

The Development and Researches of the Pathogenesis of Kawasaki Disease Animal Models

Xinyan Zhang, Huiling Lu*

Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Email: 1197717509@qq.com, [†]huilinglu25@aliyun.com

Received: May 7th, 2017; accepted: May 24th, 2017; published: May 27th, 2017

Abstract

With the increasing morbidity of Kawasaki disease year by year, KD has become the main cause of acquired heart disease, which has replaced the rheumatoid disease. It's vital to explore the etiology and pathogenesis of coronary artery lesions through establishing animal models of Kawasaki disease. At present, most researches focus on the mouse model, the rabbit model of immune vasculitis, young pig model and dog model, through which they found monocyte/macrophage activation, cytokines including TNF- α and IL-1, matrix metalloproteinases (MMP-9), vascular endothelial growth-A growth factors (VEGF-A), TLR-2 and MyD88 and Dectin-1/Syk signal pathway were all closely involved in the development of immune vasculitis in the KD animal models. In this paper, we summarize the latest development and researches of the pathogenesis of Kawasaki disease by using animal models of immune vasculitis.

Keywords

Kawasaki Disease, Animal Model, Immune Vasculitis, Pathogenesis, Immune Activation, Superantigen, Cytokines

川崎病动物模型及其发病机制研究进展

张新艳, 卢慧玲*

华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉

Email: 1197717509@qq.com, [†]huilinglu25@aliyun.com

收稿日期: 2017年5月7日; 录用日期: 2017年5月24日; 发布日期: 2017年5月27日

*通讯作者。

摘要

川崎病(KD)随着发病率逐年增高,已经成为取代类风湿成为儿童后天性心脏病的主要病因。建立川崎病动物模型,对于其冠脉损伤病因及发病机制的研究至关重要,目前研究较多的有小鼠模型、兔模型、幼猪和犬模型,在动物模型的研究中发现单核/巨噬细胞的免疫激活、TNF- α 和IL-1等细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP-9)、血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、转化生长因子、TLR-2和MyD88及Dectin-1/Syk信号通路,均与川崎病模型中以冠状动脉损伤为主的免疫性血管炎有关。本文就目前运用川崎病免疫性血管炎模型研究其发病机制的现状进行总结概括。

关键词

川崎病, 动物模型, 免疫性血管炎, 发病机制, 免疫激活, 超抗原, 细胞因子

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

川崎病是一种急性发热出疹性疾病,于1967年由川崎先生第一次报道,并将其改名为“皮肤黏膜淋巴结综合征(Mucocutaneous lymph node syndrome)” [1],主要发生于5岁以下婴幼儿。系统性血管炎为川崎病(KD)的病理学特点,主要累及中等大小的肌性动脉,以心脏冠状动脉受累最为常见。急性及亚急性期,部分患儿可发生冠状动脉瘤,这部分患儿远期可发生冠状动脉内膜增厚、钙化,出现冠状动脉狭窄,发生缺血性心脏病。急性期未经丙种球蛋白(IVIG)治疗者20%~25%发生冠脉损伤,IVIG治疗后冠脉损伤的发生率明显下降约为5% [2],目前KD已经取代风湿病成为儿童后天性或获得性心脏病的主要病因之一。

自首例KD患儿发现至今四十多年的研究中,尽管大量研究发现可能的病因与感染因素、遗传易感因素和超抗原因素等密切相关[3][4],但对于其确切病因及发病机制仍无准确的论述及证实。由于KD患儿的病理标本取材困难,因此KD动物模型在进一步研究KD的病因及发病机制中发挥了重要作用,引起了诸多学者的关注。目前已经用于研究的KD模型中,小鼠模型是国内外最早且应用最多的KD模型,其中用干酪乳杆菌细胞壁成分(LCWE)和白色念珠菌水溶性成分(CAWS)诱发KD系统性血管炎的模型最常见,且在研究中发现,金属基质蛋白酶(MMP-9)、TNF- α 、血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、模式识别受体等在LCWE诱发的KD模型冠脉损伤中发挥重要作用,也有学者提出甘露糖结合凝集素(MBL)、c-Jun氨基端激酶(JNK)及滋养血管等与白色念珠菌水溶性成分(CAWS)诱发的KD血管炎有关。其次也有学者通过用幼犬、幼猪及兔进行建模,研究KD病因及其发病机制。本文就目前KD免疫性血管炎动物模型的类型,以及运用动物模型研究川崎病发病机制的现状进行综述。

2. 川崎病(KD)动物模型

KD动物模型发展至今,虽然没有一种模型能够完全模仿川崎病的各种临床表现,但目前小鼠模型、幼犬、幼猪及兔模型在研究中的已经应用较多,对KD病因及发病机制的研究起着重要作用。如果能够建立一种理想的KD动物模型,将会极大的促进KD病因、发病机制、病理改变及干预措施的研究。

(一) 干酪乳杆菌细胞壁萃取物(LCWE)诱导的小鼠模型

干酪乳杆菌是一种来源于人和鼠胃肠道、口腔及阴道的革兰氏阳性杆菌, 由于干酪乳杆菌细胞壁成分(LCWE)类似于可以诱发鼠慢性多发性关节炎的溶血性链球菌-A 的细胞壁成分, 美国 Lehman 等[5]于 1983 年首次利用超声波破碎法提取 LCWE 并腹腔注射于 LEW/N 雌性大鼠体内诱发多发性关节炎模型。另外早期研究发现感染可以诱发原发性血管炎[6], A 组 β -溶血性链球菌可在小鼠体内诱发风湿热, 有的小鼠表现为冠状动脉炎[7], 并且可诱发兔慢性肉芽肿性炎[8]。故 Lehman 等[9]将 B 组干酪乳杆菌细胞壁成分单次腹腔注射于 C57BL/6 小鼠诱发冠状动脉炎模型, 注射后第 3 天发现冠状动脉外膜有炎性单核细胞浸润; 第 14 天发展为动脉壁不对称性浸润, 且开始出现多形核细胞浸润; 至第 28 天, 血管周围出现炎性浸润并且伴有狭窄; 冠脉损伤的整个过程都伴随着冠状动脉周围外膜的纤维组织增殖, 直至第 56 天冠脉旁纤维组织极其致密。研究中发现除 C57BL/6 小鼠之外, LCWE 可诱发 A/J, Balb/c, C3HeBl 杂交小鼠的急性或慢性冠状动脉炎模型, 且其病理表现与 C57BL/6 小鼠相似。之后 Lehman 等多次重复了此冠状动脉炎小鼠模型, 并发现这种急性炎症性冠状动脉损伤病理表现与 KD 冠脉损伤及其相似[10] [11], 其他学者也成功复制了此模型[12] [13], 尽管其机制仍不清楚, 但为进一步研究 KD 病因及冠脉损伤发病机制提供一种体外研究的方法和途径, 且已有研究发现金属基质蛋白酶(MMP-9) [14]、TNF- α [15]、血管内皮生长因子-A(VEGF-A) [16]、模式识别受体[17]等在 KD 模型冠脉损伤中发挥重要作用。

