

静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识

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；中国当代儿科杂志编辑委员会；
全国妇幼健康研究会儿科能力建设专委会；
中国医师协会儿科医师分会普儿科（全科）学组

[摘要] 川崎病是一种好发于5岁以下儿童的急性自限性血管炎性疾病。静脉输注免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）已经成为一种有效的治疗方案，可以有效减少心血管并发症的发生率，但目前国内外尚无儿童川崎病IVIG应用共识或临床指南。该共识是基于目前国内外关于儿童川崎病中IVIG应用的研究进展，同时参考国内外川崎病的诊疗指南，并经过制定专家充分讨论而形成。该共识对IVIG在儿童川崎病中的临床应用策略及其不良反应的防治提出了具体建议。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23 (9): 867-876]

[关键词] 川崎病；自限性血管炎；静脉输注免疫球蛋白；专家共识；儿童

Expert consensus on the use of intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease

Shaanxi Provincial Diagnosis and Treatment Center of Kawasaki Disease; Clinical Research Center for Childhood Diseases of Shaanxi Province; Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital; Editorial Board of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics; Expert Committee of Advanced Training for Pediatrician, China Maternal and Children's Health Association; General Pediatrician Group, Society of Pediatrician, Chinese Doctor Association (Du Z-D, Email: duzhongdong@126.com)

Abstract: Kawasaki disease is an acute, self-limited vasculitis that mainly occurs in children under 5 years of age. Intravenous immunoglobulin (IVIG) has become an effective treatment regimen, which can effectively reduce the incidence of cardiovascular complications. However, there has been no consensus or clinical guidelines for the application of IVIG in children with Kawasaki disease till now. This consensus is developed based on the current research progress on the application of IVIG in children with Kawasaki disease in China and overseas, with reference to the diagnosis and treatment guidelines for Kawasaki disease in China and overseas, and the opinions of experts. This consensus provides recommendations on the clinical application strategy of IVIG in children with Kawasaki disease and the prevention and treatment of its adverse reactions.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(9): 867-876]

Key words: Kawasaki disease; Self-limited vasculitis; Intravenous immunoglobulin; Expert consensus; Child

川崎病（Kawasaki disease）是一种好发于5岁以下儿童的急性发热性疾病，其病理特征为全身血管炎，亚裔儿童发病率逐年增高^[1-2]。川崎病所致的冠状动脉病变（coronary artery lesion, CAL）已经成为儿童最常见的后天性心脏病。目前国内外关于川崎病的诊断及治疗已经有相应的指南或

共识^[3-7]。阿司匹林联合静脉输注免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）是目前普遍认为有效的治疗方案，在完全性和不完全性川崎病确诊时即需要使用IVIG。近年来，不完全性川崎病的发病率在我国、日本等国家逐年增高，因此强调不完全性川崎病要按照川崎病治疗。目前关

[收稿日期] 2021-07-21；**[接受日期]** 2021-08-06

[通信作者] 杜忠东，男，教授，主任医师，国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院，Email: duzhongdong@126.com；
焦富勇，男，教授，主任医师，陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院，Email: 3105089948@qq.com。

于 IVIG 对川崎病治疗仍有许多值得探讨的空间。部分患儿对此治疗方案不敏感,甚至增加了发生 CAL 的可能。尤其是 2004 年美国心脏协会川崎病指南指出,热程 5 d 内使用 IVIG 并不能降低川崎病 CAL 的发生率,而且会增加 IVIG 耐药的风险^[8],但 2017 年美国心脏协会川崎病指南并未强调此点^[4]。尽管近年来川崎病的临床研究水平有所提高,但有关 IVIG 治疗川崎病的高质量的临床试验仍然不足,只有少量高质量的临床研究报告^[9]。目前关于 IVIG 治疗川崎病的机制、最佳时间、IVIG 的用量等各文献意见不一致,且对 IVIG 使用过程中出现不良反应及相应处理的有关文献较少。

本共识由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、中国当代儿科杂志编辑委员会、全国妇幼保健研究会儿科能力建设专委会、中国医师协会儿科医师分会普儿科(全科)学组共同发起、制定,从 IVIG 治疗儿童川崎病的免疫学机制、治疗剂量、治疗最佳时机、安全性等多个方面阐述 IVIG 在儿童川崎病中的应用,以期为我国儿童川崎病的临床规范化管理提供参考,最终实现对川崎病患者后遗症的有效预防,降低儿童川崎病心血管事件发生及死亡的风险^[10]。本共识的使用人群包括所有儿童风湿免疫科及儿童心血管内科医生及全科医生。本共识适用于 18 岁以下各类初次及再次应用 IVIG 治疗川崎病的患儿,除外有免疫球蛋白产品过敏史,或有自身免疫性贫血或既往有溶血史或溶血风险,或 IgA 缺乏但存在 IgA 抗体者及 Rh 同种免疫受到抑制的患儿。本共识已在国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.cn/>)注册,注册号为:IPGRP-2021CN181。

本共识检索的英文数据库包括 UpToDate、BMJ Clinical Evidence、美国国立指南文库(National Guideline Clearinghouse)、循证卫生保健图书馆(Joanna Briggs Institute Library)、Cochrane Library、PubMed 等;中文数据库包括中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库等。所有文献检索截止于 2021 年 5 月 20 日。最终纳入 83 篇文献,包括指南 4 篇,专家共识及标准 3 篇,BMJ Best Practice 1 篇,UpToDate 2 篇,Meta 分析和系统评价 21 篇,随机对照试验 13 篇,观察性研究 39 篇。

