

糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗川崎病患儿的疗效及对外周血 Th1/Th2 和 GDF-15 水平的影响[△]

易贤红*, 方丽琴#, 李建木(长江大学附属仙桃市第一人民医院儿科, 湖北 仙桃 433000)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0174-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.009



摘要 目的:探讨糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗川崎病(KD)患儿的疗效及对外周血辅助性T淋巴细胞(Th)1、Th2及生长分化因子-15(GDF-15)水平的影响。方法:选择2018年1月至2021年1月于该院儿科就诊的83例KD患儿为观察对象,按住院号单双号分为联合组($n=42$)与对照组($n=41$),均接受人免疫球蛋白+阿司匹林治疗,联合组患儿在此基础上加用糖皮质激素治疗。治疗1周后评估疗效,统计两组患儿的发热时间、人免疫球蛋白注射时间、住院时间和住院花费;检测治疗前、治疗1周后的实验室指标(白细胞计数、血小板计数、红细胞压积、C反应蛋白、血清白蛋白、总胆红素和直接胆红素)水平的变化;检测治疗前后Th1/Th2细胞比例、GDF-15水平的变化;统计两组患儿尿路感染、心电图异常及血糖紊乱等不良反应发生率。结果:联合组患儿的总有效率为90.48%(38/42),高于对照组的73.17%(30/41),差异有统计学意义($\chi^2=4.196, P=0.041$)。联合组患儿的发热时间、人免疫球蛋白注射时间和住院时间短于对照组(t 分别为-3.924、-3.644和-3.644, P 均 <0.01),住院花费少于对照组($t=-11.871, P<0.01$),差异均有统计学意义。两组患儿实验室指标水平治疗前后差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1周后,联合组患儿的Th1细胞比例、Th1/Th2比值高于对照组,Th2细胞比例、GDF-15水平低于对照组($P<0.05$);联合组患儿治疗前后Th1、Th2和Th1/Th2差值高于对照组($P<0.05$),差异均有统计学意义。对照组、联合组患儿总不良反应发生率分别为26.83%(11/41)、21.43%(9/42),差异无统计学意义($\chi^2=0.331, P=0.565$)。结论:糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗KD患儿的整体效果优于单用人免疫球蛋白,可改善患儿Th2细胞活化,维持Th1/Th2平衡,降低GDF-15水平。

关键词 川崎病; 免疫球蛋白; 糖皮质激素; T淋巴细胞; 生长分化因子-15

Efficacy of Glucocorticoid Combined with Human Immunoglobulin in the Treatment of Children with Kawasaki Disease and Its Effects on Th1/Th2 and GDF-15 Levels in Peripheral Blood[△]

YI Xianhong, FANG Liqin, LI Jianmu (Dept. of Pediatrics, Xiantao First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Hubei Xiantao 433000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the efficacy of glucocorticoid combined with human immunoglobulin in the treatment of children with Kawasaki disease (KD) and its effects on helper T lymphocyte (Th) 1/Th2 and growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels in peripheral blood. **METHODS:** Totally 83 children with KD admitted into the pediatrics department in this hospital from Jan. 2018 to Jan. 2021 were selected as observation subjects and were divided into the combination group (42 cases) and control group (41 cases) according to the odd or even admission number, both groups were given human immunoglobulin + aspirin, while the combination group was treated with glucocorticoid based on that basis. The efficacy was evaluated after 1 week of treatment, the durations of fever, duration of human immunoglobulin injection, lengths of stay and hospital costs of both groups were collected; the changes of laboratory indexes (white blood cell count, platelet count, hematokrit, C-reactive protein, serum albumin, total bilirubin and direct bilirubin) were measured before treatment and after 1 week of treatment; the changes of Th1/Th2 cell ratio and GDF-15 level were detected before and after treatment; the incidences of adverse drug reactions such as urinary tract infection, electrocardiographic abnormality and blood glucose disorders of the two groups were collected. **RESULTS:** The total effective rate of the combination group was 90.48% (38/42), which was higher than that of the control group (73.17%, 30/41), with statistically significant difference ($\chi^2=4.196, P=0.041$). The combination group had shorter duration of fever, duration of human immunoglobulin injection and length of stay than those of the control group ($t=-3.924, -3.644$ and -3.644 , all $P<0.01$), and the hospital cost of the combination group was less than that of the control group ($t=-11.871, P<0.01$), with statistically significant differences. There were no statistical significance in differences in laboratory indexes between two groups before and after treatment ($P>$

