

## 0 ~ 5 岁川崎病儿童静脉注射免疫球蛋白耐药的相关因素分析及预测模型构建

李红霞<sup>1</sup> 朱凯<sup>2</sup> 刘雯<sup>1</sup> 王慧<sup>1</sup> 杨涛毅<sup>1</sup>

(1. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院儿科, 四川 成都 610031; 2. 新疆医科大学护理学院, 新疆乌鲁木齐 830011)

**【摘要】目的** 通过卡方自动交互检测(CHAID)决策树模型与逻辑回归探讨川崎病(KD)静脉注射免疫球蛋白(IVIg)耐药发生的影响因素及其对IVIg耐药的预测效果。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选取2015年1月—2022年1月于成都市第三人民医院确诊并经规范治疗且随访记录完整的310例KD患儿为研究对象,根据IVIg耐药的发生情况分为耐药组与敏感组。分别构建逻辑回归模型与CHAID决策树模型分析IVIg耐药发生的主要影响因素,采用ROC曲线比较模型的效能。**结果** 310例KD患儿中,出现IVIg耐药63例(20.3%),与IVIg敏感组相比,IVIg耐药组的中性粒细胞绝对值、总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、C反应蛋白(CRP)、脑钠肽(BNP)和血清铁蛋白(SF)水平显著升高( $P < 0.05$ ),10 d后开始使用IVIg,并发冠状动脉病变、心包积液、侧支血管形成的人数更多( $P < 0.05$ ),血小板计数、血钠水平显著降低( $P < 0.05$ )。决策树模型ROC曲线下面积为0.918 6(95% CI 0.862 3 ~ 0.974 8),逻辑回归模型为0.855 9(95% CI 0.775 9 ~ 0.935 9),两种模型区分度均良好,但CHAID决策树模型分类效能更优( $Z = 9.191, P < 0.001$ )。**结论** KD患儿发生IVIg耐药的主要高危因素包括 $TBIL \geq 1.46 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、 $CRP \geq 94 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、 $BNP \geq 1450 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $SF \geq 148 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,其中TBIL和BNP是重要的影响因素。CHAID决策树模型可精确地识别早期IVIg耐药,为预防儿童获得性心脏病提供参考。

**【关键词】** 川崎病;静脉注射免疫球蛋白耐药;危险因素;预测模型

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.020

## Analysis of Related Factors and Prediction Model of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children with Kawasaki Disease Aged 0 ~ 5 Years

LI Hongxia<sup>1</sup>, ZHU Kai<sup>2</sup>, LIU Wen<sup>1</sup>, WANG Hui<sup>1</sup>, YANG Taoyi<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. School of Nursing, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China)

**【Abstract】Objective** The CHAID decision tree model and logistic regression were used to explore the factors influencing the occurrence of intravenous immunoglobulin(IVIg) resistance in Kawasaki disease(KD) and its predictive effect on IVIg resistance. **Methods** 310 KD patients who were diagnosed and received treatment in The Third People's Hospital of Chengdu between January 2015 and January 2022 and had complete follow-up records were chosen for the study using a retrospective cohort study method. The participants were split into drug-resistant group and sensitive group based on the presence of IVIg resistance. Logistic regression model and CHAID decision tree model were constructed to analyze the main factors affecting the occurrence of IVIg resistance, and the efficacy of the model was compared using the ROC curve. **Results** 63 (20.3%) of the 310 KD patients acquired IVIg resistance. Compared with IVIg-sensitive group, the absolute neutrophil count, total bilirubin(TBIL), glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, C-reactive protein(CRP), brain natriuretic peptide(BNP), and serum ferritin(SF) levels in IVIg-resistant group were significantly higher( $P < 0.05$ ). The number of patients with coronary artery lesion, pericardial effusion, and collateral vessel formation was higher when IVIg was used 10 days later( $P < 0.05$ ), and platelet count and blood sodium level were significantly lower( $P < 0.05$ ). Both models performed well in terms of discrimination, but the CHAID decision tree model had superior classification efficacy( $Z = 9.191, P < 0.001$ ), with the area under the ROC curve for the decision tree model being 0.918 6(95% CI 0.862 3 to 0.974 8) and for the logistic regression model being 0.855 9(95% CI 0.775 9 to 0.935 9). **Conclusion** The main risk factors for IVIg resistance in KD children include  $TBIL \geq 1.46 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,  $CRP \geq 94 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,  $BNP \geq 1450 \text{ pg} \cdot$

