

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.023

糖皮质激素治疗降低川崎病患儿冠状动脉病变发生风险的 Meta 分析

李华斌, 罗菲菲, 蒋 莉, 胡 波
(成都市第五人民医院儿科 611130)

摘要:目的 系统评价皮质激素在治疗川崎病患儿当中对冠状动脉病变的预防作用。方法 系统搜索医学文献引擎,纳入相关的前瞻性随机对照高质量研究文献,分析皮质激素对预防川崎病冠状动脉病变的疗效及安全性。结果 按照既定的纳入标准筛选后共有 8 项前瞻性随机对照临床研究纳入分析。总体研究提示糖皮质激素联合静脉免疫球蛋白(IVIG)和阿司匹林比单用 IVIG 和阿司匹林治疗能显著降低川崎病冠状动脉病变发生风险($OR:0.32, 95\%CI:0.14\sim0.71, P=0.005$),且两组药物不良事件发生率差异无统计学意义($OR:1.24, 95\%CI:0.33\sim4.67, P=0.75$)。亚组分析显示,患儿的年龄似乎对皮质激素的治疗作用没有影响;同时,皮质激素能降低非 IVIG 抵抗患儿发生冠状动脉病变风险($OR:0.53, 95\%CI:0.28\sim1.01, P=0.05$),而对于 IVIG 抵抗患儿,糖皮质激素降低冠状动脉病变风险的作用似乎更加显著($OR:0.19, 95\%CI:0.09\sim0.39, P<0.01$)。结论 糖皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林能够安全有效降低川崎病患儿冠状动脉病变发生风险,且 IVIG 抵抗患儿可能是皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林治疗的最大获益人群。

关键词:皮肤黏膜淋巴结综合征;川崎病;冠状动脉瘤;Meta 分析

中图分类号:R725.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)03-0356-03

Updated evidence based medical research on corticosteroid treatment in preventing coronary abnormalities for children with Kawasaki disease

Li Huabin, Luo Feifei, Jiang Li, Hu Bo

(Department of Pediatrics, the Fifth People's Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan 611130, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy of corticosteroids in the management of Kawasaki disease(KD) and prevention of coronary complication by performing a Meta-analysis. **Methods** We searched medical databases for randomized controlled clinical trials (RCT) comparing the efficacy of corticosteroids combined with intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin versus IVIG plus aspirin alone. **Results** Eight RCTs were included by using predefined inclusion criteria. Overall, Meta-analysis found that corticosteroids combined with IVIG and aspirin significantly reduced the risk of coronary abnormalities as compared to IVIG plus aspirin alone ($OR:0.32, 95\%CI:0.14\sim0.71, P=0.005$) without increased risk of drug-related adverse events ($OR:1.24, 95\%CI:0.33\sim4.67, P=0.75$). Subgroup analysis showed that age seemed had little effect on the efficacy of corticosteroids; further analysis still demonstrated that corticosteroids could decrease the risk of coronary abnormalities among unselected KD children ($OR:0.53, 95\%CI:0.28\sim1.01, P=0.05$), and this positive effect seemed more pronounced among IVIG resistant KD children ($OR:0.19, 95\%CI:0.09\sim0.39, P<0.01$). **Conclusion** Strategy using corticosteroids combined with conventional therapy could reduce the risk of coronary abnormalities for KD children, and the IVIG resistant patients may benefit the most.

Key words: mucocutaneous lymph node syndrome; Kawasaki disease; coronary aneurysm; Meta-analysis

川崎病是一种主要发生在儿童的急性、自限性的全身系统性血管炎症^[1]。川崎病在全球范围内均有发生,主要集中在包括我国在内的亚洲地区^[2]。川崎病对患儿最大的危害主要来自其严重的冠状动脉并发症。如果不进行积极治疗,约 25% 的患儿在病程急性期可能并发冠状动脉瘤^[3],严重威胁患者生命和生活质量^[4]。川崎病治疗包括阿司匹林联合免疫球蛋白(IVIG)。但即便接受上述治疗,仍有约 20% 的患儿对治疗无反应,临床上称之为“IVIG 抵抗”^[5-6]。糖皮质激素具有强效抗炎作用。20 世纪 80 年代,临床医生曾使用糖皮质激素治疗川崎病,因发现其有不良反应而一度被弃用。20 世纪 90 年代,研究者们再次对糖皮质激素在川崎病中的治疗作用进行探索。近年来,国际上也公布了一系列相关临床研究结果。本文通过搜索最新的随机对照试验(RCT)系统评价糖皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林治疗策略在川崎病中的作用。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 文献类型 糖皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林治疗川崎病的 RCT。

