论著·临床研究

不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病的 疗效的 Meta 分析

陈婧¹ 马彬² 林丽星¹ 薛一鸣¹

(1. 兰州大学第一医院儿内科, 甘肃 兰州 730000;

2. 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的 评价不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病的临床疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、CNKI、VIP 和万方等数据库。纳入不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病的随机对照试验(RCT)研究,并对其进行质量评价,用 Rev Man 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 28 个 RCT 共 2596 例患儿。Meta 分析显示:① 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 2 g/(kg·d) 单次:在急性和亚急性期、6 个月、1 年的冠状动脉异常、不良反应方面及退热时间方面差异无统计学意义;② 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d; 1 g/(kg·d) × 1~2 d 组比 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 组退热时间短,差异有统计学意义;在急性期、6 个月冠状动脉异常、不良反应方面两组差异均无统计学意义;③ 2 g/(kg·d) 单次 vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d; 2 g/(kg·d) 单次给药在急性期、6 个月冠状动脉损伤的发生比率低、退热时间短,差异有统计学意义,在亚急性期、1 年冠状动脉异常、不良反应方面差异无统计学意义。结论 丙种球蛋白 1 g/(kg·d) × 1~2 d 组与 2 g/(kg·d) 单次组疗效相似。而 1 g/(kg·d) × 1~2 d 组与 2 g/(kg·d) 单次组在退热时间方面均优于 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 组。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(8):638-643]

[关键词] 丙种球蛋白; 川崎病; Meta 分析; 儿童

[中图分类号] R725.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)08-0638-06

Treatment of Kawasaki disease by different doses of immunoglobulin: a Meta analysis of therapeutic effects

CHEN Jing, MA Bin, LIN Li-Xing, XUE Yi-Ming. Department of Pediatrics, First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China (Lin L-X, Email: lxlin.lzu@163.com)

Abstract: Objective To assess the therapeutic effects and safety of different doses of immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. **Methods** The papers related to the treatment of Kawasaki disease were electronically searched in the databases of PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang. Randomized clinical trials (RCT) on the treatment of Kawasaki disease with different doses of immunoglobulin were included and assessed for quality. A Meta analysis was performed by RevMan 5.0. **Results** Twenty-eight RCTs involved 2596 cases were included. The results of Meta analysis showed that there were no significant differences in the incidences of coronary artery injuries at various phases, adverse effects and fever disappearance time between the immunoglobulin treatment groups at the doses of 1 g/(kg·d) for 1-2 days and 2 g/(kg·d) for single use. The fever disappearance time in the immunoglobulin treatment group at the dose of 1 g/(kg·d) for 1-2 days was significantly shorter than that in the immunoglobulin treatment group at the dose of 400 mg/(kg·d) for 4-5 days, but there were no significant differences in the incidences of coronary artery injuries at the acute phase and 6 months after treatment and adverse effects between the two groups. The incidence of coronary artery injuries at the acute phase and 6 months was lower and the fever disappearance time was shorter in the immunoglobulin treatment group at the dose of 2 g/(kg·d) for single use than those in the immunoglobulin treatment group at the dose of 400 mg/(kg·d) for 4-5 days, but there were no significant differences in the incidences of coronary artery injuries at the subacute phase and 12 months after treatment and adverse effects between the two groups. **Conclusions** There are similar therapeutic effects for Kawasaki disease between the immunoglobulin treatment groups at the doses of 1 g/(kg·d) for 1-2 days and 2 g/(kg·d) for single use. The fever disappearance time in the two groups is shorter than that in the treatment group at the dose of 400 mg/(kg·d) for 4-5 days.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(8):638-643]

Key words: Immunoglobulin; Kawasaki disease; Meta analysis; Child

[收稿日期] 2011-01-18; [修回日期] 2011-03-01

[基金项目] 兰州大学循证医学中心“循证医学创新项目”(2010LDEBM-A)。

[作者简介] 陈婧, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 林丽星, 教授。

川崎病是一种以全身血管炎为主要病理特点的急性出疹性疾病。近年来发病呈逐年上升趋势^[1],虽属自限性疾病,但其会对心脏、血管造成永久性损害,包括冠状动脉瘤、动脉狭窄和心肌梗死等^[1-2]。研究表明,15%~26%的川崎病患者会发展为冠状动脉瘤^[3]。

