

# 细胞免疫与脂代谢相关炎症指标在IVIG无应答川崎病预测中的研究进展

夏海伊, 易岂建\*

重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2026年4月29日; 录用日期: 2026年5月23日; 发布日期: 2026年6月2日

## 摘要

静脉注射免疫球蛋白(IVIG)无应答是川崎病(KD)临床管理中的重点与难点, 与冠状动脉病变的发生风险密切相关。早期识别IVIG无应答高危患儿对优化治疗策略、改善预后具有重要意义。近年来, 基于常规实验室检测的复合型炎症衍生指标因其简便、经济、可动态监测等优势而受到广泛关注。本章从细胞免疫与脂代谢两个关键维度上, 系统综述了相关炎症指标在预测IVIG无应答川崎病中的研究进展, 旨在为临床早期识别IVIG无应答高危患儿及后续研究提供参考。同时, 本文对不同指标的证据强度、临床可及性和可重复性进行分层评价, 强调对证据不足的新兴指标应审慎解读。

## 关键词

川崎病, IVIG无应答, 细胞免疫, 脂代谢, 复合型炎症衍生指标, 预测模型

## Research Advances in Predicting Intravenous Immunoglobulin Non-Response in Kawasaki Disease Using Cellular Immunity and Lipid Metabolism-Associated Inflammatory Markers

Haiyi Xia, Qijian Yi\*

Department of Cardiovascular Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 29, 2026; accepted: May 23, 2026; published: June 2, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 夏海伊, 易岂建. 细胞免疫与脂代谢相关炎症指标在 IVIG 无应答川崎病预测中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 69-79. DOI: 10.12677/acm.2026.1662196

## Abstract

Intravenous Immunoglobulin (IVIG) resistance presents a significant clinical challenge in the management of Kawasaki Disease (KD), strongly correlating with an increased risk of coronary artery lesions. The early identification of patients at high risk for IVIG resistance is crucial for refining treatment protocols and enhancing long-term outcomes. In recent years, composite inflammatory biomarkers derived from routine laboratory tests have garnered considerable interest owing to their simplicity, cost-effectiveness, and suitability for dynamic monitoring. This chapter provides a systematic review of the research advancements in these inflammatory indicators as predictors of IVIG resistance in KD, focusing on two critical aspects: cellular immunity and lipid metabolism. The objective is to offer a valuable resource for the early clinical identification of high-risk patients and to guide future studies in this field. The review also stratifies the strength of evidence, clinical feasibility, and reproducibility of different markers, emphasizing that emerging indicators with limited direct evidence should be interpreted cautiously.

## Keywords

Kawasaki Disease, IVIG Non-Response, Cellular Immunity, Lipid Metabolism, Composite Inflammatory-Derived Markers, Predictive Model

Copyright © 2026 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(Kawasaki Disease, KD)是一种以全身性血管炎为特征的急性发热性疾病, 主要影响 5 岁以下儿童, 是发达国家儿童获得性心脏病的主要原因[1][2]。未经治疗的 KD 患儿中, 高达 25%可能发展为冠状动脉扩张或动脉瘤(Coronary Artery Aneurysms, CAAs), 严重者可导致心肌梗死、心力衰竭甚至猝死[1]。静脉注射免疫球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)是 KD 的标准一线治疗方案, 能够显著降低 CAAs 的发生率, 将其从 15%~25%降至 3%~5% [1][3]。然而, 约有 10%~20%的 KD 患儿对初始 IVIG 治疗无应答(IVIG Non-Response, IVIG-NR), 这部分患儿发生 CAAs 的风险显著增高, 且预后不良[3]-[6]。因此, 早期准确识别 IVIG 无应答高危患儿, 以便及时调整治疗策略, 实施强化或二线治疗, 对于改善患儿预后、降低心血管并发症至关重要[3]。

目前, 临床上已有一些预测 IVIG 无应答的评分系统, 如日本的 Kobayashi 评分、Egami 评分和 Sano 评分等。然而, 这些评分系统在不同人群和地域的外部验证中表现出局限性, 例如 Choi 和 Han [7]对韩国 10,352 例 KD 患儿进行全国性验证发现, 这些评分的敏感度较低(0.33~0.47), 特异度较高(0.73~0.87), AUC 值在 0.64~0.66 之间, 提示其跨人群预测性有限, 需要开发针对特定人群的预测工具。此外, Lam 等人[8]对韩国和圣地亚哥的 KD 患者数据进行分析, 发现仅使用临床和实验室数据构建的机器学习模型预测 IVIG 抵抗的 AUC 值分别为 0.711 和 0.696, 即使加入 Z 评分或临床体征也未能显著提高 AUC, 这些研究结果凸显了现有预测工具在准确性和普适性方面的局限性, 迫切需要探索更有效、更具生物学合理性的预测指标。

近年来, 随着对 KD 病理生理机制认识的深入, 炎症反应和免疫失调被认为是其核心特征[9]-[11]。同时, 越来越多的证据表明脂代谢紊乱在炎症性疾病中扮演着重要角色, 并与免疫反应存在复杂的交互作用[12]-[14]。本文旨在系统综述细胞免疫与脂代谢相关炎症指标在 IVIG 无应答川崎病预测中的研究进

展, 并探讨两类指标的交互通路及联合预测模型的构建策略, 以期为临床早期识别高危患儿及未来研究提供新的思路和方向。在证据评价上, 本文优先关注已有临床队列支持、检测方法成熟且具备可重复性的指标; 对于 LHR 等主要源于机制推断或间接证据的指标, 仅作为未来研究假设加以讨论, 避免将其与已具备较多临床验证的指标等同。

