

• 论 著 •

血清 GSDMD、ACE2 在小儿川崎病中的表达水平及临床意义研究*

范泽卫, 李 荟, 李竹青

临汾市人民医院儿科, 山西临汾 041000

摘要:目的 探索血清焦孔素蛋白 D(GSDMD)、血管紧张素转化酶 2(ACE2)在小儿川崎病(KD)患儿中的表达水平及临床意义。方法 收集 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院诊治的 90 例 KD 患儿为 KD 组,根据 KD 患儿是否发生冠状动脉损伤(CAL),将 KD 组分为 CAL 组(32 例)和非 CAL 组(58 例),选取同期因急性呼吸道感染发热住该院的患儿 50 例为发热对照组,另选取同期该院儿外科行择期手术的腹股沟斜疝患儿 50 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 GSDMD、ACE2 水平。Pearson 相关分析血清 GSDMD、ACE2 与临床指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析 KD 患者发生 CAL 的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GSDMD、ACE2 对 KD 患儿发生 CAL 的诊断价值。结果 KD 组血清 GSDMD、ACE2 水平高于发热对照组和对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相比于非 CAL 组,CAL 组 KD 患儿发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间、红细胞沉降率、血小板计数、C 反应蛋白、GSDMD、ACE2 水平均明显较高,而血钠、白蛋白明显较低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果,KD 组患儿血清 GSDMD、ACE2 水平与发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间、红细胞沉降率、血小板计数、C 反应蛋白呈正相关(均 $P < 0.05$),与血钠、白蛋白呈负相关(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 GSDMD、ACE2 升高是影响 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素。ROC 曲线分析结果显示,血清 GSDMD、ACE2 两项联合检测 KD 患儿发生 CAL 的曲线下面积(AUC)及其 95%CI 为 0.918(0.868~0.949),明显大于血清 GSDMD、ACE2 单项检测的 AUC 及其 95%CI[依次为 0.838(0.789~0.887)、0.865(0.811~0.912)],差异有统计学意义($Z = 5.116, 4.217$, 均 $P < 0.05$)。结论 血清 GSDMD、ACE2 两项联合检测对于 KD 患儿发生 CAL 具有较高的诊断价值。

关键词:川崎病; 焦孔素蛋白 D; 血管紧张素转化酶 2; 冠状动脉损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.012 **中图法分类号:**R725.4

文章编号:1673-4130(2024)04-0447-06

文献标志码:A

Study on the expression levels and clinical significance of serum GSDMD and ACE2 in children with Kawasaki disease*

FAN Zewei, LI Hui, LI Zhuqing

Department of Pediatrics, Linfen People's Hospital, Linfen, Shanxi 041000, China

Abstract: Objective To explore the expression levels and clinical significance of serum Gasdermin D (GSDMD) and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 90 children with KD treated in the hospital from January 2020 to January 2022 were collected as KD group. According to whether the children with KD had coronary artery lesions (CAL), the KD group was divided into CAL group (32 cases) and non-CAL group (58 cases), and 50 children with fever due to acute respiratory infection admitted to the hospital during the same period were selected as fever control group. Another 50 children with oblique inguinal hernia who underwent elective surgery in the same period were selected as the control group. Serum GSDMD and ACE2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum GSDMD, ACE2 and clinical indicators was analyzed by Pearson correlation. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CAL occurrence in KD patients. The diagnostic value of serum GSDMD and ACE2 for CAL in children with KD was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum GSDMD and ACE2 levels in KD group were higher than those in fever control group and control group, and the differences were statistically significant (all

