

川崎病内皮细胞模型及其发病机制研究进展

郑小兰 张 怡

摘 要 川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种急性自限性血管炎症,主要发生于 6 个月~5 岁儿童,其发病机制尚不清楚。研究发现 KD 患儿存在血管内皮细胞损伤及功能紊乱,因此目前有许多 KD 体外研究以内皮细胞为模型,其中又以人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)与人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAEC)为主,为 KD 发病机制研究提供了重要线索。本文就 KD 体外研究的内皮细胞模型及其在发病机制上的研究现状做了系统性阐述。

关键词 川崎病 人脐静脉内皮细胞 人冠状动脉内皮细胞 细胞模型

中图分类号 R725.4; R392.12

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.003

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种以全身中小动脉血管炎为主要病变的急性发热出疹性疾病,主要发生于 6 个月~5 岁儿童。自 1967 年川崎富作首次报道以来,全世界均有报道,近年来其发生率呈逐年升高趋势^[1]。KD 可并发冠状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL),目前已是发达国家儿童获得性心脏病的首要发病原因^[2]。既往研究认为 CAL 始于血管内皮细胞调控紊乱^[3]。因此,建立合适的 KD 内皮细胞系模型,是探索 KD 及其 CAL 发病机制、预防及治疗的重要基础。目前国内外已建立的 KD 内皮细胞模型主要有人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)与人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAEC)。本文系统介绍了 KD 体外研究的内皮细胞模型及其在发病机制上的研究进展。

一、人脐静脉内皮细胞

自 Jaffe 等 1973 年首次培养了 HUVEC 以来, HUVEC 就广泛用于血管内皮细胞病变的研究^[4]。Jiang 等^[5]发现 KD 患儿血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平明显升高, TNF- α 能同时诱导 HUVEC 凋亡并抑制其扩散,是一种重要炎症因子。TNF- α 主要由巨噬细胞和单核细胞产生,生物学活性广泛,可参与调节免疫功能、抑制肿瘤细胞、介导炎症反应及组织损伤等病理生理过程^[6]。Inoue 等^[7]分别用急性期与恢复期 KD 患儿

血清孵育 HUVEC,发现急性期 KD 血清刺激 HUVEC 后其 TNF- α 水平升高,且细胞间黏附因子-1(ICAM-1)表达增加,表明 KD 分泌 TNF- α 可诱导 ICAM-1 表达,参与 KD 发生、发展。Kaneko 等^[8]以 TNF- α 处理后的 HUVEC 为炎症内皮细胞模型,使用重组表达 cDNA 克隆的血清学分析技术,对 4 个恢复期 KD 患儿血清进行免疫筛选鉴定了 46 个抗原,这些抗原在 5 个非 KD 患儿血清中几乎没有发现,为了解 KD 发病机制提供了线索。

microRNA(miRNA)为长度约 22nt 的内源性短链单链 RNA 分子,属于非编码 RNA,既往认为非编码 RNA 没有生物学功能,近年来研究发现 miRNA 可通过与编码蛋白质 mRNA 互补结合,参与调控细胞的增殖、迁移和凋亡等一系列过程,在血管生成和病变以及心血管疾病等过程中可发挥重要作用^[9]。2013 年 Shimizu 等^[10]首次用小 RNA 测序技术发现 miRNA-145 可能参与调控 KD 急性期的转化生长因子- β 通路调节基因的表达,提示了 miRNA 可能在 KD 发病过程中发挥作用。Ni 等^[11]研究发现,急性期 KD 中 miR-155/SOCS1 信号通路的激活和 miR-31 表达水平的升高,可能导致调节性 T 细胞下降,进而致免疫系统功能紊乱。He 等^[12]用 KD 患儿血清刺激 HUVEC 后,发现 HUVEC 表达的 miR-483 降低,结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)及内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)标记增加。分析发现 miR-483 可被 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)激活, KD 血清可抑制 KLF4-miR-483 轴,导致 CTGF 表达增加、EndoMT 水平升高,最终引起 CAL;他汀类药物可恢复 KLF4-miR-483 轴的表达,可能对急性

