

静脉注射免疫球蛋白无反应型川崎病患儿血清白细胞介素-17A的表达及临床意义

李诗雨 丁艳

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院风湿免疫科, 湖北武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨血清白细胞介素-17A (interleukin-17A, IL-17A) 在静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 无反应型川崎病 (Kawasaki disease, KD) 患儿中表达的特点及其临床意义。**方法** 前瞻性纳入2021年6月—2022年6月于华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院住院的KD患儿143例为研究对象, 其中IVIG敏感型115例, IVIG无反应型28例。另选取110例同性别、同年龄段急性呼吸道感染性疾病患儿 (发热时间 ≥ 5 d, 但排除了KD) 作为对照组。采用酶联免疫吸附分析检测血清IL-17A水平, 同时检测全血白细胞计数 (white blood count, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NE)、血小板计数 (platelet count, PLT)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平。绘制受试者工作特征曲线分析WBC、NE、CRP及IL-17A对IVIG无反应型KD的预测价值。采用多因素logistic回归模型分析KD患儿IVIG无反应的预测因素。**结果** IVIG治疗前, KD组患儿血清IL-17A水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), IVIG无反应型KD患儿血清IL-17A水平明显高于敏感型KD患儿 ($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示, WBC、NE、CRP、IL-17A预测IVIG无反应型KD的曲线下面积分别为0.718、0.741、0.627、0.840。以血清IL-17A ≥ 44.06 pg/mL为截断值, IL-17A预测IVIG无反应型KD的灵敏度、特异度分别为84%、81%。多因素logistic回归分析显示高水平血清IL-17A表达为KD患儿IVIG无反应的预测因素 ($OR = 1.161$, $P = 0.001$)。**结论** 血清IL-17A水平在无反应型KD患儿中增高; 血清IL-17A水平 (≥ 44.06 pg/mL) 对无反应型KD具有预测价值。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (3): 244-249]

[关键词] 川崎病; 静脉注射丙种球蛋白无反应; 白细胞介素-17A; 儿童

Expression of interleukin-17A in serum of children with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease and its clinical significance

LI Shi-Yu, DING Yan. Department of Pediatric Immunology, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China (Ding Y, Email: dingyanmx@163.com)

Abstract: Objective To study the expression of interleukin-17A (IL-17A) in the serum of children with intravenous immunoglobulin (IVIG)-resistant Kawasaki disease (KD) and its clinical significance. **Methods** A total of 143 children with KD who were hospitalized in Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, from June 2021 to June 2022 were enrolled in this prospective study, among whom 115 had IVIG-sensitive KD and 28 had IVIG-resistant KD. After matching for sex and age, 110 children with acute respiratory infectious diseases (fever time ≥ 5 days but without KD) were enrolled as the control group. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the serum level of IL-17A. The levels of white blood cell count (WBC), neutrophil count (NE), platelet count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein (CRP) were measured. The receiver operating characteristic curve was plotted to analyze the value of WBC, NE, CRP, and IL-17A in the prediction of IVIG-resistant KD. The multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the predictive factors for resistance to IVIG in children with KD. **Results** Before IVIG treatment, the KD group had a significantly

[收稿日期] 2022-10-31; [接受日期] 2023-02-01

[基金项目] 武汉市卫健委科研项目 (WX19M03)。

[作者简介] 李诗雨, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 丁艳, 女, 主任医师。Email: dingyanmx@163.com。

higher serum level of IL-17A than the control group ($P<0.05$), and the children with IVIG-resistant KD had a significantly higher serum level of IL-17A than those with IVIG-sensitive KD ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that WBC, NE, CRP, and IL-17A had an area under the curve of 0.718, 0.741, 0.627, and 0.840, respectively, in the prediction of IVIG-resistant KD. With serum IL-17A ≥ 44.06 pg/mL as the cut-off value, IL-17A had a sensitivity of 84% and a specificity of 81% in the prediction of IVIG-resistant KD. The multivariate logistic regression analysis showed that a high serum level of IL-17A was a predictive factor for resistance to IVIG in children with KD ($OR=1.161$, $P=0.001$). **Conclusions** Serum IL-17A levels are elevated in children with IVIG-resistant KD, and serum IL-17A level (≥ 44.06 pg/mL) may have a predictive value for resistance to IVIG in children with KD. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(3): 244-249]

