

丹参酮 II A 对川崎病并发冠状动脉损害患儿基质金属蛋白酶 9 及其抑制剂 TIMP-1 的影响

颜红霞¹, 肖启亮¹, 冯伟¹, 周钰娟²

(1. 南华大学附属二医院儿科, 2. 南华大学护理学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 川崎病; 丹参酮 II A; 基质金属蛋白酶 9; 组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1; 冠状动脉损害

[摘要] 目的 检测不同的治疗方案下川崎病(Kawasaki disease, KD)患儿治疗前后基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达的动态变化,分析丹参酮 II A(Tan II A)对上述指标的影响以及对川崎病并发冠状动脉损害(coronary artery lesion, CAL)的保护作用。方法 将 2010 年 4 月至 2012 年 9 月在南华大学附属第二医院住院治疗的川崎病患者 48 例,包括无冠状动脉损害 28 例,有冠状动脉损害 20 例。随机分为 Tan II A 加常规治疗组和常规治疗组,各组 24 例(无冠状动脉损害 14 例,有冠状动脉损害 10 例),并以健康体检儿童作为对照组。分别采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测治疗前后患儿血清 MMP-9、TIMP-1 变化表达变化。实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测治疗前后患儿外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达水平。结果 川崎病患者治疗前 MMP-9、TIMP-1 mRNA 和蛋白表达均较正常对照组显著升高,且有冠状动脉损害的川崎病患者血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比值明显高于无冠状动脉损害(no coronary artery lesion, NCAL)川崎病患者($P < 0.05$);治疗 5~7 天后 MMP-9、TIMP-1 mRNA 和蛋白表达显著降低($P < 0.05$),其中 Tan II A 加常规治疗组较常规治疗组 MMP-9、TIMP-1 mRNA 和蛋白表达下降更明显($P < 0.05$),同时,在有冠状动脉损害的川崎病患者中, Tan II A 加常规治疗后,与常规治疗相比,其血清 MMP-9、TIMP-1 也明显降低($P < 0.05$)。结论 Tan II A 可以一定程度抑制川崎病患者 MMP-9、TIMP-1 mRNA 和蛋白表达,从而减轻血管炎性损伤,减少川崎病并发冠状动脉损害。

[中图分类号] R725.2

[文献标识码] A

Effects of Tanshinone II A on Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in the Kawasaki Patients with Coronary Artery Lesion

YAN Hong-Xia¹, XIAO Qi-Liang¹, FENG Wei¹, and ZHOU Yu-Juan²

(1. Department of Paediatrics, The Second Affiliated Hospital of University of South China; 2. The Nursing School of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Kawasaki Disease; Tanshinone II A; Matrix Metalloproteinase-9; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1; Coronary Artery Lesion

[ABSTRACT] **Aim** To explore the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in different treatment for patients with Kawasaki disease (KD), and discuss the protective effect of Tanshinone II A (Tan II A) on the coronary artery lesion (CAL) with KD. **Methods** Forty-eight Kawasaki patients including twenty-eight no coronary artery lesion (NCAL) and twenty CAL, and twenty-four healthy children as controls were recruited into the study. The patients with Kawasaki disease were randomly divided into two groups: Tan II A treatment group and contrast treatment group (including fourteen NCAL and ten CAL patients in each group). The serum MMP-9 and TIMP-1 levels were detected by ELISA. The MMP-9 and TIMP-1 mRNA expression were detected by real-time fluorescence quantification PCR (qRT-PCR) in the peripheral blood mononuclear cells (PBMC). **Results** Compared with the normal group, the expression of MMP-9 and TIMP-1 were increased before treatment, and decreased after treatment of five to seven days both at the mRNA and protein in the KD group ($P < 0.05$). However, the KD patients

whether treated, the above parameters of group CAL were significantly higher than the group of NCAL ($P < 0.05$). After treatment of five to seven days, the mRNA and protien of MMP-9 and TIMP-1 in the group of Tan II A treatment decreased significantly compared with those in the group of contrast treatment ($P < 0.05$), and the similar results in the KD with CAL.

Conclusion Tan II A might diminish the damage of immune vasculitis by decreasing the expression of MMP-9 and TIMP-1.

