

川崎病合并冠状动脉瘤血管结构相关基因的研究进展

戚慧茹 林瑶 石琳

【摘要】 川崎病 (KD) 是好发于儿童的急性血管炎症性疾病, 冠状动脉瘤 (CAA) 是 KD 的严重并发症, 标志着更严重的临床症状和不良的临床预后。血管内膜层单核细胞浸润、内皮细胞降解以及弹性层破坏是 KD 合并 CAA 的基本病变, 提示冠状动脉管壁结构存在炎症破坏。不同遗传背景的 KD 患儿发生 CAA 的风险各异, 提示遗传因素在 CAA 发病中发挥重要作用。该文介绍 KD 合并 CAA 的血管结构相关基因和发病机制, 为 KD 合并 CAA 的早期识别和机制探索提供理论依据。

【关键词】 川崎病; 冠状动脉瘤; 血管结构; 基因

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.011

川崎病 (KD) 最早由日本 Tomisaku Kawasaki 医生 1967 年首次报道, 是急性自限性血管炎症性疾病。目前, KD 已经被视为全世界儿童最普遍的获得性心血管疾病病因之一, 冠状动脉瘤 (CAA) 是 KD 最严重的并发症, 严重影响患儿的生活质量和远期预后^[1]。CAA 是各种原因导致冠状动脉局灶性增大超过临近正常节段直径 1.5 倍的罕见心血管疾病, 冠状动脉管壁的破坏、薄弱以及膨出是 CAA 发生的病理学基础^[2-3]。丙种球蛋白与阿司匹林联合使用可以一定程度上减少 CAA 的发生, 但其具体的发病机制和治疗机制仍不清楚^[4]。大量研究证实免疫系统失衡是 KD 的重要病理机制, 异常活化的免疫细胞和增多的炎症因子构成了 KD 的炎症微环境, 可能在一定程度上诱导血管内皮细胞的损伤和血管壁弹性结构的破坏^[5-7]。而不同遗传背景的 KD 患儿发病风险和治疗反应性各异, 提示遗传因素在 KD 合并 CAA 的发生、进展中发挥重要作用。随着测序技术的发展, 越来越多的基因被证明与 KD 合并 CAA 的发生相关, 而血管结构相关基因可以通过调节血管内皮、血管基质以及信号通路等参与其中。

1 III 型纤维连接蛋白域蛋白 1 基因

III 型纤维连接蛋白域蛋白 1 (FNDC1) 基因位于人类染色体 6p25.3, 编码保守的纤维连接蛋白 III 型结构域^[8]。Kim 等^[9]对韩国 26 例 KD 合并 CAA 和 124 例 KD 不合并 CAA 患者进行全外显子测序和关联分析, 发现 *FNDC1* 基因多态性和 CAA 的发生显著相关。Lin 等^[10]对我国华南地区扩大样本的 KD 合并 CAA 和 KD 不合并 CAA 患者进行相关性分析, 发现 *FNDC1* 基因 (rs3003174) 显著增加男性和 <60 月龄的 KD 患者合并 CAA 的风险。由此可见, *FNDC1* 基因与 KD 合并 CAA 的发生紧密相关, 可能作为 KD 合并 CAA 早期识别和干预的重要靶点。

FNDC1 基因参与编码的纤维连接蛋白作为重要的细胞外基质蛋白, 是血管壁的重要结构蛋白, 对血管壁的弹性和可塑性具有重要作用。FNDC1 也被称为 G 蛋白信号激活剂 8, 参与血管内皮生长因子介导的血管生成^[8]。因此, *FNDC1* 基因作为重要的血管结构基因, 与 KD 合并 CAA 的发生紧密相关。此外, FNDC1 也参与多条炎症相关通路的激活, 在 KD 的急性炎症反应中起重要作用。缺氧时, *FNDC1* 基因在血管平滑肌细胞、内皮细胞以及心肌细胞中表达上调, 发生炎症时, FNDC1 作为 G 蛋白信号通路的重要成员参与诱导心肌细胞的凋亡^[11]。FNDC1 能激活鸟嘌呤核苷酸交换因子, 参与淋巴细胞的趋化和肌动蛋白的多聚化^[12]。

基金项目: 北京亦城合作发展基金会 (YCXJ-JZ-2022-007)

