

CASP3 基因一个新的功能性 SNP rs72689236 与川崎病相关性的 Meta 分析

彭茜¹ 陈昌辉¹ 吴青¹ 杨元²

(1. 四川省人民医院儿科,四川 成都 610072; 2. 四川大学华西医院医学遗传室,四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 综合分析半胱氨酸蛋白酶 3 基因 (CASP3) 一个新的功能性单核苷酸多态位点 (SNP) rs72689236 与川崎病发生发展的相关性。**方法** 国内外数据库中检索川崎病与 CASP3 基因相关性研究的文献,根据纳入与排除标准筛选文献,获取 2012 年 11 月以前公开发表的病例-对照研究与家系传递不平衡研究 (TDT) 的资料,结合作者的相关研究结果,评价质量后采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 川崎病患者中 rs72689236 的 A 等位基因频率显著增高 ($P < 0.001$, $OR = 1.34$, 95% $CI: 1.24 \sim 1.46$)。rs72689236 风险等位基因 A 的携带者 (AG + AA) 相较于 GG 个体,患病风险增加约 44% ($P < 0.001$, $OR = 1.44$, 95% $CI: 1.27 \sim 1.65$)。该 SNP 的风险等位基因 A 增加了川崎病并发冠状动脉损伤的风险 ($P = 0.01$, $OR = 1.51$, 95% $CI: 1.10 \sim 2.07$),携带风险等位基因 A 的川崎病患者相比于非携带者,并发冠状动脉损伤的风险增加约 59% ($P = 0.05$, $OR = 1.59$, 95% $CI: 1.00 \sim 2.53$)。未发现该 SNP 与川崎病患者静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 疗效相关联的证据。**结论** CASP3 基因功能性 SNP rs72689236 的 A 等位基因增加了川崎病的发生风险,该 SNP 的风险等位基因有可能作为川崎病并发冠状动脉损伤的易感遗传标记。目前还没有足够的证据提示该 SNP 对川崎病的重要治疗手段 IVIG 的疗效存在影响,需要更多的相关研究以进一步评价其应用于临床个体化治疗方案选择的可行性。

[中国当代儿科杂志,2013,15(6):477-483]

[关键词] 川崎病; 冠状动脉损伤; 静脉注射免疫球蛋白; 半胱氨酸蛋白酶 3 基因; Meta 分析

Association of new functional SNP rs72689236 of CASP3 with Kawasaki disease: a meta-analysis

PENG Qian, CHEN Chang-Hui, WU Qing, YANG Yuan. Department of Pediatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China (Yang Y, E-mail: yangyuan@scu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the association of rs72689236, a new functional single nucleotide polymorphism (SNP) of the gene encoding caspase-3 (CASP3), with the occurrence and development of Kawasaki disease by a meta analysis. **Methods** A literature search was performed using databases at home and abroad according to inclusion and exclusion criteria, to acquire studies on the relationship between rs72689236 and Kawasaki disease published up to November 2012, including case-control studies and transmission disequilibrium tests. An integrated meta analysis was performed using RevMan 5.1 software after the studies were screened and evaluated. **Results** Six studies were extracted for systematic review of the association between rs72689236 and Kawasaki disease. The frequency of allele A of the SNP was significantly higher in patients with Kawasaki disease than in the controls ($OR = 1.34$, 95% $CI = 1.24 - 1.46$, $P < 0.001$); the risk for Kawasaki disease in children with allele A (AA + AG) increased by approximately 44% compared with children with GG ($OR = 1.44$, 95% $CI = 1.27 - 1.65$, $P < 0.001$). The frequency of allele A of the SNP was significantly higher in Kawasaki disease patients with coronary artery lesions than in those without coronary artery lesions ($OR = 1.51$, 95% $CI = 1.10 - 2.07$, $P = 0.01$); the risk for coronary artery lesions in Kawasaki disease patients with allele A (AA + AG) increased by approximately 59% compared with Kawasaki disease patients with GG ($OR = 1.59$, 95% $CI = 1.00 - 2.53$, $P = 0.05$). No association between this SNP and the therapeutic effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) was found in patients with Kawasaki disease. **Conclusions** The allele A of functional SNP rs72689236 of CASP3 increases the risk for Kawasaki disease, and it may be used as the genetic marker for susceptibility to coronary artery lesions as a complication of Kawasaki disease. Currently, there is still no sufficient evidence that this SNP has an impact on the therapeutic effect of IVIG in patients with Kawasaki disease, and more studies are needed to investigate the feasibility of its application in individualized treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(6):477-483]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery lesion; Intravenous immunoglobulin; CASP3; Meta analysis

