

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.031

❖ 论著 ❖

# 川崎病患儿外周血细胞因子和 T 细胞免疫在疾病不同时期的表达特点研究

吴守业<sup>1</sup>, 林道炯<sup>1</sup>, 张余转<sup>2</sup>

(1. 海南省妇女儿童医学中心儿科; 2. 海口市第三人民医院儿科, 海南 海口 570000)

**【摘要】目的:** 探讨川崎病(KD)患儿在疾病不同时期外周血细胞因子和 T 细胞免疫的变化特点。**方法:** 70 例住院治疗的 KD 患儿, 记为 KD 组; 40 名同龄健康儿童作为参照, 记为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组儿童外周静脉血肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10; 采用流式细胞术检测 T 淋巴细胞 CD3、CD4、CD4/CD8、CD25。比较不同病情时期(急性期、亚急性期和恢复期)KD 组和对照组、合并/不合并冠状动脉损伤(CAL)KD 患儿的上述检测指标的表达差异。**结果:** KD 组疾病不同时期血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); KD 组急性期、亚急性期血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 水平与对照组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); KD 组恢复期的上述细胞因子水平和对照组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。KD 组急性期 CD3、CD4、CD4/CD8、CD25 与对照组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); KD 组亚急性期 CD4/CD8、CD25 和急性期比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); KD 组恢复期 CD4、CD4/CD8、CD25 与急性期比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。合并 CAL 的 KD 患儿疾病不同时期血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、CD4、CD4/CD8、CD25 与不合并 CAL 的 KD 患儿比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 细胞免疫活化状态和血管炎性损伤是 KD 患儿急性期、亚急性期的重要疾病特征, 且合并 CAL 的 KD 患儿上述特征表现更为显著, KD 患儿疾病不同时期对细胞因子和 T 免疫细胞免疫功能检测对指导临床干预、预测 CAL 具有重要意义。

**【关键词】** 川崎病; 患儿; 细胞因子; T 细胞免疫; 冠状动脉病变**【中图分类号】** R725.4 **【文献标志码】** A

## Expression characteristics of cytokines and T cell immunity in peripheral blood of children with Kawasaki disease at different stages

WU Shou-ye<sup>1</sup>, LIN Dao-jiong<sup>1</sup>, ZHANG Yu-zhuan<sup>2</sup>

(Department of Pediatrics, 1. Hainan Women and Children Medical Center; 2. Haikou Third People's Hospital, Haikou 570000, Hainan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the changes of cytokines and T cell immunity in peripheral blood of children with Kawasaki disease (KD) at different stages of disease. **Methods:** 70 children with KD were enrolled as KD group, 40 healthy children of the same age for physical examination at the same time were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) in peripheral venous blood of children in the two groups. Flow cytometry was used to detect CD3, CD4, CD4/CD8 and CD25 of T lymphocyte. The expression of the above-mentioned indicators between KD group and control group and children with coronary artery injury (CAL) in different stages (acute, subacute and convalescent stages) compared. **Results:** The levels of serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10 in KD group at different disease stages were significantly different ( $P < 0.05$ ). The levels of serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10 in KD group at acute and subacute stages were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the above cytokine levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). There were significant differences in CD3, CD4, CD4/CD8 and CD25 between KD group and control group in acute phase ( $P < 0.05$ ), the difference of CD4 / CD8, CD25 at subacute and acute phase in KD group was statistically significant ( $P < 0.05$ ), there were significant differences in CD4, CD4 / CD8, CD25 between the recovery period and the acute period in KD group ( $P < 0.05$ ), and the difference

作者简介: 吴守业(1979-), 男, 主治医师。E-mail: 476426807@qq.com

通讯作者: 张余转。E-mail: 164042339@qq.com

was not significant compared with control group ( $P > 0.05$ ). There were significant differences in serum TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, CD4, CD4/CD8, CD25 between KD children with CAL and those without CAL at different disease stages ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Activation of cellular immune system and inflammatory damage are important disease features of KD children in acute and subacute stages. These characteristics are more significant in KD children with CAL. The detection of cytokines and T immune function at different stages of KD is great significance to guide clinical intervention and predict CAL.

