

不同性别川崎病患者冠状动脉损害风险差异的内在机制

张依菡¹ 吴蓉洲² 胡军勇³ 金增游⁴ 叶泽豪¹ 仇慧仙² 褚茂平² 施红英¹

¹温州医科大学公共卫生与管理学院预防医学系 325035; ²温州医科大学附属第二医院儿童心脏中心 325027; ³温州医科大学 325035; ⁴温州医科大学附属第一医院 325000

通信作者:施红英, Email:shying918@163.com; 褚茂平, Email:chmping@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨不同性别川崎病患者冠状动脉损害(CAL)风险差异的内在机制。方法 选择温州医科大学附属育英儿童医院2009年1月至2014年12月期间全部确诊川崎病患者,根据患儿性别比较两组人口学特征、临床表现、实验室指标、治疗方案与时间以及治疗前后超声心动图检查结果。在控制各种混杂因素后评估性别对于CAL发生风险的独立效应,分析BMI、就诊时间、川崎病类型对该关联性的中介效应及其比例。**结果** 男童BMI水平高于女童,差异有统计学意义($P<0.001$);男童超重比例(20.9%)高于女童(14.1%),差异有统计学意义($P=0.011$)。多因素logistic回归分析显示,性别是CAL的独立影响因素,男童CAL发生率较高(aOR=1.50, 95%CI: 1.06~2.12),并主要体现在丙球治疗前。中介分析结果显示,BMI是性别影响CAL路径中重要的中介因子[中介效应为1.05(95%CI: 1.01~1.10),中介比例为13.0%]。**结论** 男童CAL发生风险较高,并主要体现在丙球治疗前;超重可能是男童CAL发生率高的中介因子。

【关键词】 川崎病; 冠状动脉损害; 中介分析

基金项目:浙江省自然科学基金(LY19H260004); 浙江省软科学计划(2018C35020); 国家自然科学基金青年基金(81502893); 浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)(2018R413008)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.12.024

The mediation mechanism of coronary artery lesions in both male and female patients with Kawasaki disease

Zhang Yihan¹, Wu Rongzhou², Hu Junyong³, Jin Zengyou⁴, Ye Zehao¹, Qiu Huixian², Chu Maoping², Shi Hongying¹

¹Department of Preventive Medicine, School of Public Health and Management, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; ²The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; ³Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; ⁴The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding authors: Shi Hongying, Email: shying918@163.com; Chu Maoping, Email: chmping@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the mediation mechanism of coronary artery lesion among both male and female Kawasaki disease (KD) children. **Methods** Children with KD that hospitalized in the Wenzhou Medical University affiliated Yuying Children's Hospital from January 2009 to December 2014, were included in this study. Differences on demographical characteristics, clinical manifestations, laboratory indicators, regimen and time of treatment, results from pre/post echocardiography and treatment between male and female patients, were compared. The independent effect of gender on the risk of coronary artery lesions (CAL) was evaluated, and the mediating effect of BMI, visiting time and KD type on the association between gender and CAL were also studied. **Results** The average BMI level of male patients was higher than that of female patients. The difference was statistically significant ($P<0.001$). The prevalence of overweight among male patients (20.9%) was higher than female (14.1%). The difference was statistically significant ($P=0.011$). Data from the multivariate logistic regression analysis confirmed that the incidence of CAL in male patients was higher than that in female patients (aOR=1.50, 95% CI: 1.06~2.12) but the CAL was mainly different before on the immunoglobulin therapy. Results from the mediation analysis showed that BMI was an important mediator in the association between gender and CAL, with the indirect effect as 1.05 (95% CI: 1.01~1.10) and the proportion mediated as 13.0%. **Conclusions** Male patients presented higher incidence

of CAL but was mainly reflected in the difference of CAL before the treatment. BMI was probably an important mediator related to the association between gender and CAL.

