

阿司匹林在川崎病急性期治疗中最佳剂量的探讨

米洁^a, 刘卓^a, 李媛^a, 李洋^a, 段紫云^a, 张雯雯^a, 刘家华^{b*} (西安市儿童医院, a.药剂科, b.检验科, 西安 710003)

摘要: 目的 研究川崎病急性期采用不同剂量阿司匹林治疗对临床疗效的影响, 探讨阿司匹林的最佳剂量方案。方法 利用医院信息系统随机抽取 2022 年 3 月—5 月住院的 150 例川崎病病例进行回顾性分析。根据阿司匹林剂量不同分为 3 组: 高剂量组 ($>50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、中剂量组 ($30 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和低剂量组 ($<30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。比较 3 组患儿退热时间、免疫球蛋白无反应发生率、实验室指标改善情况及不良反应发生率。结果 阿司匹林不同给药剂量下, 3 组患者体温恢复情况差异无统计学意义; 患者出现免疫球蛋白无反应, 3 组间差异无统计学意义。治疗前, 3 组患儿的白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、血小板 (blood platelet, PLT) 计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 计数比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 3 组患儿 WBC、PLT 以及 CRP 计数均较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但治疗后 3 组患者的上述各项指标比较, 差异无统计学意义。采用中、高剂量阿司匹林治疗, 患儿出现不良反应的发生率更高。结论 免疫球蛋白联合不同剂量阿司匹林应用于川崎病均有较好的治疗效果, 考虑到用药的安全性和经济性, 建议采用低剂量给药方案。

关键词: 川崎病; 阿司匹林; 免疫球蛋白无反应; 不同剂量

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)03-0386-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232054

引用本文: 米洁, 刘卓, 李媛, 等. 阿司匹林在川崎病急性期治疗中最佳剂量的探讨[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 386-390.

Discussion on the Optimal Dose of Aspirin in the Treatment of Acute Stage of Kawasaki's Disease

MI Jie^a, LIU Zhuo^a, LI Yuan^a, LI Yang^a, DUAN Ziyun^a, ZHANG Wenwen^a, LIU Jiahua^{b*} (Xi'an Children's Hospital, a. Department of Pharmacy, b. Department of Clinical Laboratory, Xi'an 710003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of different doses of aspirin on clinical efficacy in acute stage of Kawasaki's disease, and to explore the optimal dose of aspirin. **METHODS** A total of 150 patients suffered from Kawasaki's disease were randomly selected by hospital information system from March to May 2022 for retrospective analysis. According to different doses of aspirin, they were divided into three groups: high dose group ($>50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), medium dose group ($30 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and low dose group ($<30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). The antipyretic time, the incidence of non-response to intravenous human immunoglobulin, the improvement of laboratory indexes and prevalence of adverse drug reaction were compared among the three groups. **RESULTS** There was no significant difference in body temperature recovery among the three groups under different doses of aspirin. There was no significant difference in patients with non-response to intravenous human immunoglobulin among the three groups. Before treatment, there were no significant differences in white blood cell (WBC) count, blood platelet (PLT) count and C-reactive protein (CRP) concentration among the three groups. After treatment, the count of WBC, PLT and CRP in the three groups was significantly improved compared with that before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the above indexes among the three groups after treatment. There was a higher incidence of adverse reactions in children treated with medium or high dose aspirin. **CONCLUSION** Different doses of aspirin combined with intravenous human immunoglobulin have good therapeutic effect on Kawasaki's disease, but considering the safety and economy of aspirin, low dose administration is recommended.