基金项目:西南交通大学研究生教材建设项目(2022-59-044)

通信作者:杨涛毅, E-mail: yangtaoyi@163.com

$\text{mL}^{-1}$  and  $\text{SF} \geq 148 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , in which TBIL and BNP are important influencing factors. CHAID decision tree model can accurately identify early IVIg resistance and provide reference for prevention of acquired heart disease in children.

**[Key words]** Kawasaki disease; Intravenous immunoglobulin resistance; Risk factor; Prediction model

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种易并发冠状动脉病变(coronary artery lesion, CAL)的临床常见综合征,该病好发于6月~5岁儿童,研究<sup>[1]</sup>显示日本和韩国等地区每10万例儿童中发病人数为213例,同时世界各地发病率逐年递增。KD常合并冠状动脉狭窄、冠状动脉扩张和冠状动脉瘤等,因此CAL现已取代风湿热成为中国儿童后天获得性心脏病的主要致病因素,同时其引起的心血管病变也最为严重。KD的致病因素及发病机制尚不明确,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)因可显著降低KD患儿CAL发病率而被广泛应用<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明KD患者出现IVIg耐药及无反应可导致预后不良,早期对IVIg耐药进行风险分层并加强对患儿的预防性干预可减少不良预后的发生,因此通过早期识别IVIg耐药型KD患儿可有助于疾病的防治。目前研究中多采用逻辑回归等模型对影响因素进行分析,但存在一定的局限性,而决策树模型可模拟人类思维过程,可用于开发更贴近临床的预测模型,现已被用于多项疾病的预测<sup>[4-6]</sup>。本研究拟通过回顾性研究方法收集本地区IVIg耐药型患儿临床病例资料及实验室检查数据,构建逻辑回归及卡方自动交互检测(chi-squared automatic interaction detector, CHAID)决策树模型分析相关因素,通过其分类效能探讨CHAID决策树模型在早期识别IVIg耐药的作用,为预防儿童获得性心脏病提供指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究,选取2015年1月—2022年1月于成都市第三人民医院住院的KD患儿为研究对象。在此期间纳入323例KD患儿病案信息,其中6例缺少IVIg治疗情况,7例实验室检查缺失值较多被排除,最终共有310例患儿纳入本研究。纳入标准:(1)符合KD诊断标准;(2)均在KD急性发热期10~12 h内使用大剂量IVIg( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )治疗;(3)年龄0~5岁;(4)病案和实验室检查等临床信息完整。排除标准:(1)KD复发患儿;(2)IVIg治疗情况和实验室检查等临床资料缺失;(3)患有其他严重心血管系统疾病;(4)入院前已进行IVIg或激素治疗。KD诊断标准参照中华医学会儿科学分会心血管学组《川崎病诊断和急性期治疗专家共识》<sup>[7]</sup>,IVIg耐药判定标准为在发病10 d内使用大剂量IVIg( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )治疗48 h

后,患儿发热症状持续或间断,时长>36 h且体温持续在38℃以上;或在IVIg治疗并退热7 d内体温再次升高且合并出现至少1项KD临床症状。此项研究符合临床医学伦理规范并已获得成都市第三人民医院伦理委员会审批(成都三院伦2022-S-1)。

