

Progress in Clinical Treatment of Kawasaki Disease at Home and Abroad

Juhong LV^{1,2*}, Hongru Ma^{1,2}, Feng Deng^{3,4#}

¹Department of Pediatrics, Baoji Central Hospital, Baoji Shaanxi

²Department of Pediatrics, Baoji Central Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Baoji Shaanxi

³Baoji City Center for Disease Control and Prevention, Baoji Shaanxi

⁴Baoji Preventive Medicine Research Institute of Xi'an Jiaotong University, Baoji Shaanxi

Email: #bjsdf@126.com

Received: Jul. 11th, 2019; accepted: Jul. 29th, 2019; published: Aug. 5th, 2019

Abstract

Whether the clinical treatment of diseases is scientific and effective depends on the clarity of the pathogenesis or etiology of the disease. Although more than half a century has passed since the world's first Kawasaki disease research report, its etiology has not yet been studied. Although the clinical treatment of Kawasaki disease at home and abroad is still based on drug symptomatic treatment, the progress of clinical treatment and research abroad is relatively fast. Under the increasing trend of Kawasaki disease in China, it is necessary to review the progress of clinical treatment and research of Kawasaki disease at home and abroad in order to provide a reference for improving the clinical treatment level of Kawasaki disease in China.

Keywords

Kawasaki Disease, Clinical Treatment, International

国内外川崎病临床治疗进展

吕菊红^{1,2*}, 马红茹^{1,2}, 邓峰^{3,4#}

¹陕西省宝鸡市中心医院儿科, 陕西 宝鸡

²西安交通大学附属宝鸡市中心医院儿科, 陕西 宝鸡

³陕西省宝鸡市疾病预防控制中心, 陕西 宝鸡

⁴西安交通大学宝鸡预防医学研究院, 陕西 宝鸡

Email: #bjsdf@126.com

收稿日期: 2019年7月11日; 录用日期: 2019年7月29日; 发布日期: 2019年8月5日

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 吕菊红, 马红茹, 邓峰. 国内外川崎病临床治疗进展[J]. 临床医学进展, 2019, 9(8): 889-897.

DOI: 10.12677/acm.2019.98137

摘要

疾病的临床治疗方法是否科学、有效,根本上有赖于对疾病的发病机制或病因的研究清晰程度。尽管自从全球首个川崎病研究报道至今已过去了半个多世纪,但其发病机制或病因至今尚未研究清楚。虽然目前国内外川崎病的临床治疗仍以药物对症处理为主,但国外临床治疗与研究进展相对较快。在我国川崎病发病呈逐年上升的背景下,有必要及时对国内外川崎病临床治疗与研究进展进行综述,以便为提高我国川崎病临床治疗水平提供参考。

关键词

川崎病, 临床治疗, 国际

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的急性发热性多系统性血管炎[1]。在全球范围内, KD是最常见的原发性儿童血管炎,被认为是迄今为止发达国家儿童最常见的获得性心脏病[2]。既往流行病学调查结果显示,我国 KD 发病有逐年增多趋势[3] [4]。近年来,国外有关 KD 的临床治疗与研究最新报道不断出现,值得深入学习与研究,以便更好地为我国 KD 临床治疗提供借鉴。

2. 国外 KD 临床治疗进展

尽管自从全球首个 KD 报道至今,已过去了半个多世纪,但其发病机制或病因至今尚未研究清楚[5]。目前,国外 KD 的临床治疗仍以药物对症处理为主。

2.1. 急性期 KD 治疗

2.1.1. 静脉注射免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)

使用 IVIG 治疗 KD 对控制炎症至关重要[6]。IVIG 治疗 KD 第一个文献报道可追溯到 1980 年代 Furusho 等[7]。从那时起, IVIG 已成功用于治疗许多 KD 病例。按照美国儿科学会(American academy of pediatrics, AAP)和美国心脏协会(American heart association, AHA) KD 诊疗指南,在 KD 症状出现后 10 天内开始按 12 小时内单次剂量 2 g/kg 输注 IVIG 治疗,可以看到最好的治疗效果[2]。在症状出现后 10 天 IVIG 治疗患者的疗效尚不明确,建议尽快开始 IVIG 治疗[8]。但是,如果患者出现持续发热或其他炎症迹象,仍建议对晚于 10 天的患者进行 IVIG 治疗[9]。但有研究认为,在发烧第 5 天之前给予 IVIG 治疗可能会无意中增加对进一步 IVIG 治疗的需求,并且还会增加发生难治性状态的机会[10]。

