

· 论 著 ·

川崎病患儿血清小凹蛋白-1 水平与冠状动脉瘤的关系研究

李 君¹, 石 锦¹, 何 艾¹, 张 莹^{2△}

1. 黄石市妇幼保健院儿科, 湖北黄石 435100; 2. 黄石市中医医院儿科, 湖北黄石 435000

摘 要:目的 探讨川崎病(KD)患儿血清小凹蛋白-1(Cav-1)水平与冠状动脉瘤(CAAs)的关系。方法 选择 2017 年 7 月至 2020 年 4 月于黄石市妇幼保健院儿科治疗的 95 例 KD 患作为 KD 组,另选同期进行健康体检的 100 例体检健康儿童作为健康对照组。并根据是否合并 CAAs,分为 KD 合并 CAAs 患儿 45 例(KD-CAAs 亚组),KD 患未合并 CAAs 患儿 50 例(KD-NCAAs 亚组)。入组时和 KD 患儿标准治疗后采集血清样本。采用酶联免疫吸附法检测血清 Cav-1 水平。结果 KD 组患儿血清 Cav-1 基线水平显著低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 KD-CAAs 亚组患儿血清 Cav-1 基线水平亦显著低于 KD-NCAAs 亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。标准治疗后,KD-CAAs 亚组和 KD-NCAAs 亚组患儿血清 Cav-1 水平较治疗前均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Cav-1 ≥ 21.35 ng/mL 是 KD 患儿发生 CAAs 的独立保护因素($P<0.05$),其预测 KD-CAAs 的受试者工作特征曲线下面积为 0.930。结论 血清 Cav-1 水平降低与 KD 患儿合并冠状动脉瘤有关,可能是 KD-CAAs 的潜在治疗靶点。

关键词:川崎病; 冠状动脉瘤; 小凹蛋白-1; 炎症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.015

中图法分类号:R725.4

文章编号:1673-4130(2023)01-0079-05

文献标志码:A

Relationship between serum Caveolin-1 and coronary artery aneurysms in children with Kawasaki disease

LI Jun¹, SHI Jin¹, HE Ai¹, ZHANG Ying^{2△}

1. Department of Pediatrics, Huangshi Maternal and Child Health Hospital, Huangshi, Hubei 435100, China; 2. Department of Pediatrics, Huangshi Hospital of traditional Chinese Medicine, Huangshi, Hubei 435000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum caveolin-1 (Cav-1) level and coronary artery aneurysms (CAAs) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 95 KD patients treated in the Department of Pediatrics of Huangshi Maternal and Child Health Hospital from July 2017 to April 2020 were selected as the KD group, and 100 healthy children undergoing physical examination at the same time were selected as the health control group. According to whether CAAs were combined, 45 children with KD and CAAs were divided into KD CAAs subgroup and 50 children with KD without CAAs (KD-NCAAs subgroup). Serum samples were collected at the time of enrollment and after standard treatment of KD children. The level of serum Cav-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The baseline level of serum Cav-1 in KD group was significantly lower than that in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The baseline level of serum Cav-1 in KD-CAAs subgroup was also significantly lower than that in KD-NCAAs subgroup, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of serum Cav-1 in KD-CAAs subgroup and KD-NCAAs subgroup was higher than that before standard treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum Cav-1 ≥ 21.35 ng/mL was an independent protective factor for CAAs in children ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of the baseline serum Cav-1 for predicting KD-CAAs was 0.930. **Conclusion** The decrease of serum Cav-1 level is related to the complication with CAAs in KD children and may be a potential therapeutic target for KD-CAAs.

