临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003662

川崎病合并冠状动脉病变危险因素的多中心回顾性研究

张伦敏[1]，彭　粤[2]，苏建军[1]，易岂建[2]
（1.遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院儿科，遵义　563000；
2.重庆医科大学附属儿童医院心内科，重庆　400014）

【摘　要】目的：通过对川崎病（kawasaki disease，KD）患儿临床特征及实验室指标分析，探讨KD合并冠状动脉损害（coronary artery lesions，CAL）的危险因素。**方法：**选取2023年6月至2024年6月住院治疗的346例KD患儿为研究对象，其中遵义市第一人民医院住院患儿134例，重庆医科大学附属儿童医院住院患儿212例，根据有无CAL分为KD有CAL（KD-CAL）组和KD无CAL（KD-NCAL）组，对2组临床特征及实验室指标行差异性分析，共线性分析及多因素Logistic回归分析。**结果：**KD-CAL组与KD-NCAL组在年龄、免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）冲击时间、皮疹、口唇变化、球结膜充血、四肢末梢改变、白细胞（white blood cell，WBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、中性粒细胞比例（N%）、血小板（platelet，PLT）、C反应蛋白（c-reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、丙氨酸氨基转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、血钠（Na）方面差异无统计学意义（$P>0.05$），而在性别、颈淋巴结肿大、高降钙素原（procalcitonin，PCT）、白蛋白（albumin，ALB）方面差异有统计学意义（$P<0.05$）。随后，多因素logistic回归分析结果显示男性（$OR=1.886$；95%CI=1.198~2.971；$P=0.006$），ALB（$OR=0.938$；95%CI=0.894~0.983；$P=0.008$）和PCT（$OR=1.107$；95%CI=1.007~1.207；$P=0.035$）与KD患者出现CAL独立相关。**结论：**男性、低ALB、PCT是KD患儿合并CAL的独立危险因素。对于这类KD患儿，需要积极地早期干预避免后期CAL的发生。

【关键词】川崎病；冠状动脉；临床表现；实验室指标；危险因素
【中图分类号】R725.4　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-10-20

Risk factors for Kawasaki disease comorbid with coronary artery lesion: a multicenter retrospective study

Zhang Lunmin[1], Peng Yue[2], Su Jianjun[1], Yi Qijian[2]
(1. Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Zunyi / The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; 2. Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the risk factors for Kawasaki disease (KD) comorbid with coronary artery lesion (CAL) by analyzing the clinical features and laboratory markers of children with KD. ***Methods*:** A total of 346 children with KD who were hospitalized for treatment from June 2023 to June 2024 were enrolled as subjects, among whom there were 134 children from The First People's Hospital of Zunyi and 212 children from Children's Hospital of Chongqing Medical University. According to the presence or absence of CAL, the children were divided into KD group with CAL (KD-CAL group) and KD group without CAL (KD-NCAL group). A difference analysis, a collinearity analysis, and the multivariate logistic regression analysis were performed for the clinical features and laboratory markers of the two groups. ***Results*:** There were no significant differences between the KD-CAL group and the KD-NCAL group in age, time of intravenous immunoglobulin shock therapy, rash, lip changes, bulbar conjunctival hyperemia, peripheral changes of limbs, white blood cell count, hemoglobin, percentage of neutrophils, platelet count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, alanine aminotransferase, and blood sodium ($P>0.05$), while there were significant differences between the two groups in sex, cervical lymphadenectasis, procalcitonin (PCT), and albumin (ALB) ($P<0.05$). The subsequent multivariate logistic regression analysis showed that male sex (odds ratio [OR]=1.886, 95%CI=1.198-2.971, $P=0.006$), ALB ($OR=0.938$, 95%CI=0.894-0.983, $P=0.008$), and PCT ($OR=1.107$, 95%CI=1.007-1.207, $P=0.035$) were indepen-

作者介绍：张伦敏，Email：281236895@qq.com，研究方向：儿童心血管疾病诊断。
通信作者：苏建军，Email：865454861@qq.com。
基金项目：国家儿童健康与疾病临床医学研究中心基金资助项目（编号：NCRC-2020-GP-02）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241212.0839.002（2024-12-12）

dently associated with the presence of CAL in patients with KD. ***Conclusion***: Male sex, low ALB, and high PCT are independent risk factors for CAL in children with KD, and for such children, early intervention should be actively performed to avoid CAL.

