

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1377

文章编号 1671-8852(2026)06-0739-07

川崎病标志物研究进展

鲁振鹏 杨书彤 李小鸥 何 兵
武汉大学人民医院儿科 湖北 武汉 430060

摘要 川崎病是一种以全身性中、小动脉炎性病变为主要病理改变的急性发热出疹性疾病,其最严重的危害是冠状动脉损伤,目前已成为儿童后天性心脏病最常见的病因之一。川崎病的病因尚未明确,近年来随着对川崎病的关注度不断提升,以及分子生物学技术的进展,越来越多的川崎病标志物被发现。该文从细胞因子、炎症指标、脑钠肽、脂肪因子、铁死亡相关蛋白、细胞焦亡相关蛋白以及其他蛋白等方面的川崎病标志物进行综述,重点关注近年发现的诊断指标。

关键词 川崎病;冠状动脉损伤;IVIG 耐药;标志物

中图分类号 R725.4

文献标志码 A

Research progress in biomarkers of Kawasaki disease

LU Zhenpeng, YANG Shutong, LI Xiaoou, HE Bing

Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Kawasaki disease is an acute febrile exanthematous illness characterized primarily by systemic inflammatory changes in small and medium-sized arteries. Its most severe complication is coronary artery injury, which has become one of the most common causes of acquired heart disease in children. The etiology of Kawasaki disease remains unclear. In recent years, with increasing attention to the disease and advances in molecular biology, a growing number of disease-associated biomarkers have been identified. This article reviews biomarkers from multiple perspectives, including cytokines, inflammatory markers, brain natriuretic peptide, adipokines, ferroptosis-related proteins, pyroptosis-related proteins, and other proteins, with a focus on recently identified diagnostic markers.

Key Words Kawasaki Disease; Coronary Artery Lesions; IVIG Resistance; Biomarkers

川崎病(Kawasaki disease, KD)^[1]是一种病因尚未明确的,以全身性中、小动脉炎性病变为主的自身免疫性疾病。其主要临床特征为发热伴有皮疹,指/趾端红肿脱屑,口腔黏膜改变和眼结膜充血及淋巴结肿大,故又称黏膜皮肤淋巴结综合征(mucocutaneous lymphnode syndrome, MCLS),最严重的并发症是冠状动脉(下称“冠脉”)损伤(coronary artery lesions, CAL),包括冠脉扩张、冠脉瘤(coro-

nary artery aneurism, CAA),甚至形成血栓造成冠脉狭窄,未经有效治疗的患儿CAL的发生率20%~25%,已成为儿童后天性心脏病的首要病因^[2]。口服阿司匹林和静脉输注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是KD的一线治疗,能显著降低CAL的发生,但有的患儿在接受IVIG治疗后仍会发展为CAA。还有部分患儿会产生对IVIG的耐药(IVIG resistance),导致冠脉损伤的风险增加。

作者简介:鲁振鹏,男,1997—,医学硕士,主要从事儿童心血管病研究,E-mail:1037399477@qq.com。

通信作者:何兵,E-mail:rm001144@whu.edu.cn。

但目前,KD的诊断主要依靠临床表现,缺乏特异性的诊断手段。因此,寻找灵敏、特异的生物标志物对KD的早期诊断及预防KD冠状动脉病变至关重要。随着临床研究的深入探索以及分子生物学等技术的快速进展,越来越多的生物标志物被发现。本文重点介绍近年来与KD的诊断和治疗相关的标志物。

1 细胞因子

细胞因子(Cytokines)是指多种细胞(包括免疫细胞)受到刺激后合成分泌的、介导细胞间相互作用的小分子蛋白质或多肽。细胞因子种类繁多,通过与靶细胞表面受体结合后在免疫应答、免疫调节、炎症反应等过程中发挥重要作用^[3]。根据其结构与功能,通常将细胞因子分为6个家族,即干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)、集落刺激因子(colony-stimulating factors, CSF)、趋化因子(Chemokine)以及生长因子(growth factors, GF)家族。

1.1 IFN IFN是一类具有抗病毒、抗肿瘤以及免疫调节作用的蛋白质,根据其结合的受体不同分为I型(包括IFN- α 、IFN- β 等)、II型(IFN- γ)和III型(IFN- λ)。本文主要介绍IFN- β 和IFN- γ 与KD的关系。

