

川崎病冠状动脉病变分子机制的研究进展



马亚鑫¹, 朱晓伟¹, 李淑琼¹, 李云翔¹, 孙永红²

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院 (兰州 730000)
2. 甘肃省人民医院小儿内科 (兰州 730000)

【摘要】川崎病是儿童最常见的以全身性血管炎为主要特征的心血管疾病,其主要并发症冠状动脉病变 (coronary artery lesions, CAL) 显著增加了长期心血管事件的风险。CAL 的发病机制复杂,涉及炎症反应、免疫调控及内皮损伤等多个信号通路,但其潜在机制仍未完全阐明。近年来,关于核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、S100 钙结合蛋白 A12 (S100A12)、钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN) / 活化 T 细胞核因子 (nuclear factors of activated T cells, NFAT) 信号通路在川崎病中的作用研究取得了一定进展,为揭示川崎病 CAL 的发病机制提供了重要线索。本文就上述信号通路的研究进展做一综述,旨在深化对川崎病 CAL 分子机制的理解,并为未来的临床干预提供参考依据。

【关键词】川崎病; 冠状动脉病变; 核因子 κ B; S100 钙结合蛋白 A12; 钙调神经磷酸酶 / 活化 T 细胞核因子

【中图分类号】R 541 **【文献标识码】**A

Research progress on molecular mechanisms of coronary artery lesions in Kawasaki disease

MA Yaxin¹, ZHU Xiaowei¹, LI Shuqiong¹, LI Yunxiang¹, SUN Yonghong²

1. First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Department of Pediatrics, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: SUN Yonghong, Email: Sunyonghong7615@126.com

【Abstract】Kawasaki disease is the most common cardiovascular disease in children, characterized mainly by systemic vasculitis, with coronary artery lesions (CAL) as its major complication, significantly increases the risk of long-term cardiovascular events. The pathogenesis of CAL is complex, involving several signaling pathways such as inflammatory response, immune regulation and endothelial injury, but its underlying mechanism has not been fully elucidated. In recent years, researches about the role of nuclear factor kappa-B (NF- κ B), S100 calc-binding protein A12 (S100A12), calcineurin (CaN)/nuclear factors of activated T cells (NFAT) signaling pathway in Kawasaki disease have made some progress, providing important clues for revealing the pathogenesis of CAL in Kawasaki disease. This paper reviewed the research progress of the above signaling pathways, aiming to deepen the understanding of the molecular mechanism of CAL in Kawasaki disease and provide reference for future clinical intervention.

【Keywords】Kawasaki disease; Coronary artery lesions; NF- κ B; S100A12; CaN/NFAT

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202501015

基金项目: 兰州市科技计划项目 (2023-ZD-20)

通信作者: 孙永红, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: Sunyonghong7615@126.com

川崎病是一种以全身性血管炎为主要特征的儿童疾病，由日本儿科医生 Tomisaku Kawasaki 于 1967 年首次报道^[1]。该病主要发生于 5 岁以下儿童，是儿童获得性心血管疾病的首要原因^[2]。尽管其病因尚未完全明确，但现有研究普遍认为，川崎病的发生可能与环境因素、遗传易感性、感染性病原体及免疫异常有关^[3]。川崎病的临床表现包括发热、皮疹、结膜充血、口腔黏膜改变、手足红肿及淋巴结肿大等^[4]。若川崎病患者未能及时接受治疗，约 20% 的病例可能发展为冠状动脉病变（coronary artery lesions, CAL），表现为冠状动脉扩张、冠状动脉瘤（coronary artery aneurysm, CAA），甚至可能引发血栓形成和心肌梗死。其中，6 个月以下的婴儿和冠状动脉异常的儿童患大或巨型 CAA 的风险最高，需及早识别并积极治疗^[5]。即使采用标准治疗，如静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）和阿司匹林，部分患儿仍可能出现 IVIG 抵抗，使 CAL 风险显著增加^[6]。这些病变可能在急性期后长期存在，严重影响患儿的预后。近年来，随着对川崎病 CAL 机制研究的深入，川崎病冠状动脉损伤的发病机制研究方面取得了重要进展，发现核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）、S100 钙结合蛋白 A12（S100A12）和钙调神经磷酸酶（calcineurin, CaN）/活化T细胞核因子（nuclear factors of activated T cells, NFAT）信号通路通过免疫激活、诱导炎症反应、损伤血管内皮等作用诱导 CAL 的发生，为揭示川崎病 CAL 的发病机制提供了重要线索。本文通过回顾相关文献，阐述川崎病 CAL 分子机制的研究进展，为未来的临床干预和后续研究提供参考依据。