【Key words】Kawasaki disease; coronary artery; clinical features; laboratory markers; risk factor

川崎病（kawasaki disease，KD），临床将其称为皮肤黏膜淋巴结综合征，是一种好发于5岁以下婴幼儿的一种免疫介导的全身性血管炎，其主要损伤中小动脉，特别是冠状动脉[1]。近些年KD的发病率逐年增加，已经成为儿童后天性心脏病的最主要的病因[2]。冠状动脉损伤（coronary artery lesions，CAL）是KD最严重的并发症，其会导致冠状动脉瘤的发生进而出现严重的心血管并发症，比如冠状动脉血栓，冠状动脉狭窄，严重者出现心肌缺血乃至猝死[3-4]。有研究表明，虽然KD合并CAL的患者在长期随访中冠状动脉直径可能恢复正常，但其冠状动脉壁的损伤却是不能同时恢复[5]。因此，如何避免出现CAL对KD患儿的预后至关重要。目前KD的病因尚不清楚，尽管静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）治疗能明显降低CAL发病率，可仍有部分患者进展成CAL[6]。考虑到儿童的未来生命年限和生活质量，日本等国开发了各种评分系统来预测CAL并予以积极的IVIG治疗进而改善KD的预后，但由于种族与地区的差异，这并不完全适用于其他国家[7]。因此，本研究结合KD病人的临床特征及实验室指标进行回顾性分析，探讨KD并发CAL的危险因素进而对这类患儿进行早期干预。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2023年6月至2024年6月在遵义市第一人民医院和重庆医科大学附属儿童医院住院治疗的346例KD患儿为研究对象，所有的患者的诊断严格按照2017年美国心脏病协会指南进行[8]。患者有持续性发热，并且满足双侧球结膜充血，口唇及口腔变化，皮疹，四肢趾端硬肿，非化脓性颈部淋巴结肿大中的4项，考虑完全性川崎病，如果不满足上述4项但心脏超声或者实验室指标异常并排除其他疾病可能，则考虑不完全性川崎病。本研究已通过医院伦理委员会审查，因为回顾性研究，豁免家属知情同意。

1.2 冠状动脉损伤诊断标准

冠状动脉主要采用标准化Z值进行评估，Z值由体表面积和冠状动脉直径决定[9]。本研究通过心脏超声测量右侧冠状动脉、左侧冠状动脉主干、左冠状动脉前降支和左冠状动脉回旋支的直径并且赋予标准化Z值，取其中最大Z值。若最大Z值大于2，则诊断为CAL。

1.3 临床资料收集

收集川崎病患儿临床特征及实验室指标：球结膜充血；非化脓性颈部淋巴结肿大；口唇及口腔的变化（唇充血皲裂，草莓舌，口咽部黏膜弥漫性充血）；皮疹（包括卡介苗接种处发红、脱皮、多形红斑、猩红热皮疹）；四肢末梢改变（急性期手足发红、肿胀，恢复期甲周脱皮）；实验室指标：红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C反应蛋白（c-reactive protein，CRP）、降钙素原（procalcitonin，PCT）及血液学指标：白细胞（white blood cell，WBC）计数、中性粒细胞比例（N%）、血小板（platelet，PLT）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、白蛋白（albumen，ALB）及血钠（Na）、丙氨酸氨基转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）；根据患儿冠状动脉Z值情况将患儿分为冠状动脉损伤（KD-CAL）组和无冠状动脉损伤（NKD-CAL）组。

1.4 统计学方法

所有数据均使用SPSS 26.0软件进行统计分析。对于分类变量，数据以频率（百分比）表示，并使用卡方分析进行比较。对于连续变量，数据以平均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，并使用t检验（正态分布）进行比较，或以中位数（四分位数）即[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，并采用独立的Mann-Whitney U检验（非正态分布的）进行比较。所有有差异的变量都用于多因素logistic回归分析，以评估独立的风险因素。检验标准α=0.05。

2 结 果

2.1 患者基本特征

本研究共纳入346例诊断为KD的患儿（遵义市第一人民医院134例，重庆医科大学附属儿童医院212例），其中176例女性和170例男性，中位年龄为0.4岁（IQR，0.3~3岁）。所有的患者均接受IVIG治疗，有22例患者在发病10 d后进行IVIG冲击治疗，共有126例患者出现冠状动脉损伤。

2.2 KD-CAL组和KD-NCLA组的特征比较

KD-CAL组与KD-NCAL组相比，在年龄、IVIG冲击时间、皮疹、口唇变化、球结膜充血、四肢末梢改变、WBC、HB、N%、PLT、CRP、ESR、ALT、Na方面无统计学差异（P>0.05），而在性别、颈淋巴结肿大、PCT、ALB方面具有统计学差异（P<0.05）。见表1。