ROWLEY等人^[4]对KD患儿冠状动脉组织进行RNA测序发现I型IFN基因表达显著上调;IFN- β 主要由成纤维细胞产生,可诱导细胞合成多种酶,干扰病毒的复制。KAN等人^[5]发现KD患儿急性期和亚急性期血清IFN- β 水平明显高于发热对照组和健康儿童,这提示IFN- β 是KD潜在的诊断标志物。IFN- γ 主要由T细胞产生,其受体广泛分布于除成熟红细胞外的所有其他细胞表面。IFN- γ 除了抗病毒作用外,还具有广泛的免疫调节作用,如增强抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)的抗原提呈能力、促进静止的CD4⁺T细胞分化为辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)、抑制辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)的分化等。ZHANG等人^[6]发现KD患儿急性期血清IFN- γ 水平异常升高,其中CAL组IFN- γ 水平显著高于无冠脉损伤(non-coronary artery lesions, NCAL)组;IVIG耐药组IFN- γ 水平显著高于IVIG敏感组。这一结果提示KD患儿IFN- γ 水平的异常升高与CAL以及对IVIG耐药的发生密切相关。但目前IFN- γ

作为KD诊断标志物的研究结果并不一致,另有研究^[7]发现KD患儿IFN- γ 水平在IVIG敏感和耐药之间无明显差异。需要开展多中心、大样本量的研究以明确IFN- γ 与KD发生CAL和IVIG耐药的关系。

1.2 IL IL是一类由免疫细胞(如淋巴细胞、单核细胞等)分泌的细胞因子,主要通过自分泌或旁分泌方式与细胞表面的受体结合,介导细胞免疫、抗感染和抗肿瘤等多种生理过程^[8]。既往的研究已经发现KD的病程中有多种IL水平的变化^[9],但白细胞介素家族在KD中发挥的作用仍然没有得到充分的解释。

1.2.1 IL-6 IL-6是参与炎症反应的重要的细胞因子,体内多种细胞(如成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞、T细胞和内皮细胞等)受到炎症刺激时均可诱导合成^[10]。既往的研究^[11]发现,KD患儿急性期血清IL-6水平显著升高,且随着病情的缓解明显下降。WU等人^[12]在此基础上进一步探究了KD患儿血清IL-6水平与IVIG耐药以及并发CAA的关系。他们发现IVIG耐药组血清IL-6水平相较于IVIG敏感组显著升高,而CAA的发生与IL-6水平无明显关联。以上结果表明,IL-6水平的动态变化与KD急性炎症反应密切相关,同时,IL-6的异常升高与IVIG耐药的发生密切相关。后续仍需进一步验证IL-6在KD发病机制中的作用以及对KD的诊断价值。

1.2.2 IL-17 IL-17是辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)细胞亚群的标志性细胞因子,可分为IL-17A~IL-17F 6种亚型。目前研究最广泛是IL-17A,它既是重要的炎症因子,也是一种炎症信号传导的激活剂^[13]。YANG等人^[14]对KD患儿的DNA测序发现:IL-17A基因中的rs3819025位点与KD的发病密切相关。SI等人^[15]发现,在KD急性期,患儿血浆IL-17A水平显著升高,这提示IL-17A可能是KD诊断的标志物。LU和HU^[16]发现,对IVIG耐药的KD患儿在急性期,血浆IL-17A水平显著高于IVIG敏感的患儿;在IVIG治疗后,耐药组患儿的血浆IL-17A仍保持高水平;但IL-17A水平变化与CAL的发生无明显关联。而LIN等人^[17]发现,KD患儿最大冠状动脉Z评分与IVIG治疗前血浆IL-17A水平呈正相关;IVIG治疗后,IL-17A的水平显著降低。目前IL-17A与KD合并CAL的关系有待更大样本量、多中心的研究证实。

1.2.3 IL-27 IL-27是一种异二聚体细胞因子,主要由APC产生,可以抑制T细胞的活化,在多种自

身免疫性疾病中起到重要作用^[18]。例如,IL-27可以调节强直性脊柱炎患者血管的生成^[19]。SI等人^[15]发现KD患儿急性期血清IL-27的水平显著升高;合并CAL的KD患儿血清IL-27的水平较NCAL组显著升高。他们推测,IL-27可能通过增强免疫应答以及氧化应激损伤介导KD血管炎症,甚至造成CAL的发生。这一发现提示IL-27是KD诊断的潜在标志物,但仍需进一步的实验证实。

