

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 川崎病诊断和急性期治疗专家共识

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

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者: 黄国英, 复旦大学附属儿科医院心血管中心, 上海 201102, Email: gyhuang@shmu.edu.cn

**【摘要】** 川崎病为儿科临床常见的发热性疾病之一, 中华医学会儿科学分会心血管学组、风湿学组、免疫学组及中华儿科杂志编辑委员会组织相关专家, 制定了本共识, 旨在更好地指导临床实践, 提高我国川崎病的临床诊治水平, 降低冠状动脉病变的发生率, 改善患儿预后。

**基金项目:** 国家自然科学基金(82070513); 上海市自然科学基金(20ZR1408500); 上海市科委医学引导类(中、西医)科技支撑项目(18411965700); 中国医学科学院创新单元(2018RU002)

## The expert consensus on diagnosis and acute-phase treatment of Kawasaki disease

*The Subspecialty Group of Cardiology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Rheumatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics*

*Corresponding author: Huang Guoying, Heart Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: gyhuang@shmu.edu.cn*

川崎病又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 1967年由日本川崎富作医生首次报道<sup>[1]</sup>。川崎病病因不明, 普遍认为川崎病是由感染因素触发的急性全身免疫性血管炎, 可并发冠状动脉病变(coronary artery lesions, CAL)。川崎病导致的CAL已经成为部分国家和地区常见的后天性心脏病之一。川崎病好发于5岁以下儿童, 全年均可发病, 男女发病比例为1.7:1, 东亚地区显著高发, 发病率呈不断增高趋势<sup>[2-6]</sup>, 欧美国家发病率较低<sup>[7-11]</sup>。我国北京和上海近年来发表的资料显示每10万名0~4岁儿童中每年就有超过100例新发川崎病<sup>[4-5]</sup>。2007年中华儿科杂志编辑委员会、中华医学会儿科学分会心血管学组和免疫学组发表的“川崎病专题讨论会议纪要”在我国川崎病的临床诊治工作中发挥了一定的

作用<sup>[12]</sup>, 但该纪要中提出的川崎病的诊断和治疗标准是基于日本2005年和美国2004年的指南或专家共识, 而近年来日本及美国等多个川崎病的诊断和治疗的指南或专家共识都已经相继更新<sup>[8, 13]</sup>, 亟需制定现今符合我国国情的川崎病诊断和治疗的指导性标准。因此, 中华医学会儿科学分会心血管学组、风湿学组、免疫学组及中华儿科杂志编辑委员会组织了相关专家经过1年多的努力, 参考国外川崎病诊治指南, 结合我国川崎病诊治经验和最新研究进展, 制定了本共识。

### 一、川崎病的诊断

川崎病为一种临床综合征, 主要依靠临床特征并结合全身多系统血管炎的表现及实验室检查进行临床诊断<sup>[8, 13]</sup>。

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

收稿日期 2021-10-18 本文编辑 孙艺倩

引用本文: 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.



### (一)主要临床特征

1. 发热:常为反复发热,体温可达 39~40℃,抗生素治疗无效。1 周内发热自动消退或用药(如糖皮质激素)后消退者,不能排除川崎病。

2. 四肢末梢改变:急性期出现手掌、足底潮红和硬性水肿,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;在病程 1~2 个月,指甲上可出现深的横槽(Beau's 线)或脱甲现象。

3. 皮疹或卡介苗接种处红肿:皮疹通常在发热后 5 d 内出现,常见弥漫性斑丘疹、猩红热样和多形性红斑样皮疹,而荨麻疹或小脓疱疹较少见;皮疹通常广泛分布,主要累及躯干和四肢,腹股沟处皮疹加重和早期脱皮以及肛周潮红、脱皮是川崎病的特点。亚急性期也可出现新发过敏性皮炎。大疱性、水疱性皮疹和瘀点、瘀斑样皮疹通常不是川崎病的表现。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,发生率为 9.4%~49.9%;日本及新加坡报道卡介苗接种后 1 年内的川崎病婴儿,卡疤红肿阳性率可高达 69.7%,高于淋巴结肿大及四肢末梢改变的发生率<sup>[14-15]</sup>。目前认为,即使没有全身其他皮疹表现,卡疤红肿也可作为川崎病的一项临床特征。

4. 双侧球结膜充血:发热后不久患儿可出现双侧球结膜非渗出性充血,通常不累及边缘和虹膜周围的无血管区;发热第 1 周,裂隙灯检查常可见到前葡萄膜炎;偶有结膜下出血及点状角膜炎<sup>[8]</sup>。

5. 口唇和口腔改变:包括口唇红、干燥、皲裂、脱皮和出血;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。

