

川崎病患者IVIG抵抗影响因素分析

刘芝倩¹, 陈国强^{2*}, 赵莹²

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院儿科学, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月29日

摘要

目的: 探讨儿童川崎病患者静脉注射丙种球蛋白(IVIG)抵抗的影响因素。方法: 回顾性分析2015年1月至2023年10月西北妇女儿童医院收治的652例川崎病患者中49例的临床资料。采用二元Logistic回归对影响IVIG抵抗的多种因素进行分析。采用stata15.0软件对回归模型进行ROC曲线分析, 计算其最佳截断值及曲线下面积(AUC)。结果: 川崎病抵抗与IVIG抵抗与发热天数, 中性粒细胞(Neutrophils, N)比例, 淋巴细胞(lymphocyte, L)比例, 血红蛋白(hemoglobin, HB), 血清钠, 脓尿, 动脉瘤及使用激素等因素有关($P < 0.05$)。结论: 川崎病抵抗与多种因素有关, 包括发热天数, N比例, L比例, HB, 血清钠, 脓尿, 动脉瘤及使用激素等8个因素有关。

关键词

川崎病患者, IVIG抵抗, 影响因素

Analysis of Influencing Factors on IVIG Resistance in Children with Kawasaki Disease

Zhiqian Liu¹, Guoqiang Chen^{2*}, Ying Zhao²

¹Graduate Work Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Pediatrics Department, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 29th, 2024

Abstract

Objective: To Explore the influencing factors of intravenous immunoglobulin resistance in child-

*通讯作者。

文章引用: 刘芝倩, 陈国强, 赵莹. 川崎病患者 IVIG 抵抗影响因素分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1919-1924.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451634

ren with Kawasaki disease. **Methods:** Retrospective analysis of clinical data of 49 out of 652 children with Kawasaki disease admitted to Northwest Women's and Children's Hospital from January 2015 to October 2023. The application uses binary Logistic regression to analyze multiple factors that affect IVIG resistance. Perform ROC curve analysis on the regression model using stata15.0 software, and calculate its optimal cutoff value and area under the curve (AUC). **Result:** Kawasaki disease resistance and IVIG resistance are related to factors such as fever duration, Neutrophil (N) ratio, lymphocyte (L) ratio, hemoglobin (HB), serum sodium, pyuria, arterial aneurysm, and hormone use ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kawasaki disease resistance is related to various factors, including fever days, N ratio, L ratio, HB, serum sodium, pyuria, aneurysm, and use of the hormone.

Keywords

Children with Kawasaki Disease, Intravenous Immunoglobulin Resistance, Influencing Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

川崎病[1] (Kawasaki disease, KD), 又称粘膜皮肤淋巴结综合征, 是一种病因不明的非特异性全身血管病变综合征, 主要发生在婴儿期和幼儿期。从首次报道至今 50 余年, 其病因及 IVIG 抵抗的机制目前尚未明确, 近年来 KD 的发病率不断上升, KD 合并冠状动脉病变(CALs)也成为儿童获得性心脏病最常见的病因。根据 2022 年版川崎病诊断和急性期治疗专家共识[2], 川崎病 IVIG 抵抗诊断标准为川崎病标准治疗结束后 36 h, 体温仍高于 38℃; 或用药两周内(多发生在 2~7 天)再次发热, 并出现至少 1 项川崎病主要临床表现者, 排除其他可能导致发热的原因, 发生率 7.5%~26.8% [2]。目前, 大剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)联合阿司匹林治疗仍是川崎病的一线治疗方法, 及时开始 IVIG 治疗可显著降低 CALs 率, 从 25%降至 4% [3]。因此, 研究川崎病 IVIG 抵抗的影响因素是非常必要的。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

收集自 2015 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 31 日于我院住院的 KD 患者的临床资料。川崎病患者纳入标准: 纳入标准: 完全 KD 的定义是存在 ≥ 5 天的发热和 ≥ 4 个经典的 KD 的诊断标准, 这些经典标准包括 1) 双侧非渗出性结膜注射; 2) 口腔黏膜改变, 如唇部红斑或草莓痛; 3) 四肢变化(水肿、红斑和/或脱屑); 4) 多形皮疹; 5) 颈淋巴结肿大。根据美国心脏协会(American Heart Association)指南, 不完全 KD 病例被定义为伴有 ≥ 5 天发热和 2 或 3 个经典标准, 但超声心动图显示冠状动脉瘤(CAA)的患者。排除标准: KD 恢复期病例; KD 复发; KD 冠状动脉后遗症期; 在外院已进行 KD 治疗; 合并先天性免疫缺陷性疾病病例。本研究经西北妇女儿童医院伦理委员会审查通过。

