

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.005

6 月龄以下川崎病患儿发生冠状动脉病变的特点及危险因素分析*

李雪琴, 王江涛[△], 王晓玲, 赵爱玲, 谷惠茹, 张华丽, 刘 榕, 刘君丽

郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院小婴儿病区, 河南郑州 450018

摘要:目的 分析 6 月龄以下川崎病(KD)患儿发生冠状动脉病变(CAL)的特点及危险因素。方法 选择 2017 年 12 月至 2021 年 6 月在该院小婴儿病区住院的 112 例 6 月龄以下病历资料完整的 KD 患儿为研究对象。收集患儿的临床资料,包括性别、入院时日龄、KD 分型、静注人免疫球蛋白(IVIG)治疗前热程,IVIG 治疗前 1 d 血常规、肝功能、C 反应蛋白等实验室指标。分析 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的临床特点,并采用多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的危险因素。结果 112 例 KD 患儿 CAL 的发生率为 48.2%;热程 ≤ 10 d 的患儿共 88 例,发生 CAL 者 38 例,发生率为 43.2%,占有发生 CAL 患儿的 70.4%;热程 > 10 d 的患儿共 24 例,发生 CAL 者 16 例,发生率为 66.7%,占有发生 CAL 患儿的 29.6%。多因素 Logistic 回归分析结果显示,IVIG 治疗前热程长是 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素($OR=1.113, P=0.033, 95\%CI:1.009\sim 1.228, \beta=0.107$)。结论 临床医师应对 KD 进行早期诊断,并早期应用 IVIG 进行治疗,减少 CAL 的发生,从而改善 KD 患儿的预后。

关键词: 婴儿; 川崎病; 冠状动脉病变; 热程; 静注人免疫球蛋白

中图分类号:R725.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2177-04

Analysis of the characteristics and risk factors of coronary artery lesions in children
with Kawasaki disease under 6 months of age*

LI Xueqin, WANG Jiangtao[△], WANG Xiaoling, ZHAO Ailing,
GU Huiru, ZHANG Huali, LIU Rong, LIU JunliInfant Ward, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/
Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450018, China

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics and risk factors of coronary artery lesions (CAL) in children with Kawasaki disease (KD) under 6 months of age. **Methods** A total of 112 KD children with complete medical records under 6 months of age who were hospitalized in the infant ward of the hospital from December 2017 to June 2021 were selected as the research subjects. The clinical data of the children were collected, including gender, age at admission, KD type, fever course before intravenous human immunoglobulin (IVIG) treatment, routine blood, liver function, C-reactive protein and other laboratory indexes at 1 d before IVIG treatment. The clinical characteristics of CAL in children with KD under 6 months of age were analyzed, and multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of CAL in children with KD. **Results** The incidence of CAL in 112 KD children was 48.2%. There were 88 children with fever duration ≤ 10 d, and 38 patients had CAL, the incidence rate was 43.2%, accounting for 70.4% of all children with CAL. There were 24 children with fever duration > 10 d, and 16 patients had CAL, the incidence rate was 66.7%, accounting for 29.6% of all children with CAL. The results of multivariate Logistic regression analysis showed that long fever duration before IVIG treatment was an independent risk factor for CAL in children with KD under 6 months of age ($OR=1.113, P=0.033, 95\%CI:1.009-1.228, \beta=0.107$). **Conclusion** Clinicians should make early diagnosis of KD, and use IVIG for early treatment and reduce the occurrence of CAL, thereby improving the prognosis of children with KD.

