

川崎病静脉注射免疫球蛋白无反应预测评分模型的建立

黄沂徐 黄宇 皮光环

(四川省妇女儿童医院/成都医学院附属妇女儿童医院儿科, 四川成都 610045)

[摘要] **目的** 探讨川崎病(Kawasaki disease, KD)儿童静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)无反应的预测因素,并建立服务于四川地区的IVIG无反应预测评分模型。**方法** 回顾性收集2019—2023年四川省4家三级甲等医院收治的KD患儿临床资料,其中IVIG有反应患儿940例,IVIG无反应患儿74例。采用多因素logistic回归分析筛选IVIG无反应发生的预测指标并建立预测评分模型,采用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)衡量模型效能并利用独立数据集验证该模型。**结果** 多因素logistic回归分析显示,血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、Hb、血肌酐、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、PLT计数与KD患儿发生IVIG无反应密切相关($P<0.05$),以上述指标建立预测评分模型: $PLR>199$, 赋值0.4分; $Hb\leq 116\text{ g/L}$, 赋值4分; $AST>58\text{ U/L}$, 赋值0.2分; 血肌酐 $>38\text{ }\mu\text{mol/L}$, 赋值3.9分; $PLT\text{计数}\leq 275\times 10^9/\text{L}$, 赋值0.3分。应用该预测评分模型对KD患儿进行评分,确定总分 >4.3 分提示IVIG无反应高危。该模型预测IVIG无反应的灵敏度为77.0%,特异度为65.7%,受试者操作特征曲线下面积为0.746(95%CI: 0.688~0.805)。**结论** 以PLR、Hb、血肌酐、AST、PLT计数为评分项目构建的预测评分模型对四川地区IVIG无反应型KD具有一定的预测性能,可为临床决策提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27(1): 75-81]

[关键词] 川崎病; 静脉注射免疫球蛋白无反应; 预测评分模型; 儿童

Development of a predictive scoring model for non-response to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease

HUANG Yi-Xu, HUANG Yu, PI Guang-Huan. Department of Pediatrics, Sichuan Provincial Women's and Children's Hospital/Affiliated Women's and Children's Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610045, China (Pi G-H, Email: piguanghuan@126.com)

Abstract: Objective To explore the predictive factors for non-response to intravenous immunoglobulin (IVIG) in children with Kawasaki disease (KD) and to establish an IVIG non-response prediction scoring model for the Sichuan region. **Methods** A retrospective study was conducted by collecting clinical data from children with KD admitted to four tertiary hospitals in Sichuan Province between 2019 and 2023. Among them, 940 children responded to IVIG, while 74 children did not respond. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the predictive factors for non-response to IVIG and to establish a predictive scoring model. The model's effectiveness was assessed using the receiver operating characteristic curve (ROC) and validated with an independent dataset. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), hemoglobin (Hb), serum creatinine, aspartate aminotransferase (AST), and platelet count (PLT) were closely related to non-response to IVIG in children with KD ($P<0.05$). Based on these indicators, a predictive scoring model was established: $PLR > 199$, 0.4 points; $Hb \leq 116\text{ g/L}$, 4 points; $AST > 58\text{ U/L}$, 0.2 points; serum creatinine $> 38\text{ }\mu\text{mol/L}$, 3.9 points; $PLT\text{ count} \leq 275\times 10^9/\text{L}$, 0.3 points. Using this model, children with KD were scored, and a total score greater than 4.3 was considered high risk of non-response to IVIG. The sensitivity of the model in predicting non-response to IVIG was 77.0%, specificity was 65.7%, and the area under the ROC curve was 0.746 (95%CI: 0.688-0.805). **Conclusions** The predictive scoring model based on PLR, Hb, serum creatinine, AST, and PLT demonstrates good predictive performance for non-response to IVIG in children with KD in the Sichuan region and can serve as a reference for

