DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.04.045
第24卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 4
476 2002年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)04-0476-03

川崎病并发冠状动脉损害的危险因素及预后分析

吴晓云[1],钱永如[1],田 杰[1],白永虹[2],王 荞[2],全学模[2] (重庆医科大学附属儿童医院:[1]心血管内科;[2]超声科;重庆 400014)

提 要:目的 探讨川崎病(Kawasaki disease,KD)并发冠状动脉损害(CAL)的危险因素及预后。方法 对403例KD患儿的临床资料进行回顾性分析,对比未并发CAL的382例A组KD患儿和并发CAL的21例B组KD患儿的相关检验、治疗及随访结果。结果 两组患儿在性别及年龄比例上差异无显著性($P>0.05$),B组患儿平均热程、血小板(PLT)、C反应蛋白(CRP)及血沉(ESR)值明显高于A组($P<0.05$)。急性期约30%的KD患儿伴有心肌酶谱、肌钙蛋白I、心电图或超声心动图的异常。A组患儿在≤10 d内静脉滴注丙种球蛋白(IVIG)的占85.08%,B组仅占28.57%。超声心动图随访19例并发CAL的患儿,5例冠状动脉扩张(CAD)于短期恢复正常;11例冠状动脉瘤(CAA)有9例恢复或好转;3例巨大冠状动脉瘤(GCAA)回缩困难。结论 热程过长及未予静脉注射两种球蛋(IVIG)治疗是KD并发CAL最重要的危险因素,同时表现有PLT、ESR及CRP的显著升高。部分KD患儿伴一过性心肌炎、心包炎或心内膜炎。KD并发CAA及CAD可好转或痊愈并发GCAA的预后不良。

关键词:川崎病;冠状动脉损害;危险因素;预后
中图法分类号:R725.512;R725.433 文献标识码:A

Analyses on risk factors and prognosis for coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease

WU Xiao-yun, QIAN Yong-ru, TIAN Jie, BAI Yong-hong, WANG Qiao, QUAN Xue-mo (Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors and prognosis on children with coronary artery lesions (CAL) secondary to Kawasaki disease (KD). Methods Clinical data including test results, therapeutic methods and prognosis were analyzed retrospectively in 403 patients with KD. Among them, 382 cases were without CAL (group A) and 21 cases with CAL (group B). Results Their sexes and ages were not statistically significant ($P>0.1$). But the duration of fever, mean value of platelets (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in group B were higher than those in group A ($P<0.05$). About 30% patients had abnormal CK-MB, cTnI, ECG or UCG in acute phase. About 85.08% cases of group A received intravenous immune globulin (IVIG) within 10 d from onset, while 28.57% in group B. CAL were observed on echocardiogram in 19 patients, 5 cases developing coronary artery dilatation (CAD) recovered in short time; In 11 cases with coronary artery aneurysm (CAA), 9 cases recovered or improved; 3 cases with giant coronary artery aneurysm (GCAA) rebounded difficultly. Conclusion Long time of fever and no IVIG treatment were the main risk factors of CAL secondary to KD, high values of PLT, ESR and CRP presenting concurrently. Some patients with KD might develop ephemeral myocarditis, pericarditis or endocarditis. CAD and CAA could recover or improve, GCAA appeared to have a poor prognosis.

Key words: Kawasaki disease; coronary artery lesions; risk factor; prognosis

川崎病(Kawasaki disease, KD)是病因未知的儿童急性发热性疾病,特征为广泛的中小血管炎症及免疫性血管壁损伤,可致多系统损害,以心血管系统的损害最为严重。以往报道约15%~25%的患儿并发冠状动脉损害(Coronary artery lesions, CAL),重者可致缺血性心脏病、冠状动脉局部出血或猝死,急性期还伴有轻重不等的心肌炎及心包炎表现,在部分发达及发展中国家KD并发CAL被认为已取代风湿热而成为儿童主要的后天性心脏疾病。我院近几年的统计资料亦显示KD呈逐年增多的趋势,如何防止CAL的发生是治疗的关键所在。我们对我院403例住院KD患儿的相关临床资料进行了回顾性分析并追踪随访,探讨KD并发CAL的危险因素及预后,以期对防治CAL提供相应的临床参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1998年1月—2000年12月住院KD患儿共403例,均符合1984年日本川崎病研究委员会修订的诊断标准[1]。男267例,女136例,男女之比为1.96∶1,年龄3月至11.8岁。其中未并发CAL有382例(称A组),并发CAL有21例(5.21%,称B组)。所有患儿病程中均有中、高度发热,以发热及皮肤粘膜病变为突出表现的占93.30%,其余以腹泻、非化脓性淋巴结炎、关节炎、重症心肌炎、肢体瘫痪等为突出表现的占6.70%。部分婴幼儿在急性期原卡介苗接种部位出现发红及小泡,持续数天后自然缓解。KD复发患儿8例(1.99%),有2例共发病3次,于初次发病后2~27月再发,其中B组复发患儿3例。无死亡病例。

