

静脉注射丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病疗效影响因素及预测模型构建



查梅宝, 刘晓玲

安徽医科大学附属安庆第一人民医院儿内科 (安徽安庆 246000)

【摘要】目的 探究影响静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 联合阿司匹林 (ASP) 治疗川崎病 (KD) 的疗效影响因素。**方法** 回顾性分析 2021 年 6 月 1 日至 2024 年 5 月 31 日安徽医科大学附属安庆第一人民医院儿科就诊的 KD 患儿的临床资料, 根据治疗效果分为有效组和无效组。采用单因素分析两组之间的差异临床特征。采用多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿治疗无效的独立危险因素, 并使用 R 软件构建列线图。采用受试者工作特征曲线 (ROC)、校准曲线和决策曲线分析 (DCA) 分别评估列线图的区分能力、校准度和临床获益。**结果** 研究共纳入 80 例 KD 患儿, 有效组 59 例, 无效组 21 例。单因素分析显示, 两组发热时间、IVIG 抵抗 (IVIGR)、消化道出血、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、白蛋白 (ALB) 和红细胞沉降率 (ESR) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 年龄、性别、体重指数、家庭平均月收入、早产儿、冠状动脉病变和呼吸道感染发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归结果显示, IVIGR (是)、PCT (≥ 0.96 ng/mL)、CRP (≥ 41.98 mg/L)、ALB (≤ 30.74 g/L) 和 ESR (≥ 17.92 mm/h) 是 KD 患儿治疗无效的独立危险因素。ROC 分析显示, 列线图预测 KD 患儿治疗无效的药时曲线下面积为 0.989; 校准曲线提示该列线图预测概率与实际概率大致吻合, DCA 提示该列线图风险阈值为 0.912 时, 使用该列线图临床净获益高于不使用该列线图模型临床净获益。**结论** IVIGR、PCT (≥ 0.96 ng/mL)、CRP (≥ 41.98 mg/L)、ALB (≤ 30.74 g/L) 和 ESR (≥ 17.92 mm/h) 可用于 KD 患儿疗效不佳的预测。

【关键词】 川崎病; 治疗效果; 影响因素; 预测模型; 免疫球蛋白; 列线图; 阿司匹林

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A

Factors affecting the efficacy of intravenous gammaglobulin combined with aspirin in the treatment of Kawasaki disease and the construction of a prediction model

ZHA Meibao, LIU Xiaoling

Department of Pediatrics, Anqing First People's Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246000, Anhui Province, China

Corresponding author: ZHA Meibao, Email: 15005568396@163.com

【Abstract】Objective To explore the influencing factors of the therapeutic effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) combined with aspirin (ASP) in the treatment of Kawasaki

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202407162

基金项目: 安徽省高等学校科学研究项目 (2022AH050748)

通信作者: 查梅宝, 主治医师, Email: 15005568396@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

disease (KD). **Methods** The clinical data of children with KD who were treated in the Department of Pediatrics of Anqing First People's Hospital of Anhui Medical University from June 1st, 2021 to May 31, 2024 were retrospectively analyzed. They were divided into the effective group and the ineffective group according to the therapeutic effect. Univariate analysis was used to explore the differences in clinical characteristics between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the independent risk factors for ineffective treatment in children with KD, and the Nomogram was constructed using R software. Receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the discriminatory ability, calibration degree, and clinical benefit of the Nomogram, respectively. **Results** A total of 80 children with KD were included in this study, with 59 cases in the effective group and 21 cases in the ineffective group. Univariate analysis showed that there were significant statistical differences in fever duration, IVIG resistance (IVIGR), gastrointestinal bleeding, procalcitonin (PCT), C-reaction protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), albumin (ALB) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) between the two groups ($P < 0.05$). In addition, there was no statistical significance in the comparisons of age, gender, body-mass index, average monthly family income, premature infants, coronary artery lesions and respiratory tract infection between the two groups ($P > 0.05$). The results of multivariate Logistic regression showed that IVIGR (yes), PCT (≥ 0.96 ng/mL), CRP (≥ 41.98 mg/L), ALB (≤ 30.74 g/L) and ESR (≥ 17.92 mm/h) were independent risk factors for ineffective treatment in children with KD. ROC analysis showed that the area under the curve of the Nomogram for predicting ineffective treatment in children with KD was 0.989; the calibration curve suggested that the predicted probability of the Nomogram was approximately consistent with the actual probability, and the DCA suggested that when the risk threshold of the Nomogram was 0.912, the clinical net benefit of using the Nomogram was higher than that of not using the Nomogram model. **Conclusion** IVIGR (yes), PCT (≥ 0.96 ng/mL), CRP (≥ 41.98 mg/L), ALB (≤ 30.74 g/L), and ESR (≥ 17.92 mm/h) can be used to predict poor efficacy in children with KD.