### 1.2 临床资料和实验室检查指标

查阅病案并收集患儿月龄、性别、临床表现、病史及用药情况,是否并发CAL、心包积液和侧支血管形成等心脏彩超及超声心动图检查结果,住院期间实验室检查指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、血细胞比容(hematocrit, HCT)、血小板计数(platelet count, PLT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、清蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、血钠、血钾、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,计量资料服从正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较采用 $t$ 检验。非正态数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用秩和检验。计数资料的描述采用率/构成比,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,选择单因素分析有统计学意义变量,纳入多因素逻辑回归分析(向前法:似然比)。决策树模型选择CHAID决策树模型,其参数设置如下:树的节点拆分与合并类别检验水准 $\alpha = 0.05$ 。树的生长深度为3层,父节点最小例数为20,子节点最小例数为5。ROC曲线以逻辑回归模型和决策树模型的预测值为自变量,以是否发生IVIg为因变量,绘制ROC曲线,根据曲线下面积(area under the curve, AUC)和分类准确率评价模型效果。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较结果

研究共纳入310例患儿,其中IVIg耐药组63例

(20.3%), IVIg 敏感组 247 例 (79.7%)。两组间月龄、性别、WBC、HCT、NLR、PLR、ALB、IgG、Hb、血钾、PCT、SAA、FIB 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与 IVIg 敏感组相比, IVIg 耐药组 ANC、TBIL、

GOT、GPT、CRP、BNP、SF 水平更高, 10 d 后开始使用 IVIg, 并发 CAL、心包积液和侧支血管形成的人数更多, PLT 和血钠水平更低, 以上差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 IVIg 耐药组和 IVIg 敏感组患儿基本特征及临床资料比较

指标	IVIg 耐药组 ( $n=63$ )	IVIg 敏感组 ( $n=247$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$ 值
月龄/月	24.27±10.06	22.83±9.61	0.987	0.325
男性/ [n(%)]	31 (49.2)	70 (46.1)	0.178	0.673
身高/cm	85.0 (72.5~91.0)	78.0 (70.5~88.0)	0.965	0.323
体重/kg	11.0 (9.0~14.4)	10.0 (8.5~12.0)	0.903	0.391
持续发热时间/d	6 (5~7)	6 (5~7)	-0.230	0.890
IVIg 开始使用时间>10 d/[n(%)]	29 (46.03)	57 (23.08)	7.522	0.006
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	15.00 (13.22~18.32)	14.23 (12.44~16.76)	-1.746	0.081
ANC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	11.39±3.31	8.86±2.61	5.427	<0.001
HCT/%	33.94±6.96	34.49±7.21	-0.516	0.606
PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	319.34±60.98	357.94±53.69	-4.607	<0.001
TBIL/( $mg \cdot dL^{-1}$ )	1.38±1.40	0.62±0.80	-5.530	<0.001
NLR	5 (2~9)	3 (2~5)	-1.757	0.079
PLR	183.65±60.06	181.72±55.15	0.228	0.820
GOT/( $U \cdot L^{-1}$ )	119 (87~151)	48 (35~58)	-9.735	<0.001
GPT/( $U \cdot L^{-1}$ )	91 (51~124)	60 (38~77)	-4.596	<0.001
CRP/( $mg \cdot dL^{-1}$ )	128 (112~138)	83 (68~96)	-10.763	<0.001
ALB/( $g \cdot L^{-1}$ )	38 (35~42)	40 (37~42)	-1.323	0.186
Hb/( $g \cdot L^{-1}$ )	103.86±6.49	103.61±6.81	0.244	0.808
IgG/( $g \cdot L^{-1}$ )	6 (4~7)	6 (4~8)	-1.937	0.102
血钠/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	127 (122~132)	140 (138~142)	-11.564	<0.001
血钾/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	4 (4~5)	4 (4~5)	-0.565	0.572
BNP/( $pg \cdot mL^{-1}$ )	2 425 (1 442~4 459)	1 231 (631~2 136)	-11.553	<0.001
SF/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	214 (175~244)	117 (99~133)	-2.415	0.016
PCT/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	0.68 (0.15~4.64)	0.75 (0.38~1.32)	-0.562	0.575
SAA/( $mg \cdot L^{-1}$ )	188 (161~211)	190 (157~229)	-1.214	0.225
FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	5 (4~7)	5 (4~6)	-1.577	0.121
并发 CAL/[n(%)]	38 (60.32)	119 (48.18)	9.492	0.002
并发心包积液/[n(%)]	13 (20.64)	25 (10.12)	11.580	<0.001
并发侧支血管形成/[n(%)]	6 (9.52)	15 (6.07)	4.302	0.038

