

· 综述 ·

川崎病流行病学及分子学研究进展

冯亚伟¹, 干意², 涂丹娜^{1,2}

1. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北省妇幼保健院儿童心血管内科, 湖北 武汉 430070

摘要:川崎病好发于5岁以下的儿童,主要累及全身中小血管,冠状动脉扩张及冠状动脉瘤是其常见的严重并发症。近年来川崎病的发病率逐年增高,已逐渐成为发达国家儿童获得性心脏病的主要病因之一。迄今为止,川崎病的发病机制仍不明确,诊断川崎病主要依靠临床特点及影像学检查。本文将重点围绕近年来关于川崎病流行病学及分子学的研究进行综述,以期对川崎病的临床诊疗提供帮助。

关键词:川崎病; 遗传因素; 感染因素; 流行病学; 免疫机制

中图分类号: R725.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1159-05

Progress in epidemiology and molecular studies of Kawasaki disease

FENG Ya-wei*, GAN Yi, TU Dan-na

* School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430065, China

Corresponding author: TU Dan-na, E-mail: tdn-tutu@163.com

Abstract: Kawasaki disease usually occurs in children under 5 years of age and mainly involves small and medium blood vessels in the whole body. Common serious complications include coronary artery dilation and coronary aneurysm. The incidence of Kawasaki disease has been increasing year by year in recent years, and it has gradually become one of the main causes of acquired heart disease in children in developed countries. At present, the pathogenesis of Kawasaki disease is not clear, and the diagnosis of Kawasaki disease mainly depends on clinical characteristics and imaging examination. Therefore, this review will focus on recent studies on the epidemiology and molecular science of Kawasaki disease, to contribute to the clinical diagnosis and treatment of Kawasaki disease.

Keywords: Kawasaki disease; Genetic factor; Infection factor; Epidemiology; Immune mechanism

Fund program: General Program of Hubei Provincial Health Commission Joint Fund (WJ2018H0142)

川崎病(Kawasaki disease)是一种好发于5岁以下儿童的全身性血管炎性疾病,临床上又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,其临床典型特征是持续发热时间超过5 d,黏膜弥漫性炎症(如口唇干红皸裂、杨梅舌等),双侧非化脓性结膜炎,直径>1.5 cm的非化脓性颈部淋巴结大,多形皮疹,四肢末端血管神经性水肿^[1-2]。约25%未经治疗的患儿出现冠状动脉损害(coronary artery lesion, CAL),在冠状动脉并发症的急性期没有及时进行适当的治疗,约20%的患儿还会进展为冠状动脉瘤。目前川崎病已经取代风湿热成为日本、美国和我国儿童获得性心脏病的主要原因。关于川崎病目前主流的观点认为是具有遗传易感性的人群在接触感染因素后,表现的一种异常的免疫反应^[3],因此近年来对于川崎病的发病机制主要集中在遗传因素、流行病学及免疫因素三个方面。

1 流行病学

如同大多数儿童感染性疾病一样,男性患儿川崎病的发病率高,约为女性的1.6倍^[4]。不同族裔群体之间的川崎病发

病率差异很大,日本报告的发病率最高,韩国和台湾的发病率位居第二,并且高发病率地区的亚洲人口生活在低发病率国家,其发病率不会发生变化^[5-6]。川崎病具有一些病毒感染的特点,有一定的季节性,日本的发病率在1月(冬季)和7月(夏季)较高,韩国也是如此,美国的发病率在冬季和春季较高,在欧洲冬季发病率最高,但在一些热带地区没有发现明显变化^[7-8],并且不同年龄组的发病季节也不同^[9]。还有一种假说川崎病可能是由某种病原体通过中亚的空气传播所引发,这种病原体被吹到不同的地理位置,通过呼吸道进入体内引起川崎病,所以风向可能决定了世界不同地区川崎病的发生率,但是这种假设必须通过在全球范围内进行更多的流行病学研究来证实^[10]。此外研究发现川崎病的发病有一定的家族聚集性,川崎病患者的兄弟姐妹的发病率为1.4%~2.1%,远高于一般人群,并且随着第一代川崎病患者进入生育年龄,据报道其子女发病率亦增加,约为正常人群的6.94倍,兄弟姐妹之间发病的时间一般集中在同一天或之后的7 d,出现家族聚集性发病^[11]。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.028

