

# 川崎病

## 概要 要点

- 川崎病是一种常见于儿童的急性、自限性、免疫性血管炎，以中小血管受累为特征，可导致冠状动脉瘤
- 根据发热，并且出现下列 5 项主要临床表现中的 4 项进行诊断<sup>66</sup>：
  - 皮疹（多形性，但并非水疱或大疱状）
  - 口唇和口腔改变
  - 双侧球结膜充血
  - 四肢末梢改变
  - 颈部淋巴结肿大
- 不完全性川崎病是指发热 $\geq 5$  d，但主要临床特征不足 4 项<sup>66</sup>
- 如果因为首诊时未满足部分标准（5 个主要标准中的一些体征可能在后期出现）而导致鉴别诊断困难，可以根据多次体检和支持性实验室结果（例如，C 反应蛋白和红细胞沉降率等炎症标志物水平升高）做出不完全性川崎病的诊断
- 所有怀疑川崎病的儿童都需要进行 ECG、超声心动图检查并咨询儿童心脏科医生
- 主要治疗是静脉注射人免疫球蛋白和阿司匹林。发生冠状动脉瘤风险较高的患者（即出现长时间发热和/或治疗延迟的患者），建议增加糖皮质激素治疗并咨询专科医生
- 如果在发热 10 天内进行有效治疗，大多数冠状动脉受累轻的川崎病患儿可恢复至正常健康状态
- 川崎病患者的超声心动图检查出现冠状动脉瘤时，根据发生心肌梗死的风险分层及冠状动脉受累程度和类型进行个体化监测和治疗<sup>1</sup>

## 易犯错误

- 任何不明原因发热超过 5 天的儿童，都应将其作为鉴别诊断
- 症状可能依次而非同时出现，首诊时可能并不会出现所有体征；因此，详细和准确采集病史对避免漏诊至关重要
- 临床表现与出现血管炎体征的许多其他疾病重叠；出现不明原因的长期发热儿童应考虑川崎病
- 首诊时，炎症标志物（例如 C 反应蛋白、红细胞沉降率、白细胞计数）水平可能正常，可能需要多次检测才能确诊不完全性川崎病
- 低龄儿童可能仅出现发热和很少的临床特征；6 个月以下婴儿若发热 $\geq 7$  天、具有全身性炎症的实验室证据且无其他可以解释的发热原因时，应考虑进行超声心动图检查<sup>1</sup>

- 通常因为治疗延迟，不完全性川崎病患者发生冠状动脉瘤的风险增高，应高度警惕

### 急症处理

- 虽然本病为自限性疾病，但应在明确诊断后尽早开始治疗，将冠状动脉瘤形成的风险降至最低
- 川崎病患儿可以出现由心脏或心脏周围血管炎症导致的心肌炎、休克、心力衰竭、心室功能障碍和缺血性心脏病的体征。出现这些体征的患儿应迅速给予对症治疗以稳定病情

### 临床定义及分类

#### 临床定义

- 川崎病是一种常见于儿童的急性、自限性、免疫性血管炎，中小血管最常受累，可导致冠状动脉瘤

#### 临床分类

- 完全性川崎病
  - 发热，满足以下 5 项主要诊断标准中至少 4 项<sup>66</sup>：
    - 皮疹：弥漫性斑丘疹、猩红热样和多形性红斑样皮疹
    - 口唇红、干燥、皸裂、脱皮和出血；草莓舌；口咽黏膜弥漫性充血
    - 双侧球结膜充血，无渗出
    - 急性期出现手掌、足底潮红和指（趾）硬性水肿，有时伴有疼痛；2~3 周手指和脚趾出现从甲周开始的脱皮（膜状脱皮），并可能延伸到手掌和脚底
    - 颈部淋巴结非化脓性肿大（直径 $\geq 1.5$  cm）；常为单侧
- 不完全性川崎病<sup>1</sup>
  - 发热持续时间 $\geq 5$  天，未能满足完全性川崎病 5 项诊断标准中的至少 4 项
  - 占川崎病的 15%~20%<sup>2</sup>
- 根据疾病分期分类<sup>3</sup>
  - 急性期：10 天以内
    - 开始并且持续发热；开始出现皮肤、口唇、口咽黏膜、双侧球结膜、四肢末梢、颈部淋巴结受累
  - 亚急性期：第 10 天~ 6.5 周
    - 如果未给予有效治疗，发热可能持续到亚急性期；皮肤、口唇、口咽黏膜、双侧球结膜、四肢末梢、颈部淋巴结症状可逐渐消退
    - 动脉瘤通常在发病第 2 周左右开始出现，到亚急性期结束时，动脉瘤形成、炎症逐渐消退

- 此期发生猝死的风险最高
- 恢复期: 6.5~9 周
  - 发热和其他急性炎症变化消退
  - 罕见发病 8 周后出现新发动脉瘤

### 诊断 临床表现



川崎病: 双侧球结膜炎。非渗出性、非溃疡性双侧球结膜炎。未累及边缘和虹膜周围的无血管区。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-69.



川崎病: 口唇和口腔粘膜表现。A, 口唇充血、干燥、皸裂。B, 草莓舌。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-70.



川崎病：躯干荨麻疹样皮疹。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-71.



川崎病：会阴部皮疹和颈部皮疹。A，会阴部皮疹伴脱皮。B，颈部皮疹伴脱皮。摩擦部位皮疹脱皮早于肢端脱皮。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-72.



川崎病：手部肿胀、红斑。可见纺锤形外观。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-73.



川崎病：手指端膜状脱皮。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-74.



川崎病：疾病恢复期指甲 Beau's 线。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-75.



川崎病：尿道口炎症。通常可导致无菌性脓尿。

From Torok K et al: Rheumatology. In: Zitelli BJ et al, eds: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012:259-98, Figure 7-76.



川崎病：面部和颈部炎症。静脉注射人免疫球蛋白治疗之后，淋巴结肿大消退，面部水肿消退。

From Gitomer SA et al: Pediatric lymphedema caused by diffuse cervical lymphadenopathy: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 87:67-70, 2016, Figure 3.

