

• 论 著 •

川崎病患儿血清 miR-221-3p 水平与冠状动脉病变及 IVIG 治疗反应的关系*

杨 阳,毛国其,蒋文良,陈 岑[△]

重庆医科大学附属第一医院大足医院/重庆市大足区人民医院儿科,重庆 402360

摘 要:**目的** 探讨川崎病(KD)患儿血清微小 RNA(miRNA)-221-3p 水平与冠状动脉病变(CALs)及静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗反应的关系。**方法** 选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月该院收治的 186 例 KD 患儿作为 KD 组,另外纳入同期 200 例非 KD 发热儿童作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测血清 miR-221-3p 表达水平。**结果** KD 组血清 miR-221-3p 相对表达水平高于对照组($P<0.05$)。发生 CALs 的患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平高于未发生 CALs 的患儿($P<0.05$);IVIG 治疗无反应患儿的血清 miR-221-3p 相对表达水平高于 IVIG 治疗有反应患儿($P<0.05$)。血清 miR-221-3p 用于区分 KD 和非 KD 发热患儿的曲线下面积(AUC)为 0.762(95%CI:0.715~0.809)。KD 患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平与清蛋白、肌酸激酶、淋巴细胞计数、C 反应蛋白水平呈正相关($P<0.05$)。血清 miR-221-3p 预测 CALs 发生和 IVIG 治疗无反应的 AUC 分别为 0.763(95%CI:0.671~0.856)、0.758(95%CI:0.663~0.854)。经 Logistic 回归分析,血清 miR-221-3p 相对表达水平升高是 CALs 发生($HR=6.341,95\%CI:2.876\sim13.979,P<0.001$)或 IVIG 治疗无反应($HR=5.262,95\%CI:2.700\sim10.257,P<0.001$)的独立预测因子。**结论** 血清 miR-221-3p 表达是 IVIG 治疗无反应和随后 CALs 形成的一个预测因子。

关键词:微小 RNA-221-3p; 川崎病; 冠状动脉病变; 静脉注射免疫球蛋白; 治疗反应
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.004 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2023)08-0914-07 **文献标志码:**A

Relationship between serum miR-221-3p level and coronary artery lesions and IVIG treatment response in children with Kawasaki disease*

YANG Yang, MAO Guoqi, JIANG Wenliang, CHEN Cen[△]

Department of Pediatrics, Dazu Hospital, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/People's Hospital of Dazu District of Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum microRNA (miRNA)-221-3p level and coronary artery lesions (CALs) and intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment response in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 186 children with KD admitted to the hospital from May 2019 to May 2021 were selected as the KD group, and 200 children with non-KD fever were included as the control group. The expression level of serum miR-221-3p was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Results** The serum miR-221-3p level in KD group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). Serum miR-221-3p levels in children with CALs were significantly higher than those in children without CALs ($P<0.05$). The serum miR-221-3p level in IVIG treatment unresponsive children was higher than that in IVIG treatment responsive children ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum miR-221-3p used to distinguish KD and non-KD children with fever was 0.762 (95%CI: 0.715-0.809). Serum miR-221-3p levels were positively correlated with albumin, creatine kinase, lymphocyte count, C-reactive protein levels in KD children ($P<0.05$). The AUC of serum miR-221-3p predicting the occurrence of CALs and non response to IVIG treatment were 0.763(95%CI:0.671-0.856) and 0.758(95%CI:0.663-0.854). Logistic regression analysis showed that elevated serum miR-221-3p levels were independent predictors of CALs ($HR=6.341,95\%CI:2.876-13.979,P<0.001$) or non response to IVIG treatment ($HR=5.262,95\%CI:2.700-10.257,P<0.001$). **Conclusion** Serum miR-221-3p level is a predictor of non

* 基金项目:重庆市社会民生科技创新专项项目(130086)。
作者简介:杨阳,女,主治医师,主要从事儿童感染性疾病方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:382099963@qq.com。

response to IVIG treatment and subsequent CALs formation.

