

CHI3L1 在川崎病样血管炎小鼠模型冠状动脉损伤中的作用及机制研究

曹越 高帅 罗刚 赵水炎 唐雅琪 杜占慧 泮思林

(青岛大学附属妇女儿童医院心脏中心, 山东青岛 266034)

[摘要] **目的** 探究壳多糖酶 3 样蛋白 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1) 在川崎病 (Kawasaki disease, KD) 样血管炎小鼠模型冠状动脉损伤中的作用及其潜在机制。**方法** 将 4 周龄雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组和模型组, 每组 10 只。模型组小鼠通过腹腔注射干酪乳杆菌细胞壁提取物 (*lactobacillus casei* cell wall extract, LCWE) 0.5 mL 构建 KD 样血管炎小鼠模型, 对照组腹腔注射等量的生理盐水。注射后第 3 天、第 7 天和第 14 天观察小鼠的一般情况。采用苏木精-伊红染色法观察冠状动脉组织病理学变化。采用酶联免疫吸附法检测小鼠血清中 CHI3L1 水平。采用免疫荧光染色法检测 CHI3L1、血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 在冠状动脉组织中的表达及定位。采用 Western blot 法检测冠状动脉组织中 CHI3L1、vWF、血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE cadherin)、半胱天冬酶-3 (Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及磷酸化 NF- κ B (p-NF- κ B) 表达情况。**结果** 模型组小鼠血清中 CHI3L1 含量较对照组明显升高 ($P<0.05$)。与对照组相比, 模型组小鼠冠状动脉组织中 CHI3L1 表达高于对照组, vWF 表达低于对照组。模型组小鼠 CHI3L1、Bax、Caspase-3、NF- κ B 及 p-NF- κ B 蛋白相对表达量明显高于对照组 ($P<0.05$)。模型组 vWF、VE cadherin 和 Bcl-2 蛋白相对表达量低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** LCWE 诱导的 KD 样血管炎小鼠模型中, 血清及冠状动脉 CHI3L1 的表达水平升高, 可能通过炎症反应介导血管内皮细胞凋亡在冠状动脉损伤中发挥作用。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1227-1233]

[关键词] 川崎病; 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 血管炎; 冠状动脉损伤; 细胞凋亡; 小鼠

Role and mechanisms of CHI3L1 in coronary artery lesions in a mouse model of Kawasaki disease-like vasculitis

CAO Yue, GAO Shuai, LUO Gang, ZHAO Shui-Yan, TANG Ya-Qi, DU Zhan-Hui, PAN Si-Lin. Heart Center, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266034, China (Pan S-L, Email: silinpan@126.com)

Abstract: Objective To explore the role and potential mechanisms of chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) in coronary artery lesions in a mouse model of Kawasaki disease (KD)-like vasculitis. **Methods** Four-week-old male SPF-grade C57BL/6 mice were randomly divided into a control group and a model group, with 10 mice in each group. The model group mice were intraperitoneally injected with 0.5 mL of *lactobacillus casei* cell wall extract (LCWE) to establish a mouse model of KD-like vasculitis, while the control group mice were injected with an equal volume of normal saline. The general conditions of the mice were observed on the 3rd, 7th, and 14th day after injection. Changes in coronary artery tissue pathology were observed using hematoxylin-eosin staining. The level of CHI3L1 in mouse serum was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Immunofluorescence staining was used to detect the expression and localization of CHI3L1, von Willebrand factor (vWF), and α -smooth muscle actin (α -SMA) in coronary artery tissue. Western blot analysis was used to detect the expression of CHI3L1, vWF, vascular endothelial cadherin (VE cadherin), Caspase-3, B cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), nuclear factor κ B (NF- κ B), and phosphorylated

[收稿日期] 2023-09-15; [接受日期] 2023-11-09

[基金项目] 泰山学者工程资助 (2018)。

[作者简介] 曹越, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 泮思林, 男, 主任医师, 教授。Email: silinpan@126.com。

