

川崎病发病机制和诊疗的新进展

李奉妹^{1*}, 司利钢^{2#}

¹哈尔滨医科大学附属第一医院儿科学, 黑龙江 哈尔滨

²哈尔滨医科大学附属第六医院儿内一病房, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月19日

摘要

川崎病(KD)好发人群为5岁以下的婴幼儿, 主要累及中小动脉导致全身性血管炎。当累及冠状动脉时可出现严重的心血管损害, 甚至出现致死性的并发症——冠状动脉瘤(CAA)。目前研究尚未阐明其病因和发病机制, 静脉注射丙种球蛋白(IVIG)联合阿司匹林可以有效降低并发症的发生, 但仍有10%~20%的患者会出现丙球耐药的现象。因此积极探索KD的病因和发病机制, 对临床诊疗来说至关重要。本文基于目前的研究成果, 对川崎病的流行病学、发病机制、诊疗进展进行综述。

关键词

川崎病, 冠状动脉瘤, 阿司匹林, IVIG, 英夫利昔单抗

New Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Kawasaki Disease

Fengmei Li^{1*}, Ligang Si^{2#}

¹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

²The First Ward of Pediatric Internal Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 19th, 2023

Abstract

Kawasaki disease (KD) frequently occurs infants under 5 years old, which mainly involves small and medium arteries leading to systemic vasculitis. When coronary arteries are involved, severe cardiovascular can occur, and even a fatal complication called coronary aneurysm (CAA). Current

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李奉妹, 司利钢. 川崎病发病机制和诊疗的新进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14725-14733.

DOI: 10.12677/acm.2023.1392059

studies have not clarified the etiology and pathogenesis of disease. Intravenous gamma globulin (IVIG) combined with aspirin can effectively reduce the occurrence of complications, but there are still 10%~20% of patients with propyl bulb resistance. Therefore, to actively explore the etiology and pathogenesis of KD is very important for clinical diagnosis and treatment. Based on the current research results, this paper reviews the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment progress of Kawasaki disease.

Keywords

Kawasaki Disease, Coronary Aneurysm, Aspirin, IVIG, Infliximab

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

川崎病(KD)最早于 1961 年由日本医生川崎富作发现[1], 本病好发于婴幼儿, 80%的发病年龄在 5 岁以下[2], 主要集中于亚洲、欧洲和北美洲[3]。近年来, 拉丁美洲、大洋洲以及非洲也相继出现病例报道[4] [5] [6] [7] [8], 可见 KD 已是全球性疾病。随着川崎病发病率的增加, 该病已成为美国、欧洲和日本这些发达国家儿童获得性心脏病的主要原因[9]。

KD 病理学改变为急性全身性血管炎[1], 典型的临床表现是在发热的基础上出现皮肤、黏膜和颈部淋巴结的变化, 故早期又称为皮肤黏膜淋巴结综合征(MCLS)。本病具有一定的自限性, 但仍有 15%~25% 未经治疗的患儿最终累及冠状动脉, 导致冠状动脉病变(CAL) [9] [10], 甚至 5%的患儿发展为持续性的冠状动脉瘤(CAA) [11], 成年后急性冠脉综合征的发生率也高于同龄的正常人, 虽然目前没有确切数据, 但在日本开展的一项针对 KD 患者的多中心随访调查中表明 30 年没有发生心脏事件者仅占 36%, 双侧同时受累者占 21%, 单侧受累占 59%, 其中有一半患者进行了冠状动脉移植术(CABG) (双侧 69%; 单侧仅 20%) [12] [13]。因此对一些已经发生 CAA 的患者终身随访变得十分重要。而未合并 CAA 的患者则应于出院后 1、3、6 月及 1~2 年进行超声心动图检查[14]。

除了积极治疗, CAA 的高风险因素也不容忽视。如年龄 < 1 岁和 ≥ 9 岁、亚裔和男性都是并发 CAA 的高风险因素[9]。但也有文章指出不完全性 KD、复发性 KD、总发热时间超过 10 天以及 IVIG 初次治疗无效或治疗过迟(>10 天)都会增加 CAA 的风险[15] [16]。