KEYWORDS: Kawasaki's disease; aspirin; non-response to intravenous human immunoglobulin; different doses

川崎病是以全身性血管炎性病变为主的一种急性发热出疹性疾病, 中国 <5 岁儿童的发病率呈逐年上升趋势^[1]。冠状动脉损害是川崎病最严重的并发症, 严重者可形成巨大冠状动脉瘤^[2], 严重危

害儿童身心健康。

静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林一直被认为是川崎病急性期标准治疗方案, 被应用于临床^[3]。虽然阿司匹林已被广泛应用于川崎病的治

基金项目: 西安市儿童医院院级项目 (2021H09)

作者简介: 米洁, 女, 硕士, 副主任药师

E-mail: mijie666@163.com

*通信作者: 刘家华, 男, 主管检验师

E-mail:

liujiahua698@163.com

疗,但目前还没有确定最佳剂量。国外指南^[4-6]推荐川崎病急性期阿司匹林剂量为 30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹或 80~120 mg·kg⁻¹·d⁻¹。在美国,高剂量(80~120 mg·kg⁻¹·d⁻¹)阿司匹林应用最为广泛;在日本,考虑到药物的肝脏毒性,更推荐中等剂量(30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)阿司匹林^[4]。中国临床实践中,阿司匹林多采用中等剂量(30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)或低剂量(<30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。近年来,关于阿司匹林的最佳剂量依然争论不休,且阿司匹林对川崎病患儿的益处已经发现了相互矛盾的证据^[7]。因此,本研究选择川崎病患儿作为研究对象,通过观察和统计免疫球蛋白联合不同剂量阿司匹林给药方案下川崎病患儿临床症状改善情况和实验室指标好转情况,探讨川崎病患儿阿司匹林最佳初始剂量,旨在为之后的临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究方法

利用医院合理用药软件随机抽取出院时间 2022 年 3 月 1 日—2022 年 5 月 30 日,收治于西安市儿童医院诊断为川崎病的 150 例患儿临床资料。纳入标准:符合川崎病诊断标准^[8];初始给药方案为静脉注射人免疫球蛋白(2 g·kg⁻¹·d⁻¹)联合阿司匹林。排除标准:无法明确归为免疫球蛋白敏感组或无反应组(无法排除感染引起/出现药物热等);相关资料不完整。搜集川崎病住院患儿病历信息,根据阿司匹林剂量不同分为 3 组:高剂量组(>50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、中剂量组(30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和低剂量组(<30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。本研究经笔者所在医院(西安市儿童医院)医学伦理委员会审核同意(批准号:20230058)。

1.2 观察指标

1.2.1 比较 3 组患儿退热时间 记录不同剂量阿司匹林治疗后 24, 48 h 退热的患儿例数,以体温降至<37.0 ℃并维持正常水平>48 h 为标准。

1.2.2 记录 3 组患儿免疫球蛋白无反应的发生例数 免疫球蛋白无反应是指初次注射完免疫球蛋白后仍持续发热≥36 h,或再度发热($T\geq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)^[4]。

1.2.3 治疗前后实验室指标改善情况 分别于治疗前后检测 3 组患儿白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(blood platelet, PLT)计数及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)计数。比较治疗前后实验室指标的变化,再横向比较治疗前后 3 组实验室指标的差异。

1.2.4 不良反应搜集 记录 3 组患儿用药后出现的不良反应,特别关注阿司匹林的不良反应:胃肠道不适、肝功能异常、哮喘、瑞夷综合征等。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组之间比较采用单因素方差分析(F 检验);2 组间比较采用配对样本 t 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

随机抽取 2022 年 3 月—5 月住院的 150 例川崎病病例。其中男 88 例,女 62 例,男女性别比为 1.42:1;发病年龄为 2 月 28 d~14 岁 6 月,高峰年龄为 2~5 岁,见表 1;3 组患儿的年龄、性别比较见表 2,3 组间差异无统计学意义。就诊科室主要分布在心血管内科和免疫科,见表 3。

表 1 川崎病患儿性别、年龄构成比

Tab. 1 Gender and age composition ratio of children with Kawasaki's disease

年龄/岁	男/例	女/例	合计	年龄构成比/%
<1	8	6	14	9.33
1~2	21	14	35	23.33
2~5	43	32	75	50.00
≥5	16	10	26	17.33
合计	88	62	150	100

