

[24] BARROS-VIEGAS A T, CARMONA V, FERREIRO E, et al. miRNA-31 improves cognition and abolishes amyloid-beta pathology by targeting APP and BACE1 in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19(7): 1219-1236.

[25] ANSARI A, MAFFIOLETTI E, MILANESI E, et al. miR-146a and miR-181a are involved in the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2019, 82(31): 102-109.

[26] GEEKIYANAGE H, JICHA G A, NELSON P T, et al. Blood serum miRNA; non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2012, 235(2): 491-496.

[27] MAFFIOLETTI E, CATTANEO A, ROSSO G, et al. Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2016, 200(111): 250-258.

[28] GECYS D, DAMBRAUSKIENE K, SIMONYTE S, et al. Circulating hsa-let-7e-5p and hsa-miR-125a-5p as possible biomarkers in the diagnosis of major depression and bipolar disorders[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 3004338.

[29] LEE S Y, LU R B, WANG L J, et al. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1131.

[30] CAMKURT M A, KARABABA I F, ERDAL M E, et al. MicroRNA dysregulation in manic and euthymic patients with bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2020, 261(22): 84-90.

(收稿日期: 2022-07-12 修回日期: 2022-12-22)

• 综 述 •

川崎病与肠道菌群

李 婧, 陈 杰 综述, 曹友德[△] 审校

湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院检验科, 湖南长沙 410000

摘 要:川崎病是一种主要发生于 5 岁以下婴幼儿的急性发热性疾病, 其特征为多系统的自限性血管炎。该病最严重的并发症为冠状动脉病变, 其已成为发达国家儿童获得性心脏病的常见病因之一。目前该病病因及免疫发病机制尚未完全清楚, 肠道菌群与川崎病的发生、发展可能存在一定联系, 该文回顾了近年来川崎病和肠道菌群相关性的研究, 以期探索防治川崎病的新方向。

关键词:川崎病; 肠道菌群; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞; 短链脂肪酸

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 07. 021 **中图法分类号:**R59

文章编号:1673-4130(2023)07-0875-06 **文献标志码:**A

Kawasaki disease and intestinal flora

LI Jing, CHEN Jie, CAO Youde[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/
Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410000, China

Abstract: Kawasaki disease is an acute febrile disease that mainly occurs in infants under 5 years of age, and is characterized by multi-system self-limiting vasculitis. The most serious complication of the disease is coronary artery disease, making it one of the common causes of acquired heart disease in children in developed countries. At present, the etiology and immune pathogenesis of the disease are not yet fully understood. Recent studies have found that there is a certain connection between the intestinal flora and the occurrence and development of Kawasaki disease. In order to explore new directions for the prevention and treatment of Kawasaki disease, the article reviews the research on the correlation between Kawasaki disease and intestinal flora in recent years.

Key words: Kawasaki disease; intestinal flora; helper T cells 17/regulatory T cells; short chain fatty acids

川崎病(KD), 也称为黏膜皮肤淋巴结综合征(MCLS), 是一种侵袭多个系统的急性自限性血管炎。KD 最初表现为持续性高热(高热持续至少 5 d), 持续数天后可出现全身症状, 包括多形性皮疹、手足红斑、单侧颈部淋巴结病变、球结膜非化脓性炎症和口腔黏膜病变^[1]。KD 主要影响 5 岁以下的儿童, 易引起中、小血管, 尤其是冠状动脉的广泛炎症及冠状动脉瘤(25%)^[2]。冠状动脉病变可导致冠状动脉狭窄和血

[△] 通信作者, E-mail: youde120@aliyun. com。

栓形成,诱发心肌梗死或心脏性猝死,因此 KD 成为发达国家儿童期获得性心脏病的常见病因之一。然而,KD 的病因至今不明,近期研究发现,肠道菌群与 KD 的发生、发展存在一定联系。因此,本文就 KD 与肠道菌群的相关性研究进行综述,并探讨二者之间的相关性,为更好地防治 KD 提供理论依据。