作者单位: 100020 北京大学首都儿科研究所教学医院 (戚慧茹); 100020 北京, 首都儿科研究所附属儿童医院心血管内科 (林瑶, 石琳)

通信作者: 石琳, E-mail: shilin9789@126.com

因此, *FNDC1* 可能作为重要的信号调节蛋白参与 KD 患儿体内淋巴细胞的异常趋化。*FNDC1* 基因多态性或者突变可能导致血管内皮受损、血管壁基质异常甚至基质细胞异常凋亡, 直接促进 KD 合并 CAA 的发生, 同时也可能影响 KD 患儿体内的免疫状态, 参与相关炎症通路的激活。

2 基质金属蛋白酶基因

基质金属蛋白酶 (MMP) 基因编码锌依赖性内肽酶, 可由多种细胞分泌。MMP 家族包括 MMP-1、2、3、8、9、12 等多个成员, 定位于多条染色体上^[13]。张园海等^[14]发现 *MMP-9* 基因启动子区的多态性与冠状动脉损伤有关, 且有多项研究证实 *MMP-9* 的表达水平与 KD 患儿冠状动脉损害的严重程度相关, 提示 *MMP-9* 可能通过破坏血管壁结构参与冠状动脉损害过程。Kim 等^[9]对韩国地区相关样本进行全基因组关联分析, 发现 *MMP-8* 基因多态性与 CAA 的发生显著相关。有报道指出 *MMP-8* 在难治性 KD 患者中高表达, 提示 *MMP-8* 可能作为潜在生物标志物识别高危的 KD 合并 CAA 患者^[15]。Shimizu 等^[16]对 111 例 KD 合并 CAA 和 371 例 KD 不合并 CAA 患者进行 *MMP-1*、3、7、12、13 基因分型, 并将关联性分析结果在 200 例 KD 患者独立队列中进行验证, 发现 *MMP-3* (rs3025058) 和 *MMP-12* (rs2276109) 与 CAA 的发生显著相关。Ikede 等^[17]对 92 例 KD 合并冠状动脉损伤和 44 例 KD 不合并冠状动脉损伤的患儿进行基因多态性分析, 发现 *MMP-13* 基因多态性与 KD 患儿合并冠状动脉损伤显著相关。*MMP-3*、12 有弹性蛋白酶活性, 而 *MMP-13* 有胶原溶解活性, 参与血管壁结构的破坏以及管壁的炎症反应, 在 CAA 的发生中起关键作用。*MMP* 基因可能作为 KD 合并 CAA 高危患者早期筛查和早期预防的关键靶点。

MMP 家族中部分成员具有弹性蛋白溶解能力, 参与破坏血管壁结构和功能^[13]。MMP 与 KD、白塞病等多种动脉瘤疾病的发生紧密相关。其中 *MMP-9* 是 MMP 家族中与动脉损伤关联最为密切的成员, 在 KD 动物模型中, *MMP-9* 能够促进血管壁弹性蛋白的降解和沉积, 而阻断 *MMP-9* 则能够减轻冠状动脉管壁的炎症损伤^[18]。在 KD 异常活化的炎症微环境作用下, 炎症细胞迁移至血管损伤部位并产生 MMP。其中 *MMP-9* 能够被中性粒细胞弹性蛋白酶以及纤溶酶原激活物激活, 促进

血管外基质的降解, 破坏血管壁^[19]。有研究发现 *MMP-9* 在 KD 合并 CAA 患儿体内显著上调, 提示其直接参与 KD 患儿发病和冠状动脉损害^[20]。其他 MMP 家族成员也具有蛋白酶活性, 其基因多态性可能以相似的机制参与 KD 合并 CAA 的发生。组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 作为 MMP 的抑制剂, 也被发现在 KD 合并 CAA 患儿外周血中显著上调, 其中 *TIMP-2* 启动子区域基因多态性与冠状动脉损伤相关^[21]。*MMP* 和 *TIMP* 基因失调可以反映 KD 患者急性期异常的血管重构, 同时也进一步提示 *MMP* 基因及其产物在 KD 合并 CAA 中的作用。