表 2 3 组患儿年龄、性别比较

Tab. 2 Comparison of age and gender among the children of three groups

组别	年龄/岁	性别/ $n(\%)$	
		男	女
高剂量组	3.39±1.68	5(71.43)	2(28.57)
中剂量组	2.83±1.47	48(59.26)	33(40.74)
低剂量组	3.47±2.02	35(56.45)	27(43.55)
F 值/ χ^2 值	2.436	0.607	
P	0.091	0.738	

表 3 川崎病患儿就诊科室构成比

Tab. 3 Proportion of department composition of children with Kawasaki's disease

就诊科室	人数/例	科室构成比/%
感染科	9	6.00
免疫科	38	25.33
呼吸科	3	2.00
特需科	8	5.33
心血管内科	81	54.00
中医内科	11	7.33
合计	150	100

2.2 退热情况

3 组患儿在不同的给药方式下, 患儿体温恢复正常情况, 3 组间比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 4 3 组患儿体温恢复正常情况比较

Tab. 4 Comparison of returning to normal temperature among the children of three groups

组别	患儿/例	退热时间/ <i>n</i> (%)		
		<24 h	24~48 h	>48 h
高剂量组	7	4(57.14)	2(28.57)	1(14.29)
中剂量组	81	59(72.84)	13(16.05)	9(11.11)
低剂量组	62	50(80.65)	8(12.90)	4(6.45)
χ^2 值		2.682		
<i>P</i> 值		0.612		

2.3 免疫球蛋白无反应发生情况

高剂量组患儿发生免疫球蛋白无反应有 2 例, 中剂量组有 19 例, 低剂量组患儿有 7 例, 低剂量组免疫球蛋白无反应发生率最低 (11.29%)。不同给药方案下, 免疫球蛋白无反应患儿例数见表 5, 3 组间差异无统计学意义。

表 5 不同给药方案患儿免疫球蛋白无反应发生情况比较

Tab. 5 Comparison of intravenous immunoglobulin resistance of children under different administration

组别	患儿/例	免疫球蛋白无反应/例	免疫球蛋白无反应占比/%
高剂量组	7	2	28.57
中剂量组	81	19	23.46
低剂量组	62	7	11.29
χ^2 值		3.898	
<i>P</i> 值		0.142	

2.4 3 组患儿实验室指标比较

治疗前, 3 组患儿 WBC、PLT、CRP 计数比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 3 组患儿 WBC、PLT 以及 CRP 计数均较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 但 3 组治疗后的上述各项指标比较, 差异无统计学意义, 见表 6~8。

表 6 3 组患儿治疗前后白细胞计数比较

Tab. 6 Comparison of white blood cell count before and after treatment among the children of three groups

组别	白细胞计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后		
高剂量组	13.18 $\pm$ 4.38	8.76 $\pm$ 4.11	2.73	0.034
中剂量组	13.08 $\pm$ 4.46	7.72 $\pm$ 3.17	10.11	0.001
低剂量组	12.22 $\pm$ 4.89	8.94 $\pm$ 5.17	4.39	0.001
<i>F</i> 值	0.639	1.551		
<i>P</i> 值	0.529	0.216		

表 7 3 组患儿治疗前后血小板计数比较

Tab. 7 Comparison of platelet count before and after treatment among the children of three groups

组别	血小板计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后		
高剂量组	466.71 $\pm$ 146.16	349.86 $\pm$ 110.38	-3.239	0.018
中剂量组	486.89 $\pm$ 148.85	345.84 $\pm$ 121.22	-7.717	0.001
低剂量组	500.84 $\pm$ 193.52	369.87 $\pm$ 158.70	-4.773	0.001
<i>F</i> 值	0.201	0.543		
<i>P</i> 值	0.818	0.582		