【Key words】 Kawasaki disease; Coronary artery lesions; Mediation analysis

Fund programs: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LY19H260004); Zhejiang Provincial Soft Science Program (2018C35020); National Natural Science Foundation for Young Scientists (81502893); University Students Science and Technology Innovation Program (Xin Miao Talents Program) of Zhejiang Province (2018R413008)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.12.024

冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL)是川崎病(Kawasaki disease)患儿最重要的并发症,病情严重者甚至可致死亡^[1-2]。有研究显示,男性川崎病患者CAL发生率高于女性患者^[3-7]。我国川崎病患儿男女性别比为1.5~2.3:1,且以浙江省温州地区差别最为显著(2.3:1)^[8]。传统流行病学研究主要集中在不同性别川崎病患儿之间CAL发生率的差异^[9],但对差异产生的内在机制探究较少。近些年日益受到关注的中介分析不仅可以探讨某研究因素X对于结局Y是否有影响及其影响程度,而且可以探索X是如何影响Y的机制或路径,即评估X对于Y的效应中通过其他因素或路径来实现的间接效应(indirect effect)以及不通过其他因素介导的X对于Y的直接效应(direct effect)^[10-11]。这对于理解因素与结局之间的作用机制^[12-15]、优化预防与干预措施^[16-18]等具有重要意义。本研究分析不同性别川崎病患儿CAL发生风险的差异,探讨这种差异是体现在丙球治疗前还是治疗后;评估性别对于CAL产生影响的中介机制,为是否能通过控制中介因子从而调控性别对于CAL的效应提供思路,为改善不同性别川崎病患儿预后提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:出院时间在2009年1月1日至2014年12月31日期间,温州医科大学附属育英儿童医院确诊为川崎病(ICD-9:446.1与ICD-10:M30.3)的所有患儿。川崎病的诊断主要依据6项临床表现:①持续发热 ≥ 5 d(含5 d内经治疗退热的情况);②双侧结膜充血;③口唇改变;④多形性皮疹;⑤肢端改变,包括急性期的手足硬肿、掌及指(趾)末端充血及恢复期的指(趾)端甲床皮肤移行处有膜状脱皮;⑥非化脓性颈部淋巴结肿大;按照日本川崎病诊断指南(第5版)和美国心脏病协会制定的川崎病诊疗指南进行判断^[19-20]。排除住院期间或出院后门诊随访期间无任何超声心动图检查结果从而无法判断CAL发生情况的患儿。本研究方案获得温州医科大学附属育英儿童医院伦理委员会批准。

2. 资料收集:以医院信息管理系统为基础,由事先经过严格培训并考核合格的2名儿科学专业人员采用自行设计的结构化《川崎病住院病例信息摘录表》独立地进行信息摘录,主要内容包括基本信息(出生日期、性别、入院日期、出院日期、出生体重、分娩方式、就诊时身高和体重、喂养模式)、临床表现、实验室指标、就诊时间、丙球治疗时间与治疗方案以及丙球无反应等情况。其中,就诊时间是指入院前发病天数,丙球治疗时间作为是否及时治疗的指标,是指从发病到初次静脉注射丙球的时间间隔。

3. CAL发生情况:根据国内通用标准^[21-23],将具备以下3项之一者判为CAL发生:①冠状动脉扩张:1~岁冠状动脉内径 > 2.5 mm,3~岁 > 3.0 mm,9岁及以上 > 3.5 mm;冠状动脉某一节段内径超过相邻节段内径的1.5倍;②冠状动脉瘤:冠状动脉扩张段内径与相邻段内径比值超过1.5,且内径超过4 mm;③冠状动脉狭窄、栓塞:冠状动脉内径缩小,管壁回声不规则、不对称或管腔的连续无回声区的不规则和中断。

CAL评定时点:以病程2个月内任意1次超声心动图检查发现CAL者为阳性,否则为阴性,用于分析川崎病患儿发生CAL的整体情况及其影响因素;同时分别记录了丙球治疗前以及丙球治疗后的CAL发生情况,用于了解川崎病患儿丙球治疗前CAL的相关影响因素以及在丙球治疗前无CAL的患儿中探讨丙球治疗后CAL的关键影响因素。

4. 统计学分析:两组定量资料的比较,满足方差齐性等前提条件采用 t 检验,否则采用秩和检验;两组率的比较,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;两组等级资料的比较,采用秩和检验。采用logistic回归分析评价性别对CAL发生的独立效应,其中协变量筛选标准:协变量与CAL关联性分析的 $P < 0.1$ 或加入协变量前后研究因素的效应值变化 $\geq 10\%$ ^[24-26],最终从人口学因素、发病情况、就诊因素、治疗前相关实验室指标共5个方面25个协变量中,筛选出CAL、丙球治疗前CAL和丙球治疗后CAL的协变量分别为6、6、8个。为探讨不同性别川崎病患儿CAL

