

论著·临床研究

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

赵冬梅 尹千里 季雪红 米尔扎提·海维尔 孟广雨 程秋婷 鞠丽娟

(乌鲁木齐儿童医院风湿免疫科, 新疆 乌鲁木齐 830002)

[摘要] **目的** 探讨肾上腺糖皮质激素联合乌司他丁治疗儿童川崎病的临床疗效。**方法** 根据患儿病情和家长意愿, 将2011年1月至2013年12月入院确诊为典型川崎病(KD)的104例患儿分为乌司他丁组(甲基强的松龙+乌司他丁, $n=46$)和静脉注射丙种球蛋白(IVIG)组($n=58$)。观察两组患儿治疗前、治疗后1周、3个月及6个月时的冠状动脉内径的变化, 热退时间, 再次治疗情况, 治疗前、治疗后1周及3周时白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(HB)、C反应蛋白(CRP)、血沉的变化以及住院总费用。**结果** 两组患儿在治疗前、治疗后1周、3个月及6个月时冠状动脉内径比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗48 h乌司他丁组患儿体温均正常(100%), 正常率高于IVIG组(83%)($P<0.01$)。乌司他丁组和IVIG组各有2例(4%)和10例(17%)给予再次治疗。不同治疗方案对两组患儿血沉、WBC及HB水平的影响差异有统计学意义($P<0.01$)。乌司他丁组患儿平均住院总费用低于IVIG组($P<0.01$)。**结论** 甲基强的松龙联合乌司他丁治疗儿童KD没有增加冠状动脉瘤的发生风险; 并能大大降低住院费用; 与IVIG治疗相比, 在KD急性期能更好的控制患儿的实验室指标, 缩短发热时间。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 780-785]

[关键词] 肾上腺糖皮质激素; 乌司他丁; 静脉注射丙种球蛋白; 川崎病; 儿童

Glucocorticoid combined with ulinastatin in treatment of Kawasaki disease in children: a non-randomized controlled clinical trial

ZHAO Dong-Mei, YIN Qian-Li, JI Xue-Hong, Mierzhati HAIWEIER, MENG Guang-Yu, CHENG Qiu-Ting, JU Li-Juan.
Department of Rheumatology, Urumqi Children's Hospital, Urumqi 830002, China (Email: zhdm13@aliyun.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of glucocorticoid combined with ulinastatin in the treatment of Kawasaki disease (KD) in children. **Methods** A total of 104 children who were admitted and diagnosed with typical KD between January 2011 and December 2013 were assigned to ulinastatin group (methylprednisolone + ulinastatin; $n=46$) and intravenous immunoglobulin (IVIG) group ($n=58$) according to the severity of KD and the willingness of their parents. Observations for the two groups were performed to compare the changes in coronary artery diameter before and at 1 week, 3 months, and 6 months after treatment, fever clearance time, retreatment condition, changes in white blood cells (WBC), platelets (PLT), hemoglobin (HB), C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at 1 week and 3 weeks after treatment, and total in-hospital cost. **Results** There was no significant difference in the coronary artery diameter between the two groups before or at 1 week, 3 months or 6 months after treatment ($P>0.05$). All the patients (100%) in the ulinastatin group vs 83% in the IVIG group had a normal body temperature after 48 hours of treatment ($P<0.01$). Two patients (4%) in the ulinastatin group and 10 patients (17%) in the IVIG group received retreatment. Significant differences were observed in ESR, WBC, and HB between them ($P<0.01$). The total in-hospital cost in the ulinastatin group was significantly lower than that in the IVIG group ($P<0.01$). **Conclusions** For children with KD, methylprednisolone combined with ulinastatin does not increase the risk of coronary artery aneurysm, decreases in-hospital costs, is superior in controlling laboratory markers and shortening the duration of fever during the acute phase compared with the IVIG therapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(8): 780-785]

Key words: Glucocorticoid; Ulinastatin; Intravenous immunoglobulin; Kawasaki disease; Child