1 核因子 κ B信号通路在川崎病导致冠状动脉病变中的作用

NF- κ B 是一个转录因子家族，在多种生理和病理过程中发挥重要作用，可被细菌、病毒产物、细胞因子、紫外线、电离辐射、生长因子等多种刺激激活。NF- κ B 信号通路分为经典和非经典两种途径，两者机制不同，见表 1。在川崎病引起的 CAL 中，NF- κ B 信号通路扮演着关键角色，该通路与免疫细胞激活、炎症反应及血管内皮损伤密切相关^[7]。

在免疫反应过程中，NF- κ B 参与 T 细胞的发育与激活。NF- κ B 被激活后进入细胞核，促进特定基因的转录，从而启动 T 细胞的增殖和分化^[8]。在抗原刺激下，NF- κ B 被激活，诱导 B 细胞增殖与分化^[9]。除此之外，NF- κ B 的激活还会促进自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）功能及血管生成^[10-12]。NF- κ B 还能控制适应性免疫中促炎细胞因子的表达，当免疫细胞受到感染或损伤时，NF- κ B 被激活，诱导肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）和白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）等促炎因子的合成。这些因子引发炎症反应，并吸引其他免疫细胞参与病原体清除或组织修复^[13]。在川崎病急性期，促炎细胞因子的血浆水平显著升高，提示先天性免疫反应的过度激活^[14]。NF- κ B 信号通路在炎症反应中同样占据核心地位，通过 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLRs）和 NOD 样受体（NOD-like receptors, NLRs）等模式识别受体，NF- κ B 通路被激活。激活后的 NF- κ B 通路释放 p50/p65 二聚体及激活 p52/RelB 二聚体，从而增强炎症信号的持续性，诱导早期炎症因子的表达，如 TNF- α 、

表1 NF- κ B经典与非经典通路的区别
Table 1. Differences between classical and non-classical NF- κ B pathways

区别	经典通路	非经典通路
主要激活因素	TNF- α 、IL-1、LPS	BAFF、CD40L、LT β
主要信号传导机制	I κ B被I κ B激酶磷酸化并降解；释放p50/p65二聚体；转录炎症相关基因	NF- κ B诱导激酶激活p52/RelB二聚体；增强慢性炎症信号
与川崎病CAL的关系	促进早期炎症反应；加剧急性期免疫细胞的激活和促炎细胞因子释放；促进冠状动脉血管炎急性期改变并驱动急性心肌炎	增强慢性炎症反应；促进冠状动脉血管炎的持续性；血管壁结构的破坏

注：CAL，coronary artery lesions，冠状动脉病变；TNF- α ，tumor necrosis factor- α ，肿瘤坏死因子 α ；IL-1，interleukin-1，白细胞介素1；LPS，lipopolysaccharide，脂多糖；BAFF，B-cell activating factor，B细胞激活因子；CD40L，CD40 ligand，CD40配体；LT β ，lymphotoxin-beta，淋巴毒素 β ；I κ B，inhibitor of nuclear factor，核因子 κ B抑制因子。

