

## 川崎病急性期中性粒细胞胞外诱捕网与血管损伤的相关研究

张威<sup>1</sup> 段高羊<sup>2</sup> 郭瑶<sup>2</sup> 唐明生<sup>2</sup> 吴泮芝<sup>1</sup> 蒋丰智<sup>2</sup>

(1. 广东医科大学第一临床学院, 广东 湛江 524023; 2. 广东医科大学东莞市妇幼保健院儿科, 广东 东莞 523112)

**【摘要】目的** 观察中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 形成在川崎病 (KD) 急性期中的变化, 探讨其参与 KD 血管损伤的可能和相关药物的保护机制。**方法** 留取 2022 年 1 月—2023 年 6 月东莞市妇幼保健院收治的 40 例 KD 患儿静脉注射丙种球蛋白前、后与对照组 40 例健康同龄儿童血样, 对外周血中性粒细胞计数和酶联免疫吸附试验法检测的血浆中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 和循环游离 DNA (cfDNA)、LL-37、脱氧核糖核酸酶 I (DNase I), 以及血管性血友病因子 (vWF)、内皮细胞微粒 (EMPs) 及血小板衍生微粒 (PDMP) 水平进行比较并分析。**结果** KD 急性期患儿外周血中性粒细胞计数和 TNF- $\alpha$ 、IL-6 以及 NETs 主要成分 cfDNA 和 LL-37 水平增高, DNase I 水平下降, 丙种球蛋白治疗后恢复, 且与对照组相比无统计学差异; 同时血浆中 vWF、EMPs 和 PDMP 也均增高, 丙种球蛋白治疗后下降, 与对照组相比无统计学差异; 有冠状动脉扩张者 KD 急性期的中性粒细胞计数、TNF- $\alpha$ 、cfDNA 及 vWF、EMPs、PDMP 较无冠状动脉扩张者高, DNase I 则较之低; 相关分析提示, NETs 主要成分 cfDNA 与 EMPs、vWF 及 PDMP 水平呈正相关, 与 DNase I 水平呈负相关。**结论** KD 急性期存在 NETs 过表达和 DNase I 降解能力下降与患者病情相关, 动态监测 cfDNA 在早期诊断和病情严重程度评估中有一定临床价值; NETs 可能参与了 KD 的血管炎症内皮损伤-凝血轴反应; 提示丙种球蛋白通过减少 NETs 损伤途径发挥一定药理保护作用。

**【关键词】** 川崎病; 血管炎; 中性粒细胞胞外诱捕网; 内皮细胞微粒; 血管性血友病因子; 血小板衍生微粒

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.018

## A Preliminary Study of Involvement of Neutrophil Extracellular Traps on Vascular Injury in Acute Phase of Kawasaki Disease

ZHANG Wei<sup>1</sup>, DUAN Gaoyang<sup>2</sup>, GUO Yao<sup>2</sup>, TANG Mingsheng<sup>2</sup>, WU Fengzhi<sup>1</sup>, JIANG Fengzhi<sup>2</sup>

(1. *The First Clinical School of Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China*; 2. *Department of Pediatrics, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan 523112, Guangdong, China*)

