【临床研究】

静脉注射不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞失衡的影响

范　双，毛国其，雷　芳，宋伍静*
（重庆医科大学附属大足医院，重庆市大足区人民医院儿科，重庆 402360）

摘要：目的 对比不同剂量静脉注射用丙种球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）联合阿司匹林对川崎病（Kawasaki disease，KD）患儿辅助性 T 细胞 17（helper T cell 17，Th17）/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）细胞失衡的影响。**方法** 纳入 2016 年 9 月至 2020 年 8 月于我院儿科接受治疗的急性期 KD 患儿 73 例进行回顾性队列研究。按 IVIG 不同剂量方案分为对照组（n = 35，IVIG 1 g/kg ＋阿司匹林）和观察组（n = 38，IVIG 2 g/kg ＋阿司匹林）。在治疗前和完成 IVIG 治疗后 3 d 内采集外周血，检测 Th17/Treg 细胞比值及白介素（interleukin，IL）-17、IL-6、IL-23 和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 等水平。**结果** 观察组退热时间和颈部非脓性淋巴结消肿时间短于对照组（P < 0.05）。与治疗前相比，两组患儿治疗后 Th17 细胞比例、Th17/Treg 细胞比值及血清 IL-17、IL-6、IL-10 水平均降低，TGF-β 水平升高（P < 0.05），且观察组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 细胞比值及血清 IL-17、IL-10 水平变化较对照组显著（P < 0.05）。**结论** 静脉注射大剂量 IVIG 联合阿司匹林对 KD 患儿疗效确切，能有效改善急性期 KD 患儿 Th17/Treg 细胞失衡及免疫功能紊乱，降低血清炎性因子水平，且安全性良好。

关键词：大剂量丙种球蛋白；辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞失衡；川崎病
中图分类号：R725.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）08-0813-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.008

Effects of different doses of intravenous immunoglobulin combined with aspirin on helper T cell 17/regulatory T cell imbalance in children with Kawasaki disease

FAN Shuang, MAO Guoqi, LEI Fang, SONG Wujing*
(*Department of Pediatrics, Dazu Hospital of Chongqing Medical University, the People's Hospital of Dazu, Chongqing 402360, China*)

Abstract: ***Objective*** To compare the effect of different doses of intravenous immunoglobulin (IVIG) combined with aspirin on helper T cell 17 (Th17) /regulatory T cell (Treg) cell imbalance in children with Kawasaki disease (KD). ***Methods*** A retrospective cohort study was conducted on 73 children with acute KD treated in our department of pediatrics from September 2016 to August 2020. They were divided into control group (n=35, IVIG 1 g/kg+aspirin) and observation group (n=38, IVIG 2 g/kg+aspirin), according to different doses of IVIG. Peripheral blood was collected before treatment and within 3 days after IVIG treatment, and the ratio of Th17/Treg cells, interleukin (IL)-17, IL-6, IL-23 and transforming growth factor (TGF)-β levels were detected. ***Results*** The time of fever reduction and the time of cervical non-pyulent lymph node detumescence in observation group were shorter than those in control group (P<0.05). Compared with before treatment, the proportion of Th17 cells, the ratio of Th17/Treg cells and serum levels of IL-17, IL-6 and IL-

收稿日期：2022-10-21；**修回日期：**2023-04-12
作者简介：范双，主治医师，研究方向：儿内科。
通信作者：宋伍静，主治医师，研究方向：儿内科。
基金项目：重庆市科技计划项目（DZKJ2020ACC1025）

10 were decreased in both groups after treatment, while the level of TGF-β was increased ($P<0.05$). The changes of Th17 cell proportion, Th17/Treg cell ratio and serum IL-17 and IL-10 levels in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Intravenous injection of high-dose IVIG combined with aspirin is effective in KD children. It can effectively improve the cell imbalance of Th17/Treg and immune dysfunction in acute KD children, and reduce the level of serum inflammatory factors, with good safety.

