

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.23.010
文章编号: 1005-8982 (2023) 23-0052-09

儿科疾病专题·论著

川崎病患儿丙种球蛋白耐药列线图模型的构建与验证*

宋美璇¹, 刘斌², 刘东²

[西南医科大学附属医院 1. 普通外科(胃肠), 2. 儿科, 四川 泸州 646000]

摘要: **目的** 基于Lasso回归和列线图构建并验证川崎病患儿对丙种球蛋白耐药的预测模型, 以期为临床诊疗提供帮助。**方法** 回顾性收集2014年7月—2020年7月西南医科大学附属医院收治的474例川崎病患儿的临床资料, 采用Lasso回归分析筛选重要的临床因素构建Nomogram模型, 通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线、Calibration校准曲线及DCA曲线验证模型的区分度、校准度及临床有效性。**结果** 共纳入474例患儿资料, 其中339例作为训练集, 135例作为验证集。Lasso回归分析显示, 心脏表现、心外并发症、首剂静脉注射免疫球蛋白使用时间、中性粒细胞比例、红细胞分布宽度-标准差、血小板压积、白蛋白、系统性免疫-炎症指数及C反应蛋白/白蛋白是川崎病患儿丙种球蛋白耐药的预测因素。基于上述预测因素构建Nomogram模型, 并分别在训练集与验证集人群中进行了验证。训练集ROC曲线下面积(AUC)为0.784(95% CI: 0.701, 0.867), 当最佳阈值取0.045时, 相应的特异性和敏感性分别为0.490(95% CI: 0.434, 0.546)和0.935(95% CI: 0.849, 1.000); 验证集的AUC为0.784(95% CI: 0.643, 0.925), 当最佳阈值取0.142时, 相应的特异性和敏感性分别为0.851(95% CI: 0.788, 0.915)和0.714(95% CI: 0.478, 0.951)。Calibration校准曲线在训练集和验证集人群的C值分别为0.784和0.784, P值分别为0.953和0.251。DCA曲线显示, Pt值在0.01~0.58时, 训练集存在临床净获益。**结论** 川崎病丙种球蛋白耐药列线图Nomogram预测模型方便临床使用, 有助于早期识别丙种球蛋白耐药的高危患儿。

关键词: 川崎病; 丙种球蛋白耐药; Lasso回归; Nomogram模型

中图分类号: R725

文献标识码: A

Construction and validation of a nomogram model of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease based on Lasso regression*

Song Mei-xuan¹, Liu Bin², Liu Dong²

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, 2. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To construct and validate a predictive model for intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance in children with Kawasaki disease (KD) based on Lasso regression and nomogram, aiming to assist clinical diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data from 474 children with KD treated at the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from July 2014 to July 2020 were retrospectively collected. Lasso regression analysis was used to select important clinical factors to build the Nomogram model. The model's discrimination, calibration, and clinical effectiveness were verified through the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA). **Results** A total of 474 cases were included,

收稿日期: 2023-05-08

*基金项目: 泸州市哲学社会科学规划课题(No: LZ19B118)

[通信作者] 刘东, E-mail: 1040796435@qq.com; Tel: 0830-8950770

with 339 cases in the training set and 135 cases in the validation set. Lasso regression analysis identified cardiac manifestations, extracardiac complications, time of first intravenous immunoglobulin use, neutrophil ratio, red cell distribution width-standard deviation, platelet crit, albumin, systemic immune-inflammatory index, and C-reactive protein/albumin as predictive factors for IVIG resistance in children with KD. A Nomogram model was constructed based on these predictive factors and validated in both the training and validation sets. The area under the ROC curve (AUC) in the training set was 0.784 (95% CI: 0.701, 0.867), with a specificity of 0.490 (95% CI: 0.434, 0.546) and sensitivity of 0.935 (95% CI: 0.849, 1.000) at the optimal threshold of 0.045. The AUC in the validation set was 0.784 (95% CI: 0.643, 0.925), with a specificity of 0.851 (95% CI: 0.788, 0.915) and sensitivity of 0.714 (95% CI: 0.478, 0.951) at the optimal threshold of 0.142. The C-values in the calibration curve for the training and validation sets were 0.784 and 0.784, with P-values of 0.953 and 0.251, respectively. The DCA curve showed a clinical net benefit in the training set when the threshold probability (Pt) ranged from 0.01 to 0.58. **Conclusion** The Lasso regression Nomogram model for predicting IVIG resistance in KD is convenient for clinical use and helps identify high-risk children for IVIG resistance early.

