

川崎病中微小RNA的概述

彭镜涵¹, 何万军^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院儿科, 湖南 吉首

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

川崎病(KD)是一种急性、自限性血管炎, 主要影响中等动脉, 尤其是冠状动脉。微小RNA (miRNAs)是小型非编码RNA, 可在转录后调控基因表达, 并参与多种病理过程。近年来的研究探索了miRNAs在血管炎发病机制中的作用, 旨在发现新的治疗策略。miRNAs主要通过调节炎症反应、血管平滑肌细胞和内皮细胞功能发挥作用。此外, 某些miRNAs的多态性与KD的易感性相关。本文总结了目前关于miRNAs在川崎病中的研究进展。

关键词

川崎病, 微小RNA, 发病机制, 炎症反应, 基因多态性

Overview of microRNAs in Kawasaki Disease

Jinghan Peng¹, Wanjun He^{2*}

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute and self-limiting vasculitis that primarily affects medium-sized arteries, particularly the coronary arteries. MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate gene expression post-transcriptionally and participate in various pathological processes. Growing studies have explored the role of miRNAs in vasculitis pathogenesis, aiming to identify new

*通讯作者。

文章引用: 彭镜涵, 何万军. 川崎病中微小RNA的概述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1999-2009.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672726

therapies. miRNAs are primarily involved by modulating inflammation, vascular smooth muscle cell and endothelial cell functions. Moreover, polymorphisms of certain miRNAs are associated with susceptibility to KD disease. This article summarizes current knowledge on miRNAs in Kawasaki disease.

Keywords

Kawasaki Disease, microRNA, Pathogenesis, Inflammatory Response, Gene Polymorphism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

川崎病最初被定义为黏膜皮肤淋巴结综合征,是一种伴有发热性血管炎的急性自身免疫性疾病[1][2]。川崎病的主要患者群体为5岁以下儿童。川崎病常为反复发热,体温可达39~40℃,抗生素治疗无效,四肢末梢改变如掌指红斑及膜状脱皮、双侧球结膜充血、口唇和口腔病变(包括嘴唇红、干燥、皸裂、脱皮和出血;草莓舌;口咽黏膜弥漫性充血)以及直径超过1.5厘米的颈部淋巴结非化脓性肿大[3]。尽管过去川崎病常被认为是一种自限性血管炎,主要影响中等及小血管,但如今大量研究已证实,未经治疗或治疗时间超过10天的重症川崎病,与冠状动脉瘤(CAA)的发生率显著升高密切相关[4]。川崎病仍是发达国家儿童获得性心脏病的主要原因,给数以万计的家庭带来了难以承受的悲剧。

微小RNA(miRNA)是一类长度平均为22个核苷酸的小型非编码RNA,通过直接结合靶基因的miRNA来抑制靶基因的表达。大多数miRNA由DNA序列转录生成初级miRNA,再经加工形成前体miRNA(pre-miRNA)和成熟miRNA(mat-miRNA)。值得注意的是,miRNA在几乎所有生物过程中都发挥着调控基因表达的重要作用。在大多数情况下,miRNA结合于其靶miRNA的3'UTR区域特定序列,从而诱导翻译抑制、miRNA去腺基化和去帽结构[5]。此外,miRNA结合位点也存在于其他miRNA区域,包括5'UTR、编码区以及启动子区域[6]。miRNA与5'UTR及编码区的结合可抑制基因表达,而miRNA与启动子区域的相互作用则被报道可促进转录过程[5]。最近的研究还表明,miRNA可在不同亚细胞区之间穿梭,以调控翻译速率,甚至转录速率[7]。miRNA介导的基因调控传统机制主要包括:通过miRNA诱导的沉默复合物实现基因沉默、miRNA介导的翻译激活,以及miRNA在细胞核内对转录和转录后阶段的基因调控[5]。此外,miRNA还存在一些非传统的作用机制来发挥其调控功能[8]。

miRNAs的功能异常与一系列人类疾病密切相关。在过去十年中,许多体外和体内研究已探讨了miRNAs与各类血管炎之间的关系。本文综述了目前关于miRNAs在川崎病中的作用。

1.1. 调节炎症反应

1.1.1. miR-145

miR-145-5p被认为是一种肿瘤抑制因子,也是人类干细胞生长和分化的关键调控因子。研究发现,miR-145-5p可通过调节Toll样受体(TLR)4/核因子(NF)- κ B信号通路,在高血糖诱导的视网膜内皮细胞(ECs)中减轻氧化应激和炎症反应[9]。

对急性川崎病患者分离出的外周血单核细胞(PBMCs)进行miRNA微阵列分析的研究显示,在退热阶段,尤其是难治性川崎病患者中,miR-145-5p和miR-145-3p的水平显著升高,提示这两种miRNA参与

调控可能影响血管炎治疗反应及严重程度的基因[10]。Nakaoka 等人发现, 急性川崎病患者的内皮微粒(EMPs)比例明显高于对照组[11]。冠状动脉病变(CAL)患者中, EMP 在初始治疗后迅速升高, 且显著高于无 CAL 患者的水平。在 CAL 患者中, 已鉴定出包裹在 EMP 中的 miR-145-5p, 并证实其可上调 THP-1 单核细胞中炎症性细胞因子的 miRNA 表达。原位杂交结果表明, miR-145-5p 在 CAL 组织中优先表达。因此, 包裹在 EMP 中的 miR-145-5p 可能参与 KD 急性期炎症性细胞因子的调控及血管炎的发病机制[11]。

