

# 不同药物方案治疗难治性川崎病有效性和安全性的网状Meta分析<sup>△</sup>

刘莹<sup>1,2,3\*</sup>, 张献<sup>4</sup>, 赵荣生<sup>1#</sup> (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 4. 首都医科大学附属北京妇产医院药事部, 北京 100026)

中图分类号 R725 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)16-2025-10

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.16.18



**摘要** 目的: 系统评价不同药物方案治疗难治性川崎病的疗效和安全性, 为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国知网、维普网、万方数据等, 收集不同药物治疗方案用于难治性川崎病的随机对照研究(RCT)和队列研究, 检索时限均为建库起至2021年3月。筛选文献, 提取资料后采用改良版Jadad量表对RCT进行质量评价, 采用纽卡斯尔-渥太华量表对队列研究进行质量评价。采用Stata 16.0软件进行网状Meta分析。结果: 共纳入29篇文献, 其中15项为RCT、14项为队列研究; 共计3 112例患儿, 涉及12种药物治疗方案, 分别为2次静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、2次IVIG+激素、2次IVIG+乌司他丁、首次IVIG、首次IVIG+激素、首次IVIG+环孢素、首次IVIG+依那西普、激素、激素+乌司他丁、乌司他丁、英夫利昔单抗、安慰剂。网状Meta分析结果显示, 在冠状动脉损伤(CAL)发生率方面, 使用2次IVIG+激素显著低于激素, 首次IVIG+依那西普显著低于首次IVIG( $P < 0.05$ ); 网状Meta排序结果显示, CAL发生率的累积排序曲线下面积从低到高依次为激素 < 乌司他丁 < 2次IVIG < 首次IVIG < 首次IVIG+激素 < 2次IVIG+激素 < 英夫利昔单抗 < 首次IVIG+环孢素 < 首次IVIG+依那西普。不良反应发生率方面, 与2次IVIG+激素和激素比较, 2次IVIG、首次IVIG+依那西普均显著降低, 英夫利昔单抗显著低于激素( $P < 0.05$ ); 网状Meta排序结果显示, 不良反应发生率的累积排序曲线下面积由低到高依次为激素 < 2次IVIG+激素 < 首次IVIG+激素 < 首次IVIG+环孢素 < 首次IVIG < 2次IVIG < 首次IVIG+依那西普 < 英夫利昔单抗。治疗后血清C反应蛋白(CRP)水平方面, 与2次IVIG比较, 2次IVIG+激素、2次IVIG+乌司他丁、激素均显著降低, 2次IVIG+激素显著低于首次IVIG, 2次IVIG+乌司他丁显著低于2次IVIG+激素、激素、激素+乌司他丁、首次IVIG、首次IVIG+激素、乌司他丁( $P < 0.05$ ); 网状Meta排序结果显示, 治疗后血清CRP水平的累积排序曲线下面积由低到高依次为首次IVIG < 首次IVIG+激素 < 2次IVIG < 激素+乌司他丁 < 乌司他丁 < 英夫利昔单抗 < 激素 < 2次IVIG+激素 < 2次IVIG+乌司他丁。改善持续发热时间方面, 各治疗措施两两比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 网状Meta排序结果显示, 持续发热时间的累积排序曲线下面积由低到高依次为首次IVIG < 安慰剂 < 首次IVIG+环孢素 < 激素 < 2次IVIG+激素 < 2次IVIG < 乌司他丁 < 英夫利昔单抗。结论: 首次IVIG联合依那西普在降低CAL发生率方面效果较好; 英夫利昔单抗的不良反应发生率相对较低, 退热效果较好; 2次IVIG联合乌司他丁的抗炎效果较好。

**关键词** 难治性川崎病; 药物治疗方案; 网状Meta分析; 有效性; 安全性

## Network Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Different Regimens in the Treatment of Refractory Kawasaki Disease

LIU Ying<sup>1, 2, 3</sup>, ZHANG Xian<sup>4</sup>, ZHAO Rongsheng<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 4. Dept. of Pharmaceutical Administration, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of different regimens in the treatment of refractory Kawasaki disease, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase,

△ 基金项目: 中国药学会科技开发中心“临床必需品临床使用特点及监测预警”项目

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 010-84206032。E-mail: liuyingzryy@163.com

# 通信作者: 主任药师, 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、循证药学、临床药物治疗评价。电话: 010-82265810。E-mail: zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies about different therapeutic regimens in the treatment of refractory Kawasaki disease were collected during the inception to March 2021. After selecting the literature and extracting the data, the quality of RCT was evaluated by modified Jadad scale, and the quality of cohort study was evaluated by NOS scale.

Network Meta-analysis was performed by using Stata 16.0 software. RESULTS: A total of 29 literatures were included, involving 15 RCTs and 14 cohort studies. A total of 3 112 patients and 12 therapeutic regimens were involved, including twice IVIG, twice IVIG+hormone, twice IVIG+ulinastatin, first IVIG, first time IVIG+hormone, first time IVIG+cyclosporine, first time IVIG+etanercept, hormone, hormone+ulinastatin, ulinastatin, infliximab and placebo. The results of network Meta-analysis showed that in terms of the incidence of coronary artery injury (CAL), twice IVIG+hormone was significant lower than hormone, and first time IVIG+etanercept was significant lower than first time IVIG ( $P<0.05$ ). The sorting results of network Meta-analysis showed that area under cumulative ranking curve of CAL incidence in ascending order was hormone<ulinastatin<twice IVIG<first time IVIG<first IVIG+hormone<twice IVIG+hormone<infliximab<first time IVIG+cyclosporin<first time IVIG+etanercept. In terms of the incidence of ADR, compared with twice IVIG+hormone and hormone, twice IVIG and first time IVIG+etanercept were decreased significantly; infliximab was significantly lower than hormone ( $P<0.05$ ). The sorting results of network Meta-analysis showed that area under cumulative ranking curve of ADR incidence in ascending order was hormone<twice IVIG+hormone<first time IVIG+hormone<first time IVIG+cyclosporin<first time IVIG<twice IVIG<first time IVIG+etanercept<infliximab. In terms of the serum level of CRP, compared with twice IVIG, twice IVIG+hormone, twice IVIG+ulinastatin and hormone were decreased significantly; twice IVIG+hormone was significantly lower than first time IVIG; twice IVIG+ulinastatin were all significantly lower than twice IVIG+hormone, hormone, hormone+ulinastatin, first time IVIG, first time IVIG+hormone and ulinastatin ( $P<0.05$ ). The sorting results of network Meta-analysis showed that area under cumulative ranking curve of serum CRP level in ascending order was first time IVIG<first time IVIG+hormone<twice IVIG<hormone+ulinastatin<ulinastatin<infliximab<hormone<twice IVIG+hormone<twice IVIG+ulinastatin. In terms of improving persistent fever duration, there was no statistical difference between pairwise treatment measures ( $P>0.05$ ). The sorting results of network Meta-analysis showed area under cumulative ranking curve of persistent fever time in ascending order was first time IVIG<placebo<first time IVIG+cyclosporine<hormone<twice IVIG+hormone<twice IVIG<ulinastatin<infliximab. CONCLUSIONS: The first time IVIG+etanercept has the best effect in reducing the incidence of CAL. Infliximab possesses a relatively low incidence of ADR and the best antipyretic effect. Twice IVIG+ulinastatin has the best anti-inflammatory effect.