6. 颈部淋巴结非化脓性肿大:常为单侧,直径≥1.5 cm,通常局限于颈前三角。

### (二)全身其他系统表现

川崎病为全身中小血管炎,除了以上 6 项主要临床特征外,还可有其他全身各个系统表现<sup>[16-18]</sup>。

1. 心血管系统:心肌炎、心包炎、瓣膜反流甚至休克,CAL 以及其他中等大小体动脉的动脉瘤,主动脉根部扩张,周围性坏疽等。

2. 消化系统:呕吐、腹泻、腹痛,肝炎、黄疸,胆囊炎,胰腺炎,肠梗阻等。

3. 呼吸系统:咳嗽、流涕等,胸 X 线片示支气管周围及间质渗出、少量胸腔积液甚至肺部结节等。

4. 肌肉骨骼:关节红肿、关节痛,大小关节均可

累及(滑膜液细胞数增多),可持续较长时间。

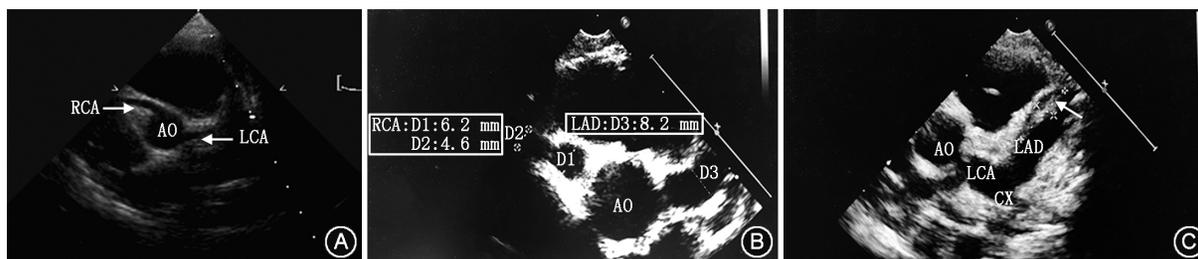
5. 神经系统:易激惹,无菌性脑膜炎(脑脊液细胞数增多),面神经麻痹,感音神经性耳聋等。

6. 泌尿系统:无菌性脓尿,尿道或尿道口炎,鞘膜积液等。

### (三)辅助检查

1. 实验室检查:(1)血常规示白细胞计数升高,以中性粒细胞为主;血红蛋白降低;血小板计数增多通常在病程第 2 周出现,第 3 周达高峰,4~6 周恢复正常;少数患儿可出现血小板计数降低,多提示病情严重。(2)尿常规示白细胞增多但尿培养阴性。(3)C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid protein A, SAA) 升高,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 增快。(4)血生化示转氨酶升高,总胆红素升高,肌酸肌酶及心肌同工酶升高,白蛋白和血钠降低等。(5)血清炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL) 6、IL-1、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 升高等。(6)血浆脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 或 N 端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 升高<sup>[19]</sup>,降钙素原(procalcitonin, PCT) 轻中度升高,血清铁蛋白、血浆二聚体升高等。

2. 超声心动图:临床诊断川崎病时应及早进行超声心动图检查,以了解心脏状况如是否存在 CAL,但诊断明确者不必等待超声心动图结果,应及早给予治疗。根据是否发生 CAL 以及心内膜、心肌、心包受累情况决定超声心动图随访频次,一般患儿在病程 10~14 d 完成第 2 次检查。需要观察的内容如下<sup>[20-21]</sup>, (1) 冠状动脉异常:除了常规观察并测量左右冠状动脉开口及主干外,还需观察测量左前降支近段、回旋支近段以及右冠状动脉中段内径;如果出现冠状动脉扩张或冠状动脉瘤形成,需观察更远端冠状动脉,并注意是否有血栓形成(图 1)。(2) 心肌功能:川崎病急性期可合并心肌炎症,有报道,诊断川崎病时,20% 的患者存在左心室扩大伴收缩功能障碍,尽管左心室功能很快恢复,但左心室功能障碍预示着诊断后 1 周和 5 周发生 CAL 的可能性更大。因此超声心动图需常规测量心腔大小及心室功能,并观察是否存在 CAL 引起的节段性心肌运动不良、室壁瘤形成等。(3) 瓣膜和主动脉异常:川崎病急性期二尖瓣反流发生率达 14.7%~27.0%,其次为三尖瓣反流,主动脉瓣反流较少见,但可合并主动脉根部扩张,有报道急性期主动脉根



注:RCA为右冠状动脉;AO为主动脉;LCA为左冠状动脉;LAD为左前降支;CX为回旋支;D1~3为各位置冠状动脉瘤直径

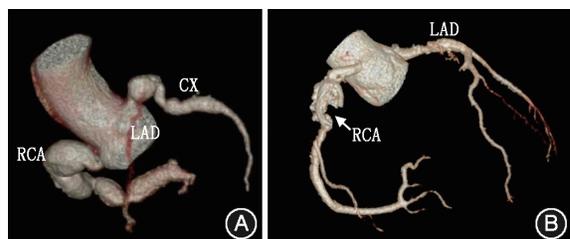
图1 正常儿童及川崎病患儿超声心动图图像 A:正常儿童左、右冠状动脉自主动脉发出后似两条平行线向两侧走行(箭头);B:川崎病患儿右冠状动脉近、中段2个串珠状瘤样扩张,内径分别为6.2 mm(D1)及4.6 mm(D2),左前降支长段瘤样扩张,内径8.2 mm(D3);C:川崎病患儿左前降支巨大冠状动脉瘤内血栓形成(箭头)

部扩张( $Z$ 值 $>2$ )的发生率为8.0%。(4)心包积液:川崎病可合并心包积液,因此超声心动图需注意是否有心包积液及量的多少。川崎病患儿很少出现有血流动力学意义的心包积液。