1.1.2. miR-200c 和 miR-371-5p

对于 miR-200c 和 miR-371-5p 而言, miR-200c 的表达上调是通过氧化应激诱导的, 并通过靶向 E-box 结合转录抑制因子 ZEB1 来促进内皮细胞(ECs)的凋亡与衰老[12]; miR-200c 还能通过作用于 ZEB 基因增强糖尿病小鼠血管平滑肌细胞(VSMCs)的促炎反应[13]; 而 miR-371 则通过调控 Runx3 参与调节哮喘患者的 Th1/Th2 免疫平衡[14]。此前针对 KD 患者血清样本开展的 miRNA 微阵列研究显示: 与对照组相比, KD 组中 miR-200c 和 miR-371-5p 的表达水平均显著升高[15]。被预测为 miR-200c 和 miR-371 作用靶标的基因大多集中分布于炎症反应相关的主要通路中。对 KD 患者血清 miRNA 的检测表明: 对静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗无应答的患者, 其血清 miR-200c 和 miR-371-5p 水平显著高于对大剂量 IVIG 治疗有良好应答的患者[16]; 此外, 需要血浆置换治疗的 KD 患者体内这两种 miRNA 的水平也显著高于无需血浆置换治疗的患者。在实验中, 最终发现无论采用何种治疗方案, KD 患者的血清 miR-200c 和 miR-371-5p 水平均显著降低。这两种 miRNA 的预测靶基因包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、TGF- β 信号通路等, 这些通路已被证实与炎症反应相关。因此, 血清 miR-200c 和 miR-371-5p 或可作为 KD 的潜在诊断生物标志物及治疗靶点[16]。

1.1.3. miR-223

MiR-223 是一种造血谱系细胞特异性的 miRNA, 可能是调控炎症反应的关键分子。miRNA 微阵列分析显示, 与健康对照组相比, 急性川崎病患者的血浆中 miR-223-3p 表达显著升高, 且其表达水平与微阵列结果一致[17]。对 62 个预测靶基因的生物通路富集分析表明, miR-223-3p 在 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路中显著富集, 该通路可能参与调节血管内皮细胞的炎症反应。此外, Wang 等人亦证实 miR-223-3p 在川崎病患者血清中高表达: 其在疾病急性期表达水平较高, 在冠状动脉病变部位则降低; 研究进一步确认白介素-6(IL-6)是 miR-223-3p 的靶基因, 并指出该 miRNA 的激活因子可上调 IL-6 表达并下调 IL-6 受体 β 亚基(IL-6ST)的表达。在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的炎症环境中, miR-223-3p 能抑制 IL-6ST 的表达; 同时该 miRNA 也被证实具有调控功能。该研究检测了在 TNF- α 存在条件下, 信号转导与转录激活因子 3(STAT-3)及 NF- κ B p65 的表达情况。结果表明, miR-223-3p 通过调控 IL-6ST 和 STAT-3 信号通路参与川崎病(KD)的发病机制[18], 因此可能在 KD 的炎症病理过程中发挥作用。

1.1.4. miR-27a

MiR-27a-3p 作为 miR-27a 的成熟形式, 属于 miR-23a/27a/24-2 基因簇成员。近期研究表明, IL-10 可受 miR-27a 调控, 其对 IL-10 的影响既取决于疾病的病理背景, 也与细胞类型相关[19][20]。在 CD19 阳性细胞中, miR-27a-3p 的表达水平显著上调。KD 急性期的 B 细胞。在体外实验中, miR-27a-3p 通过负向调控 B 细胞内胞质 IL-10 的表达, 促进单核细胞介导的 TNF- α 释放。这些数据表明, KD 患者 B 细胞中上调的 miR-27a 可能通过抑制 B 细胞的调节功能来加速单核细胞介导的炎症反应[21]。

1.1.5. miR-182-5p

诚然, miR-182-5p 在某些肿瘤性疾病中发挥着肿瘤抑制剂的作用。在患有冠状动脉病变(CAL)的川崎病患者中, miR-182-5p 水平显著高于无 CAL 患者。此外, 使用 miR-182-5p 模拟物处理中性粒细胞后, 发现其与 KD 患者的免疫功能障碍相关。通过体外实验检测了调节性 T 细胞(Tregs)的比例及跨内皮迁移

能力: 结果显示, miR-182-5p 的过表达显著增强了中性粒细胞在由人冠状动脉内皮细胞(HCAECs)构成的内皮层中的浸润[22]。因此, 本研究提示, 在 KD 患者 CAL 形成过程中, miR-182-5p 通过激活跨内皮迁移通路来促进白细胞的体外浸润。

1.1.6. miR-155

既往研究表明, 功能失调的调节性 T 细胞(Tregs)可能与相关因子 FOXP3 的 miRNA 水平显著降低有关。在 KD 患者中, CD4 细胞来源的 miR-155 水平亦显著降低。CD25⁺KD 患者中 T 细胞数量显著减少, 且 miR-31 的表达水平升高[23]。同时, 急性 KD 患者的血浆磷酸化 STAT-5 蛋白水平明显降低, 而细胞因子信号通路抑制因子(SOCS)-1 的 miRNA 表达则显著升高。因此, FOXP3 的表达水平下降。调节性 T 细胞(Tregs)可能与 miR-155 表达降低相关, 导致川崎病急性期患者出现 SOCS-1/STAT-5 信号通路异常以及 miR-31 过表达[23]。

1.1.7. miR-320a

上述同一研究指出, 封装于 EMP 中的 miR-320a 可能与急性川崎病(KD)中炎症细胞因子的调控及血管炎的发病机制相关[11]。

1.1.8. 循环 miRNA: miRNA-210-3p、-184 及-19a-3p 的表达上调

最新基于循环 miRNA 谱的分析表明, 与非川崎病发热患者相比, KD 患者表现出独特的血清 miRNA 谱特征, 包括 miR-19a-3p、miR-184 和 miRNA-210-3p 的表达上调[24]。因此, 循环 miRNA 可用于区分 KD 与儿童感染性发热性疾病, 支持其作为 KD 诊断生物标志物的潜力。其中, miRNA-210-3p 可调控促炎细胞因子。miRNA-184 调控心肌细胞凋亡、心室重构及心肌纤维化。miRNA-19a-3p 可促进心肌细胞增殖并抑制其凋亡[25]; 在动物模型中能保护心脏免受缺血所致的心力衰竭损伤[30]; 同时可靶向肿瘤坏死因子 α (TNF- α) [26]。

