

miRNA-145 和 miRNA-143 在川崎病患儿血浆中的表达及意义*

盛伟武¹, 高春彪², 管华玲³ (1. 高邮市中医医院检验科, 江苏高邮 225600;
2. 常州市儿童医院检验科, 江苏常州 213000;
3. 盐城市第一人民医院检验科, 江苏盐城 224005)

摘要:目的 探讨 miRNA-145 和 miRNA-143 在儿童川崎病(kawasaki disease, KD)中表达水平及其辅助诊断价值。方法 共纳入 45 例确诊为川崎病的患儿, 并依据心超结果分为: 伴有冠状动脉损伤组(CAL 组)19 例, 无冠状动脉损伤组(NCAL 组)26 例。同期匹配 30 例健康儿童作为对照组(NC 组)。采用实时荧光定量 PCR 方法检测 miRNA-145 和 miRNA-143 在川崎病患儿发病急性期和治疗缓解期及正常儿童血浆中的表达水平。应用 ROC 曲线及 AUC(95%CI)评估其作为诊断指标的效能。结果 miRNA-145 及 miRNA-143 在 CAL 组患儿急性期的相对表达量为 2.33 ± 1.26 和 1.64 ± 0.50 , 高于正常对照组, 差异具有统计学意义($t=5.108, 5.072, P<0.01$); miRNA-145 在 CAL 组缓解期相对表达量为 1.55 ± 0.49 , 高于 NC 组, 差异具有统计学意义($t=3.837, P<0.01$); miRNA-143 在 CAL 组缓解期相对表达量为 1.17 ± 0.33 , 与 NC 组相比, 差异无统计学意义($t=1.033, P>0.05$); NCAL 组急性期 miRNA-145 和 miRNA-143 的相对表达量分别为 2.02 ± 1.00 和 1.63 ± 0.50 , 与 NC 组相比差异有统计学意义($t=4.746, 5.261, P<0.01$), 缓解期两者表达量分别为 1.07 ± 0.18 和 1.12 ± 0.16 , 与 NC 组相比, 差异均无统计学意义($t=0.264, 0.584, P>0.05$)。miRNA-145 用于 KD 急性期诊断的最佳临界值为 1.697, 敏感度为 64.44%, 特异度为 90%, AUC 为 0.773 3, 95%CI 为 0.667 0~0.879 7; miRNA-143 的最佳临界值为 1.361, 敏感度为 64.44%, 特异度为 86.67%, AUC 为 0.816 3, 95%CI 为 0.722 5~0.910 0。结论 该研究表明, miRNA-145 和 miRNA-143 可作为儿童川崎病急性期诊断的辅助指标。

关键词: 川崎病; miRNA-145; miRNA-143

中图分类号: R54; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)05-034-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.009

Expression and Its Significance of MicroRNA-145 and MicroRNA-143 in Plasma in Children with Kawasaki Disease

SHENG Wei-wu¹, GAO Chun-biao², GUAN Hua-ling³

(1. Department of Clinical Laboratory, Gaoyou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Gaoyou 225600, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Changzhou, Jiangsu Changzhou 213000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yancheng, Jiangsu Yancheng 224005, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of the quantitative detection of miRNA-145 and miRNA-143 in the serum of children with Kawasaki disease (KD). **Methods** In this study, 45 KD cases were enrolled and were divided into 19 cases with coronary artery lesions (CAL group) and 26 cases without coronary artery lesions (NCAL group). Thirty healthy children were recruited as the control group (NC group). qRT-PCR was conducted to detect the expression of miRNA-145 and miRNA-143 in serum of each group. The diagnostic value of miRNA-145 and miRNA-143 were evaluated by receiver operating characteristic curves (ROC) and the area under the curve (AUC) (95%CI). **Results** The relative expressions of miRNA-145 and miRNA-143 in the serum of the CAL group in acute phase were 2.33 ± 1.26 and 1.64 ± 0.50 , which were respectively higher than the control group, with statistically significant difference ($t=5.108, 5.072, P<0.01$). The relative expression of miRNA-145 during the recovery phase of CAL group was 1.55 ± 0.49 , which was statistically significant higher than NC group ($t=3.837, P<0.01$). While the relative expression of miRNA-143 during the recovery phase of CAL group was 1.17 ± 0.33 and had no difference with NC group ($t=1.033, P>0.05$). During the acute phase of NCAL group, the relative expressions of miRNA-145 and miRNA-143 were 2.02 ± 1.00 and 1.63 ± 0.50 respectively. They were significantly higher than the control group ($t=4.746, 5.261, P<0.01$). However, when comes to the recovery phase, the relative expression of miRNA-145 and miRNA-143 were 1.07 ± 0.18 and 1.12 ± 0.16 , which had no difference with NC group ($t=$