Keywords: Kawasaki disease; intravenous immunoglobulin resistance; lasso regression; nomogram model

川崎病是一种以自限性全身血管炎为特征的急性发热性疾病,与冠状动脉病变(coronary artery lesion, CAL)的发展密切相关,严重者可引起冠状动脉瘤和心肌梗死,甚至猝死,目前已成为儿童获得性心脏病最常见的原因^[1]。虽然静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)能有效降低CAL的发生率^[2],但约15%~20%的患儿对首剂IVIg治疗不敏感,发生CAL的风险显著增加^[3-6]。由于川崎病发病后1个月的冠状动脉病变严重程度对晚期冠状动脉病变预后至关重要^[2],因此有必要及早识别IVIg耐药,以便患儿可以在更积极的治疗中受益。

近年来,国内外学者通过川崎病患儿的临床资料建立了多个IVIg耐药的早期预测模型^[7-10],但多以单因素分析筛选研究变量为主,在不同人群中的预测效能仍不够理想^[11-12],并且在预测模型的使用方面极不方便。Lasso回归方法通过在模型估计中引入惩罚系数,可以获得更高的模型概化能力和准确度,也能有效地处理各研究变量的过拟合和多重共线性问题^[13];列线图(Nomogram)模型能综合分析患儿预后的危险因素,并能够以直观、可视化的方式提供个体化的预后风险评估^[14-15],方便临床使用。因此,本研究对474例川崎病患者进行回顾性调查,使用Lasso回归筛选模型的纳入变量,建立并验证新的IVIg耐药Nomogram模型,以期为患者提供个体化的风险评估及临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2014年7月—2020年7月在西南医科大学附属第一医院住院确诊为KD患儿(474例)的临床资料。川崎病的诊断和IVIg耐药标准依据2017年美国心脏病协会发布的标准^[16]:①川崎病的诊断。发热 ≥ 5 d及具有 ≥ 4 项主要临床特征(肢端变化、皮疹、结膜炎、口唇变化、颈部淋巴结炎);②不完全性川崎病的诊断。儿童发热 ≥ 5 d并具备2或3项主要临床特征,或者婴儿发热 ≥ 7 d且无其他原因可以解释者,同时包括任意1项阳性超声心动图结果(LAD或RCA Z值 ≥ 2.5 ;冠状动脉瘤;具有3个及以上诊断意义的特征:左室功能降低、二尖瓣反流、心包积液、LAD或RCA Z值为2.0~2.5);③IVIg耐药。初次注射完IVIg后仍持续发热 ≥ 36 h,或者再度发热。冠状动脉病变诊断标准:冠状动脉Z > 2.0 ^[16]; < 5 岁儿童冠状动脉内径 ≥ 3 mm, ≥ 5 岁儿童冠状动脉内径 ≥ 4 mm,或冠状动脉内径 $>$ 邻近节段1.5倍^[17]。排除入院前曾在其他医疗机构接受IVIg治疗、住院期间未接受IVIg治疗及临床资料不完善的患儿。全样本人群随机分为训练集(339例)和验证集(135例)。本研究经医院医学伦理委员会审定批准(KY2020194),患者及家属签署知情同意书。

1.2 评估指标

根据国内外相关文献,收集并筛选患儿的一般信息(性别、年龄、体重)、临床表现(是否完全性川崎病)、心脏表现(心包炎、心肌炎、心内膜炎、心律

失常、心包积液、冠状动脉病变、左心室内径增大、二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣反流等)、心外并发症[间质性肺炎、无菌性脑膜炎、消化系统症状(腹痛、呕吐、腹泻、麻痹性肠梗阻、肝肿大、黄疸等)、关节痛和关节炎^[18]]、首剂 IVIg 使用时间、IVIg 使用前最近一次的实验室指标[中性粒细胞比例(neutrophil ratio, N-R)、红细胞分布宽度-标准差(red blood cell distribution width-standard deviation, RDW-SD)、血小板压积(Thrombocytocrit, PCT)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白蛋白(Albumin, ALB)、系统性免疫-炎症指数(system immune-inflammation index, SII)、C 反应蛋白/白蛋白(CAR)]。SII = 血小板计数 × 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3 统计学方法

数据分析采用采 Stata/SE 15.0、R 4.0.2 及 RStudio 1.3.1056 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示,比较用 *t* 检验或秩和检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。应用 RStudio 软件对训练集数据进行 Lasso 回归分析,筛选出重要的影响因素,并导入构建 Nomogram 模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)

曲线、Calibration 校准曲线和 DCA 曲线评估模型的区分度、校准度及临床有效性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿临床资料比较

共 474 例患儿纳入此项研究,按照患儿耐药情况分为 IVIg 敏感组 429 例、IVIg 耐药组 45 例,比较两组的性别、年龄、体重、是否完全性川崎病、心脏表现、心外并发症、首剂 IVIg 使用时间、N-R、RDW-SD、PCT、CRP、ALB、SII 及 CAR,单因素分析结果显示,IVIg 敏感组与 IVIg 耐药组心外并发症、N-R、PCT、ALB、SII 及 CAR 比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。训练集与验证集在以上相关因素间的比较,除首剂 IVIg 使用时间比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),两组余相关因素间的比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1、2。

