

- ovarian cancer through inhibiting the p38MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1830e7.
- [10] 郭远波, 徐金东, 纪雪霞, 等. 右美托咪定对行肺癌根治术的患者围手术期炎症及肺功能保护作用的影响[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(12): 1673-1677.
- [11] DU L L, HU X X, CHEN C, et al. Seabuckthorn paste protects Lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through attenuation of oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 17(6): 4130967.
- [12] WEI L F, ZHANG H M, WABG S S, et al. Changes of MDA and SOD in brain tissue after secondary brain injury with seawater immersion in rats [J]. Turk Neurosurg, 2016, 26(3): 384-388.
- [13] GAO S, WANG Y, ZHAO J, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on heme oxygenase-1 expression and oxidative stress during one-lung ventilation [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2015, 8(3): 3144-3149.
- [14] FU C L, DAI X, YANG Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 131-138.
- [15] 章云飞, 李长生, 卢锡华, 等. 右美托咪定复合丙泊酚或七氟烷全麻对胃肠肿瘤腹腔镜手术患者应激和术后恢复质量的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(17): 1302-1306.
- [16] 卜丹, 叶伟光, 王天龙. 右美托咪定对老年患者单肺通气期间氧合和呼吸力学的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(7): 631-634.
- [17] XU B, GAO H, LI D, et al. Nebulized dexmedetomidine improves pulmonary shunt and lung mechanics during one-lung ventilation: a randomized clinical controlled trial [J]. Peer J, 2020, 8: e9247.
- [18] GUO Q M, ZHOU C H, CHEN H, et al. Effects of dexmedetomidine on plasma IL8, IL10 levels and lung AQP1 expression in patients undergoing one lung ventilation (in Chinese) [J]. J Clin Anesthesiol, 2016, 32: 245247.
- [19] NGUYEN V, TIEMANN D, PARK E, et al. Alpha-2 agonists [J]. Anesthesiology clinics, 2017, 35(2): 233-245.
- [20] MAHMOUD M, MASON K P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations [J]. Br J Anaesthesia, 2015, 115(2): 171-182.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-09-29 修回日期:2021-12-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.011

· 论著 ·

英夫利昔单抗治疗丙种球蛋白无反应型川崎病有效性及安全性的系统评价及 Meta 分析

王思宝, 泮思林, 罗刚, 纪志娴 (青岛大学附属妇女儿童医院, 山东青岛 266034)

[摘要]目的:系统评价英夫利昔单抗(IFX)治疗静脉注射丙种球蛋白(IVIG)无反应型川崎病(KD)的有效性及安全性。方法:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Medline、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库,收集各数据库从建库至2020年6月有关IFX治疗IVIG无反应型KD的文献,对符合纳入标准的文献应用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。结果:共纳入5篇文献,包括IFX治疗组(81例)和再次IVIG治疗对照组(211例)。Meta 分析结果显示,IVIG 无反应型KD 患儿在首次IVIG 治疗无反应后,IFX 治疗组退热率明显高于再次IVIG 治疗对照组,差异有统计学意义($RR=1.38, 95\%CI 1.20\sim 1.59, P<0.01$),但在冠状动脉损害(CALs)发生率及不良事件发生率方面两组患儿比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:目前证据表明,IVIG 无反应型KD 患儿在首次IVIG 治疗无反应后,应用IFX 治疗较再次应用IVIG 治疗能更有效地控制体温,但两者在CALs 发生率及不良事件发生率方面比较差异无统计学意义。

[关键词]川崎病;静脉注射丙种球蛋白;英夫利昔单抗;Meta 分析

[中图分类号]R725

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)01-0034-05

Efficacy and Safety of Infliximab in the Treatment of Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Wang Sibao, Pan Silin, Luo Gang, Ji Zhixian (Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao University, Shandong Qingdao 266034, China)