2.2. 方法

2.2.1. 相关资料收集

一般数值计量资料: 年龄、发热天数(使用丙球前)、白细胞总数(WBC)、N 比例、L 比例、HB、血小板计数(Plt)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、白蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、

谷氨酰胺转移酶、血清钠、降钙素原(PCT)。

计数资料(分类资料): 性别, 喂养方式, 是否存在关节症状、心脏合并症、神经精神症状、胃肠道症状、呼吸道症状、皮疹、口唇改变、卡痕红肿、淋巴结肿大、指端硬肿、结膜充血、指端脱屑、左冠扩张、右冠扩张、双侧冠脉扩张、动脉瘤、脓尿、支原体(MP)、痰培养阳性、是否使用激素及川崎病种类(完全性与不完全性)。

2.2.2. 统计学处理方法

采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料(或称连续变量)满足正态分布及方差齐性时以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 否则应用中位数及其四分位间距[M(P25, P75)]表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归对影响 IVIG 抵抗的多种因素进行分析。采用 stata15.0 软件对回归模型进行 ROC 曲线分析, 计算其最佳截断值及曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

单因素分析下显示, 川崎病患儿 IVIG 抵抗的影响因素与发热天数, N 比例, L 比例, HB, 血清钠, 脓尿, 动脉瘤及使用激素等 8 个因素有关($P < 0.05$), (表 1)。

Table 1. Univariate analysis of influencing factors of IVIG resistance in children with Kawasaki disease

表 1. 川崎病患儿 IVIG 抵抗影响因素的单因素分析

因素	IVIG 抵抗		统计量(Z/ χ^2)	P 值
	有	无		
年龄	1.0 (0.88, 2.5)	1.0 (0.80, 2.0)	-0.920	0.358
发热天数	6.0 (2.5, 8.5)	7.0 (4.0, 9.0)	-3.121	0.002*
WBC	11.72 (6.20, 17.95)	12.36 (8.8, 15.7)	-0.345	0.730
N 比例	53.9 (39.8, 71.0)	55.4 (40.4, 66.5)	-2.686	0.007*
L 比例	35.8 (19.35, 47.2)	33.4 (23.1, 46.3)	-2.495	0.013*
HB	112 (102, 119)	110 (103, 117)	-2.015	0.044*
血小板	408 (244.5, 493.5)	387 (302, 497)	-1.368	0.171
CRP	36.87 (12.75, 59.99)	44.47 (18.04, 90.04)	-0.921	0.357
ESR	51 (38, 79.5)	59 (40, 81)	-0.481	0.630
白蛋白	34.29 (31.24, 37.93)	34.63 (32.11, 36.96)	-1.500	0.133
总胆红素	5.25 (3.49, 7.85)	5.39 (3.8, 8.25)	-0.670	0.503
ALT	20.12 (11.96, 48.4)	23.08 (13.83, 47.58)	-0.354	0.723
AST	29.14 (24.55, 55.46)	30.69 (23.34, 44.11)	-1.054	0.292
谷氨酰胺转移酶	17.84 (11.83, 66.70)	20.41 (13.5, 51.12)	-0.819	0.413
血清钠	134.5 (131.9, 136.9)	136.3 (134.5, 138.42)	-3.795	0.000*
PCT	0.26 (0.10, 0.5)	0.27 (0.08, 0.81)	-1.066	0.286
性别	女	16 (32.7%)	0.804	0.370
	男	33 (67.3%)		

