

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.016

文章编号: 1005-8982(2020)09-0085-05

## 川崎病休克综合征与川崎病临床特征对照分析

杜美娜, 孟瑞荣

(内蒙古医科大学附属医院 儿科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**摘要: 目的** 分析对比川崎病休克综合征(KDSS)与川崎病(KD)临床、实验室及用药选择特点, 提高对KDSS的认识, 为临床诊治提供依据。**方法** 回顾总结内蒙古医科大学附属医院收治的15例KDSS患儿与30例KD患儿的临床资料、实验室检查结果及用药情况。**结果** KDSS组的住院总时间长于KD组( $P < 0.05$ )。KDSS组患儿白细胞、中性粒细胞占比、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平高于KD组( $P < 0.05$ )。KDSS组肌钙蛋白(TnI)表达水平及谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、脑钠肽(BNP)、乳酸水平高于KD组。但白蛋白水平低于KD组( $P < 0.05$ )。KDSS组心音低钝、存在奔马律较KD组多( $P < 0.05$ )。心电图方面两组仅ST-T改变差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。KDSS组心脏射血分数( $60.53 \pm 9.73$ )%下降程度大于KD组( $64.3 \pm 4.90$ )%( $P < 0.05$ )。两组均给予阿司匹林和免疫球蛋白应用。其中给予2次免疫球蛋白应用的, KDSS组有2例, KD组0例, 两者比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。KDSS组分别有14例使用血管活性药物, 5例使用白蛋白, 15例使用激素, 3种药物的使用比例与对照组比较均高( $P < 0.05$ )。**结论** KDSS患儿具有部分KD体征, 其白细胞数、CRP、PCT水平高于KD患者, KDSS具有心血管系统损害(TnI升高, ST-T改变和射血分数下降)。用药方面KDSS患者在免疫球蛋白基础上多使用激素、血管活性药物。

**关键词:** 皮肤黏膜淋巴结综合征; 川崎病休克综合征; 休克; 临床特征

**中图分类号:** R593

**文献标识码:** A

## A comparative analysis of the clinical characteristics of kawasaki shock syndrome and kawasaki disease

Mei-na Du, Rui-rong Meng

(Department of paediatric, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,  
Inner Mongolia, Huhhot 010050, China)

**Abstract: Objective** To compare KDSS (Kawasaki disease shock syndrome) with KD (Kawasaki disease) in clinical manifestation, characteristic of laboratory examination and therapy that make convenient for recognition of KDSS. **Method** A total of 45 cases of KD related diseases hospitalization in our hospital including 15 KDSS and 30 KD were retrospectively analyzed through characteristic of clinical manifestation, laboratory examination and therapy. **Results** The time of hospital stay was longer in KDSS than KD ( $P < 0.05$ ). The white blood cell number, percentage of neutrophils, CRP and PCT were higher in KDSS than KD with significant difference ( $P < 0.05$ ). TnI were higher in KDSS though no difference were found in CK-MB between two groups. The level of ALT, AST, BNP, lactate were higher in KDSS than in KD significantly ( $P < 0.05$ ) except albumin, sodium, leucocyturia and ESR. Low heart sound and gallop rhythm occurred frequently in KDSS ( $P < 0.05$ ). No significant difference was found about ECG except ST-T changes ( $P < 0.05$ ). The decrease in ejection fraction were ( $60.53 \pm 9.73$ )% in KDSS more than KD ( $64.3 \pm 4.90$ )% with significant difference ( $P < 0.05$ ). Both of the two groups were given aspirin and immune globulin. 2 cases in KDSS group received twice immunoglobulin but KD none ( $P > 0.05$ ). 14 cases of KDSS were

收稿日期: 2019-12-15

[通信作者] 孟瑞荣, E-mail: mengruirong2018@sina.com

interrupted by vasoactive drugs, 5 by albumin and 15 by glucocorticoid more than KD with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients in KDSS presented similar clinical manifestations with KD, and higher level of white blood cells, CRP, PCT higher than KD group. KDSS presented injury of cardiovascular system (increase of TnI, changes of ST-T and decrease of ejection fraction). More vasoactive agent and glucocorticoid were used in KDSS.

