

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.009

文章编号: 1005-8982(2019)13-0046-05

综述

英夫利昔单抗治疗川崎病的进展

王博玉¹, 王颖²

(1. 河北大学附属医院 儿科, 河北 保定 071030; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院
心内科, 北京 100045)

摘要: 川崎病是一种全身血管炎症病变引发的儿童急性发热出疹性疾病, 近年来发病率逐年递增, 特别是难治性川崎病。随着生物医学及药学的飞速发展, 临床上逐渐开始用生物制剂替代传统治疗, 并已取得一定效果。该文针对英夫利昔单抗在川崎病, 特别是难治性川崎病中的应用进展进行综述。

关键词: 黏膜皮肤淋巴结综合征; 英夫利昔单抗; 治疗

中图分类号: R593

文献标识码: A

Progress in treatment of Kawasaki disease with Infliximab

Bo-yu Wang¹, Ying Wang²

(1. Department of Pediatric, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071030, China;
2. Department of Cardiology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University,
Beijing 100045, China)

Abstract: Kawasaki disease is manifested with acute fever and rash disease caused by systemic vascular inflammation. In recent years, morbidity has increased, especially refractory Kawasaki disease. With the rapid development of biomedicine and pharmacy, biological agents have gradually begun to replace traditional treatment with satisfying efficacy. This article reviews the progress in the application of Infliximab in Kawasaki disease, especially in refractory Kawasaki disease.

Keywords: mucocutaneous lymph node syndrome; Infliximab; therapy

川崎病(Kawasaki disease, KD)发病机制中存在明显的免疫激活, 因此临床逐渐开始用生物制剂治疗该病。本文主要针对英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)在KD, 特别是难治性川崎病(refractory Kawasaki disease, rKD)中的应用进行综述。

1 KD概述及其发病机制

KD又称黏膜皮肤淋巴结综合征, 是一种主要发生在5岁以下小儿的急性发热出疹性疾病; 患儿发病时伴全身性血管炎, 属自身免疫性血管炎综合征^[1]。该病由日本学者川崎富作于1967年首先报道, 我国自20世

纪70年代中期首次报道。男女性别比例为1.5:1.0, 全年均可发病, 以冬春季居多^[2]。

KD的主要危害是心血管并发症, 包括冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL)、心脏病变和末梢动脉病变, 其中以CAL最常见^[1]。美国心脏协会制定的KD诊断指南, 指出未经治疗的患儿15%~25%会发生冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA)或冠状动脉扩张(coronary artery dilation, CAD), 从而引起心肌梗死、缺血性心脏病或猝死。急性期发病10d内接受静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗, 特别是发病5~7d内应用IVIG治疗, 该风险可降低

收稿日期: 2018-12-28

[通信作者] 王颖, E-mail: wangyingbj56@163.com

至 5%。KD 已经超过风湿热, 成为儿童获得性心脏病的主要原因。急性期 KD 的治疗旨在减少冠状动脉壁炎症, 预防冠状动脉血栓形成, 而发生 CAA 患者的治疗主要旨在预防心肌缺血或梗死^[3]。

近期的流行病学调查显示, KD 的发病率逐年递增, 特别是 rKD, 美国的调查数据显示, rKD 大概占有所有 KD 的 10% ~ 15%^[4]。rKD 被定义为第一次给予大剂量 IVIG (即 2 g/kg) 输注后 36 h, 出现持续或反复发热 (体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 或 100.4°F)^[5]。也有文献称之为丙种球蛋白抵抗性 KD。之所以界定 36 h 是因为研究显示 IVIG 输注期间或输注后 36 h 之内出现发热, 可能是由药物反应导致^[6]。有文献报道, 给予 IVIG 治疗的患儿有 10% ~ 20% 会出现 IVIG 抵抗^[7]。