Key words: Kawasaki disease; coronary artery aneurysms; caveolin-1; inflammation

川崎病(KD)的发病特点以急性、自限性血管炎为主,多见于 5 岁以下儿童^[1],然而多年来该病的病因尚不清楚。冠状动脉病变(CALs)或冠状动脉瘤

(CAAs)的发展是 KD 最严重的并发症,这是引起缺血性心肌梗死甚至血管破裂的高危因素^[2]。血管内皮损伤是 KD 血管炎的始动环节^[3]。小凹蛋白-1

(Cav-1)是存在于小凹细胞膜中的一种骨架蛋白,是负向调节炎症细胞和内皮细胞之间信号转导的关键分子;此外,它还能影响炎症细胞对炎症介质的反应^[4]。据报道,Cav-1已在诸如动脉粥样硬化、糖尿病微血管疾病等慢性血管炎症性疾病中得到研究。然而,Cav-1是否参与了KD的进展尚不清楚^[4-5]。本研究旨在探讨血清Cav-1水平在KD患儿中预测CAAs的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年7月至2020年4月于黄石市妇幼保健院儿科(下称本院)治疗的95例KD患儿作为KD组,其中男57例,女38例,平均年龄(2.69±1.96)岁。根据是否合并CAAs,分为KD合并CAAs患儿45例(KD-CAAs亚组),KD未合并CAAs患儿50例(KD-NCAAs亚组)。另选取同时期在本院儿保科进行健康体检的健康儿童100例作为健康对照组,其中男65例,女35例,平均年龄(2.79±1.36)岁,体格检查和实验室检查结果均正常。纳入标准:所有患儿均符合日本川崎病研究委员会提出的诊断指南^[6]。排除标准:所有入组儿童均排除入院前静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)或糖皮质激素治疗、合并炎症、免疫、代谢和血液系统疾病及其他心脏疾病。KD患儿在治疗前1d进行超声心动图检查^[7],体表面积标准化的Z≥2.5的受试者纳入KD-CAAs组,Z<2.5的受试者被纳入KD-NCAAs组。本研究经本院伦理委员会批准,并获得患儿家长或法定监护人的知情同意。

1.2 检测血清中Cav-1和其他常规实验室指标水平 在KD组患儿急性期(注射IVIG或抗凝剂前)和IVIG+糖皮质激素初始治疗后第3天(正常体温维持

48~72 h)采集静脉血液标本2 mL。样品在3 000 r/min条件下离心10 min以分离血清,将血清样品立即保存在-80℃待测。以相同的程序收集健康对照儿童的血清。采用酶联免疫吸附试验试剂盒(上海西塘生物技术有限公司,中国)测定血清Cav-1水平。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0软件进行统计分析。计数资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;非正态计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示;组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示;组间比较采用 χ^2 检验比较;采用Spearman法分析血清Cav-1水平与各种临床参数的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析确定血清Cav-1诊断CAAs的最佳灵敏度和特异度。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 KD患儿和健康对照组基线临床资料比较 在性别、年龄、体质量、血脂、血糖等基线特征方面,KD组与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。但是与健康对照组相比,KD患儿(包括KD-NCAAs组和KD-CAAs组)白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞百分比(NEU%)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)升高,同时淋巴细胞百分比(LYM%)、Cav-1水平降低($P<0.05$);此外KD患儿活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)较健康对照组有所延长,差异有统计学意义($P<0.05$)。KD-CAAs组患儿血红蛋白低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);且APTT和TT长于KD-NCAAs组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 健康对照组儿童和 KD 患儿一般临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

临床变量	健康对照组($n=100$)	KD-NCAAs 组($n=50$)	KD-CAAs 组($n=45$)	$F/t/\chi^2/Z/H$	P
年龄(岁)	2.79±1.36	2.59±1.99	2.77±2.01	0.244	0.784
男性	65(65.0)	31(62.0)	26(57.78)	0.700	0.705
体质量(kg)	23.52(16.91~32.75)	21.57(17.20~33.10)	20.50(15.79~29.88)	1.002	0.293
确诊至注射 IVIG 时间(d)	—	6.24±1.51	6.62±2.31	0.958	0.341
体温(℃)	—	38.9(38.5~39.4)	39.0(38.8~39.4)	-0.795	0.640
入院前发热持续时长(d)	—	4(1~12)	4(1~8)	-1.732	0.368
总胆固醇(mmol/L)	3.24±0.72	3.21±1.03	3.17±0.97	0.054	0.947
三酰甘油(mmol/L)	1.16±0.42	1.11±0.27	1.10±0.28	0.582	0.560
空腹血糖(g/L)	5.92±1.09	5.88±1.02	5.98±1.06	0.105	0.900
WBC($10^3/\mu\text{L}$)	11.94±3.80	14.93±5.65 ^a	15.81±5.97 ^a	12.291	<0.001
RBC($10^3/\mu\text{L}$)	4.24±0.78	4.25±1.01	4.15±0.81	0.210	0.810
血红蛋白(g/L)	112.35±12.64	107.30±10.23	104.30±18.27 ^a	6.071	0.003
PLT($10^3/\mu\text{L}$)	259.0(162.0~415.0)	380.25(215.50~487.50) ^a	390.20(242.20~450.25) ^a	6.821	0.001
NEU%	0.56±0.09	0.70±0.15 ^a	0.71±0.11 ^a	40.298	<0.001
LYM%	0.35±0.06	0.26±0.14 ^a	0.25±0.10 ^a	24.021	<0.001
CRP(mg/dL)	34.0(17.05~44.10)	65.18(23.67~135.60) ^a	77.30(29.51~145.60) ^a	13.911	<0.001
ESR(mm/h)	28.95(23.12~33.79)	72.30(45.40~110.25) ^a	78.70(46.00~113.75) ^a	24.779	<0.001
PCT(mg/dL)	0.85(0.23~2.95)	2.04(0.97~6.24) ^a	2.18(1.13~7.85) ^a	9.170	0.005