2. 流行病学

上世纪 80 年代日本爆发了 3 次全国川崎病流行事件, 之后未再出现类似报道[3], 但流行病学调查显示各国 KD 发病率呈现出不同程度的上升, 特别是在亚洲国家, 下面就一些亚洲好发国家展开流行病学描述。

2.1. 日本

日本川崎病普查始于 1970 年, 每两年进行一次[17], 因此获得了十分连续和完善的统计学资料。尽管该国已经报告了超过 36 万名 KD 患者, 但其病因仍然不明, 且发病率仍在上升。2015~2016 年开展的第 24 次 KD 全国流行病学调查显示 2 年间患者总数达 31595 人, 男女比例为 1.34:1。发病率分别为 330.2/10

万(2015年), 309.0/10万(2016年) [18]。和1970年(10.1/10万) [19]相比, 2015年KD发病率增加了近32倍, 也是日本有史以来的最高水平。

季节分布与之前的调查结果类似, 1、7月份是该国KD发病率高峰期, 10月份则呈现低谷[17] [18]。

2.2. 韩国

韩国川崎病的发病率仅次于日本。该国自上世纪90年代开启全国流行病学调查, 此后每3年一次。结果显示近20年来5岁以下儿童的发病率是之前的2~3倍, 男女比例为1.41:1。2007~2014年发病率呈现出逐年上升的趋势, 从168.3/10万上升到194.7/10万。在第九次全国调查报告中, 发病率为202.2/10万(2015年), 197.1/10万(2016年)和197.1/10万(2017年), 趋势似乎缓和, 但相比之前仍在上升[20] [21]。

夏季(5、6、7月)和冬季(12、1月)为KD高峰期, 而春秋季节发病率较低[22]。

2.3. 中国

由于经济、人口及国土面积的限制, 中国很难在全国范围内对KD开展流行病学调查, 只能在不同的省份及地区进行小规模调查。结果显示各省份KD发病率不尽相同, 其中以台湾最高, 其次是香港。而大陆地区则以北京和上海发病率居高。总体上男女比例为1.5~1.8:1 [23], 好发季节为春夏两季[22] [24]。

1) 台湾Ming-ChihLin等人检索了台湾健康保险研究数据库, 统计1997~2010年KD的发病情况, 结果显示发病率从每100,000 < 5岁儿童的48.5 (1997年)上升至82.8 (2010年), 位于世界第3位[25]。

2) 香港地区的川崎病发病率总体上呈现出上升趋势, 调查结果显示从1994年的每10万名 < 5岁儿童26增加至2011年的74 [22] [26]。

3) 北京2000~2004年北京市45所医院参与KD的流行病学调查, 共有1107名患者符合纳入标准。根据人口普查数据, KD的年发病率为40.9~55.1/10万 < 5岁儿童, 平均年发病率为49.4/10万。与以往的调查结果相比, 无论男孩、女孩还是总的发病率都出现明显的增加[27]。

4) 上海KD的流行病学调查几乎每4年开展一次, 根据调查结果显示每100,000 < 5岁儿童的KD的发病率从1998~2002年的27.3上升至2013~2017年的107.3, 可见发病率明显增加[15] [22]。

3. 发病机制

川崎病的病因及发病机制尚不清楚, 目前认为可能在遗传易感性的基础上, 由病原体、环境等始发因素, 诱导机体出现异常免疫应答和一系列炎症级联反应[28], 如在一项对261例KD患者的病原学检测中发现有25%的患者存在感染。另有研究表明这些感染可以进一步激活免疫细胞, 进而诱导T细胞的活化和增殖[29]。值得注意的是, 在新型冠状病毒流行期间, 一种与SARS-Cov-2 (即严重急性呼吸综合征-冠状病毒2, 简称SARS-2)感染有关的儿童多系统炎症综合征(MIS-C), 在细胞因子水平、临床特征、实验室表现和发病机制与KD十分相似, 这种相似性提示MIS-C可能是SARS-Cov-2病毒引起的KD的新变种, 也从侧面反映出KD可能与病原体感染有关。

