

维生素 D 与川崎病的关系及作用机制研究进展

杨雪 综述 董湘玉 审校

(兰州大学第二医院儿科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] 维生素 D 是重要的类固醇激素, 具有广泛的生物学效应, 是心血管疾病及其他多种疾病的保护因素。目前川崎病 (KD) 的病因及发病机制尚不清楚, 但近年来的研究发现, 维生素 D 血清水平不足或缺乏与 KD 存在相关性。维生素 D 不足或缺乏可能通过影响炎症反应、脂肪细胞因子、内皮功能、血小板功能及 DNA 甲基化等途径影响 KD, 增加其冠脉损伤发生的风险。该综述就维生素 D 与 KD 的关系及其可能存在的多种作用机制的研究进展进行阐述。
[中国当代儿科杂志, 2016, 18 (12): 1319-1323]

[关键词] 维生素 D; 川崎病; 炎症反应

Research advances in association between vitamin D and Kawasaki disease and related mechanisms of action

YANG Xue, DONG Xiang-Yu. Department of Pediatrics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China (Email: dxy0223@163.com)

Abstract: Vitamin D is an important steroid hormone, which has a wide biological effect and is the protective factor against cardiovascular disease and other diseases. At present, the etiology and pathogenesis of Kawasaki disease (KD) remain unknown, but recent studies have shown that vitamin D insufficiency or deficiency is associated with KD. Vitamin D insufficiency or deficiency may affect KD via its influence on inflammatory response, adipokine, endothelial function, platelet function, and DNA methylation and increase the risk of coronary artery lesions. This article reviews the research advances in the association between vitamin D and KD and possible mechanisms of action.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(12): 1319-1323]

Key words: Vitamin D; Kawasaki disease; Inflammatory response

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又名皮肤黏膜淋巴结综合征 (mucocutaneous lymphnode syndrome, MCLS), 为急性全身性血管炎, 多累及中等大小动脉, 尤其是冠状动脉, 好发于 6 个月至 4 岁的婴幼儿, 发病率呈逐年增长趋势^[1], 在发达国家及地区已取代风湿热成为小儿后天性心脏病最常见的病因。虽然 KD 目前病因及发病机制不明, 但多数学者认为它是由某种致病源引起的自身免疫性疾病, 且具有明显的遗传易感倾向。

维生素 D 是人体必需的脂溶性维生素, 也是重要的类固醇激素, 但维生素 D 缺乏在全世界范围内普遍存在。近年来多项研究表明, 维生素 D 早期缺乏会增加糖尿病、肥胖、癌症及心血管疾

病等发生的风险^[2-4]。另外, 文献显示维生素 D 除调节钙磷代谢外, 还可以通过调控炎症信号通路对免疫功能紊乱性疾病产生影响^[5]。目前多数学者认为 KD 可能是一种自身免疫性疾病, 且因其可以引起心血管并发症, 所以 KD 与维生素 D 相关性的研究得到了越来越多的关注。本文现就近年来维生素 D 血清水平与 KD 的关系以及其调控 KD 的可能机制作一综述。

1 维生素 D 的生物学特性

维生素 D 是在 1822 年由 Sniadecki 首先提出, 并且发现其与肌肉骨骼系统的内稳态有一定关系。

[收稿日期] 2016-06-21; **[接受日期]** 2016-07-13

[作者简介] 杨雪, 女, 硕士研究生。

维生素D家族中与健康关系最密切的成员是麦角钙化醇(vitamin D₂, VD₂)和胆钙化醇(vitamin D₃, VD₃)。VD₃是在自然界中存在的一种甾体激素,人体可以通过进食鱼肉、鸡蛋、牛奶等食物及通过胃肠道吸收获取。另外,人体皮下的7-脱氢胆固醇在紫外线照射下也可以转化为VD₃。维生素D在血液中的最强活性形式为1,25-二羟维生素D[1,25-(OH)₂D₃],它具有免疫调节及抗炎作用^[5],而维生素D在血液中比较稳定的代谢循环形式为25-羟基维生素D[25-(OH)D₃],多用于机体维生素D水平的测定。1,25-(OH)₂D₃除了参与传统认为的钙、磷及甲状旁腺素代谢过程外,还可以通过特异性结合维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)参与机体复杂的代谢活动^[6-8]。鉴于VDR在人体多种细胞或组织都有表达,包括免疫细胞、内皮细胞、血管平滑肌及心肌等,所以,维生素D在维持机体心血管、免疫在内的多系统内稳态的过程中也发挥着重要作用。