【Keywords】 Kawasaki disease; Therapeutic effect; Influencing factors; Prediction model; Immunoglobulin; Nomogram; aspirin

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种急性全身性血管炎, 是儿童获得性心脏病的主要原因^[1]。目前, KD 发病机制尚不明确, 可能与遗传、感染、免疫反应等密切相关^[2]。冠状动脉病变 (coronary artery lesions, CALs) 是 KD 最常见的并发症。如果治疗不及时, CALs 可致冠状动脉扩张、冠状动脉瘤形成, 导致长期后遗症 (如管腔狭窄或闭塞), 严重时可危及生命^[3-4]。大剂量静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) (2 g/kg) 联合阿司匹林 (aspirin, ASP) 是 KD 的一线治疗方法^[5-6]。IVIG 可杀灭病毒、细菌等病原体, 起到抗感染的作用, 还可调节免疫动态平衡, 进而起到免疫调节作用^[7]。此外, IVIG 和 ASP 均能抑制机体炎症因子分泌和改善机体凝血功能^[8-9]。据相关资料统计, IVIG

联合 ASP 可将 CALs 发生率从 20%~25% 降低至 2%~4%^[10]。然而, 约 7.5%~26.8% KD 患儿疗效较差, 仍有发生 CALs 的风险^[11]。此外, 严重者可发生 KD 休克综合征或巨噬细胞活化综合征, 危及患儿生命^[12]。因此, 探究影响 KD 患儿疗效的影响因素对提升 KD 患儿临床疗效至关重要。

静脉注射免疫球蛋白抵抗 (IVIG resistance, IVIGR) 是影响 IVIG 联合 ASP 治疗 KD 患儿疗效的重要影响因素。既往研究显示, IVIGR^[6]、炎症指标 [降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)]^[13-14]、发热持续时间^[15] 等是影响 KD 患儿疗效的影响因素。然而, 单一诊断指标的敏感性和特异性较差, 对于疗效的预测作用有限。综上所述, 本研究旨在探究影响 KD 患儿疗

效的影响因素，并结合影响因素构建一种新型的疗效预测工具，为 KD 患儿临床诊疗工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2021 年 6 月 1 日至 2024 年 5 月 31 日在安徽医科大学附属安庆第一人民医院儿科诊断的 KD 患儿的临床资料。纳入标准：①根据美国心脏协会标准^[10]，诊断为完全 KD 或不完全 KD 的患儿；②首次诊断。排除标准：①在 KD 发病前 1 个月内使用糖皮质激素、免疫抑制剂或血液制品；②未接受 IVIG 治疗或非标准剂量；③合并免疫缺陷、染色体异常等严重免疫性疾病；④ IVIG 或 ASP 禁忌症者。本研究经安徽医科大学附属安庆第一人民医院伦理委员会批准通过（批件号：2024-KL-68），并豁免知情同意。

1.2 治疗方法

（1）丙种球蛋白（同路生物制药有限公司，规格：2.5 g/瓶，批号：20240208）：2 g/(kg·d)，ivgtt，给药 1 d；（2）阿司匹林肠溶片（拜耳医药保健有限公司，规格：100 mg/片，批号：BJ76520）：①初始剂量：30~50 mg/kg，po，tid；②维持剂量：退热 72 h 后 2 周内减少 ASP 剂量至 3~5 mg/kg，po，tid。

