

- 12 曾友华,包烨华,楚佳梅,等.平衡针刺法对脑卒中后痉挛大鼠脑干GABABR1的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(6):1212-1214.
- 13 邱鸿雁,韩淑凯.表里两经推拿法对脑卒中后上肢痉挛状态的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(7):690-692.
- 14 刘耀元.中风后遗症的推拿治疗[J].按摩与导引,2007,23(6):33-35.
- 15 张健.痉挛的药物和手术治疗[J].继续医学教育,2013,27(8):27-29.
- 16 闫桂芳,尹昱,赵振彪,等.替扎尼定治疗脑卒中后肢体痉挛的临床观察[J].中国临床新医学,2019,12(3):288-291.
- 17 Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins[J]. J Neural Transm(Vienna),2008,115(4):607-616.
- 18 江溪.核心稳定性训练在痉挛型脑偏瘫患儿康复治疗中的应用效果观察[J].中国临床新医学,2018,11(10):1033-1035.
- 19 Waldman G, Yang CY, Ren Y, et al. Effects of robot-guided passive stretching and active movement training of ankle and mobility impairments in stroke[J]. Neuro Rehabilitation,2013,32(3):625-634.
- 20 Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, et al. F-wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke patients with increased spasticity[J]. Neuromodulation,2013,16(3):206-211.
- 21 吴冰洁,郭记宏,岳蔚,等.高频重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动功能的影响[J].中国全科医学,2014,17(23):2751-2753.
- 22 叶大勇,张希彬,李宝.改良腕关节矫形器对脑卒中偏瘫患者腕手关节屈肌痉挛及运动功能的疗效[J].中国康复理论与实践,2015,21(7):811-815.
- 23 刘群,田强,余波,等.肌内效贴配合功能训练改善脑卒中患者下肢功能状况的疗效观察[J].老年医学与保健,2015,21(5):284-286.
- 24 Buffenoir K, Rigoard P, Ferrand-Sorbets S, et al. Retrospective study of the long-term results of selective peripheral neurotomy for the treatment of spastic upper limb[J]. Neurochirurgie,2009,55(Suppl 1):S150-S160.
- 25 潘化平,冯慧,李亚娟,等.负荷控制的体位感觉训练队脑卒中患者平衡能力及下肢运动功能的影响[J].中国康复医学杂志,2011,26(11):1025-1028.
- 26 吴海鹰.电针对SCI大鼠轴突及干细胞可塑性影响及相关机制研究[D].昆明:昆明医科大学,2013.
- 27 王永兰.神经网络重建治疗结合康复训练队脑卒中患者肢体功能恢复的临床意义[J].青海医药杂志,2011,41(1):22-24.
- 28 中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室.中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)[J].中国康复理论与实践,2012,18(4):301-318.
- 29 米海琴,曹广红,张艳,等.抗痉挛体位摆放多功能组合用枕在临床护理中的应用[J].护理实践与研究,2017,14(21):156-157.
- [收稿日期 2018-06-19][本文编辑 潘洪平 韦颖]

新进展综述

川崎病发病机制及诊治的研究进展

陈永琴

作者单位:545900 广西,武宣县人民医院儿科

作者简介:陈永琴(1968-),女,大学本科,主治医师,研究方向:儿科疾病的诊治。E-mail:yanghongylgs@163.com

[摘要] 川崎病(Kawasaki disease, KD)好发于5岁以下婴幼儿,主要累及全身中小血管,常见并发症有冠状动脉瘤及冠脉扩张,已成为婴幼儿获得性心脏病的主要病因之一。目前关于KD的具体发病机制仍未明确,临床诊断主要依靠临床特点、实验室检查及影像学检查等,而关于KD的临床治疗仍有待进一步完善。该文就KD的发病机制及诊治方面的研究进展进行综述。

[关键词] 川崎病; 发病机制; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 725.4 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2019)11-1254-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.29

Research progress in pathogenesis, diagnosis and treatment of Kawasaki disease CHEN Yong-qin. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Wuxuan County, Guangxi 545900, China

[Abstract] Kawasaki disease (KD) is predilection in infants and young children under 5 years of age. KD mainly affects small and medium blood vessels of the whole body, and its complications are aneurysm formation and coronary artery expansion. KD has become the main cause of pediatric acquired heart disease. At present, the patho-

genesis of KD is still unclear. The diagnosis of KD is mainly based on its clinical features, laboratory and imaging examinations, and the clinical treatment of KD needs to be further improved. The research progress in pathogenesis, diagnosis and treatment of KD is reviewed in this paper.