* 作者简介: 盛伟武(1962—), 男, 大学本科, 学士, 副主任检验师, 主要从事临床检验与研究, Tel: 13390603288, E-mail: gysww@163.com。

高春彪(1971—), 男, 大学本科, 学士, 副主任检验师, 主要从事临床免疫学检验与研究, Tel: 13585330962, E-mail: gcb2007@sina.com。

通讯作者: 管华玲(1974—), 女, 大学本科, 学士, 副主任检验师, 主要从事临床生化检验与研究, Tel: 13512598399, E-mail: Guanhualingyc@126.com。

0.264 9, 0.584 9, $P > 0.05$). The critical value of miRNA-145 for diagnosis of KD was 1.697 with sensitivity of 64.44% and specificity of 90% and yielded an area under the curve of ROC of 0.7733 (95%CI: 0.667 0~0.879 7). Also, the critical value of miRNA-143 was 1.361 with sensitivity of 64.44% and specificity of 86.67% and yielded an area under the curve of ROC of 0.8163 (95%CI: 0.722 5~0.910 0) in discriminating KD from healthy group. **Conclusion** miRNA-145 and miRNA-143 may prove to be a non-invasive biomarker for the auxiliary diagnosis of KD.

Keywords: kawasaki disease; miRNA-145; miRNA-143

川崎病(KD)是儿童比较多见的一种独特的全身免疫系统性血管炎性疾病,约30%的未经治疗的患儿可导致冠状动脉损伤(CAL)^[1],并且有一小部分存在心肌梗死或者猝死的可能性。KD已经成为儿童后天性心脏疾病的重要发病原因^[2]。当前KD的诊断主要是依靠临床表现,缺乏特异性,不能在第一时间明确诊断,予以治疗。研究表明,即使在确诊后立即使用丙种球蛋白(IVIG)治疗,仍有5%左右的患儿发生CAL^[3]。因此,能否早期诊断KD,从而尽快给予治疗,是影响KD预后的关键。近年来,探寻适用于KD早期诊断的血清标志物成为了国内外研究的热点。

miRNA是一类小分子非编码蛋白的内源性RNA分子,以单拷贝或者多拷贝等形式广泛存在于动、植物中。其通过与目标mRNA的非翻译区相互结合,在基因表达及免疫调控过程中起着重要的调节作用,且miRNA可在血浆中稳定表达,利于检测。大量研究显示,miRNA作为诊断指标为很多心血管疾病的诊断提供了新的思路^[4,5]。高通量测序研究表明,KD患儿急性期血浆中miRNA-145,miRNA-143的表达量较正常对照组明显升高,但其在KD诊断中的意义仍需进一步研究。因此在本研究中,我们利用qRT-PCR检测miRNA-145和miRNA-143在KD患儿急性期及缓解期血浆中的表达量,通过统计学分析,探讨其作为KD早期诊断标志物的潜在价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 正常对照组:选择高邮市中医医院及盐城市第一人民医院2015年3月~2016年3月健康体检儿童30例,男女比例大约1.5:1,平均年龄3个月~7岁。

1.1.2 实验组:收集高邮市中医医院及盐城市第一人民医院2015年3月~2016年3月诊断为KD的患儿共45例,男性27例,女性18例,平均年龄4个月~7岁。所有诊断均符合美国心脏病协会