IL-1 和白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)，通过正反馈机制进一步放大炎症反应^[15]，引发冠脉血管炎症。有研究表明，在川崎病及其动物模型中，肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和 IL-1 信号传导在心脏炎症的驱动中起重要作用，TNF 主要参与急性心肌炎，而 IL-1 则在冠状动脉血管炎的形成中占主导地位^[16]。川崎病患者 CAL 及 CAA 的发生与涉及血管所有层的强烈炎症过程有关，在川崎病患者中，炎症反应的表达可引起血管炎症，血管炎可导致长期心血管后遗症，伴有持续和严重的 CAA、腹主动脉扩张伴持续的炎症浸润、心肌炎、心肌纤维化等，冠状动脉中炎性细胞浸润会破坏血管壁，尤其是破坏弹性层和介质，逐渐导致冠状动脉的结构支撑分解，进而导致动脉瘤形成，加速疾病的发生和发展^[17-18]。有研究表明，由炎性细胞因子和细胞应激介导的细胞间黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 上调与白细胞诱导的内皮功能障碍、血管血栓形成及血管壁破坏密切相关^[14]。在川崎病发病过程中，NF- κ B 信号通路被激活后，诱导炎症因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的产生与释放，使 ICAM-1 和 VCAM-1 表达上调，其中 ICAM-1 使炎症细胞与内皮细胞之间的粘附性增强，炎症因子更易穿过血管内皮屏障，导致内皮细胞损伤。VCAM-1 则在白细胞迁移至内皮细胞过程中发挥重要作用，它能够选择性地与单核细胞、淋巴细胞进行结合，使其向血管壁粘附和迁移，致使内

皮细胞损伤。两者通过协同效应发挥作用，出现血管内皮功能障碍，进而加快川崎病患者 CAL 的发生和发展。

由此可见，NF- κ B 信号通路通过免疫反应、诱导冠脉血管炎症及损伤血管内皮等机制引发 CAL，并且炎性细胞浸润会导致细胞外基质破坏，尤其是血管中的弹性组织，从而可能导致 CAA 形成。但目前关于 NF- κ B 信号通路和 CAL 的研究仍存在一定局限性，现有大多研究主要集中于动物实验，未来应扩展研究范围，进一步明确其在川崎病不同阶段的作用。总的来说，NF- κ B 是一个重要的治疗靶点，针对 NF- κ B 信号通路的干预可能为预防和治疗 CAL 提供新途径。

2 S100钙结合蛋白A12在川崎病导致冠状动脉病变中的作用

S100A12 属于 S100 蛋白家族，其基因定位于 1q21.3，与其他两个 *S100* 基因相邻，共编码 91 个氨基酸^[19]。S100A12 主要由中性粒细胞表达，少部分由单核细胞分泌，同样也在一些组织和器官表达。分泌的 S100A12 通过激活先天免疫反应发挥作用，其靶蛋白为晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE)。S100A12 与 RAGE 结合后可激活 NF- κ B 通路，进而促进 TNF- α 和白细胞介素 -1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等大量炎症因子的生成，增强 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达，进而引发炎症及血管并发症 (图 1)^[20]；此外，S100A12 释放后，可通过模式识别 Toll 样