[收稿日期]2012-11-26;[修回日期]2012-12-05
[基金项目]四川省卫生厅科研基金(No. 120079)。
[作者简介]彭茜,女,硕士,副主任医师。
[通信作者]杨元,教授。

川崎病作为一种原因不明的儿童自限性急性血管炎,好发于 5 岁以下婴幼儿^[1]。该病于 1967 年经 Kawasaki 等^[2]首次报道后,长期的流行病学调查发现,约有一半的患者会发生急性心肌炎、心包炎、心律失常和心力衰竭等心脏损害,15%~25% 的患者因冠状动脉炎而出现冠状动脉扩张及冠状动脉瘤^[3]。鉴于其严重的并发症,一直以来,许多国家与地区都在积极地进行该病遗传与环境病因的研究。

与其他复杂疾病一样,遗传易感因素构成了川崎病发生发展的内在基础,迄今为止,已先后有数十个免疫性血管炎相关基因与川崎病的相关性得到分析^[4],其中一个重要的发现是 2010 年 Onouchi 等^[5]在日本人群中证实半胱氨酸蛋白酶 3 基因(caspase-3, CASP3)一个功能性 SNP rs72689236(G/A)的风险等位基因 A 显著常见于川崎病群体中。这是继 ITPKC (inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C) 基因第 1 内含子 rs28493229(G/C)被证实为川崎病相关功能性单核苷酸多态位点(SNP)之后又一个重要的发现^[6]。本研究运用 Meta 分析综合评价了 CASP3 基因 rs72689236 与川崎病易患性、并发冠状动脉损伤及静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗敏感性等临床表型的相关性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究对象:关于 CASP3 基因 rs72689236 与川崎病关系的相关性研究;(2)研究设计:独立的病例-对照研究与家系传递不平衡(transmission disequilibrium test, TDT)研究;(3)干预措施:CASP3 基因 rs72689236 与川崎病关系的相关性研究中,病例组为川崎病患者,对照组为从未发生过川崎病、自身免疫性疾病及过敏性疾病的个体。CASP3 基因 rs72689236 与冠状动脉损伤发生的相关性研究中,病例组为川崎病合并冠状动脉损伤患者,对照组为未发生冠状动脉损伤的川崎病患者。CASP3 基因 rs72689236 与 IVIG 疗效的相关性研究中,病例组为川崎病合并 IVIG 治疗不敏感患者,对照组为川崎病合并 IVIG 治疗敏感患者。川崎病病例符合 2002 年日本川崎病研究委员会修订的川崎病诊断标准^[7]。冠状动脉损伤的判断标准为超声心动图发现冠状动脉内径 5 岁以内者至少 3 mm,5 岁及 5 岁以上者至少 4 mm,或者冠状动脉某一节段内径至少是其相邻节段的 1.5 倍^[1]。IVIG 治疗

不敏感的判断标准为 IVIG 治疗后 2~7 d 再次出现发热与其他一个以上川崎病的主要临床症状^[8];(4)重复发表:纳入影响力最高的 1 篇;(5)遗传平衡:对照组 rs72689236 基因型频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。

1.1.2 排除标准 (1)重复研究;(2)对照组不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡;(3)川崎病诊断、冠状动脉损伤及 IVIG 疗效判断未根据上述公认标准;(4)综述文献;(5)根据文献质量评价^[9],数据不完整且无法从文献中计算等位基因或基因型频率的文献。

1.2 资料来源与提取

以 Kawasaki disease 与 CASP3 为检索词检索英文数据库(PubMed、MEDLINE、Web of Science、Cochrane Library 等),以川崎病与 CASP3 为检索词检索中文数据库(中国学术期刊网全文数据库、重庆维普中文科技期刊全文数据库、万方科技期刊全文数据库)。最后对相关学术会议、报刊文献及未发表文献进行检索,检索时间截止至 2012 年 11 月。

按照英国牛津大学循证医学中心文献评价内容来评价研究的质量^[10],包括以下几个方面:样本量、诊断标准、基因分析方法与数据完整性。由两名评价人员分别独立地从文献中提取数据资料,按照统一的表格整理并交叉核对。如遇分歧,通过讨论或由第三人协助解决。