2 维生素D与KD的关系

文献显示维生素D缺乏可能会导致血管内皮功能障碍,并且可能增加心血管疾病的发病率^[9]。近来的研究表明维生素D水平与KD尤其是KD合并冠状动脉损害(coronary artery lesion, CAL)相关。张远达等^[10]研究发现,KD患儿的血清25-(OH)D₃水平下降,且降低越明显,出现CAL及无反应型KD可能性越大。Stagi等^[11]研究也表明,KD患儿血清25(OH)D₃明显降低,且25-(OH)D₃缺乏与KD的心血管事件发生风险增加相关,其低水平可能在KD合并冠脉并发症的发生中扮演了重要角色。另外,日本第22次KD全国调查情况显示,KD在冬季发病率最高,夏季发病率较低,这与日本既往的全国调查基本保持一致^[1]。研究发现人群血清维生素D水平在冬季最低,夏天较高,存在明显的季节趋势,这或许与人群冬天外出减少、衣着增厚及日照不足等原因有关^[12]。所以,考虑KD发病的季节倾向或许像其他维生素D缺乏相关性疾病一样,与血清维生素D水平的季节波动有关^[13],这需要以后进一步的临床研究来证实。

3 维生素D调控KD的可能机制

3.1 维生素D与炎症反应

目前KD的发病机制尚不明了,但免疫活化及炎症因子升高仍考虑是其重要特征。上官文等^[14]通过动物实验研究发现,KD小鼠模型会出现核转录因子- κ B(NF- κ B)和(或)基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的过度表达和激活,这与既往相关的细胞及临床实验结果一致^[15-17]。另外,文献显示,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)等炎症因子的升高与KD相关^[18],而TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等细胞因子可以促进内皮细胞产生更多的MMP,导致细胞外基质蛋白质和基底膜成分的降解及血管壁破坏,从而促进CAL的发生^[19]。可见NF- κ B的激活、MMP及炎症因子的过度表达在KD的发病过程中发挥了重要作用。而动物实验及细胞培养发现,VDR基因敲除小鼠对脂多糖注射产生的炎症反应更强烈,且其骨髓来源巨噬细胞产生的促炎因子(包括TNF- α 、IL-6、IL-1 β)与对照组相比水平更高且持续时间更长,提示当VDR信号无活化时,巨噬细胞产生的相关固有免疫反应会出现调节异常,且持续状态更久^[5]。进一步实验研究发现,维生素D与VDR结合产生的信号通路能够抑制NF- κ B的活化,从而抑制bic/miRNA155基因的转录,使miRNA155合成减少,进而使其对细胞因子信号阻抑蛋白1(SOCS1)的抑制作用减少,导致SOCS1的水平上调,使炎症反应负反馈调节作用加强,提示维生素D缺乏会使炎症反应不受控制且过度持续,从而对机体产生不利效应,这或许可在一定程度上解释维生素D缺乏与包括KD在内的炎症紊乱性疾病的关系^[5]。其他研究也表明,1,25-(OH)₂D₃不仅可以通过特异性结合人冠状动脉内皮细胞表达的VDR来抑制冠状动脉内皮细胞NF的活化,包括TNF- α 诱导的NF- κ B活化及E-选择素的表达,还可以抑制TNF- α 诱导的细胞黏附分子-1的表达及IL-8的释放,从而改善冠状动脉炎,这在细胞水平上提示维生素D辅助治疗可以调节KD的冠状动脉炎症反应^[20-21]。可见,维生素D在机体的免疫调节中发挥重要作用,它可以通过多种途径参与KD炎症效应,可能在KD的发病机制中有重要意义。

