

# 不同诱导剂构建的川崎病动物模型研究进展

徐翠香<sup>1,2</sup>, 汪娇娇<sup>1</sup>, 张海祥<sup>2</sup>, 李东亮<sup>1</sup>, 牛倩<sup>3</sup>, 焦富勇<sup>3</sup>, 黄晓燕<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学研究生院, 陕西 延安

<sup>2</sup>陕西省人民医院陕西省感染与免疫疾病重点实验室, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院儿科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月26日

## 摘要

川崎病(Kawasaki disease, KD), 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种常见于儿童的自身免疫性疾病, 易引发儿童全身性血管炎, 是儿童获得性心脏病的重要因素。KD的发病率逐年增高, 但其发病机制目前尚不完全明晰, 且病因复杂, 误诊误治率极高, 加之儿童组织标本取材困难, 因此, 理想动物模型的构建是亟待解决的重要问题。本文就KD发病机理、构建模型诱导剂、现有的动物模型诱导方案进行比较分析, 为理想KD动物模型的构建奠定基础, 为KD机制研究、新药研发及早期诊疗提供有益参考。

## 关键词

川崎病, 动物模型, 诱导剂, 冠脉损伤

# Research Progress on Animal Models of Kawasaki Disease Constructed with Different Inducers

Cuixiang Xu<sup>1,2</sup>, Jiaojiao Wang<sup>1</sup>, Haixiang Zhang<sup>2</sup>, Dongliang Li<sup>1</sup>, Qian Niu<sup>3</sup>, Fuyong Jiao<sup>3</sup>, Xiaoyan Huang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial Key Laboratory of Infection and Immune Diseases, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 26<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 徐翠香, 汪娇娇, 张海祥, 李东亮, 牛倩, 焦富勇, 黄晓燕. 不同诱导剂构建的川崎病动物模型研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16942-16949. DOI: 10.12677/acm.2023.13102373

## Abstract

Kawasaki disease (KD), also known as skin mucosal lymph node syndrome, is a common autoimmune disease in children, which can easily cause systemic vasculitis and is an important factor in acquired heart disease in children. The incidence rate of KD is increasing year by year, but its pathogenesis is not clear at present, and the etiology is complex, the rate of misdiagnosis and mistreatment is extremely high. In addition, it is difficult to obtain tissue samples from children. Therefore, the construction of an ideal animal model is an important problem to be solved urgently. This paper compares and analyzes the pathogenesis of KD, the inducers to construct KD animal model, and existing animal model induction schemes, which will lay the foundation for the construction of an ideal KD animal model, and provide useful references for the KD mechanism, new drug development, and early diagnosis and treatment.

## Keywords

Kawasaki Disease, Animal Model, Inducer, Coronary Injury

Copyright © 2023 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(Kawasaki disease, KD), 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种发生于 5 岁以下儿童并伴有发热性血管炎的自身免疫性疾病。其主要的临床表现有: 发热、结膜充血、草莓舌、皮疹、颈部淋巴结肿大等[1]。尽管 KD 是一种影响中小型血管的自限性血管炎, 但目前大量研究表明, 未经治疗或疗程超过 10 天的严重 KD 易诱发严重的心血管并发症, 主要包括冠状动脉瘤和(或)冠状动脉狭窄, 冠状动脉瘤的破裂可能导致心源性休克甚至猝死, 成为儿童获得性心脏病的主要原因[2]。KD 病因复杂, 误诊误治率高。因此, KD 早期诊断和治疗对于患儿的预后至关重要。但目前发病机制至今仍未完全明晰, 研究者们近几年构建不同的动物模型来研究其发病机制及进展, 故动物模型是探索发病机制和寻找新的治疗方法重要的研究工具[3], 构建 KD 动物模型可以探索疾病的发生、发展、转归过程及了解 KD 的发病机理, 为临床诊断、治疗提供有效的数据和理论支持。因此, 本文通过对目前 KD 发病机理、国内外 KD 模型诱导剂、现有的动物模型及诱导方案进行比较分析, 以期对 KD 预防和临床诊疗研究提供借鉴。