(AHA)制定的关于KD的诊断指南。根据心超结果将上述所有纳入的患儿分为伴有冠状动脉损伤组(CAL组)19例,无冠状动脉损伤组(NCAL组)26例,标准如下:a.冠脉内膜回声增强;b.冠脉内径超过临近血管内径的1.5倍;c.冠脉内径/主动脉瓣狭窄内径>0.2。本研究在获得该院伦理委员会审核批准后进行。研究前所有受试者家长均签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 PTC-2000 核酸扩增仪(美国Wealtec公司);核酸蛋白紫外测定仪(美国Beckman-Coulter公司);紫外分光光度计(德国Implen公司);荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司ABI7500);Trizol(中国百奥迈科生物技术有限公司);Primer Premier 5 软件设计、吉凯基因合成的U6,miRNA-145,miRNA-143的PCR引物;逆转录试剂盒(美国Sigma-Aldrich公司)。

1.3 方法

1.3.1 血液标本的采集和血清总RNA的提取:所有患儿于起病一周内(急性期)以及治疗后6~10天(缓解期)使用真空EDTA抗凝管收集空腹静脉全血标本,于10 min内3 000 r/min,4℃离心15~20 min后,静置30 min,吸上层血浆装于无酶的离心管中,-80℃保存。按照RNA提取试剂盒的规定步骤提取血液总RNA,逆转录成cDNA后扩增,NC组儿童采一次血,方法同上。

1.3.2 qRT-PCR检测血浆中miRNA-145和miRNA-143的表达:利用Primer Premier 5 软件设计miRNA-145,miRNA-143及内参基因的PCR引物。引物由吉凯基因设计和合成。本研究选取了U6作为内参,所有引物序列见表1。使用逆转录试剂盒将血浆总mRNA逆转录成cDNA,随后经过40个循环扩增后收集荧光信号,绘制溶解曲线,根据溶解曲线判定PCR产物的特异性。每个样本做三个复孔,结果取其均值。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算各组miRNA相对表达量。

表1 qRT-PCR引物序列

基 因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
miRNA-145	CAGTGCGTGTCGTGGAGT	AGGTCCAGTTTCCAGG
miRNA-143	TGAGATGAAGCACTGTAGCTC	GCGAGCACAGAATTAATACGAC

1.4 统计学分析 本研究应用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。所有计量资料均使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。PCR 对同一标本三个复孔 Ct 值标准差>0.5 者舍去。组间比较采用独立样本 t 检验。应用 ROC 曲线及 AUC(95%CI)评估其作为诊断指标的效能,为差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 miRNA-145 和 miRNA-143 在 NC 组及 CAL 组中的表达水平 见图 1。NC 组患儿 miRNA-145 和 miRNA-143 的相对表达量分别为 1.03 ± 0.30 , 1.07 ± 0.27 。CAL 组患儿急性期血浆 miRNA-145 和 miRNA-143 的相对表达量分别为 2.33 ± 1.26 , 1.64 ± 0.50 , 较 NC 组明显上升, 差异均有统计学意义($t = 5.108, 5.072, P < 0.01$); 缓解

期血浆 miRNA-145 的相对表达量为 1.55 ± 0.49 , 与 NC 组相比, 差异有统计学意义($t = 3.837, P < 0.01$), 而 miRNA-143 的相对表达量为 1.17 ± 0.33 , 与 NC 组相比差异无统计学意义($t = 1.033, P > 0.05$)。

2.2 miRNA-145 和 miRNA-143 在 NC 组及 NCAL 组中的表达水平 NCAL 组患儿急性期血浆 miRNA-145 和 miRNA-143 的相对表达量分别为 2.02 ± 1.00 , 1.63 ± 0.50 , 较 NC 组明显上升, 且差异均具有统计学意义($t = 4.746, 5.261, P < 0.01$); 缓解期 miRNA-145 和 miRNA-143 相对表达量分别为 1.07 ± 0.18 , 1.12 ± 0.16 , 与 NC 组相比, 差异均无统计学意义($t = 0.2649, 0.5849, P > 0.05$), 见图 1。

