

中国儿童川崎病诊疗循证指南（2023 年）

陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院；国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院；上海交通大学医学院附属儿童医院；国家区域医疗中心/中国医科大学附属盛京医院；国家临床重点专科/上海市儿童医院重症医学科；中国医师协会儿科医师分会普儿科学组；中国妇幼保健研究会儿科能力建设专家委员会；国家卫生健康委员会热带病防治重点实验室；延安大学附属医院；《中国当代儿科杂志》编辑部

[摘要] 川崎病（Kawasaki disease, KD）是一种急性自限性血管炎性疾病，是引起 5 岁以下儿童后天获得性心脏病的最常见原因。国家卫生健康委员会发布的 2023 年儿科质控工作改进目标之一是降低 KD 患儿心脏事件的发生率及 KD 相关病死率。为规范我国 KD 的诊断、治疗和长期管理实践，有效预防、减少冠状动脉病变的发生及远期不良影响，指南工作组遵循世界卫生组织指南制订的原则和方法，参照现有国内外证据和经验形成了《中国儿童川崎病诊疗循证指南（2023 年）》。该指南针对 KD 的分类及定义、不同类型 KD 的诊断、KD 急性期治疗、超声心动图在 KD 并发症识别中的应用和 KD 合并巨噬细胞活化综合征的处理等临床问题，基于最佳证据和专家共识形成了 20 条推荐意见，以期为广大医护人员在儿童 KD 的诊断与治疗方面提供指导与决策依据。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1198-1210]

[关键词] 川崎病；临床实践指南；诊断；治疗；儿童

Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children in China (2023)

Center for Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease/Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital; National Children's Medical Center/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University; Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Regional Medical Center/Shengjing Hospital of China Medical University; National Clinical Key Specialty/Department of Intensive Care Medicine, Shanghai Children's Hospital; General Pediatric Group of Pediatrician Branch of Chinese Medical Doctor Association; Expert Committee of Advanced Training for Pediatrician, China Maternal and Children's Health Association; National Health Commission Key Laboratory for Tropical Disease Prevention and Control; Yan'an University Affiliated Hospital; Editorial Department of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (Jiao F-Y, Email: 3105089948@qq.com; Du Z-D, Email: duzhongdong@126.com)

Abstract: Kawasaki disease (KD) is an acute self-limiting vasculitis, and it is the most common cause of acquired heart disease in children under 5 years old. One of the improvement goals in pediatric quality control work for the year 2023, as announced by the National Health Commission, is to reduce the incidence of cardiac events and KD-related mortality in children with KD. In order to standardize the diagnosis, treatment, and long-term management practices of KD in China, and effectively prevent and reduce the incidence of coronary artery lesions and long-term adverse effects, the guideline working group followed the principles and methods outlined by the World Health Organization and referenced existing evidence and experiences to develop the "Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children in China (2023)". The guidelines address the clinical questions regarding the classification and definition of KD, diagnosis of different types of KD, treatment during the acute phase of KD, application of echocardiography in identifying complications of KD, and management of KD combined with

[收稿日期] 2023-09-11; **[接受日期]** 2023-10-09

[通信作者] 焦富勇, 男, 教授, 主任医师, 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, Email: 3105089948@qq.com; 杜忠东, 男, 教授, 主任医师, 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院, Email: duzhongdong@126.com。

macrophage activation syndrome. Based on the best evidence and expert consensus, 20 recommendations were formulated, aiming to provide guidance and decision-making basis for healthcare professionals in the diagnosis and treatment of KD in children. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1198-1210]

Key words: Kawasaki disease; Clinical practice guideline; Diagnosis, Treatment; Child

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 1967年由日本 Kawasaki^[1] 首次报道, 距今已有50余年时间, 但目前对于该病的认识尚未完全阐明, 尤其是其病因与远期预后^[2], 且在诊断和治疗方面还有待规范统一。近年来, 不完全性川崎病 (incomplete Kawasaki disease, IKD) 的发病率在我国^[3]、日本^[4]等国家逐年增高, 因此加强对KD/IKD的诊断和治疗十分重要。国家卫生健康委员会发布的2023年儿科专业质控工作改进目标之一是“降低川崎病患者心脏事件发生率及川崎病相关死亡率”^[5]。在该目标简述中提及, 目前国内各地KD诊疗水平参差不齐, 已成为儿科专业医疗质量改进的重要挑战。尽管近年来KD的临床研究水平有所提高, 但临床研究的数量仍然有限。2021—2022年我国相继形成了静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)^[6]、阿司匹林 (acetylsalicylic acid, ASA)^[7] 及糖皮质激素 (glucocorticosteroid, GC)^[8] 在儿童KD中应用的专家共识, 对KD的临床诊疗及管理起到了重要的指导作用。但在临床实践中对于KD的诊治仍然面临许多挑战, 目前国内在儿童KD诊断实践方面尚缺乏基于系统评价的证据和平衡不同干预措施利弊的相关推荐意见 (临床实践指南)。

因此, 为进一步规范和标准化我国儿童KD的诊断、治疗、长期管理和研究, 我们按照世界卫生组织指南制订的原则和方法, 组织多学科专家形成了《中国儿童川崎病诊疗循证指南 (2023年)》 (以下简称“本指南”)。本指南系统地收集、评价和综合现有的研究进展和相关研究数据, 参考国内外KD的诊疗指南, 并综合考虑一线医护人员意见以及国内医疗卫生资源等因素, 邀请国内专家充分讨论, 对儿童KD的定义和分类、不同类型KD的诊断方法、KD急性期治疗、超声心动图在KD并发症识别中的应用和KD合并巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS) 的处理等临床问题提出了推荐意见, 旨在为我国儿童KD的临床规范化管理提供指导, 有效预防KD后遗症, 降低KD心血管事件发生及死亡风险。

1 指南制订方法

本指南严格遵循世界卫生组织指南制订手册中标准指南制订的流程和方法^[9]进行制订, 并按照卫生保健实践指南的报告条目^[10]进行报告, 符合美国医学研究所关于临床实践指南的定义^[11]。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (<http://www.guidelines-registry.org/>) 注册, 注册号为: PREPARE-2023CN120。

本指南通过网络6轮征求全国20多位儿科相关专家建议, 并通过3次KD相关学术会议公开征集来自全国多个省、市、自治区临床医生的意见收集相关临床问题后, 在UpToDate、BMJ、Clinical Evidence、美国国立指南文库 (National Guideline Clearinghouse)、循证卫生保健图书馆 (Joanna Briggs Institute Library)、Cochrane Library、PubMed等英文数据库, 以及中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库等中文数据库进行系统检索。检索关键词为: 川崎病、皮肤黏膜淋巴结综合征、临床实践指南、专家共识、儿童等; 所有文献检索时间截至2023年7月15日。最终纳入83篇文献, 包括指南22篇, 专家共识/标准9篇, Meta分析/系统评价16篇, 随机对照试验11篇, 观察性研究25篇。

本指南专家组对所纳入文献进行整合与质量评价, 并采用证据推荐分级评估、制订与评价 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 方法对证据质量和推荐意见进行分级 (表1)^[12-18]; 依据专家临床经验对尚无直接证据支持的临床问题形成基于专家共识的推荐意见, 即良好实践主张 (good practice statement, GPS)^[19]。最后, 通过2轮专家函询和1次指南形成会议, 对推荐意见达成了共识。本指南全文已由外部同行专家进行评审, 并经指南指导委员会审定通过, 将按计划传播、实施和更新。

本指南供儿童专科医院、妇幼保健院或综合医院、基层医院的儿科医师、护理人员及从事相关临床、教学、科研和管理工作的专业人员使用; 本指南的目标人群是各级医院的0~18岁门诊及住院儿童。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级^[12-18]