表 1　KD-CAL 和 KD-NCAL 组临床变量的比较[$\bar{x} \pm s$;n,%;M_d(P_{25},P_{75})]

项目	KD-NCAL(n=220)	KD-CAL(n=126)	t/Z 值	P 值
年龄(岁)	1.66 ± 2.04	1.61 ± 1.76	0.259	0.796
性别(男)	97(44)	73(58)	6.145	0.014
IVIG 冲击时间(<10 d)	206(94)	118(94)	0.000	0.996
皮疹	147(67)	71(56)	3.767	0.053
口唇变化	146(66)	74(59)	2.016	0.156
球结膜充血	167(76)	91(72)	0.574	0.449
颈淋巴结肿大	87(40)	36(29)	4.211	0.041
四肢末梢	103(47)	50(40)	1.654	0.199
WBC($\times10^9$/L)	16.16 ± 6.70	15.57 ± 6.04	0.828	0.408
HB(g/L)	102.90 ± 11.80	101.00 ± 12.56	1.397	0.163
PLT($\times10^9$/L)	495.80 ± 186.30	465.80 ± 206.30	1.387	0.166
N%	66.70 ± 14.55	65.57 ± 14.71	0.905	0.490
CRP(mg/L)	66.67 ± 58.80	62.43 ± 50.89	0.678	0.498
ESR(mm/h)	62(42~79)	50(31~80)	−1.064	0.288
ALT(U/L)	28.4(16.0~64.5)	29.9(16.3~53.1)	0.985	0.325
ALB(g/L)	35.37 ± 4.77	34.36 ± 4.92	2.541	0.012
PCT(ng/mL)	0.52(0.32~1.11)	0.49(0.34~1.23)	−1.992	0.049
Na(mmol/L)	136.2 ± 3.1	136.5 ± 3.4	−1.025	0.306

2.3　川崎病伴冠状动脉损伤的相关独立风险因素

经过多重共线性分析后，所有纳入的变量之间没有共线性。使用多因素 logistic 回归分析模型进一步分析差异分析的显著变量，结果显示男性（OR=1.886；95%CI=1.198~2.971；P=0.006），ALB（OR=0.938；95%CI，0.894~0.983；P=0.008）和 PCT（OR=1.107；95%CI=1.007~1.207；P=0.035）与 KD 患者出现 CAL 独立相关。男性，低 ALB，高 PCT 是 KD 合并 CAL 的独立危险因素。见表 2。

表 2　KD 患者 CAL 的多因素 logistic 回归分析

项目	OR(95%CI)	P 值
性别(男)	1.886(1.198~2.971)	0.006[a]
颈淋巴结肿大(有)	-	0.194
ALB(g/L)	0.938(0.894~0.983)	0.008[a]
PCT(ng/mL)	1.107(1.007~1.207)	0.035[a]

注：a，P< 0.05

3　讨　论

KD 是一种自限性疾病，目前是儿童后天性心脏病最常见原因，可引起中小血管，尤其是冠状动脉的炎症反应，可致 CAL，如扩张、狭窄、血管内血栓形成，严重者引起心肌缺血，甚至猝死，近些年越来越受到临床医生的关注。虽然通过 IVIG 治疗可以迅速控制炎症和氧化应激反应，但慢性血管炎持续数月至数年，增加了心血管不良事件的风险。1 项研究表明，儿童 KD 是成人动脉粥样硬化的一个高危因素，特别是那些患有 CAL 的 KD 患儿[10]，严重影响儿童未来的生活质量。因此，早期预测 KD 患儿的 CAL，并给予及时治疗显得非常重要。鉴于此，本研究回顾性分析 346 例 KD 患儿临床资料及实验室指标，差异性分析显示性别、颈淋巴结肿大、PCT、ALB 与 KD 合并 CAL 明显相关，多因素 logistic 回归分析模型显示男性，低 ALB，高 PCT 是 KD 合并 CAL 的独立危险因素。

KD 是儿童常见的血管炎，伴有血管环境改变，主要表现为在炎症浸润导致动脉壁结构的改变。ALB 水平被认为是炎症活动的重要指标，其主要反应血管通透性，当炎症反应加重时，血管通透性增加，增加 ALB 的渗漏[11]。一些研究显示，ALB 水平下降与冠状动脉疾病严重程度之间存在密切关系，在本研究中，低 ALB 是 KD 合并 CAL 的独立危险因素，这与之前的研究一致[12]。