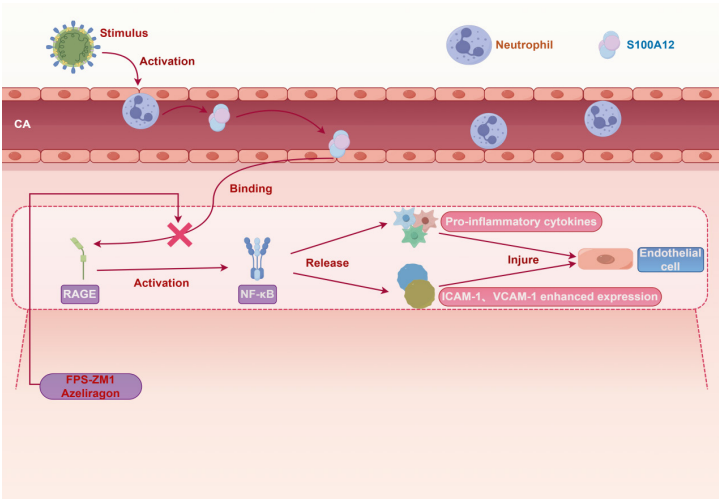


图1 S100A12-RAGE在川崎病冠状动脉病变中的作用机制

Figure 1. Mechanism of S100A12-RAGE in coronary artery lesions of Kawasaki disease

受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 介导促炎性细胞反应^[21]。有研究表明, S100A12 以 RAGE 依赖的方式在小鼠血管平滑肌细胞中进行转基因表达, 促进主动脉壁重塑和主动脉瘤形成^[22], 表明 S100A12-RAGE 轴同样是引发血管并发症的重要因素。一项基于临床指标和 S100A12/Toll 样受体 2 (Toll like receptor 2, TLR2) 信号通路建立的新型评分模型显示, 发热时间 ≥ 6.5 天、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) ≥ 46.5 mm/h、天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶 (aspartate transferase/alanine aminotransferase, AST/ALT) ≤ 1.51 及 S100A12 浓度 ≥ 10.02 是川崎病发生 CAL 的独立危险因素^[23]。另外, Wu 等的研究进一步揭示了 Fc γ 受体 IIIB (Fc gamma receptor IIIB, FCGR3B) - S100A12 通路在冠状动脉损伤和血栓形成中的作用, 通过外周血单核细胞数据分析表达差异, 结合表达数量性状位点 (expression quantitative trait loci, eQTL) 数据及孟德尔随机化分析, 确定了 FCGR3B 和 S100A12 与川崎病之间的因果关系, 随后通过基因富集分析阐明该通路对冠状动脉损伤及血栓形成的正向调节作用, FCGR3B 与其配体结合可提高细胞内钙离子浓度, 加速中性粒细胞分泌 S100A12, 从而加剧心血管损伤^[24]。另一项研究显示, S100A12 能够以依赖 IL-1 β 的方式间接诱发人类冠状动脉内皮细胞的无菌性炎症反应, S100A12 的血清浓度在川崎病治疗前显著升高, 并随着治疗的积极反应而下降, 且在干酪乳杆菌细胞壁提取物 (lactobacillus casei cell wall extract, LCWE) 诱导的川崎病小鼠模型中, 研究者同样发现在由 S100A12 诱导的无菌性炎症过程中, 冠状动脉内皮中的 IL-1 β 信号尤为重要^[21]。然而, 当前研究仍存在一些不足, 主要局限于动物模型实验, 需要进一步进行体外实验及临床试验进行验证。目前研究结果强调了 S100A12 在导致川崎病 CAL 形成中的关键作用, 为进一步探索川崎病 CAL 的发病机制提供了重要线索, 并为 S100A12 相关通路的靶向治疗提供了理论支持。