虽然自丙种球蛋白用于川崎病的治疗以来,患儿预后有了一定的改善,心血管病变的发生率也明显减少。但丙种球蛋白的剂量及其疗效和安全性尚存在一定的争议^[4]。研究显示,2 g/kg 单次给药对降低冠状动脉损害和退热有很好的疗效^[5-6]。但亦有学者认为2 g/kg 单次给药会使免疫球蛋白的血浆渗透压短时间内骤升,影响患儿内环境的稳定,增加血清的黏度,降低血流量导致血栓的形成,增加成年时脑梗死的发生率^[7-8]。此外,美国学者和部分国内学者认为每日1 g/(kg·d) × 1~2 d 与2 g/kg 单次使用具有同样的疗效^[9]。因此,有必要对不同剂量的丙种球蛋白治疗川崎病的疗效和安全性进行全面的评价,以期为其临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法及隐蔽分组。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①诊断为川崎病的患儿;②接受丙种球蛋白治疗且至少在治疗2周后接受超声心动图检查。排除其他发热出疹性疾病等疾病的患儿。

1.1.3 干预措施 丙种球蛋白1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 2 g/kg 单次给药;丙种球蛋白1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d;丙种球蛋白2 g/(kg·d) 单次给药 vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d。

1.1.4 观察指标 主要指标:急性期(1~3周)、亚急性期(3~6周)、随访6个月和1年时的冠状动脉损害(冠状动脉扩张和/或冠状动脉瘤)发生率。次要指标:不良反应(如寒颤、皮疹、休克、烦躁心慌等反应),退热时间。

1.2 检索策略

根据预先制定的检索策略,采用主题词和自由词相结合的原则。以“gamma globulin, gamma-globulins, Y globulin, immunoglobulin, immunoglobulins, Kawasaki disease, mucocutaneous lymph node syndrome, 丙种球蛋白, 丙球蛋白, Y 球蛋白, 免疫球蛋白, 川崎病, 皮肤黏膜淋巴结综合征”等为检索词,计算机检

索 PubMed (1966~2010.10), EMBASE (1974~2010.10), Cochrane 图书馆(2010年第12期), 中国期刊全文数据库(CNKI, 1994~2010.10), 中文科技期刊全文数据库(VIP, 1989~2010.10), 数字化全文期刊数据库(万方, 1997~2010.10)。

1.3 资料提取和质量评价

由两名评价员按照检索策略独立完成检索,并且按预先设计的资料提取表提取数据。纳入研究按照 Cochrane 系统评价手册 5.0 随机对照试验的质量评价标准^[10],对其随机方法,隐蔽分组,盲法,结果数据的完整性,选择性报告研究结果,其他偏倚来源等方面进行质量评价,如遇到分歧通过讨论或者第三者协商解决。

1.4 统计学分析

采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.0 软件。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(MD)为疗效统计量,各效应量均采用95% CI 表示。各纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验,若($P > 0.1, I^2 < 50%$)采用固定效应模型;若存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50%$),则寻找异质性产生的原因,根据临床和方法学异质性因素进行亚组分析或敏感性分析,若研究间无临床和方法学异质性,则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果

初检文献共 2227 篇,其中 PubMed 612 篇,EMbase 90 篇, Cochrane 图书馆 65 篇, VIP 49 篇, CNKI 1488 篇, 万方 33 篇。排除重复文献 110 篇。经过阅读题目和摘要排除不符合纳入标准的文献 2103 篇,对可能符合纳入标准的 124 篇文献阅读全文后,排除 96 篇,最终纳入 28 个 RCT^[11-38]。

10 个 RCT^[12,15,17,22-24,28,36-38] 报告了 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 2 g/(kg·d) 单次, 16 个 RCT^[16,18-19,20-26,33-38] 报告了 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d, 13 个 RCT^[11,13-14,19,23-24,27,29,31-32,34-35,38] 报告了 2 g/(kg·d) 单次 vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d。其中国外研究 3 个^[11,13-14], 国内研究 25 个^[12,15-38]。见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价结果