## 2. 细胞免疫相关指标在 IVIG 无应答预测中的研究

川崎病是一种全身性血管炎, 其核心病理机制涉及复杂的免疫细胞活化、炎症介质释放以及免疫调节失衡[15][16]。因此, 反映细胞免疫状态的指标成为预测 IVIG 无反应的首选。这些指标主要包括从血常规中衍生的复合炎症指标以及细胞亚群和细胞因子。

### 2.1. 传统血常规衍生指标

血常规检查是临床上最基础且广泛应用的检测手段之一, 其结果能够反映机体整体的炎症和免疫状态。近年来, 研究者们通过对血常规中不同细胞计数进行组合, 衍生出了一系列复合炎症指标, 如中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)等, 这些指标被广泛应用于多种炎症性疾病的诊断和预后评估中[17][18]。

#### 2.1.1. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)

中性粒细胞是急性炎症反应的主要效应细胞, 而淋巴细胞则在调节免疫反应中发挥关键作用[19], NLR 升高通常提示机体存在较强的炎症反应和相应的免疫抑制。多项研究证实 NLR 升高与 IVIG 无应答风险增加显著相关。Cheng 和 Chen [20]对 458 例 KD 患儿的回顾性研究发现, IVIG 无应答组患儿的 NLR 显著高于应答组, 并确定了 NLR 的最佳预测截断值为 4.245。Li 等人[21]在 6 月龄以下婴儿 KD 患儿中发现,  $NLR \geq 3.78$  是 IVIG 无应答的危险因素, 且 NLR 联合发热  $\geq 6.5$  天预测 IVIG 无应答的 AUC 为 0.888。Lim 等人[22]对韩国婴儿 KD 队列的研究发现, NLR 对 KD 患儿 IVIG 无应答具有中等预测能力 (AUC: 0.738)。这些研究都支持 NLR 可作为 IVIG 无应答潜在预测因子, 它的优势是容易获取且成本比较低廉。然而, NLR 的预测效能也存在一定的局限性, Liu 等人[23]的 Meta 分析显示, NLR 和 PLR 联合预测 IVIG 无应答的敏感性和特异性分别为 0.57 和 0.73, AUC 为 0.71, 提示其单独预测能力可能不足以满足临床高精度要求。因此, NLR 更适合作为治疗前炎症负荷的简便筛查指标, 而不宜单独作为强化治疗或二线治疗的决策依据; 其应用价值应结合发热持续时间、白蛋白、CRP 及患儿年龄等变量综合判断。

#### 2.1.2. 血小板/淋巴细胞比值(PLR)

血小板不仅参与凝血过程, 还在炎症反应中发挥重要作用, 通过释放多种炎症介质和趋化因子影响免疫细胞功能[24]。PLR 升高可能反映了炎症状态下血小板的活化和淋巴细胞的相对减少。Yi 等人[25]的回顾性研究发现, PLR 是 IVIG 无应答的独立危险因素, 但其预测效能(AUC: 0.568)相对较低。Cheng 和 Chen [20]的研究也证实 IVIG 无应答组 PLR 显著升高, 最佳截断值为 147.736。然而, Masuda 等人[26]的研究则指出, 在适当调整年龄、免疫球蛋白应答性和血小板检查时间后, 较低的血小板计数反而与免疫球蛋白抵抗相关, 这提示 PLR 的解释可能更为复杂, 需要考虑更多混杂因素。造成 PLR 结果不一致的一个重要原因可能是血小板在 KD 病程中具有阶段性变化: 急性早期血小板可尚未明显升高, 亚急性期则常出现反应性血小板增多。因此, PLR 的临床解释应明确采血时点和病程阶段, 当前更适合作为辅助指标而非独立预测工具。

#### 2.1.3. 单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)

单核细胞是重要的抗原提呈细胞和炎症介质来源, 其在炎症反应中发挥关键作用。Lim 等人[22]的研

究显示, MLR 在预测婴儿 KD 患儿 IVIG 无应答方面表现出比 NLR 和 PIV (血小板 - 淋巴细胞 - 单核细胞比值 Platelet-to-Lymphocyte-to-Monocyte Ratio)更好的判别能力(AUC: 0.776), 并确定  $MLR > 0.21$  为独立预测因子。这表明 MLR 可能在婴儿中具有更高的预测价值。需要注意的是, MLR 目前较有代表性的证据主要来自婴幼儿或特定地区队列, 其阈值和预测效能是否适用于年长儿童及不同地域人群仍需进一步验证。

## 2.2. 系统性免疫炎症指数及其他复合指标

### 2.2.1. 系统性免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)

SII 通常通过中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数计算得出( $SII = \text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ ), 旨在综合反映炎症负荷和免疫失调[24][27]。SII 在多种炎症性疾病和自身免疫性疾病中被证实与疾病活动度及预后相关[24][28]-[34]。在 KD 领域, SII 也展现出预测 IVIG 无应答的潜力。Yi 等人[25]的研究发现, SII 是 IVIG 无应答的独立危险因素( $p = 0.001$ ), 其预测 AUC 为 0.626, 最佳截断值为 2209.66。Cheng 和 Chen [20]也报告 IVIG 无应答组的 SII 显著升高, 并指出 SII 是比 NLR 和 PLR 更好的预测因子, 最佳截断值为 1465.238。SII 作为一种综合性指标, 可能比单一比值更能捕捉 KD 复杂的免疫炎症状态。此外, Huang 等人[35]的研究也表明, SII 与 KD 并发冠状动脉病变风险显著相关, 其预测 CALs 的 AUC 为 0.789, 进一步强调了 SII 在 KD 预后评估中的价值。但从现有 AUC 范围看, SII 的增益主要体现在较单一比值更全面地反映炎症负荷, 而并未达到可单独用于临床决策的精度; 未来应在统一结局定义和采血时间窗下进行多中心验证。

