

文章编号: 1000-2812 (2024) 01-0052-10

静脉注射免疫球蛋白治疗儿童川崎病的循证指南 (2023)

雷文娟^{1a, 2, 3}, 周奇^{4a}, 高珮^{1a, 2, 3}, 赵俊贤^{4a, 4b}, 刘辉^{4a}, 田敏^{1a, 2, 3}, 贾忠^{5a},
王荣^{6a}, 虎亚光^{7a}, 魏玉辉^{8a}, 杨彦彪⁹, 张红梅¹⁰, 戴永利^{6b}, 周素琴^{11a}, 刘静¹²,
王法琴^{11a}, 雷晓燕^{1b}, 王建军^{1b}, 陶仲宾^{8b}, 杨轶男^{11b}, 王卫凯^{7b}, 徐瑞峰^{7b}, 马建丽^{5b},
张海平¹³, 李丽亚¹⁴, 汤兴萍¹⁵, 王向东¹⁶, 李哲玮^{4a, 4b}, 邵婷玟^{1a, 2}, 辛明彦^{1a, 2},
孟敏^{1a, 2, 3*}, 葛斌^{1a, 2, 3*}

1 甘肃省人民医院 a 药剂科, b 儿科, 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省卫生健康委员会 甘肃省药品临床综合评价技术中心, 甘肃 兰州 730000; 3 甘肃省药学会 药物经济学专业委员会, 甘肃 兰州 730030; 4 兰州大学 a 基础医学院 循证医学中心, b 公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000; 5 兰州市第二人民医院 a 药剂科, b 儿科, 甘肃 兰州 730000; 6 联勤保障部队第九四〇医院 a 药剂科, b 儿科, 甘肃 兰州 730000; 7 甘肃省妇幼保健院 a 药学部, b 儿科, 甘肃 兰州 730050; 8 兰州大学第一医院 a 药剂科, b 儿科, 甘肃 兰州 730000; 9 兰州市第一人民医院 药剂科, 甘肃 兰州 730050; 10 甘肃省第二人民医院 药剂科, 甘肃 兰州 730000; 11 兰州大学第二医院 a 药剂科, b 儿科, 甘肃 兰州 730030; 12 酒泉市人民医院 药剂科, 甘肃 酒泉 735000; 13 兰州市妇幼保健院 药剂科, 甘肃 兰州 730000; 14 临夏州人民医院 儿科, 甘肃 临夏 731100; 15 河西学院附属张掖人民医院 儿科, 甘肃 张掖 734000; 16 天水市第一人民医院 儿科, 甘肃 天水 741000

摘要: 川崎病(KD)在中国发病率逐年增高, 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)是KD的一线治疗方案。目前关于KD的指南多侧重于临床诊断, IVIG治疗KD的指南缺乏多学科循证证据支持。本指南遵循《世界卫生组织指南制订手册》和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》, 通过问卷调查儿科医师和临床药师, 确定10个临床问题。基于国内外现有证据, 同时考虑中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本、利弊和可及性等因素, 通过德尔菲法调研, 最终形成关于IVIG治疗儿童KD的10条推荐意见。本指南适用于各级医院从事KD相关工作的临床医师和临床药师。

关键词: 儿科; 川崎病; 静脉注射免疫球蛋白; 循证指南

中图分类号: R725.4; R969.3 文献标识码: A doi: 10.13885/j.issn.1000-2812.2024.01.008

Evidence-based guideline for intravenous immunoglobulin treatment of Kawasaki disease in children (2023)

Lei Wenjuan^{1a, 2, 3}, Zhou Qi^{4a}, Gao Bei^{1a, 2, 3}, Zhao Junxian^{4a, 4b}, Liu Hui^{4a}, Tian Min^{1a, 2, 3},
Jia Zhong^{5a}, Wang Rong^{6a}, Hu Yaguang^{7a}, Wei Yuhui^{8a}, Yang Yanbiao⁹, Zhang Hongmei¹⁰,
Dai Yongli^{6b}, Zhou Suqin^{11a}, Liu Jing¹², Wang Faqin^{11a}, Lei Xiaoyan^{1b}, Wang Jianjun^{1b},
Tao Zhongbin^{8b}, Yang Yinan^{11b}, Wang Weikai^{7b}, Xu Ruifeng^{7b}, Ma Jianli^{5b}, Zhang Haiping¹³,
Li Liya¹⁴, Tang Xingping¹⁵, Wang Xiangdong¹⁶, Li Zhewei^{4a, 4b}, Shao Tingji^{1a, 2},
Xin Mingyan^{1a, 2}, Meng Min^{1a, 2, 3*}, Ge Bin^{1a, 2, 3*}

收稿日期: 2023-12-13

基金项目: 甘肃省人民医院内科科研基金资助项目(23GSSYC-8); 2021年度甘肃省药品临床综合评价工作资助项目

作者简介: 雷文娟, 女, 主管药师, 研究方向为药品临床综合评价, e-mail: 675672297@qq.com;

孟敏, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为循证药学及医学信息学, e-mail: min_pharmacy@163.com, 通信作者;