3 血小板内皮聚集受体1基因

血小板内皮聚集受体 1 (PEAR1) 基因定位于人类染色体 1q23.1, 编码高表达于血小板和内皮细胞的跨膜蛋白^[22]。Pi 等^[23]对 74 例 KD 合并 CAA 和 620 例 KD 不合并 CAA 患者进行 *PEAR1* 基因分型, 发现 rs12041331 位点与 KD 合并 CAA 的风险显著相关。但在与健康人群进行比较时发现, 该单核苷酸多态性 (SNP) 位点与 KD 发生无相关性。因此, *PEAR1* 基因多态性可能作为重要的遗传因素参与 KD 合并 CAA 的发生, 但其本身并不参与 KD 发病。

PEAR1 在血小板聚集以及新生血管生成等方面具有重要功能, 广泛参与血小板和内皮细胞的生理及病理活动。PEAR1 与血管内皮细胞迁移和血管新生紧密相关, 可以通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 通路影响血管内皮细胞正常功能, 从而参与多种心血管疾病的发生^[24]。PEAR1 还能在一定程度上影响血管内皮细胞的增殖和迁移, 进而影响冠状动脉管壁的完整性^[25]。

4 血管紧张素转换酶和血管紧张素原基因

血管紧张素转换酶 (ACE) 基因定位于人类染色体 17q23, 编码血管紧张素 I 转换酶。血管紧张素原 (AGT) 基因定位于人类染色体 1q42~43, 编码的 AGT 主要表达于肝细胞^[26]。Takeuchi 等^[27]对 20 例 KD 合并 CAA 和 16 例 KD 不合并 CAA 患儿的 *ACE* 基因进行多态性分析, 发现拥有 2 个 I 等位基因的 KD 患儿更易合并 CAA。而 Liu 等^[28]对中国南方地区 760 例 KD 患儿和 960 例健康儿童 *AGT* 基因 2 个位点 (rs699A>G 和 rs5052T>G) 的多态性进行分析, 发现 rs5052T>G 可以增加 KD 合并 CAA 的风险。

ACE 和 AGT 基因编码的血管紧张素 I 转换酶和 AGT 均是肾素 - 血管紧张素系统的重要组成部分。其中 AGT 经过肾素催化生成血管紧张素 I，后者又在 ACE 的作用下生成血管紧张素 II，参与对血压的调节。同时，血管紧张素 II 还能刺激血管平滑肌细胞增殖并导致其过度肥大，可能参与 KD 合并 CAA 的发生^[29]。有研究显示 AGT 基因突变与血管损伤显著相关。与持久性高血压相似，KD 也是血管损伤性疾病，而持久性高血压与 CAA 的形成相关^[28]。

5 转化生长因子 β 信号通路相关基因

转化生长因子 β II 型受体 (TGFB2) 基因定位于人类染色体 3p24.1，编码转化生长因子 β (TGF- β) 的受体。类固醇受体共激活剂 -1 (SRC-1) 基因定位于人类染色体 2p23.3，编码的 SRC-1 能够作为人信号转导分子 (SMAD) 3 的转录共激活因子，同时促进 TGF- β 介导的转录。其中 TGFB2、转化生长因子 β I 型受体 (TGFB1)、TGF- β 及其下游 SMAD 基因编码的蛋白共同构成 TGF- β 信号通路^[30]。Choi 等^[31] 对 105 例 KD 患儿进行全基因组关联研究，发现 TGFB2 的 1 个 SNP 位点 (rs1495592) 与患儿发生冠状动脉损伤的风险相关。史翠平^[32] 对 35 例 KD 患儿 (其中 14 例并发冠状动脉损害) 的 TGFB2 基因多态性进行关联分析，再次确认了 rs1495592 这一位点可能与 KD 患儿冠状动脉损伤发病风险相关。Chen 等^[33] 对 48 例 KD 合并 CAA 的患儿进行基因多态性分析，发现 SRC-1 基因的 4 个 SNP 位点与患儿 CAA 的形成相关。Shimizu 等^[30] 对欧洲和美国的 771 例 KD 患者的转化生长因子 β 2 (TGFB2)、TGFB2 和 SMAD3 基因进行变异分析，发现这 3 个基因均与 KD 合并 CAA 显著相关。