1) CD40L: KD急性期血管炎病理学改变为活化的T细胞透壁浸润, 其中以CD8⁺T细胞为主[30]。血清中则表现为CD8⁺Tcell水平显著下降, 而CD4⁺T细胞水平显著升高[31]。在另一项研究中, 与发热对照组相比, KD患儿CD4⁺T细胞和血小板表面高表达CD40L, 同时血清中sCD40L水平也显著上升。但在静脉注射丙种球蛋白治疗(IVIG)3天(d)后, CD40L出现下降, 而sCD40L不受影响。这表明CD40L而不是sCD40L介导了KD血管的免疫性损伤[32]。

2) Th17/Treg细胞比例失衡: 此外免疫学研究表明在KD发热的第1周内, 循环中促炎T细胞(Th17)和调节性T细胞(Treg细胞)比例出现失调[33]。经IVIG治疗后, 出现Treg细胞水平上升, Th17细胞水平下调, 随之患者的发热和其他临床症状得到改善[34]。提示Th17细胞高表达和Treg细胞的低表达与

KD 的急性期血管炎有关。且目前研究表明 SOCS1 和 SOCS3 基因低甲基化会导致 IL-6/STAT3 信号的异常活化[33], 而 IL-6/STAT3 信号通路的激活进一步引起 Th17 细胞的高表达[35], 这也可能是川崎病患儿 Th17/Treg 细胞失衡的因素之一。未来还需要更多的研究来阐明 KD 患者的 Th17/Treg 细胞失衡的机制及其血管的免疫学改变。

3) 细胞因子: IL-6、TNF- α 的过表达参与了 KD 血管内皮损伤。研究表明 IL-6 通过磷酸化信号传导促进 T 细胞向 Th17 细胞方向分化[36], 同时可能诱导 ROR γ t 的表达并下调 FOXP3 + Tregs 导致前 Tregs 的产生和 Treg 稳定性降低[37]。TNF- α 可以直接损伤血管内皮细胞, 加重 KD 急性期的血管炎, 与 KD 心血管损害程度密切相关[38]。另外有研究证实在 KD 急性期 γ 干扰素、IL-17、一氧化氮、自身抗体和黏附分子的表达水平上升[32] [39]。

4) 其他: 一些研究观点表明基质金属蛋白酶(MMPs)/金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的失衡[37] [40], 核因子 κ B 的异常活化[41] [42], 也参与了 KD 的血管内皮损伤。

4. 川崎病的临床分型

(一) 1970 年日本制定了全球第一个 KD 诊断指南, 为临床上识别和防止过度诊疗 KD 做出了巨大贡献。但随着 KD 发病率的增加, 临床表现的多样化。如果继续使用之前的诊断标准将无法识别这类患者, 所 KD 诊断指南也在不停地更新。目前国际参考的指南主要来自美国、意大利和日本, 这些指南是由不同领域的医学专家共同撰写, 他们系统地分析了 KD 的相关文献, 病例报告, 在 KD 的定义、诊断和治疗等方面达成共识。

鉴于 KD 病因及发病机制仍处于探索中, 指南的制定旨在提高临床工作者对川崎病的诊疗水平, 不应该被视为限制儿科医生诊疗活动的规范。专业人员应根据特殊的医疗情况, 结合患者的病情做出正确的决策。

4.1. 典型(完全性)川崎病

- 1) 急性期手足硬性水肿和掌跖红斑, 恢复期指、趾端出现膜状脱皮;
- 2) 皮疹;
- 3) 双侧非化脓性结膜炎, 最常累及球结膜;
- 4) 唇、口腔黏膜弥漫性充血, 舌乳头突起呈草莓舌样改变;
- 5) 颈部淋巴结病(直径 > 1.5 cm), 通常累及单侧[10] [43]。