* 基金项目:山西省卫生健康科研项目(2019103)。

作者简介:范泽卫,女,主治医师,主要从事呼吸、川崎病、血液研究。

$P < 0.05$). Compared with the non-CAL group, the fever duration, gamma globulin treatment time, erythrocyte sedimentation rate, platelet count, C reactive protein, GSDMD and ACE2 levels of KD children in the CAL group were significantly higher, while the blood sodium and albumin were significantly lower, with statistical significance (all $P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that serum GSDMD and ACE2 levels in KD group were positively correlated with fever duration, gamma globulin treatment time, erythrocyte sedimentation rate, platelet count and C reactive protein (all $P < 0.05$), and negatively correlated with blood sodium and albumin (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of serum GSDMD and ACE2 was an independent risk factor for the development of CAL in KD children. ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) and 95%CI of the combined detection of serum GSDMD and ACE2 for CAL in KD children were 0.918(0.868–0.949). The AUC and 95%CI of serum GSDMD and ACE2 were significantly higher than that of serum GSDMD and ACE2 [0.838(0.789–0.887) and 0.865(0.811–0.912), respectively], and the differences were statistically significant ($Z = 5.116, 4.217$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum GSDMD and ACE2 has high diagnostic value for CAL in children with KD.

Key words: Kawasaki disease; Gasdermin D; angiotensin converting enzyme 2; coronary artery lesions

川崎病(KD)是儿童较为常见的皮肤黏膜淋巴结综合征^[1]。KD主要表现为不明原因的持续发热,口唇及口腔黏膜受损,病理上表现为全身性血管炎症,可引起冠状动脉损伤(CAL),发展为持续性动脉瘤和冠状动脉扩张,危及患儿生命^[2]。深入研究KD患儿疾病机制,寻找能够评估CAL发生的血清标志物,对于患儿临床早期诊治具有重要意义。焦孔素蛋白D(GSDMD)属于焦孔素蛋白家族成员,是细胞焦亡途径中的关键执行分子。有研究表明,GSDMD通过调控免疫细胞的死亡及白细胞介素 1β 等炎症因子的释放,促进动脉粥样硬化、糖尿病心肌病等心血管疾病的进展^[3-4]。血管紧张素转化酶2(ACE2)是一种血管紧张素转化酶,主要表达于内皮细胞、心肌细胞及心肌成纤维细胞,参与调节一氧化氮的释放及血管内皮功能^[5]。近年来发现,KD患儿血管内皮损伤后能够促进ACE2释放到血清中,是潜在的KD血管损伤的生物标志物^[6]。目前KD患儿血清GSDMD、ACE2表达及与CAL的关系尚不清楚。本研究通过检测KD患儿血清GSDMD、ACE2水平,探讨二者在评估KD患儿发生CAL的临床价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年1月至2022年1月本院诊治的90例KD患儿为KD组,根据KD患儿是否发生CAL,将KD组又分为CAL组(32例),非CAL组(58例)。纳入标准:(1)KD诊断符合美国心脏病学会《川崎疾病诊断指南》标准^[7];(2)超声心动图中存在冠状动脉瘤或冠状动脉扩张则诊断为CAL,冠状动脉扩张的标准:患儿年龄 < 3 岁时冠状动脉内径 > 2.5 mm; $3 \sim 9$ 岁时冠状动脉内径 > 3.0 mm; $> 9 \sim 14$

岁时冠状动脉内径 > 3.5 mm;(3)患儿病情处于急性期;(4)首次诊治,既往无丙种球蛋白等治疗史;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并渗出性结膜炎、渗出性咽炎等;(2)合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍;(3)接受免疫抑制剂或糖皮质激素等治疗;(4)合并肺炎等感染性疾病。KD组男48例、女42例,年龄7个月至7岁,平均 (3.32 ± 0.78) 岁。选取同期因急性呼吸道感染发热住本院的患儿50例为发热对照组,其中男27例、女23例,年龄6个月至11岁,平均 (3.45 ± 0.69) 岁,均无心血管疾病。另选取同期本院儿外科行择期手术的腹股沟斜疝患儿50例为对照组,其中男28例、女22例,年龄7个月至12岁,平均 (3.76 ± 0.75) 岁。3组性别、年龄比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。该研究经医院伦理委员会批准,患儿家属对本研究知情并签字。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 收集KD组和发热对照组患儿入院即刻治疗前,对照组患儿入院后次日清晨空腹静脉血3 mL,室温静置1 h后,3 000 r/min离心10 min,分离上层血清待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清GSDMD、ACE2水平。GSDMD酶联免疫吸附试验试剂盒购自上海梵态生物科技公司,货号FT-P37283R。ACE2酶联免疫吸附试验试剂盒购自上海联祖生物科技公司,货号LZ-E028872。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 观察指标 收集所有研究对象性别、年龄、发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间等临床资料。留取KD组患儿入院后即刻外周血。采用Sysmex公司的XE血球分析仪检测白细胞计数、中性粒细胞百分比