**Keywords:** mucocutaneous lymph node syndrome; Kawasaki disease shock syndrome; shock; clinical manifestation

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是儿童临床的常见发热型疾病, 由日本学者 TOMISAKU KAWASAKI 于 1967 年首先报道<sup>[1]</sup>。该病临床以发热伴皮肤、黏膜、淋巴结病损为主要表现, 抗感染治疗无效。KD 具有自限性, 但其并发的心血管系统损害尤其是冠状动脉瘤可致小儿心脏缺血、心肌梗死, 是儿童继发性心脏疾病最主要的病因<sup>[2]</sup>。川崎病休克综合征 (Kawasaki disease shock syndrome, KDSS) 是在 KD 基础上发生血流动力学不稳定状态而出现低灌注的临床症状<sup>[3]</sup>, 该病极易与脓毒性休克等感染性疾病混淆。本研究通过对比分析, 总结 KDSS、KD 的临床特点, 为临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 5 月—2018 年 5 月内蒙古医科大学附属医院收治的 KD 及 KD 疑似患儿 296 例, 从中筛选出诊断为 KDSS 患儿 15 例作为 KDSS 组, 选取无休克表现 30 例 KD 患儿作为 KD 组。KD 的诊断标准参考我国 KD 诊断标准<sup>[4]</sup>。KDSS 的诊断参考 2009 年 KANEGAYE 等<sup>[5]</sup>提出的 KDSS 诊断标准: 诊断川崎病的基础上, 收缩压持续低于该年龄儿童正常收缩压低值的 20% 或以上, 或合并组织低灌注的临床体征, 需扩容处理或依靠血管活性药物才能维持血压在正常范围的川崎病患儿。除外 2 例存在心脏基础疾病, 1 例既往有风湿性心脏病基础。

### 1.2 观察指标

①血液检测指标, 包括: 外周血白细胞 (WBC)、中性粒细胞、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、红细胞沉降率 (ESR)、血小板 (PLT)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、白蛋白、血钠、血钾、乳酸、肌酸激酶心肌同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 (TnI)、脑钠肽 (BNP) 等; ②心血管系统指标: 心音、心律、心电图结果、心脏超声结果; ③治疗药物的选择及使

用情况: 包括免疫球蛋白、激素、血管活性药、白蛋白。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。对正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 对于非正态分布的资料用中位数和四分位数 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组患儿性别、年龄、就诊本院前发热时间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组的住院时间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 KDSS 患儿临床体征中, 常见体征依次是淋巴结肿大 (86.7%)、皮肤损害 (80.0%) 和结膜充血 (73.3%)。见表 1。

### 2.2 两组血液学指标比较

本研究共纳入 18 项血液学指标。KDSS 组患儿 WBC、N 高于 KD 组, KDSS 组 CRP、ALT、AST、PCT、BNP、TnI、乳酸水平高于 KD 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。KDSS 组白蛋白、 $K^+$  水平低于 KD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组心脏体征、心电图及超声心动图结果

心脏体征: KDSS 组在心音低顿、存在奔马律例数多于 KD 组 ( $P < 0.05$ )。心电图: KDSS 组 ST-T 改变例数多于 KD 组 ( $P < 0.05$ )。超声心动图: KDSS 组心脏射血分数下降程度大于 KD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组治疗情况比较

两组均给予阿司匹林和免疫球蛋白应用。其中给予 2 次免疫球蛋白应用, 两组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。KDSS 组分别有 14 例使用血管活性药物, 5 例使用白蛋白, 15 例使用激素, 这 3 种药物的使用比例均高于 KD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组基本资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	发热时间/(d, $\bar{x} \pm s$ )	住院时间/(d, $\bar{x} \pm s$ )
KDSS 组	15	8/7	55.40 ± 31.20	6.06 ± 2.28	13.46 ± 4.82
KD 组	30	18/12	49.80 ± 33.50	5.90 ± 1.50	9.13 ± 2.72
$\chi^2/t$ 值		0.182	0.814	0.183	3.064
P 值		0.670	0.433	0.860	0.008