葛斌, 男, 主任药师, 研究方向为药事管理及药品临床综合评价, e-mail: gjy0630@163.com, 通信作者

* 共同通信作者

1 a Department of Pharmacy, b Department of Pediatric, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; 2 The Technology Center for Comprehensive Clinical Evaluation of Medicines in Gansu Province, Health Commission of Gansu Province, Lanzhou 730000, China; 3 Pharmacoeconomics Committee, Gansu Pharmaceutical Association, Lanzhou 730030, China; 4 a Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, b School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 5 a Department of Pharmacy, b Department of Pediatric, The Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730000, China; 6 a Department of Pharmacy, b Department of Pediatric, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, China; 7 a Department of Pharmacy, b Department of Pediatric, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital, Lanzhou 730050, China; 8 a Department of Pharmacy, b Department of Pediatric, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 9 Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730050, China; 10 Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China; 11 a Department of Pharmacy, b Department of Pediatric, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 12 Department of Pharmacy, Jiuquan City People's Hospital, Jiuquan 735000, Gansu, China; 13 Department of Pharmacy, Lanzhou Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730000, China; 14 Department of Pediatric, The People's Hospital of Linxia, Linxia 731100, Gansu, China; 15 Department of Pediatric, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye 734000, Gansu, China; 16 Department of Pediatric, The First People's Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, Gansu, China

Abstract: The incidence of Kawasaki disease (KD) has increased in China, and intravenous immunoglobulin (IVIG) is a first-line treatment for KD. Current guidelines on KD mostly focus on its diagnosis, while guidelines on IVIG for KD still lack evidence support. This guideline refers to the World Health Organisation Handbook for Guideline Development and Guidelines for the Development/Revision of Clinical Practice Guidelines in China (2022 edition). In this study a questionnaire was administered to pediatricians and clinical pharmacists to identify 10 clinical questions. Ten recommendations on IVIG for KD in children were finalized through Delphi based on available evidence, as well as the values of patient preferences, the cost, the balance of pros and cons, and accessibility of interventions. The guideline is applicable to clinicians and pharmacists working on KD in all levels of hospitals.

Keywords: pediatric; Kawasaki disease; intravenous immunoglobulin; evidence-based guideline

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因未知的全身免疫性血管炎,好发于5岁以内的儿童,主要临床症状为:发热、四肢末梢病变、皮疹或卡介苗接种处红肿、双侧眼球结膜充血、口唇和口腔改变以及颈部淋巴结非化脓性肿大^[1]。KD的发病率在不同地区存在差异,欧美国家KD的发病率相对较低,而东亚地区尤其是日本和中国,KD的发病率最高,且近年来逐年增高^[1-3]。KD是儿童获得性心脏病发病的主要原因,若未及时诊断和有效治疗,将导致一系列严重并发症,其中冠状动脉病变(coronary artery lesions, CAL)最为常见,不仅影响患儿的生命质量,甚至会引起死亡,故早发现、早治疗对改善KD患儿的预后具有重要意义。

近年来,随着新的证据不断出现,多个组织相继修订和更新了各自的KD临床实践指南^[1, 2, 4-6],各国指南均推荐静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)作为KD的一线治疗方案^[7]。中国也发布了相关指导性文件^[8],然而关

于KD的指南多侧重于临床诊断,且IVIG治疗KD的指南缺乏多学科循证证据支持。因此,由甘肃省人民医院/甘肃省药品临床综合评价技术中心和甘肃省药学会药物经济学专业委员会联合发起,兰州大学GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)中心提供方法学支持,制订了“静脉注射免疫球蛋白治疗儿童川崎病的循证指南(2023)”(以下简称本指南)。

1 指南制订过程

1.1 目的

规范IVIG在KD患儿治疗中的应用,指导一线医务工作者的临床实践,进一步提高IVIG合理用药水平。

1.2 制订方法

本指南严格遵循第二版《世界卫生组织指南制定手册》^[9]以及《中国制订/修订临床诊疗指南

的指导原则(2022版)》^[10]进行,并按照国际实践指南报告标准(The reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[11]的要求呈现结果。本指南已在国际实践指南注册平台上注册(PREPARE-2023CN437)。

1.3 资金来源

本指南源自2021年度甘肃省药品临床综合评价工作项目,由甘肃省卫生健康委员会提供资金支持。资金主要用于指南制订过程中的专家咨询及项目组织实施等费用。

1.4 使用者和目标人群

本指南适用于各等级医院从事KD相关工作的临床医师和临床药师。所针对的目标人群为0~18周岁的KD患儿,不适用有免疫球蛋白产品过敏史和有抗IgA抗体的选择性IgA缺乏者。

1.5 临床问题调研与遴选

在指南方法学专家的指导下,经过全面检索IVIG治疗KD的随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)和指南,初步拟定18个临床问题;结合4位专家意见,凝练得到16个临床问题。以问卷形式对175名儿科医师和临床药师进行临床问题重要性调研,通过补充合并临床问题,最终确定指南关注的10个临床问题。