[Abstract]Objective: To review the efficacy and safety of infliximab (IFX) in the treatment of intravenous immunoglobulin (IVIG) resistant Kawasaki disease (KD). Methods: PubMed, the Cochrane Library, Medline, CNKI, Wanfang Database and Chinese Biological Medical Literature Databases were searched by computer, and the articles about IFX in the treatment of IVIG-resistant KD

作者简介:王思宝(1993.10-),男,硕士,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: mousdoor@163.com。

通讯作者:泮思林(1979.05-),男,博士,主任医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: silinpan@126.com。

from the establishment of each database to June 2020 were collected. Meta-analysis was performed on the articles that met the inclusion criteria using Review Manager 5.3. **Results:** A total of 5 articles were included, which was divided into IFX treatment group (81 cases) and re-IVIG treatment control group (211 cases). The results of Meta-analysis showed that the antipyretic rate in the IFX treatment group was significantly higher than that in the control group after the first IVIG treatment ($RR=1.38$, 95%CI 1.20-1.59, $P<0.01$), but there was no significant difference in the incidence of coronary artery lesions (CALs) and adverse events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** At present, the evidence shows that after the first IVIG treatment, IFX treatment can control body temperature more effectively than IVIG treatment in children with IVIG resistant KD, but there is no significant difference in the incidence of CALs and adverse events between the two groups.

[**Keywords**] Kawasaki disease; intravenous immunoglobulin; infliximab; Meta-analysis

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的全身性血管炎综合征,主要发生在<5岁儿童。冠状动脉损害(coronary artery lesions, CALs)是KD严重的并发症,可引起冠状动脉扩张和冠状动脉瘤,目前已成为儿童获得性心脏病最常见的病因^[1]。KD急性期的治疗旨在减轻冠状动脉壁的炎症,预防CALs发生,静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)联合阿司匹林口服治疗目前已成为KD一线治疗方案,然而约有20%患儿对IVIG治疗无效,称为丙种球蛋白无反应型川崎病,且这部分患儿发生CALs的风险更高^[2-3],往往需要额外的干预措施。2017年美国心脏协会(AHA)发布了关于KD的诊断、治疗及远期管理的声明中建议对于首次IVIG无反应型KD患儿首选应用第2剂IVIG治疗,也可选择激素或者肿瘤坏死因子阻断剂等药物治疗,目前国内对于IVIG无反应型KD患儿治疗并无统一的标准。寻找治疗IVIG无反应型KD的潜在有效方案成为临床试验的一个焦点,近年来关于英夫利昔单抗(infliximab, IFX)治疗IVIG无反应型KD受到越来越多的关注,其有效性及安全性在以往的研究结果中并不一致^[4-5]。因此,本研究采用Meta分析方法对已发表的关于应用IFX治疗IVIG无反应型KD的研究进行系统评价,比较再次应用IVIG与应用IFX治疗IVIG无反应型KD的有效性,为临床实践提供循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)研究对象为IVIG初始治疗无反应型KD患儿(年龄≤14岁);(2)研究设计为随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)和队列研究;(3)干预措施试验组为应用IFX治疗,对照组为再次应用IVIG治疗;(4)结局指标包括体温恢复情况及随访期内超声心动图检测的冠状动脉变化情况。排除标准:(1)不能明确诊断为IVIG无反应型KD;(2)综述、个案报道、动物实验、研究方法无对照研究;(3)重复发表和无法获得相关数据的文献。

1.2 文献检索

通过计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Medline、中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献数据库,并回溯纳入文献的参考文献。文献检索时限均为建库至2020年6月。中文检索词:川崎病、黏膜皮肤淋巴结综合征、英夫利昔单抗、肿瘤坏死因子(TNF- α)

阻断剂;英文检索词:kawasaki disease、mucocutaneous lymph node syndrome、infliximab、TNF- α inhibitor。

1.3 文献筛查

由2位研究者根据制定的文献纳入标准和排除标准,独立筛查文献。首先通过阅读文献标题和摘要进行初筛,明显不符合标准者予以排除,符合纳入标准或者不能完全确定是否应纳入者进一步行全文阅读,符合标准者纳入。对文献是否纳入有异议的文章经研究小组讨论解决。

