

- 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2):320-322.
- [10] 王明航, 谢洋, 史阳琳, 等. 益肺灸治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床疗效影响因素分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(10): 870-875.
- [11] 刘惠梅, 吴蔚, 王彬, 等. 五音呼吸操康复训练对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能及生活质量的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(3):222-225.
- [12] 杜丽成, 何梅, 温兴隆. 核心肌群训练结合股四头肌肌力训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者平衡功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(2):208-210.
- [13] 梁蔚繁. 盐酸氨溴索联合噻托溴铵治疗急性老年慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国医药, 2020, 15(6):864-868.
- [14] 郭芳, 成利霞, 董闻平. 沙美特罗/丙酸氟替卡松联合噻托溴铵治疗老年慢性阻塞性肺疾病的效果[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(7):115-118.
- [15] 滑成, 米爽, 郝素英, 等. 健脾补肾益肺方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者疗效及对生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(24):2659-2663, 2723.
- [16] 李墨灵, 张晗, 夏庆梅. 桑白皮的化学、药理与药代动力学研究进展[J]. 西部中医药, 2017, 30(2):137-139.
- [17] 闫伟华, 常静侠. 黄芪多糖对哮喘大鼠气道炎症及肺组织血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8):953-955.
- [18] 张晶, 栾晓嵘, 郝俊萍, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴肺部感染者相关细胞因子的表达及其与肺功能的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13):1954-1958.
- [19] 马金平, 黄靓, 张斌. 骨桥蛋白与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 1(17):2631-2633.
- (收稿日期:2022-04-28, 修回日期:2022-06-06)

引用本文:刘蕾,宋晓翔,鱼敏逸,等.早期使用静脉注射用丙种球蛋白治疗川崎病发生耐药的危险因素分析[J].安徽医药,2023,27(5):1022-1026.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.040.

◇ 药物与临床 ◇



早期使用静脉注射用丙种球蛋白治疗川崎病发生耐药的危险因素分析

刘蕾,宋晓翔,鱼敏逸,封其华

作者单位:苏州大学附属儿童医院风湿免疫科,江苏 苏州 215000

通信作者:封其华,男,主任医师,博士生导师,研究方向为小儿风湿免疫,Email:13862071684@163.com

基金项目:苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2019019)

摘要: **目的** 寻找本地区川崎病(Kawasaki disease, KD)病人早期使用静脉注射用丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)发生耐药的危险因素。**方法** 对2017年1月至2021年6月在苏州大学附属儿童医院住院治疗并且在发热病程小于5 d时使用IVIG的川崎病病人进行回顾性分析。对IVIG敏感组、IVIG抵抗组病人流行病学资料、临床特征、实验室指标等进行危险因素分析。**结果** 共有122例符合条件的川崎病病人纳入研究,23例为IVIG抵抗,占18.85%。IVIG抵抗组与IVIG敏感组病人之间性别、年龄均差异无统计学意义。IVIG抵抗组病人急性期及随访半年后冠状动脉损害(coronary artery lesions, CALs)发生率与IVIG敏感组相比差异无统计学意义。IVIG抵抗组病人治疗前中性粒细胞百分比(N)、C反应蛋白(CRP)、血清总胆红素(TB) [(24.44 ± 23.07) μmol/L 比 (9.89 ± 8.17) μmol/L] 水平显著高于IVIG敏感组 ($P < 0.05$),血小板计数(PLT) [(271.17 ± 62.08) × 10⁹/L 比 (358.94 ± 88.70) × 10⁹/L]、血钠(Na⁺)水平显著低于IVIG敏感组 ($P < 0.05$);多因素logistic回归分析显示:PLT及TB与川崎病病人发生IVIG抵抗显著相关 ($P < 0.05$)。 **结论** PLT及TB可作为预测川崎病病人于发热病程小于5 d时使用IVIG发生抵抗的重要指标。

关键词: 川崎病; 抗药性; 早期治疗; 静脉注射用丙种球蛋白抵抗; 危险因素; 冠状动脉损害

Risk factors analysis of early intravenous gamma globulin treatment for drug resistance in Kawasaki disease