1.2. VSMCs

1.2.1. miR-145

miR-145-5p 还能通过直接靶向 SMAD 家族成员 4 (SMAD4)并干扰转化生长因子- β (TGF- β)信号通路(包括 SMAD2、SMAD3 和 TGF- β)的调控, 从而抑制血管平滑肌细胞(VSMCs)的增殖与迁移[26]。TGF- β 是 T 细胞活化及心血管重塑的关键分子, 同时参与血管生成与纤维化过程。KD 患者中观察到的血管重塑和免疫系统激活证据表明, TGF- β 通路可能参与 KD 的病理调控。TGF- β 通路的遗传变异会通过改变由 SMAD 3 和活化 T 细胞核因子介导的叉头框蛋白 P3 (FOXP3)表达水平, 导致调节性 T 细胞功能异常[27]。

对 KD 患者全血中分离的微小 RNA 进行测序分析, 发现六种微小 RNA (miR-143、-199b-5p、-618、-223、-145 及-145*), 其表达水平在急性期显著升高[33]。进一步研究证实, 在中性粒细胞和血管平滑肌细胞(VSMCs)分化过程中起关键作用的 miR-145, 在急性 KD 患者的血液样本中高表达; 同时在急性 KD 患者血浆样本分离的小型细胞外囊泡中也检测到该 miRNA。通过对这六种差异表达 miRNA 的预测靶标进行通路分析, 发现 TGF- β 信号通路是 KD 患者体内 miRNA 最主要的调控通路。因此, miR-145 及其他差异表达 miRNA 可能参与 KD 急性期 TGF- β 通路中基因的调控[28]。

1.2.2. miR-93

Saito 等人研究发现, 在 KD 退热期, 尤其是难治性 KD 患者中, miR-93 水平显著升高[15]。miR-93 可能参与调控 VEGFA 基因表达, 从而促进急性 KD 中动脉炎的发病机制[10]。

1.2.3. miR-223

近期, Zhang 等人研究表明, 与健康个体相比, KD 患者的血小板中 miR-223 表达水平显著升高。值得注意的是, 那些患有最严重临床表现(CAL)并伴有巨大冠状动脉瘤(CAA)的 KD 患者却未出现 miR-223 的诱导表达。从 KD 患者体内分离出的高度活化血小板可被血管平滑肌细胞(VSMCs)轻易摄取; 功能性 miR-223 可被转移至 VSMCs 中, 通过下调血小板源性生长因子受体 β (PDGFR β)来促进其分化。在 KD 小鼠模型中, 与野生型小鼠相比, miR-223 基因敲除(KO)小鼠表现出中膜增厚、中膜区收缩性 VSMCs 减少以及中膜弹性纤维断裂等病变。此外, 通过过继性输注血小板、给予 miR-223 模拟物或 PDGFR β 抑制剂, 可缓解 KO 小鼠严重的动脉损伤。因此, 血小板来源的 miR-223 可通过抑制 PDGFR β 来促进 VSMCs 分化并改善 KD 所致的血管损伤[29]。

1.2.4. miR-133a

分别采用 RT-qPCR 和 Western blot 技术检测了 miR-133a 的表达水平以及蛋白磷酸酶 2 催化亚基 α (PPP2CA)的 miRNA 与蛋白表达量。通过 miRNA 数据库预测, 蛋白磷酸酶 2 催化亚基 α (PPP2CA)的 miRNA 3'UTR 端是 miRNA-133a 的潜在靶标, 并经荧光素酶报告基因实验验证。将 miRNA-133a 模拟物及抑制剂质粒转染至 HUVEC 细胞中, 采用 ELISA 法检测血浆可溶性血管内皮钙黏蛋白(sVE-cadherin, 即 VE-cadherin 的胞外片段)水平。结果显示: 与对照组相比, 急性 KD 组 miR-133a 表达量升高 3.8 倍, 恢复期 KD 组升高 2.7 倍; 蛋白磷酸酶 2 催化亚基 α (PPP2CA)是 miR-133a 的靶基因, 其表达受 miR-133a 对 PPP2CA mRNA 3'UTR 端的调控而抑制; 急性 KD 组血浆 sVE-cadherin 水平较对照组显著升高。ROC 曲线分析表明, miR-133a 表达水平可区分急性 KD 患者、恢复期 KD 患者及健康儿童。结果提示 miR-133a 在该疾病中具有重要调控作用。该指标有望成为 KD 的一种新型生物标志物[30]。我们推测, 通过 miR-133a 抑制 PPP2CA 可导致 VE-钙黏蛋白裂解并引发 KD 患者的血管功能障碍。

1.3. EndoMT

1.3.1. miR-483

miR-483 由 IGF-2 基因内含子 2 中的保守序列编码, 该癌基因与内皮-间质转化(EndMT)过程密切相关。Kruppel 样因子 4 (KLF4)是维持内皮细胞表型及稳态的主要调控因子。在人类脐静脉内皮细胞(HUVECs)中, KD 血清可抑制 KLF4-miR-483 信号通路, 从而促进结缔组织生长因子(CTGF)的表达并诱导 EndMT 发生[31]。这种内皮细胞的异常变化可能与克罗恩病(CAL)的发生相关。此外, 源自内皮细胞的 miR-483 可作为辅助生物标志物用于评估克罗恩病患者的内皮损伤及修复情况。除 CTGF 外, miR-483-3p 和 miR-483-5p 还可能靶向多个与 EndMT 表型相关的 mRNA 转录本的 3'UTR 区域, 包括 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白及成纤维细胞特异性蛋白-1。因此, miR-483 被预测可通过靶向多种基因, 在克罗恩病进程中负向调控内皮细胞的生长、增殖、纤维化及转移能力[31]。