### 2.2.2. 系统性炎症反应指数(Systemic Inflammation Response Index, SIRI)和血小板 - 淋巴细胞 - 单核细胞比值(Platelet-to-Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, PIV)

SIRI 及 PIV 整合了多种血常规参数, 相较于单一比值可能提供更全面的炎症和免疫状态评估。多个研究显示, 两者对 KD 患儿 IVIG 无应答展示了良好的预测作用。Yi 等人[25]的研究同时评估了 SII、SIRI 和 PIV 的预测价值, 结果显示 SIRI 和 PIV 也均为 IVIG 无应答的独立危险因素, 但其预测效能略低于 SII (SIRI AUC: 0.571, PIV AUC: 0.568)。Lim 等人[22]在婴儿 KD 队列中发现, PIV (AUC: 0.734)是 IVIG 无应答的独立预测因子。因此, SIRI 和 PIV 可作为 SII 的补充观察指标, 但现阶段不应过度强调其优于传统指标的结论。

### 2.2.3. 中性粒细胞百分比/白蛋白比值(Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio, NPAR)

NPAR 是一个结合了炎症标志物(中性粒细胞百分比)和营养状态/炎症负荷标志物(白蛋白)的新型复合指标。白蛋白水平下降常与全身性炎症反应和营养不良相关。Deng 等人[36]的研究发现, NPAR 是 IVIG 无应答的独立危险因素, 且高 NPAR 与多种炎症指标升高和白蛋白水平降低相关。该研究进一步指出, NPAR 在预测 IVIG 无应答方面优于北京模型, 并与重庆模型及 NPAR + 血红蛋白组合的预测效能相当。Du 等人[37]的一项大型回顾性队列研究也证实, NPAR 与 IVIG 无应答显著相关, 其预测 AUC 为 0.794, 优于其他生物标志物, 并观察到剂量 - 反应关系。这些结果强调了 NPAR 在早期识别高危 KD 患儿中的潜力。NPAR 已具备更直接的临床研究支持; 其优势在于整合了中性粒细胞介导的急性炎症和白蛋白下降所反映的全身炎症/血管通透性变化, 具有较明确的病理生理基础。然而, 不同队列中的截断值仍可能受到年龄、营养状态和采血时间影响, 仍需外部验证后方可推广。

## 2.3. 细胞亚群与细胞因子

KD 的病理生理涉及 T 细胞、B 细胞、单核细胞等多种免疫细胞的异常活化和功能障碍[15][38]。除了基于血常规的综合指标, 更精细的免疫细胞亚群分析和炎症细胞因子检测也为 IVIG 无应答的预测提

供了新的方向。该类指标的优势在于机制特异性较强, 但检测成本、实验室标准化和周转时间限制了其短期内作为普遍筛查工具的可行性。

淋巴细胞亚群的变化, 特别是 T 细胞亚群, 在 KD 的发生发展中扮演重要角色。Niu 等人[39]的研究发现, KD 患儿的淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+、CD19+、CD4+/CD8+比值)存在显著差异, 其中 CD4+ 细胞计数是 IVIG 无应答的独立危险因素。Xu 等人[15]通过单细胞 RNA 测序和 TCR 测序(scRNA + TCR-seq)发现, KD 患儿双受体 T 细胞比例较低, 而 IVIG 治疗能显著增加双受体 T 细胞比例和克隆扩增, 提示双受体 T 细胞在 KD 发病机制和 IVIG 治疗中具有关键作用。这些研究表明, 深入分析免疫细胞亚群的变化, 可能为 IVIG 无应答的预测提供更特异性的生物标志物。

炎症细胞因子在 KD 的炎症瀑布反应中居于核心地位。多种细胞因子, 如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等, 在 KD 患儿体内水平显著升高, 并与疾病活动度及 IVIG 无应答相关[16] [40] [41]。Kong 等人[40]的研究发现, IVIG 无应答患儿的 IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-17、IL-2、IL-5、IL-6 和 IL-8 水平更高, 其中 IL-10 和 IL-8 是 IVIG 无应答的独立预测因子。Wang 等人[42]的一项回顾性研究也指出, IVIG 无应答患儿的 IL-10 和 IL-2R 水平更高, 且两者联合预测 IVIG 无应答的准确性更高(AUC: 0.834)。细胞因子作为炎症反应的直接介质, 其水平变化能够更直接地反映机体的炎症强度和免疫失衡程度, 从而为 IVIG 无应答的预测提供更深层次的生物学依据。但细胞因子检测通常比血常规衍生指标更为复杂和昂贵, 且半衰期较短, 容易受到多种因素影响, 这限制了其在临床实践中的广泛应用。未来的研究需要探索如何将这此特异性生物标志物与简便的血常规指标有效结合, 以实现更精准、更经济的预测。因此, 细胞因子更适合用于解释 IVIG 无应答的免疫机制或作为高危患儿的补充检测, 而常规临床预测仍需依赖更易获得、可重复的指标组合。

### 3. 脂代谢相关炎症指标在 IVIG 无应答预测中的研究

除了细胞免疫的紊乱, 川崎病患者也常伴有脂代谢异常, 且脂代谢与炎症反应之间存在复杂的相互作用, 共同影响疾病的发生发展和 IVIG 治疗的应答情况[12] [13]。因此, 脂代谢相关指标, 特别是与炎症相结合的复合指标, 也成为预测 IVIG 无应答的重要研究方向。