类别	具体描述
证据质量分级	
高	非常有把握观察值接近真实值
中	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低	对观察值的把握有限：观察值与真实值有很大差别
极低	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

2 推荐意见及依据

2.1 KD 的分类及定义

推荐意见 1 根据临床症状和实验室检查将 KD 分为完全性 KD (complete Kawasaki disease, CKD) 和 IKD 两种类型 (GPS)。

推荐意见 2 CKD 的定义：发热，并具有下列 5 项主要临床特征中的至少 4 项，即 (1) 非渗出性双眼球结膜充血；(2) 口唇及口腔的变化，即口唇干红、皲裂、充血，杨梅舌，口咽部黏膜弥漫性充血；(3) 急性非化脓性颈部淋巴结肿大 (通常直径>1.5 cm)；(4) 多形性皮疹，包括单独出现的卡疤周围红肿；(5) 四肢末端变化，即急性期出现掌趾红斑、手足硬性水肿，恢复期指 (趾) 甲周围膜状脱皮，伴或不伴有冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) (高质量证据，强推荐)。

推荐意见 3 IKD 的定义：发热≥5 d 且缺乏足够数量的临床标准 (≤3 项)，在排除其他疾病的情况下，超声心动图提示 CAL，可定义为 IKD (高质量证据，弱推荐)。

目前，应用比较广泛的 KD 指南主要包括美国心脏协会制定的 KD 诊治科学报告^[20]及日本卫生部制定的 KD 诊治指南^[21]。各国对于 KD 的定义略有差异^[22-24]。国内学者对于 KD 的分类及定义亦较为模糊，尤其对于不典型 KD 名称较为混乱，比如有的称其为不典型 KD、IKD 和延迟诊断性 KD 等。2007 年中华医学会儿科学分会心血管学组和免疫学组发表的“川崎病专题讨论会纪要”^[25]对我国 KD 的分类及定义进行了初步规范，建议将 KD 分为典型和不典型两类，并且对于不典型 KD，与会

代表认为我国宜采用 IKD 这一统一名称。此后，虽然我国对于 KD 分类与定义的运用仍未得到完全统一，但依据临床症状进行分类是我国 KD 最常见的分类方式^[26]。为了规范我国儿科医护人员对于 KD 的诊断并选择适当的治疗方式，本指南综合了现有研究中对 KD 的概念描述，并通过专家讨论达成共识以明确定义。最终，本指南依据临床症状和实验室检查将 KD 分为 CKD 和 IKD。

2.2 KD 的诊断

推荐意见 1 CKD 的诊断^[27]：发热，并存在 CKD 定义中 5 项主要临床特征中的至少 4 项，即诊断为 CKD (高质量证据，强推荐)。

推荐意见 2 IKD 的诊断：发热持续 5 d 或以上或热程不定，并存在 5 项主要临床特征中的 2 项或 3 项，同时明确存在 CAL 的超声心动图改变，即 (1) 左或右冠状动脉 Z 值≥2.0 或 (2) 冠状动脉特征符合 CAL 相关标准 (<5 岁者内径>3 mm，≥5 岁者内径>4 mm 和/或相邻内径相比扩张≥1.5 倍或管腔明显不规则)，即诊断为 IKD (中等质量证据，强推荐)。

推荐意见 3 疑似 IKD 的评估：任何患有长期不明原因发热、少于 CKD 定义中 4 个主要临床特征，但具有相关的实验室或超声心动图改变的患儿，在排除其他疾病的情况下，都应考虑 IKD (高质量证据，弱推荐)。超声心动图异常包括：(1) 冠状动脉左前降支或右冠状动脉 Z 值≥2.5；(2) 冠状动脉瘤 (coronary artery aneurysm, CAA) 形成；(3) 有以下超声心动图表现≥3 项：①左心室功能下降；②二尖瓣反流；③心包积液；④任一冠状动脉 Z 值达 2.0~2.5。疑似 IKD 的评估流程见图 1。

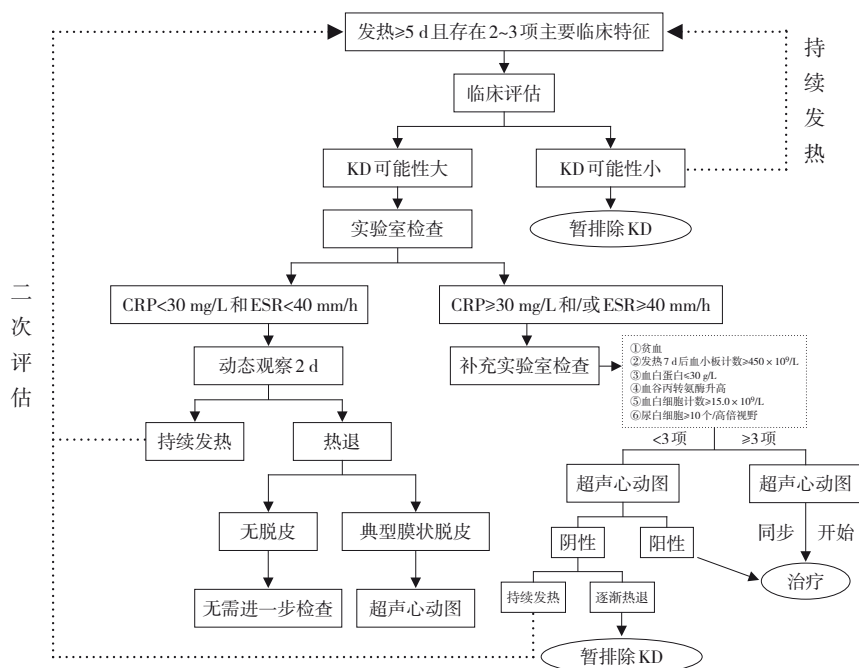


图1 疑似IKD的评估流程 [KD] 川崎病; [CRP] C反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率。

KD多发生于5岁以下儿童，是一种自限性血管炎症性疾病^[28]。目前，由于对KD各时期的临床特征^[29-30]、病理生理机制^[31-33]等的研究还不够充分，尚无法明确KD的病因^[34-37]，缺乏特异的诊断方法，因而主要依靠临床特征并结合全身多系统血管炎的表现及实验室和超声心动图等辅助检查进行临床诊断^[20-21, 28, 38-39]。同样，有经验的临床医生可能会在仅有发热3 d，因其他典型临床表现均已出现而做出诊断^[40]。但往往典型的临床特征并不是全部在同一个时间段出现，一般不可能在病程早期就确定诊断。同样，发热1~2周后出现症状的患儿，有些临床特征可能减弱，仔细询问病史，并检查先前的症状和体征，有助于明确诊断。

值得注意的是，诊断IKD不是简单地把KD的显性症状数量进行叠加，而是必须对每个症状的重要性和个体特征进行正确评估。例如，2.5岁以下婴幼儿应重点关注卡介苗接种部位有无发红和结痂，而4岁以上儿童则多以单侧颈淋巴结肿大特征性表现。同时，由于IKD在2岁以内婴幼儿中常见，在没有任何其他可能原因的情况下，6个月以下的婴儿若热程超过7 d，并有全身炎症反应，都应怀疑KD^[41]。

2.3 KD的急性期治疗

2.3.1 ASA治疗 **推荐意见1** 对于所有确诊KD的患儿，急性期强烈建议使用ASA。推荐剂量及疗程：推荐急性期使用ASA 30~50 mg/(kg·d)，分

2~3次口服，至热退48~72 h或发病14 d后改为3~5 mg/(kg·d)，顿服维持。持续口服6~8周，发生CAL的患儿则需口服至冠状动脉正常（高质量证据，强推荐）。