(二) 白色念珠菌细胞壁萃取物(CAW)诱导的小鼠模型

白色念珠菌是一种革兰氏阳性菌, 通常存在于正常人口腔、上呼吸道、肠道及阴道, 其细胞壁成分包含甘露糖蛋白、 β -1,6-葡萄糖、 β -1,3-葡萄糖蛋白。早在 1978 年 Hisao MURATA 等[18]就利用 KD 患者粪便中分离出的白色念珠菌细胞壁提取物, 来诱发小鼠的冠状动脉炎, 发现且其病理表现与 KD 的冠脉损伤类似, 并且再次成功复制了此小鼠模型[19] [20]。K. Takahashi 等[21]用类似的方法, 从 KD 患者的粪便中分离出白色念珠菌, 并提取其细胞壁成分, 连续 5 次腹腔注射于小鼠诱发冠状动脉炎, 发现动脉炎的发生率为 66%, 其中冠状动脉和主动脉根部最常累及, 主要病理表现为血管的炎性浸润、纤维细胞内膜明显增厚伴内部及中弹性膜破坏、冠脉扩张, 提示其病理特征与 KD 冠脉损伤有诸多相似之处。Toshiaki Oharaseki 等[22]在 CAWS 诱发 KD 冠状动脉炎模型中发现 C3H/HeN 类小鼠中冠脉损伤的发生率最高, 病理检查结果显示模型小鼠的动脉炎同样大多发生在冠状动脉和主动脉根部, 主要病理表现为血管全层炎性浸润、内膜不同程度层厚伴随冠脉狭窄、内外弹性纤维膜破坏、中膜平滑肌细胞炎症程度逐步恶化, 并且发现血清细胞因子在不同时期有不同变化, 据此认为此 KD 冠状动脉炎模型对于 KD 发病机制的研究大有帮助。

(三) 兔模型

KD 冠脉损伤的兔模型最早在 1995 年就有日本学者 Onouchi 等[23]利用刚断奶的血清病家兔来构建, 主要因为家兔血清病的心血管系统表现不仅在组织学上与 KD 的心肌、瓣膜、冠状动脉及主动脉改变相似, 并且其后续反应也类似。试验中分别给 33 只刚断奶家兔和 15 只成年兔每周一次静脉注射马血清连续 2 周, 病理学表现首先为内皮细胞肿胀及不同程度水肿由血管内膜下不断扩展至动脉外膜及血管周围组织, 接着出现冠状动脉内皮细胞下单核细胞浸润, 冠脉中膜变薄和平滑肌细胞肿胀导致冠脉扩张, 注射后 4 月刚断奶幼兔仅仅表现为中膜变薄及轻微的弹性组织变性。并且发现, 这种家兔倾向于形成冠状动脉瘤, 但却与年龄有关, 在刚断奶的幼兔中冠状动脉瘤表现明显, 在成年家兔中无这种改变。国内韦卫中等[24]首次用牛血清白蛋白重复静脉注射于幼年家兔诱发兔的免疫性血管炎模型, 发现有 24% 的幼兔出现不同程度的冠状动脉扩张, 未发现冠状动脉瘤形成; 而成年兔的冠状动脉均光滑均匀未见明显冠状动脉扩张, 可能因为幼年期冠状动脉的组织结构发育不完善。其病理学表现与 KD 冠脉损伤的病理过程相似, 认为异型动物蛋白引起免疫性血管炎模型亦可作为 KD 的致炎动物模型, 近年来 Jijuan Dou

等[25]也成功复制了此模型, 虽然其临床表现与病理表现与 KD 并非完全一致, 但有助于进一步研究 KD 冠脉损伤的发病机制。

(四) 猪模型

Philip 等[26]以马血清重复肌肉注射于小型猪也成功构建了冠状动脉炎模型, 血清注射后立刻观察到有 64% 的小猪腿部、57% 胸部和耳部、35% 嘴部及口周、86% 会阴及肛周区域均出现皮肤红斑, 且 2.5 个月以上的小猪皮肤红斑较多, 注射后 30 分钟内即出现皮肤发红、心跳加速及寒颤; 二维超声心动图结果显示试验组中有 57% 表现出冠脉重度扩张(100%~150%), 21% 为中度扩张(75%~99%)另外 21% 为轻度扩张(54%~74%); 病理学检查盐水对照组无明显改变, 而马血清组可见多种改变, 如内层弹力膜断裂、轻中度内膜增生改变及内膜下改变、胞浆凝集、定向力障碍、细胞裂解、脱颗粒改变等, 皮肤活检显示血管周围炎性浸润, 不同程度动脉炎性改变中包括 100% 左主干冠状动脉和左前降支及 86% 的右冠状动脉, 表现为不同程度的内弹性膜破坏及平滑肌细胞增生等。小猪模型由于出现皮疹且注射马血清后的冠脉扩张表现与 KD 相似, 病理表现也与 KD 亚急性期相似, 近年来 Philip 等再次成功复制了此模型[27], 认为此模型可作为免疫性血管炎发病机制和治疗方法研究的工具。