1.3 统计学分析

利用 RevMan 5.1 软件对纳入的病例-对照研究与家系传递不平衡研究数据进行系统分析,根据 Lohmueller 的方法将 TDT 数据转化为病例-对照数据,即在川崎病病例组中以获得风险等位基因的人数为事件数(Events),以获得与未获得风险等位基因的人数之和为总数(Total),设定一个大群体作为非病对照组(Total 为 10000),在该组中将风险等位基因的传递率设为 50%,因此事件数为 5000^[11]。研究已表明,通过该方法将 TDT 数据与病例对照研究数据进行整合的 Meta 分析,与采用 Kazeem 的方法(Catmap 软件)进行整合分析,所获得的结果无显著差异^[12]。在分析中,如异质性检验结果提示纳入研究间同质,则采用固定效应模式进行合并分析,如各研究间存在异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。等位基因与基因型均采用二分类变量分析,计算合并比值比(OR)与 95% 可信区间(95% CI)。采用 Stata 11.0 软件进行 Egger 与 Begg 检验评估发表偏倚,完成每个独立研究对合并分析的敏感性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索与方法学质量评价

共筛选出 4 篇公开发表文献^[5,13-15] 被纳入 rs72689236 等位基因频率与川崎病发病风险相关性的 Meta 分析,其中 1 篇文献^[5] 共报道了 2 个群体的病例-对照研究和 1 个群体的家系传递不平衡 (TDT) 研究,因此共 6 个研究被纳入上述 Meta 分析;有 4 个病例-对照研究被纳入该 rs72689236 基因型频率与川崎病相关性的 Meta 分析。3 篇文献^[13-15],被纳入 rs72689236 等位基因/基因型频率

与川崎病合并冠状动脉损伤以及与川崎病患者 IVIG 疗效相关性的 Meta 分析,其中 1 篇文献^[14] 共报道了 2 个群体的病例-对照研究,因此共 4 个病例-对照研究被纳入上述 Meta 分析。这些研究的基本特征见表 1~3。文献质量评价显示各研究中川崎病诊断、冠状动脉损伤诊断与 IVIG 疗效的判断均采用了统一的标准,样本量较大,数据显示充分完整,基因分型技术方法可靠,各研究对照组的等位基因频率符合遗传平衡定律,对总体有代表性。两名评价人员从文献中提取的数据资料完全一致,未出现需要第三人协助解决分歧的情况。

表 1 纳入的 CASP3 基因 rs72689236 (G/A) 与川崎病相关性研究的基本特征 (例)

纳入研究	研究人群	研究分组	rs72689236 等位基因分布			rs72689236 基因型分布			基因分型方法	结果
			n	G	A	n	GG	GA + AA		
Onouchi 2010 ^[5]	日本人 1	对照组	2062	1279	783	1031	413	618	侵染技术与 DNA 测序技术	相关
		川崎病组	1274	690	584	637	194	443		
Onouchi 2010 ^[5]	日本人 2	对照组	756	491	265				侵染技术与 DNA 测序技术	相关
		川崎病组	564	316	248					
Onouchi 2010 ^[5]	高加索人	对照组	10000	5000	5000				侵染技术与 DNA 测序技术	相关
		川崎病组	199	79	120					
Kuo 2011 ^[13]	台湾人	对照组	1380	959	421	690	335	355	侵染技术	不相关
		川崎病组	606	395	211	303	127	176		
Onouchi 2013 ^[14]	日本人 3	对照组	1132	723	409	566	236	330	侵染技术与 DNA 测序技术	相关
		川崎病组	684	400	284	342	115	227		
彭茜 2013 ^[15]	四川人	对照组	728	564	164	364	224	140	DNA 测序技术	相关
		川崎病组	476	344	132	238	123	115		

表 2 纳入的 CASP3 基因 rs72689236 (G/A) 与川崎病并发冠状动脉损伤相关性研究的基本特征 (例)