[收稿日期] 2024-08-15; [接受日期] 2024-12-17

[基金项目] 成都市科技项目(2022-YF05-01297-SN)。

[作者简介] 黄沂徐,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 皮光环,男,主任医师。Email: piguanghuan@126.com。

clinical decision-making.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(1): 75-81]

Key words: Kawasaki disease; Non-response to intravenous immunoglobulin; Predictive scoring model; Child

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 为一种常见的急性儿童血管炎性疾病。研究表明, 及早静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗后, KD 患儿冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 的发生率显著降低^[1-4]。然而, 7.5%~26.8% 的 KD 患儿发生 IVIG 治疗无反应, 这部分患儿发生 CAL 的风险明显升高, 往往需要第2次大剂量 IVIG 联合糖皮质激素甚至英夫利西单抗等进行挽救治疗^[1-5]。研究发现, 尽早识别 IVIG 无反应的高风险 KD 患儿, 积极强化初始治疗方案, 可能降低 CAL 发生率, 对改善预后、缩短病程、降低治疗费用起重要作用^[1, 6], 对于临床医生、患儿家庭均有重要意义。因 KD 发病及 IVIG 无反应可能受遗传因素影响, 因此目前尚没有针对 IVIG 无反应的广泛适用预测模型, 并且以往公布的评分系统也需要进一步修订和更新。根据不同地区的人口特征, 建立适合本地区的 IVIG 无反应预测模型是目前普遍关注的热点, 也是未来 KD 研究的一个新趋势。四川省人口众多, 地理、自然和人文环境独特, 目前缺乏临床预测 IVIG 无反应型 KD 的多中心研究。本研究为多中心、大样本回顾性研究, 旨在建立服务于四川省 KD 儿童的 IVIG 无反应预测评分模型, 为临床实践提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2019年1月—2023年12月在四川省4家三级甲等医院 (四川省妇女儿童医院389例, 川北医学院附属医院361例, 德阳市人民医院179例, 遂宁市中心医院85例) 住院的1 014例KD患儿。根据IVIG治疗效果分为IVIG有反应组 (940例) 和IVIG无反应组 (74例)。本研究经四川省妇幼保健院医院伦理委员会批准 (20211222-304), 并豁免患儿及其法定监护人知情同意。

纳入标准: (1) 符合2017年美国心脏协会修订的KD指南^[7]中相应诊断标准; (2) 初次进行IVIG治疗。排除标准: (1) 入院前已接受IVIG治疗, 住院期间未行IVIG治疗; (2) KD复发; (3) 同时患有其他血管炎性疾病; (4) 临床资料不完整 (缺失数据大于10%)。

1.2 数据收集

通过查阅国内外文献和资料, 选择与IVIG无反应发生可能相关且临床常用的指标作为构建模型的潜在预测因子。收集KD患儿发病月龄、性别等人口学资料, IVIG治疗效果、初次IVIG治疗时发热时长、有无多形性皮疹、有无肛周潮红/脱屑、有无口唇干红/皲裂、有无颈部淋巴结非化脓性肿大、有无四肢末端硬肿、有无双侧球结膜充血等临床特征; 同时收集白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、血小板 (platelet, PLT) 计数、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、中性粒细胞比例、PLT与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、红细胞压积、平均PLT体积、谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶、谷草转氨酶与谷丙转氨酶比值 (ratio of aspartate transaminase to alanine transaminase, S/T)、谷氨酰转移酶、乳酸脱氢酶、前白蛋白、白蛋白、总胆汁酸、总胆红素、血肌酐、血钠浓度、血钾浓度、血氯浓度、红细胞沉降率、C反应蛋白、降钙素原等实验室指标。实验室标本均在患儿入院后24 h内、IVIG治疗前采集, 如果同一指标有多个数据, 选择该指标在住院期间测得的首次数值。对单一变量, 使用均值替代法对缺失值进行数据处理。遵循1个变量最少需要10个样本的原则^[8], 本研究共纳入34个待估变量, 共收集1 014例KD患儿数据, 样本量满足要求。