本共识的制定主要基于目前国内外关于儿童川崎病中 IVIG 应用的研究进展和相关研究数据,

同时参考国内外川崎病的诊疗指南,并经过制定专家充分讨论而形成。共识的制定遵循以下原则:(1)多中心专业人员参与,包括儿科专业医师、儿科心血管医师及循证医学等领域专家。(2)采用证据推荐分级评估、制定与评价方法(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE),以 GRADE 手册为指导,根据文献或资料的可信等级(评判标准见表 1),确定某一临床问题在本共识中的推荐等级(等级标准见表 2)。

表 1 推荐强度分级^[11]

级别	内容
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 推荐级别标准^[12]

级别	证据水平
高(A)	非常确信真实的效应值接近效应估计值
中(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
低(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同

1 IVIG 治疗川崎病的机制

IVIG 是从每批次数万健康人血浆中分离提取的浓缩免疫球蛋白制剂,含有五类免疫球蛋白,其中免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 占 95% 以上。IgG 可介导自身免疫,是再次免疫应答中最持久、最重要的抗体,具有抗菌、抗病毒的功效。IgG 分子经木瓜蛋白酶水解后得到 2 个抗原结合片段(fragment of antigen binding, Fab)和 1 个可结晶片段(fragment crystallizable, Fc)。其主要生物学功能的发挥都依赖于 Fc^[13-15]。IgG Fc 可与潜在有害的补体成分(C3a、C3b、C4b、C5a)结合,阻断其在靶组织沉积,进而防止免疫损伤,除此之外,Fc 还可以结合各种 Fc 受体,激活固有免疫细胞,调节免疫。

20 世纪五十年代,IVIG 最初用于低 IgG 的替代治疗。1981 年首次用大剂量的 IVIG 治疗特发性血小板减少性紫癜并取得良好疗效^[14],其免疫调节作用逐渐得到认识和重视^[16],越来越多地应用于

自身免疫性、炎症性疾病及器官移植等多个领域，并于1983年首次应用于川崎病治疗^[17-18]。虽然IVIG应用于川崎病的治疗方案已逐步完善成熟，但其机制尚未详细阐明，目前认为IVIG治疗川崎病可能是通过以下几个途径。

(1) 通过抑制与Fc受体结合的自身抗体，调节巨噬细胞活性；抑制了内皮细胞活化、黏附分子表达和可溶性介质的分泌；中和细胞因子、趋化因子和激活的补体蛋白的抗体，激活巨噬细胞上抑制性Fc受体FcγRIIB^[19]；以及阻断炎症细胞向血管内皮细胞运输至关重要的黏附分子；产生抗脂质体来减少炎症、减轻内皮细胞损伤^[8]。

(2) 免疫球蛋白刺激了适应性免疫反应，能够与细菌或病毒及其毒素结合，与致病性自身抗体（以及产生自身抗体的B细胞）上的独特型决定簇相互作用，使病原体被直接中和，从而使病原体被清除；IVIG还可能影响有助于控制炎症的调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）的数量和功能^[20]。

(3) IVIG还可以与FcγRN受体结合，但FcγRN并不直接参与免疫细胞激活的调节，而是通过阻止免疫球蛋白的分解代谢而起到保护性受体的作用。

(4) 人免疫球蛋白对淋巴细胞、单核巨噬细胞等具有调控作用。人免疫球蛋白中的多类抗体可在短期内向机体提供被动免疫，对机体免疫状态都有增强作用。对川崎病患者经IVIG治疗后血清细胞因子水平的分析发现，γ干扰素（interferon-γ, INF-γ）、IL-10的水平迅速减少，相反IVIG治疗后可以增强Treg转录因子FoxP3的表达。IVIG中，IgG单体占比95%以上，剩余的是二聚体或多聚体的IgG。临床上往往大剂量的IVIG治疗效果较好，提示IgG二聚体或多聚体有更好的抗炎作用。其具体机制尚不明确，推测可能是IgG二聚体结构增强了Fc与Fcγ受体的结合能力，从而有效抑制固有免疫细胞活化，减少了自身免疫损伤^[16]。

2 儿童川崎病使用IVIG的最佳时机

推荐意见1：最佳时机为发病后5~10 d，7 d内最佳（1A）。

推荐意见2：发病后5 d内使用，可能导致IVIG抵抗发生率增高（1B）；病情严重者，如合并低血压、休克、血流动力学不稳定的心肌炎、麻

痹性肠梗阻等仍应及时使用（1A）。

推荐意见3：发病超过10 d的患儿，排除其他原因引起的持续发热并伴有血红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）或C反应蛋白（C reaction protein, CRP）升高，或炎症指标升高合并CAL者，仍需给予IVIG治疗（2B）。

及时应用IVIG可减轻川崎病患者临床症状的严重程度，减少甚至避免心血管后遗症的发生^[21]。多数研究者认为应于川崎病发病10 d内接受IVIG治疗^[22-24]。日本有研究发现，与发病后第4~8天应用IVIG组相比，第11~20天才开始应用IVIG治疗的患者CAL发生率显著增加（27% vs 1%）^[25]。与常规治疗（发病后5~7 d）相比，早期IVIG治疗（发病后≤4 d）并未降低CAL的风险^[26]。建议发病后7 d内应用IVIG为最佳，而5 d内应用可能会增加再次使用IVIG的概率^[8]。一项Meta分析^[27]表明，发病后5 d内使用IVIG治疗会增加IVIG无反应的风险。意大利儿科学会推荐5 d内IVIG治疗仅限用于完全明确诊断川崎病的特殊病例（证据水平A）^[6, 28]。