1.3 疗效评估及分组

根据 KD 患儿疗效标准^[9]评估疗效：①无效：KD 患儿经 14 d 治疗后，症状未见缓解或症状较前加重；②有效：经 7 d 治疗后，KD 患儿发热（基本）消退、症状较前好转或消失、实验室指标较前改善或正常及冠脉正常或冠脉扩张未加重。根据治疗效果将 KD 患儿分为有效组和无效组，用于后续疗效影响因素探究。

1.4 资料收集

通过安徽医科大学附属安庆第一人民医院儿科住院电子病历系统收集 KD 患儿以下资料：人口学特征[年龄、性别、体重指数（body mass index, BMI）、家庭平均月收入]、发热时间（> 7 d 和 ≤ 7 d）、是否早产儿、是否 IVIG、超声检查结果（是否 CALs, CALs 定义为 Z 评分 > 2 分）、治疗期间的并发症（呼吸道感染和/或消化道出血）和入院当天（治疗前）的实验室检查结果 PCT、CRP、IL-6、白蛋白（albumin, ALB）和红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）]。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较使用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 预测模型构建与评估

采用多因素 Logistic 回归分析（multivariate Logistic regression analysis, MLRA）对组间具有差异的变量进行分析。使用 R 软件构建预测模型列线图：MLRA 中 β 系数最大的参数定义为 10 分，其余参数根据等比计算获得其余变量相应的得分。列线图左侧是预测模型的变量名，每个变量右侧的线段表示变量可能值的范围，顶部的“点”表示单个得分。通过将所有指标的得分相加，可以得到患者的总分。在总分的位置向下画一条垂直线，交点为 KD 患儿疗效不佳的概率。采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic, ROC）、校准曲线和决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）分别评估预测模型列线图的预测效能、校准度和临床获益大小。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 80 例 KD 患儿，经疗效评估治疗无效率为 26.25%，即 21 例 KD 患儿治疗无效、59 例 KD 患者治疗有效，分别纳入无效组和有效组。单因素分析显示，无效组和有效组发热时间、IVIG、消化道出血、PCT、CRP、IL-6、ALB 和 ESR 差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；年龄、性别、BMI、家庭平均月收入、早产儿、CALs 和呼吸道感染发生率差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

2.2 ROC 分析

以治疗无效为状态变量，发热时间、IVIG、消化道出血、PCT、CRP、IL-6、ALB 和 ESR 为检验变量进行 ROC 分析。ROC 结果显示，消化道出血对 KD 患儿疗效无预测作用（ $P > 0.05$ ）。发热时间、IVIG、PCT、CRP、IL-6、ALB 和 ESR 对 KD 患儿疗效预测药时曲线下面积（area under the curve, AUC）及其截断值见表 2。

表1 KD患儿疗效影响因素的单因素分析

Table 1. Univariate analysis of factors affecting efficacy in children with KD

指标	无效组 (n=21)	有效组 (n=59)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	2.73 ± 0.38	2.74 ± 0.39	-0.149	0.882
性别[n (%)]			0.226	0.634
女性	13 (61.9)	33 (55.93)		
男性	8 (38.10)	26 (44.07)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.32 ± 0.82	23.12 ± 0.72	0.972	0.338
家庭平均月收入 ($\bar{x} \pm s$, 元)	3 274.46 ± 70.27	3 261.92 ± 72.93	0.695	0.491
发热时间[n (%), d]			6.538	0.011
≤7	6 (28.57)	36 (61.02)		
>7	15 (71.43)	23 (38.98)		
早产儿[n (%)]			0.088	0.767
否	16 (76.19)	43 (72.88)		
是	5 (23.81)	16 (27.12)		
IVIGR[n (%)]			19.597	<0.001
否	9 (42.86)	53 (89.83)		
是	12 (57.14)	6 (10.17)		
CALs[n (%)]			0.862	0.353
否	11 (52.38)	24 (40.68)		
是	10 (47.62)	35 (59.32)		
治疗期间并发症[n (%)]				
呼吸道感染	3 (14.29)	2 (3.39)	3.138	0.076
消化道出血	3 (14.29)	1 (1.69)	5.169	0.023
实验室检查 ($\bar{x} \pm s$)				
PCT (ng/mL)	1.48 ± 0.13	0.82 ± 0.09	22.148	<0.001
CRP (mg/L)	46.45 ± 3.53	37.73 ± 2.25	10.593	<0.001
IL-6 (ng/mL)	47.32 ± 5.91	42.16 ± 4.77	3.609	0.001
ALB (g/L)	29.45 ± 1.76	34.70 ± 2.21	-10.933	<0.001
ESR (mm/h)	22.10 ± 2.50	14.28 ± 2.60	12.176	<0.001