## 2.2 IVIg 耐药情况发生风险的逻辑回归分析

以 IVIg 治疗是否耐药情况的发生为因变量 (赋值: 未发生 = 0, 发生 = 1), 单因素  $P < 0.2$  的变量纳入多因素逻辑回归分析。结果显示, TBIL、CRP、BNP 和 SF 是 KD 患儿发生 IVIg 耐药情况的危险因素 ( $P < 0.05$ )。通过 ROC 曲线计算 TBIL、CRP、BNP 和 SF 的曲线下面积分别为 0.696、0.698、0.652 和 0.675, 截断值分别为  $1.46 mg \cdot dL^{-1}$ 、 $94 mg \cdot dL^{-1}$ 、 $1 450 pg \cdot mL^{-1}$  和  $148 \mu g \cdot L^{-1}$ , 即 KD 患儿发生 IVIg 耐药的独立危险因素为  $TBIL \geq 1.46 mg \cdot dL^{-1}$ 、 $CRP \geq 94 mg \cdot dL^{-1}$ 、 $BNP \geq 1 450 pg \cdot mL^{-1}$  和  $SF \geq 148 \mu g \cdot L^{-1}$ 。见表 2。

## 2.3 IVIg 耐药情况发生风险决策树模型结果

将单因素有统计学意义的条目 (ANC、TBIL、GOT、GPT、CRP、BNP、SF、PLT、血钠、IVIg 开始使用时间) 作为自变量建立决策树模型, 本研究中预测 IVIg 耐药情况发生的决策树模型分为 2 层, 共有 3 个终端节点, 筛选出 2 个解释变量。TBIL 是最重要的预测因素, 其次是 BNP。当患儿  $TBIL \geq 1.46 mg \cdot dL^{-1}$  时 IVIg 耐药发生的概率更高, 当患儿  $TBIL < 1.46 mg \cdot dL^{-1}$  且  $BNP < 1 450 pg \cdot mL^{-1}$  时 IVIg 耐药发生的可能性最低。该决策树模型训练准确性为 86.7%, 测试样本准确性为 91.5%。见图 1。

表 2 KD 患儿 IVIg 耐药发生风险的逻辑回归分析

因素	$\beta$ 值	SE	Wald 值	OR	95% CI	P 值
IVIg 开始使用时间	0.841	0.388	4.765	2.215	1.090 ~ 4.990	0.059
WBC	-0.012	0.015	0.691	0.988	0.960 ~ 1.018	0.406
ANC	-0.042	0.199	0.045	0.959	0.649 ~ 1.415	0.831
TBIL	1.994	0.621	10.001	7.357	2.136 ~ 25.341	0.002
NLR	0.617	0.309	3.986	1.853	1.065 ~ 5.823	0.078
GOT	0.041	0.231	0.029	1.042	0.658 ~ 1.690	0.803
GPT	-0.247	4.431	0.009	0.702	0.018 ~ 4.990	0.403
CRP	0.164	0.034	11.600	1.158	1.037 ~ 1.474	0.031
ALB	-0.480	0.152	9.987	0.946	0.782 ~ 1.143	0.564
BNP	0.717	0.349	4.227	3.299	1.248 ~ 8.726	0.013
SF	1.923	0.706	7.424	6.838	1.715 ~ 27.263	0.006
PLT	2.103	1.250	2.833	8.193	0.708 ~ 94.850	0.092
IgG	1.013	0.221	0.012	0.965	0.884 ~ 1.054	0.431
血钠	1.419	1.215	1.364	4.134	0.382 ~ 44.749	0.243
FIB	1.161	0.620	0.530	1.008	0.946 ~ 1.074	0.813