TGF- β 信号通路参与调节细胞生长和分化^[30]，其中 TGFB2 与多种动脉瘤相关疾病的发生紧密相关，其基因突变会导致平滑肌细胞收缩蛋白在平滑肌细胞和肌成纤维细胞中表达下降，造成血管壁功能的缺陷，从而促进动脉瘤相关疾病的发生。如果能够使突变的 TGF- β 信号通路正常传导，可以在一定程度上改善平滑肌细胞收缩蛋白的降低，则可阻止动脉瘤的发生^[34]。SMAD3 基因还参与调节性 T 细胞的生成，其基因多态性或基因突变除了直接影响 TGF- β 信号通路参与 KD 合并 CAA 的发生以外，也可能间接参与 KD 患者体内异常的免疫活化

过程^[30]。

6 弹性蛋白基因

弹性蛋白 (ELN) 基因定位于人类染色体 7q11.23，编码的弹性蛋白是血管壁的重要结构蛋白，维持血管壁的弹性^[35]。Nabower 等^[36] 报道了 1 例同时患有 KD 合并 CAA 和威廉斯综合征的患儿。威廉斯综合征是人类 7 号染色体部分基因缺失导致的遗传病，其中明确的缺失基因有 ELN 基因。ELN 基因异常导致 ELN 缺失，在 KD 的冠状动脉血管炎症微环境下，更容易发生 CAA。然而，目前尚无对 KD 患儿 ELN 基因多态性的系统研究，相关研究仅停留在蛋白水平。Lau 等^[37] 发现 ELN 的异常降解易导致典型的 KD 血管损伤表现。ELN 异常降解也是血管瘤的基本组织病理表现，且易导致血管壁薄弱，引起动脉瘤性疾病中的血管重构。但 ELN 基因能否成为 KD 合并 CAA 的预警信号仍待进一步研究。

7 小结

血管结构相关基因在 KD 合并 CAA 的发病机制中起到重要作用，目前已发现多个相关基因及其多态性参与 CAA 的发病。血管重构是 CAA 发生的直接原因，而在 KD 的炎症背景下，异常活化的免疫细胞和增多的炎症因子促进血管内皮细胞和血管壁结构功能的失调。血管结构相关基因可能通过上下游相关通路与免疫基因的相互作用，共同参与 KD 合并 CAA 的发病^[38]。

参 考 文 献

- [1] Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(1):16-19.
- [2] Sheikh AS, Hailan A, Kinnaird T, et al. Coronary artery aneurysm: evaluation, prognosis, and proposed treatment strategies[J]. Heart Views, 2019, 20(3):101-108.
- [3] Singhal M, Piloni RK, Gupta P, et al. Emerging role of computed tomography coronary angiography in evaluation of children with Kawasaki disease[J]. World J Clin Pediatr, 2023, 12(3):97-106.
- [4] Conte C, Sogni F, Rigante D, et al. An update on reports of atypical presentations of Kawasaki disease and the recognition of IVIG non-responder children[J]. Diagnostics Basel Switzerland, 2023, 13(8):1441.
- [5] Liu WT, Liu CW, Zhang L, et al. Molecular basis of coronary artery dilation and aneurysms in patients with Kawasaki disease based on differential protein expression[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):2402-2414.
- [6] Matta AG, Yaacoub N, Nader V, et al. Coronary artery aneurysm: a review[J]. World J Cardiol, 2021, 13(9):446-455.
- [7] Hu L, A-Zhe SGM, Zhou ZQ, et al. Quantitative assessment of

