

肠道微生物与川崎病冠状动脉损伤关系研究进展

程榆林

重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

收稿日期: 2024年10月26日; 录用日期: 2024年12月11日; 发布日期: 2024年12月19日

摘 要

川崎病是一种急性炎症性疾病, 主要发生在5岁以下的婴幼儿中, 其最严重的并发症是冠状动脉损伤。川崎病的发病机制尚未完全明确, 但越来越多的证据表明肠道微生物在川崎病发生发展中发挥着重要作用。例如, 肠道微生物群的失衡可能通过干扰免疫系统来促进川崎病的发展, 而补充某些可以产生短链脂肪酸的肠道微生物能缓解川崎病引起的损伤, 尤其是冠状动脉损伤。本研究通过查阅国内外文献, 综述了肠道微生物在川崎病发生发展中的作用, 为今后探索川崎病的新的防治方案提供依据。

关键词

肠道微生物, 川崎病, 冠状动脉

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Coronary Artery Injury in Kawasaki Disease

Yulin Cheng

College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 26th, 2024; accepted: Dec. 11th, 2024; published: Dec. 19th, 2024

Abstract

Kawasaki disease is an acute inflammatory disease that mainly occurs in infants and young children under the age of 5, and its most serious complication is coronary artery injury. The pathogenesis of Kawasaki disease is not fully understood, but increasing evidence suggests that gut microbiota

文章引用: 程榆林. 肠道微生物与川崎病冠状动脉损伤关系研究进展[J]. 生物过程, 2024, 14(4): 210-217.

DOI: 10.12677/bp.2024.144026

plays an important role in the occurrence and development of Kawasaki disease. For example, the imbalance of gut microbiota may promote the development of Kawasaki disease by interfering with the immune system, while supplementing certain gut microbiota that can produce short chain fatty acids can alleviate the damage caused by Kawasaki disease, especially coronary artery injury. This study reviewed the role of gut microbiota in the occurrence and development of Kawasaki disease by reviewing domestic and foreign literature, providing a basis for exploring new prevention and treatment strategies for Kawasaki disease in the future.

Keywords

Gut Microbiota, Kawasaki Disease, Coronary Artery

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. 引言

川崎病是一种小儿血管炎，临床表现为发热、皮疹、结膜炎、粘膜炎、淋巴肿大和肢体变化，主要影响 5 岁以下的儿童。川崎病以 1967 年描述该综合症的日本儿科医生的名字命名，现在被认为是高收入地区获得性儿科心脏病的主要原因。该病在东亚人群的发病率远高于北美和欧洲人群，在日本、韩国、中国等亚洲国家发病率较高。且川崎病的发病率在世界各国均呈逐年上升趋势，所以必须探索更有效更简捷的诊断以及治疗川崎病的方法非常迫切[1]。

川崎病的发病机制很复杂，影响因素繁多。目前研究工作集中在确定潜在的遗传易感性、感染和其他环境触发因素以及免疫差异等因素。川崎病的诊断需要至少 5 天的发热和 5 个主要临床特征中的 4 个或更多才能满足流行病学例定义。川崎病是一种临床诊断，与其他常见的发热性疾病(包括儿童多系统炎症综合征)有许多共同特征。所以需要确定能够将川崎病与类似疾病区分开来的生物标志物，以帮助及时诊断、指导管理和改善患者预后[2]。

当下治疗川崎病的公认护理标准是在 8~12 小时内给予高剂量静脉注射免疫球蛋白和阿司匹林，一旦做出诊断，应尽快进行治疗，在病程早期 10 天以内进行治疗效果最佳[3]。循证有效的治疗方法是可用的，但一部分儿童由于治疗延迟或侵袭性疾病而发展为冠状动脉瘤，并且在其一生中面临心肌梗死和连续心血管介入治疗的风险。在未治疗的患者中，约有 30% 的患者出现冠状动脉瘤。然而仍有不可忽视的部分川崎病患者对免疫球蛋白治疗没有反应，这些患者更可能受到冠状动脉病变的危害。因此，发现新的防治策略至今是川崎病研究者面临的重大挑战之一。