[Key words] Kawasaki disease(KD); Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种好发于 5 岁以下婴幼儿的急性全身性血管炎性疾病,临床上又称之为皮肤黏膜淋巴结综合征,其主要病理改变是全身性血管炎,累及全身中小血管,尤其以冠状动脉病变较为明显,可导致冠状动脉瘤、心肌梗死、缺血性心脏病,严重时甚至可猝死,已逐渐发展成为发达国家或地区婴幼儿获得性心脏病的主要病因之一^[1]。目前对于 KD 的具体发病机制仍未阐明,在诊断和治疗上仍存在一些争议。本文就近年来关于 KD 的发病机制及诊治方面的研究进展作一综述。

1 KD 的发病机制

1.1 免疫系统活化 免疫系统高度活化和免疫损伤性血管炎是 KD 的显著特征。研究^[2]发现, KD 患者体内存在显著的免疫系统异常活化, T 淋巴细胞亚群水平失调, 即 $CD4^+CD25^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 水平下降, $CD4^+/CD8^+$ 比例升高, T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子的变化可能参与了 KD 的病理过程。与健康体检儿童比较, KD 患儿急性期 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgG、IgA、IgM 水平均明显升高, 而 $CD16^+56$ 水平则明显下降, 提示 KD 患儿急性期免疫系统存在高度活化状态^[3]。 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量下降使得能发挥免疫抑制的细胞数量减少, 造成细胞免疫抑制能力减弱, 免疫耐受失衡, T 细胞增殖无法抑制且自身反应性 T 细胞激活, 导致机体细胞和体液免疫功能失调, 进而导致 KD 的发生^[4]。研究^[5]表明, 不完全性 KD 患儿急性期 $DC4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19^+$ 水平也明显升高, 而 $CD8^+$ 、自然杀伤细胞水平明显下降, 提示不完全 KD 患儿急性期也存在明显的免疫系统高度活化状态, 但活化程度较完全性 KD 弱, 这可能是造成不完全 KD 临床表现不完全性的原因。

1.2 核转录因子 κB (NF- κB) NF- κB 作为一种促基因转录的核转录因子在调控免疫反应信号转导途径方面起到关键作用, 研究^[6]显示, NF- κB 活性在 KD 患儿的单核/巨噬细胞中明显增强, 认为其在启动和调节炎症反应上游环节、诱导血管内皮细胞炎性因子产生及导致炎性损伤方面可能发挥重要作用。在 KD 伴有冠状动脉并发症的患者外周血单核细胞中 NF- κB 表达升高趋势更为明显, 动物试验^[7]显示, 在 KD 急性期肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎

性因子分泌明显增加, 认为 NF- κB 活化可能是 KD 心脏和冠状动脉炎症发生的重要途径。信号转导和转录激活因子-3 (STAT-3) 在所有的白细胞介素-6 (IL-6) 反应细胞系统中几乎都能被活化, 通过 IL-6/STAT-3 信号通路的激活能有效调节细胞免疫反应, 研究^[8]表明, 急性期 KD 患儿 STAT-3 传导通路异常活化, 而 IL-6 在急性期 KD 患儿 STAT-3 过度表达中发挥主导作用, 这可能与 KD 患儿血管炎性损伤有关。