2.2 Lasso 回归分析

对训练集数据以 IVIg 耐药为结局进行 Lasso 回归分析,为兼顾变量数量和质量,图 1A 是对各变量压缩估计后的曲线图,得到心脏表现、心外并发症、

表 1 IVIg 敏感组与 IVIg 耐药组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)	体重/kg, M(P ₂₅ , P ₇₅)	完全性川崎病例(%)		心脏表现例(%)	
					否	是	否	是
IVIg 敏感组	429	272/157	2.0(1.1, 3.5)	12(10, 15)	166(38.7)	263(61.3)	348(81.1)	81(18.9)
IVIg 耐药组	45	27/18	2.2(1.4, 3.3)	12(11, 15)	15(33.3)	30(66.7)	32(71.1)	13(28.9)
χ^2/Z 值		0.203	-0.731	-1.069		0.496		2.566
<i>P</i> 值		0.746	0.465	0.285		0.523		0.117

组别	心外并发症 例(%)		IVIg 使用时间/ [d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	N-R/ [% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	RDW-SD/ [fL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	PCT/ [% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
	否	是				
IVIg 敏感组	331(77.2)	98(22.8)	6(5, 7)	69.43(58.09, 78.39)	39.2(37.2, 41.1)	0.38(0.30, 0.46)
IVIg 耐药组	24(53.3)	21(46.7)	6(5, 8)	78.02(67.59, 83.91)	39.5(37.7, 41.8)	0.31(0.23, 0.41)
χ^2/Z 值		12.293	-1.045	-3.610	-1.006	3.501
<i>P</i> 值		0.000	0.296	0.000	0.314	0.000

组别	CRP/ [mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	ALB/ [g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	SII M(P ₂₅ , P ₇₅)	CAR M(P ₂₅ , P ₇₅)
	IVIg 敏感组	64.57(35.7, 110.73)	40.3(37.3, 43.1)	1 214.74(728.96, 2 112.90)
IVIg 耐药组	83.14(38.62, 151.41)	37.8(32.9, 41.6)	1 758.66(1 078.31, 2 975.40)	2.21(0.98, 4.43)
χ^2/Z 值	-1.889	2.564	-2.569	-2.228
<i>P</i> 值	0.059	0.010	0.010	0.026

表 2 训练集与验证集临床资料比较

组别	n	男/女/例		年龄/	体重/	完全川崎 例(%)		心脏表现 例(%)	
				[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	[kg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	否	是	否	是
训练集	339	210(61.9)	129(38.1)	2.0(1.1, 3.5)	12(10, 15)	131(38.6)	208(61.4)	270(79.6)	69(20.4)
验证集	135	89(65.9)	46(34.1)	2.0(1.1, 3.3)	12(10, 15)	50(37.0)	85(63.0)	110(81.5)	25(18.5)
χ^2/Z 值		0.656		0.518	-0.194	0.106		0.205	
P 值		0.461		0.605	0.846	0.755		0.703	

组别	心外并发症 例(%)		IVIg 使用时间/	N-R/	RDW-SD/	PCT/
	否	是	[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	[fL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
训练集	256(75.5)	83(24.5)	6(5, 7)	71.14(59.28, 79.3)	39.3(37.3, 41.4)	0.37(0.30, 0.45)
验证集	99(73.3)	36(26.7)	6(5, 7)	68.24(57.23, 79.08)	38.9(37.2, 41.0)	0.38(0.29, 0.46)
χ^2/Z 值	0.245		-2.184	1.031	0.886	-0.422
P 值	0.640		0.029	0.303	0.375	0.673

组别	CRP/	ALB/	SII	CAR	IVIg 耐药
	[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	M(P ₂₅ , P ₇₅)	M(P ₂₅ , P ₇₅)	例(%)
训练集	64.71(35.7, 114.24)	40.3(36.8, 43.5)	1 285.32(810.12, 2 192.22)	1.65(0.86, 2.98)	31(9.1)
验证集	66.19(37.99, 116.88)	39.8(37.0, 42.1)	1 145.39(695.89, 2 248.22)	1.71(0.9, 3.27)	14(10.4)
χ^2/Z 值	-0.660	1.568	0.656	-0.688	0.169
P 值	0.509	0.117	0.512	0.492	0.729