3.心电图:川崎病心肌损伤的心电图表现包括心律失常、P-R间期延长、非特异性ST-T改变、QRS低电压等。

4.超声:腹部超声可显示肝脏肿大、胆囊壁水肿、胆囊增大、腹部淋巴结肿大、腹腔积液等;颈部超声可显示淋巴结肿大性质及大小;血管超声可显示颈部、腋部、腹股沟等处的动脉瘤形成,但较少见。

5.多层螺旋CT血管成像(multi-slice spiral computed tomography angiography, MSCTA):为川崎病非常规检测手段,可用于评估巨大冠状动脉瘤合并血栓形成、栓塞或CAL情况(图2)。



注: CX为回旋支;RCA为右冠状动脉;LAD为左前降支

图2 川崎病合并冠状动脉病变患儿多层螺旋CT冠状动脉造影的三维成像图 A:右冠状动脉主干全程串珠样巨大冠状动脉瘤,左冠状动脉主干巨大冠脉瘤延及回旋支近中段,从主干瘤体发出的左前降支近乎闭塞,呈线样;B:右冠状动脉主干近段巨大冠状动脉瘤,瘤体内充盈缺损提示为血栓形成(箭头),左前降支主干近段不均匀轻度扩张

6.磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI):亦为川崎病非常规检测手段,用于(1)难治性川崎病或川崎病合并巨大冠状动脉瘤患儿,可进行全身磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)检查,观察其他体动脉瘤形成<sup>[22]</sup>,对于鉴别大动脉炎或结节性动脉炎也有一定

价值;(2)心脏MRI可评估心肌炎症以及CAL导致的心肌缺血情况,并可观察严重CAL。

7.冠状动脉造影:非川崎病常规检查手段,对于疑诊多个中型冠状动脉瘤或巨大冠状动脉瘤者,建议行冠状动脉造影评估CAL的病变程度。为减小血管不良事件发生风险,建议起病2个月之后进行冠状动脉造影检查。

#### (四)川崎病的诊断标准

川崎病为临床综合征,诊断主要依靠临床表现并结合实验室检查,并排除其他疾病。川崎病包括完全性川崎病(complete Kawasaki disease, CKD)和不完全性川崎病(incomplete Kawasaki disease, IKD)两种类型。

1.CKD:发热,并具有以下5项中至少4项主要临床特征:(1)双侧球结膜充血;(2)口唇及口腔的变化:口唇干红,草莓舌,口咽部黏膜弥漫性充血;(3)皮疹,包括单独出现的卡疤红肿;(4)四肢末梢改变:急性期手足发红、肿胀,恢复期甲周脱皮;(5)非化脓性颈部淋巴结肿大。

2.IKD:发热 $\geq 5$  d,但主要临床特征不足4项的患儿按图3流程评估是否为IKD。

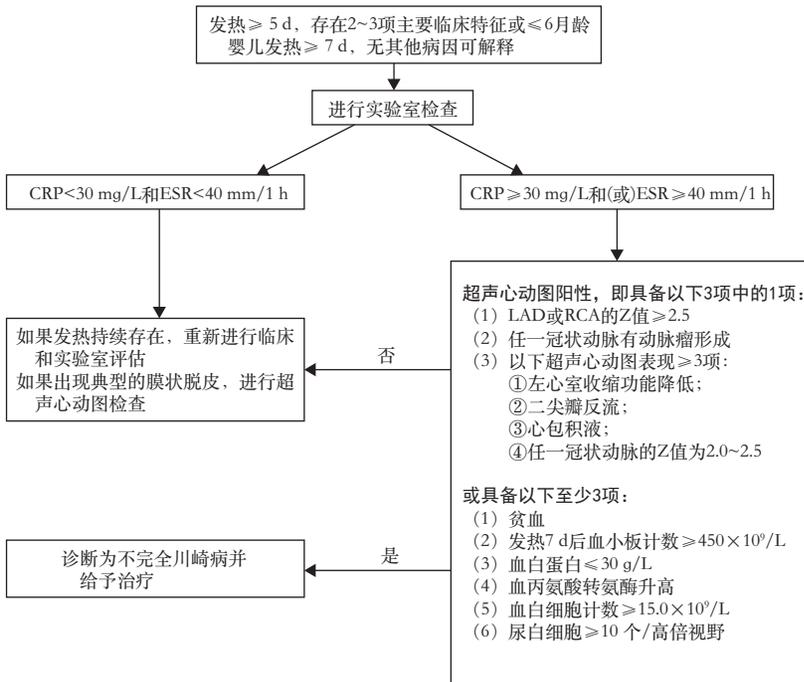
川崎病的临床特征通常不会在单一时间点全部呈现,因此极少会在发热3 d内确定诊断;有些临床特征也会在数天内消退,需仔细询问和检查先前的症状和体征以助于确定诊断。

#### (五)鉴别诊断

川崎病需与以下疾病进行鉴别。

1.麻疹:多有流行病学史,口腔内可见到颊黏膜麻疹黏膜斑,血常规示白细胞计数降低而淋巴细胞增高,CRP、SAA、ESR常不高或轻度升高,麻疹的病原学检查和血清抗体阳性。