1.3 炎性细胞因子 单核细胞和 T 细胞的异常活化会释放大量的细胞因子和炎性介质, 继而诱导血管炎性损伤, 研究^[9]显示, KD 患儿过度活化的单核细胞和 T 细胞可释放大量的 IL-6 而导致机体损伤, 认为 IL-6 可能与 KD 患儿血管炎性损伤及冠脉动脉瘤的形成有关。在 KD 急性期因感染使得机体免疫系统被激活, IL-2 靶细胞膜上的白细胞介素-2 受体 (IL-2R) 过度表达释放入血后引起血 sIL-2R 水平增高, 而在免疫球蛋白治疗后其水平出现进行性下降, 认为急性期 KD 患儿血清 sIL-2R 水平与该病进展有关, 也可作为治疗效果的评价指标^[10]。另有研究^[11]显示, 血清 TNF- α 水平由高到低的顺序依次为急性期 KD 患儿 > 恢复期 KD 患儿 > 健康儿童, 进一步分析发现, KD 患儿急性期血清 TNF- α 水平与肌钙蛋白 I (cTnI) 水平呈显著正相关, 认为血清 TNF- α 水平与急性期 KD 患儿心血管损害密切相关, 且在预测患儿心肌和冠脉损伤方面具有重要价值。

1.4 血管内皮损伤 血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种多功能细胞因子, 可诱导血管内皮细胞增生和改变微血管通透性, 而内皮抑素 (ES) 是抑制血管生成的主要物质, 两者为血管新生的正负调控因子。研究^[12]表明, 血管内皮损伤在 KD 发病机制中发挥重要作用, 而 VEGF 与 ES 的平衡在 KD 发病周期中发生明显改变, VEGF/ES 比值增高可能与 KD 患儿急性期冠脉损伤密切相关。在 KD 患儿尤其是合并冠脉损伤 (CAL) 患儿中 VEGF 水平比无合并 CAL 的 KD 患儿显著升高, 认为 VEGF 可能参与了 KD 血管损伤尤其是合并 CAL 时的病理生理过程^[13]。在 KD 急性期机体炎性因子水平增高和内皮细胞移行、增生等与全身性血管损害密切相关^[14], 血管内皮损伤及功能障碍可能参与了血管炎的发生和发展, 并在 KD 的发生和疾病进展中起到重要作用。

1.5 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs是一种具有降解细胞外基质作用的蛋白酶,主要由内皮细胞、单核/巨噬细胞、中性粒细胞等合成和分泌,研究^[15]显示,在KD急性期患儿外周血中MMP-9 mRNA表达水平明显增高,且合并CAL的患儿水平较无合并CAL的患儿升高更为明显,进一步分析,发现急性期CAL患儿MMP-9与冠脉内径/主动脉瓣环内径比值呈正相关,认为MMP-9参与了KD患儿血管炎和冠脉损害,检测其水平有助于预测KD患儿冠脉损害。炎症因子如TNF- α 、IL-6等均可促进MMP-9的表达水平增高,在多种炎症因子作用下MMPs被激活造成细胞膜受损及细胞外基质降解加快,导致炎症细胞因子渗入血管深层造成炎症损伤,从而促进KD的发生发展^[16]。

2 KD的诊断

2.1 临床特征 发热、皮疹、手足硬肿脱皮、球结膜充血、颈部淋巴结肿大、口唇改变、肛周脱皮等临床表现在KD患儿的诊断中具有重要价值。研究^[17]表明,完全性KD患儿的皮疹、手足硬肿脱皮、球结膜充血、颈部淋巴结肿大、肛周脱皮的发生率显著高于不完全性KD患儿,认为不完全性KD患儿的一些临床症状体征比完全性KD患儿更不特异、更容易造成误诊漏诊,而不完全性KD与冠脉病变密切相关,尤其是对于12个月以下的亚洲和印度儿童。另有研究^[18]发现,除了肛周脱屑外,其他临床表现如口唇皲裂、草莓舌、眼球结膜充血、颈淋巴结肿大、皮疹及手足硬肿、脱屑等表现在典型KD患儿中发生率较不完全KD患儿更高,认为与典型KD相比,不完全KD有其自身临床特点。在风湿热、心内膜和川崎病委员会及美国心脏病学会(AHA)、美国儿科学会川崎病诊断、治疗及长期随访指南中,认为典型KD可根据发热 ≥ 5 d和 ≥ 4 条主要临床特征进行诊断,但这些临床特征出现顺序有所不同,在诊断KD时常需要观察等待,该指南强调任何婴幼儿在出现无法解释的发热 ≥ 5 d且合并有任何KD典型表现时均应考虑KD诊断^[19]。