**【Abstract】Objective** To observe the changes of neutrophil extracellular traps (NETs) formation in the acute phase of Kawasaki disease (KD), and explore the possible involvement of NETs in KD vascular injury and the protective mechanism of related drugs. **Methods** Blood samples of 40 KD children treated in Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital before and after intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment and 40 healthy children of the same age as control group were collected during the period from January 2022 to June 2023. The levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), circulating cell-free DNA (cfDNA), LL-37, deoxyribonuclease I (DNase I), von Willebrand factor (vWF), endothelial microparticles (EMPs), platelet-derived microparticles (PDMP) in plasma detected by ELISA and peripheral blood neutrophil count of all the specimen were compared and analyzed. **Results** In the acute phase of KD, neutrophil count, the level of TNF- $\alpha$ , IL-6, and cfDNA and LL-37 as main components of NETs increased and DNase I decreased, while those recovered after IVIG treatment, and there were no statistical difference compared with the control group. At the same time, vWF, EMPs and PDMP in plasma also increased, and decreased after treatment with IVIG, and there were no statistical difference compared with the control group. In the acute phase of KD, neutrophil count, TNF- $\alpha$ , cfDNA, vWF, EMPs and PDMP were higher in patients with coronary artery dilatation than those without coronary artery dilation, while DNase I was lower. Correlation analysis showed that cfDNA, the main component of NETs, was positively correlated with the concentration of EMPs, vWF and PDMP, and negatively correlated with DNase I. **Conclusion** NETs over-expression and DNase I degradation during KD acute phase are associated with the patient's condition, and dynamic monitoring of cfDNA has certain clinical value in early diagnosis and assessment of condition severity. NETs may be involved in the vascular inflammatory endothelial injury and coagulation axis reaction of KD. Furthermore, it suggests that IVIG exerts the pharmacological protective effect by

基金项目: 东莞市社会发展科技项目 (重点项目) (20211800904762)

通信作者: 蒋丰智, E-mail: fortunejam@163.com

reducing the damage of NETs pathway.

【**Keywords**】 Kawasaki disease; Vasculitis; Neutrophil extracellular traps; Endothelial microparticles; von Willebrand factor; Platelet-derived microparticles

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,1967年由日本首次报道,好发于5岁以下婴幼儿,为儿童获得性心脏病的首要病因<sup>[1]</sup>,其病理上系全身自身免疫性弥漫性中小血管炎疾病,尤以冠状动脉损害(coronary artery lesion, CAL)最常发生,从而引起心脏不同程度缺血性损伤。临床上 KD 急性期患者外周血以中性粒细胞升高为主,伴 CAL 的患儿活化程度更高<sup>[2]</sup>。中性粒细胞死亡后形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),是一种新认识的死亡方式,称之为 NETosis。其生成的产物有重要病理作用,已有研究发现 KD 急性期体内中性粒细胞易形成 NETs 而加重炎症反应,因血管炎最终会涉及血管内皮损伤-凝血轴反应机制,尚未见 NETs 对其影响的直接观察及相关干预手段是否与之相联系的临床研究。本研究旨在观察 KD 患儿急性期静脉注射丙种球蛋白治疗前后外周血中 NETs 形成和血管内皮损伤及血小板激活情况,试图探讨其病理生理意义,为相关药物保护机制提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以 2022 年 1 月—2023 年 6 月期间在东莞市妇幼保健院收治的 KD 患儿为研究对象,入选标准:(1)年龄 $\leq 5$ 岁的初次治疗人群,符合最近更新的诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)确诊后即按每日 1 g/kg 的丙种球蛋白连续静脉注射 2 d 且临床恢复良好者;(3)门诊每月定期随访,并以发病 3 个月内心脏彩超检查显示冠状动脉是否扩张作为评价 CAL 的依据;(4)接受了在门诊定期复诊者。排除标准:既往患有心血管系统或/和其他免疫系统疾病,发病近期接受过免疫功能调节类药物治疗以及未完成随访者。根据队列研究样本量计算公式  $N1 = N2 = 2[(t\alpha/2 + t\beta/2)S/\delta]^2$ ,  $\alpha$  为 I 类误差,  $\beta$  为 II 类误差,  $t\alpha/2$  和  $t\beta/2$  分别代表对应的临界值,  $S$  为样本标准差,  $\delta$  为容许误差,控制好失访率,共纳入 KD 患儿 40 例,同时选取同龄健康体检儿童 40 例为对照组。本次研究通过东莞市妇幼保健院学术伦理委员会同意实行[批准号 2021 第(34)号],所有受试者家长均对试验知情并签署知情同意书。