2. 川崎病与冠状动脉损伤

冠状动脉病变，包括冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄、闭塞等，是川崎病治疗中主要的挑战部分[4]。目前已有几种评分系统用于预测巨型冠状动脉病变的发生，例如较长的持续发热时间、低年龄、男性、诊断延迟与治疗是其危险因素[5] [6]。

川崎病是主要累及中小血管的全身性炎症，最严重的并发症是冠状动脉病变。而且川崎病的预后也与冠状动脉瘤的发生直接相关，包括动脉瘤的大小、形状和位置。所以川崎病研究和临床实践的大部分注意力都集中在冠状动脉粥样硬化的发展以及冠状动脉狭窄和缺血的长期并发症上。

高剂量静脉注射免疫球蛋白和大剂量阿司匹林治疗已被证明能有效降低川崎病的冠状动脉病变的发

病率,并且使 60%~75%的川崎病患者出现冠状动脉病变消退。然而,目前高剂量静脉注射免疫球蛋白降低心血管并发症发生率的具体机制尚不清楚。而且多达 15%~20%的川崎病患者对高剂量静脉注射免疫球蛋白治疗没有反应,这些患者的冠状动脉病变发展率较高[7]。

Orenstein 等人[8] [9]通过大量病理样本观察到川崎病冠状动脉病理改变是由坏死性动脉炎、亚急性/慢性动脉炎和管腔肌成纤维细胞增殖相互交织形成的。正常冠状动脉由三层组成:内膜、中膜和外膜。内膜主要由内皮细胞、平滑肌细胞中膜和疏松结缔组织外膜组成。首先川崎病在发病前 2 周发生坏死性动脉炎,伴有中性粒细胞浸润,逐渐破坏冠状动脉的内膜、中膜和部分外膜,内皮细胞受到刺激,在表面表达黏附分子和受体,致使内皮细胞、介质及中动脉外膜进行性坏死;然后发生亚急性慢性动脉炎时 CD8+T 细胞、IgA+浆细胞、单核细胞和巨噬细胞组成炎性浸润物,也可以在最初的 2 周内开始,数月甚至数年后仍可检测到;这些细胞释放促炎细胞因子,如 IL-1 β ,促使管腔肌成纤维细胞增生,管腔肌成纤维细胞增殖始于外膜和组织并进展至管腔,引起不同程度的炎症和管壁损伤,导致动脉瘤产生以及平滑肌细胞转变为肌成纤维细胞,最终形成管腔发生狭窄性病变。

因此,早发现冠状动脉病变,阻止血管炎性浸润过程,防止发生冠状动脉扩张或进行性进展,预防冠状动脉形成血栓,可以有效改善患儿预后。

3. 川崎病与肠道微生物

3.1. 肠道菌群组成

“微生物群”是指栖息在人体肠道中的大量细菌、真菌、古菌和病毒群落,人体的每一个部分都散落着微生物,它在许多感染、免疫介导疾病、风湿病和神经系统疾病中发挥着作用[10]。人体肠道是一个多样化的微生物生态系统,肠道除了为众多微生物提供住所外,还是一个活跃的免疫器官。肠道微生物群被认为在调节宿主的病理学和生理学方面发挥着重要作用。人类生命的每个阶段都有特定的肠道微生物参与,在胎儿时期主要是肠球菌和链球菌;在婴儿时期以厌氧菌如双歧杆菌和乳酸杆菌为主;成人时期主要以拟杆菌门和厚壁菌门为主[11]。在婴幼儿时期,肠道微生物极易受外界因素影响,例如分娩方式,自然生产时,主要受母亲阴道菌群影响,剖宫产时,主要受母体皮肤的菌群影响[12] [13]。肠道菌群及其代谢产物不仅可以促进宿主免疫系统的发育,还可以通过不同途径调节免疫细胞功能,从而参与疾病的发生发展,例如调控免疫因子的表达量,从而调节肠上皮细胞的信号通路[14] [15]。