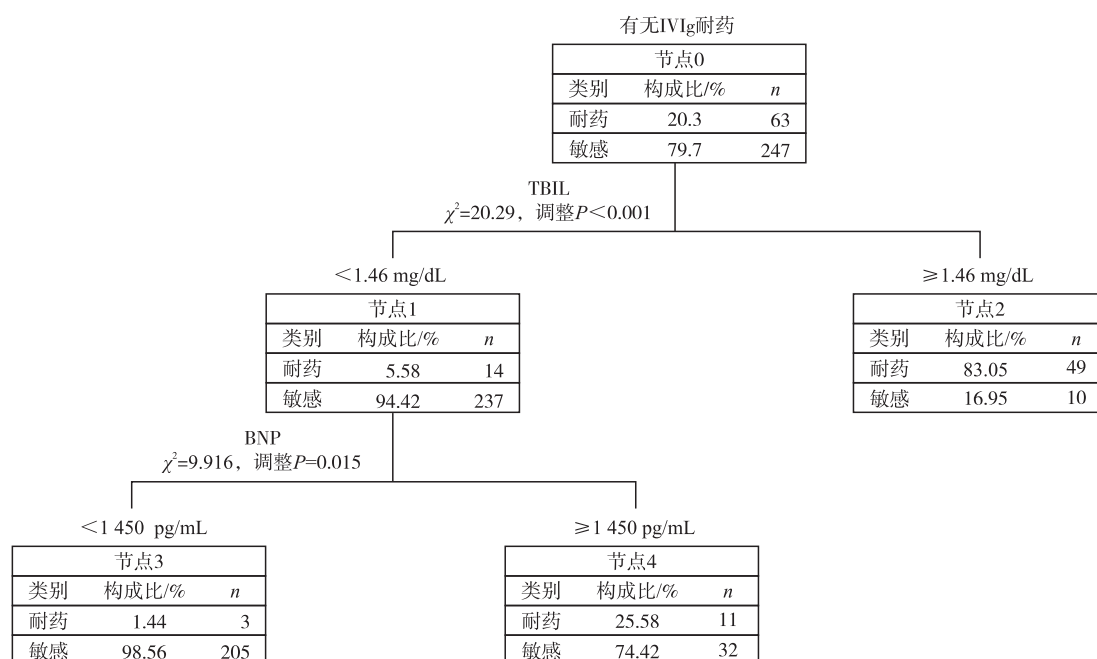


图 1 IVIg 耐药情况发生决策树分析

## 2.4 逻辑回归与决策树模型分析结果比较

把决策树与逻辑回归模型预测值绘制 ROC 曲线进行模型评价,结果显示:逻辑回归与决策树模型的分​​类准确率分别为 83.42% 和 90.12%,模型的准确度较好,均在 50% 以上。模型拟合指标 (Hosmer-Lemeshow 检验) $\chi^2 = 5.672$ ,  $P = 0.662$ ,模型拟合优度一致性较好。决策树模型的 AUC 为 0.918 6 (95% CI 0.862 3 ~ 0.974 8),逻辑回归模型的 AUC 为 0.855 9 (95% CI 0.775 9 ~ 0.935 9),两种模型区分效果均良好,但决策树模型区分度更高,差异具有统计学意义 ( $Z = 9.191$ ,  $P < 0.001$ )。见图 2。

