

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



刘卓勋, 温晓莹, 郑燕霞, 许允佳, 杨京华

广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院儿科(广州 510000)

【摘要】 目的 系统评价川崎病(KD)接受首次静脉使用免疫球蛋白(IVIG)标准剂量后病情反应情况与治疗前实验室指标相关性的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 搜集 KD 接受首次静脉使用 IVIG 标准剂量后病情反应情况与治疗前实验室指标相关性的病例-对照研究, 检索时限均为建库至 2017 年 12 月 31 日。由 2 位评价者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 30 个研究。Meta 分析结果显示, IVIG 无反应型 KD 患者的 Hb 水平[SMD=-0.21, 95%CI (-0.32, -0.09), $P<0.001$]、ALB 水平[SMD=-0.68, 95%CI (-0.90, -0.47), $P<0.001$]、血钠浓度[SMD=-0.64, 95%CI (-1.01, -0.27), $P<0.001$]均低于有反应组; 而 ALT 水平[SMD=0.74, 95%CI (0.36, 1.13), $P<0.001$]、AST 水平[SMD=0.61, 95%CI (0.24, 0.99), $P=0.001$]和 CRP 水平[SMD=0.63, 95%CI (0.38, 0.87), $P<0.001$]均高于有反应组。结论 现有证据表明, 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。受纳入研究质量和数量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量研究进一步验证。

【关键词】 IVIG; 川崎病; 无反应型; 病例-对照研究; 系统评价; Meta 分析

Correlation of response of Kawasaki disease after initial standard dose of intravenous immunoglobulin therapy and routine laboratory indexes: a meta-analysis

LIU Zhuoxun, WEN Xiaoying, ZHENG Yanxia, XU Youjia, YANG Jinghua

Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, 510000, P.R.China

Corresponding author: YANG Jinghua, Email: doumiaomama@126.com

【Abstract】 Objective To systematically review the response of Kawasaki disease (KD) after an initial standard dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy and routine laboratory indexes. **Methods** We searched PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data databases to collect case-control studies about the correlation of response of KD after an initial standard dose of IVIG therapy and routine laboratory indexes till 31st December 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. A meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Thirty studies were included. The results of meta-analysis demonstrated that the levels of hemoglobin (Hb) (SMD=-0.21, 95%CI -0.32 to -0.09, $P<0.001$), serum albumin (ALB) (SMD=-0.68, 95%CI -0.90 to -0.47, $P<0.001$) and serum sodium (SMD=-0.64, 95%CI -1.01 to -0.27, $P<0.001$) in IVIG non-responsiveness group were significantly lower than those in IVIG responsiveness group. The levels of alanine aminotransferase (ALT) (SMD=0.74, 95%CI 0.36 to 1.13, $P<0.001$), aspartate aminotransferase (AST) (SMD=0.61, 95%CI 0.24 to 0.99, $P=0.001$) and C-reactive protein (CRP) (SMD=0.63, 95%CI 0.38 to 0.87, $P<0.001$) in IVIG non-responsiveness group were higher than those in the IVIG responsiveness group. **Conclusion** The current evidence shows that low levels of Hb, ALB and serum sodium and high levels of CRP, ALT, and AST are risk factors of IVIG non-

DOI: 10.7507/1672-2531.201703037

基金项目: 2015年度国家中医临床研究基地业务建设基金(编号: JDZX2015198)

通信作者: 杨京华, Email: doumiaomama@126.com

responsiveness in KD. Due to limited quality and quantity of included studies, more high-quality studies are needed to verify the conclusion.

【Key words】 IVIG; Kawasaki disease; Non-response; Case-control study; Systematic review; Meta-analysis

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种病因未明的、以全身性血管炎为主要病变的婴幼儿急性出疹性疾病。虽然 KD 是自限性疾病, 但预后及其严重程度取决于心血管是否受损, 尤其是冠状动脉是否病变^[1]。静脉使用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 被证实能降低川崎病患者冠状动脉损伤发生率^[2], 在 KD 发病开始后的 10 天内进行 IVIG 治疗 (推荐单剂 2 g/kg), 可有效缓解 KD 患儿急性症状及减少发生冠状动脉损伤的几率。然而, 仍有约 10%~20% 的 KD 患儿对首次 IVIG 治疗无效^[3], 称为 IVIG 无反应型 KD。