1.3.2. miR-27b

miR-27b 已被确认为一种内含子 miRNA 亚型, 在调控细胞分化、增殖、凋亡及迁移过程中发挥重要作用。众多研究证实 miR-27b 在内皮细胞(ECs)和血小板中具有关键功能: Suzuki 等人证实 miR-27b 是 TGF- β 诱导的内皮-间质转化(EndMT)过程中的正向调节因子[32]; Miao 团队揭示血小板活化导致的 miR-27b 水平下降可能构成影响血小板促血管生成活性的新负向调控机制[33]; Rong 研究组则发现经 KD 血清处理或使用 KD 血清培养的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 miR-27b 表达显著上调[34]。此外, 过表达 miR-27b 可抑制 HUVECs 的增殖与迁移能力。其潜在作用机制可能涉及通过激活 SMAD7 并反馈抑制 TGF- β 信号通路, 从而阻断 EndMT 进程。综上, 这些结果表明上调的 miR-27b 通过靶向 SMAD7 并影响

TGF- β 信号通路, 对 HUVECs 的增殖与迁移具有保护作用[34]。

1.4. 内皮细胞的功能

研究表明, 血小板可通过释放含有 miR-223 的微囊泡远程调控血管内皮细胞(ECs)的凋亡; 该 miRNA 可靶向胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R), 并促进晚期糖基化终末产物诱导的 ECs 凋亡[35]。通过微阵列分析对 KD 患者血清中的 miRNA 谱进行评估显示, miR-223 是血清中表达量最高且上调最显著的 miRNA [36]。由血细胞分泌的血清 miR-223 可进入血管内皮细胞。外源性 miR-223 可通过其靶基因(如 IGF1R)对 ECs 功能产生显著生物学效应。此外, KD 引起的 ECs 损伤与 miR-223 水平升高相关——因为敲低 miR-223 可抑制这种损伤。因此, ECs 中升高的 miR-223 可作为一种新型内分泌遗传信号, 参与调控 ECs 的增殖和凋亡等生物学功能, 从而导致 KD 相关的血管损伤[36]。

1.4.1. miR-92a-3p

miR-92a-3p 作为 miR-17-92 簇的一个组分, 在年轻健康的人体内皮细胞中高表达。该 miRNA 参与细胞凋亡、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达以及炎症反应。研究表明, 氧化低密度脂蛋白可上调 miR-92a-3p 水平, 从而促进内皮细胞活化并加速动脉粥样硬化病变的发展[37]。Liu 等人证实, miR-92a 通过抑制 KLF2 和 KLF4 的表达, 在急性心肌梗死(AMI)后的内皮损伤中起关键作用, 这为缓解 AMI 临床症状提供了潜在靶点[38]。Rong 等研究显示, 川崎病患儿血清 miR-92a-3p 水平显著高于发热患儿及对照组[39]; 随着病情好转, 其水平恢复至对照组水平。此外, 临床与病理统计结果表明, miR-92a-3p 高水平与钙化性动脉病变(CAL)显著相关。因此, miR-92a-3p 或可作为诊断川崎病及伴 CAL 的川崎病的潜在标志物[39]。

1.4.2. miR-197-3p

miR-197-3p 不仅作为预后标志物发挥作用, 还能抑制肝细胞癌的细胞侵袭[40]。与健康对照组及康复期 KD 患者样本相比, 急性 KD 患者血清中 miR-197-3p 水平显著升高。在功能层面, miR-197-3p 抑制剂可抑制 KD 患者血清刺激下的肝癌上皮细胞(HCAECs)的细胞凋亡, 并促进其增殖和迁移能力。值得注意的是, 沉默 IGF1R 或 Bcl2 基因均能消除 miR-197-3p 抑制剂对 KD 患者血清诱导的 HCAECs 在增殖、凋亡及迁移方面的作用。从机制上看, miR-197-3p 直接靶向 IGF1R 和 Bcl2; 因此, 在 KD 疾病中, miR-197-3p 通过调控 IGF1R 和 Bcl2 来影响细胞行为[41]。

1.5. 内皮细胞凋亡

1.5.1. miR-125a-5p

最新研究表明, miR-125a-5p 在调控多种细胞类型的增殖、迁移及凋亡过程中发挥关键作用, 从而影响某些疾病的发生发展。在衰老小鼠中, miR-125a-5p 通过间接调节血管内皮生长因子(VEGF)和 eNOS 的表达, 在血管生成过程中起重要作用[42]。Cai 等人指出, miR-125a-5p 能改善大鼠由毒毛旋花子苷 A 诱导的肺动脉高压, 对 TGF- β 1 和 IL-6 产生负反馈调节作用, 并通过直接靶向 STAT-3 调控肺动脉平滑肌细胞的增殖与凋亡[43]。与健康受试者相比, KD 患者血浆中的循环 miR-125a-5p 水平显著升高[49]。此外, miR-125a-5p 还可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 7(MKK7)水平来调控 Bax/Bcl2 信号通路, 进而激活 Caspase-3, 从而诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)发生凋亡。因此, miR-125a-5p 可能通过调控靶基因 MKK7 来促进血管内皮细胞凋亡, 参与 KD 疾病的发展过程[44]。

1.5.2. miR-186

miR-186 在数十种疾病中发挥关键作用。Wang 等人研究表明, 循环中的 miR-186 可作为急性心肌梗死(AMI)早期阶段的潜在诊断标志物[45]; 此外, miR-186-5p 能增强高糖环境诱导的 AC16 心肌细胞毒性