Key words: Kawasaki disease; Resistance to intravenous immunoglobulin; Interleukin-17A; Child

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种急性发热性血管炎性综合征, 主要累及中型动脉, 尤其是冠状动脉, 为儿童期获得性心脏病的常见病因^[1]。目前, 单次大剂量静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 联合口服阿司匹林的标准治疗方案已获得临床肯定, 可显著缩短发热时间, 缓解临床症状, 使冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 发生率降至 3%~5%^[2]。然而, 仍有 10%~20% 的患儿对首次 IVIG 治疗不敏感, 在治疗结束 36~48 h 后持续发热或再次发热^[3]。研究表明, 该类患儿发生 CAL 的概率较 IVIG 敏感型患儿显著升高^[3]。因此, 若能早期预测患儿对 IVIG 初始治疗的反应性, 临床医生便能尽早制订后续治疗方案, 降低患儿发生 CAL 的概率, 改善其预后。

白细胞介素 (interleukin, IL) -17A 属于 IL-17 细胞因子家族, 具有多种生物学功能, 为上皮稳态形成的重要组分^[4]。由 IL-17A 介导的信号转导被认为参与了黏膜免疫发生, 可维持屏障完整性、促进抗菌因子生成及调节中性粒细胞的招募及产生^[5]。然而, 其过度表达会引起异常的免疫应答, 在多种免疫介导的炎症性疾病中发挥关键作用^[6]。已有研究表明, IL-17A 参与了多种免疫性疾病的发生与进展, 且 KD 急性期循环 IL-17A 表达水平增高^[7], 但 IL-17A 在 IVIG 无反应型 KD 中的作用如何尚未见报道。本研究就 IL-17A 在 IVIG 无反应型 KD 患儿中的表达特点及其临床意义进行了探讨, 为早期预测 IVIG 无反应型 KD 作初步探索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性纳入 2021 年 6 月—2022 年 6 月在我院风湿免疫科住院的 KD 患儿 143 例 (KD 组), 其中男 98 例, 女 45 例, 平均年龄 (32 ± 15) 个月。

纳入标准: (1) 年龄 6 个月至 5 岁; (2) 符合 2017 年美国心脏协会发布的 KD 诊断标准^[8]; (3) 病程 5~10 d; (4) 首次治疗方案为 IVIG (2 g/kg) + 阿司匹林 [$30 \sim 50$ mg/(kg·d)], IVIG 为一次性输注; (5) IVIG 无反应型 KD 诊断标准: IVIG 治疗 48 h 后体温 $\geq 38^\circ\text{C}$, 或治疗 2~7 d 再次发热, 并符合至少 1 项 KD 表现^[9]。

另随机选取同时期入院的 110 例急性呼吸道感染性疾病患儿作为对照组, 其中男 73 例, 女 37 例, 平均年龄 (26 ± 14) 个月。纳入标准: (1) 年龄 6 个月至 5 岁; (2) 诊断为急性呼吸道感染性疾病 (急性扁桃体炎、急性喉炎、急性支气管炎、支气管肺炎等), 并排除 KD 诊断; (3) 发热时间 ≥ 5 d; (4) 未使用过糖皮质激素、IVIG、抗病毒药物等特殊药物。

KD 组与对照组年龄和性别构成的比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已获得我院学术伦理委员会批准 (批准文号: 2021R074) 及受试者家属知情同意。

表 1 KD 组与对照组一般临床资料的比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)
对照组	110	73/37	26 ± 14
KD 组	143	98/45	32 ± 15
χ^2/t 值		0.133	1.257
P 值		0.715	0.214