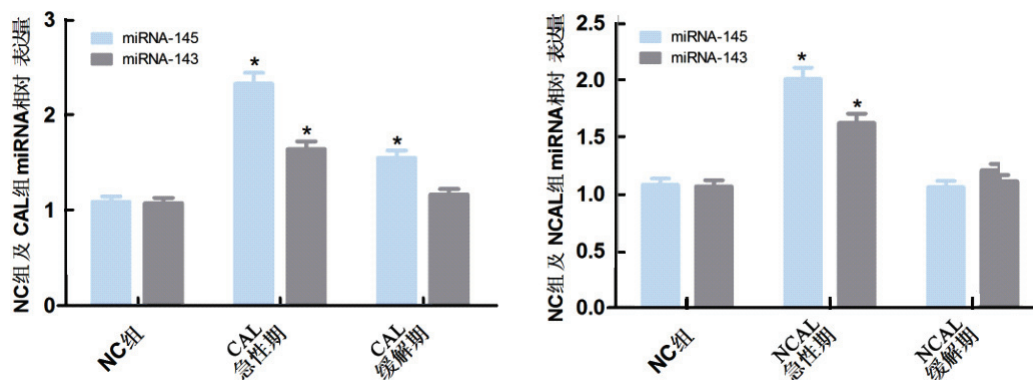


图1 miRNA-145 和 miRNA-143 在 CAL 组及 NCAL 组患儿急性期、缓解期的相对表达量

2.3 CAL 组及 NCAL 组 miRNA-145 和 miRNA-143 表达水平比较 见表 2。miRNA-145 和 miRNA-143 在 CAL 组急性期及 NCAL 组急性期相对表达量分别为 2.33 ± 1.26 , 2.02 ± 1.11 及 1.64 ± 0.50 , 1.63 ± 0.50 , 两者表达差异均无统计学意义($t = 0.9147, P > 0.05$)。CAL 组缓解期 miRNA-

145 相对表达量明显高于 NCAL 组 miRNA-145 的相对表达量, 其差异具有统计学意义($t = 4.584, P < 0.01$), 而 miRNA-143 在 CAL 组与 NCAL 组缓解期的表达量差异无统计学意义($t = 0.0551, 0.7363, P > 0.05$)。

表2 CAL 组及 NCAL 组血浆 miRNA 的相对表达量($\bar{x} \pm s$)

分期	miRNA-145			miRNA-143		
	CAL 组	NCAL 组	P	CAL 组	NCAL 组	P
急性期	2.33 ± 1.26	2.02 ± 1.11	0.365 5	1.64 ± 0.50	1.63 ± 0.50	0.956 3
缓解期	1.55 ± 0.49	1.07 ± 0.18	<0.01	1.17 ± 0.33	1.12 ± 0.16	0.465 6

2.4 ROC 曲线分析 将 KD 患儿与 NC 组血浆 miRNA-145, miRNA-143 相对表达量分别作 ROC 曲线。结果表明: miRNA-145 诊断 KD 急性期的最佳临界值为 1.697, 敏感度为 64.44%, 特异度为 90%, AUC 为 0.7733, 95%CI 为 0.6670~0.8797; miRNA-143 诊断 KD 急性期的最佳临界值为

1.361, 敏感度为 64.44%, 特异度为 86.67%, AUC 为 0.8163, 95%CI 为 0.7225~0.9100。

3 讨论 自 1967 年 Tomisaku 第一次描述川崎病(KD)是一种中小动脉急性系统性血管炎性疾病后, 国内外关于 KD 的研究越来越多。流行病学统计表明 KD 的发病率在逐年增加, 其中亚洲国家

KD的发病率最高。2008年日本全民调查中发现,KD的发病率已增加到218.6/10万儿童,并且以11个月~6岁的儿童居多^[6]。KD与其他风湿性疾病不同,无论病变累及至大、中或小血管,在病程进展过程中都可能导致冠状动脉扩张、贫血、肝功能异常等并发症。未予治疗的KD在病变过程中可能出现动脉瘤,动脉血栓性闭塞,甚至可能猝死^[7],但尽早予以免疫球蛋白和阿司匹林治疗能有效地降低心脏并发症。因此及早确诊KD,早期发现CAL对减少KD的并发症及死亡率有重要意义。但当前国内外对于KD的诊断是基于患者的临床症状进行的,并无特异性诊断指标。所以,探寻KD的新的诊断方法,是当前国内外研究的重点。