及血小板计数。采用 TEST1 型自动红细胞沉降速率仪(意大利 ALIFAX 公司)分析红细胞沉降率。采用瑞士罗氏公司 Roche Cobasp612 全自动生化分析仪及配套试剂检测 C 反应蛋白、血红蛋白、血钠、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、白蛋白、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、三酰甘油及总胆固醇。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。正态性分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组比较采用 *F* 检验,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析 KD 患儿血清 GSDMD、ACE2 水平与临床指标的相关性分析。多因素 Logistic 回归分析 KD 患者发生 CAL 的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GSDMD、ACE2 对 KD 患儿发生 CAL 的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 GSDMD、ACE2 水平比较 3 组血清 GSDMD、ACE2 水平比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。KD 组血清 GSDMD、ACE2 水平高于发热对照组和对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见

表 1。

2.2 CAL 组与非 CAL 组临床资料比较 相比于非 CAL 组,CAL 组 KD 患儿发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间、红细胞沉降率、血小板计数、C 反应蛋白、GSDMD、ACE2 水平均明显较高,而血钠、白蛋白明显较低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 GSDMD、ACE2 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	GSDMD	ACE2
KD 组	90	7.14 ± 1.28	7.79 ± 1.43
发热对照组	50	1.35 ± 0.27*	2.65 ± 0.57*
对照组	50	0.58 ± 0.12*#	1.21 ± 0.25*#
<i>F</i>		1 134.38	780.86
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与 KD 组比较,* $P < 0.05$;与发热对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 KD 患儿血清 GSDMD、ACE2 水平与临床指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果,KD 组患儿血清 GSDMD、ACE2 水平与发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间、红细胞沉降率、血小板计数、C 反应蛋白呈正相关(均 $P < 0.05$),与血钠、白蛋白呈负相关(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 2 CAL 组与非 CAL 组临床资料比较(*n/n* 或 $\bar{x} \pm s$)

参数	非 CAL 组(<i>n</i> =58)	CAL 组(<i>n</i> =32)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	30/28	18/14	0.170	0.680
年龄(岁)	3.61 ± 1.22	3.80 ± 1.25	0.701	0.485
发热持续时间(d)	7.13 ± 1.15	10.26 ± 1.58	10.788	<0.001
丙种球蛋白治疗时间(d)	7.04 ± 1.06	9.17 ± 1.23	8.615	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	14.45 ± 6.12	15.08 ± 6.51	0.457	0.649
中性粒细胞百分比(%)	53.45 ± 14.83	56.33 ± 13.69	0.906	0.368
血红蛋白(g/L)	106.21 ± 10.59	103.98 ± 11.44	0.929	0.355
红细胞沉降率(mm/h)	62.32 ± 10.11	69.63 ± 13.56	2.901	0.005
血钠(mmol/L)	137.52 ± 4.23	126.38 ± 3.91	12.278	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	296.76 ± 34.90	347.12 ± 44.11	5.956	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	19.76 ± 5.70	36.23 ± 6.82	12.225	<0.001
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	45.65 ± 8.85	48.22 ± 7.90	1.369	0.175
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	33.78 ± 6.21	36.57 ± 7.14	1.934	0.056
乳酸脱氢酶(U/L)	298.76 ± 76.10	309.43 ± 80.21	0.625	0.534
白蛋白(g/L)	36.35 ± 4.75	34.26 ± 4.61	2.019	0.047
CK-MB(IU/L)	1.61 ± 0.63	1.75 ± 0.65	0.998	0.321
三酰甘油(mmol/L)	1.19 ± 0.41	1.25 ± 0.43	0.653	0.515
总胆固醇(mmol/L)	3.52 ± 0.76	3.55 ± 0.84	0.173	0.863
GSDMD($\mu\text{g/L}$)	5.28 ± 1.23	10.51 ± 1.31	18.868	<0.001
ACE2($\mu\text{g/L}$)	6.01 ± 1.37	11.02 ± 1.46	16.224	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 KD 患者发生 CAL 的影响因素 以 KD 患儿是否发生 CAL 为因变量 (1=发生, 0=未发生), 以血清 GSDMD、ACE2 为自变量, 以发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间、红细胞沉降率、血小板计数、C 反应蛋白、血钠、白蛋白为协变量, 多因素 Logistic 回归分析结果, 血清 GSDMD、ACE2 升高是影响 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素。见表 4。