川崎病(Kawasaki disease, KD) 又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种儿童常见的发热出疹性疾病,病理变化主要表现为全身性中小动脉免疫性血管炎,冠状动脉损害是其最严重的并发症,可高达 20% ~ 25%^[1-3]。目前丙种球蛋白(IVIG)是川崎病治疗的首选药物之一,大剂量静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病临床疗效肯定^[4],但仍有 > 10% 的患儿对丙种球蛋白初始治疗无反应^[5]。因此,寻找其他的辅助治疗药物是纵多研究者的目标之一。现有研究显示丹参酮II A(tanshinone II A, TanIIA) 具有抗炎、抗血小板聚集、改善冠状动脉循环等多种药理作用^[6],可以在一定程度上降低川崎病患者血清炎性细胞因子的表达,减轻炎症反应^[7]。近来研究显示,基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及其抑制剂 1(TIM P-1)在川崎病患儿特别是有冠状动脉损伤的患儿发病中起着重要作用^[8]。我们知道,炎性细胞因子可以诱导细胞表达基质金属蛋白酶。然而,丹参酮II A 是否可以影响 MMP-9、TIMP-1 的表达进而减轻川崎病患者血管炎性损伤,减少川崎病患者合并冠状动脉损害,目前尚无相关报道。因此,我们对川崎病患儿接受常规治疗的同时加用丹参酮IIA 治疗,检测分析了丹参酮IIA 对川崎病患者 MMP-9、TIMP-1 表达的影响,以探讨丹参酮IIA 辅助治疗川崎病的作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本项目经南华大学附二医院伦理委员会批准同意,且所有患儿用药前均与患儿家长沟通并签订知情同意书。选取于 2010 年 4 月至 2012 年 9 月在我院接受住院治疗的川崎病患儿 48 例,其中包括无冠状动脉损害 28 例,有冠状动脉损害 20 例。所有川崎病患儿以及是否合并冠状动脉损害的诊断均参照《诸福棠实用儿科学》第 7 版中的诊断标准^[9],均排除心肌炎、心力衰竭、肾脏疾病以及骨骼肌损伤等,且入院前未接受过静脉丙种球蛋白或阿司匹林等药物的治疗。将有冠状动脉损害和无冠状动脉损害患儿分别随机分为 2 组,各组 24 例(无冠状动脉损害 14 例,有冠状动脉损害 10 例)。常规治疗组男 14 例,女 10 例,年龄 3 个月 ~ 8 岁 2 个月,平均 27.2 ± 7.4 个月;TanIIA

加常规治疗组男 15 例,女 9 例,年龄,4 个月 ~ 7 岁 9 个月,平均 26.9 ± 6.7 个月。选取我院同时期儿保门诊做健康查体儿童为 24 例作为正常对照组,男 13 例,女 11 例,年龄 6 个月 - 7 岁 6 个月,平均 27.5 ± 4.2 个月。性别、年龄在三组儿童中差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方案

常规治疗组:一般抗感染治疗 + 对症治疗 + 丙种球蛋白 $2 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ + 阿司匹林 $30 \sim 50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,待热退 2 ~ 3 天后逐渐减量至 $3 \sim 5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,并维持治疗 1 ~ 3 个月。Tan II A 加常规治疗组:采用在常规治疗基础上加用 Tan II A $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,疗程 5 ~ 7 天,Tan II A 磺酸钠注射液购自上海第一生化药业有限公司产品,10 mg/支。

1.3 血液样本采集与检测

所有患儿均在治疗前、治疗后 5 ~ 7 天,无菌采集静脉血 5 mL 于普通干燥管,其中 4 mL 血液经枸橼酸抗凝后,采用淋巴细胞分离液分离出外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)用于实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测。留取 1 mL 血液以 $3 \text{ kr}/\text{min}$,离心 15 min,分离血清保存于 -80°C 冰箱备用,以 ELISA 法测定血清 MMP-9、TIMP-1 表达水平。人类 MMP-9、TIMP-1 ELISA 试剂盒购于美国 R&D 公司,操作步骤严格按照试剂盒使用说明书进行。

1.4 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达

分离出来的外周血单个核细胞采用 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,逆转录试剂盒逆转录合成 cDNA,再进行 qRT-PCR 扩增。各步骤严格按照试剂盒操作进行。MMP-9、TIMP-1 基因扩增引物如下:MMP-9:L-5'-TTG ACA GCG ACA AGA AGT GG-3',R-5'-GCC ATT CAC GTC GTC CTT AT-3';TIMP-1:L-5'-AAT TCC GAC CTC GTC ATC AG-3',R-5'-TGC AGT TTT CCA GCA ATG AG-3';以内参基因 β -actin 进行标化,以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 值表示目的基因相对表达量。 β -actin 基因扩增引物为:L-5'-AGC GAG CATC CCC CAA AGT T-3',R-5'-GGG CAC GAA GGC TCA TCA TT-3'。