1.2.4 IL-35 IL-35是由EBI3和IL-12p35组成的异二聚体细胞因子,由活化的调节性T细胞(regulatory T cells, T-reg)产生,主要参与机体免疫抑制功能^[20]。早期的研究证实,KD急性期可检测到T-reg亚群CD4⁺Foxp3⁺ T细胞与CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻ T细胞的比例显著变化^[21]。SU等人^[22]发现KD患儿血清IL-35水平显著低于发热对照组;CAL组患儿血清IL-35水平显著低于NCAL组,且IL-35的水平与IL-6、IL-17A水平呈负相关。以上结果提示IL-35可能具有抑制KD炎症、抑制CAL进展的功能,有望成为早期诊断及治疗CAL的新靶点。

1.3 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白-1(C1q/tumor necrosis factor-related protein 1, CTRP-1) C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族是一组结构高度保守的蛋白,主要在免疫调节、糖脂代谢调节和内皮细胞功能调节三个环节参与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的病理过程。该家族包括15个成员(CTRP1~CTRP15)。其中CTRP1可通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B通路增加炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), IL-6和IL-1 β 等的产生,血清高水平的CTRP1与心血管不良事件显著相关^[23]。FENG等人^[24]发现,KD患儿急性期血清CTRP1水平显著升高;合并有CAL的KD患儿血清CTRP1水平显著高于NCAL组。目前需要更多的研究来明确CTRP1作为潜在生物标志物在诊断KD及预测CAL中的应用价值。

2 炎症指标

KD诊断中常用的外周血炎症指标包括中性粒细胞与淋巴细胞计数的比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞的比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和单核细胞与高密度脂蛋白的比值(monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)。

在心血管疾病中,NLR的升高与炎症和氧化应激导致内皮功能障碍有关^[25]。急性心肌梗死的病人PLR的升高会增加发生不良心血管事件的风险^[26]。与KD相关的研究^[27]指出,IVIG耐药的KD患儿外周血NLR与PLR显著高于IVIG敏感组;高水平的NLR(NLR $\geq$ 4.11)和PLR(PLR $\geq$ 119)是IVIG耐药的独立危险因素。CHIDAMBARAM等^[28]发现,NLR可作为KD患儿发生CAL的独立预测因子,且具有较高的敏感度与特异度。以上研究结果表明,高NLR和PLR与IVIG耐药密切相关,高NLR是预测KD患儿发生CAL的可靠标志物。这些研究没有排除偏倚和混杂因素,因此仍需优化数据分析的方法,以得出更可靠的结论。

MHR是一种新型的炎症和氧化应激相关指标,近年来在心血管疾病、代谢性疾病及部分炎症性疾病的研究中受到关注,与多种心血管疾病的不良预后有关^[29]。有研究^[30]发现,MHR在合并CAL和存在IVIG耐药的KD患儿中显著升高,是CAL的独立预测因子。这项研究为预测KD并发CAL找到了新的诊断标志物,但该研究没有设置健康对照组或发热对照组,无法明确MHR对KD的诊断价值。目前,探究MHR与KD相关性的研究数量有限,需要进一步设置完整的对照组,明确MHR对KD的诊断价值,并探索建立MHR联合CRP、ESR等指标的综合诊断模型。

3 脑钠肽

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种心脏利钠肽激素,主要来源于心室肌细胞。当发生心脏功能障碍时,BNP大量、快速分泌,外周血中可检测到BNP相关肽水平的急剧升高。早期的研究^[31]发现,KD患儿急性期可检测到BNP的升高,但并未发现显著的心功能损害,他们推测BNP的升高可能与炎症反应有关。BNP由其前体脑钠肽原(pro-B-type natriuretic peptide, proBNP)裂解产生,BNP释放的同时还会释放其无活性的N末端片段,即N末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)。BNP和NT-proBNP在血浆中的浓度均能反映心肌细胞的牵张程度,但NT-proBNP半衰期更长、体外更稳定,因此在临床上常作为评估心脏负荷和功能的常用生物标志物。YE等人^[32]发现急性期KD患儿外周血NT-proBNP水平显著高于发热对照组,经治疗后水