目前 KD 的确切病因尚不清楚, 可能与感染、免疫失调和多种血管活性因子释放有关。大量研究表明, 本病在急性期存在明显的系统性免疫激活, 此过程在发病机制上起重要作用。急性期外周血 CD14⁺ 单核/巨噬细胞活化, CD14⁺ 和 CD23⁺ 单核/巨噬细胞计数增加, CD4⁺T 细胞计数增加, CD4⁺T 细胞表面 CD40 配体表达升高、CD8 减少, CD4/CD8 比值增加。此种改变在病程 3 ~ 5 周最明显, 至 8 周恢复正常。CD4/CD8 比值升高, 使得机体免疫系统处于活化状态, CD4 中 Th1 分泌的细胞因子增多, Th1/Th2 比例失衡, 活化 T 细胞分泌高浓度的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 (Interleukin, IL-1)、IL-6、IL-8、干扰素- γ (Interferon, INF- γ)、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。该细胞因子均可诱导内皮细胞表达和产生新抗原, TNF- α 所诱导的冠状动脉内皮细胞中细胞核因子- κ B (nuclear factor, NF- κ B) 活化, 增加 E-选择素等某些黏附分子及基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 等的表达。病理研究证实, KD 急性 CAA 的基本改变为血管内膜层单核细胞浸润、内皮细胞降解和弹性层破坏, 而血管弹性层的破坏与局部 MMP-9/基质金属蛋白酶抑制物-1 (matrix metalloproteinase inhibitors 1, TIMP-1) 比例持续失衡及 MMP-9 活性过高有关。因而推测 KD 的发病机制可能是机体抗原呈递细胞与一种或多种已知或未知微生物结合后激活 T 淋巴细胞, 通过单一抗原或超抗原机制, 分泌 TNF- α 等细胞因子, 与单核/巨噬细胞等免疫细胞、血管内皮细胞等细胞膜的 TNF 受体结合, 使细胞浆中的 NF- κ B 复合

体活化, 进入细胞核促进 NF- κ B 依赖的基因转录, 从而产生大量细胞因子、化学因子、细胞黏附因子、MMP 等, 造成血管炎及 CAA 形成^[8]。

2 IFX 治疗 KD 的机制

临床研究中也已发现 KD 患者外周血中的 TNF- α 水平升高^[9]。TNF- α 是重要的炎症因子和促炎因子, 可以由血单核、巨噬细胞、内皮细胞等多种类型的细胞产生, 在 KD 的发病中发挥着关键作用。TNF- α 介导单核、巨噬细胞对 TNF- α 的进一步释放, 从而达到自身循环扩大的效应; TNF- α 可与干扰素- γ 协同参与其他免疫细胞在炎症局部的活化和募集; TNF- α 可通过增加细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、E 选择素等黏附分子的表达介导内皮细胞活化; TNF- α 可以上调趋化因子如主要固有蛋白-1 α 和调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子等的表达, 加强和协调白细胞与内皮细胞的相互作用, 导致血管内皮细胞的活化^[10]。

鉴于 TNF- α 在 KD 的发病中具有重要作用, 近些年开始在治疗 KD 时给予抗 TNF- α 治疗。TNF- α 通过与靶细胞膜受体结合发挥作用, 因此对于 TNF- α 的拮抗可以通过 TNF- α 抗体或可溶性受体 2 个水平实现^[10]。到目前为止, 美国 FDA 已批准 3 种可阻断 TNF- α 的抗体类药物: 嵌合抗体 IFX、受体 Fc 融合蛋白依那西普 (Etanercept) 和人源化抗体阿达木单抗 (Adalimumab)^[11]。其中最常用的就是 IFX。有研究显示 IFX 可下调活化的单核细胞, 并使调节性 T 细胞上调至正常范围。因此, IFX 有助于减轻 KD 炎症的过程^[12]。WEISS 等首先报道在丙种球蛋白和激素均抵抗的病例中应用 IFX^[13]。之后在美国、英国、韩国等国家也都开始应用, 近些年我国也有中心开始使用 IFX 治疗 KD 的研究。