## 2. KD 流行病学特征

不同的遗传背景是川崎病发病风险的重要影响因素。KD 的流行病学分析表明, 亚洲的儿童患病率极高, 约为西方国家的 2.5 倍。KD 具有典型的种族分布特征, 尤其是在日本人和日本血统的儿童中[4] [5]。

## 3. 病因与发病机理

一直以来, 人们对 KD 的病因和发病机制进行了广泛的研究, 但尚未完全明晰。大量研究表明, KD 的发展和进展是多方面因素共同作用的结果, 主要包括遗传易感性、感染触发因素和免疫因素[6]。

### 3.1. 遗传因素

家族遗传关联研究及全基因组关联研究表明人类白细胞抗原(HLA)、肌醇 1,4,5-三磷酸激酶-C ITPKC、CASP3、BLK、IgG 受体 IIa 的 Fc 片段(FCGR2A)和 CD40 与 KD 发病及进展息息相关[7] [8], 且 HLA-DRB1、-B5、-Bw51 和-Bw44 加强了 KD 的易感性。另有研究表明, CD40L 的表达量在 KD 急性期迅速升高。CD40-CD40L 信号的上调可能促进 KD 的进展, 有望成为 KD 治疗的潜在新分子靶点[9]。据此我们推测 KD 易感性和疾病转归受到遗传因素和相关信号通路的影响, 包括动脉瘤的形成和对 IVIG 的反应。而且不同群体可能具有不同的遗传多态性, 这需要再深入研究。

### 3.2. 感染性因素

感染是 KD 发病很重要的一个诱因。有流行病学研究显示: KD 发病具有季节性, 多发生于感染性微生物流行致病季节, 并有证据证实 KD 的临床特征与其他传染源的临床特征有很大重叠。最明显的临床特征是猩红热、多系统炎症综合征与腺病毒感染[10] [11]。也有流行病学资料提示, 链球菌、腺病毒、反转录病毒等多种病原体感染可能是诱发 KD 的病因[12]。目前认为有诱发 KD 两种感染种类: 病毒和细菌超抗原。病毒感染导致 KD 的证据基于以下几点: ① KD 患者对抗生素治疗无反应; ② 患儿冠状动脉中 CD8+T 细胞的广泛浸润以及细胞毒性 T 细胞和干扰素表达显著上调[13]。③ 电子显微镜检查显示尸检标本的支气管上皮纤毛细胞中的细胞质包涵体与大量 RNA 和病毒蛋白聚集[14]。④ 意大利儿科学会风湿病研究小组发起了一项调查, 招募 2020 年 2 月 1 日至 2020 年 5 月 31 日期间被诊断为 KD (川崎病组-KDG)或类似川崎病(Kawacovid 组-KCG)的患者, 研究发现严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型(SarsCov-2)检测 KDG 阳性率高于 KCG 阳性率(75.5% vs 20%;  $p < 0.0001$ ), 这说明 SarsCov-2 病毒可能是导致 KD 的“启动触发器”, 这可能是由于病毒急性感染呼吸道, 导致免疫失调而触发 KD [15]。细菌超抗原诱导 KD 的证据基于以下几点: ① 患儿临床特征表现一致, 如草莓舌和手足部脱屑[16]。② 一些研究表明, 葡萄球菌的休克综合征毒素(TSST-1)与化脓性链球菌毒素可以作为超级抗原来诱导免疫应答, 最终导致 KD 的发生[17]。③ 超抗原与 T 细胞受体  $V\beta$  区域结合将启动免疫介质如 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  的释放, 这些介质在 KD 患者中过表达[18]。④ 干酪乳杆菌细胞壁提取物(*Lactobacillus casei* cell wall extract, LCWE)、白色念珠菌水溶物(*Candida albicans* water-soluble fraction, CAWS)、卡介苗等可诱发 KD。