纳入的 28 个 RCT 均提及“随机分配”,但仅 2 个研究^[13,28] 采用随机数字表进行随机分配, 2 个研究^[11,36] 明确提到用密闭信封进行隐藏分配, 2 个研究^[11,36] 使用单盲(盲医生), 3 个研究^[12,16,18] 提及失

访,但均未说明是否进行了意向性处理。见表2。

表1 纳入研究的一般特征

作者	样本量	年龄(岁)(A/B/C)	观察指标	随访(月)
Newburger 1991 ^[11]	B: C = 273: 276	2.9 ± 0.1/2.9 ± 0.1	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
覃丽君 2006 ^[12]	A: B = 122: 120	4.0 ± 2.8/4.11 ± 2.9	急性期冠状动脉损伤,退热时间	12
Sato 1999 ^[13]	B: C = 72: 73	1.9 ± 1.8/2.2 ± 1.9	急性期冠状动脉损伤,退热时间	—
Saulsbury 2002 ^[14]	B: C = 51: 21	0.25 ~ 8.5/0.25 ~ 8.5	急性期冠状动脉损伤,退热时间	—
陈步青 2006 ^[15]	A: B = 18: 22	<5/ <5	急性期冠状动脉损伤,退热时间	—
邓美英 2005 ^[16]	A: C = 13: 10	0.3 ~ 6/0.3 ~ 6	急性期冠状动脉损伤	12
付济南 2010 ^[17]	A: B = 56: 134	0.5 ~ 5/0.5 ~ 5	急性、亚急性期冠状动脉损伤,退热时间	—
郭丽 2009 ^[18]	A: C = 22: 24	3.1 ± 0.17/3.9 ± 0.39	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
何旭香 2003 ^[19]	B: C = 35: 30	0.5 ~ 7/0.5 ~ 7	急性期冠状动脉损伤,退热时间	—
何洲 2004 ^[20]	A: C = 10: 10	0.3 ~ 6/0.3 ~ 6	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
李湘玲 2008 ^[21]	A: C = 33: 32	0.17 ~ 8/0.17 ~ 8	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
李建国 2009 ^[22]	A: C = 41: 40	0.43 ~ 7/0.43 ~ 7	急性期冠状动脉损伤,不良反应	—
廖均 2007 ^[23]	A: B: C = 32: 34: 36	0.25 ~ 9/0.25 ~ 9	急性期冠状动脉损伤,退热时间	6,18
刘雪梅 2000 ^[24]	A: B: C = 28: 35: 24	3.2/2.9/2.6	急性、亚急性期冠状动脉损伤,退热时间	6
刘天鉴 2004 ^[25]	A: C = 11: 15	0.75 ~ 7/0.75 ~ 7	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
刘明 2009 ^[26]	A: C = 30: 30	1.5 ~ 5/1.5 ~ 5	急性期冠状动脉损伤,退热时间	—
陆击修 2003 ^[27]	B: C = 30: 26	0.17 ~ 11/0.17 ~ 11	急性期冠状动脉损伤,不良反应	—
彭楚明 2001 ^[28]	A: B = 22: 20	0.5 ~ 5/0.5 ~ 5	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	12
阮兢 2003 ^[29]	B: C = 17: 15	0.43 ~ 8/0.43 ~ 8	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
阮健 2005 ^[30]	A: C = 34: 32	2.9 ± 0.4/3.0 ± 0.5	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
阮仙利 2006 ^[31]	B: C = 20: 21	2.6 ± 1.5/2.4 ± 1.4	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
严平 2007 ^[32]	B: C = 25: 22	0.5 ~ 9/0.5 ~ 9	急性期冠状动脉损伤,退热时间	6
杨海霞 2004 ^[33]	A: C = 60: 51	2.0 ± 1.3/2.1 ± 1.4	急性期冠状动脉损伤,退热时间	6
姚小花 2009 ^[34]	B: C = 32: 32	0.5 ~ 11/0.5 ~ 11	急性期冠状动脉损伤,退热时间	6
袁玉方 2009 ^[35]	B: C = 47: 43	0.4 ~ 12/0.4 ~ 12	急性期冠状动脉损伤	12
岳爱红 2006 ^[36]	A: B = 30: 26	0.25 ~ 6/0.25 ~ 6	急性期冠状动脉损伤	—
张玉清 2007 ^[37]	A: B = 32: 27	0.93 ~ 8/0.93 ~ 8	急性期冠状动脉损伤,退热时间,不良反应	—
张卫华 2008 ^[38]	A: B: C = 39: 41: 38	3.5 ± 0.5/3.3 ± 0.4/3.2 ± 0.4	急性期冠状动脉损伤,退热时间	12