目前研究者主要认为川崎病的病因可能与免疫因素、遗传因素等密切相关。人们认为免疫因素是川崎病的主要原因,因为高度激活的免疫系统和免疫损伤性血管炎是川崎病两个主要特征。然而,免疫因素的来源和潜在的免疫机制尚不清楚[16]-[18]。消化道是人体与外界密切接触的部分,而且肠道微生物与宿主免疫系统共同维持机体免疫内环境的稳态,所以肠道可能是诱发川崎病免疫功能的最可能途径之一。在川崎病中,腹痛、腹泻和呕吐通常在急性病发作时出现,影响多达 60%的确诊患者,这表明胃肠道也受到影响。许多学者对川崎病患儿的肠道微生物群进行了评估,认为肠道微生物群的失衡可能会干扰免疫系统,包括固有免疫系统和获得性免疫系统,而可变微生物群与感染因子相互作用则可能会选择性地推动遗传易感儿童川崎病的发展[19]-[21]。

目前研究发现肠道菌群失衡可能是诱发川崎病的关键因素之一。Fukazawa 等[22]对 50 例川崎病患者和 200 例年龄和性别匹配的健康儿童进的粪便样本进行高通量测序,发现抗生素给药与川崎病发病之间有一定关联。抗生素可能通过影响婴儿和幼儿的肠道微生物群来促进川崎病的发生发展。抗生素可能通过破坏肠道微生物群落的平衡,从而损伤肠道黏膜屏障功能,导致大量腔内抗原的不断浸润,如细菌、炎症细胞因子和毒素等有机会入侵宿主。

迄今为止, 多个研究发现川崎病患者的肠道微生物菌群存在明显的异常。沈男等[23]对 26 例川崎病患儿和 35 例健康儿童的粪便进行测序和分析, 发现川崎病儿童存在肠道菌群结构及其丰度改变。与对照组相比, 在门水平上, 肠道微生物中厚壁菌门在川崎病组中的比例明显下降; 在属水平上, 乳酸杆菌属、韦荣球菌属和梭菌属丰度显著减少, 以及拟杆菌属、肠球菌属和副杆菌属中丰度显著增加。TeramotoY 等[24]对 26 例川崎病患儿和 57 例健康儿童的粪便样本进行测序和分析, 发现在门水平上, 厚壁菌门和拟杆菌门在川崎病组中比例明显减少; 在属水平上, 瘤胃球菌属在川崎病组中丰度显著增加, 布劳特氏菌属在川崎病组中丰度显著减少。钱范宇等[25]对川崎病小鼠模型粪便进行 16SrRNA 高通量测序, 结果显示模型组的肠道菌群与健康对照组明显不同, 菌群组成形成差异, 菌群种类下降。在门水平上, 厚壁菌门在模型组中比例明显减少; 在属水平上, 布劳特氏菌属、罗氏菌属、拟杆菌属在模型组中丰度显著减少。高娜等[26]把 86 例川崎病患儿作为研究对象, 分为冠状动脉病变组(35 例)和非冠状动脉病变组(51 例), 对患者粪便做 16SrRNA 高通量测序。结果显示在门水平, 厚壁菌门在冠状动脉病变组占比显著降低, 拟杆菌门在冠状动脉病变组占比显著升高; 在属水平, 乳杆菌属、韦荣球菌属占比均冠状动脉病变组显著下降。从这些文献中可以发现, 川崎病患者的肠道微生物菌群发生了明显变化, 在门水平上, 厚壁菌门所占比例下降与川崎病发生发展, 尤其在冠状动脉病变上有密切关系。而厚壁菌门细菌大多为革兰氏阳性菌, 可以通过其代谢物, 即短链脂肪酸, 发挥生理调节功能, 如促进营养物质的吸收、调节脂类代谢、抑制肠道炎症和调节免疫反应。在属水平上, 在川崎病组丰度下降的菌例如乳酸杆菌属、韦荣球菌属、梭菌属、布劳特氏菌属、罗氏菌属等都属于厚壁菌门且可以产生短链脂肪酸。由此推测, 短链脂肪酸可能与川崎病发病机制密切相关。