## 4. 诱导剂

鉴于细菌超抗原可诱发 KD 的发生, 故可用此因素进行 KD 动物模型构建。目前, 建立 KD 模型的诱导剂种类是较为丰富的, 主要包括: 干酪乳杆菌细胞壁提取物(*Lactobacillus casei* cell wall extract, LCWE) [19]、白色念珠菌水溶物(*Candida albicans* water-soluble fraction, CAWS)、白色念珠菌提取物(*Candida albicans*-derived substances, CADS) [20]、克柔念珠菌细胞壁甘露糖蛋白(mannoprotein, MN) [21]、核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, Nod1)配体(FK565)、卡介苗(*Bacillus calmette-guérin*, BCG)和牛血清白蛋白等, 其中应用最广泛的诱导剂是 LCWE、CADS 和 CAWS。这些诱导剂构建动物模型及诱导方案如下:

### 4.1. LCWE

干酪乳杆菌是一种革兰阳性菌, 天然存在于人和动物的胃肠道和泌尿生殖道中, 其细胞壁中含有多肽、多聚糖、脂磷壁酸和相关蛋白结构, 在维持粘膜稳态中具有重要作用。LCWE 主要由肽聚糖组成, 可用于对抗溶菌酶的降解, 被大量用于 KD 动物模型的诱导。1985 年, 美国 Lehman 等人第一次利用超声破碎法提取出 LCWE, 并将其腹腔注射给不同品系的小鼠。结果发现, C57BL/6 小鼠(18/26)、A/J 小鼠

(14/26)、BALB/c 小鼠(7/15)、C3HeBlFeJ 小鼠(8/15)、“裸”A/J 小鼠(2/4)和“裸”C57BL/6 小鼠(3/4)发生了冠状动脉炎,仅 C3WHeJ 小鼠(已知其具有缺陷的巨噬细胞)中不存在疾病(0/15),研究表明巨噬细胞可能在 KD 冠状动脉炎的发病机制中起重要作用。也有研究通过腹腔注射 LCWE 于 BALB/C 雄性小鼠,成功制造出 KD 冠脉炎模型,单次腹腔注射 LCWE 几小时后,小鼠出现腹泻、喜蜷缩、身体颤抖等一系列现象,在注射 LCWE3 天后,小鼠出现毛发稀疏、无光泽、自主活动明显减少的症状。小鼠心脏病理切片显示 LCWE 造模组冠状动脉血管壁增厚并伴有炎性浸润[22]。另外,张白杜等人经 C57BL/6J 小鼠腹部及肌肉注射 LCWE,发现注射 LCWE 后小鼠 WBC 逐渐上升,在注射后第 3 天可见 PLT 及 MPV 上升,而在第 28 天基本恢复正常;小鼠冠脉增粗且周围有炎细胞浸润,其中有些血管可出现斑块。表明 LCWE 腹腔注射可成功建立 KD 血管炎模型。也有研究展示了由 LCWE 诱导的冠状动脉狭窄的小鼠模型,其特征在于冠状动脉狭窄伴严重的冠状动脉血管炎和弹性蛋白降解。而且证明血管平滑肌细胞(VSMC)增殖在冠状动脉狭窄中起着非常重要的作用[23]。还有研究发现将 LCWE 腹腔注射给野生型 C57BL/6、TNFR1/和 TNFR2/小鼠,动物心脏中 TNF- $\alpha$  的产生与冠状动脉炎性浸润的出现一致,其在动脉瘤发展期间持续存在。而 TNF- $\alpha$  阻断剂依那西普对模型小鼠冠状动脉炎和冠状动脉瘤形成的发展具有抗性[24],该发现对川崎病儿童的潜在治疗干预具有重要意义。