注:A:阿司匹林+丙种球蛋白1g/(kg·d)×1~2d;B:阿司匹林+丙种球蛋白2g/(kg·d)单次;C:阿司匹林+丙种球蛋白400mg/(kg·d)×4~5d。

表2 纳入研究的质量评价

作者	随机方法	隐藏分组	盲法	不完全数据报道	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Newburger 1991 ^[11]	不详	密闭信封	单盲	无	不详	不详
覃丽君 2006 ^[12]	不详	不详	不详	有	不详	不详
Sato 1999 ^[13]	随机数字表	不详	不详	无	不详	不详
Saulsbury 2002 ^[14]	不详	不详	不详	无	不详	不详
陈步青 2006 ^[15]	不详	不详	不详	无	不详	不详
邓美英 2005 ^[16]	不详	不详	不详	有	不详	不详
付济南 2010 ^[17]	不详	不详	不详	无	不详	不详
郭丽 2009 ^[18]	不详	不详	不详	有	不详	不详
何旭香 2003 ^[19]	不详	不详	不详	无	不详	不详
何洲 2004 ^[20]	不详	不详	不详	无	不详	不详
李湘玲 2008 ^[21]	不详	不详	不详	无	不详	不详
李建国 2009 ^[22]	不详	不详	不详	无	不详	不详
廖均 2007 ^[23]	不详	不详	不详	无	不详	不详
刘雪梅 2000 ^[24]	不详	不详	不详	无	不详	不详
刘天鉴 2004 ^[25]	不详	不详	不详	无	不详	不详
刘明 2009 ^[26]	不详	不详	不详	无	不详	不详
陆击修 2003 ^[27]	不详	不详	不详	无	不详	不详
彭楚明 2001 ^[28]	随机数字表	不详	不详	无	不详	不详
阮兢 2003 ^[29]	不详	不详	不详	无	不详	不详
阮健 2005 ^[30]	不详	不详	不详	无	不详	不详
阮仙利 2006 ^[31]	不详	不详	不详	无	不详	不详
严平 2007 ^[32]	不详	不详	不详	无	不详	不详
杨海霞 2004 ^[33]	不详	不详	不详	无	不详	不详
姚小花 2009 ^[34]	不详	不详	不详	无	不详	不详
袁玉方 2009 ^[35]	不详	不详	不详	无	不详	不详
岳爱红 2006 ^[36]	不详	密闭信封	单盲	无	不详	不详
张玉清 2007 ^[37]	不详	不详	不详	无	不详	不详
张卫华 2008 ^[38]	不详	不详	不详	无	不详	不详

2.3 疗效比较

2.3.1 1g/(kg·d)×1~2d vs 2g/(kg·d) 单次
9个研究^[11,15,17,23-24,28,36-38]报告了急性期冠状动脉损伤的发生比率,2个研究^[17,24]报告了亚急性期冠状动脉损伤的发生比率,Meta分析显示,两组在急性期和亚急性期冠状动脉损伤的发生比率差异无统计学意义($P > 0.05$)。2个研究^[23-24]报告了随访6个月时冠状动脉损伤的发生比率,4个研究^[12,23,28,38]报告了随访1年时冠状动脉损伤的发生比率,Meta分析显示,两组在随访6个月和1年时冠状动脉损伤的发生比率差异无统计学意义($P > 0.05$)。4个研究^[12,23,28,38]报告了两种球蛋白的不良反应,分析结果显示,两组的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。5个研究^[12,15,24,28,38]报告了使用丙种球蛋白后退热时间,分析显示,两组退热时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 2 g/kg 单次给药的 Meta 分析