1.3 统计学分析

使用SPSS 26.0进行数据分析。计数资料以例数和率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。计量资料行正态性检验, 如服从正态分布, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 *t* 检验; 如非正态分布, 以中位数 (四分位数间距) [*M* (*Q*₁, *Q*₃)] 表示, 组间比较采用Mann-Whitney *U* 检验。采用多因素logistic回归分析筛选危险因素作为预测评分指标, 受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 确定各评分指标最佳临界值, 并通过各项评分指标的logistic回归系数对其进行赋分。应用灵敏度、特异度、曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价新评分模型的预测效果, AUC>0.5 表示具有预测意义。Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的整体校

准程度。选择 2024 年 1 月 1 日—9 月 13 日于四川省妇女儿童医院住院的 122 例 KD 患儿作为验证样本（111 例 IVIG 有反应患儿，11 例 IVIG 无反应患儿），验证模型预测效果。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特点

1 014 例 KD 患儿中，IVIG 有反应组 940 例，IVIG 无反应组 74 例，IVIG 无反应发生率为 7.30%。

两组性别构成、发病年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

2.2 IVIG 有反应组与 IVIG 无反应组相关指标的比较

IVIG 无反应组肢端硬肿发生率、中性粒细胞比例、NLR、PLR、C 反应蛋白、降钙素原、肌酐、AST、谷丙转氨酶、谷氨酰转移酶、S/T、总胆红素水平高于 IVIG 有反应组，而 Hb、PLT 计数、红细胞压积、血钠、血钾、血氯、白蛋白、前白蛋白水平低于 IVIG 有反应组 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组 KD 患儿临床特征和实验室指标的比较

项目	IVIG 有反应组 (n=940)	IVIG 无反应组 (n=74)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
临床特征 [例(%)]				
男性	535(56.9)	46(62.2)	0.785	0.376
发病年龄<12个月	247(26.3)	13(17.6)	2.729	0.099
发热5 d内 IVIG 治疗	400(42.6)	39(52.7)	2.878	0.090
结膜充血	831(88.4)	62(83.8)	1.394	0.238
口唇改变	790(84.0)	56(75.7)	3.474	0.062
多形性皮疹	686(73.0)	59(79.7)	1.604	0.205
肢端硬肿	502(53.4)	50(67.6)	5.548	0.019
肛周改变	105(11.2)	6(8.1)	0.660	0.417
颈淋巴结肿大	675(71.8)	59(79.7)	2.153	0.142
实验室检查				
WBC 计数 [$M(Q_1, Q_3)$, $\times 10^9/L$]	14.6(11.1, 18.2)	14.6(11.8, 17.6)	-0.016	0.987
中性粒细胞比例 [$M(Q_1, Q_3)$, %]	68.1(56.4, 77.7)	80.9(67.8, 88.2)	-5.745	<0.001
NLR [$M(Q_1, Q_3)$]	3.0(1.7, 5.7)	6.7(3.0, 11.6)	-5.267	<0.001
PLR [$M(Q_1, Q_3)$]	120.7(80.4, 175.5)	177.1(104.5, 316.3)	-4.601	<0.001
Hb [$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	110.0(102.0, 117.0)	107.5(100.0, 113.0)	-2.264	0.024
红细胞压积 [$M(Q_1, Q_3)$, %]	33.3(31.1, 35.5)	32.6(29.9, 34.2)	-2.429	<0.001
平均PLT体积 [$M(Q_1, Q_3)$, fL]	9.0(8.3, 9.9)	9.5(8.3, 10.3)	-1.724	0.085
PLT 计数 [$M(Q_1, Q_3)$, $\times 10^9/L$]	370.5(297.0, 448.5)	317.0(248.8, 408.3)	-3.229	<0.001
谷草转氨酶 [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	32.0(25.0, 49.0)	45.5(27.8, 93.3)	-3.163	<0.001
谷丙转氨酶 [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	52.0(45.0, 69.0)	65.5(47.8, 113.3)	-3.163	<0.001
S/T	1.5(0.9, 2.6)	2.4(1.1, 3.5)	-3.941	<0.001
谷氨酰转移酶 [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	23.0(13.0, 84.8)	58.0(20.0, 174.0)	-4.092	<0.001
总胆汁酸 [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	8.1(4.5, 15.8)	9.7(3.5, 62.8)	-1.068	0.285
总胆红素 [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	7.1(5.0, 10.9)	10.3(5.8, 21.5)	-3.850	<0.001
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	37 $\pm$ 5	35 $\pm$ 6	-3.779	<0.001
前白蛋白 [$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	75.2(60.0, 97.2)	60.9(55.1, 80.4)	-3.582	<0.001
肌酐 [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	25.0(20.8, 30.4)	29.0(24.0, 35.0)	-3.941	<0.001
血钠浓度 [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	135.8(133.5, 137.5)	134.4(133.0, 136.0)	-3.068	<0.001
血钾浓度 [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	4.1(3.8, 4.5)	3.9(3.6, 4.2)	-3.451	<0.001
血氯浓度 [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	101.1(99.0, 103.1)	100.4(97.0, 102.0)	-2.742	<0.001
C 反应蛋白 [$M(Q_1, Q_3)$, mg/L]	67.3(38.5, 107.1)	90.8(62.8, 135.7)	-4.055	<0.001
降钙素原 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]	0.5(0.2, 1.3)	1.6(0.7, 5.7)	-5.887	<0.001
红细胞沉降率 [$M(Q_1, Q_3)$, mm/h]	65.0(45.0, 86.0)	70.5(50.0, 89.3)	-1.128	0.259
乳酸脱氢酶 [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	287.0(249.0, 341.0)	301.5(248.5, 393.5)	-1.655	0.098