miRNA是细胞生命活动强有力的调控者,它在疾病的发生、发展、治疗、预后等过程中起着不容忽视的作用,且可以在血浆中稳定存在,有明显细胞或者组织特异性^[8]。通过检测患者体内miRNA表达水平可辅助疾病的诊断及判断预后情况,因此检测血浆特异性miRNA的表达量有望成为诊断KD的一种新颖简便的方法。Shimizu等^[9]通过高通量测序的方法检测了KD患儿急性期及缓解期全血中miRNA的表达量,该研究发现,在急性期KD患儿中有41种已知的miRNA表达升高,包括miR-143,miRNA 199b-5p,miRNA-618,miRNA-223,miRNA-145等。在褚茂平等^[10]人对KD患儿血浆进行的基因芯片分析中也发现,KD患儿急性期存在63条差异性表达的miRNA。但众多差异性表达的miRNA作为KD诊断治疗的效能仍需要进一步的研究。

miRNA-145及miRNA-143主要存在于人类第5号染色体上,与中性粒细胞、干细胞^[11]、血管平滑肌细胞^[12]的分化有关,Xin等^[13]人的基因报告分析表明,miR-143/145最初是在小鼠早期胚胎阶段心脏发育过程中发现的,并且局限于主动脉、冠状动脉以及心脏中表达,其可以通过降钙素、蛋白激酶II等影响血管平滑肌细胞的表型^[14]。有研究证明在血管非炎症损伤模型中,miRNA-145表达水平较低,如:在动物诱导的动脉瘤模型中,miRNA-145表达被抑制^[14]。因此,其可能在KD病理过程中参与了炎症反应及冠状动脉的损伤。基于国内外常用的研究miRNA的方法,我们利用qRT-PCR技术检测了45例KD患儿及匹配的NC组血浆中miRNA-145和miRNA-143的表达水平。结果显示:miRNA-145和miRNA-143表达水平在KD急性期上升,缓解期下降,符合上述理论。

而在CAL缓解期miRNA-145表达水平仍高于NC组,我们猜测这与miRNA-145参与中性粒细胞分化以及血管平滑肌形成有关。

在KD急性期miRNA-145和miRNA-143的表达均高于NC组($P<0.05$),且两者均有较高的特异度(分别为90%,86.67%),且与患儿是否存在冠状动脉损伤无关。该结果表明:miRNA-145和miRNA-143可作为排除KD诊断的辅助指标。随后,我们通过绘制ROC曲线并分析得出miRNA-145作为KD急性期诊断的最佳临界值为1.697;miRNA-143的最佳临界值为1.361。此结果为进一步设定这两个指标的参考范围提供了理论依据。

近年来,以miRNA作为各种疾病的早期诊断指标的研究进展迅速,miRNA在检测标本中性质稳定,可增加检测的敏感度和特异度,且其检测具有操作简单、快速、花费低等优点。本研究发现,miRNA-145及miRNA-143在KD急性期特异性增高,有望成为早期KD诊断的重要辅助指标。

参考文献:

- [1] Rowley AH, Pink AJ, Reindel R, et al. A study of cardiovascular miRNA biomarkers for Kawasaki disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(12):1296-1299.
- [2] Matsunaga A, Harita Y, Shibagaki Y, et al. Identification of 4-trimethylaminobutyaldehyde dehydrogenase (TM6ADH) as a candidate serum autoantibody target for Kawasaki Disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0128189.
- [3] Davies S, Sutton N, Blackstock S, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease[J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(4):366-368.
- [4] Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(9):H1085-1095.
- [5] 李勤, 王玉明, 段勇. miRNAs与心血管疾病[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(2):22-25.
Li Q, Wang YM, Duan Y. miRNAs and cardiovascular diseases[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2014, 29(2):22-25.
- [6] Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey[J]. *J Epidemiol*, 2010, 20(4):302-307.
- [7] Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease[J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(1):74-83.