1 川崎病病因

1.1 遗传因素 KD 是一种全球性疾病,其发病率在不同种族之间差异很大。该病在东北亚人群中的发病率是高加索人群的 20 倍。在日本、韩国和中国,KD 的发病率是欧洲和美国的 10~30 倍,日本的发病率最高(309/100 000 名 5 岁以下儿童),其次是韩国(202.2/100 000)和台湾(82.8/100 000)^[1-3],以色列是报告发病率最低的国家之一(3.7/100 000 名岁以下儿童)^[3]。在美国,5 岁以下儿童的 KD 住院发病率为 19/100 000,其中夏威夷的 KD 发病率最高,夏威夷的亚裔人口也最多^[4]。一项针对夏威夷 1996—2006 年感染 KD 的 5 岁以下儿童的调查显示,日裔美国人最多(210.5/100 000 名 5 岁以下儿童),其次是夏威夷本地人(86.9/100 000 名 5 岁以下儿童)和华裔美国人(83.2/100 000 名 5 岁以下儿童)^[5]。由此可见,在 KD 的发生、发展中,遗传因素起着重要作用。此外,日本的一项流行病学调查显示,父母或兄弟姐妹有 KD 病史的儿童发生 KD 的概率较其他儿童更高^[6-7]。这也是 KD 具有遗传易感性的有力论据。近年来,全基因组关联研究和连锁研究发现,ITPKC、BLK、TGF- β 、BTNL2、FCGR2A、CASP3、HLA、RAB4B、ABCC4、ORAI1、IGHV、COPB2ERAP1 和 CD40 等基因可能在 KD 的发生中起调控作用。

1.2 感染因素 研究发现,KD 的发生可能与以下 10 多种病原体有关,如 A 组溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、麻疹病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、疱疹病毒、人免疫缺陷病毒、轮状病毒、副流感病毒、腺病毒、支原体、衣原体、真菌等^[8]。GIRAY 等^[9]从 KD 患者体液和组织中分离出多种细菌和病毒,其中最多的细菌是金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌和非典型病原体,病毒包括爱泼斯坦-巴尔病毒、腺病毒、疱疹病毒、副流感病毒和轮状病毒等。通过回顾性调查,TURNERIER 等^[10]发现,有 41.9%的儿童表现为病毒阳性,最常见的是鼻病毒/肠病毒(28.1%),这表明 KD 患儿可能存在呼吸道病毒感染史。CHANG 等^[11]通过病毒分离和对 KD 患儿的口鼻和咽喉分泌物的聚合酶链反应(PCR)检测发现一些常见的呼吸道病毒,如腺病毒、肠病毒、鼻病毒和冠状病毒等与发生 KD 有关。SUENAGA 等^[12]对 KD 患儿粪便标本进行 PCR 检测后发现 KD 患儿粪便中链球菌植致热外毒素-A(SPE-A)、SPE-C、SPE-G、SPE-J 和中毒休克综合征毒素-1 的检出率均较高,提示链球菌感染和金黄色葡萄球菌感染与 KD 的发生密切相关。ROWLEY

等^[13]检测到 KD 患儿肺组织中有未知病毒样颗粒沉积,推测 KD 病原体可能是一种新的 RNA 病毒。以上研究均表明 KD 的发生可能与感染有关,但这些病原菌并未表现出明显的特异性,尚需进一步研究调查。

1.3 疫苗接种 关于疫苗在 KD 发病机制中的作用一直存在相当大的争议,目前还没有足够的数据表明该病是由疫苗接种引起。有研究者发现,疫苗可能通过刺激先天性和获得性免疫系统来触发 KD 的发生。然而,目前没有直接证据表明疫苗接种与 KD 的发生和发展有关^[14-15]。