观察指标	例数		异质性检验	统计分析方法	Meta 分析结果效应及 95% 可信区间	P 值
	1 g/(kg·d)	2 g/(kg·d)				
急性期冠状动脉损伤	93/457	65/381	$P=1.00, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 1.16, 95% CI(0.88, 1.54)]	$P=0.3$
亚急性期冠状动脉损伤	7/162	7/91	$P=0.16, I^2=0.49$	Fixed (M-H)	[RR = 0.50, 95% CI(0.20, 1.27)]	$P=0.14$
6 个月时冠状动脉损伤	2/60	2/69	—	Fixed (M-H)	[RR = 1.06, 95% CI(0.16, 7.10)]	$P=0.95$
1 年时冠状动脉损伤	26/129	21/124	$P=1.00, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 1.08, 95% CI(0.68, 1.71)]	$P=0.74$
不良反应	5/215	6/215	$P=0.95, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 0.82, 95% CI(0.26, 2.63)]	$P=0.74$
退热时间(≤2 d)	229/467	238/467	$P=0.91, I^2=0$	Fixed (M-H)	[MD = 0.06, 95% CI(-0.03, 0.16)]	$P=0.18$

2.3.2 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 11 个研究^[16,18,20,22-26,30,31,36] 报告了急性期冠状动脉损伤的发生比率,1 个研究^[19] 报告了亚急性期冠状动脉损伤的发生比率,Meta 分析显示,两组在急性期和亚急性期冠状动脉损伤发生比率差异无统计学意义($P>0.05$)。4 个研究^[22-24,33] 报告了随访 6 个月时冠状动脉损伤的发生比率,3 个研究^[16,18,38] 报告了随访 1 年时冠状动脉损伤的发生比率,分析显示,两组随访 6 个月时冠状动脉损

伤的发生比率差异无统计学意义($P>0.05$);1 个研究^[38] 报告随访 1 年时冠状动脉损伤发生比率差异无统计学意义($P>0.05$)。7 个研究^[21-23,26,30,33,38] 报告了不良反应,分析显示,两组不良反应发生比率的差异无统计学意义($P>0.05$)。10 个研究^[16,18-19,21-22,24-26,30,38] 报告了用药后退热时间,Meta 分析结果显示,两组退热时间的差异有统计学意义,1 g/(kg·d) × 1~2 d 组比 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 组退热时间短($P<0.001$)。见表 4。

表4 1 g/(kg·d) × 1~2 d vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 的 Meta 分析

观察指标	例数		异质性检验	统计分析方法	Meta 分析结果效应及 95% 可信区间	P 值
	1 g/(kg·d)	400 mg/(kg·d)				
急性期冠状动脉损伤	47/320	61/310	$P=0.77, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 0.76, 95% CI(0.54, 1.06)]	$P=0.11$
亚急性期冠状动脉损伤	1/28	3/24	—	Fixed (M-H)	[RR = 0.29, 95% CI(0.03, 2.57)]	$P=0.26$
6 个月时冠状动脉损伤	5/152	11/160	$P=0.77, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 0.49, 95% CI(0.18, 1.30)]	$P=0.15$
1 年时冠状动脉损伤	5/39	5/38	—	Fixed (M-H)	[RR = 0.97, 95% CI(0.31, 3.10)]	$P=0.96$
不良反应	13/258	11/270	$P=0.98, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 1.20, 95% CI(0.57, 2.52)]	$P=0.62$
退热时间(≤4 d)	262/516	254/516	$P<0.01, I^2=0.92$	Random (M-H)	[MD = -1.17, 95% CI(-1.47, -0.87)]	$P<0.001$