### 病史

- 症状通常依次出现，而非同时出现<sup>4</sup>
  - 有些临床特征在就诊时已经消失，而另一些特征在首诊后仍会进展
  - 常见轻度、非特异性上呼吸道或胃肠道前驱症状
- 几乎所有患者都会出现发热<sup>5</sup>

- 体温通常较高（高于 39°C，甚至 40°C）
- 通常持续到急性炎症期后才会退热。如果未予治疗，发热可能持续长达 6 周
- 退热药治疗发热效果不佳<sup>6</sup>
- 易激惹非常常见，可能在发热前出现
  - 哭闹
  - 阵发性易激惹
- 皮疹
  - 通常为全身性皮疹，最长持续 2 周<sup>3</sup>
- 口唇和口腔改变
  - 口唇充血、干燥、皲裂、疼痛；常于发病后 2-3 天出现<sup>3</sup>
  - 口咽粘膜弥漫性充血、草莓舌
- 眼部
  - 眼部症状通常在出现发热后不久出现<sup>3</sup>
  - 眼睛发红，没有分泌物
  - 畏光和流泪
  - 视力模糊
- 四肢末梢
  - 通常从第 4 天开始出现症状，第 10 天最严重，2~3 周消退<sup>3</sup>
  - 手掌、足底潮红和指（趾）端硬性水肿，有时伴有疼痛<sup>66</sup>
  - 2~3 周手指和脚趾出现从甲周开始的脱皮（膜状脱皮），并可能延伸到手掌和脚底<sup>66</sup>
  - 可因疼痛而拒绝负重或行走
- 颈部淋巴结肿大可导致颈部肿胀<sup>3</sup>
- 通常发病最初几天内关节疼痛和肿胀轻微，但是发病 14~16 天时症状可能加重，3~4 周逐渐缓解<sup>3</sup>
- 胃肠道症状
  - 呕吐是常见的非特异性症状
  - 可能出现腹泻和腹痛
- 疾病早期偶可出现流涕和咳嗽

### 体格检查

- 多形性皮疹通常在病程早期出现，可见于大约 80%~90% 的患者<sup>6 7</sup>
  - 可见多种皮疹类型：斑丘疹、猩红热样皮疹、荨麻疹样、多形红斑、弥漫性红皮病和/或鳞片

- 几乎不会出现大疱或水泡样皮疹
- 分布广泛；在躯干、四肢和会阴区域密集
  - 67%的患者会出现肛周红斑<sup>7</sup>
- 卡疤红肿是指原卡介苗接种处急性炎症，是川崎病的一项相对特异的早期表现<sup>66</sup>
- 80%~90%的患者会出现口唇和口腔表现<sup>6 7</sup>
  - 口唇充血、干燥、皲裂
  - 草莓舌
  - 口咽黏膜弥漫性充血
  - 可伴发口腔溃疡和咽部渗出，但不是川崎病特征性表现<sup>66</sup>
- 80%~90%的患者可出现球结膜充血<sup>6 7</sup>
  - 结膜炎通常为双侧、无痛，无渗出
  - 通常为不累及边缘的球结膜充血
- 眼科检查显示高达 83%的患者会出现前葡萄膜炎或急性虹膜睫状体炎<sup>8</sup>
  - 视力下降
  - 畏光
  - 边缘充血
  - 瞳孔缩小
  - 裂隙灯检查结果异常，偶有结膜下出血及点状角膜炎
- 80%~90%的患者出现四肢末梢变化<sup>6 7</sup>
  - 可能表现轻微，表现为手掌和足底水肿、红斑，持续 1~3 天<sup>9</sup>
  - 可能进展，累及整个手足，踝部和腕部出现明显的红斑分界线
  - 5 个主要症状中，通常最后出现四肢末梢变化<sup>6</sup>
  - 病程晚期常见手指和足趾膜状脱皮（2~3 周）
    - 脱皮通常从手指和足趾的甲周区域开始
  - Beau's 线是横穿指甲的横向深沟，可在出现发热后 1~2 个月时出现<sup>1</sup>
- 大约 50%的患者出现颈部淋巴结肿大<sup>6 7</sup>
  - 通常为单个淋巴结，单侧，位于颈前区，质硬，固定，直径>1.5 cm
  - 弥漫性淋巴结肿大不符合此诊断
- 心脏体检结果通常异常，可以反映出心肌炎（常见）、心包炎、心内膜炎和瓣膜或冠状动脉受累<sup>1</sup>
  - 心动过速
  - 心前区心音亢进
  - 奔马律<sup>10</sup>
  - 心包摩擦音



- 新出现的心脏杂音
- 心音低沉
- 50%的患者可见无菌性脑膜炎体征<sup>11</sup>
  - 少动
  - 轻度颈项强直
  - 克尼格征和布鲁津斯基征阳性
- 其他常见临床表现包括：
  - 既往卡介苗注射部位出现红斑和硬结
  - 7.5%~30%的患者可见少关节型或多关节型关节炎/关节痛<sup>7</sup>
    - 关节肿胀、发红、压痛
      - 最常累及下肢
      - 第一周通常为小关节的多关节炎
      - 1~2周后，出现典型少关节的大关节炎
  - 胆囊积水的体征<sup>1</sup>
    - 右上腹疼痛
    - 黄疸
- 其他少见临床表现包括：
  - 休克（通常为心源性）
    - 细脉、毛细血管再充盈时间延长、心动过速和低血压
    - 心脏杂音和/或奔马律
  - 肝脏肿大和黄疸
  - 外周面神经麻痹的体征
    - 半侧面面部麻痹
  - 脑病体征
    - 精神状态改变和意识障碍
    - 共济失调

## 诊断方法

### 主要诊断依据

- 如果符合完全性川崎病的诊断标准，可根据病史和体格检查做出诊断<sup>1</sup>
  - 首诊时检查血常规、红细胞沉降率和C反应蛋白，随访也要检测这些指标来评估炎症变化和治疗效果
  - 如有指征，进行肝功能检测、脑脊液分析和尿液分析