纳入研究	研究人群	研究分组	rs72689236 等位基因分布			rs72689236 基因型分布			基因分型方法	结果
			n	G	A	n	GG	GA + AA		
Kuo 2011 ^[13]	台湾人	非 CALs 组	544	359	185	272	116	156	侵染技术	不相关
		CALs 组	58	32	26	29	9	20		
Onouchi 2013 ^[14]	日本人 4	非 CALs 组	360	214	146	180	64	116	侵染技术与 DNA 测序技术	不相关
		CALs 组	48	26	22	24	7	17		
Onouchi 2013 ^[14]	日本人 3	非 CALs 组	672	395	277	336	114	222	侵染技术与 DNA 测序技术	不相关
		CALs 组	12	5	7	6	1	5		
彭茜 2013 ^[15]	四川人	非 CALs 组	410	302	108	205	111	94	DNA 测序技术	不相关
		CALs 组	66	42	24	33	14	19		

注:CALs 指冠状动脉损伤。

表 3 纳入的 CASP3 基因 rs72689236 (G/A) 与 IVIG 疗效相关性研究的基本特征 (例)

纳入研究	研究人群	研究分组	rs72689236 等位基因分布			rs72689236 基因型分布			基因分型方法	结果
			n	G	A	n	GG	GA + AA		
Kuo 2011 ^[13]	台湾人	IVIG 敏感组	526	345	181	263	111	152	侵染技术	不相关
		IVIG 不敏感组	80	50	30	40	16	24		
Onouchi 2013 ^[14]	日本人 4	IVIG 敏感组	268	166	102	134	53	81	侵染技术与 DNA 测序技术	不相关
		IVIG 不敏感组	140	74	66	70	18	52		
Onouchi 2013 ^[14]	日本人 3	IVIG 敏感组	476	281	195	238	82	156	侵染技术与 DNA 测序技术	不相关
		IVIG 不敏感组	208	119	89	104	33	71		
彭茜 2013 ^[15]	四川人	IVIG 敏感组	402	292	110	201	105	96	DNA 测序技术	不相关
		IVIG 不敏感组	74	52	22	37	19	18		

注:IVIG 指静脉注射丙种球蛋白。

2.2 CASP3 基因 rs72689236 与川崎病发生风险的相关性分析

本研究共对 5 个病例 - 对照研究与 1 个 TDT 研究(2001 名川崎病患者与 3029 名对照)的资料进行了系统分析,以评价 CASP3 基因 rs72689236 与川崎病发生风险的相关性。鉴于 Q 检验未提示纳入研究存在显著的异质性($P=0.74$, $I^2=0$),采用了固定效应模型进行 Meta 分析,结果如图 1 所示,rs72689236(G/A)的次等位基因 A 更常见于病例组

($P<0.001$, $OR=1.34$,95% $CI:1.24\sim1.46$),提示其为川崎病发生的风险等位基因。进一步对 4 个病例 - 对照研究(1520 名患者与 2651 名对照)进行基因型频率与川崎病发生相关性的 Meta 分析,如图 2 所示,固定效应模型合并分析显示川崎病组 A 等位基因携带者(AG + AA)频率明显高于对照组(GG),前者发生川崎病的风险是非携带者的 1.44 倍($P<0.001$, $OR=1.44$,95% $CI:1.27\sim1.65$)。