川崎病进展为重症，可合并低血压、休克、血流动力学不稳定的心肌炎、麻痹性肠梗阻等，考虑与存在更高的炎症因子水平及超强免疫炎症反应，引起外周血管阻力下降、心功能不全及毛细血管渗漏相关^[29-30]，应尽早抗炎治疗^[4]。

川崎病应用IVIG的目的是为了抑制炎症反应、中和炎症因子、保护冠状动脉。研究表明病程超过10 d的患者应用IVIG约50%仍出现CAL，但发生率小于未应用IVIG组^[25]。如患者超过10 d仍持续发热，并且可以排除其他引起发热的原因，同时伴有炎症指标升高，则应使用IVIG。对于发病超过10 d的患儿，即使体温正常，但炎症指标仍高，同时伴有CAL，仍有必要使用IVIG^[4]。

3 剂量选择及给药方式

推荐意见：单剂量IVIG（2 g/kg）通常在12~24 h内静脉滴注给药。推荐初始输注速率为0.01 mL/（kg·min）[5% IVIG 30 mg/（kg·h）]维持15~30 min，然后增加至0.02 mL/（kg·min），若耐受性良好，可调整至0.04 mL/（kg·min），最后调整至最大速度0.08 mL/（kg·min）（1B）。

在日本，单剂量IVIG（2 g/kg）通常在12~24 h内静脉输注完成^[31]，在美国则是10~12 h^[32]。目前

临床也有IVIG [1 g/(kg·d)] 连续2 d的用法,其治疗效果与IVIG (2 g/kg) 单次静脉输注相同,但容易发生IVIG抵抗^[33-34]。在IVIG给药期间,应密切关注因快速容量负荷引起的心力衰竭发展和心功能恶化,控制药物静脉滴注速度^[9],至今未见因IVIG输注造成心力衰竭的报道。国内两项研究发现IVIG 1 g/kg单次给予与2 g/kg单次给予效果类似,但均系非随机对照研究^[35-36]。

研究发现IVIG治疗存在剂量依赖效应,单次大剂量应用时才能达到治疗峰浓度^[37-39]。1991年后,美国和日本专家经过多中心研究,发现大剂量IVIG治疗川崎病疗效显著,并发现IVIG 2 g/kg单次输注的疗效优于其他任何方案,于是制定了急性期川崎病的标准治疗方案:IVIG 2 g/kg单次输注并配合阿司匹林口服^[40]。2004年及2017年美国心脏协会、2020年日本川崎病指南及2021年意大利儿科学会也均建议川崎病急性期的初始IVIG治疗为2 g/kg单次输注^[4, 6-8]。

4 IVIG治疗川崎病过程中可能发生的不良反应及应对措施

推荐意见1:头痛是常见的不良反应,通常在输注过程中或输注后2~3 d发生,轻者可予非甾体抗炎药止痛^[41-42] (1A)。

推荐意见2:IVIG治疗后出现的一过性无症状中性粒细胞减少,通常在输注后2~4 d发生,2周内恢复,一般无需治疗,但也有学者认为可通过糖皮质激素预防 (2B)。

推荐意见3:IgG亚类缺陷和高IgM综合征不是IVIG禁忌证,对曾经发生严重过敏反应的患者,可检测抗IgA抗体,若抗IgA抗体滴度高(>1/1 000),IgG替代治疗需谨慎应用^[43] (2A)。

推荐意见4:肾功能损害首先表现为血尿素氮或肌酐升高,其次为少尿和肾功能衰竭,在大剂量输注后5~7 d达到高峰^[44]。已有肾功能损害患者,应缓慢输注IVIG,适当水化,避免使用含蔗糖的IVIG产品 (1B)。

推荐意见5:血栓事件估计发生率为1%~16.9%^[37, 45],危险因素包括首次大剂量使用IVIG、既往/目前血栓形成、既往有动脉粥样硬化疾病、高黏滞综合征、遗传性高凝状态、输注速度快,可采用预水化、速度低于50 mg/(kg·h)、低渗IVIG产品 (3%~6%) 及预防性使用阿司匹林或低

分子量肝素等措施降低高危患者的血栓发生率,已出现血栓并发症患者需接受抗血栓治疗 (2B)。

有报道显示,镇静的同时静脉注射IVIG后4 h内约13%患者出现寒战和低血压反应。4 h后无低血压反应发生,所有受试者均能完成IVIG输注,无任何进一步不良反应^[46]。IVIG治疗后可能出现免疫性溶血。国内外报道IVIG治疗后发生溶血性贫血呈剂量依赖性,大剂量丙种球蛋白治疗更容易发生,考虑与丙种球蛋白中血型抗体滴度、抗原抗体的亲和力、体内抗原表达程度等有关^[47-49]。