[△] 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(No. WJ2017F127)

* 主治医师。研究方向:临床儿科。E-mail:papaxiong2023@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:临床儿科。E-mail:13451124021@qq.com

0.05)。After 1 week of treatment, the Th1 cells proportion and the Th1/Th2 ratio of the combination group were higher than those of the control group, while the Th2 cells proportion and GDF-15 level of the combination group were lower than those of the control group ($P < 0.05$); the difference values of Th1, Th2 and Th1/Th2 before and after treatment were higher in the combination group than those in the control group ($P < 0.05$), with statistically significant difference. The incidences of total adverse drug reactions of the control group and the combination group were respectively 26.83% (11/41) and 21.43% (9/42), with no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.331, P = 0.565$). CONCLUSIONS: The overall effect of glucocorticoids combination with human immunoglobulin in the treatment of children with KD is better than that of human immunoglobulin alone, which can improved Th2 cell activation, maintained Th1/Th2 balance and reduced GDF-15 level.

KEYWORDS Kawasaki disease; Immunoglobulin; Glucocorticoid; T lymphocyte; Growth differentiation factor-15

川崎病(Kawasaki disease, KD)是以全身血管炎为特点的急性发热出疹性疾病,常见于5岁以下婴幼儿群体,男童居多,常累及中小动脉,尤其心脏冠状动脉受累,未经治疗的KD出现严重心血管并发症风险高达20%~25%,故必须重视其早期治疗^[1]。KD的病理机制迄今尚未完全阐明,相关研究多将其归于结缔组织病变范畴,认为其与遗传、病原体侵犯和超抗原活动所致免疫紊乱有关^[2]。如外源性微生物侵犯可引起机体代偿性免疫防御,打破免疫平衡,引起自身免疫反应,造成T细胞活化,辅助性T淋巴细胞1(Th1)所分泌的细胞因子如白细胞介素1、肿瘤坏死因子 α 和 γ 干扰素等增多,导致Th1/辅助性T淋巴细胞2(Th2)平衡被打破,局部血管遭免疫效应分子浸润,造成全身小血管炎症损伤,引起KD^[3]。目前,多采用人免疫球蛋白静脉注射干预KD,可退热,改善KD症状,配合阿司匹林口服可快速降低体内炎症反应^[4]。但仍有部分患儿对人免疫球蛋白无反应,即便应用大剂量人免疫球蛋白治疗仍出现发热、伴炎症浸润,影响预后^[5]。糖皮质激素具有较强的免疫抑制及抗炎效应,前期研究结果已证实其对免疫源性血管炎的疗效肯定^[6-7]。本研究对KD患儿展开随机对照研究,拟分别采用糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗与单独人免疫球蛋白治疗,探讨联合治疗方案对KD的价值及对免疫、细胞因子的影响,验证联合治疗的可行性及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为前瞻性研究,选择2018年1月至2021年1月于我院儿科就诊的KD患儿83例为研究对象。纳入标准:(1)年龄0~10岁。(2)符合美国心脏病学会KD诊断标准^[8],至少满足以下4项即可确诊,①不明原因持续发热 >5 d;②伴双眼结膜充血、无分泌物,舌乳头突出伴草莓舌;③口唇不同程度皲裂,口腔、咽喉黏膜弥漫性充血;④起病初期见四肢末端改变,手足硬性肿胀或掌跖红斑,恢复期手足末端脱皮(袜套状);⑤首周出现多形性红斑;⑥一侧或双侧颈部淋巴结肿大,有触痛感,质硬,无化脓,直径 >1.5 cm。(3)配合超声心动图检查确诊。(4)家属均签订知情同意书。排除标准:热程 >10 d者;已接受人免疫球蛋白或糖皮质激素治疗者;合并多发性大动脉炎等可能造成冠状动脉损伤者;严重感染者;心、肝、肾、肺器质性功能障碍者;严重脑血管病者;对药物成分过敏者;经评估无法完成随诊者。按住院号单双号分为联合组