基金项目:湖北省卫生健康委联合基金面上项目(WJ2018H0142)

通信作者:涂丹娜, E-mail: tdn-tutu@163.com

出版日期:2022-08-20

2 遗传因素

以上川崎病的这些种族和家庭差异可以看出遗传因素在其发展中起着重要作用。此前遗传易感性的初步研究主要集中在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)和免疫球蛋白的同种异体上,HLA-DRB1、HLA B5、Bw51、Bw446和Kml以及Kml与Gm的杂合子等被报道与川崎病易感性相关^[12-15]。目前随着全基因组关联分析(Genome-Wide Association Studies,GWAS)的发展,发现以下易感基因可能与川崎病发病相关。

2.1 肌醇1,4,5-三磷酸激酶(1,4,5-triphosphate kinase-C,ITPKC) 研究发现染色体19q13.2上的ITPKC的功能性单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNPs)与川崎病易感性以及日本和美国儿童CAL的发生显著相关^[16]。ITPKC是一种二级信使分子,在Ca²⁺/NFAT信号通路中,对T细胞的活化起负性调节作用,并且ITPKC的C等位基因可能与川崎病的免疫高反应性相关^[17]。ITPKC的基因多态性可能导致T细胞活化增加,从而导致白细胞介素(Interleukin,IL)-2表达增加,反过来可能导致急性期促炎性T细胞的活化进一步增加,继而致血管内皮细胞损伤,由此可见ITPKC的基因多态性与川崎病的严重程度和CAL明显相关,但目前在我国尚未见ITPKC基因多态性与川崎病之间关系的研究报道。

2.2 半胱天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine-containing aspartate-specific proteases-3,CASP3) CASP3是活化诱导细胞死亡凋亡途径的一部分,主要参与未成熟细胞的凋亡^[18],能够切割凋亡T细胞中的1型肌醇1,4,5三磷酸受体,从而作为Ca²⁺/NFAT途径的正性调节剂^[19-20]。它是由Onouchi等^[21]发现的位于4q34-35的CASP3基因(rs113420705)中的一个与川崎病易感性相关的基因,CASP3的基因多态性能够抑制T细胞的凋亡,进而导致免疫的异常激活,增加了川崎病的易感性。但是目前研究没有发现CASP3与CAL和丙种球蛋白(gamma globulin,IVIG)无反应性相关,这可能与样本量较小有关系,尚需要进一步的研究证明。

2.3 B淋巴细胞激酶(B-cell lymphocyte kinase,BLK) 在中国台湾和日本人群中进行的两项GWAS表明,BLK的SNPs与川崎病患者有关^[21],并且国际川崎病遗传学联盟进行了一项复制研究,证实BLK基因与韩国和欧洲血统人群中的川崎病显著相关。BLK是一种酪氨酸激酶,主要在B细胞上表达,其主要作用是在刺激B细胞受体后向下游转导信号^[22]。研究发现川崎病患者急性期白细胞中BLK的表达显著增加,IVIG治疗后表达水平降低,在恢复期进一步降低^[21]。此外在动物实验中发现,BLK是小鼠产生IL-17的 $\gamma\delta$ T细胞发育所必需的,而在川崎病的急性期IL-17水平较高^[22],上述结果都说明BLK可能参与川崎病的发展,但与其与CAL有无关联目前并无研究。