及凋亡[46]。Wu 等证实, KD 患者血清中 miR-186 水平升高, 且 KD 血清可提升 HUVECs 中 miR-186 转录本水平[47]; 过表达 miR-186 模拟物可通过靶向抑制 SMAD6 激活 MAPK 通路, 诱导 HUVECs 发生凋亡; 同时 KD 血清亦通过 miR-186 途径引发 HUVECs 凋亡。综上结果表明, KD 血清来源的 miR-186 通过靶向 SMAD6 基因激活 MAPK 通路, 在内皮细胞凋亡中起关键作用[47]。

1.6. 其他 miRNA 生物标志物

急性川崎病(KD)患者的血清 miR-1 水平显著升高, 这可能成为诊断 KD 的潜在血清标志物之一[48]。通过比较急性 KD 患者与其他发热患者的血小板 miRNA 表达谱, 证实 miR-222-3p 在急性 KD 患者的血小板中显著上调。此外, KEGG 通路分析显示 miR-222-3p 的靶基因富集于免疫相关信号通路中。该研究揭示了血小板中 miR-222-3p 作为 KD 早期诊断生物标志物的潜力[49]。外周血单个核细胞中的 miR-937 参与 KD 的发生发展过程, 为预防和治疗 KD 所致冠状动脉扩张提供了新思路[50]。此外, 多项研究已检测了 KD 患者血清外泌体中的 miRNA: 血清外泌体中的 miR-328、miR-575、miR-134 及 miR-671-5p 可通过调控炎症相关基因的表达, 作为诊断 KD 及预测 IVIG 治疗反应的潜在生物标志物[51]; 而存在于血清外泌体中的 MiR-let-7i-3p 则被提出可作为伴有冠状动脉病变(CAAs)的 KD 诊断性生物标志物[52]。

miRNA-122: KD 急性期血清中 miRNA-122 水平显著升高, 且高表达的 miRNA-122 与全身性炎症相关。miRNA-122 可作为 KD 的诊断标志物[53]。

miRNA-21 与 NT-proBNP 在川崎病(KD)患儿血浆中表达水平升高, 二者呈正相关关系, 并共同作为 KD 的危险因素。两者均可作为 KD 辅助诊断的指标[54]。

2. 讨论与展望

2.1. 现有研究的局限性

尽管 miRNA 在 KD 领域的研究取得了长足进展, 但现有研究仍存在若干值得关注的局限性。

第一, 研究样本量普遍偏小, 缺乏多中心验证。多数 miRNA 表达谱研究纳入的 KD 患者例数有限, 统计效力不足, 难以排除偶然因素的干扰。不同研究之间采用的病例纳入标准、样本类型(血清、血浆、尿液、血小板、外泌体)、RNA 提取方法和检测平台各异, 导致研究结果的可比性较差。尤其值得注意的是, 部分研究中“对照组”的选择差异较大——有的采用健康儿童, 有的采用其他发热性疾病患儿——这直接影响 miRNA 作为 KD 特异性标志物的结论可靠性。

第二, 功能验证多局限于体外细胞实验, 缺乏在体证据。大量研究在 HUVEC、HCAEC 等细胞系中验证了 miRNA 的功能, 但细胞模型难以完全模拟 KD 体内复杂的免疫微环境和多细胞相互作用。少数动物模型研究(如 LCWE 诱导的 KD 小鼠模型)提供了在体证据, 但动物模型与人类 KD 在病理生理上仍存在差异, 尤其是小鼠缺乏人类 KD 特征性的冠状动脉瘤形成。

第三, miRNA 之间的相互作用研究严重不足。当前研究大多聚焦于单一 miRNA 的功能, 对多个 miRNA 之间的协同、拮抗或竞争关系缺乏系统探讨。尽管本文尝试从信号通路层面整合现有证据, 但直接测试 miRNA-miRNA 相互作用的实验研究仍然稀缺。miRNA 海绵(ceRNA)网络在 KD 中的研究仍处于起步阶段。此外, miRNA 的多态性对 KD 遗传易感性的影响虽有初步探讨, 但尚未形成系统性认识。

2.2. 未来研究方向

1. 开发高特异性的 miRNA 组合标志物用于 KD 的早期鉴别诊断

单个 miRNA 的诊断效能往往有限, 而基于通路生物学意义的组合多个 miRNA 可显著提高诊断准确性。未来应在大规模、多中心队列中验证候选 miRNA 组合标志物的临床实用性, 并探索其与现有临床指

标(如 CRP、ESR、血小板计数)的整合应用。尤其应关注那些靶向 TGF- β 和 NF- κ B 核心通路的 miRNA 组合, 因为它们直接反映了 KD 的病理本质。此外, 开发基于血液或尿液的无创检测方法, 使其适用于发热患儿与 KD 的快速鉴别诊断, 具有重要的临床转化价值。

2. 深入研究 miRNA 在 IVIG 无反应患者中的作用

约 17% 的 KD 患者对 IVIG 治疗无反应, 这些患者发生冠状动脉瘤的风险显著升高。miRNA 已被证明能够有效区分 IVIG 应答者与无应答者。未来应进一步探索 miRNA 表达谱与 IVIG 无反应之间的因果关系——是特定的 miRNA 谱预示了治疗抵抗, 还是 IVIG 本身改变了 miRNA 的表达? 单细胞转录组学分析已为 IVIG 无反应 KD 的免疫提供了初步见解, 结合 miRNA 谱的多组学整合分析将有助于揭示 IVIG 无反应的分子机制, 并为这些高危患儿寻找替代治疗靶点。

3. 探索基于 miRNA 的干预策略在 KD 动物模型中的可行性

miRNA 作为治疗靶点已在多种疾病中展现出潜力。在 KD 领域, 已有研究提示了若干有前景的干预方向: 靶向 miR-204-3p-PDGFR β 轴可能为 KD 诱导的血管病变提供新的治疗选择; 抑制 miR-21-5p 可以部分改善 KD 期间的血管内皮细胞损伤; 靶向 miR-125a-5p 也被提出作为 KD 相关内皮损伤和炎症的潜在治疗策略。