表 3 KD 患儿血清 GSDMD、ACE2 水平与临床指标的相关性

参数	GSDMD		ACE2	
	r	P	r	P
发热持续时间	0.551	<0.001	0.601	<0.001
丙种球蛋白治疗时间	0.612	<0.001	0.634	<0.001
红细胞沉降率	0.583	<0.001	0.596	<0.001
血小板计数	0.447	<0.001	0.489	<0.001
C 反应蛋白	0.665	<0.001	0.598	<0.001
血钠	0.606	<0.001	0.612	<0.001
白蛋白	0.704	<0.001	0.687	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 KD 患者发生 CAL 的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
GSDMD	原值录入	0.471	0.119	15.666	<0.001	1.602	1.268~2.022
ACE2	原值录入	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252~2.028

2.5 血清 GSDMD、ACE2 对 KD 患儿发生 CAL 的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示, 血清 GSDMD、ACE2 两项联合检测 KD 患儿发生 CAL 的曲线下面积 (AUC) 及其 95%CI 为 0.918 (0.868~0.949), 明显大于血清 GSDMD、ACE2 单项检测的 AUC 及其 95%CI [依次为 0.838 (0.789~0.887)、0.865 (0.811~0.912)], 差异有统计学意义 ($Z = 5.116$ 、 4.217 , $P < 0.05$)。见图 1、表 5。

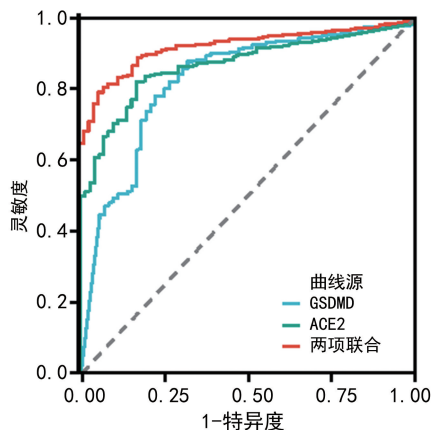


图 1 血清 GSDMD、ACE2 及两项联合检测 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线

表 5 血清 GSDMD、ACE2 对 KD 患儿发生 CAL 的诊断价值

指标	AUC (95%CI)	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
GSDMD	0.838(0.789~0.887)	0.526	10.63 $\mu\text{g/L}$	0.706	0.820
ACE2	0.865(0.811~0.912)	0.638	11.14 $\mu\text{g/L}$	0.789	0.849
两项联合	0.918(0.868~0.949)	0.701	—	0.926	0.775

注: —表示无数据。

3 讨论

KD 是一种常见于儿童的结缔组织病, 是由免疫介导的变态反应性全身性中小血管炎。临床上, KD 主要表现为发热、结膜充血、皮疹及淋巴结肿大等, 累及全身多个系统, 其中以心血管系统的损害, 特别是冠状动脉的损害最严重^[8]。KD 主要依据临床表现进行临床诊断, 目前尚无有效的实验室指标, 导致部分症状不典型的 KD 患儿漏诊或误诊, 错过应用人免疫球蛋白的最佳时机^[9]。深入研究 KD 疾病机制, 对于评估 KD 患儿病情及改善预后具有重要意义。