(五) 犬模型

幼犬多动脉炎综合征(JPS)是一种病因不明的系统性坏死性血管炎, 主要累及小及中等大小动脉, 其中最易累及冠状动脉, 主要发生于 3 到 18 个月大小的幼犬, 早在 1991 年 Burns 等[28]就报道了 JPS 与 KD 的临床表现、实验室检查及病理学表现相似。1992 年 Felsburg 等[29]研究了患幼年性多动脉炎综合征幼犬的异常免疫反应, 并与 KD 进行了对比, 发现二者在临床表现、实验室检查及病理学表现方面有惊人的相似。患 JPS 的幼犬其主要临床表现为发热、步态僵硬、颈椎疼痛、颈强直; 实验室检查发现白细胞和中性粒细胞明显升高, 血清 IgA 升高; 外周血 B 淋巴细胞明显升高, 而 T 淋巴细胞则降低; 对有丝分裂原刺激的应激反应显著受抑制; 细胞分泌免疫球蛋白能力减弱等; 这些表现与 KD 急性期免疫反应及其相似。据此提出幼犬自发性 JPS 可能为研究 KD 病因及其发病机制提供了一个新的线索, 然而目前此犬模型尚无最新研究, 其重复性有待于进一步验证。

3. 川崎病(KD)免疫性血管炎动物模型的发病机制研究

(一) 单核/巨噬细胞的免疫激活

早期 Lehman 等[9]首次通过 LCWE 诱发小鼠冠状动脉炎的研究中, 给予 C57BL/6, Balb/c, A/J, C3H/HeJ 和 C3Heb/FeJ 小鼠分别单次腹腔注射等量的 LCWE, 结果发现只有 C3H/HeJ 小鼠全部未出现冠状动脉炎, 而 C3H/HeJ 小鼠的巨噬细胞在加工脂多糖抗原、减轻细胞毒素活性及方面有缺陷, 并且相对于正常巨噬细胞含有更少的 Fc 受体, 其他小鼠巨噬细胞则正常, 据此提出巨噬细胞可能在 LCWE 诱发冠状动脉炎发病机理中起着重要作用。Danica J. Schulte 等[30]将 C57BL/6 小鼠进行基因敲除, 以人类重组激活基因缺陷小鼠(RAG1^{-/-})、B 淋巴细胞缺陷小鼠(B-null)及野生型小鼠进行对比分析, 发现 RAG1^{-/-}小鼠均未出现冠状动脉疾病, 然而有 70% 的野生型小鼠和 100% 的 B-null 小鼠均表现出冠脉疾病, 免疫组化显示 F4/80+巨噬细胞及髓样 MIDC-8+树突状细胞、类浆细胞样树突状细胞等在冠脉损伤中表现出抗原驱动过程, 因而认为固有免疫和适应性免疫皆参与了 LCCWE 诱发的 KD 冠状动脉疾病, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在其发病机制中发挥了重要作用, 而巨噬细胞和树突状细胞则与二者起着协同作用, 共同诱发小鼠的冠状动脉炎。这与单核/巨噬细胞的激活在 KD 患者急性期起着重要作用相一致, 病理学也证实 KD 的血管组织中有大量巨噬细胞浸润, 这表明在相应趋化因子的作用下, 单核细胞由血液中浸润到血管组织损伤血管内皮[31], 从而在免疫性血管炎中发挥重要作用。

(二) 超抗原

超抗原是指能在极低浓度下即可非特异地刺激多数 T 细胞克隆活化增殖, 产生极强免疫应答的物质。它与一般抗原的区别在于: 超抗原与 T 细胞识别前无需抗原提呈细胞(APC)处理, 以完整蛋白质形式结合; 选择性识别 T 细胞表面 TCR- β 链的 V 区; 非限制性结合 MHC-II 类分子抗原结合槽外侧区; 刺激 T 细胞不受 MHC 限制[32]。1992 年 JUN ABE 等[33]通过检测急性期和恢复期 KD 患者外周血 T 细胞受体 V β 基因的表达情况, 发现 KD 急性期外周血 V β 2+和 V β 8.1 + T 细胞明显增加, 且在恢复期下降, 提出超抗原可能参与了 KD 的发病机制, 为 KD 免疫机制的研究提供了一个新的方向[34]。Trang T. Duong 等[35]则利用 LCWE 诱导的小鼠模型研究超抗原活性在其发病机制中的作用, 结果发现 LCWE 可诱导原始 T 淋巴细胞显著增殖, 在 LCWE 介导的免疫反应中虽然需要抗原提呈, 但却不需要抗原提呈细胞 APC 的处理加工, 且 LCWE 刺激 T 细胞不受 MHC-II 分子的限制; 超抗原介导的免疫反应的特点在此模型上均有体现, 提示 LCWE 是作为一种超抗原诱发 KD 冠脉损伤, 且其活性与疾病发展有关。在 KD 患者的免疫机制研究中也发现其免疫反应与超抗原介导的免疫反应的特点一致, KD 患者因为在 APC 呈递的自身多肽和模拟感染的自身信号刺激下, 一部分被超抗原活化的 T 细胞逃避了免疫清除, 产生持续性的免疫反应, 而运输到冠脉的淋巴细胞持续呈递冠状动脉自身抗原, 产生免疫反应破坏血管壁, 最终导致血管的局部破坏, 冠脉瘤形成。