然而, miRNA 靶向治疗从概念到临床仍面临诸多挑战。首先, miRNA 的递送问题——如何将 miRNA 模拟物高效、特异地递送至靶组织(如冠状动脉内皮)是核心技术瓶颈。其次, 由于单个 miRNA 往往靶向多个基因, 抑制或过表达一个 miRNA 可能产生广泛的脱靶效应。再次, KD 是一种急性自限性疾病, 治疗窗口狭窄(发热后 5~10 天内), 如何在有限的时间窗内实现有效的 miRNA 干预, 需要精心设计的给药方案。未来应在 KD 动物模型中系统评估 miRNA 模拟物的安全性、药代动力学和治疗效果, 并探索联合用药策略——例如, 同时靶向多个致病性 miRNA 或联合抗炎药物。

4. 构建多层次的 miRNA 调控网络模型并整合多组学数据

未来的研究应超越“一个 miRNA-一个靶基因”的线性思维, 转向系统生物学的视角。通过整合 miRNA 表达谱、蛋白质组学和临床表型数据, 构建 KD 的多层次分子调控网络, 识别网络中的“关键节点”miRNA 和“枢纽基因”。尤为重要的是, 应将不同细胞类型(内皮细胞、平滑肌细胞、血小板、各免疫细胞亚群)的 miRNA 数据整合到同一个框架中, 构建细胞间 miRNA 通讯网络。这种网络模型不仅有助于揭示 KD 的发病机制, 还可用于预测个体患者的疾病进程和治疗反应, 为精准医学奠定基础。

3. 结论

总体而言, miRNA 在 KD 中并非孤立地发挥作用, 而是通过协同靶向 TGF- β 、NF- κ B/STAT3 等核心信号通路以及 PDGFR β 、SMAD4、SMAD7、MKK7、IGF1R 等枢纽分子, 形成一个相互交织的调控网络, 共同驱动 KD 的免疫炎症与血管损伤。具体而言: (a) 多个 miRNA (miR-145、miR-27b、miR-200c、miR-371-5p、miR-223 等)通过共同靶向 TGF- β 通路的不同节点, 形成“多 miRNA-单通路”的协同调控模式; (b) 同一通路内不同 miRNA(如 miR-223 和 miR-125a-5p)之间可能存在功能拮抗, 其动态平衡决定炎症的走向; (c) 外泌体和血小板作为 miRNA 的细胞间载体, 实现了不同细胞类型之间的信号协同传递; (d) miRNA 网络最终汇聚于 VSMCs 的分化调控和 ECs 的凋亡/EndMT 调控两大效应层面, 共同塑造 KD 的血管病理表型。然而, 现有研究在样本量、功能验证深度和 miRNA 间相互作用分析方面仍存在明显不足。未来, 开发基于通路生物学意义的高特异性 miRNA 组合标志物、阐明 IVIG 无反应的 miRNA 机制、构建多层次的 miRNA 调控网络模型, 将是推动该领域向临床转化的重要方向。

声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

作者的贡献

彭镜涵负责开展文献检索、完成文献综述；何万军负责审阅和修改稿件。

参考文献

- [1] Nielsen, T.M., Andersen, N.H., Torp-Pedersen, C., Søgaard, P. and Kragholm, K.H. (2021) Kawasaki Disease, Autoimmune Disorders, and Cancer: A Register-Based Study. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 717-723. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03768-4>
- [2] Kainth, R. and Shah, P. (2021) Kawasaki Disease: Origins and Evolution. *Archives of Disease in Childhood*, **106**, 413-414. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317070>
- [3] Colomba, C., La Placa, S., Saporito, L., Corsello, G., Ciccia, F., Medaglia, A., et al. (2018) Intestinal Involvement in Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **202**, 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.034>
- [4] Sosa, T., Brower, L. and Divanovic, A. (2019) Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *JAMA Pediatrics*, **173**, 278-279. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3307>
- [5] O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y. and Peng, C. (2018) Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- [6] Xu, W., San Lucas, A., Wang, Z. and Liu, Y. (2014) Identifying microRNA Targets in Different Gene Regions. *BMC Bioinformatics*, **15**, S4. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-s7-s4>
- [7] Makarova, J.A., Shkurnikov, M.U., Wicklein, D., Lange, T., Samatov, T.R., Turchinovich, A.A., et al. (2016) Intracellular and Extracellular microRNA: An Update on Localization and Biological Role. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, **51**, 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2016.06.001>
- [8] Dragomir, M.P., Knutsen, E. and Calin, G.A. (2018) Snapshot: Unconventional Mirna Functions. *Cell*, **174**, 1038-1038.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.040>
- [9] Hui, Y. and Yin, Y. (2018) MicroRNA-145 Attenuates High Glucose-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Retinal Endothelial Cells through Regulating TLR4/NF-κB Signaling. *Life Sciences*, **207**, 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.06.005>
- [10] Saito, K., Nakaoka, H., Takasaki, I., Hirano, K., Yamamoto, S., Kinoshita, K., et al. (2016) MicroRNA-93 May Control Vascular Endothelial Growth Factor a in Circulating Peripheral Blood Mononuclear Cells in Acute Kawasaki Disease. *Pediatric Research*, **80**, 425-432. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.93>
- [11] Nakaoka, H., Hirano, K., Yamamoto, S., Takasaki, I., Takahashi, K., Kinoshita, K., et al. (2018) MicroRNA-145-5p and MicroRNA-320a Encapsulated in Endothelial Microparticles Contribute to the Progression of Vasculitis in Acute Kawasaki Disease. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1016. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19310-4>
- [12] Magenta, A., Cencioni, C., Fasanaro, P., Zaccagnini, G., Greco, S., Sarra-Ferraris, G., et al. (2011) miR-200c Is Upregulated by Oxidative Stress and Induces Endothelial Cell Apoptosis and Senescence via ZEB1 Inhibition. *Cell Death & Differentiation*, **18**, 1628-1639. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.42>
- [13] Reddy, M.A., Jin, W., Villeneuve, L., Wang, M., Lanting, L., Todorov, I., et al. (2012) Pro-Inflammatory Role of MicroRNA-200 in Vascular Smooth Muscle Cells from Diabetic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 721-729. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.111.241109>
- [14] Qiu, Y.Y., Zhang, Y.W., Qian, X.F., et al. (2017) miR-371, miR-138, miR-544, miR-145, and miR-214 Could Modulate Th1/Th2 Balance in Asthma through the Combinatorial Regulation of Runx3. *American Journal of Translational Research*, **9**, Article 3184.
- [15] Yun, K.W., Lee, J.Y., Yun, S.W., Lim, I.S. and Choi, E.S. (2014) Elevated Serum Level of microRNA (miRNA)-200c and miRNA-371-5p in Children with Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology*, **35**, 745-752. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0846-6>
- [16] Zhang, W., Wang, Y., Zeng, Y., Hu, L. and Zou, G. (2017) Serum miR-200c and miR-371-5p as the Useful Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Kawasaki Disease. *BioMed Research International*, **2017**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/8257862>
- [17] Chen, Y., Ding, Y.Y., Ren, Y., et al. (2018) Identification of Differentially Expressed microRNAs in Acute Kawasaki Disease. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 932-938.
- [18] Wang, X., Ding, Y.Y., Chen, Y., et al. (2019) miR-223-3p Alleviates Vascular Endothelial Injury by Targeting IL6ST in Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 449. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00449>
- [19] Xie, N., Cui, H., Banerjee, S., Tan, Z., Salomao, R., Fu, M., et al. (2014) miR-27a Regulates Inflammatory Response of Macrophages by Targeting IL-10. *The Journal of Immunology*, **193**, 327-334. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400203>