($n=42$)与对照组($n=41$)。两组患儿性别、年龄、体重和热程等基线资料具有可比性,见表1。研究通过医院伦理委员会审查批准(编号:医伦18-011)。

表1 两组患儿基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline infoamation between two groups

组别	性别/例(%)		年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	体重/ ($\bar{x}\pm s$,kg)	热程/ ($\bar{x}\pm s$,d)
	男性	女性			
联合组($n=42$)	29(69.05)	13(30.95)	2.36 \pm 0.51	13.75 \pm 1.55	6.51 \pm 0.79
对照组($n=41$)	27(65.85)	14(34.15)	2.47 \pm 0.54	13.67 \pm 1.57	6.54 \pm 0.84
χ^2/t	0.096		-0.954	0.234	-0.168
P	0.756		0.343	0.816	0.867

1.2 方法

两组患儿均给予基础对症处理,包括维持电解质平衡、退热治疗等。(1)对照组患儿接受人免疫球蛋白+阿司匹林治疗。静注人免疫球蛋白(pH4)[规格:2.5 g(50 mL)]2 g/kg,单次静脉滴注给药,初始输注速率为20滴/min,持续15 min无不良反应后加快输注速率,不超过60滴/min;阿司匹林肠溶片(规格:100 mg)发热期30~50 mg/(kg·d),口服,分3次给药,退热3 d后逐渐减量至3~5 mg/(kg·d),分次口服,直至症状消失、血象恢复正常,无冠状动脉病变者于发病6~8周停止应用阿司匹林。(2)联合组患儿在对照组基础上加用糖皮质激素治疗,先以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(规格:40 mg)静脉滴注,2 mg/(kg·d),持续3 d后转为醋酸泼尼松片(规格:5 mg)口服,2 mg/(kg·d),2周后逐渐减量、停药。

1.3 观察指标

(1)治疗及恢复情况:记录两组患儿发热时间(用药后)、人免疫球蛋白注射时间、住院时间及住院花费。(2)实验室指标:治疗前、治疗后1周均采血测定以下指标,采用DxH800型全自动血细胞分析仪(美国Beckman Coulter公司)测定白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)和红细胞压积(HCT)水平,采用AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司)测定血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)水平,采用放射免疫法测定C反应蛋白(CRP)水平。(3)Th1、Th2检测:治疗前、治疗后1周采血,采用FACS Calibur型流式细胞仪(美国BD公司)测定外周单个核细胞Th1、Th2细胞比例,计算Th1/Th2比值。(4)生长分化因子-15(GDF-15)水平:治疗前、治疗后1周采血,应用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定GDF-15水平,试剂盒购自美国Sigma公司,按试剂说明书操作,酶标仪于450 nm波长处测定吸光度

值,绘制标准曲线,得出 GDF-15 浓度。(5)安全性:统计两组患儿治疗期间尿路感染、心电图异常和血糖紊乱等不良反应发生率。

1.4 疗效评定标准

参照相关标准评定临床疗效,显效:治疗 1 周内,发热、结膜充血等症状完全消失,实验室指标基本恢复正常;有效:治疗 1 周内,发热、结膜充血等症状明显好转,实验室指标较基线改善 >50%;无效:症状及实验室指标均无明显改善,或加重^[9]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析,计数资料如疗效、不良反应等以率(%)描述,组间对比采用 χ^2 检验;正态分布的计数数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

联合组患儿的总有效率为 90.48%,高于对照组的 73.17%,差异有统计学意义($\chi^2=4.196, P=0.041$),见表 2。

表 2 两组患儿疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组(n=42)	15 (35.71)	23 (54.76)	4 (9.52)	38 (90.48)
对照组(n=41)	9 (21.95)	21 (51.22)	11 (26.83)	30 (73.17)