1.4 免疫因素 婴儿在出生后前 3 个月 KD 的发病率很低,而 4 岁以后的发病率也相对较低,这表明大多数学龄儿童已经可以产生免疫反应,提示 KD 易感性可能与免疫系统的成熟有关。KD 急性期先天性免疫反应明显增强,表现为外周血中性粒细胞、单核细胞和活化 $\gamma\delta$ T 细胞数量增加。KD 通常在第 1 次发作后的 12 个月内复发,提示 KD 的免疫反应可能缺乏免疫记忆,支持先天免疫系统参与疾病发病的假说。另外有研究发现,KD 患者急性期血清中病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)水平升高,如 S100 蛋白和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),这些 PAMPs 和 DAMPs 可以通过先天免疫模式识别受体协同激活 KD 患者先天性免疫系统,导致血管结构破坏^[16]。鉴定 KD 患者血清中可能导致血管炎的 PAMPs 可以为 KD 血管炎症机制提供新的见解^[17]。KD 也被认为是一种与获得性免疫异常有关的疾病,在 KD 的急性期辅助性 T 细胞 17(Th17)升高和调节性 T 细胞(Tregs)减少^[18-19],白细胞介素(IL)-6、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-20 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平升高并且在静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗后降低^[20]。KUIJPERS 等^[21]和 FURUKAWA 等^[22]报道了 KD 患者外周血中 T 细胞绝对计数减少和 TCR/CD3 所诱导的 T 细胞增殖受到抑制。此外,尸体解剖研究显示,在发病第 10 天,KD 患者的冠状动脉壁内存在淋巴细胞和巨噬细胞浸润,活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞和肌成纤维细胞分泌的细胞因子可导致弹性板和胶原纤维的破坏,从而导致冠状动脉瘤^[23]。

一些研究者认为,Th17/Treg 细胞的失衡是影响 KD 免疫稳态的重要因素之一^[6],Th17 和 Treg 细胞是功能相反的淋巴细胞亚群。Th17 能诱导产生具有促炎特性的 IL-17,作用于炎症细胞,从而诱导细胞因子和趋化因子(如 IL-6、TNF-1 α 、IL-8 和 IL-1 β)的表达,诱发组织炎症,而 KD 血管炎可能是由 IL-17 介导的炎性细胞因子异常激活引起。Tregs 是维持免疫耐受的重要因素之一。它们通过抑制自身反应性 T 细胞的激活和增殖来调节免疫反应。GUO 等^[24]研究发现,KD 患者的 IL-17A 和 IL-6 水平高于其他疾病发

热患者和健康对照者,在经 IVIG 治疗后 IL-17A 和 IL-6 水平又明显降低,Treg 相关 FoxP3 表达明显增加。JIA 等^[25]发现在急性 KD 患儿中,Tregs 的比例和 Tregs 转录因子(FoxP3)的表达水平显著下调,而 Th17 比例和细胞因子(IL-17、IL-6 和 IL-23)水平却显著增加。以上研究表明,Th17 和 Treg 细胞之间的动态相互作用可能在 KD 的发生、发展中起重要作用,提示 Th17/Treg 失衡可能在 KD 急性血管炎综合征的发病过程中发挥作用。这些研究也为后期探讨肠道菌群与 KD 的关系提供了一定思路。

2 KD 病理生理机制

KD 的病因不明,冠状动脉损伤的机制也不十分明确,目前大多数研究者认为是由于未知的炎症刺激(可能是感染因子)激活的单核细胞和血小板与血管内皮细胞相互作用,血管内皮细胞又表达了几种黏附分子和一系列选择素,并分泌单核细胞趋化蛋白进一步吸引炎症细胞(单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞),诱导血管内皮生长因子,增加血管通透性^[26-28]。炎症细胞随后浸润血管内膜和中层,产生大量促炎细胞因子、基质金属蛋白酶和中性粒细胞弹性酶^[29]。后者与动脉壁的破坏密切相关,破坏的动脉壁内层平滑肌细胞增殖,可导致动脉瘤形成和内膜增厚。而且,分泌单克隆 IgA 的浆细胞在炎症过程中也存在于血管壁,其可能与冠状动脉损伤有关^[30]。

