

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2403056

论著·临床研究

川崎病急性期氧化磷脂和内皮一氧化氮合酶的变化及意义

朱柳蓉¹ 何学华¹ 袁勇华¹ 袁浩² 夏晓辉³

(湖南师范大学附属第一医院 1.儿科; 2.检验科; 3.超声科, 湖南长沙 410005)

[摘要] **目的** 探讨川崎病 (Kawasaki disease, KD) 急性期患儿的血清氧化磷脂 (oxidized phospholipids, OxPLs) 和内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 水平的变化, 分析血清OxPLs和eNOS水平与冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 的相关性, 并探讨其临床意义。**方法** 前瞻性选择95例急性期KD患儿作为KD组, 根据是否合并CAL分为CAL亚组和非冠状动脉病变 (non-coronary artery lesion, NCAL) 亚组; 另外选取同期30例仅下呼吸道感染发热患儿作为发热组, 30例健康体检儿童作为健康对照组。比较各组一般资料及血清OxPLs、eNOS等实验室指标的差异, 分析血清OxPLs和eNOS的相关性。**结果** KD组OxPLs水平高于发热组及健康对照组 ($P<0.05$), eNOS水平低于发热组及健康对照组 ($P<0.05$)。KD患儿治疗后较治疗前血清OxPLs下降, 血清eNOS上升 ($P<0.05$)。CAL亚组血清OxPLs高于NCAL亚组 ($P<0.05$), 血清eNOS水平低于NCAL亚组 ($P<0.05$)。KD组患儿OxPLs与eNOS水平呈负相关 ($r_s=-0.353, P<0.05$)。**结论** KD急性期血清OxPLs、eNOS参与了CAL发展, 可成为预测KD患儿发生CAL的生物标志物。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 829-834]

[关键词] 川崎病; 冠状动脉病变; 血清型氧化磷脂; 内皮一氧化氮合酶; 儿童

Changes and significance of oxidized phospholipids and endothelial nitric oxide synthase in the acute stage of Kawasaki disease

ZHU Liu-Rong, HE Xue-Hua, YUAN Yong-Hua, YUAN Hao, XIA Xiao-Hui. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China (He X-H, Email: He_xh101@163.com)

Abstract: Objective To investigate the changes in the serum levels of oxidized phospholipids (OxPLs) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and their association with coronary artery disease (CAL) in children in the acute stage of Kawasaki disease (KD), as well as the clinical significance of OxPLs and eNOS. **Methods** A prospective study was conducted on 95 children in the acute stage of KD (KD group). According to the presence of absence of CAL, the KD group was further divided into a CAL subgroup and a non-CAL (NCAL) subgroup. Thirty children with fever due to lower respiratory tract infection were enrolled as the fever group. Thirty healthy children who underwent physical examination were enrolled as the healthy control group. The above groups were compared in terms of general information and serum levels of OxPLs, eNOS and other laboratory indexes, and the correlation between OxPLs level and eNOS level was analyzed. **Results** The KD group had a significantly higher level of OxPLs and a significantly lower level of eNOS compared with the fever group and the healthy control group ($P<0.05$). After treatment, the children with KD had a significantly decreased OxPLs level and a significantly increased eNOS level ($P<0.05$). Compared with the NCAL subgroup, the CAL subgroup had a significantly higher level of OxPLs and a significantly lower level of eNOS ($P<0.05$). Among the children of KD, the level of OxPLs was negatively correlated with that of eNOS ($r_s=-0.353, P<0.05$). **Conclusions** Serum OxPLs and eNOS in the acute stage of KD may be involved in the development of CAL in children with KD, and therefore, they may be used as the biomarkers to predict CAL in these children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 829-834]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery lesion; Serum oxidized phospholipid; Endothelial nitric oxide synthase; Child

[收稿日期] 2024-03-18; [接受日期] 2024-07-04

[基金项目] 长沙市科技计划项目 (No.kq1801091)。

[作者简介] 朱柳蓉, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 何学华, 男, 主任医师。Email: he_xh101@163.com。