2.2 实验室检查 典型和不典型KD均可引起全身炎症指标水平的不同程度升高,目前认为两者实验室诊断指标是一致的。AHA将8项实验室指标纳入KD的诊断指南中,如C反应蛋白(CRP) ≥ 30 ml/L、血沉(ESR) ≥ 30 mm/h、外周白细胞 $\geq 15 \times 10^9$ /L、血清白蛋白(ALB) ≤ 30 g/L、血小板(PLT) $> 450 \times 10^9$ /L、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、贫血、尿白细胞 ≥ 10 个/HP,认为发热持续超过5 d,仅有2项或

3项临床表现时,需要上述实验室指标来辅助诊断,当3项或3项以上的炎症指标异常时则可诊断为不典型KD^[20]。在国内的文献^[21]报道中,白细胞、CRP、ALT、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、PLT升高及血红蛋白(Hb)、ALB降低发生率分别为82%、84%、27%、24%、45%、72%、61%、94%,认为Hb < 109 g/L、ALB < 34 g/L、PLT $> 393 \times 10^9$ /L、CRP > 74 mg/L、ALT > 51 U/L及GGT > 43 U/L在KD的早期诊断中具有一定价值。研究^[22]表明,不完全KD患儿CRP、ESR、ALB、ALT定量与脓毒症患儿比较差异有显著性,而不完全KD患儿ESR升高及 ≥ 3 项指标异常的几率明显高于脓毒症患儿,认为AHA指南中8项实验室指标对于早期鉴别不完全KD与脓毒症患儿具有一定临床意义。其他实验室指标如VEGF、转化生长因子(TGF- β)、CD8⁺淋巴细胞、脑钠肽前体(NT-proBNP)^[23]及与冠脉损害的相关基因如MMP基因、IL-10启动基因、肾上腺髓质素基因等均在KD冠脉损害的预测中起到很重要作用。

2.3 影像学检查 作为一种急性血管炎综合征,KD可侵犯全身中小血管尤其是冠状动脉血管。临床上常采用超声心动图(UCG)来评价KD患儿的CAL,目前认为典型KD除了相应临床表现外,在排除全身过敏性疾病、单核细胞增多症、感染性疾病及结缔组织病等其他疾病后,UCG检查显示冠脉扩张或者冠脉瘤者即可诊断为KD。有研究显示UCG检查典型KD患儿冠脉损害发生率为46.7%,而非典型KD患儿为73.3%,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),非典型KD患儿冠脉损害发生率更高^[24]。高分辨率CT能清晰显示KD患儿冠脉远端动脉瘤体大小形态及血管腔内钙化或血栓,在不完全KD患儿诊断及随访评估中具有重要价值,128层CT冠脉成像检查23例KD患儿显示诊断为冠脉扩张、冠脉狭窄、冠脉瘤及中小动脉病变者的比例均明显高于UCG,认为128层CT在诊断KD冠脉病变上的敏感性和特异性均明显高于UCG^[25]。KD引起的冠脉瘤可长期存在,320排动态容积CT冠脉成像能更全面观察各支的冠脉病变,尤其是冠脉狭窄、钙化、血栓及远端病变方面优势明显,可用于KD患儿合并巨大冠脉瘤的长期随访^[26]。

3 KD的治疗

3.1 阿司匹林治疗 阿司匹林是一种通过抑制环氧化酶(COX)来发挥药理作用的非甾体类药物,小剂量能抑制血小板来预防血栓形成,大剂量则具有抗炎效果。最近的基础研究^[27]显示,阿司匹林治疗KD引