2.1.2. 阿司匹林(Aspirin, ASA)

ASA 与 IVIG 一起用于 KD 急性期治疗,其剂量因国家不同而异[11] [12]。美国推荐剂量为 80~100 mg/kg/d,日本考虑到 ASA 对肝脏的损害,建议为 30~50 mg/kg/d [12] [13]。有研究发现,上述两种治疗方案的疗效相似[14]。有关 ASA 的治疗持续时间尚有争议[15] [16]。有研究倾向于将 ASA 治疗持续 2 周

而不考虑发烧状态,然后转为低剂量(3~5 mg/kg/d),如果随访超声心动图检查正常,然后将该低剂量持续6~8周并停止[17]。根据AHA建议,在急性期,患者给予80~100 mg/kg/d,分4次给药,然后在KD亚急性期至少6~8天给予3~5 mg/kg/d;如果患者出现冠状动脉异常,则以低剂量继续服用,直至出现冠状动脉异常(coronary artery anomalies, CAA)消退的超声心动图证据,如果有CAA证据,则持续用药[2]。

2.1.3. 皮质类固醇(Corticosteroids, CCs)

1979年Kato等报道称,在KD急性期给予CCs治疗可导致CAA发病率增加[18],从此对KD急性期使用CCs慎之又慎。但后来的研究发现,这些结果是由于给予CCs治疗组的患儿比对照组患儿病情更重的混杂因素引起[19],可见研究设计是否科学有多么重要。Kobayashi等研究结果显示,CCs可能在KD急性期有用[20]。AHA指南不支持在KD急性期初次IVIG治疗的同时给予甲基强的松龙脉冲,但建议2-3周后使用CCs治疗可能会对IVIG和ASA的使用剂量减少有益[2]。前期CCs治疗可能仅适用于已被证实具有IVIG耐药性或具有明显CAA患者[21] [22]。CCs的选择通常是静脉注射甲基强的松龙脉冲,然后口服强的松龙逐渐减少剂量[2]。

2.2. 耐药性KD治疗

美国AHA和AAP将耐药性KD定义为经IVIG初次治疗仍发热超过36 h或以上,或再度发热患者[2]。

2.2.1. CCs

有研究表明,CCs联合IVIG和ASA治疗KD可降低患者CAA风险[23]。日本大规模随机对照试验结果显示,对KD患者给予IVIG加泼尼松龙治疗后冠状动脉病变得得到改善[20]。使用静脉注射甲基强的松龙,单次剂量为30 mg/kg,每日2~3次,连续2~3天是最常用的CCs治疗方案[24]。但是,关于在KD中使用CCs的适应症仍存争议。有人建议仅在对2次以上输注IVIG无反应的病例中使用CCs,而其他建议在第1次IVIG治疗不能降低炎症的情况下使用CCs[24]。AHA建议对2次输注IVIG未能做出反应的患者使用CCs[2]。诸多研究表明,联合甲基强的松龙和IVIG治疗难治性KD患者的预后较好,且有助于降低CAA风险[25] [26] [27]。有研究发现,与接受第2剂次IVIG治疗患者相比,甲基强的松龙治疗患者的窦性心动过缓和高血糖发生率更高,虽然这些不良反应只是短暂的,但表明需要对CCs治疗的患者进行监测[28]。Lim等研究表明,联合使用地塞米松和高剂量IVIG的临床疗效较好,发热期较短,IVIG第2次剂量需求较少,住院时间缩短而心血管预后不会恶化[29]。