KD 的病理基础是全身广泛的中、小血管炎, 同时伴有系统性炎症, 因此常规实验室检查中的白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR) 等反映炎症程度的指标可能与治疗反应相关。同时, 血管炎症还引起不同程度的肝功能损伤与骨髓抑制, 从而反映在肝功能相关的指标如谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、血清白蛋白 (ALB) 及血常规指标血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT) 等上。此外, KD 急性期常见发热、食欲减退等临床表现, 容易引起电解质紊乱, 因而电解质情况也需得到关注。已有研究者提出将上述指标综合起来通过系统评分以预测 IVIG 无反应型 KD 的发生, 但由于其有地域性和特定人种的要求, 普适性不强。Baek 等^[4]对实验室指标与川崎病接受首次静脉使用免疫球蛋白标准剂量后病情无反应的相关性进行了 Meta 分析, 但其纳入的 KD 患儿接受的首次 IVIG 剂量不一致 (除推荐剂量 2g/kg 外, 尚有其他剂量的治疗), 且未对纳入文献进行质量评价, 文种限于英文, 导致纳入文献质量不高且结论对临床的指导价值有限。因此, 本研究纳入所有文献, 系统评价川崎病 (KD) 接受首次静脉使用免疫球蛋白 (IVIG) 标准剂量后病情反应情况与治疗前实验室指标相关性的相关性, 以期为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 病例组为 IVIG 无反应型 KD。IVIG 无反应型 KD 定义为: KD 患儿首次行 IVIG

治疗后仍持续发热超过 24 小时, 或 1 周内再次出现发热, 且排除感染等其他因素所致者。对照组为 IVIG 治疗有反应。

1.1.3 暴露因素 实验室指标包括: WBC、Hb、PLT、ESR、CRP、ALT、AST、ALB、血钠浓度。

1.1.4 排除标准 ① 非中、英文文献; ② 重复发表的文献; ③ 首次 IVIG 剂量不符合单次剂量 2 g/kg 的要求, 或使用 IVIG 的时机在川崎病病程>10 天或≤4 天; ④ 研究数据不全且无法获得相关数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、VIP、CBM、CNKI 和 WanFang Data 等数据库, 搜集 KD 接受首次静脉使用 IVIG 标准剂量后病情反应情况与治疗前实验室指标相关性的病例-对照研究, 检索时限均为建库至 2017 年 12 月 31 日。英文检索词包括: kawasaki disease、kawasaki syndrome、mucocutaneous lymph node syndrome、refractory、resistant、nonresponse、intravenous immunoglobulin; 中文检索词包括: IVIG、丙种球蛋白、川崎病、难治性、无反应、抵抗等。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三方协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: ① 纳入研究的基本信息,

