

综述

川崎病相关微RNA的功能机制及生物标志物研究进展

冯佳丽^{1,2,3}, 彭宇^{3,4}, 段君凯^{1,3}

1. 江西省儿童医院心内科, 南昌 330006; 2. 南昌大学医学部, 南昌 330006; 3. 江西省卫生健康儿童心血管疾病重点实验室, 南昌 330006; 4. 江西省儿童医院风湿免疫科, 南昌 330006

[摘要] 川崎病是一种以全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性小儿疾病, 为儿童后天性心脏病最常见的病因。该病病因尚不明确, 发病机制仍有待探索。部分川崎病病例由于临床表现不典型易被误诊, 未经有效治疗的患者并发冠状动脉病变的风险增加。因此, 及时诊断川崎病与预测冠状动脉病变对川崎病及早治疗、改善预后具有重大意义。微RNA (miRNA) 在生物体的各种生命过程中发挥着重要作用, 同时 miRNA 表达失调参与众多疾病的发生、发展。目前研究显示, miRNA 可辅助疾病的诊断、预后评估和大规模人群筛查, 作为新型生物标志物具有潜在的临床应用前景。近期研究发现, miRNA 与川崎病发病机制相关, 其表达失调将导致川崎病患者的免疫失衡及血管损伤。另有部分研究表明, 循环 miRNA 可作为川崎病潜在的生物标志物, 主要聚焦于川崎病早期诊断及疗效预测。目前的研究尚处于探索阶段, 需要更多的临床研究去验证川崎病相关 miRNA 的早期诊断及预测效能。该文就近年来 miRNA 在川崎病中的功能机制及生物标志物研究进行综述。

[关键词] 川崎病; 微RNA; 生物标志物; 发病机制; 诊断; 疗效预测

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.02.017 **[中图分类号]** R725.4 **[文献标志码]** A

Progress in functional mechanisms and biomarkers of miRNA related to Kawasaki disease

FENG Jiali^{1,2,3}, PENG Yu^{3,4}, DUAN Junkai^{1,3}

1. Department of Cardiology, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China; 2. Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3. JXHC Key Laboratory of Children's Cardiovascular Diseases, Nanchang 330006, China; 4. Department of Rheumatology, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China

[Abstract] Kawasaki disease is an acute febrile exanthema pediatric disease with systemic vasculitis as the main lesion, which is the most common cause of acquired heart disease in children. The etiology of the disease is not clear, and the pathogenesis remains to be explored. Some cases of Kawasaki disease are prone to misdiagnosis due to atypical clinical presentations, and patients who have not been effectively treated are at increased risk of coronary artery lesion. Therefore, timely diagnosis of Kawasaki disease and prediction of coronary artery lesion have great significance for early treatment and prognosis of Kawasaki disease. MiRNA plays an important role in various life processes of organisms, and dysregulation of miRNA is involved in the occurrence and development of many diseases. Current studies have shown that miRNA can assist in the diagnosis, prognosis assessment and large-scale population screening of diseases, and has potential clinical application prospects as a novel biomarker. Recent studies have found that miRNA is associated with the pathogenesis of Kawasaki disease, and expression dysregulation will lead to immune imbalance and vascular damage in patients with Kawasaki disease. Other studies have shown that circulating miRNA can be used as a potential biomarker of Kawasaki disease, mainly focusing on early diagnosis and efficacy prediction of Kawasaki disease. The current research is still at the exploratory stage, and more clinical studies are needed to verify the early diagnosis and prediction efficacy of miRNA related to Kawasaki disease. This article reviews the functional mechanism and biomarkers of miRNA in Kawasaki disease in recent years.

[Key words] Kawasaki disease; miRNA; biomarker; pathogenesis; diagnosis; efficacy prediction

[基金项目] 江西省重点研发计划项目 (911125321037)。

[作者简介] 冯佳丽 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: 316240143@qq.com。

[通信作者] 段君凯, 电子信箱: yeduanjk@163.com。

[Funding Information] Key Research and Development Program of Jiangxi Province (911125321037).

[Corresponding Author] DUAN Junkai, E-mail: yeduanjk@163.com.