表 8 3 组患儿治疗前后 C 反应蛋白计数比较

Tab. 8 Comparison of C-reactive protein count before and after treatment among the children of three groups

组别	C反应蛋白/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后		
高剂量组	47.35 $\pm$ 27.43	9.48 $\pm$ 3.99	3.792	0.009
中剂量组	73.57 $\pm$ 57.57	13.16 $\pm$ 14.08	10.317	0.001
低剂量组	56.68 $\pm$ 52.77	12.68 $\pm$ 16.68	7.568	0.001
<i>F</i> 值	2.073	0.199		
<i>P</i> 值	0.130	0.820		

2.5 不良反应发生情况

高剂量组患儿出现胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹痛、腹泻等) 2 例, 肝功能损害 (转氨酶升高、肝细胞坏死、肾损害等) 1 例; 中剂量组患儿出现胃肠道反应 7 例, 肝肾功损害 3 例, 过敏反应 (皮疹) 2 例; 低剂量组患儿出现胃肠道反应 4 例, 血液系统反应 (出血) 1 例。中、高剂量组不良反应发生率高于低剂量组, 见表 9。

表 9 不良反应发生情况比较

Tab. 9 Comparison of adverse drug reaction *n*(%)

组别	胃肠道反应	血液系统	肝肾功损害	过敏反应	不良反应发生总数
高剂量组	2(28.57)		1(14.29)		3(42.86)
中剂量组	7(8.64)		3(3.70)	2(2.47)	12(14.80)
低剂量组	4(6.45)	1(1.61)			5(8.06)

3 讨论

川崎病属于儿科常见的皮肤黏膜淋巴结综合征, 临床表现为发热、皮疹、眼结膜充血等, 川崎病患者可同时伴有 WBC、PLT 及 CRP 浓度升高^[9]。若未尽早发现并及时给予有效治疗, 可能引发严重心血管并发症, 导致冠状动脉瘤, 危及患儿生命安全。临床通常采取免疫球蛋白联合阿司匹林治疗, 能够有效改善患儿病情, 减轻相关症

状,防止冠状动脉受损,控制炎症反应。但疾病急性期使用阿司匹林的剂量^[10]以及大剂量阿司匹林的真正有效性仍存在争议^[11]。

部分学者认为初始剂量越大,临床疗效越好,有研究表明^[12],服用阿司匹林 80~100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的川崎病患者发生难治性川崎病的风险较低,而且倾向于发热持续时间较短。Ito 等^[13]的研究显示,30 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 阿司匹林组发生难治性川崎病的风险明显>50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 阿司匹林组。另有部分学者认为大剂量阿司匹林会导致患儿肝脏毒性,且阿司匹林并不能预防冠状动脉病变^[14-16],应参照指南将起始剂量设置为中等剂量 30~50 mg·kg⁻¹。然而,也有学者支持使用低剂量。有研究显示^[17-19],川崎病初始治疗时,小剂量与中剂量阿司匹林同样有效,低剂量阿司匹林能降低冠状动脉病变发生率。

从西安市儿童医院 3 组不同给药方案患儿退热情况来看,高剂量组 57.14% 的患儿在 24 h 内体温恢复正常,85.71% 的患儿在 48 h 内体温恢复正常。中剂量组 72.84% 的患儿在 24 h 内体温恢复正常,88.89% 的患儿在 48 h 内体温恢复正常。低剂量组 80.65% 的患儿在 24 h 内体温恢复正常,93.55% 的患儿在 48 h 内体温恢复正常。3 组患儿的退热情况差异无统计学意义。患儿出现免疫球蛋白无反应的发生率分别为 28.57%,23.46% 和 11.29%,3 组间差异无统计学意义。治疗后 3 组患儿的相关实验室指标均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果提示 3 组给药方案都可以达到很好的临床治疗结局,均可缓解患儿发热症状,有效改善患儿的 WBC、PLT 及 CRP 计数。