1.6 证据检索

证据评价组成员针对IVIG治疗KD的RCT进行系统检索,文献筛选由2位证据评价组成员通过阅读文献题目、摘要和全文独立完成,在筛选过程中,评价组成员会进行核对,如果存在分歧,将通过共同讨论或咨询第三方来协商确定最终纳入的文献^[12]。针对每个问题的RCT进行系统评价分析;如果没有相应的RCT,直接引用已发表的最新的高质量系统评价或其他研究类型的证据,从而支持指南推荐意见的形成。

1.7 证据分级

采用GRADE方法对每个临床问题的证据质量和推荐意见强度进行分级^[13],基于5个降级因素和3个升级因素,将证据分为高、中、低和极低。

1.8 推荐意见的形成

指南工作组基于国内外现有证据情况,同时

考虑中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本、利弊和可及性等因素后,通过讨论初步形成符合中国临床诊疗实践的推荐意见^[14]。根据GRADE方法制订推荐意见,推荐意见强度分为强推荐和弱推荐^[13]。工作组分别于2023年5月31日和2023年6月26日组织共识专家组开展两轮的推荐意见德尔菲调研,对专家提出的修改意见进一步讨论、修改和完善,最终有10条推荐意见达成了共识(专家共识度>70%即认为达成共识)。

1.9 撰写、外审与批准

指南撰写组基于共识的推荐意见,完成指南全文初稿,然后提交外审专家进行审阅,基于外审专家的反馈意见,工作组对整体意见进行修改,完成终稿并发布^[15]。

1.10 传播与实施

指南发布后,本指南工作组将主要通过以下方式对指南进行宣传和推广:在专业期刊、公众号、网站等媒体上进行宣传;在临床药学或儿科学领域相关学术会议上进行指南宣讲与解读,确保临床医师及其他利益相关群体充分了解并正确应用该指南。

2 推荐意见及依据

2.1 KD患者的初始治疗

临床问题1:对于KD患儿(包括不完全性KD患儿),IVIG的给药时机如何确定?

推荐意见:发病5~10 d内使用IVIG治疗。(弱推荐,低质量证据,共识度为91.3%)

推荐原理:KD的诊断主要依赖临床特征,由于缺乏可鉴别、特异性的生物标志物,所以早期的KD患儿容易被忽视。KD的临床症状主要有发热 ≥ 5 d,并具有四肢末梢病变、皮疹或卡介苗接种处红肿、双侧眼球结膜充血、口唇和口腔改变以及颈部淋巴结非化脓性肿大5项症状,如果患儿出现发热,且以上5项特征至少有4项的KD患儿称为完全性KD;如果出现发热,但主要临床特征不足4项的评估为不完全性KD^[1]。KD的临床症状是不断呈现出来的,经验丰富的医师通过临床症状可在发热4 d内做出诊断^[1],但是大多数患儿在发热5 d后确诊^[1,5]。KD患儿中20%~40%为不完全性KD,这并不代表患儿病情轻微,相反,

有些患儿可能更容易出现心血管并发症^[16],因此仍需要按照KD的标准治疗方案治疗^[17]。规范使用IVIG可以使冠状动脉瘤的发生率由20%~25%降低至3%~5%^[18]。发病5 d内使用IVIG,可能导致IVIG抵抗率增高,故大多数指南推荐IVIG在发病5~10 d使用,最好是7 d内,因CAL一般会在发病后8~9 d出现^[19]。CAL可导致冠状动脉管腔狭窄或闭塞,进而影响心脏供血,甚至引发心力衰竭、心律失常等严重并发症,严重影响患儿的预后^[20]。

证据总结:日本的一项全国调查显示,与发热5~9 d使用IVIG相比,发热1~4 d内给予IVIG可增加IVIG无反应率($OR=1.12$, 95% CI : [1.10, 1.16])^[19]。2020年的一项纳入70 396例患者的Meta分析研究^[21]显示,早期IVIG治疗(发病<5 d)和发病 ≥ 5 d给药相比,增加了IVIG无反应率($OR=2.24$, 95% CI : [1.76, 2.84], $P<0.001$), CAL发生率差异无统计学意义($OR=0.74$, 95% CI : [0.55, 1.00], $P=0.048$)。

临床问题2: KD患儿初始治疗, IVIG单次给药剂量如何确定?

推荐意见: 推荐IVIG单次给药剂量为1 g/kg。(强推荐, 中等质量证据, 共识度为73.9%)

推荐原理: IVIG是从人血浆中提取出来的生物制品, 是各个指南推荐治疗KD的一线药物, 可显著降低CAL风险, 且不受种族和疾病严重程度的影响^[18]。现有指南均推荐单次2 g/kg IVIG联合使用阿司匹林(aspirin, ASA)作为KD初始治疗标准^[7]。然而, 因IVIG可能发生血栓风险, 2013年美国食品药品监督管理局对其增加黑框警示, 建议在IVIG时应监测血栓形成的情况, 对于有血栓形成风险的患儿, 应给予最小剂量的IVIG。中国国家药品监督管理局增加特别警示IVIG源自人体血浆, 存在传播某些已知或未知病原体的潜在风险, 临床使用时应权衡利弊, 且高剂量使用IVIG的情况下, 更容易出现溶血性贫血和血栓等不良反应。但也有系统评价发现, IVIG的安全性较好, 没有证据可以证明IVIG增加血栓栓塞不良事件的风险^[22], 且相对于中低剂量IVIG, 高剂量的(>1.6 g/kg)的IVIG可以有效预防CAL^[23]。2010年, 专家指出单次中等剂量IVIG(1 g/kg)对80%的KD患者是有效的^[24]。