LIU Lei, SONG Xiaoxiang, YU Minyi, FENG Qihua

Author Affiliation: Department of Rheumatology and Immunology, Soochow University Affiliated Children's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance in patients with Kawasaki disease (KD) in this region. **Methods** A retrospective analysis was performed for KD patients who were hospitalized in Children's Hospi-

tal of Soochow University from January 2017 to June 2021 and received IVIG when the fever course was less than 5 days. The epidemiological data, clinical characteristics and laboratory indexes of patients in IVIG-responsive group and IVIG-resistance group were analyzed. **Results** A total of 122 eligible patients with KD were enrolled in the study, IVIG resistance was noted in 23 patients (18.85%). There was no statistical significance in gender and age between the IVIG-responsive and IVIG-resistant group. The incidence of coronary artery lesions (CALs) was not statistical difference between the IVIG-resistant group and the IVIG-responsive group during the acute phase and after six months of follow-up. The percentage of neutrophils (N), C-reactive protein (CRP), serum bilirubin (TB) [(24.44 ± 23.07) μmol/L vs. (9.89 ± 8.17) μmol/L] in IVIG-resistant patients before treatment were significantly higher than those in the IVIG-responsive group ($P < 0.05$), and platelet count (PLT) [(271.17 ± 62.08) × 10⁹/L vs. (358.94 ± 88.70) × 10⁹/L] and serum sodium (Na⁺) before treatment were significantly lower than those in the IVIG-responsive group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TB and PLT were significantly related to IVIG resistance in patients with KD ($P < 0.05$). **Conclusion** PLT and TB can be used as important indicators to predict the resistance of IVIG in patients with KD when the fever course was less than 5 days..

Key words: Kawasaki disease; Drug resistance; Early treatment; Immunoglobulin resistance; Risk factors; Coronary artery lesions

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的急性发热性疾病,于1967年由日本儿科医生Tomisaku Kawasaki博士首次提出,主要发生于5岁以下儿童,是一种系统性血管炎,常伴有严重的心血管并发症如冠状动脉瘤(coronary artery aneurysms, CAA),未经治疗川崎病病人中,高达25%可并发冠状动脉损害^[1]。大量随机对照试验和荟萃分析已经明确证实,使用静脉注射用丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)联合阿司匹林可以减少CAA的发生^[2]。但仍有10%以上的川崎病病人对此疗法产生耐药,且近年来呈上升趋势,并且IVIG耐药的病人发生CAA的风险高于对IVIG敏感的病人^[3]。大量研究发现川崎病病人人口统计学及相关实验室参数可作为IVIG抵抗型川崎病的预测指标^[4-6],预测指标包括病人发病年龄、就诊时发热病程、外周血中性粒细胞百分比(N)、血小板计数(PLT)、血清钠(Na⁺)、C反应蛋白(CRP)、血清总胆红素(TB)、谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)等,但人们对于这些预测指标目前尚未达成统一意见,其中以就诊时发热病程是否可以作为危险因素争议最大,故本研究回顾性分析122例发热热程小于5 d时使用IVIG的川崎病病人的临床资料,分析川崎病的临床特征及相关辅助检查结果,以期寻找发热热程小于5 d时使用IVIG的川崎病病人发生IVIG抵抗的危险因素,评估早期治疗的预后情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾2017年1月至2021年6月于苏州大学附属儿童医院诊断并住院治疗的川崎病病人,随访资料完整且符合纳入标准者共122例病人纳入本研究。依据是否对IVIG敏感分为IVIG敏感组和IVIG抵抗组。入组标准:①符合2017年美国心脏病协会(American heart association, AHA)修订的川崎病诊断指南^[2],均在起病前5 d使用IVIG