Key words: microRNA-221-3p; Kawasaki disease; coronary artery lesions; intravenous immunoglobulin; treatment response

川崎病(KD)是一种急性自限性儿童(主要影响 ≤ 5 岁儿童)系统性血管炎症^[1]。若治疗不及时,25%的患儿会发生冠状动脉病变(CALs)^[2]。虽然单剂量 2 g/kg 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)联合阿司匹林方案被认为是 KD 的标准治疗方案,但仍有约 20% 的病例对 IVIG 不敏感,约 10% 的病例发展为严重的冠状动脉异常^[3]。迄今为止,由于 KD 的发病机制尚不清楚,KD 的诊断和治疗一直是研究的热点。微小 RNA(miRNA)是一类内源性、小的非编码 RNA,通过诱导转录物降解或阻断翻译来控制基因表达^[4]。据报道,miRNA 以非常稳定的形式存在于人类外周血中,并参与多种发育和病理过程的调节。miR-221-3p 是抗血管生成基因调控 miRNA 家族成员,主要表达于血管的内皮细胞和平滑肌细胞中^[5],并参与了心血管疾病、炎症性疾病和免疫性疾病等的发病机制^[6-9]。然而,血清 miR-221-3p 是否可以作为 KD 的有用的诊断生物标志物和治疗靶点仍不清楚。因此,本研究通过分析血清 miR-221-3p 在 KD 患儿中的表达水平,旨在探讨血清 miR-221-3p 表达水平与 CALs 及 IVIG 治疗反应的关系,以期寻找可靠的标志物和改进临床治疗策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院儿科于 2019 年 5 月至 2021 年 5 月确诊为 KD 的患儿的病历。本研究共纳入 186 例 KD 患儿作为 KD 组,包括 147 例完全性 KD(cKD)患儿和 39 例不完全性 KD(iKD)患儿;其中男 96 例,女 90 例;年龄 5 个月至 10 岁,中位年龄 2 岁。另收集 200 例年龄和性别匹配的普通发热儿童(发热 ≥ 5 d,最终明确排除 KD 诊断)作为对照组,其中男 95 例,女 105 例;年龄 0~13 岁,中位年龄 2 岁。本研究由本院伦理委员会审查和批准,并获得每例患儿父母或监护人的知情同意。纳入标准:所有确诊为 KD 的患儿至少发热 5 d,并且至少符合 KD 5 项临床标准(嘴唇和口腔、双侧结膜充血、急性非化脓性颈部淋巴结病、多形性皮疹和四肢病变)中的 4 项,或者 5 项临床标准中的 3 项加上超声心动图记录的冠状动脉异常^[10]。所有 KD 患儿均接受 2 g/kg IVIG,持续 2 d,口服阿司匹林 30~50 mg/kg/d。在正常体温后 3 d,阿司匹林的剂量降至 3~5 mg/kg/d,持续 8 周。排除标准:最终明确排除 KD 诊断;其他发热性疾病;心肝肾疾病;其他慢性、代谢性疾病;自身免疫性疾病;在其他医院接受过 KD 治疗。所有患儿的随访均记录临床和实验室信息,通过心脏彩超检查检测是否

存在任何异常冠状动脉。

1.2 IVIG 无反应及 CALs 定义 IVIG 无反应定义为在首次接受 IVIG 48 h 后仍然发热或复发发热的患儿^[11]。对于 IVIG 无反应的患儿,确诊后可再次接受 IVIG 及甲泼尼龙琥珀酸钠 2 mg/kg/d,热退后口服泼尼松序贯减量约 2~4 周。若超声心动图显示冠状动脉扩张(< 3 岁患儿冠状动脉内径 ≥ 2.5 mm, $3 \sim < 9$ 岁患儿冠状动脉内径 ≥ 3.0 mm, $9 \sim < 14$ 岁患儿冠状动脉内径 ≥ 3.5 mm;冠状动脉瘤为冠状动脉内径 ≥ 8 mm)则诊断为 CALs。暂时性 CALs 定义为首次心脏彩超检查提示冠状动脉扩张,病程 1 个月后复查心脏彩超检查提示冠状动脉恢复正常;持续性 CALs 定义为首次心脏彩超检查提示冠状动脉扩张,出院后 1 个月内复查心脏彩超提示冠状动脉仍显示扩张。