1.4 文献质量评价

RCT质量评估标准采用Cochrane系统评价手册5.1.0版中的偏倚风险评估工具进行质量评价^[6],评估内容包括随机序列生成;是否实施分配隐藏;对患儿、试验人员是否采用盲法;对结局评估员是否采用盲法;结果数据是否完整;是否选择性报告结果;是否存在其他偏倚。队列研究质量评估标准采用Newcastle-Ottawa(NOS)量表^[7]的3个方面进行质量评价,包括研究对象选择(总分4分)、组间可比性(总分2分)、暴露因素测量(总分3分),≥7分为低度偏倚风险,6分为中度偏倚风险,≤5分为高度偏倚风险。

1.5 资料提取

由2位研究者独立提取所纳入文章的数据,提取数据信息包括基本信息(第一作者、发表年份、研究类型),研究对象基本特征(研究人群所属地区、患者年龄、样本量、诊断标准、试验组及对照组设计),文献数据提取结局指标包括IVIG治疗无反应KD再治疗后退热率、随访时间内CALs发生情况、不良事件发生情况等。

1.6 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料以二分类数据类型进行Meta分析,结果采用相对危险度(RR)和95%置信区间(CI)表示。各独立研究的异质性采用 I^2 检验, $I^2<50\%$ 表示异质性可接受,采用固定效应模型; $I^2>50\%$ 表示异质性明显,采用随机效应模型。以 P 值判断多项研究的合并效应统计量是否具有统计学意义,取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用敏感性分析方法评估Meta分析结果的稳定性及准确性。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

共检索到可能相关的研究文献 815 篇,通过标题和摘要进行初步筛选,对初步筛选纳入的 9 篇文献进行全文筛选,最终共纳入 5 篇文献^[8-12],共计 292 例患儿,文献筛选流程见图 1。Burns J C 等^[8]将初始 IVIG 治疗后 2~7 d 持续或反复发热(口腔或直肠温度 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)定义为 IVIG 无反应。Youn Y 等^[9]将初始 IVIG 治疗后 36~48 h 持续或反复发热(体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)定义为 IVIG 无反应。Mori M 等^[10]将初始 IVIG 治疗后 24~36 h 持续发热(体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)定义为 IVIG 无反应。Son M B 等^[11]将初始 IVIG 治疗后 36 h 持续或反复发热(体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)定义为 IVIG 无反应。张鹏宇等^[12]将初始 IVIG 治疗后 48~72 h 体温 >38.0