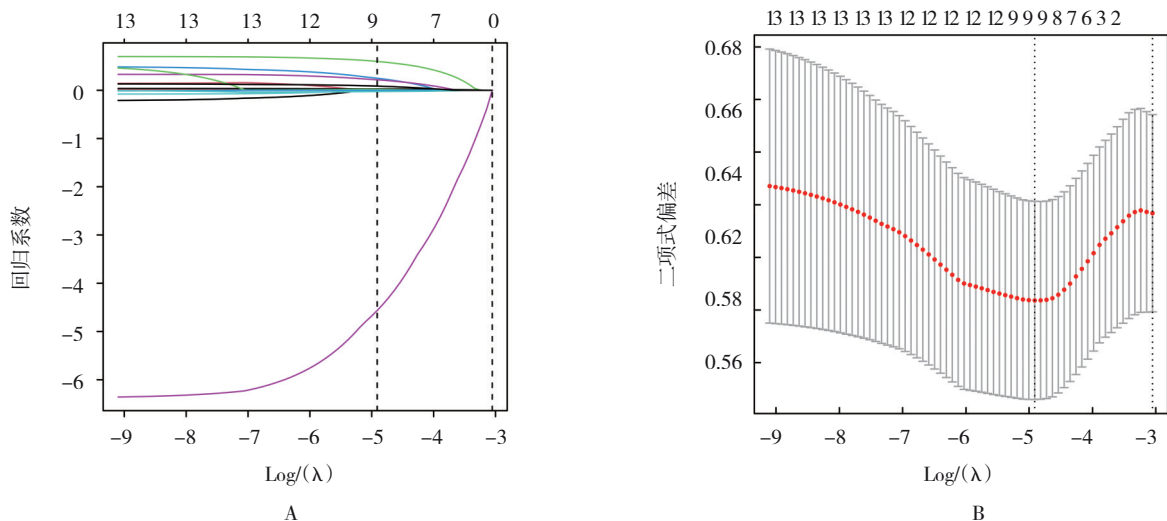
IVIg 使用时间、N-R、RDW-SD、PCT、ALB、SII、CAR 是川崎病患儿 IVIg 耐药的预测因素。本研究选择最小 lambda 作为惩戒系数(见图 1B)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

将 Lasso 回归分析筛选出的 9 个 IVIg 耐药预测因素纳入多因素 Logistic 回归建模, 得到 Nomogram 预测模型。见表 3。

2.4 建立 Nomogram 预测模型

将 Lasso 回归分析筛选出的 9 个预测因素导入构建 Nomogram 模型, 其中 IVIg 使用时间、N-R、RDW-SD 和 PCT 所占分值较高, 说明其对预测结果相对重要。从 Nomogram 模型图中各变量在“分值”线上对应的得分相加, 得到总分, 然后将总分在“总分”线上的点对应到“IVIg 耐药”线上, 得到该患儿



A: 压缩估计图, 该曲线回归系数若趋于 0, 代表该变量的重要性差; B: 广义交叉验证惩戒图, 其中两条虚线之间表示最佳惩罚系数范围。

图 1 训练集 Lasso 回归分析

发生 IVIg 耐药的概率。见图 2。

表 3 训练集 IVIg 耐药的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
心脏表现	0.410	0.443	0.857	0.355	1.506	0.633	3.586
心外并发症	0.721	0.423	2.908	0.088	2.057	0.898	4.714
IVIg 使用时间	0.317	0.123	6.606	0.010	1.373	1.078	1.747
N-R	0.032	0.024	1.783	0.182	1.033	0.985	1.083
RDW-SD	0.133	0.059	5.003	0.025	1.142	1.017	1.282
PCT	-6.000	2.110	8.086	0.004	0.003	0.000	0.155
ALB	-0.036	0.055	0.426	0.514	0.965	0.867	1.074
SII	0.000	0.000	0.371	0.543	1.000	0.991	1.010
CAR	0.031	0.156	0.039	0.844	1.031	0.760	1.398
常数	-9.054	-	-	-	-	-	-