- 所有患者进行基线 ECG 和超声心动图检查，评估心脏受累程度
- 根据临床表现，可以完善其他检查（例如，快速病毒检测、血液培养、可疑感染的特殊血清学检测）
  - 聚合酶链反应检测病毒性病原体的结果为阳性（例如，鼻病毒、肠病毒）不能完全排除川崎病的诊断<sup>24</sup>
- 不完全性川崎病的诊断
  - 随时咨询专家（通常指儿童心脏科医生或儿童感染科医生）<sup>1</sup>
  - 最常见的临床表现为颈部淋巴结肿大（通常为单侧）和四肢末梢变化（这些表现在不完全性川崎病中的发生率低于完全性川崎病）<sup>16</sup>。卡疤红肿是指原卡介苗接种处急性炎症，是川崎病的一项相对特异的早期表现<sup>66</sup>
  - 其他可疑的临床表现包括胆囊水肿、无菌性脑脊液细胞数异常增加、B 型脑钠肽或 N 末端 B 型脑钠肽水平升高、低钠血症、左心室体积增大和左心室舒张功能障碍<sup>16</sup>
  - 发热持续 $\geq 5$  天且出现 2 或 3 个川崎病典型特征的儿童以及不明原因发热持续 $\geq 7$  天的 6 个月及以下婴儿需进一步完善实验室检查<sup>166</sup>：
    - C 反应蛋白 $\geq 30$  mg/L 和/或红细胞沉降率 $\geq 40$  mm/h<sup>1</sup>：
      - 如果下列实验室检测结果有 3 项及以上为阳性或超声心动图检查结果阳性，开始治疗<sup>1</sup>：
        - 贫血<sup>1</sup>
        - 血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$ （发热 7 天后）<sup>1</sup>
        - 白蛋白水平 $\leq 30$  g/L<sup>1</sup>
        - ALT 水平升高<sup>1</sup>
        - 白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9/L$ <sup>1</sup>
        - 出现脓尿（每个高倍视野中的白细胞 $\geq 10$  个）<sup>1</sup>
      - 如果出现下列任何一项，认为超声心动图为阳性<sup>1</sup>：
        - 冠状动脉左前降支或右冠状动脉的 Z 值 $\geq 2.5$ <sup>1</sup>
        - 可见冠状动脉瘤<sup>1</sup>
        - 以下特征性变化 $\geq 3$  项，包括<sup>1</sup>：
          - 左心室功能下降
          - 二尖瓣反流
          - 心包积液
          - 冠状动脉左前降支或右冠状动脉 Z 值为 2 ~ 2.5
    - C 反应蛋白 $< 30$  mg/L 并且红细胞沉降率 $< 40$  mm/h<sup>1</sup>：
      - 如果持续发热，重新进行临床和实验室评估<sup>1</sup>

- 如果出现从甲床开始的典型脱皮，进行超声心动图检查<sup>1</sup>
- 其他生物标志物异常可能增加川崎病急性期的诊断，包括：
  - N末端B型脑钠肽、载脂蛋白B、结合珠蛋白、肌酸激酶MB和血清肌钙蛋白I水平升高；中性粒细胞表达诱导型一氧化氮合酶；纤维蛋白原相关性血浆蛋白水平升高<sup>20</sup>
  - 载脂蛋白A-I水平下降<sup>20</sup>
  - 遗传关联的和HLA多态性<sup>20</sup>
- 其他实验室异常包括：
  - 低钠血症（血钠<135 mmol/L）<sup>25</sup>
    - 可能是巨大冠状动脉瘤的一个危险因素
  - 血脂异常（例如，甘油三酯水平升高、HDL和总胆固醇水平降低）<sup>26</sup>
- 辅助诊断流程的详细指南包括：
  - 日本循环学会联合工作组2013年指南<sup>27</sup>
  - 日本儿童心脏科和心脏外科学会2012年指南<sup>28</sup>
  - 美国心脏协会2017年指南<sup>1</sup>

## 实验室检查

- C反应蛋白水平<sup>1 11</sup>
  - 通常≥30 mg/L
  - 急性期普遍升高<sup>1</sup>
  - 炎症消退过程中，比红细胞沉降率更快恢复正常
  - 首诊时如果不升高；需要连续检测
- 红细胞沉降率<sup>1 11</sup>
  - 通常≥40 mm/h
  - 普遍升高
  - 静脉注射免疫球蛋白治疗后可能假性升高
  - 首诊时如果不升高；需要连续检测
- 血常规
  - 白细胞计数>15×10<sup>9</sup>/L
    - 至少50%的患者升高<sup>11</sup>
    - 首诊时如果不升高；需要连续检测
    - 急性期以中性粒细胞为主
    - 血小板计数>500×10<sup>9</sup>/L ~1000×10<sup>9</sup>/L，从发病第二周开始血小板增多，第三周达到峰值，第4~8周恢复正常水平

- 发病 7 天后的血小板计数通常  $>450 \times 10^9/L$
- 血小板减少是消耗性凝血功能障碍的指标，与冠状动脉瘤形成的风险增加有关
- 血红蛋白水平降低，红细胞计数正常
  - 与更长的活动性炎症有关
  - 50%的儿童发病前 2 周血红蛋白水平低于该年龄段正常水平 2 个标准差以上<sup>6</sup>
- 肝功能
  - $>40\%$ 的患儿血清氨基转移酶轻度至中度升高<sup>11</sup>
  - 大约 10%的患儿轻度高胆红素血症
  - 低蛋白血症常见，与急性期严重且延长有关
- 大约 30%患儿尿液分析可见间歇性轻度至中度无菌性脓尿<sup>11</sup>
  - 白细胞通常为单核细胞，尿液试纸无法检测到白细胞酯酶<sup>6</sup>
- 疑似脑膜炎患者大约 50%可发现无菌性脑膜炎<sup>11</sup>
  - 以单核细胞为主
  - 脑脊液中的白细胞计数为 7~320 个/高倍视野<sup>29</sup>（中位数，22.5 个细胞）
  - 通常糖和蛋白质水平正常
- B 型脑钠肽或 N 末端 B 型脑钠肽
  - B 型脑钠肽由心肌组织合成，在心室壁应力、炎症和缺血时释放；N 末端 B 型脑钠肽是 B 型脑钠肽的失活裂解产物
  - 尽管功能性血流动力学改变的证据有限，B 型脑钠肽水平升高可见于心室壁应力和炎症患者
  - 近期有限数据提示 N 末端 B 型脑钠肽水平升高可见于长久无法鉴别的发热性疾病患者<sup>30</sup>
    - 在川崎病人群中，N 末端 B 型脑钠肽水平升高的阈值尚未确定<sup>30</sup>
      - 临界值范围为 98~260 pg/mL 时，阳性似然比为 3.2，阴性似然比为 0.15<sup>30</sup>
        - meta 分析预估敏感性为 89%，特异性为 77%<sup>30</sup>
      - 川崎病急性期，当临界值为 1025 pg/mL 时，敏感性为 88%，特异性为 96%；临界值为 514 pg/mL 时，敏感性为 100%，特异性为 80%<sup>31</sup>
        - 冠状动脉异常患者的水平往往高于无冠状动脉异常者<sup>31</sup>

## 影像学检查

- 经胸超声心动图
  - 所有确诊或疑似川崎病患者都应进行超声心动图检查，并由儿童心脏科医生进行评估<sup>1</sup>
  - 若疑诊川崎病，应尽快进行首次超声心动图检查，不应因等待检查或检查后等待结果而延误治疗<sup>1</sup>