推荐意见2 未确诊KD和/或未使用IVIG之前的IKD患儿通常可以早期使用ASA 3~5 mg/(kg·d)，顿服。持续口服6~8周，发生CAL的患儿则需口服至冠状动脉正常（中等质量证据，弱推荐）。

ASA被认为是治疗KD的标准方法之一。ASA通过抑制组胺等炎性物质的释放来减轻炎症，并通过抗血小板作用预防血栓形成。然而，其最佳剂量仍在探讨中。既往高剂量ASA [80~100 mg/(kg·d)]在急性期被用于抗炎，但没有证据表明高剂量ASA [80~100 mg/(kg·d)]比低剂量ASA [30~50 mg/(kg·d)]对预防CAL的发生更有益^[42-43]。对于CAA较大的患儿的抗凝治疗，建议参考美国心脏协会指南^[20]。ASA治疗期间患儿可能会经历疾病复发或难以治愈的情况，多以再次发热和其他症状为临床表现。此外，发热持续时间是CAA的一个预测因素^[44]。

有关ASA使用剂量及疗程方面，目前国内外普遍认为在KD急性期，应给予ASA 30~50 mg/(kg·d)，分3次口服，直至热退48 h后将ASA减量至每天3~5 mg/kg^[7, 39, 45-46]。对于没有CAA的患儿，在KD发病后8周停用低剂量ASA^[7, 20, 39, 46]。在发生CAA的患儿中，低剂量ASA可继续使用，直到血管病变

消退；如果血管病变持续存在，则不能仅依靠心脏超声判断有无CAL，还需考虑血管内膜损伤的严重程度。对于KD高危患儿，且年龄小于12个月者，若发病时表现为C反应蛋白（C reaction protein, CRP）升高、转氨酶水平升高、低蛋白血症、严重贫血，可能出现早期CAA、MAS或川崎病休克综合征（Kawasaki disease shock syndrome, KDSS）。此类患儿很容易发展成IVIG无反应型KD，可能需使用第2剂IVIG治疗或应用GC，但容易导致继发性血小板增多症，因此需服用ASA至血小板正常，抑或在血小板显著升高时同时服用氯吡格雷，且需口服ASA至血小板降至正常。

CAA患儿需要长期使用ASA^[47]。对于CAA患儿，可考虑联合抗血小板药物，如氯吡格雷（儿童推荐剂量为：小于2岁者0.2 mg/kg，2岁及以上者1 mg/kg，每日1次，口服）。当服用ASA有出血倾向时可使用该药，其不良反应主要有：血小板减少性紫癜、皮疹、紫癜、瘙痒、胃肠道症状、肌肉痛、头疼等。此外，有严重冠状动脉梗阻性病变的患儿不宜使用双嘧达莫，其可导致冠状动脉“窃血”现象，即可使扩张的血管进一步扩张，患儿如出现头晕、头痛的表现，可酌情减量或停药，建议3~5 mg/(kg·d)，分3次口服。心绞痛患儿也可考虑使用钙通道阻滞剂、β受体阻滞剂和硝酸甘油。如果存在心绞痛，根据阻塞病变的严重程度、部位，可能需要冠状动脉旁路手术。

2.3.2 IVIG治疗 推荐意见1 KD确诊后，推荐尽早开始大剂量IVIG治疗。推荐剂量及疗程：单剂量IVIG（2 g/kg）通常在12~24 h内静脉滴注给药。推荐初始输注速率为0.01 mL/(kg·min) [5% IVIG 30 mg/(kg·h)] 维持15~30 min，然后增加至0.02 mL/(kg·min)，若耐受性良好，可调整至0.04 mL/(kg·min)，最后调整至最大速度0.08 mL/(kg·min)（高质量证据，强推荐）。

推荐意见2 发病超过10 d的患儿，排除其他原因引起的持续发热，并伴有红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）或CRP升高，或炎症指标升高合并CAL者，仍需给予IVIG治疗（中等质量证据，弱推荐）。

推荐意见3 对于无反应型KD（IVIG抵抗型KD），即IVIG初始治疗36 h至2周，仍有任何程度的持续性或者反复性发热，建议尽早再次应用IVIG，剂量仍为2 g/kg，12~24 h内单次静脉输注，也可以在IVIG使用基础上联合使用GC或英夫利昔

单抗治疗（中等质量证据，强推荐）。

KD急性期治疗的主要目标是抑制炎症反应、中和抗体和毒素以及最大限度地降低发生CAA的风险。IVIG和纠正低蛋白血症是目前降低KD患儿CAA风险的最有效的治疗方法。组织学研究表明，动脉炎通常在KD发病后8 d或9 d发生^[6]。因此，在KD诊断明确后应尽早开始IVIG治疗，以抑制动脉炎症，促进体温和炎症标志物恢复正常。

IKD患儿应在诊断明确后立即接受IVIG治疗^[48]。尽管晚期IVIG预防CAL的效果较差^[49]，但是当患儿在发热10 d后依然出现CRP、ESR升高时，仍有必要给予IVIG治疗。美国心脏协会指南指出，符合IKD诊断标准的患儿若不及时治疗，冠状动脉扩张的风险会随着时间的推移而增加^[20]。此外，对于CKD或IKD患儿，在发病第10天内热退并不意味着要中止治疗，对于急性期炎症指标升高的患儿，其发生不良后果的风险较高，故建议继续进行口服ASA药物治疗而不是追加IVIG^[44]。

目前IVIG是公认的KD的一线治疗方法^[50]，在大约80%的病例中，在开始IVIG治疗的48 h内体温降至≤37.5℃；在40%的IVIG耐药患儿中，增加1 g/kg的IVIG可将体温降至≤37.5℃；开始IVIG治疗48 h后仍持续发热被视为IVIG耐药的证据。有研究显示15%~20%的KD患儿在2 g/kg IVIG后出现持续或复发性发热^[51]。对于这类患儿的最佳二线治疗方法存在较大的争议。此外，最新的研究表明英夫利昔单抗和环孢素在治疗难治性KD方面具有一些潜在的益处^[45]。日本第21次全国KD调查报告称，在3 231例IVIG无反应型KD患儿中，绝大多数（91.5%）接受了第2剂IVIG治疗，29.0%的患儿给予GC和IVIG治疗，4.3%的患儿给予英夫利昔单抗治疗，3.7%的患儿给予免疫抑制剂治疗^[52]。Burns等^[53] 2005年的一项研究显示，IVIG无反应型KD患儿给予英夫利昔单抗治疗后可明显改善症状，且无相关不良事件发生；单独IVIG再治疗对大约一半的患儿有效。IVIG耐药患儿使用英夫利昔单抗治疗的疗效可能要优于GC和第2剂IVIG治疗，但这3种治疗方法在预防CAA方面无显著差异^[54-55]。

2.3.3 GC治疗 推荐意见1 对于预警评分显示为IVIG无反应型KD或炎症指标持续升高的合并CAA或外周血管瘤的KD患儿，推荐GC为一线治疗。推荐剂量及疗程：泼尼松 [1~2 mg/(kg·d)，晨顿服，总剂量<60 mg/d] 或甲泼尼龙 [1~2 mg/(kg·d)，静脉滴

注, 每日1~2次], 待体温和CRP正常后, 转为口服泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服] 并开始减量, 在15 d内逐步减停 [1~2 mg/(kg·d), 5 d; 0.5~1 mg/(kg·d), 5 d; 0.25~0.5 mg/(kg·d), 5 d] (高质量证据, 强推荐)。