因此, 探索与川崎病发生发展密切相关的细菌, 尤其是产生短链脂肪酸的细菌, 探究其免疫调节机制, 可能为川崎病发病机制和发现防治新策略提供新的思路

3.2. 微生物代谢物

在各种微生物代谢物中, 短链脂肪酸, 主要是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐, 由肠道细菌发酵膳食纤维产生, 已成为宿主 - 微生物群相互作用的关键调节剂。短链脂肪酸是结肠细胞的能量来源, 对人的健康有很大影响, 是连接体内免疫系统、代谢系统和神经系统以及胃的重要中介[27]-[29]不仅如此, 短链脂肪酸还具有潜在的神经保护益处, 为治疗焦虑、抑郁和自闭症谱系障碍等疾病提供了有希望的途径, 是近年来的新兴研究方向[30]-[32]。

KANEKO 等[33]通过对川崎病患者粪便中进行测序和分析, 发现短链脂肪酸与 T 辅助 17 细胞(Th17 细胞)和 Treg 细胞分化相关, 进而影响川崎病的发生发展。Th17 细胞和 Treg 细胞分化受短链脂肪酸, 特别是丁酸盐的调节。Th17 细胞和 Treg 细胞是一对与炎症相关的 T 细胞亚群, 越来越多的证据表明 Th17s 和 Tregs 之间的不平衡与川崎病中的异常免疫反应有关[34]。WangF 等[35]在川崎病小鼠模型使用了丁酸梭菌, 这显著增加了产生短链脂肪酸的细菌的数量, 并减轻了冠状动脉病变, 降低了炎症标志物 IL-1b 和 IL-6。证明了口服丁酸梭菌治疗可以改善粪便短链脂肪酸生成和屏障功能障碍的减少, 同时在体外细胞实验中, 丁酸盐可增加磷酸酶 MKP-1 的表达, 从而对激活的 JNK、ERK1/2 和 p38MAPK 进行去磷酸化, 以对抗 RAW264.7 巨噬细胞中的过度炎症。