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 最严重的危害是冠状动脉扩张和冠状动脉瘤的形成。近几年研究发现, 脂质代谢紊乱是引起成人及儿童心血管疾病的重要病理生理过程^[1]。在KD急性期患儿的血清学检查中发现, 大部分患儿体内存在明显血脂代谢异常, 合并冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 者脂质代谢紊乱表现更突出。本团队前期研究发现, KD急性期存在显著的甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 等异常, 并与CAL及严重程度有一定的相关性^[2]。有研究表明, 氧化磷脂 (oxidized phospholipids, OxPLs) 作为一种氧化应激生物标志物^[3], 在许多心血管疾病的发生发展中起着重要作用。Tsimikas等^[4]研究表明OxPLs水平与冠状动脉疾病风险增加有关, 且可作为心血管危险因素提供累积的预测价值。Yu等^[5]通过对KD死亡患儿的冠状动脉瘤血管进行病理免疫组织化学分析显示, 内皮细胞中存在内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 免疫反应性, 并与冠状动脉壁损伤的严重程度和KD急性期CAL的进展相关, 同时发现血管内皮细胞eNOS表达明显低于健康对照组, 提示在KD中内皮细胞eNOS表达受到抑制。

那么, KD急性期LDL等成分升高, 尤其在KD急性期的氧化应激异常活跃的前提下, 是否会导致氧化脂质分子OxPLs增加, 目前关于这方面的研究不多。与OxPLs一样处于KD急性期的eNOS, 是否与OxPLs有关联, 是否协同加剧CAL的发生, 尚未见文献报道。故本研究通过前瞻性分析KD急性期患儿OxPLs、eNOS的表达水平, 初步探讨OxPLs、eNOS是否存在相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选择湖南师范大学附属第一医院儿科2022年9月—2023年9月住院的95例急性期KD患儿作为KD组, 根据是否合并CAL分为CAL亚组和非冠状动脉病变 (non-coronary artery lesion, NCAL) 亚组。同时选取同期仅下呼吸道感染发热患儿30例作为发热组, 30例健康体检儿童作为健康对照组。

KD组纳入标准: (1) 根据2022年中国KD诊治专家共识^[6]诊断为KD; (2) 基本信息、病史资

料、实验室数据与相关辅助资料完整; (3) 处于KD急性期 (起病<2周)。排除标准: (1) 合并先天性心脏大血管发育异常、先天性或其他继发性血脂异常疾病、遗传代谢病等可能影响研究结果的基础疾病; (2) 患儿急性期存在肝脏转氨酶显著增高 (谷丙转氨酶或谷草转氨酶>正常值2倍)。

发热组纳入标准: (1) 仅存在下呼吸道感染; (2) 处于发热急性期; (3) 外院未予以抗感染治疗。排除标准: (1) 伴有其他心血管疾病、遗传代谢病、血液病、肿瘤等; (2) 已接受抗生素或丙种球蛋白治疗; (3) 病历资料不完整; (4) 病因不明。

健康对照组纳入标准: (1) 体格检查、实验室检查、影像学检查结果均无异常的健康儿童; (2) 近4周无感染病史; (3) 既往无心脏病、风湿性疾病、KD、血液系统疾病; (4) 近4周末使用过丙种球蛋白、糖皮质激素、抗血小板药物。

本研究通过我院伦理委员会批准 (审批号: 2024-135)。

1.2 OxPLs、eNOS检测

所有KD组患儿在入院时, 以及治疗后10 d各采血1次; 发热组患儿于入院时采血1次; 健康对照组儿童于体检时采血1次。收集外周静脉血标本2 mL, 注入血清分离管, 1 500 r/min离心20 min, 吸取上清液0.5 mL于EP管, 置于-80℃保存, 集中检测。采用上海恒远生物科技有限公司酶联试剂盒检测血清OxPLs、eNOS水平 (半定量)。

