

川崎病基因易感性及临床诊断中的生物标志物

陈春余, 蒋颖, 刘丰贤, 张维涛, 何健峰*

重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

川崎病是一种急性、自限性的全身血管炎症综合征, 主要影响5岁以下婴幼儿, 现已成为儿童后天获得性心脏病的最主要原因, 其中最严重的并发症是冠状动脉病变, 可导致冠状动脉扩张、心肌梗死及猝死。因此早期诊断尤其重要, 可以有效降低患儿冠状动脉病变发生率。近年来对川崎病早期诊断的生物标志物开展了许多研究, 现就相关研究的进展综述如下。

关键词

川崎病, 生物标志物, 基因

Genetic Susceptibility to Kasasaki Disease and Biomarkers for the Clinic Diagnosis

Chunyu Chen, Ying Jiang, Fengxian Liu, Weitao Zhang, Jianfeng He*

Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, National International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Kasasaki disease (KD) is an acute, self-limiting systemic vascular syndrome that mainly occurs in infants and children under the age of five years, and has become the leading cause of the acquired heart disease in children, which the most serious complication is coronary artery disease, that can

*通讯作者。

lead to coronary dilaton, myocardial infarction and death. So early diagnosis is critically important, which can effectively reducing the incidence of coronary artery disease. In recent years, many studies have been conducted on biomakers for the early diagnosis of KD. The article reviews the progress of the related studies.

Keywords

Kasasaki Disease, Biomarkers, Gene

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景简介

川崎病(Kasasaki disease, KD)是一种原因不明、临床上以全身血管炎为主要表现的急性发热出疹性疾病,又称为皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymph node syndrome, MLNS),如若未能得到及时、有效的治疗,可能会引起动脉血管,尤其是冠状动脉病变的发生发展,包括动脉瘤、动脉狭窄、血栓形成,甚至是心肌梗死,进而影响成年后的生活质量[1] [2]。自从日本川崎富作医生于 1967 年首次提出该疾病后,川崎病在世界各国的发病率呈逐年上升趋势。我国作为川崎病的高发地区,其发病率同样显著增加,现已成为我国后天获得性儿童心脏病的最主要病因[3] [4]。目前的研究尚未能够全面阐明川崎病的病因及冠状动脉病变的致病机理,且缺乏有效的早期诊断指标以供临床使用,现多依赖于典型的临床表现,并同时排除其他部分类似表现的疾病,而对于不完全性川崎病则可能因为漏诊或误诊而延误诊治,导致冠状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL)风险增加。目前,川崎病的早期诊断仍是一个挑战,在此背景下,越来越多的研究致力于寻找特异性高、敏感度高的生物标志物来解决这一问题。

2. 炎症性标志物

既往大量的研究发现, KD 患者的血清中存在中多种炎症因子,包括红细胞沉降率(erythrocyte sedimentatio, ESR)、白细胞计数、降钙素原(procalcitonin, PCT)以及 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等在 KD 急性期均可持续升高,它们在 KD 发生发展中发挥着重要作用[5]。其中 PCT 及 ESR 水平与 IVIG 无反应型川崎病具有明显相关性[6] [7],白细胞计数的升高程度则与心肌功能障碍密切相关[8],而 CRP 水平则与疾病严重程度和冠状动脉瘤的发生、发展显著关联[9] [10]。但值得注意的是,它们仅仅是作为反应炎症活性的常见生物标志物,对 KD 并无特异性,在涉及其他感染、炎症或自身免疫反应等情况下同样可以升高,因此在疾病的最终诊断过程中应用价值十分有限,必须紧密结合临床实际加以运用。此外,继发血小板增多症通常发生在发病第一周之后,是炎症反应持续存在的表现,持续性的血小板增多亦与冠状动脉瘤的发生有关,但其相关性尚不明确[7] [11]。

目前主流学术认为, KD 是由于环境或是感染因素在遗传易感儿童中触发了免疫介导的炎症级联反应,激发了患儿的过度免疫反应,但其感染诱因尚未明确,但当下有不同研究考虑到了生态失衡与机体免疫之间的潜在关系[12]。有研究提出梭杆菌、志贺菌及链球菌可能有助于 KD 的发生发展[13],而 KD 患儿的粪便样本中,产生热休克蛋白的革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌数量均有所增加,并诱导外周血单核细胞产生促炎细胞因子[14]。Zeng [15]等人的研究也证实了肠道微生态与 KD 的发生发展密切相关,并提出口腔微生态失衡可能是川崎病新的致病因素,这些发现表明在未来也应该考虑将炎症指标和微生物