IFX 是一种小鼠-人嵌合单克隆抗体, 它是利用基因工程技术将鼠抗人 TNF- α 特异性抗体的 V 区 (25%) 与人 IgG1a 链的 C 区结合而产生的 (75%)。IFX 主要通过 3 种形式发挥作用: ①中和可溶性 TNF- α 以防止细胞因子与其受体结合; ②与细胞表面表达的膜相关 TNF- α 结合, 并通过补体依赖性细胞毒性和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性起作用; ③解离受体结合的 TNF- α , 从而抑制 TNF- α 产生细胞的活化并抑制包括 IL-1 和 IL-6 在内的细胞因子的产生^[14]。

3 IFX 应用的有效性

韩国 SONG 等^[15] 回顾性收集 16 例应用 IFX 的 rKD 病例, 在 IFX 治疗时, 患儿已持续或间歇性发热 6 ~ 40 d。该研究中 IFX 的用量为 5.0 ~ 6.6 mg/(kg·d), 仅输用 1 次。13 例患者在用药后 12 h 内退热; 其中 2 例伴有关节症状, 这 2 例患儿接受 IFX 治疗 12 h 内关节症状得到缓解。14 例患儿应用 IFX 后 C 反应蛋白下降。IFX 治疗前有 15 例患儿有 CAL, 其中 3 例为短暂的轻度 CAD, 9 例为 CAA; 治疗后 4 例患儿的冠状动脉恢复正常, 3 例存在持续轻度 CAD, 2 例存在持续性 CAA。

日本的一项针对 274 家机构的大规模调查, 分析接受 IFX 治疗的 434 例 KD 患者^[16]。患者发病年龄中位数为 33 个月, 其中 15.2% 为 1 岁以下。开始给予 IFX 的中位数时间为 9 d。275 例患者 (63.4%) 中, IFX 作为第 3 线治疗药物; 106 例患者 (24.4%) 中, IFX 作为第 4 线治疗药物。IFX 的使用剂量为 5 mg/kg, 也只输注 1 次。接受 IFX 治疗后, 363 例患者 (83.6%) 在 2 d 内体温降至正常, 白细胞计数、中性粒细胞百分比和 C 反应蛋白水平下降。给予 IFX 之前, 132 例患者 (30.4%) 已经出现 CAL; 其中 100 例 (75.8%) 在应用 IFX 后 CAL 得到改善。在输注 IFX 之前没有 CAL 的患者中, 只有 31 例患者 (10.3%) 在 IFX 后新发生 CAL。这提示 IFX 是治疗 rKD 的有效方法。

日本的 MORI 等^[17] 在 31 例患儿中开展一项临床 III 期试验, 该患者在接受初始丙种球蛋白治疗后仍有持续发热。一组接受单次剂量为 5 mg/kg 的 IFX, 另一组接受单日剂量为 2 g/kg 的 IVIG。初步评估治疗 48 h 内的退热率, 再次评估治疗 56 d 内的安全性。IFX 组 48 h 内退热率为 76.7%, 高于 IVIG 组 (37.0%); 而且 IFX 组总体退热时间短于 IVIG 组 ($P=0.0072$)。治疗 21 d 内, 冠状动脉病变发生在 IFX 和 IVIG 治疗组分别为 1 例 (6.3%) 和 3 例 (20.0%)。IFX 组未发生严重的不良事件, IVIG 组观察到 1 例严重不良事件。因此, 研究者认为 IFX 可以提高患者 48 h 内退热率, 并缩短退热时间; 而且与丙种球蛋白比较, 患者的耐受性良好。

在一项两中心联合的回顾性分析中, 研究者比较 rKD 患者的发热和冠状动脉宽度变化。结果发现与 IVIG 组比较, IFX 组发热天数较少; 多变量分析显示, IFX 组发热天数减少 1.2 d ($P=0.033$); 而且接受 IFX 治疗的患者住院时间较短。患者在诊断后随访 6 周,