- 发病后一周内首次超声心动图检查结果正常，不能排除川崎病的诊断<sup>1</sup>
- 首次评估的冠状动脉病变发生率为 34%~44%<sup>32 33</sup>
- 超声心动图异常表现包括：
  - 冠状动脉扩张、动脉瘤<sup>28</sup>
    - 异常定义为出现下列任一表现<sup>28</sup>：
      - <5 岁的儿童，管腔内径>3 mm，≥5 岁的儿童，管腔内径>4 mm
      - 血管内径≥邻近节段内径的 1.5 倍
      - 明显的管腔不规则
    - 节段性冠脉瘤可分为小型冠脉瘤 (<5 mm)、中型冠脉瘤 (5~8 mm) 和巨大冠脉瘤 (>8 mm)<sup>4</sup>
    - 冠状动脉扩张定义为左前降支或右冠状动脉 Z 值≥2.5<sup>4</sup>
  - 急性期常见心肌炎所致的心肌收缩力下降 (局限性室壁运动异常)<sup>16</sup>
  - 其他急性心脏改变，包括轻度二尖瓣或主动脉瓣反流、主动脉根部扩张、心包积液和冠状动脉血管周围高亮
- 符合下列任一条件，考虑不完全性川崎病的超声心动图诊断标准<sup>1</sup>：
  - 冠状动脉左前降支或右冠状动脉的 Z 值≥2.5<sup>1</sup>
  - 冠状动脉瘤<sup>1</sup>
  - 其他≥3 项的特征性改变，包括<sup>1</sup>：
    - 左心室功能降低
    - 二尖瓣反流
    - 心包积液
    - 冠状动脉左前降支或右冠状动脉 Z 值为 2~2.5
- 心肌的血流动力学和冠状动脉炎症性改变可随有效治疗而迅速改善

## 功能检查

- 心电图<sup>1</sup>
  - 提示心肌或心包受累的表现，包括心律不齐、PR 间期延长、低电压和非特异性 ST 段和 T 波改变
  - 提示左室扩张的 QT 离散度增加、心室复极化异常
  - 罕见心肌炎或心肌缺血所致的恶性室性心律失常

## 操作性检查 腰椎穿刺

## 一般说明

- 通过椎体间隙将空心针插入蛛网膜下腔，采集脑脊液标本并测量颅内压力
- 患者取侧卧位（测量颅内压首选体位）或者直立坐位

## 适应证

- 诊断性：采集和检查脑脊液
- 患者不满足完全性川崎病诊断标准，而有发热、易激惹和/或明显的脑膜刺激征（例如，颈项强直、克尼格征和布鲁津斯基征阳性、精神状态改变）
- 年龄小于 60 天发热的小婴儿

## 禁忌证

- 未控制的凝血障碍
- 穿刺部位皮肤感染
- 有发生脑疝风险的患者<sup>34</sup>
  - 发生脑疝的最佳预测因素（CT 检查结果正常）包括：
    - 意识水平下降
      - 特别是成人的格拉斯哥昏迷评分 $\leq 11$
      - 使用格拉斯哥昏迷量表的儿童修订版（例如詹姆斯量表）评估儿童的意识水平
    - 脑干损伤的体征（例如，瞳孔变化、姿势异常、呼吸不规则）
    - 近期癫痫发作

## 并发症<sup>35</sup>

- 硬脑膜穿刺后头痛
- 背痛
- 神经根损伤
- 感染
  - 硬膜外脓肿
  - 脑膜炎
  - 椎间盘炎
  - 椎骨骨髓炎

- 硬膜外血肿
- 脑疝
- 表皮样肿瘤形成

#### 结果解读

- 川崎病患者常见表现包括：
  - 脑脊液细胞数略增多（主要为单核细胞）或正常
  - 细菌性病原体为革兰氏染色阴性
  - 细菌培养和病毒 PCR 均为阴性

#### 其他诊断依据

- 裂隙灯检查
  - 发热第一周内，裂隙灯检查可发现前葡萄膜炎<sup>1</sup>
- 可使用对静脉注射免疫球蛋白耐药性评估的临床预测和风险分层评分工具<sup>28</sup>
  - Kobayashi 评分、Egami 评分和 Sano 评分工具在初始研究人群以外验证时，敏感性与特异性下降

#### 鉴别诊断

##### 最常见

- 腺病毒
  - 可出现明显的眼部充血和分泌物、鼻炎、发热和咽痛
  - 不会出现皮疹、口唇或四肢末梢变化
  - 典型病程 3~5 天
  - 红细胞沉降率和 C 反应蛋白水平非特征性升高
  - 使用 PCR 检测腺病毒进行鉴别
- 肠病毒
  - 肠病毒导致的疾病种类很多，最常表现为持续长达 1 周的不明原因发热
  - 一些肠病毒疾病可导致心肌心包炎和无菌性脑膜炎
  - 可能出现手足口病典型的口腔水疱样病变
  - 肠病毒导致的皮疹多为水疱样皮疹，主要位于手掌、足底和尿布覆盖区域
  - 四肢末梢变化和眼部受累不常见
  - 红细胞沉降率和 C 反应蛋白水平非特征性明显升高

- 使用 PCR 在脑脊液中检测出病毒进行鉴别
- **EB 病毒**（相关疾病：**EB 病毒感染**）
  - EB 病毒感染的发热往往为低热，但是可能持续数周
  - EB 病毒感染儿童的乏力更明显，易激惹比川崎病患者少见
  - EB 病毒感染通常无四肢末梢、口唇和眼部改变
  - 弥漫性颈部淋巴结肿大和渗出性咽炎伴腭弓部出血点是 EB 病毒感染的特征性表现
  - 脾脏肿大常见
  - 白细胞计数显示淋巴细胞增多，出现异型淋巴细胞
  - 红细胞沉降率和 C 反应蛋白水平明显升高并非特征性表现
  - 嗜异凝集抗体试验或 EB 病毒抗原滴度检测可以确诊
- **猩红热**<sup>36</sup>
  - 可出现皮疹、发热和淋巴结肿大
  - 不会出现口唇、眼部和四肢末梢变化
  - 快速链球菌检测或培养结果阳性可以确诊
- **风湿热**
  - 常发生于 5 岁以上儿童
  - Jones 标准有助于与川崎病进行鉴别<sup>37</sup>
  - 链球菌抗体检测、快速抗原检测或 A 组  $\beta$  溶血性链球菌的咽拭子培养结果为阳性
- **细菌毒素介导性疾病**
  - 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征
    - 通常出现严重水泡样皮疹，之后出现片状表皮脱落
    - 不累及黏膜；通常没有关节体征
    - 皮肤活检可以确诊
    - 从鼻部或伤口采集标本进行产毒素金黄色葡萄球菌培养，阳性结果可以诊断
  - 中毒性休克综合征
    - 残留异物病史，例如棉条或鼻腔填塞物
    - 常见低血压、血小板减少、中枢神经系统受累（例如意识错乱）和肾功能衰竭
    - 水肿通常为弥散性，不限于手足；通常无关节体征
    - 诊断标准包括分离出 A 族链球菌、低血压和多系统受累
- **细菌性颈部淋巴结炎**
  - 较大儿童的不完全性川崎病常以发热和颈部淋巴结肿大为首发临床表现
  - 细菌性淋巴结炎患儿通常没有川崎病典型的心脏和眼部表现