尽管IVIG通常被认为是安全的,但仍可导致不良事件发生,有2%~25%的患儿应用IVIG之后可能发生不良事件^[50]。IVIG相关的不良事件包括:发热、寒战、疲劳、潮红、头痛、肌痛、恶心、胸闷、呼吸困难、呕吐、腹泻、背痛、血压变化、心动过速、一过性无症状中性粒细胞减少、过敏反应、自身免疫性溶血性贫血、急性肾功能衰竭、血栓栓塞形成、无菌性脑膜炎,在极少数情况下,伴有球蛋白血症或IgA缺乏的过敏性休克等^[1, 51]。不良反应的发生风险一般与IVIG剂量及输注速度有关,其原因可能与IVIG治疗后IgG水平增高有关^[52-54]。

5 IVIG的安全性

推荐意见1:婴儿和限液患者需避免低浓度制剂 (1A)。

推荐意见2:婴儿和心血管疾病患者应注意避免使用高钠含量的IVIG (1B)。

推荐意见3:含氨基酸的制剂在特定遗传代谢异常患者中需谨慎应用 (2A)。

推荐意见4:使用麦芽糖或葡萄糖作为稳定剂的制剂不推荐用于糖尿病及肾损伤风险患者 (1B)。

随着科学技术的不断提高,IVIG制品的纯度越来越高,其临床应用的安全性也在不断提高。出现IVIG不良事件大多是一过性或轻微的不良反应^[55],随着IVIG输注速度的降低,患儿不良反应逐渐缓解。研究发现IVIG与阿司匹林联合使用可使不良反应发生率降低^[56]。一项循证医学研究认为,IVIG联合糖皮质激素治疗的安全性更高,可作为临床首选治疗方案^[57]。但缺乏大规模前瞻性对照研究试验支持,远期的安全性及有效性有待进一步研究^[58]。近十年来有关IVIG不良反应的相

关报道较少,其安全性已得到了公认。目前普遍认为 IVIG 治疗后出现严重的类过敏反应是罕见的^[59]。

6 川崎病的免疫球蛋白治疗方案

推荐意见1:对于完全性川崎病,IVIG 剂量为 2 g/kg,12~24 h 内单次静脉输注,并配合阿司匹林口服(1A)。

推荐意见2:不完全性川崎病患儿 CAL 发生率高于完全性川崎病,应及时给予 IVIG 治疗,减少 CAL 的发生。IVIG 推荐剂量为 2 g/kg,12~24 h 内单次静脉输注,并配合阿司匹林口服(1A)。

推荐意见3:复发性川崎病是指川崎病初次发病时的临床症状、体征消失后,实验室异常指标恢复正常2个月后再次发病。大多数复发性川崎病患儿仍对免疫球蛋白敏感,故推荐继续使用 IVIG 治疗,剂量为 2 g/kg,12~24 h 内单次静脉输注,并配合阿司匹林口服(1A)。

推荐意见4:对于无反应型川崎病(IVIG 抵抗型川崎病),即 IVIG 初始治疗 36 h 至 2 周,仍有任何程度的持续性或者反复性发热^[8],建议尽早再次应用 IVIG,剂量仍为 2 g/kg,12~24 h 内单次静脉输注。仍有发热者,可以在 IVIG 使用基础上联合使用糖皮质激素(1B)。

对于完全性川崎病,美国心脏协会推荐其急性期 IVIG 剂量为 2 g/kg^[60]。配合阿司匹林口服,可迅速退热,预防 CAL 的发生^[61]。川崎病的初始治疗目前旨在减轻全身尤其是冠状动脉壁和心肌的炎症反应。20 世纪 80 年代初 IVIG 开始应用于川崎病治疗,随后多次临床研究和基础研究发现,早期静脉注射 IVIG 可显著减轻患儿的炎症反应,降低白细胞和血小板,减少 CAL 的发生率^[62-63]。自此 IVIG 成为川崎病急性期的首选治疗。虽然高昂的医疗费用导致对年龄较大和病情较重患儿的剂量没有达成共识,但现在普遍接受 2 g/(kg·d) 的单次剂量治疗^[32]。在 IVIG 给药期间,应密切关注因快速容量负荷引起的心力衰竭发展和心功能恶化,并注意勿给药太快^[10]。

IVIG 治疗川崎病的有效剂量一直存在不同的意见,初期 IVIG 推荐用量为 400 mg/(kg·d),持续给药 5 d,但有学者报道此剂量下川崎病患儿发热、皮疹等症状消退较慢,CAL 控制仍不理想^[64]。有研究对比了不同剂量 IVIG 的疗效差异,结果发

现大剂量 IVIG 治疗的患儿临床症状改善情况和实验室检查指标均明显优于小剂量组^[65]。故目前认为单次输注 2 g/kg IVIG 具有最大的疗效,并且 IVIG 抵抗及 CAL 发生率也更低^[66]。