续表 1 健康对照组儿童和 KD 患儿一般临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

临床变量	健康对照组($n=100$)	KD-NCAAs 组($n=50$)	KD-CAAs 组($n=45$)	$F/t/\chi^2/Z/H$	P
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	31.94(20.35~67.21)	32.35(21.48~60.85)	39.91(23.55~72.79)	0.849	0.652
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	50.75(28.90~91.50)	51.85(25.60~107.55)	65.97(31.34~92.35)	0.926	0.571
肌酸激酶同工酶 MB(U/L)	0.91(0.23~1.80)	0.94(0.41~1.79)	1.09(0.65~1.69)	1.003	0.342
凝血酶原时间(s)	11.98 $\pm$ 0.77	12.04 $\pm$ 0.93	11.90 $\pm$ 0.91	0.325	0.723
APTT(s)	25.95 $\pm$ 1.78	27.61 $\pm$ 2.14 ^a	29.12 $\pm$ 2.09 ^{ab}	42.231	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	5.89 $\pm$ 1.05	5.91 $\pm$ 1.12	6.04 $\pm$ 1.52	0.255	0.775
TT(s)	15.01 $\pm$ 1.25	15.55 $\pm$ 1.46 ^a	16.72 $\pm$ 2.51 ^{ab}	16.238	<0.001
D-二聚体(mg/L)	1.18 $\pm$ 0.44	1.21 $\pm$ 0.59	1.32 $\pm$ 0.62	1.111	0.331
Cav-1(ng/mL)	83.25(41.71~175.81)	44.37(25.64~68.44)	12.51(8.64~31.94)	-11.261	<0.001

注:与健康对照组相比,^a $P<0.05$;与 KD-NCAAs 组相比,^b $P<0.05$;—表示无数据。

2.2 KD 患儿血清 Cav-1 水平变化 KD-CAAs 组患儿血清 Cav-1 基线水平显著低于 KD-NCAAs 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。另外,标准治疗后 KD-CAAs 组和 KD-NCAAs 组患儿血清 Cav-1 水平较治疗前均升高,且 KD-CAAs 组患儿血清 Cav-1 水平仍低于 KD-NCAAs 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 KD 患儿中血清 Cav-1 水平与常规实验室指标之间的相关性 全部 KD 患儿血清 Cav-1 水平与 NEU%、CRP、纤维蛋白原水平呈负相关,与 LYM%呈正相关($P<0.05$)。对于 KD-CAAs 组,患儿血清 Cav-1 水平与 ESR、D-二聚体水平呈负相关($P<$

0.05)。另外,在 KD-NCAAs 组中,血清 Cav-1 水平与 NEU%、CRP、纤维蛋白原呈负相关,与 LYM%呈正相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析血清 Cav-1 水平与 KD 患儿 CAAs 发生风险的相关性 根据 KD 患儿血清 Cav-1 水平,分为 4 组:<11.84 ng/mL 组、11.84~21.34 ng/mL 组、>21.34~44.45 ng/mL 组、>44.45 ng/mL 组,经单因素和多因素 Logistic 回归分析,校正年龄、性别、常规实验室指标等混杂因素后,血清 Cav-1 $\geq$ 21.35 ng/mL 是 KD 患儿发生 CAAs 的独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 2 KD-CAAs 组和 KD-NCAAs 组血清 Cav-1 水平治疗前后变化[$M(P_{25} \sim P_{75})$,ng/mL]

组别	病例(n)	基线值	治疗后	配对样本 Wilcoxon 检验	P
KD-NCAAs 组	50	44.37(25.64~68.44)	66.70(44.35~117.84)	8.831	<0.001
KD-CAAs 组	45	12.51(8.64~31.94)	24.46(13.15~38.79)	6.908	<0.001
独立样本 Mann-Whitney U 检验		-7.028	-16.019	—	—
P		<0.001	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