注：[IVIG] 静脉注射免疫球蛋白；[WBC] 白细胞；[NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值；[PLR] 血小板与淋巴细胞比值；[Hb] 血红蛋白；[PLT] 血小板；[S/T] 谷草转氨酶与谷丙转氨酶比值。

将表 1 中差异有统计学意义的指标纳入多因素 logsitic 回归分析, 结果显示, PLR、Hb、PLT 计数、血肌酐、AST 与 KD 患儿 IVIG 无反应密切相关

($P<0.05$), 见表 2。最终, 这 5 项指标用于构建 IVIG 无反应预测模型。

表 2 KD 患儿发生 IVIG 无反应的多因素 logistic 回归分析

指标	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
中性粒细胞比例 (%)	$\geq 74.9=1, <74.9=0$	0.018	0.013	1.830	0.181	1.018	0.992~1.046
NLR	$>6.9=1, \leq 6.9=0$	-0.064	0.035	3.446	0.066	0.938	0.877~1.004
PLR	$>199=1, \leq 199=0$	0.004	0.002	6.821	0.007	1.004	1.001~1.008
Hb (g/L)	$\leq 116=1, >116=0$	-0.060	0.028	4.829	0.029	0.941	0.892~0.994
谷草转氨酶 (U/L)	$>58=1, \leq 58=0$	0.003	0.001	4.609	0.032	1.003	1.000~1.006
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	$>38=1, \leq 38=0$	0.045	0.015	9.361	0.003	1.046	1.016~1.077
PLT 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	$\leq 275=1, >275=0$	-0.003	0.001	3.911	0.041	0.997	0.995~1.000
红细胞压积 (%)	$<35=1, \geq 35=0$	0.115	0.092	1.597	0.209	1.122	0.937~1.344
谷丙转氨酶 (U/L)	$>30=1, \leq 30=0$	-0.002	0.002	0.716	0.403	0.998	0.994~1.002
S/T	$>2.5=1, \leq 2.5=0$	-0.225	0.203	1.160	0.269	0.799	0.536~1.190
谷氨酰转氨酶 (U/L)	$\geq 29=1, <29=0$	0.001	0.002	0.224	0.609	1.001	0.997~1.005
白蛋白 (g/L)	$\leq 36=1, >36=0$	-0.028	0.027	0.884	0.291	0.972	0.922~1.025
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	$\geq 13.7=1, <13.7=0$	0.005	0.009	0.382	0.543	1.005	0.988~1.022
血钠 (mmol/L)	$\leq 136.9=1, >136.9=0$	-0.045	0.057	0.598	0.424	0.956	0.855~1.068
血钾 (mmol/L)	$\leq 4=1, >4=0$	-0.207	0.268	0.623	0.439	0.813	0.481~1.373
血氯 (mmol/L)	$\leq 101=1, >101=0$	-0.017	0.051	0.103	0.735	0.983	0.889~1.086
C 反应蛋白 (mg/L)	$\geq 59.8=1, <59.8=0$	0.000	0.003	0.001	0.987	1.000	0.995~1.006
降钙素原 (ng/mL)	$\geq 0.7=1, <0.7=0$	0.018	0.020	0.976	0.357	1.019	0.979~1.060
前白蛋白 (g/L)	$\leq 61.1=1, >61.1=0$	-0.008	0.006	2.129	0.162	0.992	0.980~1.003
肢端硬肿	有=1, 无=0	-0.002	0.007	0.643	0.750	0.998	0.985~1.011
常量		8.561	6.147	1.450	0.164		