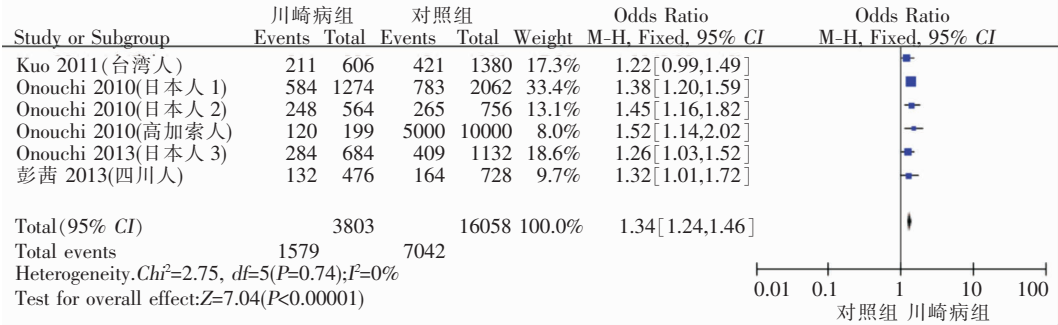


图 1 CASP3 基因 rs72689236 的 A 等位基因与川崎病关系的 Meta 分析

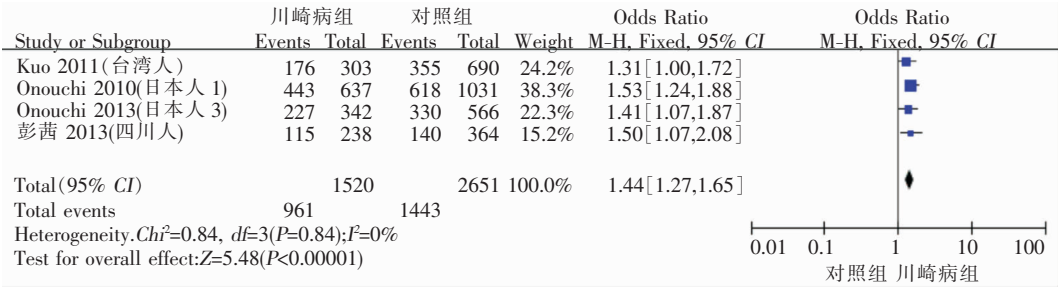


图 2 CASP3 基因 rs72689236 的 A 等位基因携带者与川崎病关系的 Meta 分析

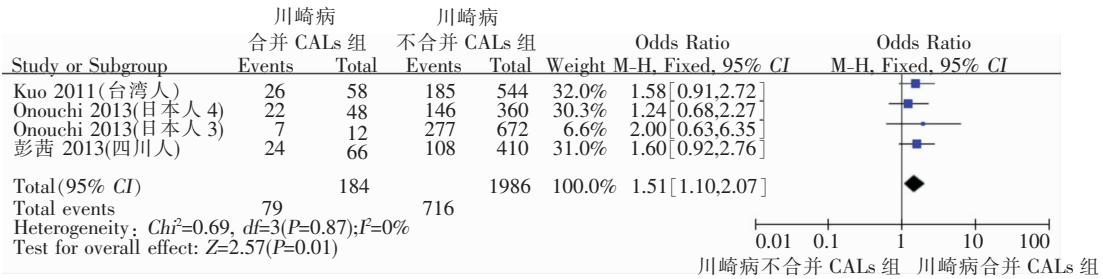
2.3 CASP3 基因 rs72689236 与川崎病并发冠状动脉损伤的相关性分析

有 4 个病例 - 对照研究(92 名合并冠状动脉损伤的川崎病患者与 993 名不合并冠状动脉损伤的川崎病患者)被纳入 rs72689236 与川崎病并发冠状动脉损伤相关性的 Meta 分析,由于纳入研究不存在显著的异质性,采用了固定效应模型进行 Meta 分析。结果发现该 SNP 与川崎病并发冠状动脉损伤相关,即冠状动脉损伤组风险等位基因 A 的频率显著高于对照组($P=0.01$, $OR=1.51$,95% $CI:1.10\sim2.07$)(图 3)。同时,冠状动脉损伤组中风险等位基因 A 携带者频率也高于对照组,并且前者罹患冠状动脉损伤的风险是后者的 1.59 倍($P=0.05$, $OR=$

1.59,95% $CI:1.00\sim2.53$)。见图 4。

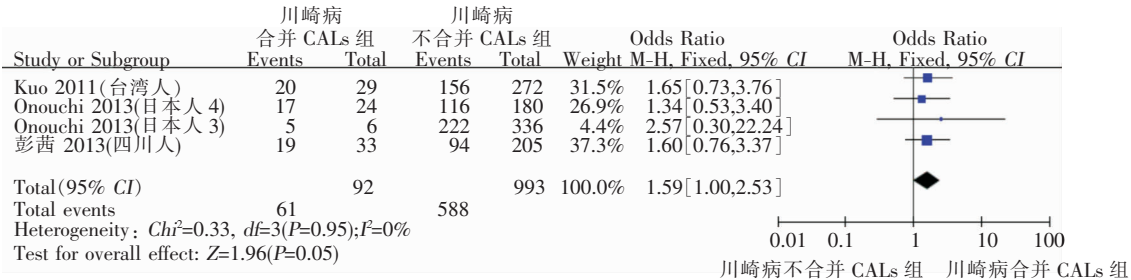
2.4 CASP3 基因 rs72689236 与川崎病 IVIG 疗效的相关性分析