1.5 统计学分析

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 15.0 软件

进行数据分析,采取单因素方差分析和 LSD 两两比较检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 KD 患儿与正常对照组儿童血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值比较

两组患儿治疗前血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-

9/TIMP-1 比值明显升高,与正常对照组儿童比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗 5 ~ 7 天后,两组血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值明显下降 ($P < 0.05$),尤以 Tan II A 加常规治疗组下降更明显,已基本恢复至正常水平 ($P > 0.05$),但常规治疗组血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值仍高于正常对照组 ($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 川崎病患儿血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值比较

Table 1. The comparison of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 in the serum of KD patient

分 组	MMP-9 (μg/L)		TIMP-1 (μg/L)		MMP-9/TIMP-1 比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常对照组 (24 例)	142. 6 ± 34. 37		117. 3 ± 26. 63		1. 12 ± 0. 11	
常规治疗组 (24 例)	693. 6 ± 57. 34 ^a	278. 3 ± 44. 81 ^{ab}	309. 6 ± 28. 37 ^a	194. 7 ± 38. 18 ^{ab}	2. 15 ± 0. 32 ^a	1. 37 ± 0. 15 ^{ab}
Tan II A 加常规治疗组 (24 例)	689. 8 ± 56. 62 ^a	187. 6 ± 56. 37 ^{bc}	312. 3 ± 19. 85 ^a	155. 6 ± 28. 91 ^{bc}	2. 09 ± 0. 41 ^a	1. 16 ± 0. 12 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与治疗前比较;c 为 $P < 0.05$,与常规治疗组比较。

2.2 两治疗组治疗前后血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值比较

治疗前,血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值在 Tan II A 加常规治疗组和常规治疗组间,差异无统计学意义,治疗 5 ~ 7 天后,与常规治疗组相比,Tan II A 加常规治疗组血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值明显降低 ($P < 0.05$;表 1)。

2.3 外周血 PBMC 细胞 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达比较

治疗前,无论是 Tan II A 加常规治疗组还是常规治疗组,其患儿外周血 PBMC 细胞 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达均明显高于正常对照组 ($P < 0.05$),

治疗 5 ~ 7 天后,两组患者 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达明显下调 ($P < 0.05$),但常规治疗组 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达仍高于正常对照组 ($P < 0.05$),而 Tan II A 加常规治疗组其表达水平稍高于正常对照组,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两治疗组之间比较显示,治疗前,Tan II A 加常规治疗组和常规治疗组外周血 PBMC 细胞 MMP-9、TIMP-1 mRNA 的表达差异无显著性 ($P > 0.05$),但治疗 5 ~ 7 天后,与常规治疗组相比,Tan II A 加常规治疗组 MMP-9、TIMP-1 mRNA 的表达明显下调 ($P < 0.05$;表 2)。上述结果与血清中检测的结果相一致。

表 2. 川崎病患儿外周血 PBMC 细胞 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达比较

Table 2. The comparison of MMP-9 and TIMP-1 mRNA expression in the PBMC of KD patient

分 组	MMP-9		TIMP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常对照组 (24 例)	1. 0 ± 0. 17		1. 0 ± 0. 13	
常规治疗组 (24 例)	8. 4 ± 2. 27 ^a	2. 9 ± 1. 01 ^{ab}	5. 4 ± 2. 61 ^a	2. 6 ± 0. 78 ^{ab}
Tan II A 加常规治疗组 (24 例)	8. 4 ± 2. 61 ^a	1. 6 ± 0. 41 ^{bc}	5. 3 ± 3. 03 ^a	1. 4 ± 0. 51 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与治疗前比较;c 为 $P < 0.05$,与常规治疗组比较。

2.4 有无冠状动脉损害川崎病患儿血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值比较

治疗前和治疗后,有冠状动脉损害的川崎病患儿血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比值均明显

高于无冠状动脉损害川崎病患儿 ($P < 0.05$);治疗前,川崎病患儿无论有或无冠状动脉损害,两治疗组间血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 5 ~ 7 天后,在无

冠状动脉损害川崎病患儿中, Tan II A 加常规治疗组血清 MMP-9、TIMP-1 较常规治疗组有所降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有冠状动脉损害川崎

病患儿中, 与常规治疗组相比, Tan II A 加常规治疗组血清 MMP-9、TIMP-1 明显降低 ($P < 0.05$), MMP-9/TIMP-1 比值变化不明显 ($P > 0.05$)。