3.2 维生素D与脂肪细胞因子

脂肪细胞因子是脂肪细胞分泌的细胞因子或激素,包括脂联素(APN)、抵抗素、瘦素等。文献显示,低APN水平与冠状动脉疾病发生相关,会增加心血管事件发生的风险^[22]。黄杪等^[23]研究发现KD患儿存在低APN水平及血脂紊乱,APN水平降低可能是全身炎症反应的结果,且APN增加与CAL的发生密切相关,可能与APN的血管保护作用有关。既往研究表明,干扰素诱导蛋白-10(IP-10/CXCL10)及人 γ 干扰素诱导单核因子(MIG/CXCL9)与KD的发生密切相关^[24-25],而APN可以从mRNA及蛋白质水平抑制IP-10/CXCL10和MIG/CXCL9等因子发挥抗炎及心血管保护作用^[26]。另外,Wang等^[27]通过小鼠实验研究发现,APN能有效抑制NF- κ B信号通路的活化和NF- κ B核蛋白p65的表达,改善冠脉炎症反应。可见,APN作为保护性脂肪因子在KD及CAL的发病机制中发挥着重要作用。而Stokic等^[28]研究指出,维生素D水平与APN浓度呈正相关。Walker等^[29]也通过蛋白质组学研究发现,儿童维生素D与APN水平正相关,且维生素D可以通过上调正二硫键A氧化还原类似蛋白(DsbA-L)影响APN的合成后修饰及分泌,从而调节APN的生成及活化。可见,维生素D可以促进APN的合成,从而改善KD的冠脉炎症,发挥心血管保护作用。

3.3 维生素D与内皮功能紊乱

KD患儿存在内皮功能紊乱,这是KD的标志性改变^[30]。而内皮祖细胞(EPC)则参与维持机体正常的内皮功能。研究发现,KD小鼠模型的EPC数量降低、功能下调^[31],给予小鼠体内注射移植EPC则可以加速冠状动脉内皮的修复,减少冠脉瘤的发生,可见EPC对于维持KD的冠状动脉内皮结构及功能发挥着重要作用^[32]。另外,文献显示PI3K(磷脂酰肌醇3-激酶)/AKT(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B)/eNOS(内皮一氧化氮合成酶)/NO(一氧化氮)通路在动员EPC及改善EPC功能中起着关键作用,提示eNOS及NO的活化对EPC的合成及功能有促进作用^[33]。而研究发现25-(OH)D₃水平升高是EPC水平升高的独立影响因素^[34],且活性维生素D可以通过特异性结合内皮细胞表达的VDR提高内皮素转化酶-1(ECE-1)、eNOS的活性及其mRNA、相关蛋白的表达,从而促进

NO及内皮素-1(ET-1)的生成及活化,提示维生素D有促进EPC合成的作用^[35]。另外,Reynolds等^[36]研究发现,维生素D可以恢复骨髓血管生成细胞(MAC)表型,并可以通过下调IP-10/CXCL10来加强MAC的血管生成功能,从而调节心血管疾病高风险人群的内皮修复机制及改善其内皮功能。可见,维生素D可以通过促进eNOS、NO的合成活化及MAC表型恢复等机制促进血管内皮功能的改善及修复,在一定程度上抑制冠状动脉损害的发生。

3.4 维生素D与血小板功能

KD急性期会出现血小板的活化,表现为血小板源性微粒水平及血小板CD41水平的升高,从而导致冠状动脉血栓的形成^[37-38]。Silvagno等^[39]研究发现,血小板线粒体区室的VDR表达可以通过非基因效应来调控巨核细胞生成及血小板活化这类钙依赖事件。实验研究表明,1,25-(OH)₂D₃可以通过降低细胞黏附因子的表达抑制血小板的活化,减少纤维蛋白溶解和血栓形成^[40]。另外,文献显示维生素D的缺乏与平均血小板体积的升高密切相关^[41],平均血小板体积不仅可以反映血小板的功能及活性,还可以预测冠状动脉疾病发生的风险^[42]。以上研究结果提示,维生素D可以在一定程度上影响血小板功能及活性,其水平缺乏会增加血小板的活性,促进血栓形成。另外,维生素D可以通过特异性结合血管内皮细胞VDR提高eNOS的活性及促进NO的生成^[35],López-Farré等^[43]研究发现,eNOS及NO可以增加阿司匹林抑制血小板活性的能力,减少阿司匹林抵抗的风险,提示适当提高维生素D水平或许可以降低KD病程中阿司匹林抵抗及血小板聚集的发生。

3.5 维生素D与DNA甲基化

表观遗传失调在免疫介导类疾病的发生中扮演着重要的角色,且表观遗传异常对KD等血管炎的贡献逐渐被认可^[44]。基于欧洲的全基因组关联分析(GWAS)研究表明Fc γ 受体IIA(FCGR2A)基因的一个非同义单核苷酸多态性与KD的易感性及静脉注射丙种球蛋白(IVIG)抵抗相关^[45]。最新研究发现,KD患儿的全基因组甲基化水平与对照组相比,FCGR2A基因的多个启动子位点明显低甲基化,使FCGR2A的mRNA表达在KD急性期达到最高,但在IVIG治疗后下降,其中IVIG抵