从西安市儿童医院收集到的不良反应来看,中、高剂量组患儿出现肝功能异常(4 例)、胃肠道不适(9 例)、皮疹(2 例)等不良反应发生率分别为 14.80%,42.86%,高于低剂量组(8.06%)。文献报道^[20],阿司匹林会引起患儿胃肠道不适、肝功能异常和哮喘等不良反应,且阿司匹林性引起肝损伤与服用剂量密切相关^[21]。对于有水痘或流感等病毒感染的儿童使用阿司匹林还会引起瑞夷综合征,患儿可出现肝损害合并脑病,严重者可致死,应避免使用。儿童发热指南也因为安全性问题不推荐阿司匹林用于儿童^[22]。国内专家共识指出^[23-24],川崎病患者若伴有阿司匹林过敏、活动性

出血、肝肾功能衰竭、消化道溃疡及频繁复发、血友病及凝血功能障碍性疾病的应禁用阿司匹林。

2021 年美国风湿病学会指出静脉注射人免疫球蛋白是川崎病的初始、标准治疗方案,强调免疫球蛋白冲击治疗是川崎病急性期治疗的主导药物^[25]。川崎病急性期治疗的目的主要是为了减轻全身尤其是冠状动脉壁和心肌的炎症反应,而免疫球蛋白可抑制炎症反应、中和炎症因子、保护冠状动脉^[26],发挥关键作用。虽然中、大剂量阿司匹林也能减轻川崎病急性期的炎症反应,但能否降低冠状动脉病变和免疫球蛋白无反应的发生率仍存在争议^[23]。因此,越来越多的学者对阿司匹林的临床作用提出质疑。更有研究^[27]指出,阿司匹林在川崎病急性期治疗没有显示出确切的益处,没必要将阿司匹林暴露于川崎病患者。

综上所述,免疫球蛋白联合不同剂量阿司匹林给药方案运用于川崎病治疗均可以取得满意的治疗效果,均可缓解患儿发热症状,改善相关实验室指标。但给药剂量越大,患儿出现消化道和肝脏不良反应风险越高,用药经济负担也越大。因此,综合考虑用药安全性、有效性和经济性,建议川崎病急性期治疗使用低剂量阿司匹林。可参考共识推荐^[23],在川崎病患者急性期使用 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 阿司匹林,持续口服 6~8 周。本研究的不足之处:仅从单中心的回顾性研究中得出结论,且不良反应统计是通过病历记录获取,可能存在遗漏或不全。后期需累积更多的资料和证据以多中心/前瞻性的随机对照试验来进一步研究证实。