目前短链脂肪酸与川崎病相关研究较少, 而且短链脂肪酸影响儿童健康的确切机制尚不明确, 还需要继续探索短链脂肪酸的治疗益处。

4. 肠道微生物对川崎病冠状动脉损伤的影响

迄今为止, 已有大量研究发现肠道微生物对川崎病发生发展的促进作用。

石树文等[36]详细阐述了革兰氏阳性菌、乳酸杆菌、革兰氏阴性菌对川崎病患者可能造成的影响。革兰氏阳性菌在川崎病患者粪便中比例较高，其表面具有超抗原，可能与川崎病发病机制有关；乳酸杆菌在川崎病患者粪便中丰度下降，可能通过损伤肠黏膜屏障受损从而诱发血管炎症的发生；革兰氏阴性菌在川崎病患者粪便中比例较高，例如拟杆菌属和副杆菌属，可以促进机体内炎症反应的发展。也有研究显示，川崎病患者的肠道菌群紊乱，可以损伤肠道屏障功能，导致细菌、炎症细胞因子和毒素进入心血管系统，引起冠状动脉病变[37] [38]。ChenJ 等[39]选取川崎病患者 30 例和年龄、性别匹配的健康儿童 30 例收集粪便进行测序以及分析。测序结果显示肠球菌、不动杆菌、幽门螺杆菌、乳球菌、葡萄球菌和丁酸杆菌在急性川崎病患者中显著富集。肠球菌常常引起影响血液、泌尿道、腹膜和呼吸道的院内感染[40] [41]。肠球菌为院内感染的重要病原菌，可以形成生物膜，生物膜可以产生多种生物活性分子诱导炎症反应，从而引起腹腔感染、败血症、心骨膜炎和脑膜炎等[42]。这些都符合川崎病发病机制的一部分[43]。乳球菌引起的各种感染与肠球菌相似，可导致人体全身感染[44]。不动杆菌是引起医院内感染的重要机会致病菌，可以诱导机体产生自身反应性 B 细胞和细胞毒性 T 细胞，从而参与川崎病发生发展[45] [46]。Yamashiro 等[19]对 15 名川崎病患者的小肠微生物群落进行了分析，发现川崎病患者空肠以革兰氏阳性球菌为主，从川崎病患者中分离出 5 种链球菌和 2 种葡萄球菌。Nagata 等从 19 例急性期川崎病患者和 15 例年龄匹配的对照儿童的空肠粘膜中分离的微生物，也发现了链球菌和葡萄球菌，它们都具有超抗原特性[47]。链球菌有较强的侵袭力，可产生多种侵袭性酶和外毒素[48]。葡萄球菌是最常见的化脓性球菌，能够产生多种毒素与酶，是医院交叉感染的重要来源[49]。

这些研究都针对川崎病患者肠道微生物中的致病菌群进行了探索，证明了肠道微生物对川崎病进程的关键作用，然而对弱势菌群的研究较少。

钱范宇等[25]在川崎病小鼠模型使用了低聚果糖，发现低聚果糖能增加有益菌群，特别是产生短链脂肪酸的细菌，从而提高肠道内短链脂肪酸的浓度，减轻川崎病冠状动脉损伤。WangF 等[35]在川崎病小鼠模型使用了丁酸梭菌，这显著增加了产生短链脂肪酸的细菌的数量，并减轻了冠状动脉病变。这些研究证明增加某些肠道菌群对川崎病冠状动脉损伤是有缓解作用的，之后的研究可以考虑从弱势菌群着手。

所以，通过了解川崎病患者中肠道微生物的变化，找到更加具体的对川崎病有巨大影响的菌群，从而为川崎病治疗提供新的方向，例如探索川崎病相关的肠道微生物代谢物、益生菌以及抗生素来进行应用。

5. 肠道微生物在川崎病发生发展中的应用探索

探讨肠道微生物菌群在川崎病中的潜在作用，揭示肠道微生物与川崎病之间的关键联系意义重大。

首先，肠道微生物菌群的失衡与川崎病的发生发展有关。虽然川崎病的发病机制未明，但近年来越来越多研究证明其发生与肠道微生物群的变化相关。其次，肠道微生物菌群可能通过免疫调节影响川崎病的发展。肠道微生物可以影响免疫系统的活性，包括调节 T 细胞的分化和产生炎症细胞因子。最后，肠道微生物菌群可能与川崎病的冠状动脉损伤相关。冠状动脉损伤是川崎病最严重的并发症，是临床急需解决的难题。

尽管目前已经取得了一些有关肠道微生物和川崎病之间关系的重要进展，但仍有许多问题需要进一步研究和讨论。例如，需要更深入地了解肠道微生物菌群失衡的原因，包括遗传、环境和生活方式等因素。此外，还需要研究肠道微生物对川崎病病程的影响，以及了解其在川崎病发病过程中的具体作用机制。另外，肠道微生物与环境因素、病程分期和个体差异之间的关系也需要进一步研究。将来的研究有望进一步增进对川崎病与肠道微生物菌群之间的关系的了解，更全面地揭示川崎病的发病机制。通过这些研究，有望为川崎病的预防和治疗提供新的视角和策略。