多项由 LCWE 诱导的 KD 血管炎小鼠模型的研究发现:IL-1 在预防和治疗急性 KD 患者的心血管并发症(包括与急性 KD 相关的心肌炎和心肌功能障碍)中存在潜在的有益作用。Matundan 等人使用 LCWE 诱导 KD 血管炎小鼠发现, KD 血管炎后的肾上腺素能刺激心肌肥大和桥接纤维化,且该过程涉及 IL-1 信号传导和心肌中微血管循环的减少,这为 LCWE 是如何成功制造 KD 血管炎的模型提供了可行的思路[25]。同时, Gorelik 等人使用 LCWE 诱导 KD 血管炎小鼠证明, IL-1Ra 预处理显著减少 KD 诱导的心肌炎症和 N 末端 B 型脑钠肽前体的释放,并能导致射血分数改善和左心室功能正常化[26]。而 Lam 等人同样在 LCWE 诱导的 KD 血管炎小鼠中发现动物心率升高和 R 波振幅降低的现象,且在延长心室复极方面存在显著差异。此外,动物血清神经生长因子(NGF)显著升高,增加心肌神经重塑。因此,类似于临床 KD, LCWE 诱导的 KD 血管炎小鼠也表现出电生理异常和心脏神经元重塑,并且这些变化可以通过阻断 IL-1 信号传导来预防[27]。这些数据支持并加速抗 IL-1 治疗试验以使 KD 患者受益。

KD 动物模型的研究除过以上小鼠模型外,也有研究通过腹腔注射 LCWE 建立 KD 大鼠模型。发现 KD 大鼠肺动脉功能和结构均出现异常,血浆和肺组织中脂钙蛋白-2(Lcn2)的水平显著升高,促进了肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)中内质网应激的增殖[28],这可能是 KD 相关肺动脉异常的原因。

## 4.2. CADS

白色念珠菌是一种条件致病性真菌,常存在人的口腔、下呼吸道、肠道和阴道,其提取物含有可溶性被  $\beta$ -D-葡聚糖,具有多种免疫调节作用,可引起全身系统性感染、黏膜皮肤感染和下呼吸道感染等,在一定条件下可在免疫受损宿主中转化为诱导炎症的病原体,成为动物感染模型的诱导剂。Murata 等人在 KD 患儿粪便中提取到了白色念珠菌,并分离出了 CADS,将其对小鼠腹腔注射可产生冠状动脉血管炎,动物的病理特征与 KD 患者的冠状动脉血管炎极其相似[29]。Sato 等人通过腹腔注射 CADS 诱导小鼠的冠状动脉炎,发现因小鼠品系而异,在 C3H/HeN 小鼠中发病率为 71.1% (27/38),但在 CBA/JN 小鼠中未发现(0/27),表明基因组背景与疾病的发展相关。而且, CADS 可成功复制 KD 血管炎模型,并且基于基因组学,炎症细胞因子和其受体之间的相互作用可能会影响动脉炎的发病。另有研究证实 CAWS 通过细胞表面受体 dectin-2 发挥作用,可诱导小鼠血管炎[30]。Yoshikane 等人研究发现 CAWE 可引起小鼠冠状动脉和腹主动脉明显的炎性细胞浸润、弹性板层破坏、中膜平滑肌细胞丢失和内膜增厚,与 KD 患者血管炎病变的组织学特征相似。该研究评估了 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)抑制剂 SP600125 对 CAWE 诱

导的腹主动脉病变的影响,发现与安慰剂治疗相比,SP600125显著降低了病变的发生率,并防止了血管炎症和组织破坏,表明JNK在KD的血管炎的发展中起重要作用。进一步的研究发现CAWS动脉炎的进展分为三个阶段:血管炎的发展、复杂的心肌重塑伴肥大、以及致命的严重左心室功能障碍和猝死[31]。Martinez等人通过腹腔注射CAWS诱导C57BL/6J小鼠KD血管炎模型,发现趋化因子及其受体在先天性免疫应答中发挥作用,并破坏促炎性细胞Th17和调节性T细胞之间的平衡,是KD冠状血管炎发病机制的基础。也有研究证实,C57BL/6NCrSlc小鼠腹腔注射CAWS可诱导血管炎,且抗载脂蛋白A-2(ApoA2)治疗抑制动物KD模型中冠状动脉炎的发展,可以减弱KD以及其他感染性疾病,与用IVIg治疗相比具有较低的不良反应[32]。在使用CAWS诱导的KD小鼠模型中,Xu等人证实了炎性因子和T细胞亚群的特征,并发现rhG-CSF可减轻炎症反应和T细胞活化,这可能为治疗KD提供有效方案[33]。