典型 KD 的诊断必备条件是发热 ≥ 5 天(2017 年 AHA 将这一标准修改为 ≥ 4 天[14]), 且具有上述 5 项临床表现中至少 4 项, 伴或不伴 CAA, 在明确排除其他疾病后, 即可诊断为典型川崎病。

(二) 美国心脏病协会在 2004 年首次提出“不完全”比“非典型”更适用于区别缺乏足够的临床诊断标准而超声心动图又发现冠状动脉异常的患者, 文章还指出“非典型”应指有其他系统问题的患者, 如肾损害、无菌性脓尿、非感染性脑炎、外科急腹症等[10], 尽管这些表现在 KD 患者中并不常见, 但一旦出现则极易误诊。直到 2018 年, 意大利发表的川崎病指南给“不完全性川崎病(iKD)”和“非典型性川崎病”做了明确的定义[43]。

4.2. 不完全性川崎病

当发热 ≥ 5 天且 2 项 \geq 主要临床表现 ≤ 4 项或 < 6 月龄婴儿发热超过 7 d, 无其他原因解释, 需结合相关实验室指标进一步评估, 检查项目包括 CRP、ESR、血常规、生化和尿常规。其中主要指标为 CRP ≥ 3.0 mg/dl 和 ESR ≥ 40 mm/h, 其他辅助性指标为白蛋白 ≤ 3.0 g/dl、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、白细胞 $\geq 15,000/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 450,000/\text{mm}^3$ (病程第 7 天后)及每高倍镜下尿中白细胞 ≥ 10 个[10] [14]。

① 当 CRP < 3.0 mg/dl 并且 ESR < 40 mm/h 时, 继续观察 2 天, 若观察期间患儿热退且伴有典型脱皮症状, 此时需进一步完善超声心动图检查(Echo), 若超声心动图提示阳性(见表 1), 则不完全性川崎病诊断明确。反之, 无脱皮表现即可排除不完全性川崎病。

② 当 CRP \geq 3.0 mg/dl 或 ESR \geq 40 mm/h 时, 若 \geq 3 项辅助性指标, 即可初步诊断, 并进行 KD 治疗和 Echo; 若 < 3 项辅助性指标, 需进一步完善超声心动图检查, 若 Echo 阳性, 诊断明确进行治疗。反之, 则需观察患儿发热情况, 若体温正常排除 iKD。若持续发热, 需重复 Echo 并咨询专家意见。

Table 1. Diagnostic criteria of echocardiography

表 1. 超声心动图的诊断标准

满足以下 3 个条件中的任何一个
(A) LAD 或 RCA 的 Z-score \geq 2.5
(B) CAA 符合日本卫生部动脉瘤的诊断标准
(C) \geq 3 条其他存在的提示性特征
◆ 血管周围亮度增加(有研究表明血管周围亮度对诊断 iKD 缺乏可靠性[44])
◆ 血管狭窄
◆ 左心室功能下降
◆ 二尖瓣反流
◆ 心包积液
◆ 左前降支或右冠状动脉 z 评分为 2~2.5

*LAD: 左前降支; *RCA: 右冠状动脉; *CAA: 冠状动脉瘤。

4.3. 不典型川崎病

不典型 KD, 往往以其他系统的表现就诊, 如易怒、感音神经性听力损失、癫痫发作等神经系统改变; 恶心、呕吐、腹痛[45]等消化系统改变, 关节炎和关节痛等运动系统改变; 尿道炎、无菌性脓尿等泌尿系统改变等。因此临床上对于以下患者要考虑不典型 KD 的可能[43]:

- 1) 出现上述不典型症状;
- 2) 持续性发热并有持续的全身炎症的表现如 ESR 或 CRP 升高;
- 3) 抗生素治疗无效;
- 4) 超声心动图提示 CAL;
- 5) 明确排除其他原因。