参考文献

- [1] Kuo, H., Yu, H., Juo, S.H., Yang, K.D., Wang, Y., Liang, C., *et al.* (2010) *Journal of Human Genetics*, **56**, 161-165. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.154>
- [2] Noval Rivas, M. and Arditi, M. (2020) Kawasaki Disease: Pathophysiology and Insights from Mouse Models. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 391-405. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0426-0>
- [3] Valtuille, Z., Lefevre-Utile, A., Ouldali, N., Beyler, C., Boizeau, P., Dumaine, C., *et al.* (2023) Calculating the Fraction of Kawasaki Disease Potentially Attributable to Seasonal Pathogens: A Time Series Analysis. *E Clinical Medicine*, **61**, Article 102078. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102078>
- [4] McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., Burns, J.C., Bolger, A.F., Gewitz, M., *et al.* (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **135**, e927-e999. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000484>
- [5] Sabharwal, T., Manlhiot, C., Benseler, S.M., Tyrrell, P.N., Chahal, N., Yeung, R.S.M., *et al.* (2009) Comparison of Factors Associated with Coronary Artery Dilation Only versus Coronary Artery Aneurysms in Patients with Kawasaki Disease. *The American Journal of Cardiology*, **104**, 1743-1747. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.062>
- [6] McCrindle, B.W., Li, J.S., Minich, L.L., Colan, S.D., Atz, A.M., Takahashi, M., *et al.* (2007) Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease. *Circulation*, **116**, 174-179. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.690875>
- [7] Suzuki, A., Kamiya, T., Yasuo, O. and Kuroe, K. (1991) Extended Long Term Follow-Up Study of Coronary Arterial Lesions in Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **17**, A33. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)91097-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)91097-x)
- [8] Gerber, M.A., Baltimore, R.S., Eaton, C.B., Gewitz, M., Rowley, A.H., Shulman, S.T., *et al.* (2009) Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation*, **119**, 1541-1551. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.191959>
- [9] Orenstein, J.M., Shulman, S.T., Fox, L.M., Baker, S.C., Takahashi, M., Bhatti, T.R., *et al.* (2012) Three Linked Vascular Pathologic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and Transmission Electron Microscopic Study. *PLOS ONE*, **7**, e38998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038998>
- [10] Wang, H., Tang, Y., Yan, W., Xu, Q., Li, X. and Qian, W. (2022) Breastfeeding Has No Protective Effects on the Development of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease: A Retrospective Cohort Study. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 353. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03422-y>
- [11] Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., *et al.* (2015) Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*, **17**, 690-703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
- [12] Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombaugh, J., Knight, R., *et al.* (2010) Succession of Microbial Consortia in the Developing Infant Gut Microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 4578-4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
- [13] Chen, S., Tsai, C., Lee, Y., Lin, C., Huang, K., Chao, H., *et al.* (2017) Intestinal Microbiome in Children with Severe and Complicated Acute Viral Gastroenteritis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 46130. <https://doi.org/10.1038/srep46130>
- [14] Minot, S.S., Mayer-Blackwell, K., Fiore-Gartland, A., Johnson, A., Self, S., Bhatti, P., *et al.* (2024) Species- and Subspecies-Level Characterization of Health-Associated Bacterial Consortia That Colonize the Human Gut during Infancy. *Gut Microbes*, **16**, Article 2414975. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2414975>
- [15] 刘进娜, 张娟娟, 李娜. 补中益气汤调控 JAK2/STAT3 信号通路对气虚发热证大鼠肠道菌群、免疫功能及神经功能的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(5): 571-574.
- [16] 周倩沁, 吴军华, 邱海燕. 川崎病病因及发病机制的研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(13): 1443-1446.
- [17] Huang, S., Huang, S., Weng, K., Chien, K., Lin, C. and Huang, Y. (2019) Update on Association between Kawasaki Disease and Infection. *Journal of the Chinese Medical Association*, **82**, 172-174. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000025>
- [18] 李瑞燕, 李晓辉. 川崎病病因学研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(4): 616-620.
- [19] Yamashiro, Y., Nagata, S., Ohtsuka, Y., Oguchi, S. and Shimizu, T. (1996) Microbiologic Studies on the Small Intestine in Kawasaki Disease. *Pediatric Research*, **39**, 622-624. <https://doi.org/10.1203/00006450-199604000-00010>
- [20] Eladawy, M., Dominguez, S.R., Anderson, M.S. and Glodé, M.P. (2013) Kawasaki Disease and the Pediatric Gastroenterologist. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **56**, 297-299. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3182794432>
- [21] 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>