续表

喂养方式	普食	32 (65.3%)	360 (59.7%)	1.296	0.989
	人工喂养	4 (8.2%)	51 (8.5%)		
	母乳喂养	4 (8.2%)	54 (9.0%)		
	抗过敏饮食	0 (0%)	2 (0.3%)		
	易消化饮食	1 (2.0%)	26 (4.3%)		
	混合喂养	8 (16.3%)	107 (17.7%)		
	无	0 (0%)	2 (0.3%)		
	禁食	0 (0%)	1 (0.2%)		
关节症状	有	1 (2.0%)	2 (0.3%)	-	0.209
	无	48 (98.0%)	601 (99.7%)		
心脏合并症	有	2 (4.1%)	13 (2.2%)	0.136	0.712
	无	47 (95.9%)	590 (97.8%)		
神经系统	有	4 (8.2%)	18 (3.0%)	2.308	0.129
	无	45 (91.8%)	585 (97.0%)		
胃肠道	有	6 (12.2%)	57 (9.5%)	0.148	0.700
	无	43 (87.8%)	546 (90.5%)		
呼吸道	有	29 (59.2%)	362 (60.0%)	0.014	0.907
	无	20 (40.8%)	241 (40.0%)		
皮疹	有	31 (63.3%)	409 (67.8%)	0.430	0.512
	无	18 (36.7%)	194 (32.2%)		
口唇改变	有	27 (55.1%)	360 (59.7%)	0.397	0.528
	无	22 (44.9%)	243 (40.3%)		
卡痕红肿	有	4 (8.2%)	89 (14.8%)	1.612	0.204
	无	45 (91.8%)	514 (85.2%)		
淋巴结肿大	有	37 (75.5%)	447 (74.1%)	0.045	0.832
	无	12 (24.5%)	156 (25.9%)		
指端硬肿	有	17 (34.7%)	255 (42.3%)	1.075	0.300
	无	32 (65.3%)	348 (57.7%)		
结膜充血	有	34 (69.4%)	475 (78.8%)	2.331	0.127
	无	15 (30.6%)	128 (21.2%)		
指端脱屑	有	9 (8.4%)	97 (16.1%)	0.169	0.681
	无	40 (81.6%)	505 (3.9%)		
左冠扩张	有	36 (76.6%)	393 (65.6%)	2.358	0.125
	无	11 (23.4%)	206 (34.4%)		
右冠扩张	有	13 (27.7%)	173 (28.9%)	0.034	0.853
	无	34 (72.3%)	425 (71.1%)		

续表

双侧扩张	有	15 (31.3%)	146 (24.5%)	1.095	0.295
	无	33 (68.8%)	451 (75.5%)		
脓尿	有	13 (26.5%)	64 (10.7%)	10.741	0.001*
	无	36 (73.5%)	532 (89.3%)		
MP	阳性	11 (22.9%)	71 (11.8%)	4.971	0.083
	阴性	35 (72.9%)	504 (84.0%)		
	未查	2 (4.2%)	25 (4.2%)		
痰培养	阳性	1 (2.5%)	2 (0.4%)	3.385	0.184
	阴性	35 (87.5%)	486 (88.5%)		
	未查	4 (10.0%)	61 (11.1%)		
动脉瘤	有	5 (10.9%)	7 (1.2%)	-	0.001*
	无	41 (89.1%)	588 (98.8%)		
使用激素	有	19 (42.2%)	1 (0.2%)	233.375	0.000*
	无	26 (57.8%)	601 (99.8%)		
川崎病类别	完全	25 (51.0%)	314 (52.1%)	0.020	0.887
	不完全	24 (49.0%)	289 (47.9%)		

注：*表示两组间比较差异具有统计学意义，P < 0.05.

4. 讨论

KD 是一种急性全身性血管炎，于 1967 年川崎富作[1]医生首次报道，病因不明，川崎病治疗的一线药物仍是丙种球蛋白联合阿司匹林，IVIG 抵抗的影响因素众多，近年来，国外学者建立了多种评分系统模型以预测 IVIG 无反应型 KD 的发生，IVIG 无反应型 KD 的常见评分项目包括年龄小、首次 IVIG 治疗前发热 ≤ 4 d、血小板(Plt)、N 比例、CRP、ALT、AST、血清 Alb 及血钠浓度等，但较为局限。