**【Key words】** Kawakawa aberration; Children; Cytokines; T cell immunity; Coronary artery disease

川崎病(kawasaki disease, KD)是一种可累及冠状动脉等中小血管的全身性血管炎综合征,亦称为皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous Lymphnode Syndrome, MCLS),以6个月~5岁儿童最为多见。KD患儿以持续发热、多形性皮疹、唇充血皲裂、杨梅舌、手足硬性水肿和颈部淋巴结肿大等为主要表现,严重者会出现冠状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL)。CAL和患儿成年后发生缺血性心脏病有紧密关联,也是KD患儿死亡的重要原因,临床病死率1%~2%<sup>[1-2]</sup>。目前,KD的发病机制尚未完全明确,已有报道<sup>[3]</sup>多认为T细胞介导的免疫应答失调和相关细胞因子参与KD发病进展过程,但在疾病不同时期细胞因子和T细胞免疫的变化特点以及和CAL的内在关系尚需深入探讨。据此本研究旨在探讨KD患儿细胞因子和T细胞免疫检测的临床价值。现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

将海南省妇女儿童医学中心儿童风湿免疫科70例KD患儿和同期来院体检的40名同龄健康儿童作为研究对象,分别记为KD组和对照组。KD组患儿纳入标准:依据患儿症状表现、实验室检查(血液学检查、免疫学检查)和相关辅助检查(心电图、胸部X线平片、超声心动图)等结果,符合美国心脏病学会(AHA)川崎病诊断标准<sup>[4]</sup>,患儿发热持续>5d,伴有多形性皮疹、四肢末端硬性水肿、掌跖红斑、双眼球结膜充血、唇充血皲裂、杨梅舌、颈部淋巴结肿大等,外周血白细胞增高,轻-中度贫血,可伴有C-反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)升高,血清IgG、IgM、IgA、IgE、C3、C4上升等;患儿年龄6个月~10岁,患儿父母知晓研究流程、目的,签署知情同意书。排除标准:非KD所致的发热性疾病;入院前2个月服用过调节免疫功能的药物;合并其他免疫系统疾病等。对照组儿童均为健康儿童,选取时与KD患儿的年龄、性别尽量趋同。KD组中,男性41例,女性29例;年龄7个月~9岁,平均年龄(3.93±1.27)岁;超声心电图(UCG)检查明确7例KD患儿合并冠状动脉损伤(CAL)。对照组中,男性23例,女性17例;年龄6

个月~10岁,平均年龄(3.95±1.30)岁。两组儿童上述资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

对照组儿童入组时采集外周静脉血5mL, KD组患儿分别于急性期(发病1~10d)、亚急性期(发病11~20d)和恢复期(发病21d~2个月)采集外周静脉血5mL,置入EDTA抗凝管中,收集血清后-60℃冷存以备检测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10水平,均检测两次取平均值,试剂盒购自于深圳晶美生物工程有限公司。采用美国Beckman流式细胞仪检测T淋巴细胞CD3、CD4、CD4/CD8、CD25,每份样本获取细胞数104个,计算阳性细胞的百分比,每份样本做同型阴性对照。

### 1.3 统计学分析

选用SPSS 22.0软件包校对分析,计数资料比较行 $\chi^2$ 检验;计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间相比较行LSD- $t$ 检验,组内相比较行重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同疾病时期KD组与对照组外周血细胞因子水平比较

KD组急性期、亚急性期血清TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );KD组急性期、亚急性期和恢复期的上述细胞因子水平两两比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );KD组恢复期和对照组血清TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同疾病时期KD组和与对照组T细胞免疫功能比较