**KEYWORDS** Refractory Kawasaki disease; Drug therapeutic regimen; Network Meta-analysis; Efficacy; Safety

川崎病(Kawasaki disease, KD)也称为黏膜皮肤淋巴结综合征,是儿童期常见的血管炎之一。该病为自限性疾病,常伴有发热和急性炎症表现,其发病率与地域、种族有关,且在东亚地区儿童和世界其他地区的亚裔儿童中较高<sup>[1]</sup>。据相关数据显示,2018年日本5岁以下儿童KD的发病率为0.359%<sup>[2]</sup>。韩国5岁以下儿童KD的发病率由2012年的0.170%上升至2014年的0.194%<sup>[3]</sup>。我国台湾地区2010年5岁以下儿童KD的年发病率为0.082%<sup>[4]</sup>。一项基于北京市45家医院的流行病学调查数据显示,北京市5岁以下儿童KD的发病率从2000年的0.041%增长至2004年的0.051%<sup>[5]</sup>。

在未经治疗的KD儿童中,约20%的患儿会发生冠状动脉瘤等心血管并发症,从而有可能引发冠状动脉闭塞和心脏缺血等不良结局<sup>[6]</sup>。目前,国内外KD的治疗均遵从美国心脏协会(AHA)和美国儿科学会(AAP)的《川崎病的诊断/治疗及远期管理的科学声明》(以下简称“《科学声明》”),该声明将阿司匹林联合大剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)作为KD初始治疗的主要方案<sup>[7]</sup>。《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020年修订版)》推荐,在KD冠状动脉损伤(CAL)的抗凝治疗中,阿司匹林的剂量为3~5 mg/(kg·d)<sup>[8]</sup>。虽然,IVIG可显著降低KD患儿严重后遗症的发生风险,但仍有约10%~20%的患儿在接受阿司匹林联合IVIG治疗的36 h后出现持续或反复发热(这称为IVIG无反应型KD或难治性

KD),因此针对这部分患儿第2次给予IVIG(2 g/kg)已成为大多数医疗机构的常规选择方案<sup>[9-10]</sup>。但临床实践显示,仍约有一半接受第2次IVIG的KD患儿发热,使得这些患儿发生CAL的风险更高<sup>[11]</sup>。《科学声明》推荐,难治性KD的辅助治疗方案主要包括第2剂IVIG、类固醇激素、英夫利昔单抗、依那西普等<sup>[7]</sup>。本研究前期对难治性KD治疗药物进行检索后发现,环孢素、乌司他丁、甲氨蝶呤、环磷酰胺等也在临床中有所应用<sup>[9,12]</sup>。然而,难治性KD治疗方案的循证证据较少,国内外也未有统一的标准治疗方案,现有药物治疗方案的有效性和安全性不一致<sup>[13-14]</sup>,且相关Meta分析多为两种治疗方案的直接比较<sup>[15-16]</sup>。网状Meta分析结合了基于临床研究的直接和间接证据,对于干预措施优势的评价具有较高的参考价值,可为临床治疗决策提供最优的证据<sup>[17]</sup>。基于此,本研究采用网状Meta分析的方法对《科学声明》中建议的以及既往报道的IVIG、类固醇激素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 拮抗剂(如英夫利昔单抗、依那西普)、钙调磷酸酶抑制剂(如环孢素)、蛋白酶抑制剂(如乌司他汀)、氮芥类衍生物(如环磷酰胺)等不同药物方案治疗难治性KD的有效性和安全性进行评价,旨在为临床实践提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验

(RCT)、队列研究;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究人群 难治性KD患儿,均符合《科学声明》中的相关诊断标准<sup>[7]</sup>;年龄<18岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患儿接受IVIG、类固醇激素、依那西普、环孢素、英夫利昔单抗、环磷酰胺、乌司他丁、甲氨蝶呤等药物治疗,对照组患儿接受与试验组不同的药物治疗。

1.1.4 结局指标 主要指标包括:①CAL发生率,②不良反应发生率;次要指标包括:③治疗后血清C反应蛋白(CRP)水平,④持续发热时间。

1.1.5 排除标准 ①结果未完全统计或相关资料不全的文献;②重复发表的文献;③研究中的干预措施为非药物治疗的文献;④会议论文、Meta分析及综述。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据等。中文检索词为“难治性”“IVIG无反应”“IVIG耐药”“IVIG非敏感”“川崎病”“黏膜皮肤淋巴结综合征”“类固醇激素”“静脉注射免疫球蛋白”“依那西普”“英夫利昔单抗”“环孢素”“环磷酰胺”“乌司他丁”“甲氨蝶呤”;英文检索词为“resistant”“insensitive”“unresponsive”“intractable”“failure”“refractory”“intravenous immunoglobulin resistant”“mucocutaneous lymph node syndrome”“kawasaki syndrome”“glucocorticoid”“IVIG”“intravenous immunoglobulin”“etanercept”“infliximab”“cyclosporine”“cyclophosphamide”“ulinastatin”“methotrexate”;同时对纳入文献的参考文献进行手工检索。检索时限均为各数据库建库起至2021年3月。

中文检索式为(川崎病 OR 黏膜皮肤淋巴结综合征)and(难治性 OR IVIG无反应 OR IVIG耐药 OR IVIG非敏感)and(激素 OR 英夫利昔单抗 OR 静脉注射免疫球蛋白 OR 依那西普 OR 环孢素 OR 环磷酰胺 OR 乌司他丁 OR 甲氨蝶呤 OR IVIG)。英文检索式为((((Mucocutaneous lymph node syndrome[Mesh])OR(Kawasaki syndrome))OR(Lymph node syndrome, Mucocutaneous))OR(Kawasaki disease))AND((((((((Refractory[Title/Abstract])OR(IVIG non-responsive[Title/Abstract]))OR(IVIG resistant[Title/Abstract]))OR(IVIG non-sensitive[Title/Abstract]))OR(Intravenous immunoglobulin resistanc[Title/Abstract]))OR(Unresponsive[Title/Abstract]))OR(Intractable[Title/Abstract]))OR(Failure[Title/Abstract]))AND((((((((Glucocorticoid[Title/Abstract])OR(Infliximab[Title/Abstract]))OR(IVIG[Title/Abstract]))OR(Intravenous immunoglobulin[Title/Abstract]))OR(Etanercept[Title/Abstract]))OR(Cyclosporine[Title/Abstract]))OR(Cyclophosphamide[Title/Abstract]))OR(Ulinastatin[Title/Abstract]))OR(Methotrex-

ate[Title/Abstract]))。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献并交叉核对;如遇分歧,则由第3名研究者(导师)评价后再通过讨论统一。提取资料包括第一作者、发表年份、国家、研究类型、患者性别、年龄、例数、干预措施、结局指标等。

## 1.4 纳入研究的质量评价

采用改良版Jadad量表对RCT进行质量评价,评价内容包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法及退出与失访,总分为7分,其中0~3分为低质量、4~7分为高质量<sup>[18-19]</sup>。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对队列研究进行质量评价,评价内容包括暴露队列的代表性、非暴露队列的选择、暴露因素的确定方法、确定研究起始时尚无要观察的结局指标、设计和统计分析时考虑暴露组和未暴露组的可比性、研究对于结果的评价是否充分、结果发生后随访时间是否足够长以及暴露组和非暴露组的随访是否完整,总分为9分,其中0~4分为低质量、5~9分为高质量<sup>[20]</sup>。