2.3.3 2 g/(kg·d) 单次给药 vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 9 个研究^[11,13,20,23-24,27,29,31,38] 报告了急性期冠状动脉损伤的发生比率,1 个研究^[24] 报告了亚急性期冠状动脉损伤的发生比率。Meta 分析结果显示两组在急性期冠状动脉损伤发生比率方面差异有统计学意义,2 g/(kg·d) 单次给药在急性期冠状动脉损伤的发生比率低($P<0.05$),亚急性期冠状动脉损伤发生比率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。分别有 4 个研究^[23-24,32,34] 和 1 个研究^[38] 报告了随访 6 个月和 1 年时冠状动脉损伤的发生比率,Meta 分析结果显示,两组在随访 6 个月

时冠状动脉损伤发生比率的差异有统计学意义,2 g/(kg·d) 单次给药随访 6 个月时冠状动脉损伤的发生比率低($P=0.009$),1 年时冠状动脉损伤的发生比率差异无统计学意义($P=0.90$)。5 个研究^[11,13,20,23,38] 报告了不良反应,分析显示,两组在不良反应方面发生比率的差异无统计学意义($P=0.48$)。11 个研究^[11,13-14,19,27,29,31-32,34-35,38] 报告了退热时间,Meta 分析结果显示,两组在退热时间方面差异有统计学意义,2 g/(kg·d) 单次给药在退热时间方面优于 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 组($P<0.001$)。见表 5。

表5 2 g/kg 单次给药 vs 400 mg/(kg·d) × 4~5 d 的 Meta 分析

观察指标	例数		异质性检验	统计分析方法	Meta 分析结果效应及 95% 可信区间	P 值
	2 g/(kg·d)	400 mg/(kg·d)				
急性期冠状动脉异常	40/584	80/559	$P=0.28, I^2=0.18$	Fixed (M-H)	[RR = 0.47, 95% CI(0.33, 0.67)]	$P<0.05$
亚急性期冠状动脉异常	0/24	3/35	—	Fixed (M-H)	[RR = 0.10, 95% CI(0.01, 1.84)]	$P=0.12$
6 个月时冠状动脉异常	2/128	13/112	$P=0.67, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 0.2, 95% CI(0.06, 0.67)]	$P=0.009$
1 年时冠状动脉异常	5/41	5/38	—	Fixed (M-H)	[RR = 0.93, 95% CI(0.29, 2.95)]	$P=0.90$
不良反应	12/477	9/472	$P=0.89, I^2=0$	Fixed (M-H)	[RR = 1.35, 95% CI(0.59, 3.08)]	$P=0.48$
退热时间(≤3 d)	405/750	345/750	$P<0.01, I^2=0.97$	Random (M-H)	[MD = -1.51, 95% CI(-1.95, -1.07)]	$P<0.001$

3 讨论

本研究发现,丙种球蛋白 $1\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 1\sim 2\text{ d}$ 组与 $2\text{ g}/\text{kg}$ 单次给药组相比,在急性期、亚急性期、随访6个月、1年时冠状动脉损伤发生比率、退热时间、不良反应发生比率方面的差异均无统计学意义。尽管有研究(纳入了1052例患儿)显示:亚急性期的冠状动脉损伤发生率在 $2\text{ g}/\text{kg}$ 单次给药组更低^[7],但该研究属于回顾性病例对照研究,在选择性偏倚、干预和实施偏倚等多种影响研究结果真实性的控制方面均低于 RCT。本研究发现相比较于 $400\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 4\sim 5\text{ d}$ 组,丙种球蛋白 $1\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 1\sim 2\text{ d}$ 组除可明显减少退热时间外,在急性期和亚急性期、随访6个月、1年时的冠状动脉损伤发生比率、不良反应发生比率的差异均无统计学意义;在亚急性期、随访1年时冠状动脉损伤和不良反应发生比率方面, $2\text{ g}/\text{kg}$ 单次给药组并未显示出优于丙种球蛋白 $400\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 4\sim 5\text{ d}$ 组的趋势,而在急性期、随访6个月时冠状动脉损伤发生比率、退热时间方面更优。Mofi 等^[39]的研究亦认为这两组相比, $2\text{ g}/\text{kg}$ 单次给药组疗效更好,能使急性期症状尽快消退,冠状动脉损伤发生率更低。此外,本研究在对退热时间的数据进行合并分析时,出现了较大的异质性 ($P < 0.1, I^2 > 50\%$),这可能是儿童的体质和对药物的敏感不同所造成的。