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种以全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性小儿疾病^[1]。流行病学研究^[2]显示亚太地区KD的发病率最高,且亚裔发病率明显高于其他种族,提示其发病存在基因易感性。该病以冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 为最常见的严重并发症,是青少年及成人心肌梗死和猝死发生的重要原因^[3]。KD病因尚不明确,发病机制仍有待探讨,临床诊治中面临着诸多问题,如不完全型KD (incomplete Kawasaki disease, iKD) 的诊断、静脉注射人免疫球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG) 治疗的耐药和CAL等。目前尚未发现KD特异相关的实验室指标,因此寻找特异性的生物标志物不仅有助于KD早期预警、提前干预、改善预后以及减轻治疗负担,还能为明确KD的发病机制奠定基础。

微RNA (miRNA) 是长度约22 nt的内源性短链RNA,不编码蛋白质,但通过和编码蛋白基因的mRNA互补结合,沉默其表达,从而调控细胞的分化、生长、发育、增殖、代谢以及凋亡^[4-5]。研究^[6]表明,miRNA可以调节人类基因组1/3的基因,在生物体的各种生命过程中发挥着重要作用。同时,miRNA失调参与众多疾病的发生发展,如心血管疾病、肿瘤、代谢性疾病以及病毒感染性疾病等^[7]。亦有研究^[8]表明循环miRNA可能与特定的病理生理状态相关。此外,血液游离miRNA在同一物种不同个体中的表达水平较为一致,且miRNA的表达有明显的组织特异性,在同种疾病的不同分期阶段,miRNA也可呈现特定的表达谱^[9]。同时,miRNA在血液循环中含量较为丰富且非常稳定,具有抵抗RNA酶的能力,在体外可以长时间保存而不易降解^[10]。总之,miRNA的疾病特异性表达谱、组织特异性、化学稳定性使其非常适合作为临床生物标志物。近年来,KD相关的miRNA研究日趋广泛,现就miRNA在KD中的功能机制以及生物标志物研究进展予以综述。

1 KD发病相关的miRNA机制研究

目前KD的发病机制尚不清晰。免疫系统异常活化、炎性细胞因子释放、血管内皮细胞损伤与功能障碍、内皮祖细胞的调控作用等机制可能参与KD的发生发展^[11]。当前,越来越多的研究表明miRNA与KD的发病相关。

1.1 miRNA与KD的自身免疫反应

KD的病理变化为全身性中小血管炎。T细胞激活后,B细胞多克隆活化和凋亡减少,产生大量免疫球蛋白以及细胞因子,引起KD患者免疫系统的异常活化,从而继发血管炎症。NI等^[12]研究发现在急性期KD患儿外周血中CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 及miRNA-155下调,miRNA-31上调,并且经IVIG治疗后上述结果可部分逆转,进一步实验证明miRNA-155通过抑制SOCS-1/STAT-5信号通路促进FoxP3 mRNA表达,而miRNA-31直接与FoxP3 mRNA 3' UTR靶向结合抑制FoxP3表达。该项研究提示急性KD中Treg的下调可能与miRNA-155/SOCS-1信号通路异常以及miRNA-31的过度表达有关。而IVIG治疗可调节miRNA-155和miRNA-31的表达以挽救Treg数量和功能,但该研究并未阐明其具体机制。LUO等^[13]的研究表明B10细胞的调节功能在KD急性期受损。该研究进一步证实参与IL-10转录后调节的miRNA-27a在KD患者B细胞中的表达显著上调,并导致B细胞功能缺陷,促使B细胞产物IL-10下调,TNF- α 表达增加,诱发单核细胞炎症反应,最终导致血管炎的发生。而抑制miRNA-27a的表达则可逆转B10细胞功能缺陷,从而保护血管。以上研究表明miRNA表达失调可能通过某些信号通路或抑制免疫细胞调节功能的方式参与KD患者的免疫失衡。