## 1.5 统计学方法

采用Stata 16.0统计软件绘制网状关系图,以呈现不同干预措施间存在的直接比较与间接比较关系。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示,计量资料采用加权均数标准差(WMD)及其95%CI表示。采用Stata 16.0统计软件进行环不一致性检验,计算直接证据与间接证据的绝对差异,当不一致性因子(IF)接近0或95%CI的下限包括0或接近0时,表明直接证据和间接证据一致,采用固定效应模型进行分析;否则认为该闭环存在明显不一致性,采用随机效应模型进行分析<sup>[21]</sup>。采用等级概率排序图对不同药物治疗方案进行排序,累积排序曲线下面积越大,即等级概率越高、治疗方案干预效果越好<sup>[21]</sup>。采用倒漏斗图评价干预措施是否存在小样本效应或发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献1 001篇,通过阅读标题、摘要及全文后,最终纳入文献29篇<sup>[22-50]</sup>,其中15篇为RCT<sup>[24,27-29,32,34-37,40-42,44,48,50]</sup>、14篇为队列研究<sup>[22-23,25-26,30-31,33,38-39,43,45-47,49]</sup>;共计3 112例患儿,涉及12种药物治疗方案,分别为2次IVIG、2次IVIG+激素、2次IVIG+乌司他丁、首次IVIG、首次IVIG+激素、首次IVIG+环孢素、首次IVIG+依那西普、激素、激素+乌司他丁、乌司他丁、英夫利昔单抗、安慰剂。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本信息见表1(因本研究为不同药物治疗方案的交叉比较,故未固定试验组与对照组,表1数据未分组展示)。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	国家	男性/女性	年龄,岁	例数	干预措施	结局指标	Jadad/NOS评分,分
赵冬梅2015 <sup>[23]</sup>	中国	28/18	3.6±2.9	46	激素(静脉滴注甲基强的松龙15 mg/kg,3 d;改口服泼尼松1~2 mg/kg,4周内减停)+乌司他丁(5 000 U/kg,每日3次)	③	5
		43/15	2.5±1.8	58	2次IVIG(2 g/kg)		
杨莹2016 <sup>[23]</sup>	中国	71/36	2.31±1.63	107	2次IVIG(2 g/kg和1 g/kg,2 d)	①②③④	4
		8/4	2.64±1.48	12	激素(静脉滴注甲基强的松龙1~7.5 mg/(kg·d),根据退热情况改为分次口服泼尼松1~2 mg/(kg·d))		
		16/8	2.18±1.55	24	2次IVIG+激素		
杨珊2017 <sup>[24]</sup>	中国	12/9	2.09±0.45	21	2次IVIG(2 g/kg)+激素(静脉滴注甲基强的松龙2 mg/kg,3 d)	①②③	4
		10/11	2.07±0.33	21	2次IVIG(2 g/kg)		
翁海美2011 <sup>[25]</sup>	中国	未提及	未提及	22	2次IVIG[2 g/(kg·d),1 d或1 g/(kg·d),2 d]	①	4
		未提及	未提及	10	激素(静脉滴注甲基强的松龙30 mg/kg,3 d)		
刘凡2012 <sup>[26]</sup>	中国	未提及	未提及	7	2次IVIG(2 g/kg)	①	5
		未提及	未提及	17	激素(静脉滴注地塞米松0.5 mg/kg或甲基强的松龙2~4 mg/kg,3 d;退热后口服泼尼松1 mg/(kg·d))		
李秀云2017 <sup>[27]</sup>	中国	21/19	4.5(1~6)	40	2次IVIG(2 g/kg)+激素[泼尼松,2 mg/(kg·d)]	①	4
		24/16	4(1~6)	40	2次IVIG(2 g/kg)		
李丹2019 <sup>[28]</sup>	中国	35/22	2.4±1.4	57	2次IVIG(2 g/kg)+激素(静脉滴注甲基强的松龙4~10 mg/kg,3 d;改口服泼尼松2 mg/(kg·d))	①②③	3
		38/19	2.8±1.3	57	2次IVIG(2 g/kg)		
李博2019 <sup>[29]</sup>	中国	26/24	5.6±1.5	50	2次IVIG(2 g/kg)+乌司他丁(5 000 U/kg,每日3次,14 d)	③	4
		28/22	5.4±1.1	50	激素(静脉滴注甲泼尼龙2 mg/(kg·d),14 d]		
寇志军2016 <sup>[30]</sup>	中国	18/15	4.22±1.54	33	2次IVIG(2 g/kg)+激素(静脉滴注甲基强的松龙5 mg/(kg·d),退热后改口服泼尼松,剂量不详)	①	5
		19/14	4.51±1.68	33	2次IVIG(2 g/kg)		
		未提及	未提及	22	2次IVIG(2 g/kg)	①	
姜凯2015 <sup>[31]</sup>	中国	未提及	未提及	22	2次IVIG(2 g/kg)+激素(甲泼尼龙5 mg/(kg·d),退热后改口服泼尼松,剂量不详)	①	5
		未提及	未提及	22	激素(甲泼尼龙5 mg/kg(kg·d),退热后改口服泼尼松,剂量不详)		
		未提及	未提及	18	激素(甲泼尼龙5 mg/kg(kg·d),退热后改口服泼尼松,剂量不详)		
华晓星2020 <sup>[32]</sup>	中国	30/16	2.88±0.56	46	2次IVIG(2 g/kg)+激素(静脉滴注甲基强的松龙1~7.5 mg/(kg·d),退热后改口服泼尼松,剂量不详)	①③④	4
		31/15	2.70±0.48	46	2次IVIG(2 g/kg)		
郭冀红2016 <sup>[33]</sup>	中国	未提及	未提及	38	2次IVIG(2 g/kg),1 d或1 g/(kg·d),2 d]+激素(甲泼尼龙2 mg/kg,5 d后改口服泼尼松,剂量不详)	①③	5
		未提及	未提及	7	激素(甲泼尼龙2 mg/kg,5 d后改口服泼尼松,剂量不详)		
陈颖2016 <sup>[34]</sup>	中国	10/6	1.68±0.28	16	2次IVIG(2 g/kg)	③	4
		9/7	1.74±0.31	16	2次IVIG(2 g/kg)+激素(甲泼尼龙2 mg/kg,3 d)		
陈鹏2011 <sup>[35]</sup>	中国	22/14	2.04±1.67	36	2次IVIG(2 g/kg)	①③④	3
		21/16	2.01±1.61	37	激素(甲泼尼龙2.0~3.0 mg/(kg·d),3 d后改口服泼尼松2 mg/(kg·d))		
		20/13	1.93±1.49	33	乌司他丁(5 000 U/kg,3 d)		
Wang 2020 <sup>[36]</sup>	中国	28/12	2.13±1.76	40	激素(静脉滴注甲基强的松龙15 mg/(kg·d),3 d]	①③④	5
		28/12	1.75±1.2	40	2次IVIG(2 g/kg)		
Tremoulet 2014 <sup>[37]</sup>	美国	未提及	未提及	11	英夫利昔单抗(5 mg/kg)	④	6
		未提及	未提及	11	安恩剂(5 mL/kg)		
Teraguchi 2012 <sup>[38]</sup>	日本	未提及	1.42(0.5~4.83)	14	激素(静脉滴注甲基强的松龙30 mg/(kg·d),3 d]	①②④	7
		未提及	2.33(0.42~6.67)	27	2次IVIG(2 g/kg)		
Son 2011 <sup>[39]</sup>	美国	14/6	1.92(0.75~3)	20	英夫利昔单抗(5 mg/kg)	②③④	5
		55/31	2.42(1.25~4.75)	86	2次IVIG(2 g/kg)		
Portman 2019 <sup>[40]</sup>	美国	66/33	3.77±2.67	99	首次IVIG(2 g/kg)+依那西普(0.8 mg/kg)	①②	6
		61/41	3.66±2.75	102	首次IVIG(2 g/kg)		
Ogata 2012 <sup>[41]</sup>	日本	未提及	3.4±0.2	22	2次IVIG(2 g/kg)+激素(静脉滴注甲基强的松龙30 mg/kg)	②③④	5
		未提及	3.5±0.6	26	首次IVIG(2 g/kg)		
Mori 2018 <sup>[42]</sup>	日本	10/6	2.5(1~6)	16	英夫利昔单抗(5 mg/kg)	①②	5
		11/4	3.0(1~4)	15	2次IVIG(2 g/kg)		
Miyata 2018 <sup>[43]</sup>	日本	416/308	2.92(1.42~4.33)	724	首次IVIG(2 g/kg)+激素[泼尼松2 mg/(kg·d),5 d]	①②③	7
		91/56	2.92(1.33~4.58)	147	首次IVIG(2 g/kg)		
Mori 2008 <sup>[44]</sup>	日本	未提及	未提及	8	2次IVIG(2 g/kg)+激素(静脉滴注甲基强的松龙30 mg/kg,3 d)	①③④	4
		未提及	未提及	7	激素(甲泼尼龙30 mg/kg,3 d)		
Kobayashi 2013 <sup>[45]</sup>	日本	未提及	2.17±1.67	136	2次IVIG[1 g/(kg·d)或2 g/(kg·d)]	①③	6
		未提及	3±1.75	72	激素[泼尼松2 mg/(kg·d),5 d后每5 d依次减半]		
		未提及	2.42±1.75	151	2次IVIG+激素		
Jibiki 2011 <sup>[46]</sup>	日本	3/3	2.38±2.13	6	2次IVIG(2 g/kg)+激素[泼尼松2 mg/(kg·d),5 d后每5 d依次减半]	①④	7
		11/2	2.15±1.78	13	2次IVIG(2 g/kg)		
Hashino 2001 <sup>[47]</sup>	日本	未提及	未提及	9	激素(甲泼尼龙30 mg/kg)	①③④	5
		未提及	未提及	8	2次IVIG[第1次2 g/kg;第2次1g/(kg·d)]		
Hamada 2019 <sup>[48]</sup>	日本	49/37	3.14(0.33~11.25)	86	首次IVIG[2 g/(kg·d)]+环孢素[5 mg/(kg·d),5 d]	①②④	5
		50/37	3.15(0.33~12.08)	87	首次IVIG[2 g/(kg·d)]		
Furukawa 2015 <sup>[49]</sup>	日本	23/21	2.61±1.98	44	激素(静脉滴注甲基强的松龙30 mg/kg,3 d后改泼尼松1 mg/kg,7 d内逐渐减量)	①	6
		11/8	2.34±1.75	19	2次IVIG(2 g/kg)		
Burns 2008 <sup>[50]</sup>	美国	8/4	1.67(0.2~6.25)	12	英夫利昔单抗(5 mg/kg)	②	5
		9/3	1.83(0.25~7.08)	12	2次IVIG(2 g/kg)		