表 2 两组血液学指标的比较

组别	n	WBC/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	N/(%, $\bar{x} \pm s$ )	Hb/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PLT/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	ESR/(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )	CRP/(mg/dl, $\bar{x} \pm s$ )
KDSS 组	15	19.67 ± 7.82	83.33 ± 7.93	114.67 ± 12.70	285.70 ± 131.96	59.00 ± 18.27	101.33 ± 62.55
KD 组	30	13.06 ± 4.69	67.86 ± 14.73	113.53 ± 10.34	252.60 ± 109.29	56.70 ± 38.51	58.60 ± 34.03
$t/\chi^2$ 值		3.538	3.131	0.476	0.663	0.201	2.252
P 值		0.003	0.007	0.637	0.520	0.843	0.041

组别	白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	ALT/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	AST/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PCT/( $\mu g/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	BNP/(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TnI/( $\mu g/L$ , $\bar{x} \pm s$ )
KDSS 组	32.80 ± 5.53	108.8 ± 78.74	81.40 ± 53.56	15.93 ± 10.03	625.00 ± 423.34	1.50 ± 0.54
KD 组	38.86 ± 6.61	54.60 ± 40.04	38.10 ± 15.17	0.63 ± 0.16	203.3 ± 193.14	0.01 ± 0.01
$t/\chi^2$ 值	2.739	2.455	2.592	5.900	3.251	10.664
P 值	0.016	0.028	0.021	0.000	0.006	0.000

组别	CK-MB/(IU/L, $\bar{x} \pm s$ )	Na <sup>+</sup> /( $\times 10^9$ , $\bar{x} \pm s$ )	K <sup>+</sup> /( $\times 10^9$ , $\bar{x} \pm s$ )	乳酸/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	白细胞尿 >5/HP/例	血培养 +/- 例
KDSS 组	49.93 ± 28.87	122.50 ± 18.52	2.68 ± 0.73	2.92 ± 0.87	4	3
KD 组	36.60 ± 28.09	127.90 ± 19.11	4.24 ± 1.03	1.23 ± 0.63	3	0
$t/\chi^2$ 值	1.109	0.990	4.834	8.994	0.191	3.332
P 值	0.285	0.340	0.000	0.000	0.666	0.068

表 3 两组心脏体征、心电图及超声心动图指标比较

组别	n	心音低顿 例(%)	奔马律 例(%)	心律不齐 例(%)	室性早搏 例(%)	房室传导阻滞 例(%)	ST-T 改变 例(%)
KDSS 组	15	5 (33.3)	7 (46.7)	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (33.3)
KD 组	30	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
$\chi^2/t$ 值		-	-	0.146	-	-	-
P 值		0.002	0.000	0.283	0.106	0.333	0.002

组别	PR 间期延长 例(%)	冠状动脉扩张 例(%)	LCA 左冠脉 / 例	RCA 右冠脉 / 例	射血分数 / (% , $\bar{x} \pm s$ )
KDSS 组	2 (13.33)	5 (33.30)	3	3	60.53 ± 9.73
KD 组	0 (0.00)	2 (6.70)	1	1	64.3 ± 4.90
$\chi^2/t$ 值	-	1.677	1.153	1.152	2.672
P 值	0.106	0.195	0.283	0.283	0.025

表 4 两组治疗情况比较

组别	n	阿司匹林 / 例	免疫球蛋白 / 例	使用 2 次免疫球蛋白 / 例	血管活性药物 例 (%)	白蛋白 例 (%)	激素 例 (%)
KDSS 组	15	15	15	2	14 (93.3)	5 (33.3)	15 (100.0)
KD 组	30	30	30	0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	-	-	-
P 值	-	-	0.106	0.000	0.002	0.000	0.000

### 3 讨论

KD 的本质是全身血管炎症病变。部分 KD 会出现冠状动脉扩张或冠状动脉瘤。KDSS 存在休克表现,可以是心源性的、也可以表现为体液重新分布或两者兼有<sup>[5]</sup>。KDSS 的发病机制尚不完全清楚,不除外和毛细血管渗漏、心脏功能障碍、炎症因子释放相关<sup>[6]</sup>。KD 的发病以亚洲居多, KDSS 的发病率国外为 2.60% ~ 6.95%<sup>[7]</sup>,台湾地区 1.78% ~ 1.90%<sup>[8]</sup>,大陆地区有报道发病率为 15%。本研究发病率为 5.1%,可能由于样本量小。