证据总结: 本系统评价纳入3篇RCT(都是

亚洲人群)^[25-27], 共631例患儿, 年龄0~7岁, 在发病4~8 d内给予不同剂量的IVIG, 结果显示, 与2 g/kg IVIG组相比, 1 g/kg IVIG组在发热持续时间($MD=0.60$ d, 95% CI : [-0.35, 1.56], $P=0.22$)、住院时长($MD=0.36$ d, 95% CI : [-0.37, 1.09], $P=0.33$)和CAL发生率($RR=1.08$, 95% CI : [0.68, 1.72], $P=0.74$)方面差异无统计学意义, C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平的降低程度较小($MD=0.68$ mg/dL, 95% CI : [0.03, 1.35], $P=0.04$)。

临床问题3: KD患儿初始治疗, IVIG的适宜速度?

推荐意见: 建议IVIG静脉滴注应在12 h~24 h内结束, 如果患儿出现心力衰竭, 可考虑延长输注时间。(弱推荐, 低质量证据, 共识度为91.3%)

推荐原理: 在KD的急性期, 快速给予IVIG有助于减轻全身炎症和加快退热^[28], 但是短时间大剂量输注IVIG会引起头痛、皮疹、恶心、呕吐(一般是输注30 min内发生)、血栓和休克等症状^[29], 因此在IVIG时, 应密切关注因快速容量负荷增加引起的心力衰竭和心功能恶化。

2021年意大利儿科学会(Italian Society of Pediatrics, SIP)指南^[30]指出, 如果患儿心功能正常, IVIG给药应在10~12 h内结束, 在心力衰竭的情况下, 可延长至16~24 h。2017年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)指南^[1]建议2 g/kg IVIG单次给药在12 h内结束, 而2021年日本儿科学心脏病学和心脏外科学会(Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, JSPCCS)指南^[6]建议2 g/kg IVIG应在12~24 h内完成。研究^[31]表明, 与12 h相比, 24 h后血清IgG水平升高速度较慢, 可能维持较长时间的抗炎作用, 缓慢IVIG可以预防肾衰竭、血栓栓塞事件和无菌性脑膜炎^[32]。

证据总结: 本系统评价纳入1篇RCT^[31], 两组均给予2 g/kg IVIG, 结果显示, 输注时间24 h组和12 h组在发热持续时间($MD=13.40$ h, 95% CI : [-11.85, 38.65], $P=0.30$)、IVIG无反应率($RR=1.23$, 95% CI : [0.50, 2.99], $P=0.65$)及不良事件发生率($RR=5.25$, 95% CI : [0.27, 102.74], $P=0.27$)方面差异均无统计学意义。鉴于这篇RCT属于单中心且样本量小, 研究设计没有做到全盲,

研究结果还有待进一步验证。

临床问题4: KD患儿的初始治疗, IVIG应联合多大剂量的ASA?

推荐意见: 建议使用中等剂量[30~50 mg/(kg·d)] ASA联合IVIG治疗。(弱推荐, 极低质量证据, 共识度为100%)

推荐原理: 系统评价和RCT表明, IVIG联合ASA可显著降低CAL的发生率^[18, 33]。研究^[34]表明, 在KD急性期, 急性坏死性动脉炎和相继出现的慢性血管炎可能会引起CAL和血栓风险, 因此抗炎和抗血小板聚集是KD的基本治疗方案。小剂量ASA可抗血小板聚集, 而大剂量ASA通过抑制COX通路发挥抗炎活性, 但会增加患儿的不良反应发生率(消化道出血、贫血和Reye综合征等)^[35], 故ASA在KD治疗的时机和剂量值得关注。目前, 在KD患者的初始治疗中, 诸多国家的指南均推荐ASA联合使用IVIG, 建议剂量为中等剂量[30~50 mg/(kg·d)]和高等剂量[80~100 mg/(kg·d)], 推荐ASA在退热48~72 h后应降为低等剂量[3~5 mg/(kg·d)]至6~8周。

证据总结: 2018年回顾性研究^[36]表明, 低等剂量[3~5 mg/(kg·d)] ASA发生IVIG无反应率约是高等剂量[80~100 mg/(kg·d)] ASA的3倍($OR=3.2$, 95% CI : [1.1, 9.1], $P=0.03$)。2020年回顾性的队列研究^[37]显示, 中等剂量[30~50 mg/(kg·d)] ASA和高等剂量[80~100 mg/(kg·d)] ASA在改善炎症因子和CAL发生率方面差异无统计学意义($P=0.688$), 但高等剂量[80~100 mg/(kg·d)] ASA组有1例患儿(1/97)出现Reye综合征, 6个月后死于败血症。

2.2 高风险的KD患儿

临床问题5: 对于高风险的KD患儿, IVIG是否需要联合使用糖皮质激素?