Key words: high-dose immunoglobulin; helper T cell 17/regulatory T cell imbalance; Kawasaki disease

川崎病（Kawasaki disease，KD）是引起5岁以下儿童系统性血管炎的常见原因之一，若治疗不及时，25%的KD患儿可能会发展为冠状动脉病变（coronary artery lesion，CAL），甚至导致死亡[1]。基于国内外相关KD诊治指南及共识[2—3]，对于急性期KD，静脉注射用免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）联合阿司匹林是目前公认的对早期退热及预防CAL并发症最有效的手段。然而，IVIG用药剂量目前在临床上仍存争议。虽然诸多研究已证实，大剂量IVIG可显著提高治疗效果[4—5]，但其作用机制仍不完全明确，这也是影响临床用药方案统一的主要因素之一。

免疫系统激活是KD的一个关键特征。研究显示，辅助性T细胞17（helper T cell 17，Th17）/调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）细胞平衡在KD患儿预后中起着重要作用[6]。Th17细胞与组织损伤、自身免疫有关，而Treg细胞具有拮抗作用，可负调节炎症反应，故维持细胞免疫功能平衡是急性期KD患儿治疗的一个重要目标。考虑到缺乏大剂量IVIG免疫调节机制证据，现通过比较大剂量与常规剂量IVIG联合阿司匹林对急性期KD患儿Th17/Treg免疫细胞平衡的影响，评估在KD急性期给予大剂量IVIG的必要性，为临床用药提供新的数据支持，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年9月至2020年8月于我院儿科接受治疗的急性期KD患儿73例进行回顾性队列研究。本研究通过本院伦理委员会批准（2020019）。患儿家属知情同意本研究。

样本量计算：主要观察指标为Th17/Treg细胞比值，根据既往文献[7]结果，KD患儿经阿司匹林联合单次IVIG 1 g/kg治疗后，较治疗前Th17/Treg降低（0.12±0.30）%。采用Power and Sample Size Calculation软件V3.1.2估算样本量。考虑入组前25%排除率，对照组样本量至少需35例，以提供90%的能力来检测治疗前后$\alpha=0.05$（双侧）显著性水平差异。对照组与观察组样本量设定为1∶1，故每组至少各纳入35例。

纳入标准：①符合KD相关诊断指南[8]中相关诊断标准，即至少5 d的持续性发热；手足改变；双侧球结膜无痛性、无分泌物性充血；嘴唇和口腔变化；单侧颈部淋巴结肿大；若少于上述4个主要症状，通过病理学检验或综合诊断确诊完全或不完全KD。②年龄3～12岁。③入院时Kobayash评分＜7分[9]。④治疗期间，患儿未使用类固醇、抗肿瘤坏死因子、抗白介素（interleukin，IL）-6、抗IL-17及抗CD20等生物制剂。⑤患儿病例资料完整。排除标准：①根据诊断指南建议[2—3]，在床边诊断治疗前已存在5岁以下儿童CAL≥3 mm，＞5岁儿童CAL≥4 mm。②在本院前在其他医院接受过KD治疗。③参加临床研究并接受过IVIG和阿司匹林一线治疗。④对本研究药物过敏。

1.2 治疗方法

所有患儿均给予阿司匹林肠溶片（100 mg/片，BJ66399，拜耳医药保健有限公司），一日2～3次，每次30～50 mg/kg。遵照美国心脏协会方案使用原则[10]，一旦发烧消退，逐渐减少用药量，至退热

48 ～ 72 h 或发病 2 周左右减少至 3 ～ 5 mg/kg，一日 2 ～ 3 次，维持治疗 6 ～ 8 周。

根据 IVIG［一日 400 mg/kg，S19993026，绿十字（中国）生物制品有限公司］不同剂量方案，将纳入的患儿分为对照组（n = 35，单次使用 IVIG 1 g/kg）和观察组（n = 38，单次使用 IVIG 2 g/kg）。在热程 5 ～ 9 d 内，对照组给予 IVIG 1 g/kg，单次给药，给药浓度 10%，8 ～ 10 h 静脉注射；观察组给予 IVIG 2 g/kg，单次给药，给药浓度 20.0%，8 ～ 10 h 静脉注射。两组滴速均为每小时 5 ～ 6 ml/kg。

1.3 观察指标

主要观察指标为 Th17/Treg 细胞比值；次要观察指标为急性症状消退情况、IVIG 反应率、住院时间、其他实验室指标变化及随访期间 CAL 发病率等。

资料收集所有数据，包括人口统计数据、病史、医疗记录、实验室数据、不良反应，都记录于 CRF 中，研究人员将为每个患儿建立单独的记录作为源数据，并统一进行数据管理。