- myocardial edema by MR T2 mapping in children with Kawasaki disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023:37338016.
- [8] Hayashi H, Al Mamun A, Sakima M, et al. Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-mediated signal processing during angiogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(6):1210-1222.
- [9] Kim JJ, Hong YM, Yun SW, et al. Identification of rare coding variants associated with Kawasaki disease by whole exome sequencing[J]. *Genomics Inform*, 2021, 19(4):e38.
- [10] Lin K, Zhang LY, Wang YS, et al. FNDC1 polymorphism (rs3003174 C>T) increased the incidence of coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease in a southern Chinese population[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:2633-2640.
- [11] Sato M, Jiao Q, Honda T, et al. Activator of G protein signaling 8(AGS8) is required for hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes: role of G betagamma and connexin 43(CX43)[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45):31431-31440.
- [12] Runne C, Chen SH. PLEKHG2 promotes heterotrimeric G protein $\beta\gamma$ -stimulated lymphocyte migration via Rac and Cdc42 activation and actin polymerization[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(21):4294-4307.
- [13] Zitka O, Kukacka J, Krizkova S, et al. Matrix metalloproteinases[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(31):3751-3768.
- [14] 张园海, 李丰, 徐强, 等. 基质金属蛋白酶-9基因-1562 C/T多态性与川崎病冠脉损害及丙种球蛋白耐药的关系[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4):136-139.
- [15] Fury W, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Transcript abundance patterns in Kawasaki disease patients with intravenous immunoglobulin resistance[J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(9):865-873.
- [16] Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, et al. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(12):779-784.
- [17] Ikeda K, Ihara K, Yamaguchi K, et al. Genetic analysis of MMP gene polymorphisms in patients with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2008, 63(2):182-185.
- [18] Mirhafez SR, Avan A, Tajfard M, et al. Relationship between serum cytokines receptors and matrix metalloproteinase 9 levels and coronary artery disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(5):e22100.
- [19] Yang YN, Hu XB. The predictive values of MMP-9, PLTs, ESR, and CRP levels in Kawasaki disease with cardiovascular injury[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:6913315.
- [20] 丛晓辉, 塔依尔·斯拉吉, 祖丽皮娅·黑力木, 等. 基质金属蛋白酶-9、抗内皮细胞抗体和抗中性粒细胞胞浆抗体在川崎病冠状动脉损害中的作用及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(10):2284-2286.
- [21] Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2001, 104(8):860-863.
- [22] Kauskot A, Vandenbriele C, Louwette S, et al. PEAR1 attenuates megakaryopoiesis via control of the PI3K/PTEN pathway[J]. *Blood*, 2013, 121(26):5208-5217.
- [23] Pi L, Xu YF, Fu LY, et al. A PEAR1 polymorphism (rs12041331) is associated with risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease[J]. *Ann Hum Genet*, 2019, 83(1):54-62.
- [24] Vandenbriele C, Kauskot A, Vandersmissen I, et al. Platelet endothelial aggregation receptor-1: a novel modifier of neoangiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(1):124-138.
- [25] Fisch AS, Yerges-Armstrong LM, Backman JD, et al. Genetic variation in the platelet endothelial aggregation receptor 1 gene results in endothelial dysfunction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138795.
- [26] Norton GR, Brooksbank R, Woodiwiss AJ. Gene variants of the renin-angiotensin system and hypertension: from a trough of disillusionment to a welcome phase of enlightenment?[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 118(8):487-506.
- [27] Takeuchi K, Yamamoto K, Kataoka S, et al. High incidence of angiotensin I converting enzyme genotype II in Kawasaki disease patients with coronary aneurysm[J]. *Eur J Pediatr*, 1997, 156(4):266-268.
- [28] Liu YF, Fu LY, Pi L, et al. An angiotensinogen gene polymorphism (rs5050) is associated with the risk of coronary artery aneurysm in southern Chinese children with Kawasaki disease[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:2849695.
- [29] Simonyte S, Kuciene R, Medzioniene J, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents[J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1):100.
- [30] Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(1):16-25.
- [31] Choi YM, Shim KS, Yoon KL, et al. Transforming growth factor beta receptor II polymorphisms are associated with Kawasaki disease[J]. *Korean J Pediatr*, 2012, 55(1):18-23.
- [32] 史翠平, 张宏艳. TGFBR2基因多态性与川崎病和冠状动脉损伤相关性的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9):767-770.
- [33] Chen YT, Liao WL, Lin YJ, et al. Association between SRC-1 gene polymorphisms and coronary artery aneurysms formation in Taiwanese children with Kawasaki disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(6):435-439.
- [34] Inamoto S, Kwartler CS, Lafont AL, et al. TGFBR2 mutations alter smooth muscle cell phenotype and predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(3):520-529.
- [35] Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review[J]. *J R Soc Interface*, 2013, 10(83):20121004.
- [36] Nabower AM, Starr LJ, Cramer J. Kawasaki disease in a patient with williams syndrome[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2020, 11(4):NP144-NP147.
- [37] Lau AC, Duong TT, Ito S, et al. Matrix metalloproteinase 9 activity leads to elastin breakdown in an animal model of Kawasaki disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(3):854-863.
- [38] Rajasekaran K, Duraiyaran S, Adefuye MYA, et al. Kawasaki disease and coronary artery involvement: a narrative review[J]. *Cureus*, 2022, 14(8):e28358.

(收稿:2023-05-28 修回:2024-01-25)

(本文编辑:洪玮)