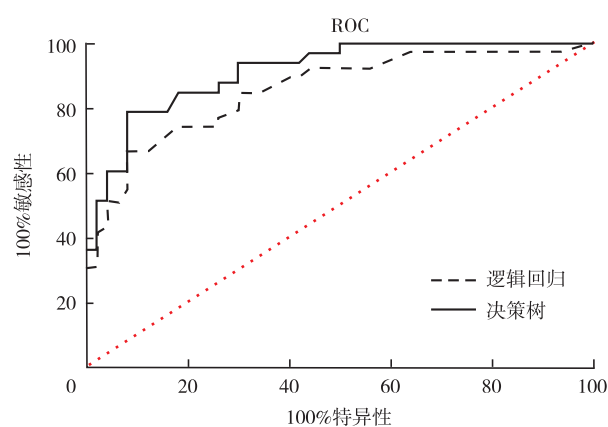


图 2 逻辑回归与决策树模型 ROC 曲线

### 3 讨论

大多数 KD 患儿均伴有消化系统类的临床症状,因此易造成误诊,错失最佳就诊及早期治疗时机<sup>[8]</sup>。目前, KD 最为常见且最严重的并发症为冠状动脉狭窄,早预防、早发现、早治疗是改善 KD 患儿预后的关键<sup>[9]</sup>。全球有 10%~20% KD 患儿 IVIg 耐药,目前中国 IVIg 耐药发生率为 12.22%, 本研究中出现 IVIg 耐药 63 例(20.3%), 发生率明显高于江西、北京、上海、杭州等地<sup>[10]</sup>, 略低于新疆、兰州等地<sup>[11]</sup>。其原因可能与地区经济、医疗条件等有关,《川崎病诊断和急性期治疗专家共识》<sup>[7]</sup>指出, 患儿 IVIg 治疗最佳时机为发热 10 d 以内, 热程 > 10 d 后治疗效果大不如前。此外由于地区、饮食因素和遗传变异等亦可造成各地区 IVIg 耐药发生率不同。

本研究单因素分析结果显示, ANC、CRP、BNP、GOT、GPT、TBIL、SF、PLT、血钠水平, 10 d 后开始使用 IVIg, 并发 CAL、心包积液和侧支血管形成是 KD 患儿发生 IVIg 耐药的主要影响因素(均  $P < 0.05$ )。根据逻辑多因素分析结果显示, KD 患儿发生 IVIg 耐药的独立影响因素包括  $TBIL \geq 1.46 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、 $CRP \geq 94 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、 $BNP \geq 1450 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $SF \geq 148 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。具体分析如下: ANC、CRP 和 SF 作为经典炎症指标, CRP 是一种由肝细胞分泌合成以及与炎症反应相关的急性时相蛋白<sup>[12]</sup>, 而 SF 是体内含铁最丰富的一种急性时相反应蛋白<sup>[13]</sup>, 其主要分布于肝、脾等网状内皮系统中, 二者均能与血小板激活因子相结合而大量激活中性粒细胞和单核细胞, 从而导致血管损伤并且在机体出现炎症、感染等应激情况时显著升高, 在 KD 急性期会达到高峰。KD 的本质是一种由炎性细胞因子水平升高引起内皮细胞活化和损伤的系统性血管炎, 其急性期能诱导如 CRP、SF 和 ANC 等细胞炎症反应物水平显著升高<sup>[14]</sup>。本研究发现, IVIg 耐药组肝功能(GOT、GPT、TBIL)异常发生率较高。这与以往研究<sup>[15]</sup>结果相似, IVIg 耐药患儿更易发生肝功能异常与 CAL, 其原因可能是由于大量激活的自然免疫细胞在肝窦处聚集后导致肝细胞损伤及线粒体自噬和氧化应激导致分裂受损<sup>[16]</sup>。BNP 是一种由心肌细胞合成分泌的具有利尿、排钠和降压等多种生物学作用的多肽类激素, 其主要受到心肌细胞损伤程度和心室张力改变等因素影响, 已有研究<sup>[17]</sup>表明, KD 发病急性期导致血管炎性病变时可产生大量内皮素与血管紧张素等刺激心肌血管收缩, 导致心肌缺血而引起异常心肌运动, 进而刺激心室肌细胞分泌大量 BNP, 且 KD 患儿易于并发心肌炎、心包炎、CAL 以及心肌梗死等自身免疫反应而产生大量炎症因子, 进而促进心肌细胞分