本研究纳入的28个RCT研究中仅2个描述了正确的随机分组方法,仅2个研究使用单盲。因此,不可避免存在一定的选择性偏倚。

丙种球蛋白可引起寒颤、皮疹、休克、烦躁、心慌等轻度不良反应,亦可引起血栓和心肌梗塞等重度不良反应^[7-8]。本研究纳入的文献中均提及轻度不良反应,而对于重度不良反应以及成人时是否会增加脑梗死的发生率,由于随访时间短的原因,均未提及。在长期疗效观察方面,纳入的研究中仅6个提及了随访到1年的冠状动脉损伤的结果,因此对于冠状动脉异常尚缺乏长期随访的结果。邓美英^[16]和郭丽^[18]的研究在报告1年冠状动脉损伤时有失访,但没有分别报告治疗组与对照组的失访人数,导致数据不能合并,因此在后续研究中,应该进行标准的数据报告。

当前证据显示:在川崎病的治疗方面,丙种球蛋白 $1\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 1\sim 2\text{ d}$ 组与 $2\text{ g}/\text{kg}$ 单次给药组疗效相似。丙种球蛋白 $2\text{ g}/\text{kg}$ 单次给药组在急性期和6个月时的冠状动脉损伤发生比率及退热时间方面

优于 $400\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 4\sim 5\text{ d}$ 组,丙种球蛋白 $1\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 1\sim 2\text{ d}$ 组除了在退热时间方面优于 $400\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 4\sim 5\text{ d}$ 组外,余指标无明显差异。但丙种球蛋白在冠状动脉异常和不良反应方面的长期疗效,仍有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Kim DS. Kawasaki disease [J]. Yonsei Med J, 2006, 47(6): 759-772.
- [2] Klassen TP, Rowe PC, Gafni A. Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki syndrome [J]. J Pediatr, 1993, 122(4): 538-542.
- [3] Cha S, Yoon M, Ahn Y, Han M, Yoon KL. Risk factors for failure of initial intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease [J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(4): 718-722.
- [4] Liang CM, Lee PC, Hwang BT, Lu JH, Wang PY, Lien CH, et al. Comparison of different types and regimens of intravenous immune globulin (IVIG) in patients with Kawasaki disease [J]. Acta Cardiol Sin, 2004, 20(1): 15-20.
- [5] Rigante D, Valentini P, Rizzo D, Leo A, De Rosa G, Onesimo R, et al. Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian patients with Kawasaki syndrome [J]. Rheumatol Int, 2010, 30(6): 841-846.
- [6] Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, Niboshi A, Yoshihara T, Nishiki T, et al. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(6): 565-571.
- [7] 杜忠东,赵地,杜军保,鲁珊,衣京梅,侯安存,等.不同静脉丙种球蛋白给药方法治疗川崎病的效果比较 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87(44): 3119-3121.
- [8] Baba R. Effect of immunoglobulin therapy on blood viscosity and potential concerns of thromboembolism, especially in patients with acute Kawasaki disease [J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2008, 3(2): 141-144.
- [9] Shulman ST. Kawasaki disease and IVIG: what's going on here? Immunotherapy with intravenous immunoglobulins [M]. San Diego: Academic Press, 1991: 261-268.
- [10] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008] [DB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available at www. Cochrane-handbook.org.
- [11] Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome [J]. N Engl J Med, 1991, 324(23): 1633-1639.
- [12] 覃丽君,王宏伟,胡秀芬,刘清军,施虹,隈远祥,等.静脉注射不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病的临床研究 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(12): 891-895.
- [13] Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness [J]. Pediatr Int, 1999, 41(1): 1-7.
- [14] Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome [J]. Clin Pediatr (Phila), 2002, 41(8): 597-601.
- [15] 陈步青,施文忠.中等剂量丙种球蛋白治疗川崎病的临床观察 [J]. 浙江临床医学, 2006, 8(3): 308.