推荐意见: 对于高风险的KD患儿, 可推荐IVIG与糖皮质激素联合治疗。(强推荐, 中等质量证据, 共识度为73.9%)

推荐原理: 根据患儿的临床症状, 提前预测患儿是否为高风险人群, 调整治疗方案, 可降低CAL发生率、缩短病程。现有的风险评估系统包括Kobayashi评分、Egami评分和Sano评分等。其中Kobayashi评分最为常用, 发热时间 ≤ 4 d, $AST \geq$

100 U/L, 血钠 ≤ 133 mmol/L, 中性粒细胞百分比 $\geq 80\%$, 以上各因素分别占2分; $CRP \geq 100$ mg/L, 年龄 ≤ 12 月, $PLT \leq 30 \times 10^9/L$, 以上各因素分别占1分, Kobayashi评分 ≥ 5 认为是高风险人群。糖皮质激素在KD治疗中的方案和使用时机一直存在争议, RAISE试验显示, 在高风险KD患儿中, IVIG联合泼尼松龙可以降低CAL的发生率($RD=0.20$, 95% CI : [0.12, 0.28], $P<0.01$)^[38], 但日本最近的一项全国性调查^[39]结果表明, 早期使用激素治疗会增加冠状动脉瘤患儿血栓形成或瘤体破裂的风险。2021年美国风湿病学会指南^[4]和2021年JSPCCS指南^[6]对高风险KD患儿, 推荐IVIG联合糖皮质激素治疗。2017年AHA指南^[1]提出长疗程(2~3 w)的糖皮质激素联合IVIG和ASA作为治疗高风险KD患儿的推荐意见。2021年SIP指南^[30]也推荐使用甲泼尼龙[30 mg/(kg·d)], 联合IVIG和低剂量的ASA[3~5 mg/(kg·d)]作为高风险KD患儿的治疗方案。

推荐总结: 本系统评价纳入2篇RCT^[38, 40], 试验组分别用IVIG联合泼尼松[2 mg/(kg·d)]和甲泼尼龙[30 mg/kg]。结果显示, 与IVIG组相比, IVIG联合糖皮质激素可显著降低IVIG无反应率($RR=0.17$, 95% CI : [0.09, 0.33], $P<0.01$), 减少CAL发生率($RR=0.17$, 95% CI : [0.07, 0.39], $P<0.01$), CRP水平降低更明显($MD=-4.26$ mg/dL, 95% CI : [-7.01, -1.51], $P<0.01$), 且两组不良反应发生率差异无统计学意义($RR=2.48$, 95% CI : [0.79, 7.77], $P=0.12$)。

2.3 对IVIG初次治疗无反应型KD患儿

临床问题6: 对IVIG初次治疗无反应型KD患儿, 是否使用第二剂IVIG?

推荐意见: 对IVIG初次治疗无反应型KD患儿, 建议使用第二剂IVIG治疗。(弱推荐, 极低质量证据, 共识度为87%)

推荐原理: 不同指南对于无反应型KD的定义虽有不同, 但均以用药后仍旧发热作为判断依据。其中2017年AHA指南^[1]定义无反应型KD为第一剂IVIG治疗36 h后仍有发热或者反复性发热; 2021年SIP指南^[30]则为第一剂IVIG治疗无效, 治疗后36~48 h再次发热; 2018年欧洲儿童风湿病单中心接入点共识^[9]定义为第一剂IVIG治疗后

48 h持续发热、持续炎症或临床症状未缓解。持续炎症可能会永久性损伤动脉壁,并出现心肌梗死、心律失常或心源性猝死等^[41]。患儿对IVIG无反应的机制尚不清楚,可能与免疫细胞过度活化、炎症介质及遗传等因素有关^[42]。日本的一项观察性研究^[43]表明无反应型KD患儿发生率明显上升(2003年为7%,2014年为23%)。研究^[44]还发现10%~20%的患儿对IVIG无反应,且无反应型KD患儿中CAL发生风险较高。

证据总结:从2004年AHA推荐第二剂IVIG用于无反应型KD治疗开始^[44],相关指南也推荐第二剂IVIG作为无反应型KD的首选疗法^[1,4,6,8,30],可能是因为剂量-效应关系,但尚无充分的RCT证实^[45]。

临床问题7:对IVIG初次治疗无反应型KD患儿,是否使用糖皮质激素?

推荐意见:对IVIG初次治疗无反应型KD患儿,可考虑使用糖皮质激素治疗。(弱推荐,低质量证据,共识度为82.6%)

推荐原理:糖皮质激素因其强大的免疫抑制作用和抗炎活性被用于KD的治疗,Meta分析显示^[46],IVIG联合使用糖皮质激素可以降低无反应型KD患儿CAL的发生率。2017年AHA指南^[1]和2021年JSPCCS指南^[6]推荐可考虑使用冲击疗法(甲泼尼龙20~30 mg/kg,3 d)作为无反应型KD的二线治疗。

证据总结:本系统评价纳入2篇RCT^[47-48],结果显示,对于无反应型KD患儿,与第二剂IVIG组相比,糖皮质激素组用药后发热持续时间明显缩短($MD=-7.00$ h, 95% CI : $[-9.38, -4.62]$, $P<0.01$);两组48 h退热率($RR=1.15$, 95% CI : $[0.80, 1.66]$, $P=0.44$)、住院天数($MD=-0.50$ d, 95% CI : $[-1.58, 0.58]$, $P=0.36$)和CAL发生率($RR=0.86$, 95% CI : $[0.52, 1.42]$, $P=0.55$)之间差异无统计学意义。

临床问题8:对IVIG初次治疗无反应型KD患儿,是否使用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)阻滞剂?