(三) 肿瘤坏死因子(TNF- α)、IL-1 α 和 IL-1 β 干扰素(IFN- γ)的作用

TNF- α 是一种主要由 T 淋巴细胞和单核/巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子, 主要可以结合两种受体: TNFRp55 (TNFR1)或者 TNFRp75 (TNFR2), 其中 TNF- α 的炎症活动主要由 TNFR1 介导[36]。已有相关研究发现 KD 患者血清 TNF- α 、白细胞介素(IL)和干扰素(IFN- γ)等炎性因子明显升高[37] [38], 可能机制为免疫应答作用 T 淋巴细胞和单核/巨噬细胞分泌活化增殖以及细胞因子 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 可以通过促进血管内皮内基质金属蛋白酶(MMP-9)表达增加[39], 从而发挥抗炎及动脉内膜弹性纤维组织破坏作用。Joyce S. Hui-Yuen 等[15]利用 LCWE 诱导的 KD 小鼠模型研究 TNF- α 在 KD 冠脉损伤机制中的作用, 与 TNFR1-/-和 TNFR2-/-小鼠进行对比研究, LCWE 注射后小鼠外周免疫系统中 TNF- α 的 mRNA 表达逐渐增加, 且与炎症的严重程度相一致; TNF- α 主要通过 TNFR1 受体结合在冠脉损伤中发挥作用, 相反抑制 TNFR1 受体介导的 TNF- α 活性将会阻止弹性蛋白的破坏及动脉瘤的形成, 因此提出 TNF- α 对于 KD 小鼠模型中的局部炎症反应和冠脉损伤均有重要作用。国内张艳兰等[40]通过检测 LCWE 诱导的 KD 小鼠 TNF- α 表达及其活性变化来探讨 TNF- α 在 KD 发病机制中的作用, 发现 KD 急性期 TNF- α 等炎性细胞因子分泌是 KD 心脏及冠状动脉炎症发生的重要通路之一。Toshiaki Oharaseki 等[41]则利用 TNF- α 拮抗剂依那西普和英夫利昔单抗(etanercept 和 infliximab)处理小鼠, 结果发现经 etanercept 处理的小鼠不仅血管炎的发生率降低且炎症程度和冠脉损伤的范围均有所减轻, 据此提出 TNF- α 与 CAWS 诱发的 KD 免疫性血管炎密切相关。单核/巨噬细胞的激活在急性期 KD 患者中发挥重要作用, 且其异常活化与冠状动脉损伤有关, 激活的单核/巨噬细胞可以通过分泌 TNF- α 、IL-6、IFN γ 等炎性细胞因子, 以及通过自分泌方式作用于单核 / 巨噬细胞本身释放炎性介质加剧炎症反应[40]。因而, 持续的炎症反应及 TNF- α 的产生导致 KD 模型中弹性蛋白降解、血管壁及冠状动脉损伤[15], 而 KD 患者过表达的非编码 RNA 参与了 TNF- α 诱导的血管内皮细胞凋亡, 有望为 KD 治疗提供一个新靶点[42]。

近年来有学者发现, 细胞因子 IL-1 在 LCWE 诱导的 KD 小鼠模型中发挥重要作用。Young Ho Lee 等[13]利用 LCWE 诱发的 KD 血管炎小鼠模型探讨 IL-1 β 在其发病机制中的作用, 发现野生型小鼠可成功诱发冠状动脉炎, 而 C57BL/6 与 caspase1 和 IL-1R 基因敲除小鼠均未表现出血管炎和冠状动脉损伤, 且 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)能够阻止 LCWE 诱发小鼠的冠状动脉损伤, 表明 IL-1 β 在 KD 小鼠模型冠状动脉损伤中发挥重要作用。之后 Youngho Lee 等[43]复制了此模型来探讨 IL-1 的来源细胞即 CD11c+树突状细胞和巨噬细胞及其效应细胞在 KD 血管炎模型中的作用, 结果发现 Il1a-/-和 Il1b-/-小鼠相对于野生

型小鼠表现为较轻的血管炎症、冠状动脉损伤和心肌炎,提示 IL-1 α 和 IL-1 β 在 KD 血管炎小鼠模型中均有重要作用,而 CD11c+树突状细胞和巨噬细胞作为 IL-1 α 和 IL-1 β 的主要来源细胞在其发病中也是必不可少的。Youngho Lee 的团队[45]在此基础上还发现 IL-1 α 和 IL-1 β 在 LCWE 诱发的 KD 血管炎模型中伴发的腹主动脉瘤中发挥重要作用,而 IL-1R 受体抑制剂可能为 KD 冠状动脉炎及其他免疫性血管炎提供新的治疗靶点。这与 KD 患者 IL-1 β 水平明显增加相一致[46],且有学者发现 KD 患者中丙种球蛋白(IVIG)治疗无反应者 IL-1 β 表达增加,而 IL-1Ra 则表达减少,提示 IL-1 可能在 KD 发病机制中具有重要作用,可能为 KD 提供新的治疗方法[47]。

关于 IFN- γ 在 KD 小鼠模型中的作用尚存在争议,有研究发现 KD 患者干扰素(IFN- γ)水平明显升高[38],然而 Wesley C. Chan 等[48]在 LCWE 诱发的 KD 血管炎小鼠模型中,阻断 IFN- γ 的表达并不能抑制炎症反应,IFN- γ 缺乏小鼠在对 LCWE 的免疫反应中相对于野生型小鼠淋巴细胞增殖更加活跃,且 LCWE 诱发的冠状动脉炎在 IFN- γ 缺乏小鼠于野生小鼠表现相同,据此认为 IFN- γ 仅在冠状动脉炎的行程中起免疫调节作用,但并不能诱发冠状动脉损伤。