$^{\circ}\text{C}$ 定义为 IVIG 无反应。入选文献基本信息见表 1。

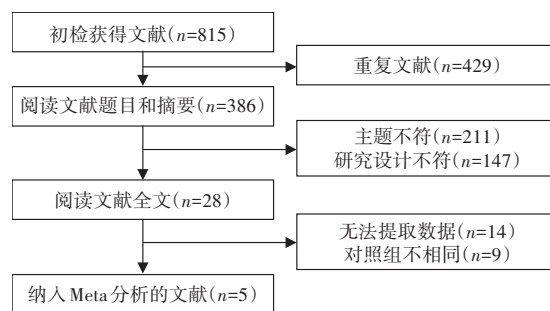


图 1 文献筛选流程

表 1 入选文献的基本情况表

文献及年份	研究设计	国家	年龄		例数		初始治疗 (IVIG+阿司匹林)	再治疗		CALs 随 访时间	NOS 评分/分
			IFX 组	IVIG 组	IFX 组	IVIG 组		IFX 组	IVIG 组		
Burns J C 等 ^[8] 2008 年	RCT	美国	22 个月	20 个月	12	12	2 g/kg+ 80~100 mg/kg	IFX 5 mg/kg	IVIG 2 g/kg	4 周	-
Youn Y 等 ^[9] 2016 年	RCT	韩国	3 个月~13 岁		11	32	2 g/kg+80~100 mg/kg	IFX 5 mg/kg	IVIG 2 g/kg	6~8 周	-
Mori M 等 ^[10] 2018 年	RCT	日本	30 个月	36 个月	16	15	2 g/kg+30~50 mg/kg	IFX 5 mg/kg	IVIG 2 g/kg	8 周	-
Son M B 等 ^[11] 2011 年	队列研究	美国	23 个月	29 个月	20	86	2 g/kg+ 80~100 mg/kg	IFX 5 mg/kg	IVIG 2 g/kg	6 周	6
张鹏宇等 ^[12] 2018 年	研队列究	中国	2.5±2.1 岁	2.8±1.8 岁	22	66	2 g/kg+ 50 mg/kg	IFX 5 mg/kg	IVIG 2 g/kg	8 周	7

2.2 文献质量评估

对入选的 3 篇 RCT 采用 Cochrane 手册偏倚风险评估工具进行评价,其中 1 项研究^[9]未提及随机序列产生的具体细节,仅描述为“随机”;1 项研究^[9]未提及分配隐藏的具体细节,仅描述为“随机”;2 项研究^[8,10]未实施双盲;1 项研究^[9]未对结局评估员采用盲法;1 项研究^[8]数据报告不完整;2 项研究^[8-9]不能排除选择偏差。见图 2。入选的 2 篇队列研究采用 NOS 量表进行评价,1 项研究^[11]病例选择有潜在选择偏倚;2 项研究均未提及应答率。评价得分见表 1。

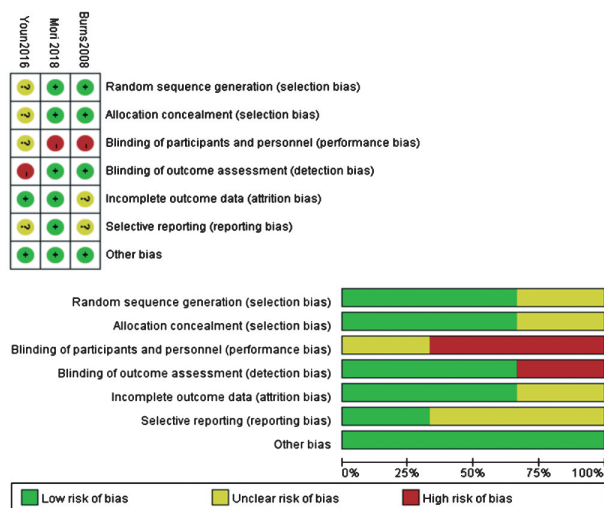


图 2 偏倚风险评估图

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 退热率 所有纳入的研究均报告了再治疗后体温恢复情况,Burns J C 等^[8]将再治疗后 24 h 内体温降至 38°C 以下且不再反复升高作为退热判定指标,张鹏宇等^[12]统计了 72 h 内退热(体温 $<37.5^{\circ}\text{C}$ 且不再升高)情况,另外 3 项研究^[9-11]将退热定义为再治疗后 48 h 内温

度降至 37.5°C 以下;各研究组间无明显异质性($P>0.1$ 且 $I^2=22\%$),故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示,IFX 治疗组(81 例)退热率明显高于再次 IVIG 治疗对照组(211 例),差异有统计学意义($\text{RR}=1.38, 95\% \text{CI } 1.20\sim 1.59, P<0.01$)。根据研究方法进行亚组分析,结果显示 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗对照组退热率比较差异有统计学意义(P 均 <0.01)。见图 3。