2.猩红热:川崎病亦可出现猩红热样皮疹,但单纯的猩红热感染多数对抗生素治疗有效,抗生素



注:CRP为C反应蛋白;ESR为红细胞沉降率;LAD为左前降支;RCA为右冠状动脉

图3 不完全性川崎病的诊断流程图

治疗后症状改善,炎性指标明显下降。

3. 其他病毒感染(如腺病毒、肠道病毒):病毒感染血常规白细胞计数不高或降低而淋巴细胞增高,CRP、SAA、ESR常常升高不明显,血液中病毒抗体可明显升高。

4. 葡萄球菌和链球菌毒素导致的脓毒症休克综合征:需与川崎病休克综合征(Kawasaki disease shock syndrome, KDSS)进行鉴别,尤其是抗生素治疗无效时,密切观察川崎病除发热外的其他5项特征性临床表现,并及时进行超声心动图检查。

5. Stevens Johnson综合征等药物超敏反应:有敏感药物应用史,通常黏膜的表现更严重,而且眼部症状不单纯是结膜充血,常表现为卡他性、化脓性和假膜性结膜炎,可遗留眼部并发症。

6. 全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA):主要表现为发热、皮疹、关节症状,通常无川崎病的口唇及口腔变化、四肢末端红肿、结膜充血等。

7. 特殊微生物感染;如立克次体感染、钩端螺旋体感染,有流行病学史。

川崎病常发生在呼吸道病毒感染高发期,需要注意如果患儿符合川崎病诊断标准而同时病原学检测阳性(如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、冠状病毒、副流感病毒或流感病毒等),并不能排除川崎病的诊断。小于6月龄的婴儿,如果长时间发热、易

激惹、脑脊液细胞数增多(以单核细胞为主)而培养阴性,尤其是抗生素治疗效果不佳,需考虑川崎病可能。婴幼儿发热和脓尿首先被诊断为尿路感染,随后出现皮疹、眼红和唇红常常考虑抗生素过敏而忽视川崎病诊断。以颈部淋巴结炎为首要表现的患儿(多见于年龄稍大儿童),有时被误诊为细菌性淋巴结炎或腮腺炎,部分患儿可并发咽后壁脓肿或蜂窝织炎,掩盖川崎病的诊断,可行B超检查协助诊断,川崎病时为多个淋巴结肿大,而化脓性淋巴结炎通常为中间低回声区的单个淋巴结肿大<sup>[8]</sup>。消化道症状明显的患儿亦可能误诊为急腹症接受外科治疗,导致川崎病的其他表现常常被忽视。以上情况需要

考虑川崎病并及时进行超声心动图检查,可以咨询有经验的川崎病专家协助诊断。另外,慢性活动性EB病毒感染也可引起发热、皮疹、肝脏增大、肝功能受损等表现,也引起冠状动脉扩张,需与川崎病进行鉴别。EB病毒感染多同时累及主动脉瓣及主动脉,而且治疗困难,预后较差<sup>[23-24]</sup>。

(六)重症川崎病

部分川崎病患儿可表现为重症,如KDSS和川崎病合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS),常合并血流动力学不稳定甚至危及生命,需及时识别、紧急处理。

1. KDSS: KDSS是指持续存在下列任何一种情况并需要进行液体复苏或给予血管活性药物者, (1)收缩压低于同年龄正常收缩压20%以上; (2)合并组织低灌注的临床表现如心动过速、毛细血管充盈时间延长、四肢末端发凉、脉搏细弱、尿量减少或意识障碍。KDSS发生率为1.2%~6.9%,西方国家相对较高<sup>[25-27]</sup>。KDSS发生机制尚不明确,可能与强烈的全身性血管炎引起毛细血管渗漏、全身炎症状态和低蛋白血症、细胞因子对血管调节反应失衡、心肌功能障碍等多个机制共同作用有关<sup>[28]</sup>。几乎所有的KDSS患儿具有明显CRP升高、白蛋白降低和持续低钠血症以及BNP显著升高等特征。KDSS患儿大剂量静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)无应答发生率明显增高; CAL发生率高达33.3%~72.8%,左心室

射血分数降低和二尖瓣反流发生率也明显增高;患儿更易出现多脏器损伤<sup>[29]</sup>,包括胃肠道受累(如呕吐、肝损伤、腹痛、腹泻、消化道出血等)、神经系统损伤(如无菌性脑膜炎、脑病和意识障碍等)、急性肾损伤(急性肾衰竭、蛋白尿等)、肺部受累(胸腔积液和肺炎)等,上述器官受累的发生率分别为 74.6%、53.9%、46.0%、33.3%。如能及时识别并给予积极治疗,大多数 KDSS 的预后良好<sup>[29]</sup>。

2. 川崎病合并 MAS: MAS 是儿童全身炎症性疾病的严重并发症,主要见于 sJIA,在川崎病中罕见,属于继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的特殊类型,称为风湿免疫相关性 HLH。国际上尚无统一的 HLH 诊断标准<sup>[30]</sup>,目前也没有专门的川崎病合并 MAS 的诊断标准。川崎病本身为高炎症反应性疾病,川崎病合并 MAS 的诊断标准原则上应低于风湿免疫相关性 HLH 的诊断标准,如果川崎病患儿血清铁蛋白进行性升高,合并以下中的 2 项或以上,需考虑合并 MAS<sup>[31]</sup>: (1) 血小板计数急剧下降; (2) 天冬氨酸转氨酶数倍高于基线; (3) 甘油三酯急剧升高; (4) 纤维蛋白原明显降低; (5) 骨髓或其他组织(淋巴结、肝脏、脾脏等)发现噬血细胞。