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 Kawasaki disease[MeSH Terms]
#2 intravenous immunoglobulin[Title/Abstract]
#3 fail*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR
resistant[Title/Abstract] OR resistance[Title/Abstract]
OR nonresponse[Title/Abstract] OR nonresponsive
[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
#5 "1966/1/1"[Date-Publication]: "2017/12/31"
[Date-Publication]
#6 #4 AND #5
```

包括第一作者、发表时间等；② 研究对象的基线特征，包括各组的样本数、患者的年龄、性别等；③ 偏倚风险评价的关键要素；④ 所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位评价员采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)^[5]对纳入研究的偏倚风险进行评价。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析，计量资料采用标准均数差 (SMD) 为效应指标，计数资料采用 OR 为效应量指标，各效应量均给出其点估计值和 95% 可信区间 (CI)。纳入研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验 (检验水准设为 $\alpha=0.1$)，并结合 I^2 定量判断异质性的影响大小。若各研究结果间无显著统计学异质性，采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。对有明显的临床异质性的研究进行亚组分析或敏感性分析，或只行描述性分析。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。采用 Stata 12.0 软件的 Begg's 及 Egger's 检验进行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 391 篇，经过逐层筛选后，最终纳入 30 个研究^[6-35]，包括 5 983 例川崎病患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果见表 1。

2.3 Meta 分析结果

Meta 分析汇总结果见表 2。

2.3.1 Hb 共纳入 17 个研究^[6-11, 13, 17, 19, 25-31, 35]。固定效应模型 Meta 分析结果提示：IVIG 无反应型 KD 患者的 Hb 水平低于反应型 KD 患者 [SMD=-0.21, 95%CI (-0.32, -0.09), $P<0.001$]。

2.3.2 CRP 共纳入 25 个研究^[6-15, 17-31]。随机效应模型 Meta 分析结果显示，IVIG 无反应型 KD 患者的 CRP 水平高于反应型 KD 患者 [SMD=0.63, 95%CI (0.38, 0.87), $P<0.001$]。

2.3.3 ALB 共纳入 22 个研究^[6-15, 17, 19, 20, 22-27, 29, 30, 35]。随机效应模型 Meta 分析结果显示，IVIG 无反应型 KD 患者 ALB 水平低于反应型 KD 患者 [SMD=

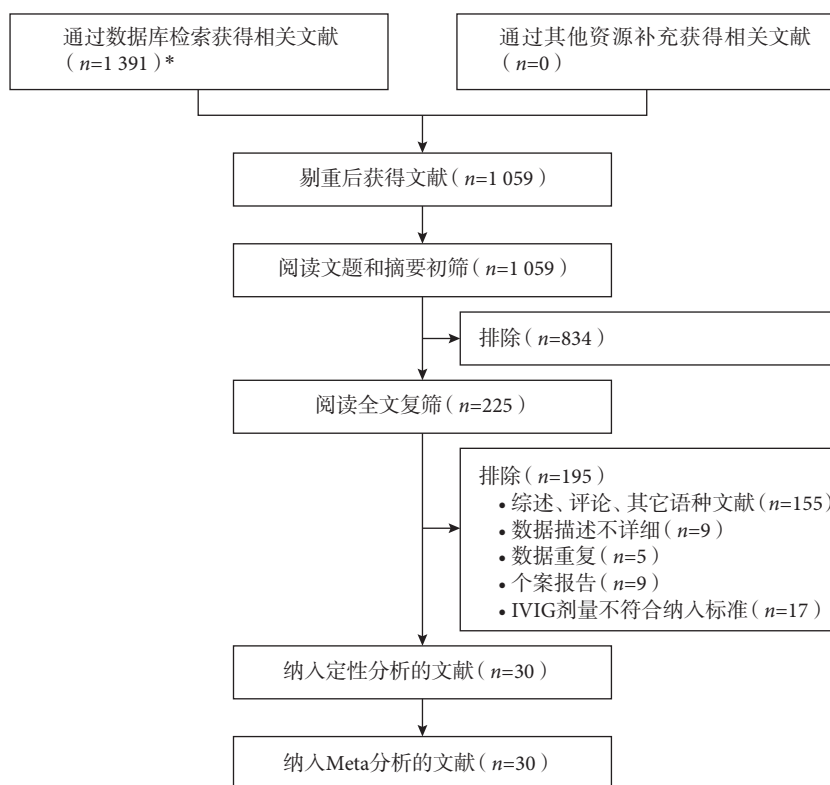


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=212)、EMbase (n=291)、The Cochrane Library (n=5)、CBM (n=209)、CNKI (n=201)、WanFang Data (n=349)、VIP (n=124)

表 1 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究	国家	例数(例)		男性(例)		平均年龄(月)		结局指标	NOS 评分(分)
		无反应组	有反应组	无反应组	有反应组	无反应组	有反应组		
Park 2013 ^[6]	韩国	30	279	19	142	27.50	26.00	①~⑨	8
Cho 2014 ^{[7]a}	韩国	8	67	6	33	35.25±11.06	35.58±30.15	①~⑨	7
Cho 2014 ^{[7]b}	韩国	9	68	3	42	36.44±21.65	32.49±24.97	①~⑨	7
Do 2010 ^[8]	韩国	13	64	8	43	32.60±25.30	30.50±22.50	①~⑨	7
Cha 2008 ^[9]	韩国	18	33	12	22	38.64±25.80	33.58±28.9	①~⑧	8
Song 2009 ^[10]	韩国	7	41	4	27	82.40±23.50	75.40±20.20	①~⑨	8
Lee 2014 ^[11]	韩国	11	80	6	41	45.60±360	37.20±21.60	①~⑤⑦~⑨	8
Kim 2011 ^[12]	韩国	22	107	15	57	35.90±28.60	29.00±20.80	②~⑤⑧⑨	9
Yi 2014 ^[13]	韩国	17	47	-	-	-	-	①~⑧	8
Kim 2016 ^[14]	韩国	118	585	62	339	33.31±21.97	31.62±22.71	②~⑤⑦~⑨	8
Lee 2016 ^[15]	韩国	34	253	19	140	36.24±21.76	29.07±21.57	②③⑦	8
Downie 2016 ^[16]	加拿大	59	182	34	106	4.1±2.7*	4.1±3.1*	④~⑥⑨	9
Loomba 2015 ^[17]	美国	58	124	40	65	42.00±33.60	42.00±38.40	①~⑨	8
Tremoulet 2008 ^[18]	美国	60	301	38	184	-	-	②④~⑦	6
Egami 2006 ^[19]	日本	41	279	26	157	25.00	19.00	①~⑤⑦~⑨	8
Tajima 2015 ^[20]	日本	31	60	22	40	20.00	27.50	②~⑤⑧⑨	8