5. 治疗

5.1. 标准化治疗

目前 KD 的标准化治疗方案仍然为大剂量静脉运用丙种球蛋白(IVIG)联合阿司匹林, 研究表明在病程前 10 天内进行 IVIG 治疗, 可以将 CAL 的发生率从 20%~25%下降到 5%以下。剂量为 IVIG (2 g/kg, 1 剂) + 阿司匹林(30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。热退后 3 天阿司匹林开始减量, 2 周左右逐渐减至 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 若心脏彩超未见冠脉异常, 则口服 6~8 周后停药, 而对于冠状动脉出现异常的患者, 可能需要长期甚至终身口服阿司匹林[14] [39]。

5.2. 难治性川崎病的治疗

虽然 IVIG 的使用有效降低了 CAL 的发生率, 但仍有 10%~20%的患者在首次 IVIG 治疗后至少 36

小时, 出现口腔或直肠温度 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 的现象, 这种患者被定义为难治性川崎病, 表明体内存在持续性的炎症反应, 患 CAL 的风险也会增加, 因此需要额外的治疗[15] [46], 然而遗憾的是目前并没有强有力的临床试验证据来指导此类患者的治疗。

5.2.1. IVIG

对于难治性 KD, 美国心脏病协会(AHA)建议在第一次 IVIG 输注结束后至少 36 小时, 对持续性或复发性发热的患者给予第二剂 IVIG (2 g/kg)是合理的[10] [14]。但最近有报道指出使用第二剂 IVIG 时一些患者出现了溶血反应[46]。

5.2.2. 英夫利昔单抗

急性期 KD 患者血浆中 TNF- α 浓度异常升高, 尤其是对 IVIG 无反应的患者, TNF- α 浓度升高增加了患 CAA 的风险。英夫利昔单抗可以特异性地结合 TNF- α , 并形成稳定的免疫复合物, 从而降低其浓度, 现已成功用于难治性川崎病的治疗。另有研究表明与第二次 IVIG 输注相比, 英夫利昔单抗(10 mg/kg, 缓慢静脉滴注 2 小时)不仅可以缩短发烧和住院时间, 减少额外治疗的需要, 还可以避免第二剂 IVIG 引起的严重贫血[46]。因此对 IVIG 耐药川崎病患者来说英夫利昔单抗可能是一种安全性和耐受性更好的治疗方法。

5.2.3. 糖皮质激素

因其巨大的抗炎作用, 也是难治性川崎病的补救措施之一, 之前研究显示单独使用可能会增加患 CAL 的风险[47], 但之后几份报告表明类固醇可以减少 KD 患者的热程并对冠状动脉并发症起到预防作用[48]。目前, 对 IVIG 耐药的患者使用类固醇的病例正在增加。临床上一般选用的类固醇主要为地塞米松或者甲基强的松龙。相比单独使用 IVIG, IVIG (2 g/kg) + 地塞米松(0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 连用 3 天) [49]或者 IVIG (2 g/kg, 1 剂) + 甲基强的松龙(30 mg/kg, 1 剂[50])都可以明显缩短发热和住院时间, 同时 IVIG 抵抗发生率也显著降低。

5.2.4. 环孢素

遗传研究学表明 NFAT-钙调神经磷酸酶钙信号通路的激活与冠状动脉瘤的形成有关[51], 而环孢素可以特异性地抑制该信号通路, 现已成功用于一些高耐 IVIG 的川崎病患者, 可以静脉使用(3 mg·kg⁻¹·d⁻¹, q12)也可以口服(4~8 mg·kg⁻¹·d⁻¹, q12)。当患者热退且 CRP ≤ 1.0 mg/dL 或在治疗 2 周后, 开始逐渐减量, 每 3 天减少初始剂量的 10%, 减到 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 时候停止[52]。

5.2.5. 其他治疗措施

也有成功运用 IL-1 受体拮抗剂治疗难治性 KD 的病例报道[53], 但缺乏相应的临床试验评估其疗效的可靠性。细胞毒性药物, 因其风险大, 且无足够可靠的使用建议[54], 只有在对其他药物无效的情况下才考虑使用。

在上述药物正确治疗均失败的情况下, 可以考虑血浆置换。据报道, 血浆置换可以降低 CAA 的发生率[55], 但其风险很大加上无强有力的证据, 临床上应谨慎使用。

6. 总结与展望

随着对川崎病研究的深入及认识水平的提高, 临床上越来越多的患者得到了及时和正确的诊疗。但对于不典型及难治性 KD 患者, 对临床工作者来说仍具有巨大的挑战。相信随着医学的进步, 未来将有望从遗传学、分子生物学、免疫学等方面明确其病因和发病机制, 开启川崎病分子靶向治疗的新征程!