2.2.2. TNF- α 抑制剂(TNF- α inhibitors)

TNF- α 拮抗剂可分为两类:单克隆抗体(英夫利昔单抗和阿达木单抗)和可溶性受体(依那西普)[30]。英夫利昔单抗是一种嵌合单克隆抗体,已有许多研究报道可用于治疗难治性KD[31]。Mori等对IVIG难治的患者进行了英夫利昔单抗的开放性标记试验,20名患者中的18名成功用英夫利昔单抗治疗,没有任何不良反应[32]。Tremoulet等研究表明,英夫利昔单抗有助于减少发热,降低炎症标志物和IVIG反应率,英夫利昔单抗被认为是安全且耐受良好[33]。英夫利昔单抗通常以5 mg/kg剂量给药,且在治疗后24小时内可观察到效果[8]。阿昔单抗是一种针对GpIIb-IIIa受体的单克隆抗体,已被用于治疗冠状动脉瘤的急性和亚急性KD病例,在标准治疗中加入阿昔单抗可使动脉瘤直径减小更多,且阿昔单抗有助于促进血管重塑,从而降低CAA风险[34]。目前,依那西普也已被用作IVIG的辅助治疗药物,正在开展临床试验[35]。

2.2.3. 血浆置换(Plasma exchange, PE)

有研究对46名第2次静脉注射IVIG治疗无效儿童采用PE方法治疗,结果发现早期采用PE治疗有助于降低这些患者CAA发生风险[36]。目前,效果相似的报道较多[12] [37]。PE的持续时间取决于许多

因素,包括发烧症状的缓解和炎症标志物的正常化,尽管 Fujimaro 等人发现 PE 持续 4~5 天有效,但一般建议 PE 持续 3~4 天[12]。Sonoda 等选择了 76 名对 2 剂次 IVIG 无反应的 KD 患者,首先用英夫利昔单抗治疗,然后对那些对英夫利昔单抗无反应的患者进行 PE 治疗,结果炎症消退、伴随着发烧消失和实验室指标改善[38]。基于这些发现,这些研究者得出结论,这种针对难治性 KD 患者的逐步治疗方案是非常有效的。

2.2.4. 环孢菌素(Cyclosporine)

环孢菌素是一种钙调神经磷酸酶抑制剂[39],会阻断 IL-2 释放,IL-2 是一种细胞因子信号分子[24]。关于环孢菌素在 KD 治疗中的功效,存在相互矛盾的结果。Kuijpers 等报道,使用环孢菌素治疗的一名 16 个月大的难治性 KD 患儿的临床结果没有改善[40]。Suzuki 等证明环孢菌素对难治性 KD 患者是一种安全且有前景的治疗选择,他们在日本进行了一项前瞻性病例系列研究,并报告了 24 例患者中有 18 例口服环孢菌素 4~8 mg/kg/d 的 IVIG 耐药病例[41]。日本正在进行一项在严重 KD 中使用 IVIG 和环孢菌素的 III 期临床试验,患者随机接受口服环孢菌素(5 mg/kg/d,连续 5 天)和高剂量 IVIG (2 g/kg, 24 小时)加 ASA 30 mg/kg/d [42]。但是,环孢菌素可能对内皮有毒,因此不应常规给药,但在某些情况下可被视为潜在的治疗选择[43],需要进一步研究以确定环孢菌素在 KD 中的最佳剂量、安全性和有效性[8]。

2.2.5. 环磷酰胺(Cyclophosphamide)

环磷酰胺是一种免疫抑制药物,它抑制 DNA 合成和 DNA 链的交联,从而阻止细胞分裂,被认为可以减少 KD 炎症[44]。关于 KD 中环磷酰胺的使用,没有很多研究。Wallace 等对 KD 患儿的治疗进行了回顾性分析,在该研究 65 名儿童中,即使在 2 次 IVIG 治疗后仍有 5 名儿童患有持续性 KD,其中 4 例用脉冲甲基强的松龙(30 mg/kg/d)治疗,2 例用环磷酰胺(2 mg/kg/d)治疗,这些患者没有任何冠状动脉瘤或死亡进展,没有发现环磷酰胺的副作用[45]。

2.2.6. 甲氨蝶呤(Methotrexate)