1.2 方法

KD 组及对照组患儿于入院第 1 天采集 2 mL 外周静脉血, 离心后收集血清并于 -20°C 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附分析检测血清 IL-17A (试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司), 检测方法参照试剂盒说明书。其他常规实验室检查, 如血常规、C 反应蛋白 (C-reactive protein,

CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 及红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 的检测均由我院检验科完成。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析, 评估 KD 患儿 IVIG 无反应的预测因素。绘制受试者工作特征 (receiver

operating characteristic, ROC) 曲线, 分析血清 IL-17A 等指标对 IVIG 无反应型 KD 的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD 组与对照组 IL-17A 及其他实验室指标的比较

KD 组外周血 IL-17A、白细胞计数 (white blood count, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NE)、血小板计数 (platelet count, PLT)、CRP、ESR、PCT 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 KD 组与对照组 IL-17A 及其他实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$) 或 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	NE ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	PCT (ng/mL)	IL-17A (pg/mL)
对照组	110	9 ± 5	5 ± 4	279 ± 81	7.24(2.05, 16.12)	16 ± 12	0.17(0.11, 0.25)	13 ± 2
KD 组	143	15 ± 6	11 ± 5	371 ± 138	67.00(44.00, 118.00)	47 ± 28	0.70(0.22, 2.15)	40 ± 11
t/Z 值		8.458	9.461	6.161	12.730	6.644	-3.762	25.441
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: [WBC] 白细胞计数; [NE] 中性粒细胞计数; [PLT] 血小板计数; [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率; [PCT] 降钙素原; [IL-17A] 白细胞介素-17A。

2.2 IVIG 敏感型及无反应型 KD 患儿一般资料及临床特点的比较

143 例 KD 患儿中, 115 例 (80.4%) 为 IVIG 敏感型, 28 例 (19.6%) 为 IVIG 无反应型。IVIG 敏

感和 IVIG 无反应型两组患儿性别、年龄、发热总时间及主要临床表现的比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 IVIG 敏感型及无反应型 KD 患儿一般临床资料及临床特点的比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	发热 总时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	皮疹 [例(%)]	结膜充血 [例(%)]	唇舌改变 [例(%)]	淋巴结 肿大 [例(%)]	手足硬肿 或脱皮 [例(%)]
IVIG 敏感型组	115	79/36	31 ± 16	7 ± 2	89(77.4)	105(91.3)	99(86.1)	78(67.8)	47(40.9)
IVIG 无反应型组	28	19/9	32 ± 14	8 ± 2	24(85.7)	22(78.6)	26(92.9)	23(82.1)	15(53.6)
χ^2/t 值		0.007	-0.528	-1.540	0.941	3.674	0.938	2.225	1.479
P 值		0.932	0.599	0.132	0.332	0.055	0.333	0.136	0.224

2.3 IVIG 敏感型及无反应型 KD 患儿 IVIG 治疗前 IL-17A 水平及其他实验室指标的比较

IVIG 治疗前, IVIG 无反应型组 IL-17A、WBC、NE、CRP 高于 IVIG 敏感型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组间 PLT、ESR、PCT 的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 IVIG 无反应型 KD 的预测因素分析

将 IVIG 敏感型及无反应型 KD 患儿 IVIG 治疗前比较差异有统计学意义的指标, 即 IL-17A、NE、CRP 作为自变量 (因 WBC 与 NE 有共线性, 所以 WBC 未纳入), 以 IVIG 无反应型 KD 作为因变量, 纳入多因素 logistic 回归模型。多因素 logistic 回归分析显示, IL-17A 是 KD 患儿 IVIG 无反应的预测因素 ($P = 0.001$)。见表 5。