Kobayashi [4]等研究显示 IVIG 治疗前热程 ≤ 4 天的 KD 患儿 IVIG 耐药评分明显高于热程 > 4 天患儿；王薪等[5]研究显示在 IVIG 治疗前发热时间 ≤ 4 天的 KD 患儿中，各变量与 IVIG 耐药间关联无统计学差异；Ha 等[6]研究也显示，治疗前热程 ≤ 3 天的 KD 病例，IVIG 耐药的预测指标中无阳性实验室指标；有研究显示[7]血钠对耐药的预测与年龄有关，对大于 1 岁患儿血钠预测性更好，本研究发现血清钠也是 IVIG 抵抗的影响因素。本研究结果显示川崎病 IVIG 抵抗与发热天数有关。大量研究亦反映出 KD 早期阶段诊断的困难性。

Shuran Shao 等[7]认为急性期有高凝血的 KD 患者发生 IVIG 抵抗的风险更高，且抗凝血酶 III (ATIII) 活性降低是预测反复 IVIG 耐药的独立危险因素。在发病初期出现脱屑和低血小板计数以及草莓舌[8]被发现是 IVIG 耐药发展的独立危险因素。

现有研究显示，基于 KD 患儿临床资料建立的 IVIG 耐药评分系统，在不同种族人群之间、同一种族不同地区的人群之间、甚至在同一医院诊治的不同人群中都无法适用。由此推论，基于现有的临床表现和基本实验室指标，难以建立临床适用的 KD 患儿 IVIG 耐药预测模型[6] [9]-[15]。

本研究结果显示，川崎病患儿 IVIG 抵抗与发热天数，N 比例，L 比例，HB，血清钠，脓尿，动脉瘤及使用激素等 8 个因素有关，本研究的不足之处主要是回顾性研究，且川崎病患儿 IVIG 抵抗患儿病例

数有限,所以存在一定的局限性,后续还需扩大样本量,收集更多数据以明确川崎病患儿 IVIG 抵抗的影响因素。

参考文献

- [1] Strauss, M. (1977) Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol*, **30**, 156-160.
- [2] 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风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(1): 6-13. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20211018-00879>
- [3] Newburger, J.W., Takahashi, M., Gerber, M.A., et al. (2004) 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*, **110**, 2747-2771. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>
- [4] Kobayashi, T., Inoue, Y., Takeuchi, K., et al. (2006) Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. *Circulation*, **113**, 2606-2612. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865>
- [5] 王薪, 泮思林, 杜占慧, 等. 川崎病治疗前发热时间与丙种球蛋白耐药的相关性临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(4): 399-404.
- [6] Kuniyoshi, Y., Tsujimoto, Y., Banno, M., et al. (2023) Prediction Models for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, **151**, e2022059175. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-059175>
- [7] Shao, S., Yang, L., Liu, X., et al. (2021) Predictive Value of Coagulation Profiles for Both Initial and Repeated Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol*, **32**, 1349-1359. <https://doi.org/10.1111/pai.13495>
- [8] Liu, L., Yin, W., Wang, R., Sun, D., He, X. and Ding, Y. (2016) The Prognostic Role of Abnormal Liver Function in IVIG Unresponsiveness in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Inflammation Research*, **65**, 161-168. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0900-3>
- [9] 谢丽萍, 龚娟, 富洋, 何岚, 储晨, 严卫丽, 黄国英, 刘芳. 对川崎病患儿静脉注射丙种球蛋白耐药临床预测模型建立的质疑[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(3): 169-175.
- [10] Tang, Y., Yan, W., Sun, L., et al. (2016) Prediction of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease in an East China Population. *Clinical Rheumatology*, **35**, 2771-2776. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3370-2>
- [11] 叶晓春, 张静. 不同评分体系对重庆地区静脉丙种球蛋白无反应川崎病预测能效评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(5): 337-340.
- [12] 肖兰, 张静, 易伦羽, 等. 静脉注射丙种球蛋白无反应川崎病预测分析[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(10): 765-771.
- [13] Egami, K., Muta, H., Ishii, M., et al. (2006) Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients with Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **149**, 237-240. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.03.050>
- [14] Fu, P.P., Du, Z.D. and Pan, Y.S. (2013) Novel Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Chinese Children with Kawasaki Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **32**, e319-e323. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828e887f>
- [15] Davies, S., Sutton, N., Blackstock, S., et al. (2015) Predicting IVIG Resistance in UK Kawasaki Disease. *Archives of Disease in Childhood*, **100**, 366-368. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307397>