发现 IFX 治疗组与 IVIG 治疗组的冠状动脉宽度无差异; 而且两组患者的不良事件发生率比较无差异。因而, 研究者认为与使用大剂量 IVIG 比较, rKD 患者用 IFX 治疗可以缩短发热时间和住院时间, 但不会改善冠状动脉结局和不良事件^[18]。

来自美国的一项 III 期随机双盲安慰剂对照研究, 选取了 196 例符合美国心脏病协会标准的 KD 患者, 发热 3 ~ 10 d。参与者按等比例随机分配到 2 个治疗组, 试验组给予 IFX 5 mg/kg, 对照组给予生理盐水 5 ml/kg。比较两组患者应用 IVIG 后 36 h~7 d 仍有发热且体温超过 38℃ 的差异。与对照组比较, 试验组发热天数更少、血沉下降更快、左前降支 Z 值下降更多^[19]。

日本的 NAGATOMO 等^[20] 近期进行一项急性期 KD 中应用 IFX 的研究, 他们从 3 所大专院校选取 971 例连续 KD 患者, 其中包含 49 例 (5%) CAA 患者。试验组 27 例接受 IFX 治疗, 对照组 22 例未接受 IFX 治疗。比较各组之间 CAA 的持久率。IFX 治疗组 CAA 的 2、4 及 6 年累积持续率分别为 24%、24% 和 24%; 而非 IFX 治疗组分别为 67%、52% 和 33%, 组间差异有统计学意义。IFX 治疗组及非 IFX 治疗组的 CAA 持续时间中位数分别为 1.1 和 4.6 年。具有中或者大型的 CAA 患者, IFX 治疗组 CAA 的 2、4 及 6 年累积持续率均为 33%; 而非 IFX 治疗组 CAA 的 2、4 及 6 年累积持续率分别为 77%、51% 和 48%, 组间差异有统计学意义。多变量 Logistic 回归分析表明 Z- 值最大值和对 IFX 的反应是独立相关的。因此, IFX 对接受 IVIG 治疗的 KD 患者的早期 CAA 有效。

国内学者近些年也在进行 IFX 治疗 KD 的研究。中国人民解放军海军总医院, 选取 2013 年 1 月—2017 年 10 月在该院诊断的 88 例 IVIG 初治无效 KD 患儿, 其中 22 例接受 IFX 治疗 (IFX 组), 66 例患儿接受第 2 次 IVIG 治疗 (IVIG 复治组)。发现 IFX 组平均持续发热时间 [(16.8 ± 2.9)h] 短于 IVIG 复治组 [(56.3 ± 8.6)h], 不同时间点退热率均高于 IVIG 复治组。治疗后第 10 天, IFX 组 1 例患儿出现 CAL, 治疗后第 56 天恢复正常; IVIG 复治组 9 例出现 CAL, 治疗后第 56 天病变仍存在^[21]。

即使有多项研究显示 IFX 对 rKD 是有效, 仍有一部分患者应用 IFX 后病情无改善。针对该类患者, 也有研究者进行相关研究, 部分学者采用血浆置换作为下一步解救措施, 并发现有一定效果^[14, 22-24]。

MORI 等^[22] 进行有关 IFX 的开放性试验, 该研究

选择 20 例符合 KD 诊断但应用 IVIG 后炎症仍未控制的患儿。在病程 10 d 内给予 IFX 5 mg/kg+100 ml 生理盐水静点 1 次, 若仍无反应, 就予血浆置换解救治疗。IFX 输注 48 h 后进行评估, 30 d 后行超声心动图检查, 观察到患儿体温改善、炎症标志物下降和未发生 CAL 的比例。输注 24 h 内, 18 例患者发热迅速减轻, 3 d 内其他症状逐渐改善; 同时这 18 例患儿的白细胞计数及 C 反应蛋白在 2 ~ 3 d 内也迅速下降。其他 2 例患者对 IFX 无效, 仍有持续发热, 给予血浆置换后症状得到改善。治疗 30 d 随访心脏彩超, 仅有 1 例出现 CAL; 但该患儿 1 年后行心导管检查, 发现 CAL 完全消退。全部 20 例患儿未出现过敏、心力衰竭、严重感染性疾病或肺结核等不良反应。