甲氨蝶呤主要用作抗癌治疗,它是一种抗代谢药物,可抑制 DNA 合成和复制所需的二氢叶酸还原酶[46]。在 KD 中,甲氨蝶呤被认为可降低 C-反应蛋白(CRP),红细胞沉降率(ESR),并阻断 IL-1 和 IL-6 的释放[47]。Lee 等首次报道了甲氨蝶呤在一名患有难治性 KD 的 6 岁儿童中的成功应用,这名儿童对 IVIG 多个疗程没有反应,后来在患病的第 38 天开始使用甲氨蝶呤(10 mg/体表面积,每周一次)和地塞米松(每天 0.6 mg/kg),最终炎症逐渐消退[48]。Lee 等后来对 17 名初次 IVIG 治疗难以治疗的患者进行了一项前瞻性研究,然后用甲氨蝶呤(10 mg/体表面积,每周一次)治疗这些患者直至 CRP 值标准化,发现在用甲氨蝶呤治疗的第 1 周内发热显著下降,甚至 CRP 在用甲氨蝶呤治疗 1 周后显著降低,没有发现任何不良反应[49]。类似的报道后来很少见到[50] [51]。

3. 国内 KD 临床治疗进展

3.1. 专业组织推荐方案

2007 年 11 月,《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联合发布了《川崎病专题讨论会纪要》,其中对 KD 治疗形成了诸多共识[52]。

3.1.1. KD 急性期治疗

1) ASA。在综合国内外研究进展基础上,与会专家一致推荐 ASA 与 IVIG 联合使用,剂量为 30~50 mg/(kg·d),ASA 用药至热退 48~72 h 改为小剂量 3~5 mg/(kg·d),维持 6~8 周,有冠脉受累者,按受累程度决定疗程;2) IVIG。尽管专家对国外推荐的起病 10 d 内单剂次 IVIG (2 g/kg)联合 ASA 疗法并无异议,

但考虑到我国居民实际承受能力,专家就 IVIG 使用方法争议较大,一直否决了 400 mg/(kg·d)连用 5 d 的治疗方案,但单剂次 1 g/kg 治疗方案是否完全放弃尚未达成一致;3) CCs。考虑到当时相关研究资料的病例数偏少,剂型、疗程及用药前冠状动脉损害情况各异,专家一致认为 CCs 暂不应作为 KD 常规治疗的一线药物[52]。

3.1.2. IVIG 无反应型 KD 治疗

IVIG 治疗后 36 h 发热不退或给药后 2~7 d 症状再现,除外继发感染情况,可判断为 IVIG 无反应型 KD [52]。关于 IVIG 无反应型 KD 治疗,专家意见为:1) IVIG 不敏感者可重复使用 IVIG (2 g/kg)治疗 1 次;2) 如仍发热不退,应采用 CCs 治疗;3) 第 2 剂次 IVIG 治疗无效者,建议采用甲泼尼龙[2 mg/(kg·d)]静脉滴注或推注,分 2~3 次给药,连续 3 d,继以口服泼尼松治疗,逐渐减量,疗程 6 周;4) 如果 2 mg/(kg·d)甲泼尼龙无效,可考虑甲泼尼龙 30 mg/kg 每日一次静脉滴注,1~3 d 后减量停药;5) 考虑到大剂量 CCs 冲击治疗可能明显加重高凝状态,有冠脉病变者尤易形成血栓,用药过程中应静脉使用肝素抗凝,有 CAA 者最好用小剂量静脉制剂或口服泼尼松治疗;6) 其它治疗方法尚待进一步证实[52]。

3.2. 国内学者 KD 临床治疗研究进展

近年来,我国学者在 KD 临床治疗方面进行了诸多研究,但多为国外已有研究结果的临床再应用及效果评价[53] [54] [55]。值得注意的是,一项纳入了 5983 例 KD 患儿的“川崎病接受首次静脉使用免疫球蛋白标准量后病情反应情况与治疗前实验室指标相关性的 Meta 分析”结果表明,IVIG 无反应型 KD 可能与低 Hb、低 ALB、低血钠和高 CRP、高 ALT、高 AST 有关[56]。目前,国内有关中医药治疗 KD 报道不少[57],也有中西医结合治疗 KD 的报道[58]。介入治疗、手术治疗主要用于 KD 严重并发症患者[59] [60]。