Key words: infant; Kawasaki disease; coronary artery lesions; fever duration; intravenous human immunoglobulin

川崎病(KD)是发生于儿童的一种急性全身非特异性血管炎,未经治疗的 KD 患儿约有 25% 发生冠状

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190905)。

作者简介:李雪琴,女,副主任医师,主要从事新生儿及小婴儿疾病的临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangjiangtao917@126.com。

动脉瘤或冠状动脉扩张,可导致缺血性心脏病或猝死,其已成为发达地区儿童获得性心脏病最常见的病因^[1]。KD 主要发生于 5 岁以下儿童,是病因不明的急性自限性血管炎^[2],其发病率有逐年上升趋势^[3]。大剂量静注人免疫球蛋白(IVIG)与阿司匹林联合应用是目前治疗 KD 的标准方案。目前,有关 KD 患儿冠状动脉病变(CAL)的相关危险因素报道较多,但关于 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的相关危险因素报道非常少。本研究对 2017 年 12 月至 2021 年 6 月在本院小婴儿病区住院的 6 月龄以下 KD 患儿的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨其发生 CAL 的特点及危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 利用本医院的医院信息系统(HIS)医生工作站,进入病历借阅界面,出院诊断栏输入“黏膜皮肤淋巴结综合征”,科室选择“小婴儿病区”进行搜索,最终选择 2017 年 12 月至 2021 年 6 月在本院小婴儿病区住院的 112 例 6 月龄以下病历资料完整的 KD 患儿为研究对象。根据应用 IVIG 治疗前的超声心动图检查结果将患儿分为 CAL 组(合并 CAL)及 NCAL 组(无 CAL)。112 例患儿入院前未使用过 IVIG 治疗,无其他全身性疾病。

1.2 诊断标准

1.2.1 完全性川崎病(CKD)诊断标准 热程在 5 d 以上,伴有下列 5 项临床表现中的 4 项者,排除其他疾病后即可诊断为 CKD^[4],(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)眼结合膜充血,非化脓性;(4)唇充血皸裂,口腔黏膜弥漫充血,舌乳头凸起、充血,呈“草莓舌”;(5)颈部淋巴结肿大。如 5 项临床表现中未满足 4 项,但超声心动图显示 CAL,亦可确诊。对于有超过 4 项主要临床特征,尤其是出现手足潮红、硬性水肿时,热程 4 d 即可诊断;对于症状典型者,有经验的医生可以在热程 3 d 时作出诊断^[5]。

1.2.2 不完全川崎病(IKD)诊断标准 当热程 ≥ 5 d 并且满足 CKD 诊断标准 5 项临床表现中的 2 项或 3 项时,除外渗出性结膜炎、渗出性咽炎、溃疡性口腔炎、大疱性或水疱性皮疹、全身淋巴结肿大或脾大,可诊断 IKD。此外,婴儿热程 ≥ 7 d 无其他原因可以解释者,需要考虑 IKD 的可能。如果相关实验室检查或超声心动图检查达到下述标准,也可确诊 IKD:(1)C 反应蛋白(CRP) ≥ 30.0 mg/L 和(或)红细胞沉降率(ESR) ≥ 40 mm/h,同时具备以下 6 条中的 3 条及以上实验室表现,①贫血;②病程 7 d 后血小板计数(PLT) $\geq 450 \times 10^9$ /L;③清蛋白(ALB) ≤ 30.0 g/L;④丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高;⑤白细胞计数(WBC) $\geq 15 \times 10^9$ /L;⑥尿白细胞 ≥ 10 个/高倍镜视

野。(2)超声心动图检查结果满足以下任意 1 条,①冠状动脉左前降支(LAD)或右冠状动脉(RCA)Z 值 ≥ 2.5 ;②冠状动脉瘤;③ ≥ 3 个具有诊断意义的特征,包括左心室功能降低、二尖瓣反流、心包积液、LAD 或 RCA Z 值为 $2.0 \sim < 2.5$ ^[5]。