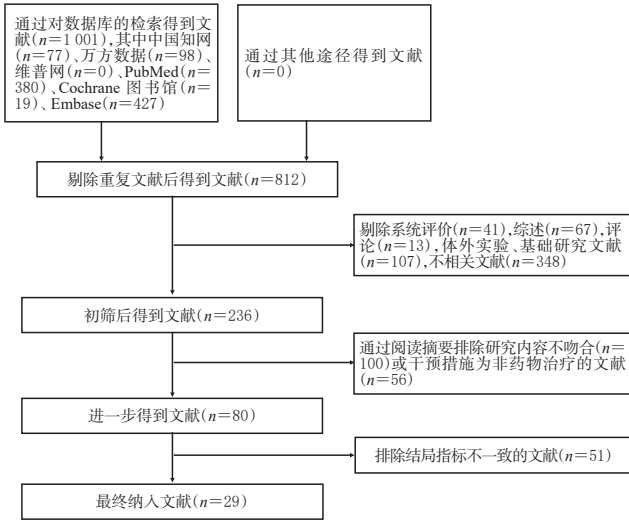


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

## 2.2 纳入研究质量评价结果

15项RCT中,有2项研究评分为3分,为低质量文献<sup>[28,35]</sup>;14项队列研究中,有2项研究评分为4分,为低质量文献<sup>[23,25]</sup>;其余文献均为高质量文献<sup>[22,24,26-27,29-34,36-50]</sup>。

## 2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 环不一致性分析 分别对4个结局指标进行环不一致性分析。结果显示,4个结局指标均涉及2个闭环,IF接近0或95%CI的下限包括0或接近0,提示环存在不一致性的可能性较小,详见表2。

表2 环不一致性检验结果

Tab 2 Ring inconsistency test results

结局指标	干预措施闭环类型	IF及95%CI	P
①	2次IVIG-2次IVIG+激素-激素	IF=0.22,95%CI(0,1.20)	0.664
	2次IVIG-激素-首次IVIG+依那西普	IF=0.02,95%CI(0,1.46)	0.982
②	2次IVIG-2次IVIG+激素-激素	IF=1.55,95%CI(0,5.89)	0.485
	2次IVIG-2次IVIG+激素-首次IVIG-首次IVIG+依那西普	IF=0.70,95%CI(0,4.51)	0.720
③	2次IVIG-激素-乌司他丁	IF=1.27,95%CI(0,5.31)	0.537
	2次IVIG-2次IVIG+激素-激素	IF=0.82,95%CI(0,2.72)	0.397
④	2次IVIG-2次IVIG+激素-激素	IF=1.73,95%CI(0,4.52)	0.226
	2次IVIG-激素-首次IVIG+环孢素	IF=0.45,95%CI(0,5.09)	0.850

表3 CAL发生率的网状Meta分析结果

Tab 3 Results of network Meta-analysis of the incidence of CAL

RR(95%CI)									
2次IVIG	2次IVIG+激素	激素	首次IVIG	首次IVIG+环孢素	首次IVIG+激素	首次IVIG+依那西普	乌司他丁	英夫利昔单抗	
1.51(0.99,2.28)	0.88(0.60,1.28)	1.21(0.32,4.63)	2.22(0.77,6.45)	0.55(0.12,2.56)	3.15(0.65,15.28)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
0.88(0.60,1.28)	0.58(0.37,0.93)*	0.80(0.20,3.16)	2.22(0.77,6.45)	0.55(0.12,2.56)	3.15(0.65,15.28)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
1.21(0.32,4.63)	0.80(0.20,3.16)	1.38(0.38,4.99)	2.22(0.77,6.45)	0.55(0.12,2.56)	3.15(0.65,15.28)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
2.69(0.49,14.93)	1.79(0.32,10.13)	3.06(0.58,16.28)	2.22(0.77,6.45)	0.55(0.12,2.56)	3.15(0.65,15.28)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
1.49(0.26,8.45)	0.99(0.17,5.73)	1.70(0.31,9.22)	2.22(0.77,6.45)	0.55(0.12,2.56)	3.15(0.65,15.28)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
4.70(0.81,27.21)	3.12(0.53,18.46)	5.35(0.96,29.71)	3.88(1.25,12.05)*	1.75(0.37,8.26)	3.15(0.65,15.28)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
0.92(0.28,2.96)	0.61(0.18,2.07)	1.04(0.32,3.35)	0.76(0.13,4.31)	0.34(0.04,2.61)	0.61(0.08,4.81)	0.19(0.02,1.55)	0.61(0.08,4.81)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)
3.20(0.31,32.58)	2.13(0.20,22.46)	3.64(0.35,38.19)	2.64(0.18,38.56)	1.19(0.07,21.25)	2.15(0.12,38.88)	0.68(0.04,12.49)	0.68(0.04,12.49)	0.68(0.04,12.49)	3.49(0.26,47.05)