川崎病合并 MAS 报道的病例数较少,发生率为 1.1%~1.9%,5 岁以上的患儿尤其高发<sup>[32]</sup>。MAS 可发生于川崎病的任何时期:急性期、亚急性期甚至恢复期,可早于川崎病诊断,但大多同时发生。川崎病合并 MAS 时 CAL 发生率高达 46%,13% 的患儿发生中枢神经系统并发症,病死率为 13%<sup>[32]</sup>。因此需要早识别、早治疗,以快速控制炎症,避免病情恶化。

## 二、川崎病急性期的治疗

急性期治疗的目标是减轻并终止全身炎症反应、预防 CAL 发生和发展,并防止冠状动脉血栓形成。急性期治疗应一直持续到全身炎症消退以及冠状动脉内径稳定不再扩张。

### (一) 初始治疗

明确川崎病诊断后,应尽早开始治疗。(1) 大剂量 IVIG, 2 g/kg, 静脉输注时间通常控制在 10~12 h, 大体重患儿(如 >20 kg) 可采用每天 1 g/kg 的剂量, 连用 2 d; (2) 阿司匹林抗炎, 30~50 mg/(kg·d), 分 3 次口服。如果川崎病患者延迟诊断超过 10 d 甚至更久, 只要存在临床症状和(或)炎症指标仍异常, 仍建议给予以上治疗; 如果临床症状已消退、炎症指标恢复正常、超声心动图显示无 CAL, 可不进行上述初始

治疗, 仅给予后续抗血小板治疗和随访。

患儿退热 48~72 h 后复查炎症指标(白细胞计数及 CRP)恢复正常, 阿司匹林减量至 3~5 mg/kg 顿服, 发挥抗血小板聚集作用。对于无 CAL 或急性期冠状动脉轻度扩张但 30 d 内恢复正常的患儿, 阿司匹林持续应用至病程 2~3 个月。对于存在冠状动脉后遗症患儿, 参照“川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)”给予治疗和随访<sup>[20]</sup>。

初始治疗需注意的相关事项如下: (1) 川崎病患者使用大剂量 IVIG 后有发生溶血的风险, 多发生于非 O 型血患儿, 尤其是多次大剂量 IVIG 治疗者<sup>[33]</sup>。(2) 建议大剂量 IVIG 应用 9 个月后再接种麻疹-流行性腮腺炎-风疹以及水痘疫苗, 避免干扰疫苗的免疫作用, 但对于接触麻疹的高风险患儿可提早接种, 在应用 IVIG 9 个月后再补种 1 次<sup>[34-36]</sup>。(3) 合并流行性感冒(简称流感)或水痘感染的川崎病患者应用较大剂量阿司匹林有发生 Reye 综合征的风险, 应避免应用, 可单独应用大剂量 IVIG; 后续抗血小板治疗选择氯吡格雷或双嘧达莫<sup>[2, 7-8]</sup>, 但双嘧达莫对于巨大冠状动脉瘤或冠状动脉狭窄患儿有引起窃血的风险, 故不建议选用。(4) 长期口服阿司匹林患儿如果出现流感或水痘症状或密切接触流感或水痘患者也需及时停用阿司匹林 2 周, 用氯吡格雷替代; 建议长期口服阿司匹林患儿在流感高发季节注射流感疫苗<sup>[8, 36]</sup>。(5) 川崎病患者急性期如果合并严重肝功能损伤, 不建议应用阿司匹林, 但肝功能恢复后可继续给予小剂量阿司匹林。

### (二) IVIG 无应答的挽救治疗

川崎病标准初始治疗结束后 36 h, 体温仍高于 38 °C; 或用药后 2 周内(多发生在 2~7 d)再次发热, 并出现至少 1 项川崎病主要临床表现者, 排除其他可能导致发热的原因后, 称为 IVIG 无应答, 发生率为 7.5%~26.8%<sup>[8-10, 13]</sup>。针对 IVIG 无应答的治疗称为挽救治疗, 包括下列方案<sup>[37-40]</sup>:

1. 第 2 次大剂量 IVIG, 用法同前。

2. 糖皮质激素: 甲泼尼龙 2 mg/(kg·d), 分 2 次静脉滴注, CRP 正常时逐渐减停; 或大剂量甲泼尼龙 10~30 mg/(kg·d) 静脉滴注冲击治疗, 最大剂量 1 g/d, 连用 3~5 d, 继之以泼尼松 2 mg/(kg·d) 口服, 并逐渐减停。总疗程 2 周或以上, 剂量及疗程根据病情严重程度以及激素反应和依赖程度而决定。部分重症患儿可选择大剂量 IVIG 和激素联合用药。