2.4 IgG低亲和力IIa受体的Fc片段(Fc fragment of IgG low affinity IIa receptor,FCGR2A) 在GWAS的一项研究和复制

分析中,FCGR2A的基因多态性(rs1801274)可能与川崎病的易感性相关,主要表现是在A等位基因发生突变从而导致与IgG2的亲合力降低^[23]。FCGR2A在各种免疫细胞(如树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞)的表面表达,并在与免疫复合物连接时将激活信号转导到细胞中^[24],从而导致炎症反应的发生。一项对于川崎病患者血清的研究发现,川崎病急性期的免疫激活可能是通过与循环免疫复合物的FCGR2A连接而产生的^[25],以上这些都表明FCGR2A可能参与了川崎病的发病过程,但与其与CAL发生的关联并无具体研究证明。

2.5 转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β) SMAD3 TGF- β 途径基因的遗传变异影响川崎病易感性和CAA的形成。在川崎病的急性期和恢复期,TGF- β 信号通路中的基因在全血中存在差异表达^[26]。TGF- β 信号转导与影响胶原网架收缩的肌成纤维细胞生成、抗原呈递、炎症细胞的募集以及调节性T细胞(regulatory T cells,Treg)的生成相关^[27]。这些过程可能与CAA的形成和恢复有关。TGF- β 通路中配体、受体和关键信号分子SMAD家族成员3(SMAD family member 3,SMAD3)的SNPs与川崎病易感性和CAA的形成有关。川崎病易感性和CAA形成与SMAD3和ATP结合盒家族C成员4(ATP-binding cassette, sub-family C, member 4,AB-CC4)基因变异关联,这些基因的变异也可能影响肌成纤维细胞的增殖和功能,并增强川崎病的动脉炎^[28]。

3 免疫机制

川崎病被认为是一种与免疫激活和血管内皮功能障碍相关的急性多系统血管炎。在川崎病急性期,超抗原(病毒或细菌)激活多种T细胞和B细胞参与的免疫反应,引发体内各种细胞因子产生级联放大效应,最终导致全身广泛的血管内皮损伤及功能障碍^[29]。然而,有病理学研究表明,慢性冠状动脉炎在川崎病发作后会持续很长时间,并且与动脉狭窄密切相关。川崎病的慢性动脉炎是否与人或微生物持续的抗原刺激,亦或由于遗传或其他原因导致的持续免疫失调有关目前仍未知。巨噬细胞和抗原特异性T淋巴细胞活化及其相互作用可能参与了这一过程,更说明了在川崎病的发病过程中免疫反应的复杂性^[30]。

3.1 Th1/Th2细胞因子谱 从免疫系统的激活到冠状动脉病变的全过程中,辅助性T细胞(T helper Cell,Th)都发挥着重要作用。Th1通过分泌IL-2、IFN- γ 和TNF- α 促进细胞毒性T细胞和巨噬细胞的活化,从而在细胞免疫中发挥重要作用;Th2通过分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-10启动体液免疫和刺激B细胞产生抗体,进而在体液免疫中发挥重要作用,二者都是川崎病急性期不可或缺的一部分。研究表明,在川崎病患者所有测试的细胞因子中,IL-6水平增加是可观察到的最明显变化,在IVIG治疗后IL-6水平下降。高水平的IL-6可能与川崎病-CAL的发生有关,部分川崎病患者在IVIG治疗后IL-6水平下降缓慢可能与IVIG抵抗和这些川崎病患者出现CAL有关,因此IVIG治疗后IL-6水平的降低可能在川崎病儿童症状

的快速缓解和急性期蛋白水平的降低中起着不可或缺的作用;通过评估川崎病患者 IL-10 多态性和 CAL 的关系,可以发现 IL-10 基因多态性对川崎病-CAL 发生有着很重要的作用。在接受 IVIG 治疗前,IL-10 水平显著升高,IVIG 敏感者治疗后其水平显著降低,但在 IVIG 无应答者中,IVIG 治疗前后没有显著变化,表明这部分川崎病患者可能具有 IVIG 抵抗性,当川崎病患者的 IL-10 水平在 IVIG 治疗前后都显著升高时,其出现 CAL 的可能性更大,这也说明了 IL-10 对 CAL 发生的重要性。在 IVIG 治疗之前,有无 CAL 的川崎病患者之间 TNF- α 水平没有显著差异,在 IVIG 治疗后无 CAL 或 IVIG 应答者中 TNF- α 水平明显降低,但在川崎病 CAL 患者或 IVIG 无应答者中其水平升高;IVIG 治疗前后,川崎病 CAL 患者 IFN- γ 水平均高于无 CAL 的患者^[31-33]。综上所述,在川崎病急性期 Th1 和 Th2 细胞相关细胞因子表达水平变化可能是川崎病早期诊断及判断发生川崎病 CAL 和 IVIG 治疗敏感性的重要指标,亦可以通过 Th1/Th2 细胞因子谱在 IVIG 治疗后的变化指导川崎病预后管理。