### 4.3. MN

2020年,Yanai等人将克柔念珠菌菌株在培养基中培养,然后提取其MN部分通过腹腔给DBA/2小鼠和C57 B1/6小鼠注射,最后发现DBA/2小鼠中诱导严重的冠状血管炎,导致心脏肥大;这说明MN可诱发C57 B1/6小鼠冠状血管炎[34]。

### 4.4. 卡介苗

2007年,Nakamura等通过首次向C57BL/6J小鼠皮内接种BCG,4周后再次接种胞内分枝杆菌粗提取物(crude extract from *Mycobacterium intracellulare*, cMI),成功复制了类似KD的冠状动脉炎,在显微镜下观察发现:动脉壁周围有单核细胞浸润。但是仅接种cMI或BCG的小鼠并未发生冠状动脉炎。如果事先接种过BCG,然后静脉注射过氧化氢酶II抗体,同样第可诱导小鼠产生类似KD的冠状动脉炎[35][36]。

### 4.5. 芽孢杆菌

Chun等通过芽孢杆菌诱导PD-1(programmed death-1)基因缺陷小鼠发生类似川崎病的临床表现。实验组采用芽孢杆菌给小鼠腹部及皮肤皮内注射2次,对照组采用热休克蛋白65(heat shock protein 65, HSP65)缺失的葡萄球菌,实验组小鼠表现出类川崎病症状,且心血管切片显微镜下观察发现实验组冠状动脉上存在炎性细胞的浸润以及内皮增生。与此同时,实验采用HSP65以同样的方法对PD-1(programmed death-1)基因缺陷小鼠注射诱导,镜下观察:HSP65诱导的小鼠冠脉病变与用BCG诱导的小鼠表现类似[37]。该研究表明:PD-1很有可能是KD的易感基因之一,包含HSP65结构的抗原是该模型的触发因子。

### 4.6. FK565

FK565是Nod1的配体,在天然免疫中发挥着重要作用。2011年,Nishio等人通过给小鼠皮下注射或口服FK565发现小鼠可产生类似KD的冠状动脉炎,且脂多糖可增强FK565的诱导作用。在镜下观察发现小鼠的冠状动脉炎组织病理学特征为:炎性细胞弥漫性浸润,其中主要为中性粒细胞和巨噬细胞,并且该冠脉炎有冠状动脉弹性纤维断裂,但不伴有纤维素样坏死,而Nod1-/-小鼠不能被诱导动脉炎的发生[38]。

### 4.7. 牛血清白蛋白

牛血清白蛋白(BSA)作为模型蛋白在不同领域得到了广泛的研究。有报道称间断性腹腔注射牛血清白蛋白(10%)成功诱导了Balb/C小鼠的KD冠状动脉损伤,动物出现动脉内膜增厚、水肿及变性,内皮细胞排列紊乱,胞质内大量小空泡,周围炎性细胞浸润。韦卫中等首次通过给兔子静脉注射BSA,成功复制出了类似于KD血管炎的动物模型,该研究表明异型动物蛋白同样会引起类似KD的免疫性血管炎,同时也证明KD不是由单一因素引起,支持了KD是由多因素触发的一种由免疫系统介导的全身性血管