平明显下降,这提示 NT-proBNP 有助于早期诊断 KD。IVIG 耐药的 KD 患儿在急性期的 NT-proBNP 水平相较于 IVIG 敏感的 KD 患儿显著升高。因此,血清 NT-proBNP 水平有助于急性期 KD 的诊断,以及预测对 IVIG 治疗的敏感性。另有研究^[33]发现,合并 CAL 的 KD 患儿急性期外周血 NT-proBNP 水平显著高于 NCAL 组,且具有较高的敏感度与特异度。因此,NT-proBNP 对 KD 诊断、预测 IVIG 耐药以及并发 CAL 具有良好的应用前景,也是目前的研究热点。

4 脂肪因子

脂肪因子是由脂肪组织分泌的多肽,包括瘦素、脂联素、抵抗素、血清低密度脂蛋白受体 11(low density lipoprotein receptor 11, LR11)等。这些脂肪因子可与细胞因子相互影响,调节全身炎症反应^[34]。一项研究^[35]发现,KD 患儿脂联素和抵抗素水平显著升高;合并有 CAA 的 KD 患儿血清脂联素和抵抗素的水平相较于仅合并有冠脉扩张的 KD 患儿显著升高。另有研究^[36]检测出 KD 患儿血中抵抗素水平显著升高,但与 CAL 的发生并无明显关联。WATANABE 等人^[37]发现 KD 急性期患儿血清 LR11 的水平显著高于发热对照组;IVIG 耐药患儿的 LR11 的水平显著高于 IVIG 敏感患儿和发热对照组患儿。因此,该研究认为,LR11 显著升高可以反映 KD 急性炎症状态,并可作为预测 KD 患儿是否会发生 IVIG 耐药的生物标志物。但目前脂肪因子与 KD 的关系尚无定论,有待更多研究确认其诊断价值。

5 铁死亡相关蛋白

铁死亡是一种铁依赖性的细胞程序性死亡方式,特征为细胞死亡过程中伴随着大量的铁离子累积和脂质过氧化。近年来随着临床研究的深入以及生物信息学分析的兴起,铁死亡与 KD 这两个概念被联系起来。生物信息学分析^[38]发现,KD 病程中检测到铁死亡过程的激活,这可能是 KD 的发病机制之一。

5.1 促动力素-2(prokineticin-2, PK2) PK2 是前动力蛋白家族的成员,最近的研究还发现 PK2 是一种抗铁死亡蛋白,通过减轻铁和脂质过氧化从而减少神经元的损伤^[39]。ZENG 等人^[40]发现 KD 患儿血清 PK2 浓度相较于发热对照组和健康儿童显著降低;且 PK2 是 KD 发病的独立危险因素;相较于单

因素检验,PK2 与血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)联合检测大幅度提高了诊断 KD 的灵敏度。该研究推测 PK2 可能在 KD 中发挥抑制炎症的功能,且有潜力成为诊断 KD 的生物标志物。目前 PK2 与 KD 发生 IVIG 耐药与并发 CAL 的关系并不明确,仍需进一步的研究确定它们之间有无关联。

5.2 血清铁蛋白(serum ferritin, SF) SF 是体内贮存铁的蛋白,具有防止铁过载和降低氧化应激的功能。铁蛋白自噬降解可导致细胞不稳定铁含量增加,增加细胞对铁死亡信号的敏感度^[41]。KIM 等人^[42]发现,KD 患儿 SF 水平显著高于发热对照组,该研究认为 SF 是 KD 潜在的诊断生物标志物。IVIG 耐药的 KD 患儿 SF 水平显著高于 IVIG 敏感的 KD 患儿;SF 水平与 CAL 的发生无明显关联,但与冠脉内径的增加呈正相关^[43]。由此可见,SF 有助于 KD 的确诊,是预测 IVIG 耐药及有无 CAL 的潜在标志物。

6 焦亡相关蛋白

焦亡(Pyroptosis)是一种程序性细胞死亡。病原体或毒素等致病因素可刺激人体产生炎性小体,激活细胞焦亡过程^[44]。生物信息学分析指出,KD 与细胞焦亡有广泛关联^[45],KD 患儿的焦亡相关蛋白 caspase-1、-3、-4 和 -5 的 mRNA 表达显著升高;经过 IVIG 治疗后,这些蛋白的 mRNA 水平显著下降。核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors protein, NLRP)是最常见的炎性小体,主要包括 NLRP1、NLRP3 和 NLRC4 等。已在 KD 动物模型中发现由 NLRP3 介导的内皮细胞焦亡^[46],但还需要进一步的临床研究来验证这一结论。