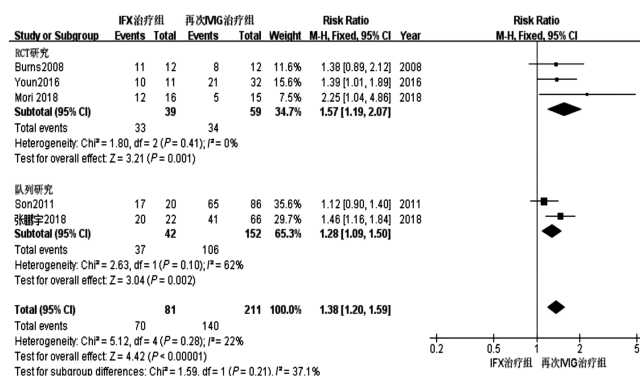


图 3 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗组退热率比较森林图

2.3.2 CALs 发生率 所有纳入研究均报告了随访期内超声心动图检测冠状动脉变化情况,Burns J C 等^[8]根据 AHA 提出的应用体表面积校正冠状动脉内径的 $Z\geq 2.0$ 作为判定 CALs 的发生,Son M B 等^[11]将左前降支或右冠状动脉内径 $Z\geq 3.0$ 作为判定冠状动脉瘤的发生,而另 3 项研究^[9-10,12]则采用日本川崎病研究组提出的 CALs 诊断标准,即冠状动脉内径 $\geq 3\text{ mm}$ (年龄 <5 岁)或 $\geq 4\text{ mm}$ (年龄 ≥ 5 岁),冠状动脉局部内径较邻近处明显扩大(≥ 1.5 倍);各研究组间无明显异质性($P>0.1$ 且 $I^2=18\%$),故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示,IFX 治疗组(81 例)与再次 IVIG 治疗对照组(211 例)CALs 发生率比较差异无统计学意义($\text{RR}=0.85, 95\% \text{CI } 0.48\sim 1.48, P=0.56$),根据研究方法进行

亚组分析,结果显示 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗对照组 CALs 发生率比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见图 4。

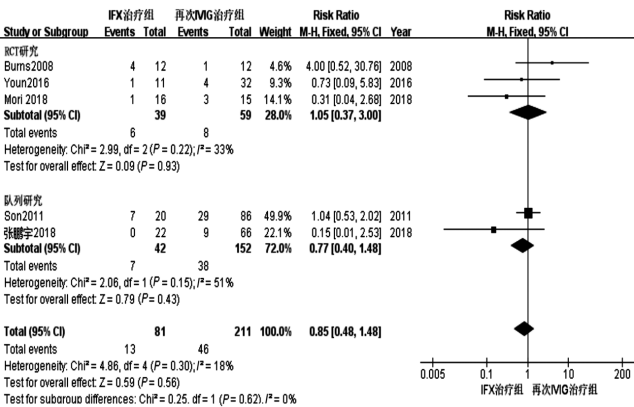


图 4 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗组 CALs 发生率比较森林图

2.3.3 不良事件 2 项研究^[9-10]报道了治疗时发生输液反应情况,结果显示 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗对照组输液反应发生率差异无统计学意义 ($RR = 0.38, 95\% CI 0.08 \sim 1.95, P = 0.25$); 2 项研究^[10,12]报道了治疗后出现抗 dsDNA 抗体升高情况,结果显示 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗对照组血清抗 dsDNA 抗体升高方面差异无统计学意义 ($RR = 1.06, 95\% CI 0.70 \sim 1.60, P = 0.77$); 2 项研究^[10,12]报道了治疗后出现感染(上呼吸道感染、支气管炎等)情况,结果显示 IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗对照组感染发生率差异无统计学意义 ($RR = 0.80, 95\% CI 0.50 \sim 1.28, P = 0.35$)。

2.4 敏感性分析

考虑队列研究合并可能会产生异质性,利用 RevMan 5.3 软件将每项 Meta 分析结果排除队列研究^[11-12]后,比较 Meta 分析合并值的一致性。结果显示,排除前后 Meta 分析结果一致,说明研究合并结果稳定性较好,结果可靠,见表 2。

表 2 排除回顾性研究前后 Meta 分析结果的比较

结局指标	排除队列研究前		排除队列研究后	
	P	RR (95%CI)	P	RR (95%CI)
退热率	<0.01	1.38 (1.20, 1.59)	<0.01	1.57 (1.19, 2.07)
CALs 发生率	>0.05	0.85 (0.48, 1.48)	>0.05	1.05 (0.37, 3.00)