### 1.2 标本采集与处理

KD 组在入院明确诊断后采集外周静脉血 3 ~ 4 mL 于乙二胺四乙酸二钠管,并于静脉注射丙种球蛋

白后 24 h 再采集 3 ~ 4 mL 外周静脉血;对照组则在入选时采集外周静脉血 3 ~ 4 mL。以上标本均在收集后立即使用离心机 3 000 r/min 离心 10 min,移液器取上清血浆至 EP 管中,保存于 -80 °C 冰箱备集中检测。

### 1.3 指标检测

#### 1.3.1 血浆检测

采用酶联免疫吸附试验法检测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) (参考范围:20 ~ 30 pg/mL)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) (参考范围:1 ~ 5 pg/mL)、抗菌肽 LL-37 (LL-37) (参考范围:2 ~ 6 ng/mL)、循环游离 DNA (circulating cell-free DNA, cfDNA) (参考范围:30 ~ 60 ng/mL)、脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNase I) (参考范围:3 ~ 10 ng/mL)、内皮细胞微粒 (endothelial microparticles, EMPs) (参考范围:25 ~ 50 ng/mL)、血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) (参考范围:0.5 ~ 1 ng/mL)、血小板衍生微粒 (platelet-derived microparticles, PDMP) (参考范围:30 ~ 50 ng/mL) 等水平,以上试剂均购于武汉新启迪生物科技有限公司。严格按照各试剂盒中提供说明书规定的测定步骤操作。

#### 1.3.2 心脏彩超检查

所有患儿均完成治疗前及随后 3 个月每月 1 次共 4 次的心脏彩超检查,测定左、右冠状动脉主干及左前降支、回旋支及右冠状动脉中段内径,以任一支扩张判定为 CAL:(1)主干内径  $> 3$  mm;(2)局部内径较邻近处扩大超过 1.5 倍;(3)内径  $z$  值  $\geq 2.0$ <sup>[2]</sup>。心脏彩超检查由本院功能科完成。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 26.0 进行统计学分析和 GraphPad 9.0 绘图。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,方差齐者多组间行方差分析,两两组间行 LSD 检验,方差不齐或非正态分布者则用中位数和上下四分位数间距 ( $Q_{25}, Q_{75}$ ) 表示,多组间采用 Kruskal-Wallis  $H$  秩和检验,两组间行 Mann-Whitney  $U$  秩和检验。Spearman 法行两变量间相关性分析,并计算相关系数  $r$ 。以上检验方法均以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共 40 例 KD 患儿,男女分别为 24 例和 16 例,年龄 ( $2.28 \pm 1.72$ ) 岁。对照组 40 例,男女各

20 例,年龄( $1.78 \pm 1.09$ )岁。各组间年龄、性别差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。随访期内共 8 例出现冠状动脉扩张情况。

2.2 KD 患儿丙种球蛋白治疗前、后与对照组中性粒细胞计数和血浆中炎症因子、NETs 成分及 DNase I 水平比较

对丙种球蛋白治疗前、后与对照组外周血中性粒细胞计数和血浆中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、cfDNA、LL-37 和 DNase I 水平进行对比分析,3 组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两两比较显示治疗前与治疗后和对照组仍具有统计学差异( $P < 0.05$ ),而治疗后与对照组则无统计学差异( $P > 0.05$ ),提示 KD 急性期中性粒

细胞、炎症因子和 NETs 成分明显升高,而 DNase I 水平则下降,丙种球蛋白治疗好转后均趋恢复近正常儿童水平。见表 1。

2.3 KD 患儿丙种球蛋白治疗前、后与对照组血浆中 vWF、EMPs、PDMP 水平比较

对丙种球蛋白治疗前、后与对照组血浆中 vWF、EMPs、PDMP 进行比较,组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),两两比较显示治疗前与治疗后有统计学差异( $P < 0.05$ ),后者与对照组则无统计学差异( $P > 0.05$ ),提示急性期三者水平升高,在治疗后回降。见表 1。