KD 患儿在病程的 2 ~ 3 周, 50% ~ 70% 的患儿出现 PLT 数量的增加,但在 KD 的急性期,由于血小板受血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)、白细胞介素-1 $\beta$ 、转录因子 GATA-1 等活性因子的精确调节,其升高程度不同,其中 TPO 对促进巨核细胞增殖的程度很大程度上决定了当时 PLT 的数量<sup>[9]</sup>。KDSS 一般出现在 KD 持续进展的过程中,尽管强烈的炎症及机体的免疫反应能够进一步抑制 PLT 功能,但病程的不同阶段,需要对 KDSS 和 KD 患儿进行更严格的匹配对照分析才能发现 PLT 的差异。本研究 KDSS 与 KD 组患儿 PLT 数量并未呈现差异,这一点与 MA<sup>[10]</sup>的报道是一致的。

KDSS 多发生在疾病急性期早期,有低血压、高热、皮疹、脱屑、各项炎症指标升高,甚至多器官系统受累等表现,因此极易与脓毒性休克混淆<sup>[11]</sup>,给治疗增加难度。李艳蝶发现<sup>[12]</sup>KDSS 患儿血白细胞介素-6、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和干扰素- $\gamma$  持续升高。本研究中所纳入的 15 例研究对象在病初有近半数诊断为脓毒性休克,考虑 KD 诊断的仅占 40%。KDSS 给予对症治疗后休克能迅速好转,器官损害能够得到较好控制,但相比 KD 住院时间延长。KDSS 的远期预后尤其是冠状动脉的损害尚没有客观数据,幸运的是已经引起医学界越来越高的关注。

本研究中 KDSS 的临床表现以淋巴结肿大、皮肤损害、结膜充血为最多见。就诊时为热程的第(6.26  $\pm$  2.68)天,而休克出现在热程的第(5.90  $\pm$  1.50)天,

比 CHEN<sup>[13]</sup>报道的(3.3  $\pm$  3.3) d 略长,但与李丰<sup>[14]</sup>报道的在 KD 病程第 2 ~ 9 天内出现低血压相符合。KDSS 患儿体内存在强烈的炎症反应,表现为白细胞增高,中性粒细胞比例增加,CRP、PCT 升高<sup>[5]</sup>,本研究 KDSS 患儿同样表现出上述特点。严重的感染可造成多系统损害,本研究中的肝酶、心肌酶、泌尿系统的变化增加严重脓毒症的误诊可能性。本研究中血培养 KDSS 组有 3 例阳性,不除外合并细菌感染可能,但这并不是 KD 发展至 KDSS 的必然过程。PARK<sup>[15]</sup>曾报道 1 例系统性毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leak syndrome, SCLS)导致的休克。血管通透性增高导致血浆渗出、血管系统崩溃和血容量下降。虽然 KD 导致低血压和休克的机制尚不清楚,但血管炎、心脏收缩功能障碍和炎症介质调节异常导致毛细血管渗漏与之高度相关<sup>[16]</sup>。此外,有研究发现,SCLS 的出现与白细胞介素 2 的升高导致内皮细胞通透性改变有关,免疫球蛋白通过抑制白细胞介素 2 的转录后过程从而改善通透性<sup>[17]</sup>。这种情况下需给予积极的抗休克和抗炎治疗。本研究中 KDSS 给予大剂量免疫球蛋白、激素旨在调节细胞因子水平、中和细菌或其他病原微生物的超级抗原、抑制 T 细胞活性、抑制抗体合成、减少炎症因子释放,控制全身炎症反应,避免和减轻脏器及冠状动脉损害。另外,给予扩容、血管活性药物旨在维持患儿血流动力学稳定,避免多脏器损害进行性加重。但脓毒性休克由于感染包括金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌等产毒素细菌,造成相对持久、严重的多系统障碍<sup>[11]</sup>,甚至暴发多系统脏器功能衰竭,因而纠正困难,病死率高达 44%<sup>[18]</sup>,而 KDSS 尚无死亡报道。