KD 发生与先天免疫和适应性免疫的激活, 大量促炎细胞因子的过度释放有关。近年来研究表明, 细胞焦亡在心肌缺血/再灌注损伤及冠心病等心血管疾病中发挥重要作用^[10-11]。GSDMD 作为细胞焦亡执行者, 其表达升高能够加重血管内皮细胞炎症反应, 是潜在的 KD 血清生物标志物^[12]。本研究结果显示, KD 组血清 GSDMD 水平高于发热对照组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且 GSDMD 与发热持续时间、红细胞沉降率、C 反应蛋白等临床指标有关, 提示 GSDMD 参与 KD 疾病的发生、发展。单核细胞/巨噬细胞大量释放的肿瘤坏死因子 α 等促炎细胞因子在急性期 KD 患儿血管内皮损伤中起着重要作用^[13]。有研究表明, 肿瘤坏死因子 α 能够通过激活血管内皮细胞炎症小体依赖性半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3, 促进 GSDMD 的剪切和激活, 诱导白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 的释放, 加重血管炎症反应^[14]。本研究结果显示, 相比于非 CAL 组, CAL 组 KD 患儿 GSDMD 水平明显较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 血清 GSDMD 升高是影响 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素。有学者利用干酪乳杆菌细胞壁提取物诱导的 KD 小鼠模型中发现, 冠状动脉内皮中的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体被显著激活, 并导致白细胞介素 1 β 等促炎因子的分泌增加, 诱导冠状动脉血管内皮细胞凋亡、自噬或焦亡性细胞死亡, 导致 CAL 的发生, 而在利用溶酶体膜稳定剂或抑制组织蛋白酶 B 后, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, GS-

DMD 及促炎因子表达明显下调,冠状动脉内皮细胞膜破裂减轻,缓解冠状动脉的炎症反应程度^[14]。

ACE2 是一种跨膜型锌金属羧肽酶,是 ACE 的同源结构酶,广泛分布于全身大小动脉及静脉内皮细胞中,在心脑血管疾病中起着重要的病理作用^[15-16]。有研究发现,ACE2 是新型冠状病毒的关键受体,参与促进内皮细胞功能受损,引发炎症风暴^[17]。此外,ACE2 与 KD 的血管内皮损伤有关,KD 患儿血管内皮损伤发生,ACE2 可以释放到血清中,通过检测血清中 ACE2 的变化可以评估 KD 血管损伤的预后^[6]。本研究结果显示,KD 组血清 ACE2 水平高于发热对照组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且 ACE2 与发热持续时间、红细胞沉降率、C 反应蛋白等临床指标有关,表明血清 ACE2 的上调可能是 KD 急性期血管损伤和炎症的重要机制。有研究表明,单核巨噬细胞的活化可通过髓系分化基因 88 蛋白依赖性和非依赖性途径诱导内皮细胞凋亡,激活核因子 κ B 途径,上调树突状细胞表面 Toll 样受体 4 的表达,进而启动炎症细胞因子转录,介导炎症介质分泌及大量活性氧等氧自由基的产生,导致血管内皮细胞炎症及损伤^[18-19]。本研究结果显示,相比于非 CAL 组,CAL 组 KD 患儿 ACE2 水平均明显较高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且血清 ACE2 升高是影响 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素,表明 ACE2 可能参与促进 KD 患儿冠状动脉血管内皮损伤。分析其原因,ACE2 水平升高能够促进血小板活化水平,导致 KD 患儿发生 CAL。有研究表明,KD 患儿血管内皮上的 ACE2 脱落到血清中,其丧失拮抗血小板的作用,血小板在血管内皮细胞上聚集,诱导血栓形成,导致血管内皮损伤,引起冠状动脉的过度扩张和血管瘤的形成^[20]。因此,ACE2 可能在 KD 急性期的炎症反应和血管损伤中发挥作用,但 ACE2 引起 CAL 发生的具体作用机制有待今后深入研究。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 GSDMD、ACE2 两项联合检测 KD 患儿发生 CAL 的 AUC 及其 95% CI 为 0.918 (0.868~0.949),灵敏度和特异度分别为 0.926、0.775,提示两项联合检测对于 KD 患儿发生 CAL 具有较高的诊断价值。临床上,可通过检测血清 GSDMD、ACE2 水平早期预测、评估 KD 患儿 CAL 的情况,同时采取针对性措施及时干预治疗,以改善患儿临床预后。