1.3 临床资料收集

(1) 收集3组研究对象的就诊时间、性别、年龄; (2) 收集3组研究对象的实验室检查结果, 包括白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count, ANC)、血小板 (platelet, PLT) 计数、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、LDL、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL); (3) 收集所有KD患儿急性期心脏彩超结果。

1.4 心脏彩超检查

应用经胸心脏超声评估KD患儿治疗前和治疗后心脏情况, 包括测定左、右冠状动脉主干内径等, 以任一支扩张满足下列其中一条标准^[7]即判定为CAL: (1) 年龄<5岁, 主干直径>3 mm; 年龄≥5岁, 主干直径>4 mm。 (2) 局部内径较邻近处明

显扩大 1.5 倍以上。(3) 内径 Z 值 ≥ 2.0 。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料采用均数 \pm 标准 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组间比较采用两样本 *t* 检验, 多组间采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法; 非正态分布计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述, 两组间比较采用曼-惠特尼 *U* 检验或 Wilcoxon 秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 组间两两比较采用事后检验。计数

资料采用例数和构成比或率 (%) 描述, 组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

KD 组、发热组、健康对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。KD 组与发热组发热时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

组别	例数	性别(男/女, 例)	年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	发热时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]
健康对照组	30	17/13	36(19, 75)	-
发热组	30	17/13	30(20, 60)	5.1 \pm 1.0
KD 组	95	58/37	28(15, 48)	5.5 \pm 1.6
$\chi^2/H/t$ 值		0.293	5.596	1.221
<i>P</i> 值		0.864	0.061	0.226

注: [KD] 川崎病。

2.2 3 组实验室指标比较

KD 组的 OxPLs、WBC 计数、ANC、PLT 计数、CRP、ESR、TG、LDL 水平高于发热组和健康对照组, HDL、eNOS 水平低于发热组和健康对照组 ($P < 0.05$)。发热组与健康对照组 OxPLs、eNOS 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 KD 急性期 CAL 亚组与 NCAL 亚组实验室指标比较

与 NCAL 亚组相比, CAL 亚组 OxPLs、CRP 和 LDL 水平升高, 而 eNOS 水平降低 ($P < 0.05$), 余实验室指标 WBC 计数、ANC、PLT 计数、ESR、TG、TC、HDL 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组实验室指标比较

项目	健康对照组 ($n=30$)	发热组 ($n=30$)	KD 组 ($n=95$)	<i>H/F</i> 值	<i>P</i> 值
OxPLs [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	74.05(65.75, 82.05)	87.80(78.95, 90.47)	140.50(125.30, 159.80) ^{a,b}	108.330	<0.001
eNOS [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	77.95(71.32, 82.97)	80.41(75.42, 84.75)	48.90(46.20, 56.50) ^{a,b}	107.721	<0.001
WBC 计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	7.5 \pm 0.4	11.0 \pm 0.8	13.3 \pm 0.4 ^{a,b}	24.970	<0.001
ANC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	2.97 \pm 0.23	6.13 \pm 0.76	9.45 \pm 0.41 ^{a,b}	38.708	<0.001
PLT 计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	315(260, 353)	333(285, 390)	347(289, 409) ^{a,b}	7.235	0.027
CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.5(0.3, 2.1)	17.2(3.4, 33.7)	67.0(51.0, 82.8) ^{a,b}	99.013	<0.001
ESR [$M(P_{25}, P_{75})$, mm/h]	8.5(4.0, 13.0)	16.5(13.0, 26.0)	64.0(45.0, 81.0) ^{a,b}	101.797	<0.001
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	0.92(0.88, 0.97)	0.91(0.89, 0.94)	1.36(1.24, 1.45) ^{a,b}	101.335	<0.001
TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.54(3.29, 3.64)	3.54(3.53, 3.64)	3.54(3.26, 3.69)	0.577	0.749
HDL [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.07(1.01, 1.10)	1.23(1.19, 1.28)	0.77(0.73, 0.82) ^{a,b}	103.188	<0.001
LDL [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.05(2.03, 2.09)	2.07(2.03, 2.09)	2.44(2.34, 2.65) ^{a,b}	88.127	<0.001