抗型KD的多个CpG岛位点低甲基化,且其中几个CpG岛可能分别是NF- κ B、Myc-Max及SP2的转录因子结合位点^[46-47]。这表明FCGR2A基因的甲基化异常在KD的易感性及IVIG抵抗中发挥着重要作用。Zhu等^[48]随机双盲对照试验研究发现,在经过16周给予VD₃补充后,美籍非裔人种的血清维生素D水平低于白种人,且血清维生素D低水平与美籍非裔人种的全基因组低甲基化相关,但是,如果对维生素D水平缺乏的美籍非裔人种适当补充维生素D,则可以提高其全基因组甲基化水平,由此可见,维生素D水平在人类表观遗传学调控中发挥着重要作用。可见,维生素D水平可能通过改变全基因组DNA甲基化水平,在一定程度上调控人类的表观遗传学,进而影响KD的发病及转归。

4 结语

维生素D缺乏在全球范围内普遍存在,维生素D不足或缺乏不仅与儿童佝偻病及钙磷代谢障碍有关,还可能通过加重机体炎症反应、影响脂肪因子合成及活化、引发内皮功能紊乱、增加血小板活性及影响DNA甲基化水平等机制影响儿童KD的发生及转归,故合理补充维生素D对于预防多种疾病的发生及治疗KD、改善冠状动脉炎等可能具有一定的意义。但由于目前补充维生素D作为辅助治疗对于KD及CAL的预防及改善作用尚缺乏研究,所以仍需大样本的临床研究进一步探究。

【参考文献】

- [1] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey[J]. *J Epidemiol*, 2015, 25(3): 239-245.
- [2] Kuroda M, Sakaue H. Role of vitamin D and calcium in obesity and type 2 diabetes[J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(3): 349-354.
- [3] Aguirre M, Manzano M, Salas Y, et al. Vitamin D deficiency in patients admitted to the general ward with breast, lung, and colorectal cancer in Buenos Aires, Argentina[J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11: 4.
- [4] Desai CK, Huang J, Lokhandwala A, et al. The role of vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular disease events[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(9): 576-581.
- [5] Li YC, Chen Y, Liu W, et al. MicroRNA-mediated mechanism of vitamin D regulation of innate immune response[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144 Pt A: 81-86.
- [6] Pilon C, Urbanet R, Williams TA, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the human H295R cell proliferation by cell cycle arrest: a model for a protective role of vitamin D receptor against adrenocortical cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 140: 26-33.
- [7] Ricciardi CJ, Bae J, Esposito D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/vitamin D receptor suppresses brown adipocyte differentiation and mitochondrial respiration[J]. *Eur J Nutr*, 2015, 54(6): 1001-1012.
- [8] Durk MR, Fan J, Sun H, et al. Vitamin D receptor activation induces P-glycoprotein and increases brain efflux of quinidine: an intracerebral microdialysis study in conscious rats[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(3): 1128-1140.
- [9] Oz F, Cizgici AY, Oflaz H, et al. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(5): 392-397.
- [10] 张远达, 李荣敏, 冀超玉, 等. 川崎病患儿25-羟基维生素D₃水平变化及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(3): 211-214.
- [11] Stagi S, Rigante D, Lepri G, et al. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: a potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities?[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(7): 1865-1872.
- [12] Schoenmakers I, Gousias P, Jones KS, et al. Prediction of winter vitamin D status and requirements in the UK population based on 25(OH) vitamin D half-life and dietary intake data[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016. doi: 10.1016/j.jsmb.2016.03.015. [Epub ahead of print].
- [13] Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 831-835.
- [14] 上官文, 杜忠东, 杨海明, 等. 丙种球蛋白对川崎病小鼠心脏核因子 κ B与MMP-9表达及活性的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(12): 938-943.
- [15] Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease[J]. *Circ J*, 2010, 74(8): 1670-1675.
- [16] Yin W, Wang X, Ding Y, et al. Expression of nuclear factor- κ Bp65 in mononuclear cells in Kawasaki disease and its relation to coronary artery lesions[J]. *Indian J Pediatr*, 2011, 78(11): 1378-1382.
- [17] Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(10): 847-851.
- [18] Wang Y, Wang W, Gong F, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 805-814.
- [19] Lv YW, Wang J, Sun L, et al. Understanding the pathogenesis of Kawasaki disease by network and pathway analysis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2013, 2013: 989307.
- [20] Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, et al. Anti-inflammatory effect