SONODA 等^[14]选取 76 例 IVIG 抵抗的患儿, 给予 IFX 治疗, 其中 70 例仅接受了 IFX 输注, 有 6 例对 IFX 治疗无效的患儿进一步接受血浆置换, 治疗后发热等临床症状逐渐消失, 实验室检查结果显示病情逐渐改善。在治疗过程中未发生危及生命的不良事件。但有 12 例发生 CAL, 3 例在发病 1 个月内形成 CAA。随访到最后, 所有冠状动脉损伤都得到抑制或逆转。

EBATO 团队^[24]针对 rKD 的治疗方案是, 一线治疗采用静脉注射甲基强的松龙 (30 mg/kg, 2 h, 1 剂) + IVIG (2 g/kg, 24 h) 治疗。对一线治疗抵抗的患者接受额外 IVIG 治疗作为二线治疗。对二线治疗耐药的患者接受 IFX 治疗, 若无效则进行血浆置换。结果发现一线治疗有效率为 81.6%, 二线治疗有效率为 69.2%。在三线治疗中, 共 3 例患者接受 IFX 治疗, 1 名患者接受血浆置换治疗。另外, 在诊断时有 18 例患者发生 CAL, 其中 13 例患者在分别在病程 1 个月、6 例患者在病程 6 个月发生冠状动脉扩张; 所有患者均未发生 CAA。因此, 该团队认为上述治疗策略是有效的。

那么是否有一些指标可以预测 IFX 治疗效果不佳? 针对该问题, 日本进行另一项研究, 该研究在 29 例 rKD 中进行, 发现治疗前 IFX 无应答者粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, GCSF) 和可溶性肿瘤坏死因子 α 受体 1 (soluble tumor necrosis factor α receptor, sTNFR1) 高于 IFX 应答者。IFX 治疗后 24~96 h 监测细胞因子变化, 发现 IFX 应答者 G-CSF 和 sTNFR1 降至正常范围, 而 IFX 非应答者虽大大下降、但无法降至正常。而且与健康对照组比较, 治疗前 IFX 应答组及 IFX 非应答组两种细胞因子均增高。因此, 研究者推测 G-CSF 和 sTNFR1 可能是 IFX 治疗效果不佳的预测指标^[25]。

4 IFX 应用的安全性

IFX 是嵌合抗体, 最常见的不良反应为过敏反应^[14]。此外还可以引起感染、血细胞减少、脱髓鞘疾病、类狼疮综合征、银屑病、充血性心力衰竭及自身免疫性肝炎等^[26]。研究显示 IFX 有可能增加结核病和肝炎的风险; 在患有慢性心力衰竭的成年患者中, IFX 给药可能加重心力衰竭, 射血分数在 50% 或更低的情况下, 不应给予输注; 儿童 KD 急性期, IFX 给药的心血管风险仍不清楚, 应谨慎注入^[14]。由于 KD 是一种急性疾病, IFX 仅给药 1 次, 因此与上述风险的关联尚不确定^[14]。