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81571515);成都市科技局科技惠民技术研发项目(2015-HM01-00456-SF)

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院儿科、出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室、四川大学华西临床医学院

通讯作者:张怡,电子邮箱:349777010@qq.com

KD 患儿起到一定的治疗作用。Wu 等^[13]研究发现 miR-186 在急性 KD 患儿血清中上调,影响 SMAD6 的表达,调节 TGF- β /MAPK 信号通路,诱导了 HUVEC 损伤,提示 miR-186 可作为 KD 药物治疗靶点。近年来,KD 血清中各种具有不同作用的 miRNA 不断被发现,已成为 KD 研究的热点和前沿,表明 miRNA 在 KD 生物标志物或治疗靶点研究方面有重要价值。

内皮微粒(endothelial microparticle, EMP)是血管内皮细胞在激活或凋亡状态下所释放的微小囊泡状物质,直径约 0.1~1.0 μ m。EMP 为一种用于交换生物信号的细胞间的传递系统,在炎症、凝血和血管功能调节方面均有一定作用,被认为是内皮细胞受损的标志,其测定已被认为是评价内皮损伤的方法^[14]。Nakaoka 等^[15]用流式细胞仪检测到 KD 急性期患儿血清中 EMP 明显升高,且并发 CAL 的患儿 EMP 比无 CAL 的患儿升高更明显,经过初始 IVIG 治疗后 EMP 明显下降,用 miRNA 微阵列分析发现有两个特殊 miRNA,hsa-miR-145-5p 和 hsa-miR-320a 封装于 EMP 中,同时发现这两个 miRNA 杂交信号可以在 CAL 患儿内皮细胞中检测到,提示 miRNA 可被封装于 EMP,然后从内皮细胞释放入管腔中,表明 EMP 定量分析有成为 KD 生物标志物的潜在可能性。Tian 等^[16]用 TNF- α 刺激 HUVEC 后,发现内皮细胞形态发生显著变化,流式细胞仪分析细胞上清液发现 EMP 水平明显升高,内皮细胞形态发生显著变化,并分泌大量微粒子;由于既往研究已证实 TNF- α 参与了 KD 发病,故可认为 EMP 在 KD 血管内皮细胞损伤中可能起着重要作用^[8]。

由于 HUVEC 具有分化潜能和新生血管内皮细胞特性,可通过新生儿脐带消化所得,获取容易,所以目前对内皮细胞功能的了解大部分是基于 HUVEC 的研究^[17]。但 HUVEC 平均寿命为传代 10 次,可培养约 5 个月,故用 HUVEC 做长期体外实验是不可能的^[18]。由于供者来源不同,故分离培养的 HUVEC 所得实验结果相互之间并没有可比性。McCall 等^[19]对人不同类型的血管内皮细胞进行 miRNA 分析后发现不同类型内皮细胞 miRNA 表达不一致。KD 患儿心血管并发症主要发生在冠状动脉,与 HUVEC 在基因表达、血流动力学、功能等方面存在差异,故基于 HUVEC 研究的 KD 实验结果仍存在争议,但 Krishnaswamy 等^[20]用 RT-PCR 检测 TNF- α 刺激 HCAEC 和 HUVEC 后分泌的细胞因子,发现没有明显差别,提示目前基于 HUVEC 进行的 KD 体外研究