KD组急性期CD3、CD4、CD4/CD8、CD25与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );KD组亚急性期CD4、CD25和对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );KD组恢复期和对照组上述T细胞免疫指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。KD组亚急性期CD4/CD8、CD25与急性期比较,差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ ); KD 组恢复期 CD4、CD4/CD8、CD25 与急性期比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 不同疾病时期 KD 患儿与对照组儿童外周血细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
对照组 ( $n=40$ )	8.31 $\pm$ 2.47	10.95 $\pm$ 3.82	7.97 $\pm$ 2.30	2.49 $\pm$ 0.38	7.17 $\pm$ 2.35	7.32 $\pm$ 2.40
KD 组急性期 ( $n=70$ )	12.98 $\pm$ 3.81 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	17.23 $\pm$ 4.81 <sup>*</sup>	58.17 $\pm$ 18.39 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	9.65 $\pm$ 3.01	59.80 $\pm$ 17.45 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	1.75 $\pm$ 0.36 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
KD 组亚急性期 ( $n=70$ )	11.20 $\pm$ 2.95 <sup>*#</sup>	14.52 $\pm$ 4.17 <sup>*</sup>	34.36 $\pm$ 11.25 <sup>*#</sup>	5.42 $\pm$ 1.37	37.29 $\pm$ 13.85 <sup>*#</sup>	3.42 $\pm$ 0.67 <sup>*#</sup>
KD 组恢复期 ( $n=70$ )	8.40 $\pm$ 2.53 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	11.50 $\pm$ 3.75	8.57 $\pm$ 2.52 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	2.58 $\pm$ 0.11	8.02 $\pm$ 2.97 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	7.15 $\pm$ 2.32 <sup>#<math>\Delta</math></sup>

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 KD 组急性期比较;  $\Delta P < 0.05$ , 与 KD 亚急性期比较。

表 2 不同疾病时期 KD 患儿与对照组儿童 T 细胞免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	CD3	CD4	CD4/CD8	CD25
对照组 ( $n=40$ )	62.58 $\pm$ 6.73	8.61 $\pm$ 2.85	1.63 $\pm$ 0.34	2.70 $\pm$ 0.54
KD 组急性期 ( $n=70$ )	80.25 $\pm$ 8.24 <sup>*</sup>	37.28 $\pm$ 7.40 <sup>*</sup>	2.57 $\pm$ 0.45 <sup>*</sup>	7.28 $\pm$ 2.35 <sup>*</sup>
KD 组亚急性期 ( $n=70$ )	77.34 $\pm$ 7.25	35.94 $\pm$ 7.25 <sup>*</sup>	1.76 $\pm$ 0.42 <sup>#</sup>	5.31 $\pm$ 1.87 <sup>*#</sup>
KD 组恢复期 ( $n=70$ )	63.87 $\pm$ 6.93 <sup>#</sup>	9.20 $\pm$ 3.04 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	1.65 $\pm$ 0.36 <sup>#</sup>	2.91 $\pm$ 0.75 <sup>#<math>\Delta</math></sup>

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 KD 组急性期比较;  $\Delta P < 0.05$ , 与 KD 亚急性期比较。

表 3 合并/不合并 CAL 的 KD 患儿部分细胞因子和 T 细胞免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	CD4 (%)	CD4/CD8 (%)	CD25 (%)
合并 CAL ( $n=7$ )						
急性期	15.78 $\pm$ 3.50 <sup>*</sup>	68.54 $\pm$ 11.93 <sup>*</sup>	1.35 $\pm$ 0.32 <sup>*</sup>	53.84 $\pm$ 12.37 <sup>*</sup>	5.24 $\pm$ 1.03 <sup>*</sup>	19.24 $\pm$ 5.83 <sup>*</sup>
亚急性期	13.81 $\pm$ 3.47 <sup>*</sup>	47.85 $\pm$ 10.70 <sup>*</sup>	2.27 $\pm$ 0.41 <sup>*</sup>	47.96 $\pm$ 10.23 <sup>*</sup>	3.53 $\pm$ 0.75 <sup>*</sup>	10.78 $\pm$ 4.29 <sup>*</sup>
恢复期	10.02 $\pm$ 3.26 <sup>*</sup>	10.25 $\pm$ 2.76 <sup>*</sup>	4.82 $\pm$ 1.15 <sup>*</sup>	19.73 $\pm$ 8.12 <sup>*</sup>	2.58 $\pm$ 0.52 <sup>*</sup>	6.56 $\pm$ 1.81 <sup>*</sup>
不合并 CAL ( $n=63$ )						
急性期	12.67 $\pm$ 3.39	58.83 $\pm$ 10.23	1.80 $\pm$ 0.35	35.44 $\pm$ 6.94	2.27 $\pm$ 0.39	5.95 $\pm$ 1.75
亚急性期	10.91 $\pm$ 2.65	36.12 $\pm$ 9.38	3.54 $\pm$ 0.50	34.60 $\pm$ 6.28	1.56 $\pm$ 0.34	4.70 $\pm$ 1.43
恢复期	8.22 $\pm$ 2.41	7.77 $\pm$ 2.51	7.41 $\pm$ 1.56	8.03 $\pm$ 2.75	1.54 $\pm$ 0.31	2.50 $\pm$ 0.37