(四) 金属基质蛋白酶(MMPs)的作用

金属基质蛋白酶(MMPs)是一类以 Zn⁺为辅助因子的蛋白酶家族,在体内主要降解细胞外基质和基底膜蛋白,诸如胶原蛋白和弹性蛋白,其主要抑制剂为金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs) [49],MMPs 和 TIMPs 失衡会导致肿瘤、风湿性关节炎、主动脉瘤等疾病的病理性基质降解[50] [51]。ANDREW C. LAU 等[52]为了研究 MMPs 与 KD 冠状动脉瘤的关系,分别以 KD 患者和 LCWE 诱导的 KD 冠脉损伤动物模型为研究对象检测其血清中 MMP-2 和 MMP-9 含量及其活性,发现 MMP-2 和 MMP-9 可能仅在 KD 冠脉损伤局部发挥一定的弹性蛋白破坏作用,然而外周血含量及其活性与冠脉损伤并没有明确关系。Andrew C. Lau 等[53]则 MMP-9 基因敲除小鼠进行研究发现 MMP-9/-小鼠冠状动脉的炎症反应与野生型并无明显不同,但 MMP-9/-小鼠的血管壁弹性蛋白降解程度却明显减轻,提示 MMP-9 的酶活性在 KD 模型中的弹性蛋白降解和冠状动脉损伤中具有重要作用。之后,Andrew C. Lau 等[14]进一步通过多四环素(doxycycline)抑制 MMP-9 的产生及活性来进一步验证 MMP-9 在 KD 冠脉损伤中的作用[53],发现多四环素(doxycycline)可明显减轻 LCWE 诱发的小鼠模型中冠状动脉的弹性蛋白降解与损失,对冠脉具有一定的保护作用,据此通过应用 MMP-9 酶活性及产生的抑制剂将有望改善 KD 冠状动脉损伤的结局。在 KD 患儿的研究中也发现 MMP-2 和 MMP-9 与其冠脉损伤密切相关,可能是川崎病冠状动脉病变的高风险因素,动态监测血清 MMP-9 含量和(或)MMP-9/TIMP-1 比值对预测和早期诊断川崎病合并冠脉病变具有重要的临床意义[54] [55]。

(五) 模式识别受体 TLR2 和 MyD88 的作用

模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)是一类主要表达于固有免疫细胞表面、非克隆性分布、可识别一种或多种病原体相关分子模式(PAMP)的识别分子, Toll 样受体(TLR)是在识别病原相关模式分子(PAMPs)中发挥重要作用的模式识别受体,而髓系分化因子 88 (MyD88)是配体活化状态的 TLRs 募集的第一个基质分子, MyD88 与 TLRs 结合后进一步通过下游信号分子参与免疫反应[56]。目前已发现的 TLRs 有 10 种,异常 TLR 样信号通路严重败血症、脑膜炎、动脉粥样硬化、炎症性肠病,自身免疫综合征如多发性硬化、系统性红斑狼疮、肝炎、风湿性疾病等密切相关[57] [58]。人动脉硬化斑块及动脉粥样硬化模型中均有 TLR9、TLR4、TLR2 和 TLR1 的表达[59] [60],且 TLR4、TLR2 和 MyD88 在固有免疫、炎症反应及动脉粥样硬化中发挥中重要作用,而 TLR4 拮抗剂类似物可减轻糖尿病早期动脉粥样硬化[61] [62]。

Rosenkranz 等[12]研究发现 TLR2 及其下游髓系分化分子 MyD88 在 LCWE 诱发的 KD 冠状动脉炎模

型中发挥重要作用, 机制为 LCWE 通过 TLR2 诱发 NF- κ B 依赖的细胞因子大量释放从而导致炎症反应。这与 I-Chun Lin 等[17]的研究结果相一致, 即 KD 患者和小鼠表现为相似的单核细胞表面 TLR2 表达增加、异常免疫反应及心血管损伤的特点。表明 TLR2 及其下游髓系分化分子 MyD88 可能在 KD 发病早期及 LCWE 诱发 KD 免疫性血管炎早期阶段的固有免疫反应、触发大量炎性细胞因子的释放及其冠状动脉炎中具有相当重要的作用, 而 TLR2 拮抗剂类似物可能为 KD 冠脉损伤提供新的治疗靶点。

(六) 其他机制

Cristina M. Alvira 等[63]报道了转化生长因子- β (TGF- β)在 LCWE 诱导的 KD 冠状动脉炎模型中可以通过抑制血管纤维蛋白酶介导的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的活性而抑制弹性蛋白的降解, 进而减轻冠脉损伤。也有学者发现血管内皮生长因子-A (VEGF-A)及其信号通路在 LCWE 诱发的 KD 冠脉损伤模型中起着重要作用[16], 而巨噬细胞外源凝集素/酪氨酸激酶(dectin-1/Syk)介导的信号通路参与了小鼠模型中血管炎的发生以及 IL-6 和 MCP-1 的产生[64]。Akiko Hamaoka-Okamoto 等[65]在 CAWS 诱发的 KD 免疫性血管炎模型研究中发现 KD 血管炎的发生首先是以滋养血管的功能紊乱开始的, 而某些病原体能够通过激活甘露糖结合凝集素(MBL)依赖性补体系统通路诱发或者加重 KD 小鼠模型中的免疫性血管炎[66]。最近 Yukako Yoshikane 等[67]的研究发现 C-Jun 氨基端激酶(JNK)对于 CAWS 诱发的 KD 小鼠模型中的血管损伤至关重要, 有望为 KD 的治疗提供一种新的方法。在并发症方面, Shuang Chen 等[68]的研究结果表明 KD 小鼠模型中的冠状动脉炎或血管炎会加速之后动脉粥样硬化的形成, 并且认为在 KD 患者中会有类似情况发生。而 GM-CSF 可触发 CAWs 诱导的小鼠 KD 模型中的心肌炎, 主要机制是通过活化区域巨噬细胞释放在免疫聚集过程中所需要的炎性细胞因子和趋化因子, 从而触发心肌炎; 相反阻断 GM-CSF 信号通路可避免使 CAWS 诱发小鼠的心肌炎, 从而可能为 KD 的治疗提供新的靶点[69]。Kei Takahashi 等[70]利用 KD 的血管炎模型探讨了免疫抑制剂咪唑立宾(MZR)在 KD 治疗中的作用, 结果发现 MZR 不仅可以抑制血管炎的发生率、范围和程度还可以抑制炎性因子和趋化因子的分泌, 据此认为 MZR 可能成为一种对 KD 有效的治疗方法。

4. 讨论及总结

KD 发现至今虽然已有 40 多年, 但其发病机制仍不清楚, 近些年来, 利用 KD 类似的免疫性血管炎模型研究其发病机制已经成为热点。目前虽然尚未发现一种可以完全模拟 KD 的理想动物模型, 但利用现在已知的动物模型极大地便利了 KD 病因、发病机制及治疗方法的研究。在今后 KD 动物模型的研究中, 从冠状动脉炎损伤切入的同时如果能够进一步模拟 KD 的主要临床表现, 并且通过体外研究减少诸多外源因素干预的情况下进一步验证金属基质蛋白酶(MMP-9)、TNF- α [15]、血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、模式识别受体等在 KD 急性期炎症反应及冠脉损伤中的作用及其作用机制, 对于进一步预防冠脉损伤和早期治疗将具有重大意义。