#### 3.1. 传统脂代谢指标

传统的血脂谱检测包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。在多种炎症性疾病中, 脂代谢紊乱是常见的伴随现象, 炎症反应可以影响脂蛋白的合成、代谢和转运, 而异常的脂质成分反过来也能加剧炎症反应[14] [43]-[45]。Zhang 等人[46]的一项队列研究发现, IVIG 无应答组患儿的 LDL-C 水平低于应答组, 而冠状动脉病变组的 LDL-C 和载脂蛋白 B (Apo B)水平也较低。然而, 该研究结论认为血脂谱(LDL-C, Apo A, Apo B)不适合作为 IVIG 无应答或 CALs 的独立预测因子。这可能提示传统单一的脂代谢指标在预测 IVIG 无应答方面的直接效能有限, 其作用可能更多地体现在与炎症反应的协同效应中。Wang 等人[47]对胆汁酸代谢产物的研究也发现, IVIG 治疗会影响脂质和氨基酸代谢。这进一步表明, 需要更深入地探索脂代谢与炎症的交叉点, 而非仅仅关注传统脂代谢参数的独立变化。

#### 3.2. 脂代谢与炎症的复合指标

鉴于脂代谢与炎症反应密切关联, 研究者开始将脂代谢参数与炎症指标相结合, 形成新的复合型生物标志物, 以期提高 IVIG 无应答的预测效能。

##### 3.2.1. C 反应蛋白/高密度脂蛋白比值(CRP/HDL-C Ratio)

CRP 是急性炎症反应的经典标志物, 而 HDL-C 具有抗炎作用。C 反应蛋白/高密度脂蛋白比值

(CRP/HDL-C Ratio)升高可能反映了炎症负荷的增加和抗炎能力的相对不足。Li 等人[48]的研究发现, CRP/HDL-C 比值升高与 KD 患儿冠状动脉病变和 IVIG 无应答相关。该比值预测 IVIG 无应答的 AUC 为 0.627, 敏感性为 46.4%, 特异性为 84.6%。这表明 CRP/HDL-C 比值在预测 IVIG 无应答方面具有一定的潜力, 尤其是在特异性方面表现较好。但该比值的敏感性相对有限, 更适合识别炎症负荷较高且抗炎脂蛋白保护不足的亚群。

### 3.2.2. 血细胞计数/高密度脂蛋白比值(MHR, NHR, LHR)

单核细胞/高密度脂蛋白比值(MHR)、中性粒细胞/高密度脂蛋白比值(NHR)是进一步整合细胞免疫和脂代谢的复合指标。二者通过将炎症细胞计数与抗炎脂蛋白 HDL-C 相结合, 能更全面地反映机体炎症 - 免疫 - 代谢的综合状态。Gao 等人[49]研究构建了预测 IVIG 无应答的列线图, 其中 NEU%、HDL-C 和 MHR 被确定为预测 IVIG 无应答的独立因素, 该模型在训练集和验证集中的 C 指数分别为 0.886 和 0.855, 显示出良好的预测性能。这提示 MHR 作为一种复合指标, 可能比单一指标更能捕捉 IVIG 无应答的复杂病理生理过程。

中性粒细胞在 KD 的血管炎症中扮演核心角色, 通过释放弹性蛋白酶、髓过氧化物酶和中性粒细胞外陷阱(NETs)等介质, 直接损伤血管内皮细胞, 加剧炎症反应[10] [50]。NHR 可能反映中性粒细胞介导的急性炎症负荷增加与 HDL-C 抗炎保护不足的综合状态; LHR 则可能体现适应性免疫反应与脂质抗炎调节之间的平衡。理论上, 二者有望成为未来研究的潜在方向。

在目前的研究中, MHR 是该类指标中相对更具直接研究基础的指标。相比之下, NHR 和 LHR 在 KD IVIG 无应答预测中的证据仍较有限, 尤其 LHR 尚缺乏直接临床验证。因此, NHR 和 LHR 更适合作为未来研究方向进行讨论, 而不宜作为现阶段具有明确预测价值的核心指标。

### 3.2.3. C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)

CAR 结合了急性期炎症标志物 CRP 和反映营养及炎症负荷的白蛋白。在 KD 的急性炎症期, CRP 水平通常显著升高, 而白蛋白水平可能因炎症消耗、血管通透性增加或肝脏合成受抑制而下降, 导致 CAR 显著升高。CAR 升高通常提示炎症反应活跃且机体代偿能力下降。在 KD IVIG 无应答预测中, CAR 已被广泛研究并显示出良好的预测效能。Xia 等人[51]的研究发现, CAR 是预测 IVIG 无应答的关键预测因子之一, 其机器学习模型在交叉验证和外部验证中的 AUC 达到 0.711~0.827。Yi 等人[52]的回顾性研究也证实 CAR 与 IVIG 无应答呈正相关, 其预测 AUC 为 0.700。CAR 已有多项回顾性研究和机器学习模型纳入, 其优势在于可由常规 CRP 与白蛋白直接计算, 具有较高临床可及性; 但不同研究 AUC 和截断值存在差异, 临床应用仍需结合当地人群重新校准。

## 4. 细胞免疫与脂代谢整合预测模型的研究进展

由于川崎病 IVIG 无应答的复杂病理生理机制, 单一的细胞免疫或脂代谢指标往往难以提供足够精准的预测, 整合多维度信息的复合型预测模型, 特别是利用先进的机器学习(Machine Learning, ML)方法, 已成为当前研究的热点和趋势[53]。

### 4.1. 基于机器学习的预测模型

机器学习算法在处理高维、复杂数据方面具有显著优势, 能够从大量临床和实验室参数中识别出与 IVIG 无应答相关的非线性关系和复杂交互作用, 从而构建出更具预测效能的模型[54]。近年来, 多种机器学习算法被应用于 KD IVIG 无应答的预测模型构建中。Wang 等人[55]通过一项多中心队列研究, 开发并验证了一个可解释的 IVIG 抵抗 KD 预测模型。该模型采用 Extra Trees (ET)算法, 整合了 8 个变量, 在内部验证中取得了 0.865 的 AUC, 在外部验证中也达到了 0.810~0.785 的 AUC, 展现出高准确性和可解