3 钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路在川崎病导致冠状动脉病变中的作用

CaN 由两个亚基组成, 包括催化亚基 CaNA

(60 kDa) 和钙结合亚基 CaNB (19 kDa)。CaNA 包含催化磷酸酶结构域、Ca²⁺/钙调蛋白 (CaM) 结合结构域和自身抑制结构域, 而 CaNB 亚基具有四个 EF 手结构域, 可结合钙离子。当细胞内钙浓度升高时, Ca²⁺ 与 CaM 结合后可激活 CaN, 进而启动下游信号通路, 激活 NFAT^[25]。CaN 信号对于多种细胞类型和组织的正常发育至关重要, 如淋巴细胞发育与活化、心肌肥大、心力衰竭及冠状动脉疾病等^[26]。NFAT 是一个转录因子家族, 包含 NFAT1、NFAT2、NFAT3、NFAT4 和 NFAT5 五个成员。所有 NFAT 成员均具有相似的 DNA 结合结构域, 并通过 CaN 进行调节。NFAT 的主要功能是调控免疫因子的表达, 当细胞内 Ca²⁺ 内流增加时, 钙调蛋白被激活, 使 NFAT 去磷酸化, 转位至细胞核。NFAT 的下游靶标包括白细胞介素 -2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 -7 (interleukin-7, IL-7)、白细胞介素 -10 (interleukin-10, IL-10) 及环加氧酶 -2 等, 这些生长因子通过促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的扩增、分化和存活来维持免疫平衡并参与血管生成及炎症反应^[27]。有研究显示, CASP3 和 ITPKC 的两个功能性单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 已被确认与川崎病的易感性显著相关, 其中, ITPKC 通过 CaN-NFAT 信号通路负向调节 T 细胞和 B 细胞的活化, 使川崎病患者的免疫反应性提高^[28]。此外, 当 CaN-NFAT 通路被激活时, NFAT 去磷酸化并转位至细胞核, 进而促进炎症细胞因子的产生和释放, 导致血管内皮功能障碍, 使川崎病 CAL 发生概率增加 (图 2)。一项关于巨噬细胞中 CaN-NFAT 信号通路导致 CAL 的小鼠模型研究发现, 骨髓来源巨噬细胞中的 NFAT1 和 NFAT2 表达升高, 并伴随 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的浓度升高, 较对照组显著增加, 在加入 CaN 抑制剂进行干预后, 荧光素酶报告显示, 环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 可显著抑制 NFAT 活性 (下降 65%), 且显著降低了 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌量^[29], 说明 CaN-NFAT 通路不仅可以提高川崎病患者的免疫反应性, 还可以促进炎症因子的释放, 最终导致 CAL 的形成, 进一步支持该通路在川崎病 CAL 形成中的关键作用。一项随机对照试验比较了 IVIG 联合钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNI) 与单独

IVIG 治疗 IVIG 耐药高风险川崎病患者的疗效，结果表明，IVIG 联合 CsA 治疗可显著降低 CAL 的发生率^[25]。同样，最近一项涉及日本 22 家医院、175 名患者参与的随机对照 3 期临床试验，将患者按照 1 : 1 比例随机分为试验组（给予 IVIG 联合 CsA 治疗）和对照组（给予 IVIG 和阿司匹林治疗），观察两组冠状动脉异常的发生率，结果显示，试验组 CAL 的发生率显著低于对照组（14% vs. 31%），通过校正后分析仍有显著差异（9% vs. 27%），在安全性方面，不良事件（如心脏问题、感染等）发生率在两组间无显著差异，表明 CsA 联合 IVIG 治疗对于川崎病患者 CAL 的预防具有显著效果^[30]。CNI 通过阻断 CaN-NFAT

信号，阻断 NFAT 转位至细胞核，从而缓解急性期川崎病的炎症反应，极大地改善了川崎病 CAL 的预后，表明 CaN-NFAT 信号通路在川崎病的病理生理学中可能发挥重要作用。然而，现有临床研究虽显示出 CNI 联合 IVIG 的治疗优势，但尚缺乏大规模、长期随访的临床研究来验证其远期疗效及安全性。因此，未来应进一步开展更大规模的临床研究，以评估 CNI 在川崎病患者中的长期治疗价值，并为川崎病 CAL 的临床治疗提供了新的方向。