表2 KD患儿疗效预测的ROC分析

Table 2. ROC analysis of efficacy prediction in children with KD

变量	AUC (95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P
发热时间	0.662 (0.528, 0.797)	>7 d	0.714	0.610	0.324	0.028
IVIGR	0.735 (0.596, 0.874)	是	0.571	0.898	0.469	0.001
消化道出血	0.563 (0.412, 0.714)	是	-	-	-	0.394
PCT	0.806 (0.678, 0.934)	0.96 ng/mL	0.810	0.847	0.657	<0.001
CRP	0.754 (0.609, 0.900)	41.98 mg/L	0.762	0.864	0.626	0.001
IL-6	0.737 (0.610, 0.864)	42.93 ng/mL	0.762	0.576	0.338	0.001
ALB	0.824 (0.714, 0.934)	30.74 g/L	0.864	0.714	0.578	<0.001
ESR	0.763 (0.617, 0.908)	17.92 mm/h	0.810	0.780	0.590	<0.001

2.3 多因素Logistic回归

根据 PCT、CRP、IL-6、ALB 和 ESR 的截断值进行变量赋值。此外，以治疗是否有效为因变量，ROC 分析存在显著差异变量为自变量进行 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归结果显

示 IVIGR (是)、PCT (≥ 0.96 ng/mL)、CRP (≥ 41.98 mg/L)、ALB (≤ 30.74 g/L) 和 ESR (≥ 17.92 mm/h) 是 KD 患儿疗效不佳的独立危险因素。具体见表 3。

表3 KD患儿疗效影响因素的多因素Logistic回归

Table 3. Multivariate Logistic regression of factors influencing efficacy in children with KD

变量	β	OR (95%CI)	P
IVIGR (是)	6.161	47.404 (2.738, 82.072)	0.019
PCT (≥ 0.96 ng/mL)	4.123	6.177 (1.976, 19.302)	0.019
CRP (≥ 41.98 mg/L)	2.966	1.942 (1.124, 3.357)	0.041
ALB (≤ 30.74 g/L)	-4.101	0.017 (0.001, 0.446)	0.015
ESR (≥ 17.92 mm/h)	5.294	2.963 (1.834, 9.826)	0.015

2.4 列线图构建与评估

基于 KD 患儿疗效不佳的独立危险因素，构建 KD 患儿疗效预测模型列线图 (图 1A)。预测模型由 IVIGR、PCT、CRP、ALB 和 ESR 5 个变量组成。列线图预测 KD 患儿疗效不佳的 AUC 为 0.989 (图 1B)。

图 2A 所示，横坐标表示列线图预测 KD 患儿疗效不佳的概率，纵坐标表示实际概率，45° 虚线表示理想条件下预测模型的结果，细虚线表示整个队列的一致校准结果，黑实线表示列线图的性能。

校准曲线显示 KD 患儿疗效不佳预测模型“KD 患儿疗效不佳预测概率”和“KD 患儿疗效不佳实际概率”大致吻合，该列线图具有较好的校准能力。DCA 如图 2B 所示，横坐标为阈值概率，纵坐标表示净收益。黑色水平线表示所有患者 KD 患儿疗效均无效，净收益为 0，灰色斜线表示所有 KD 患儿疗效均有效。DCA 曲线显示该列线图风险阈值为 0.912 时，使用该列线图临床净获益高于不使用该列线图模型临床净获益。