(下转41页)

菌脑膜炎患者 CD26+CD4+T(%), Th17, Th1 型细胞因子升高, Th2 型细胞因子降低; Th17 型细胞因子主要表达于 CD26+CD4+T 细胞, Th1, Th2 型细胞因子主要表达于 CD26-CD4+T 细胞; CD26+CD4+T(%), DPP4 活性与疾病 A-PACHE II 评分, IL-17, IFN- γ 等细胞因子的表达相关, 表明 CD26 在隐球菌脑膜炎疾病形成过程中发挥了重要作用, 其可能通过 Th17 型细胞及细胞因子影响 Th1/Th2 细胞及功能, 进而参与隐球菌脑膜炎的病理形成过程, 但其作用机制及免疫调节通路相关分子尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] Rohatgi S, Pirofski LA. Host immunity to *Cryptococcus neoformans* [J]. Future Microbiology, 2015, 10 (4): 565-581.
- [2] Gibson JF, Johnston SA. Immunity to *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* during cryptococcosis [J]. Fungal Genetics and Biology, 2015(78): 76-86.
- [3] Klemann C, Wagner L, Stephan M, et al. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system [J]. Clinical and Experimental Immunology, 2016, 185 (1): 1-21.
- [4] Bengsch B, Seigel B, Flecken T, et al. Human Th17 cells express high levels of enzymatically active dipeptidyl peptidase IV (CD26) [J]. Journal of Immunology, 2012, 188(11): 5438-5447.
- [5] Moran GW, O'Neill C, Padfield P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 expression is reduced in Crohn's disease [J]. Regulatory Peptides, 2012, 177(1/3): 40-45.
- [6] Globig AM, Hennecke N, Martin B, et al. Comprehensive intestinal T helper cell profiling reveals specific accumulation of IFN- γ +IL-17+coproducing CD4+T cells in active inflammatory bowel disease [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2014, 20 (12): 2321-2329.
- [7] 张 蕾, 陈明坤, 石 磊, 等. 隐球菌脑膜炎患者外周血单个核细胞中 microRNA-31 表达及相关免疫分子水平研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29 (3): 16-17, 21.
Zhang L, Chen MK, Shi L, et al. Increased expression of microRNA-31 in peripheral blood mononuclear cells from patients with *Cryptococcal meningitis* [J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(3): 16-17, 21.
- [8] Hole C, Wormley FL. Innate host defenses against *Cryptococcus neoformans* [J]. Journal of Microbiology, 2016, 54(3): 202-211.
- [9] Wiesner DL, Smith KD, Kotov DI, et al. Regulatory T cell induction and retention in the lungs drives suppression of detrimental type 2 Th cells during pulmonary *Cryptococcal* infection [J]. Journal of Immunology, 2016, 196(1): 365-374.
- [10] Cordero OJ, Varela-Calvino R, Lopez-Gonzalez T, et al. CD26 expression on T helper populations and sCD26 serum levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. PloS One, 2015, 10(9): e0139535.
收稿日期: 2016-07-03 修回日期: 2016-07-22
- [11] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. Nature, 2009, 460(7256): 705-710.
- [12] Gatsiou A, Boeckel JN, Randriamboavonjy V, et al. MicroRNAs in platelet biogenesis and function: implications in vascular homeostasis and inflammation [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 10(5): 524-531.
- [13] Xin M, Small EM, Sutherland LB, et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury [J]. Genes & Development, 2009, 23(18): 2166-2178.
- [14] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice; correlates with human disease [J]. Cell Death Differ, 2009, 16 (12): 1590-1598.
收稿日期: 2016-06-05 修回日期: 2016-08-08

(上接 37 页)

- [8] 姜 波, 王玉明, 段 勇. MicroRNA 的研究进展及其与肺癌的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(1): 5-9.
Jiang B, Wang YM, Duan Y. Research progress of microRNA and its relationship with Lung Cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2012, 27(1): 5-9.
- [9] 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.
- [10] 褚茂平, 周爱华, 胡 晨, 等. miR-130a 和 miR-125b 在川崎病外周血细胞中的表达及意义 [J]. 浙江医学, 2015, 37(5): 357-362, 388.
Chu MP, Zhou AH, Hu C, et al. Plasma miR-130a and miR-125b as biomarkers of coronary artery dilatation in Kawasaki disease [J]. Zhejiang Medical Journal, 2015, 37(5): 357-362, 388.