表 1 KD 患儿丙种球蛋白治疗前、后与对照组检测数据

组别	<i>n</i>	中性粒细胞/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	IL-6/ ( $pg \cdot mL^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ / ( $pg \cdot mL^{-1}$ )	cfDNA/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	LL-37/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	DNase I / ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	vWF/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	EMPs/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	PDMP/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )
KD 组	治疗前 40	9.86 (6.12,13.21)	8.86 (5.27,12.48)	39.74 (32.16,41.02)	67.89 (42.87,82.68)	8.82 (5.03,12.07)	5.02 (4.05,6.73)	3.65 (2.07,4.67)	78.67 (71.80,92.10)	39.30 (29.33,63.84)
	治疗后 40	6.77 (3.20,8.78)	4.53 (2.34,7.36)	30.91 (20.34,37.60)	48.94 (31.29,57.40)	4.72 (3.90,6.45)	7.94 (6.03,9.59)	1.28 (0.70,3.43)	39.27 (22.87,60.90)	30.72 (25.59,57.58)
对照组	40	5.75 (3.81,7.89)	3.34 (2.17,6.67)	28.76 (20.66,34.53)	50.00 (32.49,58.22)	4.44 (1.75,7.22)	8.06 (6.98,9.75)	0.96 (0.56,2.75)	34.43 (19.57,66.57)	31.65 (22.68,46.11)
<i>H</i> 值		77.45	68.53	55.64	41.58	48.53	71.22	89.63	96.33	60.67
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同程度冠状动脉损伤 KD 急性期患儿丙种球蛋白治疗前中性粒细胞计数和炎症因子、NETs 成分、DNase I 及 vWF、EMPs、PDMP 水平比较

根据 KD 患儿心脏彩超检查是否存在冠状动脉扩张分为 CAL 与无冠状动脉损害(non-coronary artery lesion, NCAL)两组,对其治疗前外周血中中性粒细胞

计数、IL-6、TNF- $\alpha$ 、cfDNA、LL-37、DNase I 及 vWF、EMPs、PDMP 水平进行比较,其中中性粒细胞计数、TNF- $\alpha$ 、cfDNA、vWF、EMPs、PDMP 在 CAL 组较 NCAL 组水平更高, DNase I 则较低,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同程度 CAL 的 KD 急性期各指标比较

组别	<i>n</i>	中性粒细胞/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	IL-6/ ( $pg \cdot mL^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ / ( $pg \cdot mL^{-1}$ )	cfDNA/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	LL-37/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	DNase I / ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	vWF/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	EMPs/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	PDMP/ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )
CAL	7	10.05 (5.01,13.78)	9.74 (5.61,13.59)	42.70 (33.09,48.04)	73.90 (55.87,88.93)	9.92 (6.13,14.09)	4.11 (3.65,5.98)	3.33 (2.50,5.03)	84.43 (62.81,90.40)	42.43 (36.37,68.94)
NCAL	33	7.69 (4.12,11.99)	6.46 (4.42,11.30)	33.04 (30.34,40.20)	55.64 (43.22,82.08)	6.02 (3.03,11.08)	6.04 (4.25,7.08)	2.31 (1.67,2.93)	77.07 (61.70,85.39)	35.10 (30.32,55.44)
<i>Z</i> 值		3.25	3.21	2.92	3.14	3.03	2.04	1.99	2.45	2.17
<i>P</i> 值		0.019	0.001	0.004	0.002	0.002	0.041	0.047	0.014	0.030

2.5 相关性分析

对上述外周血指标行两变量间 Spearman 相关分析,发现其中 cfDNA 水平与 vWF、EMPs 和 PDMP 水平均呈显著正相关(相关系数 *r* 分别为 0.645、0.500 和 0.552,  $P < 0.001$ ),与 DNase I 水平则成负相关( $r = -0.660$ ,  $P < 0.001$ )。见图 1。