\*  $P < 0.05$ , 与不合并 CAL 的 KD 患儿不同疾病时期比较。

### 3 讨论

KD 最早由日本医师川崎富作于 1967 年首次报道, 近年来有报道指出儿童 KD 发病率呈上升趋势, 已超过风湿热, 引起医生高度重视。CAL 是 KD 患儿比较常见、严重的并发症, 发病率为 10% ~ 15%, 若治疗不当可进展为心肌梗塞、局灶性心肌缺血, 甚至发生猝死<sup>[5]</sup>。临床研究表明, KD 患儿机体存在异常免疫反应, 急性期外周血 T 细胞亚群失衡, 机体免疫系统处于激活状态, 并大量释放细胞因子和炎性介质, 比如巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF)、TNF- $\alpha$  和 IL-2、IL-6 等, 炎性损伤是引起 KD 患儿发热的直接原因<sup>[6]</sup>。有报道<sup>[7]</sup>指出, T 细胞免疫失调与释放的细胞因子、炎性介质相互作用, 细胞因子既是免疫系统活化状态的细胞产物, 又能作用于免疫活性细胞, 刺激释放细胞因子和炎性介质, 二者共同作用加剧了 KD 患儿的 T 细胞免疫失调和炎性损

### 2.3 KD 组合并与不合并 CAL 患儿检测指标比较

统计比较显示, 合并与不合并 CAL 的 KD 患儿不同疾病时期血清 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4 水平以及 CD3 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 合并 CAL 的 KD 患儿不同疾病时期血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、CD4、CD4/CD8、CD25 与不合并 CAL 的 KD 患儿比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

伤, 易导致 CAL 发生。本研究检测显示, KD 患儿疾病不同时期的 T 细胞免疫及相关细胞因子具有不同的表达特点, 急性期 CD3、CD4、CD4/CD8、CD25 均明显高于对照组, 亚急性期内 CD4、CD25 仍高于对照组, 其中 CD4 阳性细胞过度表达增加淋巴因子释放, 促进 B 细胞多克隆活化增殖和分化为浆细胞, 导致 TNF- $\alpha$ 、IL-2 等浓度增加。CD25 是 T 细胞早中期活化的标志, 可促进 T 淋巴细胞的有丝分裂和引起具有相同抗原特异性的细胞克隆扩增, 进而导致机体免疫损伤。KD 患儿进入恢复期后 CD3、CD4、CD4/CD8、CD25 均逐渐恢复, 且和对照组比较差异均不显著, 提示 KD 患儿发病和 CD3、CD4 阳性 T 细胞数量增多以及 CD4/CD8 比值增加有关, 机体免疫系统处于活化状态。随着 KD 患儿入院治疗和病情转归, T 细胞免疫失调逐渐得到改善, 与文献报道<sup>[8-9]</sup>的结论相吻合。