表 3 KD 患儿血清 Cav-1 水平与常规实验室变量的相关性

指标	全部 KD 患儿($n=95$)		KD-CAAs 患儿($n=45$)		KD-NCAAs 患儿($n=50$)	
	r	P	r	P	r	P
确诊至注射 IVIG 时间	-0.030	0.771	-0.068	0.658	0.019	0.896
WBC	0.032	0.763	-0.027	0.862	0.138	0.344
RBC	0.030	0.775	-0.062	0.691	0.076	0.604
血红蛋白	0.145	0.163	-0.005	0.975	0.141	0.335
PLT	-0.064	0.540	0.029	0.851	-0.181	0.214
NEU%	-0.227	0.028	-0.035	0.818	-0.385	0.006
LYM%	0.213	0.040	0.036	0.815	0.347	0.015
ESR	-0.132	0.204	-0.299	0.049	-0.001	0.994
PCT	0.074	0.484	-0.032	0.835	0.227	0.120
天门冬氨酸氨基转移酶	0.048	0.644	0.144	0.346	-0.026	0.857
丙氨酸氨基转移酶	0.036	0.729	0.057	0.712	0.113	0.433
肌酸激酶同工酶 MB	-0.017	0.874	-0.055	0.728	0.008	0.958
CRP	-0.323	0.002	-0.114	0.456	-0.387	0.011
凝血酶原时间	0.123	0.258	0.163	0.329	0.167	0.256

续表 3KD 患儿血清 Cav-1 水平与常规实验室变量的相关性

指标	全部 KD 患儿(<i>n</i> =95)		KD-CAAs 患儿(<i>n</i> =45)		KD-NCAAs 患儿(<i>n</i> =50)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APTT	0.150	0.168	0.073	0.664	0.188	0.200
纤维蛋白原	−0.262	0.015	−0.147	0.379	−0.388	0.006
TT	0.020	0.853	0.143	0.391	−0.060	0.688
D-二聚体	0.149	0.172	−0.400	0.013	0.038	0.798

表 4多因素 Logistic 回归分析血清 Cav-1 水平与 KD 患儿 CAAs 发生风险的相关性[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

血清 Cav-1 水平 (ng/mL)	单因素模型		多因素模型 1		多因素模型 2		多因素模型 3	
	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
<11.84	1	—	1	—	1	—	1	—
11.84~21.34	0.731(0.405~0.990)	0.047	0.963(0.582~1.259)	0.171	0.985(0.672~1.450)	0.466	1.087(0.732~1.558)	0.651
>21.34~44.45	0.584(0.179~0.862)	0.001	0.657(0.290~0.976)	0.011	0.807(0.415~0.938)	0.031	0.849(0.528~0.998)	0.041
>44.45	0.108(0.006~0.453)	<0.001	0.189(0.010~0.571)	<0.001	0.411(0.115~0.679)	0.001	0.687(0.381~0.916)	0.001

注:多因素模型 1 为校正年龄、性别、确诊至 IVIG 时间;多因素模型 2 为在模型 1 的基础上进一步校正血常规、血生化指标;多因素模型 3 为在模型 2 的基础上进一步校正凝血指标;—表示无数据。

2.5 ROC 曲线分析血清 Cav-1 水平用于预测 KD-CAAs 患儿的临床价值经 ROC 曲线分析,血清 Cav-1 基线水平预测 KD-CAAs 患儿的曲线下面积为 0.930(95%CI:0.882~0.978),cut off 值为 23.98 ng/mL,在该阈值下,最佳灵敏度和特异度分别为 86.7%和 88.0%,见图 1。

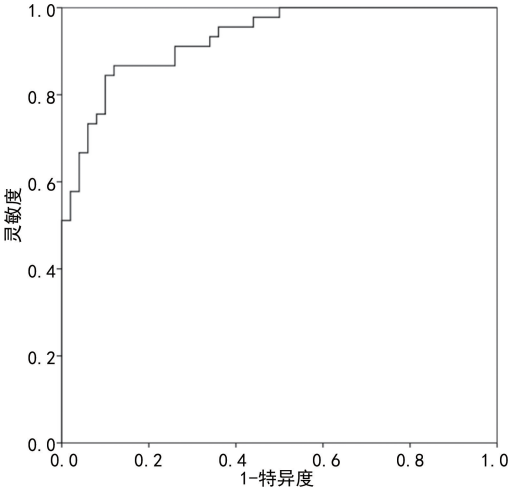


图 1血清 Cav-1 水平用于预测 KD-CAAs 的 ROC 曲线

3 讨论

KD 进展主要影响中小型动脉,尤其是冠状动脉,如扩张、动脉瘤形成或严重狭窄,这与内皮细胞的免疫激活和免疫性血管炎症反应有关^[2,8]。在本研究证实 KD 患儿血清 Cav-1 水平普遍降低,且血清低水平 Cav-1 与 CAAs 发病风险增加有关。