NF- κ B (p-NF- κ B) in coronary artery tissue. **Results** The serum level of CHI3L1 in the model group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Compared to the control group, the expression of CHI3L1 in the coronary artery tissue was higher, while the expression of vWF was lower in the model group. The relative expression levels of CHI3L1, Bax, Caspase-3, NF- κ B, and p-NF- κ B were significantly higher in the model group than in the control group ($P<0.05$). The relative expression levels of vWF, VE cadherin, and Bcl-2 were lower in the model group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** In the LCWE-induced mouse model of KD-like vasculitis, the expression levels of CHI3L1 in serum and coronary arteries increase, and it may play a role in coronary artery lesions through endothelial cell apoptosis mediated by inflammatory reactions.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1227-1233]

Key words: Kawasaki disease; Chitinase-3-like protein 1; Vasculitis; Coronary artery lesion; Apoptosis; Mouse

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种急性全身性非特异性血管炎, 1967 年由日本医生川崎富作首次报道, 主要临床特征包括发热、皮疹、颈部淋巴结非化脓性肿大等症状^[1]。KD 最严重的并发症是冠状动脉损伤 (coronary artery lesion, CAL), 如未得到及时有效的治疗, CAL 的发生率可高达 15%~25%, 即使接受静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 及阿司匹林治疗, CAL 的风险仍高达 4%^[2]。长期以来, 对 KD 所致 CAL 形成的病理生理学过程中分子机制尚未明确了解。持续性的亚急性和慢性血管炎可导致长期的血管改变和重塑, 炎症对 KD 血管内皮细胞造成严重和持续的损害可能是重要原因^[3]。因此, 深入了解 KD 的血管内皮细胞炎性损伤机制, 是防治 KD 早期 CAL 的关键领域之一。

壳多糖酶 3 样蛋白 1 (chitinase 3-like protein 1, CHI3L1) 是一种炎症性糖蛋白, 在急性、慢性和亚临床炎症条件下由各种细胞分泌^[4]。据报道, 血清 CHI3L1 水平升高参与调节多个关键生物过程, 包括炎症激活、氧化损伤及细胞凋亡等^[5]。CHI3L1 在多种炎症性疾病中都发挥着重要作用, 多项研究证实, CHI3L1 可能通过介导炎性损伤参与冠状动脉粥样硬化的进展情况^[6-8]。然而, 目前尚未明确 CHI3L1 是否在 KD 患儿 CAL 的发生、发展中起作用。本研究旨在分析干酪乳杆菌细胞壁成分 (*Lactobacillus casei* cell wall extract, LCWE) 诱导下的 KD 样血管炎小鼠模型中 CHI3L1 的表达情况, 初步探讨 CHI3L1 在 KD 所致 CAL 中的作用及其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 主要仪器及试剂

CP100NX 超速离心机购于日本 Himac 公司, 超声破碎仪购于宁波新芝生物科技股份有限公司,

多功能酶标仪购于美国 Perkin Elmer 股份有限公司。干酪乳杆菌菌种购于北京北纳创联生物技术有限公司, 糖类总量定量检测试剂盒购于上海杰美基因医药科技有限公司, 十二烷基硫酸钠 (SDS)、核糖核酸酶 (ribonuclease, RNase)、脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNase I)、胰蛋白酶、MRS 肉汤培养基购于北京索莱宝科技有限公司, 软骨糖蛋白 39 (CHI3L1) 检测试剂盒 (酶联免疫吸附试验法) 购于武汉云克隆科技股份有限公司, 兔抗 CHI3L1、鼠抗 Bcl-2 抗体购于英国 Affinity 公司, 鼠抗 α -SMA、兔抗 α -SMA、鼠抗 VE cadherin、兔抗 Bax、兔抗 Caspase-3 抗体购于美国 Abcam 公司, 兔抗 NF- κ B、兔抗 p-NF- κ B 抗体购于美国 Cell Signaling Technology 公司, 鼠抗 CHI3L1、兔抗 vWF、山羊抗兔 IgG、山羊抗鼠 IgG 购于武汉三鹰生物技术有限公司, 鼠抗 β -tubulin 抗体购于上海 Abmart 公司, Alexa Fluor 488 标记羊抗鼠 IgG、Alexa Fluor 647 标记羊抗兔 IgG 购于美国 Abcam 公司。