表 3. 有冠状动脉损害川崎病患儿血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值比较
Table 3. The comparison of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 in the serum of KD patient with CAL or NCAL

分 组	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)		TIMP-1 ($\mu\text{g/L}$)		MMP-9/TIMP-1 比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组						
无冠状动脉损害	604.1 \pm 38.58	203.7 \pm 24.73	299.5 \pm 19.72	162.5 \pm 21.51	2.02 \pm 0.14	1.25 \pm 0.08
有冠状动脉损害	783.2 \pm 42.26 ^a	352.8 \pm 17.19 ^a	319.8 \pm 21.83 ^a	226.7 \pm 19.86 ^a	2.45 \pm 0.12 ^a	1.51 \pm 0.12 ^a
Tan II A 加常规治疗组						
无冠状动脉损害	601.7 \pm 35.16	197.3 \pm 22.32	292.8 \pm 12.15	144.5 \pm 18.32	2.05 \pm 0.15	1.37 \pm 0.11
有冠状动脉损害	777.9 \pm 44.47 ^a	277.9 \pm 21.61 ^{ab}	331.7 \pm 15.41 ^a	166.6 \pm 12.05 ^a	2.35 \pm 0.17 ^a	1.67 \pm 0.12 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与无冠状动脉损害组比较; b 为 $P < 0.05$, 与常规治疗组有冠状动脉损害组比较。

3 讨 论

近年来研究显示, 川崎病是导致发展中国家小儿罹患获得性心脏病的首要原因之一^[10]。川崎病具有明显的嗜冠状动脉性, 一旦治疗不及时, 将会累及和损伤冠状动脉, 严重威胁患儿生命, 降低其生活质量^[11, 12], 并认为川崎病患者是否并发冠状动脉病变(CAL)是判断其预后好坏的关键。因此, 能够尽早的诊断川崎病并及时加以干预治疗防止冠状动脉损伤对川崎病患儿的治疗显得尤为重要。目前研究认为基质金属蛋白酶(MMP)及其抑制剂(TIM P)在川崎病冠状动脉损害发生机制中起着重要作用^[13, 14], 其中以基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及其抑制剂 1(TIM P-1)尤为重要^[15]。MMP 及 TIM P 对冠状动脉血管完整性的维持起着一种平衡统一的作用, 当有 ECM 过量产生时, 会被 MMP 降解, 与此同时 TIM P 又适当抑制着 MMP 的活性, 以免损伤正常冠状动脉血管, 一旦这种平衡被打破, 即可导致冠状动脉的损害^[13]。研究显示^[16], 川崎病患儿尤其是合并冠状动脉病变的患儿急性期血清 MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 比值明显增高, 恢复期时川崎病无冠状动脉病变者血清 MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 比值可降至正常水平, 而伴有冠状动脉病变患儿虽较急性期明显下降, 但仍高于正常水平, 因此认为外周血 MMP-9 水平及 MMP-9/TIMP-1 比值可反映川崎病血管病变的严重程度^[17]。在本研究我们同样发现, 川崎病患儿血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值明显高于正常对照组儿童, 且在外周血

PBMC 细胞中从 mRNA 水平得以证实, 并且有冠状动脉损害的川崎病患儿血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比值均明显高于无冠状动脉损害川崎病患儿。

丹参, 其味苦甘甜, 性微寒, 具有抗炎、抗自由基、改善微循环的作用, 目前已广泛用于心脑血管疾病患者的救治。丹参酮IIA (TanIIA) 是我国传统中药丹参的主要提取物之一, 也是丹参中含量较高的活性成分, 现已广泛应用于成人心脑血管病的治疗。研究发现, TanIIA 表现出多种药理作用。如抗凝、抑制血栓形成, 改善血液循环, 降低血脂, 抑制动脉粥样硬化, 促进组织修复, 抗炎、抗菌, 抑制自由基和抗氧化等作用^[18, 19]。张庆等^[7]研究发现, TanIIA 可以明显降低川崎病患者血清炎性细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 的表达, 减轻炎症反应, 可作为治疗川崎病的辅助用药。现有研究表明 KD 急性期时外周血 T 淋巴细胞和单核细胞异常活化, 可释放大量细胞因子, 如 IL-1、IL-6、TNF- α 等, 参与川崎病冠状动脉的损伤, 炎性细胞因子基质金属蛋白酶的表达起促进作用。如 IL-1、IL-6、TNF- α 可以促进川崎病患者血管内皮细胞表达 MMP-9, 而干扰素 γ 可以抑制 MMP-9 的表达, 使 MMP-9/TIMP-1 比值改变, 进而影响川崎病患者冠状动脉血管壁的重构^[15, 20]。