1.2 miRNA与KD的血管损伤

KD血管内皮损伤诱发血管血栓形成,促使血液炎症介质进入血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)。内皮细胞和VSMC的凋亡及细胞外基质的产生减少,最终可能导致冠状动脉瘤 (coronary artery aneurysm, CAA) 的发生。近期,部分研究报道miRNA作为基因表达的负性调节因子参与血管内皮损伤。LI等^[14]研究表明miRNA-125a-5p在KD患者中显著升高,而进一步的体外实验发现,外周血miRNA-125a-5p可通过靶向抑制MCK7基因表达诱导血管内皮细胞凋亡。LIU等^[15]运用KD小鼠模型研究发现miRNA-197-3p上调可靶向抑制TIMP3表达,诱导冠状内皮细胞损伤,提示miRNA-197-3p/TIMP3表达失调可能是KD患者心血管内皮损伤的重要机制。NAKAOKA等^[16]报道miRNA-145-5p在KD相关冠状动脉病变的内皮细胞中表达,并且miRNA-

145-5p通过抑制 *TMEM9B* mRNA上调 THP-1 单核细胞中炎症细胞因子 IL-6 的表达, 导致冠状动脉血管炎和 KD 患者 CAL 的形成; 而 miRNA-320a 可能与 miRNA-145-5p 共同参与炎症细胞因子表达的调节, 推进冠状动脉血管炎发展, 导致 KD 患者的 CAL。以上研究结果提示 miRNA 可通过靶向作用相关基因或沉默 mRNA 表达的方式参与 KD 血管炎症。而 CHU 等^[17] 研究发现骨髓源性血细胞 miRNA-223 分泌后进入血管平滑肌细胞, 作为内分泌遗传信号促进血管内皮细胞增殖受损、凋亡增强, 导致 KD 血管损伤。该研究表明, 不同于激素、肽类或蛋白质等传统内分泌物质, miRNA-223 作为遗传分子也发挥着内分泌遗传信号的作用, 参与 KD 血管损伤。另一项研究^[18] 则认为血小板 miRNA-223 在 KD 中发挥血管保护作用。该研究发现: 血小板 miRNA-223 通过与 PDGFR β 靶向结合抑制血管平滑肌细胞去分化, 发挥血管保护作用; CAL 患儿表现为血小板 miRNA-223 缺乏, 且缺乏程度与 CAL 严重程度相关。并且研究者还发现 miRNA-223 的表达水平具有年龄相关性, 5 岁以下儿童 miRNA-223 表达下调, 但与 KD 好发于 5 岁以下儿童是否存在关联仍有待进一步研究。

内皮间充质转化在 KD 血管损伤中亦发挥作用, 已有相关研究表明 miRNA 参与 KD 内皮间充质转化。研究^[19] 报道 KD 血清抑制内皮细胞中的 KLF4-miRNA-483 轴, 导致结缔组织生长因子表达增加和内皮间充质转化, 而这一过程可能导致 KD 患者发生 CAL。另一项研究^[20] 报道, 在 KD 中, 上调的 miRNA-27b 已被证实可通过靶向上调 SMAD7 表达, 削弱 TGF- β 通路, 负向调节内皮间充质转化过程, 发挥血管保护作用。

2 KD 相关 miRNA 的生物标志物研究

国内外 KD 相关的 miRNA 生物标志物研究广泛聚焦于循环 miRNA。miRNA 样本多来源于外周血的血浆、血清、血小板、单核细胞、外泌体等。研究内容多包括 KD 的早期诊断及疗效预测等。

2.1 miRNA 与 KD 的早期诊断

2022 年, 美国风湿病学/血管炎基金会共同发布

的 KD 管理指南^[21] 明确指出, 在发达国家 KD 是儿童获得性心脏病最常见的病因, 约 25% 的未治患者和 5% 的经治患者发生 CAA。另一项回顾性研究^[22] 报道, 在 580 例成年急性心肌缺血患者中, 约 6.7% 的 CAA 患者与儿童期漏诊 KD 相关。因此, 早期诊断 KD, 对改善 KD 不良结局至关重要。