参考文献

- [1] Kawasaki, T. (1967) Acute Febrile Mucocutaneous Syndrome with Lymphoid Involvement with Specific Desquama-

- tion of the Fingers and Toes in Children. *Arerugi*, **16**, 178-222.
- [2] Nakamura, Y. (2018) Kawasaki Disease: Epidemiology and the Lessons from It. *The International Journal of Rheumatic Diseases*, **21**, 16-19. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13211>
 - [3] Uehara, R. and Belay, E.D. (2012) Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of Epidemiology*, **22**, 79-85. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110131>
 - [4] Medeiros, R.d.M.C., Coutinho de Almeida, F., Gandolfi, L., et al. (2020) Clinical Manifestations of Kawasaki Disease at Different Age Spectrum: A Ten-Year Study. *Medicina (Kaunas)*, **56**, 145.
 - [5] Heaton, P., Wilson, N., Nicholson, R., et al. (2006) Kawasaki Disease in New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **42**, 184-190. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00827.x>
 - [6] Saundankar, J., Yim, D., Itotoh, B., et al. (2014) The Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in Australia. *Pediatrics*, **133**, e1009-e1014. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2936>
 - [7] Mabilia Babela, J.R., Ollandzobo Ikobo, L.C., Nika, R.E., et al. (2015) Study of 11 New Cases of Kawasaki Disease Congolese. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, **108**, 250-254. <https://doi.org/10.1007/s13149-015-0445-2>
 - [8] Bar-Meir, M., Haklai, Z. and Dor, M. (2011) Kawasaki Disease in Israel. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **30**, 589-592. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31820e3849>
 - [9] Callinan, L.S., Tabnak, F., Holman, R.C., et al. (2012) Kawasaki Syndrome and Factors Associated with Coronary Artery Abnormalities in California. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **31**, 894-898. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825c4d7c>
 - [10] Newburger, J.W., Takahashi, M., Gerber, M.A., et al. (2004) 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**, 1708-1733. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2182>
 - [11] Holve, T.J., Patel, A., Chau, Q., et al. (2014) Long-Term Cardiovascular Outcomes in Survivors of Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **133**, e305-e311. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1638>
 - [12] Daniels, L.B., Tjajadi, M.S., Walford, H.H., et al. (2012) Prevalence of Kawasaki Disease in Young Adults with Suspected Myocardial Ischemia. *Circulation*, **125**, 2447-2453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082107>
 - [13] Tsuda, E., Hamaoka, K., Suzuki, H., et al. (2014) A Survey of the 3-Decade Outcome for Patients with Giant Aneurysms Caused by Kawasaki Disease. *American Heart Journal*, **167**, 249-258. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.025>
 - [14] McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., et al. (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **135**, e927-e999.
 - [15] Xie, L.P., Yan, W.L., Huang, M., et al. (2020) Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2013 through 2017. *Journal of Epidemiology*, **30**, 429-435. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190065>
 - [16] Kitano, N., Suzuki, H., Takeuchi, T., et al. (2014) Epidemiologic Features and Prognostic Factors of Coronary Artery Lesions Associated with Kawasaki Disease Based on a 13-Year Cohort of Consecutive Cases Identified by Complete Enumeration Surveys in Wakayama, Japan. *Journal of Epidemiology*, **24**, 427-434. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140018>
 - [17] Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., et al. (2015) Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology*, **25**, 239-245. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140089>
 - [18] Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., et al. (2019) Nationwide Epidemiologic Survey of Kawasaki Disease in Japan, 2015-2016. *Pediatrics International*, **61**, 397-403. <https://doi.org/10.1111/ped.13809>
 - [19] Yanagawa, H., Nakamura, Y., Yashiro, M., et al. (2001) Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*, **107**, E33. <https://doi.org/10.1542/peds.107.3.e33>
 - [20] Kim, G.B., Park, S., Eun, L.Y., et al. (2017) Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012-2014. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **36**, 482-485. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001474>
 - [21] Kim, G.B., Eun, L.Y., Han, J.W., et al. (2020) Epidemiology of Kawasaki Disease in South Korea: A Nationwide Survey 2015-2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **39**, 1012-1016. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002793>
 - [22] 杜忠东, 陈笑征. 川崎病流行病学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 565-569. <https://doi.org/10.19538/j.ek2017080602>
 - [23] 黄国英. 川崎病的流行病学特征[J]. 中国全科医学, 2007(5): 390-391.
 - [24] 冯亚伟, 干意, 涂丹娜. 川崎病流行病学及分子学研究进展[J]. 中国临床研究, 2022, 35(8): 1159-1163.