释性。Cheon 等人[56]利用多中心数据, 使用梯度提升机(GBM)等机器学习模型构建 IVIG 无应答预测模型, AUC 值在 0.664 至 0.791 之间, 并确定了 ANC、血清蛋白、血小板计数和 C 反应蛋白为关键预测因子。Xia 等人[51]的研究发现, 随机森林(Random Forest)算法在预测 IVIG 无应答方面表现最佳, AUC 在 0.711~0.827 之间, 其中 C 反应蛋白/白蛋白比值、预后营养指数和性别是关键预测因子。Li 等人[57]利用 CatBoost 算法构建的 IVIG 无应答预测模型在内部验证中 AUC 达到 0.960, 外部验证中 AUC 为 0.834。Shi 等人[58]使用 LightGBM 构建 IVIG 无应答预测模型, AUC 为 0.832, 并利用 SHAP 分析突出了发热持续时间、NLR、IL-1 $\beta$ 、ALB 和 AST 等关键预测因子的作用。Deng 等人[59]的 XGBoost 模型 AUC 为 0.821, 并利用 SHAP 方法揭示了球蛋白与 IVIG 抵抗之间的非线性关系。

然而, 机器学习模型的开发和验证也面临一些挑战。Zhang 等人[60]的 Meta 分析评估了 22 项机器学习模型研究, 发现训练和内部验证集的汇总 AUC 为 0.80, 外部验证集的汇总 AUC 为 0.74, 提示模型在跨人群应用时性能可能下降。这说明了外部验证的重要性, 以及模型泛化能力不足的问题。此外, Huang 等人[61]的研究观察到 KD IVIG 抵抗预测模型存在时间漂移现象, 其判别和校准性能显著下降, 提示静态部署的模型可能不足以应对不断变化的临床环境, 需要自适应更新策略。为提高模型的临床可转化性, 未来研究不应仅报告 AUC, 还应同时报告校准曲线、决策曲线、灵敏度/特异度在不同阈值下的变化以及外部验证结果; 模型变量应优先选择常规可获得且跨中心检测方法一致的指标。

## 4.2. 多组学与生物标志物融合

多组学方法(如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学)的融合应用能够从不同层次揭示疾病的分子特征, 为 IVIG 无应答的预测提供更深层次的生物学证据[9]。Nakaoka 等人[62]开发了一种利用细胞外囊泡(EV)封装的 miRNA 诊断系统, 用于早期识别 IVIG 抵抗 KD。EV-miRNA 谱能够区分 IVIG 应答者、IVIG 无应答者和对照组, 其中 hsa-miR-145-5p 和 hsa-miR-320a 在并发 CAA 的 KD 患者中富集, 并对 IVIG 抵抗预测达到 100%的敏感性和特异性。这代表了生物标志物发现的最新进展, 但仍需大规模临床验证。Wu 等人[63]的研究探索了 S100A12/TLR2 信号分子与临床指标在预测 IVIG 抵抗 KD 中的作用, 发现 PCT、Na 和 S100A12 是 IVIG 无应答的独立危险因素, 并构建了新的评分模型。Wang 等人[11]通过整合生物信息学分析, 发现 MYD88 和 S100A12 是关键焦亡相关基因, 并探讨了其在 KD 免疫失调中的机制作用, 为生物标志物发现和药物使用提供了新见解。这些研究表明, 结合分子生物学机制的深入探索, 能够发现更具特异性和敏感性的生物标志物, 并将其整合到预测模型中。

多组学方法的优势在于能够提供疾病的全面分子图谱, 发现传统方法难以捕捉的复杂生物学网络。然而, 多组学数据量巨大, 分析复杂, 且成本高昂, 其结果的临床转化仍需克服诸多挑战, 如标准化采样、数据处理和模型验证等。因此, 多组学标志物目前更适合作为机制探索和高危亚型识别工具, 而不宜在缺乏成本效益评估和临床验证前直接纳入常规 IVIG 无应答预测流程。

## 5. 总结与展望

IVIG 无应答是 KD 患儿发生冠状动脉病变的重要风险环节, 早期识别高危人群具有直接临床意义。现有证据显示, 细胞免疫相关指标与脂代谢相关炎症指标能够从不同维度反映 KD 急性期的炎症-免疫-代谢失衡, 但多数单项指标预测效能有限, 更适合纳入多因素模型或与临床特征联合评估。

现有研究结果不一致, 可能受多个因素影响: (1) 不同研究对 IVIG 定义、观察窗口和二线治疗启动标准并不一致, 导致纳入病例的炎症阶段不同。(2) 采血时点、病程天数、年龄分布、种族、地域背景以及完全/不完全 KD 比例存在差异, 这些因素会影响中性粒细胞、血小板、白蛋白和 HDL-C 等指标。(3) 部分指标受非特异因素影响较大, 如白蛋白受营养状态、肝脏合成和血管通透性影响, 血小板在 KD 急

性期和亚急性期呈动态变化, HDL-C 则易受急性炎症状态影响。(4) 许多研究为单中心回顾性设计, 样本量有限, 截断值多在本队列中优化获得, 容易出现选择偏倚和过拟合。

综上所述, NLR、PLR、MLR、SII 等血常规衍生指标具备可及性和动态监测优势, 可作为 IVIG 无应答风险初筛工具, 但单独用于临床决策的证据仍不足; NPAR、CAR 和 MHR 兼顾炎症负荷、营养/白蛋白状态或脂代谢抗炎能力, 生物学解释更完整, 且已有临床队列支持, 值得作为后续验证重点; NHR 和 LHR 现阶段主要属于机制推导型候选指标, 宜在未来进一步探索其预测价值。对于预测模型, 应优先关注是否经过外部验证、是否有校准评估和决策曲线分析, 而不应仅比较单一 AUC 值。