炎假说[39]。类似的, Dou 等重复静脉注射 BSA 致家兔发生类似 KD 的冠状动脉炎改变, 该模型具有与人川崎病相似的组织病理学和超微结构特征, 并观察到冠脉内膜弹性膜断裂, 这是动脉瘤形成的关键因素[40]。因此, 兔子也可作为一个实验模型成功复制出类似 KD 的血管炎。

#### 4.8. 马血清

马血清通常被用作添加剂以支持造血祖细胞在培养物中的维持。Philip 等首先用 5 mL/kg 马血清通过静脉注射的方式干预小猪, 10 天后, 再以 10 mL/kg 的马血清通过静脉注射, 或以 10 mL/kg 间隔 5 d 一次, 共 3 次。在第一次注射马血清 5~10 d 后, 后小猪出现 CAL, 3 剂注射后 CAL 表现更为明显。该研究发现用马血清处理后的小猪均出现不同程度的血管炎、皮疹以及冠状动脉炎症, 临床表现及病理改变均与 KD 十分相似[41], 而且, 该模型使用 B 超观察效果较好, 所以被认为是 KD 的较佳模型。

### 5. 小结

动物模型对于川崎病的发病诱因、发病机制及其治疗的研究具有重要意义。但是, 目前对于 KD 动物模型的建立, 并没有公认的方法。本文综述了干酪乳杆菌、白色念珠菌、卡介苗、FK565、克柔念珠菌、牛血清白蛋白以及马血清等常用诱导剂建立的 KD 模型, 在小鼠、兔子、大鼠和猪等动物不同程度的表现了 KD 发病的症状, 但目前现有的方法诱导的动物模型也只能体现人类川崎病的部分特点, 不能完全复制川崎病的所有特点。即使如此, 这些动物模型为人类川崎病的免疫、机制和基因方面的研究可提供良好研究对象与线索。随着科学技术的发展和水平的提高, 相信川崎病动物模型将会继续在这一领域中发挥着重要作用, 为科学家们研究川崎病提供灵活的思路和方法。

### 基金项目

陕西省重点研发计划国际科技合作计划项目(2022KWZ-20)。

### 参考文献

- [1] Wang, L.N., Zhang, S., Ma, J., Ni, J., Wang, J.Y., Li, X.H., Mu, Z.L., Han, W., He, G.T., Ma, L., Shah, J., Shah, J. and Jiao, F.Y. (2021) Kawasaki Disease-Management Strategies Given Symptoms Overlap to COVID-19: A Review. *Journal of Nepal Medical Association*, **59**, 417-424. <https://doi.org/10.31729/jnma.5698>
- [2] Yale, S.H., Tekiner, H. and Yale, E.S. (2022) Tomisaku Kawasaki and Kawasaki Disease. *Child's Nervous System*, **38**, 233-235. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04784-3>
- [3] Alphonse, M.P., Duong, T.T., Tam, S. and Yeung, R.S.M. (2023) Mercury Increases IL-1beta and IL-18 Secretion and Intensifies Coronary Arteritis in an Animal Model of Kawasaki Disease. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1126154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1126154>
- [4] Agarwal, S. and Agrawal, D.K. (2017) Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 247-258. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165>
- [5] Banday, A.Z., Arul, A., Vignesh, P., et al. (2021) Kawasaki Disease and Influenza-New Lessons from Old Associations. *Clinical Rheumatology*, **40**, 2991-2999. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05534-1>
- [6] Huerta, B.S. and Sanchez, A.A. (2022) Biomarkers in Kawasaki Disease. *Biomarkers in Medicine*, 51-56.
- [7] 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>
- [8] Wu, R., Ohara, R.A., Jo, S., et al. (2022) Mechanisms of CD40-Dependent cDC1 Licensing beyond Costimulation. *Nature Immunology*, **23**, 1536-1550. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01324-w>
- [9] 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>
- [10] Butters, C., Curtis, N. and Burgner, D.P. (2020) Kawasaki Disease Fact Check: Myths, Misconceptions and Mysteries. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **56**, 1343-1345. <https://doi.org/10.1111/jpc.15101>
- [11] Jaggi, P., Kajon, A.E., Mejias, A., et al. (2013) Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding

- Bystander? *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 58-64. <https://doi.org/10.1093/cid/cis807>
- [12] Noval, R.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>
- [13] Cameron, S.A., White, S.M., Arrollo, D., Shulman, S.T. and Rowley, A.H. (2017) Arterial Immune Protein Expression Demonstrates the Complexity of Immune Responses in Kawasaki Disease Arteritis. *Clinical and Experimental Immunology*, **190**, 244-250. <https://doi.org/10.1111/cei.13010>
- [14] 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>
- [15] Cattalini, M., Della, P.S., Zunica, F., *et al.* (2021) Defining Kawasaki Disease and Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome-Temporally Associated to SARS-CoV-2 Infection during SARS-CoV-2 Epidemic in Italy: Results from a National, Multicenter Survey. *Pediatric Rheumatology*, **19**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00511-7>
- [16] Galeotti, C., Bayry, J., Kone-Paut, I. and Kaveri S.V., (2010) Kawasaki Disease: Aetiopathogenesis and Therapeutic Utility of Intravenous Immunoglobulin. *Autoimmunity Reviews*, **9**, 441-448. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.004>
- [17] Alexoudi, I., Kanakis, M., Kapsimali, V. and Vaiopoulos, G. (2011) Kawasaki Disease: Current Aspects on Aetiopathogenesis and Therapeutic Management. *Autoimmunity Reviews*, **10**, 544-547. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.005>
- [18] Gupta, A. (2023) Role of Inflammasomes in Kawasaki Disease. *Indian Journal of Pediatrics*, **90**, 5-6. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04356-0>
- [19] Wan, F., Wang, H., Wang, M., *et al.* (2022) Sustained Release of *Lactobacillus casei* Cell Wall Extract Can Induce a Continuous and Stable IgA Deposition Model. *The Journal of Pathology*, **257**, 262-273. <https://doi.org/10.1002/path.5884>
- [20] Yoshida, Y., Banno-Terada, R., Takada, M., *et al.* (2022) Sivelestat's Effect on *Candida albicans* Water-Soluble Fraction-Induced Vasculitis. *Pediatrics International*, **64**, e15153. <https://doi.org/10.1111/ped.15153>
- [21] Wan, M., Lin, S., Tan, C., *et al.* (2023) Effects of Mannoprotein on the Stability and *in vitro* Digestion of Cyanidin-3-Glucoside. *Food Chemistry*, **404**, Article ID: 134602. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134602>
- [22] Bordea, M.A., Costache, C., Grama, A., *et al.* (2022) Cytokine Cascade in Kawasaki Disease versus Kawasaki-Like Syndrome. *Physiological Research*, **71**, 17-27. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934672>
- [23] Suganuma, E., Sato, S., Honda, S. and Nakazawa, A. (2020) A Novel Mouse Model of Coronary Stenosis Mimicking Kawasaki Disease Induced by *Lactobacillus casei* Cell Wall Extract. *Experimental Animals*, **69**, 233-241. <https://doi.org/10.1538/expanim.19-0124>
- [24] Zhang, J., Weng, H., Pei, Q., *et al.* (2022) The Relationship between TNF-Like Protein 1A and Coronary Artery Aneurysms in Children with Kawasaki Disease. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 57-63. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00729-5>
- [25] Matundan, H.H., Sin, J., Rivas, M.N., *et al.* (2019) Myocardial Fibrosis after Adrenergic Stimulation as a Long-Term Sequela in a Mouse Model of Kawasaki Disease Vasculitis. *JCI Insight*, **4**, e126279. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126279>
- [26] Gorelik, M., Chung, S.A., Ardalan, K., *et al.* (2022) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Care & Research*, **74**, 538-548. <https://doi.org/10.1002/acr.24838>
- [27] Lam, J.Y., Shimizu, C., Tremoulet, A.H., *et al.* (2022) A Machine-Learning Algorithm for Diagnosis of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease in the USA: A Retrospective Model Development and Validation Study. *The Lancet Digital Health*, **4**, e717-e726. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00149-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00149-2)
- [28] Shi, Z., Yin, Y., Li, C., *et al.* (2021) Lipocalin-2-Induced Proliferative Endoplasmic Reticulum Stress Participates in Kawasaki Disease-Related Pulmonary Arterial Abnormalities. *Science China Life Sciences*, **64**, 1000-1012. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-1772-8>
- [29] Murata, H. (1979) Experimental *Candida*-Induced Arteritis in Mice. Relation to Arteritis in the Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Microbiology and Immunology*, **23**, 825-831. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1979.tb02815.x>
- [30] Sato, W., Yokouchi, Y., Oharaseki, T., Asakawa, N. and Takahashi, K. (2021) The Pathology of Kawasaki Disease Aortitis: A Study of 37 Cases. *Cardiovascular Pathology*, **51**, Article ID: 107303. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107303>
- [31] Yokouchi, Y., Oharaseki, T., Enomoto, Y., *et al.* (2019) Expression of Tenascin C in Cardiovascular Lesions of Kawasaki Disease. *Cardiovascular Pathology*, **38**, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.10.005>