1.2 萃取 LCWE

根据文献提供的造模方法^[9], 将干酪乳杆菌菌种接种于 MRS 肉汤培养基中, 在 37℃ 厌氧环境中培养 48 h, 经离心和弃去上清的步骤, 得到菌体沉淀物。向沉淀物中加入 4% SDS 并在室温过夜, 随后进行离心和洗涤, 去除 SDS 及细菌碎片, 再次得到沉淀物。向其中依次分别加入 RNase、DNase I、胰蛋白酶消化处理, 每一步消化后离心弃去上清, 最后用 PBS 重悬沉淀, 经超声破碎和超速离心处理后, 取上清即为 LCWE。使用糖类总量定量检测试剂盒测定 LCWE 含量, 调整浓度为 1 mg/mL, 用于后续实验。

1.3 实验动物的分组与处理

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 20 只, 4 周龄, 体重 20~25 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司 [动物合格证号: SCXK (鲁) 20200009]。本研

究已经通过青岛大学伦理委员会审核批准(动物实验伦理号:202304C5712202306069)。所有小鼠适应性喂养1周后,将实验动物按随机数目表法分配原则分为正常对照组及模型组,每组10只。模型组小鼠单次腹腔注射LCWE 0.5 mL,对照组小鼠腹腔注射等量生理盐水。分别在注射完后的第3天、第7天和第14天观察小鼠的一般情况,并在第14天对小鼠进行称重。

1.4 样品收集

两组小鼠完成腹腔注射14 d后,采用4%水合氯醛溶液(0.1 mL/10 g)腹腔注射对小鼠进行麻醉,腹主动脉取血0.5 mL,2 000 r/min离心20 min,分离血清,置于-80℃保存,用于后续生化指标检测。处死小鼠,在解剖板上固定小鼠四肢,沿前正中中线剪开皮肤,依次剖开胸腔、腹腔,分离取出心脏组织与脾脏组织,在大体显微镜下,小心夹取冠状动脉根部,从心脏表面缓慢逆行剥脱冠状动脉组织。一部分冠状动脉组织及脾脏组织采用4%多聚甲醛溶液进行固定,置于室温保存,行组织病理学检测;另一部分冠状动脉组织置于-80℃冰箱冻存,以备后续实验使用。

1.5 苏木精-伊红染色

取小鼠冠状动脉组织及脾脏组织样品后经梯度浓度乙醇脱水,再置于二甲苯溶液中透明,之后置于石蜡中包埋。将其切成厚度为3~5 μm的切片,进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,在光学显微镜下观察,采集图像并分析。

1.6 酶联免疫吸附法

取出-80℃中保存的小鼠血清,按说明书要求进行检测,根据标准曲线和吸光度(OD)值计算CHI3L1含量。

1.7 免疫荧光染色

采用免疫荧光双染色法通过标记α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)来检测各组小鼠冠状动脉组织内皮标记物血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和CHI3L1的表达。冠状动脉组织经多聚甲醛固定,石蜡包埋后切片,石蜡切片脱蜡前需放在60℃恒温箱中烘烤2 h,经过脱蜡、水化、抗原修复后,内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育20 min,10%正常羊血清室温封闭20 min,分别加入一抗鼠抗CHI3L1(1:100)、兔抗α-SMA(1:100)和兔抗vWF(1:100)、鼠抗

α-SMA(1:200)4℃孵育过夜,次日对应加入二抗Alexa Fluor 647标记羊抗兔IgG(1:100)、Alexa Fluor 488标记羊抗鼠IgG(1:100)室温避光孵育2 h,滴上DAPI染色,用载玻片封片,在正置荧光显微镜下观察并采集图像。

1.8 Western blot检测

取-80℃中保存的冠状动脉组织,研磨后加入组织裂解液,离心后取上清液并使用BCA法测定蛋白浓度。取待测蛋白经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜后封闭,分别加入一抗兔抗CHI3L1(1:1 000)、兔抗vWF(1:1 000)、鼠抗VE cadherin(1:1 000)、兔抗Bax(1:1 000)、鼠抗Bcl-2(1:1 000)、兔抗Caspase-3(1:1 000)、兔抗NF-κB(1:1 000)、兔抗p-NF-κB(1:1 000)、鼠抗β-tubulin(1:1 000)4℃孵育过夜,次日对应加入二抗山羊抗兔IgG(1:2 000)、山羊抗鼠IgG(1:2 000)室温孵育1 h,ECL显影。用Image J分析软件分析各条带灰度值,以目的蛋白灰度值与内参蛋白β-tubulin灰度值的比值作为目的蛋白相对表达量。实验独立重复至少3次。