表 4 两组患儿治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of laboratory indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	WBC/($\times 10^9/L$)			PTL/($\times 10^{12}/L$)			HCT/%			CRP/(mg/L)		
	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值
联合组(n=42)	14.87±4.35	8.71±2.96*	6.16±3.66	351.14±101.66	429.57±123.65*	78.43±112.66	33.52±2.79	31.14±3.65*	2.38±3.22	75.57±21.25	14.35±4.58*	61.22±12.92
对照组(n=41)	15.01±4.66	7.65±2.17*	7.36±3.42	353.65±98.87	457.52±101.41*	103.87±100.14	33.57±3.87	30.01±2.14*	3.56±3.01	76.52±22.74	15.51±5.09*	61.01±13.92
t	-0.142	1.857	-1.542	-0.114	-1.124	-1.086	-0.068	1.715	-1.724	-0.197	-1.092	0.071
P	0.888	0.067	0.127	0.910	0.264	0.281	0.946	0.090	0.089	0.845	0.278	0.943

组别	ALB/(g/L)			TBIL/($\mu\text{mol/L}$)			DBIL/($\mu\text{mol/L}$)		
	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值
联合组(n=42)	36.41±4.11	32.35±5.14*	4.06±4.60	11.16±3.05	8.57±2.11*	2.59±2.58	3.99±0.51	2.11±0.70*	1.88±0.61
对照组(n=41)	36.57±4.35	33.25±2.79*	3.32±3.57	11.23±3.17	7.75±1.89*	3.48±2.53	4.01±0.54	2.25±0.61*	1.76±0.58
t	-0.172	-0.988	0.817	-0.103	1.863	-1.586	-0.174	-0.970	0.918
P	0.864	0.326	0.416	0.919	0.066	0.117	0.863	0.335	0.361

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment,* $P<0.05$

表 5 两组患儿治疗前后 Th1、Th2 及 GDF-15 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of Th1, Th2 and GDF-15 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	Th1/%			Th2/%			Th1/Th2			GDF-15/(ng/mL)		
	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值	治疗前	治疗 1 周后	差值
联合组(n=42)	11.93±2.14	13.98±1.17*	2.05±0.97	3.41±1.05	1.16±0.25*	2.25±0.65	3.50±1.04	12.05±0.68*	8.55±0.86	1757.92±275.75	975.41±105.29*	782.51±190.52
对照组(n=41)	11.95±2.21	13.14±0.67*	1.19±1.44	3.43±1.07	1.51±0.37*	1.92±0.72	3.48±1.07	8.70±0.63*	5.22±0.85	1787.52±298.71	1097.36±168.98*	690.16±233.85
t	-0.042	4.001	3.198	-0.086	-5.061	2.193	0.086	23.268	17.738	-0.469	-3.956	1.975
P	0.967	<0.001	0.002	0.932	<0.001	0.031	0.931	<0.001	<0.001	0.640	0.001	0.052

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment,* $P<0.05$

2.2 不良反应

对照组患儿发生尿路感染 2 例,心电图异常 9 例(窦性心动过速 5 例,窦性心律不齐 2 例,T 波改变 2 例),总不良反应发生率为 26.83%(11/41)。联合组患儿发生尿路感染 1 例,

2.2 治疗及恢复情况

联合组患儿发热时间、人免疫球蛋白注射时间和住院时间短于对照组,住院花费少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿治疗及恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of treatment and recovery between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	发热时间/d	人免疫球蛋白注射时间/d	住院时间/d	住院花费/元
联合组(n=42)	1.76±0.56	6.02±1.14	5.57±1.43	14789.52±506.55
对照组(n=41)	2.31±0.71	6.98±0.95	6.75±1.52	16171.79±546.98
t	-3.924	-4.163	-3.644	-11.871
P	0.001	<0.001	0.001	<0.001

2.3 实验室指标

两组患儿治疗前的 WBC、PLT、HCT、CRP、ALB、TBIL 及 DBIL 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗前后上述指标差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 Th1、Th2 及 GDF-15 水平

治疗前,两组患儿 Th1、Th2 及 Th1/Th2 细胞比例,GDF-15 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 周后,联合组患儿 Th1 细胞比例、Th1/Th2 比值高于对照组,Th2 细胞比例、GDF-15 水平低于对照组($P<0.05$),联合组患儿治疗前后 Th1、Th2 及 Th1/Th2 差值高于对照组($P<0.05$),差异均有统计学意义,见表 5。