起的 CAL 可能与其降低 TNF- α 、前列腺素 E-2(PGE2) 等炎性因子水平及降低 MMP-9、MMP-9/基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1) 比值有关,使用阿司匹林治疗 KD 患儿可明显降低 VEGF、ES 及 TNF- α 、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-10 等炎性因子水平,从而改善患儿内皮细胞状态及机体血管炎症反应。目前认为阿司匹林是 KD 标准治疗的一部分,已被广大学者所接受^[28],单独使用阿司匹林不能抑制 KD 急性期冠脉病变的发生,因此临床上在治疗 KD 急性期时常联合阿司匹林与静脉注射丙种球蛋白(IVIG) 使用。长期使用大剂量阿司匹林的 KD 患儿有瑞氏综合征的发生风险,对于此类患儿在用药过程中需密切观察,而布洛芬对阿司匹林具有拮抗其抗血小板聚集的作用,因此对于使用阿司匹林的患儿通常避免同时服用布洛芬制剂。

3.2 IVIG 治疗 IVIG 为特异性免疫球蛋白 IgG 抑制剂,通过减轻炎症反应、缓解过度免疫活化及封闭外周血中的单核细胞、血管内皮细胞、血小板表面 Fc 受体等作用来抑制血管内膜表面免疫反应性损伤,不同 IVIG 制剂、不同剂量等因素可能会影响 KD 的治疗效果。有研究^[29]将 KD 患儿随机分组后分别采用常规剂量和大剂量 IVIG 治疗,结果大剂量组患儿总有效率明显升高,患儿黏膜充血、皮疹、手足症状、淋巴结肿大消失时间等均明显缩短,且两组不良反应及冠脉损害率比较差异无统计学意义,认为大剂量 IVIG 可缩短 KD 患儿康复时间,且安全性较高。在赵雪莲^[30]的研究中,对照组给予小剂量 IVIG[400 mg/(kg·d)] 分次给药,观察组则单次大剂量给药(2.0 g/kg),结果观察组总热程、退热时间、住院时间、皮疹消退时间、黏膜充血消退时间、颈部淋巴结肿大消退时间均较对照组明显缩短,经治疗后 CRP、白细胞计数、红细胞沉降率及冠脉病变的发生率均较对照组显著下降,认为大剂量 IVIG 治疗 KD 能有效抑制炎性因子释放、减少冠脉异常的发生。IVIG 使用时间也会影响 IVIG 的疗效,谭静等^[31]根据 IVIG 应用时间分为早期组(病程 1~5 d)、中期组(病程 6~10 d)及晚期组(病程>10 d),结果早期组 IVIG 无反应性明显高于中期组和晚期组,而晚期组冠脉扩张、冠脉瘤发生率明显高于早期组 and 中期组,认为 6~10 d 使用 IVIG 治疗 KD 所需时间最短、反应性最高。

3.3 糖皮质激素治疗 最初用于治疗 IVIG 无反应的 KD 患儿,且效果获得认可,之后逐渐发展成为难治性 KD 的初始治疗选择方案。一项纳入 8 篇随机对照试验(RCT)共涉及 770 例 KD 患儿的 Meta 分析

中,糖皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林比单用 IVIG 和阿司匹林更能显著降低冠脉病变发生的风险,进一步分析发现,患儿年龄对糖皮质激素治疗无影响,且糖皮质激素能降低非 IVIG 抵抗患儿发生冠脉病变的风险,糖皮质激素用于 IVIG 抵抗患儿降低冠脉病变风险的作用可能更显著^[32]。另一项 Meta 分析共纳入 11 篇文献,结果发现,与单用 IVIG 相比较,联合使用糖皮质激素和 IVIG 组患儿冠脉损害发生率更低、发热持续时间更短,且首次治疗无反应率明显较低,认为联合糖皮质激素治疗有助于缩短 KD 发热时间、减少患儿 CAL 和首次治疗无反应率^[33]。另有研究^[34]显示,对于 IVIG 无反应的 KD 患儿,使用糖皮质激素与再次使用 IVIG 治疗在减少 CAL 方面的差异无统计学意义,但在退热和降低 CRP 水平方面糖皮质激素治疗更优,认为对于 IVIG 无反应的 KD 患儿换用糖皮质激素比再次使用 IVIG 治疗效果更佳,且更为经济。