1.9 统计学分析

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小鼠一般情况

腹腔注射LCWE 3 d后,与对照组相比,模型组小鼠出现毛发干枯,反应迟缓,饮食能力下降;7 d后有个别小鼠肢端出现充血肿胀,鼠尾坏死。模型组小鼠体重[(21.0±0.8)g]较对照组[(24.2±1.5)g]下降($t=6.025$, $P<0.001$, $n=10$)。

2.2 冠状动脉及脾脏组织HE染色结果

对照组小鼠冠状动脉组织内膜光滑完整,内皮细胞排列整齐,周围无炎性细胞浸润;而模型组小鼠冠状动脉组织内膜欠光滑,内皮细胞排列紊乱,周围有大量炎性细胞浸润。对照组小鼠脾小体结构完整,未见增生;而模型组小鼠脾脏组织中出现脾小体增生、融合。见图1。

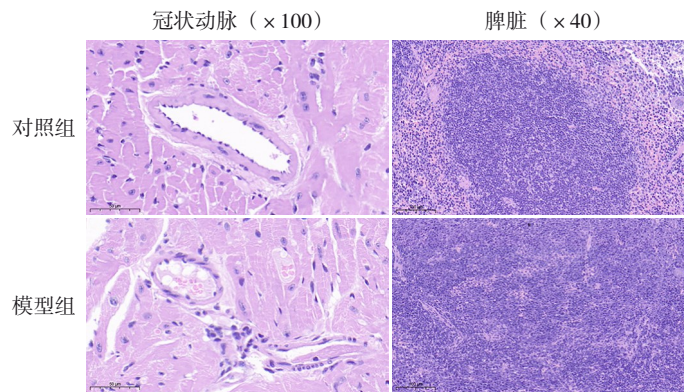


图1 冠状动脉及脾脏组织HE染色结果（光学显微镜； $n=4$ ） 对照组小鼠冠状动脉组织内膜光滑完整，内皮细胞排列整齐，周围无炎性细胞浸润。模型组小鼠冠状动脉组织内膜欠光滑，内皮细胞排列紊乱，周围有大量炎性细胞浸润。对照组小鼠脾小体结构完整，未见增生。模型组小鼠脾脏组织中出现脾小体增生、融合。

2.3 两组小鼠血清中CHI3L1含量比较

模型组血清CHI3L1含量 $[(4.0 \pm 0.7) \text{ ng/mL}]$ 较对照组 $[(1.9 \pm 0.5) \text{ ng/mL}]$ 显著升高 ($t=7.192$, $P<0.001$, $n=8$)。

2.4 两组小鼠冠状动脉组织中CHI3L1和vWF蛋白在内皮细胞中的定位与变化

免疫荧光染色结果显示，红色为vWF染色，

绿色为 α -SMA染色，蓝色为DAPI染色。 α -SMA是血管平滑肌的标志物之一，可有效定位血管的结构和分布情况。模型组小鼠冠状动脉组织中vWF表达较对照组降低。见图2。