3.2 Th17/Treg 失衡 Th17 通过产生 IL-17 发挥促炎作用,作用于多种细胞类型,诱导细胞因子的表达,如 IL-6、TNF- α 、IL-8 和粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子,以及趋化因子和金属蛋白酶,继而延长炎症的时间^[34],从而在自身免疫和过敏反应中起着关键作用^[35],而 Treg 是抗炎细胞,通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等细胞因子来控制炎症和自身免疫性疾病的进展,对炎症反应具有负调节作用。研究发现急性川崎病患者 Th17 细胞比例及其诱导分泌的细胞因子表达水平显著上调,Treg 比例和 Treg 转录因子表达水平下调,这证明川崎病患者中存在 Th17/Treg 失衡^[29]。急性川崎病患者中 Treg 细胞的下调可能与异常 miR-155/细胞因子信号传导抑制因子 1 的信号传导以及 miR-31 的过度表达有关,IVIG 治疗可降低 Th17 细胞的比例以及 IL-17 的表达水平,还可通过调节 miR-155 和 miR-31 的表达来挽救 Treg 细胞的数量和功能,但具体机制尚不明确^[36]。此外 Th17/Treg 细胞失衡可能是引起免疫功能紊乱并导致 IVIG 耐药性川崎病的重要因素,研究发现 TNF- α 阻断剂英夫利昔单抗能够上调 Treg 细胞,使这些细胞的比例达到正常水平,从而有助于减轻炎症^[36];血浆置换治疗川崎病患儿的研究结果提示,血浆置换可通过消除免疫活性成分,使 Treg 细胞上调以及川崎病病程缩短^[37]。目前研究已经证明 Th17/Treg 失衡是急性期川崎病的特征,但是在有无 CAL 的川崎病之间,Treg 和 Th17 细胞之间差异无统计学意义。

3.3 CD40 CD40 在 B 细胞、单核细胞/巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和脂肪细胞上表达,其受体 CD40L 在 CD4⁺T 细胞和血小板表面表达,在 CD40 被激活后,CD40L 上调并且与 CD40 结合从而传递与细胞活化或发育相关的信号^[38]。据报道在川崎病急性期 CD40L 的表达升高,在患有 CAL 的川崎病患者中 CD40L 的表达显著升高^[39],这表明 CD40-CD40L 通路可能在川崎病的发病机制中起促进作用,并可能成为治疗川崎病的一个新的分子靶点。

3.4 NETs 在川崎病患者中,炎性指标也有不同程度的升

高,中性粒细胞除了发挥吞噬作用外,还可通过释放细胞网将入侵的微生物固定和清除^[40],这种结构被命名为嗜中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap,NETs),它能显著增加细胞活力,抑制细胞凋亡,增强生产和激活核转录因子 Kappa B(nuclear factor kappa B,NF-kB)^[41]。急性期川崎病患者的中性粒细胞更容易形成 NETs,在 NETs 的刺激下,血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A,VEGF-A)和低氧诱导因子 1(Hypoxia inducible factor 1,HIF-1)的表达增加,造成持续的内皮损伤,进而导致内皮增生,而 VEGF-A 在血管生成和免疫细胞趋化功能中发挥重要作用^[42];除此之外 NETs 与外周血单核细胞之间相互作用,NETs 可以使外周血单核细胞存活率明显升高,从而导致川崎病患者的血管损伤^[40]。因此 NETs 可能在川崎病的急性期及血管内皮损伤中有着重要的作用。