川崎病早期、及时的治疗可减轻症状严重程度,减少甚至避免 CAL 的发生^[67]。研究发现及时给予 IVIG 治疗可将这种风险降低到 3%~5%^[68]。但 IVIG 使用时机一直存在分歧。有学者认为 CAL 发生于炎症反应的最高点,所以在发热的 10 d 内(川崎病急性期)给予 IVIG 治疗对于预防 CAL 十分重要。国内有研究显示,应用 IVIG 治疗开始时间过晚(使用 IVIG>10 d)的川崎病患儿 CAL 发生率更高。治疗时间过晚是并发 CAL 的危险因素之一^[62, 69-70]。目前国内外多认为应于川崎病发病 10 d 内应用 IVIG 治疗^[22-23],然而有研究发现,发热 5 d 内给予 IVIG 可增加 IVIG 抵抗,发热 6~10 d 可能为应用 IVIG 的最佳时间^[71]。造成此现象的原因不明,可能受遗传、人种、地域和环境等因素影响。因此目前认为确诊川崎病的患者应在发病后 5~10 d 应用 IVIG,最好在发病后 7 d 内给药,因为 CAL 可能从第 8~9 天开始出现^[72]。意大利儿科学会建议,心脏功能正常的患者 IVIG 输注应在 10~12 h 内进行,而合并心力衰竭的患者需延长至 16~24 h 内^[6]。如发生持续性、全身性炎症反应,不明原因的持续发热,冠状动脉瘤形成等症状及 ESR 或 CRP 等炎症标志物异常增高(伴或不伴 CAL)的患者,即使在患病 10 d 后做出诊断,也应接受 IVIG 治疗^[73]。在对不完全性川崎病的治疗上,部分医务人员存在认识误区,认为不完全性川崎病就是轻症,IVIG 治疗往往不够积极。但研究发现不完全性川崎病并不代表轻症,相反,有些患者可能更容易发生 CAL 等心血管并发症,因此,治疗上仍需要按照川崎病的标准治疗方案给予 IVIG 等治疗^[74-75]。

川崎病患儿在发病 10 d 内接受 IVIG 2 g/kg 及阿司匹林口服标准治疗,无论 1 次或分次注射,给药后 36~48 h 患儿体温仍高于 38℃,或给药 2~7 d 甚至 2 周内再次发热,并符合至少 1 项川崎病诊断标准者,即为 IVIG 抵抗^[4]。IVIG 抵抗的发生率约为 10%~20%,而 IVIG 抵抗也预示着 CAL 风险较高。川崎病合并 IVIG 抵抗机制尚不清楚,可能与遗传、免疫细胞过度活化及炎症介质等有关^[76]。而为了更准确预测 IVIG 抵抗的发生,以便及时调整治疗方案,降低 CAL 发生风险,相继有国内外专家学

者提出IVIG抵抗危险因素评分系统^[77-80]，但存在较大的种族及地区特异性，且预测精准度及特异性难以得到保证^[74, 81]。也有研究显示，在给予IVIG时加用糖皮质激素，有助于降低IVIG抵抗的发生，但仍需大规模前瞻性研究支持^[82-83]。

7 结语

IVIG经过三十余年的验证，已成为川崎病治疗的安全性良好的一线药物，可以有效减少心血管并发症的发生率，规范IVIG的使用对川崎病所致的CAL极为重要。本共识基于目前国内外能获

得的证据，根据GRADE方法进行证据分级，并经同行专家认真讨论后形成，以期为临床工作者提供参考。该共识存在的局限性包括：纳入的高质量临床研究较少，参考文献数量有限；参考了很多国外文献，未充分考虑种族人群问题。我们将每2~5年组织相关人员更新一次该共识，确保临床指导的时效性。在检索新的证据后咨询专家意见、收集使用人群及目标人群的意见，形成共识更新决策证据表，遵循共识更新报告清单进行更新。本共识呈现的是现有可获得的最佳证据，共有18条推荐意见，其中A级9条，B级9条，见表3。

表3 IVIG在川崎病中应用的专家共识推荐意见汇总

项目	推荐意见	推荐强度及证据等级
IVIG应用时机	①最佳时机为发病后5~10 d，7 d内最佳	1A
	②发病后5 d内使用，可能导致IVIG抵抗发生率增高（1B）；病情严重者，如合并低血压、休克、血流动力学不稳定的心肌炎、麻痹性肠梗阻等仍应及时使用（1A）	1B；1A
	③发病超过10 d的患儿，排除其他原因引起的持续发热并伴有ESR或CRP升高，或炎症指标升高合并CAL者，仍需给予IVIG治疗	2B
IVIG应用剂量	单剂量IVIG（2 g/kg）通常在12~24 h内静脉滴注给药。推荐初始输注速率为0.01 mL/(kg·min)[5% IVIG 30 mg/(kg·h)]维持15~30 min，然后增加至0.02 mL/(kg·min)，若耐受性良好，可调整至0.04 mL/(kg·min)，最后调整至最大速度0.08 mL/(kg·min)	1B
IVIG应用方案	①完全性川崎病：IVIG剂量为2 g/kg，12~24 h内单次静脉输注，并配合阿司匹林口服	1A
	②不完全性川崎病：IVIG剂量为2 g/kg，12~24 h内单次静脉输注，并配合阿司匹林口服	1A
	③复发性川崎病：IVIG剂量为2 g/kg，12~24 h内单次静脉输注，并配合阿司匹林口服	1A
	④无反应型川崎病（IVIG抵抗型川崎病）：建议尽早再次应用IVIG，剂量仍为2 g/kg，12~24 h内单次静脉输注。仍有发热者，可以在IVIG使用基础上联合使用糖皮质激素	1B
IVIG应用安全性	①婴儿和限液患者需避免低浓度制剂	1A
	②婴儿和心血管疾病患者应注意避免使用高钠含量的IVIG	1B
	③使用麦芽糖或葡萄糖作为稳定剂的制剂不推荐用于糖尿病及肾损伤风险患者	1B
	④含氨基酸的制剂在特定遗传代谢异常患者中需谨慎应用	2A
IVIG不良反应处置	①头痛是常见的不良反应，通常在输注过程中或输注后2~3 d发生，轻者可予非甾体抗炎药止痛	1A
	②IVIG治疗后出现的一过性无症状中性粒细胞减少，通常在输注后2~4 d发生，2周内恢复，一般无需治疗，但也有学者认为可通过糖皮质激素预防	2B
	③IgG亚类缺陷和高IgM综合征不是IVIG禁忌证，对曾经发生严重过敏反应的患者，可检测抗IgA抗体，若抗IgA抗体滴度高（>1/1 000），IgG替代治疗需谨慎应用	2A
	④肾功能损害首先表现为血尿素氮或肌酐升高，其次为少尿和肾功能衰竭，在大剂量输注后5~7 d达到高峰。已有肾功能损害患者，应缓慢输注IVIG，适当水化，避免使用含蔗糖的IVIG产品	1B
	⑤血栓事件估计发生率为1%~16.9%，危险因素包括首次大剂量使用IVIG、既往/目前血栓形成、既往有动脉粥样硬化疾病、高黏滞综合征、遗传性高凝状态、输注速度快，可采用预水化、速度低于50 mg/(kg·h)、低渗IVIG产品（3%~6%）及预防性使用阿司匹林或低分子量肝素等措施降低高危患者的血栓发生率，已出现血栓并发症患者需接受抗血栓治疗	2B