Yamamoto 2015 ^[21]	日本	28	57	12	35	32.00	29.00	②④⑦~⑨	8
Hirabayashi 2013 ^[22]	日本	5	13	5	8	16.00	18.00	②~④⑨	7
Sato 2013 ^[23]	日本	21	84	11	51	41.50±33.50	23.00±16.90	②~⑤⑦~⑨	8
Yoshimura 2013 ^[24]	日本	17	63	8	46	15.60±12.00	27.60±19.20	②~④	9
Wakiguchi 2015 ^[25]	日本	31	51	23	31	37.20	20.40	①~⑤⑦~⑨	8
刘凡 2012 ^[26]	中国	24	354	共 268 例		两组平均年龄 26.40		①~④⑥⑨	7
汪芸 2014 ^[27]	中国	11	72	8	42	20.20±10.70	22.00±17.30	①~④⑥	9
Weng 2010 ^[28]	中国	20	136	10	78	32.30±25.00	24.40±20.10	①②④⑤⑨	7
Kuo 2010 ^[29]	中国	20	111	15	78	19.56±10.44	19.20±16.56	①~⑤⑦⑧	8
Kuo 2007 ^[30]	中国	26	159	共 128 例		-	-	①~⑤⑦⑧	7
Ouyang 2013 ^[31]	中国	5	58	2	37	12.28±6.72	21.66±19.12	①②④⑤⑧	7
Song 2016 ^[32]	中国	63	1 100	41	663	2.50±1.93*	2.41±1.90*	④~⑥⑨	8
陈妙月 2017 ^[33]	中国	26	132	-	-	-	-	④~⑥	7
Sittiwangkul 2006 ^[34]	泰国	9	61	4	31	16.40±8.80	19.40±14.70	④~⑥	8
Durongpitsikul 2003 ^[35]	泰国	14	106	9	59	22.20±17.50	26.9±19.80	①③④~⑥	7

① Hb; ② CRP; ③ ALB; ④ WBC; ⑤ PLT; ⑥ ESR ⑦ ALT ⑧ AST ⑨ 血钠。-: 未描述。* 表示岁。

-0.68, 95%CI (-0.90, -0.47), $P<0.001$]

2.3.4 ALT 共纳入 18 个研究^[6-15, 17-19, 21, 23, 25, 29, 30]。随机效应模型 Meta 分析结果显示, IVIG 无反应型 KD 患者 ALT 水平高于反应型 KD 患者[SMD=0.74, 95%CI (0.36, 1.13), $P<0.001$]。

2.3.5 AST 共纳入 18 个研究^[6-14, 17, 19-21, 23, 25, 29-31]。随机效应模型 Meta 分析结果显示, IVIG 无反应型 KD 患者 AST 水平高于反应型 KD 患者[SMD=0.61, 95%CI (0.24, 0.99), $P=0.001$]。

2.3.6 血钠 共纳入 18 个研究^[6-8, 10-12, 14, 16, 17, 19-25, 27, 32]。随机效应模型 Meta 分析结果显示, IVIG 无反应型 KD 患者血钠水平低于反应型 KD 患者[SMD=-0.64, 95%CI (-1.01, -0.27), $P<0.001$]。

2.3.7 其它指标 其他指标见表 2, 两组血小板计

数、红细胞沉降速率、白细胞计数的差异均无统计学意义。

2.4 发表偏倚评价结果

Begg's 秩相关结果显示, P 值均 >0.05 。但 Egger's 检验显示, WBC 和 ESR 两个指标的相关文献可能存在发表偏倚($P<0.05$), 故需谨慎解释其结论, 其余指标未发现明显的发表偏倚(表 3)。

3 讨论

单次大剂量 (2 g/kg) IVIG 联合阿司匹林已成为 KD 的标准治疗方案, 有研究显示低于 2 g/kg 剂量的 IVIG 以及分次给予 2 g/kg 的 IVIG 等方法均可能使 IVIG 无反应型 KD 的发生率增加^[36, 37], 因此本研究将 KD 患儿接受的首次单剂量 IVIG ≥ 2 g/kg

表 2 KD 接受首次静脉使用 IVIG 治疗后反应情况与治疗前实验室指标相关性的 Meta 分析结果

实验室指标	纳入研究数量	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果		
		I^2	P 值		SMD	95%CI	P 值
血红蛋白 (Hb, g/dL)	17 ^[6-11, 13, 17, 19, 25-31, 35]	42.0%	0.03	固定	-0.21	(-0.32, -0.09)	<0.001
C-反应蛋白 (CRP, mg/dL)	25 ^[6-15, 17-31]	86.0%	<0.001	随机	0.63	(0.38, 0.87)	<0.001
血清白蛋白 (ALB, g/dL)	22 ^[6-15, 17, 19, 20, 22-27, 29, 30, 35]	79.0%	<0.001	随机	-0.68	(-0.90, -0.47)	<0.001
谷丙转氨酶 (ALT, IU/L)	18 ^[6-15, 17-19, 21, 23, 25, 29, 30]	93.0%	<0.001	随机	0.74	(0.36, 1.13)	<0.001
谷草转氨酶 (AST, IU/L)	18 ^[6-14, 17, 19-21, 23, 25, 29-31]	92.0%	<0.001	随机	0.61	(0.24, 0.99)	0.001
血钠 (Na ⁺ , mmol/L)	18 ^[6-8, 10-12, 14, 16, 17, 19-25, 27, 32]	93.0%	<0.001	随机	-0.64	(-1.01, -0.27)	<0.001
血小板计数 (PLT, /mm ³)	26 ^[6-14, 16-20, 23, 25, 28-35]	92.0%	<0.001	随机	-0.19	(-0.49, 0.11)	0.22
红细胞沉降速率 (ESR, mm/hr)	16 ^[6-10, 13, 16-18, 26, 27, 32-35]	79.0%	<0.001	随机	0.21	(-0.03, 0.46)	0.09
白细胞计数 (WBC, /mm ³)	29 ^[6-14, 16-35]	83.0%	<0.001	随机	0.08	(-0.11, 0.28)	0.39

表 3 发表偏倚评价结果

结局指标	纳入研究数	Egger's 检验 (P 值)	Begg's 检验 (P 值)