未来应开展多中心、前瞻性队列研究, 采用统一的 IVIG 无应答定义和采血时间窗, 重点验证 NPAR、CAR、MHR 等已有临床证据指标, 并在不同年龄、种族及完全/不完全 KD 人群中进行分层分析; 进一步建立开放、标准化的数据集, 明确变量字典、缺失值处理和结局判定标准, 支持 Kobayashi、Egami、Sano 评分、传统统计模型及机器学习模型的公平比较与外部验证; 在模型构建中同时报告判别度、校准度和临床净获益, 并通过 SHAP 等可解释方法验证变量贡献, 避免仅凭高 AUC 推广模型; 加强细胞免疫、脂代谢和多组学数据的整合, 但对 LHR、EV-miRNA 等证据不足或成本较高的指标, 应先完成机制验证和临床可行性评估, 再进入常规预测模型。

## 参考文献

- [1] Jone, P., Tremoulet, A., Choueiter, N., Dominguez, S.R., Harahsheh, A.S., Mitani, Y., *et al.* (2024) Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **150**, e481-e500. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001295>
- [2] Burns, J.C. (2024) The Etiologies of Kawasaki Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e176938. <https://doi.org/10.1172/jci176938>
- [3] Barman, P., Pilia, R.K., Cv, G., Thangaraj, A., Arora, M. and Singh, S. (2024) Treatment Intensification in Kawasaki Disease—Current Perspectives. *Expert Review of Clinical Immunology*, **20**, 1179-1191. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2024.2378900>
- [4] Han, J.W. (2018) Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin and Coronary Complications in Kawasaki Disease: IVIG Resistance in Kawasaki Disease. *Korean Circulation Journal*, **48**, 86-88. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0376>
- [5] Wallace, C.A., French, J.W., Kahn, S.J. and Sherry, D.D. (2000) Initial Intravenous Gammaglobulin Treatment Failure in Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **105**, e78-e78. <https://doi.org/10.1542/peds.105.6.e78>
- [6] Duignan, S.M., Brennan, K., Connolly, E., Watson, A., Noone, D., Dunne, E., *et al.* (2025) Single Nucleotide Polymorphisms and Their Association with Coronary Artery Aneurysms and IVIG Resistance in Kawasaki Disease in Ireland. *Pediatric Cardiology*, **47**, 2018-2028. <https://doi.org/10.1007/s00246-025-03989-0>
- [7] Choi, H.Y. and Han, M.Y. (2025) Nationwide Validation of Japanese Initial Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Resistance Scores in Korean Children with Kawasaki Disease. *Kawasaki Disease*, **3**, e16. <https://doi.org/10.59492/kd.2025.3.2.e16>
- [8] Lam, J.Y., Song, M., Kim, G., Shimizu, C., Bainto, E., Tremoulet, A.H., *et al.* (2023) Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Patients: Prediction Using Clinical Data. *Pediatric Research*, **95**, 692-697. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02519-z>
- [9] Ahn, J.G. and Kang, I. (2026) Multiomics Approaches in Kawasaki Disease: Insights into Pathogenesis and Emerging Directions for Diagnosis and Treatment. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **69**, 197-210. <https://doi.org/10.3345/cep.2025.02901>
- [10] Han, X. and Qi, H. (2025) Pyroptosis in Kawasaki Disease: From Mechanisms to Targeted Interventions. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1566985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1566985>
- [11] Wang, C., Wu, Q., Chen, J., Wang, J. and Li, D. (2025) Mechanistic Role of Pyroptosis in Kawasaki Disease: An Integrative Bioinformatics Analysis of Immune Dysregulation, Machine Learning-Based Biomarker Discovery, WGCNA, and Drug Repurposing Insights. *PLOS ONE*, **20**, e0323597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323597>
- [12] 朱艳, 梁子辉, 任韞卓, 等. NLRP3 炎症小体介导的炎症反应参与糖尿病导致的肾损伤和脂代谢异常[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 53-58.