有 4 个病例 - 对照研究(251 名 IVIG 治疗不敏感患者与 836 名 IVIG 治疗敏感患者)被纳入 rs72689236 与 IVIG 疗效相关性的 Meta 分析,由于纳入研究不存在显著的异质性,采用了固定效应模型进行 Meta 分析。结果未发现该 SNP 与 IVIG 疗效相关,即 IVIG 不敏感组等位基因 A 的频率与敏感组差异无统计学意义($P=0.11$, $OR=1.18$,95% $CI:0.96\sim1.46$)(图 5)。同时,IVIG 不敏感组等位基因 A 携带者频率也与敏感组相似($P=0.15$, $OR=1.25$,95% $CI:0.92\sim1.69$)。见图 6。



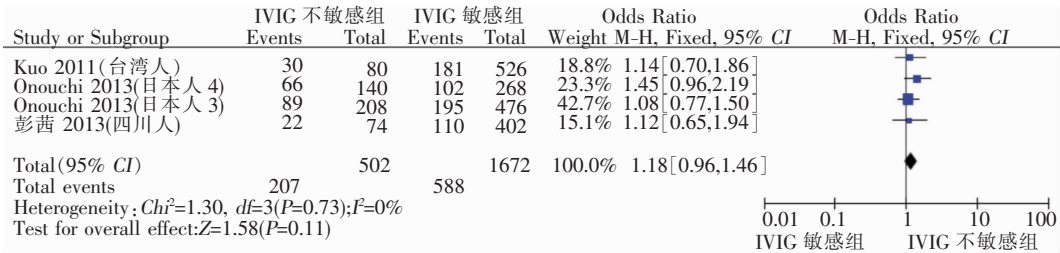
CALs:冠状动脉损伤。

图3 CASP3 基因 rs72689236 的 A 等位基因与川崎病并发冠状动脉损伤关系的 Meta 分析



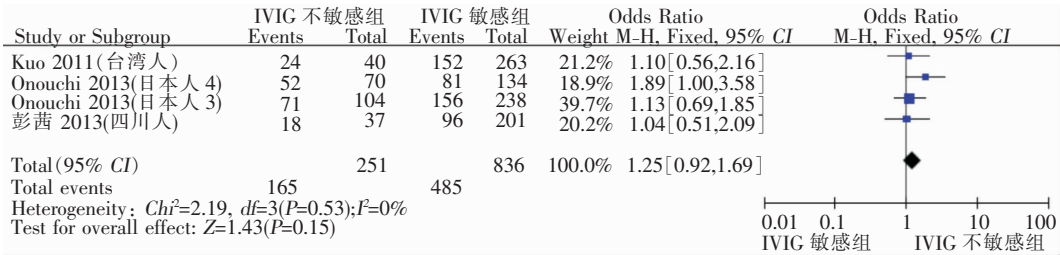
CALs:冠状动脉损伤。

图4 CASP3 基因 rs72689236 的 A 等位基因携带者与川崎病并发冠状动脉损伤关系的 Meta 分析



IVIG:静脉注射丙种球蛋白。

图5 CASP3 基因 rs72689236 的 A 等位基因与 IVIG 疗效关系的 Meta 分析



IVIG:静脉注射丙种球蛋白。

图6 CASP3 基因 rs72689236 的 A 等位基因携带者与 IVIG 疗效关系的 Meta 分析

2.5 发表偏倚分析

利用 Stata 11.0 软件中 Begg 秩相关法与 Egger 线性回归法分析发表偏倚。结果显示, CASP3 基因 rs72689236 等位基因频率与川崎病相关性的 Meta 分析中, Begg 检验 $P=1.000$, Egger 检验 $P=0.667$; 等位基因 A 携带者频率与川崎病相关性的 Meta 分析

中, Begg 检验 $P=0.089$, Egger 检验 $P=0.079$; CASP3 基因 rs72689236 等位基因频率与川崎病并发冠状动脉损伤相关性的 Meta 分析中, Begg 检验 $P=0.734$, Egger 检验 $P=0.218$; 等位基因 A 携带者频率与川崎病并发冠状动脉损伤相关性的 Meta 分析中, Begg 检验 $P=0.308$, Egger 检验 $P=0.646$; CASP3 基因

rs72689236 等位基因频率与川崎病 IVIG 疗效相关性的 Meta 分析中,Begg 检验 $P=0.734$, Egger 检验 $P=0.268$; 等位基因 A 携带者频率与川崎病 IVIG 疗效相关性的 Meta 分析中,Begg 检验 $P=0.308$, Egger 检验 $P=0.103$ 。上述检验 P 值均大于 0.05,提示各研究中无显著的发表偏倚。