推荐意见2 可选用第2剂IVIG或IVIG联合泼尼松(或甲泼尼龙)为IVIG无反应型KD的二线治疗。推荐剂量及疗程: 泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服, 总剂量<60 mg/d] 或甲泼尼龙 [1~2 mg/(kg·d), 静脉滴注, 每日1~2次], 待体温和CRP正常后, 转为口服泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服] 并开始减量, 在15 d内逐步减停 [1~2 mg/(kg·d), 5 d; 0.5~1 mg/(kg·d), 5 d; 0.25~0.5 mg/(kg·d), 5 d] (高质量证据, 强推荐)。

推荐意见3 推荐GC为KDSS的一线治疗药物。推荐剂量及疗程: 甲泼尼龙10~30 mg/(kg·d), 使用1~3 d, 每次静脉输注时间为2~3 h, 建议使用肝素抗凝 [甲泼尼龙治疗开始前2 h同时使用肝素10 U/(kg·d)], 持续输注24 h, 或使用低分子肝素钙抗凝, 并行凝血、超声心动图和血压监测 (中等质量证据, 强推荐)。

推荐意见4 推荐GC为KD合并MAS的一线治疗药物。推荐剂量及疗程: 甲泼尼龙10~30 mg/(kg·d), 连续应用3 d, 每次静脉输注时间为2~3 h。序贯泼尼松口服 [1~2 mg/(kg·d)], 直至病情缓解后逐渐减量停药 (中等质量证据, 强推荐)。

推荐意见5 不推荐单用甲泼尼龙或泼尼松作为KD的常规一线治疗 (高质量证据, 强推荐)。

近期一项主要以日本人群为对象的研究表明, IVIG联合GC作为主要治疗可以降低CAA的风险^[56]。此外, 也有研究显示, 联合GC可以延缓患儿CAA的进展^[57-58]。因此, GC联合IVIG是CAA高风险患儿的一种治疗选择。对此, 本指南专家组将KD高危特征定义为首次超声心动图时左前降支或右冠状动脉的Z值 ≥ 2.5 且年龄<6个月。这个定义使用的Z值为2.5而不是2.0, 因为Z值为2.5被定义为真正的动脉瘤。对于有KD高危特征的患儿, 常用GC为泼尼松, 从2 mg/(kg·d)开始 (最大60 mg/d), 在15 d内逐渐减停。对于没有KD高危特征的患儿, 一般不建议使用GC。

有研究表明, 对于初次使用IVIG治疗后出现急性KD和持续发热的患儿, 建议在使用GC的基础上再使用第2个IVIG疗程^[58-60]。对于在IVIG初始疗程后持续发热的KD患儿, 重复IVIG治疗组和

IVIG与单剂量GC冲击疗法组 (即30 mg/kg, 最大1 g) 之间, 冠状动脉结局没有差异^[60]。虽然目前的证据没有明确表明第2疗程的IVIG优于GC, 但推荐在第1疗程的IVIG治疗36 h后持续发热的患儿进行第2疗程的IVIG。然而, 建议将GC作为一种合理的替代方案 [例如, 泼尼松从2 mg/(kg·d)开始, 在15 d内逐渐减量或甲泼尼龙单次剂量为20~30 mg/kg]。反复IVIG以及联合GC治疗可明显增加CAA内血栓形成的风险^[61-62], 而对于具有IVIG溶血性贫血危险因素的患儿, 如非O型血, 在病情极其严重时应考虑替代治疗, 如GC或非GC免疫调节联合治疗 (即多种抗细胞因子药物)^[63-64]。早期使用IVIG联合GC在是否增加CAL的风险方面还有争议^[65], 需严格掌握适应证。

目前尚缺乏GC与非GC免疫抑制剂之间的直接比较研究, 没有临床证据表明GC或非GC免疫调节剂的差异。因此, 国外有专家认为可根据具体的临床情况使用, 例如出现迅速扩张的动脉瘤或紧急危及生命的严重的情况时, 可考虑使用GC与非GC免疫抑制剂联合治疗^[57]。

2.4 超声心动图在KD并发症识别中的应用

推荐意见1 超声心动图是识别KD急性期至发病后6周之间CAA的非创伤性的检查方法 (高质量证据, 强推荐)。

KD以心血管损伤为主, 特别是并发CAL, 包括冠状动脉扩张、CAA、冠状动脉血栓、冠状动脉狭窄, 严重者可导致死亡^[65]。最常见的并发症为CAA, 不同的血管重构现象会影响其结果^[57]。冠状动脉扩张分为轻度扩张 (直径<5 mm)、中度扩张 (直径5~7 mm) 以及巨大CAA (直径 ≥ 8 mm)^[20]。Z值的概念用于比较经体表面积校正的冠状动脉测量值与整体均值的标准误差。这适用于右冠状动脉、左前降支动脉、左冠状动脉、主动脉以及其他血管, 如主动脉环和升主动脉。准确测量体重, 特别是身高, 对于精确计算体表面积非常重要。基于左右冠状动脉生理结构的差异, 故任何一个冠状动脉分支Z值 ≥ 2.0 或左前降支、右冠状动脉Z值2.0~2.5认定为扩张, 尤其对于左冠状动脉主干没有局限性扩张的患儿^[20]。

CAA主要发生在近端节段和分支水平, 但少数也可发生于远端。冠状动脉正常或发病后6周出现轻度扩张的KD患儿总体预后良好^[41]。相反, 持续性动脉瘤患儿有形成同一动脉狭窄和/或血栓的风险。直径 ≥ 8 mm的巨大CAA多数不会恢复到正

常形态,但部分Z值>10而内径实测值<8 mm的患儿有可能恢复,不过受影响血管的修复是通过壁重塑而不是完全的“整体恢复”,且伴有进行性内膜增生和纤维化,有导致冠状动脉狭窄、血栓形成、心肌缺血的危险,有时甚至猝死。在已有动脉瘤的患儿中,发病2年后很少会出现新的动脉瘤,如果出现则一般代表狭窄后扩张。极少数情况下,动脉瘤可发生在腋窝动脉或腹腔动脉。多项对北美KD患儿的研究发现,以下临床特征可作为发病后2~8周CAA发展的预测因素:左前降支或右冠状动脉Z值 ≥ 2.0 、年龄<6个月、亚洲种族、CRP ≥ 13 mg/dL^[66-68]。在巨大动脉瘤(Z值>10)或多发动脉瘤患儿中,晚期动脉瘤复发的可能性较小,而大动脉瘤的发病率最高^[69-70]。在急性KD患儿中,心肌炎、心包炎、心包积液合并心包炎、瓣膜功能不全、罕见的心律失常等心血管并发症的发生率较低。若出现这些心血管并发症表现及心功能障碍或心力衰竭时,需及时进行治疗^[68, 71]。

推荐意见2 对于原因不明的MAS患儿,强烈建议进行冠状动脉超声心动图检查(高质量证据,强推荐)。

KD是临床血管炎症性疾病,容易发生MAS。对于不明原因的MAS患儿,应考虑KD可能是潜在的病因。冠状动脉超声心动图检查是一种非创伤性的潜在危害最小的检查方法,可用于鉴别KD是否为MAS的潜在病因,并有助于KD的及时诊断和治疗。

推荐意见3 建议对怀疑KDSS患儿予以冠状动脉超声心动图检查,以评估KD是否是休克的潜在病因(高质量证据,强推荐)。

KDSS是KD的一种特殊的表现,以收缩期低血压或灌注不良的临床体征为特征,具体标准为出现收缩压持续低于同年龄正常儿童平均收缩压的20%,或具有末梢循环灌注障碍的表现。与CKD相比,KDSS患儿CRP往往更高,低血红蛋白、低钠血症、低蛋白血症和凝血功能障碍发生率也更高;心肌肌钙蛋白、细胞因子(白细胞介素-6、白细胞介素-10、 γ -干扰素)亦可升高^[72-73]。KDSS与儿童多系统炎症综合征和中毒性休克综合征有显著重叠,贫血、血小板增多和心脏异常对KD也有很好的提示作用^[74]。