群之间的关系纳入研究。

3. 蛋白质标志物

3.1. 氨基末端脑钠肽前体(N-Terminal Moiety of B-Type Natriuretic Peptide, NT-proBNP)

NT-proBNP 是目前公认的充血性心力衰竭和冠状动脉疾病诊断的重要生物标志物,其主要成分是由心室肌细胞分泌的脑钠肽前体经刺激后降解产生的一种肽段[16],主要成分是由心室肌细胞分泌的脑钠肽前体经刺激后降解而产生的一种肽段。研究表明[17],急性 KD 患者普遍累及心肌细胞,因此 NT-proBNP 作为一种潜在生物标志物应用被广泛研究,并应用于冠状动脉损害的早期诊断。一项涵括 6 项研究,共涉及 279 名 KD 患儿的荟萃分析评估了 NT-proBNP 作为生物标志物,用以区分 KD 与其他发热性疾病的准确性,结果显示其综合灵敏度为 89%,特异性为 72% [16]。但患儿血清 NT-proBNP 水平呈年龄相关性,其峰值出现在生后最初数日,在数周内迅速下降,并随着年龄的增长而逐渐消减,因此目前尚无明确的用以诊断 KD 的确切点值[18]。此外,值得注意的是,NT-proBN 水平的变化并非特异,在其他心脏疾病中也有升高的趋势,因此使用该指标对 KD 进行辅助诊断时,需警惕其它心脏疾病可能。

3.2. 凝血栓蛋白(Thrombospondin, TSP-1 和 TSP-2)

凝血栓蛋白是一个由五种相关基质细胞糖蛋白组成的家族,据其结构及大小分为两组,其中 TSP-1 和 TSP-2 共属一组,参与心血管炎症反应并在血管内皮细胞中维持其结构完整性和功能性,又称为血小板反应蛋白[19]。Yang [20]等人研究了 71 名 KD 患儿及 57 名正常患儿的血清,发现 KD 患儿血清中 TSP-2 水平增高,而在 IVIG 无反应型患者中则更为明显。当 TSP-2 的阈值为 31.50 ng/mL 时,对急性 KD 患者 IVIG 耐药性方面的预测敏感度和特异度分别为 82.35%和 64.81%。

3.3. 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)

诱导型一氧化氮合酶(iNOS)由中性粒细胞及单核细胞分泌,在血管损伤过程中起到促进作用[21]。既往研究发现[22] KD 急性期患儿的血浆 iNOS 水平较对照组显著增高,同时伴有冠状动脉损伤的儿童,其 iNOS 水平亦是明显高于无冠脉损伤组,提示了 iNOS 的表达水平与 KD 的发生发展、冠状动脉损伤程度及进展相关,对 KD 的诊断及预后有潜在价值。

4. 表观遗传标志物

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类广泛分布于真核细胞中的内源性、小型非编码 RNA,可通过诱导转录物降解或是阻断翻译来控制基因的表达,以一种高度稳定的状态存在于人类血液中,在基因表达、细胞周期调控以及生物体和疾病的发生发展等方面发挥着重要的生物学作用[23]。这为包括 KD 在内的多种疾病提供了一种新的、极具应用前景的生物标志物。

现研究已证实了异常表达的 miRNA 与川崎病之间的相关性,但对于 miRNA 调节 KD 发病的详细机制仍知之甚少。既往研究通过蛋白质组学和 miRNA 分析报告了健康儿童和 KD 患者血清中 miRNA 水平确实存在明显差异[1]。据报道,大量的 miRNA,如 miR155、miR-21、miR-31、hsa-miR-145-5p、hsa-iR-320a 和 miR-223 等参与了 KD 的病理过程。它们存在于 KD 患者的血清、血小板或免疫细胞中,间接或直接的调控关系形成复杂的网络,在 KD 进展过程中发挥作用[2]。其中 Liu [24]等人确定了 miRNA-197-3p 在 KD 患者心血管内皮细胞损伤机制中的调节作用,并发现金属蛋白酶组织抑制剂-3 (tissue inhibitor of metalloproteinase-3, TIMP3)是 miRNA-197-3p 的作用靶点,其赋予了 KD 的致病性。他们经细胞增殖测定发现, KD 患者血清可以抑制人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAECs)的增