推荐意见:对IVIG初次治疗无反应型KD患儿,可考虑使用TNF- α 阻滞剂治疗。(弱推荐,低质量证据,共识度为78.3%)

推荐原理:TNF- α 是一种炎症细胞因子,主要参与抵御感染和免疫反应的过程。患儿血液中TNF- α 的水平在KD急性期急剧升高,与KD炎症过程密切相关,且TNF- α 水平升高与CAL的发生率有关^[49],因此TNF- α 阻断剂是调节KD炎症的重要方案。随着英夫利西单抗(infliximab, IFX)在KD患儿中应用逐渐增多,2017 AHA指南^[1]指出IFX(5 mg/kg)单次给药可作为无反应型KD的二线治疗方案。2019年的一项Cochrane系统评价^[50]显示,无反应型KD患儿应用IFX可降低IVIG无反应率和输液反应。IFX常见的药物不良反应包括皮疹、病毒感染、输液反应、暂时性肝大等,故IFX应用前应排除感染高危因素,尤其是对于已接受激素治疗的患儿^[3]。虽然第二剂IVIG广泛用于无反应型KD患儿,但是无RCT证实其效果,且高剂量IVIG在非O型血患儿中更容易出现溶血性贫血,特别是AB型血患儿^[51],可考虑使用IFX。

证据总结:本系统评价纳入4篇RCT^[51-54],结果显示,与第二剂IVIG组相比,IFX组明显降低IVIG无反应率($RR=0.42$, 95% CI : $[0.26, 0.66]$, $P<0.01$)、显著缩短无反应型KD患儿的发热持续时间($MD=-20.78$ h, 95% CI : $[-34.31, -7.25]$, $P=0.003$);两组CRP的变化($MD=1.20$ mg/dL, 95% CI : $[-2.05, 4.45]$, $P=0.47$)、CAL发生率($RR=1.20$, 95% CI : $[0.50, 2.89]$, $P=0.69$)和不良反应发生率($RR=0.55$, 95% CI : $[0.28, 1.11]$, $P=0.10$)差异均无统计学意义。综上所述,TNF- α 阻滞剂IFX[5~10 mg/(kg·d)]可降低IVIG抵抗发生率,用于无反应型KD患儿。

临床问题9:对IVIG初次治疗无反应型KD患儿,是否用第二剂IVIG联合糖皮质激素治疗?

推荐意见:对IVIG初次治疗无反应型KD患儿,可考虑使用第二剂IVIG联合糖皮质激素治疗。(弱推荐,极低质量证据,共识度为95.6%)

推荐原理:对于KD的初始治疗或高风险KD患儿,IVIG联合激素可有效阻止CAL的形成^[38,55]。2017年AHA指南^[1]和2021年JSPCCS指南^[6]推荐可考虑泼尼松龙联合使用IVIG,作为无反应型KD患儿的治疗。

推荐总结:无相关RCT报道。但是2013年回

顺性研究^[56]报道,与第二剂IVIG相比,IVIG联合甲泼尼龙琥珀酸钠[2 mg/(kg·d)],分3次给药的治疗方案会更优,治疗1个月后CAL的发生率降低($P<0.01$)。

2.4 第二剂IVIG治疗失败的难治性KD患儿

临床问题10:对于第二剂IVIG治疗失败的难治性KD患儿,该如何治疗?

推荐意见:对于第二剂IVIG治疗失败的难治性KD患儿,可考虑使用环孢素(Cyclosporine A, CsA)。(弱推荐,极低质量证据,共识度为91.3%)

推荐原理:2017 AHA指南^[1]指出, CsA可用于第二剂IVIG、IFX、糖皮质激素治疗无效的难治性KD。在严重情况下或危及患儿生命时,可考虑糖皮质激素联合非糖皮质激素治疗^[4]。遗传学研究^[57]表明,活化T细胞通路的上调钙核因子与KD发病、IVIG无反应、CAL的发生有关, CsA可通过靶向阻断此信号通路治疗难治性KD及CAL。CsA属于强效免疫抑制剂,在临床上主要预防器官组织移植时出现的排斥反应,不良反应主要为肾毒性、高血压、感染风险增加等,因此在使用过程中需密切监测血药浓度。

推荐总结:研究报道^[58],第二剂IVIG治疗失败的28例患儿,使用CsA [4~6 mg/(kg·d)]治疗,发现18例患儿(64%)在用药3 d后退热,9例患儿出现高钾血症,但未出现严重不良反应,研究表明CsA用于治疗难治性KD安全且耐受性好。但是需要大样本RCT验证CsA是否能降低第二剂IVIG治疗失败的难治性KD患儿的CAL发生率,并评估CsA引起的不良反应。