泌 BNP。PCT 水平被认为是 KD 患者发生冠状动脉异常的生物标志物之一<sup>[18]</sup>, 在 KD 急性期 IVIg 敏感和耐药患儿间 PCT 水平的变化不同, 与敏感患儿相比, 在疾病发病后 10 d 内, 耐药患儿 PCT 保持较低水平。此外, 无论对 IVIg 反应如何, 在病程 3~4 d 内 PCT 水平异常升高的 KD 患儿可能已出现冠状动脉异常, 且随着疾病进展而导致 PCT 水平迅速低于正常范围。与本研究结果相似, 血钠水平与 KD 患儿 IVIg 耐药关系密切<sup>[19]</sup>, 低血钠水平可反映 KD 患儿的炎症情况, 这可能是因为 KD 急性期患儿的炎症反应增强, 导致大量的细胞炎症因子释放。这些细胞炎症因子可促进抗利尿激素的释放, 同时抗利尿激素增多会导致机体血容量增加, 从而使血钠水平降低。另外, IVIg 耐药患儿相比 IVIg 敏感患儿, 其细胞炎症因子水平明显升高, 因此血钠水平亦有显著差异。目前因大剂量 IVIg 冲击疗法可有效降低 KD 相关并发症的发生而作为 KD 的标准治疗方案<sup>[20]</sup>, 在应用大剂量 IVIg 治疗后血清胆汁酸水平由异常高值逐渐降至正常, 但由于部分患儿存在 IVIg 耐药, 使得 IVIg 对于患儿的保护性降低。IVIg 耐药的 KD 患儿比 IVIg 敏感患儿的治疗敏感性降低, 症状缓解和炎症消散的时间也较长。因此, 尽早识别并确定 IVIg 耐药患儿, 对于保证 KD 的临床诊疗效果和降低心血管并发症的发生具有重要意义。

目前预测 KD 患儿 IVIg 耐药的模型在不同人群和不同地区人群之间有所不同, 尚未开发出一种适用于普遍人群的预测模型<sup>[21]</sup>。在以往研究中, 逻辑模型因模型构建简单、可解释性强等特点常作为 KD 患儿 IVIg 耐药首选预测模型<sup>[22]</sup>, 当纳入变量为线性时, 逻辑回归模型预测效能较好, 但对于高纬度、大量数据和线性较差时其效能不佳。随着预测模型机器学习算法的发展, 如 K 近邻、决策树和支持向量机算法等越来越多的新模型诞生。本研究采用逻辑回归模型及 CHAID 决策树模型算法分别构建 IVIg 耐药预测模型, 结果显示决策树模型的综合预测效能最佳, 分类准确率为 90.12%, AUC 值为 0.918 6。决策树预测模型可通过将原始输入变量划分为具有统计学意义的子组, 简化各项参数间的复杂关系。相较于传统逻辑回归分析, 决策树具有不需通过数据转换来处理偏态数据和估算缺失值等优势, 与人类的思维过程更为相似, 易于理解和解释。逻辑回归模型虽可反映 KD 患儿 IVIg 耐药与各项指标间的相互关系, 但筛选变量不能直观反映各指标间的关系和重要性。临床工作者可通过 CHAID 决策树模型更精准地识别其更为关键的因素, 更早地识别 KD 患儿 IVIg 耐药发生, 为后期预防和改善儿童获得性心脏病提供指导。

综上所述, KD 患儿 IVIg 耐药的发生与许多因素密切相关。监测以上各项危险因素来早期识别 IVIg 耐药情况的发生, 尽早开展 IVIg 无应答的挽救治疗方案有利于控制疾病的进一步发展和预后, 降低 CAL 的发生和发展, 对 KD 的诊疗具有重要意义。此外, 本研究缺少大样本多中心数据进行验证且未进行多种机器学习算法的模型对比, 外推性不足, 期待后续研究进行完善。