仍具有非常重要的意义,值得进一步研究。

二、人冠状动脉内皮细胞

HCAEC 对研究和了解冠状动脉疾病的分子机制有重要价值,Krishnaswamy 等^[20]首次报道了 HCAEC 多功能性细胞因子的表达,及其在炎症因子和糖皮质激素调控下的变化,比较了来自 HCAEC 和 HUVEC 的细胞系中细胞因子转录的表达,发现 HCAEC 中白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)、IL-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达上调;TNF- α 刺激 HCAEC 后能诱导其表达 IL-1 α 、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 MCP-1;HCAEC 与 HUVEC 表达的细胞因子的基因分布没有明显的差异,糖皮质激素能抑制这两种细胞表达 IL-8。这些研究表明 HCAEC 能够表达多种多功能的细胞因子,可能与血管炎症有关。有研究者^[21]提取 KD 患儿外周血单核细胞(PBMC)进行培养,发现其上清液 TNF- α 含量明显高于非 KD 患儿组,用此上清液刺激 HCAEC 后发现 IL-6、IL-1 β 、NF- κ B p65 及半胱天冬酶-6 表达上调,且可诱导 HCAEC 细胞凋亡,同时发现 NF- κ B 抑制剂可明显减轻上述反应,提示 KD 患儿血管炎的发病机制与 NF- κ B 信号通路有关,这与以 HUVEC 为模型进行的研究结论相符^[22]。

维生素 D 是一种固醇类衍生物及类固醇激素,也是人体必需的脂溶性维生素,其在血液中的最强活性形式为 1,25 二羟维生素 D[1,25-(OH) $_2$ D $_3$],多项研究表明维生素 D 缺乏与心血管疾病发生有潜在相关性^[23]。Kudo 等^[24]用 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 预处理 HCAEC,可抑制 TNF- α 诱导的血管细胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达和 IL-8 产生,调节炎症反应。Suzuki 等^[25]用 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 预处理 HCAEC,发现 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 可抑制 TNF- α 诱导 NF- κ B 活化和 E 选择素分泌,调节 KD 血管炎症反应,提示维生素 D 可能有治疗 KD 血管炎症的潜在价值。

由于制备 HCAEC 所需的冠状动脉标本获取困难,故目前绝大多数研究所用细胞是直接向生物公司购买所得。田凤石等^[26]在成年男性猝死半小时内的的心脏里提取 HCAEC,在国内首先建立了成人冠状动脉内皮细胞的体外培养方法。由于 KD 发病主要为 5 岁以下儿童,成人冠状动脉与儿童冠状动脉存在差异,若能以相似方法得到 KD 患儿的冠状动脉内皮细胞并将其用于 KD 研究,则会使实验结果更有价值;

但不可否认的是,目前基于 HCAEC 的 KD 研究仍具有重要意义。

三、其他

目前 KD 研究的体外模型所使用的内皮细胞以 HUVEC 与 HCAEC 为主。研究者仍在不断探索新的内皮细胞模型,Donnini 等^[27]首次建立了一种新型人类主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAEC)增殖的长期培养系统。此类 HAEC 可在体外保持多代不同的分化特征,产生抗血栓因子和血栓形成因子,并对 TNF- α 刺激产生炎症反应,在表面表达 ICAM-1,产生大量 NO、ET 和细胞因子,从而改变生长特性,此新系统可能对理解和研究许多血管病变的分子机制和老化过程非常有用。KD 并发症以冠状动脉为主,而主动脉造并未受到明显损伤,提示将 HAEC 模型用于 KD 发病机制的比较研究有重要价值。

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)是一种由自身体细胞通过去分化、重编程后诱导出的类胚胎干细胞样细胞,较普通成体干细胞有更高的全能性。自 2006 年日本科学家山中伸弥利用 Oct3/4、Sox2、c-Myc 和 Klf4 4 种转录因子成功诱导出 iPSC 以来,iPSC 技术不断发展。2017 年 Ikeda 等^[28]分别将 IVIG 抵抗型与 IVIG 反应型 KD 患儿的皮肤成纤维细胞通过基因技术诱导出 iPSC,并使其分化为血管内皮细胞(iPSC-ECs);对 iPSC-ECs 进行 RNA 测序后发现,CXCL12 表达在源自 IVIG 抵抗型患儿的 iPSC-ECs 中明显上调,参与 IL-6 信号的基因组表达上调,提示这些基因与 KD 发病相关,此研究是研究者首次建立 iPSC 模型对 KD 进行体外研究,为后续研究提供了新思路,但 iPSC 的诱导率低、有癌变、技术尚不成熟等都是需要解决的问题。