[收稿日期] 2014-11-24; [接受日期] 2015-02-24

[基金项目] 新疆乌鲁木齐市科技局科研项目(Y111310022)。

[作者简介] 赵冬梅, 女, 硕士, 主任医师。

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 即皮肤黏膜淋巴结综合征, 是儿童时期常见的一种以全身血管炎为主要病变的急性发热性自限性疾病。目前大剂量静脉注射丙种球蛋白 (IVIG) 联合阿司匹林是治疗 KD 公认的有效方法。研究显示, 约有 10%~20% 患者经过首次 IVIG 治疗后仍有持续发热或热退后再次发热^[1-3], 称为 IVIG 无反应 KD 或耐药 KD^[4], 3%~5% 的患儿形成冠状动脉瘤。对于该类患者的治疗, 国内外大多学者赞同第 2 次甚至第 3 次使用 IVIG 治疗^[5-6], 治疗失败后, 再联合激素、乌司他丁、生物制剂或免疫抑制剂等方法治疗^[5,7-9], 这无形中增加了患者的治疗成本。因此, 寻找安全、经济、有效的治疗 KD 的方法成为必要。近几年, 乌司他丁已广泛用于脓毒血症患者的治疗, 因其为广谱蛋白水解酶抑制剂, 对粒细胞酶等多种酶有抑制作用, 并能降低血浆内皮素水平, 从而起到保护血管内皮的作用^[10-11]。目前, 日本儿科心脏和心脏外科协会在 KD 治疗指南中已将乌司他丁列为二线药物^[12]。本研究针对一些因经济等原因不能承担 IVIG 治疗的患儿, 根据入院时的病情, 在充分告知的情况下, 采用静脉注射甲基强的松龙联合乌司他丁方案进行治疗, 现对其疗效及安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日在乌鲁木齐儿童医院风湿免疫科因诊断为 KD 而住院的患儿 104 例为研究对象, 所有患儿均符合 2005 年第五届国际 KD 会议修订的 KD 诊断标准^[13]。排除标准: (1) 不典型 KD; (2) 发热病程超过 10 d; (3) 合并或继发细菌感染者; (4) 未按期随访、失访者。采用非随机对照研究的方法, 根据患儿病情和家长意愿将患儿分为 IVIG 组和乌司他丁组。IVIG 组 58 例, 其中男 43 例, 女 15 例, 男:女为 2.87:1; 平均年龄 2.5 ± 1.8 岁, <3 岁 36 例 (62%), 3~9 岁 22 例 (38%); 平均体重 13 ± 4 kg; 乌司他丁组 46 例, 其中男 28 例, 女 18 例, 男:女为 1.56:1; 平均年龄 3.6 ± 2.9 岁, <3 岁 22 例 (48%), 3~9 岁 21 例 (46%), >9 岁 3 例 (7%); 平均体重 18 ± 10 kg; 两组患

儿在性别构成上差异无统计学意义, 但在年龄、体重上乌司他丁组患儿大于 IVIG 组 ($P < 0.05$)。本研究获得医院医学伦理委员会批准, 两组患儿治疗前均向患儿家属进行充分告知, 并签署知情同意书。

1.2 药物剂量及使用方法

(1) 首次治疗方案: 乌司他丁组: 于病程 5~10 d 内静脉滴注甲基强的松龙 (生产批号: X03661, 辉瑞公司) 每日 15 mg/kg, 连续 3 d; 改口服泼尼松 (生产批号: 100702, 上海信宜药业) 每日 1~2 mg/kg, 4 周内减停; 联合静脉滴注乌司他丁 (生产批号: 031011011, 广东天普生化医药股份有限公司) 每日 15000 U/kg, 分 3 次给药, 连续 5 d。IVIG 组: 于病程 5~10 d 内给予 IVIG (生产批号: 201004B023, 成都蓉生药业) 2.0 g/kg, 在 8~12 h 内 1 次冲击治疗。

(2) 再次治疗方案: 乌司他丁组: 如体温不降或出现冠状动脉扩张加用 IVIG 2 g/kg 冲击治疗。IVIG 组: 治疗 48 h 体温不降者再次给予 IVIG 2 g/kg 冲击治疗或根据病情及家长经济情况加用糖皮质激素 + 乌司他丁联合治疗, 体温正常者出现中度以上冠状动脉瘤或轻度冠状动脉瘤伴随呈串珠样改变者加用乌司他丁治疗。

(3) 基础治疗: 所有患者口服阿司匹林每日 50 mg/kg, 潘生丁每日 5 mg/kg, 维生素 E 每日 20 mg/kg, 连续 2 周; 体温正常 72 h 后阿司匹林减量为每日 5 mg/kg; 8 周时行心脏彩超 (美国 VOLUSONE8) 复查冠状动脉, 正常者停用阿司匹林及所有药物, 不正常者继续服用至正常时停用。