最近,随着人们逐渐升高的对 KD 的长期后遗症和急性冠状动脉综合征的风险的关注,KD 的亚急性/慢性血管炎的概念出现了。ORENSTEIN 等^[31]发现了 3 种 KD 血管病变过程:坏死性动脉炎、亚急性/慢性血管炎和管腔肌成纤维细胞增生。坏死性动脉炎发生在疾病的前 2 周,并与中性粒细胞浸润有关,其逐渐破坏冠状动脉内膜、中膜和部分外膜,可能导致冠状动脉瘤的形成。亚急性/血管炎最初累及外膜层,可进一步发展至管腔,浸润细胞主要由淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞组成。管腔肌成纤维细胞增生是一种独特的过程,肌成纤维细胞及其基质产物进行性使冠状动脉腔缩小,逐步引起血管闭塞。亚急性/慢性血管炎和管腔肌成纤维细胞增生均可在 KD 发生后持续数月至数年,导致长期的后遗症。

3 肠道菌群

肠道微生物与心血管疾病的发展密切相关,近年来肠道微生物在 KD 中的作用已经得到广泛的研究。

3.1 儿童的肠道菌群演变 微生物群落是由数万个微生物组成,包含至少 1 000 种不同的细菌种类、一些真核真菌和病原体,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。人类生命的每个阶段都有特定的肠道微生物参与,最初定植于胎儿肠管的微生物群落由肠球菌、链球菌等需氧菌组成,随后逐渐被双歧杆菌、乳杆菌等厌氧菌所取代,最后,拟杆菌和厚壁菌成为了主要菌种^[32]。胎儿的微生物

群落容易受到分娩类型的制约,母亲阴道菌群主要由普雷沃氏菌、乳酸菌和双歧杆菌组成。而剖宫产会延迟与这些菌群的接触,产生类似皮肤的菌群,主要是葡萄球菌^[33]。喂养方式和食物补充也在改变儿童微生物群落中起作用。母乳喂养的婴儿拥有与成人相似的微生物群落,以双歧杆菌、乳酸杆菌和拟杆菌为主要菌属^[33]。随着时间的推移,婴儿肠道微生物群落的组成是可变的,在出生后的第 1 年,受婴儿碰巧接触到的特定细菌的影响,肠道微生物群落的构成也会发生很多变化^[34]。此后,婴儿的肠道会发展成密度极高的菌群,最终形成与成人肠道非常相似的微生物群落。成年后,肠道微生物群落变得稳定,肠道内稳态与宿主维持平衡。

3.2 肠道菌群的免疫功能 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。肠道内的免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞、各种 T 细胞亚群、B 细胞及它们产生的分泌性免疫球蛋白 A(sIgA),都有助于抵抗病原体的入侵,同时还能在不引起明显炎症反应的情况下调控寄居的微生物群落。此外,除肠固有层中的 $\gamma\delta$ T 细胞之外,初始 T 细胞(Tn)在肠道树突细胞作用下,可激活分化成不同 T 细胞亚群,主要包括 Th1、Th2、Th17、Tregs 和 CD8⁺ NKT 细胞等。这些黏膜免疫细胞的产生和功能均可受肠道菌群的影响,肠道菌群调节这些免疫细胞,以增强黏膜屏障功能、促进肠黏膜免疫系统的发育、促进免疫耐受建立和调节肠黏膜免疫功能^[35],使宿主在对入侵的病原体产生强大的免疫应答的同时维持免疫稳态。肠道细菌的组成影响着肠道免疫稳态所必需的促炎和抗炎系统间的脆弱平衡。肠道内 T 细胞的积聚及细胞因子的数量取决于肠道菌群。在正常情况下,肠道内有大量的 T 细胞,产生 IL-17、IL-22、IL-10 和 IFN- γ 等细胞因子。当肠道菌群缺失时,Th17 减少,Tregs 的数量保持不变,而细菌定植后 Th17 和 Treg 数量增加,它们产生的细胞因子数量恢复到正常水平^[36]。