迄今为止, 已有多项研究报道循环 miRNA 可作为 KD 早期诊断的潜在生物标志物。WU 等^[23] 的研究表明血清 miRNA-186 在 KD 急性期上调具有高度特异性, 且在恢复期回归正常。ZHANG 等^[24] 发现 KD 急性期患者血清外泌体 miRNA-328 上调, miRNA-575、miRNA-134 以及 miRNA-671-5p 表达下调, 并在 IVIG 治疗后逆转, 可以作为 KD 早期诊断的潜在血清标志物。LV 等^[25] 发现与普通呼吸道感染的发热患者相比 miRNA-122 的血清水平在 KD 急性期显著升高, KD 诊断特异度和敏感度分别为 78.67% 和 84.67%, 可被视为鉴别 KD 与某些发热性疾病的诊断生物标志物。NING 等^[26] 的研究纳入 iKD 实验组, 发现与健康对照组相比, 血小板 miRNA-15a-5p 在完全型 KD 和 iKD 患儿中均差异性表达, 而 miRNA-27a-3p、miRNA-92a-3p 和 miRNA-941 仅在 iKD 组显示差异性表达, 为降低 iKD 误诊率提供潜在诊断生物标志物。WENG 等^[27] 的研究表明, 与健康儿童或病毒感染患儿相比, KD 复发患者的 miRNA-24-3p 表达水平更高, 高表达水平的 miRNA-24-3p 可能提示 KD 复发。此外, 亦有多项研究^[28-31] 报道循环 miRNA-1、miRNA-93、miRNA-145-5p、miRNA-145-3p、miRNA-150-3p、miRNA-182、miRNA-296-5p、miRNA-145、miRNA-21 在 KD 的急性期差异表达, 因此可作为 KD 早期诊断生物标志物。一项针对 KD 循环 miRNA 的诊断意义进行的系统评价^[32] 发现 miRNA 的合并敏感度为 70%, 合并特异度为 87%, 提示 miRNA 作为 KD 诊断生物标志物具有中等的诊断准确性。同时, 这项研究表明血浆样本诊断准确性高于血清样本, 可为 miRNA 研究样本选择提供参考。而在另一项研究^[33] 中, 研究者特异性引入 1 组外泌体 miRNA (4 种 miRNA), 结果表明: miRNA-1246/miRNA-4436b-5p 可鉴别 KD 与健康儿童, miRNA-197-3p/miRNA-671-5 可区分病毒感染患儿与 KD 患儿。该研究提示, 为进一步提高 miRNA 在 KD 诊断中的诊断效能可联合运用多个 miRNA 检测。

2.2 miRNA与KD疗效预测

早期应用IVIG联合阿司匹林作为KD的一线治疗,大多数患儿疗效良好,但部分患儿存在IVIG耐药。日本的一项回顾性研究^[34]显示:2003—2014年IVIG耐药患者的比例从7%增加到23%,CAL亦随之增加。美国最新发布的川崎病管理指南^[21]建议:具有IVIG耐药高风险的急性KD患者使用IVIG联合糖皮质激素或非糖皮质激素免疫抑制剂作为初始治疗。因此,及时预测IVIG耐药有利于提前预警、早期干预,改善患儿远期预后。当前关于IVIG耐药型KD相关的生物标志物多聚焦于临床实验室指标,血小板及血红蛋白计数减少为IVIG耐药高危因素^[35]。2017年,ZHANG等^[36]就循环miRNA与IVIG耐药展开研究;该研究认为相较于IVIG敏感型KD,血清miRNA-200c和miRNA-371-5p在IVIG耐药型KD患者中表达更显著。当前IVIG耐药型KD的miRNA生物标志物研究相对匮乏,有待研究者们进一步探索。

miRNA在心血管疾病进展中发挥不同作用,如心脏肥大、纤维化和心肌梗死^[21]。近年来关于miRNA作为预测KD患儿CAL生物标志物的相关研究亦见报道。RONG等^[37]研究表明血清miRNA-92a-3p与CAL显著相关,血清miRNA-92a-3p在鉴别并发CAL的KD与无CAL的KD方面具有81.8%的敏感度和66.7%的特异度,可用作预测CAL的生物标志物。LI等^[38]报道,与无CAL的KD患者相比,CAL患者的miRNA-182-5p和miRNA-183-5p保持更高的水平,提示miRNA-182-5p和miRNA-183-5p可能是预测KD中CAL形成的潜在生物标志物。WANG等^[39]研究表明血清外泌体miRNA let-7i-3p可以区分CAA患者与健康儿童、冠状动脉扩张患者及病毒感染患者,因此,血清外泌体miRNA let-7i-3p被视为预测KD并发CAA的潜在生物标志物。此外,亦有基因组学分析^[40]显示miRNA-608 rs4919510 CG/CC基因型可能会增加KD患者的CAL风险,miRNA-