3.5 NO 众所周知,高浓度的 NO 可以诱发血管舒张和血管渗漏^[43],而这是由诱导型一氧化氮合酶(inducible NOS,iNOS)所介导的,它可由感染或炎症诱导,继而使免疫感受态细胞如单核细胞和巨噬细胞释放大量的 NO。研究报道由川崎病引起的 CAA 患者其 NO 水平显著高于无动脉瘤的川崎病患者^[44];并且 NO 在川崎病急性期明显上升,在 IVIG 治疗后减少,这是由于 IVIG 抑制了 iNOS 表达和 NO 的产生,继而由免疫介导的血管炎在川崎病中减少所致^[45]。由此可以推断 NO 可能与川崎病的血管损伤密切相关。

3.6 NKG2D 自然杀伤细胞 2 族成员 D(Natural killer group 2 member D, NKG2D)是由免疫细胞如 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞(CD8⁺T 细胞)表达,并通过增强这些细胞的活性在免疫调节中发挥作用,其在川崎病急性期的低水平可能与免疫系统失调有关^[46]。此外还发现有冠状动脉病变患者的 NKG2D 表达低于没有冠状动脉病变的患者^[47],由此可以看出 NKG2D 与川崎病的免疫失调存在着关联。

3.7 AIF1 同种异体炎症因子-1(Allograft Inflammatory Factor-1,AIF1)是一种结合肌动蛋白和钙的蛋白质,可由细胞因子及干扰素介导,发挥联系炎症和细胞增殖的作用。急性川崎病动脉炎组织的转录组分析显示,AIF1、T 淋巴细胞和 I 型干扰素基因上调。在伴有慢性动脉炎和动脉狭窄的川崎病患者中,AIF1 蛋白高度表达,并与巨噬细胞标志物 CD68 共定位。抗原特异性 T 淋巴细胞激活有赖于 AIF1 在巨噬细胞的表达,AIF1 尚可促进 IFN- α 诱导的 CD80 和 MHC-II 在巨噬细胞的表达。因此,AIF1 可能在川崎病患者 I 型干扰素反应、巨噬细胞活化和抗原特异性 T 淋巴细胞活化方面发挥多种作用^[30]。

3.8 其他 除上述之外,在干酪乳杆菌细胞壁成分(*Lactobacillus casei* cell wall extract,LCWE)诱导的川崎病血管炎小鼠模型的研究中表明半胱天冬酶-1 和 IL-1 β 、IL-1 α 的激活可以促进川崎病血管炎^[48-49]。同时在这个实验模型中,使用 IL-1 α 和 IL-1 β 的拮抗剂可显著减少冠状动脉炎、大动脉炎和心肌炎的发生。