(成都蓉生药业有限责任公司,批号S19993043),单剂2 g/kg, 10~12 h持续静脉输入及阿司匹林(30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹),且未使用糖皮质激素或生物制剂类药物;②具有完整的临床资料,病人近亲属知情同意。排除标准:合并感染性疾病、恶性肿瘤、巨噬细胞活化综合征(MAS)及其他风湿疾病等。IVIG抵抗定义为IVIG(2 g/kg)治疗后36 h发热不退或给药后7 d再次发热^[2]。冠状动脉损害(coronary artery lesions, CALs)诊断标准:冠状动脉主干长径≥3 mm,或5岁及5岁以上儿童冠状动脉局部内径较邻近处明显扩大(≥1.5倍);或冠状动脉内径Z值≥2.0^[2]。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 数据收集 (1)采集入组病人性别、年龄、临床症状(口唇黏膜改变、双侧球结膜充血、肢端改变、皮疹、非化脓性颈淋巴结肿大、卡介苗接种处红肿、肛周潮红脱屑)及脏器损害情况。(2)采集血液常规生化指标:IVIG治疗前:外周血血红蛋白浓度(HB)、PLT、N、CRP、红细胞沉降率(ESR)、ALT、AST、TB、血清总胆固醇(TC)、血清三酰甘油(TG)、血清白蛋白(ALB)、血清钠离子浓度(Na⁺)、血清钾离子浓度(K⁺)等;IVIG治疗后48~72 h复查CRP水平。(3)所有病人于发病时、发病后1个月、发病后3个月、发病后6个月进行超声心动图反复测量左右冠状动脉内径。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验(方差齐者采用 t 检验,方差不齐者用校正 t 检验);非正态分布的计量资料用中位数(第25、第75百分位数)表示,即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料用例(%)表示,两组间率的比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;纳入单因素分析中差异有统计学意义的变量进行logistic回归多因素分析,结果表示为具有

95%置信区间(CI)的比值(OR)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学及临床表现比较 发热时间小于5 d时接受IVIG治疗的病人中,23例病人使用IVIG后发生IVIG抵抗,占18.85%,99例病人为IVIG敏感,占81.85%。IVIG抵抗病人年龄(28.96 ± 24.64)月,其中男性13例,占56.52%,女性10例,占43.48%,与IVIG敏感组病人相比,年龄及性别均差异无统计学意义。川崎病的典型临床表现有口唇黏膜改变、双侧球结膜充血、肢端改变、皮疹、非化脓性颈部淋巴结肿大,部分病人可表现为卡介苗接种处红肿、肛周潮红脱屑,两组病人之间上述临床表现均差异无统计学意义,IVIG抵抗组病人中出现4项及以上临床表现者有17例,占73.91%,IVIG敏感组有80例,占80.81%,差异无统计学意义。

川崎病可累及全身各个系统,比较冠状动脉损害情况,发现两组病人起病时、起病后1个月、起病后3个月、起病后6个月冠状动脉损害情况均差异无统计学意义。其他系统中,IVIG抵抗组中有3例病人累及中枢神经系统,IVIG敏感组无累及,差异有统计学意义($P<0.05$),两组之间消化系统、呼吸系统、泌尿系统损害的发生率比较,差异无统计学意义。见表1,2。

2.2 实验室指标 比较两组病人使用IVIG前的实验室指标,IVIG抵抗组病人PLT、 Na^+ 水平显著低于IVIG敏感组病人($P<0.05$),N、CRP、TB水平显著高于IVIG敏感组病人($P<0.05$)。HB、ESR、ALT、AST、TC、TG、ALB、 K^+ 等指标差异无统计学意义,见表3。比较两组病人使用IVIG前后CRP水平发现,两组病人使用IVIG后CRP均呈下降趋势,IVIG抵抗组病人IVIG后CRP水平显著高于IVIG敏感组病人,差异有统计学意义。将PLT、 Na^+ 、N、CRP、TB进行两组之间logistic回归分析显示PLT、TB与川崎病病人发生IVIG抵抗显著相关($P<0.05$),见表4。

3 讨论

川崎病病人发热时间小于5 d时使用IVIG是否更易发生耐药这个问题一直存在争论。一项使用日本国家数据库的病例对照研究回顾性比较在疾病第5天之前与第5天至第9天之间接受IVIG治疗的川崎病病人,表明早期治疗更可能会导致IVIG耐药,而心血管事件的发生差异无统计学意义^[7]。国内杜忠东等^[8]回顾性总结了2000—2004年北京45家医院川崎病病儿的临床资料,按IVIG使用时间分成早期组(病程1~4 d)、常规组(第5~9天)及晚期组(≥ 10 d)3组,发现早期组IVIG抵抗发生率达

表1 静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)抵抗组及IVIG敏感组病人一般情况及临床表现比较