3.3 短链脂肪酸调控 Th17/Treg 平衡 肠道菌群(如脆弱拟杆菌、谢德勒菌群或梭状芽胞杆菌^[37])发酵膳食纤维后产生的短链脂肪酸(SCFAs),如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,不仅可以增强肠道屏障功能,还能参与调节免疫稳态^[38]。SCFAs 可通过 Th17 和 Tregs 影响免疫稳态。Tregs 根据是否表达转录因子 FoxP3 分为两型调节 IL-10 的分泌。表达转录因子 Foxp3 的 Tregs 在限制炎症反应中起关键作用,其通过分泌抑制性细胞因子(如 IL-4、IL-10、IL-35 和 TGF- β)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4),能够抑制免疫细胞增殖,以及抑制免疫反应。肠道菌群发酵膳食纤维后产生的 SCFAs,能促进体内 Tregs 的产生并增强其免疫调节功能^[39]。由肠道菌群产生的丁酸盐和丙酸盐还能促进 Tregs 的胸腺外分化^[40]。ATARASHI 等^[41]发现,梭状芽胞杆菌产生

的 SCFAs 能刺激上皮细胞产生 TGF- β , 从而促进 Tregs 的分化和扩张。目前研究发现, SCFAs 可以增加 FoxP3+Tregs 的活性和 IL-10 的分泌^[42]。SCFAs 还可以诱导 Th17 的分化, 造成 IL-17 分泌紊乱^[43]。Th17 细胞通过分泌 IL-17 在自身免疫和过敏反应中发挥重要作用, IL-17 是 T 细胞诱导早期炎症反应的启动子, 可通过促进促炎细胞因子的释放来放大炎症效应^[38]。SCFAs 通过其 GPR41 或非 GPR43 依赖性的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂活性及增强 T 细胞分化和细胞因子表达所需的 mTOR-S6K1 活性来促进 T 细胞分化为效应 T 细胞, 如 Th1 和 Th17, 介导其在感染过程中与病原体的炎症反应^[44]。SCFAs 可影响 T 细胞中的 mTOR 途径并调节细胞代谢, 由 SCFAs 诱导的 mTOR 活性和 ATP 水平的增加可促进 Th1、Th17 和 IL-10⁺ T 细胞的产生^[45]。SCFAs 的保护作用已在几种疾病模型中得到证实, 如结肠炎、气道疾病、代谢综合征或肾脏缺血-再灌注损伤。此外, 某些肠道菌群, 如梭状芽孢杆菌能诱导固有层淋巴细胞(LPL)中细胞因子的表达^[46], 肠道内分支丝状菌(SFB)就是通过增加血清淀粉样蛋白 A 的产生从而刺激 Th17 的分化, 使得 Th17 分泌更多的细胞因子, 促进肠道上皮细胞分泌更多的抗菌肽^[47-49]。抗菌肽也是机体免疫防御的重要组成部分, 不仅能直接杀灭病原菌, 还能作为免疫调节分子, 通过与细胞表面 G 蛋白耦联受体结合, 促进淋巴细胞增殖, 增强吞噬细胞吞噬能力, 甚至能够作为某些免疫细胞如单核细胞、肥大细胞、TH 细胞的趋化因子, 使它们快速向炎症反应部位迁移, 从而影响炎症进展^[50]。BARTOLOMAEUS 等^[51]研究发现, 补充丙酸可以维持 Th17/Treg 平衡, 减少心脏免疫细胞浸润, 减轻全身炎症反应。因此, SCFAs 在 Th17/Treg 平衡起着重要的调控作用。

4 KD 与肠道菌群

肠道菌群对人体十分重要, 人的健康与肠道内环境微生物的稳态息息相关, 二者之间保持着一种微妙的动态平衡, 各种原因导致的肠道菌群的紊乱将会影响人的健康, 诱发多种疾病, 如代谢性疾病、炎症性肠病、变态反应性疾病、自身免疫性疾病、癌症、慢性肾脏疾病和自闭症等。目前, 研究发现, 部分 KD 患儿的肠道菌群结构与健康儿童不同。TAKESHITA 等^[52]对 60 例 KD 患儿、非 KD 发热性患儿和健康儿童粪便中常见微生物的分布规律进行了研究, 发现 KD 患儿乳酸杆菌数量明显低于其他两组。NAGATA 等^[53]从急性 KD 患儿空肠黏膜中鉴定出了 13 株革兰阴性菌, 其能产生大量的热休克蛋白-60 (HSPs60), 同时诱导外周血单个核细胞产生促炎细胞因子, 也诱导内源性 HSPs60 的产生, 导致抗炎性 IL-10 的分泌, 同时还鉴定出 18 株革兰阳性球菌, 它们具有超抗原(SAg)特性, 能够在体外诱导 V β 2 T 细