3. 英夫利昔单抗: 为 TNF- $\alpha$  拮抗剂, 在儿童甚至婴幼儿中应用耐受性均较好, 在川崎病患者作为

IVIG 无应答的挽救治疗或重症川崎病 IVIG 联合用药时,可起到较好的退热抗炎作用<sup>[2,7-8]</sup>,用法为 5 mg/kg,2 h 缓慢静脉滴注,通常为单次用药,用前需排除结核、乙肝、EB 病毒以及其他全身活动性感染。存在 MAS、肝功能异常或骨髓抑制的患儿慎用。常见不良反应为皮疹,用药过程中需注意观察;肝脏增大、感染等发生率较低。

4. 其他可选择的治疗方案:对以上治疗反应均不佳或激素高度依赖的川崎病称为难治性川崎病,可选择其他免疫抑制剂,如(1)环孢素 A (cyclosporin A, CsA):钙-活化 T 细胞的核因子通路的上调与川崎病发病以及 IVIG 无应答及 CAL 的发生有关,CsA 可通过靶向抑制此信号通路以治疗难治性川崎病以及 CAL<sup>[41]</sup>。CsA 在川崎病患儿中的具体用法尚未明确,借鉴 CsA 在儿童风湿免疫相关疾病中的应用建议,可给予 3~5 mg/(kg·d),最大剂量 150 mg/d,分 2 次口服,一般从小剂量开始,逐渐加量,根据炎症控制情况和受累血管(包括冠状动脉和体动脉)恢复情况决定 CsA 疗程,可达 3~6 个月。不良反应包括高钾血症、高血压、多毛、震颤、易感染、肾功能不全等,用药前也需排除感染,用药期间需监测肾功能。(2)其他单克隆抗体或细胞毒性药物:如抗人 IL-6 受体单抗托珠单抗<sup>[42]</sup>、人 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素和环磷酰胺等<sup>[8,40]</sup>,但应用经验均有限。(3)血浆置换:国内外均有报道血浆置换对难治性川崎病有效并能降低 CAL 发生,但鉴于其应用的风险和创伤,建议在药物治疗均无效情况下再选用<sup>[8,34]</sup>。单纯血浆置换无法彻底终止炎症,仍需要应用其他免疫抑制剂。

### (三)重症川崎病治疗

诊断为 KDSS 或有发生 MAS 倾向的重症川崎病患儿,或开始治疗前已经出现 CAL 尤其是 CAL 进行性进展的患儿,建议在初始治疗基础上联合其他治疗<sup>[7-8]</sup>,主要包括糖皮质激素和英夫利昔单抗,但尚未证实哪种方案效果更好。KDSS 或合并 MAS 患儿应用糖皮质激素时需尽早,疗程适当延长,建议大剂量甲泼尼龙 10~30 mg/(kg·d) 静脉滴注,连用 3~5 d,最大剂量 1 g/d,根据治疗效果间隔 3~5 d 后可重复使用,冲击结束后以相当于泼尼松 2 mg/(kg·d) (总剂量 < 60 mg/d) 的激素量分 2~3 次口服给药,并根据病情逐渐减停;糖皮质激素无法控制时可加用生物制剂或其他免疫抑制剂。急性期已经出现 CAL 且存在炎症的患儿可选择英夫利昔单抗或小剂量糖皮质激素治疗。MAS 病情进展快、病死率

高,常规治疗后仍然存在严重心肺功能衰竭的危重症患儿可应用体外膜肺氧合等生命支持技术<sup>[31]</sup>。

### (四)急性期合并 CAL 的抗血栓治疗

急性期已经发生 CAL 的患儿需给予抗血栓治疗。由于川崎病急性及亚急性期血管存在炎症和内皮功能障碍、血小板数量增高以及黏附性增加、凝血因子活化,以及严重扩张部位的异常血流等均是血栓形成的高危因素,因此,川崎病急性期合并 CAL 患儿需更积极抗血栓治疗,尽可能降低严重心血管事件发生。抗血栓治疗药物包括抗血小板、抗凝和溶栓药物。抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷和双嘧达莫;抗凝药物包括低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)及华法林;溶栓药物包括组织纤溶酶原激活剂。药物剂量及用法如下:(1)阿司匹林:3~5 mg/(kg·d),1 次/d 口服。(2)双嘧达莫:2~5 mg/(kg·d),分 3 次/d 口服。(3)氯吡格雷:我国尚无儿童用药说明,根据日本及美国川崎病诊疗指南、美国儿童及新生儿药物手册以及我国 5 年来临床应用该药经验制定以下剂量供临床参考<sup>[20]</sup>,年龄 < 2 岁:0.2~1.0 mg/(kg·d),年龄 ≥ 2 岁:1 mg/(kg·d),均为 1 次/d 口服。(4)LMWH:年龄 < 1 岁治疗量为 300 U/(kg·d),预防量为 150 U/(kg·d);年龄 ≥ 1 岁治疗量为 200 U/(kg·d),预防量为 100 U/(kg·d),均为 2 次/d 皮下注射;(5)华法林:0.05~0.12 mg/(kg·d),1 次/d 口服;3~7 d 起效,调整国际标准化比值在 1.5~2.5;(6)组织纤溶酶原激活剂:0.5 mg/(kg·h),微泵静脉注射,共 6 h。