项目	IVIG抵抗组($n=23$)	IVIG敏感组($n=99$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
不完全型川崎病/例(%)	2(8.7)	7(7.1)	0.07	0.677
发病年龄/(月, $\bar{x}\pm s$)	28.96 ± 24.64	21.65 ± 16.46	(-1.35)	0.187
1岁及以下人数/例(%)	7(30.43)	32(32.32)	0.03	0.537
男/例(%)	13(56.52)	75(75.76)	3.44	0.075
口唇黏膜改变/例(%)	20(86.96)	88(88.89)	0.07	0.727
双侧球结膜充血/例(%)	21(91.30)	90(90.91)	0.00	1.000
肢端改变/例(%)	19(82.61)	89(89.90)	0.98	0.276
皮疹/例(%)	13(56.52)	58(58.59)	0.03	1.000
非化脓性颈部淋巴结肿大/例(%)	22(96.65)	87(87.88)	1.19	0.458
卡介苗接种处红肿/例(%)	3(13.04)	19(19.20)	0.48	0.763
肛周潮红脱屑/例(%)	3(13.04)	22(22.22)	0.97	0.403
消化系统损害/例(%)	13(56.52)	39(39.39)	2.24	0.163
呼吸系统损害/例(%)	13(56.52)	35(35.35)	3.50	0.096
泌尿系统损害/例(%)	11(47.83)	31(31.31)	2.25	0.149
肌肉骨骼系统损害/例(%)	0(0)	0(0)	0.00	1.000
中枢神经系统损害/例(%)	3(13.04)	0(0)	13.24	0.006

表2 静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)抵抗组及IVIG敏感组病人冠状动脉损害情况比较/例(%)

组别	例数	起病时	起病后1个月	起病后3个月	起病后6个月
IVIG抵抗组	21	8(38.10)	6(28.57)	5(23.81)	3(14.29)
IVIG敏感组	83	25(30.12)	17(20.48)	13(15.66)	7(8.43)
χ^2 值		0.49	0.59	0.78	0.66
P 值		0.600	0.556	0.354	0.418

28.7%,而常规组及完全组分别为11.9%、7.2%。部分学者认为早期使用IVIG发生抵抗的可能原因是川崎病急性期炎症反应持续发生,早期使用IVIG将不能阻止炎症持续释放,故早期使用IVIG易导致耐药^[5]。然而有研究同样进行病例对照研究发现初始IVIG使用时间小于5 d可能与IVIG抵抗无关^[6,9-10],2017年AHA指南也更新为建议在患病后10 d内一旦确诊川崎病即可使用IVIG治疗^[2]。

本研究中发现发热时间小于5 d时使用IVIG的川崎病病人中发生IVIG抵抗的病人占18.85%,高于中国地区关于IVIG抵抗发病率的流行病学研究^[11]。将发热时间小于5 d使用IVIG病人按照是否对IVIG敏感分为两组,发现两组病人之间临床表现

表3 静脉注射用两种球蛋白(IVIG)抵抗组及IVIG敏感组病人实验室指标比较

项目	IVIG抵抗组 (n=23)	IVIG敏感组 (n=99)	t(Z) 值	P值
HB/ [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	109.0 (103.0120.0)	112.0 (105.5120.0)	-0.79	0.429
PLT/ ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	271.17 ± 62.08	358.94 ± 88.70	4.41	<0.001
N/(%, $\bar{x} \pm s$)	76.47 ± 14.45	65.05 ± 15.59	-3.21	0.002
CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	100.77 ± 55.84	71.54 ± 47.20	-2.58	0.011
ESR/(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	36.91 ± 18.09	34.38 ± 20.13	-0.54	0.591
ALT/[IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	85.3(19.7, 181.5)	31.0(16.4, 105.9)	-1.66	0.097
AST/[IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	47.9(27.4, 128.0)	36.5(28.0, 68.4)	-1.04	0.299
TB/[$\mu\text{mol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	10.3(7.2, 46.1)	6.9(4.9, 11.2)	-3.27	0.001
TC/($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	3.14 ± 0.81	3.55 ± 0.96	1.89	0.061
TG/($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	1.28 ± 0.59	1.24 ± 0.45	-0.41	0.681
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.63 ± 4.56	40.28 ± 2.76	1.66	0.108
Na ⁺ /(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	132.71 ± 4.38	135.10 ± 2.56	2.40	0.025
K ⁺ /(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.90 ± 0.50	3.97 ± 0.43	0.63	0.531