综上所述,KD 患儿血清 GSDMD、ACE2 升高,两者与发热持续时间、丙种球蛋白治疗时间、红细胞沉降率、血小板计数、C 反应蛋白呈正相关,与血钠、白蛋白呈负相关。血清 GSDMD、ACE2 升高是影响 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素。但本研究也存在不足,由于本研究样本量有限,未能对不同 CAL 程度的

KD 患儿血清 GSDMD、ACE2 水平进行分层分析,并且未能动态监测治疗过程中两者的动态变化,有待今后设计前瞻性大样本临床实验进一步研究。

参考文献

- [1] YALE S H, TEKINER H, YALE E S. Tomisaku Kawasaki and Kawasaki disease[J]. Childs Nerv Syst, 2022, 38(2):233-235.
- [2] SEKI M, MINAMI T. Kawasaki disease: pathology, risks, and management[J]. Vasc Health Risk Manag, 2022, 18(8):407-416.
- [3] HE B, NIE Q, WANG F, et al. Role of pyroptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(10):7159-7175.
- [4] YANG F, QIN Y, WANG Y, et al. Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(5):1010-1019.
- [5] CAO X, SHI T T, ZHANG C H, et al. ACE2 pathway regulates thermogenesis and energy metabolism[J]. Elife, 2022, 11(9):1134-1141.
- [6] GAN Y, FENG Y, ZHOU X, et al. Serum levels of angiotensin-converting enzyme 2 in children with Kawasaki disease[J]. Clin Exp Med, 2022, 23(7):235-244.
- [7] AYUSAWA M, SONOBE T, UEMURA S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. Pediatr Int, 2005, 47(2):232-234.
- [8] FUKAZAWA R, KOBAYASHI J, AYUSAWA M, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. Circ J, 2020, 84(8):1348-1407.
- [9] 罗凯, 郑景浩, 何晓敏, 等. 儿童期川崎病并发冠状动脉瘤外科治疗初步探究[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(12):1066-1071.
- [10] PANG Q, WANG P, PAN Y, et al. Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3-mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic kidney disease[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3):283-290.
- [11] SONG B, DANG H, DONG R. Differential expression of LOXL1-AS1 in coronary heart disease and its regulatory mechanism in ox-LDL-induced human coronary artery endothelial cell pyroptosis [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(1):75-87.
- [12] LIN X, OUYANG S, ZHI C, et al. Focus on ferroptosis, pyroptosis, apoptosis and autophagy of vascular endothelial cells to the strategic targets for the treatment of atherosclerosis[J]. Arch Biochem Biophys, 2022, 715(7):1090-1098.
- [13] BORDEA M A, COSTACHE C, GRAMA A, (下转第 456 页)