3 小结

本指南是中国专家首次针对IVIG治疗儿童KD的循证指南探索,严格遵循《世界卫生组织指南制定手册》进行制订。对收集的每个临床问题进行PICO检索,根据检索结果进行系统评价,因篇幅问题,系统评价的森林图未能展示。本指南在制订过程仍存在一定的局限性,如纳入高质量的RCT较少、对于高风险人群的预测参考的是日本标准、未充分考虑种族人群问题。另外,指南制订过程中发现,IVIG和ASA的剂量仍存在争议,国内对于高风险人群的预测系统未达成共识,未来需要更多的高质量临床研究来探索和

验证,及时更新证据,制订符合中国儿童KD治疗的指南。

指南执笔人

雷文娟(甘肃省人民医院);孟敏(甘肃省人民医院)

制订工作组

雷文娟(甘肃省人民医院);孟敏(甘肃省人民医院);田敏(甘肃省人民医院);邵婷玘(甘肃省人民医院);辛明彦(甘肃省人民医院)

指南共识专家组(按姓氏拼音排序)

戴永利(联勤保障部队第九四〇医院);高璠(甘肃省人民医院);葛斌(甘肃省人民医院);虎亚光(甘肃省妇幼保健院);贾忠(兰州市第二人民医院);雷晓燕(甘肃省人民医院);李丽亚(临夏州人民医院);刘静(酒泉市人民医院);马建丽(兰州市第二人民医院);汤兴萍(河西学院附属张掖人民医院);陶仲宾(兰州大学第一医院);王法琴(兰州大学第二医院);王建军(甘肃省人民医院);王荣(联勤保障部队第九四〇医院);王卫凯(甘肃省妇幼保健院);王向东(天水市第一人民医院);魏玉辉(兰州大学第一医院);徐瑞峰(甘肃省妇幼保健院);杨彦彪(兰州市第一人民医院);杨轶男(兰州大学第二医院);张海平(兰州市妇幼保健院);张红梅(甘肃省第二人民医院);周素琴(兰州大学第二医院)

指南证据评价组

周奇(兰州大学循证医学中心);李哲玮(兰州大学公共卫生学院/兰州大学基础医学院循证医学中心);赵俊贤(兰州大学公共卫生学院/兰州大学循证医学中心);刘辉(兰州大学循证医学中心)

指南外审组

田金徽(兰州大学基础医学院循证医学中心);武新安(兰州大学第一医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diag-

- nosis, 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.
- [2] Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. *Circulation Journal*, 2020, 84(8): 1348-1407.
- [3] Xie Liping, Yan Weili, Huang Min, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2013 through 2017[J]. *Journal of Epidemiology*, 2020, 30(10): 429-435.
- [4] Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, et al. 2021 American College of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of Kawasaki disease[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2022, 74(4): 586-596.
- [5] 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.
- [6] Masaru M, Mamoru A, Ryuji F, et al. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease (2020 Revised Version)[J]. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*, 2021, 5(1): 41-73.
- [7] Scherler L, Haas NA, Tengler A, et al. Acute phase of Kawasaki disease: A review of national guideline recommendations[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2022, 181(7): 2563-2573.
- [8] 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.
- [9] World Health Organization. WHO handbook for guideline development (2nd ed). Vienna: World Health Organization, 2014.
- [10] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703.
- [11] Chen Yaolong, Yang Kehu, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2017, 166(2): 128-132.
- [12] 郭晓宇, 姚亚丽, 张钰. 阿司匹林缓冲片与阿司匹林肠溶片对胃肠道不良反应影响的系统评价[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2022, 48(12): 29-33.
- [13] 陈耀龙, 姚亮, Susan N, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [14] 中国医师协会内镜医师分会儿科消化内镜专业委员会 中华医学会消化内镜学分会儿科协作组. 中国儿童消化道异物管理指南(2021)[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2021, 8(4): 147-163.
- [15] 葛龙, 秦钰, 宋忠阳, 等. 新型冠状病毒感染恢复期常见症中西医结合管理循证实践指南[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2023, 49(5): 28-40.
- [16] 李晓敏, 杨轶男, 侯贺阳, 等. 川崎病 129 例临床特征及并发冠状动脉损伤影响因素分析[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2023, 49(12): 69-75.
- [17] Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2018, 7(1): 27-35.
- [18] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1986, 315(6): 341-347.
- [19] Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: The nationwide surveys in Japan[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 144(4): 496-499.
- [20] 曹舒婷, 杨轶男, 党颖, 等. 花粉类型及气象因素与川崎病并发冠状动脉损害的关联性分析[J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2023, 49(7): 27-33.
- [21] Yan Fan, Zhang Huayong, Xiong Ruihua, et al. Effect of early intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2020, 8: 593435.
- [22] Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and Meta-analysis of RCTs[J]. *American Journal of Hematology*, 2016, 91(6): 594-605.
- [23] Broderick C, Kobayashi S, Suto M, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, 1(1): Cd014884.
- [24] Yeo JS, Choi JW. Effectiveness of medium-dose intravenous immunoglobulin (1 g/kg) in the treatment of Kawasaki disease[J]. *Korean Circulation Journal*, 2010, 40(2): 81-85.
- [25] 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.