- 
- [32] Ito, F., Oharaseki, T., Tsukui, D., *et al.* (2022) Beneficial Effects of Anti-Apolipoprotein A-2 on an Animal Model for Coronary Arteritis in Kawasaki Disease. *Pediatric Rheumatology*, **20**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00783-7>
- [33] Xu, S., Chen, M. and Weng, J. (2020) COVID-19 and Kawasaki Disease in Children. *Pharmacological Research*, **159**, Article ID: 104951. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104951>
- [34] Yanai, C., Tanaka, H., Miura, N.N., *et al.* (2020) Coronary Vasculitis Induced in Mice by the Cell Wall Mannoprotein of *Candida krusei*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **43**, 848-858. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-01060>
- [35] Nakamura, T., Yamamura, J., Sato, H., *et al.* (2007) Vasculitis Induced by Immunization with Bacillus Calmette-Guerin Followed by Atypical Mycobacterium Antigen: A New Mouse Model for Kawasaki Disease. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **49**, 391-397. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00217.x>
- [36] Delvechio, M., Alves, J.V., Saiyid, A.Z., *et al.* (2023) Progression of Vascular Function and Blood Pressure in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Shock*, **59**, 74-81. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002026>
- [37] Chun, J.K., Jeon, B.Y., Kang, D.W., *et al.* (2011) Bacille Calmette Guerin (BCG) Can Induce Kawasaki Disease-Like Features in Programmed Death-1 (PD-1) Gene Knockout Mice. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **29**, 743-750.
- [38] Nishio, H., Kanno, S., Onoyama, S., *et al.* (2011) Nod1 Ligands Induce Site-Specific Vascular Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 1093-1099. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.216325>
- [39] Natarajan, R.K., Bhoopalan, S.V., Cross, C., Shah, R. and Rothman, A. (2023) Novel Score to Predict Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology*, **44**, 1546-1551. <https://doi.org/10.1007/s00246-023-03175-0>
- [40] Dou, J., Li, H., Sun, L., *et al.* (2013) Histopathological and Ultrastructural Examinations of Rabbit Coronary Artery Vasculitis Caused by Bovine Serum Albumin: An Animal Model of Kawasaki Disease. *Ultrastructural Pathology*, **37**, 139-145. <https://doi.org/10.3109/01913123.2012.750409>
- [41] Philip, S., Jindal, A. and Krishna, K.R. (2023) An Update on Understanding the Pathophysiology in Kawasaki Disease: Possible Role of Immune Complexes in Coronary Artery Lesion Revisited. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **26**, 1453-1463. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14816>