1.1.2 研究对象 纳入标准:(1)高质量的前瞻性 RCT;(2)研究纳入人群为诊断为川崎病的儿童,且病程处于急性期;(3)纳入研究均为比较糖皮质激素联合传统治疗策略(激素+IVIG+阿司匹林)和单用传统治疗方案(IVIG+阿司匹林);(4)研究的结局变量为两组冠状动脉病变发生率。

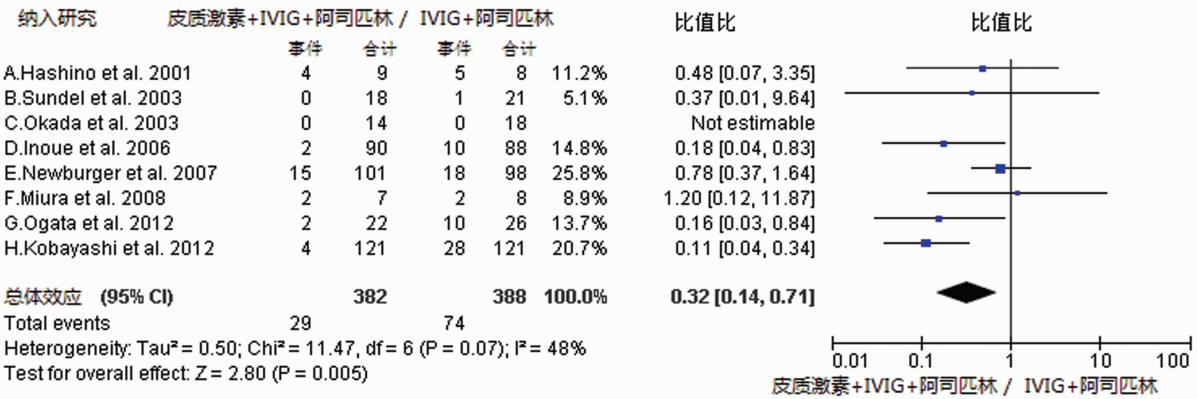
1.2 文献筛选、质量评价和资料提取 计算机检索国内外主要电子数据库,包括 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库,阅读纳入文献全文和参考文献,同时辅以手工检索。由 2 名研究员对纳入文献进行基本数据提取和研究质量评估。

表 1 纳入研究的基本特征

文献	研究类型	例数(激素+传统 治疗/传统治疗)	平均年龄 (岁)	女性 (%)	平均病程 (d)	是否 IVIG 抵抗	糖皮质激 素种类	冠状动脉病变 评价的方法
Hashino 等 ^[7]	RCT	9/8	5.4	NR	9.0	是	甲基强的松龙	心脏超声
Sundel 等 ^[8]	RCT	18/21	4.4	31	6.7	NR	甲基强的松龙	心脏超声
Okada 等 ^[9]	RCT	14/18	2.8	44	9.0	NR	泼尼松龙	心脏超声
Inoue 等 ^[10]	RCT	90/88	4.5	43	4.6	NR	泼尼松龙	心脏超声
Newburger 等 ^[11]	RCT	101/98	2.9	38	6.0	NR	甲基强的松龙	心脏超声
Miura 等 ^[12]	RCT	7/8	2.6	33	9.0	是	甲基强的松龙	心脏超声
Ogata 等 ^[13]	RCT	22/26	3.5	50	4.0	是	甲基强的松龙	心脏超声
Kobayashi 等 ^[14]	RCT	121/121	2.6	44	4.0	是	泼尼松龙	心脏超声

NR:未报道。

A: 合并所有纳入研究比较两组冠脉病变的发生率



B: 对糖皮质激素的安全性评价 (两组不良事件的比较)