KDSS发病年龄无明显差异,可发生在任何年龄段,婴儿(特别是6月龄以下)和10岁以上儿童更易出现,整体平均发病年龄较KD大,且更容

易出现在IKD患儿^[75]。其症状与MAS相似,但发病率更高。Kanegaye等^[76]发现,KDSS与炎症标志物严重增加、血小板消耗和CAA风险增加、二尖瓣反流和心肌功能障碍等有关。KDSS的诊断并不困难,血压监测很容易发现。一旦确诊,应尽早抗炎及维持血流动力学稳定。此外,KDSS患儿可能对IVIG治疗有耐药性,大多需要第2剂IVIG或联合大剂量甲泼尼龙冲击治疗。有研究强烈建议KDSS合并MAS者需在发病5~7 d内进行冠状动脉超声心动图检查^[77-78]。不明原因的休克可能与KDSS有关。特别是在有长期发热的患儿中,超声心动图检查可用于评估心功能,且有助于确定休克的潜在病因。

2.5 KD合并MAS的处理

推荐意见1 对于急性KD合并疑似MAS的患儿,强烈建议对KD进行IVIG治疗,并使用其他药物治疗MAS(中等质量证据,强推荐)。

MAS是一种继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是KD的一种潜在的未被认识的并发症^[79-80]。系统性幼年特发性关节炎、KD和结缔组织病均为多系统损害的发热性疾病,KD合并MAS的临床表现往往与原发病活动难以区分^[69]。因为MAS缺乏单一的特征性的临床表现和实验室特征,且MAS和KD的临床表现和实验室检查结果存在部分重叠,因此,MAS的早期识别通常具有挑战性^[81]。目前尚缺乏KD合并MAS的诊断标准。在KD中发生MAS的高危因素为持续发热、肝功能受损、低纤维蛋白原血症、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症、全血细胞减少和频繁的噬血现象(可在骨髓检查中观察到)。有研究发现持续发热、脾大、铁蛋白水平升高和血小板减少的KD患者可能存在MAS^[69]。KD或MAS治疗不当均可导致严重后果,如巨大CAA或冠状动脉狭窄,或在KD中因心肌梗死或冠状动脉破裂导致死亡,抑或在MAS中因多器官功能障碍导致死亡^[82]。

对于没有HLH遗传易感的患儿来说,原发性HLH定向治疗具有更大的相关毒性,可能不适合用于KD合并MAS的治疗^[83]。对于激素治疗无效患儿联合使用环孢素及依托泊苷可提高缓解率,大剂量GC冲击在风湿病相关MAS治疗中似乎并不优于非冲击激素治疗,生物制剂在MAS发生及治疗中的作用尚有待进一步大样本临床研究证实^[84]。

3 小结

本指南是我国第一部儿童 KD 诊断、治疗指南。本指南与国内外现有的 KD 指南/共识相比，其特色为：(1) 明确了 KD 的分类及定义，并通过明确 KD 的诊断流程，帮助医护人员准确辨别 KD 类型，进而选择正确的治疗方法；(2) 对 Z 值在 KD 患儿 CAL 中的检测应用作了简要阐述；(3) 对 ASA 等抗血小板聚集药物在 IVIG 无反应时剂量调整做了简要阐述；(4) 对超声心动图在 KD 并发症识别中的应用及合并 MAS 的治疗做了阐述；(5) 对 IVIG 无反应型 KD 的治疗进行了阐述。本指南推荐意见汇总见表 2。

通过对 KD 诊疗相关证据的整理，本指南工作组提出今后需进一步开展研究的方向：对 IKD 的诊断流程予以进一步规范，并验证其用于不同临床情景时的可靠性和稳定性；明确 KD 的发病机制及不同时期的临床表现及实验室检查特征，探索实用性强、准确度高的客观量化评估方法；探讨遗传及环境因素对 KD 相关结局的影响，并明确最佳的有益环境；建立 KD 前瞻性队列，评价 GC、ASA

及 IVIG 等治疗方法的远期风险效益；探索促进指南推荐意见落地的科学实施策略，从而使更多患儿和家庭获益。

本指南工作组遵循国际循证指南制订标准，针对国内外 KD 患儿最迫切需要解决的问题，基于国内外证据，并充分考虑我国国情及一线医护人员的意见、可利用的卫生资源和相关成本后形成的推荐意见，可为规范和标准化我国 KD 的诊断治疗和管理，有效预防 CAL 的发生提供切实可行的解决方案。然而，本指南仍存在一定的局限性：(1) 本指南中仅指出了 KD 的诊断及治疗的问题，未解决 KD 并发症的手术处理的相关问题。本指南工作组考虑在指南更新时对此部分内容进行补充。(2) 本指南纳入国内的研究证据有限，且证据质量等级虽然整体较高，但考虑到国内外研究人群的不同，加之国内外研究方法和标准可能存在差异，进而导致对研究结果的解释和比较可能存在偏倚。因此，相关专业的临床医师和护理人员应结合所在医院的卫生资源和患儿、家属因素审慎使用各条推荐意见。

表 2 推荐意见汇总

临床问题	推荐意见	推荐强度与证据等级
1.KD 的分类及定义	- 根据临床症状和实验室检查将 KD 分为 CKD 和 IKD 两种类型。 - CKD 的定义：发热，并具有下列 5 项主要临床特征中的至少 4 项，即 (1) 非渗出性双眼球结膜充血；(2) 口唇及口腔的变化，即口唇干红、皲裂、充血，杨梅舌，口咽部黏膜弥漫性充血；(3) 急性非化脓性颈部淋巴结肿大 (通常直径 >1.5 cm)；(4) 多形性皮疹，包括单独出现的卡疤周围红肿；(5) 四肢末端变化，即急性期出现掌跖红斑、手足硬性水肿，恢复期指 (趾) 甲周围膜状脱皮，伴或不伴有 CAL。 - IKD 的定义：发热 ≥5 d 且缺乏足够数量的临床标准 (≤3 项)，在排除其他疾病的情况下，超声心动图提示 CAL，可定义为 IKD。	良好实践主张 高质量证据，强推荐 高质量证据，弱推荐
2.KD 的诊断	- CKD 的诊断：发热，并存在 CKD 定义中 5 项主要临床特征中的至少 4 项，即诊断为 CKD。 - IKD 的诊断：发热持续 5 d 或以上或热程不定，并存在 5 项主要临床特征中的 2 项或 3 项，同时明确存在 CAL 的超声心动图改变，即 (1) 左或右冠状动脉 Z 值 ≥2.0 或 (2) 冠状动脉特征符合 CAL 相关标准 (<5 岁者内径 >3 mm，≥5 岁者内径 >4 mm 和/或相邻内径相比扩张 ≥1.5 倍或管腔明显不规则)，即诊断为 IKD。 - 疑似 IKD 的评估：任何患有长期不明原因发热、少于 CKD 定义中 4 个主要临床特征，但具有相关的实验室或超声心动图改变的患儿，在排除其他疾病的情况下，都应考虑 IKD。	高质量证据，强推荐 中等质量证据，强推荐 高质量证据，弱推荐
3.KD 急性期的 (1) ASA 治疗	- 对于所有确诊 KD 的患儿，急性期强烈建议使用 ASA。推荐剂量及疗程：推荐急性期使用 ASA 30~50 mg/(kg·d)，分 2~3 次口服，至热退 48~72 h 或发病 14 d 后改为 3~5 mg/(kg·d)，顿服维持。持续口服 6~8 周，发生 CAL 的患儿则需口服至冠状动脉正常。 - 未确诊 KD 和/或未使用 IVIG 之前的 IKD 患儿通常可以早期使用 ASA 3~5 mg/(kg·d)，顿服。持续口服 6~8 周，发生 CAL 的患儿则需口服至冠状动脉正常。	高质量证据，强推荐 中等质量证据，弱推荐