3 讨论

在儿童急性发疹性疾病中 KD 的发病率较高,尤其亚裔人群,近年中国北京和上海 4 岁内小儿每年就有超过 100/10 万的新发病例<sup>[4]</sup>。引起特异性 CAL 是 KD 的重要特征,可引起冠状动脉扩张,一旦发生冠状动脉瘤则预后不良,但其发病机制仍不明

确,迄今普遍认为系特定遗传背景下肠道或呼吸道感染触发的异常血管免疫炎症反应,可能与诱发的

超抗原物质过度释放及多种细胞因子共同参与等有关<sup>[5]</sup>。

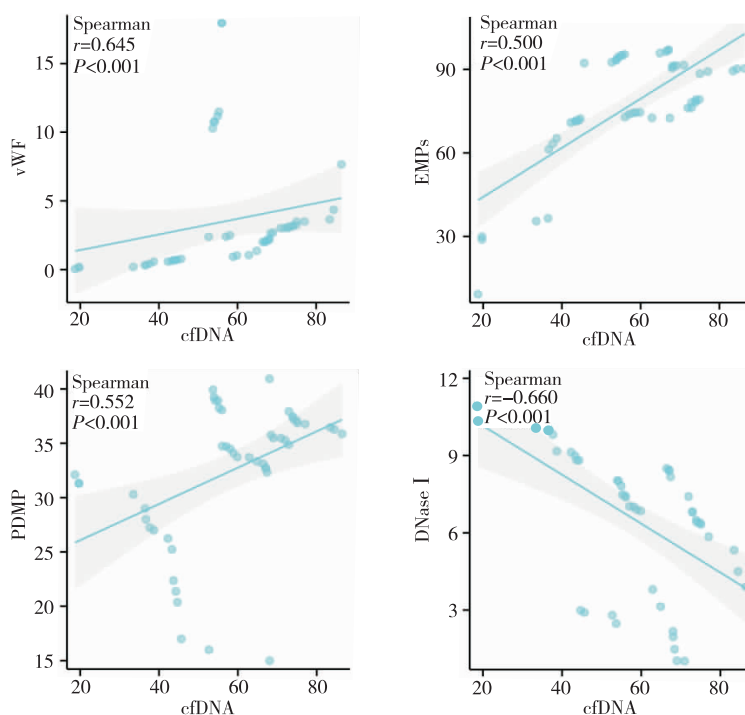


图1 血浆 cfDNA 分别与 vWF、EMPs、PDMP 及 DNase I 水平相关分析图

中性粒细胞占外周血白细胞的 50% ~ 70%, 是人体内数量最多的固有免疫系统效应细胞, 具有强大的抗微生物功能, 并对适应性免疫起着重要的辅助和调节作用。临床上常发现 KD 急性期表现为外周血中性粒细胞持续显著升高。中性粒细胞有多种死亡方式, 其中坏死、凋亡和自噬为完全性, 其不会引起更多的炎症反应。而成熟中性粒细胞在激活后可形成一种释放到胞外, 以 DNA 为网架, 并镶附组蛋白、髓过氧化物酶、LL-37、中性粒细胞弹性蛋白酶等复杂成分的网状结构即 NETs 而死亡<sup>[6]</sup>。NETs 的形成对于机体来说是一把“双刃剑”, 除发挥清除病菌作用外, 在体内过多滞留则会造成直接或免疫性破坏, 严重损害机体而促发疾病<sup>[7-8]</sup>。其中 cfDNA 是主要成分, 已发现脓毒症患者中性粒细胞功能下降伴血浆中 cfDNA/NETs 比例水平升高, 病情严重者明显较病情轻者更高, 且升高程度与不良结局有关, 患者治疗好转则 cfDNA/NETs 可逐渐下降至正常水平, 反映了 NETs 的形成影响炎性反应强度<sup>[9-10]</sup>。LL-37 是中性粒细胞特异性抗原肽, 其血清中水平也可反映体内 NETs 形成程度<sup>[11]</sup>。本研究观察到 KD 急性期伴随血中 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平升高, NETs 主要成分 cfDNA、LL-37 水平均升高, 且冠状动脉扩张组水平较未扩张组更高, 显示与损伤程度正相关, 治疗后均得以恢复, 与相关研究<sup>[12]</sup>结果一致, NETs 在参与 KD 的冠状动脉血管炎