总之, KD 可能是有一种或多种已知或未知的病原体微生物侵入易感者体内, 而这种病原体可能是作为超抗原诱发了以单核/巨噬细胞为主、多种 T 细胞和 B 细胞参与的免疫激活反应, 引发 TNF- α 、IL-1、IFN- γ 等多种炎性细胞因子瀑布样生成, 这些细胞因子通过直接或间接调控 MMPs、Syk、C-Jun 氨基端激酶等及其信号通路的表达而介导以小血管为主的全身炎症反应。在今后的研究中, 利用现代分子、细胞生物技术, 将 KD 动物模型和 KD 患者结合起来, 对进一步明确 KD 的病因、发病机制及治疗措施具有重要意义。

基金项目

国家自然科学基金支持(81270949)。

参考文献 (References)

- [1] Kawasaki, T. (1967) Acute Febrile Mucocutaneous Syndrome with Lymphoid Involvement with Specific Desquamation of the Fingers and Toes in Children. *Allergy*, **16**, 178-222.
- [2] Dajani, A.S., Taubert, K.A., Gerber, M.A., *et al.* (1993) Diagnosis and Therapy of Kawasaki Disease in Children. *Circulation*, **87**, 1776-1780. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.5.1776>
- [3] Yoon, K.L. (2015) Update of Genetic Susceptibility in Patients with Kawasaki Disease. *Korean Journal of Pediatrics*, **58**, 84. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.3.84>
- [4] Shulman, S.T. and Rowley, A.H. (2015) Kawasaki Disease: Insights into Pathogenesis and Approaches to Treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, **11**, 475-482. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.54>
- [5] Lehman, T.J., Allen, J.B., Plotz, P.H., *et al.* (1983) Polyarthritis in Rats Following the Systemic Injection of Lactobacillus Casei Cell Walls in Aqueous Suspension. *Arthritis & Rheumatology*, **26**, 1259-1265. <https://doi.org/10.1002/art.1780261013>
- [6] Utsinger, P.D. (1980) Systemic Immune Complex Disease Following Intestinal Bypass Surgery: Bypass Disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **2**, 488-495. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(80\)80149-6](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(80)80149-6)
- [7] Cromartie, W.J. and Craddock, J.G. (1966) Rheumatic-Like Cardiac Lesions in Mice. *Science*, **154**, 285-287. <https://doi.org/10.1126/science.154.3746.285>
- [8] Ohanian, S.H., Schwab, J.H. and Cromartie, W.J. (1969) Relation of Rheumatic-Like Cardiac Lesions of the Mouse to Localization of Group A Streptococcal Cell Walls. *The Journal of Experimental Medicine*, **129**, 37-49.
- [9] Lehman, T.J., Walker, S.M., Mahnovski, V., *et al.* (1985) Coronary Arteritis in Mice Following the Systemic Injection of Group B Lactobacillus Casei Cell Walls in Aqueous Suspension. *Arthritis & Rheumatology*, **28**, 652-659. <https://doi.org/10.1002/art.1780280609>
- [10] Lehman, T.J. and Mahnovski, V. (1988) Animal Models of Vasculitis. Lessons We Can Learn to Improve our Understanding of Kawasaki Disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, **14**, 479-487.
- [11] Lehman, T.J. (1993) Can We Prevent Long Term Cardiac Damage in Kawasaki Disease? Lessons from Lactobacillus Casei Cell Wall-Induced Arteritis in Mice. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **11**, 3-6.
- [12] Rosenkranz, M.E., Schulte, D.J., Agle, L.M., *et al.* (2005) TLR2 and MyD88 Contribute to Lactobacillus Casei Extract-Induced Focal Coronary Arteritis in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Circulation*, **112**, 2966-2973.
- [13] Lee, Y., Schulte, D.J., Shimada, K., *et al.* (2012) Interleukin-1 Is Crucial for the Induction of Coronary Artery Inflammation in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Circulation*, **125**, 1542-1550. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072769>
- [14] Lau, A.C., Duong, T.T., Ito, S., *et al.* (2009) Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 Activity Improves Coronary Outcome in an Animal Model of Kawasaki Disease. *Clinical & Experimental Immunology*, **157**, 300-309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03949.x>
- [15] Yuen, J.S., Duong, T.T. and Yeung, R.S. (2006) TNF-Alpha Is Necessary for Induction of Coronary Artery Inflammation and Aneurysm Formation in an Animal Model of Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology*, **176**, 6294-6301.
- [16] Lin, I., Sheen, J., Tain, Y., *et al.* (2014) Vascular Endothelial Growth Factor: A in Lactobacillus Casei Cell Wall Extract-Induced Coronary Arteritis of a Murine Model. *Circulation Journal*, **78**, 752-762.
- [17] Lin, I.C., Kuo, H.C., Lin, Y.J., *et al.* (2012) Augmented TLR2 Expression on Monocytes in Both Human Kawasaki Disease and a Mouse Model of Coronary Arteritis. *PLOS ONE*, **7**, Article ID: 38635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038635>
- [18] Murata, H. (1978) Experimental Arteritis on Murine with Candida—In Relation to Arteritis in MCLS. *Kansenshogaku Zasshi*, **52**, 331-337. <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.52.331>
- [19] Murata, H. (1979) Experimental Candida-Induced Arteritis in Mice. Relation to Arteritis in the Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Microbiology and Immunology*, **23**, 825-831.
- [20] Murata, H. and Naoe, S. (1987) Experimental Candida-Induced Arteritis in Mice-Relation to Arteritis in Kawasaki Disease. *Progress in Clinical and Biological Research*, **250**, 523.
- [21] Takahashi, K., Oharaseki, T., Wakayama, M., *et al.* (2004) Histopathological Features of Murine Systemic Vasculitis Caused by Candida Albicans Extract? An Animal Model of Kawasaki Disease. *Inflammation Research*, **53**, 72-77.
- [22] Oharaseki, T., Kameoka, Y., Kura, F., *et al.* (2005) Susceptibility Loci to Coronary Arteritis in Animal Model of Kawasaki Disease Induced with Candida Albicans-Derived Substances. *Microbiology and Immunology*, **49**, 181-189.
- [23] Onouchi, Z., Ikuta, K., Nagamatsu, K., *et al.* (1995) Coronary Artery Aneurysms Develop in Weanling Rabbits with Serum Sickness but Not in Mature Rabbits. An Experimental Model for Kawasaki Disease in Humans. *Angiology*, **46**, 679-687. <https://doi.org/10.1177/000331979504600806>