心电图异常 6 例(窦性心动过速 3 例,窦性心律不齐 2 例,T 波改变 1 例),血糖紊乱 2 例,总不良反应发生率为 21.43%(9/42)。两组患儿总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.331, P=0.565$)。

3 讨论

人免疫球蛋白与阿司匹林联合治疗被认为可有效预防 KD 血管炎^[10]。但研究发现,部分 KD 患儿对上述药物治疗反应性差,导致病情进展^[11]。有学者提出,在常规治疗基础上加用糖皮质激素更利于控制 KD 全身炎症反应^[12]。本研究结果发现,联合组患儿发热时间、住院时间及人免疫球蛋白应用时间均短于对照组,住院费用较对照组少,两组患儿治疗后 WBC、PLT、HCT、TBIL 和 DBIL 等指标水平均降低,提示联合糖皮质激素与否均可降低 KD 患儿全身炎症反应程度,但联合糖皮质激素可缩短人免疫球蛋白使用时间,快速退热,减少住院费用,缩短住院时间,减轻患儿家庭经济负担,有一定的临床及经济价值。但本研究结果与李晓娅等^[13]提出的联合糖皮质激素可强化 KD 抗炎效果存在差异,考虑与本研究观察时间为治疗 1 周,较该报道观察时间晚,此时患儿病情大多稳定,故实验室指标差异不明显有关。

早期研究认为, KD 患儿存在免疫细胞过度活化现象^[14-15]。本研究通过流式细胞术测定 KD 患儿治疗前 Th1、Th2 细胞比例,发现 Th1/Th2 比值较低,Th2 水平较李岑等^[16]报道的正常儿童低,Th1 水平略降低,提示 KD 存在 Th2 过度活化现象,考虑可能与病程急性期 KD 患儿免疫功能紊乱,Th2 细胞代偿性分泌大量抗炎因子拮抗单核巨噬细胞释放炎症因子有关。而治疗 1 周后,两组患儿 Th1 水平升高,Th2 水平降低,Th1/Th2 比值升高,且联合组患儿 Th1/Th2 比值升高更明显,Th2 水平降低更显著,治疗前后差值更大,考虑为糖皮质激素、免疫球蛋白联合应用可强化抗炎、抗过敏、抗病毒作用,调控机体免疫,非特异性抑制 Th2 细胞活化,阻止免疫性炎症反应发生,解除对 Th1 功能的抑制,维持 Th1/Th2 平衡,改善 Th 活化状态。GDF-15 属转化生长因子- β 超家族成员,是参与炎症反应调节、细胞凋亡调控,且与心血管疾病密切相关的应激反应蛋白类型。前期研究结果已证实,GDF-15 异常表达与心脏应激性受损有关^[17]。研究结果显示,GDF-15 与 KD 免疫失调有关^[18]。本研究结果发现,治疗前,两组患儿 GDF-15 水平均较高,推测 KD 急性期 GDF-15 代偿性释放增多以减轻血管炎症,促进血管清除,加速淋巴细胞克隆清除,并减轻自身免疫反应及急性期炎症细胞过度活化所致冠状动脉损害,推测 GDF-15 可能参与 KD 发病及进展过程,且与冠状动脉受损有关。治疗后,联合组患儿 GDF-15 水平降低幅度高于对照组,考虑可能与联合应用糖皮质激素可提高对人免疫球蛋白无反应的 KD 患儿的抗炎作用,减轻高度炎症反应对全身血管损害,抑制免疫过度活化,减少 GDF-15 代偿性释放,保护血管内皮功能有关。

此外,仍有较多学者认为大剂量糖皮质激素可能对血管产生副作用,不良反应较多^[19]。本研究进行安全性监测发现,两组患儿不良反应发生率接近,且联合组患儿血糖紊乱、心电图异常多发生于大剂量冲击治疗初期,随糖皮质激素减量、停药及病程进展后,基本上无明显不良反应发生,提示联合应用糖皮质激素治疗 KD 安全可行。