表 4 IVIG 敏感型及无反应型患儿 IVIG 治疗前 IL-17A 水平及其他实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$) 或 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	NE ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	PCT (ng/mL)	IL-17A (pg/mL)
IVIG 敏感型组	115	14 $\pm$ 5	10 $\pm$ 4	368 $\pm$ 130	80 $\pm$ 55	48 $\pm$ 29	0.63(0.22, 0.90)	38 $\pm$ 9
IVIG 无反应型组	28	19 $\pm$ 8	14 $\pm$ 6	385 $\pm$ 169	107 $\pm$ 67	44 $\pm$ 27	0.69(0.40, 1.85)	51 $\pm$ 11
<i>t/Z</i> 值		-3.952	-4.632	-0.543	-2.121	0.561	0.182	-6.755
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.588	0.036	0.576	0.858	<0.001

注: [WBC] 白细胞计数; [NE] 中性粒细胞计数; [PLT] 血小板计数; [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率; [PCT] 降钙素原; [IL-17A] 白细胞介素-17A。

表 5 IVIG 无反应型 KD 预测因素的多因素 logistic 回归分析结果

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
						下限	上限
常数项	-8.012	2.282	12.327	<0.001	<0.001		
NE	0.026	0.067	0.150	0.698	1.026	0.901	1.169
CRP	0.001	0.008	0.016	0.871	1.001	0.986	1.017
IL-17A	0.149	0.047	10.165	0.001	1.161	1.059	1.272

注: 各变量均为连续型变量。[NE] 中性粒细胞计数; [CRP] C 反应蛋白; [IL-17A] 白细胞介素-17A。

2.5 IL-17A 等指标对 IVIG 无反应型 KD 的预测价值

ROC 曲线分析显示: 当 WBC $\geq 17.16 \times 10^9/L$ 时, 预测 IVIG 无反应型 KD 的灵敏度、特异度分别为 64%、78%, 曲线下面积为 0.718; 当 NE $\geq 14.03 \times 10^9/L$ 时, 预测 IVIG 无反应型 KD 的灵敏度、特异

度分别为 48%、89%, 曲线下面积为 0.741; 当 CRP ≥ 82.8 mg/L 时, 预测 IVIG 无反应型 KD 的灵敏度、特异度分别为 68%、61%, 曲线下面积为 0.627; 当 IL-17A ≥ 44.06 pg/mL, 预测 IVIG 无反应型 KD 的灵敏度、特异度分别为 84%、81%, 曲线下面积为 0.840。见表 6 和图 1。

表 6 各项指标预测 IVIG 无反应型 KD 的灵敏度和特异度

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	<i>P</i>
WBC	0.718	0.597~0.839	17.16 $\times 10^9/L$	64	78	0.026
NE	0.741	0.630~0.852	14.03 $\times 10^9/L$	48	89	0.003
CRP	0.627	0.499~0.754	82.8 mg/L	68	61	0.048
IL-17A	0.840	0.750~0.930	44.06 pg/mL	84	81	<0.001

注: [WBC] 白细胞计数; [NE] 中性粒细胞计数; [CRP] C 反应蛋白; [IL-17A] 白细胞介素-17A; [AUC] 曲线下面积。

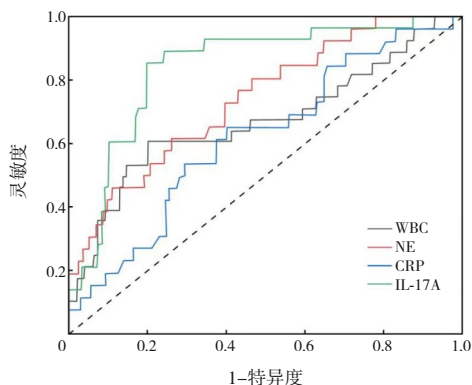


图 1 IL-17A、WBC、NE、CRP 对 IVIG 无反应型 KD 预测价值的 ROC 曲线分析 [WBC] 白细胞计数; [NE] 中性粒细胞计数; [CRP] C 反应蛋白; [IL-17A] 白细胞介素-17A。