胞的扩增, 这些提示肠道细菌产生的 SAg 和 HSPs60 可能参与 KD 的病理生理过程。KHAN 等^[54]对 KD 患者粪便 DNA 进行 16S 扩增子测序, 发现 KD 患儿肠道内以梭杆菌、奈瑟菌、志贺氏菌和链球菌为主, IVIG 或抗菌药物治疗后减少或消失, 推断这几种细菌可能与 KD 的发病有关。SHEN 等^[55]通过高通量测序对急性 KD 患儿与同期体检儿童的粪便标本进行细菌分类和含量分析, 发现 KD 组肠道微生物群落丰富度显著降低, 尤其是在急性 KD 患儿中有一种产氢细菌多尔氏菌属显著减少。笔者采用 16S rRNA 基因测序技术分析 KD 患儿与健康儿童的粪便微生物群落系统类型, 结果发现, 与健康儿童比较, KD 患儿在急性期粪便微生物多样性显著降低, 且肠球菌、不动杆菌、幽门螺杆菌、乳球菌、葡萄球菌和丁酸单胞菌均显著高于健康儿童, 肠球菌属的改变和幽门螺杆菌的丰度与 IL-6 水平呈正相关^[56]。另外, 笔者还发现急性期 KD 患儿的普雷沃菌属、小杆菌属、梭菌属、优杆菌属、罗氏菌属和巨型球菌属等产生 SCFAs 的微生物菌群显著减少, 并且产 SCFA 的菌属, 包括布劳特氏菌属、普雷沃菌属、小杆菌属、梭菌属、罗氏菌属和瘤胃球菌属在非急性期 KD 患儿中明显增多。KINUMAKI 等^[57]也发现了类似结果, 他们通过宏基因组学方法对 28 例 KD 患者肠道微生物群的纵向变异进行综合评价, 证明链球菌属, 包括肺炎链球菌、伪肺炎链球菌、口腔链球菌、戈登尼链球菌和血链球菌在 KD 急性期患者中更为丰富, 提示链球菌可能参与了 KD 的发生, 产 SCFAs 的菌属在急性 KD 患者中较少, 包括罗氏菌属和普拉梭菌。KANEKO 等^[58]研究发现, KD 患者粪便中丁酸水平显著低于健康对照者, 他们对肠道微生物群落在 KD 发病中的作用进行综述, 他们推测 SCFAs 减少导致 Th17s/Tregs 失衡的生态失调可能参与了 KD 的发病。以上研究结果表明, 产 SCFAs 的菌属与 KD 炎症反应密切相关, 但是这种肠道生态失调是如何发生的, 以及它对肠道通透性的影响是如何影响 KD 血管炎心血管病变的发展等问题目前尚不清楚。对 KD 患者肠道菌群的进一步研究将为阐明该病的发病机制提供线索, 为 KD 特异性治疗提供依据。

4 小 结

根据以上研究, 笔者推测 KD 患儿体内存在肠道菌群结构的失衡, 肠道菌群结构的变化对 SCFAs 的产生起着重要作用, 而促炎和抗炎机制之间的平衡深受 SCFAs 变化的影响, 这影响了 KD 患儿体内的血管炎症反应的进展。综上所述, 可以推断肠道菌群在 KD 的炎症反应中扮演着重要角色, 肠道菌群紊乱会激活 KD 易感个体的免疫系统, 导致促炎细胞因子的分泌, 最终导致 KD 患儿血管结构的破坏。对 KD 与肠道菌群相关性的进一步研究将为阐明该病的发病机制提供线索, 为 KD 的临床治疗提供新的理论依据。