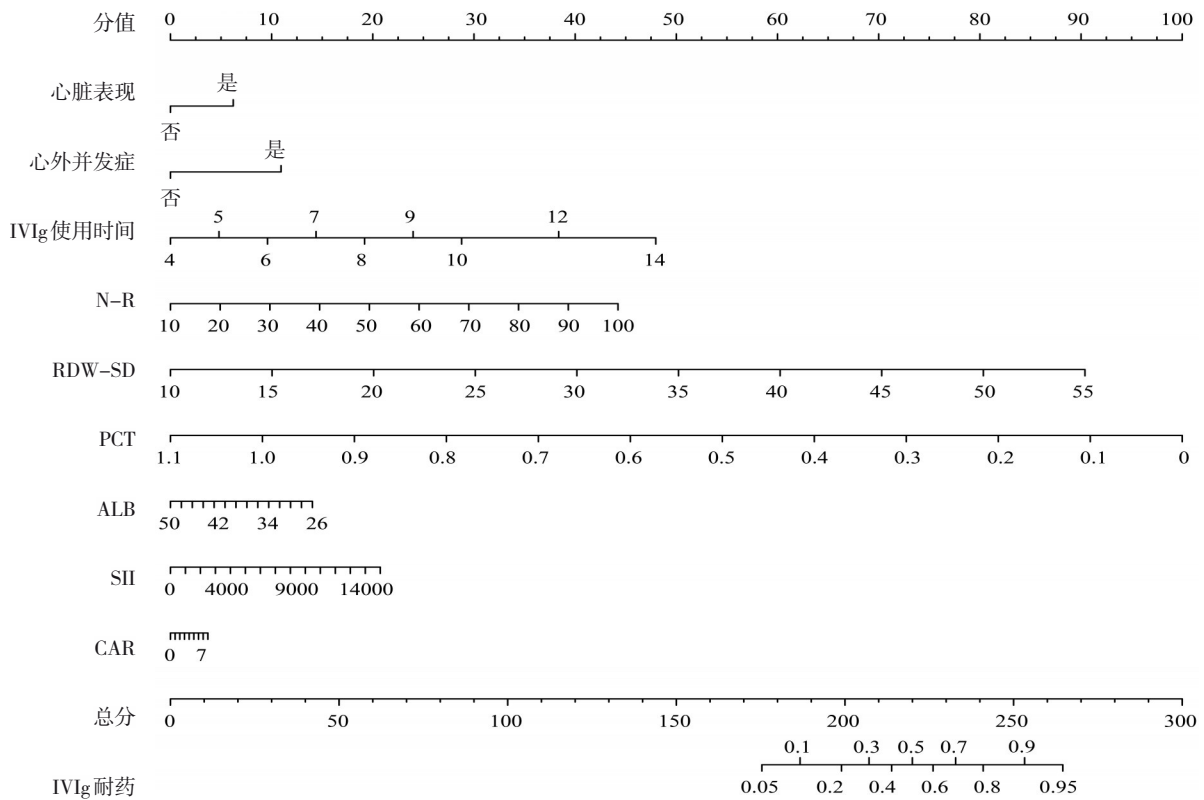


图 2 KD 患儿 IVIg 耐药 Nomogram 模型

2.5 预测模型的验证

2.5.1 区分度 ROC 曲线分析结果显示,训练集 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.784 (95% CI: 0.701, 0.867), 当最佳阈值取 0.045 时,相应的特异性和敏感性分别为 0.490 (95% CI: 0.434, 0.546) 和 0.935 (95% CI: 0.849, 1.000); 验证集的 AUC 为 0.784 (95% CI: 0.643, 0.925), 当最佳阈值

取 0.142 时,相应的特异性和敏感性分别为 0.851 (95% CI: 0.788, 0.915) 和 0.714 (95% CI: 0.478, 0.951)。见图 3。

2.5.2 校准度 通过对 Nomogram 模型绘制 Calibration 校准曲线,结果显示,该模型在训练集和验证集的 C 值分别为 0.784 和 0.784, 两者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 反映出预测值与实际值的

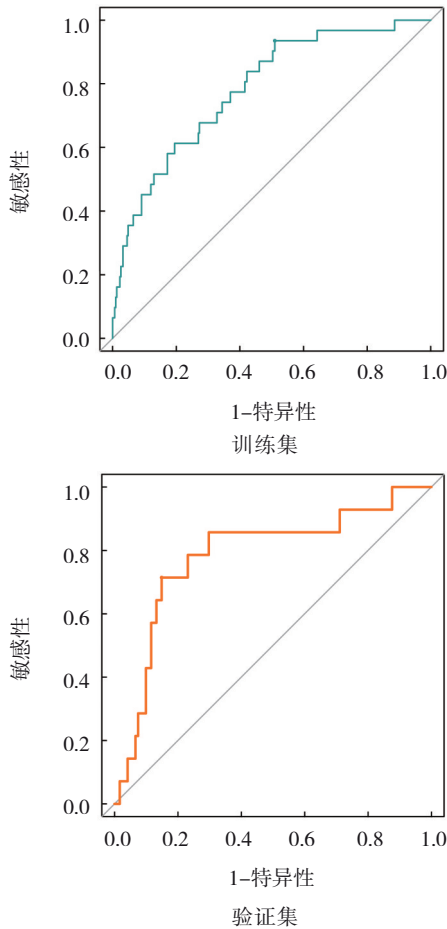
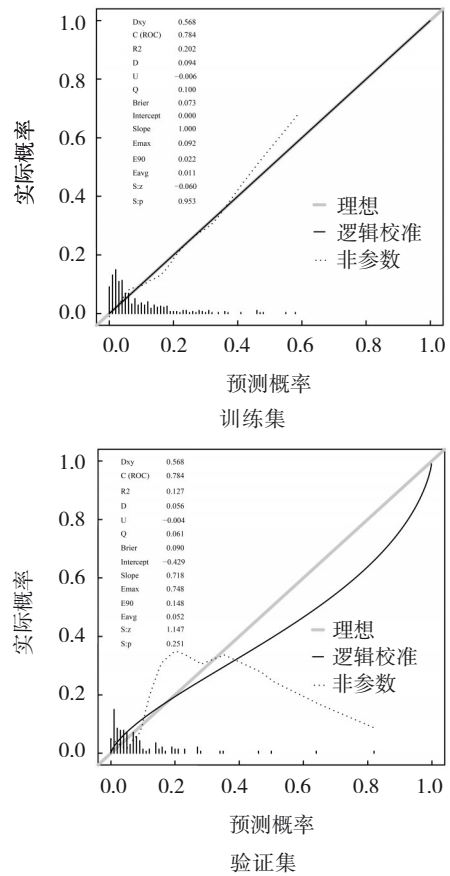