- 患儿可能因疼痛而颈部活动受限，但是没有在川崎病患者中表现的中枢神经系统易激惹或颈项强直体征
- C反应蛋白水平、红细胞沉降率和血小板计数并无明显升高
- 红细胞指标、肝功能和尿液分析结果正常
- 药物超敏综合征
  - 血清病
    - 1~2周前接触过药物或抗毒素/抗血清/抗动物毒素的病史
    - 与川崎病相比，炎症标志物水平仅轻度升高
    - 补体水平较低，可能出现嗜酸性粒细胞增多
  - 重症多形性红斑（相关疾病：重症多形性红斑和中毒性表皮坏死松解症）
    - 服用药物、既往感染或恶性肿瘤病史
    - 皮疹可进展为破裂的大疱，出现与烧伤类似的皮肤剥脱表现
    - 可见低血压
    - 皮肤活检有助于确诊
- 幼年型类风湿关节炎（幼年型特发性关节炎）（相关疾病：类风湿关节炎）
  - 在出现慢性症状和明显的多关节炎表现之前，与急性期川崎病鉴别困难
  - 大多数患者抗核抗体检测阳性
  - 通常不会出现川崎病典型的口咽、结膜和四肢末梢改变
  - 通常会出现全身性淋巴结肿大和脾脏肿大
- 系统性红斑狼疮<sup>38</sup>
  - 儿童往往出现明显的肾脏、中枢神经系统和血液系统受累表现以及累及心脏和肺的多浆膜腔炎症
  - 多为隐匿性发病，可出现发热、全身不适、关节痛和皮疹
  - 皮疹通常对光敏感；面颊红斑是特征性表现
  - 口腔溃疡是典型表现
  - 全血细胞减少
  - 常见蛋白尿
  - 补体水平降低
  - 无溶血性贫血时，直接抗球蛋白试验阳性
  - 抗核抗体、抗双链DNA抗体、抗Sm抗体或抗磷脂抗体阳性（包括狼疮抗凝物）；出现抗核抗体是主要特征，几乎所有患者都为阳性
  - 根据特征性症状、体征和实验室检查结果进行诊断
- 白血病、淋巴瘤或其他肿瘤

- 症状缓慢出现
  - 出血
  - 瘀伤
  - 骨骼疼痛
- 肝脾肿大和淋巴结肿大是特征性表现
- 典型表现是血常规明显变化
  - 白细胞计数非常低或高
  - 严重贫血
  - 血小板减少
- 大多数患者可以通过骨髓活检或淋巴结活检确诊
- 麻疹
  - 出现发热、结膜炎和全身性红斑性斑丘疹
  - 皮疹从面部和颈部开始，并向远端（躯干和四肢）扩散
  - Koplik 斑（在红斑基底上无压痛的蓝白色病变）是疾病的特征性表现，可见于第二磨牙附近的颊黏膜
  - 位于疾病暴发地区、有疾病暴露史、到过疾病流行区以及未进行麻疹免疫接种的患者应高度怀疑本病
  - IgM 抗体检测可以确诊
- 蜱传斑疹伤寒
  - 高热、剧烈头痛、皮疹、血小板减少、低钠血症和蜱虫暴露史
  - 皮疹初始为四肢的凸起红斑；逐渐变为斑丘疹、然后变为瘀斑，同时向中心（躯干）扩散
  - 免疫荧光检测或皮肤活检可以确诊
- 钩端螺旋体病
  - 由钩端螺旋体的致病血清型导致的人畜共患传染病；肝脏和肾脏是主要靶器官，疾病严重程度从轻度自限性疾病到危及生命的多系统器官功能障碍<sup>39</sup>
  - 流行区包括热带气候；大雨或雨季洪水后可发生季节性流行<sup>39</sup>
  - 大部分病例表现为轻度、自限性、非特异性发热性疾病；少数患者病情严重，表现为黄疸和肝功能障碍、肾功能不全和出血倾向
  - 不常见皮疹<sup>39</sup>
  - 根据发现钩端螺旋体抗体进行鉴别；因为单个检测方法的阳性窗口较窄<sup>40</sup>，有时需要联合多项检测方法确诊

## 病因和危险因素

### 病因

- 病因未明<sup>6</sup>
  - 未明确发现致病的病毒、细菌、立克次体、螺旋体、真菌或寄生虫
  - 未发现明确的环境触发因素
  - 可能因为对一种或多种感染性抗原发生免疫应答而发病<sup>12</sup>
  - 自身免疫可能参与了免疫炎症反应过程<sup>9</sup>
  - 基因易感患者因有害的宿主反应可能出现明显的临床症状<sup>10</sup>
- 在病理未知患者中，有时也被称为川崎综合征

### 危险因素

#### 年龄

- 典型发病年龄为6个月~5岁<sup>13</sup>
  - 85%的患儿年龄<5岁<sup>14</sup>
  - 成人罕见<sup>15</sup>
  - 年龄<6个月或>5岁的儿童不太常见，但是这些年龄组发生冠状动脉瘤的风险更高<sup>14</sup>
- 年龄<6个月或>5岁的儿童，病情通常更为严重
- 典型发病年龄之外（≤1岁或≥5~9岁的儿童）更容易出现不完全性川崎病<sup>16</sup>

#### 性别

- 男孩发病率高于女孩（1.5:1）<sup>3</sup>

#### 遗传

- 没有明确的遗传模式
  - 呈家庭聚集性<sup>17</sup>
  - 父母曾患川崎病的儿童发病风险稍高<sup>18</sup>
  - 患病儿童的兄弟姐妹的发病风险增加10倍<sup>19</sup>
- 几种遗传关联：
  - *MICA* 等位基因（主要组织相容性复合物1型多肽相关性序列A）<sup>20</sup>
    - 等位基因\*A5的频率增加
    - 等位基因\*A5.1和\*A4的频率减少
  - I类*HLA*基因多态性<sup>20</sup>
    - *HLA-B35*、*HLA-B75*、*HLA-Cw09*、*HLA-DRB1\*11*和*HLA-DRB1\*04*的频率增加
    - *HLA-A26*的频率减少