- <https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.028>
- [25] Lin, M.C., Lai, M.S., Jan, S.L., *et al.* (2015) Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Acute Stages in Taiwan, 1997-2010: Effect of Different Case Definitions in Claims Data Analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, **78**, 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.03.009>
- [26] Ng, Y.M., Sung, R.Y., So, L.Y., *et al.* (2005) Kawasaki Disease in Hong Kong, 1994 to 2000. *Hong Kong Medical Journal*, **11**, 331-335.
- [27] Du, Z.D., Zhao, D., Du, J., *et al.* (2007) Epidemiologic Study on Kawasaki Disease in Beijing from 2000 through 2004. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **26**, 449-451. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000261196.79223.18>
- [28] 董彤. 病原体感染与川崎病发病机制关系的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(1): 18-21. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.01.005>
- [29] 黄琴. 川崎病病原体感染作用机制及药物治疗研究进展[J]. 中外医学研究, 2022, 20(33): 171-176. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2022.33.043>
- [30] Brown, T.J., Crawford, S.E., Cornwall, M.L., *et al.* (2001) CD8 T Lymphocytes and Macrophages Infiltrate Coronary Artery Aneurysms in Acute Kawasaki Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, **184**, 940-943. <https://doi.org/10.1086/323155>
- [31] 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.
- [32] Wang, C.L., Wu, Y.T., Liu, C.A., *et al.* (2003) Expression of CD40 Ligand on CD4+ T-Cells and Platelets Correlated to the Coronary Artery Lesion and Disease Progress in Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **111**, E140-E147. <https://doi.org/10.1542/peds.111.2.e140>
- [33] 王国兵, 李成荣, 杨军, 等. IL-6/STAT3 信号活化在川崎病 Th17/Tr 细胞失衡中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31(6): 517-522. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2011.06.011>
- [34] Franco, A., Touma, R., Song, Y., *et al.* (2014) Specificity of Regulatory T Cells That Modulate Vascular Inflammation. *Autoimmunity*, **47**, 95-104. <https://doi.org/10.3109/08916934.2013.860524>
- [35] 郑佳. IL-6/STAT3、IL-2/STAT5 信号通路在儿童过敏性紫癜 Th17/Treg 细胞失衡中的作用[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2015.
- [36] 谢梦晓. IL-6 和 TNF- α 经 NF- κ B-miR-34a/miR-31-Foxp3 信号轴导致 Treg/Th17 细胞失衡[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [37] Raugh, A., Allard, D. and Bettini, M. (2022) Nature vs. Nurture: FOXP3, Genetics, and Tissue Environment Shape Treg Function. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 911151. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.911151>
- [38] 洪泽, 孙兴珍, 程学英. 肿瘤坏死因子- α 和 N 末端脑钠肽在川崎病患者儿中的变化及临床意义[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(6): 29-31. <https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.06.010>
- [39] 路振, 张玉玲. 小儿川崎病发病机制及临床诊治的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 1982-1987.
- [40] 黄昌美, 窦常胜. 急性期川崎病患者外周血 NF- κ Bp65、MMP-9 表达变化及意义[J]. 湘南学院学报(医学版), 2023, 25(1): 21-24. <https://doi.org/10.16500/j.cnki.1673-498x.2023.01.004>
- [41] Takahashi, K., Oharaseki, T. and Yokouchi, Y. (2014) Update on Etio and Immunopathogenesis of Kawasaki Disease. *Current Opinion in Rheumatology*, **26**, 31-36. <https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000010>
- [42] 孙文娟, 孙永红. NF- κ B 信号通路在儿童川崎病心脏损伤中的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 250-252.
- [43] Marchesi, A., Tarissi de Jacobis, I., Rigante, D., *et al.* (2018) Kawasaki Disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, Part I—Definition, Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Expression and Management of the Acute Phase. *Italian Journal of Pediatrics*, **44**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>
- [44] Rabinowitz, E.J., Rubin, L.G., Desai, K., *et al.* (2019) Examining the Utility of Coronary Artery Lack of Tapering and Perivascular Brightness in Incomplete Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology*, **40**, 147-153. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1971-z>
- [45] 王慧, 张燕平, 王志强, 等. 基于孟德尔随机化探索肠道菌群与儿童川崎病之间的因果关系[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(6): 572-576. <https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.020>
- [46] Burns, J.C., Roberts, S.C., Tremoulet, A.H., *et al.* (2021) Infliximab versus Second Intravenous Immunoglobulin for Treatment of Resistant Kawasaki Disease in the USA (KIDCARE): A Randomised, Multicentre Comparative Effectiveness Trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **5**, 852-861. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00270-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00270-4)
- [47] Kato, H., Koike, S. and Yokoyama, T. (1979) Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement.