参考文献

- [1] KIM G B, EUN L Y, HAN J W, et al. Epidemiology of kawasaki disease in South Korea: a nationwide survey 2015-2017[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(11): 1012-1016.
- [2] MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016[J]. *Pediatrics Int*, 2019, 61(4): 397-403.
- [3] KIM G B. Reality of Kawasaki disease epidemiology[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(8): 292-296.
- [4] AGARWAL S, AGRAWAL D K. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(3): 247-258.
- [5] HOLMAN R C, CHRISTENSEN K Y, BELAY E D, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii[J]. *Hawaii Med J*, 2010, 69(8): 194-197.
- [6] TAKAHASHI K, OHARASEKI T, YOKOUCHI Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(1): 31-36.
- [7] NAKAMURA Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 16-19.
- [8] WANG C L, WU Y T, LIU C A, et al. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(7): 998-1004.
- [9] GIRAY T, BICER S, KUCUK O, et al. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association[J]. *Infez Med*, 2016, 24(4): 340-344.
- [10] TURNIER J L, ANDERSON M S, HEIZER H R, et al. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(3): e609-e614.
- [11] CHANG L Y, LU C Y, SHAO P L, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(3): 148-154.
- [12] SUENAGA T, SUZUKI H, SHIBUTA S, et al. Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(2): 266-270.
- [13] ROWLEY A H, BAKER S C, SHULMAN S T, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(7): 1021-1030.
- [14] BAKER M A, BAER B, KULLDORFF M, et al. Kawasaki disease and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination among young children: a self-controlled risk interval and cohort study with null results[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(7): e1002844.
- [15] HALL G C, TULLOH R M, TULLOH L E. The incidence of Kawasaki disease after vaccination within the UK pre-school National Immunisation Programme: an observational THIN database study[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(11): 1331-1336.
- [16] HARA T, NAKASHIMA Y, SAKAI Y, et al. Kawasaki disease: a matter of innate immunity[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186(2): 134-143.
- [17] MOTOMUR A, YOSHITOM O, KANN O, et al. Identification of pathogenic cardiac CD11c(+) macrophages in nod1-mediated acute coronary arteritis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1423-1433.
- [18] OLIVITO B, TADDIO A, SIMONINI G, et al. Defective FOXP3 expression in patients with acute Kawasaki disease and restoration by intravenous immunoglobulin therapy[J]. *Clin Exper Rheumatol*, 2010, 28(Suppl 57): 93-97.
- [19] JIA S, LI C, WANG G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease[J]. *Clin Exper Immunol*, 2010, 162(1): 131-137.
- [20] WANG Y J, WANG W, GONG F Q, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease [J]. *Arthritis Rheumatism*, 2013, 65(3): 805-814.
- [21] KUIJPERS T W, WIEGMAN A, VAN L R, et al. Kawasaki disease: a maturational defect in immune responsiveness[J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(6): 1869-1877.
- [22] FURUKAWA S, MATSUBARA T, YABUTA K. Mononuclear cell subsets and coronary artery lesion in Kawasaki disease[J]. *Arch Dis Child*, 1992, 67(6): 706-708.
- [23] TAKAHASHI K, OHARASEKI T, YOKOUCHI Y. Pathogenesis of Kawasaki disease[J]. *Clin Exper Immunol*, 2011, 164(Suppl 1): 20-22.
- [24] GUO M H, TSENG W N, KO C H, et al. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease[J]. *Allergy*, 2015, 70(3): 310-318.
- [25] JIA S, LI C, WANG G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease[J]. *Clin Exper Immunol*, 2010, 162(1): 131-137.
- [26] MIURA M, GARCIA F L, CRAWFORD S E, et al. Cell adhesion molecule expression in coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(10): 931.
- [27] FURUI J, ISHII M, IKEDA H, et al. Soluble forms of the selectin family in children with Kawasaki disease: prediction for coronary artery lesions[J]. *Acta Pdiatrica*, 2010, 91(11): 1183-1188.
- [28] TERA I, JIBIKI T, HARADA A, et al. Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment[J]. *J Leukocyt Biol*, 1999, 65(5): 566-572.
- [29] MATSUBARA T, ICHIYAMA T, FURUKAWA S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease [J]. *Clin Exper Immunol*, 2010, 141(3): 381-387.
- [30] ROWLEY A H, SHULMAN S T, MASK C, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki dis-