1.3 观察指标及随访

主要指标: 于患儿治疗前、治疗后 1、2、3、8 周及 3、6、12 个月时由超声室主治医师职称人员进行心脏超声检查, 观察冠状动脉内径变化情况。参考冠状动脉扩张的超声心动图诊断标准^[14], 正常 (0 度): <3 岁冠状动脉内径 ≤ 2.5 mm, 3~9 岁冠状动脉内径 ≤ 3.0 mm, >9 岁冠状动脉内径 ≤ 3.5 mm; 轻度扩张 (I 度): 瘤样扩张明显而局限, 内径 <4 mm; 中度冠状动脉瘤 (II 度): 可为单发、多发或广泛性, 内径为 4~7 mm。重度巨大冠状动脉瘤 (III 度): 巨瘤内径 ≥ 8 mm, 多为广泛性, 累及 1 支以上。次要指标: (1) 观察治疗后 24 h、48 h 热退的例数, 以体温降至 37℃

以下,并维持正常水平48 h以上为标准;(2)观察治疗后48 h治疗无效的例数,以及再次治疗后的结局;(3)检测患儿外周血白细胞(WBC)、血红蛋白(HB)、血小板计数(PLT)及C反应蛋白(CRP)、血沉水平;(4)统计平均住院费用。所有患儿随访至少6个月以上,其中最长随访时间3年,随访资料包括冠状动脉超声检查及心电图检查结果。

1.4 统计学分析

应用SAS JMP PRO 11.2.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,两组间比较采用重复测量方差分析;计数资料采用例数和百分比(%)表示,两组间比较采用Wilcoxon检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后冠状动脉内径的变化

乌司他丁组与IVIG组患儿冠状动脉内径在治疗前,治疗后1周、3个月及6个月随访结果相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组治疗前后冠状动脉内径变化比较 [例(%)]

组别	例数	治疗前			治疗后1周			治疗后3个月			治疗后6个月		
		0	I	II	0	I	II	0	I	II	0	I	II
IVIG组	58	45(78)	12(21)	1(2)	46(79)	9(16)	3(5)	51(88)	6(10)	1(2)	53(91)	4(7)	1(2)
乌司他丁组	46	40(87)	6(13)	0(0)	36(78)	9(20)	1(2)	43(93)	1(2)	2(4)	43(93)	1(2)	2(4)
Z值		-1.246			0.042			-0.362			0.068		
P值		0.213			0.967			0.717			0.946		

2.2 热退时间

乌司他丁组93%患儿在24 h内体温恢复正常,所有患儿均在48 h内恢复常体温;IVIG组体温恢复情况差于乌司他丁组,仍有17%的患儿热退时间超过48 h,两组体温恢复情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组体温恢复正常情况比较 [例(%)]

组别	例数	<24 h	24~48 h	>48 h
IVIG组	58	42(72)	6(10)	10(17)
乌司他丁组	46	43(93)	3(7)	0(0)
Z值		5.206		
P值		<0.05		

2.3 再次治疗情况

乌司他丁组的46例患儿体温均在治疗48 h内恢复正常,有2例(4%)给予补充治疗,其中1例为男婴,10个月,在治疗2周后再次发热,左侧冠状动脉内径3.0 mm,右侧冠状动脉内径4.6 mm,呈瘤样扩张,加用IVIG(2 g/kg)后体温正常,1年随访时左侧冠状动脉内径3.0 mm,右侧冠状动脉内径3.7 mm,呈瘤样扩张;另1例为女患儿,4岁,在第1次患病后的15个月再次发

病,加用IVIG(2 g/kg)治疗,体温正常7 d后复查左侧冠状动脉内径4.4~5.5 mm,右侧冠状动脉内径3.9~5.6 mm,30个月时随访左侧冠状动脉内径3.1 mm,右侧冠状动脉内径2.9 mm,运动负荷心电图未见异常。

IVIG组的58例患儿中有10例(17%)在治疗48 h内体温未恢复正常,给予补充治疗,其中2例(3%)给予静脉滴注甲基强的松龙(每日15 mg/kg)治疗后体温正常;其余8例给予第2次IVIG(2 g/kg)(其中1例同时联合乌司他丁)治疗,有3例体温正常;5例仍然发热,对其中的2例加用乌司他丁(每日15 000 u/kg)治疗,2例同时给予静脉滴注甲基强的松龙(每日2 mg/kg)+乌司他丁(每日15 000 u/kg)治疗后体温正常,1例给予第3次IVIG(2 g/kg)治疗后仍发热,加用静脉滴注甲基强的松龙(每日2 mg/kg,连续3 d)后体温正常。