- [22] Fukazawa, M., Fukazawa, M., Nanishi, E., Nishio, H., Ichihara, K. and Ohga, S. (2020) Previous Antibiotic Use and the Development of Kawasaki Disease: A Matched Pair Case-Control Study. *Pediatrics International*, **62**, 1044-1048. <https://doi.org/10.1111/ped.14255>
- [23] 沈男, 王莹, 王兴翠, 等. 川崎病对儿童肠道菌群的影响[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(5): 636-640.
- [24] Teramoto, Y., Akagawa, S., Hori, S., Tsuji, S., Higasa, K. and Kaneko, K. (2023) Dysbiosis of the Gut Microbiota as a Susceptibility Factor for Kawasaki Disease. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1268453. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1268453>
- [25] 钱范宇, 章启豪, 岑建柯, 等. 低聚果糖通过调整肠道菌群改善川崎病小鼠冠状动脉损伤的机制[J]. 温州医科大学学报, 2021, 51(6): 431-436.
- [26] 高娜, 贺改涛, 穆志龙, 等. 川崎病患儿肠道菌群构成及分布与其冠状动脉病变的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(20): 3969-3973.
- [27] Zhou, C., Li, L., Li, T., Sun, L., Yin, J., Guan, H., et al. (2020) SCFAS Induce Autophagy in Intestinal Epithelial Cells and Relieve Colitis by Stabilizing Hif-1 α . *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 1189-1202. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01947-2>
- [28] 吕露露, 张雪静. 耳塞和眼罩对重症监护室患者谵妄和睡眠质量影响的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(32): 3956-3961+3968.
- [29] Bartolomeaus, H., Balogh, A., Yakoub, M., Homann, S., Markó, L., Höges, S., et al. (2019) Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*, **139**, 1407-1421. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036652>
- [30] Chen, Y., Xu, C., Huang, R., Song, J., Li, D. and Xia, M. (2018) Butyrate from Pectin Fermentation Inhibits Intestinal Cholesterol Absorption and Attenuates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **56**, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>
- [31] Wang, Y., Xu, Y., Yang, M., Zhang, M., Xiao, M. and Li, X. (2020) Butyrate Mitigates TNF- α -Induced Attachment of Monocytes to Endothelial Cells. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **52**, 247-256. <https://doi.org/10.1007/s10863-020-09841-9>
- [32] Kasahara, K., Krautkramer, K.A., Org, E., Romano, K.A., Kerby, R.L., Vivas, E.I., et al. (2018) Interactions between Roseburia Intestinalis and Diet Modulate Atherogenesis in a Murine Model. *Nature Microbiology*, **3**, 1461-1471. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0272-x>
- [33] Kaneko, K., Akagawa, S., Akagawa, Y., Kimata, T. and Tsuji, S. (2020) Our Evolving Understanding of Kawasaki Disease Pathogenesis: Role of the Gut Microbiota. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1616. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01616>
- [34] Wang, N., Chen, Z., Zhang, F., Zhang, Q., Sun, L., Lv, H., et al. (2022) Intravenous Immunoglobulin Therapy Restores the Quantity and Phenotype of Circulating Dendritic Cells and CD4⁺ T Cells in Children with Acute Kawasaki Disease. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 802690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.802690>
- [35] Wang, F., Qian, F., Zhang, Q., Zhao, J., Cen, J., Zhang, J., et al. (2023) The Reduced SCFA-Producing Gut Microbes Are Involved in the Inflammatory Activation in Kawasaki Disease. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1124118. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124118>
- [36] 石树文, 田雯. 肠道微生物群与儿童川崎病[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(6): 608-610+621.
- [37] Porritt, R.A., Markman, J.L., Maruyama, D., Kocaturk, B., Chen, S., Lehman, T.J.A., et al. (2020) Interleukin-1 Beta-Mediated Sex Differences in Kawasaki Disease Vasculitis Development and Response to Treatment. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 802-818. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.313863>
- [38] McCrindle, B.W. and Manlhiot, C. (2020) Sars-Cov-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children. *Journal of the American Medical Association*, **324**, 246-248. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10370>
- [39] Chen, J., Yue, Y., Wang, L., Deng, Z., Yuan, Y., Zhao, M., et al. (2020) Altered Gut Microbiota Correlated with Systemic Inflammation in Children with Kawasaki Disease. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 14525. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71371-6>
- [40] Bonten, M.J. and Willems, R.J. (2012) Vancomycin-Resistant Enterococcus—Chronicle of a Foretold Problem. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, **156**, A5233.
- [41] Treitman, A.N., Yarnold, P.R., Warren, J. and Noskin, G.A. (2005) Emerging Incidence of Enterococcus Faecium among Hospital Isolates (1993 to 2002). *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 462-463. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.1.462-463.2005>
- [42] Guiton, P.S., Hung, C.S., Hancock, L.E., Caparon, M.G. and Hultgren, S.J. (2010) Enterococcal Biofilm Formation and Virulence in an Optimized Murine Model of Foreign Body-Associated Urinary Tract Infections. *Infection and Immunity*,