- ease[J]. *J Infect Dis*, 2000, 182(4): 1183.
- [31] ORENSTEIN J M, SHULMAN S T, FOX L M, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease; a light and transmission electron microscopic study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38998.
- [32] BÄCKHED F, ROSWALL J, PENG Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 690-703.
- [33] BUCCIGROSSI V, NICASTRO E, GUARINO A. Functions of intestinal microflora in children[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(1): 31-38.
- [34] PALMER C, BIK E M, DIGIULIO D B, et al. Development of the human infant intestinal microbiota[J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(7): e177.
- [35] 张鑫, 郭军. 益生菌与肠道黏膜免疫研究进展[J]. *畜牧与饲料科学*, 2017, 38(11): 58.
- [36] 王涛, 胡旭, 吴晓丽, 等. 肠道共生微生物与免疫[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2015, 27(8): 980-986.
- [37] GEUKING M B, MCCOY K D, MACPHERSON A J. Metabolites from intestinal microbes shape Treg[J]. *Cell Research*, 2013, 23(12): 1339-1340.
- [38] LEVY M, THAISS C A, ELINAV E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(14): 1589-1597.
- [39] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [40] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.
- [41] ATARASHI K, TANOUE T, OSHIMA K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236.
- [42] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450.
- [43] 孙冬岩, 王文娟, 孙笑非. 肠道菌群的建立及其与免疫系统发育和成熟的关系[J]. *饲料研究*, 2018, 41(1): 37-39.
- [44] PARK J, KIM M, KANG S G, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 80-93.
- [45] KIM C H. Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1161-1171.
- [46] STEFKA A T, FEEHLEY T, TRIPATHI P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(36): 13145-13150.
- [47] WANG Y, YIN Y, CHEN X, et al. Induction of intestinal Th17 cells by flagellins from segmented filamentous bacteria[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(2): 2750.
- [48] SCHNUPF P, GABORIAU-ROUTHIAU V, SANSONETTI P J, et al. Segmented filamentous bacteria, Th17 inducers and helpers in a hostile world[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2017, 35(9): 100-109.
- [49] ATARASHI K, TANOUE T, ANDO M, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells[J]. *Cell*, 2015, 163(2): 367-380.
- [50] 王欢, 金莉莉, 王秋雨. 抗菌肽中和脂多糖调节免疫功能的分子机制[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(1): 137-139.
- [51] BARTOLOMAEUS H, BALOGH A, YAKOUB M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2018, 139(11): 1407-1421.
- [52] TAKESHITA S, KOBAYASHI I, KAWAMURA Y, et al. Characteristic profile of intestinal microflora in Kawasaki disease[J]. *Acta Paediatr*, 2002, 91(7): 783-788.
- [53] NAGATA S, YAMASHIRO Y, OHTSUKA Y, et al. Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease[J]. *Immunology*, 2009, 128(21): 511-520.
- [54] KHAN I, LI X A, LAW B, et al. Correlation of gut microbial compositions to the development of Kawasaki disease vasculitis in children[J]. *Fut Microbiol*, 2020, 15(3): 591-600.
- [55] SHEN J, DING Y, YANG Z, et al. Effects of changes on gut microbiota in children with acute Kawasaki disease[J]. *Peer J*, 2020, 8(4): e9698.
- [56] CHEN J, YUE Y, WANG L, et al. Altered gut microbiota correlated with systemic inflammation in children with Kawasaki disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14525.
- [57] KINUMAKI A, SEKIZUKA T, HAMADA H, et al. Characterization of the gut microbiota of Kawasaki disease patients by metagenomic analysis[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6(2): 824-824.
- [58] KANEKO K, AKAGAWA S, AKAGAWA Y, et al. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(5): 1616.