- [13] 杨晓茹, 陈宇浩, 郝慧芳. CD36 在炎症反应和脂质代谢中的作用[J]. 生命科学, 2019, 31(11): 1192-1199.
- [14] 曹洁玮, 刘艳, 安占军, 等. 阿托伐他汀钙对冠心病合并糖尿病患者脂代谢、炎症指标及心室重构的影响[J]. 中国医学创新, 2017, 14(5): 14-17.
- [15] Xu, Y., Yuan, Y., Mou, L., Hui, L., Zhang, X., Yao, X., *et al.* (2024) scRNA + TCR-seq Reveals the Pivotal Role of Dual Receptor T Lymphocytes in the Pathogenesis of Kawasaki Disease and during IVIG Treatment. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1457687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457687>
- [16] Atici, A.E., Noval Rivas, M. and Arditì, M. (2024) The Central Role of Interleukin-1 Signalling in the Pathogenesis of Kawasaki Disease Vasculitis: Path to Translation. *Canadian Journal of Cardiology*, **40**, 2305-2320. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.07.023>
- [17] 梅超生, 闵轩. 血常规衍生复合炎症指标在冠心病患者中研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(12): 1145-1150.
- [18] Taha, S.I., Samaan, S.F., Ibrahim, R.A., Moustafa, N.M., El-Sehsah, E.M. and Youssef, M.K. (2022) Can Complete Blood Count Picture Tell Us More about the Activity of Rheumatological Diseases? *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, **15**, Article 11795441221089182. <https://doi.org/10.1177/11795441221089182>
- [19] Islam, M.M., Satici, M.O. and Eroglu, S.E. (2024) Unraveling the Clinical Significance and Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Immune-Inflammation Index, Systemic Inflammation Response Index, and Delta Neutrophil Index. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, **24**, 8-19. [https://doi.org/10.4103/tjem.tjem\\_198\\_23](https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_198_23)
- [20] Cheng, Y. and Chen, B. (2026) Predictors of Intravenous Immunoglobulin Non-Responsiveness in Children with Kawasaki Disease. *Immunity, Inflammation and Disease*, **14**, e70354. <https://doi.org/10.1002/iid3.70354>
- [21] 李灿灿, 朱雪萍, 孙文强, 等. 6 月龄以下婴儿川崎病的临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2026, 44(3): 209-216.
- [22] Lim, Y.T., Kwon, J.E. and Kim, Y.H. (2025) Clinical Utility of CBC-Derived Inflammatory Markers for Predicting IVIG Resistance: Findings from a Korean Infant Kawasaki Disease Cohort. *Pediatric Rheumatology*, **23**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12969-025-01162-8>
- [23] Liu, Z., Huang, X. and Zhao, S. (2024) Diagnostic Accuracy of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio for IVIG-Resistance Kawasaki Disease: An Updated Meta-Analysis. *Journal of Public Health & Environment*, **7**, 1-21. <https://doi.org/10.69610/j.phe.20240605>
- [24] Wu, Y., Huang, Y., Wu, Y., Sun, J., Xie, Q. and Yin, G. (2025) Systemic Immune-Inflammation Index as a Versatile Biomarker in Autoimmune Disorders: Insights from Rheumatoid Arthritis, Lupus, and Spondyloarthritis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1621209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1621209>
- [25] Yi, C., Zhou, Y., Guo, J., Chen, J. and She, X. (2024) Novel Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Patients with Kawasaki Disease: A Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1399150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1399150>
- [26] Masuda, H., Matsubayashi, J. and Ae, R. (2025) Low Platelet Count, Immunoglobulin Resistance, and Coronary Artery Involvement in Kawasaki Disease. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04510-2>
- [27] Ye, Z., Hu, T., Wang, J., Xiao, R., Liao, X., Liu, M., *et al.* (2022) Systemic Immune-Inflammation Index as a Potential Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 933913. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>
- [28] Bolos, O.C., Sorca, B., Rusu, L. and Tapalaga, G. (2024) Comparative Assessment of the qSOFA, SII, dNLR, and OISS Infection Severity Scores in Diabetic versus Non-Diabetic Patients with Odontogenic Infections. *Biomedicines*, **12**, Article 2712. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122712>
- [29] Akdogan, M.R. (2024) A Potential Biomarker of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Immune-Inflammation Index. *Northern Clinics of Istanbul*, **11**, 115-119. <https://doi.org/10.14744/nci.2023.90132>
- [30] Liu, B., Wang, J., Li, Y., Li, K. and Zhang, Q. (2023) The Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Rheumatoid Arthritis: Evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03018-6>
- [31] Tian, B., Yang, Y., Yang, C., Yan, L., Ding, Z., Liu, H., *et al.* (2022) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Cancer Immunotherapy: Systemic Review and Meta-analysis. *Immunotherapy*, **14**, 1481-1496. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0133>
- [32] Yorulmaz, A., Hayran, Y., Akpınar, U., *et al.* (2020) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Current Health Sciences Journal*, **46**, 352-357.
- [33] Dong, M., Shi, Y., Yang, J., Zhou, Q., Lian, Y., Wang, D., *et al.* (2020) Prognostic and Clinicopathological Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **12**, Article 1758835920937425. <https://doi.org/10.1177/1758835920937425>