综上所述,联合应用糖皮质激素、人免疫球蛋白治疗 KD 较单独应用人免疫球蛋白更能提高疗效,缩短患儿退热及住院

时间,减少医疗花费,维持 Th1/Th2 免疫平衡,降低 GDF-15 表达,存在增益作用,安全性尚可。但本研究样本量较少,对 KD 患儿糖皮质激素给药时机、用量和减量等问题及其远期价值尚有待进一步大样本研究。

参考文献

- [1] 刘倩,范晓晨. 血浆前清蛋白对川崎病患儿冠状动脉病变的预测意义[J]. 安徽医学,2020,41(4):389-392.
- [2] 周倩沁,吴军华,邱海燕. 川崎病病因及发病机制的研究进展[J]. 浙江医学,2019,41(13):1443-1446.
- [3] 饶晓红,董文娟,陈丁丁. 川崎病并发感染患儿 Treg/Th17 细胞、免疫功能的变化及临床意义[J]. 中国医药导报,2020,17(5):91-94.
- [4] 富洋. 静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的早期识别与治疗进展[J]. 国际儿科学杂志,2018,45(5):333-337.
- [5] 乐园,杨曦,刘桂英. 儿童丙种球蛋白无反应型川崎病治疗进展[J]. 中国医药,2018,13(8):1276-1280.
- [6] 甄立娜,段晨初,赵德运,等. 激素在丙种球蛋白无反应型川崎病中治疗效果的研究[J]. 心肺血管病杂志,2019,38(8):833-837.
- [7] 江佳峪,赵世权,高小平. 不同途径给予激素治疗丙种球蛋白无反应型川崎病临床观察[J]. 解放军医药杂志,2019,31(1):63-66.
- [8] 黄铮,吴平生. 美国心脏病学学会(AHA)川崎病诊断指南[J]. 岭南心血管病杂志,2003,9(4):301.
- [9] 赵坚,黄敏,谢利剑,等. 联合糖皮质激素初始治疗川崎病的临床分析[J]. 国际儿科学杂志,2017,44(9):642-645,649.
- [10] 甄立娜,段晨初,吴晓杰,等. 不同剂量人免疫球蛋白对川崎病患儿临床疗效、炎症指标及心功能标志物的影响[J]. 疑难病杂志,2020,19(7):691-694,699.
- [11] 冯双双,田赛,矫岩. 双嘧达莫联合静脉注射人免疫球蛋白和阿司匹林治疗对川崎病患儿凝血功能、免疫功能及预后的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(6):44-47.
- [12] 方之洪,周慧,刘春,等. 糖皮质激素联合乌司他丁治疗川崎病并冠状动脉损伤临床研究[J]. 中国药业,2020,29(14):71-74.
- [13] 李晓娅,叶章宇,王小妮. 糖皮质激素联合乌司他丁治疗小儿川崎病的短期疗效[J]. 西北药学杂志,2019,34(1):104-108.
- [14] 吴守业,林道炯,张余转. 川崎病患者外周血细胞因子和 T 细胞免疫在疾病不同时期的表达特点研究[J]. 川北医学院学报,2020,35(1):118-121.
- [15] 梅洁花. 川崎病 Th17、Treg 细胞异常机制的初探[D]. 遵义:遵义医学院,2017.
- [16] 李岑,黄栋,王子川,等. Th1/Th2、Th17/Treg 及其相关转录因子在儿童脓毒症早期体液中的变化[J]. 贵州医药,2018,42(11):1286-1288,1299.
- [17] 吴超,赵雪燕,袁晋青,等. GDF-15 和 NT-proBNP 与肥厚型梗阻性心脏病心功能及心脏磁共振指标的相关性分析[J]. 中国分子心脏病学杂志,2019,19(3):2914-2917.
- [18] 尚盼盼,李亚蕊. 生长分化因子-15 水平变化与川崎病发病过程的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2017,11(2):213-216.
- [19] 李芳芳,李崇巍. 川崎病初始治疗应用糖皮质激素的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(12):2396-2401.

(收稿日期:2022-07-02 修回日期:2022-10-19)