综上所述,KD 自发现以来,众多研究对本病进行了大量实验室研究和临床观察,KD 发病机制至今尚不明确,但越来越多基于内皮细胞模型的 KD 体外研究为其发病机制提供了重要线索。目前用于 KD 研究的内皮细胞模型都有各自的优缺点,随着科技进步,特别是 iPSC 技术的发展,有望克服当前困难,建立一种新的 KD 体外研究的内皮细胞模型,但需要强调的是,目前实验常用的 HUVEC 与 HCAEC 模型仍具有不可替代的价值。

参考文献

- 1 Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, *et al.* Dissecting Kawasaki disease; a state-of-the-art review[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176

- (8):995-1009
- 2 McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease; a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(17):e927-e999
- 3 Ueno K, Ninomiya Y, Hazeki D, *et al.* Disruption of endothelial cell homeostasis plays a key role in the early pathogenesis of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9):1814-1818
- 4 Aman J, Weijers EM, van Nieuw Amerongen GP, *et al.* Using cultured endothelial cells to study endothelial barrier dysfunction; challenges and opportunities [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(2):L453-466
- 5 Jiang C, Fang X, Jiang Y, *et al.* TNF- α induces vascular endothelial cells apoptosis through overexpressing pregnancy induced noncoding RNA in Kawasaki disease model [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 72:118-124
- 6 Wells AF, Curtis JR, Betts KA, *et al.* Systematic literature review and Meta-analysis of tumor necrosis factor- α experienced rheumatoid arthritis [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(8):1680-1694
- 7 Inoue Y, Kimura H, Kato M, *et al.* Sera from patients with Kawasaki disease induce intercellular adhesion molecule-1 but not Fas in human endothelial cells [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2001, 125(3):250-255
- 8 Kaneko M, Ono T, Matsubara T, *et al.* Serological identification of endothelial antigens predominantly recognized in Kawasaki disease patients by recombinant expression cloning [J]. *Microbiol Immunol*, 2004, 48(9):703-711
- 9 Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(5):865-874
- 10 Shimizu C, Kim J, Stepanowsky P, *et al.* Differential expression of miR-145 in children with Kawasaki disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58159
- 11 Ni FF, Li CR, Li Q, *et al.* Regulatory T cell microRNA expression changes in children with acute Kawasaki disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2):384-393
- 12 He M, Chen Z, Martin M, *et al.* miR483 targeting of CTGF suppresses endothelial-to-mesenchymal transition; therapeutic implications in Kawasaki disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120(2):354365
- 13 Wu R, Shen D, Sohun H, *et al.* miR186, a serum microRNA, induces endothelial cell apoptosis by targeting SMAD6 in Kawasaki disease [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4):1899-1908
- 14 Yamamoto S, Niida S, Azuma E, *et al.* Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8505
- 15 Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, *et al.* MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1016

(下转第 104 页)