- [26] He Lan, Liu Fang, Yan Weili, et al. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease[J]. *Pediatrics International*, 2021, 63(7): 757-763.
- [27] Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2007, 166(6): 565-571.
- [28] Oda T, Nagata H, Nakashima Y, et al. Clinical utility of highly purified 10% liquid intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2019, 214: 227-230.
- [29] Orbach H, Katz U, Sherer Y, et al. Intravenous immunoglobulin: Adverse effects and safe administration[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2005, 29(3): 173-184.
- [30] Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease[J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2021, 47(1): 16.
- [31] Fukui S, Seki M, Minami T, et al. Efficacy and safety associated with the infusion speed of intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease: A randomized controlled trial[J]. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 2021, 19(1): 107.
- [32] Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2007, 6(4): 257-259.
- [33] 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.
- [34] Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38998.
- [35] 朱彦, 李志玲, 孙华君. 阿司匹林在儿童应用中的不良反应分析[J]. *世界临床药物*, 2021, 42(10): 925-930.
- [36] Dhanrajani A, Chan M, Pau S, et al. Aspirin dose in Kawasaki disease: The ongoing battle[J]. *Arthritis Care & Research*, 2018, 70(10): 1536-1540.
- [37] Kwon JE, Roh DE, Kim YH. The impact of moderate-dose acetylsalicylic acid in the reduction of inflammatory cytokine and prevention of complication in acute phase of Kawasaki disease: The benefit of moderate-dose acetylsalicylic acid[J]. *Children (Basel)*, 2020, 7(10): 185.
- [38] Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): A randomised, open-label, blinded-endpoints trial[J]. *The Lancet*, 2012, 379(9826): 1613-1620.
- [39] Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, et al. Nationwide survey of patients with giant coronary aneurysm secondary to Kawasaki disease 1999-2010 in Japan[J]. *Circulation Journal*, 2017, 82(1): 239-246.
- [40] Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: A randomized trial[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(1): e17-23.
- [41] Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, et al. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease[J]. *American Heart Journal*, 2014, 167(2): 249-258.
- [42] 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.
- [43] Kibata T, Suzuki Y, Hasegawa S, et al. Coronary artery lesions and the increasing incidence of Kawasaki disease resistant to initial immunoglobulin[J]. *International Journal of Cardiology*, 2016, 214: 209-215.
- [44] 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.
- [45] Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17(12): 1144-1148.
- [46] Chen Shaojie, Dong Ying, Yin Yuehui, et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: A Meta-analysis[J]. *Heart*, 2013, 99(2): 76-82.
- [47] Wang Zhouping, Chen Feiyan, Wang Yanfei, et al. Methylprednisolone pulse therapy or additional IVIG for patients with IVIG-resistant Kawasaki Disease[J]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 2020: 4175821.

(下转第81页)

- therapy with hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 879452.
- [41] Multhoff G, Seier S, Stangl S, et al. Targeted natural killer cell-based adoptive immunotherapy for the treatment of patients with NSCLC after radiochemotherapy: a randomized phase II clinical trial[J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, 26(20): 5368-5379.
- [42] Ma Rui, Lu Ting, Li Zhenlong, et al. An oncolytic virus expressing IL15/IL15R α combined with off-the-shelf EGFR-CAR NK cells targets glioblastoma[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(13): 3635-3648.
- [43] Lee J, Kang TH, Yoo W, et al. An Antibody designed to improve adoptive NK-Cell therapy inhibits pancreatic cancer progression in a murine model[J]. *Cancer Immunology Research*, 2019, 7(2): 219-229.
- [44] Knelson EH, Ivanova EV, Tarannum M, et al. Activation of tumor-cell STING primes NK-cell therapy[J]. *Cancer Immunology Research*, 2022, 10(8): 947-961.
- (责任编辑: 李晓炜)

(上接第60页)

- [48] Miura M, Kohno K, Ohki H, et al. Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2008, 167(10): 1119-1123.
- [49] 蔡泽波, 韦明, 贾高泉, 等. 小儿川崎病 EMPs、TNF- α 、IL-6 的水平变化及其与冠状动脉病变的关系[J]. *吉林医学*, 2022, 43(4): 922-925.
- [50] Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, et al. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 8(8): Cd012448.
- [51] Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): A randomised, multicentre comparative effectiveness trial[J]. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2021, 5(12): 852-861.
- [52] Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2008, 153(6): 833-838.
- [53] Youn Y, Kim J, Hong YM, et al. Infliximab as the first retreatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2016, 35(4): 457-459.
- [54] Mori M, Hara T, Kikuchi M, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 1994.
- [55] 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]. *European Journal of Pediatrics*, 2007, 166(2): 131-137.
- [56] Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2013, 163(2): 521-526.
- [57] Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2012, 161(3): 506-512.e1.
- [58] Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin a treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30(10): 871-876.
- (责任编辑: 金 红)