14] Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome [J]. Lancet, 2004, 364(9433): 533-544.

[15] Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2002, 140(4): 450-455.

[16] Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan[J]. J Pediatr, 2004, 144(4): 496-499.

[17] Chiyonobu T, Yoshihara T, Mori K, Ishida H, Nishimura Y, Yamamoto Y, et al. Early intravenous gamma globulin retreatment for refractory Kawasaki disease[J]. Clin Pediatr (Phila), 2003, 42(3): 269-272.

[18] 张倩, 项如莲. 静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(4): 318-321.

[19] Son MB, Newburger JW. Management of Kawasaki disease: corticosteroids revisited[J]. Lancet, 2012, 379(9826): 1571-1572.

(本文编辑:邓芳明)