免疫荧光染色结果显示，绿色为CHI3L1染色，红色为 α -SMA染色，蓝色为DAPI染色。模型组小鼠冠状动脉组织中CHI3L1表达较对照组升高。见图3。

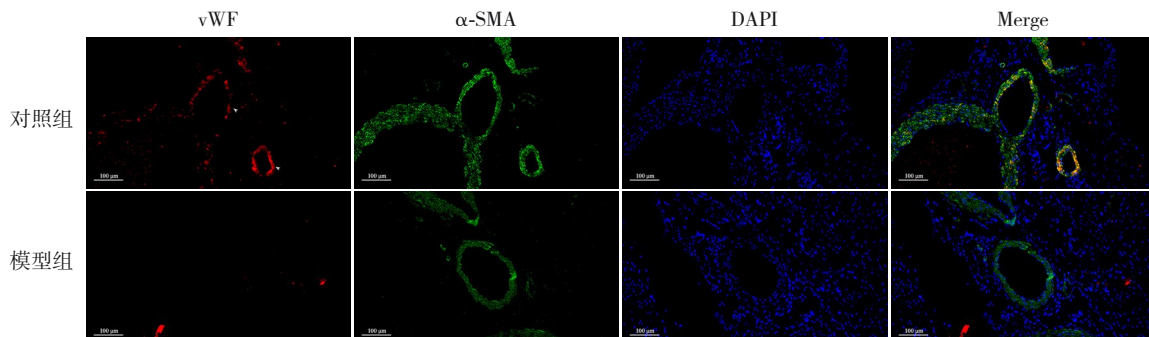


图2 两组小鼠冠状动脉组织中vWF表达（正置荧光显微镜， $\times 40$ ； $n=4$ ） 红色为vWF染色，对照组可见明显红色荧光，模型组红色荧光表达不明显；绿色为 α -SMA染色，两组均可见明显绿色荧光；蓝色为DAPI核染色。模型组小鼠冠状动脉组织中vWF表达较对照组降低。

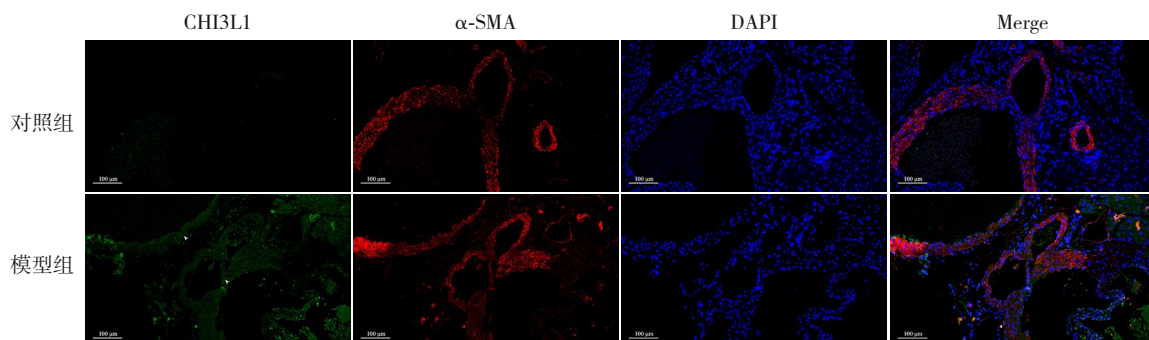


图3 两组小鼠冠状动脉组织中CHI3L1表达（正置荧光显微镜， $\times 40$ ； $n=4$ ） 绿色为CHI3L1染色，对照组绿色荧光不明显，模型组可见明显绿色荧光；红色为 α -SMA染色，两组可见明显红色荧光；蓝色为DAPI核染色。模型组小鼠冠状动脉组织中CHI3L1表达较对照组升高。

2.5 两组小鼠冠状动脉组织中 CHI3L1 及内皮标志物蛋白的表达

Western blot 结果显示,与对照组相比,模型组冠状动脉组织中 CHI3L1 蛋白表达水平升高 ($P<0.05$),而内皮标志物蛋白 vWF 及 VE cadherin 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$)。见表 1、图 4。

表 1 两组小鼠冠状动脉组织中 CHI3L1 及内皮标志物蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	vWF	VE cadherin	CHI3L1
对照组	1.30 ± 0.22	1.52 ± 0.22	0.37 ± 0.08
模型组	0.59 ± 0.10	0.87 ± 0.23	2.60 ± 0.26
t 值	7.144	4.173	16.245
P 值	<0.001	0.006	<0.001

注: [vWF] 血管性血友病因子; [VE cadherin] 血管内皮钙黏蛋白; [CHI3L1] 壳多糖酶 3 样蛋白 1。

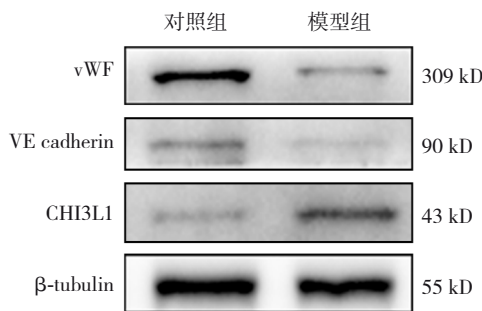


图 4 两组小鼠冠状动脉组织中 CHI3L1 及内皮标志物蛋白表达条带图

2.6 两组小鼠冠状动脉组织中细胞凋亡相关蛋白的表达

Western blot 结果显示,与对照组相比,模型组冠状动脉组织中 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平升高 ($P<0.05$),Bcl-2 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$)。见表 2、图 5。