殖,而KD患者血清中miR-197-3p的高表达,证明了KD对于心血管系统的损伤以及miR-197-3p与KD发病机制之间的相关性,这在表达miR-197-3p模拟物的细胞显示出的低生存力和表达miR-197-3p抑制剂的细胞显示出的高生存力这一点上也得到证实。TIMP3是TIMP家族的四个成员之一,它抑制细胞外基质(ECM)的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的依赖性降解[25]。ECM对正常的生理活动至关重要,如血管生成、伤口愈合、组织重塑和形态发生,然而与TIMPs相关的ECM异常调节会导致各种组织损伤,包括血管疾病,尤其是心血管疾病。Liu等人[24]通过使用IPA软件和双荧光素酶报告基因,将TIMP3鉴定为miR-197-3p的预测靶标,这在发现miR-197-3p在转录和蛋白质水平上都诱导TIMP3的下调后得到验证,同时发现了HCAECs中与TIMP3密切相关的损伤性生物标记物水平显著增加,这表明了HCAECs中miR-197-3p/TIMP3信号通路的异常表达可能是导致KD患者心血管内皮损伤的关键因素,为KD治疗提供了一个可行的治疗机制和靶点。

目前所发现的其他几种miRNA也已被证实可以触发细胞凋亡,亦或是阻碍血管内皮细胞增殖,例如miR-186作为启动子参与SMAD6和MAPK途径,从而触发内皮细胞凋亡[26],类似的,miR-125-5p通过MKK7和Caspase-3途径启动内皮细胞凋亡[27],而miR-27b在SAMD7的促进作用下水平升高,从而导致TGF- β 通路及相应的内皮细胞增殖及迁移受到抑制[28]。Chu[29]等人通过研究揭示了在KD病理状态下,骨髓来源的血细胞被激活,向血清中释放更多的miR-223,并导致血管内皮细胞和平滑肌细胞中miR-223水平增加,这可能作为一种新的内分泌遗传信号,调控下游基因表达,促进血管细胞凋亡亦或是增殖受损,最终导致血栓形成和动脉瘤。He等人[30]则发现miR-483在KD患者的血清中水平降低,而这种miRNA靶向结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的非翻译区。CTGF是一种与冠状动脉的重塑和纤维化有关的因子,KD患者血清可下调KLF4-miR-483通路,引起CTGF的表达上调,促进内皮间充质转化(Endothelial-mesenchymal transition, EndoMT),可能导致KD患者的冠状动脉异常,而他汀类药物则可以通过恢复KLF4-miR-483的表达使处于急性期的KD患者受益[31]。

此外,miRNA也与KD的预后结果及严重程度有关。在一项涉及102名KD患者和80名健康对照者的研究中发现,与普通KD患者相比,在IVIG无反应型KD患者中miR-200c和miR-371-5p水平显著更高。这不仅反映了这两个miRNA对KD的诊断能力,可以作为KD的生物标志物和治疗靶点,同时也反映了在不同严重程度KD患者间的分离现象,可以用其进行病情预测[32]。

5. 基因标志物

鉴于在不同种族和家庭间KD发病率的差异,遗传易感性现已经成为了KD一大研究热点。经流行病学调查显示,世界各地人群中以日本、韩国、台湾和美国的亚洲种族的发病率占据最高位[4]。既往报道指出,日本川崎病患儿其手足患病几率是普通人群的10倍,而双亲有川崎病史的儿童患病几率是普通人群2倍[33]。这种在不同人种、不同家系之间的显著差异表明,基因可能在KD的发生发展过程中发挥了重要作用。

随着全基因组关联研究(GWAS)的开始,对KD进行了大量的相关基因研究,这些研究不仅对川崎病的遗传关系进行了探讨,也对其致病机理有了新的认识,为个性化用药铺平道路。Onouchi等人[34]对79个KD患儿家庭进行了研究,并分析了75对兄弟姐妹,鉴定了10个具有正连锁的染色体位点,其中12q24区域显示了最显著的连锁证据。