REFERENCES

- [1] LI F F, LI C W. Research progress in glucocorticoids in initial treatment of Kawasaki disease[J]. Med Recapitul(医学综述), 2020, 26(12): 2396-2401.
- [2] LI D E, ZHOU R, CHEN M W. Clinical efficacy of different doses of intravenous immunoglobulin in the treatment of children with Kawasaki disease[J]. Chin J Gen Pract(中华全科医学), 2019, 17(6): 944-946.
- [3] WAN M Y, LU Q H, TU Q, et al. Medication analysis and pharmaceutical care of Kawasaki disease in one child[J]. J Pediatr Pharm(儿科药科学杂志), 2018, 24(8): 33-36.
- [4] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, 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.
- [5] GRAEFF N D, GROOT N, OZEN S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(4): 672-682.
 - [6] MARCHESI A, TARISSI DE JACOBIS I, RIGANTE D, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I-definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 102.
 - [7] HUANG Y H, HSIN Y C, WANG L J, et al. Treatment of Kawasaki disease: A network meta-analysis of four dosage regimens of aspirin combined with recommended intravenous immunoglobulin[J]. *Front Pharmacol*, 2021(12): 725126.
 - [8] Academic Group of Pediatric Rheumatology and Immunology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Doctor Association. Consensus on diagnosis and treatment of childhood vasculitis in China: Kawasaki disease[J]. *Chin J Pract Pediatr(中国实用儿科杂志)*, 2023, 38(7): 481-488.
 - [9] WANG Y Z, LI X M, ZHANG D F. Influence of different loading doses and reduction schemes of aspirin in children with Kawasaki disease[J]. *South China J Cardiovasc Dis(岭南心血管病杂志)*, 2020, 26(3): 313-316.
 - [10] HU L H, WANG X L. Medication consultation on application of aspirin in children with Kawasaki disease and literature review[J]. *China Ind Econ(儿科药理学杂志)*, 2018, 24(6): 33-35.
 - [11] TIRELLI F, MARRANI E, GIANI T, et al. One year in review: Kawasaki disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(1): 15-20.
 - [12] DHANRAJANI A, CHAN M, PAU S, et al. Aspirin dose in Kawasaki disease: The ongoing battle[J]. *Arthritis Care Res*, 2018, 70(10): 1536-1540.
 - [13] ITO Y, MATSUI T, ABE K, et al. Aspirin dose and treatment outcomes in Kawasaki disease: A historical control study in Japan[J]. *Front Pediatr*, 2020(8): 249.
 - [14] ISHII M, EBATO T, KATO H. History and future of treatment for acute stage Kawasaki disease[J]. *Korean Circ J*, 2020, 50(2): 112-119.
 - [15] DUIGNAN S, DOYLE S L, MCMAHON C J. Refractory Kawasaki disease: Diagnostic and management challenges[J]. *Pediatric Health Med Ther*, 2019(10): 131-139.
 - [16] KIM G B, YU J J, YOON K L, et al. Medium- or higher-dose acetylsalicylic acid for acute Kawasaki disease and patient outcomes[J]. *J Pediatr*, 2017(184): 125-129. e1.
 - [17] ZHENG X L, YUE P, LIU L, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: Current evidence based on a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217274.
 - [18] JIA X Y, DU X, BIE S X, et al. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(8): 1826-1833.
 - [19] CHIANG M H, LIU H E, WANG J L. Low-dose or no aspirin administration in acute-phase Kawasaki disease: A meta-analysis and systematic review[J]. *Arch Dis Child*, 2021, 106(7): 662-668.
 - [20] SHEN Y B, SU H X. Aspirin-induced liver injury in a pediatric patient with Kawasaki disease[J]. *Adverse Drug React J(药物不良反应杂志)*, 2020, 22(11): 648-649.
 - [21] YU M L, LUO J, CHEN Y G, et al. One case of acute liver failure in children with Kawasaki disease induced by high-dose aspirin[J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2021, 18(10): 989-991.
 - [22] 罗双红, 舒敏, 温杨, 等. 中国 0 至 5 岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南 (标准版)[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(2): 81-96.
 - [23] Shaanxi Province Diagnosis and Treatment Center of Kawasaki Disease/Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital, Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Beijing Children's Hospital of Capital Medical University, et al. Pediatric expert consensus on the application of aspirin in Kawasaki disease[J]. *Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志)*, 2022, 24(6): 597-603.
 - [24] 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. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 746-749.
 - [25] GORELIK M, CHUNG S A, ARDALAN K, et al. 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of Kawasaki disease[J]. *Arthritis Care Res*, 2022, 74(4): 538-548.
 - [26] Shaanxi Provincial Diagnosis and Treatment Center of Kawasaki Disease, Clinical Research Center for Childhood Diseases of Shaanxi Province, Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital, et al. Expert consensus on the use of intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease[J]. *Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志)*, 2021, 23(9): 867-876.
 - [27] HUANG X J, HUANG P, ZHANG L, et al. Is aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease?[J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(6): 661-664.

收稿日期: 2023-07-20

(本文责编: 陈怡心)