7 其他蛋白

7.1 正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3) PTX3 是一种可溶性模式识别分子,主要由巨噬细胞和树突状细胞产生和分泌,是先天免疫系统的主要组成部分,有助于识别和清除病原体,并调节炎症反应。该蛋白已被发现参与多种血管炎相关的疾病的发生^[47]。有研究^[48]发现,与发热对照组对比,KD 患儿急性期 PTX3 水平显著升高;与 NCAL 组患儿相比,CAL 组患儿的 PTX3 水平显著升高;与 IVIG 耐药组相比,IVIG 反应组的急性 KD 期间 PTX-3 水平显著升高^[49];因此,PTX3 可能是诊断 KD 的潜在标

志物,且与IVIG耐药以及CAL的发生有关。目前,已经有体外细胞实验^[50]证实,在IVIG耐药的KD中,PTX3通过调节NF- κ B通路诱导内皮损伤。该研究进一步阐述了PTX3诱导内皮损伤的机制,但并未解释PTX3与CAL的关系的内在机制,有待进一步完善。

7.2 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein 9, MMP-9) MMP-9是基质金属蛋白酶家族的成员,可降解多种底物,包括明胶、IV型和V型胶原以及弹性蛋白。MMP-9主要由中性粒细胞和巨噬细胞分泌,与多种自身免疫性疾病相关^[51]。彭茜等人^[52]发现KD患儿急性期血清MMP-9含量较正常对照组显著增高,IVIG治疗后,MMP-9含量显著下降。这提示血清MMP-9可能是诊断KD的潜在标志物。一项单细胞RNA测序结果^[53]显示,合并CAL的KD患儿MMP-9的表达显著增高。另有研究^[54]发现,KD合并CAL患儿急性期血清MMP-9水平显著高于NCAL组,MMP-9与CRP、ESR等炎症指标联合检测可显著提高对CAL的预测效果。因此,MMP-9可能参与CAL的发生,并可作为预测CAL发生的潜在标志物。但目前研究的样本量较少,仍有待更大样本量的多中心研究进一步提供更多证据支持。

7.3 血小板衍生微粒(platelet-derived microparticle, PDMP) PDMP是活化的血小板释放的含蛋白质和RNA的囊泡。JIN等人^[55]发现KD患儿PDMP水平在急性期显著高于发热对照组,且与hs-CRP、IL-6等炎症指标的水平呈正相关;IVIG耐药患儿的PDMP水平与IVIG敏感患儿之间没有显著差异;这些结果证实PDMP可作为儿童KD急性期炎症监测指标,但无法预测患儿是否会出现IVIG耐药。另有研究^[56]指出,在使用IVIG治疗后2~5 d内,KD患儿血清PDMP水平显著升高,而9~15 d后逐渐下降;但PDMP水平与CAL没有明显关联;以上两项研究均发现部分患儿在停用阿司匹林后,PDMP水平有一过性反弹,对这一现象目前尚无合理的解释。这两项研究纳入的患者数量较少,仍需更大样本量的研究和长期随访,以阐明PDMP在KD诊疗中的作用。