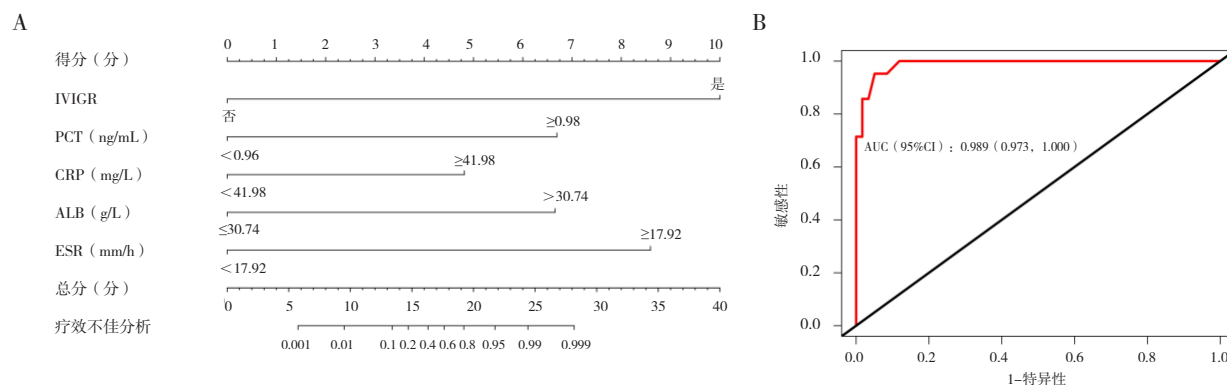


图1 KD患儿疗效预测模型列线图和ROC分析

Figure 1. A Nomogram and ROC analysis of the efficacy prediction model in children with KD

注：A. Nomogram图；B. ROC曲线。

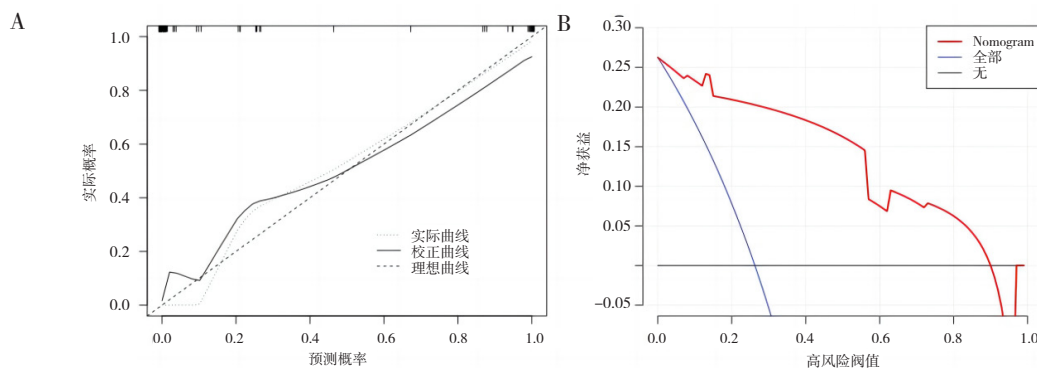


图2 KD患儿疗效预测模型列线图校准曲线和决策曲线

Figure 2. The Nomogram calibration curve and decision curve of the efficacy prediction model for children with KD

注：A. Nomogram图标准曲线；B. 决策曲线。

3 讨论

本研究结果显示, KD 患儿治疗无效率为 26.25%, 略高于既往研究。(IVIG 联合 ASP 治疗 KD 患儿, 临床症状无任何改善率分别为 22.06%、21.24% 和 16.30%)^[13-15]。不同的研究结果可能由多种原因所致, 如样本量、当地医疗水平、患儿及家属的依从性等。目前仍缺乏 IVIG 联合 ASP 治疗 KD 患儿治疗无效的大型流行病学调查数据, 仍需进一步探索。