注: [NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; [PLR] 血小板与淋巴细胞比值; [Hb] 血红蛋白; [PLT] 血小板; [S/T] 谷草转氨酶与谷丙转氨酶比值。

2.3 建立预测评分模型

以 PLR、Hb、PLT 计数、血肌酐、AST 为评分指标, 分别绘制 ROC 曲线, 根据 AUC 最大面积确定最佳临界值, 同时根据 logistic 回归系数进行赋分, 最终建立模型: 如 $\text{PLR}>199$, 赋值 0.4 分; $\text{Hb}\leq 116\text{ g/L}$, 赋值 4 分; $\text{AST}>58\text{ U/L}$, 赋值 0.2 分; 如 $\text{血肌酐}>38\text{ }\mu\text{mol/L}$, 赋值 3.9 分; $\text{PLT 计数}\leq 275\times 10^9/\text{L}$, 赋值 0.3 分。应用预测评分模型对 KD 患儿进行评分, 通过约登指数确定评分的最佳临界值: 总分为 4.32 时, 该模型 AUC 为 0.746 (95%CI: 0.688~0.805), 预测 IVIG 无反应的灵敏度为 77.0%, 特异度为 65.7%, 见图 1。结合实际, 确定总分 >4.3 分时, 提示 IVIG 无反应高危。Hosmer-

Lemeshow 拟合优度检验用于评价该模型的拟合度 ($P=0.828$), 提示模型拟合度良好。该预测评分模型实际应用于本研究人群时, 灵敏度为 77.0%, 特异度为 65.7%, 见表 3。

表 3 预测评分模型应用于本研究人群的预测效能

预测的 IVIG 反应性	真实的 IVIG 反应性		合计
	无反应 ($n=74$)	有反应 ($n=940$)	
无反应	57	322	379
有反应	17	618	635
合计	74	940	1 014

注: [IVIG] 静脉注射免疫球蛋白。灵敏度=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) $\times 100\%=57/(57+17)\times 100\%=77.0\%$ 。特异度=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%=618/(322+618)\times 100\%=65.7\%$ 。