608 rs4919510 G>C多态性可能是KD预后的生物标志物。而在另一项基因组学研究^[41]中,研究者发现miRNA-149 rs2292832 T>C多态性增加了KD患者CAA的风险,miRNA-499a rs3746444 A>G多态性则降低了KD患者CAA的风险。

3 结语

KD是一种好发于婴幼儿的急性免疫功能失调所致的全身血管炎综合征,目前病因及发病机制尚有待深入探讨,临床诊治仍然面临漏诊及预后不佳等难题。miRNA的疾病特异性表达谱、组织特异性、化学稳定性使得循环miRNA非常适合作为临床生物标志物。当前研究表明miRNA在KD中具有中等的诊断准确性和潜在的疗效预测价值,CAL相关miRNA功能机制及生物标志物研究无疑将给KD患者预后带来裨益。但目前的研究尚处于探索阶段,需要更多的临床研究去验证KD相关miRNA的诊断及预测效能。随着探索的不断深入,KD相关的miRNA临床应用将取得更大意义的进展。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

冯佳丽参与了文献检索及论文撰写;彭宇、段君凯参与了论文的修改。所有作者阅读并同意了最终稿件的提交。

FENG Jiali participated in literature search and paper writing. The manuscript was revised by PENG Yu and DUAN Junkai. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-08-22
- Accepted: 2023-01-15
- Published online: 2023-02-28

参·考·文·献

- [1] 孙锟,沈颖,黄国英. 小儿内科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2020:303.
SUN K, SHEN Y, HUANG G Y. Pediatric Internal Medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 303.
- [2] KIM G B, PARK S, EUN L Y, et al. Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in south Korea, 2012–2014[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(5): 482-485.
- [3] LEONG K, KANE J M, JOY B F. Acquired cardiac disease in the pediatric intensive care unit[J]. *Pediatr Ann*, 2018, 47(7): e280-e285.
- [4] SHUKLA G C, SINGH J, BARIK S. MicroRNAs: processing, maturation, target recognition and regulatory functions[J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2011, 3(3): 83-92.
- [5] HA M J, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524.