执笔人：杜忠东、冯迎军、焦富勇
编写专家委员会（按专家所在单位名拼音排序）：重庆医科大学附属重庆儿童医院（吕铁伟）、

河北省儿童医院（张景丽、甄立娜）、湖南省儿童医院（周海银）、解放军总医院（许煜）、吉林大学第一医院（白求恩医科大学）（孙景辉）、空军

军医大学西京医院(孙新)、兰州大学第二医院(董湘玉)、首都医科大学附属北京儿童医院(杜忠东)、上海市儿童医院(上海交通大学附属儿童医院)(杨晓东、黄敏、谢利剑)、深圳宝安医院(刘喜)、深圳市人民医院(张朝霞)、陕西省咸阳市儿童医院(张维华)、陕西省人民医院(王杰民、冯建英、王菊艳、严晓华、焦富勇)、陕西省合阳县医院(许浩田)、台北医学大学双和医院(谢凯生)、台湾高雄长庚医院(郭和昌)、新疆医科大学第一附属医院(严媚、米热古丽、阿布来提、朱洪涛)、西北妇女儿童医院(成钧)、西安交通大学(蔺婧)、西安医学院(王嘉乐、任淑英、郭可欣、张金)、延安医学院第二附属医院(杨勇)、《中国当代儿科杂志》编辑部(邓芳明)、郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院)(冯迎军、成怡冰、王芳洁)。

利益冲突声明:共识由小组内成员自行完成,未接受赞助,小组内成员不存在任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Ae 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.e2. PMID: 32454114. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.034.
- [2] Du ZD, Zhao D, Du JB, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(5): 449-451. PMID: 17468660. DOI: 10.1097/01.inf.0000261196.79223.18.
- [3] Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, et al. National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2018, 89(3): 188.e1-188.e22. PMID: 29778491. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.04.003.
- [4] 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.
- [5] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组, 中国儿童免疫与健康联盟, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之一: 总论篇[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(11): 825-831. DOI: 10.19538/j.ek2020110601.
- [6] Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease[J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 16. PMID: 33494789. PMCID: PMC7830049. DOI: 10.1186/s13052-021-00962-4.
- [7] Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. *Circ J*, 2020, 84(8): 1348-1407. PMID: 32641591. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-1094.
- [8] 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. PMID: 15505111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.
- [9] Miyata K, Miura M, Kaneko T, et al. Risk factors of coronary artery abnormalities and resistance to intravenous immunoglobulin plus corticosteroid therapy in severe Kawasaki disease: an analysis of post RAISE[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2021, 14(2): e007191. PMID: 33541111. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007191.
- [10] Suzuki T, Michihata N, Aso S, et al. Sodium-containing versus sodium-trace preparations of IVIG for children with Kawasaki disease in the acute phase[J]. *Eur J Pediatr*, 2021. PMID: 33973071. DOI: 10.1007/s00431-021-04096-x. Epub ahead of print.
- [11] 黄笛, 黄瑞秀, 郭晨煜, 等. 临床实践指南制定方法——证据分级与推荐强度[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7): 769-776. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.01.
- [12] Balshem H, Helfanda M, Schunemann HJ, 等. GRADE 指南: III. 证据质量分级[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.04.017.
- [13] Shimoni Z, Bulvik S, Froom P. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 776-777. PMID: 23425182. DOI: 10.1056/NEJMc1215489.
- [14] Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood[J]. *Helv Paediatr Acta*, 1981, 36(1): 81-86. PMID: 6785258.
- [15] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(6): 341-347. PMID: 2426590. DOI: 10.1056/NEJM198608073150601.
- [16] Teeling JL, Jansen-Hendriks T, Kuijpers TW, et al. Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers: studies in experimental immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2001, 98(4): 1095-1099. PMID: 11493456. DOI: 10.1182/blood.v98.4.1095.
- [17] Furusho K, Sato K, Soeda T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease[J]. *Lancet*, 1983, 2(8363): 1359. PMID: 6196587. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)91109-1.
- [18] Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease[J]. *Lancet*, 1984, 2(8411): 1055-1058. PMID: 6209513. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)91504-6.
- [19] Guo MMH, Tseng WN, Ko CH, et al. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and