注: a 示与健康对照组比较, $P < 0.05$; b 示与发热组比较, $P < 0.05$ 。[OxPLs] 氧化磷脂; [eNOS] 内皮一氧化氮合酶; [WBC] 白细胞; [ANC] 中性粒细胞计数; [PLT] 血小板; [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率; [TG] 甘油三酯; [TC] 总胆固醇; [HDL] 高密度脂蛋白; [LDL] 低密度脂蛋白。

表 3 KD 急性期 CAL 亚组与 NCAL 亚组的实验室指标比较

项目	NCAL 亚组 (n=58)	CAL 亚组 (n=37)	Z/t 值	P 值
OxPLs [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	124.2(105.2, 138.2)	127.3(117.3, 145.7)	-2.874	0.004
eNOS [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	50.0(46.8, 57.6)	47.0(45.9, 51.4)	-2.225	0.026
WBC 计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	13 \pm 4	14 \pm 4	-1.243	0.217
ANC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	10 \pm 4	9 \pm 4	0.484	0.629
PLT 计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	333 \pm 97	334 \pm 136	-0.024	0.981
CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	62 \pm 25	78 \pm 30	-2.462	0.014
ESR [$M(P_{25}, P_{75})$, mm/h]	48.8(30.4, 62.0)	38.0(27.2, 66.0)	-0.851	0.395
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.23(1.16, 1.34)	1.34(1.21, 1.38)	-0.065	0.948
TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.19(3.02, 3.55)	3.32(3.10, 3.54)	-0.057	0.954
HDL [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	0.73(0.69, 0.77)	0.72(0.64, 0.76)	-0.676	0.499
LDL [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.32(2.23, 2.43)	2.36(2.30, 2.52)	-6.021	<0.001

注: [OxPLs] 氧化磷脂; [eNOS] 内皮一氧化氮合酶; [WBC] 白细胞; [ANC] 中性粒细胞计数; [PLT] 血小板; [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率; [TG] 甘油三酯; [TC] 总胆固醇; [HDL] 高密度脂蛋白; [LDL] 低密度脂蛋白。

2.4 KD 组治疗前后 OxPLs 和 eNOS 水平比较

予以静脉注射免疫球蛋白等治疗后, KD 组患儿血清 OxPLs 水平较治疗前下降 [94.2 (85.3, 108.9) ng/mL vs 140.5 (125.3, 159.8) ng/mL, $Z=-8.463, P<0.001$], 血清 eNOS 水平升高 [76.0 (69.8, 80.9) U/L vs 48.9 (46.2, 56.5) U/L, $Z=-8.350, P<0.001$]。

2.5 KD 组 CAL 亚组、NCAL 亚组 OxPLs 与 eNOS 相关性分析

Spearman 秩相关性分析结果显示, KD 组患儿 OxPLs 与 eNOS 水平呈负相关性 ($r_s=-0.353, P<0.001$), CAL 亚组 OxPLs 与 eNOS 水平呈负相关性 ($r_s=-0.481, P=0.003$), NCAL 亚组 OxPLs 与 eNOS 水平无相关性 ($r_s=-0.189, P=0.154$)。见图 1~3。