NF-κB、S100A12 和 CaN-NFAT 通路在川崎病 CAL 的发生中发挥着重要作用，三条通路的作用机制及相关性见表 2。

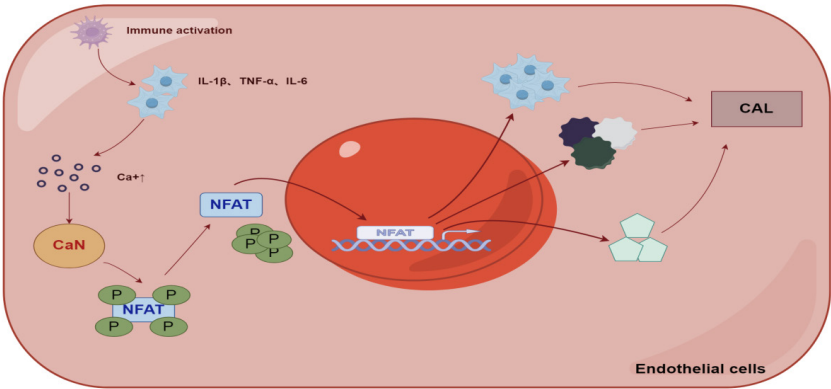


图2 CaN-NFAT信号通路在川崎病冠状动脉病变中的作用机制
Figure 2. Mechanism of CaN-NFAT signaling pathway in coronary artery lesions of Kawasaki disease

表2 三条通路在川崎病冠状动脉病变中的作用及相关性				
Table 2. Roles and correlations of the three pathways in coronary artery lesions of Kawasaki disease				
信号通路/分子	在CAL中的作用	相关阻断剂	阻断剂作用机制	三者的相关性
NF-κB信号通路	促进炎症反应，加重血管内皮细胞损伤，诱发CAL形成	Bay11-7082；TPCA-1	抑制IκBα降解，阻断NF-κB核转位，减少炎症因子释放，缓解CAL炎症	NF-κB信号通路可被S100A12激活；S100A12则通过RAGE受体结合激活NF-κB通路，NF-κB通路激活后可进一步上调S100A12表达，形成正反馈，进而加剧炎症反应
S100A12	通过激活促炎性信号通路，直接参与CAL的炎症级联反应	FPS-ZM1；TTP488	阻断S100A12与RAGE结合	
CaN-NFAT信号通路	调控血管炎症和重塑，促进CAL形成	环孢素A；他克莫司	抑制CaN活性，阻止NFAT核转位	CaN-NFAT信号通路可能通过促进炎症反应而间接激活NF-κB，两者共同参与血管内皮损伤与重塑

注：CAL，coronary artery lesions，冠状动脉病变；TPCA-1，TNF-αprocessing inhibitor 1，肿瘤坏死因子α加工抑制制；IκBα，inhibitor of nuclear factor kappa B alpha，核因子κB抑制蛋白α；RAGE，receptor for advanced glycation end products，晚期糖基化终末产物受体；CaN，calcineurin，钙调神经磷酸酶；NFAT，nuclear factors of activated T cells，活化T细胞核因子。

4 小结

川崎病 CAL 的发生涉及 NF-κB、S100A12 和 CaN-NFAT 通路，这些通路发挥着关键作用。NF-κB 在川崎病急性期主要通过诱导促炎细胞因

子（如 TNF-α、IL-1 等）的表达，导致免疫反应失衡和血管内皮损伤，进而促进 CAL 的发生发展。然而，NF-κB 的激活还会促进细胞增殖、NK 细胞功能及血管生成，这提示 NF-κB 在不同疾病中可能具有双重作用。因此，未来研究需进一步区

分 NF- κ B 信号通路在川崎病急性期与慢性期的具体作用。S100A12 一方面通过激活 NF- κ B 通路放大炎症反应,促进 CAL 的形成,另一方面则通过识别 TLR4 增强炎性细胞反应,加剧内皮损伤。CaN-NFAT 通路通过参与增强免疫反应性,并进一步促进炎症因子释放,从而导致 CAL 的形成,其异常激活是 CAL 形成的重要机制。本文通过系统性阐述 NF- κ B 通路、S100A12 及 CaN-NFAT 通路在川崎病 CAL 中的作用,为未来的临床干预和后续研究提供了参考依据。