在 SONG 等^[15]的研究中, 16 例应用 IFX 的患儿仅有 1 例在治疗期间出现急性肝炎, 4 个月后出现结石性胆囊炎。MASUDA 等^[16]的调查中也发现, 在 69 例患者 (15.9%) 中观察到 80 种不良反应; 然而, 严重的副作用很少且可逆。中国人民解放军海军总医院研究显示, IVIG 复治组 1 例患儿出现严重不良反应 (治疗后 3 周 KD 复发); IFX 组患儿便秘发生率低于 IVIG 复治组, 治疗期间无一例患儿发生支气管炎; IVIG 复治组 8 例患儿发生支气管炎; 两组患儿其他不良反应发生率无差异^[21]。总体来说目前研究报道的 IFX 副作用相对较少。

综上所述, IFX 可以作为治疗 rKD 的一个重要选择, 其安全性及有效性在国外已经得到了研究支持, 但在国内尚缺乏大数据研究, 这也是今后研究的一个重点。

参 考 文 献:

- [1] 杜忠东. 川崎病 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 2-3.
- [2] 叶志中, 李博, 何伟珍. 儿童风湿病学 [M]. 北京: 儿童风湿病学, 2009: 286.
- [3] NEWBURGER J W, TAKAHASHI M, GERBER M A, 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.
- [4] SUNIL J G, WILLIAM P, KAVITA P. Demographic and treatment variability of refractory Kawasaki disease: A multicenter analysis from 2005 to 2009[J]. Hospital Pediatrics, 2012, 2(2): 71-76.
- [5] AARON S, MATTHEW F, SCOTT G. Diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. American Family Physician, 2015, 99(6): 365-372.
- [6] NEWBURGER J W, SLEEPER L A, MCCRINDLE B W, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary

- treatment of Kawasaki disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(7): 663.
- [7] SORIANO RAMOS M, MARTÍNEZ DEL V E, NEGREIRA C S, et al. Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease[J]. *Archivos Argentinos De Pediatría*, 2016, 114(1): 107-113.
- [8] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学 (第 8 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 778-779.
- [9] 张园海, 何跃娥, 项如莲, 等. 川崎病急性期血清对血管内皮 MMP-2, MMP-9 和 TNF- α 分泌的影响及 IVIG 的干预机制探讨 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(5): 586-590.
- [10] 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(1): 73-75.
- [11] IMRIE F R, DICK A D. Biologics in the treatment of uveitis[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007, 18(6): 481-486.
- [12] KOIZUMI K, HOSHIAI M, KATSUMATA N, et al. Infliximab regulates monocytes and regulatory T cells in Kawasaki disease[J]. *Pediatrics International*, 2018, 60(9): 796-802.
- [13] 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.
- [14] SONODA K, MORI M, HOKOSAKI T, et al. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 1128-1132.
- [15] SONG M S, LEE S B, SOHN S, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in Korean children[J]. *The Korean Society of Cardiology*, 2010, 40(7): 334-338.
- [16] 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.
- [17] 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]. *Nature*, 2018, 8(1): 1994.
- [18] 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.
- [19] TREMOULET A H, JAIN S, JAGGI P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9930): 1731-1738.
- [20] NAGATOMO Y, MUNEUCHI J, NAKASHIMA Y, et al. Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease[J]. *International Journal of Cardiology*, 2017, 271: 317-321.
- [21] 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]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2018, 10(5): 60-63.
- [22] 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.
- [23] NOGUCHI S, SAITO J, KUDO T, et al. Safety and efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease in children in intensive care unit: case series[J]. *JA Clinical Reports*, 2018, 4(1): 25.
- [24] EBATO T, OGATA S, OGIHARA Y, et al. The clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2017, 191: 140-144.
- [25] HACHIYA A, KOBAYASHI N, MATSUZAKI S, et al. Analysis of biomarker serum levels in IVIG and infliximab refractory Kawasaki disease patients[J]. *Clinical Rheumatology*, 2018, 37(7): 1937-1943.
- [26] 姬辛娜. 英夫利昔单抗治疗川崎病 1 例报告并文献复习 [J]. *中国社区医师*, 2016, 32(13): 173-174.

(王荣兵 编辑)