- [20] Hussain, T., Zhao, D., Shah, S.Z.A., Wang, J., Yue, R., Liao, Y., *et al.* (2018) microRNA 27a-3p Regulates Antimicrobial Responses of Murine Macrophages Infected by Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis by Targeting Interleukin-10 and TGF- β -Activated Protein Kinase 1 Binding Protein 2. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1915. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01915>
- [21] Luo, Y., Yang, J., Zhang, C., Jin, Y., Pan, H., Liu, L., *et al.* (2020) Up-Regulation of miR-27a Promotes Monocyte-Mediated Inflammatory Responses in Kawasaki Disease by Inhibiting Function of B10 Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **107**, 133-144. <https://doi.org/10.1002/jlb.5a0919-075rr>
- [22] Li, S.C., Huang, L.H., Chien, K.J., *et al.* (2019) miR-182-5p Enhances *in Vitro* Neutrophil Infiltration in Kawasaki Disease. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e990. <https://doi.org/10.1002/mgg3.990>
- [23] Ni, F.F., Li, C.R., Li, Q., *et al.* (2014) Regulatory T Cell microRNA Expression Changes in Children with Acute Kawasaki Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **178**, 384-393. <https://doi.org/10.1111/cei.12418>
- [24] Jone, P.N., Korst, A., Karimpour-Fard, A., Thomas, T., Dominguez, S.R., Heizer, H., *et al.* (2020) Circulating microRNAs Differentiate Kawasaki Disease from Infectious Febrile Illnesses in Childhood. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **146**, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.06.011>
- [25] Ning, Q., Chen, L., Song, S., Zhang, H., Xu, K., Liu, J., *et al.* (2020) The Platelet microRNA Profile of Kawasaki Disease: Identification of Novel Diagnostic Biomarkers. *BioMed Research International*, **2020**, Article 9061568. <https://doi.org/10.1155/2020/9061568>
- [26] Li, L., Mao, D., Li, C. and Li, M. (2018) miR-145-5p Inhibits Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs) Proliferation and Migration by Dysregulating the Transforming Growth Factor-B Signaling Cascade. *Medical Science Monitor*, **24**, 4894-4904. <https://doi.org/10.12659/msm.910986>
- [27] Kumrah, R., Vignesh, P., Rawat, A. and Singh, S. (2020) Immunogenetics of Kawasaki Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **59**, 122-139. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08783-9>
- [28] Shimizu, C., Kim, J., Stepanowsky, P., Trinh, C., Lau, H.D., Akers, J.C., *et al.* (2013) Differential Expression of Mir-145 in Children with Kawasaki Disease. *PLOS ONE*, **8**, e58159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058159>
- [29] Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, L., Xia, L., Zheng, M., Zeng, Z., *et al.* (2020) 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. *Circulation Research*, **127**, 855-873. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316951>
- [30] Luo, Y., Yu, M., Li, P., Huang, L., Wu, J., Kong, M., *et al.* (2022) The Expression and Role of microRNA-133a in Plasma of Patients with Kawasaki Disease. *Immunological Investigations*, **51**, 826-838. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1877302>
- [31] He, M., Chen, Z., Martin, M., Zhang, J., Sangwung, P., Woo, B., *et al.* (2017) miR-483 Targeting of CTGF Suppresses Endothelial-to-Mesenchymal Transition: Therapeutic Implications in Kawasaki Disease. *Circulation Research*, **120**, 354-365. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.310233>
- [32] Suzuki, H.I., Katsura, A., Mihira, H., Horie, M., Saito, A. and Miyazono, K. (2017) Regulation of TGF- β -Mediated Endothelial-Mesenchymal Transition by microRNA-27. *The Journal of Biochemistry*, **161**, 417-420. <https://doi.org/10.1093/jb/mvx017>
- [33] Miao, X., Rahman, M.F.u., Jiang, L., Min, Y., Tan, S., Xie, H., *et al.* (2018) Thrombin-Reduced miR-27b Attenuates Platelet Angiogenic Activities *in Vitro* via Enhancing Platelet Synthesis of Anti-Angiogenic Thrombospondin-1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 791-801. <https://doi.org/10.1111/jth.13978>
- [34] Rong, X., Ge, D., Shen, D., Chen, X., Wang, X., Zhang, L., *et al.* (2018) miR-27b Suppresses Endothelial Cell Proliferation and Migration by Targeting Smad7 in Kawasaki Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 1804-1814. <https://doi.org/10.1159/000492354>
- [35] Pan, Y., Liang, H., Liu, H., Li, D., Chen, X., Li, L., *et al.* (2014) Platelet-Secreted microRNA-223 Promotes Endothelial Cell Apoptosis Induced by Advanced Glycation End Products via Targeting the Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor. *The Journal of Immunology*, **192**, 437-446. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301790>
- [36] Chu, M., Wu, R., Qin, S., Hua, W., Shan, Z., Rong, X., *et al.* (2017) Bone Marrow-Derived microRNA-223 Works as an Endocrine Genetic Signal in Vascular Endothelial Cells and Participates in Vascular Injury from Kawasaki Disease. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004878. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004878>
- [37] Loyer, X., Potteaux, S., Vion, A., Guérin, C.L., Boulkroun, S., Rautou, P., *et al.* (2014) Inhibition of microRNA-92a Prevents Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Mice. *Circulation Research*, **114**, 434-443. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302213>
- [38] Liu, H., Li, G., Zhao, W. and Hu, Y. (2016) Inhibition of miR-92a May Protect Endothelial Cells after Acute Myocardial Infarction in Rats: Role of KLF2/4. *Medical Science Monitor*, **22**, 2451-2462. <https://doi.org/10.12659/msm.897266>
- [39] Rong, X., Jia, L., Hong, L., Pan, L., Xue, X., Zhang, C., *et al.* (2016) Serum miR-92a-3p as a New Potential Biomarker for Diagnosis of Kawasaki Disease with Coronary Artery Lesions. *Journal of Cardiovascular Translational Research*,