- *ITPKC* 基因（肌醇 1,4,5-三磷酸 3-激酶 C）单核苷酸多态性<sup>20</sup>
  - *ITPKC-3* 的频率增加
- 在多个易感基因中发现了单核苷酸多态性异常，包括：
  - *BLK*（B 淋巴细胞酪氨酸激酶）<sup>9</sup>
  - *CASP3*（胱天蛋白酶 3）<sup>9</sup>
  - *FCGR2A*（低亲和性免疫球蛋白  $\gamma$  Fc 区受体 IIa）<sup>9</sup>
  - *CD40* 信号传导通路基因<sup>9</sup>
  - 转化生长因子和受体基因（例如，*TGFB2*、*TGFBR2*、*SMAD3*）<sup>9</sup>
  - *ABCC4*（ATP 结合盒子家族 C 成员 4，一种环核苷酸转运蛋白）<sup>21</sup>
  - *ANGPT1*（血管生成素 1）<sup>22</sup>
  - *VEGFA*（血管内皮生长因子 A）<sup>22</sup>

#### 种族

- 东北亚人群的发病率比白种人高 20 倍<sup>9</sup>
- 日本人和太平洋岛民的发病率最高<sup>1</sup>

#### 其他危险因素

- 最常见于冬季和春季<sup>23</sup>
- 流行病学分析发现日本、夏威夷和圣地亚哥的川崎病发病率与来自中国东北的对流风有关，提示风载物质可能触发此病<sup>1</sup>

#### 治疗

##### 治疗目标

- 减轻发热和急性炎症性改变<sup>10</sup>
- 减少血小板激活
- 预防可能发生的心脏后遗症

#### 住院及转诊

##### 入院标准

所有川崎病（完全性或不完全性）患儿均应收入院

#### ICU 收治标准

- 临床怀疑心肌炎
  - 心室功能障碍
  - 心力衰竭
  - 休克
- 超声心动图可见巨大的冠状动脉瘤
  - 定义为最大直径 $>8\text{ mm}$ <sup>1</sup>
- ECG 显示 ST-T 段改变或 Q 波，提示缺血性心脏病

### 推荐转诊专科医生

- 将所有川崎病患者紧急转诊至儿童心脏科医生进行评估和随访

### 治疗方法

川崎病的主要治疗方法是静脉注射免疫球蛋白和大剂量阿司匹林<sup>41 42 43</sup>

- 如果发生下列情况，应立即开始治疗（减少冠状动脉瘤形成的风险）<sup>10</sup>：
  - 符合完全性川崎病标准
  - 如果出现下列一项或两项并且发热超过 5 天，应考虑不完全性川崎病：
    - 出现冠状动脉瘤或冠状动脉炎的体征
    - 不明原因的炎症标志物水平持续升高（例如，C 反应蛋白水平升高、红细胞沉降率增加、白细胞计数增多）
- 20% 的患者首次静脉注射免疫球蛋白和阿司匹林治疗无效<sup>10 11 44</sup>
  - 静脉注射免疫球蛋白耐药定义为首次给药后至少 36 小时后仍出现持续性或反复发热<sup>4</sup>
- 可能发生静脉注射免疫球蛋白耐药和冠状动脉瘤风险较高的患者，在儿童心脏科医生的建议下，可以在初次静脉注射免疫球蛋白和阿司匹林治疗中添加糖皮质激素<sup>10 45 46 47</sup>
  - 对静脉注射免疫球蛋白发生耐药风险较高的患者和诊断时出现冠状动脉瘤的患者，初次静脉注射免疫球蛋白时加糖皮质激素可改善临床和冠状动脉结局<sup>28</sup>
  - 几种评分系统可用于帮助预测静脉注射免疫球蛋白耐药性；但是，这些评分系统在初始研究人群以外的用途受限<sup>28 48</sup>

### 静脉注射免疫球蛋白耐药患者的治疗

- 再次注射免疫球蛋白加/不加糖皮质激素<sup>10 28</sup>
  - 首次给药发生耐药的患者中，约 50% 的患者再次静脉注射免疫球蛋白治疗有效<sup>28</sup>

- 其他二线治疗（最佳选择和顺序未知）包括：肿瘤坏死因子抑制剂（例如，英夫利西单抗、依那西普）、免疫抑制剂（例如，环孢菌素 A、甲氨蝶呤）和血浆置换<sup>28</sup>

专家建议的亚急性和恢复期的治疗方法如下<sup>10</sup>：

- 应咨询儿童心脏科医生后制定治疗方案
- 将阿司匹林的剂量降至 3~5 mg/kg，持续≥7 周，直至随访超声心动图结果正常
- 如果 7 周后仍有冠脉瘤，可以使用低剂量阿司匹林或氯吡格雷继续抗血小板治疗
  - 如果冠脉瘤消失，可以停用抗血小板治疗
- 冠状动脉瘤患者可以考虑使用阿昔单抗
- 发生巨大冠脉瘤、多个大型冠脉瘤或冠状动脉梗阻的儿童，应使用华法林加阿司匹林<sup>4</sup>
  - 开始肝素治疗，直到华法林产生治疗作用（达标 INR 为 2~3）
- 如果出现冠状动脉梗阻的体征，加用  $\beta$  受体阻滞剂可减少心肌耗氧量<sup>4</sup>
- 如果冠状动脉血栓形成，可以开始溶栓治疗

急性期冠脉瘤的治疗方法尚未标准化，必须咨询儿童心脏科医生进行个体化治疗

- 需要长期监测，包括定期进行超声心动图、负荷试验、心脏灌注试验<sup>4</sup>
- 高危心脏缺血的患者可以进行经皮冠状动脉介入治疗（例如，冠状动脉内溶栓、球囊血管成形术、植入支架、旋磨术）<sup>4</sup>
- 严重冠状动脉梗阻或侧支循环受损需要进行冠状动脉旁路手术<sup>4</sup>
- 如果出现梗阻或缺血，应紧急进行冠状动脉血管成形术或其他血运重建手术<sup>1</sup>

川崎病后的免疫接种

- 静脉注射免疫球蛋白之后延迟疫苗接种 3~11 个月，因为这个时间段内接种活疫苗（例如，麻疹、水痘-带状疱疹）可能无效<sup>49</sup>
- 长期使用阿司匹林治疗的患者应谨慎接种水痘-带状疱疹活疫苗，因为有发生瑞氏综合征的风险<sup>1</sup>
- 长期服用阿司匹林的儿童，每年接种灭活流感疫苗<sup>1</sup>