白细胞计数 (WBC, /mm ³)	25	0.002	0.113
血红蛋白 (Hb, g/dL)	17	0.415	0.405
血小板计数 (PLT, /mm ³)	26	0.145	0.910
红细胞沉降速率 (ESR, mm/hr)	16	0.011	0.189
C-反应蛋白 (CRP, mg/dL)	25	0.374	0.602
谷丙转氨酶 (ALT, IU/L)	18	0.557	0.387
谷草转氨酶 (AST, IU/L)	18	0.980	0.130
血清白蛋白 (ALB, g/dL)	22	0.630	0.880
血钠 (mmol/L)	18	0.264	0.163

作为文献纳入标准,并按急性期阿司匹林用量和患者人群来源进行分组,以此控制各文献间的临床异质性。最终,本次 Meta 分析结果提示了 6 个实验室指标有统计学意义,即低 Hb、高 CRP、高 ALT、高 AST、低 ALB 和低血钠浓度可能是 IVIG 无反应型 KD 发生的危险因素。

川崎病急性期会出现 Hb 降低,其贫血程度间接反映了疾病的严重性。首剂 IVIG 治疗后若 Hb 持续下降,可能提示系统性炎症和血管炎仍未控制,说明对治疗无反应。而 CRP、ESR 的动态变化可反映机体系统性炎症和血管炎症的程度。KD 相关的炎症愈剧烈,愈有可能需要不止一次的 IVIG 冲击治疗。又研究提示,ESR>101 mm/H、ESR 和 CRP 增加时间>30 天,或 ESR 和 CRP 反复增加是冠状动脉损伤的危险因素^[38]。首次 IVIG 给药后持续高水平的 CRP 增加和发热,也提示治疗无反应^[39]。KD 的病理基础是全身广泛的中、小血管炎,而肝脏血管较丰富,KD 患儿急性期常见有一定程度的肝功能损伤,表现为肝功能相关的酶升高。美国一项单中心回顾性研究发现^[40],IVIG 无反应型 KD 患者中发生肝功能损害情况更明显。肝功能损害进而 ALB 合成减少,导致 ALB 水平下降。ALB 水平

下降还可能是血管内皮生长因子 (VEGF) 增多,VEGF 作用于血管内皮细胞而增加了血管通透性,导致低血清蛋白血症^[41]。韩国学者 Kim 等^[42]通过多因素分析得出,血清 ALB (≤ 3.6 g/dL) 是 IVIG 无反应型 KD 发生的独立危险因素。初始治疗前患者的 ALT 水平、AST 水平越高、ALB 水平越低,提示疾病对肝功能造成的损伤越严重,间接反映了疾病严重程度,说明治疗难以获得疗效。另一项 Meta 分析探讨了肝功能异常与 IVIG 反应性的相关性^[43],也证实了二者的密切联系,与本文 Meta 分析结果一致。血钠浓度明显降低考虑与 KD 急性期发热、食欲减低有关,且 Nakamura 等^[44]研究表明低钠与冠状动脉病变严重有关,故血钠浓度明显降低的 KD 患者也属于病情严重、预后不佳的类型,与 IVIG 治疗无反应有潜在的相关性。临床上对于这些实验室指标,应进行密切的动态观察,并结合临床表现综合考虑,尝试进行 KD 患者治疗反应的早期预测,并通过反复验证,希望最终形成推广性、操作性俱佳的预测评分系统。

本研究存在一定的局限性:①纳入研究人群大部分来源于中国、日本、韩国等亚洲国家,而不同地域、人种的人群在治疗反应方面存在一定差

异；②纳入的研究关于KD的诊断标准、IVIG无反应型KD的判断标准存在着一定的差异，可能对结果造成影响；③本文纳入的研究均为已发表文献，未对灰色文献进行检索，故本研究存在发表偏倚可能性；④部分研究数据需重新计算提取，数据转换可能导致误差。

综上所述，现在证据表明，低Hb、高CRP、高ALT、高AST、低ALB和低血钠浓度为IVIG无反应型KD发生的危险因素。受纳入研究所限，上述结论可能存在偏倚，需开展一些更多前瞻性研究进一步验证上述指标与IVIG无反应型KD的相关性。

参考文献

- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 2004, 110(17): 2747-2771.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, *et al.* Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD004000.
- Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, *et al.* Management of acute and refractory Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(10): 1203-1215.
- Baek JY, Song MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(2): 80-90.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, Ontario: The Ottawa Hospital, 2012, Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Park HM, Lee DW, Hyun MC, *et al.* Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(2): 75-79.
- Cho KH, Kang SJ. Clinically useful predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and prognosis of coronary artery lesions in patients with incomplete Kawasaki disease. *Korean Circ J*, 2014, 44(5): 328-335.
- Do YS, Kim KW, Chun JK, *et al.* Predicting factors for refractory Kawasaki disease. *Korean Circ J*, 2010, 40(5): 239-242.
- Cha S, Yoon M, Ahn Y, *et al.* Risk factors for failure of initial intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(4): 718-722.
- Song D, Yeo Y, Ha K, *et al.* Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(11): 1315-1321.