4. 讨论

4.1. KD 急性期治疗

目前,国内外对 KD 急性期的临床治疗方案基本形成共识。从疗效方面考虑,尽早使用高剂量(2 g/kg) IVIG 治疗 KD 已成为国内外专家共识[2] [52],尽管 ASA 使用风险被屡次报道,但 ASA 联合 IVIG 治疗急性期 KD 已成主流[2] [24] [52],分歧更多的是 ASA 使用剂量问题,相比而言,国内专家推荐的 30~50 mg/kg/d 的中等剂量更为稳妥,待发热症状消退后可改为小剂量维持治疗。同时,综合国内外现有研究成果,在 KD 急性期应优先使用 IVIG 联合 ASA 治疗方案,如果治疗有效,应暂不考虑使用 CCs。

4.2. 耐药性 KD 治疗

目前,国内外有关耐药性 KD 定义基本一致[2] [52],但在 IVIG 或联合 ASA 治疗 KD 效果不佳时,如何进一步治疗国内外意见尚存分歧。1) CCs 何时使用问题。有建议在第 1 次 IVIG 治疗不能降低炎症的情况下使用 CCs [24],有建议仅在 2 次以上输注 IVIG 无反应的病例中使用 CCs [24],而美国 AHA 和我国专家建议对第 2 剂次 IVIG 治疗无效者使用 CCs [2] [52]。综合国内外现有研究成果及专家意见,我们建议:一般情况下,对第 2 剂次 IVIG 治疗无效者可使用 CCs,但如果考虑到患儿家属实际经济承受能力,在知情同意情况下,在第 1 剂次高剂量(2 g/kg) IVIG 治疗无效时,可考虑第 2 剂次小剂量(1 g/kg) IVIG 联合 CCs 治疗。同时,应严密监测心率、血糖等相关指标。2) 如果耐药性 KD 经使用 CCs 治疗仍无效时怎么办?关于这个问题,国外有多种治疗方法可供选择,包括:TNF- α 抑制剂、PE、环孢菌素等[31] [36] [41]。相比而言,我国专家对上述治疗方法持谨慎态度[52]。然而,我国专家的上述认识形成于 2007 年,当时所参考的国内外文献基本为 2005 年以前的文献[52]。时至今日 10 多年过去了,期间国内外有关耐药

性 KD 治疗与研究已今非昔比。1) 目前, TNF- α 拮抗剂中单克隆抗体(英夫利昔单抗或阿达木单抗)已应用于临床治疗, 许多研究已证实其可用于治疗难治性 KD [31], 国内也已有这方面报道[61]。国内应积极借鉴国外经验, 在 IVIG 难治患者方面进行探索。2) 国外研究已证实 PE 治疗耐药性 KD 效果显著[36] [37] [38], 国内也已有这方面报道[62], 国内学者应综合分析 KD 患儿情况, 在第 2 次静脉注射 IVIG 治疗无效后, 可尝试 PE 方法治疗, 以积累国内有关方面经验。3) 尽管国外已有环孢菌素治疗耐药性 KD 的正面报道[41], 但国外进一步研究仍在进行中[42], 国内学者应关注国外特别是日本在环孢菌素治疗难治性 KD 方面进展, 以便及时汲取经验或教训。4) 国外有关环磷酰胺、甲氨蝶呤治疗难治性 KD 的相关报道病例数相对较少[45] [48] [49], 国内可暂不予关注。