指导治疗流程的详细指南包括：

- 日本循环学会联合工作组 2013 年指南<sup>27</sup>
- 日本儿童心脏科和心脏外科学会 2012 年指南<sup>28</sup>

- 美国心脏协会 2017 年指南<sup>1</sup>

## 药物治疗

- 阿司匹林<sup>41 50</sup>
  - 超说明书使用
    - 阿司匹林片；婴儿、儿童和青少年：按体重一日 80~100 mg/kg，口服，分 4 次给药，持续给药至热退后 24~72 小时（最长 14 天），然后剂量降至按体重一日 3~5 mg/kg，口服，一日 1 次，持续 6~8 周。另外，急性期也可以给予 IVIG，按体重一次 2 g/kg，静脉注射，单次给药（症状发作后 10 天内）。冠状动脉异常的患者可能需要终生使用低剂量阿司匹林治疗。阿司匹林的最佳剂量尚存争议。ACCP 和 AHA 临床指南推荐使用高剂量。但是，全球范围内最常使用中等剂量（一日 30~50 mg/kg）以减少阿司匹林的毒性。有些中心在诊断时使用低剂量阿司匹林（一日 3~5 mg/kg）。
- 静脉注射人免疫球蛋白<sup>43 51</sup>
  - 静脉注射人免疫球蛋白；婴儿、儿童和青少年：按体重一次 2000 mg/kg，静脉注射，发病 10 天内单次给药，应在诊断后尽快给药。如果患者出现不明原因的持续性发热或冠状动脉异常伴持续性全身炎症，10 天后也可使用。如果首次给药后至少 36 小时患者仍持续发热或发热再次出现，考虑再次给药（一次 2000 mg/kg）。
- 糖皮质激素<sup>1 52</sup>
  - 超说明书使用
  - 泼尼松龙和大剂量甲泼尼龙冲击治疗<sup>28</sup>
  - 发生冠状动脉瘤风险较高的患者和静脉注射人免疫球蛋白耐药者，可使用糖皮质激素<sup>45 47 53</sup>。剂量和治疗持续时间应咨询专科医生
- 英夫利西单抗（抗肿瘤坏死因子  $\alpha$ ）<sup>10</sup>
  - 超说明书使用
  - 英夫利西单抗适用于静脉注射人免疫球蛋白耐药的患者<sup>54 55</sup>。剂量和疗程应咨询专科医生
- 阿昔单抗
  - 超说明书使用
  - 阿昔单抗适用于冠脉瘤患儿的辅助治疗<sup>56</sup>。剂量和疗程应咨询专科医生
- 氯吡格雷
  - 超说明书使用
  - 氯吡格雷可用于辅助治疗。剂量和疗程应咨询专科医生<sup>1</sup>
- 依那西普<sup>1</sup>

- 超说明书使用
- 可以考虑用作静脉注射人免疫球蛋白耐药患者的二线治疗药物。剂量和疗程应咨询专科医生

### 非药物和支持性治疗

- 急性期冠状动脉受累的川崎病患儿，告知家长必须减少或避免加重动脉粥样硬化的危险因素（例如，肥胖、高脂血症、吸烟）<sup>4</sup>

### 监测

- 治疗过程中监测
  - 静脉注射免疫球蛋白之后监测是否发热
  - 住院期间发热未消退或治疗后数天内再次发热，需要仔细评估病情复发
- 推荐的超声心动图监测计划<sup>10</sup>
  - 急性期、亚急性期和恢复期均无冠脉瘤
    - 诊断时
    - 发病后 10~14 天
    - 发病后 6~8 周
    - 持续性活动性炎症患者，应每周进行一次超声心动图检查
    - 如果整个病程中，所有超声心动图正常，急性期过后 1 年时应再次进行超声心动图检查
  - 有冠脉瘤
    - 每周进行一次超声心动图检查，监测冠脉瘤的进展情况
    - 如果 8 周后冠脉瘤稳定且没有持续性炎症，每 6~12 个月进行一次超声心动图检查
- 诊断 6 周后仍有冠脉瘤的患者，应进行长期心血管随访<sup>1</sup>
  - 基于未来发生心肌缺血的风险等级，美国心脏协会声明列出了详细的随访指导和长期建议。

### 并发症和预后 并发症

- 继发于冠状动脉血管炎的冠状动脉瘤
  - 未予治疗的患儿有 15%~25%可发生<sup>44</sup>
    - 2%~3%的未治疗患者死于未治疗的冠状动脉血管炎<sup>44</sup>
  - 在出现发热后的 10 天内开始治疗，发生率低于 5%<sup>57</sup>
    - 尽管给予适当治疗，仍有 3%~5%的儿童会发生一过性冠状动脉扩张<sup>4</sup>



- 尽管给予适当治疗，仍有 1% 的患者会发生巨大冠状动脉瘤<sup>58</sup>
- 发生冠状动脉瘤的危险因素包括：
  - 静脉注射人免疫球蛋白耐药（最强的危险因素）<sup>10</sup>
  - 静脉注射人免疫球蛋白治疗延迟（发病 7 天以后）以及治疗前发热持续时间更长<sup>4</sup>  
59
  - 不完全性川崎病（可能因为诊断和治疗延迟而风险较高）<sup>59</sup>
  - 年龄 < 1 岁或 > 5 岁<sup>4</sup>
  - 男性，首诊时出现低钠血症或为易感种族（例如，亚裔、太平洋岛民、西班牙裔）  
25 60 61
  - 血小板增多和白细胞计数增高增加严重程度<sup>62</sup>
- 心肌梗死
  - 最高死亡率在发热后的 15~45 天；死亡原因通常是冠状动脉血栓形成和缺血<sup>57</sup>
  - 冠状动脉血管炎，伴血小板计数明显升高和高凝状态
  - 起病后第一年发生血栓性血管闭塞或狭窄导致的心肌梗死的风险最高<sup>63</sup>
- 非冠状动脉血管受累
  - 最常累及中等大小的肌性动脉（例如，腋动脉、髂动脉、肱动脉和肠系膜动脉）
  - 罕见中枢神经系统或肾脏、胃肠道或皮肤器官系统的缺血性后遗症
- 巨噬细胞活化综合征（继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症）
  - 可导致血细胞减少、肝脾肿大、低纤维蛋白原血症和肝功能障碍
  - 罕见发生于静脉注射免疫球蛋白耐药的患儿或长时间发热患儿（< 1%）<sup>64</sup>
- 死亡
  - 亚急性期和 1 岁以下儿童的猝死风险最高