注:\*P<0.05

Note: \*P<0.05

2.3.2 CAL发生率 22项研究报道了CAL发生率<sup>[23-28,30-33,35-36,38,40,42-49]</sup>,共涉及9种干预措施,分别为首次IVIG+依那西普、首次IVIG+激素、首次IVIG+环孢素、首次IVIG、激素、2次IVIG+激素、2次IVIG、英夫利昔单抗、乌司他丁,其证据关系图见图2。图中,各顶点分别表示不同的干预措施,顶点大小与纳入研究的样本量对应,直线表示2种干预措施间存在的直接或间接比较,线条粗细与相关研究的数量成正比;不同干预措施间均存在直接或间接比较的证据,具备进行网状Meta分析的基本条件(下同)<sup>[21]</sup>。

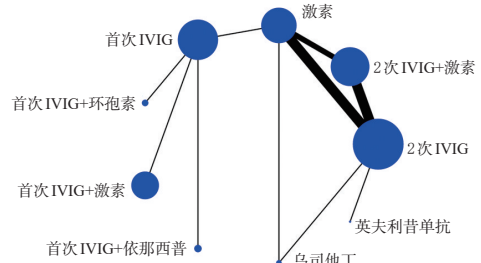


图2 纳入研究中CAL发生率的证据关系图

Fig 2 Evidence network diagram of the incidence of CAL of included studies

环不一致性分析结果显示,直接比较和间接比较的结果一致,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),采用固定效应模型进行分析。网状Meta分析结果显示,使用2次IVIG+激素者治疗后的CAL发生率显著低于使用激素者[RR=0.58,95%CI(0.37,0.93), $P<0.05$ ],使用首次IVIG+依那西普者治疗后的CAL发生率显著低于使用首次IVIG者[RR=3.88,95%CI(1.25,12.05), $P<0.05$ ];其余各组两两两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

网状Meta排序结果显示,CAL发生率的累积排序曲线下面积从低到高依次为激素<乌司他丁<2次IVIG<首次IVIG<首次IVIG+激素<2次IVIG+激素<英夫利昔单抗<首次IVIG+环孢素<首次IVIG+依那西普,提示首次IVIG联合依那西普在降低CAL发生率方面效果较好,详见表4。

表4 CAL发生率等4个指标的网状Meta排序结果(%)

Tab 4 Network Meta-analysis sorting results of four indicators as CAL incidence(%)

干预措施	CAL发生率	不良反应发生率	治疗后血清CRP水平	持续发热时间
2次IVIG	29.5	71.7	29.0	60.1
2次IVIG+激素	55.9	22.2	81.0	54.0
2次IVIG+乌司他丁			99.1	
安慰剂				46.6
激素	19.9	9.9	62.6	53.0
激素+乌司他丁			31.5	
首次IVIG	37.7	61.9	19.6	10.5
首次IVIG+环孢素	72.6	50.6		47.4
首次IVIG+激素	48.0	24.9	24.5	
首次IVIG+依那西普	88.5	78.8		
乌司他丁	28.0		45.0	64.0
英夫利昔单抗	69.9	79.9	57.7	64.3

2.3.3 不良反应发生率 11项研究报道了不良反应发生率<sup>[23-24, 28, 38-43, 48, 50]</sup>,共涉及8种干预措施,分别为首次IVIG+依那西普、首次IVIG+激素、首次IVIG+环孢素、首次IVIG、激素、2次IVIG+激素、2次IVIG、英夫利昔单抗,其证据关系图见图3。

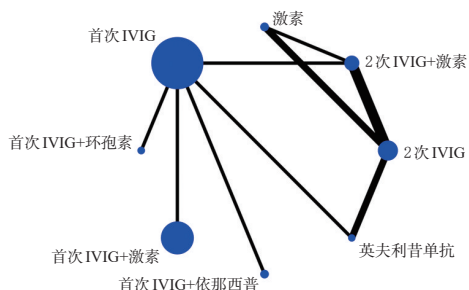


图3 纳入研究中不良反应发生率的证据关系图  
Fig 3 Evidence network diagram of the incidence of ADR of included studies

环不一致性分析结果显示,直接比较和间接比较的结果一致,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),采用固定效应模型进行分析。网状Meta分析结果显示,使用2次IVIG者的不良反应发生率显著低于使用2次IVIG+激素者[RR=0.17, 95% CI(0.03, 0.78),  $P<0.05$ ]和使用激素者[RR=0.06, 95% CI(0.01, 0.47),  $P<0.05$ ],使用首次IVIG+依那西普者的不良反应发生率显著低于使用2次IVIG+激素者[RR=6.53, 95% CI(1.06, 40.41),  $P<0.05$ ]和使用激素者[RR=16.92, 95% CI(1.08, 264.43),  $P<0.05$ ],使用英夫利昔单抗者的不良反应发生率显著低于使用激素者[RR=16.64, 95% CI(2.24, 123.36),  $P<0.05$ ];其余各组两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表5。

网状Meta排序结果显示,不良反应发生率的累积排序曲线下面积由低到高依次为激素<2次IVIG+激素<首次IVIG+激素<首次IVIG+环孢素<首次IVIG<2次IVIG<首次IVIG+依那西普<英夫利昔单抗,提示英夫

利昔单抗的不良反应发生率相对较低,详见表4。

2.3.4 治疗后血清CRP水平 16项研究报道了治疗后血清CRP水平<sup>[22-24, 28-29, 32-36, 39, 41, 43-45, 47]</sup>,共涉及9种干预措施,分别为首次IVIG+激素、首次IVIG、激素+乌司他丁、激素、2次IVIG+乌司他丁、2次IVIG+激素、2次IVIG、英夫利昔单抗、乌司他丁,其证据关系图见图4。

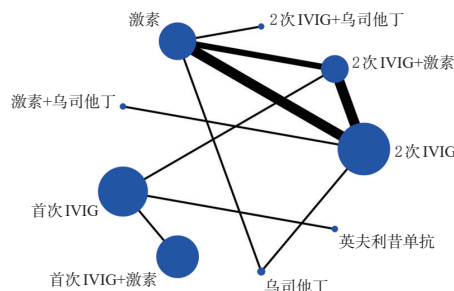


图4 纳入研究中治疗后血清CRP水平的证据关系图  
Fig 4 Evidence network diagram of serum CRP levels of included studies after treatment