3 讨论

目前, 大剂量 IVIG 联合口服阿司匹林为临床上治疗 KD 的标准化方案, 可有效缩短患儿发热时间, 改善血液各项指标水平, 减少患儿 CAL 发生率^[10]。然而, 仍有 10%~20% 患儿对首次 IVIG 治疗不敏感, 此类患儿易并发 CAL^[3]。因此, 如何早期预测患儿对初始治疗的反应, 提高诊治效率是目前亟需解决的问题。本研究显示, IVIG 无反应型 KD 患儿血清 IL-17A 表达水平较 IVIG 敏感型 KD 患儿增高, IL-17A 水平可作为 KD 患儿对 IVIG 治疗反应性的一项预测因素。

IL-17A为IL-17家族中研究最为广泛的促炎细胞因子。当机体受到外源性病原微生物或内源性损伤相关分子刺激时,IL-17A可通过诱导各种促炎细胞因子和趋化因子,招募中性粒细胞,增加抗体产生及活化T细胞发挥免疫效应^[11]。然而,其过度激活可加剧自身促炎反应,造成组织损伤^[12]。目前,已有大量文献报道IL-17A参与了KD的发生与发展^[7, 13-14]。Inoue等^[15]研究表明,IVIG可抑制人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAECs)中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导产生的炎症相关蛋白生成,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF),但加入IL-17A可减弱IVIG的这种抗炎效应,提示IL-17A可能为KD患儿对首次IVIG治疗无反应的驱动因素。本研究表明,与对照组相比,KD组患儿IL-17A水平显著升高,提示IL-17A可能与KD中血管炎症的发生有关,与国内外研究结果^[7, 12]一致。本研究中,IVIG治疗前IVIG无反应型患儿IL-17A水平明显高于IVIG敏感型患儿,表明IVIG无反应可能与IL-17过度表达相关,推测大量IL-17A的产生抑制了IVIG的抗炎效应,但具体作用机制有待今后多中心研究证实。另外,本研究多因素logistic回归分析结果表明,IL-17A为KD患儿IVIG无反应的预测因素,佐证IL-17A参与了无反应型KD的病理进程。

WBC、NE、PLT、CRP、ESR、PCT为评估KD疾病活动度的常用指标^[16]。本研究发现,KD组WBC、NE、PLT、CRP、ESR、PCT水平明显高于对照组。在IVIG治疗前,IVIG无反应型KD组患儿WBC、NE、CRP明显高于IVIG敏感型KD组,提示IVIG无反应型KD患儿炎症活化程度较IVIG敏感型患儿高。综上所述,以上指标对于无反应型KD具有一定的预测价值,与国内外研究结果^[17-19]基本一致。另外,本研究发现,相较于IVIG敏感型KD组,IVIG无反应型KD组发热时间更长,与文献报道^[20]一致,但在本研究中两组发热时间的比较差异无统计学意义,可能与IVIG无反应型KD组样本量较少、行追加治疗后退热较快有关,有待进一步研究。

本研究ROC曲线分析显示,当IL-17A ≥ 44.06 pg/mL时,血清IL-17A预测IVIG无反应型KD的灵敏度及特异度分别为84%、81%,其预测效能尚可,提示IL-17A可望作为KD患儿对初始治

疗反应的预测指标。WBC、NE、CRP预测无反应型KD的灵敏度和/或特异度较低,推测可能是由于血常规检测结果不稳定,易受患儿生理情况、采血操作、标本储存等因素影响,以及上述指标均为非特异性炎症标志物,因而预测IVIG治疗无反应性的效能不高。