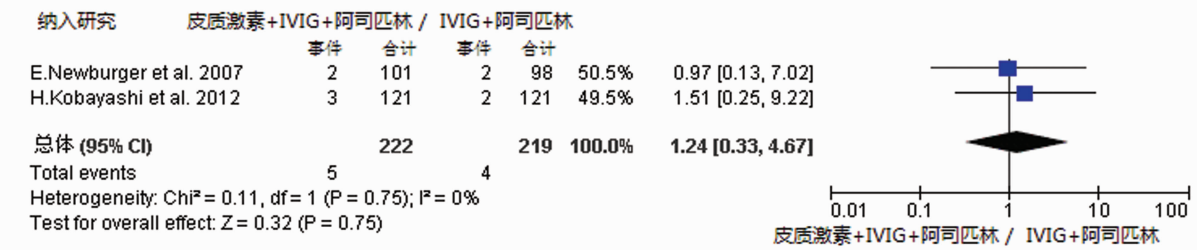


图 1 荟萃分析森林图

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.0 进行异质性检验、选择效应指标和统计模型。采用 Q 检验分析统计学异质性,选择比值比(odds ratio,OR)及 95%CI 为效应指标。经 Q 检验若差异无统计学意义($I^2<50\%$),选用固定效应模型进行分析;若差异有统计学意义($P<0.10$ 且 $I^2>50\%$),则采用随机效应模型。整合结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 共检索出 377 篇文献,按照既定的纳入标准排除 369 篇,纳入研究均为 RCT^[7-14],最后得到文献 8 篇,共 770 例川崎病患儿,其中激素+IVIG+阿司匹林组 382 例,IVIG+阿司匹林组 388 例。纳入研究中患儿平均年龄为 2.6~5.4 岁,女性患儿比例为 31%~50%。病程均处于急性期。其中有 4 个研究纳入人群为 IVIG 抵抗患儿^[7,12-14]。纳入文献的质量评估提示均为高质量文献。基本特征见表 1。

2.2 Meta 分析

2.2.1 发生率比较分析 激素+IVIG+阿司匹林组冠状动脉病变发生率为 29 例(7.6%),IVIG+阿司匹林组冠状动脉

病变发生率为 74 例(19.1%),总体研究显示,糖皮质激素能显著降低发生川崎病冠状动脉病变风险 $OR(95\%CI) = 0.32(0.14\sim0.71)$, $P=0.005$,见图 1。

2.2.2 安全性分析 纳入文献中有两个临床研究通过具体比较激素+IVIG+阿司匹林组和 IVIG+阿司匹林组药物不良事件的发生率来评价糖皮质激素的安全性^[9,14]。 $OR(95\%CI) = 1.24(0.33\sim4.67)$, $P=0.75$,各单个研究以及合并研究结果均提示不良事件发生率在两组之间没有显著差异,见图 1。

2.2.3 亚组分析

2.2.3.1 年龄层分析 不论纳入平均年龄小于 3 岁患儿的研究或平均年龄大于 3 岁患儿的研究时,激素+IVIG+阿司匹林组都明显低于 IVIG+阿司匹林组[平均年龄小于 3 岁: $OR(95\%CI) = 0.38(0.22\sim0.66)$, $P=0.0006$]和[平均年龄大于 3 岁: $OR(95\%CI) = 0.22(0.09\sim0.56)$, $P=0.001$]。

2.2.3.2 是否为 IVIG 抵抗人群分析 当纳入非 IVIG 抵抗人群时^[8-11],糖皮质激素能够降低冠状动脉病变风险,且降低该相对风险的统计值差异有统计学意义 $[OR(95\%CI) = 0.53$

(0.28~1.01), $P=0.05$ 〕。而当仅纳入 IVIG 抵抗患儿时^[7,12-14], 糖皮质激素似乎能够更大程度的降低发生冠状动脉病变风险[OR(95%CI)=0.19(0.09~0.39), $P<0.01$]。