2.4 两组治疗前后CRP及血沉的变化

不同治疗方案对两组患儿CRP水平的影响差异无统计学意义($F=0.00004$, $P=0.9476$);不同时间点两组患儿的CRP水平比较差异有统计学意义($F=0.9830$, $P < 0.001$);患儿CRP水平在不同治疗方案下不同时间点变化的趋势相同

($F=0.0130$, $P=0.5231$)。不同治疗方案对两组患儿血沉的影响差异有统计学意义($F=0.1170$, $P=0.0008$)；不同时间点两组患儿的血沉比较差

异有统计学意义($F=1.3981$, $P<0.001$)；患儿血沉在不同治疗方案下不同时间点变化的趋势不同($F=0.3147$, $P<0.001$)。见表 3。

表 3 两种治疗方案不同时间点 CRP 和血沉的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)			血沉 (mm/h)		
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 3 周	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 3 周
IVIG 组	58	66.5 ± 53.3	16.2 ± 23.9	7.9 ± 1.5	51 ± 31	54 ± 30	23 ± 24
乌司他丁组	46	68.3 ± 69.9	12.2 ± 9.9	7.9 ± 2.1	54 ± 28	25 ± 20	9 ± 7

注：此表中的数据统计采用重复测量方差分析，具体统计结果见文字描述。

2.5 两组治疗前后外周血 WBC、HB 及 PLT 水平的变化

不同治疗方案对两组患儿 WBC 水平的影响差异有统计学意义($F=0.2892$, $P<0.001$)；不同时间点两组患儿的 WBC 水平比较差异有统计学意义($F=0.4875$, $P<0.001$)；患儿 WBC 水平在不同治疗方案下不同时间点变化的趋势不同($F=0.0934$, $P=0.0110$)。不同治疗方案对两组患儿 HB 水平的影响差异有统计学意义($F=0.1077$, $P=0.0013$)；

不同时间点两组患儿的 HB 水平比较差异有统计学意义($F=0.5353$, $P<0.001$)；患儿 HB 水平在不同治疗方案下不同时间点变化的趋势不同($F=0.0726$, $P=0.0290$)。不同治疗方案对两组患儿 PLT 水平的影响差异无统计学意义($F=0.0039$, $P=0.5344$)；不同时间点两组患儿的 PLT 水平比较差异有统计学意义($F=1.0709$, $P<0.001$)；患儿 PLT 水平在不同治疗方案下不同时间点变化的趋势不同($F=0.0701$, $P=0.0360$)。见表 4。

表 4 两种治疗方案不同时间点 WBC、HB 和 PLT 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)			HB (g/L)			PLT ($\times 10^9/L$)		
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 3 周	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 3 周	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 3 周
IVIG 组	58	13.6 ± 5.9	9.1 ± 3.7	8.0 ± 2.4	109 ± 14	106 ± 12	113 ± 12	351 ± 127	491 ± 176	448 ± 149
乌司他丁组	46	15.2 ± 6.1	14.3 ± 4.5	11.8 ± 4.6	112 ± 15	115 ± 10	122 ± 12	376 ± 169	562 ± 203	414 ± 141

注：此表中的数据统计采用重复测量方差分析，具体统计结果见文字描述。

2.6 两组患儿平均住院总费用和药品费用比较

乌司他丁组患儿住院总费用及药品费用远低于 IVIG 组，差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 5。

表 5 两组患儿平均住院费用和药品费用比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院总费用 (元)	药品费用 (元)
IVIG 组	58	11 793 ± 3 143	7 979 ± 2 669
乌司他丁组	46	6 970 ± 2 615	3 036 ± 2 028
t 值		8.371	10.400
P 值		0.0001	0.0001

3 讨论

多项研究表明 KD 发病机制和病理改变^[15-17]

是由免疫系统的异常激活所致的全身血管炎。一些细胞因子尤其是抗中性粒细胞胞浆抗体等激活中性粒细胞引起 KD 早期的血管炎性损伤^[8]，而糖皮质激素可直接作用于细胞膜糖皮质激素受体，具有明显的稳膜及阻断受体活化作用，并抑制多种细胞因子及 COX2，发挥阻断炎症的作用^[18]。国内外学者多项研究显示：皮质激素联合阿司匹林不论在 KD 的初始治疗还是在 IVIG 前使用，均能很好的控制体温，而且能够促进扩张的冠状动脉恢复，减少冠状动脉病变的发生^[19-22]。乌司他丁是一种胰蛋白酶抑制剂，也是一种多形核白细胞 (PMN) 抑制剂、自由基清除剂及抗内源性休克作用的药物。凌丽^[23]在其研究中发现，乌司他丁能降低 KD 患儿血清中肿瘤坏死因子- α 及 IL-6 表