ITPKC作为肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶(ITPK)的三种同工酶之一,可以磷酸化第二信使IP3而发挥重要作用。ITPKC通过活化T细胞的Ca²⁺/核因子(NFAT)通路对T细胞的激活具有负性调节功能[35]。Onouchi[36]等人在2008年首次发现并报道了在日本和美国儿童中,染色体19q13.2上的ITPKC单核苷酸多态性(SNPs)与KD易感性和冠状动脉损伤风险相关(rs28493229),此后接连被发现的其它相关变体还有SNP

rs2720378 和 rs2290692。ITPKC 的多态性可能引起 T 细胞活化增加,进而促进白细胞介素 2 (IL-2)分泌。这种多态性可能会引起 T 细胞表达延长,增加血管内皮细胞损伤风险,进而影响病情及冠脉损伤风险[37]。

CASP3 是活化诱导细胞凋亡途径中的一部分,对未成熟细胞进行凋亡。它通过切割凋亡 T 细胞中的 1 型肌醇 1,4,5-三磷酸受体,从而作为 Ca^{2+} /NFAT 途径的正调节因子[36]。Onouchi 等人[38]于 2010 年对 4q35 区间内可能存在的候选基因进行了研究,以期发现一种新的易感基因,成功发现并报道了 caspase-3 (CASP3)基因中的多个变体在日本及欧美受试者中均与 KD 显著关联。他们发现,位于 CASP3 的 5'非翻译区的一个常见相关 SNP (rs113420705)的 G-A 替代,使得 NFAT 与 SNP 附近 DNA 序列结合下降,导致 CASP3 基因的转录下调。这抑制了 T 细胞凋亡使得其持续活化,从而使川崎病易感性上调。但是,在日本及美国人群中,并没有发现 CASP3 多态性与冠脉损伤风险或是 IVIG 治疗反应之间的显著关联[39] [40]。这表明 CASP3 的多态性影响 KD 易感性,可能并不影响其进展与结果。

但随后在 Onouchi 的另一项研究中[41],发现 ITPKC (rs28493229)和 CASP3 (rs113420705)中的这两个功能性 SNPs 的易感等位基因在 IVIG 无反应型患者中显示出过度表达的趋势。通过联合分析验证了 ITPKC 和 CASP3 的等位基因或基因型增加了 IVIG 无反应和 CAL 形成的风险,这可能是两种基因间的协同作用。随后对于台湾人群的研究[42]也证实了 ITPKC (rs28493229)和 CASP3 (rs113420705)与 KD 及 CAL 形成的相关性。

通过对日本、台湾、韩国和亚洲人群的全基因关联研究发现,B 淋巴细胞酪氨酸激酶(B lymphoid tyrosine kinase, BLK) SNPs 也与川崎病具有密切联系[23]。BLK 是一种 SRC 激酶家族成员之一,具有酪氨酸蛋白激酶活性,主要在 B 淋巴细胞系中表达,参与免疫细胞发育、迁移、增殖等生理过程中的信号转导。通过对日本[43]及台湾[44]两个独立开展全基因组关联研究发现 KD 与染色体 8p23-p22 位点的 FAM167A-BLK 存在明显相关性,表明 B 细胞可能是川崎病发生发展过程中的一环。通过进一步的研究发现,BLK 对于小鼠而言,是促进生成白细胞介素 17 (IL-17)的 $\gamma\delta$ T 细胞成熟必不可少的,而在随后的研究中也证实了,KD 患者急性期高表达 IL-17,且 BLK 多态性与其表达水平可能具有相关性[45]。

此外,另一被发现与 KD 紧密联系的基因是 IgG 的 Fc 片段,是低亲和力 IIa 受体(FCGR2A)基因,可在多种免疫细胞表面表达,并向胞内传递激活信号,对细胞的识别、吞噬及毒性功能产生调控作用。FCGR2A 基因座的参与有助于理解 KD 的免疫激活机制以及对 IVIG 的反应机制[46]。以上这些结果表明遗传因素确实同 KD 的发生、发展有着密切关联,同时可能导致 KD 患者的治疗及发生心脏并发症的风险受到影响,引起不同种族人群对于 KD 易感性及发生 CAL 的风险不同。

除上述基因外,现已有许多源于 GWAS 和候选基因研究的 KD 相关基因报道。目前已鉴定的重要易感基因及候选基因还包括钙释放激活的钙调节剂 1 (ORAI1) [47]、ATP 结合盒亚家族 C 成员 4 基因 (ABCC4) [48]、转化生长因子 β 途径(TGFB2、TGFB2 和 SMAD3) [49]、基质金属蛋白酶 11 (MMP-11) [50]、CD40 [51]及 HLAQB2、HLA-DOB、NFKBIL1、LTA、NAALADL2、ZFHX3、DAB1、PELI1、COPB2、ERAP1、IGHV 等[39]。