- [34] Kim, Y., Choi, H., Jung, S.M., Song, J.J., Park, Y. and Lee, S. (2019) Systemic Immune-Inflammation Index Could Estimate the Cross-Sectional High Activity and the Poor Outcomes in Immunosuppressive Drug-Naïve Patients with Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Nephrology*, **24**, 711-717. <https://doi.org/10.1111/nep.13491>
- [35] Huang, T., Peng, Q., Zhang, Y., Zhu, Z. and Fan, X. (2024) The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Clinical and Experimental Medicine*, **24**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01265-0>
- [36] Deng, L., Wang, T., Duan, Y., Liu, B., Jiang, J., Liu, D., et al. (2024) Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio Is a Potential Marker of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 15232. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66135-5>
- [37] Du, Q., Zhang, X., Sun, H., Bi, Z., Li, X., Wei, X., et al. (2025) Value of the Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Retrospective Cohort Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **51**, Article No. 330. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02158-6>
- [38] Zhang, C., Wang, L., Fan, Q. and Pan, Y. (2025) Polymorphism-Driven Immune Disruptions in Kawasaki Disease across Populations: Decoding the Role of T and B-Cells. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1640024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1640024>
- [39] Niu, M., Lin, Z., Zhang, F., Chen, Y., Zhang, L., Pan, J., et al. (2026) A Diagnostic Prediction Model Was Established Based on the Clinical Characteristics of Multicenter Children with Kawasaki Disease in Xinjiang. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1608572. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1608572>
- [40] Kong, W., Gao, L., Hu, J., Xu, Z., Zhang, Q., Wang, Y., et al. (2025) Efficacy Analysis of a 12-Cytokine Panel for the Diagnosis of Kawasaki Disease and Prediction of Intravenous Immunoglobulin Resistance. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 15973-15983. <https://doi.org/10.2147/jir.s566297>
- [41] 王萌, 张瑄, 邢淑华, 等. 血清趋化素水平与川崎病患者急性期冠状动脉损害的相关研究[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(11): 1361-1364.
- [42] Wang, H., Chen, S., Zhang, C. and Huang, J. (2025) IL-10 and IL-2R as Combined Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1646502. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1646502>
- [43] 杨雁华, 汤建民, 宿东升, 等. 冠心病患者 CCTA 斑块特征、血流储备分数及其与脂代谢、炎症反应指标的关系分析[J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(11): 1903-1907.
- [44] 赵星星, 贾永平, 范春雨, 等. 阿托伐他汀联合依折麦布对冠心病患者脂代谢指标及炎症反应的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(4): 590-592.
- [45] 柳春霞, 朱琳, 李雅菁. 冠心病患者颈动脉斑块易损性与脂代谢、炎症反应、蛋白酶活性的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12): 1147-1150.
- [46] Zhang, H., Cai, J., Zhang, R., Shuai, S., Tang, M., Ju, R., et al. (2024) The Role of Serum Lipid in Predicting Coronary Artery Lesions and Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Cohort Study. *Journal of International Medical Research*, **52**, Article 03000605241252115. <https://doi.org/10.1177/03000605241252115>
- [47] Wang, X., Han, L., Jiang, J., Fan, Z., Hua, Y., He, L., et al. (2025) Alterations in Bile Acid Metabolites Associated with Pathogenicity and IVIG Resistance in Kawasaki Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1549900. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1549900>
- [48] Li, L., Xu, X., Guo, Y., Yan, Y., Li, M., Zhao, H., et al. (2025) C-Reactive Protein to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio for Predicting Coronary Artery Lesions, and Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatric Rheumatology*, **23**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12969-025-01160-w>
- [49] Gao, Y., Peng, L., Liu, J., et al. (2025) Establishment and Validation of a Nomogram for Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Lesions Involvement in Kawasaki Disease: A Retrospective Study. *Clinical Rheumatology*, **44**, 799-809.
- [50] Wang, S., Luo, G., Ji, Z. and Pan, S. (2026) TREM-1-Associated Neutrophil Extracellular Trap Formation Is Linked to IVIG Resistance in Kawasaki Disease: A Convergent Transcriptomic and Prospective Validation Study. *Journal of Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s10875-026-02025-x>
- [51] Xia, Y., Huang, Y., Gong, M., Liu, W., Meng, Y., Wu, H., et al. (2025) A Machine Learning-Based Model to Predict Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *iScience*, **28**, Article ID: 112004. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112004>
- [52] Yi, C., Xue, D., Chen, J., Guo, J., Zhou, Y., Hu, Y., et al. (2025) Predictive Value of Novel Nutritional Inflammation Indexes in IVIG-Unresponsive Kawasaki Disease: A Retrospective Study. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1651750. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1651750>

- 
- [53] Zhang, J., Huang, H., Xu, L., Wang, S., Gao, Y., Zhuo, W., *et al.* (2024) Knowledge Framework of Intravenous Immunoglobulin Resistance in the Field of Kawasaki Disease: A Bibliometric Analysis (1997-2023). *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1277. <https://doi.org/10.1002/iid3.1277>
- [54] Li, J., Tian, Y., Zhu, Y., Zhou, T., Li, J., Ding, K., *et al.* (2020) A Multicenter Random Forest Model for Effective Prognosis Prediction in Collaborative Clinical Research Network. *Artificial Intelligence in Medicine*, **103**, Article ID: 101814. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101814>
- [55] Wang, S., Lv, H. and Liu, z. (2025) Abstract 4366024: Development and Validation of an Interpretable Prediction Model for IVIG-Resistant Kawasaki Disease: A Multicenter Cohort Study. *Circulation*, **152**, A4366024. [https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl\\_3.4366024](https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl_3.4366024)
- [56] Cheon, E.J., Kim, G.B. and Park, S. (2025) Predictive Modeling of Consecutive Intravenous Immunoglobulin Treatment Resistance in Kawasaki Disease: A Nationwide Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 903. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85394-4>
- [57] Li, X., Zhou, Z., Fan, J., Zhao, L., Xu, R., Li, D., *et al.* (2025) A Machine Learning Algorithm to Predict Treatment Effectiveness for Kawasaki Disease in China: A Retrospective Model Development and Validation Study. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1629600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1629600>
- [58] Shi, T., Wang, F., An, X., Wang, Z., Xu, Y., Niu, L., *et al.* (2026) Development and Validation of a Novel Interpretable Machine Learning Model Integrating Immune-Inflammatory Indicators for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Translational Pediatrics*, **15**, 74-74. <https://doi.org/10.21037/tp-2025-1-907>
- [59] Deng, L., Zhao, J., Wang, T., Liu, B., Jiang, J., Jia, P., *et al.* (2024) Construction and Validation of Predictive Models for Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease Using an Interpretable Machine Learning Approach. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **67**, 405-414. <https://doi.org/10.3345/cep.2024.00549>
- [60] Zhang, C., Zhao, Y., Liu, Y., Liu, C., Wei, Y., Xu, N., *et al.* (2026) Machine Learning Prediction Models for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. <https://doi.org/10.1186/s12911-026-03494-1>
- [61] Huang, H., He, Y., Lv, H., *et al.* (2026) Temporal Drift in a Kawasaki Disease IVIG Resistance Prediction Model and Adaptive Updating with Half-Life Weighting. *SSRN*.
- [62] Nakaoka, H., Hirono, K., Hara, A., Tsuboi, K., Ibuki, K., ozawa, s., *et al.* (2025) Abstract 4359772: A First-in-Class Ev-Mirna Diagnostic System for Early Identification of IVIG-Resistant Kawasaki Disease. *Circulation*, **152**, A4359772. [https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl\\_3.4359772](https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl_3.4359772)
- [63] Wu, Y., Liu, P., Zhou, Y., Yang, Y., Li, S., Yin, W., *et al.* (2024) Combination of S100A12/TLR2 Signaling Molecules and Clinical Indicators in a New Predictive Model for IVIG-Resistant Kawasaki Disease. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 7261. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57897-z>