- resolving Kawasaki disease[J]. *Allergy*, 2015, 70(3): 310-318. PMID: 25585854. DOI: 10.1111/all.12558.
- [20] Rasouli M, Heidari B, Kalani M. Downregulation of Th17 cells and the related cytokines with treatment in Kawasaki disease[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A): 269-275. PMID: 25277751. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.09.017.
- [21] Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(3): 87-93. PMID: 15790316. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00555.x.
- [22] Tajima M, Shiozawa Y, Kagawa J. Early appearance of principal symptoms of Kawasaki disease is a risk factor for intravenous immunoglobulin resistance[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(6): 1159-1165. PMID: 25753685. DOI: 10.1007/s00246-015-1136-2.
- [23] Lin MC, Lai MS, Jan SL, 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. PMID: 25636582. PMID: PMC7105041. DOI: 10.1016/j.jcma.2014.03.009.
- [24] 杜忠东, 赵地, 杜军保, 等. 静脉注射丙种球蛋白应用时间对川崎病疗效的影响[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(26): 1841-1843. PMID: 19953930. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.26.014.
- [25] Muta H, Ishii M, Yashiro M, et al. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e291-e297. PMID: 22250032. DOI: 10.1542/peds.2011-1704.
- [26] Kuwabara M, Yashiro M, Ae R, et al. The effects of early intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease: the 22nd nationwide survey in Japan[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269(10): 334-338. PMID: 30049499. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.092.
- [27] Yan F, Zhang HY, Xiong RH, et al. Effect of early intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 593435. PMID: 33330287. PMID: PMC7715029. DOI: 10.3389/fped.2020.593435.
- [28] Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 102. PMID: 30157897. PMID: PMC6116535. DOI: 10.1186/s13052-018-0536-3.
- [29] Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(9): 781-790. PMID: 29888440. DOI: 10.1111/ped.13614.
- [30] Ma L, Zhang YY, Yu HG. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2018, 57(4): 428-435. PMID: 28905639. DOI: 10.1177/0009922817729483.
- [31] Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R, et al. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease (2020 revised version)[J]. *J Pediatr Cardiol Card Surg*, 2021, 5(1): 41-73. DOI: 10.24509/jpcps.0501G1.
- [32] Zhu F, Ang JY. 2021 update on the clinical management and diagnosis of Kawasaki disease[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2021, 23(3): 3. DOI: 10.1007/s11908-021-00746-1.
- [33] 杜忠东, 赵地, 杜军保, 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. PMID: 18269869. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.44.007.
- [34] 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. PMID: 16780705. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.05.002.
- [35] 覃丽君, 王宏伟, 胡秀芬, 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. PMID: 17254453. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.12.004.
- [36] 王秋月, 和建梅, 张志敏. 不同剂量免疫球蛋白治疗川崎病的疗效观察[J]. *中原医刊*, 2006, 33(3): 49-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2006.03.035.
- [37] Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment[J]. *Pediatrics*, 1995, 96(6): 1057-1061. PMID: 7491221.
- [38] Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(6): 888-893. PMID: 9427895. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70038-6.
- [39] Sawaji Y, Haneda N, Yamaguchi S, et al. Coronary risk factors in acute Kawasaki disease: correlation of serum immunoglobulin levels with coronary complications[J]. *Acta Paediatr Jpn*, 1998, 40(3): 218-225. PMID: 9695293. DOI: 10.1111/j.1442-200x.1998.tb01915.x.
- [40] Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children[J]. *Circulation*, 1993, 87(5): 1776-1780. PMID: 8491037. DOI: 10.1161/01.cir.87.5.1776.
- [41] Cherin P, Marie I, Michallet M, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: a review of evidence[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 71-81. PMID: 26384525. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.002.
- [42] Finkel AG, Howard JFJ, Mann JD. Successful treatment of headache related to intravenous immunoglobulin with antimigraine medications[J]. *Headache*, 1998, 38(4): 317-321. PMID: 9595875. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804317.x.
- [43] Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, et al. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(11): 1229-1243. PMID: 26289377. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
- [44] Eibl MM. History of immunoglobulin replacement[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008, 28(4): 737-764. PMID: 18940572. DOI: 10.1016/j.iac.2008.06.004.
- [45] Ramirez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, et al. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective

- cohort study[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(6): 1045-1051. PMID: 24731561. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.046.
- [46] Nguyen E, Hershey D, Romanowski G, et al. Intravenous immunoglobulin infusion reactions in Kawasaki disease patients who undergo sedation[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 251-255. PMID: 32265610. PMCID: PMC7134588. DOI: 10.5863/1551-6776-25.3.251.
- [47] Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, 10(1): 10. PMID: 22507284. PMCID: PMC3353234. DOI: 10.1186/1546-0096-10-10.
- [48] Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC, et al. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 1992, 120(6): 926-928. PMID: 1593353. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81964-x.
- [49] Van Anh K VY, Shah S, Tremoulet AH. Hemolysis from intravenous immunoglobulin in obese patients with Kawasaki disease[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 146. PMID: 32318529. PMCID: PMC7146618. DOI: 10.3389/fped.2020.00146.
- [50] Liu E, Gonzalez J, Siu A. Use of premedication with intravenous immune globulin in Kawasaki disease: a retrospective review[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(4): 750-755. PMID: 33326647. DOI: 10.1111/pai.13432.
- [51] Matsuda M, Hosoda W, Sekijima Y, et al. Neutropenia as a complication of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with neuroimmunologic disorders[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2003, 26(6): 306-311. PMID: 14646610. DOI: 10.1097/00002826-200311000-00009.
- [52] Jiao FY, Yan XH, Wu XF. The Xi'an experience of Kawasaki disease: lessons learnt over 5 years[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(10): 1195-1196. PMID: 27094776. DOI: 10.1007/s12098-016-2100-8.
- [53] Singh S, Sharma A, Jiao FY. Kawasaki disease: issues in diagnosis and treatment—a developing country perspective[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(2): 140-145. PMID: 26400032. DOI: 10.1007/s12098-015-1890-4.
- [54] Jiao FY, Jindal AK, Pandiarajan V, et al. The emergence of Kawasaki disease in India and China[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(3): e201721. PMID: 29564342. PMCID: PMC5856971. DOI: 10.21542/gcsp.2017.21.
- [55] Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy[J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(4): 257-259. PMID: 17317619. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.08.011.
- [56] 廉世宽. 丙种球蛋白治疗小儿川崎病的临床疗效及其安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(12): 112-114. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.12.041.
- [57] 李艳钰. IVIG联合糖皮质激素治疗 IVIG 无反应型川崎病临床疗效与安全性的循证医学评价[D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [58] 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. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.04.015.
- [59] Cao W, Liu XS, Hong K, et al. High-Dose intravenous immunoglobulin in severe coronavirus disease 2019: a multicenter retrospective study in China[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627844. PMID: 33679771. PMCID: PMC7933558. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627844.
- [60] 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.
- [61] 熊伟, 张永兰, 杜忠东. 川崎病合并巨大冠状动脉瘤 101 例中长期随访[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(2): 101-106. PMID: 33548955. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20201124-01052.
- [62] 相虹, 常明, 王秋霞, 等. 川崎病患者治疗前后血清脂源性细胞因子的变化及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(1): 53-57. PMID: 31948525. PMCID: PMC7389719. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.011.
- [63] 杜忠东, 陈笑征. 川崎病流行病学研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(8): 565-569. DOI: 10.19538/j.ek2017080602.
- [64] 任玉梅. 不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病[J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(9): 74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2011.09.036.
- [65] 李菲, 周娟, 丁媛, 等. 单中心 6 年川崎病住院患儿早期并发冠状动脉瘤危险因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(9): 680-683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.09.010.
- [66] Soni PR, Noval Rivas M, Arditi M. A comprehensive update on Kawasaki disease vasculitis and myocarditis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(2): 6. PMID: 32020498. DOI: 10.1007/s11926-020-0882-1.
- [67] Nasr I, Tometzki AJ, Schofield OM. Kawasaki disease: an update[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2001, 26(1): 6-12. PMID: 11260168. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00749.x.
- [68] 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.
- [69] 王文, 罗钢, 张乾忠. 川崎病并发冠状动脉损害 19 例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(11): 843-846. DOI: 10.7504/ek2016110611.
- [70] 张亚杰, 李亚蕊. 川崎病治疗新进展及可能的机制[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(6): 1037-1041. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.06.032.
- [71] Samadli S, Liu FF, Mammadov G, et al. The time option of IVIG treatment is associated with therapeutic responsiveness and coronary artery abnormalities but not with clinical classification in the acute episode of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 53. PMID: 31366406. PMCID: PMC6668082. DOI: 10.1186/s12969-019-0352-3.
- [72] Zheng XL, Yue P, Liu L, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current evidence based on a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217274. PMID: 31117119. PMCID: PMC6531010.

- DOI: 10.1371/journal.pone.0217274.
- [73] Ferreira D, Ng R, Lai E, et al. Kawasaki disease in the Australian population: an Australian tertiary hospital experience[J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(7): 996-1001. PMID: 33612428. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.12.016.
- [74] Vervoort D, Donn   M, Van Gysel D. Pitfalls in the diagnosis and management of Kawasaki disease: an update for the pediatric dermatologist[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(6): 743-747. PMID: 30338568. DOI: 10.1111/pde.13620.
- [75] Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. *World J Clin Pediatr*, 2018, 7(1): 27-35. PMID: 29456929. PMCID: PMC5803562. DOI: 10.5409/wjcp.v7.i1.27.
- [76] 胡秀芬, 温宇. 丙种球蛋白无反应型川崎病的发病机制及治疗进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(21): 1612-1616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.21.004.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 吴美, 王川, 华益民, 等. 川崎病静脉注射免疫球蛋白抵抗评分系统研究进展[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2017, 13(1): 99-104. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2017.01.018.
- [81] Liu GY, Wang SY, Du ZD. 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.
- [82] Friedman KG, Jone PN. Update on the management of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2020, 67(5): 811-819. PMID: 32888683. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.06.002.
- [83] Pilania RK, Jindal AK, Guleria S, et al. An update on treatment of Kawasaki disease[J]. *Curr Treat Options Rheum*, 2019, 5(1): 36-55. DOI: 10.1007/s40674-019-00115-z.
- (本文编辑: 邓芳明)