### 参考文献

- [1] Butters C, Curtis N, Burgner DP. Kawasaki disease fact check: myths, misconceptions and mysteries [J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56 (9): 1343-1345.
- [2] Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13 (3): 247-258.
- [3] Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21 (1): 64-69.
- [4] Ma F, Yu L, Ye L, et al. Length-of-stay prediction for pediatric patients with respiratory diseases using decision tree methods [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 24 (9): 2651-2662.
- [5] van Hoffen MFA, Norder G, Twisk JWR, et al. External validation of a prediction model and decision tree for sickness absence due to mental disorders [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2020, 93 (8): 1007-1012.
- [6] Maheswari S, Pitchai R. Heart disease prediction system using decision tree and naive Bayes algorithm [J]. *Curr Med Imaging Rev*, 2019, 15 (8): 712-717.
- [7] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60 (1): 6-13.
- [8] Tirelli F, Marrani E, Gianni T, et al. One year in review: Kawasaki disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32 (1): 15-20.
- [9] Fabi M, Andreozzi L, Frabboni I, et al. Non-coronary cardiac events, younger age, and IVIG unresponsiveness increase the risk for coronary aneurysms in Italian children with Kawasaki disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (4): 1507-1514.
- [10] 王薪, 泮思林, 杜占慧, 等. 川崎病治疗前发热时间与丙种球蛋白耐药的相
- 关性临床研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24 (4): 399-404.
- [11] 余艳萍. 丙种球蛋白无反应型川崎病的危险因素研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [12] Yang Y, Hu X. The predictive values of MMP-9, PLTs, ESR, and CRP levels in Kawasaki disease with cardiovascular injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6913315.
- [13] Qiu Z, Liu HH, Fan GZ, et al. The clinical implications of serum ferritin in Kawasaki disease: a helpful biomarker for evaluating therapeutic responsiveness, coronary artery involvement and the tendency of macrophage activation syndrome [J]. *Arch Med Sci*, 2022, 18 (1): 267-274.
- [14] Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and Kawasaki disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21 (1): 45-49.
- [15] Cao L, Tang YJ, Gang M, et al. AST-to-ALT ratio and coronary artery lesions among patients with Kawasaki disease [J]. *World J Pediatr*, 2021, 17 (6): 659-668.
- [16] Li X, Chen Y, Tang Y, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177 (8): 1279-1292.
- [17] Iwashima S, Ishikawa T. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-BNP in the acute phase of Kawasaki disease [J]. *World J Pediatr*, 2013, 9 (3): 239-244.
- [18] Zheng X, Wu W, Zhang Y, et al. Changes in and significance of platelet function and parameters in Kawasaki disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 17641.
- [19] Suzuki T, Michihata N, Aso S, et al. Sodium-containing versus sodium-trace preparations of IVIG for children with Kawasaki disease in the acute phase [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180 (11): 3279-3286.
- [20] Wang L, Zhang S, Ma J, et al. Kawasaki disease—Management strategies given symptoms overlap to COVID-19: a review [J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2021, 59 (236): 417-424.
- [21] Faim D, Henriques C, Brett A, et al. Kawasaki disease: predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and cardiac complications [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116 (3): 485-491.
- [22] Li C, Wu S, Shi Y, et al. Establishment and validation of a multivariate predictive scoring model for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: a study of children from two centers in China [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 883067.

收稿日期: 2022-09-20

## 更正启事

《心血管病学进展》2022 年第 43 卷第 7 期 624 页已发表的文章《无症状性心房颤动检测设备的研究进展》, 第一作者“孜拉来·艾尼瓦尔”的单位名称由“1. 新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐 830054”改为“1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054”, 特此证明。

《心血管病学进展》编辑部