4.3. 其他值得关注的问题

1) 研究设计应严谨。目前, 国内外有关 KD 临床治疗的研究对象或病例数相对较少, 特别在开展随机对照试验研究时, 一定要充分考虑治疗组和对照组的随机性且具有较强的可比性, 否则可能会因混杂因素的影响, 研究得出与事实不相符的结论。2) KD 患者耐药的原因值得深入研究。遇到耐药性 KD 时, 不仅应考虑其他治疗方法, 以期尽早治愈患者, 也应思考与研究为什么这些患者会出现耐药。如果耐药的真正原因找到了, 针对这些原因采取相应治疗措施, 有可能从根本上破解 KD 耐药的难题。已有研究初步表明, IVIG 无反应型 KD 可能与低 Hb、低 ALB、低血钠和高 CRP、高 ALT、高 AST 有关[56], 值得进一步研究。3) 祖国医学的潜力值得挖掘。中医药治疗 KD、中西医结合治疗 KD 值得我国学者深入研究。4) 未来, 我国应在积极学习借鉴国外先进经验的基础上, 加快建立健全国内多中心、多学科、大样本随机对照试验研究, 以可信度更高的数据支撑国内 KD 临床治疗与研究工作跟上国际步伐。

参考文献

- [1] Kawasaki, T. (2006) Kawasaki Disease. *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Science*, **82**, 59-71. <https://doi.org/10.2183/pjab.82.59>
- [2] 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
- [3] 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.
- [4] 张新艳, 杨婷婷, 何婷, 等. 2012 至 2016 年单中心川崎病流行病学及临床特征研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(6): 427-432.
- [5] Pilania, R.K., Bhattarai, D. and Singh, S. (2018) Controversies in Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *World Journal of Clinical Pediatrics*, **7**, 27-35. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v7.i1.27>
- [6] Lo, M.S. and Newburger, J.W. (2018) Role of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Kawasaki Disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **21**, 64-69. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13220>
- [7] Kuo, H.-C., Hsu, Y.-W., Wc, M.-S., et al. (2016) Intravenous Immunoglobulin, Pharmacogenomics, and Kawasaki Disease. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **49**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.11.001>
- [8] Kuo, H.C., Yang, K.D., Chang, W.C., et al. (2012) Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis and Treatment. *Pediatrics & Neonatology*, **53**, 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.11.003>
- [9] Muta, H., Ishii, M., Yashiro, M., et al. (2012) Late Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **129**, e291-297. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1704>
- [10] Muta, H., Ishii, M., Egami, K., et al. (2004) Early Intravenous Gammaglobulin Treatment for Kawasaki Disease: The Nationwide Surveys in Japan. *The Journal of Pediatrics*, **144**, 496-499. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.12.033>
- [11] Rowley, A.H. (2015) The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, **29**, 525-537. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.006>
- [12] Fujimaru, T., Ito, S., Masuda, H., et al. (2014) Decreased Levels of Inflammatory Cytokines in Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease after Plasma Exchange. *Cytokine*, **70**, 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.07.003>