PCT 是降钙素的前肽，是由机体在炎性因子（比如白介素和肿瘤坏死因子等）的作用下合成并分泌的。在临床上，PCT 主要作为感染性疾病的指标指导治疗[13]。但目前的研究发现在一些非感染性疾病中，PCT 也会出现升高[14]。在本研究中，高 PCT 是 KD 合并 CAL 的独立危险因素，这可能由于本身 KD

患儿大量炎性细胞因子和抗内皮细胞自身抗体等“瀑布样”释放，表现为失控性炎症反应，进而导致PCT的升高。

男性是KD合并CAL的独立危险因素，这与国内外研究结果一致[15-17]，这些研究均指出男性患儿是KD急性期出现CAL的高危因素。这可能与男性患儿遗传易感性及未成熟冠脉脆性有关。因此，儿科医生在诊疗时应该多注意男性KD患儿的冠状动脉情况。

总而言之，儿童KD并发的CAL是临床关注重点，目前，由于不完全性KD、重症KD、IVIG不敏感KD患儿增多，CAL的发生率越来越高，因此，早期预测KD患儿CAL的发生具有重要临床意义。本研究通过回顾性分析2个大型医院的KD临床和实验室资料，证实了男性，低ALB，高PCT是KD合并CAL的独立危险因素，对于具有这些高危因素的KD患儿应高度警惕CAL的发生，积极地早期干预避免后期CAL后遗症，改善患儿预后。

参 考 文 献

[1] Kuo HC. Diagnosis, progress, and treatment update of Kawasaki disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13948.

[2] McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements[J]. Circulation, 2007, 116(2): 174-179.

[3] 赵胜超，黄兴楚. 川崎病合并冠状动脉病变危险因素分析[J]. 中国继续医学教育，2020，12(32)：144-147.

Zhao SC, Huang XC. Risk factors of Kawasaki disease complicated with coronary artery disease[J]. China Continuing Med Educ, 2020, 12(32): 144-147.

[4] 周翠臻，宋思瑞，陈丽琴，等. 川崎病合并冠状动脉瘤危险因素分析[J]. 临床儿科杂志，2023，41(7)：498-501，518.

Zhou CZ, Song SR, Chen LQ, et al. Risk factors analysis of coronary artery aneurysm occurrence in children with Kawasaki disease[J]. J Clin Pediatr, 2023, 41(7): 498-501, 518.

[5] Holve TJ, Patel A, Chau Q, et al. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease[J]. Pediatrics, 2014, 133(2): e305-e311.

[6] Lin MT, Sun LC, Wu ET, et al. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ-immunoglobulin therapy[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(6): 542-547.

[7] Jakob A, von Kries R, Horstmann J, et al. Failure to predict high-risk Kawasaki disease patients in a population-based study cohort in Germany[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(9): 850-855.

[8] 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.

[9] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(10): 75.

[10] Mavrogeni S, Papadopoulos G, Hussain T, et al. The emerging role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of Kawasaki disease[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2013, 29(8): 1787-1798.

[11] Xia YH, Qiu HX, Wen ZW, et al. Albumin level and progression of coronary artery lesions in Kawasaki disease: a retrospective cohort study[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 947059.

[12] Tai IH, Wu PL, Guo MM, et al. Prognostic nutrition index as a predictor of coronary artery aneurysm in Kawasaki Disease[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 203.

[13] Dominguez SR, Martin B, Heizer H, et al. Procalcitonin (PCT) and Kawasaki disease: does PCT correlate with IVIG-resistant disease, admission to the intensive care unit, or development of coronary artery lesions?[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2016, 5(3): 297-302.

[14] Pan Y, Fan Q. The role of procalcitonin for predicting Kawasaki disease[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2022, 41(6): 1015-1022.

[15] Miyata K, Miura M, Kaneko T, et al. Risk factors of coronary artery abnormalities and resistance to intravenous immunoglobulin plus corticosteroid therapy in severe Kawasaki disease: an analysis of post RAISE[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2021, 14(2): e007191.

[16] Iio K, Morikawa Y, Miyata K, et al. Risk factors of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease with a low risk of intravenous immunoglobulin resistance: an analysis of PostRAISE[J]. J Pediatr, 2022, 240: 158-163. e4.

[17] Tang YJ, Ding CX, Xu QQ, et al. Prediction nomogram for coronary artery aneurysms at one month in Kawasaki disease[J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 146.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

张伦敏，彭 粤，苏建军，等. 川崎病合并冠状动脉病变危险因素的多中心回顾性研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(1)：94-97.