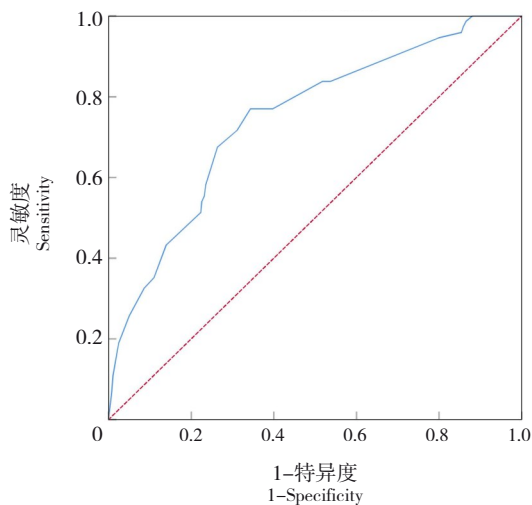


图 1 预测评分模型预测 KD 患儿发生 IVIG 无反应的 ROC 曲线

2.4 验证预测评分模型

选择 2024 年 1 月 1 日—9 月 13 日于四川省妇女儿童医院住院的 122 例 KD 患儿作为验证样本（包括 IVIG 有反应组 111 例，IVIG 无反应组 11 例），验证上述模型的预测效能，显示其灵敏度为 72.7%，特异度为 83.8%，见表 4。

表 4 预测评分模型应用于验证样本的预测效能

预测的 IVIG 反应性	真实的 IVIG 反应性		合计
	无反应 (n=11)	有反应 (n=111)	
无反应	8	18	26
有反应	3	93	96
合计	11	111	122

注：[IVIG] 静脉注射免疫球蛋白。灵敏度=真阳性人数/（真阳性人数+假阴性人数） $\times 100\%=8/(8+3)\times 100\%=72.7\%$ 。特异度=真阴性人数/（真阴性人数+假阳性人数） $\times 100\%=93/(93+18)\times 100\%=83.8\%$ 。

2.5 评价国内外部分评分系统应用于本研究人群的预测效能

应用国外的 Egami 评分^[9]、Kobayashi 评分^[10]、我国的 Fu 评分^[11]、王丽平评分^[12]、Lin 评分^[13]、Yang 评分^[14]、Wu 评分^[15] 对本研究 1 014 例 KD 患儿进行评分，从灵敏度、特异度、准确率、约登指数进行预测效能的比较。结果如表 5 所示，各评分系统的预测效率存在明显差异，均不适合预测本地区 KD 患儿发生 IVIG 无反应。Fu 评分、Kobayashi 评分虽约登指数>0.3，但灵敏度较低（分别为 52.7%、54.1%）。而本研究预测评分系统约登指数为最高（0.427），灵敏度、特异度、准确率均提示预测效能尚可。

表 5 国内外部分评分系统预测效能的比较

项目	应用于本研究人群				应用于自身研究人群	
	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)
Fu 评分 ^[11]	52.7	81.6	79.5	0.343	54.1	71.2
王丽平评分 ^[12]	71.6	54.4	55.6	0.260	83.1	57.0
Lin 评分 ^[13]	81.1	36.6	39.8	0.177	86.2	81.3
Yang 评分 ^[14]	54.1	72.1	70.8	0.262	56.0	79.0
Wu 评分 ^[15]	48.6	66.4	65.1	0.150	77.4	61.0
Egami 评分 ^[9]	33.8	84.5	80.8	0.183	78.0	76.0
Kobayashi 评分 ^[10]	54.1	77.8	76.0	0.319	86.0	68.0
本研究预测评分	77.0	65.7	66.5	0.427		

3 讨论

通过评价部分国内外 IVIG 无反应预测模型对本研究人群的预测效能，发现国外的预测评分系统如 Egami 评分、Kobayashi 评分的特异度虽较高，但灵敏度较低，漏诊 IVIG 无反应 KD 患儿的概率大，预测能力有限。此外，国内的各评分系统的预测效能也差异颇大，灵敏度波动于 48.6%~81.1%，特异度波动于 36.6%~81.6%，例如王丽平评分^[12]虽灵敏度较高，但特异度低，临床参考价值具有局限性。这与目前研究观点^[9-15]吻合，即各评分系统的预测效果具有明显地区特异性，分析原因可能与 KD、IVIG 无反应的遗传易感性相关^[16-17]。因此，以四川地区人群为样本，建立服务于当地人群的临床预测模型是非常必要的。