作者简介:吴晓云(1966—),女,重庆市人,硕士研究生,主治医师,主要从事儿童心血管疾病的研究,共发表论文8篇。电话:(023)63624344

收稿日期:2001-12-18;修回日期:2002-02-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2　观察指标

分别统计 A 组与 B 组患儿的性别，1 岁以下、1～5 岁及 5 岁以上各年龄组患病的百分比。平均热程，血小板（PLT）、血沉（ESR）及 C 反应蛋白（CRP）的均值（均以病程中最高一次计算），心肌酶谱（主要是 CK-MB）、肌钙蛋白 I（cTnI）、血钾离子浓度（K^+）、Holter 及十二导联心电图（ECG）、超声心动图（UCG）异常的情况，治疗方法及随访结果。

1.3　统计学处理

计数资料组间比较采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验。

2　结果

2.1　两组患儿性别和年龄的比较

对 A 组和 B 组患儿的性别百分比，1 岁以下、1～5 岁及 5 岁以上各年龄组患病百分比用 χ^2 检验进行组间比较，结果见表 1。

表 1　A 组与 B 组患儿的相关资料的比较

Tab 1　Comparison of background data between group A and group B

	Group A		Group B	
	n	%	*n*	%
Sex				
Male	252	65.97	15	71.43#
Female	130	34.03	6	28.57#
Age				
＜1y	46	12.04	2	9.52#
1～5y	287	75.13	16	76.19#
＞5y	49	12.83	3	14.29#

#：$P>0.05$ *vs* pair-connection group

2.2　两组患儿热程及相关辅助检查结果的比较

在 A 组中随机抽样与 B 组相同年龄组相同数量的 KD 患儿，根据病史资料统计平均热程、平均 PLT、ESR 及 CRP 值，相关数值及检验结果，见表 2。其中 B 组的 4 例巨大冠脉瘤的患儿有 3 例热程超过 2 周。

表 2　A 组与 B 组患儿的平均热程、PLT、ESR 及 CRP 均值的比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 2　Comparison of duration of fever, average value of PLT, ESR and CRP between group A and group B（$\bar{x}\pm s$）

Explanatory variables	Group A		Group B	
	$\bar{x}\pm s$	*n*	$\bar{x}\pm s$	*n*
Duration of fever (d)	7.3±1.9	21	12.6±3.4	21*
Platelets ($\times10^9$/l)	396.3±84.5	21	483.2±109.7	21*
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	83.4±26.1	21	106.3±22.4	21*
C-reactive protein (mg/dl)	50.6±32.5	13	88.6±40.5	13*

*：$P<0.05$ *vs* pair-connection group

2.3　相关辅助检查结果

住院期间测定 CK-MB 增高和/或 cTnI 阳性的患儿 67 例（16.63%）；血 K^+ 降低 54 例（14.14%）；Holter 及 ECG 异常 125 例（31.02%），包括 T 波改变、Ⅰ-Ⅱ°AVB、Q-T 延长、QRS 波低电压、房性及室性早搏等；急性期经 UCG 检查异常 126 例，参照赵晓兰等[2]报告的冠状动脉分级标准诊断 CAL 的 21 例，包括冠状动脉扩张（CAD）6 例，冠状动脉瘤（CAA）11 例，巨大冠脉瘤（GCAA）4 例。累及部位依次为左冠状动脉主干（LCA）、右冠状动脉主干（RCA）、左前降支（LAD）、左回旋支（LCX）及右周围支（RPC），以 LCA＋ RCA 及 LCA ＋RCA＋ LAD 合并受损的形式最多见。其它异常依次为瓣膜反流、左室后壁动度减低、房室轻度扩大及少～中量心包积液，瓣膜反流主要为轻、中度反流，少数为重度反流，发生的顺序依次为二尖瓣、三尖瓣及肺动脉瓣。表明心脏受损较突出，特别是瓣膜反流的出现提示存在心肌及心内膜的炎症。图 1～2 为一并发 GCAA 的患儿 LCA ＋RCA＋ LAD 合并受损的 B 超显像。