1.2.3 CAL 的诊断标准 利用 Z 值评估冠状动脉, $Z = (M - y) / \sqrt{MSE}$,M 为拟测定的冠状动脉内径的实测值,y 为相应冠状动脉内径的预测平均数,MSE 为均方误差。依据 Z 值对 CAL 进行分类^[5],包括(1)无受累:Z 值 < 2.0 ;(2)仅扩张:Z 值为 $2.0 \sim < 2.5$,或初始 Z 值 < 2.0 ,随访中 Z 值下降幅度 ≥ 1.0 ;(3)小型冠状动脉瘤:Z 值为 $2.5 \sim < 5.0$;(4)中型冠状动脉瘤:Z 值为 $5.0 \sim < 10.0$,且冠状动脉内径绝对值 < 8 mm;(5)巨大冠状动脉瘤:Z 值 ≥ 10.0 ,或冠状动脉内径绝对值 ≥ 8 mm。

1.3 方法 (1)收集研究对象的临床资料,包括性别、入院时日龄、KD 分型(CKD/IKD)、IVIG 治疗前热程,IVIG 治疗前 1 d WBC、血红蛋白(Hb)、PLT、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、CRP、ESR、降钙素原(PCT)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、白细胞介素 6(IL-6)、ALB、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、钠离子(Na^+)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR),并分别计数 ALT > 40 U/L 及 AST > 40 U/L 的患儿例数,计数 $Na^+ < 130$ mmol/L 的患儿例数,以及 ALB < 30 g/L 的患儿例数。(2)分析 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的特点 6 月龄以下 KD 患儿 112 例中男 57 例,女 55 例,男女比例为 1.06 : 1.00。发生 CAL 者 54 例,发生率为 48.2% (54/112),其中男 29 例,女 25 例,男女比例为 1.16 : 1.00。CAL 的部位:双侧 CAL 占 55.6% (30/54),仅左侧 CAL 占 29.6% (16/54),仅右侧 CAL 占 14.8% (8/54)。CAL 的类型:仅扩张及小型冠状动脉瘤占 88.9% (48/54),中型冠状动脉瘤占 9.3% (5/54),巨大冠状动脉瘤占 1.9% (1/54),无冠状动脉血栓及闭塞发生。应用 IVIG 治疗前不同热程患儿 CAL 的发生情况:热程 < 5 d 的患儿共 32 例,发生 CAL 者 11 例,发生率为 33.4% (11/32),占有发生 CAL 患儿

的 23.4%(11/54);热程 5~10 d 的患儿共 56 例,发生 CAL 者 27 例,发生率为 48.2%(27/56),占有发生 CAL 患儿的 50.0%(27/54);热程≤10 d 的患儿共 88 例,发生 CAL 者 38 例,发生率为 43.2%(38/88),占有发生 CAL 患儿的 70.4%(38/54);热程>10 d 的患儿共 24 例,发生 CAL 者 16 例,发生率为 66.7%

(16/24),占有发生 CAL 患儿的 29.6%(16/54)。

2.2 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的单因素分析
两组 IVIG 治疗前热程比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余各指标在两组间比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的单因素分析