本研究为多中心、大样本回顾性研究，全面纳入常见的临床指标，基于多因素 logistic 回归分析发现 PLR、Hb、PLT 计数、血肌酐、AST 与 KD 患儿 IVIG 无反应相关。这些临床指标均为外周血实验室检测数据，作为预测评分项目具有快速、易得、价廉的优势，避免了临床体格检查中主观因素的不利影响，可在临床实践中广泛应用。本研究构建的预测评分模型灵敏度达 77.0%，特异度达 65.7%，均大于 60%，临床参考意义优于其余评分系统。

本研究结果显示 IVIG 无反应组患儿外周血 PLR 水平明显高于 IVIG 有反应组，可作为 IVIG 无反应的预测指标。KD 为免疫性全身血管炎症，其免疫炎症风暴与 CAL 关系紧密，而 PLR 是一种新型炎症标志物，能体现机体 PLT 与淋巴细胞的平衡状态，反映全身炎症情况，已被广泛证实与冠状

动脉疾病的不良临床预后密切相关^[18]。已有研究表明, KD急性期PLR水平对中国KD患儿发生CAL有一定预测价值, 高PLR水平可能提示KD患者较高的发生CAL、IVIG无反应的风险^[19-22]。

本研究发现, 相较于IVIG有反应患儿, Hb、PLT计数水平在IVIG无反应组患儿中明显较低, 其多次出现于以往发布的预测评分系统中^[9-10, 23], 但对应的临界值并不全然相同, 可能与种族、地域、样本量差异等因素有关。IVIG无反应患儿出现更低的PLT计数、Hb水平, 可能与血管内炎症反应消耗有关。

血肌酐是本研究新发现的一个预测性指标^[24], 本研究中, IVIG无反应患儿血肌酐水平更高, 但该指标尚未被纳入以往的任何评分系统中。其机制目前尚不明确, 分析原因, 可能与肾脏血管炎症有关。因此, 血肌酐在IVIG无反应中扮演的角色, 是否可作为IVIG无反应的预测指标, 有待进一步证实。

本研究发现AST为预测IVIG无反应的指标, 与Kobayashi评分^[10]、Sano评分^[25]、Moon评分^[26]一致。多项研究表明, 急性期合并肝损害患儿更容易发生CAL及IVIG无反应^[25-28]。有学者认为KD急性期激活的自然杀伤细胞可能在血管内皮和肝窦中聚集, 参与KD的肝细胞损伤和肝血窦网状内皮细胞损伤过程, 而IVIG无反应患儿的炎症反应更加强烈^[10], 因此AST水平明显升高。

本研究构建的预测评分模型对四川地区IVIG无反应型KD的预测效能良好, 但仍存在不足: 由于本研究合作的医疗中心均为三级甲等医院, 可能存在研究对象的选择偏倚; 资料的收集与审查由多个临床研究中心联合完成, 可能存在人为因素导致的记录偏倚; 该模型仍缺乏在其他地区或不同医疗机构的外部验证, 结论可靠性还需进一步验证评估。

综上, 本研究建立的预测评分模型对早期识别四川地区IVIG无反应KD具有一定临床预测价值, 且易于推广至基层医院, 可为临床医生的诊疗决策提供参考。接下来课题组将对模型的外部验证展开进一步研究。

作者贡献声明: 黄沂徐负责研究设计、论文撰写; 黄宇负责数据整理、分析; 皮光环负责研究指导、论文修改。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 陕西省川崎病诊疗中心, 陕西省儿童内科疾病临床医学研究中心, 陕西省人民医院儿童病院, 等. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(9): 867-876. PMID: 34535199. PMCID: PMC8480171. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2107110.
- [2] de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease: the SHARE initiative[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(4): 672-682. PMID: 30535127. DOI: 10.1093/rheumatology/key344.
- [3] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 等. 中国儿童川崎病诊疗循证指南(2023年)[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1198-1210. PMID: 38112136. PMCID: PMC10731970. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309038.
- [4] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(10): 75. PMID: 32924089. PMCID: PMC7487199. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4.
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(1): 6-13. PMID: 34986616. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211018-00879.
- [6] 黄国英. 川崎病诊断和治疗面临的挑战[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(1): 3-5. PMID: 34986615. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211104-00927.
- [7] 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.
- [8] Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model[J]. BMJ, 2020, 368: m441. PMID: 32188600. DOI: 10.1136/bmj.m441.
- [9] Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2006, 149(2): 237-240. PMID: 16887442. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.03.050.
- [10] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. Circulation, 2006, 113(22): 2606-2612. PMID: 16735679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865.
- [11] Fu PP, Du ZD, Pan YS. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(8): e319-e323. PMID:

23446442. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828e887f.
- [12] 王丽平. 免疫球蛋白无反应型川崎病危险因素的研究及评分体系探讨[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [13] Lin MT, Chang CH, Sun LC, et al. Risk factors and derived Formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(5): 350-355. PMID: 25910931. DOI: 10.1016/j.jfma.2015.03.012.
- [14] Yang S, Song R, Zhang J, et al. Predictive tool for intravenous immunoglobulin resistance of Kawasaki disease in Beijing[J]. Arch Dis Child, 2019, 104(3): 262-267. PMID: 30026252. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314512.
- [15] 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.
- [16] 江彦秋, 黄先玫. 川崎病的免疫与遗传学发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(9): 717-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.09.021.
- [17] Xu B, Zhang Q, Du J, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: a research hotspot[J]. Sci Bull (Beijing), 2023, 68(2): 121-124. PMID: 36681588. DOI: 10.1016/j.scib.2023.01.019.
- [18] 胡昌灿, 于海初, 孙桂霞, 等. 血小板/淋巴细胞比值联合 Grace 评分对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征院内心血管事件的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 700-707. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.08.011.
- [19] 张书婉, 黄君华, 吴文婧, 等. 外周血 NLR 与 PLR 对儿童完全型川崎病冠状动脉损伤的预测分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.010.
- [20] 袁迎第, 孙军, 李鹏飞, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对于川崎病 IVIG 敏感性的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 410-413. PMID: 28407827. PMCID: PMC7389660. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.04.010.
- [21] 李燕羽, 袁晨辰, 蔡艾媛, 等. 血小板与淋巴细胞比值对中国川崎病患儿冠状动脉病变预测价值的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1219-1226. PMID: 38112138. PMCID: PMC10731965. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2306097.
- [22] Kanai T, Takeshita S, Kawamura Y, et al. The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease: a multicenter study[J]. Heart Vessels, 2020, 35(10): 1463-1472. PMID: 32449049. DOI: 10.1007/s00380-020-01622-z.
- [23] Grignani R, Rajgor DD, Leow YG, et al. A novel model for predicting non-responsiveness to intravenous immunoglobulins in Kawasaki disease: the Singapore experience[J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(8): 962-967. PMID: 30520192. DOI: 10.1111/jpc.14329.
- [24] 彭珍, 闫孝永. ACEF 评分联合炎症因子评估小儿川崎病冠状动脉损害的临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(16): 3016-3020. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.16.029.
- [25] Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 131-137. PMID: 16896641. DOI: 10.1007/s00431-006-0223-z.
- [26] Moon KP, Kim BJ, Lee KJ, et al. Prediction of nonresponsiveness to medium-dose intravenous immunoglobulin (1 g/kg) treatment: an effective and safe schedule of acute treatment for Kawasaki disease[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(4): 178-182. PMID: 27186228. PMCID: PMC4865641. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.4.178.
- [27] 胡慧敏, 陈笑征, 张永兰, 等. 川崎病急性期肝损害与冠状动脉损伤和免疫球蛋白无反应的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(6): 681-686. PMID: 35762436. PMCID: PMC9250406. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2112094.
- [28] Liu G, Wang S, Du Z. Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease: a meta-analysis of case-control studies[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 187. PMID: 32373568. PMCID: PMC7186309. DOI: 10.3389/fped.2020.00187.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)