3 讨论

IFX 是一种小鼠-人嵌合单克隆抗体,是目前常用的 TNF- α 阻滞剂,能特异性结合 TNF- α ,抑制 TNF- α 与 p55/p75 受体结合,使 TNF- α 失去活性,而 TNF- α 是重要的炎症因子和致炎因子,在川崎病发病中发挥着关键作用,因此奠定了 IFX 治疗 KD 的基础^[13-15]。Mori M 等^[16]研究表明,IFX 不仅可降低血清 TNF- α 受体水平,也可调节与 KD 炎症相关的信号通路以及丙种球蛋白抵抗因子水平。Matsubara T 等^[17]研究显示,血清中 TNF- α 在 KD 急性期会显著升高,且在发展为冠状动脉瘤的患儿中最高,而 KD 患儿在初次 IVIG 治疗后持续发热可能

会导致 CALs 发生的风险高达 9 倍^[18]。鉴于此,TNF- α 阻滞剂成为治疗 IVIG 无反应型 KD 的潜在有效方案。2004 年 Weiss J E 等^[19]首先报道 1 例将 IFX 应用于丙种球蛋白和激素治疗均无效的 KD 病例,之后有很多国家相继报道。一项来自日本全国范围内的多中心、大规模回顾性研究显示,在接受 IFX 治疗的 434 例 KD 患儿中,275 例患儿将应用 IFX 作为第三线治疗方案,有效率为 72.7%,给予 IFX 治疗之前,132 例患者已经出现 CALs,其中 100 例患儿在应用 IFX 后 CALs 得到改善^[20]。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 3 种可阻断 TNF- α 的抗体类药物,其中就包括 IFX。2017 年美国心脏协会(AHA)发布的关于 KD 的诊断、治疗及远期管理的声明中建议对 IVIG 无反应患者治疗中可将应用 IFX 作为替代第二剂 IVIG 或激素治疗方案(Ⅱb 类,证据水平 C)^[1]。近些年,我国也有中心报道了应用 IFX 治疗 IVIG 无反应型 KD 的研究^[12]。

本 Meta 分析结果表明,IVIG 无反应型 KD 患儿在首次 IVIG 治疗无反应后,IFX 治疗组退热率明显高于再次 IVIG 治疗对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而两组患儿在 CALs 发生率方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$);敏感性分析提示本 Meta 分析结果稳定、可靠;安全性方面,IFX 治疗组与再次 IVIG 治疗对照组在输液反应、抗 dsDNA 抗体增加以及感染方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),考虑数据太少尚不足以探讨应用 IFX 与不良事件发生的关系。与第二次 IVIG 治疗相比,IFX 在退热方面更有效,冠状动脉病变及不良反应的临床意义尚不清楚。

本 Meta 分析仍有许多不足之处。因目前对 IVIG 无反应型 KD 治疗的 RCT 临床研究仍较少,且各研究的样本量亦较小,这可能降低了检验的效能;其次,纳入文献少于 10 篇,未进行漏斗图分析,存在潜在文献发表偏倚风险;在纳入的研究中,患儿的特征、治疗方案、诊断标准和随访期方面仍然存在细微差异,且将 RCT 研究和队列研究合并,这可能增加异质性的风险;关于安全性方面,纳入的研究对于不良事件的报道不尽相同,很难对于治疗的安全性有全面的分析,且大多数研究是短期随访,因此,应用 IFX 的长期作用尚不清楚。

综上所述,基于本研究 Meta 分析结果,IVIG 无反应型 KD 患儿在首次 IVIG 治疗无反应后,应用 IFX 治疗较再次应用 IVIG 治疗能更有效地控制体温,而在 CALs 发生率及不良事件发生率方面差异无统计学意义。但由于纳入研究的样本量小,应用 IFX 治疗 IVIG 无反应型 KD 的有效性和安全性尚需进一步多中心、大样本量、高质量的 RCT 加以证实。

参考文献:

[1] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, 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): 927-999.