环不一致性分析结果显示,直接比较和间接比较的结果一致,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),采用固定效应模型进行分析。网状Meta分析结果显示,与使用2次IVIG者比较,使用2次IVIG+激素者[WMD=1.81, 95% CI(1.02, 2.59),  $P<0.05$ ],2次IVIG+乌司他丁者[WMD=4.07, 95% CI(1.99, 6.16),  $P<0.05$ ],激素者[WMD=1.14, 95% CI(0.34, 1.95),  $P<0.05$ ]治疗后的血清CRP水平均显著降低;使用2次IVIG+乌司他丁者治疗后的血清CRP水平显著低于使用2次IVIG+激素者[WMD=2.27, 95% CI(0.15, 4.39),  $P<0.05$ ],使用2次IVIG+激素者治疗后的血清CRP水平显著低于使用首次IVIG者[WMD=-2.27, 95% CI(-4.24, -0.29),  $P<0.05$ ];使用激素者[WMD=-2.93, 95% CI(-4.85, -1.01),  $P<0.05$ ],激素+乌司他丁者[WMD=-4.07, 95% CI(-6.87, -1.27),  $P<0.05$ ],首次IVIG者[WMD=-4.53, 95% CI(-7.43, -1.64),  $P<0.05$ ],首次IVIG+激素者[WMD=-4.48, 95% CI(-7.91, -1.04),  $P<0.05$ ],乌司他丁者[WMD=-3.53, 95% CI(-6.09, -0.98),  $P<0.05$ ]治疗后的血清CRP水平均显著高于使用2次IVIG+乌司他丁者;其余各组两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表6。

网状Meta排序结果显示,治疗后血清CRP水平的累积排序曲线下面积由低到高依次为首次IVIG<首次IVIG+激素<2次IVIG<激素+乌司他丁<乌司他丁<英夫利昔单抗<激素<2次IVIG+激素<2次IVIG+乌司他丁,提示2次IVIG联合乌司他丁的抗炎效果较好,详见表4。

2.3.5 持续发热时间 12项研究报道了持续发热时间<sup>[23, 32, 35-39, 41, 44, 46-48]</sup>,共涉及8种干预措施,分别为首次

表5 不良反应发生率的网状Meta分析结果

Tab 5 Results of network Meta-analysis of the incidence of ADR

		RR(95%CI)					
2次IVIG							
0.17(0.03,0.78)*	2次IVIG+激素						
0.06(0.01,0.47)*	0.39(0.04,3.53)	激素					
0.64(0.10,3.96)	3.84(0.97,15.20)	9.96(0.84,118.34)	首次IVIG				
0.47(0.06,3.82)	2.85(0.52,15.75)	7.38(0.51,107.19)	0.74(0.27,2.05)	首次IVIG+环孢素			
0.12(0.00,3.59)	0.75(0.03,17.37)	1.95(0.05,83.23)	0.20(0.01,3.29)	0.26(0.01,5.30)	首次IVIG+激素		
1.08(0.12,9.61)	6.53(1.06,40.41)*	16.92(1.08,264.43)*	1.70(0.51,5.62)	2.29(0.48,11.01)	8.67(0.40,185.71)	首次IVIG+依那西普	
1.06(0.89,1.26)	6.42(1.35,30.66)	16.64(2.24,123.36)*	1.67(0.27,10.44)	2.25(0.28,18.31)	8.53(0.29,246.43)	0.98(0.11,8.78)	英夫利昔单抗

注: \*P<0.05

Note: \*P<0.05

表6 治疗后血清CRP水平的网状Meta分析结果

Tab 6 Results of network Meta-analysis of serum CRP levels after treatment

		WMD(95%CI)							
2次IVIG									
1.81(1.02,2.59)*	2次IVIG+激素								
4.07(1.99,6.16)*	2.27(0.15,4.39)*	2次IVIG+乌司他丁							
1.14(0.34,1.95)*	-0.66(-1.56,0.24)	-2.93(-4.85,-1.01)*	激素						
-0.00(-1.87,1.87)	-1.81(-3.84,0.23)	-4.07(-6.87,-1.27)*	-1.14(-3.18,0.89)	激素+乌司他丁					
-0.46(-2.59,1.67)	-2.27(-4.24,-0.29)*	-4.53(-7.43,-1.64)*	-1.60(-3.78,0.57)	-0.46(-3.30,2.37)	首次IVIG				
-0.40(-3.22,2.41)	-2.21(-4.91,0.49)	-4.48(-7.91,-1.04)*	-1.55(-4.39,1.30)	-0.40(-3.78,2.98)	0.06(-1.78,1.90)	首次IVIG+激素			
0.54(-1.15,2.23)	-1.27(-3.07,0.53)	-3.53(-6.09,-0.98)*	-0.60(-2.29,1.08)	0.54(-1.98,3.06)	1.00(-1.67,3.67)	0.94(-2.30,4.19)	乌司他丁		
0.98(-1.87,3.84)	-0.82(-3.57,1.92)	-3.09(-6.56,0.38)	-0.16(-3.05,2.73)	0.98(-2.43,4.40)	1.44(-0.46,3.35)	1.39(-1.27,4.04)	0.44(-2.84,3.73)	英夫利昔单抗	

注: \*P<0.05

Note: \*P<0.05

IVIG+环孢素、首次IVIG、激素、安慰剂、2次IVIG+激素、2次IVIG、英夫利昔单抗、乌司他丁,其证据关系图见图5。

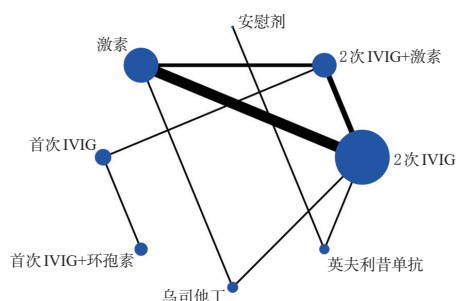


图5 纳入研究中持续发热时间的证据关系图

Fig 5 Evidence network diagram of persistent fever time of included studies

环不一致性分析结果显示,直接比较和间接比较的结果一致,差异无统计学意义(P>0.05),采用固定效应模型进行分析。网状Meta分析结果显示,各治疗措施两两比较差异均无统计学意义(P>0.05),详见表7。

网状Meta排序结果显示,持续发热时间的累积排序曲线下面积由低到高依次为首次IVIG<安慰剂<首次IVIG+环孢素<激素<2次IVIG+激素<2次IVIG<乌司他丁<英夫利昔单抗,提示英夫利昔单抗的退热效果较好,详见表4。

2.3.6 发表偏倚分析和小样本效应评估 分别以CAL

发生率、不良反应发生率、治疗后血清CRP水平和持续发热时间为指标绘制倒漏斗图。结果,在CAL发生率、治疗后血清CRP水平、持续发热时间的倒漏斗图中,大部分研究散点位于倒漏斗图上方且呈偏向分布,提示上述结果存在一定的发表偏倚;同时,有部分散点位于倒漏斗图的底部,表明上述结果可能受小样本效应的影响<sup>[21]</sup>。在不良反应发生率的倒漏斗图中,各研究散点分布于倒漏斗图两侧且较为对称,提示该结果存在发表偏倚的可能性较小;同时,有部分散点位于倒漏斗图的底部,表明该结果可能受小样本效应的影响,详见图6。