综上所述,本研究结果表明,IL-17A、WBC、NE、CRP可能参与了KD急性期炎症反应及IVIG无反应的发生,其中IL-17A预测IVIG治疗反应性的效能最高,提示早期检测IL-17A可为预测无反应型KD提供参考依据,对于患儿的预后判断也具有重要意义。但本研究存在样本量小等局限性,还需更多前瞻性、大样本、多中心研究进一步探讨IL-17A在无反应型KD中发挥的作用,为无反应型KD的临床诊疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Butters C, Curtis N, Burgner DP. Kawasaki disease fact check: myths, misconceptions and mysteries[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(9): 1343-1345. PMID: 32770807. DOI: 10.1111/jpc.15101.
- [2] Sosa T, Brower L, Divanovic A. Diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(3): 278-279. PMID: 30667467. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.3307.
- [3] Li X, Chen Y, Tang Y, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(8): 1279-1292. PMID: 29948255. PMCID: PMC6061038. DOI: 10.1007/s00431-018-3182-2.
- [4] Lawrence SM, Ruoss JL, Wynn JL. IL-17 in neonatal health and disease[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(5): e12800. PMID: 29243317. PMCID: PMC6051706. DOI: 10.1111/aji.12800.
- [5] Furue M, Furue K, Tsuji G, et al. Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1275. PMID: 32070069. PMCID: PMC7072868. DOI: 10.3390/ijms21041275.
- [6] Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(5): 458-469. PMID: 29563615. PMCID: PMC6068176. DOI: 10.1038/s41423-018-0004-4.
- [7] Xu M, Jiang Y, Wang J, et al. Distribution of distinct subsets of circulating T follicular helper cells in Kawasaki disease[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 43. PMID: 30704426. PMCID: PMC6357512. DOI: 10.1186/s12887-019-1412-z.
- [8] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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. PMID: 28356445. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.

- [9] 梁雪, 金莲花, 张胜, 等. 丙种球蛋白无反应性川崎病的临床特点及危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 679-681. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.04.041.
- [10] 贺敏. 阿司匹林联合人免疫球蛋白静脉注射治疗川崎病患儿的效果[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 382-386. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.019.
- [11] Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview[J]. Front Immunol, 2021, 12: 637829. PMID: 33692806. PMCID: PMC7937623. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637829.
- [12] Majumder S, McGeachy MJ. IL-17 in the pathogenesis of disease: good intentions gone awry[J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39: 537-556. PMID: 33577346. PMCID: PMC8603601. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-092536.
- [13] Jia S, Li C, Wang G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(1): 131-137. PMID: 20718783. PMCID: PMC2990938. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04236.x.
- [14] 宋思瑞, 朱丹颖, 陈丽琴, 等. 血清 IL-17A、IL-18、SCD25(IL-2R)早期诊断川崎病研究[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(5): 367-371. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.05.012.
- [15] Inoue T, Miyashita M, Murakami S, et al. IL-1 β and IL-17A are involved in IVIG resistance through activation of C/EBP β and δ in a coronary artery model of Kawasaki disease[J]. Allergy, 2020, 75(8): 2102-2105. PMID: 32187376. DOI: 10.1111/all.14281.
- [16] Wu S, Liao Y, Sun Y, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in children[J]. World J Pediatr, 2020, 16(6): 607-613. PMID: 32232677. DOI: 10.1007/s12519-020-00348-2.
- [17] Nakamura N, Muto T, Masuda Y, et al. Procalcitonin as a biomarker of unresponsiveness to intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(9): 857-861. PMID: 32433223. DOI: 10.1097/INF.0000000000002716.
- [18] Faim D, Henriques C, Brett A, et al. Kawasaki disease: predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and cardiac complications[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 116(3): 485-491. PMID: 33470332. PMCID: PMC8159558. DOI: 10.36660/abc.20190758.
- [19] 胡蓉, 潘云波, 甘世伟. 川崎病初始剂量丙种球蛋白治疗敏感或无反应的相关因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(12): 1642-1645. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.12.044.
- [20] 乐园, 刘桂英, 赵梓文. 静脉注射免疫球蛋白无反应性川崎病的危险因素分析[J]. 中国医药, 2018, 13(4): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.04.026.

(本文编辑: 邓芳明)