达,改善血管内皮状态,进而减少了炎症反应对血管壁的损伤。在KD早期应用乌司他丁能阻断PMN的致病途径,抑制PMN对纤维蛋白和弹性蛋白的破坏,起到预防CAA及冠状动脉狭窄形成等并发症的作用。Sundel等^[19]对耐IVIG患者给予静脉滴注5~9 d的乌司他丁,有效地控制了体温。

本研究采用甲基强的松龙联合乌司他丁对KD进行治疗,从热退时间上比较,乌司他丁组在治疗后24 h内体温正常者比例远高于IVIG组。从对冠状动脉内径的随访结果看,两组患儿在治疗前、治疗后1周及3、6个月随访结果相比差异无统计学意义。乌司他丁组中有2例患儿在体温正常后发生中度冠状动脉瘤,IVIG组中也有1例,但恢复较乌司他丁组快,可能与IVIG组在第一次治疗失败后的急性期给予积极补充治疗有关。此外,乌司他丁组中1例患儿为第二次患病,合并严重低蛋白血症、腹水、肠梗阻,可能对研究结果有一定影响。潘晶莹等^[24]提出:KD复发病例冠状动脉损害的发生率明显增高,巨大冠状动脉瘤的发生率也高于初次发病病例的1.5~2倍。因此,对于KD复发病例治疗应首选IVIG或联合激素治疗,以减少冠状动脉瘤发生的机率。从再次治疗情况上看,IVIG组中有10例(17%)患儿在第一次治疗后无反应,与文献报道一致^[25-26]。1例患儿在使用了3次IVIG(2.0 g/kg)后仍发热,加用静脉甲基强的松龙(每日2 mg/kg)后体温得以控制,8例给予第2次IVIG(2.0 g/kg)治疗,3例体温正常。Newburger等^[27]认为:对于初次IVIG治疗失败后给予额外的附加治疗其效果有待于重新评价。

从治疗后炎症指标的变化结果看,两组患儿的CRP水平在不同时间点相比没有差别,而对于血沉的影响,乌司他丁组患儿血沉下降的速度较IVIG组快,可能与激素与受体结合后影响前炎症因子NF- κ B活性,进而减少致炎细胞因子的释放,减轻炎症反应有关^[28]。IVIG组血沉下降的速度较慢可能与输入大量IVIG造成红细胞表面负电荷减少,促使红细胞聚集和叠连,造成血液粘稠度增高有关。但糖皮质激素也可促使红细胞和血红蛋白含量增加,血小板增多、纤维蛋白原浓度增高,引起血液粘稠度增高。所以,在控制血沉方面糖皮质激素作用要优于IVIG。

对于外周血WBC的影响,两组患儿在不同时间点下降水平有所不同,以IVIG组为最快,这可能与乌司他丁组使用激素促进骨髓中性粒细胞释放增多和使中性粒细胞从循环向血管外游走减少有关。对于HB的影响,两组相比在不同时间点上乌司他丁组要高于IVIG组,随着时间的变化,乌司他丁组HB逐渐升高,IVIG组在治疗后1周有暂时下降,3周时逐渐升高,原因尚不清楚。对于PLT的影响,两种治疗方案对PLT的影响差异无统计学意义。也就是说,在KD的治疗中使用糖皮质激素并非是PLT增高的原因。两组在治疗后1周时PLT均有不同程度的上升,与KD患者血液中的免疫复合物饱和了网状内皮系统,阻止PLT聚集物的消除,使得聚集PLT时释放的产物刺激PLT的生成,使PLT的代谢活跃有关。此外也可能与KD急性期血管内皮细胞损伤、血管壁胶原纤维暴露、血小板粘附、活化有关。