图3 预测模型在训练集和验证集人群的ROC曲线

良好一致性及拟合度。见图4。

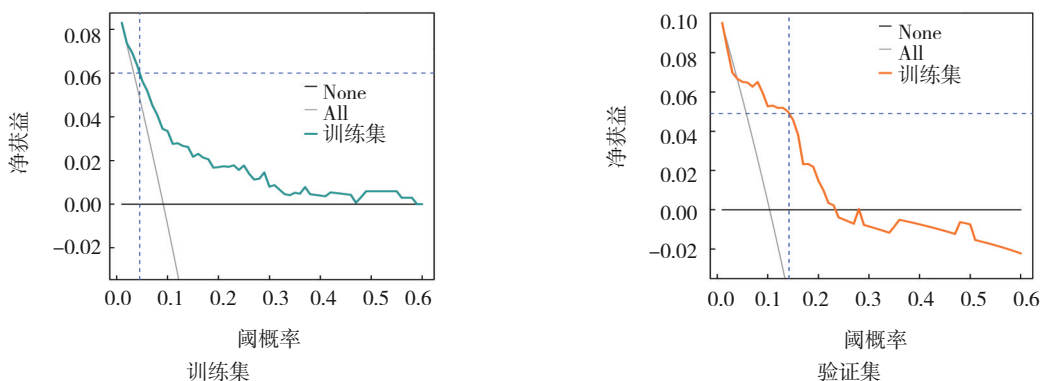
2.5.3 临床有效性 对预测模型在训练集和验证集绘制DCA曲线,结果显示,当训练集阈概率为0.01~0.58时,患儿有净获益。通过验证集的ROC曲线分析,阈概率值0.142在DCA曲线阈概率0.04~0.23时,模型具有临床有效性。在验证集中,当设置



图中横坐标表示通过列线图预测的IVIg耐药率,纵坐标表示患儿实际的IVIg耐药率,模型的准确性通过图中虚线与实线的拟合程度反映。

图4 预测模型在训练集和验证集人群的Calibration校准曲线

0.142作为诊断IVIg耐药并采取干预措施的阈概率值时,每100例运用此模型的患儿中,有4.9例能从中获益且不损害其他人的利益。见图5。



DCA曲线,横向实线表示假定所有患儿都无IVIg耐药,净获益为0;斜向实线表示所有患儿均IVIg耐药,净获益为一条斜率为负值的反斜线;蓝色虚线表示阈概率值(Pt)为ROC曲线约登指数最大值时在DCA曲线对应的点。

图5 预测模型在验证集和验证集患儿的DCA曲线

3 讨论

川崎病的治疗主要依靠大剂量 IVIg, 但是 IVIg 耐药的川崎病患者发生冠状动脉病变的风险显著升高^[19], 首次使用 IVIg 或诊断为 IVIg 耐药后, 额外的治疗不能快速有效地减少血管炎症^[20]。而针对 IVIg 耐药高风险的人群在初始治疗中联合小剂量激素和 IVIg, 其冠状动脉病变率可明显下降^[21]。因此, 在首次使用 IVIg 治疗前筛选出 IVIg 耐药高风险患儿并给予更积极的治疗, 有利于川崎病的预后。

目前建立的多个预测模型多以单因素分析筛选变量为主, 在不同人群中的预测效能不够理想, 且模型的使用极不方便。Lasso 回归方法在模型估计中引入惩罚系数, 可有效地处理各研究变量的过拟合和多重共线性问题, 能获得更高的模型概化能力和准确度^[13]; 列线图(Nomogram)模型能综合分析患儿预后的危险因素, 并能够以直观、可视化的方式提供个体化的预后风险评估。目前已有列线图模型用于预测川崎病患者 IVIg 耐药的研究^[14-15], 但不同模型在不同人群中的预测效能存在差异。因此, 本研究以 Lasso 回归方法筛选模型纳入变量, 以 Nomogram 图的方式展现本地区人群 IVIg 耐药预测模型, 极大地方便了模型的临床使用。