- [16] 邓美英. 丙种球蛋白治疗川崎病两种方案的疗效比较[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(2): 33-34.
- [17] 付济南, 陈海萍. 不同剂量静脉丙种球蛋白给药方法治疗川崎病的疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(7): 121-122.
- [18] 郭丽. 静注不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病的疗效观察及护理体会[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(7): 116-117.
- [19] 何旭香, 张茜, 李锦燕. 不同剂量静脉免疫球蛋白治疗川崎病65例疗效观察[J]. 福建医药杂志, 2003, 25(2): 49-50.
- [20] 何洲. 两种方法静脉滴注丙种球蛋白治疗急性期川崎病疗效比较[J]. 河北医药, 2004, 26(4): 323-323.
- [21] 李湘玲, 廖英. 单剂量丙种球蛋白治疗川崎病33例疗效分析[J]. 赣南医学院学报, 2008, 28(1): 36-37.
- [22] 李建国. 两种方法静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病的疗效观察[J]. 实用临床医学, 2009, 10(12): 60-61.
- [23] 廖均, 何开静. 不同剂量丙种球蛋白静脉注射治疗川崎病的临床研究[J]. 中国医疗前沿, 2007, 2(22): 8-9.
- [24] 刘雪梅. 静滴免疫球蛋白治疗川崎病的剂量探讨[J]. 山东医药, 2000, 40(8): 23-24.
- [25] 刘天鉴. 静注丙种球蛋白治疗川崎病的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(4): 451.
- [26] 刘明, 程均, 罗勤. 用两种方法静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病患儿的疗效对比观察[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(2): 117-118.
- [27] 陆击修, 郑志龙. 静脉注射免疫球蛋白治疗川崎病的疗效分析[J]. 青海医药杂志, 2003, 33(5): 16-18.
- [28] 彭楚明, 肖琴, 陈友林, 苏咏. 静脉注射不同剂量免疫球蛋白治疗川崎病的临床疗效观察[J]. 南华大学学报(医学版), 2001, 29(6): 581-583.
- [29] 阮兢, 蔡仕俊, 林茹珠, 邓向红, 陈简, 李明. 两种丙种球蛋白方案治疗川崎病疗效比较[J]. 青岛医药卫生, 2006, 38(3): 175-176.
- [30] 阮健, 杨华彬, 阮兢, 何晓玲. 两种大剂量丙种球蛋白方案治疗小儿川崎病的疗效比较[J]. 实用药物与临床, 2005, 8(3): 48-49.
- [31] 阮仙利, 项如莲, 梁国安, 芦洪萍. 不同剂量IVIG对川崎病患者CD₄⁺~⁺/CD₈⁺的影响[J]. 儿科药学杂志, 2003, 9(3): 18-19.
- [32] 严平. 不同剂量静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病的疗效观察[J]. 社区医学杂志, 2007, 5(23): 11.
- [33] 杨海霞, 郑敏翠. 用两种方法静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病的疗效对比观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(1): 57-58.
- [34] 姚小花. 不同剂量静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病64例疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2009, 11(213): 68-69.
- [35] 袁玉方, 蒯文霞. 丙种球蛋白在小儿川崎病中的应用研究[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(4): 365-366.
- [36] 岳爱红, 田庆玲, 厉红. 静脉注射丙种球蛋白治疗小儿川崎病56例疗效观察[J]. 临床荟萃, 2006, 21(13): 962-963.
- [37] 张玉清. 两种方案大剂量静脉丙种球蛋白治疗川崎病[J]. 四川医学, 2007, 28(7): 801-802.
- [38] 张卫华. 不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病118例疗效分析[J]. 实用医学进修杂志, 2008, 36(2): 117-120.
- [39] Mofu M, Miyamae T, Imgawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma-globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. Mod Rheumatol, 2004, 14(5): 361-366.

(本文编辑:王庆红)