注:HB为外周血血红蛋白浓度,PLT为外周血小板计数,N为外周血中性粒细胞百分比,CRP为C反应蛋白,ESR为红细胞沉降率,ALT为谷丙转氨酶,AST为谷草转氨酶,TB为血清总胆红素,TC为血清总胆固醇,TG为三酰甘油,ALB为白蛋白,Na⁺为血清钠离子浓度,K⁺为血清钾离子浓度。

表4 静脉注射用两种球蛋白(IVIG)敏感组、IVIG抵抗组病人logistic多因素回归分析

项目	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR(95%CI)
PLT	-0.02	0.01	9.69	0.002	0.98 (0.97, 0.99)
N	-0.01	0.02	0.33	0.565	0.99 (0.94, 1.03)
CRP	0.01	0.01	2.17	0.141	1.01 (1.00, 1.02)
TB	0.06	0.02	5.46	0.019	1.06 (1.01, 1.11)
Na ⁺	-0.09	0.11	0.79	0.375	0.91 (0.74, 1.12)

注:PLT为外周血小板计数,N为外周血中性粒细胞百分比,CRP为C反应蛋白,TB为血清总胆红素,Na⁺为血清钠离子浓度。

及系统并发症等情况差异无统计学意义,急性期及随访半年后发生CALs情况同样也差异无统计学意义,而大量研究发现发生IVIG抵抗的病人发生CALs的发生率更高,本研究出现这种差异的可能原因是样本量相对较少,后期需进一步研究分析。实验室指标中PLT、Na⁺、N、CRP、TB差异有统计学意义,IVIG抵抗组病人PLT、Na⁺水平低于IVIG敏感组病人,N%、TB水平高于IVIG敏感组病人。将上述指标进行两组之间logistic多因素回归分析显示PLT、TB与IVIG抵抗显著相关,提示PLT、TB为川崎病病人早期使用IVIG发生抵抗的独立危险因素。

Ishiguro等^[12]发现川崎病病人早期体内IL-6及TPO水平明显升高,可促进PLT持续升高,而PLT可反馈调节IL-6及TPO的水平。另外川崎病病人体内IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平升高,体内炎症反应增强,这些刺激可损伤血管内皮细胞,暴露基底膜胶原,使血小板黏附并被激活,从而产生一系列反应^[13-14],因此PLT与川崎病病人体内炎症反应密切相关。本研究中发生IVIG抵抗的病人使用IVIG之前PLT水平低于IVIG敏感病人,与相关报道结果一致^[4-5]。一项Meta分析比较了69例川崎病合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)病人临床资料发现87%的病人存在PLT减少^[15],MAS由于T细胞和巨噬细胞过度活化和增殖,导致炎症细胞因子,如INF- γ 、IL-1、IL-6、IL-18和TNF- α 过度释放^[16],有学者在IVIG抵抗的川崎病病人中也发现了CD8⁺T细胞过度激活与活化的现象^[17],这两者之间可能存在着共同的免疫学机制,部分IVIG抵抗型川崎病病人可能为无症状的MAS,而PLT减少可能为T细胞介导的异常免疫所致^[18]。肝细胞受损时会造成TB升高,大量细胞因子在炎症损伤部位聚集,可能会造成肝脏网状内皮系统及胆道系统炎症从而导致TB升高,Sano等^[6]将TB ≥ 9 mg/L作为预测IVIG抵抗型川崎病评分的其中一项指标,本研究同样发现TB在IVIG抵抗组与IVIG敏感组差异有统计学意义。TB是一种内源性抗氧化剂,在冠心病、糖尿病、肿瘤等多种疾病中发挥重要的作用,近年来在风湿免疫性疾病中也越来越受到重视^[19],近年有研究发现川崎病病人体内血管内皮氧化损伤可能是造成CALs的一个重要原因,其机制可能包括脂质代谢异常及一氧化氮的毒性作用^[20],而TB作为一种生理性抗氧化剂在IVIG抵抗型川崎病病人中出现升高提示IVIG抵抗型川崎病病人体内可能存在氧化和抗氧化系统的失衡。