6. 展望

目前一套可靠的生化生物标志物来验证临床环境中 KD 的诊断,已成为当务之急。但生物标志物的临床应用受到限制,而炎性参数充其量可以协助 KD 临床诊断的确认,并不是 KD 诊断的“金标准”,且这些标记物对 KD 诊断的特异性均不高,故在临床使用中作用较为局限。蛋白质组学研究已经发现多个与川崎病相关的生物标志物,但在用于确认 KD 诊断之前,还需进行多人群验证。尽管 GWAS 及 miRNA 已成为当前研究的新趋势,但还处于萌芽的早期阶段,不能作为疾病的诊断测试,即使这些遗传标记物是可能成为 KD 诊断的指针,但显然,在建立可靠的实验室诊断测试之前,仍需要做更多的工作。

基金项目

国家临床重点专科能力建设补助资金。

参考文献

- [1] Agarwal, S. and Agrawal, D.K. (2016) Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 247-258. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165>
- [2] Yang, F., Ao, X., Ding, L., et al. (2022) Non-Coding RNAs in Kawasaki Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *BioEssays*, **44**, Article 2100256. <https://doi.org/10.1002/bies.202100256>
- [3] 张新艳, 杨婷婷, 何婷, 等. 2012 至 2016 年单中心川崎病流行病学及临床特征研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(6): 427-433.
- [4] 杜忠东, 陈笑征. 川崎病流行病学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 565-569.
- [5] Kuo, H.-C. (2023) Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13948. <https://doi.org/10.20944/preprints202308.0766.v1>
- [6] Dominguez, S.R., Martin, B., Heizer, H., et al. (2016) Procalcitonin (PCT) and Kawasaki Disease: Does PCT Correlate with IVIG-Resistant Disease, Admission to the Intensive Care Unit, Or Development of Coronary Artery Lesions? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **5**, 297-302. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv019>
- [7] Li, X., Chen, Y., Tang, Y., et al. (2018) Predictors of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease in Children: A Meta-Analysis of 4442 Cases. *European Journal of Pediatrics*, **177**, 1279-1292. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3182-2>
- [8] Chaudhary, H., Nameirakpam, J., Kumrah, R., et al. (2019) Biomarkers for Kawasaki Disease: Clinical Utility and the Challenges Ahead. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 242. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00242>
- [9] Zhou, Y., Wu, Y., Yuan, C., et al. (2023) The Expression of Autophagy Markers in IVIG-Resistant Kawasaki Disease and the Establishment of Prediction Model. *BMC Pediatrics*, **23**, Article No. 642. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04386-3>
- [10] Yang, Y., Hu, X. and Wu, X. (2022) The Predictive Values of MMP-9, PLTs, ESR, and CRP Levels in Kawasaki Disease with Cardiovascular Injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 6913315. <https://doi.org/10.1155/2022/6913315>
- [11] Kim, S.H., Hwang, I.J. and Cho, Y.K. (2022) Platelet Indices as Diagnostic Marker for Kawasaki Disease. *Chonnam Medical Journal*, **58**, 110-118. <https://doi.org/10.4068/cmj.2022.58.3.110>
- [12] Esposito, S., Polinori, I. and Rigante, D. (2019) The Gut Microbiota-Host Partnership as a Potential Driver of Kawasaki Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 124. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00124>
- [13] Hu, X., Fan, R., Song, W., et al. (2022) Landscape of Intestinal Microbiota in Patients with IgA Nephropathy, IgA Vasculitis and Kawasaki Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 1061629. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1061629>
- [14] Nagata, S., Yamashiro, Y., Ohtsuka, Y., et al. (2009) Heat Shock Proteins and Superantigenic Properties of Bacteria from the Gastrointestinal Tract of Patients with Kawasaki Disease. *Immunology*, **128**, 511-520. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03135.x>
- [15] Zeng, Q., Zeng, R. and Ye, J. (2023) Alteration of the Oral and Gut Microbiota in Patients with Kawasaki Disease. *PeerJ*, **11**, e15662. <https://doi.org/10.7717/peerj.15662>
- [16] Lin, K.H., Chang, S.S., Yu, C., et al. (2015) Usefulness of Natriuretic Peptide for the Diagnosis of Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **5**, e006703. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006703>
- [17] Dionne, A. and Dahdah, N. (2018) A Decade of NT-proBNP in Acute Kawasaki Disease, from Physiological Response to Clinical Relevance. *Children*, **5**, Article 141. <https://doi.org/10.3390/children5100141>
- [18] Nir, A., Lindinger, A., Rauh, M., et al. (2008) NT-Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies. *Pediatric Cardiology*, **30**, 3-8. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9258-4>
- [19] Rusnati, M., Borsotti, P., Moroni, E., et al. (2019) The Calcium-Binding Type III Repeats Domain of Thrombospondin-2 Binds to Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2). *Angiogenesis*, **22**, 133-144. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9644-3>
- [20] Yang, S., Song, R., Li, X., et al. (2018) Thrombospondin-2 Predicts Response to Treatment with Intravenous Immunoglobulin in Children with Kawasaki Disease. *BMJ Paediatrics Open*, **2**, e000190. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000190>