差异机制,基于3个方面考虑:①既往研究中发现的不同性别人群BMI水平存在差异,②不同性别的患儿可能会受到家庭的不同重视程度进而影响其就诊时间以及川崎病的不同临床表现,③而现有研究已证实就诊时间、川崎病类型是川崎病患儿发生CAL的重要因素^[27-28],同时考虑超重在成年人中是发生冠心病的公认危险因素,本研究将就诊时间、川崎病类型和BMI 3个因素作为主要的潜在中介因子,采用基于反事实框架下的中介分析方法探索性别与CAL关联性的中介路径,评价指标包括总效应、控制直接效应、自然直接效应和自然间接效应。统计学软件包括SPSS Statistics 23.0、Empower(R)及R软件,中介分析采用SAS宏程序实现。

结 果

1. 一般情况:共收集主要住院诊断为川崎病或“皮肤黏膜淋巴结综合征”的病例967例,剔除诊断不明的13例以及发病2个月内无任何超声心动图检查结果的28例,剩余926例患儿纳入本研究。男童593人(占64.0%),年龄 $M(Q_R)$ 为19(9~33)月龄。完全川崎病患儿569人(61.5%)。中位就诊时间为发病第5(Q_R :3.75~6.00)天。丙球治疗时间从发病第2~25天不等,中位治疗时间为发病第6(Q_R :6.00~8.00)天。采用丙球标准治疗方案者占90.7%,非标准方案者占9.3%。

2. 不同性别患儿基本特征比较:男童BMI平均水平高于女童,差异有统计学意义($P<0.001$),男童超重比例(20.9%)也高于女童(14.1%),差异有统计学意义($P=0.011$)。不同性别患儿之间月龄、不完全川崎病比例、就诊时间、丙球治疗时间以及转诊史差异无统计学意义。见表1。

表1 不同性别患儿基本特征比较

特征	女童(n=333)	男童(n=593)	P值
月龄[$M(Q_R)$]	18.0(10.0~33.0)	19.0(8.0~32.0)	0.386
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	16.97±2.68	17.70±2.79	<0.001
超重人数(%) ^a	47(14.1)	124(20.9)	0.011
不完全川崎病人数(%)	120(36.0)	237(40.0)	0.238
就诊时间(d, $\bar{x}\pm s$)	5.01±2.33	5.02±2.35	0.928
丙球治疗时间(d, $\bar{x}\pm s$)	6.98±2.28	6.99±2.26	0.951
有转诊史人数(%)	31(9.3)	57(9.6)	0.880

注:^a按照WHO标准,身长别体重> $M+2s$ 定义为超重

3. 不同性别患儿CAL发生率比较:男童CAL发生率为30.2%,高于女童(21.9%)。丙球治疗前,男童CAL发生率(21.9%)也高于女童(15.6%);丙球治疗前无CAL的患儿中,男、女童丙球治疗后CAL的

发生率差异无统计学意义($P=0.159$),调整相关混杂因素后,仍未见性别影响。见表2。

表2 不同性别患儿CAL发生风险比较

结局指标	人数	CAL发生率(%)	粗OR值(95%CI)	aOR值(95%CI)
CAL				
女童	333	21.9	1.00	1.00
男童	593	30.2	1.54(1.13~2.11)	1.50(1.06~2.12) ^a
丙球治疗前CAL				
女童	333	15.6	1.00	1.00
男童	593	21.9	1.52(1.06~2.16)	1.51(1.02~2.22) ^a
丙球治疗后CAL				
女童	281	7.5	1.00	1.00
男童	463	10.6	1.47(0.86~2.50)	1.36(0.74~2.50) ^b

注:^a调整变量:月龄(<36,36~59,≥60)、就诊时间(≥7,<7 d)、转诊史、川崎病类型、HB(<114,≥114 g/L)、ALT(<16,≥16 U/L);
^b调整变量:月龄(<36,≥36)、丙球治疗时间(<10,≥10 d)、转诊史、总症状数(<6,≥6个)、HB(<114,≥114 g/L)、ALT(<16,≥16 U/L)、PLT(≥350×10⁹/L,<350×10⁹/L)、丙球无反应

4. 不同性别患儿CAL差异的中介分析:结合川崎病疾病特点、既往研究结果以及地方实际情况,主要考虑3条中介路径:

路径1:性别→BMI或超重→CAL。男童是否BMI水平更高、超重更多,进而导致CAL、丙球治疗前CAL和丙球治疗后CAL发生风险增加?中介分析结果显示:①CAL:在性别对于CAL的总效应 $OR=1.54(95\%CI:1.13\sim2.11)$ 中,性别的直接效应 $OR=1.48(95\%CI:1.08\sim2.02)$, $P=0.016$;通过BMI产生的间接效应 $OR=1.05(95\%CI:1.01\sim1.09)$, $P=0.046$;中介比例为11.1%。在控制了年龄、就诊时间、转诊史、川崎病类型等混杂因素后结果一致:性别的直接效应 $OR=1.47(95\%CI:1.06\sim2.04)$, $P=0.021$,提示如果切断了从性别至BMI的路径,那么性别对于CAL的效应可以从1.54降为1.47;通过BMI产生的间接效应为 $OR=1.05(95\%CI:1.01\sim1.10)$, $P=0.044$,即性别通过影响BMI所产生的对CAL的效应为1.05;中介比例为13.0%,比调整前略微增加。提示BMI是性别与CAL关系的一个中介因子。②丙球治疗前CAL:在性别对于丙球治疗前CAL的影响中,通过BMI介导的中介效应呈现类似规律(表3)。提示BMI也是性别与丙球治疗前CAL关系的一个重要中介因子。③丙球治疗后CAL:在性别对于丙球治疗后CAL的影响中,直接效应与间接效应与前者呈一致趋势,但均未见统计学意义。

采用超重代替BMI重复上述中介分析,发现结果不变。提示在性别与CAL的关系中,以性别的直接效应为主,体型起到较为稳定的中介作用,中介比

表3 BMI对于性别与CAL关系的中介效应

效应指标	粗OR值(95%CI)	P值	中介比例	aOR值(95%CI)	P值	中介比例
合计			11.1			13.0
自然直接效应	1.48(1.08 ~ 2.02)	0.016		1.47(1.06 ~ 2.04) ^a	0.021	
自然间接效应	1.05(1.01 ~ 1.09)	0.046		1.05(1.01 ~ 1.10) ^a	0.044	
总效应	1.54(1.13 ~ 2.11)	0.007		1.54(1.11 ~ 2.13) ^a	0.009	
丙球治疗前CAL			9.6			13.2
自然直接效应	1.47(1.03 ~ 2.09)	0.036		1.46(1.01 ~ 2.12) ^a	0.044	
自然间接效应	1.04(0.99 ~ 1.08)	0.128		1.04(0.99 ~ 1.10) ^a	0.088	
总效应	1.52(1.06 ~ 2.16)	0.021		1.53(1.06 ~ 2.20) ^a	0.025	
丙球治疗后CAL			17.4			14.6
自然直接效应	1.38(0.81 ~ 2.37)	0.241		1.35(0.77 ~ 2.37) ^b	0.289	
自然间接效应	1.06(0.98 ~ 1.14)	0.123		1.04(0.97 ~ 1.12) ^b	0.264	
总效应	1.46(0.86 ~ 2.50)	0.164		1.41(0.81 ~ 2.45) ^b	0.226	

注:^a调整变量:月龄(<36、36~59、≥60)、就诊时间(≥7、<7 d)、转诊史、川崎病类型、HB(<114、≥114 g/L)、ALT(<16、≥16 U/L);^b调整变量:月龄(<36、≥36)、丙球治疗时间(<10、≥10 d)、转诊史、总症状数(<6、≥6个)、HB(<114、≥114 g/L)、ALT(<16、≥16 U/L)、PLT(≥350×10⁹/L、<350×10⁹/L)、丙球无反应

例高于10%。

路径2:性别→就诊治疗时间→CAL。是否由于性别差异而导致患儿延迟就诊或治疗,进而影响CAL、丙球治疗前CAL和丙球治疗后CAL发生风险?中介分析发现,在性别与CAL包括丙球治疗前、丙球治疗后CAL的关联性中,经过就诊时间产生的间接效应OR值均未见统计学意义,中介比例也非常小,甚至为0,提示性别不会通过影响就诊时间进而影响CAL以及丙球治疗前CAL的发生风险。转诊史以及丙球治疗时间在性别与CAL关系中的中介效应也均未见统计学意义。

路径3:性别→川崎病类型→CAL。不同性别川崎病患儿是否会因为临床表现不同,进而导致CAL、丙球治疗前CAL和丙球治疗后CAL发生风险不同?中介分析显示,在性别与CAL关联性中,川崎病类型的间接效应为OR=1.01(95%CI: 0.98~1.05),P=0.419,中介比例仅为4%,差异无统计学意义。在性别与丙球治疗前、后CAL的关系中,川崎病类型的中介效应也未见统计学意义。提示性别不会通过川崎病类型进而影响CAL发生风险。