参考文献

- 1 黎励文, 李明敏. 慢性心力衰竭的治疗进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(7):673-675
- 2 Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, *et al.* Detection of muscle wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 17(12):1283-1293
- 3 罗阳, 黄方洋, 彭勇, 等. 不稳定心绞痛血清钾水平与远期预后相关性研究[J]. 华西医学, 2016, 31(3):458-462
- 4 Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, *et al.* Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(38):2890
- 5 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12):1076-1095
- 6 Ibrahim NE, Gaggin HK, Rabideau DJ, *et al.* Worsening renal function during management for chronic heart failure with reduced ejection fraction: results from the Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study[J]. *J Card Fail*, 2016, 23(2):121-130
- 7 Ekundayo OJ, Adamopoulos C, Ahmed MI, *et al.* Oral potassium supplement use and outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 141(2):167-174
- 8 Platz E, Merz AA, Jhund PS, *et al.* Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(9):1154
- 9 杨菲菲, 智光, 王秋霜. 肺部超声在心力衰竭应用中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(3):325-327
- 10 Chouihed T, Coiro S, Zannad F, *et al.* Lung ultrasound: a diagnostic and prognostic tool at every step in the pathway of care for acute heart failure[J]. *Am J Emergency Med*, 2016, 34(3):656-657
- 11 黄超, 张坤, 江艺. 血清钾、钠水平在闭合性肝损伤分级及治疗中的指导意义[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1):121-126
- 12 Renna M, Castellino M, Leoni B, *et al.* Microgreens production with low potassium content for patients with impaired kidney function[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6):675
- 13 Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, *et al.* Impact of renin-angiotensin aldosterone system inhibition on serum potassium levels among peritoneal dialysis patients. [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(2):150-155
- 14 赵贵明, 任久林, 李晶, 等. 急性心肌梗死早期血钾浓度与冠状动脉造影相关罪犯血管及室性心律失常的关系[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(4):306-308
- 15 Hoss S, Elizur Y, Luria D, *et al.* Serum potassium levels and outcome in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(12):1868-1874
- 16 刘韬, 于胜波, 秦牧, 等. 右心室舒张末期内径对慢性心力衰竭患者预后的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(8):1144-1147
- 17 Collins AJ, Pitt B, Reaven N, *et al.* Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(3):213-221
- 18 Pitt B, Rossignol P. Serum potassium in patients with chronic heart failure: once we make a U-turn where should we go? [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(38):2897-2899
- 19 Basnet S, Poudel DR, Ghimire S, *et al.* In-hospital mortality in hospitalized patients with congestive heart failure in relation to serum potassium levels in the US: National Inpatient Sample Analysis[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8):S10-S11
- 20 Kida K, Doi S, Ito C, *et al.* Efficacy of add-on low dose versus high dose of tolvaptan to furosemide on congestive heart failure with advanced kidney dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(10):S64
- 21 朱俊, 张超锋, 王聪霞. 呋塞米与螺内酯不同用药比例治疗慢性心力衰竭的疗效及对血钾水平的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(11):1617-1620
- 22 Alper AB, Campbell RC, Anker SD, *et al.* A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 137(1):1-8
(收稿日期:2018-09-12)
(修回日期:2018-09-28)

(上接第 13 页)

- 16 Tian J, Lv HT, An XJ, *et al.* Endothelial microparticles induce vascular endothelial cell injury in children with Kawasaki disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9):1814-1818
- 17 Jiménez N, Krouwer VJ, Post JA. A new, rapid and reproducible method to obtain high quality endothelium in vitro[J]. *Cytotechnology*, 2013, 65(1):1-14
- 18 熊斌, 郭云亮, 谭岩, 等. 用于体外实验的内皮细胞系研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 7(34):4086-4088
- 19 McCall MN, Illei PB, Halushka MK. Complex sources of variation in tissue expression data: analysis of the GTEx lung transcriptome[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(3):624-635
- 20 Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, *et al.* Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 1999, 19(2):91-104
- 21 Tian J, An X, Niu L. Correlation between NF- κ B signal pathway-mediated caspase-4 activation and Kawasaki disease[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):3333-3336
- 22 Zhou C, Huang M, Xie L, *et al.* IVIG inhibits TNF- α -induced MMP9 expression and activity in monocytes by suppressing NF- κ B and P38 MAPK activation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12):15879-15886
- 23 Lim K, Hamano T, Thadhani R. Vitamin D and calcimimetics in cardiovascular disease[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3):251-266
- 24 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
- 25 Suzuki Y, Ichihara 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
- 26 田凤石, 张宏, 宋学明, 等. 成人冠状动脉内皮细胞体外培养方法的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3):267-268
- 27 Donini D, Perrella G, Stel G, *et al.* A new model of human aortic endothelial cells in vitro[J]. *Biochimie*, 2000, 82(12):1107-1114
- 28 Ikeda K, Mizoro Y, Ameku T, *et al.* Transcriptional analysis of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease using an induced pluripotent stem cell disease model[J]. *Circ J*, 2016, 81(1):110-118
(收稿日期:2018-09-21)
(修回日期:2018-09-25)