图 1　二尖瓣短轴切面显示左冠状动脉前降支瘤样扩张

Fig 1　Aneurysm-like expansion of left coronary anterior descend branch in short axis view of mitral valve

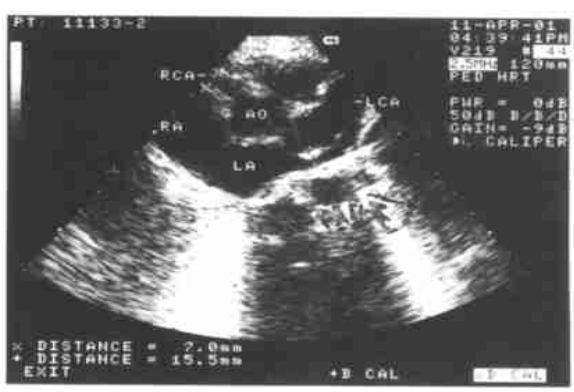


图 2　主动脉短轴切面显示左侧巨大冠状动脉瘤及右侧冠状脉瘤

Fig 2　Left and right coronary artery aneurysms in aorta short axis view

2.4　治疗情况

一旦确诊有条件者即于病程 5～7 d（最好不超过 10 d）给予静脉注射丙种球蛋白（IVIG）单剂 $1g\cdot kg^{-1}$ 及口服肠溶阿司匹林（ASP）30～50 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，大部分患儿能获得较满意的疗效，若体温下降不明显可于第一剂后 24～48 h 内再予相同剂量 IVIG 治疗。ASP 在体温正常后减至 3～5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，待临床症状消失及 PLT、ESR、CRP 降至正常后停药，疗程为 1～2 月，并发 CAL 的患儿需持续服用该剂量至冠状动脉恢复正常。同时应予必要的抗感染、保心及对症治疗。经统计 A 组 KD 患儿在≤10 d 内使用 IVIG 的占 85.08%，B 组仅占 28.57%。表明早期、大剂量 IVIG 治疗 KD 疗效确切，能迅速改善症状及防止 CAL 的发生。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.5 随访情况

19例CAL经1~44月、1~7次的UCG随访，其中5例CAD恢复正常；11例CAA有4例恢复正常，5例明显缩小，2例无变化；3例GCAA中1例有进一步的扩大，2例稍有缩小。UCG随访A组KD患儿308例，发现于病后3~9月内新出现CAL的6例，均为一过性冠状动脉扩张，其中41例急性期有低血K^+的患儿未出现CAL。瓣膜反流、室壁动度减低、房室扩大及心包积液在急性期后逐渐消失。Holter及ECG异常的132例随访患儿均好转，部分患儿的T波改变可持续较长时间。表明除冠状动脉瘤外，其余心脏损害均能恢复正常。

3 讨论

川崎病即皮肤粘膜淋巴结综合症，世界各地均有发病。由于其病因不明，早期诊断受到一定的限制，治疗不及时者冠状动脉损害的发生率显著提高，且近年来有报道发病呈增多及不典型的趋势，所以倍受关注。我院资料显示KD发病男性多于女性，1~5岁为高发年龄，CAL的发生率为5.21%，是否并发CAL无明显的性别及年龄差异，与热程的长短密切相关，并有PLT、ESR及CRP的显著增高。随着对KD发病机制的深入研究，发现该病存在明显的免疫调节异常[3]，血清免疫复合物升高导致血管内皮损伤。研究还显示血小板源生长因子及其受体途径激活参与了川崎病冠状动脉病变的形成，IVIG具有抑制该途径激活的作用[4]。本研究亦表明是否并发CAL与IVIG的使用时间及使用方法密切相关，强调大剂量一次使用，时间最好在起病7 d以内，超过10 d则疗效不佳，若发热等症状超过14 d而未使用IVIG者CAA特别是GCAA的发生率显著增高且预后不良。国外有报道KD患儿对IVIG无反应的发生率约10%左右，Wallace等[5]对使用大剂量IVIG无反应的患儿加用了甲基强的松龙及环磷酰胺治疗，观察到可迅速缓解临床症状，经对照比较及随访表明CAL的发病率及严重程度无显著差异。以往的观点认为单独使用激素是发生CAL的危险因素，故是否使用激素治疗应待进一步的研究。