表 2 (续)

临床问题	推荐意见	推荐强度与证据等级
(2) IVIG 治疗		
	· KD 确诊后, 推荐尽早开始大剂量 IVIG 治疗。推荐剂量及疗程: 单剂量 IVIG (2 g/kg) 通常在 12~24 h 内静脉滴注给药。推荐初始输注速率为 0.01 mL/(kg·min) [5% IVIG 30 mg/(kg·h)] 维持 15~30 min, 然后增加至 0.02 mL/(kg·min), 若耐受性良好, 可调整至 0.04 mL/(kg·min), 最后调整至最大速度 0.08 mL/(kg·min)。	高质量证据, 强推荐
	· 发病超过 10 d 的患儿, 排除其他原因引起的持续发热, 并伴有 ESR 或 CRP 升高, 或炎症指标升高合并 CAL 者, 仍需给予 IVIG 治疗。	中等质量证据, 弱推荐
	· 对于无反应型 KD (IVIG 抵抗型 KD), 即 IVIG 初始治疗 36 h 至 2 周, 仍有任何程度的持续性或者反复性发热, 建议尽早再次应用 IVIG, 剂量仍为 2 g/kg, 12~24 h 内单次静脉输注, 也可以在 IVIG 使用基础上联合使用 GC 或英夫利昔单抗治疗。	中等质量证据, 强推荐
(3) GC 治疗		
	· 对于预警评分显示为 IVIG 无反应型 KD 或炎症指标持续升高的合并 CAA 或外周血管瘤的 KD 患儿, 推荐 GC 为一线治疗。推荐剂量及疗程: 泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服, 总剂量<60 mg/d] 或甲泼尼龙 [1~2 mg/(kg·d), 静脉滴注, 每日 1~2 次], 待体温和 CRP 正常后, 转为口服泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服] 并开始减量, 在 15 d 内逐步减停 [1~2 mg/(kg·d), 5 d; 0.5~1 mg/(kg·d), 5 d; 0.25~0.5 mg/(kg·d), 5 d]。	高质量证据, 强推荐
	· 可选用第 2 剂 IVIG 或 IVIG 联合泼尼松 (或甲泼尼龙) 为 IVIG 无反应型 KD 的二线治疗。推荐剂量及疗程: 泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服, 总剂量<60 mg/d] 或甲泼尼龙 [1~2 mg/(kg·d), 静脉滴注, 每日 1~2 次], 待体温和 CRP 正常后, 转为口服泼尼松 [1~2 mg/(kg·d), 晨顿服] 并开始减量, 在 15 d 内逐步减停 [1~2 mg/(kg·d), 5 d; 0.5~1 mg/(kg·d), 5 d; 0.25~0.5 mg/(kg·d), 5 d]。	高质量证据, 强推荐
	· 推荐 GC 为 KDSS 的一线治疗药物。推荐剂量及疗程: 甲泼尼龙 10~30 mg/(kg·d), 使用 1~3 d, 每次静脉输注时间为 2~3 h, 建议使用肝素抗凝 [甲泼尼龙治疗开始前 2 h 同时使用肝素 10 U/(kg·d)], 持续输注 24 h, 或使用低分子肝素钙抗凝, 并行凝血、超声心动图和血压监测。	中等质量证据, 强推荐
	· 推荐 GC 为 KD 合并 MAS 的一线治疗药物。推荐剂量及疗程: 甲泼尼龙 10~30 mg/(kg·d), 连续应用 3 d, 每次静脉输注时间为 2~3 h。序贯泼尼松口服 [1~2 mg/(kg·d)], 直至病情缓解后逐渐减量停药。	中等质量证据, 强推荐
	· 不推荐单用甲泼尼龙或泼尼松作为 KD 的常规一线治疗。	高质量证据, 强推荐
4. 超声心动图在 KD 并发症识别中的应用	· 超声心动图是识别 KD 急性期至发病后 6 周之间 CAA 的非创伤性的检查方法。	高质量证据, 强推荐
	· 对于原因不明的 MAS 患儿, 强烈建议进行冠状动脉超声心动图检查。	高质量证据, 强推荐
	· 建议对怀疑 KDSS 患儿予以冠状动脉超声心动图检查, 以评估 KD 是否是休克的潜在病因。	高质量证据, 强推荐
5. KD 合并 MAS 的处理	· 对于急性 KD 合并疑似 MAS 的患儿, 强烈建议对 KD 进行 IVIG 治疗, 并使用其他药物治疗 MAS。	中等质量证据, 强推荐

注: [KD] 川崎病; [CKD] 完全性川崎病; [IKD] 不完全性川崎病; [CAA] 冠状动脉瘤; [ASA] 阿司匹林; [CAL] 冠状动脉病变; [IVIG] 静脉输注免疫球蛋白; [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率; [GC] 糖皮质激素; [KDSS] 川崎病休克综合征; [MAS] 巨噬细胞活化综合征。

执笔人: 黄玉娟 (上海交通大学医学院附属儿童医院急诊科)、李夙凌 (延安大学附属医院儿科)、田园 (上海交通大学医学院附属儿童医院健康管理科)、杨晓东 (上海交通大学医学院附属儿童医院心内科)、王虹 (国家区域医疗中心/中国医科大学附属盛京医院小儿心脏病学科)

指导委员会 (按专家姓名汉语拼音排序): 董湘玉 (兰州大学第二医院)、杜忠东 (首都医科大学附属北京儿童医院)、郭和昌 (台湾高雄长庚医院)、焦富勇 (陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院)、吕铁伟 (重庆医科大学附属儿童医院)、孙景辉 (吉林大学第一医院)、谢凯生

(台中中国医药大学附设儿童医院)、杨晓东 (上海交通大学医学院附属儿童医院)

指南专家组 (按专家姓名汉语拼音排序): 丁艳 (武汉儿童医院)、冯建英 (陕西省川崎病诊疗中心)、高春燕 (延安大学附属医院)、高颖 (陕西省川崎病诊疗中心)、姜毅 (武汉大学人民医院)、李宇宁 (兰州大学第一医院)、刘喜 (深圳宝安妇幼保健院)、刘玉 (新疆医科大学第一附属医院)、马金海 (宁夏医科大学总医院)、米热古丽 (新疆医科大学第一附属医院)、王娟莉 (西安交通大学附属儿童医院)、王献民 (四川省妇幼保健院/四川省妇女儿童医院)、向伟 (海南省妇女儿童

童医学中心)、谢利剑(复旦大学附属金山医院)、严媚(新疆医科大学第一附属医院)、杨芳(福建医科大学省立临床医学院)、杨世伟(南京医科大学附属儿童医院)、杨运刚(厦门大学附属医院)、翟晓文(复旦大学附属儿科医院)、张景丽(河北省儿童医院)、张维华(陕西省咸阳市儿童医院)、张小用(西安医学院第一附属医院)、钟红平(延安大学附属医院)、周海银(湖南省儿童医院)

外审专家组(按专家姓名汉语拼音排序):成怡冰(河南省儿童医院/郑州大学附属儿童医院)、洪海筏(上海市儿童医院)、沈捷(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、孙新(空军军医大学西京医院)、许煜(解放军总医院第七医学中心)