表 2 两组小鼠冠状动脉组织中细胞凋亡相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	Caspase-3	Bcl-2	Bax
对照组	0.44 ± 0.13	1.89 ± 0.30	0.69 ± 0.20
模型组	0.80 ± 0.12	0.72 ± 0.18	1.54 ± 0.20
t 值	4.018	6.637	6.033
P 值	0.007	<0.001	<0.001

注: [Caspase-3] 胱天蛋白酶-3; [Bcl-2] B 淋巴细胞瘤-2; [Bax] Bcl-2 相关 X 蛋白。

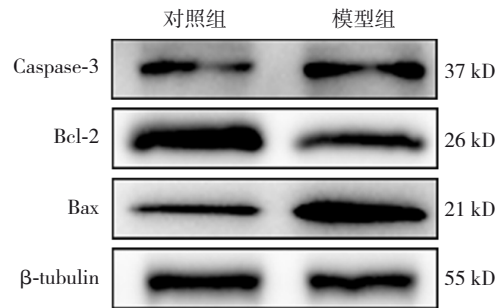


图 5 两组小鼠冠状动脉组织中细胞凋亡相关蛋白表达条带图

2.7 两组小鼠冠状动脉组织中 NF-κB、p-NF-κB 蛋白的表达水平变化

Western blot 结果显示,与对照组 (0.45 ± 0.09) 比较,模型组 (0.81 ± 0.06) 冠状动脉组织中 NF-κB 蛋白表达水平升高 ($t=5.851$, $P=0.004$, $n=6$);与对照组 (0.37 ± 0.15) 比较,模型组 (1.69 ± 0.12) 冠状动脉组织中 p-NF-κB 蛋白表达水平升高 ($t=11.996$, $P<0.001$, $n=6$)。见图 6。

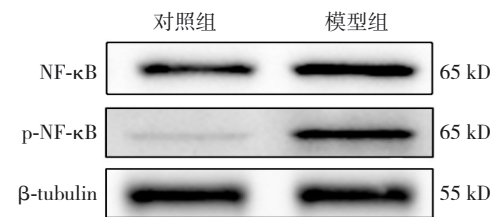


图 6 两组小鼠冠状动脉组织中 NF-κB、p-NF-κB 蛋白表达条带图

3 讨论

KD 是一种以发热为主要症状的全身性血管炎性疾病,常见于 5 岁以下的儿童^[10]。该疾病常引起冠状动脉扩张甚至冠状动脉瘤的形成,并可导致远期的心血管后遗症。在西方发达国家及我国大部分地区, CAL 已成为后天获得性心脏病的主要病因^[11]。尽管目前 IVIG 被广泛用于 KD 患儿, 10%~20% 的 KD 患儿对 IVIG 治疗无应答, 仍有进展为 CAL 的风险^[12]。近年来,针对 KD 冠状动脉内皮细胞损伤的机制研究成为防治 KD 血管并发症的理想策略。炎性介质(如白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 和 NF-κB)促进炎症和组织破坏,已成为 KD 患者 CAL 中发生内皮细胞功能障碍的重要因素^[13]。因此,探讨 KD 相关炎症因子的

作用机制,对精准抗炎治疗和改善CAL的预后尤为重要。

CHI3L1属于糖苷水解酶家族18,也被称为YKL-40^[14]。该蛋白能够结合壳聚糖、肝素和透明质酸,并受到细胞外基质变化、细胞因子、生长因子、药物以及应激的调控。CHI3L1由多种细胞产生和分泌,包括巨噬细胞、中性粒细胞和平滑肌细胞等^[15]。此外,CHI3L1在多种心血管系统疾病中发挥着重要作用,如冠状动脉粥样硬化和巨细胞动脉炎等^[16]。Kwon等^[17]研究发现,CHI3L1在冠状动脉粥样硬化病变中上调,CHI3L1可以阻止平滑肌细胞向合成和过度增殖状态转换的不良改变,在抑制冠状动脉斑块形成中发挥重要作用^[18]。van Sleen等^[19]研究表明,在巨细胞动脉炎患者中,CHI3L1可通过与人白细胞介素13受体 α 2相互作用激活Akt/ERK途径,促进炎症反应、组织破坏和新生血管形成的过程。