### 3 讨论

难治性KD患儿出现冠状动脉瘤、心肌缺血、心肌梗死甚至猝死的风险比IVIG敏感性患儿更高,因此临床更应关注其药物治疗<sup>[51]</sup>。难治性KD的治疗药物包括IVIG、类固醇激素、英夫利昔单抗、环孢素和乌司他丁等,这些药物的主要药理作用机制为抑制细胞免疫作用及改善炎症反应<sup>[52-54]</sup>。由于难治性KD治疗方案较少,且发病率相对较低,故缺少大样本的RCT,相关研究多为观察性研究和病例报告,因此在缺乏足够数据进行不同治疗方案直接比较的情况下,相关治疗方案的间接比较对临床药物治疗方案的选择具有重要参考意义。

本研究共纳入15项RCT、14项队列研究,均为IVIG无反应或预测为无反应的难治性KD。本研究结果显示,在降低CAL发生率方面,作用由强到弱依次为首次

表7 持续发热时间的网状Meta分析结果

Tab 7 Results of network Meta-analysis of persistent fever time

WMD(95%CI)							
2次IVIG							
-0.19(-1.70,1.33)	2次IVIG+激素						
-0.48(-4.71,3.75)	-0.29(-4.79,4.20)	安慰剂					
-0.17(-1.33,0.99)	0.02(-1.61,1.65)	0.31(-4.07,4.70)	激素				
-2.58(-5.94,0.79)	-2.39(-5.39,0.62)	-2.09(-7.50,3.31)	-2.41(-5.82,1.01)	首次IVIG			
-0.71(-5.16,3.75)	-0.52(-4.71,3.68)	-0.22(-6.37,5.92)	-0.54(-5.03,3.96)	1.87(-1.06,4.80)	首次IVIG+环孢素		
0.22(-2.40,2.84)	0.41(-2.53,3.36)	0.70(-4.27,5.68)	0.39(-2.23,3.01)	2.80(-1.40,7.00)	0.93(-4.19,6.05)	乌司他丁	
0.27(-2.68,3.22)	0.46(-2.86,3.77)	0.75(-2.29,3.79)	0.44(-2.73,3.61)	2.85(-1.62,7.32)	0.98(-4.37,6.32)	0.05(-3.90,3.99)	英夫利昔单抗

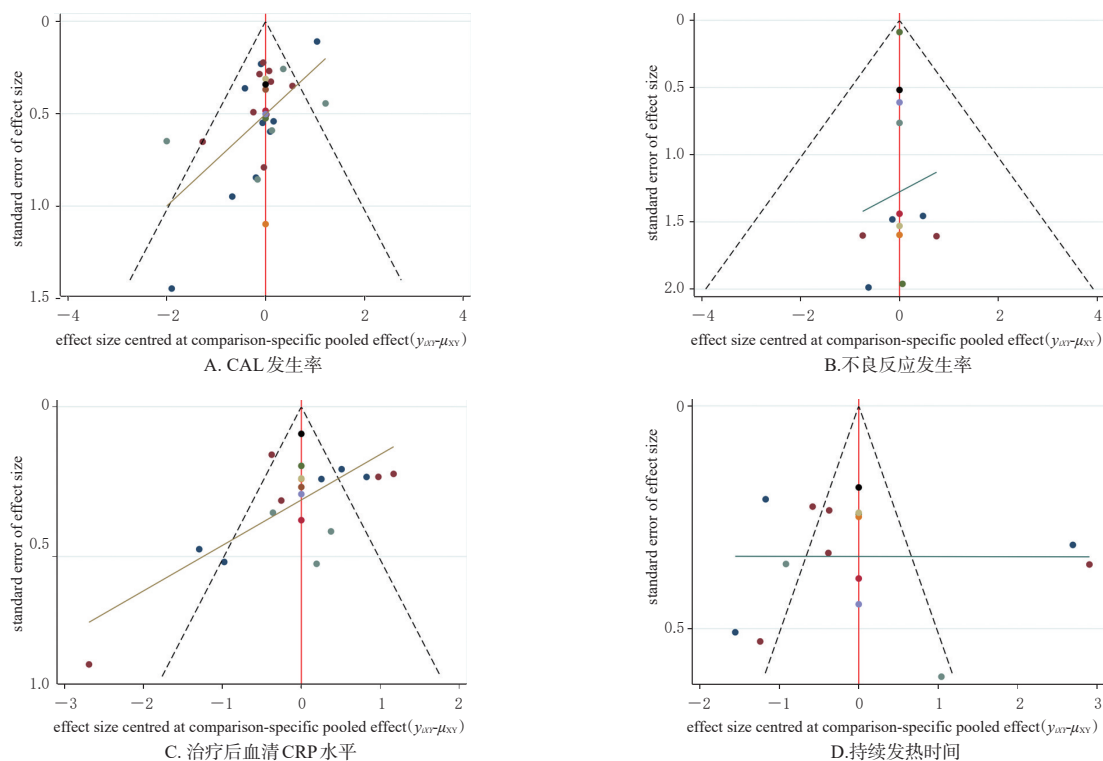


图6 CAL发生率等指标的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plots of CAL incidence and other indicators

IVIG+依那西普>首次IVIG+环孢素>英夫利昔单抗>2次IVIG+激素>首次IVIG+激素>首次IVIG>2次IVIG>乌司他丁>激素,提示首次IVIG联合依那西普在降低CAL发生率方面疗效显著,但本研究仅纳入了1篇依那西普的研究且样本量较小<sup>[40]</sup>,故最终结论应以RR及其95%CI为准<sup>[55]</sup>。在降低不良反应发生率方面,发生率由低到高依次为英夫利昔单抗<首次IVIG+依那西普<2次IVIG<首次IVIG<首次IVIG+环孢素<首次IVIG+激素<2次IVIG+激素<激素,提示英夫利昔单抗的安全性较好,而3种含激素治疗方案(激素、2次IVIG+激素、首次IVIG+激素)的不良反应发生率相对较高,这可能与激素为经典抗炎药物,用于难治性KD治疗的研究相对较多,并报告了相关不良反应,而其他治疗方案的研究相对较少,存在报告偏倚有关。在降低治疗后血清CRP水平方面,作用由强到弱依次为2次IVIG+乌司他丁>2次IVIG+激素>激素>英夫利昔单抗>乌司他

丁>激素+乌司他丁>2次IVIG>首次IVIG+激素>首次IVIG,提示2次IVIG联合乌司他丁的抗炎效果较好。在改善持续发热时间方面,发热时间由短到长依次为英夫利昔单抗<乌司他丁<2次IVIG<2次IVIG+激素<激素<首次IVIG+环孢素<安慰剂<首次IVIG,提示英夫利昔单抗的退热效果相对较好,这与相关研究结果一致<sup>[56-57]</sup>。

发表偏倚分析和小样本效应评估结果显示,本研究存在一定的发表偏倚,且可能受小样本效应的影响。

本研究首次采用网状Meta分析的方法比较了不同治疗方案用于难治性KD的疗效和安全性,为难治性KD患儿的治疗药物选择提供了证据支持。本研究的局限性为:(1)部分研究未报告随机化、盲法和分配隐藏,可能会降低研究结果的有效性;(2)纳入的RCT及样本量较小,可能对研究结果带来一定的不确定性;(3)药物治疗方案多样,部分干预措施缺乏直接比较。因此,本文