IVIGR 是指在完成第 1 剂静脉注射免疫球蛋白 24~48 h 后, 仍有发热或复发发热^[16]。本研究中无效组和有效组 IVIGR 患儿分别为 12 例和 6 例, 故 IVIGR 发生率为 22.50%, 与既往报道大致相符^[6]。尽管糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗是 IVIGR 患儿的二线方案, 但 IVIGR 仍是影响 KD 患儿疗效的主要因素。本研究结果表明, IVIGR 是 KD 患儿疗效不佳的独立危险因素, 与既往报道一致^[17]。KD 发病机制目前尚不清楚, 可能与炎症、免疫、氧化应激等密切相关^[18]。本研究结果显示 PCT (≥ 0.96 ng/mL)、CRP (≥ 41.98 mg/L)、ALB (≤ 30.74 g/L) 和 ESR (≥ 17.92 mm/h) 是 KD 患儿疗效不佳的独立危险因素, 与既往报道一致^[13-15]。郑丽君等^[19]研究表明 KD 患儿血清 PCT 升高可能与微生物毒素作用相关。基于此, 本研究推测高水平 PCT 提示 KD 患儿疗效不佳可能与微生物毒素使 IVIG 和 ASP 治疗受到限制有关。CRP 是由肝脏产生的急性炎症标志物, 其表达水平与肝脏炎症状态和损伤程度呈正相关^[20]。此外, CRP 血清含量与 KD 病情严重程度呈正相关^[21]。由此可推测, 当 KD 患儿血清 CRP 水平越高, 提示肝脏炎症状态和损伤程度越重, 从而使 IVIG 和 ASP 作用缓慢, 药效难以到达预期。ALB 具有药物运输功能, 而低水平 ALB 提示 KD 患儿疗效不佳可能与 IVIG 和 ASP 难以得到有效运输, 从而导致疗效减退。大量临床研究显示, 与非 IVIGR 患儿相比, IVIGR 患儿 ESR 水平显著升高^[22], 该结论可能揭示了 ESR 与 KD 患儿疗效不佳的关系。

为了进一步指导临床实践, 本研究基于 KD 患儿疗效不佳的独立危险因素构建了 KD 患儿疗效预测模型列线图。既往研究多集中于 IVIGR 影响因素和预测模型构建, 本研究则构建了 KD 混入疗效预测模型列线图, 列线图模型不仅预测效

能高, 其 AUC 为 0.989, 且指标获取简单, 具有较好的推广性。此外, 根据该列线图, 可在治疗前有效地控制 KD 患儿的炎症状态和提高营养水平, 以提高 IVIG 联合 ASP 治疗 KD 患儿的临床效果。

综上所述, IVIGR、PCT (≥ 0.96 ng/mL)、CRP (≥ 41.98 mg/L)、ALB (≤ 30.74 g/L) 和 ESR (≥ 17.92 mm/h) 可能提示 IVIG 联合 ASP 治疗 KD 无效, 临床应高度重视。此外, 本研究构建的 KD 患儿疗效预测模型列线图预测效能高, 可能帮助指导 KD 患儿临床诊疗工作, 如控制 KD 患儿机体炎症状态、输注白蛋白、提高营养状态等。本研究存在以下不足: 第一, 样本量较小, 统计学分析偏倚风险较高, 可能难以支持多因素 Logistic 回归分析结果; 第二, 单中心回顾性研究, 研究对象选取上可能存在选择偏倚; 第三, 无外部验证, 列线图可靠性和稳定性仍需进一步探究。因此, 未来应开展多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证本研究结果的可靠性。