3.4 TNF- α 阻滞剂治疗 KD 患儿急性期血浆 TNF- α 水平明显增高,且与冠脉瘤形成密切相关,抗 TNF- α 抗体在治疗血管炎方面效果已获得肯定,越来越多医学研究者尝试采用 TNF- α 阻滞剂来治疗 KD。目前常用的 TNF- α 阻滞剂有英夫利昔单抗(IFX)。该制剂通过结合 TNF- α 形成一种稳定非解离免疫复合物,达到抑制 TNF- α 与受体结合的目的,同时阻断导致基因转录及其产生生物活性的胞内信号启动。研究^[35]显示,对于 5 个月患儿 IVIG 的 2 次大剂量和 3 次静脉用甲基强的松龙(IVMP)治疗后临床症状仍无缓解的,经英夫利昔单抗(5 mg/kg)治疗 KD 患儿 1 d 后,患儿外周血炎症指标水平明显好转,无明显不良反应。

3.5 其他治疗 一些药物如酶蛋白抑制剂(乌司他丁)、血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂(阿昔单抗)、环孢素等均在 KD 患儿的治疗中得到应用,但疗效仍有待进一步研究来加以肯定。血浆置换(PE)能将机体大量炎症物质置换出体外,在 KD 的治疗上也取得一定效果。

4 结语

综上所述,有关 KD 的具体发病机制仍未完全阐明,从目前的研究来看,KD 可能与免疫系统活化、NF- κ B、炎性细胞因子、血管内皮损伤及 MMPs 等因素密切相关。近年来免疫学和分子生物学方面的研究不断取得进展,KD 的发病机制最终将会被揭开。在诊断上,KD 仍主要依靠临床表现,但由于不完全 KD 临床表现不典型,往往需要结合实验室指标及

其他影像学检查来加以证实。目前,IVIG 仍是治疗 KD 的主要手段,对于 IVIG 无反应者可选择糖皮质激素、TNF- α 阻滞剂等其他药物来治疗。相信随着对 KD 发病机制认识的深入,KD 的临床防治将更加有效,这对防止 KD 发生 CAL 具有积极的临床意义。