随访第 1、2、4 及 6 ～ 8 周的超声心动图，统计 CAL 发生率。在静脉注射 IVIG 前（24 h 内）和完成治疗后 3 d 内采集外周血。检测 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、白细胞计数（white blood cell count，WBC）、血小板计数（platelet count，PLT）水平及住院天数、IVIG 治疗反应（完成 IVIG 治疗后 48 ～ 72 h 发热减轻，至少 7 d 内无复发，炎症体征明显改善或正常化）。流式细胞术（Epics-XL4 流式细胞仪，美国贝克曼库尔特有限公司）检测 Th17/Treg 细胞比值，所有抗体购自美国 eBioscience 公司。收集的数据使用 Epics-XL4 细胞计数仪进行分析。采用 ELX-800 酶标仪（美国 Bio-Tek 公司），按照试剂盒（美国 eBioscience 公司）说明书，以酶联免疫吸附测定检测外周血清 IL-17、IL-6、IL-23 和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 水平。

1.4 统计学方法

使用 SPSS26.0 软件包处理、分析数据，计量资料进行 Shapiro-Wilk 正态性检验，符合正态分布的计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距描述，进行 Mann-Whitney 非参数检验；计数资料以 n（%）表示，采用 χ^2 检验。以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2 组年龄、性别、病程及急性期表现等一般资料比较，差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性，见表 1。

2.2 IVIG 治疗反应率和急性期临床症状改善比较

观察组退热及颈部非脓性淋巴结消肿时间短于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）；2 组 IVIG 治疗反应率、住院时间、皮疹消退时间及黏膜充血消退时间比较，差异无统计学意义（P > 0.05），见表 2。

2.3 实验室指标比较

治疗前，2 组 ESR、CRP、WBC、PLT 及 Hb 比较，

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄 /n(%)		性别（男 / 女）/n(%)	病程 /d	急性期表现 /n(%)			
	3 ～ 5 岁	＞ 5 岁			发热	皮疹	黏膜充血	颈部非脓性淋巴结肿大
对照组（n = 35）	19(54.29)	16(45.71)	21(60.00)/14(40.00)	6.83±1.44	22(62.86)	15(42.86)	19(54.29)	17(48.57)
观察组（n = 38）	17(44.74)	21(55.26)	26(68.42)/12(31.58)	6.89±1.37	25(65.79)	14(36.84)	23(60.53)	21(55.26)
t/χ^2 值	0.665		0.563	0.182	0.068	0.275	0.290	0.327
P 值	0.415		0.453	0.856	0.794	0.600	0.590	0.568

差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 ESR、CRP 及 WBC 较治疗前降低，同时 PLT 较治疗前升高，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），但 2 组患儿治疗前后各实验室指标差值比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.4 Th17、Treg 细胞含量及 Th17/Treg 细胞比值比较

治疗前，两组 Th17、Treg 百分含量、Th17/Treg 比值比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 Th17、Th17/Treg 比值较治疗前降低（$P < 0.05$），且观察组 Th17、Th17/Treg 比值治疗前后的差值大于对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.5 血清细胞因子水平比较

治疗前，两组血清 IL-17、IL-6、IL-10 及 TGF-β 水平比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组血清 IL-17、IL-6、IL-10 值较治疗前均降低，TGF-β 水平较治疗前升高，差异有统计学意义

表 2 2 组 IVIG 治疗反应率和急性期临床症状改善比较

Table 2 Comparison of IVIG treatment response rate and improvement of clinical symptoms in acute phase between the two groups

组别	IVIG 治疗反应率 /n(%)	住院时间 /d	急性期症状消退时间 /d			
			发热	皮疹	黏膜充血	颈部非脓性淋巴结肿大
对照组（n = 35）	24(68.57)	16.26±5.80	2.36±1.40	3.27±1.87	5.74±2.54	6.53±2.55
观察组（n = 38）	31(81.58)	15.89±5.25	1.76±1.09	3.79±2.0	5.61±2.74	5.14±2.67
t/χ^2 值	1.659	0.286	2.052	1.145	0.210	2.270
P 值	0.198	0.776	0.044	0.256	0.835	0.026

表 3 2 组治疗前后实验室检查结果比较

Table 3 Comparison of laboratory examination results before and after treatment between the two groups