-
- Pediatrics*, **63**, 175-179. <https://doi.org/10.1542/peds.63.2.175>
- [48] Ogata, S., Bando, Y., Kimura, S., *et al.* (2009) The Strategy of Immune Globulin Resistant Kawasaki Disease: A Comparative Study of Additional Immune Globulin and Steroid Pulse Therapy. *Journal of Cardiology*, **53**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2008.08.002>
- [49] Lim, Y.J. and Jung, J.W. (2014) Clinical Outcomes of Initial Dexamethasone Treatment Combined with a Single High Dose of Intravenous Immunoglobulin for Primary Treatment of Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, **55**, 1260-1266. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.5.1260>
- [50] Ogata, S., Ogihara, Y., Honda, T., *et al.* (2012) Corticosteroid Pulse Combination Therapy for Refractory Kawasaki Disease: A Randomized Trial. *Pediatrics*, **129**, e17-e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0148>
- [51] Shimizu, C., Eleftherohorinou, H., Wright, V.J., *et al.* (2016) Genetic Variation in the SLC8A1 Calcium Signaling Pathway Is Associated with Susceptibility to Kawasaki Disease and Coronary Artery Abnormalities. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **9**, 559-568. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001533>
- [52] Tremoulet, A.H., Pancoast, P., Franco, A., *et al.* (2012) Calcineurin Inhibitor Treatment of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **161**, 506-512.e501. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.048>
- [53] Shafferman, A., Birmingham, J.D. and Cron, R.Q. (2014) High Dose Anakinra for Treatment of Severe Neonatal Kawasaki Disease: A Case Report. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **12**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-26>
- [54] Wallace, C.A., French, J.W., Kahn, S.J., *et al.* (2000) Initial Intravenous Gammaglobulin Treatment Failure in Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **105**, E78. <https://doi.org/10.1542/peds.105.6.e78>
- [55] Hokosaki, T., Mori, M., Nishizawa, T., *et al.* (2012) Long-Term Efficacy of Plasma Exchange Treatment for Refractory Kawasaki Disease. *Pediatrics International*, **54**, 99-103. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03487.x>