冠状动脉轻度扩张或小型冠状动脉瘤(内径 ≤ 4 mm 或 Z 值 2~<5)应用 1 种抗血小板药物;中型冠状动脉瘤(内径 > 4~<8 mm 或 Z 值 5~<10)需要 2 种抗血小板药物;巨大冠状动脉瘤(任 1 支冠状动脉内径 ≥ 8 mm 或 Z 值 ≥ 10)或多支复杂 CAL,选用 1 种抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)联合 LMWH 抗凝。如果超声心动图未显示血栓形成,给予预防量 LMWH;如果提示血栓形成,给予治疗量 LMWH,直至血栓消失、动脉瘤稳定不再继续扩大,过渡至华法林口服,并调整国际标准化比值在 1.5~2.5。如果患儿发生急性血栓栓塞导致心肌梗死,12 h 内可给予溶栓治疗,超过 12 h 可给予 2 种抗血小板药物加治疗量的 LMWH。如果药物治疗无好转或病情恶化,紧急情况可给予经皮冠状动脉介入治疗进行血运重建,非常规应用。川崎病 CAL 的长期管理可参考“川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)”<sup>[20]</sup>。

综上所述,本共识系统论述了川崎病的临床表现、实验室和影像学检查、诊断和鉴别诊断,以及急性期初始治疗、IVIG 无应答的挽救治疗和难治性川崎病的治疗,期望能提高儿科医生对川崎病的认识,指导我国川崎病的规范化诊断和治疗。

(刘芳 黄国英 杜军保 李奋 金红芳  
龚方威 董湘玉 李彩凤 宋红梅  
黄敏 杜忠东 吕海涛 褚茂平 执笔)

参与本共识制定的专家名单(按单位的首写拼音排序):北京大学第一医院(杜军保、金红芳、闫辉);成都市妇女儿童中心医院(杨艳峰、柳颐龄);重庆医科大学附属儿童医院(刘晓燕、易岂建);复旦大学附属儿科医院(黄国英、刘芳、孙利);甘肃省妇幼保健院 甘肃省儿童医学中心(张伟);广东省人民医院(张智伟、王树水、谢兆丰);广西医科大学第一附属医院(庞玉生);广州市妇女儿童医疗中心(黄萍);国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(李彩凤、杜忠东、高路、王勤);海南省妇女儿童医学中心(张笃飞);河北医科大学第二医院(王晓宁);湖北医药学院附属太和医院(胡要飞);湖南省儿童医院(陈智);湖南省人民医院(何学华);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡秀芬、卢慧玲);华中科技大学同济医学院附属协和医院(彭华);吉林大学第一医院(朴金花);江西省儿童医院(段君凯、邹峥、刘小惠);开封市儿童医院(熊振宇);开封市妇幼保健院(张曦);兰州大学第二医院(董湘玉);柳州市妇幼保健院(廖燕玲);南京医科大学附属儿童医院(杨世伟、赵乃铮);内蒙古自治区人民医院(朱华);宁波市妇女儿童医院(邱海燕);青岛市妇女儿童医院(李自普、泮思林);山东大学齐鲁医院(赵翠芬);山东第一医科大学附属省立医院(韩波、伊迎春);上海儿童医学中心(李奋、黄美容);上海交通大学医学院附属新华医院(孙锬、武育蓉);上海交通大学附属儿童医院(黄敏、肖婷婷、谢利剑);深圳市龙岗区妇幼保健院(徐明国);首都儿科研究所附属儿童医院(丛晓辉、张明明);首都医科大学附属北京安贞医院(焦萌、梁永梅);四川大学华西第二医院(华益民、周开宇、石晓青);四川省医学科学院四川省人民医院(彭茜);苏州大学附属儿童医院(吕海涛);天津市儿童医院 天津大学儿童医院(刘薇);温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(褚茂平、张园海);武汉大学人民医院(何兵);武汉儿童医院(张勇);西安市儿童医院(王垒);西北妇女儿童医院(刘鸿丽);徐州市儿童医院(安新江);浙江大学医学院附属儿童医院(龚方威);浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院(黄先玫);郑州大学第三附属医院(李艳);中国科学技术大学附属第一医院(陈名武、周玲);中国医科大学附属盛京医院(王策、邢艳琳);中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院(宋红梅);中国医学科学院阜外医院(张惠丽);中南大学湘雅二医院(许毅);中山大学孙逸仙纪念医院(覃丽君)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children[J]. Arerugi, 1967, 16(3):

178-222.