项目	CAL 组($n=54$)	NCAL 组($n=58$)	$\chi^2/Z/t$	P
男性[$n(\%)$]	29(53.7)	28(48.3)	0.330	0.566
KD 分型(CKD/IKD, n/n)	44/10	46/12	0.084	0.773
入院时日龄[$M(P_{25}, P_{75}), d$]	91.5(70.0,133.0)	114.5(80.5,146.5)	1.471	0.141
IVIG 治疗前热程[$M(P_{25}, P_{75}), d$]	8.0(6.0,12.0)	6.0(5.0,9.0)	2.030	0.042
IVIG 治疗前 1 d 实验室指标				
WBC($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	16.5 $\pm$ 5.4	17.5 $\pm$ 5.9	0.883	0.379
PLT[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	512.50(403.25,749.50)	482.50(346.50,679.25)	1.098	0.272
NEU($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	10.0 $\pm$ 4.6	10.0 $\pm$ 4.0	0.023	0.981
LYM($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	5.5 $\pm$ 2.1	5.4 $\pm$ 2.8	0.635	0.527
CRP[$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]	88.58(52.57,127.05)	69.72(32.22,106.12)	1.831	0.067
Hb($\bar{x}\pm s, g/L$)	91.6 $\pm$ 14.2	93.9 $\pm$ 11.1	0.908	0.366
PCT[$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]	0.22(0.13,0.45)	0.27(0.15,0.92)	1.147	0.252
ESR[$M(P_{25}, P_{75}), mm/h$]	87.0(43.0,120.0)	62.5(36.0,103.0)	1.281	0.200
NT-proBNP[$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]	953.52(562.85,1 972.50)	1 210.00(444.80,2 425.00)	0.038	0.970
IL-6[$M(P_{25}, P_{75}), pg/mL$]	93.12(51.20,155.35)	81.96(52.58,150.70)	0.198	0.843
ALB<30 g/L[$n(\%)$]	21(38.9)	17(29.3)	1.145	0.285
ALT>40 U/L[$n(\%)$]	22(40.7)	21(36.2)	0.243	0.622
AST>40 U/L[$n(\%)$]	12(22.2)	13(22.4)	0.010	0.981
Na ⁺ <130 mmol/L[$n(\%)$]	5(9.3)	6(10.3)	0.037	0.847
NLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.91(1.29,3.30)	1.85(1.28,3.42)	0.003	0.998
PLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	116.35(73.06,178.20)	107.50(70.28,163.59)	0.684	0.494

2.3 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示,IVIG 治疗前热程长是 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素($OR=1.113, P=0.033, 95\%CI: 1.009\sim 1.228, \beta=0.107$)。

3 讨 论

KD 可以造成多系统功能受累,CAL 是其最主要的心血管并发症。80% 以上的 CAL 始于 KD 病程 10 d 内,Z 值<2.5 的冠状动脉扩张最常见,其发生率高达 32%~50%^[2]。本研究中有 70.4% 的 CAL 发生于应用 IVIG 治疗前热程≤10 d 的患儿,本研究仅扩张及小型冠状动脉瘤占 88.9%。CAL 是影响 KD 患儿远期预后的主要因素。KD 缺乏特异性的诊断指标,2017 年美国心脏协会(AHA)关于 KD 诊断、治疗

及远期管理的相关标准中提出主要依据热程和临床表现进行 KD 诊断^[5]。2020 年,日本《川崎病诊断指南第 6 次修订版》^[6]对 KD 的诊断标准进行了更新,该版指南中删除了对特定热程的诊断要求。本研究 112 例 KD 患儿发生 CAL 者占 48.2%,远高于日本《川崎病诊断指南第 6 次修订版》^[6]中提出的 25% 的发生率。许亦锋等^[7]研究发现,≤6 月龄患儿 KD 临床表现不典型,IKD 发病率高,并发 CAL 的患儿较多,与本研究结果相符。

关于 KD 患儿发生 CAL 的危险因素不同研究结果不同,如王茜等^[8]研究显示,年龄较小、PLR 升高及 Hb 水平降低是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素;张小平等^[9]研究显示,CRP、PCT 水平升高是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素,有皮疹症状是 KD 患儿发生 CAL 的保护因素;王策等^[10]研究显示,男性及 CRP