3 讨论

川崎病虽然是一种自限的免疫性疾病,但一旦并发冠状动脉损伤,治疗非常困难,对患者的生命健康构成严重威胁。除环境致病因素外,该病的发生发展与遗传因素密切相关^[4,16-19]。在我国,也有川崎病的家族聚集病例报道^[20]。近年来,对复杂疾病遗传研究的经验已表明,多个易感基因往往共同构成了这类疾病各种临床表型的内在基础,因此通过研究找到川崎病的易感基因位点是一个非常重要的课题,高风险遗传标记的证实将有利于预测儿童患病风险、预后与指导个体化治疗,以减少严重心血管并发症的发生。

2008 年,Onouchi 等^[6]利用全基因组连锁分析,发现日本人群中 ITPKC 基因与川崎病存在极显著的连锁不平衡。进一步功能实验证实,该基因第 1 内含子 rs28493229(G/C)的次等位基因 C 成熟 mRNA 数量较 G 等位基因下降 30%。在 T 细胞 Ca^{2+} /活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)信号传导途径中,ITPKC 下调会通过钙调素系统使细胞浆中更多的 NFAT 去磷酸化并进入细胞核,增强 T 细胞活化相关重要基因的转录,使 T 细胞激活或活性增强,而后者正是川崎病的一个显著特点。该发现不仅证实 ITPKC 基因是川崎病的重要易感基因,而且提示 T 细胞 Ca^{2+} /NFAT 信号传导通道可能是川崎病易患性的重要生化基础。随着 2010 年 Onouchi 等^[5]发现另一个川崎病易感基因 CASP3,上述推测在得到进一步的证实。CASP3 所编码的 caspase-3 是一个效应型半胱氨酸蛋白酶,该酶被半胱氨酸蛋白酶家族激活型蛋白酶激活后,启动下游蛋白的切割,调控细胞凋亡。功能研究提示 CASP3 可能也是一个 Ca^{2+} /NFAT 途径负反馈调节因子,主要通过诱导 T 细胞凋亡抑制 T 细胞活性。CASP3 基因 5'UTR 内 rs72689236(G/A)正好位于活化 T 细胞核因子胞浆蛋白 2(nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 2, NFATc2)结合序列上,其 G 等位基因突变为 A 等位基因后,使 NFATc2 与 CASP3 基因 DNA 序列结合能力下降,引起基因表达下调,T

细胞凋亡减少,从而增加了川崎病的患病风险。rs72689236 作为一个可以影响该基因表达的功能性 SNP,其 A 等位基因有可能是一个潜在的预测川崎病/冠状动脉损伤易患性、预后及指导个体化治疗的分子遗传标记。

鉴于此,本研究对 CASP3 基因 SNP rs72689236 与川崎病相关性的研究进行了系统分析。该分析中所纳入研究的所有病例均采用了完全一致的诊断标准,研究技术方法可靠等特点保证了其结果的可靠性。Meta 分析表明,CASP3 基因 SNP rs72689236 的 A 等位基因明显更常见于川崎病患者组,A 等位基因携带者发生川崎病的风险是非携带者的 1.44 倍,在排除发表偏倚后可以认为 rs72689236 的 A 等位基因是川崎病的高风险因子。

冠状动脉损害是川崎病常见的并发症,但在已报道的各个研究中,由于病例量的限制,难以对遗传因素的影响做出明确的结论,而系统分析在一定程度上可以克服这个问题,因此该研究也分析了 CASP3 基因 SNP rs72689236 与川崎病并发冠状动脉损伤的相关性,结果提示该 SNP 风险等位基因 A 的存在同时增加了川崎病患者发生冠状动脉损伤的风险,这对川崎病患者的预后估计与治疗方案的选择有一定参考价值。川崎病患者一旦发生冠状动脉损伤将非常难以治疗,而 IVIG 治疗是目前预防冠状动脉损伤发生的一个最重要手段,因此研究影响其疗效的因素具有重要的临床价值,本研究探讨了 rs72689236 与川崎病患者 IVIG 治疗敏感性的相关性,然而未发现相关的证据,提示需要积累更多的相关研究以进一步评价其应用于临床个体化治疗方案的选择与预后估计的可行性。