性损伤过程中有比较重要的作用。既往研究<sup>[13-14]</sup>认为细胞因子是 KD 发生与发展最直接的因素, 其中 IL-6、TNF- $\alpha$  是血管炎形成的先决条件, 可协调多种炎症介质, 发病早期其释放增多也可激活中性粒细胞, 存在与 NETs 相互促进机制, 参与或诱发对中小血管内皮系统免疫炎症性损伤的发生与发展。KD 急性期体内的中性粒细胞在肉豆蔻酸酯刺激下更易形成 NETs, 其可通过过表达促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-6)显著促进外周血单核细胞中 PI3K/Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 使缺氧诱导因子 1 和血管内皮生长因子表达上调, 导致更严重的炎症反应, 进而加重血管内皮细胞损伤<sup>[15-16]</sup>。有体外动物实验<sup>[17]</sup>证实应用 NETs 抑制剂可抑制 NETs 生成而改善小鼠动脉血栓现象。NETs 在体内状态取决于形成与降解平衡, DNase I 是降解 NETs 的重要酶, 可直接反映其在体内降解情况<sup>[18]</sup>, 已有研究<sup>[19]</sup>发现通过体外灌注 DNase I 降解 NETs, 可对炎症性肠病的小鼠起到保护作用。作者同时关注了 DNase I 对 NETs 降解能力是否存在缺陷, 发现伴随 NETs 而作为反映其主要清除能力的 DNase I 水平呈反向改变, 导致 NETs 过度堆积。在 KD 的治疗中, 丙种球蛋白是公认的一线标准治疗。本研究<sup>[20]</sup>发现在 KD 急性期行丙种球蛋白治疗后, 外周血 NETs 和 DNase I 水平均有恢复, 与对照组比较无统计学差异, 说明丙种球蛋白在此方面有重要干预作用和意义, 其

在减少 NETs 形成和促降解能力恢复方面都发挥着药理保护作用,推测可能与其封闭效应、免疫调节等作用有关。

免疫性血管炎本质上会涉及血管内皮损伤-凝血轴过程,血管内皮损伤、血小板激活、纤溶亢进及血流动力学异常等在 KD 病程中有着重要意义,血小板与白细胞相互作用,通过重新编程免疫网络调节炎症和免疫反应<sup>[21-22]</sup>。vWF 是血小板、巨核细胞和内皮细胞中的一种大分子黏附糖蛋白,循环中 vWF 主要来源于内皮细胞,是临床上广泛认可的血管内皮损害特异标志物<sup>[23]</sup>。EMPs 作为血管内皮细胞激活物,循环中存在时可促进炎症反应、加重血管内皮功能障碍,从而加速血管炎进展<sup>[24]</sup>。PDMP 则是血小板激活相关有效标志物<sup>[25]</sup>。本研究同期检测了 KD 患儿外周血中上述与血管损伤和血小板激活相关的代表性指标,发现在 KD 急性期均明显升高,丙种球蛋白治疗后下降,进一步对 cfDNA、LL-37 和 DNase I 行相关性分析,发现其中 cfDNA 与 EMPs、vWF 和 PDMP 水平均呈显著正相关,相关系数  $r$  分别为 0.500、0.645、0.552 (均  $P < 0.001$ ),与 DNase I 则成负相关 ( $r = -0.660$ ,  $P < 0.001$ ),提示 NETs 途径参与了 KD 重要的血管内皮细胞受损、血小板活化等的血管炎性反应。