8 总结

KD目前主要依靠临床症状进行诊断,缺乏实验室金标准,导致误诊和漏诊风险始终存在。对

KD生物标志物的研究,有助于KD的早期诊断、预测IVIG耐药及CAL的发生,从而改善患儿的预后。分子生物学技术的快速发展使得研究者能更系统、更深入地探索KD潜在的生物标志物,但仍需多中心、大样本的前瞻性队列研究对已发现的候选标志物进行验证,以明确其在KD中的预测和诊断效能。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] DAY-LEWIS M, SON M B F, LO M S. Kawasaki disease: Contemporary perspectives[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024, 8(10): 781-792.
- [2] 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.
- [3] LIN J X, LEONARD W J. Fine-tuning cytokine signals [J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 295-324.
- [4] ROWLEY A H, WYLIE K M, KIM K Y, et al. The transcriptional profile of coronary arteritis in Kawasaki disease[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 1076.
- [5] KAN H J, DONG Y P, WANG B, et al. Combined IFN- β and PLT detection can identify Kawasaki disease efficiently[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:624818.
- [6] ZHANG H, SONG H B, WANG D X, et al. Correlation between the level of inflammatory cytokines and prognosis in children with IVIG-sensitive Kawasaki disease and IVIG-resistant Kawasaki disease[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(5):1165-1169.
- [7] WANG Y J, WANG W, GONG F Q, 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.
- [8] XU J C, GAO H Y, AZHAR M S, et al. Interleukin signaling in the regulation of natural killer cells biology in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 144941.
- [9] CANG L, YANG H W, LIN T Y, et al. Perspective of immunopathogenesis and immunotherapies for Kawasaki disease[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 697632.
- [10] SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1403-1415.
- [11] GANGULY M, NANDI A, BANERJEE P, et al. A comparative study of IL-6, CRP and NT-proBNP

- levels in post-COVID multisystem inflammatory syndrome in children (MISC) and Kawasaki disease patients [J]. *Int J Rheum Dis*, 2022, 25(1): 27-31.
- [12] WU Y, LIU F F, XU Y, et al. Interleukin-6 is prone to be a candidate biomarker for predicting incomplete and IVIG nonresponsive Kawasaki disease rather than coronary artery aneurysm[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(2): 173-181.
- [13] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: The Yin and the Yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5):310-322.
- [14] YANG Y Y, LU X, LIU R, et al. Relationship between IL-17A gene polymorphism and susceptibility to Kawasaki disease[J]. *J Cent South Univ(Med Sci)*, 2023, 48(7): 986-994.
- [15] SI F F, WU Y, GAO F, et al. Relationship between IL-27 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(4): 451-457.
- [16] LU Y, HU F Q. Elevated serum IL-17A in Kawasaki disease patients predicts responsiveness to intravenous immunoglobulin therapy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2025, 186(2):159-165.
- [17] LIN I C, SUEN L J, HUANG S K, et al. Involvement of IL-17 A/IL-17 receptor A with neutrophil recruitment and the severity of coronary arteritis in Kawasaki disease[J]. *J Clin Immunol*, 2024, 44(3): 77.
- [18] SHAHI A, AFZALI S, SALEHI S, et al. IL-27 and autoimmune rheumatologic diseases: The good, the bad, and the ugly[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106538.
- [19] LIN T T, LU J, QI C Y, et al. Elevated serum level of IL-27 and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and associate with disease activity[J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15(2): 227-231.
- [20] YE C, YANO H, WORKMAN C J, et al. Interleukin-35: Structure, function and its impact on immune-related diseases[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(11): 391-406.
- [21] SOHN S Y, SONG Y W, YEO Y K, et al. Alteration of CD4CD25Foxp3 T cell level in Kawasaki disease[J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54(4): 157-162.
- [22] SU Y, FENG S Q, LUO L, et al. Association between IL-35 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(1): 87-92.
- [23] ZHANG Y W, LIU C H, LIU J, et al. Implications of C1q/TNF-related protein superfamily in patients with coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 878.
- [24] FENG S Q, SU Y, LUO L, et al. Serum levels of C1q/tumor necrosis factor-related protein-1 in children with Kawasaki disease[J]. *Pediatric Research*, 2018, 83(5): 999-1003.
- [25] GOLIA E, LIMONGELLI G, NATALE F, et al. Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(9): 435.
- [26] DONG G X, HUANG A Q, LIU L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(3): e13386.
- [27] KANAI T, TAKESHITA S, KAWAMURA Y, et al. The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease: A multicenter study[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(10): 1463-1472.
- [28] CHIDAMBARAM A C, RAMAMOORTHY J G, ANANTHARAJ A. Neutrophil-lymphocyte ratio for predicting coronary artery lesions in children with Kawasaki disease[J]. *Indian Pediatr*, 2023, 60(3): 207-211.
- [29] GANJALI S, GOTTO A M J R, RUSCICA M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9237-9246.
- [30] WANG J R, ZHAO H Z, CHANG L J, et al. Predictive value of monocyte to HDL-C ratio for coronary artery lesions and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(10): 4399-4406.
- [31] KISHIMOTO S, SUDA K, TERAMACHI Y, et al. Increased plasma type B natriuretic peptide in the acute phase of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(5): 736-741.
- [32] YE Q, SHAO W X, SHANG S Q, et al. A comprehensive assessment of the value of laboratory indices in diagnosing Kawasaki disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1943-1950.
- [33] YOSHIMURA K, KIMATA T, MINE K, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of coronary artery lesions and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6): 1205-1209.
- [34] LAGO F, DIEGUEZ C, GOMEZ-REINO J, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18(3/4): 313-325.
- [35] LIU R X, HE B, GAO F, et al. Relationship between adipokines and coronary artery aneurysm in children with Kawasaki disease[J]. *Transl Res*, 2012, 160(2): 131-136.
- [36] KIM H J, CHOI E H, KIL H R. Association between adipokines and coronary artery lesions in children with Kawasaki disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(10): 1943-1950.