- [13] Bayers, S., Shulman, S.T. and Paller, A.S. (2013) Kawasaki Disease: Part II. Complications and Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**, 513e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.040>
- [14] Rahbarimanesh, A., Taghavi-Goodarzi, M., Mohammadinejad, P., *et al.* (2014) Comparison of High-Dose versus Low-Dose Aspirin in the Management of Kawasaki Disease. *Indian Journal of Pediatrics*, **81**, 1403. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1437-0>
- [15] Dallaire, F., Fortier-Morissette, Z., Blais, S., *et al.* (2017) Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **139**, e20170098. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0098>
- [16] Ho, L.G.Y. and Curtis, N. (2017) What Dose of Aspirin Should Be Used in the Initial Treatment of Kawasaki Disease. *Archives of Disease in Childhood*, **102**, 1180-1182. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313538>
- [17] Zhu, F.H. and Ang, J.Y. (2016) The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Review and Update. *Current Infectious Disease Reports*, **18**, 32. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0538-5>
- [18] Kato, H., Koike, S. and Yokoyama, T. (1979) Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement. *Pediatrics*, **63**, 175-179.
- [19] Eleftheriou, D., Levin, M., Shingadia, D., *et al.* (2014) Management of Kawasaki Disease. *Archives of Disease in Childhood*, **99**, 74-83. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302841>
- [20] Kobayashi, T., Saji, T., Otani, T., *et al.* (2012) Efficacy of Immunoglobulin plus Prednisolone for Prevention of Coronary Artery Abnormalities in Severe Kawasaki Disease: Raise Study, a Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoints Trial. *The Lancet*, **379**, 1613-1620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61930-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61930-2)
- [21] Singh, S., Sharma, A. and Jiao, F. (2016) Kawasaki Disease: Issues in Diagnosis and Treatment—A Developing Country Perspective. *Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 140-145. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1890-4>
- [22] Singh, S., Newburger, J.W., Kuijpers, T., *et al.* (2015) Management of Kawasaki Disease in Resource-Limited Settings. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **34**, 94-96. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000600>
- [23] Adachi, S., Sakaguchi, H., Kuwahara, T., *et al.* (2010) High Regression Rate of Coronary Aneurysms Developed in Patients with Immune Globulin Resistant Kawasaki Disease Treated with Steroid Pulse Therapy. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **220**, 285-290. <https://doi.org/10.1620/tjem.220.285>
- [24] Saneemehri, S., Baker, K. and So, T.Y. (2015) Overview of Pharmacological Treatment Options for Pediatric Patients with Refractory Kwasaki Disease. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, **20**, 163-177.
- [25] 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>
- [26] Chen, S., Dong, Y., Yin, Y., *et al.* (2013) Intravenous Immunoglobulin plus Corticosteroid to Prevent Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Heart*, **99**, 76-82. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302126>
- [27] Weng, K.P., Ou, S.F., Lin, C.C., *et al.* (2011) Recent Advances in the Treatment of Kawasaki Disease. *Journal of the Chinese Medical Association*, **74**, 481-484. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2011.09.001>
- [28] Yu, J.J. (2015) Use of Corticosteroids during Acute Phase of Kawasaki Disease. *World Journal of Clinical Pediatrics*, **4**, 135. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i4.135>
- [29] 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>
- [30] Portman, M.A., Olson, A., Soriano, B., *et al.* (2011) Etanercept as Adjunctive Treatment for Acute Kawasaki Disease: Study Design and Rationale. *American Heart Journal*, **161**, 494-499. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.12.003>
- [31] Agarwal, S. and Devendra, K. (2017) Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 247-258. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165>
- [32] Mori, M., Imagawa, T., Hara, R., *et al.* (2012) Efficacy and Limitation of Infliximab Treatment for Children with Kawasaki Disease Intractable to Intravenous Immunoglobulin Therapy: Report of an Open-Label Case Series. *The Journal of Rheumatology*, **39**, 864-867. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110877>
- [33] Tremoulet, A.H., Jain, S., Jaggi, P., *et al.* (2014) Infliximab for Intensification of Primary Therapy for Kawasaki Disease: A Phase 3 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **383**, 1731-1738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62298-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62298-9)
- [34] Williams, R.V., Wilke, V.M., Tani, L.Y., *et al.* (2002) Does Abciximab Enhance Regression of Coronary Aneurysms Resulting from Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **109**, E4. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.e4>
- [35] Choueiter, N.F., Olson, A.K., Shen, D.D., *et al.* (2010) A Prospective Open Label Trial of Etanercept as Adjunctive Therapy for Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **157**, 960-966. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.014>
- [36] Mori, M., Imagawa, T., Katakura, S., *et al.* (2004) Efficacy of Plasma Exchange Therapy for Kawasaki Disease Intrac-