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 王雨, 刘霞, 贾永峰, 等. 口腔鳞状细胞癌中 CXCL12/CXCR4 和 PI3K/AKT 蛋白表达与淋巴结转移的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5):977-983.
- [3] WANG Y, MAO M, LI J, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2022, 133(5):582-592.
- [4] SAKAI T, SAITO Y, TATEISHI Y, et al. Tumor-stroma ratio can predict lymph-node metastasis in cT1/2N0 oral tongue squamous cell carcinoma independent of tumor budding grade[J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(12):1818-1827.
- [5] 任晓彦, 谢慧静, 南欣荣. 口腔鳞状细胞癌中 miRNA 调控机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(18):3628-3633.
- [6] AI Y L, SONG J, WEI H G, et al. circ_0001461 promotes oral squamous cell carcinoma progression through miR-145/TLR4/NF- κ B axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 566(1):108-114.
- [7] WANG J G, SONG R Y, WANG C M, et al. miR-195 inhibits proliferation and enhances apoptosis of OSCC cells via targeting TLR4[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 9(1):1-6.
- [8] MUMTAZ M, BIJNSDORP I V, BÖTTGER F, et al. Secreted protein markers in oral squamous cell carcinoma (OSCC)[J]. *Clin Proteomics*, 2022, 19(1):4-17.
- [9] LI H, ZHANG Y, XU M, et al. Current trends of targeted therapy for oral squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(9):2169-2186.
- [10] 樊彤海, 邹媚, 巫遂燕, 等. 口腔鳞状细胞癌患者血清白细胞介素-4, 细胞间黏附分子的表达情况及其与淋巴结转移的关系研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(12):1477-1483.
- [11] SUN Q, ZHANG T, XIAO Q, et al. Procyanidin B2 inhibits angiogenesis and cell growth in oral squamous cell carcinoma cells through the vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 (VEGFR2) pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3):6500-6508.
- [12] VOSS J O, FREUND L, NEUMANN F, et al. Prognostic value of lymph node involvement in oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(11):6711-6720.
- [13] MAZUMDER S, DATTA S, RAY J G, et al. Liquid biopsy: miRNA as a potential biomarker in oral cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 58(1):137-145.
- [14] 范雁东, 罗坤, 丁崇学, 等. miR-145 在垂体腺瘤患者中的表达及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(2):109-111.
- [15] MOZAMMEL N, AMINI M, BARADARAN B, et al. The function of miR-145 in colorectal cancer progression; an updated review on related signaling pathways[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 242(1):154290.
- [16] YU F, LIU J, DONG W, et al. The diagnostic value of miR-145 and miR-205 in patients with cervical cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3):1825-1832.
- [17] LI M, YU D, LI Z, et al. Long non-coding RNA AFAP1-AS1 facilitates the growth and invasiveness of oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-145/HOXA1 axis[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3):1094-1104.
- [18] CAO C, ZHANG X, XU Y. Propofol prevents the aggressive progression of oral squamous cell carcinoma via regulating circ_0005623/miR-195-5p/HOXB7 axis[J]. *Bio-technol Appl Biochem*, 2022, 69(3):1015-1028.
- [19] BARQUET-MUÑOZ S A, PEDROZA-TORRES A, PEREZ-PLASENCIA C, et al. microRNA profile associated with positive lymph node metastasis in early-stage cervical cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(1):243-254.

(收稿日期:2023-06-25 修回日期:2024-01-11)

(上接第 451 页)

- et al. Cytokine cascade in Kawasaki disease versus Kawasaki-like syndrome[J]. *Physiol Res*, 2022, 71(1):17-27.
- [14] YAO F, JIN Z, ZHENG Z, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):112-120.
- [15] BEACON T H, DELCUVE G P, DAVIE J R. Epigenetic regulation of ACE2, the receptor of the SARS-CoV-2 virus[J]. *Genome*, 2021, 64(4):386-399.
- [16] LI Q, GRANT M B, RICHARDS E M, et al. ACE2 as therapeutic agent[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(19):2581-2595.
- [17] LAN J, GE J, YU J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2020, 581(7807):215-220.
- [18] WANG J, HE W, GUO L, et al. The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1973-1981.
- [19] ARMAROLI G, VERWEYEN E, PRETZER C, et al. Monocyte-derived interleukin-1 β as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells; implications for the pathogenesis of Kawasaki disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(5):792-804.
- [20] PILANIA R K, JINDAL A K, BHATTARAI D, et al. Cardiovascular involvement in Kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8(6):5269-5279.

(收稿日期:2023-06-12 修回日期:2024-01-12)