单次腹腔注射LCWE可诱发小鼠产生主动脉炎和近端冠状动脉炎,其组织病理学、功能和免疫特征与人类KD中观察到的血管炎非常相似^[20],是目前常见的认可度较高的构建KD样血管炎小鼠模型的方法之一。本研究通过酶联免疫吸附法、免疫荧光染色及Western blot检测正常对照组小鼠和单次腹腔注射LCWE构建KD样血管炎小鼠模型组小鼠冠状动脉组织中CHI3L1的表达水平,结果显示与对照组小鼠比较,模型组的冠状动脉组织中CHI3L1表达水平明显升高,因此我们推测CHI3L1的过表达可能参与了KD所致CAL的发生。既往研究表明,内皮细胞功能障碍是KD的关键病理机制^[21]。本研究检测了内皮标志物及细胞凋亡蛋白的表达,结果表明KD样血管炎小鼠的冠状动脉组织中,内皮标志物vWF及VE cadherin表达水平降低,并且免疫荧光染色结果也显示,对照组小鼠冠状动脉组织中vWF为高表达,而模型组小鼠冠状动脉组织中vWF基本无表达;细胞凋亡基因Bax及Caspase-3表达水平明显升高,而抗凋亡基因Bcl-2表达水平明显下降,提示CHI3L1可能通过介导内皮细胞凋亡参与KD血管炎性损伤。NF- κ B是一种核转录因子,可刺激下游炎症介质表达升高,促进人冠状动脉内皮细胞凋亡,参与KD血管炎症损伤过程^[22]。既往研究发现,CHI3L1可通过激活NF- κ B通路促进神经胶质瘤进展^[23]。本研究结果表明在KD样血管炎小鼠的冠状动脉组织中NF- κ B、p-NF- κ B表达水平升高,提示LCWE诱导的

KD样血管炎可能是通过CHI3L1/NF- κ B信号通路造成血管内皮细胞凋亡。

综上所述,LCWE诱导的KD样血管炎小鼠模型中CHI3L1的表达水平升高,可能通过炎症反应介导血管内皮细胞凋亡在冠状动脉损伤中发挥作用。今后将对CHI3L1是如何通过NF- κ B介导的炎症信号通路来诱发KD血管内皮细胞凋亡进一步研究。本研究为探索CHI3L1预测KD患儿发生CAL的潜在生物标志物提供了新的方向。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Soni PR, Noval Rivas M, Arditi M. A comprehensive update on Kawasaki disease vasculitis and myocarditis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(2): 6. PMID: 32020498. DOI: 10.1007/s11926-020-0882-1.
- [2] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75. PMID: 32924089. PMCID: PMC7487199. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4.
- [3] Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, et al. The spectrum of cardiovascular lesions requiring intervention in adults after Kawasaki disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(7): 687-696. PMID: 27056307. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.011.
- [4] Dichev V, Mehterov N, Kazakova M, et al. The lncRNAs/miR-30e/CHI3L1 axis is dysregulated in systemic sclerosis[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2): 496. PMID: 35203705. PMCID: PMC8962397. DOI: 10.3390/biomedicine10020496.
- [5] Li F, Liu A, Zhao M, et al. Astrocytic chitinase-3-like protein 1 in neurological diseases: potential roles and future perspectives[J]. *J Neurochem*, 2023, 165(6): 772-790. PMID: 37026513. DOI: 10.1111/jnc.15824.
- [6] Ściborski K, Kuliczowski W, Karolko B, et al. Plasma YKL-40 levels correlate with the severity of coronary atherosclerosis assessed with the SYNTAX score[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(11): 644-648. PMID: 30303489. DOI: 10.20452/pamw.4345.
- [7] Jung YY, Kim KC, Park MH, et al. Atherosclerosis is exacerbated by chitinase-3-like-1 in amyloid precursor protein transgenic mice[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 749-766. PMID: 29344304. PMCID: PMC5771091. DOI: 10.7150/thno.20183.
- [8] Perumalsamy S, Huri HZ, Abdullah BM, et al. Genetic markers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease[J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 427. PMID: 36984867. PMCID: PMC10054456. DOI: 10.3390/metabo13030427.
- [9] Suganuma E, Sato S, Honda S, et al. A novel mouse model of coronary stenosis mimicking Kawasaki disease induced by *Lactobacillus casei* cell wall extract[J]. *Exp Anim*, 2020, 69(2):