证据评价组(按专家姓名汉语拼音排序):成钧(西北妇女儿童医院)、崔巍(延安医学院第二附属医院)、段君凯(江西省儿童医院)、刘世平(延安大学附属医院)、彭茜(四川省人民医院)、史先鹏(陕西省人民医院)、宋桂华(河南中医药大学第一附属医院)、王芳洁(郑州大学附属儿童医院)、王菊艳(陕西省川崎病诊疗中心)、卫丽(陕西省川崎病诊疗中心)、行海舰(西安交通大学附属儿童医院)、徐翠香(陕西省感染与免疫疾病重点实验室)、严晓华(陕西省川崎病诊疗中心)、杨丽(深圳市宝安区妇幼保健院)、张金(陕西省人民医院)、邹琳(上海市儿童医院)

方法学组(按专家姓名汉语拼音排序):李辰(西安交通大学智能网络教育部重点实验室)、李慧荣(陕西省榆林市儿童医院)、蔺倩(西安交通大学医学部)、刘永林(西北大学附属神木医院)、穆志龙(陕西省川崎病诊疗中心)、潘炎(湖北荆州市第一人民医院)、钱新宏(空军军医大学西京医院)、沈西伟(江苏省阜宁县人民医院)、吴浩峰(福建医科大学附属龙岩第一医院)、张雪梅(陕西省人民医院)、赵建美(南通大学附属医院)、周彬(厦门大学附属中山医院/厦门市妇幼保健院)

秘书组(按专家姓名汉语拼音排序):李凤凌(延安大学附属医院)、穆志龙(陕西省川崎病诊疗中心)、田园(上海交通大学医学院附属儿童医院)、许浩田(陕西省合阳县医院)

利益冲突声明:工作组所有成员均填写了利益冲突声明表,经评价无成员存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children[J]. Arerugi, 1967, 16(3): 178-222. PMID: 6062087.
- [2] 张清友, 杜军保. 川崎病诊断中的若干问题[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(13): 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200706-01134.
- [3] 张新艳, 杨婷婷, 何婷, 等. 2012至2016年单中心川崎病流行病学及临床特征研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(6): 427-433. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.06.006.
- [4] Nomura Y, Yashiro M, Masuda K, et al. Treatment change and coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2020, 62(7): 779-784. PMID: 32219919. DOI: 10.1111/ped.14242.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 国家卫生健康委办公厅关于印发2023年国家医疗质量安全改进目标的通知: 国卫办医政函〔2023〕45号[EB/OL]. (2023-02-28)[2023-07-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7657/202302/a61fc382f3b64c7e99dafbf8cf4da8a1.shtml>.
- [6] 陕西省川崎病诊疗中心, 陕西省儿童内科疾病临床医学研究中心, 陕西省人民医院儿童病院, 等. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(9): 867-876. PMID: 34535199. PMCID: PMC8480171. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2107110.
- [7] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, 上海交通大学附属儿童医院, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 阿司匹林在川崎病治疗中的儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(6): 597-603. PMID: 35652428. PMCID: PMC9250407. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2203190.
- [8] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, 首都医科大学附属北京儿童医院, 上海儿童医学中心, 等. 糖皮质激素在川崎病治疗中的儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(3): 225-231. PMID: 35351250. PMCID: PMC8974659. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2112033.
- [9] Norris SL, Aung MT, Chartres N, et al. Evidence-to-decision frameworks: a review and analysis to inform decision-making for environmental health interventions[J]. Environ Health, 2021, 20(1): 124. PMID: 34876125. PMCID: PMC8653547. DOI: 10.1186/s12940-021-00794-z.
- [10] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. PMID: 27893062. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [11] Institute of Medicine (U. S.). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust[M]. Washington, DC, USA: National Academies Press, 2011.
- [12] 王云云, 邓通, 黄桥, 等. 临床实践指南制订方法: GRADE在诊断试验系统评价中的应用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 275-279. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.03.03.
- [13] 邓通, 汪洋, 王云云, 等. 临床实践指南制订方法: GRADE在观察性系统评价中的应用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.02.01.
- [14] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, et al. Using qualitative

- evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual) [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(10): e1001895. PMID: 26506244. PMCID: PMC4624425. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001895.
- [15] 拜争刚, 刘少堃, 黄崇斐, 等. 定性系统评价证据分级工具: CERQual 简介 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(12): 1465-1470. DOI: 10.7507/1672-2531.20150238.
- [16] Le CY, Truong LK, Holt CJ, et al. Searching for the holy grail: a systematic review of health-related quality of life measures for active youth[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2021, 51(10): 478-491. PMID: 34592831. DOI: 10.2519/jospt.2021.10412.
- [17] 黄笛, 黄瑞秀, 郭晨煜, 等. 临床实践指南制定方法: 证据分级与推荐强度 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7): 769-776. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.01.
- [18] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE 指南: III. 证据质量分级 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.04.017.
- [19] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE working group[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 80: 3-7. PMID: 27452192. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease[J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 16. PMID: 33494789. PMCID: PMC7830049. DOI: 10.1186/s13052-021-00962-4.
- [23] de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease: the SHARE initiative[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(4): 672-682. PMID: 30535127. DOI: 10.1093/rheumatology/key344.
- [24] Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of Kawasaki disease[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(4): 586-596. PMID: 35257501. DOI: 10.1002/art.42041.
- [25] 《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. PMID: 18282413. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2007.11.007.
- [26] 焦富勇, 穆志龙, 杜忠东, 等. 儿童不完全性川崎病的诊治 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(3): 238-243. PMID: 36946156. PMCID: PMC10032064. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2209127.
- [27] Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, et al. Kawasaki disease and immunisation: standardised case definition & guidelines for data collection, analysis[J]. *Vaccine*, 2016, 34(51): 6582-6596. PMID: 27863715. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.09.025.
- [28] Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. *Circ J*, 2020, 84(8): 1348-1407. PMID: 32641591. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-1094.
- [29] Ha KS, Jang G, Lee J, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(3): 343-349. PMID: 23229186. DOI: 10.1007/s00431-012-1891-5.
- [30] Maddox RA, Holman RC, Uehara R, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(6): 1116-1120. PMID: 26096590. PMCID: PMC4676732. DOI: 10.1111/ped.12733.
- [31] Alphonse MP, Duong TT, Shumitsu C, et al. Inositol-triphosphate 3-Kinase C mediates inflammasome activation and treatment response in Kawasaki disease[J]. *J Immunol*, 2016, 197(9): 3481-3489. PMID: 27694492. DOI: 10.4049/jimmunol.1600388.
- [32] Anzai F, Watanabe S, Kimura H, et al. Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 185-196. PMID: 31836541. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.11.158.
- [33] Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, et al. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease[J]. *Autoimmunity*, 2010, 43(4): 317-324. PMID: 20166878. PMCID: PMC2871072. DOI: 10.3109/08916930903405891.
- [34] 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.
- [35] Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(3): 247-258. PMID: 27590181. PMCID: PMC5542821. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232165.
- [36] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75. PMID: 32924089. PMCID: PMC7487199. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4.
- [37] Farias JS, Villarreal EG, Savorgnan F, et al. The use of neutrophil-lymphocyte ratio for the prediction of refractory disease and coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease[J]. *Cardiol Young*, 2023, 33(8): 1409-1417. PMID: 37012661. DOI: 10.1017/S1047951123000653.
- [38] 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.
- [39] Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(2): 135-158. PMID: 24730626. DOI: 10.1111/ped.12317.
- [40] Jiao W, Wei L, Jiao F, et al. Very early onset of coronary artery aneurysm in a 3-month infant with Kawasaki disease: a case