- [21] Seki, M. and Minami, T. (2022) Kawasaki Disease: Pathology, Risks, and Management. *Vascular Health and Risk Management*, **18**, 407-416. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S291762>
- [22] Yu, X., Hirono, K.-I., Ichida, F., *et al.* (2004) Enhanced INOS Expression in Leukocytes and Circulating Endothelial Cells Is Associated with the Progression of Coronary Artery Lesions in Acute Kawasaki Disease. *Pediatric Research*, **55**, 688-694. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000113464.93042.A4>
- [23] Xiong, Y., Xu, J., Zhang, D., *et al.* (2022) MicroRNAs in Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis, Therapy and Monitoring. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1016575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016575>
- [24] Liu, C., Yang, D., Wang, H., *et al.* (2021) MicroRNA-197-3p Mediates Damage to Human Coronary Artery Endothelial Cells via Targeting TIMP3 in Kawasaki Disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 4245-4263. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04238-7>
- [25] Son, D.J., Jung, Y.Y., Seo, Y.S., *et al.* (2017) Interleukin-32 α Inhibits Endothelial Inflammation, Vascular Smooth Muscle Cell Activation, and Atherosclerosis by Upregulating Timp3 and Reck through Suppressing MicroRNA-205 Biogenesis. *Theranostics*, **7**, 2186-2203. <https://doi.org/10.7150/thno.18407>
- [26] Wu, R., Shen, D., Sohun, H., *et al.* (2018) MiR-186, a Serum MicroRNA, Induces Endothelial Cell Apoptosis by Targeting SMAD6 in Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 1899-1908. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3397>
- [27] Wu, M.-H., Lin, M.-T., Chen, H.-C., *et al.* (2017) Postnatal Risk of Acquiring Kawasaki Disease: A Nationwide Birth Cohort Database Study. *The Journal of Pediatrics*, **180**, 80-86.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.052>
- [28] Rong, X., Ge, D., Shen, D., *et al.* (2018) miR-27b Suppresses Endothelial Cell Proliferation and Migration by Targeting Smad7 in Kawasaki Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 1804-1814. <https://doi.org/10.1159/000492354>
- [29] Chu, M., Wu, R., Qin, S., *et al.* (2017) Bone Marrow-Derived MicroRNA-223 Works as an Endocrine Genetic Signal in Vascular Endothelial Cells and Participates in Vascular Injury from Kawasaki Disease. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004878. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004878>
- [30] He, M., Chen, Z., Martin, M., *et al.* (2017) miR-483 Targeting of CTGF Suppresses Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Circulation Research*, **120**, 354-365. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310233>
- [31] Qiu, Y., Zhang, Y., Li, Y., *et al.* (2022) Molecular Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Kawasaki-Disease-Associated Vasculitis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 981010. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.981010>
- [32] Zhang, W., Wang, Y., Zeng, Y., *et al.* (2017) Serum miR-200c and miR-371-5p as the Useful Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Kawasaki Disease. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 8257862. <https://doi.org/10.1155/2017/8257862>
- [33] Rife, E. and Gedalia, A. (2020) Kawasaki Disease: An Update. *Current Rheumatology Reports*, **22**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>
- [34] Onouchi, Y., Tamari, M., Takahashi, A., *et al.* (2006) A Genomewide Linkage Analysis of Kawasaki Disease: Evidence for Linkage to Chromosome 12. *Journal of Human Genetics*, **52**, 179-190. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0092-3>
- [35] Rajasekaran, K., Duraiyarasan, S., Adefuye, M., *et al.* (2022) Kawasaki Disease and Coronary Artery Involvement: A Narrative Review. *Cureus*, **14**, e28358. <https://doi.org/10.7759/cureus.28358>
- [36] Kumrah, R., Vignesh, P., Rawat, A., *et al.* (2020) Immunogenetics of Kawasaki Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **59**, 122-139. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08783-9>
- [37] Parthasarathy, P., Agarwal, A., Chawla, K., *et al.* (2015) Upcoming Biomarkers for the Diagnosis of Kawasaki Disease: A Review. *Clinical Biochemistry*, **48**, 1188-1194. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.02.013>
- [38] Onouchi, Y., Ozaki, K., Buns, J.C., *et al.* (2010) Common Variants in CASP3 Confer Susceptibility to Kawasaki Disease. *Human Molecular Genetics*, **19**, 2898-2906. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq176>
- [39] Yoon, K.L. (2015) Update of Genetic Susceptibility in Patients with Kawasaki Disease. *Korean Journal of Pediatrics*, **58**, 84-88. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.3.84>
- [40] Wang, W., Lou, J., Zhong, R., *et al.* (2014) The Roles of Ca²⁺/NFAT Signaling Genes in Kawasaki Disease: Single- and Multiple-Risk Genetic Variants. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 5208. <https://doi.org/10.1038/srep05208>
- [41] Onouchi, Y., Suzuki, Y., Suzuki, H., *et al.* (2011) ITPKC and CASP3 Polymorphisms and Risks for IVIG Unresponsiveness and Coronary Artery Lesion Formation in Kawasaki Disease. *The Pharmacogenomics Journal*, **13**, 52-59. <https://doi.org/10.1038/tpj.2011.45>
- [42] Kuo, H.-C., Yu, H.-R., Juo, S.-H., *et al.* (2010) CASP3 Gene Single-Nucleotide Polymorphism (rs72689236) and Kawasaki Disease in Taiwanese Children. *Journal of Human Genetics*, **56**, 161-165. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.154>