近年来,随着全基因组遗传分析技术的出现,川崎病的遗传学研究取得了较大的进展,与其他复杂疾病一样,基因组的多态已被证实可影响川崎病的发生发展,尤其是一些功能性 SNP 风险等位基因的协同作用可以显著提高川崎病的易患性,以及发生并发症的风险^[13]。最近,全基因组关联研究又陆续发现了 9 个川崎病易感位点^[21-26],这些研究提示,进一步寻找川崎病各种临床表型主要的高风险遗传标记,最终将有可能比较准确地预测患者预后与指导个体化治疗,以尽量避免严重心血管并发症的出现。

[参 考 文 献]

[1] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY,

- Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association[J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (6): 1708-1733.
- [2] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children[J]. *Arerugi*, 1967, 16 (3): 178-222.
- [3] Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10-to 21-year follow-up study of 594 patients[J]. *Circulation*, 1996, 94 (6): 1379-1385.
- [4] Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2009, 65 (5 Pt 2): 46R-54R.
- [5] Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19 (14): 2898-2906.
- [6] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms[J]. *Nature Genet*, 2008, 40 (1): 35-42.
- [7] The Japan Kawasaki Disease Research Committee. Diagnostic Guidelines Of Kawasaki Disease (5th Revised Edition) [DB/OL]. [2002-02]. <http://www.kawasaki-disease.org/diagnostic/index.html>.
- [8] Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease[J]. *Pediatrics*, 2000, 105 (6): e78.
- [9] Horwitz RI, Feinstein AR. Methodologic standards and contradictory results in case-control research[J]. *Am J Med*, 1979, 66 (4): 556-564.
- [10] Centre for Evidence-based Medicine. Systematic Review (critical appraisal sheet) [DB/OL]. [2005]. <http://www.cebm.net>.
- [11] Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease[J]. *Nat Genet*, 2003, 33 (2): 177-182.
- [12] Gong YG, Wu CN, Xing QH, Zhao XZ, Zhu J, He L. A two-method meta-analysis of Neuregulin 1 (NRG1) association and heterogeneity in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2009, 111 (1-3): 109-114.
- [13] Kuo HC, Yu HR, Juo SH, Yang KD, Wang YS, Liang CD, et al. CASP3 gene single-nucleotide polymorphism (rs72689236) and Kawasaki disease in Taiwanese children[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56 (2): 161-165.
- [14] Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H, et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(1): 52-59.
- [15] 彭茜, 陈昌辉, 吴青, 李波, 廖静, 罗彩丹, 等. CASP3 基因单核苷酸多态性与中国儿童川崎病的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(2): 180-184.
- [16] Hata A, Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease: toward implementation of personalized medicine[J]. *J Hum Genet*, 2009, 54 (2): 67-73.
- [17] Wang CL, Wu YT, Liu CA, Kuo HC, Yang KD. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 (11): 998-1004.
- [18] Cheung YF, Huang GY, Chen SB, Liu XQ, Xi L, Liang XC, et al. Inflammatory gene polymorphisms and susceptibility to kawasaki disease and its arterial sequelae[J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (3): e608-e614.
- [19] Lin YJ, Wan L, Wu JY, Sheu JJ, Lin CW, Lan YC, et al. HLA-E gene polymorphism associated with susceptibility to Kawasaki disease and formation of coronary artery aneurysms[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (2): 604-610.
- [20] 高天霖. 姑表兄弟同患川崎病 2 例报道[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(4): 314-315.
- [21] Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease[J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (12): 1241-1246.
- [22] Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease[J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (5): 517-521.
- [23] Lee YC, Kuo HC, Chang JS, Chang LY, Huang LM, Chen MR, et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis[J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (5): 522-525.
- [24] Burgner D, Davila S, Breunis WB, Ng SB, Li Y, Bonnard C, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(1): e1000319.
- [25] Kim JJ, Hong YM, Sohn S, Jang GY, Ha KS, Yun SW, et al. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease[J]. *Hum Genet*, 2011, 129 (5): 487-495.
- [26] Tsai FJ, Lee YC, Chang JS, Huang LM, Huang FY, Chiu NC, et al. Identification of novel susceptibility Loci for kawasaki disease in a Han chinese population by a genome-wide association study[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16853.

(本文编辑:钟乐)