组别		ESR/mm·h^{-1}	CRP/mg·L^{-1}	WBC/×10^9·L^{-1}	PLT/×10^9·L^{-1}	Hb/g·L^{-1}
对照组（n=35）	治疗前	58.96(41.63, 78.31)	27.54(4.17, 35.11)	18.55(14.13, 30.74)	398.56(212.02, 467.39)	110.34(90.58, 134.02)
	治疗后	40.58(21.59, 52.86)*	15.97(3.20, 23.58)*	11.62(5.88, 14.29)*	517.06(395.29, 688.51)*	112.35(102.23, 150.58)
	差值	22.74(17.07, 26.23)	11.53(3.71, 15.42)	5.58(3.78, 19.59)	69.56(35.70, 203.15)	12.53(8.02, 27.24)
观察组（n=38）	治疗前	64.30(42.58, 100.17)	29.35(2.06, 48.40)	16.59(8.74, 23.51)	404.87(265.47, 533.85)	108.52(74.65, 124.81)
	治疗后	42.84(20.02, 56.91)*	8.06(1.20, 19.92)*	9.08(2.01, 15.49)*	449.50(287.54, 613.46)*	110.98(68.57, 135.43)
	差值	20.46(4.18, 61.65)	19.50(10.16, 24.88)	7.42(0.56, 11.64)	28.63(19.51, 160.32)	10.47(2.59, 23.62)

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

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

表 4 2 组治疗前后 Th17、Treg、Th17/Treg 比较

Table 4 Comparison of Th17, Treg and Th17/Treg before and after treatment between the two groups

组别		Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照组（n=35）	治疗前	4.50(3.20, 6.10)	5.50(4.35, 7.10)	0.76(0.53, 1.24)
	治疗后	3.90(2.25, 6.15)*	5.20(3.45, 7.15)	0.71(0.36, 1.24)*
	差值	2.47(0.34, 3.29)	2.51(0.13, 3.97)	0.15(0.06, 0.21)
观察组（n=38）	治疗前	4.55(3.40, 6.20)	5.15(4.01, 7.34)	0.82(0.71, 1.14)
	治疗后	3.35(2.50, 4.00)*	4.59(4.02, 5.86)	0.71(0.58, 0.81)*
	差值	1.15(0.67, 2.93)#	1.12(0.64, 2.85)	0.26(0.16, 0.32)#

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$; *vs* the control group, #$P<0.05$.

（$P < 0.05$），且观察组治疗前后血清 IL-17、IL-10 水平差值大于对照组（$P < 0.05$），见表 5。

2.6 随访情况比较

2 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。此外，治疗期间 2 组患儿冠状动脉扩张情况基本恢复正常，差异亦无统计学意义（$P > 0.05$），见表 6。

3 讨论

KD 主要表现为系统性血管炎，通常与过度激活的炎症有关[3]。Furusho 等[11]基于研究证实，大剂量 IVIG 对特发性血小板减少性紫癜疗效极佳，首次给予 KD 患者 IVIG 治疗后，证实大剂量 IVIG 对 KD 有一定抗炎作用，且可防止冠状动脉瘤的形成[12]。普遍被接受的一种 IVIG 治疗 KD 作用机制的假说是 IVIG 与免疫系统和血管系统相互作用，从而下调炎症反应[13]。本研究中，大剂量 IVIG 较常规剂量可明显缩短急性期 KD 患儿临床症状的消退时间，同时有效改善 Th17/Treg 免疫细胞失衡状态，抑制促炎因子分泌，发挥抗炎作用。

已知 KD 发病机制与自身免疫相关[14—16]，而 Th17/Treg 细胞平衡在自身免疫和耐受性中至关重要[6,16]。Th17 细胞是适应性免疫的关键组成部分，与自身免疫介导的炎症性疾病的发病机制有关[17]。其分化需 TGF-β 与 IL-10 或 IL-21 结合，产生特异性表达转录因子相关孤儿受体，以及炎症细胞因子 IL-6 和 IL-17[18]。Treg 细胞则可抑制 Th17 细胞分化，负调节炎症反应以维持免疫稳态[16]。