- [24] 韦卫中, 陈绍军, 王宏伟, 等. 免疫性血管炎致冠状动脉损伤的实验研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2004, 33(1): 41-44.
- [25] 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>
- [26] Philip, S., Lee, W., Liu, S., *et al.* (2004) A Swine Model of Horse Serum-Induced Coronary Vasculitis: An Implication for Kawasaki Disease. *Pediatric Research*, **55**, 211-219. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000104151.26375.E5>
- [27] Philip, S., Lee, W., Wu, M., *et al.* (2014) Histopathological Evaluation of Horse Serum-Induced Immune Complex Vasculitis in Swine: Implication to Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Pediatrics & Neonatology*, **55**, 297-305. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.10.012>
- [28] Burns, J.C., Felsburg, P. J., Wilson, H., *et al.* (1991) Canine Pain Syndrome Is a Model for the Study of Kawasaki Disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, **35**, 68-73. <https://doi.org/10.1353/pbm.1991.0040>
- [29] Felsburg, P.J., HogenEsch, H., Somberg, R.L., *et al.* (1992) Immunologic Abnormalities in Canine Juvenile Polyarteritis Syndrome: A Naturally Occurring Animal Model of Kawasaki Disease. *Clinical Immunology and Immunopathology*, **65**, 110-118. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(92\)90213-8](https://doi.org/10.1016/0090-1229(92)90213-8)
- [30] Schulte, D.J., Yilmaz, A., Shimada, K., *et al.* (2009) Involvement of Innate and Adaptive Immunity in a Murine Model of Coronary Arteritis Mimicking Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology*, **183**, 5311-5318.
- [31] Orenstein, J.M., Shulman, S.T., Fox, L.M., *et al.* (2012) Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and Transmission Electron Microscopic Study. *PLOS ONE*, **7**, Article ID: 38998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038998>
- [32] Sahr, A., Former, S., Hildebrand, D., *et al.* (2015) T-Cell Activation or Tolerization: The Yin and Yang of Bacterial Superantigens. *Frontiers in Microbiology*, **6**, 1153. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01153>
- [33] Abe, J., Kotzin, B.L., Jujo, K., *et al.* (1992) Selective Expansion of T Cells Expressing T-Cell Receptor Variable Regions V Beta 2 and V Beta 8 in Kawasaki Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **89**, 4066-4070.
- [34] Abe, J., Kotzin, B.L., Meissner, C., *et al.* (1993) Characterization of T-Cell Repertoire Changes in Acute Kawasaki Disease. *Journal of Experimental Medicine*, **177**, 791-796. <https://doi.org/10.1084/jem.177.3.791>
- [35] Duong, T.T., Silverman, E.D., Bissessar, M.V., *et al.* (2003) Super Antigenic Activity Is Responsible for Induction of Coronary Arteritis in Mice: An Animal Model of Kawasaki Disease. *International Immunology*, **15**, 79-89. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxg007>
- [36] Kalliolias, G.D. and Ivashkiv, L.B. (2016) TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 49-62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>
- [37] Chien, Y.H., Chang, K., Yang, Y.H., *et al.* (2003) Association between Levels of TNF-Alpha and TNF-Alpha Promoter-308 A/A Polymorphism in Children with Kawasaki Disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, **102**, 147-150.
- [38] Ma, L. and Du, Z.D. (2016) Advances in the Pathogenesis of Vascular Endothelial Cells Injury in Kawasaki Disease. *Chinese Journal of Pediatrics*, **54**, 158-160.
- [39] Sakata, K., Hamaoka, K., Ozawa, S., *et al.* (2010) Matrix Metalloproteinase-9 in Vascular Lesions and Endothelial Regulation in Kawasaki Disease. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*, **74**, 1670-1675. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0980>
- [40] 张艳兰, 杜忠东, 杨海明, 等. 川崎病小鼠肿瘤坏死因子 α /核因子 κ B/基质金属蛋白酶-9 通路研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(1), 59-63.
- [41] Oharaseki, T., Yokouchi, Y., Yamada, H., *et al.* (2013) The Role of TNF- α in a Murine Model of Kawasaki Disease Arteritis Induced with a Candida Albicans Cell Wall Polysaccharide. *Modern Rheumatology*, **24**, 120-128. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.854061>
- [42] Jiang, C., Fang, X., Jiang, Y., *et al.* (2016) TNF- α Induces Vascular Endothelial Cells Apoptosis through Overexpressing Pregnancy Induced Noncoding RNA in Kawasaki Disease Model. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **72**, 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.01.011>
- [43] Lee, Y., Wakita, D., Dagvadorj, J., *et al.* (2015) IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model Significance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 2605-2616.
- [44] Wakita, D., Kurashima, Y., Crother, T.R., *et al.* (2016) Role of Interleukin-1 Signaling in a Mouse Model of Kawasaki Disease-Associated Abdominal Aortic Aneurysm. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **36**, 886-897. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.307072>
- [45] Miyamoto, K., Yamazaki, Y., Okamoto, K., *et al.* (2013) Kawasaki Disease: Relationship between Acute Surgical