- Lee SM, Lee JB, Go YB, *et al.* Prediction of resistance to standard intravenous immunoglobulin therapy in kawasaki disease. *Korean Circ J*, 2014, 44(6): 415-422.
- Kim HK, Oh J, Hong YM, *et al.* Parameters to guide retreatment after initial intravenous immunoglobulin therapy in kawasaki disease. *Korean Circ J*, 2011, 41(7): 379-384.
- Yi DY, Kim JY, Choi EY, *et al.* Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 51.
- Kim BY, Kim D, Kim YH, *et al.* Non-Responders to Intravenous Immunoglobulin and Coronary Artery Dilatation in Kawasaki Disease: Predictive Parameters in Korean Children. *Korean Circ J*, 2016, 46(4): 542-549.
- Lee HY, Song MS. Predictive factors of resistance to intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(12): 477-482.
- Downie ML, Manlhiot C, Latino GA, *et al.* Variability in Response to Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Kawasaki Disease. *J Pediatr*, 2016, 179: 124-130.
- Loomba RS, Raskin A, Gudausky TM, *et al.* Role of the Egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different Ethnicities. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1293-e1299.
- Tremoulet AH, Best BM, Song S, *et al.* Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2008, 153(1): 117-121.
- Egami K, Muta H, Ishii M, *et al.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2006, 149(2): 237-240.
- Tajima M, Shiozawa Y, Kagawa J. Early appearance of principal symptoms of Kawasaki disease is a risk factor for intravenous immunoglobulin resistance. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(6): 1159-1165.
- Yamamoto N, Sato K, Hoshina T, *et al.* Utility of ferritin as a predictor of the patients with Kawasaki disease refractory to intravenous immunoglobulin therapy. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(6): 898-902.
- Hirabayashi Y, Takahashi Y, Xu Y, *et al.* Lack of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells is associated with resistance to intravenous immunoglobulin therapy in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(6): 833-837.
- Sato S, Kawashima H, Kashiwagi Y, *et al.* Inflammatory cytokines as predictors of resistance to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease patients. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(2): 168-172.
- Yoshimura K, Kimata T, Mine K, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of coronary artery lesions and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2013, 162(6): 1205-1209.
- Wakiguchi H, Hasegawa S, Suzuki Y, *et al.* Relationship between t-cell HLA-DR expression and intravenous immunoglobulin treatment response in Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 2015, 77(4): 536-540.
- 刘凡, 丁艳, 尹薇. 对静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病临床分析. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(21): 1670-1671.