KD 等自身免疫性疾病可导致 Th17/Treg 过度炎症，增加 Th17/Th1 介质 IL-6、IL-10、IL-17A，以及 Treg 信号分子和 TGF-β 表达降低[19]。饶晓红等[20]证实 KD 患儿外周血中 Th17 细胞百分比、Th17/Treg 比值均高于健康对照儿童。本研究中，使用 IVIG 可在治疗后 3 d 内迅速降低急性期 KD 患儿血清 IL-17、IL-6 及 IL-10 水平，尤其是观察组血清 IL-17、IL-10 水平较对照组降低更明显，同时 Th17/Treg 细胞比值也低于对照组，说明高剂量 IVIG 可促

表 5 2 组治疗前后血清 IL-17、IL-6、IL-10 及 TGF-β 水平比较

Table 5 Comparison of serum levels of IL-17, IL-6, IL-10 and TGF-β before and after treatment between the two groups

组别		IL-17/pg·ml^{-1}	IL-6/pg·ml^{-1}	IL-10/pg·ml^{-1}	TGF-β/pg·ml^{-1}
对照组（n=35）	治疗前	24.50（18.92, 29.98）	97.79（70.73, 142.84）	85.23（51.12, 117.92）	337.83（172.86, 651.29）
	治疗后	20.80（16.73, 24.56）*	73.50（37.53, 106.09）*	68.12（44.84, 88.40）*	381.40（290.60, 570.60）*
	差值	5.85（4.26, 10.44）	42.94（34.87, 65.82）	22.15（18.61, 36.03）	41.59（3.63, 105.02）
观察组（n=38）	治疗前	25.57（18.13, 30.25）	99.04（53.0, 188.92）	77.11（54.52, 110.90）	351.90（195.24, 640.83）
	治疗后	16.74（13.78, 22.36）*	69.91（39.03, 103.55）*	47.40（28.48, 70.95）*	437.81（305.24, 695.83）*
	差值	15.49（10.55, 18.53）#	45.47（29.16, 61.39）	38.63（24.87, 43.74）#	40.47（10.84, 130.22）

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.05$; *vs* the control group, #$P < 0.05$.

表 6 2 组随访期间 CAL 发生率及不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of the incidence of CAL and adverse reactions between the two groups during follow-up

组别	不良反应				CAL			
	恶心	腹痛	皮肤瘙痒	寒战	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 6 周	治疗后 10 周
对照组（n = 35）	1（2.86）	1（2.86）	1（2.86）	0	5（14.29）	4（11.43）	1（2.86）	0
观察组	2（5.26）	0	3（7.89）	1（2.63）	9（23.68）	2（5.26）	0	0
χ^2 值	0.268	–	0.185	–	1.038	0.918	–	–
P 值	0.605	0.480	0.667	0.999	0.308	0.338	0.480	–

进 Th17/Treg 免疫细胞失衡状态迅速恢复，有利于改善 KD 患儿免疫功能紊乱及阻止炎症反应进展。

IVIG 具有良好的免疫调节作用，已被用于大量用于免疫和炎症性疾病的治疗[21]。IVIG 在 KD 中的疗效已在多项研究中得到证实，但对于其给药剂量及给药周期目前尚无统一标准。甄立娜等[22]对 IVIG 1g/kg 与 2 g/kg 治疗 KD 效果进行比较，发现两种剂量疗效相当，且 1 g/kg IVIG 安全性、经济性更高。杨峻等[5]则指出 2 g/kg IVIG 联合阿司匹林疗效较优，可明显减轻症状，与本研究结果一致。本研究结果证实大剂量 IVIG 可降低 Th17 细胞百分比及 Th17/Treg 细胞比值，但对 Treg 细胞百分比和 TGF-β 水平的影响不明显。推测 IVIG 对 Treg 的调节作用可能晚于对 Th17。

Treg 细胞分化依赖于体内 TGF-β 受体信号传导，在 Treg 分化条件下，特异性表达转录因子，分泌抑制性细胞因子，包括 IL-10 和 TGF-β[23]。IL-10 是一种抗炎细胞因子，其水平在 KD 急性期升高，经 IVIG 治疗后有所降低，故学者推测 IL-10 在 KD 急性期可能作为促炎因子[24]。另外 Guo 等[25]研究发现，更高水平的 IL-10 和 IL-17 与 IVIG 耐药有关。本研究中，对照组和观察组 IVIG 治疗反应率无统计学差异，这可能与纳入样本量较少有关；但从趋势上分析，观察组 IVIG 治疗反应率仍稍高于对照组，故推测大剂量 IVIG 可通过降低 IL-10、IL-17 水平，提高 KD 患儿治疗反应性。此外，本研究中，2 组不良反应发生率无统计学差异，对于体内水分充足的 KD 患儿，大剂量 IVIG 治疗在缓慢输注时是安全的，在输液过程中会对患儿进行全面、仔细、持续和密切监测，故 IVIG 相关不良事件已较少发生。