- of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) in human coronary arterial endothelial cells: Implication for the treatment of Kawasaki disease [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(1-2): 134-138.
- [21] Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 132(3-5): 290-294.
- [22] Mittal A, Gupta MD, Meennahalli Palleda G, et al. Relationship of plasma adiponectin levels with acute coronary syndromes and coronary lesion severity in north Indian population[J]. *ISRN Cardiol*, 2013, 2013: 854815.
- [23] 黄秒, 董国庆, 蒋红英, 等. 川崎病患儿血清脂联素水平的变化 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(1): 35-39.
- [24] Ko TM, Kuo HC, Chang JS, et al. CXCL10/IP-10 is a biomarker and mediator for Kawasaki disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5): 876-883.
- [25] Feng S, Yadav SK, Gao F, et al. Plasma levels of monokine induced by interferon-gamma/chemokine (C-X-X motif) ligand 9, thymus and activation-regulated chemokine/chemokine (C-C motif) ligand 17 in children with Kawasaki disease[J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15: 109.
- [26] Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, et al. Effect of vitamin D3 on chemokine expression in pulmonary tuberculosis[J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 212-219.
- [27] Wang X, Chen Q, Pu H, et al. Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 33.
- [28] Stokic E, Kupusinac A, Tomic-Nagic D, et al. Vitamin D and dysfunctional adipose tissue in obesity[J]. *Angiology*, 2015, 66(7): 613-618.
- [29] Walker GE, Ricotti R, Roccio M, et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83685.
- [30] Ding YY, Ren Y, Feng X, et al. Correlation between brachial artery flow-mediated dilation and endothelial microparticle levels for identifying endothelial dysfunction in children with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2014, 75(3): 453-458.
- [31] 刘俊峰, 杜忠东, 陈植, 等. 川崎病模型小鼠内皮祖细胞的状态 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(22): 1560-1564.
- [32] Chen Z, DU ZD, Liu JF, et al. Endothelial progenitor cell transplantation ameliorates elastin breakdown in a Kawasaki disease mouse model[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2012, 125(13): 2295-2301.
- [33] Chen X, Chen Q, Wang L, et al. Ghrelin induces cell migration through GHSR1a-mediated PI3K/Akt/eNOS/NO signaling pathway in endothelial progenitor cells[J]. *Metabolism*, 2013, 62(5): 743-752.
- [34] Chan YH, Lau KK, Yiu KH, et al. Vascular protective effects of statin-related increase in serum 25-hydroxyvitamin D among high-risk cardiac patients[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(1): 51-58.
- [35] Martínez-Miguel P, Valdivielso JM, Medrano-Andrés D, et al. The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(12): E1085-E1096.
- [36] Reynolds JA, Haque S, Williamson K, et al. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22341.
- [37] Yahata T, Suzuki C, Yoshioka A, et al. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease[J]. *Circ J*, 2014, 78(1): 188-193.
- [38] Laurito M, Stazi A, Delogu AB, et al. Endothelial and platelet function in children with previous Kawasaki disease[J]. *Angiology*, 2014, 65(8): 716-722.
- [39] Silvagno F, De Vivo E, Attanasio A, et al. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8670.
- [40] Stach K, Kälisch AI, Nguyen XD, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells[J]. *Cardiology*, 2011, 118(2): 107-115.
- [41] Cumhur Cure M, Cure E, Yuce S, et al. Mean platelet volume and vitamin D level[J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34(2): 98-103.
- [42] Uysal HB, Dağlı B, Akgüllü C, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(6): 1093-1100.
- [43] López-Farré AJ, Modrego J, Azcona L, et al. Nitric oxide from mononuclear cells may be involved in platelet responsiveness to aspirin[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(5): 463-469.
- [44] Renauer P, Coit P, Sawalha AH. Epigenetics and vasculitis: a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(3): 357-366.
- [45] Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1241-1246.
- [46] Kuo HC, Chang JC, Kuo HC, et al. Identification of an association between genomic hypomethylation of FCGR2A and susceptibility to Kawasaki disease and intravenous immunoglobulin resistance by DNA methylation array[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(3): 828-836.
- [47] Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, et al. FCGR2A promoter methylation and risks for intravenous immunoglobulin treatment responses in Kawasaki disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 564625.
- [48] Zhu H, Bhagatwala J, Huang Y, et al. Race/ethnicity-specific association of vitamin D and global DNA methylation: cross-sectional and interventional findings[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152849.

(本文编辑: 王庆红)