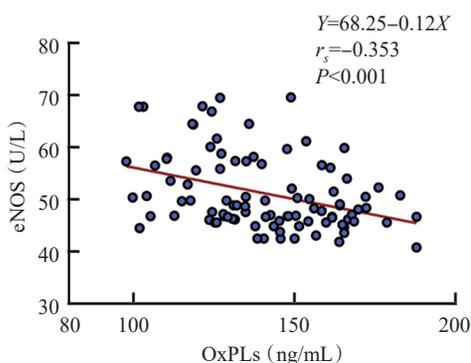


图 1 KD 组 OxPLs 与 eNOS 的相关性

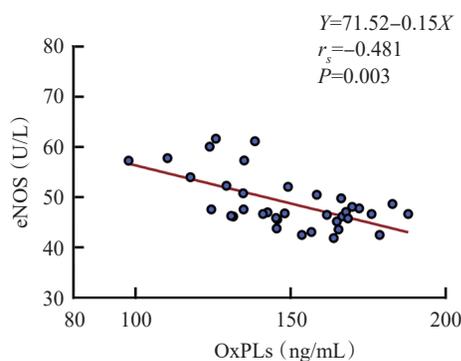


图 2 CAL 亚组 OxPLs 与 eNOS 的相关性

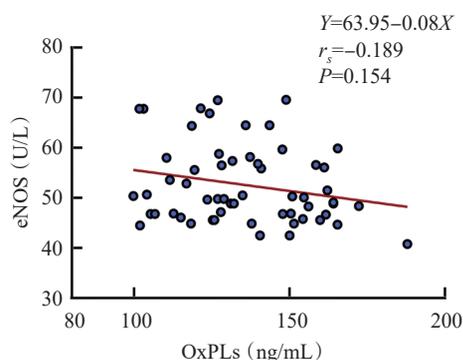


图 3 NCAL 亚组 OxPLs 与 eNOS 的相关性

3 讨论

KD 的一个显著特征是免疫系统的异常激活，KD 急性期免疫反应强烈，如 WBC 计数升高，包括中性粒细胞增多和嗜酸性粒细胞计数升高，同时还出现强烈的炎症反应，如 CRP、降钙素原、ESR、谷丙转氨酶和谷氨酰转氨酶的升高^[8]。本研究同样发现在 KD 急性期 WBC 计数、ANC、PLT 计数、CRP、ESR 明显升高，而 KD 急性期 CAL 亚组 CRP 明显高于 NCAL 亚组，这一结论与国内外研究结果^[9-10]一致。

OxPLs 和 eNOS 在心血管疾病中发挥着重要作用，OxPLs 已确定为成人冠心病的高危因素，OxPLs 可激发内皮功能障碍和血管炎症等生物分子过程进而导致动脉粥样硬化^[11]，而 eNOS 是一种血管内皮保护因子，对于心血管系统的正常功能有保护作用。本研究结果显示，KD 急性期 OxPLs 升高，eNOS 下降，这可能为 KD 急性期 CAL 的临床预防提供一个新的观察点。

KD 急性期 LDL 增加，在氧化应激的条件下，促进氧化低密度脂蛋白的生成，而 OxPLs 作为氧化低密度脂蛋白的主要活性成分，也随之升高。KD 急性期 OxPLs 大量产生，并激活先天免疫细胞和血管细胞，产生一系列促炎分子，如细胞因子、趋化因子、蛋白酶和活性氧 (reactive oxygen species, ROS)，而过多的 ROS 和炎症刺激导致内皮功能障碍的进展^[12]。目前已有研究发现 KD 急性期血液中 OxPLs 明显升高，并与 KD 的血管炎有关^[13]。而本研究结果也表明，在 KD 急性期，OxPLs 显著升高，且在 KD 的 CAL 亚组中，OxPLs 升高更显著。

KD 急性期氧化应激的加速，是否导致 eNOS 的下降？研究表明，在氧化应激条件下，eNOS 可能会功能失调，导致超氧化物和过氧亚硝酸盐产生，超氧化物水平升高导致 eNOS 去磷酸化，从而降低 eNOS 酶的活性，过氧亚硝酸盐升高导致 eNOS 的专属底物 L-精氨酸的内皮转运减少，从而引起 eNOS 减少^[14-15]。Yu 等^[5]通过对 KD 患儿冠状动脉瘤病理检查发现，血管 eNOS 表达低于健康对照组。eNOS 解偶联或失活，会引起 NO 表达或活性的丧失，从而导致血管内皮障碍。本研究结果显示，KD 患儿血清 eNOS 水平低于发热组和健康对照组儿童，且 CAL 亚组降低更显著。