- 78, 4166-4175. <https://doi.org/10.1128/iai.00711-10>
- [43] Kusuda, T., Nakashima, Y., Murata, K., Kanno, S., Nishio, H., Saito, M., *et al.* (2014) Kawasaki Disease-Specific Molecules in the Sera Are Linked to Microbe-Associated Molecular Patterns in the Biofilms. *PLOS ONE*, **9**, e113054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113054>
- [44] Bazemore, T.C., Maskarinec, S.A., Zietlow, K., Hendershot, E.F. and Perfect, J.R. (2016) Familial Adenomatous Polyposis Manifesting as Lactococcus Endocarditis: A Case Report and Review of the Association of Lactococcus with Underlying Gastrointestinal Disease. *Case Reports in Infectious Diseases*, **2016**, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/5805326>
- [45] Nagata, S. (2019) Causes of Kawasaki Disease—From Past to Present. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 18. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00018>
- [46] Papathanasopoulos, A. and Camilleri, M. (2010) Dietary Fiber Supplements: Effects in Obesity and Metabolic Syndrome and Relationship to Gastrointestinal Functions. *Gastroenterology*, **138**, 65-72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.045>
- [47] Nagata, S., Yamashiro, Y., Ohtsuka, Y., Shimizu, T., Sakurai, Y., Misawa, S., *et al.* (2009) Heat Shock Proteins and Super-Antigenic 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>
- [48] Flem, E., Mouawad, C., Palmu, A.A., Platt, H., Johnson, K.D., McIntosh, E.D., *et al.* (2024) Indirect Protection in Adults ≥ 18 Years of Age from Pediatric Pneumococcal Vaccination: A Review. *Expert Review of Vaccines*, **23**, 997-1010. <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2416229>
- [49] Rello, J., Ricart, M., Mirelis, B., Quintana, E., Gurgui, M., Net, A. and Prats, G. (1994) Nosocomial Bacteremia in a Medical-surgical Intensive Care Unit: Epidemiologic Characteristics and Factors Influencing Mortality in 111 Episodes. *Intensive Care Medicine*, **20**, 94-98. <https://doi.org/10.1007/BF01707661>