- 1385-1390.
- [37] WATANABE K, SUZUKI H, JIANG M, et al. Soluble LR11 as a novel biomarker in acute Kawasaki disease[J]. *Circ J*, 2022, 86(6): 977-983.
- [38] CAO M, ZHANG Z H, LIU Q, et al. Identification of hub genes and pathogenesis in Kawasaki disease based on bioinformatics analysis[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2024, 67(2): 297-305.
- [39] BAO Z Y, LIU Y L, CHEN B L, et al. Prokineticin-2 prevents neuronal cell deaths in a model of traumatic brain injury[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4220.
- [40] ZENG L, WANG C, SONG Z X, et al. Prokineticin 2 as a potential biomarker for the diagnosis of Kawasaki disease[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7): 3443-3451.
- [41] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [42] KIM S H, SONG E S, YOON S, et al. Serum ferritin as a diagnostic biomarker for Kawasaki disease[J]. *Ann Lab Med*, 2021, 41(3): 318-322.
- [43] QIU Z, LIU H H, FAN G Z, 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.
- [44] RAO Z P, ZHU Y T, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [45] XIE Y, HAN B. Exploring the relationship between pyroptosis, infiltrating immune cells and Kawasaki disease with resistance to intravenous immunoglobulin (IVIG) via bioinformatic analysis[J]. *Immunobiology*, 2022, 227(5): 152261.
- [46] JIA C, ZHANG J, CHEN H W, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 778.
- [47] RAMIREZ G A, ROVERE-QUERINI P, BLASI M, et al. PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1135.
- [48] CHING L L, NERURKAR V R, LIM E, et al. Elevated levels of pentraxin 3 correlate with neutrophilia and coronary artery dilation during acute Kawasaki disease[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 295.
- [49] KITOH T, OHARA T, MUTO T, et al. Increased pentraxin 3 levels correlate with IVIG responsiveness and coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 624802.
- [50] SUN Y, LIU L H, YANG R H. PTX3 promotes IVIG resistance-induced endothelial injury in Kawasaki disease by regulating the NF- κ B pathway[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220735.
- [51] RAM M, SHERER Y, SHOENFELD Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases[J]. *J Clin Immunol*, 2006, 26(4): 299-307.
- [52] 彭茜, 周同甫, 陈昌辉, 等. 基质金属蛋白酶9及组织抑制物1对预测和早期诊断川崎病冠状动脉病变的意义[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(9): 676-680.
- PENG Q, ZHOU T P, CHEN C H, et al. Clinical value of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for the prediction and early diagnosis of coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease[J]. *Chin J Pediatr*, 2005, 43(9): 676-680.
- [53] CHEN Y S, YANG M N, ZHANG M M, et al. Single-cell transcriptome reveals potential mechanisms for coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(4): 866-882.
- [54] WANG L X, YANG Y A, CUI Q M, et al. Evaluating the added predictive ability of MMP-9 in serum for Kawasaki disease with coronary artery lesions[J]. *J Investig Med*, 2021, 69(1): 13-19.
- [55] JIN J, WANG J, LU Y D, et al. Platelet-derived microparticles: A new index of monitoring platelet activation and inflammation in Kawasaki disease[J]. *Indian J Pediatr*, 2018, 86(3): 250-255.
- [56] KIM H J, CHOI E H, LIM Y J, et al. The usefulness of platelet-derived microparticle as biomarker of anti-platelet therapy in Kawasaki disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(7): 1147-1153.

(2025-11-17 收稿)

编辑 孙孝云