讨 论

本研究结果显示,男童CAL发生率高于女童,并且主要体现在丙球治疗前CAL的差异;BMI是性别影响CAL路径中的中介因子,但通过川崎病类型、就诊时间产生的中介效应未见统计学意义。

男性是川崎病患儿发生CAL的独立危险因素,这与多数国内外研究结果一致^[3-6,29-30]。本研究中男女性别比为1.38:1,与国内外多数报道也一致,这与男童可能具有特异的CAL发病遗传易感性有关

系^[29]。赵丽丽等^[7]针对国内川崎病患儿并发CAL的研究的Meta分析显示,男童发生CAL的可能性更高。本研究结果显示,性别对于丙球治疗前CAL与丙球治疗后CAL的影响不一致:丙球治疗前CAL发生率男童高于女童,但丙球治疗后不同性别间CAL发生率差异无统计学意义。可见,男童CAL发生率高于女童,并且主要体现在丙球治疗前CAL的差异;如果丙球治疗前无CAL,那么丙球治疗后CAL发生风险两者差异不大。提示临床医生在初始检查和治疗时要特别关注男童的冠状动脉情况,以便及早进行干预。

本研究进一步通过中介分析定量评估了在性别对于CAL的影响中通过BMI、就诊时间以及川崎病类型的中介作用,结果显示,BMI是性别影响CAL的中介路径,但没有证据提示就诊时间或川崎病类型是其中介路径。在调整年龄、就诊时间、转诊史、川崎病类型等混杂因素后,BMI产生一定的中介效应(OR=1.05),中介比例达到13.0%,说明BMI可能是性别影响CAL这条路径中一个重要的中介因子;而川崎病类型、入院前发病天数的中介效应未见统计学意义。鉴于我国多数研究显示男童超重肥胖率高于女童的现实,以及肥胖对于心血管系统的危害,本研究结果也许对于川崎病患儿预后改善提供了一种新的可能。

中介分析因为对于理解因素与结局之间的作用机制、构建理论以及优化预防干预措施的重要作用,目前已被广泛使用于各个领域尤其是心理学研究中。随着大数据的发展以及队列研究的不断深入开展,研究因素、中介因子和结局指标之间的时序关系显得尤为清晰,中介分析必定在将来发挥越来越重