KD 急性期 OxPLs 升高与 eNOS 下降是否有关联？是否协同加剧 CAL 的发生？在成人的动脉粥

样硬化研究^[16]中发现，OxPLs 可通过介导内皮细胞损伤、诱导解偶联和抑制 eNOS 降低和 NO 的产生，损害内皮血管的舒缩功能，导致血管功能障碍。本研究结果显示 KD 组，尤其是 CAL 亚组，血清 OxPLs 水平升高显著，eNOS 下降明显；相关性分析显示，两者呈负相关性，其病理生理机制可能为：OxPLs 通过抑制 Akt-eNOS 信号通路和激活 PKC-βII/P70S6K-eNOS 信号通路，抑制 eNOS 活化和 NO 产生，致使血管扩张障碍及超氧阴离子产生增加，诱导内皮紊乱和内皮细胞凋亡^[17-18]。但是这种负相关，与 KD CAL 的发生发展的关系还需进一步探索。

本研究中 KD 组患儿在急性期予以静脉注射免疫球蛋白等治疗后，血清 OxPLs 水平下降，血清 eNOS 水平升高，在一定程度上反映丙种球蛋白可改善氧化应激和炎症反应，但研究发现丙种球蛋白并不能缓解 KD 后期的慢性炎症和持续的内皮功能障碍^[19]，因此需要进一步深入的研究。研究发现他汀类药物具有抗氧化、抗免疫、改善内皮功能障碍、改善血管重塑等多效性作用^[20]。他汀类药物可治疗可减少血管系统中的 OxPLs，同时恢复降低的 eNOS 表达^[21-22]。这为 KD 早期和后期的治疗提供了新的思路。

综上所述，KD 急性期 OxPLs 升高，eNOS 降低。OxPLs 和 eNOS 的异常变化，可能加剧血管内皮细胞功能障碍，促进 KD CAL 的发生与发展。如果在 KD 急性期通过药物治疗来抑制 OxPLs 的产生，改善血管氧化应激和 eNOS 水平，可能对减轻 KD 的 CAL 有一定作用。然而，这两个生物标志物的临床价值，还需要进行多中心、大样本、长时间的深入研究。

作者贡献声明：朱柳蓉负责数据分析、论文撰写；袁勇华、夏晓辉、袁浩负责数据收集、整理和分析；何学华负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713-735. PMID: 28209797. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
- [2] 何方园, 何学华, 袁勇华, 等. 川崎病急性期血脂与年龄、冠状动脉病变及严重程度关系[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(6):