## 预后

- 儿童的预后主要取决于心脏受累的程度和可能发生的心脏后遗症
- 川崎病第一个月内未出现心脏后遗症的患儿可以恢复至正常健康状态，不会出现心脏受损的症状或体征<sup>57</sup>
- 川崎病导致的冠状动脉病变会随时间动态变化<sup>57</sup>
  - 大约 50%~67% 的血管在发病后 1~2 年动脉瘤消失<sup>57</sup>
  - 冠脉瘤消失的可能性取决于初始大小；病变越小，越有可能消失<sup>57</sup>
  - 巨大冠脉瘤患儿的预后最差（直径 > 8 mm），这些冠脉瘤易形成血栓，且不会完全消失<sup>65</sup>
  - 冠脉瘤消失的患儿在成年后发生早发性冠状动脉疾病的风险仍然较高
- 日本的死亡率低于 0.1%<sup>1</sup>

- 美国的住院死亡率约为 0.17%<sup>1</sup>
- 儿童期发生冠状动脉瘤和/或狭窄的患者，多年后可能发生心肌梗死导致的猝死<sup>57</sup>
- 复发
  - 复发率较低（2%~4%）；首诊时<3岁的儿童最常复发<sup>63</sup>

#### 参考文献

- 1: McCrindle BW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 135(17):e927-99, 2017
- 2: Forsey J: Atypical Kawasaki disease: a clinical challenge. *Eur J Peds*. 171(4):609-11, 2012
- 3: Oski FA et al, eds: Principles and Practice of Pediatrics. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 1994:1422
- 4: Jamieson N et al: Kawasaki disease: a clinician's update. *Int J Pediatr*. 2013:645391, 2013
- 5: Yim D et al: An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health*. 49(8):614-23, 2013
- 6: Sundel R: Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 41(1):63-73, 2015
- 7: Bayers S et al: Kawasaki disease, part I: diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 69(4): 501.e1-11, 2013
- 8: Burns JC: Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis*. 4(3):258-61, 1985
- 9: Greco A et al: Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev*. 14(8):703-9, 2015
- 10: Eleftheriou D et al: Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 99(1):74-83, 2014
- 11: Newburger JW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 110:2747-71, 2004
- 12: Brown TJ et al: CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 184(7):940-3, 2001

- 
- 13:** CDC: Kawasaki Syndrome. CDC website. Updated December 13, 2013. Accessed February 1, 2017. <http://www.cdc.gov/kawasaki/>
- 14:** Kim DS: Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 47(6):759-72, 2006
- 15:** Wolff AE et al: Acute Kawasaki disease: not just for kids. *J Gen Intern Med.* 22(5):681-4, 2007
- 16:** Yu JJ: Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 55(3):83-7, 2012
- 17:** Dergun M et al: Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 159(9):876-81, 2005
- 18:** Uehara R et al: Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158 (12):1166-9, 2004
- 19:** Hirata S et al: Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* 90(1):40-4, 2001
- 20:** Parthasarathy P et al: Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: a review. *Clin Biochem.* 48(16-17):1188-94, 2015
- 21:** Khor CC et al: Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet.* 48(7):467-72, 2011
- 22:** Breunis WB et al: Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease: involvement of vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Arthritis Rheum.* 64(1):306-15, 2012
- 23:** Rowley AH et al: New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr.* 19(1):71-4, 2007
- 24:** Turnier JL et al: Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics.* 136(3):e609-14, 2015
- 25:** Nakamura Y et al: Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 46(1):33-8, 2004
- 26:** Newburger JW et al: Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation.* 84(2):625-31, 1991
- 27:** Japanese Circulation Society Joint Working Group: Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013): digest version. *Circ J.* 78(10):2521-62, 2014

- 
- 28:** Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery et al: 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). *Pediatr Int.* 56(2):135-58, 2014
- 29:** Dengler LD et al: Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 17(6):478-81, 1998
- 30:** Lin KH et al: Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 5(4):e006703, 2015
- 31:** Reddy M et al: Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 36(4):551-9, 2016
- 32:** Tse SM et al: Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 140(4):450-5, 2002
- 33:** Baer AZ et al: Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 160(7):686-90, 2006
- 34:** Joffe AR: Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med.* 22(4):194-207, 2007
- 35:** Ruff RL et al: Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke.* 12(6):879-81, 1981
- 36:** Rudolph AM et al, eds: *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics.* 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2002:285-6
- 37:** Gewitz MH et al: Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 131(20):1806-18, 2015
- 38:** Crow MK: Systemic lupus erythematosus. In: Goldman L et al, eds: *Goldman-Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2016:1769-77.e2
- 39:** Haake DA et al: Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 387:65-97, 2015
- 40:** Chirathaworn C et al: Interpretation of microscopic agglutination test for leptospirosis diagnosis and seroprevalence. *Asian Pac J Trop Biomed.* 4(Suppl 1):S162-4, 2014

- 
- 41:** Terai M et al: Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr.* 131:888-93, 1997
- 42:** Sands-Lincoln M et al: Evidence Review: Intravenous Immunoglobulin and Aspirin for Children With Kawasaki Disease. Elsevier Evidence-Based Medicine Center Last Completed Date Aug 10, 2018
- 43:** Oates-Whitehead RM et al: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD004000, 2003
- 44:** Brogan PA et al: Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child.* 86:286-90, 2002
- 45:** Ogata S et al: Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics.* 129(1):e17-23, 2012
- 46:** Baumer JH et al: Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD004175, 2006
- 47:** Chen S et al: Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart.* 99:76-82, 2013
- 48:** Song R et al: Efficacy of four scoring systems in predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease in a children's hospital in Beijing, North China. *J Pediatr.* 184:120-4, 2017
- 49:** Looney RJ et al: Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Pract Res Clin Haematol.* 19(1):3-25, 2006
- 50:** Dallaire F et al: Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 139(6), 2017
- 51:** Newburger JW et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 324:1633-9, 1991
- 52:** Wardle AJ et al: Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 1:CD011188, 2017
- 53:** Inoue Y et al: A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 149(3):336-41, 2006

- 
- 54:** Burns JC et al: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 153(6):833-8, 2008
- 55:** Tremoulet AH et al: Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 383(9930):1731-8, 2014
- 56:** Williams RV et al: Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* 109(1):E4, 2002
- 57:** Newburger JW 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. *Pediatrics.* 114(6):1708-33, 2004
- 58:** Dajani AS et al: Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 89(2):916-22, 1994
- 59:** Sudo D et al: Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr.* 171(4):651-6, 2012
- 60:** Son MB et al: Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 124(1):1-8, 2009
- 61:** Belay ED et al: Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 25(3):245-9, 2006
- 62:** Manlhiot C et al: Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics.* 124(3):e410-5, 2009
- 63:** Bayers S et al: Kawasaki disease, part II: complications and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 69(4):513.e511-8, 2013
- 64:** Wang W et al: Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum.* 44(4):405-10, 2015
- 65:** Suda K et al: Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms clinical perspective. *Circulation.* 123:1836-42, 2011



---

**66:** 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. DOI: 10.3760/ cma.j.cn112140-20211018-00879