水平明显升高是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素。NLR 和 PLR 可作为系统性炎症的标志物。CHANG 等^[11]、袁迎第等^[12]报道 NLR 可作为预测 KD 患儿发生 CAL 的参考指标之一;KANAI 等^[13]研究显示,PLR 和 NLR 联合检测可作为 KD 患儿 IVIG 治疗抵抗的预测因子。本研究所得结果与上述研究存在一定差异,考虑可能与纳入研究的患儿年龄、地区差异等有关。本研究中,IVIG 治疗前热程长是 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素,与王亚洲等^[14]报道的 KD 患儿发生 CAL 与其热程密切相关的结果相符。研究发现,IVIG 的延迟使用是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素之一^[15]。早期应用 IVIG 治疗可降低 KD 患儿 CAL 的发生风险^[16]。也有研究发现,发热 4 d 内早期给予 IVIG 治疗可能不会增加 CAL 的发生风险及 IVIG 的耐药性^[17]。此外,本研究中 IVIG 治疗前热程 ≤ 10 d 的患儿共 88 例,发生 CAL 者 38 例,发生率为 43.2%(38/88);热程 > 10 d 的患儿共 24 例,发生 CAL 者 16 例,发生率为 66.7%(16/24),也提示热程越长,患儿发生 CAL 的风险越高,因此,早期诊断、早期治疗对降低 CAL 的发生风险尤为重要。目前,随着基因与疾病发生、发展的研究不断深入,有研究报道 ITGA2rs1126643 基因与 KD 患儿 CAL 的易患性及严重程度有关^[18]。基因与 CAL 的关系有待进一步研究。

综上所述,IVIG 治疗前热程长是 6 月龄以下 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素,因此,临床医师应对 KD 进行早期诊断,并早期应用 IVIG 进行治疗,减少 CAL 的发生,从而改善 KD 患儿的预后。本研究的不足之处为样本量少,纳入观察指标少,今后将通过多中心、大样本的临床研究对结果进行进一步验证。

参考文献

- [1] 泮思林,刘芳,罗刚.日本《川崎病诊断指南第 6 次修订版》要点解读[J].中国实用儿科杂志,2020,35(11):846-849.
- [2] 林瑶,李晓惠,石琳,等.2017 年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理:美国心脏协会对医疗专业人员的科学声明》解读[J].中国实用儿科杂志,2017,32(9):641-648.
- [3] 蔡科,王凤,桂永浩.川崎病家庭发病的相关机制研究进展[J].中国当代儿科杂志,2018,20(7):594-597.
- [4] 王卫平,孙鲲鹏,常立文.儿科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:164-167.
- [5] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, 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.
- [6] 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.
- [7] 许亦锋,徐震.小婴儿川崎病的临床特点分析[J].浙江医学,2021,43(10):1115-1118.
- [8] 王茜,周宇辉,王雨婷,等.川崎病并发冠状动脉损害危险因素探讨[J].天津医科大学学报,2020,26(1):56-60.
- [9] 张小平,杨蕊华,王俊英.婴儿川崎病冠状动脉损伤危险因素分析[J].山西医药杂志,2021,50(19):2752-2755.
- [10] 王策,于宪一.婴儿川崎病的临床特点以及冠状动脉损伤危险因素分析[J].中国小儿急救医学,2019,26(11):836-839.
- [11] CHANG L S, LIN Y J, YAN J H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 398-402.
- [12] 袁迎第,孙军,魏春雷.中性粒细胞与淋巴细胞比值对川崎病患儿冠状动脉扩张的预测作用[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(21):1661-1664.
- [13] KANAI T, TAKESHITA S, KAWAMURA Y, et al. The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease; a multicenter study [J]. Heart Vessels, 2020, 35(10): 1463-1472.
- [14] 王亚洲,黄岑,李小明,等.川崎病冠状动脉损害与发热持续时间的相关性[J].昆明医科大学学报,2020,41(2):87-90.
- [15] DUAN J, JIANG H, LU M. Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease[J]. Arch Argent Pediatr, 2020, 118(5): 327-331.
- [16] 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.
- [17] LI W, HE X, ZHANG L, et al. A retrospective cohort study of intravenous immunoglobulin therapy in the acute phase of Kawasaki disease: the earlier, the better? [J]. Cardiovasc Ther, 2021, 2021: 6660407.
- [18] YUAN J, JIANG Z, LI M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2021, 191(1): 12.

(收稿日期:2021-12-06 修回日期:2022-04-08)