4 结 语

自1967年川崎病发现至今,历经近54年,虽然具体机制仍不明确,但目前已经发现了一些基因片段与川崎病的易感性明显相关,相信随着GWAS的进一步发展可以逐渐明确川崎病的遗传易感基因;对于诱发川崎病的病原体也有了进一步的猜想,但目前发现的各种感染因素之间的联系并不明确,需要进一步的研究来明确;与川崎病免疫紊乱相关细胞的因子也越来越多的被关注,但其所导致的免疫失调的机制及其相互之间错综复杂的联系也有待进一步的证实。随着对川崎病发病机制、诊疗研究以及相关临床试验的进一步深入开展,未来希望能在遗传基因及免疫分子机制研究方面取得进展,从而为进一步降低川崎病发病率,探索新的免疫治疗方法,降低冠脉并发症贡献力量。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Chen D, Ireland SJ, Remington G, et al. CD40-mediated NF- κ B activation in B cells is increased in multiple sclerosis and modulated by therapeutics[J]. *J Immunol*, 2016, 197(11): 4257-4265.
- [2] Tomita Y, Shimaya M, Yamaura Y, et al. Kawasaki disease: Epidemiological differences between past and recent periods, and implications of distribution dynamism [J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(4): 349-356.
- [3] Weng KP, Wei JCC, Hung YM, et al. *Enterovirus* infection and subsequent risk of Kawasaki disease: a population-based cohort study [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(4): 310-315.
- [4] Yim D, Curtis N, Cheung M, et al. Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(9): 704-708.
- [5] Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(11): 1084-1088.
- [6] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(4): 397-403.
- [7] Kim GB, Park S, Eun LY, et al. Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in south Korea, 2012-2014[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(5): 482-485.
- [8] Lin MC, Lai MS, Jan SL, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997-2010: effect of different case definitions in claims data analysis [J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(2): 121-126.
- [9] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012; from the results of the 22nd nationwide survey[J]. *J Epidemiol*, 2015, 25(3): 239-245.
- [10] Ozeki Y, Yamada F, Kishimoto T, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease: winter versus summer[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(7): 821-825.
- [11] Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 16-19.
- [12] Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families[J]. *Pediatrics*, 1989, 84(4): 666-669.
- [13] Shimizu C, Kim J, Eleftherohorinou H, et al. HLA-C variants associated with amino acid substitutions in the peptide binding groove influence susceptibility to Kawasaki disease[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(9): 731-738.
- [14] Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, et al. The role of common protective alleles HLA-DRB1 * 13 among systemic autoimmune diseases [J]. *Genes Immun*, 2017, 18(1): 1-7.
- [15] Xie XC, Shi XH, Liu ML. The roles of genetic factors in Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis of genetic association studies[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(2): 207-225.
- [16] Shrestha S, Wiener HW, Aissani B, et al. Imputation of class I and II HLA loci using high-density SNPs from ImmunoChip and their associations with Kawasaki disease in family-based study[J]. *Int J Immunogenet*, 2015, 42(3): 140-146.
- [17] Kim KY, Bae YS, Ji W, et al. ITPKC and SLC11A1 gene polymorphisms and gene-gene interactions in Korean patients with Kawasaki disease[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(1): 119-127.
- [18] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(1): 35-42.
- [19] Wang W, Lou J, Zhong R, et al. The roles of Ca²⁺/NFAT signaling genes in Kawasaki disease: single-and multiple-risk genetic variants [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5208.
- [20] Lv YW, Wang J, Sun L, et al. Understanding the pathogenesis of Kawasaki disease by network and pathway analysis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2013, 2013: 989307.
- [21] Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 26-30.
- [22] Chang CJ, Kuo HC, Chang JS, et al. Replication and meta-analysis of GWAS identified susceptibility loci in Kawasaki disease confirm the importance of B lymphoid tyrosine kinase (BLK) in disease susceptibility[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72037.
- [23] Kim KY, Kim DS. Recent advances in Kawasaki disease[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(1): 15-21.
- [24] Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know[J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1581-1586.
- [25] Kuo HC, Chang JC, Kuo HC, et al. Identification of an association between genomic hypomethylation of FCGR2A and susceptibility to Kawasaki disease and intravenous immunoglobulin resistance by DNA methylation array [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(3): 828-836.
- [26] Sim BK, Park H, Kim JJ, et al. Assessment of the clinical heterogeneity of Kawasaki disease using genetic variants of BLK and FCGR2A[J]. *Korean Circ J*, 2019, 49(1): 99-108.
- [27] Lee AM, Shimizu C, Oharaseki T, et al. Role of TGF- β signaling in remodeling of noncoronary artery aneurysms in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(4): 310-317.
- [28] Liu M, Li S, Li MO. TGF- β control of adaptive immune tolerance: a break from treg cells[J]. *Bioessays*, 2018, 40(11): e1800063.