从两组患儿的基础资料中可以看出,乌司他丁组患儿年龄、体重均高于IVIG组。IVIG组中缺少9岁以上年龄组资料,这是本研究的遗憾。因IVIG治疗剂量是按体重计算,对于大年龄、体重较大的患儿来说,IVIG的使用无疑增加家长的经济负担,造成大年龄儿童选择IVIG治疗的比例少。从两组患儿的住院费用进行比较,乌司他丁组的总住院费用、药物费用大大低于IVIG组。也就是说,短期的激素冲击治疗没有增加医院感染及其他不良反应的发生率。

通过本研究显示,对于KD在早期使用糖皮质激素能很好的控制炎症,乌司他丁可阻止血管纤维蛋白和弹性蛋白的破坏,联合阿司匹林抗凝可弥补激素的不足,三者联合使用并无增加发生冠状动脉病变的风险。中国地域辽阔,存在各地区经济发展不平衡、贫富差距大等状况,针对KD的治疗应在保证疗效及安全性的前提下有多种方案供不同人群选择,甲基强的松龙联合乌司他丁治疗不失为一种安全、有效、价廉的治疗方案。

志谢:

感谢新疆医科大学附属中医医院医学研究设计与数据处理中心孙奇老师对本研究中的统计分析部分给予的帮助。

[参考文献]

- [1] Fury W, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Transcript abundance patterns in Kawasaki disease patients with intravenous immunoglobulin resistance[J]. Hum Immunol, 2010, 71(9): 865-873.
- [2] Nakamum Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey[J]. J Epidemiol, 2012, 22(3): 216-221.
- [3] 李焰, 王献民, 柳颐龄, 等. 川崎病患儿并发冠状动脉病变的危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 24(12): 938-941.
- [4] Prieto TL, Cuesta RM, Guillen MS, et al. Kawasaki disease: diagnosis and treatment[J]. An Pediatr(Barc), 2010, 73(1): 25-30.
- [5] 张敏, 胡秀芬. 丙种球蛋白无反应型川崎病研究进展[J]. 中华实用儿科杂志, 2013, 28(21): 1672-1676.
- [6] Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(5): 463-464.
- [7] Jibiki T, Kato I, Shiohama T, et al. Intravenous immune globulin plus corticosteroids in refractory Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2011, 53(5): 729-735.
- [8] Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(10): 871-876.
- [9] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnosis guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr, 2005, 146(5): 598-604.
- [10] 董华生, 陈怿, 苏磊, 等. 乌司他丁对重度中暑患者血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 广东医学, 2011, 32(12): 1574-1576.
- [11] 王古岩, 何爱霞, 王明义, 等. 乌司他丁对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者内皮功能的影响[J]. 中国循环杂志, 2007, 22(2): 107-109.
- [12] Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) [J]. Pediatr Int, 2014, 56(2): 135-158.
- [13] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. Pediatr Int, 2005, 47(2): 232-234.
- [14] 梁翊常. 皮肤黏膜淋巴结综合征 [M]// 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 (上册). 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 689-705.
- [15] 刘芳. 川崎病的病因及发病机制研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(21): 1671-1618.
- [16] Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(2): 197-203.
- [17] 汪云, 马官福, 伏瑾, 等. 川崎病患儿血清白细胞介素-6、白细胞介素-8水平变化及其冠状动脉损伤的关系 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(9): 632-633.
- [18] 刘颖, 冀石梅. 川崎病的甲基氢化泼尼松治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(12): 753-754.
- [19] Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial [J]. J Pediatr, 2003, 142(6): 611-616.
- [20] 陈茂荣, 杨运刚. 甲基泼尼松龙治疗川崎病的疗效及对冠状动脉影响的探讨 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(6): 520-522.
- [21] 李晓惠. 川崎病诊断与治疗新进展 [J]. 中华实用儿科杂志, 2013, 28(1): 9-13.
- [22] 吴本清, 毛安定. 皮质激素治疗川崎病的现状评述 [J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(5): 5-6.
- [23] 凌丽. 乌司他丁对川崎病患儿血清 TNF- α 、IL-6 表达影响研究 [J]. 中国医药导刊, 2010, 12(7): 1185-1186.
- [24] 潘晶莹, 白玉新, 朱华. 我国川崎病的流行病学特征 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 5(40): 466-469.
- [25] Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, et al. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease [J]. J Pediatr, 2008, 153(3): 365-368.
- [26] 张伟, 李秋, 赵晓东, 等. 942例川崎病的临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 324-328.
- [27] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J]. Circulation, 2004, 110(17): 2747-2771.
- [28] Liakopoulos OJ, Sehmitto JD, Kazanaier S, et al. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84(1): 110-119.

(本文编辑: 万静)