参考文献

- 1 朱美玉, 王进荣, 刘桂芸, 等. 静脉留置针留置时间对川崎病患者大剂量静脉注射人免疫球蛋白致静脉损伤的影响[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(18): 2826-2830. [Zhu MY, Wang JR, Liu GY, et al. Effect of intravenous indwelling needle retention time on venous injury caused by high-dose intravenous human immunoglobulin in children with Kawasaki disease[J]. Nursing Practice and Research, 2023, 20(18): 2826-2830.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9676.2023.18.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9676.2023.18.025).
- 2 李婧, 陈杰. 川崎病与肠道菌群[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(7): 875-880. [Li J, Chen J. Kawasaki disease and the intestinal microbiota[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2023, 44(7): 875-880.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.021).
- 3 赵分分, 柴娜娜, 赵欢欢. 丙种球蛋白联合阿司匹林在川崎病合并冠脉扩张患儿治疗中的效果观察[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(2): 269-271. [Zhao FF, Chai NN, Zhao HH. The effect of gamma globulin and aspirin in the treatment of children with Kawasaki disease with coronary dilation[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(2): 269-271.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2022.02.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2022.02.037).
- 4 方莹, 宋青青, 刘婷. 川崎病患者延迟就医现状及影

- 响因素分析[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(5): 665–668. [Fang Y, Song QQ, Liu T. Analysis of the status and influencing factors of delayed medical treatment in children with Kawasaki disease[J]. Nursing Practice and Research, 2023, 20(5): 665–668.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9676.2023.05.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9676.2023.05.007).
- 5 查旋, 许周媚. 免疫球蛋白输注速度对川崎病患儿的治疗效果和安全性比较[J]. 中国药师, 2024, 27(7): 1149–1154. [Zha X, Xu ZM. Comparison of the efficacy and safety of immunoglobulin infusion speed in children with Kawasaki disease[J]. China Pharmacist, 2024, 27(7): 1149–1154.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202404053](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202404053).
- 6 朱佳聪, 张旭. 川崎病患儿静脉注射免疫球蛋白抵抗的影响因素评估及 IVIGR 风险预测模型构建[J]. 中国药师, 2024, 27(3): 415–422. [Zhu JC, Zhang X. Evaluation of factors influencing intravenous immunoglobulin resistance and IVIGR risk prediction model construction in children with Kawasaki disease[J]. China Pharmacist, 2024, 27(3): 415–422.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202401069](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202401069).
- 7 侯宁宁, 李静, 古开心. 人免疫球蛋白冲击疗法在川崎病患儿中的治疗效果分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(4): 638–640. [Hou NN, Li J, Gu KX. Analysis of the therapeutic efficacy of human immunoglobulin shock therapy in children with Kawasaki disease[J]. Medical Theory and Practice, 2023, 36(4): 638–640.] DOI: [10.19381/j.issn.1001-7585.2023.04.037](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.04.037).
- 8 易贤红, 方丽琴, 李建木. 糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗川崎病患儿的治疗效果及对外周血 Th1/Th2 和 GDF-15 水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2): 174–177. [Yi XH, Fang LQ, Li JM. Efficacy of glucocorticoids plus human immunoglobulin and effects on peripheral Th 1/Th 2 and GDF-15 levels in children with Kawasaki disease[J]. Evaluation and Analysis of Hospital Use in China, 2023, 23(2): 174–177.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.009](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.009).
- 9 成晓燕, 任永勤. 不同剂量人免疫球蛋白联合阿司匹林治疗小儿川崎病的效果及对血管内皮功能、氧化应激指标的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(16): 112–116. [Cheng XY, Ren YQ. Effect of different doses of human immunoglobulin combined with aspirin in treating pediatric Kawasaki disease and its effects on vascular endothelial function and oxidative stress indicators[J]. Clinical Medicine Research and Practice, 2024, 9(16): 112–116.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202416026](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202416026).
- 10 McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000484](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484).
- 11 Wang S, Ding C, Zhang Q, et al. A novel model for predicting intravenous immunoglobulin-resistance in Kawasaki disease: a large cohort study[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1226592. DOI: [10.3389/fcvm.2023.1226592](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1226592).
- 12 Han SB, Lee SY. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches[J]. World J Pediatr, 2020, 16(6): 566–574. DOI: [10.1007/s12519-020-00360-6](https://doi.org/10.1007/s12519-020-00360-6).
- 13 黄红艳, 白玉, 杨琳东. 阿司匹林联合丙种球蛋白治疗川崎病的效果预测及影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(7): 104–108. [Huang HY, Bai Y, Yang LD. Prediction of aspirin and combination of gamma globulin in Kawasaki disease and analysis of influencing factors[J]. China Maternal and Child Health Research, 2022, 33(7): 104–108.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5293.2022.07.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5293.2022.07.019).
- 14 王从贵, 彭海琳, 熊伟. 血清多配体蛋白聚糖 1、血管紧张素转换酶 2 与川崎病患儿冠状动脉损害和临床疗效的关系[J]. 广东医学, 2024, 45(6): 666–671. [Wang CG, Peng HL, Xiong W. The relationship between serum multiligand proteoglycan 1 and angiotensin-converting enzyme 2 and coronary artery damage and clinical efficacy in children with Kawasaki disease[J]. Guangdong Medicine, 2024, 45(6): 666–671.] DOI: [10.13820/j.cnki.gdylx.20234007](https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdylx.20234007).
- 15 谭雪松, 张太海, 罗红平, 等. 丙种球蛋白对小儿川崎病的治疗效果及影响因素分析[J]. 河北医药, 2021, 43(15): 2334–2336, 2340. [Tan XS, Zhang TH, Luo HP, et al. Analysis of the efficacy and influencing factors of gamma globulin in pediatric Kawasaki disease [J]. Hebei Medicine, 2021, 43(15): 2334–2336, 2340.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-7386.2021.15.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2021.15.022).
- 16 Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. Circ J, 2020, 84(8): 1348–1407. DOI: [10.1253/circj.CJ-19-1094](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1094).
- 17 徐丹, 潘冬宁, 李亚琴. 川崎病患儿血清五聚蛋白-3 水平对静脉注射免疫球蛋白抵抗的影响和预测价值[J]. 临