-
- [43] Onouchi, Y., Ozaki, K., Burns, J.C., *et al.* (2012) A Genome-Wide Association Study Identifies Three New Risk Loci for Kawasaki Disease. *Nature Genetics*, **44**, 517-521. <https://doi.org/10.1038/ng.2220>
- [44] Lee, Y.-C., Kuo, H.-C., Chang, J.-S., *et al.* (2012) Two New Susceptibility Loci for Kawasaki Disease Identified through Genome-Wide Association Analysis. *Nature Genetics*, **44**, 522-525. <https://doi.org/10.1038/ng.2227>
- [45] Kim, K.Y. and Kim, D.S. (2016) Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, **57**, 15-21. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.15>
- [46] Khor, C.C., Davila, S., Breunis, W.B., *et al.* (2011) Genome-Wide Association Study Identifies FCGR2A as a Susceptibility Locus for Kawasaki Disease. *Nature Genetics*, **43**, 1241-1246. <https://doi.org/10.1038/ng.981>
- [47] Xu, S.-Z., Onouchi, Y., Fukazawa, R., *et al.* (2016) Variations in ORAI1 Gene Associated with Kawasaki Disease. *PLOS ONE*, **11**, e0145486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145486>
- [48] Che, D., Pi, L., Fang, Z., *et al.* (2018) ABCC4 Variants Modify Susceptibility to Kawasaki Disease in a Southern Chinese Population. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 8638096. <https://doi.org/10.1155/2018/8638096>
- [49] Shimizu, C., Oharaseki, T., Takahashi, K., *et al.* (2013) The Role of TGF- β and Myofibroblasts in the Arteritis of Kawasaki Disease. *Human Pathology*, **44**, 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.004>
- [50] Ban, J.Y., Kim, S.K., Kang, S.W., *et al.* (2010) Association between Polymorphisms of Matrix Metalloproteinase 11 (MMP-11) and Kawasaki Disease in the Korean Population. *Life Sciences*, **86**, 756-759. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.03.012>
- [51] Kuo, H.-C., Chao, M.-C., Hsu, Y.-W., *et al.* (2012) CD40 Gene Polymorphisms Associated with Susceptibility and Coronary Artery Lesions of Kawasaki Disease in the Taiwanese Population. *The Scientific World Journal*, **2012**, Article ID: 520865. <https://doi.org/10.1100/2012/520865>