NF- κ B、S100A12 及 CaN-NFAT 信号通路间相互联系、相互作用,共同参与炎症反应、血管内皮损伤及重塑过程,进而促进 CAL 的形成和发展。在未来研究中,可以着眼于开发基于多靶点联合干预的治疗策略,以最大限度地中断炎症-血管重塑的正反馈环,有效预防或逆转川崎病 CAL 的发生和发展,并可能为 IVIG 耐药患者提供新的治疗靶点,成为 IVIG 耐药川崎病患者的治疗策略。在临床转化方面,需开展细胞或小鼠模型实验,以验证多靶点治疗策略的安全性和有效性。同时,结合基因组学、遗传学及单细胞测序等技术,深入探索川崎病相关信号通路在疾病不同阶段的动态变化。综上,针对 NF- κ B、S100A12 及 CaN-NFAT 通路的深入研究,将为川崎病 CAL 的治疗靶点发现、个体化治疗及预后改善提供重要参考。

参考文献

- 1 Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75. DOI: [10.1007/s11926-020-00941-4](#).
- 2 Zhang Y, Wang Y, Zhang L, et al. Reduced platelet miR-223 induction in Kawasaki disease leads to severe coronary artery pathology through a miR-223/PDGFR β vascular smooth muscle cell axis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7): 855-873. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.120.316951](#).
- 3 Burns JC. The etiologies of Kawasaki disease[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(5): e176938. DOI: [10.1172/JCI176938](#).
- 4 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 等. 中国儿童川崎病诊疗循证指南(2023年)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(12): 1198-1210. [Center for Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease/Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital, National Children's Medical Center/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, et al. Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children in China (2023)[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2023, 25(12): 1198-1210.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2309038](#).
- 5 Day-Lewis M, Son MBF, Lo MS. Kawasaki disease: contemporary perspectives[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024, 8(10): 781-792. DOI: [10.1016/S2352-4642\(24\)00169-X](#).
- 6 Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 391-405. DOI: [10.1038/s41584-020-0426-0](#).
- 7 Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209. DOI: [10.1038/s41392-020-00312-6](#).
- 8 Hwang JR, Byeon Y, Kim D, et al. Recent insights of T cell receptor-mediated signaling pathways for T cell activation and development[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(5): 750-761. DOI: [10.1038/s12276-020-0435-8](#).
- 9 Mueller K, Quandt J, Marienfeld RB, et al. Octamer-dependent transcription in T cells is mediated by NFAT and NF- κ B[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(4): 2138-2154. DOI: [10.1093/nar/gks1349](#).
- 10 Jiang Y, Zhang J, Shi C, et al. NF- κ B: a mediator that promotes or inhibits angiogenesis in human diseases?[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2023, 25: e25. DOI: [10.1017/erm.2023.20](#).
- 11 Huang J, Li Y, Jiang Z, et al. IL-1 β promotes hypoxic vascular endothelial cell proliferation through the miR-24-3p/NKAP/NF- κ B axis[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20212062. DOI: [10.1042/BSR20212062](#).
- 12 Li YY, Zhang GY, He JP, et al. Ufm1 inhibits LPS-induced endothelial cell inflammatory responses through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(5): 1119-1126. DOI: [10.3892/ijmm.2017.2947](#).
- 13 Pone EJ, Zhang J, Mai T, et al. BCR-signalling synergizes with TLR-signalling for induction of AID and immunoglobulin class-switching through the non-canonical NF- κ B pathway[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 767. DOI: [10.1038/ncomms1769](#).
- 14 Wang Z, Xie L, Ding G, et al. Single-cell RNA sequencing of peripheral blood mononuclear cells from acute Kawasaki disease patients[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5444. DOI: [10.1038/s41467-021-25771-5](#).
- 15 Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53. DOI: [10.1038/s41392-024-01757-9](#).
- 16 Stock AT, Jama HA, Hansen JA, et al. TNF and IL-1 play essential but temporally distinct roles in driving cardiac inflammation in a murine model of Kawasaki disease[J]. *J Immunol*, 2019, 202(11): 3151-3160. DOI: [10.4049/jimmunol.1801593](#).
- 17 Woźniak P, Iwańczyk S, Błaszczak M, et al. Coronary artery aneurysm or ectasia as a form of coronary artery remodeling:

- etiology, pathogenesis, diagnostics, complications, and treatment[J]. Biomedicines, 2024, 12(9): 1984. DOI: [10.3390/biomedicines12091984](https://doi.org/10.3390/biomedicines12091984).
- 18 Lombardi Pereira AP, Aubuchon E, Moreira DP, et al. Long-term cardiovascular inflammation and fibrosis in a murine model of vasculitis induced by *Lactobacillus casei* cell wall extract[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1411979. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1411979](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411979).
- 19 Pietzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation?[J]. Amino Acids, 2009, 36(3): 381–389. DOI: [10.1007/s00726-008-0097-7](https://doi.org/10.1007/s00726-008-0097-7).
- 20 Nazari A, Khorramdelazad H, Hassanshahi G, et al. S100A12 in renal and cardiovascular diseases[J]. Life Sci, 2017, 191: 253–258. DOI: [10.1016/j.lfs.2017.10.036](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.036).
- 21 Armaroli G, Verweyen E, Pretzer C, et al. Monocyte-derived interleukin-1 β as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells: implications for the pathogenesis of Kawasaki disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(5): 792–804. DOI: [10.1002/art.40784](https://doi.org/10.1002/art.40784).
- 22 Hofmann Bowman M, Wilk J, Heydemann A, et al. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm[J]. Circ Res, 2010, 106(1): 145–154. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.109.209486](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.209486).
- 23 Wu Y, Wang S, Zhou Y, et al. Clinical indicators combined with S100A12/TLR2 signaling molecules to establish a new scoring model for coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. PLoS One, 2023, 18(10): e0292653. DOI: [10.1371/journal.pone.0292653](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292653).
- 24 Wu M, Wang W, Yang Z, et al. Illuminating the enigmatic pathogenesis of Kawasaki disease: unveiling novel therapeutic avenues by targeting FCGR3B–S100A12 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 987: 177154. DOI: [10.1016/j.ejphar.2024.177154](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.177154).
- 25 Creamer TP. Calcineurin[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 137. DOI: [10.1186/s12964-020-00636-4](https://doi.org/10.1186/s12964-020-00636-4).
- 26 Parra V, Rothermel BA. Calcineurin signaling in the heart: the importance of time and place[J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 103: 121–136. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.12.006).
- 27 Vymazal O, Bendířková K, De Zuani M, et al. Immunosuppression affects neutrophil functions: does calcineurin–NFAT signaling matter?[J]. Front Immunol, 2021, 12: 770515. DOI: [10.3389/fimmu.2021.770515](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770515).
- 28 Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, et al. Immunogenetics of Kawasaki disease[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 59(1): 122–139. DOI: [10.1007/s12016-020-08783-9](https://doi.org/10.1007/s12016-020-08783-9).
- 29 Sun Y, Tao Y, Geng Z, et al. The activation of CaN/NFAT signaling pathway in macrophages aggravated *Lactobacillus casei* cell wall extract-induced Kawasaki disease vasculitis[J]. Cytokine, 2023, 169: 156304. DOI: [10.1016/j.cyto.2023.156304](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156304).
- 30 Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10176): 1128–1137. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32003-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32003-8).

收稿日期: 2025 年 01 月 04 日 修回日期: 2025 年 04 月 06 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 马亚鑫, 朱晓伟, 李淑琼, 等. 川崎病冠状动脉病变分子机制的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(5): 390–396. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202501015](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202501015).

Ma YX, Zhu XW, Li SQ, et al. Research progress on molecular mechanisms of coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(5): 390–396. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202501015](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202501015).