- report and literature review[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 60. PMID: 37270515. PMCID: PMC10239295. DOI: 10.1186/s13052-023-01478-9.
- [41] 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): 1708-1733. PMID: 15574639. DOI: 10.1542/peds.2004-2182.
- [42] Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, et al. Medium- or higher-dose acetylsalicylic acid for acute Kawasaki disease and patient outcomes[J]. *J Pediatr*, 2017, 184: 125-129. e1. PMID: 28043685. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.12.019.
- [43] 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.
- [44] Hu YC, Liu HM, Lin MT, et al. Outcomes of Kawasaki disease children with spontaneous defervescence within 10 days[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 158. PMID: 31069204. PMCID: PMC6491630. DOI: 10.3389/fped.2019.00158.
- [45] Hospach T, Neudorf U, Lilienthal E, et al. Updated recommendations for action according to the S2k guidelines on Kawasaki syndrome[J]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2022, 170(12): 1122-1124. PMID: 35502222. PMCID: PMC9047471. DOI: 10.1007/s00112-022-01490-z.
- [46] Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I: definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 102. PMID: 30157897. PMCID: PMC6116535. DOI: 10.1186/s13052-018-0536-3.
- [47] Ito Y, Matsui T, Abe K, Honda T, et al. Aspirin dose and treatment outcomes in Kawasaki disease: a historical control study in Japan[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 249. PMID: 32478021. PMCID: PMC7241278. DOI: 10.3389/fped.2020.00249.
- [48] Nadig PL, Joshi V, Paliana RK, et al. Intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease-evolution and pathogenic mechanisms[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(14): 2338. PMID: 37510082. PMCID: PMC10378342. DOI: 10.3390/diagnostics13142338.
- [49] Muta H, Ishii M, Yashiro M, et al. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e291-e297. PMID: 22250032. DOI: 10.1542/peds.2011-1704.
- [50] Broderick C, Kobayashi S, Suto M, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 1(1): CD014884. PMID: 36695415. PMCID: PMC9875364. DOI: 10.1002/14651858.CD014884.pub2.
- [51] Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(7): 663-675. PMID: 17301297. DOI: 10.1056/NEJMoa061235.
- [52] Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey[J]. *J Epidemiol*, 2012, 22(3): 216-221. PMID: 22447211. PMCID: PMC3798622. DOI: 10.2188/jea.je20110126.
- [53] Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(5): 662-667. PMID: 15870671. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.022.
- [54] 王思宝, 泮思林, 罗刚, 等. 英夫利昔单抗治疗丙种球蛋白无反应型川崎病有效性及安全性的系统评价及Meta分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2023, 29(1): 34-38. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.011.
- [55] Pan Y, Fan Q, Hu L. Treatment of immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: a Bayesian network meta-analysis of different regimens[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1149519. PMID: 37520059. PMCID: PMC10373588. DOI: 10.3389/fped.2023.1149519.
- [56] Roberts SC, Jain S, Tremoulet AH, et al. The Kawasaki disease comparative effectiveness (KIDCARE) trial: a phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease[J]. *Contemp Clin Trials*, 2019, 79: 98-103. PMID: 30840903. DOI: 10.1016/j.cct.2019.02.008.
- [57] Dionne A, Burns JC, Dahdah N, et al. Treatment intensification in patients with Kawasaki disease and coronary aneurysm at diagnosis[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(6): e20183341. PMID: 31048414. DOI: 10.1542/peds.2018-3341.
- [58] Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(2): 521-526. PMID: 23485027. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.022.
- [59] Wang Z, Chen F, Wang Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy or additional IVIG for patients with IVIG-resistant Kawasaki disease[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 4175821. PMID: 33299898. PMCID: PMC7707959. DOI: 10.1155/2020/4175821.
- [60] Miura M, Tamame T, Naganuma T, et al. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy[J]. *Paediatr Child Health*, 2011, 16(8): 479-484. PMID: 23024586. PMCID: PMC3202387. DOI: 10.1093/pch/16.8.479.
- [61] Bruggeman CW, Nagelkerke SQ, Lau W, et al. Treatment-associated hemolysis in Kawasaki disease: association with blood-group antibody titers in IVIG products[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(14): 3416-3426. PMID: 32722782. PMCID: PMC7391134. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002253.
- [62] Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(12): 852-861. PMID: 34715057. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00270-4.
- [63] Pendergrast J, Armali C, Callum J, et al. A prospective observational study of the incidence, natural history, and risk factors for intravenous immunoglobulin-mediated hemolysis[J].

- Transfusion, 2021, 61(4): 1053-1063. PMID: 33433931. DOI: 10.1111/trf.16232.
- [64] Okubo Y, Miura M, Kobayashi T, et al. The impact of changes in clinical guideline on practice patterns and healthcare utilizations for Kawasaki disease in Japan[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 114. PMID: 32266191. PMCID: PMC7105796. DOI: 10.3389/fped.2020.00114.
- [65] Kabbaha S, Milano A, Aldeyab MA, et al. Infliximab as a second-line therapy for children with refractory Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(1): 49-60. PMID: 36169097. DOI: 10.1111/bcp.15547.
- [66] Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research[J]. *Arch Dis Child*, 2002, 86(4): 286-290. PMID: 11919108. PMCID: PMC1719139. DOI: 10.1136/adc.86.4.286.
- [67] Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(9): 1641-1652. PMID: 19946711. PMCID: PMC2908435. DOI: 10.1007/s00467-009-1336-1.
- [68] Wilson N, Heaton P, Calder L, et al. Kawasaki disease with severe cardiac sequelae: lessons from recent New Zealand experience[J]. *J Paediatr Child Health*, 2004, 40(9-10): 524-529. PMID: 15367145. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2004.00456.x.
- [69] 郭莉, 卢美萍, 董桂娟, 等. 巨噬细胞活化综合征的临床和实验室特征分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 188-192. PMID: 28202118. PMCID: PMC7389461. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.012.
- [70] Lee KY, Oh JH, Han JW, et al. Arthritis in Kawasaki disease after responding to intravenous immunoglobulin treatment[J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(7): 451-452. PMID: 15782294. DOI: 10.1007/s00431-005-1653-8.
- [71] Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al. Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(5): 590-596. PMID: 15491390. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01943.x.
- [72] Taddio A, Rossi ED, Monasta L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(1): 223-228. PMID: 27230223. DOI: 10.1007/s10067-016-3316-8.
- [73] Li Y, Zheng Q, Zou L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 1. PMID: 30611297. PMCID: PMC6321686. DOI: 10.1186/s12969-018-0303-4.
- [74] Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2): e234-e241. PMID: 20100771. PMCID: PMC2896313. DOI: 10.1542/peds.2009-0606.
- [75] 高微微, 邹映雪. 川崎病休克综合征早期识别与诊治研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(3): 237-240. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2021.03.017.
- [76] Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): e783-e789. PMID: 19403470. PMCID: PMC2848476. DOI: 10.1542/peds.2008-1871.
- [77] Harrison M, Scalici P. Clinical guideline highlights for the hospitalist: management of Kawasaki disease[J]. *J Hosp Med*, 2022, 17(10): 829-831. PMID: 35934950. DOI: 10.1002/jhm.12935.
- [78] Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9930): 1731-1738. PMID: 24572997. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62298-9.
- [79] Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, et al. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32(7): 527-531. PMID: 20485197. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181dccb4f.
- [80] 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.
- [81] 周利兵, 吕海涛. 川崎病并发巨噬细胞活化综合征的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(10): 796-800. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.10.017.
- [82] Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, et al. Nationwide survey of patients with giant coronary aneurysm secondary to Kawasaki disease 1999-2010 in Japan[J]. *Circ J*, 2017, 82(1): 239-246. PMID: 28855435. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0433.
- [83] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477. PMID: 30992265. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
- [84] 徐莉, 何胜男, 张宇, 等. 儿童风湿病相关巨噬细胞活化综合征单中心临床研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(4): 285-291. DOI: 10.19538/j.ek2021040610.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)