- [29] Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, et al. The role of TGF- β and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(2): 189-198.
- [30] Guo MMH, Tseng WN, Ko CH, et al. Th17-and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease[J]. *Allergy*, 2015, 70(3): 310-318.
- [31] Okazaki K, Matsui K, Takahashi N, et al. Kawasaki disease in a preterm neonate: case report and cytokine profile[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(11): 1037-1039.
- [32] Rowley AH, Baker SC, Kim KYA, et al. Allograft inflammatory factor-1 links T-cell activation, interferon response, and macrophage activation in chronic Kawasaki disease arteritis[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(3): e94-e102.
- [33] Wang Y, Qian SY, Yuan Y, et al. Do cytokines correlate with refractory Kawasaki disease in children? [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 506: 222-227.
- [34] Porritt RA, Chase Huizar C, Dick EJ, et al. Inhibition of IL-6 in the LCWE mouse model of Kawasaki disease inhibits acute phase reactant serum amyloid A but fails to attenuate vasculitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 630196.
- [35] Ferdosian F, Dastgheib SA, Morovati-Sharifabad M, et al. Cumulative evidence for association between IL-10 polymorphisms and Kawasaki disease susceptibility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2021, 40(2): 153-165.
- [36] Rasouli M, Heidari B, Kalani M. Downregulation of Th17 cells and the related cytokines with treatment in Kawasaki disease [J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A): 269-275.
- [37] Koizumi K, Hoshiai M, Katsumata N, et al. Infliximab regulates monocytes and regulatory T cells in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(9): 796-802.
- [38] Koizumi K, Hoshiai M, Moriguchi T, et al. Plasma exchange down-regulates activated monocytes and restores regulatory T cells in Kawasaki disease[J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(1): 92-98.
- [39] Jindal AK, Rawat A, Goel S, et al. Expression of CD40 ligand on T cells and soluble CD40 ligand in children with Kawasaki disease: a single-center preliminary study from north India[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(5): 194-200.
- [40] Jing Y, Ding M, Fu JY, et al. Neutrophil extracellular trap from Kawasaki disease alter the biologic responses of PBMC[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20200928.
- [41] Zhu BL, Zhang X, Sun SS, et al. NF- κ B and neutrophil extracellular traps cooperate to promote breast cancer progression and metastasis[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 405(2): 112707.
- [42] Raj N, Reidy-Lagunes D. Current clinical trials of targeted agents for well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2014, 43(8): 1185-1189.
- [43] Song RX, Liu GY, Li XH, et al. Elevated inducible nitric oxide levels and decreased hydrogen sulfide levels can predict the risk of coronary artery ectasia in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37(2): 322-329.
- [44] 仇慧仙,何跃娥,荣星,等.川崎病冠状动脉损害和血管内皮微粒、一氧化氮及炎症因子变化相关性研究[J].*中国现代医生*, 2018,56(28):8-11.
- Qiu HX, He YE, Rong X, et al. Correlation between coronary artery damage and changes of vascular endothelial microparticles, nitric oxide and inflammatory factors in Kawasaki disease [J]. *China Mod Dr*, 2018, 56(28): 8-11.
- [45] 刘晓华,刘霞,金路,等.川崎病患者血浆中可溶性内皮细胞蛋白C受体、一氧化氮的表达及与炎症反应和冠状动脉病变的关系[J].*现代生物医学进展*,2019,19(2):326-329.
- Liu XH, Liu X, Jin L, et al. Expression of plasma soluble endothelial protein C receptor and nitric oxide in children with Kawasaki disease and its relationship with inflammatory reaction and coronary artery disease[J]. *Prog Mod Biomed*, 2019, 19(2): 326-329.
- [46] Ge X, Li CR, Yang J, et al. Aberrantly decreased levels of NKG2D expression in children with Kawasaki disease[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 77(5): 389-397.
- [47] Huang FC, Kuo HC, Huang YH, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol in human coronary arterial endothelial cells via induction of autophagy: implication for the treatment of Kawasaki disease[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18(1): 3.
- [48] Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, et al. IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki disease vasculitis mouse model: role of both IL-1 α and IL-1 β [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2605-2616.
- [49] Lin IC, Kuo HC, Lin YJ, et al. Augmented TLR2 expression on monocytes in both human Kawasaki disease and a mouse model of coronary arteritis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38635.

收稿日期:2021-10-20 修回日期:2022-01-03 编辑:李方