3 讨 论

冠状动脉病变是川崎病最具威胁的并发症, 其发生原因主要和动脉炎有关, 及时有效的抗炎治疗是治疗川崎病和防治相关并发症的重要策略。糖皮质激素一直以来被作为经典抗炎药物在临床各科使用, 却一直存争论。20 世纪 80 年代初临床医生曾使用糖皮质激素治疗川崎病, 但认为糖皮质激素影响冠状动脉病变修复导致冠状动脉瘤发生率高, 故不主张单独应用。20 世纪 90 年代, 有研究结果提示糖皮质激素的应用有效且无严重不良反应^[1]。

2006 年, Inoue 等^[10]进行皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林和单用 IVIG 和阿司匹林对比的 RCT。该研究共纳入了 178 例患儿, 在 1 个月内的随访期内, 该研究结果发现糖皮质激素治疗组发生冠状动脉病变的风险明显低于 IVIG+阿司匹林组, 且糖皮质激素组的退热时间明显短于 IVIG+阿司匹林组。但美国学者 Newburger 等^[11]在报道了另一全球多中心随机对照研究(PHN 研究)结果。该研究纳入了 199 例川崎病患儿, 5 周随访结果并未显示糖皮质激素能够降低冠状动脉病变发生风险^[11]。2012 年, 学者 Kobayashi 等^[14]RCT 纳入了 125 例川崎病患儿, 观察期为 4 周, 再次发现皮质激素在降低冠状动脉病变风险中的有益作用。

本研究通过 Meta 分析发现, Newburger 等^[11]和 Inoue 等^[10]、Kobayashi 等^[14]研究结果不同的主要原因是, Newburger 等^[11]研究纳入的患者中包含了已经发生冠状动脉病变的人群, 且 PHN 研究开始使用皮质激素治疗的时间平均在发热后的第 6~8 天, 抗炎治疗的时间相对较晚^[11]。本研究观察到在所有纳入的研究当中, 凡抗炎治疗相对较晚的研究, 两个治疗组发生冠状动脉病变的比例均没有显著差别^[7-9,11,12]。这一观察结果提示早期诊断和早期抗炎治疗依然是治疗川崎病和预防严重冠状动脉并发症的重要治疗原则。

本文通过系统搜索相关文献, 对符合标准的高质量研究文献进行研究和系统评价。结果发现糖皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林治疗能够降低川崎病患儿冠状动脉病变风险, 且糖皮质激素并不增加额外严重不良事件风险。进一步的亚组分析显示, 皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林治疗在降低冠状动脉病变风险可能与患儿的年龄无明显关系, 且 IVIG 抵抗的川崎病患儿可能是皮质激素治疗的最大获益人群。本研究的结果提示, 糖皮质激素联合 IVIG 和阿司匹林的治疗策略能够安全有效地降低川崎病患儿冠状动脉病变发生风险, 联用糖皮质激素治疗川崎病的最大获益人群为 IVIG 抵抗的川崎病患儿。

参考文献:

- [1] Han RK, Sinclair B, Newman A, et al. Recognition and management of Kawasaki disease[J]. CMAJ, 2000, 162(6):807-812.
- [2] Uehara R, Belay ED. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States[J]. J Epidemiol, 2012, 22(2):79-85.
- [3] Newburger JW, Takahashi M, Gerber M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki dis-

- ease; 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] Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with kawasaki disease grow up myocardial and vascular complications in adulthood[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(21):1911-1920.
- [5] Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids[J]. J Pediatr, 1996, 128(1):146-149.
- [6] Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan[J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(2):155-160.
- [7] Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al. Retreatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease; a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy[J]. Pediatr Int, 2001, 43(3):211-217.
- [8] Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease; report of a randomized trial[J]. J Pediatr, 2003, 142(6):611-616.
- [9] Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, et al. Gunma kawasaki disease study group. effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of kawasaki disease in children[J]. J Pediatr, 2003, 143(3):363-367.
- [10] Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease; clinical course and coronary artery outcome[J]. J Pediatr, 2006, 149(3):336-341.
- [11] Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Pediatric heart network investigators. Randomized trial of pulse corticosteroid therapy for primary treatment of kawasaki disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(7):663-675.
- [12] Miura M, Kohno K, Ohki H, et al. Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(10):1119-1123.
- [13] Ogata S, Ogiwara Y, Honda T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease; a randomized trial[J]. Pediatrics, 2012, 129(1):e17-23.
- [14] 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.