我们观察到有小部分KD患儿以腹泻、非化脓性淋巴结炎、关节炎、重症心肌炎及肢体瘫痪等为突出表现的，这些不典型表现可延误诊断及治疗，从而导致并发CAL。据报道首发症状个别还可表现为牛皮癣样皮疹、麻痹性肠梗阻、肢端缺血坏死及胆汁淤积等[6,7]，特别是1岁以下的患儿不典型表现较多。对这些患儿是否应严格按照诊断标准进行诊断目前尚有争论，我们认为除需要对临床症状进行严密观察外，若卡介苗接种部位出现发红及小泡，有免疫球蛋白的升高及免疫功能异常，特别是有CK-MB升高、cTnI阳性、ECG或UCG异常等心脏受损表现的，可作为诊断的参考条件，应高度重视。对有KD病史的患儿在出现不明原因发热或其它KD临床表现时应警惕复发的可能。

并发CAL的患儿需UCG长期监测，该技术安全、简便、可重复性好，目前CAL的诊断及分级方法同冠状动脉造影及尸体解剖结果比较具有高度的特异性及敏感性，通过彩色多普勒血流显像结合心血管造影能与较罕见的冠状动脉瘘及冠状动脉起源异常相鉴别，可作为诊断及随访CAL的最佳方法[8]。总之，KD并发CAL与热程过长及未予IVIG治疗密切相关，并有PLT、CRP及ESR的显著升高，预防CAL的关键在于及时诊断和应用IVIG治疗。急性期的心肌炎、心包炎或心内膜炎预后好，未发现遗留瓣膜损害，冠状动脉瘤预后较差，瘤径的大小是影响预后的主要因素，目前尚无特效的治疗手段，远期预后有待进一步随访。随着KD发病率的逐年增高及不典型病例的增多，希望引起临床医生的高度重视。

参考文献：

[1] 川崎富作．新じ诊断の手引きの解说[J]．小儿科，1995，26：985.

[2] 赵晓兰，裘佩春，刘保民，等．冠状动脉超声显像研究川崎病冠状动脉瘤[J]．中国超声医学杂志，1997，13(7)：53－55.

[3] Falcini F，Trapani S，Turchini S，*et al*．Immunological findings in Kawasaki disease[J]．Clin Exp Rheumatol，1997，15(6)：685－689.

[4] 王宏伟，程佩萱，陈绍军，等．川崎病患儿冠状动脉病变的发生机理及其预防探讨[J]．中华儿科杂志，1998，36(2)：86－88.

[5] Wallace C A，French J W，Kahn S J，*et al*．Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease[J]．Pediatrics，2000，105(6)：78.

[6] Bachiri A，Francart C，Godart F，*et al*．Arm ischemia revealing Kawasaki disease[J]．Arch Pediatr，2000，7(12)：1 307－1 310.

[7] Falcini F，Resti M，Azzari C，*et al*．Acute febrile cholestasis as an inaugural manifestation of Kawasaki's disease[J]．Clin Exp Rheumatol，2000，18(6)：779－780.

[8] 喻晓娜，富维强，任卫东，等．超声心动图诊断川崎病冠状动脉病变的价值[J]．中国临床医学影像杂志，2001，12(4)259－260.

（编辑 冷怀明）

（上接472页）

治疗的目的。有研究显示卡介苗素能防治支气管哮喘的发作[4]，其作用机理与其治疗慢性荨麻疹等过敏性疾病相一致。

关键词：卡介苗素；慢性荨麻疹
中图法分类号：R758.240.5 文献标识码：B

参考文献：

[1] Parronchi P，Brugnolo F，Sampognaro S，*et al*．Genetic and environmental factors contributing to the onset of allergic disorders[J]．Int Arch Allergy Immunol，2000，121(1)：2－92.

[2] Cserhati E．Current view on the etiology of childhood bronchial asthma[J]．Orv Hetil，1999，140(48)：2 675－2 683.

[3] AUTHORS：Bjorksten B：Environment and infant immunity[J]．Proc Nutr Soc，1999，58(3)：729－732.

[4] 高洁生．卡介苗多糖核酸防治儿童支气管哮喘的研究[J]．湖南医科大学学报，1992：(4)：365－367.

（编辑 薛国文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net