- table to Intravenous Gamma-Globulin. *Modern Rheumatology*, **14**, 43-47. <https://doi.org/10.3109/s10165-003-0264-3>
- [37] Matsui, M., Okuma, Y., Yamanaka, J., *et al.* (2015) Kawasaki Disease Refractory to Standard Treatments That Responds to a Combination of Pulsed Methylprednisolone and Plasma Exchange: Cytokine Profiling and Literature Review. *Cytokine*, **74**, 339-342. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.014>
- [38] Sonoda, K., Mori, M., Hokosaki, T., *et al.* (2014) Infliximab plus Plasma Exchange Rescue Therapy in Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 1128-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.020>
- [39] 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.048>
- [40] Kuijpers, T.W., Biezeveld, M., Achterhuis, A., *et al.* (2003) Longstanding Obliterative Panarteritis in Kawasaki Disease: Lack of Cyclosporin A Effect. *Pediatrics*, **112**, 986-992. <https://doi.org/10.1542/peds.112.4.986>
- [41] Suzuki, H., Terai, M., Hamada, H., *et al.* (2011) Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **30**, 871-876. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318220c3cf>
- [42] Aoyagi, R., Hamada, H., Sato, Y., *et al.* (2015) Study Protocol for a Phase III Multicentre, Randomised, Open-Label, Blinded-End Point Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Immunoglobulin plus Cyclosporin A in Patients with Severe Kawasaki Disease (KAICA Trial). *BMJ Open*, **5**, e009562. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009562>
- [43] Rodrigues-Diez, R., González-Guerrero, C., Ocaña-Salceda, C., *et al.* (2016) Calcineurin Inhibitors Cyclosporine A and Tacrolimus Induce Vascular Inflammation and Endothelial Activation through TLR4 Signaling. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27915. <https://doi.org/10.1038/srep27915>
- [44] Al-Homsi, A.S., Roy, T.S., Cole, K., *et al.* (2015) Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 604-611. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.08.014>
- [45] Falcini, F. (2006) Kawasaki Disease. *Current Opinion in Rheumatology*, **18**, 33-38. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000197998.50450.f6>
- [46] Wong, P.T. and Choi, S.K. (2015) Mechanisms and Implications of Dual-Acting Methotrexate in Folate-Targeted Nanotherapeutic Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 1772-1790. <https://doi.org/10.3390/ijms16011772>
- [47] Shulman, S.T. (1988) Management of Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **113**, 1116-1117. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80596-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80596-1)
- [48] Lee, M.S., An, S.Y., Jang, G.C., *et al.* (2002) A Case of Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease Treated with Methotrexate. *Yonsei Medical Journal*, **43**, 527-532. <https://doi.org/10.3349/ymj.2002.43.4.527>
- [49] Lee, T.J., Kim, K.H., Chun, J.K., *et al.* (2008) Low-Dose Methotrexate Therapy for Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, **49**, 714-718. <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.5.714>
- [50] Kim, N.Y., Choi, D.Y., Jung, M.J., *et al.* (2008) A Case of Refractory Kawasaki Disease Complicated by Peripheral Ischemia. *Pediatric Cardiology*, **29**, 1110-1114. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9221-4>
- [51] Magalhães, C.M.R., Alves, N.R., Melo, A.V., *et al.* (2012) Catastrophic Kawasaki Disease Unresponsive to IVIG in a 3-Month-Old Infant: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **10**, 28. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-28>
- [52] 《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]. 中华儿科学杂志, 2007, 45(11): 826-830.
- [53] 梁亚晓, 梁艳萍. 不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病的临床研究[J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(1): 72-74.
- [54] 张艳红. 不同剂量的丙种免疫球蛋白治疗方案对川崎病患者冠状动脉病变的影响观察[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(1): 95-96.
- [55] 江佳峪, 赵世权, 高小平. 不同途径给予激素治疗丙种球蛋白无反应型川崎病临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(1): 63-66.
- [56] 刘卓勋, 温晓莹, 郑燕霞, 等. 川崎病接受首次静脉使用免疫球蛋白标准剂量后病情反应情况与治疗前实验室指标相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(4): 347-353.
- [57] 何炜星, 张涤. 张涤教授治疗川崎病经验拾萃[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 218-221.
- [58] 安娜, 李晨, 段保湘, 等. 中西医结合治疗川崎病疗效评价[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1310-1312.
- [59] 李小青, 匡琳, 吴俊, 等. 川崎病治疗进展[J]. 现代临床医学, 2016, 42(5): 328-330.

- [60] 郭俊, 沈下贤, 张必利, 等. 介入治疗川崎病并发冠状动脉损害 1 例并文献回顾[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(11): 1275-1277.
- [61] 张鹏宇, 汤楚中, 潘绪, 等. 英夫利西单抗与 IVIG 治疗 IVIG 初治无效川崎病效果比较[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(5): 60-63.
- [62] 吴洁. 丙种球蛋白无反应型川崎病预测评分系统的验证及血浆置换治疗川崎病 269 例的系统评价[D]. [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/> 顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org