- 汪芸, 石琳, 马官福, 等. 丙种球蛋白无反应型川崎病患儿肿瘤坏死因子- α 、可溶性肿瘤坏死因子受体-1检测的意义. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(21): 1635-1639.
- Weng KP, Hsieh KS, Ho TY, *et al.* IL-1B polymorphism in association with initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Taiwanese children with Kawasaki disease. *Circ J*, 2010, 74(3): 544-551.
- Kuo HC, Liang CD, Wang CL, *et al.* Serum albumin level predicts initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki

- disease. *Acta Paediatr*, 2010, 99(10): 1578-1583.
- 30 Kuo HC, Yang KD, Liang CD, *et al*. The relationship of eosinophilia to intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(4): 354-359.
- 31 Ou-Yang MC, Kuo HC, Lin IC, *et al*. Plasma clusterin concentrations may predict resistance to intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Scientific World Journal*, 2013, 7(15): 1-5.
- 32 Song R, Yao W, Li X. Efficacy of four scoring systems in predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with kawasaki disease in a children's hospital in Beijing, north China. *J Pediatr*, 2016, 184: 120-124.
- 33 陈妙月, 吴素玲, 薛功寿. 丙种球蛋白无反应型川崎病的临床特点和治疗. *中华全科医学*, 2017, 15(5): 814-816.
- 34 Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, *et al*. Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease. *Singapore Med J*, 2006, 47(9): 780-784.
- 35 Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, *et al*. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2003, 24(2): 145-148.
- 36 张永兰, 杜忠东, 付培培. 不同剂量静脉丙种球蛋白或加甲泼尼龙治疗无反应川崎病患儿疗效观察. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(3): 220-223.
- 37 蒋勇, 赵梦, 李维禧, 等. 初始剂量静脉用丙种球蛋白治疗无反应川崎病的临床特征和预测指标. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(9): 676-680.
- 38 Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, *et al*. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2003, 24(2): 122-126.
- 39 Nakagama Y, Inuzuka R, Hayashi T, *et al*. Fever pattern and C-reactive protein predict response to rescue therapy in Kawasaki disease. *Pediatr Int*, 2016, 58(3): 180-184.
- 40 Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, *et al*. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(2): 141-144.
- 41 Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, *et al*. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation*, 2002, 105(6): 766-769.
- 42 Kim JJ, Hong YM, Yun SW, *et al*. Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2012, 33(4): 513-520.
- 43 Liu L, Yin W, Wang R, *et al*. The prognostic role of abnormal liver function in IVIG unresponsiveness in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Inflamm Res*, 2016, 65(2): 161-168.
- 44 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, *et al*. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*, 2004, 46(1): 33-38.

收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-08-29

本文编辑: 樊斯斯