结论有待更多大样本的RCT进一步验证。

## 参考文献

- [1] UEHARA R, BELAY E D. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States[J]. *J Epidemiol*, 2012, 22(2): 79-85.
- [2] AEE R, MAKINO N, KOSAMI K, et al. Epidemiology, treatments, and cardiac complications in patients with Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan, 2017-2018[J]. *J Pediatr*, 2020, 225: 23-29.
- [3] KIM G B, PARK S, EUN L Y, et al. Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in South Korea, 2012-2014[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(5): 482-485.
- [4] LIN M C, LAI M S, JAN S L, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997-2010: effect of different case definitions in claims data analysis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(2): 121-126.
- [5] DU Z D, ZHAO D, DU J, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(5): 449-451.
- [6] CURTIS N, LEVIN M. Kawasaki disease thirty years on[J]. *Curr Opin Pediatr*, 1998, 10(1): 24-33.
- [7] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, 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.
- [8] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议: 2020年修订版[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 718-724.
- [9] PHUONG L K, CURTIS N, GOWDIE P, et al. Treatment options for resistant Kawasaki disease[J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(1): 59-80.
- [10] NEWBURGER J W, TAKAHASHI M, GERBER M A, 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[J]. *Circulation*, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [11] YOSHIDA M, OANA S, MASUDA H, et al. Recurrence of fever after initial intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2018, 57(2): 189-192.
- [12] CAMPBELL A J, BURNS J C. Adjunctive therapies for Kawasaki disease[J]. *J Infect*, 2016, 72(Suppl): S1-S5.
- [13] PATEL R M, SHULMAN S T. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(6): 620-625.
- [14] SANEEYMEHRI S, BAKER K, SO T Y. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20(3): 163-177.
- [15] 张敏. 丙种球蛋白无反应型川崎病继续治疗的Meta分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [16] 万宏, 李雪迎, 杜军保. 静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病药物治疗Meta分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010(7): 551-556.
- [17] 李伦, 田金徽, 姚亮, 等. 网状Meta分析的统计学基础、假设和证据质量评估[J]. *循证医学*, 2015, 15(3): 180-183.
- [18] BAÑARES R, ALBILLOS A, RINCÓN D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 609-615.
- [19] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [20] STANG A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [21] 汪徐林, 秦正积, 陆益花, 等. Stata软件在网状Meta分析中的应用[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(19): 3461-3464.
- [22] 赵冬梅, 尹千里, 季雪红, 等. 肾上腺糖皮质激素联合乌司他丁治疗儿童川崎病的非随机对照临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(8): 780-785.
- [23] 杨莹, 张静. 激素与静脉丙种球蛋白及其联合应用治疗静脉丙种球蛋白无反应川崎病的回顾性对照研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(4): 265-269.
- [24] 杨珊, 贾文. 甲基泼尼松龙治疗静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(2): 21-22.
- [25] 翁海美, 项如莲, 张园海, 等. 丙种球蛋白无反应型川崎病治疗及随访分析[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(3): 269-272.
- [26] 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[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(21): 1670-1671.
- [27] 李秀云, 黄从付, 罗建军. 丙种球蛋白无反应性川崎病的药物治疗情况分析[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(21): 242-244.
- [28] 李丹, 冯媛, 耿玲玲, 等. 小剂量甲基泼尼松龙联合静脉丙种球蛋白治疗静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的疗效分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(4): 442-446.
- [29] 李博, 郝京霞, 王华, 等. 甲泼尼龙联合乌司他丁治疗静脉注射丙种球蛋白无反应型小川崎病的临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(3): 79-82.
- [30] 寇志军. 丙种球蛋白无反应性川崎病药物治疗临床分析[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(23): 50-52.
- [31] 姜凯, 马占敏, 王运玉. 丙种球蛋白无反应型川崎病再治

- 疗的临床分析[J].医药论坛杂志,2015,36(11):38-39.
- [32] 华晓星,李结贞,江莲英.激素治疗在丙种球蛋白无反应性川崎病患儿中的应用效果[J].实用临床医学,2020,21(12):40-42.
- [33] 郭翼红,俞海国,张雅媛,等.静脉注射用丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗丙种球蛋白无反应型川崎病[J].儿科药学杂志,2016,22(5):9-11.
- [34] 陈颖,曾嵘.甲基泼尼松治疗静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的疗效观察[J].儿科药学杂志,2016,22(8):17-19.
- [35] 陈鹏,朱之尧,曾晓辉.丙种球蛋白无反应性川崎病的治疗研究[J].中南药学,2011,9(4):307-309.
- [36] WANG Z P, CHEN F Y, WANG Y F, et al. Methylprednisolone pulse therapy or additional IVIG for patients with IVIG-resistant Kawasaki disease[J]. J Immunol Res, 2020(4):1-7.
- [37] TREMOULET A H, JAIN S, JAGGI P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2014, 383(9930):1731-1738.
- [38] TERAGUCHI M, OGINO H, YOSHIMURA K, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study[J]. Pediatric Cardiology, 2012, 34(4):959-963.
- [39] SON M B, GAUVREAU K, BURNS J C, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study[J]. J Pediatr, 2011, 158(4):644-649.
- [40] PORTMAN M A, DAHDAH N S, SLEE A, et al. Etanercept with IVIG for acute Kawasaki disease: a randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2019, 143(6):e20183675.
- [41] OGATA S, OGIHARA Y, HONDA T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial[J]. Pediatrics, 2012, 129(1):e17-e23.
- [42] MORI M, HARA T, KIKUCHI M, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1994.
- [43] MIYATA K, KANEKO T, MORIKAWA Y, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (post RAISE): a multicentre, prospective cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(12):855-862.
- [44] MORI M, HARA T, KIKUCHI M, et al. Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(10):1119-1123.
- [45] KOBAYASHI T, MORIKAWA A. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2013, 163(2):521-526.
- [46] JIBIKI T, KATO I, SHIOHAMA T, et al. Intravenous immune globulin plus corticosteroids in refractory Kawasaki disease[J]. Pediatrics International, 2011, 53(5):729-735.
- [47] HASHINO K, ISHII M, IEMURA M, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy[J]. Pediatr Int, 2001, 43(3):211-217.
- [48] HAMADA H, SUZUKI H, ONOUCHI Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10176):1128-1137.
- [49] FURUKAWA T, KISHIRO M, AKIMOTO K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. Arch Dis Child, 2015, 93(2):142-146.
- [50] BURNS J C, BEST B M, MEJIAS A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2008, 153(6):833-838.
- [51] 花旺,龚方威.川崎病丙种球蛋白耐药的预测和治疗[J].中国小儿急救医学,2020,27(9):650-653.
- [52] 王韧健,谢利剑,黄敏.静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病治疗进展[J].临床儿科杂志,2016,34(1):68-72.
- [53] MURATA K, MOTOMURA Y, TANAKA T, et al. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki disease[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 190(1):54-67.
- [54] KAWAMURA Y, KANAI T, TAKESHITA S, et al. Use of the urinary trypsin inhibitor ulinastatin for acute Kawasaki disease[J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(9):1650-1653.
- [55] 易跃雄,张蔚,刘小媛,等.网状Meta分析图形结果解读[J].中国循证医学杂志,2015,15(1):103-109.
- [56] CHAN H, CHI H, YOU H, et al. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease[J]. BMC Pediatrics, 2019, 19(1):158.
- [57] XUE L J, WU R, DU G L, et al. Effect and Safety of TNF inhibitors in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: a meta-analysis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 52(3):389-400.

(收稿日期:2021-04-13 修回日期:2021-07-13)

(编辑:陈宏)