比较IVIG使用前后CRP水平发现,IVIG抵抗病人使用IVIG前后CRP虽有下降,但其水平仍显著高于正常值,根据Wang等^[21]发现IVIG抵抗型川崎病病人使用IVIG后IL-6和IL-10等细胞因子仍处于升高水平,说明IVIG抵抗病人使用IVIG后体内仍有较强烈的炎症反应。Onouchi等^[22]研究发现具有ITPKC和(或)CASP3等位基因的川崎病病人更易对IVIG产生耐药,ITPKC和CASP3可能是1,4,5-三磷酸肌醇受体1(ITPR1)及Ca²⁺/NFAT介导的信号级联反应的负调节剂,对T细胞活化起负性调节作用,可造成严重免疫失调及炎症反应。因此IVIG抵抗型川崎病可能比IVIG敏感型川崎病存在更强烈的炎症反应,使得单次剂量IVIG不足以消除异常炎症介

质,对于 IVIG 抵抗病人使用第二次 IVIG 有效也可以从侧面说明这一点。

在实际临床工作中,如果病人临床症状典型或通过超声心动图发现已发生冠状动脉并发症,人们可能会选择提前使用 IVIG,本研究认为川崎病病人早期使用 IVIG 时,PLT 及 TB 可作为 IVIG 抵抗的高危因素,予以密切监测,做到早期诊断,及时治疗。目前川崎病诊断需满足发热 5 d 以上这一条件,导致部分川崎病病人病程早期得不到及时诊断和治疗,虽然 AHA2017 年指南更新诊断标准为有经验的医师可在发热 3 d 时对症状典型者作出诊断,但仍不能满足所有病人需求,因此本研究认为对于症状典型病人,发热时间是否为诊断川崎病的必要条件仍需进一步探讨。

参考文献

- [1] KAWASAKI T, KOSAKI F, OKAWA S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan[J]. *Pediatrics*, 1974, 54(3): 271-276.
- [2] 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/OL]. *Circulation*, 2017, 135(17): e927-e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [3] DIMA C, JEAN G, RONAN B, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1): 48.
- [4] KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(22): 2606-2612.
- [5] EGAMI K, MUTA H, ISHII M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2006, 149(2): 237-240.
- [6] SANO T, KUROTOBI S, MATSUZAKI K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2): 131-137.
- [7] MUTA H, ISHII M, EGAMI K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(4): 496-499.
- [8] 杜忠东, 赵地, 杜军保, 等. 静脉注射丙种球蛋白应用时间对川崎病疗效的影响[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(26): 1841-1843.
- [9] TREMOULET AH, BEST BM, SONG S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(1): 117-121.
- [10] FU PP, DU ZD, PAN YS. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease [J/OL]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(8): e319-e323. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828e887f.
- [11] TANG Y, YAN W, SUN L, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in an east China population[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(11): 2771-2776.
- [12] ISHIGURO A, ISHIKITA T, SHIMBO T, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in Kawasaki disease [J]. *Thromb Haemost*, 1998, 79(6): 1096-1100.
- [13] DEL PRINCIPE D, PIETRAFORTE D, GAMBARDELLA L, et al. Pathogenetic determinants in Kawasaki disease: the haematological point of view[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4): 632-639.
- [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] GARCÍA-PAVÓN S, YAMAZAKI-NAKASHIMADA MA, BÁEZ M, et al. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(6): 445-451.
- [16] YASIN S, SCHULERT GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(5): 514-520.
- [17] WU Q, WENG R, XU Y, et al. Activin a suppresses peripheral CD8+ T lymphocyte activity in acute-phase Kawasaki disease [J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1): 17.
- [18] ZHENG X, WU W, ZHANG Y, et al. Changes in and significance of platelet function and parameters in Kawasaki disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17641.
- [19] CHEN Z, SU Z, PANG W, et al. Antioxidant status of serum bilirubin and uric acid in patients with polymyositis and dermatomyositis [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7): 617-623.
- [20] 况虹宇. 氧化应激与川崎病冠状动脉病变[J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(2): 84-87.
- [21] WANG YJ, WANG W, GONG FQ, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 805-814.
- [22] ONOUCHI Y, SUZUKI Y, SUZUKI H, et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(1): 52-59.

(收稿日期: 2021-12-01, 修回日期: 2021-12-25)