- [2] Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. Circ J, 2020, 84(8):1348-1407. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-1094.
- [3] Kim GB, Eun LY, Han JW, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in south Korea: a nationwide survey 2015-2017[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(11): 1012-1016. DOI: 10.1097/INF.0000000000002793.
- [4] Xie LP, Yan WL, Huang M, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2013 through 2017[J]. J Epidemiol, 2020, 30(10): 429-435. DOI: 10.2188/jea.JE20190065.
- [5] Du ZD, Zhao D, Du J, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004[J]. Pediatr Infect Dis J, 2007, 26(5):449-451. DOI: 10.1097/01.inf.0000261196.79223.18.
- [6] Ae R, Makino N, Kosami K, et al. Epidemiology, treatments, and cardiac complications in patients with kawasaki disease: the nationwide survey in Japan, 2017-2018[J]. J Pediatr, 2020, 225:23-29. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.034.
- [7] Friedman KG, Jone PN. Update on the management of Kawasaki disease[J]. Pediatr Clin North Am, 2020, 67(5): 811-819. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.06.002.
- [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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [9] Manhiot C, O'Shea S, Bernknopf B, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in Canada 2004 to 2014: comparison of surveillance using administrative data vs periodic medical record review[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(3): 303-309. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.009.
- [10] Saundankar J, Yim D, Itotoh B, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia[J]. Pediatrics, 2014, 133(4): e1009-1014. DOI: 10.1542/peds.2013-2936.
- [11] Tulloh R, Mayon-White R, Harnden A, et al. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015[J]. Arch Dis Child, 2019, 104(7): 640-646. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315087.
- [12] 《中华儿科杂志》编辑委员会,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免疫学组.川崎病专题讨论会纪要[J].中华儿科杂志, 2007, 45(11):826-830. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2007.11.007.
- [13] 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. DOI: 10.1111/ped.14326.
- [14] Loh A, Kua P, Tan ZL. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease[J]. Singapore Med J, 2019, 60(2): 89-93. DOI: 10.11622/smedj.2018084.
- [15] Rezai MS, Shahmohammadi S. Erythema at BCG inoculation site in Kawasaki disease patients[J]. Mater Sociomed, 2014, 26(4):256-260. DOI: 10.5455/msm.2014.26.256-260.
- [16] Shi L, Li J, Qie D, et al. Clinical manifestations of Kawasaki disease in different age groups: retrospective data from

- Southwest China[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(10): 3027-3032. DOI: 10.1007/s10067-020-05069-5.
- [17] Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of clinical symptoms and cardiac lesions in children with typical and atypical Kawasaki disease[J]. *Med Sci (Basel)*, 2019, 7(4):63. DOI: 10.3390/medsci7040063.
- [18] Jindal AK, Paliana RK, Prithvi A, et al. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(10):1089-1104. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1659726.
- [19] Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as biomarker for diagnosis of Kawasaki disease[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(4): 307-323. DOI: 10.2217/bmm-2018-0324.
- [20] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020年修订版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9):718-724. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200422-00421.
- [21] Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(1):86-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.619.
- [22] Zhao QM, Chu C, Wu L, et al. Systemic artery aneurysms and Kawasaki disease [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(6): e2019-2254. DOI: 10.1542/peds.2019-2254.
- [23] ElGuindy MS, ElGuindy AM. Aneurysmal coronary artery disease: an overview[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(3):e201726. DOI: 10.21542/gcsp.2017.26.
- [24] 谢小斐, 黄萍, 张丽, 等. 慢性活动性EB病毒感染合并冠状动脉巨大瘤一例[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(10):779-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.10.016.
- [25] Kuo CC, Lee YS, Lin MR, et al. Characteristics of children with Kawasaki disease requiring intensive care: 10 years' experience at a tertiary pediatric hospital[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(2): 184-190. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.06.004.
- [26] Liang YC, Chang CH, Lin MT, et al. Shock and unresponsiveness to repeated courses of intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease: a nationwide database study[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(5):961-966. DOI: 10.1038/s41390-019-0668-1.
- [27] Taddio A, Rossi ED, Monasta L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(1): 223-228. DOI: 10.1007/s10067-016-3316-8.
- [28] Natterer J, Perez MH, Di Bernardo S. Capillary leak leading to shock in Kawasaki disease without myocardial dysfunction[J]. *Cardiol Young*, 2012, 22(3): 349-352. DOI: 10.1017/S1047951111001314.
- [29] Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(9):781-790. DOI: 10.1111/ped.13614.
- [30] Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3): 481-489. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- [31] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组, 中国儿童免疫与健康联盟.《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之五——川崎病篇[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(11): 841-845. DOI: 10.19538/j.ek2020110605.
- [32] García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, et al. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(6): 445-451. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000872.
- [33] Nolan BE, Wang Y, Pary PP, et al. High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease[J]. *Transfusion*, 2018, 58(11):2564-2571. DOI: 10.1111/trf.14879.
- [34] Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. 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) [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(2):135-158. DOI: 10.1111/ped.12317.
- [35] Tacke CE, Smits GP, van der Klis FR, et al. Reduced serologic response to mumps, measles, and rubella vaccination in patients treated with intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(6): 1701-1703. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.045.
- [36] 上海市疾病预防控制中心, 杭州市疾病预防控制中心, 苏州市疾病预防控制中心, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十——静脉注射免疫球蛋白使用者的预防接种[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(5):336-337. DOI: 10.19538/j.ek2019050603.
- [37] Roberts SC, Jain S, Tremoulet AH, et al. The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: a phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease[J]. *Contemp Clin Trials*, 2019, 79: 98-103. DOI: 10.1016/j.cct.2019.02.008.
- [38] Li X, Tang Y, Ding Y, et al. Higher efficacy of infliximab than immunoglobulin on Kawasaki disease: a meta-analysis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 173985. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173985.
- [39] Chan H, Chi H, You H, et al. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 158. DOI: 10.1186/s12887-019-1504-9.
- [40] Saneemehri S, Baker K, So TY. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20(3): 163-177. DOI: 10.5863/1551-6776-20.3.163.
- [41] Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3): 506-512. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.048.
- [42] Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-artery aneurysm in tocilizumab-treated children with Kawasaki's disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19):1894-1896. DOI: 10.1056/NEJMc1709609.