既往 IVIg 耐药川崎病的预测模型的危险因素包括 < 6 月龄, 男性, 皮疹、肛周改变、四肢水肿、淋巴结肿大, 发病后 4 d 内使用 IVIg, N-R、PLT、NLR、PLR、CRP、ALT、AST、ALB、总胆红素、血清钠等^[12, 22-26]。本研究结果中男性、CRP 等在 IVIg 敏感组和 IVIg 耐药组之间单因素分析时同样存在差异, 但未能进入本研究最终的回归模型, 可能是由于 IVIg 敏感组和 IVIg 耐药组之间的单变量分析的结果在不同的人群中可能会有所不同, 同时, 由于 Lasso 回归并非简单的组间单变量的比较, 在纳入惩罚系数后, 其统计学指标发生了变化。

本研究建立的新 Nomogram 预测模型包括 9 个预测指标: 心脏表现、心外并发症、IVIg 使用时间、N-R、RDW-SD、PCT、ALB、SII 及 CAR, 其中心脏表现、心外并发症、RDW-SD、PCT、SII、CAR 等是以往的模型中没有被确定为 IVIg 耐药的预测指标。心脏表现, 特别是冠状动脉病变是川崎病的主要严重并发症, 本研究中心心脏表现的发生率在 IVIg 敏感组和 IVIg 耐药组之间并没有差异, 但在心外并发症的发

生率上 IVIg 耐药组显著高于 IVIg 敏感组, 这可能是由于 IVIg 耐药组的血管炎症程度高于 IVIg 敏感组, 因此更容易出现临床可见的心外表现。经 Lasso 回归分析, 最终这 2 个指标都被纳入 Nomogram 模型。RDW-SD 是能客观、准确地衡量外周血红细胞大小变化范围的指标, 以往常用于贫血相关疾病的临床鉴别。越来越多的证据显示, RDW-SD 的升高与心血管疾病的发生相关^[27-29]。本研究结果显示, RDW-SD 在 IVIg 敏感组和 IVIg 耐药组之间没有差异, 但纳入最终模型后, 对 IVIg 耐药概率的评分有较大的影响。既往研究显示, 血小板计数减少是川崎病发生 IVIg 耐药的危险因素, 但其界值各有不同^[10, 22]; 川崎病患者在高热期时, 血小板分布宽度和血小板平均体积均明显降低^[30-31]。PCT 是血小板平均体积与血小板计数的乘积, 受到血小板分布宽度、血小板计数和血小板分布宽度的影响。因此, 本研究将 PCT 纳入单因素分析, 显示其在 IVIg 敏感组和 IVIg 耐药组之间具有差异, 且其变化在 Nomogram 模型中对预测评分影响较大, 提示 IVIg 耐药的川崎病患者的血小板形态发生了明显变化。SII 是反映全身炎症状态简便和可靠的指标^[32-33], CAR 则被认为是比单独的 CRP 或白蛋白更强的炎症反应指标, 据报道 CAR 与大动脉炎的活动性呈正相关^[34], IVIg 治疗前的 CAR 有助于川崎病患者 IVIg 耐药性的预测^[35]。本研究中 IVIg 耐药组的 SII 和 CAR 低于 IVIg 敏感组, 提示 IVIg 耐药的 KD 患儿可能存在更严重的全身炎症和血管炎。

本研究对 Nomogram 模型的预测区分度、校准度和临床有效性进行了检测。训练集和验证集两组人群的 ROC 曲线的 AUC 均 > 0.75, 显示出较好的区分度; 通过对模型在训练集和验证集绘制 Calibration 校准曲线, 其 C 值分别为 0.784 和 0.784, 差异无统计学意义, 反映出预测值与实际值的良好一致性及拟合度; 最后通过对验证集绘制 DCA 曲线, 显示当阈概率在 0.04 ~ 0.23 时, 患儿有净获益, 且验证集的 ROC 分析得到的最佳阈概率值 0.142 在 DCA 曲线阈概率范围内, 因此模型具有临床有效性。

综上所述, 心脏表现、心外并发症、IVIg 使用时间、N-R、RDW-SD、PCT、ALB、SII、CAR 是川崎病患者 IVIg 耐药的预测因素, 通过构建个体化列线图预测模型, 预测模型在训练集和验证集人群中均具有

良好的区别度、校准度及临床有效性,能较准确、方便地个体化预测川崎病患儿的 IVIg 耐药风险。

参 考 文 献 :