- [2] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013) [J]. Circulation journal, 2014, 78(10): 2521-2562.
- [3] TACKE C E, TACKE C E, BURGNER D, et al. Management of acute and refractory Kawasaki disease [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2012, 10(10): 1203-1215.
- [4] OHARASEKI T, YOKOUCHI Y, YAMADA H, et al. The role of TNF-alpha in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a Candida albicans cell wall polysaccharide [J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(1): 120-128.
- [5] HUI-YUEN J S, DUONG T T, YEUNG R S. TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease [J]. J Immunol, 2006, 176(10): 6294-6301.
- [6] JUNI P, STERNE J A C, GROUP C B M G, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. British medical journal, 2011, 343(7829): 889-893.
- [7] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] BURNS J C, BEST B M, MEJIAS A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. J Pediatr, 2008, 153(6): 833-838.
- [9] YOUN Y, KIM J, HONG Y M, et al. Infliximab as the first retreatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(4): 457-459.
- [10] 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]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1994.
- [11] SON M B, GAUVREAU K, BURNS J C, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study [J]. J Pediatr, 2011, 158(4): 644-649.
- [12] 张鹏宇, 汤楚中, 潘绪, 等. 英夫利西单抗与 IVIG 治疗 IVIG 初治无效川崎病效果比较[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(5): 60-63.
- [13] SPRAGUE A H, KHALIL R A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(6): 539-552.
- [14] ZHANG H, PARK Y, WU J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(3): 219-230.
- [15] 闫辉, 杜军保. 抗肿瘤坏死因子 α 治疗川崎病的研究进展 [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(01): 73-75.
- [16] MORI M, IMAGAWA T, HARA R, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series [J]. J Rheumatol, 2012, 39(4): 864-867.
- [17] MATSUBARA T, FURUKAWA S, YABUTA K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1990, 56(1): 29-36.
- [18] NEWBURGER J W, TAKAHASHI M, BURNS J C. Kawasaki Disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(14): 1738-1749.
- [19] WEISS J E, EBERHARD B A, CHOWDHURY D, et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease [J]. J Rheumatol, 2004, 31(4): 808-810.
- [20] MASUDA H, KOBAYASHI T, HACHIYA A, et al. Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan [J]. J Pediatr, 2018, 195: 115-120.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-10-10 修回日期:2021-01-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.012

• 论著 •

添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉对有牛奶过敏史幼儿肠道症状及菌群的影响

王艳霞, 钱梦瑶, 冯雪英, 刘伟, 杨召川, 刘小梅, 马良, 傅芃, 冉霓, 单延春, 卢嫦娥, 张泽, 衣明纪 (青岛大学附属医院, 山东青岛 266000)

[摘要]目的:探讨对有牛奶蛋白过敏史幼儿采用添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养的可行性。方法:收集我院 2019 年 12 月至 2021 年 1 月治疗的有轻度胃肠道症状、有轻度牛奶蛋白过敏史且已痊愈的幼儿,以添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养干预 3 个月。随访记录干预前后幼儿的肠道症状、肠道菌群(采集粪便,16srDNA 测序)等情况。结果:本研究共纳入 1~2 岁幼儿 38 例,以添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养干预 3 个月后,幼儿的身高和体质量增加,功能性便秘症状改善,肠道耐受性良好;肠道菌群多样性增加,个体差异减小;双歧杆菌百分比上升,假单胞菌目、莫拉菌科等有害菌群百分比下降。结论:喂养添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉有利于有牛奶蛋白过敏史幼儿的肠道菌群结构改善及便秘症状缓解。

[关键词] 幼儿;便秘;肠道菌群;乳蛋白部分水解配方奶粉;共生元

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0038-05

作者简介:王艳霞(1974.02-),女,博士,副主任医师,主要从事儿童营养、心理疾病及过敏性疾病研究,E-mail: wangyx@qduhospital.cn。

通讯作者:冯雪英(1977.11-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童营养及心理疾病研究,E-mail: fengxueying1980@126.com。