参考文献

- Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations and management [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(6): 423.
- 游文忠, 周发为, 卢巧, 等. 川崎病患者 T 细胞免疫功能的变化及临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(6): 888 – 890.
- 王琼, 沈芳芳, 吴鸣. 川崎病患者急性期免疫功能变化及其意义[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(12): 14 – 21.
- Sohn SY, Song YW, Yeo YK, et al. Alteration of CD4 CD25 Foxp3 T cell level in Kawasaki disease [J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54(4): 157 – 162.
- 汤昔康, 覃丽君, 范毅敏. 不完全性川崎病急性期细胞免疫和体液免疫功能分析[J]. *新医学*, 2013, 44(9): 636 – 638.
- Oh H, Ghosh S. NF- κ B: roles and regulation in different CD4(+) T-cell subsets [J]. *Immunol Rev*, 2013, 252(1): 41 – 51.
- 张艳兰, 杜忠东, 杨海明, 等. 川崎病小鼠肿瘤坏死因子 α /核因子 κ B/基质金属蛋白酶-9 通路研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(1): 59 – 63.
- 李永钦, 蒋利萍, 张璐颖, 等. 急性期川崎病信号传导和转录激活因子 3 的表达及意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27(8): 743 – 747.
- 陈艳丽, 李伟琴. 儿童川崎病丙种球蛋白治疗前后血清 25-羟维生素 D3 及白介素 6 水平的变化及意义[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(8): 1230 – 1232.
- 张锦光, 方润婷, 叶国华, 等. 急性期川崎病患者白介素-2 受体及 C 反应蛋白和铜蓝蛋白的水平变化[J]. *广东医学*, 2011, 32(5): 638 – 640.
- 洪泽, 孙兴珍, 程学英. 肿瘤坏死因子- α 和 N 末端脑利钠肽在川崎病患者中的变化及临床意义[J]. *儿科学杂志*, 2016, 22(6): 29 – 31.
- 王娟, 朱红枫. 血管生长因子及内皮抑素与川崎病的关系[J]. *西南军医*, 2012, 14(2): 306 – 309.
- 马春利, 薛满. MMP-1、IL-6 及 VEGF 与川崎病患者冠状动脉损伤的关系[J]. *医学综述*, 2014, 20(21): 3966 – 3968.
- Breunis WB, Davila S, Shimizu C, et al. Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease: involvement of vascular endothelial growth factor and angiopoietins [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 306 – 315.
- 王晓华, 王倩, 赵建美. MMP-9、AECA、ANCA 蛋白在川崎病外周血的表达及其与冠状动脉损伤的关系[J]. *山东医药*, 2016, 56(5): 10 – 12.
- Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease [J]. *Circ J*, 2010, 74(8): 1670 – 1675.
- 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.
- 张茜, 邓宇, 谢梅. 小儿川崎病的典型临床表现相关性分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(11): 1165 – 1167.
- 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.
- 杨晓东, 黄敏. 川崎病诊断实验室指标及其临床价值[J]. *中国实用儿科学杂志*, 2013, 28(7): 491 – 494.
- 朱迪, 罗钢. 不完全川崎病患者的实验室检查分析[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(3): 219 – 222.
- 徐灵敏, 李彦晓, 孙琪青, 等. 不完全川崎病与脓毒症患儿 AHA 推荐实验室指标的比较分析[J]. *中国临床医生*, 2012, 40(4): 33 – 36.
- Shirashi M, Fuse S, Mori T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a useful diagnostic marker of acute Kawasaki disease in children [J]. *Circ J*, 2013, 77(8): 2097 – 2101.
- 黎素清. 60 例川崎病患者冠状动脉损害的回顾性分析[J]. *贵阳中医学院学报*, 2013, 35(1): 89 – 90.
- 汪建华, 肖飞鹰, 劳国荣. 128 层 CT 和超声心动图诊断川崎病冠状动脉病变的对比研究[J]. *实用医学影像学杂志*, 2014, 15(6): 431 – 433.
- Khan A, Khosa F, Nasir K, et al. Comparison of radiation dose and image quality: 320-MDCT versus 64-MDCT coronary angiography [J]. *AJR*, 2011, 197(1): 163 – 168.
- 朱增燕, 黄艳, 施丹枫, 等. 阿司匹林对川崎病小鼠的治疗作用及其机制研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(1): 59 – 62.
- Michihata N, Matsui H, Fushimi K, et al. Guideline-Concordant Treatment of Kawasaki Disease With Immunoglobulin and Aspirin and the Incidence of Coronary Artery Aneurysm [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2015, 54(11): 1076 – 1080.
- 王朝辉. 小儿川崎病应用丙种球蛋白治疗的效果评估及最佳剂量研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(4): 531 – 532.
- 赵雪莲. 不同剂量丙种球蛋白对川崎病患儿的治疗效果及对外周血 C 反应蛋白、白细胞、红细胞沉降率的影响[J]. *医学综述*, 2016, 22(8): 1591 – 1593.
- 谭静, 马洪梅, 姚毅. 丙种球蛋白应用时间对川崎病患者退热时间及冠状动脉损伤的影响[J]. *医学综述*, 2016, 22(6): 1240 – 1242.
- 李华斌, 罗菲菲, 蒋莉, 等. 糖皮质激素治疗降低川崎病患者冠状动脉病变发生风险的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(3): 356 – 358.
- 李静, 王博龙, 冯瑞冰, 等. 糖皮质激素联合免疫球蛋白用于川崎病初始治疗有效性的 Meta 分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(6): 527 – 533.
- 张敏, 胡秀芬, 程佩萱, 等. 丙种球蛋白无反应性川崎病继续治疗 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(18): 1539 – 1543.
- Salguero JS, Durán DG, Peracaula CS, et al. Refractory Kawasaki disease with coronary aneurysms treated with infliximab [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2010, 73(5): 268 – 271.

[收稿日期 2017-12-13][本文编辑 潘洪平 韦颖]