- 床儿科杂志, 2023, 41(7): 502–506. [Xu D, Pan DN, Li YQ. Effect and predictive value of serum pentameric protein-3 levels on intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2023, 41(7): 502–506.] DOI: [10.12372/jcp.2023.22e1119](https://doi.org/10.12372/jcp.2023.22e1119).
- 18 成晓燕, 任永勤. 不同剂量人免疫球蛋白联合阿司匹林治疗小儿川崎病的效果及对血管内皮功能、氧化应激指标的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(16): 112–116. [Cheng XY, Ren YQ. Effect of different doses of human immunoglobulin combined with aspirin in treating pediatric Kawasaki disease and its effects on vascular endothelial function and oxidative stress indicators[J]. Clinical Medicine Research and Practice, 2024, 9(16): 112–116.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202416026](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202416026).
- 19 郑丽君, 张淑平, 吴梦. 丙种球蛋白输注对川崎病患儿外周血 CD4⁺CD25⁺ 调节 T 细胞与淋巴细胞亚群分布的影响 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(11): 991–995. [Zheng LJ, Zhang SP, Wu M. Effect of gamma globulin infusion on the distribution of CD4⁺CD25⁺regulatory T cells and lymphocytes in peripheral blood of children with Kawasaki disease [J]. Journal of Immunology, 2017, 33(11): 991–995.] DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20170173](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20170173).
- 20 Ma YJ, He M, Han JA, et al. A clinical study of HBsAg - activated dendritic cells and cytokine - induced killer cells during the treatment for chronic hepatitis B[J]. Scand J Immunol, 2013, 78(4): 387–393. DOI: [10.1111/sji.12097](https://doi.org/10.1111/sji.12097).
- 21 Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2018, 60(9): 781–790. DOI: [10.1111/ped.13614](https://doi.org/10.1111/ped.13614).
- 22 Yang X, Li J, Liu J, et al. Relationship of Treg/Th17 balance with HBeAg change in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving telbivudine antiviral treatment: a longitudinal observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(23): e7064. DOI: [10.1097/MD.0000000000007064](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007064).

收稿日期: 2024 年 04 月 11 日 修回日期: 2024 年 07 月 08 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