- Abdomen and Cytokine Profiles. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **32**, 1299.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829ece3d>
- [46] Fury, W., Tremoulet, A.H., Watson, V.E., *et al.* (2010) Transcript Abundance Patterns in Kawasaki Disease Patients with Intravenous Immunoglobulin Resistance. *Human Immunology*, **71**, 865-873.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.06.008>
- [47] Chan, W.C., Duong, T.T. and Yeung, R.S.M. (2004) Presence of IFN-Does Not Indicate Its Necessity for Induction of Coronary Arteritis in an Animal Model of Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology*, **173**, 3492-3503.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3492>
- [48] Muvva, C., Patra, S. and Venkatesan, S. (2016) MMPI: A Wide Range of Available Compounds of Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *PLOS ONE*, **11**, Article ID: 159321.
- [49] Kurzepa, J., El-Demerdash, F.M. and Castellazzi, M. (2016) Matrix Metalloproteinases as a Pleiotropic Biomarker in Medicine and Biology. *Disease Markers*, **2016**, Article ID: 9275204.
- [50] Tscheuschler, A., Meffert, P., Beyersdorf, F., *et al.* (2016) MMP-2 Isoforms in Aortic Tissue and Serum of Patients with Ascending Aortic Aneurysms and Aortic Root Aneurysms. *PLOS ONE*, **11**, Article ID: 164308.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164308>
- [51] Lau, A.C., Rosenberg, H., Duong, T.T., *et al.* (2007) Elastolytic Matrix Metalloproteinases and Coronary Outcome in Children with Kawasaki Disease. *Pediatric Research*, **61**, 710-715. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318053418b>
- [52] Lau, A.C., Duong, T.T., Ito, S., *et al.* (2008) Matrix Metalloproteinase 9 Activity Leads to Elastin Breakdown in an Animal Model of Kawasaki Disease. *Arthritis & Rheumatism*, **58**, 854-863. <https://doi.org/10.1002/art.23225>
- [53] Gavin, P.J., Crawford, S.E., Shulman, S.T., *et al.* (2003) Systemic Arterial Expression of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Acute Kawasaki Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 576-581.
- [54] Korematsu, S., Ohta, Y., Tamai, N., *et al.* (2012) Cell Distribution Differences of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 in Patients with Kawasaki Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **31**, 973-974. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825ba6b3>
- [55] Szatmary, Z. (2012) Molecular Biology of Toll-Like Receptors. *General Physiology and Biophysics*, **31**, 357-366.
- [56] Duffy, L. and O'Reilly, S.C. (2016) Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: Recent and Emerging Translational Developments. *ImmunoTargets and Therapy*, **5**, 69-80. <https://doi.org/10.2147/ITT.S89795>
- [57] Joosten, L.A., Abdollahi-Roodsaz, S., Dinarello, C.A., *et al.* (2016) Toll-Like Receptors and Chronic Inflammation in Rheumatic Diseases: New Developments. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 344-357.
- [58] Lin, J., Kakkar, V. and Lu, X. (2016) Essential Roles of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis. *Current Medicinal Chemistry*, **23**, 431-454. <https://doi.org/10.2174/0929867323666151207111408>
- [59] Krogmann, A.O., Lusebrink, E., Steinmetz, M., *et al.* (2016) Proinflammatory Stimulation of Toll-Like Receptor 9 with High Dose CPG ODN 1826 Impairs Endothelial Regeneration and Promotes Atherosclerosis in Mice. *PLOS ONE*, **11**, Article ID: 146326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146326>
- [60] Michelsen, K.S., Wong, M.H., Shah, P.K., *et al.* (2004) Lack Of Toll-Like Receptor 4 or Myeloid Differentiation Factor 88 Reduces Atherosclerosis and Alters Plaque Phenotype in Mice Deficient in Apolipoprotein E. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**, 10679-10684. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403249101>
- [61] Lu, Z., Zhang, X., Li, Y., *et al.* (2013) TLR4 Antagonist Reduces Early-Stage Atherosclerosis in Diabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Journal of Endocrinology*, **216**, 61-71. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0338>
- [62] Alvira, C.M., Guignabert, C., Kim, Y., *et al.* (2011) Inhibition of Transforming Growth Factor β Worsens Elastin Degradation in a Murine Model of Kawasaki Disease. *The American Journal of Pathology*, **178**, 1210-1220.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.054>
- [63] Lin, I., Suen, J., Huang, S., *et al.* (2013) Dectin-1/Syk Signaling Is Involved in Lactobacillus Casei Cell Wall Extract-Induced Mouse Model of Kawasaki Disease. *Immunobiology*, **218**, 201-212.
- [64] Hamaoka-Okamoto, A., Suzuki, C., Yahata, T., *et al.* (2014) The Involvement of the Vasa Vasorum in the Development of Vasculitis in Animal Model of Kawasaki Disease. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **12**, 12.
- [65] Nakamura, A., Okigaki, M., Miura, N., *et al.* (2014) Involvement of Mannose-Binding Lectin in the Pathogenesis of Kawasaki Disease-Like Murine Vasculitis. *Clinical Immunology*, **153**, 64-72.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.03.019>
- [66] Yoshikane, Y., Koga, M., Imanaka-Yoshida, K., *et al.* (2015) JNK Is Critical for the Development of Candida Albicans-Induced Vascular Lesions in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Cardiovascular Pathology*, **24**, 33-40.
<https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.08.005>
- [67] Chen, S., Lee, Y., Crother, T.R., *et al.* (2012) Marked Acceleration of Atherosclerosis after Lactobacillus Casei-Induced Coronary Arteritis in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular*

Biology, **32**, 60-71. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.249417>

- [68] Stock, A.T., Hansen, J.A., Sleeman, M.A., *et al.* (2016) GM-CSF Primes Cardiac Inflammation in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *The Journal of Experimental Medicine*, **213**, 1983-1998. <https://doi.org/10.1084/jem.20151853>
- [69] Takahashi, K., Oharaseki, T., Yokouchi, Y., *et al.* (2010) Administration of Human Immunoglobulin Suppresses Development of Murine Systemic Vasculitis Induced with *Candida Albicans* Water-Soluble Fraction: An Animal Model of Kawasaki Disease. *Modern Rheumatology*, **20**, 160-167. <https://doi.org/10.3109/s10165-009-0250-5>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: jps@hanspub.org