KD 患儿 T 细胞免疫活化状态下, 外周血 TNF-

$\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 水平呈异常表达状态,导致一系列血管炎改变和增加 CAL 发生风险。本研究检测显示,KD 患儿急性期、亚急性期血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6 均明显高于对照组,IL-10 水平显著低于对照组,恢复期上述指标外周血浓度下降至正常水平,且与对照组比较无显著差异,和文献[10]描述相一致。IFN- $\gamma$  和 IL-4 是反映 Th 细胞功能状态的代表性细胞因子,常用于自身免疫性疾病的检测研究,其水平过度表达反映机体 Th 细胞功能处于活化状态。本研究中 KD 组急性期、亚急性期 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平显著高于对照组,也证实了 KD 患儿发病和 T 细胞免疫活化状态的紧密关系。TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 均是机体重要的促炎因子,其中 TNF- $\alpha$  是一种具有广泛生物活性的多肽调节促炎因子,通过诱导内皮细胞粘附因子的表达和活化以及中性粒细胞趋化等途径,使血管表面黏附的白细胞和血小板增加,进而引起血管壁损伤和增加血栓风险。KD 患儿急性期 TNF- $\alpha$  过度表达,加剧机体血管炎症和易引起血管壁的广泛损伤,和 CAL 发生密切相关<sup>[11-12]</sup>。根据 IL-2 的产生机制和与 T 淋巴细胞的相互作用关系,常将 IL-2 活性作为反映 Th 细胞功能的参考指标,急性期 KD 患儿 Th 细胞功能高度活跃,IL-2 水平显著提高<sup>[13]</sup>。IL-6 是急性期炎症反应的调节因子,KD 患儿急性期、亚急性期 IL-6 水平均显著升高。IL-10 是由 T 辅助细胞(Th2)产生的抑炎因子,拮抗 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 等促炎因子表达,KD 患儿急性期 IL-10 水平显著下降,提示体内炎症反应失衡以及对免疫抑制功能减弱。本研究还显示,合并 CAL 的 KD 患儿不同疾病时期血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、CD4、CD4/CD8、CD25 与不合并 CAL 的 KD 患儿比较,差异亦有统计学意义,可见合并 CAL 的 KD 患儿的 T 细胞免疫活化状态和血管炎症更为严重,且持续时间更长,是合并 CAL 的主要原因<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,KD 患儿急性期 T 细胞免疫处于活化状态,大量炎性细胞因子释放引起血管炎性损伤,随病情转归逐渐好转。KD 患儿疾病不同时期进行外周血相关细胞因子 T 细胞免疫检测,有助于积极评估病情变化、指导临床治疗干预,降低 CAL 发生

风险等。

#### 参考文献

- [1] 王杨记,史卫群,王骞,等.血小板反应蛋白-1 和血小板活化因子在川崎病中的变化及意义[J].江苏大学学报(医学版),2018,28,142(4):42-44,48.
- [2] Pediatrics J, Pediatr J. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Jama Pediatrics*, 2016, 13(1): 61-67.
- [3] Maddox RA, Holman RC, Uehara R, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan[J]. *Pediatrics International*, 2016, 57(6): 1116-1120.
- [4] 黄铮,吴平生.美国心脏病学会(AHA)川崎病诊断指南[J].岭南心血管病杂志,2003,9(4):301-301.
- [5] Kahn AM, Budoff MJ, Daniels LB, et al. Usefulness of Calcium Scoring as a Screening Examination in Patients With a History of Kawasaki Disease[J]. *American Journal of Cardiology*, 2017, 119(7): 967-971.
- [6] 聂娜娜,林毅,毛成刚,等.川崎病患儿外周血细胞因子转录抑制因子 1,3 mRNA 表达及辅助性 T 淋巴细胞、CD4 + CD25 + 调节性 T 淋巴细胞的变化[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(21):1652-1655.
- [7] 张淑慧.川崎病患儿不同时期外周血 Th17/Treg 细胞特异性转录因子以及相关细胞因子变化研究[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1957-1962.
- [8] Han JW, Oh JH, Rhim JW, et al. Correlation between elevated platelet count and immunoglobulin levels in the early convalescent stage of Kawasaki disease[J]. *Medicine*, 2017, 96(29): 75-83.
- [9] 游文忠,周发为,卢巧,等.川崎病患儿 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.
- [10] Garcíapavón S, Yamazakinakashimada MA, Búez M, et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review[J]. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 2017, 39(6): 445-450.
- [11] 钟威达,陈元花,龙新. CRP、TNF- $\alpha$  及 IgG 在川崎病患儿中的变化及其意义[J].海南医学,2017,28(2):240-242.
- [12] Liu MY, Liu HM, Wu CH, et al. Risk factors and implications of progressive coronary dilatation in children with Kawasaki disease[J]. *Bmc Pediatrics*, 2017, 17(1): 139-145.
- [13] 宋思瑞,朱丹颖,陈丽琴,等.血清 IL-17A、IL-18、SCD25(IL-2R)早期诊断川崎病研究[J].临床儿科杂志,2018,38(5):53-57.
- [14] 刘芳,李晓春.细胞因子谱、降钙素原、D-二聚体对预测小儿川崎病冠脉损伤的临床意义[J].安徽医药,2018,22(8):1499-1502.
- [15] Shulman ST. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Kawasaki Disease[J]. *Pediatric Annals*, 2017, 46(1): e25-e28.

(收稿日期:2019-09-11

学术编辑:谢传美)