本研究中 KDSS 表现出一定程度的心功能损害。KDSS 组分别有 33.3% 和 46.7% 的患儿出现心音和心律的变化。两组 ST-T 改变也有差异。KDSS 组左心室射血分数比 KD 组降低更多。既往研究也发现, KD 急性期会出现心肌损害与心脏收缩功能降低<sup>[3]</sup>。TnI 升高也提示受损心脏或许发生急性心肌炎样改变<sup>[16]</sup>。但是 CHECCHIA 认为 KD 患者出现 TnI 改变并无意

义<sup>[19]</sup>。本研究中 KDSS 患儿 TnI 较 KD 组高。在心脏结构方面, 本研究发现两组均存在左右冠状动脉束支的扩张。有研究发现也可存在二、三尖瓣反流, 右心室扩张, 瓣膜反流可能与急性期心肌炎和乳头肌功能障碍相关, 冠状动脉异常在早期通常能恢复, 但仍然存在远期动脉粥样硬化和急性心肌梗死的风险<sup>[20]</sup>。KDSS 和 KD 组心血管系统的病变远期预后是否有差异, 尚需进一步的随访研究。

当前关于 KDSS 与脓毒性休克尚无已发表的临床资料, 为了更加准确地早期识别 KDSS 与脓毒性休克, 这需要进一步增加对 KDSS 发生、发展的机制认识。

KDSS 目前尚未被临床医生充分认识, 因此预后资料有限。本研究提供一些临床及实验室资料, 但样本量有限。

#### 参 考 文 献:

- [1] KAWASAKI T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases[J]. *Arerugi (Jpn J Allergy)*, 1967(16): 178-222.
- [2] CAMACHO-LOVILLO M S, MELÓN M, MORENO M D, et al. Kawasaki disease shock syndrome (KDSS)-presentation of 3 children and review of the literature[J]. *Klin Padiatr*, 2015, 227(6/7): 355-357.
- [3] KANEGAYE J T, WILDER M S, MOLKARA D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): e783-e789.
- [4] 《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.
- [5] 蒋道菊, 黄萍, 张丽, 等. 川崎病休克综合征的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(12): 961-963.
- [6] NATTERER J, PEREZ M H, DI BERNARDO S, et al. Capillary leak leading to shock in Kawasaki disease without myocardial dysfunction[J]. *Cardiol Young*, 2012, 22(3): 349-352.
- [7] GÁMEZ-GONZÁLEZ L B, MURATA C, MUÑOZ-RAMÍREZ M, et al. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(3): 337-342.
- [8] KUO C C, LEE Y S, LIN M R, 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.
- [9] KAUSHANSKY K. Thrombopoietin[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(11): 746-754.
- [10] MA L, ZHANG Y Y, YU H G. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2018, 57(4): 428-435.
- [11] LAPPIN E, FERGUSON A J. Gram-positive toxic shock syndromes[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(5): 281-290.
- [12] 李艳蝶, 郭莉, 邹丽霞, 等. 川崎病休克综合征临床特征及外周血细胞因子水平分析 [J]. *浙江医学*, 2017, 39(21): 1852-1855.
- [13] CHEN P S, CHI H, HUANG F Y, et al. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: a case-control study[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(1): 43-50.
- [14] 李丰, 张园海, 邵兰, 等. 川崎病并发休克 6 例临床分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(10): 939-941.
- [15] PARK S J, PAI K S, KIM J H. What dose of intravenous immunoglobulin should be administered in Kawasaki disease with suspected systemic capillary leak syndrome? Comment on: Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171: 203-204.
- [16] DOMINGUEZ S R, FRIEDMAN K, SEEWALD R, et al. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study[J]. *Pediatrics*, 2008, 122: e786-e790.
- [17] SHIN J I, LEE J S. Beneficial effect of intravenous immunoglobulins on systemic capillary leak syndrome in patients with monoclonal gammopathy[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 795.
- [18] LAMAGNI T L, DARENBERG J, LUCA-HARARI B, et al. Epidemiology of severe streptococcus pyogenes disease in Europe[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(7): 2359-2367.
- [19] CHECCHIA P A, BORENSZTAJN J, SHULMAN S T. Circulating cardiac troponin I levels in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2001, 22: 102-106.
- [20] VERMA P, AGARWAL N, MAHESHWARI M. Recurrent Kawasaki disease[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(2): 152-154.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 杜美娜, 孟瑞荣. 川崎病休克综合征与川崎病临床特征对照分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(9): 85-89.