因此, 本研究认为 TanIIA 作为治疗川崎病的辅助用药, 其机制除了抑制炎性因子分泌外, 可能与抑制 MMP-9、TIMP-1 表达有关。为此, 本课题对川崎病患儿接受常规治疗的同时加用丹参酮IIA 治疗, 检测分析了丹参酮IIA 对川崎病患者 MMP-9、TIMP-1 表达

的影响。结果发现,两组川崎病患儿在接受治疗以后,无论在蛋白水平还是 mRNA 水平,MMP-9、TIMP-1 表达明显降低,MMP-9/TIMP-1 比值也明显下降,其结果进一步说明 MMP-9、TIMP-1 的表达上调促进了川崎病的发病;两治疗组间比较显示,与常规治疗组相比,TanIIA 加常规治疗组上述指标下降的更明显;与此同时,在有冠状动脉损害川崎病患儿中,与常规治疗组相比,Tan II A 加常规治疗组血清 MMP-9、TIMP-1 明显降低。其结果说明,丹参酮IIA 可以协同丙种球蛋白明显抑制 MMP-9、TIMP-1 的表达,丹参酮IIA 辅助治疗川崎病可能与抑制 MMP-9、TIMP-1 表达有关。

综上所述,本研究提示 MMP-9、TIMP-1 的异常表达在川崎病的发病中起着重要的作用。丹参酮II A 可以协同丙种球蛋白治疗川崎病,可能与抑制 MMP-9、TIMP-1 表达有关。

[参考文献]

- [1] Kim JJ, Hong YM, Yun SW, et al. Assessment of risk factors for korean children with kawasaki disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2012, 33(4): 513-520.
- [2] Hayasaka S, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analyses of fatal cases of Kawasaki disease in Japan using vital statistical data over 27 years [J]. *J Epidemiol*, 2003, 13(5): 246-250.
- [3] 罗永姣,蔡泽民,刘红英. 不典型川崎病 55 例临床及实验室特征分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7):555-557.
- [4] 段志娟. 不同剂量丙种球蛋白治疗川崎病的效果及对血清中 C 反应蛋白和降钙素原影响的研究[J]. *中国医疗前沿*, 2011, 6(9):47-48.
- [5] Honkanen VEA, McCrindle BW, Laxer RM, et al. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2003, 24: 122-126.
- [6] 张玉方,赵春景. 丹参酮II A 及其钠盐的药理研究进展[J]. *药学专论*, 2008, 17(1):1-2.
- [7] 张庆,李晓静,于洁,等. 丹参酮II A 对川崎病患儿炎症性细胞因子及 GMP-140 影响的研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(2):112-114.

- [8] 邵建波,都鹏飞. 川崎病免疫发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(17):2 749-752.
- [9] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版北京:人民卫生出版社,2002:698-705.
- [10] Yeung RS. Pathogenesis and treatment of Kawasaki disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, 17(5): 566-567.
- [11] Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006 [J]. *J Epidemiol*, 2008, 18(4): 167-172.
- [12] 李卓颖,黄麟,杨作成,等. 川崎病患儿连接蛋白 37 基因多态性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6):549-551.
- [13] 黄芳芳,饶晓红,朱红枫. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与川崎病冠脉损害的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(9):1632-634, 1636.
- [14] Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(10): 847-851.
- [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): 1 670-675.
- [16] 彭茜,周同甫,陈昌辉,等. 基质金属蛋白酶 9 及组织抑制物 1 对预测和早期诊断川崎病冠状动脉病变的意义[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(9):676-680.
- [17] Gupta-Malhotra M, Levine DM, Cooper RS, et al. Decreased levels of cystatin C, an inhibitor of the elastolytic enzyme cysteine protease, in acute and subacute phases of Kawasaki disease [J]. *Cardiology*, 2003, 99(3): 121-125.
- [18] 张玉方,赵春景. 丹参酮II A 及其钠盐的药理研究进展[J]. *药学专论*, 2008, 17(1):1-2.
- [19] 杜冠华,张均田. 丹参现代研究概况与进展[J]. *药学导报*, 2004, 23(6):355-360.
- [20] Cheng YC, Chen LM, Chang MH, et al. Lipopolysaccharide upregulates uPA, MMP-2 and MMPO via ERK1/2 signaling in H9c2 cardiomyoblast cells [J]. *Mol Cel Biochem*, 2009, 325(1/2): 15-23.

(此文编辑 李小玲)