- 10, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9717-x>
- [40] Ni, J.S., Zheng, H., Huang, Z.P., *et al.* (2019) MicroRNA-197-3p Acts as a Prognostic Marker and Inhibits Cell Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Letters*, **17**, 2317-2327. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9848>
 - [41] Li, Y., Wu, X., Gao, F., *et al.* (2019) miR-197-3p Regulates Endothelial Cell Proliferation and Migration by Targeting IGF1R and BCL2 in Kawasaki Disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, Article 4181.
 - [42] Che, P., Liu, J., Shan, Z., Wu, R., Yao, C., Cui, J., *et al.* (2014) miR-125a-5p Impairs Endothelial Cell Angiogenesis in Aging Mice via RTEF-1 Downregulation. *Aging Cell*, **13**, 926-934. <https://doi.org/10.1111/acer.12252>
 - [43] Cai, Z., Li, J., Zhuang, Q., Zhang, X., Yuan, A., Shen, L., *et al.* (2018) miR-125a-5p Ameliorates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by Targeting the TGF- β 1 and IL-6/STAT3 Signaling Pathways. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0068-3>
 - [44] Li, Z., Jiang, J., Tian, L., Li, X., Chen, J., Li, S., *et al.* (2017) A Plasma miR-125a-5p as a Novel Biomarker for Kawasaki Disease and Induces Apoptosis in HUVECs. *PLOS ONE*, **12**, e0175407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175407>
 - [45] Wang, K.J., Zhao, X., Liu, Y.Z., *et al.* (2016) Circulating miR-19b-3p, miR-134-5p and miR-186-5p Are Promising Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **38**, 1015-1029. <https://doi.org/10.1159/000443053>
 - [46] Jiang, J., Mo, H., Liu, C., Wu, B., Wu, Z., Li, X., *et al.* (2018) Inhibition of miR-186-5p Contributes to High Glucose-induced Injury in AC16 Cardiomyocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 627-632. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5445>
 - [47] Wu, R., Shen, D., Sohun, H., Ge, D., Chen, X., Wang, X., *et al.* (2018) miR-186, a Serum microRNA, Induces Endothelial Cell Apoptosis by Targeting SMAD6 in Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 1899-1908. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3397>
 - [48] Yan, J., Wang, H. and Gao, L. (2019) Diagnostic Value of Serum MiR-1 in Patients with Acute Kawasaki Disease. *Clinical Laboratory*, **65**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2019.190339>
 - [49] Wang, B., Wang, L., Cheng, F., Lv, H., Sun, L., Wei, D., *et al.* (2019) miR-222-3p in Platelets Serves as a Distinguishing Marker for Early Recognition of Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 237. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00237>
 - [50] Wang, Z., Zhou, J., Dong, N. and Li, W. (2019) Diagnostic Significance of miR-937 in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Kawasaki Disease. *Clinical Laboratory*, **65**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2019.190507>
 - [51] Zhang, X., Xin, G. and Sun, D. (2018) 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. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 2420-2432. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6458>
 - [52] Wang, Y.F., Lian, X.L., Zhong, J.Y., *et al.* (2019) Serum Exosomal microRNA Let-7i-3p as Candidate Diagnostic Biomarker for Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Aneurysm. *IUBMB Life*, **71**, 891-900. <https://doi.org/10.1002/iub.2015>
 - [53] Lv, H.F., Sun, X.Q., Zhou, H.X., *et al.* (2020) Diagnostic Value of miRNA-122 in Kawasaki Disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 11222-11226.
 - [54] Zhang, R., Wu, L., Zhang, H.J., *et al.* (2020) Expression Levels of Plasma miRNA-21 and NT-proBNP in Children with Kawasaki Disease and Their Clinical Significance. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 12757-12762.