- [6] KINSER H E, PINCUS Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(3): 291-308.
- [7] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [8] CORTEZ M A, CALIN G A. MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(6): 703-711.
- [9] CHEN X, BA Y, MA L J, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997-1006.
- [10] LIAO C, YIN A H, PENG C F, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(20): 7415-7420.
- [11] 范雪, 徐明国. 川崎病发病机制及治疗研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5): 339-344.
FAN X, XU M G. Research progress in the pathogenesis and treatment of Kawasaki disease[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2021, 36(5): 339-344.
- [12] NI F F, LI C R, 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.
- [13] LUO Y, YANG J, ZHANG C, et al. Up-regulation of miR-27a promotes monocyte-mediated inflammatory responses in Kawasaki disease by inhibiting function of B10 cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(1): 133-144.
- [14] LI Z Y, JIANG J, TIAN L, et al. A plasma miR-125a-5p as a novel biomarker for Kawasaki disease and induces apoptosis in HUVECs[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0175407.
- [15] LIU C W, YANG D G, WANG H, et al. MicroRNA-197-3p mediates damage to human coronary artery endothelial cells *via* targeting TIMP3 in Kawasaki disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(12): 4245-4263.
- [16] 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.
- [17] CHU M P, WU R Z, QIN S S, et al. Bone marrow-derived microRNA-223 works as an endocrine genetic signal in vascular endothelial cells and participates in vascular injury from Kawasaki disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): e004878.
- [18] ZHANG Y, WANG Y F, ZHANG L, et al. Reduced platelet miR-223 induction in Kawasaki disease leads to severe coronary artery pathology through a miR-223/PDGFR β vascular smooth muscle cell axis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7): 855-873.
- [19] HE M, CHEN Z, MARTIN M, et al. MiR-483 targeting of CTGF suppresses endothelial-to-mesenchymal transition: therapeutic implications in Kawasaki disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 354-365.
- [20] RONG X, GE D H, SHEN D P, et al. MiR-27b suppresses endothelial cell proliferation and migration by targeting Smad7 in Kawasaki disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1804-1814.
- [21] GORELIK M, CHUNG S A, ARDALAN K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of Kawasaki disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 586-596.
- [22] RIZK S R Y, EL SAID G, DANIELS L B, et al. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4): 423-427.
- [23] WU R Z, SHEN D P, SOHUN H, et al. miR-186, a serum microRNA, induces endothelial cell apoptosis by targeting SMAD6 in Kawasaki disease[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 1899-1908.
- [24] ZHANG X F, XIN G D, SUN D J. Serum exosomal miR-328, miR-575, miR-134 and miR-671-5p as potential biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease and the prediction of therapeutic outcomes of intravenous immunoglobulin therapy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2420-2432.
- [25] LV H F, SUN X Q, ZHOU H X, et al. Diagnostic value of miRNA-122 in Kawasaki disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21): 11222-11226.
- [26] NING Q Q, CHEN L Q, SONG S R, et al. The platelet microRNA profile of Kawasaki disease: identification of novel diagnostic biomarkers[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9061568.
- [27] WENG K P, CHENG C F, CHIEN K J, et al. Identifying circulating microRNA in Kawasaki disease by next-generation sequencing approach[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 43(2): 485-500.
- [28] YAN J, WANG H, GAO L X. Diagnostic value of serum miR-1 in patients with acute Kawasaki disease[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(7). DOI:10.7754/Clin.Lab.2019.190339.
- [29] SAITO K, NAKAOKA H, TAKASAKI I, et al. MicroRNA-93 may control vascular endothelial growth factor A in circulating peripheral blood mononuclear cells in acute Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2016, 80(3): 425-432.
- [30] 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.
- [31] ZHANG R, WU L, ZHANG H J, et al. Expression levels of plasma miRNA-21 and NT-proBNP in children with Kawasaki disease and their clinical significance[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24): 12757-12762.
- [32] ZHENG X L, LI Y F, YUE P, et al. Diagnostic significance of circulating miRNAs in Kawasaki disease in China: current evidence based on a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(6): e24174.
- [33] JIA H L, LIU C W, ZHANG L, et al. Sets of serum exosomal microRNAs as candidate diagnostic biomarkers for Kawasaki disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44706.
- [34] KIBATA T, SUZUKI Y, HASEGAWA S, et al. Coronary artery lesions and the increasing incidence of Kawasaki disease resistant to initial immunoglobulin[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 209-215.
- [35] LI X, CHEN Y, TANG Y J, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8): 1279-1292.
- [36] ZHANG W, WANG Y, ZENG Y W, et al. Serum miR-200c and miR-371-5p as the useful diagnostic biomarkers and therapeutic targets in Kawasaki disease[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8257862.
- [37] RONG X, JIA L H, HONG L L, et al. Serum miR-92a-3p as a new potential biomarker for diagnosis of Kawasaki disease with coronary artery lesions[J]. *J of Cardiovasc Trans Res*, 2017, 10(1): 1-8.
- [38] LI S C, HUANG L H, CHIEN K J, et al. MiR-182-5p enhances *in vitro* neutrophil infiltration in Kawasaki disease[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(12): e990.
- [39] WANG Y F, LIAN X L, ZHONG J Y, et al. Serum exosomal microRNA let-7i-3p as candidate diagnostic biomarker for Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysm[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(7): 891-900.
- [40] WANG Y F, LU Z L, FU L Y, et al. The miRNA-608 rs4919510 G>C polymorphism confers reduce coronary injury of Kawasaki disease in a southern Chinese population[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181660.
- [41] FU L Y, XU Y F, YU H Y, et al. Association study of miR-149, miR-196a2, and miR-499a polymorphisms with coronary artery aneurysm of Kawasaki disease in southern Chinese population[J]. *J Gene Med*, 2022, 24(4): e3405.

[本文编辑] 徐敏