- 455-458. DOI: [10.12372/jcp.2023.22e1030](https://doi.org/10.12372/jcp.2023.22e1030).
- [3] Dunn S, Vohra RS, Murphy JE, et al. The lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor: a pro-inflammatory factor in vascular disease[J]. *Biochem J*, 2008, 409(2): 349-355. PMID: 18092947. DOI: [10.1042/BJ20071196](https://doi.org/10.1042/BJ20071196).
- [4] Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, et al. Oxidation-specific biomarkers, lipoprotein(a), and risk of fatal and nonfatal coronary events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 946-955. PMID: 20828647. DOI: [10.1016/j.jacc.2010.04.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.048).
- [5] Yu X, Hirano K I, Ichida F, et al. Enhanced iNOS expression in leukocytes and circulating endothelial cells is associated with the progression of coronary artery lesions in acute Kawasaki disease [J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(4): 688-694. PMID: 14764920. DOI: [10.1203/01.PDR.0000113464.93042.A4](https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000113464.93042.A4).
- [6] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(1): 6-13. PMID: 34986616. DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20211018-00879](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20211018-00879).
- [7] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 (2020年修订版) [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 718-724. PMID: 32872711. DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20200422-00421](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20200422-00421).
- [8] 周翠臻, 宋思瑞, 陈丽琴, 等. 川崎病合并冠状动脉瘤危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(7): 498-501. DOI: [10.12372/jcp.2023.23e0285](https://doi.org/10.12372/jcp.2023.23e0285).
- [9] 刘翠, 刘小红, 吴岳, 等. 川崎病儿童冠脉病变的影响因素分析 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2022, 43(6): 845-849. DOI: [10.7652/jdyxb202206008](https://doi.org/10.7652/jdyxb202206008).
- [10] Borutzky A, Gutiérrez M, Talesnik E, et al. High sensitivity C-reactive protein and endothelial function in Chilean patients with history of Kawasaki disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(7): 845-850. PMID: 18071779. DOI: [10.1007/s10067-007-0808-6](https://doi.org/10.1007/s10067-007-0808-6).
- [11] 赵敏, 刘伯言, 秦树存. 氧化磷脂与动脉粥样硬化[J]. *生理学报*, 2021, 73(1): 69-81. PMID: 33665662. DOI: [10.13294/j.aps.2020.0057](https://doi.org/10.13294/j.aps.2020.0057).
- [12] Lubrano V, Balzan S. LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(8): 841-848. PMID: 24886290. DOI: [10.3109/10715762.2014.929122](https://doi.org/10.3109/10715762.2014.929122).
- [13] Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, et al. Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 96-108. PMID: 31782770. DOI: [10.1093/cvr/cvz305](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz305).
- [14] Wu F, Wilson JX. Peroxynitrite-dependent activation of protein phosphatase type 2A mediates microvascular endothelial barrier dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 38-45. PMID: 18791203. PMCID: PMC2605194. DOI: [10.1093/cvr/cvn246](https://doi.org/10.1093/cvr/cvn246).
- [15] Luczak A, Madej M, Kasprzyk A, et al. Role of the eNOS uncoupling and the nitric oxide metabolic pathway in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1417981. PMID: 32351667. PMCID: PMC7174952. DOI: [10.1155/2020/1417981](https://doi.org/10.1155/2020/1417981).
- [16] Law SH, Chan ML, Marathe GK, et al. An updated review of lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1149. PMID: 30845751. PMCID: PMC6429061. DOI: [10.3390/ijms20051149](https://doi.org/10.3390/ijms20051149).
- [17] Gharavi NM, Baker NA, Moullisseaux KP, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase in the regulation of SREBP activation by oxidized phospholipids[J]. *Circ Res*, 2006, 98(6): 768-776. PMID: 16497987. DOI: [10.1161/01.RES.0000215343.89308.93](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000215343.89308.93).
- [18] Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, et al. Oxidized LDL and NO synthesis: biomarkers of endothelial dysfunction and ageing[J]. *Mech Ageing Dev*, 2015, 151: 101-113. PMID: 25804383. DOI: [10.1016/j.mad.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.003).
- [19] Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(3): 247-258. PMID: 27590181. PMCID: PMC5542821. DOI: [10.1080/1744666X.2017.1232165](https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165).
- [20] Yu D, Liao JK. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2): 413-423. PMID: 33533892. PMCID: PMC8803071. DOI: [10.1093/cvr/cvab032](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab032).
- [21] Chen WH, Chen CH, Hsu MC, et al. Advances in the molecular mechanisms of statins in regulating endothelial nitric oxide bioavailability: interlocking biology between eNOS activity and L-arginine metabolism[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116192. PMID: 38262153. DOI: [10.1016/j.biopha.2024.116192](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116192).
- [22] Philippova M, Resink T, Erne P, et al. Oxidised phospholipids as biomarkers in human disease[J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w14037. PMID: 25539162. DOI: [10.4414/smww.2014.14037](https://doi.org/10.4414/smww.2014.14037).

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)