4 结论

综上所述，在急性期 KD 患儿中使用大剂量 IVIG 较常规剂量联合阿司匹林疗效可能更显著，部分归因于大剂量 IVIG 可有效改善机体 Treg/Th17 细胞失衡和免疫功能紊乱情况，降低血清炎性因子水平，且安全性良好。

参考文献：

[1] 刘翠, 刘小红, 吴岳, 等. 川崎病儿童冠脉病变的影响因素分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(6): 845-849.

[2] 杜忠东, 冯迎军, 焦富勇. 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.

[3] Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, *et al*. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of Kawasaki Disease[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2022, 74(4): 538-548.

[4] Baba R. Effect of immunoglobulin therapy on blood viscosity and potential concerns of thromboembolism, especially in patients with acute Kawasaki disease[J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2008, 3(2): 141-144.

[5] 杨峻, 方昕, 廖伟强, 等. 不同剂量免疫球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿临床疗效、炎性反应及免疫功能的影响[J]. 临床医学工程, 2022, 29(9): 1257-1258.

[6] Kaneko K, Akagawa S, Akagawa Y, *et al*. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1616-1625.

[7] Jia S, Li C, Wang G, *et al*. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(1): 131-137.

[8] 袁志敏, 杜静. 川崎病诊断指南[J]. 新医学, 2002, 33(3): 175.

[9] Vágó I, Guóth G, Simon G, *et al*. The predictive value of the Kobayashi and Kawanet score systems regarding immunoglobulin resistance and cardiac complications in patients with Kawasaki disease: a pilot study[J]. Orv Hetil, 2021, 162(47): 1885-1890.

[10] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2005, 47(6): 711-732.

[11] Furusho K, Sate K, Soeta K, *et al*. High-dose intravenous γ-globulin for Kawaskai disease (in Japanese)[J]. Kiso To Rinsho, 1983, 17: 659.

[12] Furusho K, Kamiya T, Nakano H, *et al*. Intravenous γ-globulin for Kawasaki disease[J]. Acta Paediatr Jpn, 1991, 33(6): 799-804.

[13] Chang LS, Lin YJ, Yan JH, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease[J]. Bio Med Central Pediatr, 2020, 20(1): 1-7.

[14] 张英谦, 郝京霞, 李博, 等. 静脉用丙种球蛋白治疗川崎病的时机和临床效果分析[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 204-207.
[15] Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(3): 247-258.
[16] Lee GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 730.
[17] Damasceno LEA, Prado DS, Veras FP, *et al*. PKM2 promotes Th17 cell differentiation and autoimmune inflammation by fine-tuning STAT3 activation[J]. J Exp Med, 2020, 217(10): e20190613.
[18] 陈晨, 王明永. Th17细胞在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1089-1094.
[19] Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, *et al*. Phenotype, susceptibility, autoimmunity, and immunotherapy between Kawasaki disease and coronavirus disease-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children[J]. Front Immunol, 2021, 12: 632890.
[20] 饶晓红, 童文娟, 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.
[21] 梁亚晓, 梁艳萍. 不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病的临床研究[J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(1): 72-74.
[22] 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、炎性指标及心功能标志物的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(7): 691-694.
[23] Xu H, Wu L, Nguyen HH, *et al*. Arkadia-SKI/SnoN signaling differentially regulates TGF-β – induced iTreg and Th17 cell differentiation[J]. J Exp Med, 2021, 218(11): e20210777.
[24] 张慧玲. 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病患儿的临床效果[J]. 中国医药, 2019, 14(4): 578-581.
[25] Guo MM, 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.

（编辑：虞　瑛）

广 告 索 引

封二　华领医药技术(上海)有限公司
封三　CSL Behring
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
中彩插1　山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2　北京泰德制药
后彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2　上海君实生物医药科技股份有限公司
782页：公益广告