要的作用。但由于这只是单中心的研究结果,还需要在不同中心甚至在不同种族人群中得以验证,也许会对川崎病患儿的预后改善提供新的路径。比如,对于川崎病患儿的治疗或随访中,针对患儿的体型差异,尤其是男童,如果发现其体型超重,给予个体化的生活方式等健康教育,或可改善患儿预后。这是既往川崎病研究中很少关注的一个问题,今后应引起重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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) : e927-999. DOI:10.1161/CIR.0000000000000484.
- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan [J]. *Pediatrics*, 1974, 54 (3) : 271-276.
- Ruan Y, Ye B, Zhao XD. Clinical characteristics of Kawasaki syndrome and the risk factors for coronary artery lesions in China [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (10) : e397-402. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829dd45e.
- Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan [J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171 (4) : 651-656. DOI: 10.1007/s00431-011-1630-3.
- Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, et al. Cardiac lesions and initial laboratory data in Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan [J]. *J Epidemiol*, 2015, 25 (3) : 189-193. DOI: 10.2188/jea.JE20140128.
- Azhar AS, Al-Attas A. Risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease [J]. *Med Glas (Zenica)*, 2013, 10 (2) : 254-257.
- 赵丽丽,王一彪,索琳. 中国川崎病患儿并发冠状动脉病变高危因素的Meta分析[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49 (6) : 459-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.015.
- Zhao LL, Wang YB, Suo L. Meta-analysis of the risk factors for coronary artery lesion secondary to Kawasaki disease in Chinese children [J]. *Chin J Pediatr*, 2011, 49 (6) : 459-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.015.
- 潘晶莹. 我国川崎病的流行病学特征[J]. *国际儿科学杂志*, 2013, 40 (5) : 466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.05.009.
- Pan JY. Epidemiological features of Kawasaki disease in China [J]. *Int J Pediatr*, 2013, 40 (5) : 466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.05.009.
- Hafeman DM, Schwartz S. Opening the Black Box: a motivation for the assessment of mediation [J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38 (3) : 838-845. DOI: 10.1093/ije/dyn372.
- MacKinnon DP, Luecken LJ. How and for whom? Mediation and moderation in health psychology [J]. *Health Psychol*, 2008, 27 (2 Suppl) : S99-100. DOI: 10.1037/0278-6133.27.2 (Suppl). S99.
- MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. Mediation analysis [J]. *Annu Rev Psychol*, 2007, 58 : 593-614. DOI: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085542.
- Nordahl H, Rod NH, Frederiksen BL, et al. Education and risk of coronary heart disease: assessment of mediation by behavioral risk factors using the additive hazards model [J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28 (2) : 149-157. DOI: 10.1007/s10654-012-9745-z.
- Teng MS, Hsu LA, Wu S, et al. Mediation analysis reveals a sex-dependent association between ABO gene variants and TG/HDL-C ratio that is suppressed by sE-selectin level [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228 (2) : 406-412. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.032.
- Yu SW, Wang HM, Poitras MF, et al. Mediation of poly (ADP-ribose) polymerase-1-dependent cell death by apoptosis-inducing factor [J]. *Science*, 2002, 297 (5579) : 259-263. DOI: 10.1126/science.1072221.
- Studer J, Baggio S, Deline S, et al. Peer pressure and alcohol use in young men: a mediation analysis of drinking motives [J]. *Int J Drug Policy*, 2014, 25 (4) : 700-708. DOI: 10.1016/j.drugpo.2014.02.002.
- Tein JY, Sandler IN, MacKinnon DP, et al. How did it work? Who did it work for? Mediation in the context of a moderated prevention effect for children of divorce [J]. *J Consult Clin Psychol*, 2004, 72 (4) : 617-624. DOI: 10.1037/0022-006X.72.4.617.
- Fletcher A, Wolfenden L, Wyse R, et al. A randomised controlled trial and mediation analysis of the 'Healthy Habits', telephone-based dietary intervention for preschool children [J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2013, 10 : 43. DOI: 10.1186/1479-5868-10-43.
- Haerens L, Cerin E, Maes L, et al. Explaining the effect of a 1-year intervention promoting physical activity in middle schools: a mediation analysis [J]. *Public Health Nutr*, 2008, 11 (5) : 501-512. DOI: 10.1017/S136898000700078X.
- Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. *Pediatr Int*, 2005, 47 (2) : 232-234. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2005.02033.x.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.
- Wang YJ, Wang W, Gong FQ, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (3) : 805-814. DOI: 10.1002/art.37815.
- 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版,北京:人民卫生出版社,2002.
- Hu YM, Jiang ZF. Zhu Futang textbook of pediatrics [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.
- Xie T, Wang Y, Fu SL, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017, 15 (1) : 17. DOI: 10.1186/s12969-017-0149-1.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (25) : 1826-1832. DOI: 10.1056/NEJM200012213432501.
- Baglietto L, English DR, Gertig DM, et al. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2005, 331 (7520) : 807. DOI: 10.1136/bmj.38551.446470.06.
- 施红英,陈常中,毛广运,等. 基于EmpowerStats统计软件的混杂因素筛选及其控制方法[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47 (5) : 361-365. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2017.05.010.
- Shi HY, Chen CZ, Mao GY, et al. Selection and adjustment of potential confounders based on changes of effect size using EmpowerStats [J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2017, 47 (5) : 361-365. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2017.05.010.
- Shi HY, Qiu HX, Jin ZY, et al. Coronary artery lesion risk and mediating mechanism in children with complete and incomplete Kawasaki disease [J]. *J Invest Med*, 2019, 67 (6) : 950-956. DOI: 10.1136/jim-2018-000898.
- Qiu HX, He YE, Rong X, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status [J]. *Postgrad Med*, 2018, 130 (4) : 442-447. DOI: 10.1080/00325481.2018.1468712.
- 陈晶晶,刘亚黎. 川崎病患儿并发冠状动脉损伤的危险因素 [J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2012, 41 (2) : 205-209. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2012.02.018.
- Chen JJ, Liu YL. Risk factors of coronary artery lesions in Kawasaki disease children [J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong: Med Ed*, 2012, 41 (2) : 205-209. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2012.02.018.
- 邓永超,王勋,唐喜春,等. 儿童川崎病并发冠状动脉损害的危险因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17 (9) : 927-931. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.09.008.
- Deng YC, Wang X, Tang XC, et al. Risk factors for coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in children [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2015, 17 (9) : 927-931. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.09.008.

(收稿日期:2019-05-22)

(本文编辑:万玉立)