- 233-241. PMID: 31932543. PMCID: PMC7220718.
DOI: 10.1538/expanim.19-0124.
- [10] Hosseininasab A, Pashang F, Rukerd MRZ, et al. Kawasaki disease in children: a retrospective cross-sectional study[J]. *Reumatologia*, 2023, 61(3): 152-160. PMID: 37522144. PMCID: PMC10373172. DOI: 10.5114/reum/163170.
- [11] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(17): e927-e999. PMID: 28356445. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [12] Zheng X, Li J, Yue P, et al. Is there an association between intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesion in Kawasaki disease?-Current evidence based on a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248812. PMID: 33764989. PMCID: PMC7993784. DOI: 10.1371/journal.pone.0248812.
- [13] Paniz-Mondolfi AE, van den Akker T, Márquez-Colmenarez MC, et al. Kawasaki disease seasonality in Venezuela supports an arbovirus infection trigger[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(12): 2903-2910. PMID: 32740967. DOI: 10.1002/jmv.26381.
- [14] Mazur M, Zielińska A, Grzybowski MM, et al. Chitinases and chitinase-like proteins as therapeutic targets in inflammatory diseases, with a special focus on inflammatory bowel diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6966. PMID: 34203467. PMCID: PMC8268069. DOI: 10.3390/ijms22136966.
- [15] Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(9): 3731-3746. PMID: 35813465. PMCID: PMC9254466. DOI: 10.7150/ijbs.67587.
- [16] Zhao T, Su Z, Li Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 201. PMID: 32929074. PMCID: PMC7490424. DOI: 10.1038/s41392-020-00303-7.
- [17] Kwon Y, Kim JH, Ha EK, et al. Serum YKL-40 levels are associated with the atherogenic index of plasma in children[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8713908. PMID: 33061832. PMCID: PMC7533750. DOI: 10.1155/2020/8713908.
- [18] Tsantilas P, Lao S, Wu Z, et al. Chitinase 3 like 1 is a regulator of smooth muscle cell physiology and atherosclerotic lesion stability[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(14): 2767-2780. PMID: 33471078. PMCID: PMC8848327. DOI: 10.1093/cvr/cvab014.
- [19] van Sleen Y, Jiemy WF, Pringle S, et al. A distinct macrophage subset mediating tissue destruction and neovascularization in giant cell arteritis: implication of the YKL-40/interleukin-13 receptor $\alpha 2$ axis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(12): 2327-2337. PMID: 34105308. PMCID: PMC9298326. DOI: 10.1002/art.41887.
- [20] Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 391-405. PMID: 32457494. PMCID: PMC7250272. DOI: 10.1038/s41584-020-0426-0.
- [21] Jia C, Zhuge Y, Zhang S, et al. IL-37b alleviates endothelial cell apoptosis and inflammation in Kawasaki disease through IL-1R8 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 575. PMID: 34083516. PMCID: PMC8174541. DOI: 10.1038/s41419-021-03852-z.
- [22] Si F, Lu Y, Wen Y, et al. Cathelicidin (LL-37) causes expression of inflammatory factors in coronary artery endothelial cells of Kawasaki disease by activating TLR4-NF- κ B-NLRP3 signaling[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e1032. PMID: 37773705. PMCID: PMC10521377. DOI: 10.1002/iid3.1032.
- [23] Zhao T, Zeng J, Xu Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 promotes glioma progression via the NF- κ B signaling pathway and tumor microenvironment reprogramming[J]. *Theranostics*, 2022, 12(16): 6989-7008. PMID: 36276655. PMCID: PMC9576612. DOI: 10.7150/thno.75069.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)