- [1] ROWLEY A H, SHULMAN S T. Pathogenesis and management of Kawasaki disease[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(2): 197-203.
- [2] LIN M T, SUN L C, WU E T, et al. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ -immunoglobulin therapy[J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(6): 542-547.
- [3] NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey[J]. *J Epidemiol*, 2010, 20(4): 302-307.
- [4] JIBIKI T, KATO I, SHIOHAMA T, et al. Intravenous immune globulin plus corticosteroids in refractory Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(5): 729-735.
- [5] SEKI M, KOBAYASHI T, KOBAYASHI T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(2): 145-147.
- [6] NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey[J]. *J Epidemiol*, 2012, 22(3): 216-221.
- [7] BAR-MEIR M, KALISKY I, SCHWARTZ A, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(1): 25-29.
- [8] GÁMEZ-GONZÁLEZ L B, HAMADA H, CISNEROS CASTOLO M, et al. Vital signs as predictor factors of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2018, 57(10): 1148-1153.
- [9] YANG S, SONG R X, ZHANG J M, et al. Predictive tool for intravenous immunoglobulin resistance of Kawasaki disease in Beijing[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(3): 262-267.
- [10] TAN X H, ZHANG X W, WANG X Y, et al. A new model for predicting intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in Chongqing: a retrospective study on 5277 patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1722.
- [11] JAKOB A, von KRIES R, HORSTMANN J, et al. Failure to predict high-risk Kawasaki disease patients in a population-based study cohort in Germany[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(9): 850-855.
- [12] 谢丽萍, 龚娟, 富洋, 等. 对川崎病患儿静脉注射丙种球蛋白耐药临床预测模型建立的质疑[J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(3): 169-175.
- [13] 张沥今, 魏夏琰, 陆嘉琦, 等. Lasso 回归: 从解释到预测[J]. *心理科学进展*, 2020, 28(10): 1777-1788.
- [14] HUANG H B, JIANG J Q, SHI X S, et al. Nomogram to predict risk of resistance to intravenous immunoglobulin in children hospitalized with Kawasaki disease in Eastern China[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 442-453.
- [15] CHEN X, GAO L, ZHEN Z, et al. Risk factors and predictive models for intravenous immunoglobulin resistance in children with recurrent Kawasaki disease[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2877-2889.
- [16] 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): e927-e999.
- [17] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version[J]. *Circ J*, 2014, 78(10): 2521-2562.
- [18] 王卫平. 儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 192-193.
- [19] DURONGPISITKUL K, SOONGSWANG J, LAOHAPRASITIPORN D, et al. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2003, 24(2): 145-148.
- [20] WRIGHT D A, NEWBURGER J W, BAKER A, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids[J]. *J Pediatr*, 1996, 128(1): 146-149.
- [21] 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]. *Lancet*, 2012, 379(9826): 1613-1620.
- [22] KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(22): 2606-2612.
- [23] TANG Y J, YAN W H, SUN L, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in an East China population[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(11): 2771-2776.
- [24] HUA W, SUN Y M, WANG Y, et al. A new model to predict intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80722-80729.
- [25] FU P P, DU Z D, PAN Y S. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(8): e319-e323.
- [26] SATO S, KAWASHIMA H, KASHIWAGI Y, et al. Inflammatory cytokines as predictors of resistance to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease patients[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(2): 168-172.
- [27] MONTAGNANA M, CERVELLIN G, MESCHI T, et al. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 50(4): 635-641.
- [28] NAGULA P, KARUMURI S, OTIKUNTA A N, et al. Correlation of red blood cell distribution width with the severity of coronary artery disease-a single center study[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(6): 757-761.

- [29] BAI Y, TAO X N. Mean platelet volume combined red cell distribution width as biomarker of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary heart disease[J]. Clin Respir J, 2020, 14(12): 1122-1130.
- [30] ZHENG X L, WU W C, ZHANG Y, et al. Changes in and significance of platelet function and parameters in Kawasaki disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17641.
- [31] LIU R X, GAO F, HUO J M, et al. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease[J]. Platelets, 2012, 23(1): 11-16.
- [32] GENG Y T, SHAO Y J, ZHU D X, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 39482.
- [33] WANG B L, TIAN L, GAO X H, et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(12): 1963-1969.
- [34] SERINGEC AKKECECI N, YILDIRIM CETIN G, GOGEBAKAN H, et al. The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with takayasu arteritis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1401-1409.
- [35] LI G, WANG T, GOU Y Y, et al. Value of C-reactive protein/albumin ratio in predicting intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease- a data from multi-institutional study in China[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107037.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 宋美璇, 刘斌, 刘东. 川崎病患儿丙种球蛋白耐药列线图模型的构建与验证[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(23): 52-60.

Cite this article as: SONG M X, LIU B, LIU D. Construction and validation of a nomogram model of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease based on Lasso regression[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(23): 52-60.