小凹是细胞膜上小的(50~100 nm)类似于烧瓶样的凹陷状结构。Cav-1 是其中一种重要的功能蛋白,广泛表达于内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞^[4,9]。除了诱导小凹的形成和维持其结构外,Cav-1 还参与多种炎症信号转导通路,调节细胞因子的产生和炎症反应介质的

释放^[10],并且在血管生成、细胞分化、生长缺陷、应激和免疫等方面也发挥着重要作用^[11]。本研究结果发现 KD 组患儿血清 Cav-1 水平明显低于健康对照组。特别是,与 KD-NCAAs 组相比,KD-CAAs 组患儿血清 Cav-1 水平降低更明显。表明 Cav-1 可能参与了 KD 的发生发展过程,而 Cav-1 的低血清浓度可能是导致 KD 特征性过度炎症反应的原因之一。有研究表明 IL-6 等炎症细胞因子协同介导了 KD 急性期血管炎的发生^[12]。有研究发现^[4,13],Cav-1 可通过核因子 κB、janus 激酶/信号转导子和转录激活子通路等抑制 IL-6 的表达。这也解释了本研究中 KD 患儿血清 Cav-1 水平与 NEU%、CRP、FIB、LYM%等常规生化指标的相关性。此外,本研究还发现 KD 组血清中 Cav-1 水平与 CRP 水平呈负相关。CRP 水平与炎症程度密切相关。过度炎症反应可进一步反馈性抑制 Cav-1 表达^[10,12]。总之,Cav-1 可能参与 KD 血管炎的发展,并且血清低浓度 Cav-1 可能导致 KD 更严重的炎症反应。

KD 主要影响全身中等大小的血管,其最严重的血管并发症是 CAAs^[2]。本研究结果表明,Cav-1 可能是参与 CAAs 发展过程的关键因素。首先,本研究发现 KD-CAAs 组患儿血清 Cav-1 水平明显低于 KD-NCAAs 组。KD 急性期,大量中性粒细胞浸润血管壁,介导血管内皮细胞和平滑肌细胞严重病变^[14-15]。而血清低水平 Cav-1 可能是血管壁过度炎症反应的原因之一。第二,本研究还发现 KD-CAAs 患儿血清 Cav-1 水平与 ESR 水平呈负相关。既往研究已经证实,炎症参与了 KD 中 CALs 的发展过程^[12]。ESR 也被认为是 KD 患者发生 CAAs 的重要预测标志物^[16]。本研究观察到血清 Cav-1 水平与这些 CALs 相关炎症参数呈负相关,表明 Cav-1 可能参与了 CAAs 的发展过程,并能够通过负反馈机制在过度炎症状态下进一

步受到抑制。在 KD-NCAAs 患儿中,笔者也观察到血清 Cav-1 浓度与炎症相关参数 NEU%、CRP 水平呈负相关。这进一步证实了 Cav-1 会受到炎症因子的进一步抑制,并起到抗炎细胞因子的作用^[11,13-14]。最后,先前的研究表明,Cav-1 通过阻止炎症细胞渗入血管壁,作为保护因子参与动脉粥样硬化和心肌梗死^[4]。在动脉粥样硬化的小鼠模型中,Cav-1 敲除导致冠状动脉损伤的倾向增加^[14,17]。上述数据均证实,血清中低水平 Cav-1 可能是 KD 患者 CAAs 进展的关键因素。

另外,IVIG 联合糖皮质激素可显著降低 KD 急性期 CALs 的发生率,并进一步缩短临床症状的持续时间和住院时间^[18]。在本研究中,经治疗后,血清 Cav-1 水平较治疗前升高。Cav-1 亦是一种糖皮质激素调节蛋白,糖皮质激素可与细胞质糖皮质激素受体结合,进一步促进 Cav-1 基因的表达水平,从而导致大量 Cav-1 分泌到循环中以调节炎症反应^[19]。此外,Cav-1 还参与一些炎性细胞因子的调节,这可能是糖皮质激素可以减弱 KD 中 CALs 发展的潜在机制之一^[20]。