综上所述, KD 急性期中性粒细胞激活后在体内形成过多的 NETs,同时 DNase I 等对其降解能力下降导致 NETs 水平异常升高,从而参与冠状动脉等血管内皮免疫炎症性损伤,且与病情严重程度相关,丙种球蛋白可能在该方面发挥了重要的药理作用。本研究样本量虽偏少,但关注的是急性期,结合 NETs 生成特点,仍可提示急性期 KD 患者血循环中 NETs 成分对病情判断是一个值得临床重视的生物标志物和重要的治疗靶点。由于现在临床上对 KD 的重视,多能及早识别和规范治疗,本研究中重症病例少,在更多分层研究和更长时间随访监测方面存在不足,有待进一步扩大研究以明确结论并阐明其分子机制,以期开发出更有针对性的治疗方法。

### 参 考 文 献

- [1] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10):75.
- [2] Soni PR, Noval Rivas M, Arditi M. A comprehensive update on Kawasaki disease vasculitis and myocarditis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(2):6.
- [3] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组,樊志丹,俞海国,等. 中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之四——川崎病[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(7):481-488.
- [4] 黄国英. 川崎病流行病学研究进展和思考[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(9):641-644.
- [5] 范雪,徐明国. 川崎病发病机制及治疗研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5):339-344.
- [6] 蒋瑶,邢艳. 中性粒细胞胞外诱捕网形成的分子机制研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(10):1272-1277.
- [7] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2):134-147.
- [8] 程怡,陈亚琳,相新新. 中性粒细胞胞外诱捕网在相关疾病中的作用[J]. *生命的化学*, 2023, 43(5):735-741.
- [9] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2536.
- [10] 王瀚黎,田圆,梁群. 中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症中的作用机制与靶点[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(11):1206-1210.
- [11] Ebrahimi F, Giaglis S, Hahn S, et al. Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(4):1701389.
- [12] 俞灵盈. 中性粒细胞胞外捕网介导川崎病血管损伤的机制研究[D]. 贵州:遵义医科大学, 2022.
- [13] 蔡泽波,韦明,贾高泉,等. 小儿川崎病 EMPs、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平变化及其与冠状动脉病变的关系[J]. *吉林医学*, 2022, 43(4):922-925.
- [14] Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(11):1318-1321.
- [15] Blanco LP, Wang X, Carlucci PM, et al. RNA externalized by neutrophil extracellular traps promotes inflammatory pathways in endothelial cells [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(12):2282-2292.
- [16] 胡琳,杨艳娟,李洁洁,等. 红景天苷通过激活 PI3K/Akt 和抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路改善川崎病冠状动脉损伤[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(21):2657-2662, 2669.
- [17] Novotny J, Chandraratne S, Weinberger T, et al. Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190728.
- [18] 陈丹,杨晓林,沈照波,等. 中性粒细胞胞外网陷阱及相关标志物对儿童社区获得性肺炎诊断的价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(9):868-875.
- [19] Fisher J, Mohanty T, Karlsson CAQ, et al. Proteome profiling of recombinant DNase therapy in reducing NETs and aiding recovery in COVID-19 patients [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20:100113.
- [20] 陕西省川崎病诊疗中心,陕西省儿童内科疾病临床医学研究中心,陕西省人民医院儿童病院,等. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(9):867-876.
- [21] 高立超,龚方威. 血小板-白细胞聚集及其在川崎病发病中的研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(6):587-594.
- [22] 王瑞青,郑彩虹,朱巍,等. 血小板微粒介导 miR-4306 调控糖尿病大鼠动脉血管内皮细胞损伤的作用及机制研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(9):105-112.
- [23] Jakob A, Schachinger E, Klau S, et al. Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(3):377-384.
- [24] 蔡泽波,于力,韦明,等. 循环内皮细胞、内皮细胞微粒检测对不完全川崎病的辅助诊断价值[J]. *广东医学*, 2020, 41(16):1655-1658.
- [25] Jin J, Wang J, Lu Y, et al. Platelet-derived microparticles: a new index of monitoring platelet activation and inflammation in Kawasaki disease [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(3):250-255.

收稿日期:2024-07-20