综上所述,本研究证明 KD 患者血清 Cav-1 水平显著低于健康对照组,尤其是伴有 CAAs 的患儿血清 Cav-1 表达水平降低更明显。此外,KD 患儿血清 Cav-1 表达水平与 NEU%、CRP、LYM% 等常规指标有关。这些结果表明,Cav-1 可能是 KD,特别是伴有 CAAs 新的治疗靶点。然而,仍然需要进一步的研究来验证和阐明这种潜在的治疗选择。

参考文献

- [1] 吴新,赵平,徐婷婷,等.川崎病患儿临床特征和相关检查结果分析[J].中国妇幼保健,2021,36(14):3282-3284.
- [2] 赵春娜,杜忠东,高灵灵,等.川崎病儿童冠状动脉病变危险因素分析[J].中华实用儿科临床杂志,2016,9(31):659-661.
- [3] MORI Y, KATAYAMA H, KISHI K, et al. Persistent high fever for more than 10 days during acute phase is a risk factor for endothelial dysfunction in children with a history of Kawasaki disease[J]. J Cardiol, 2016, 68(1): 71-75.
- [4] 刘雅蓉,邵倩,张慧慧,等.丹皮酚上调小凹蛋白-1 抑制 NF-κB 通路减轻动脉粥样硬化模型大鼠主动脉血管内皮炎症的作用[J].中国中药杂志,2020,45(11):2578-2585.
- [5] ALBACETE A L, NAVARRO L I, LÓPEZ J A, et al. ECM deposition is driven by caveolin-1-dependent regulation of exosomal biogenesis and cargo sorting[J]. J Cell Biol, 2020, 219(11):e202006178.
- [6] JOINT WORKING GROUP JCS. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013)[J]. Circ J, 2014, 78(10):2521-2562.

- [7] FUKAZAWA R, KOBAYASHI J, AYUSAWA M, et al. JCS/JCS 2020 Guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in kawasaki disease[J]. Circ J, 2020, 84(8):1348-1407.
- [8] AGARWAL S, AGRAWAL D K. Kawasaki disease: etio-pathogenesis and novel treatment strategies[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(3):247-258.
- [9] SCHAFFER A M, MINGUET S. Caveolin-1, tetraspanin CD81 and flotillins in lymphocyte cell membrane organization, signaling and immunopathology[J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48(6):2387-2397.
- [10] CHEN S F, LIOU J Y, HUANG T Y, et al. Caveolin-1 facilitates cyclooxygenase-2 protein degradation[J]. J Cell Biochem, 2010, 109(2):356-362.
- [11] NI K, WANG C, CARNINO J M, et al. The evolving role of caveolin-1: a critical regulator of extracellular vesicles [J]. Med Sci (Basel), 2020, 8(4):46.
- [12] 江雅静,钱程,赵玉岐.川崎病合并冠状动脉病变患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平变化及临床意义研究[J].现代中西医结合杂志,2019,28(5):503-506.
- [13] TAKAMURA N, YAMAGUCHI Y, WATANABE Y, et al. Downregulated Caveolin-1 expression in circulating monocytes may contribute to the pathogenesis of psoriasis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):125.
- [14] 刘丽莎,韩晶晶,殷丝雨,等.间接免疫荧光法检测 IgG 型抗内皮细胞抗体在川崎病诊断中的意义[J].安徽医药,2021,25(3):575-577.
- [15] HIRONOBU H, TOSHIKI T, YUYA A, et al. Total synthesis and structural characterization of caveolin-1 [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2021, 60(25):13900-13905.
- [16] LI X, CHEN Y, TANGY, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(8):1279-1292.
- [17] FERNÁNDEZ H C, YU J, DÁVALOS A, et al. Endothelial-specific overexpression of caveolin-1 accelerates atherosclerosis in apolipo-protein E-deficient mice[J]. Am J Pathol, 2011, 177(2):998.
- [18] INOUE T, MURAKAMI S, MATSUMOTO K, et al. Functional benefits of corticosteroid and IVIG combination therapy in a coronary artery endothelial cell model of Kawasaki disease[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2020, 18(1):76.
- [19] PEFER M E, CHANDRAN U R, LUTHRA S, et al. Caveolin-1 regulates genomic action of the glucocorticoid receptor in neural stem cells[J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(14):2611-2623.
- [20] ZHANG Y, LUO H, LV X, et al. Axin-1 binds to Caveolin-1 to regulate the LPS-induced inflammatory response in AT-I cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 513(1):261-268.