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测血清 miR-221-3p 在 IVIG 治疗前 24 h 内采集所有 KD 患儿外周血标本,并在 4℃ 下以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,以分离血清。对对照组进行相同的操作,所有血清标本均储存在-80℃ 下。检测前复溶血清标本,采用 miRNeasy 血清/血浆试剂盒(德国 Qia-gen 公司)提取血清 miRNA。用 TaqMan™ miRNA 反转录/cDNA 合成试剂盒(美国赛默飞公司)进行反转录得到 cDNA,反转录后在 Applied Biosystems ABI PRISM 7700 型实时 PCR 系统上进行实时荧光定量 PCR 反应:95℃ 2 min,循环 40 次(95℃ 10 s,56℃ 1 min)。每个周期后测量荧光曲线。对于血清标本,内部对照为加标对照(ce1-miR-39),采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定 miR-221-3p 的相对表达水平。引物序列:miR-221-3p(F)为 5'-ATCCAGTGCGTGTCTGTG-3',miR-221-3p(R)为 5'-TGCTTATGGCAGTGATTGTT-3';ce1-miR-39(F)为 5'-GCCGCTCACCGGGTGTAAATC-3', ce1-miR-39 (R) 为 5'-GTG-CAGGGTCCGAGGT-3'。

1.4 常规实验室指标 使用日本 Sysmex XE-5000 全自动血细胞分析仪器检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)、淋巴细胞计数(LY)、单核细胞计数(MO)、嗜酸性粒细胞计数(EO)、嗜碱性粒细胞计数(BA)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、红细胞平均体积(MCV)、血小板分布宽度(PDW)、红细胞压积(HCT)、血小板压积(PCT)、大型血小板比率(P-LCR)。采用美国贝克曼 AU2700 全自动生化分析仪

测定尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、钾离子(K^+)、钠离子(Na^+)、氯离子(Cl^-)、钙离子(Ca^{2+})、镁离子(Mg^{2+})、随机血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHOL)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、二氧化碳结合力(CO_2 -CP)、无机磷(PHOS)、C 反应蛋白(CRP)(免疫比浊法)。采用意大利 Vital Monitor-100 全自动血沉仪测定红细胞沉降率(ESR)。所有检测均由对研究终点不知情的技术人员进行。

1.5 统计学处理 所有统计分析均使用 SPSS26.0 软件进行,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关系数分析;应用受试者工作特征(ROC)曲线确定实验室检查结果的最佳截断值,并进行多变量 Logistic 回归分析以评估每个参数的作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 2 组患儿年龄、性别、发热时间、体质量指数(BMI)等基础资料相匹配,差异无统计学意义($P > 0.05$);但是 KD 组患儿 PDW、GLU、CK 和 CK-MB 水平高于对照组($P < 0.05$),2 组其他实验室检查指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。KD 组从症状出现至诊断时间为 $6.0(0.5 \sim 21.0)$ d,主要临床表现包括皮疹(86.5%)、口腔黏膜红斑(84.4%)、草莓舌(66.6%)、结膜炎(91.9%)、颈部淋巴结肿大(58.6%)、手部水肿(59.6%)、指甲蜕皮(11.8%)。见表 1。

2.2 两组血清 miR-221-3p 相对表达水平比较 KD 组、对照组血清 miR-221-3p 相对表达水平分别为 $1.21(0.94, 1.59)$ 、 $0.98(0.73, 1.22)$,2 组间血清 miR-221-3p 相对表达水平比较差异有统计学意义($Z = -2.416, P < 0.05$),见图 1。经 ROC 曲线分析,血清 miR-221-3p 用于区分 KD 和非 KD 发热患儿的曲线下面积(AUC)为 $0.762(95\% CI: 0.715 \sim 0.809)$,最佳截断值为 1.190 ,灵敏度为 66.7% ,特异度为 71.0% ,见图 2。

表 1 2 组一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组($n=200$)	KD 组($n=186$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	2.00(2.00,3.00)	2.00(1.00,2.00)	-0.944	0.345
男性	95(47.5)	96(51.6)	0.652	0.419
发热时间(d)	5.00(4.00,7.00)	4.00(3.00,6.00)	-0.237	0.813
BMI(kg/m^2)	13.50 ± 2.86	13.96 ± 3.05	-1.529	0.127
PDW(fL)	10.70(9.60,13.03)	11.30(9.80,14.13)	-2.194	0.028
GLU(mmol/L)	5.32(4.76,5.93)	5.51(4.71,6.35)	-2.474	0.013
CK(U/L)	33.90(22.73,51.63)	41.30(26.08,73.05)	-2.006	0.045
CK-MB(U/L)	18.20(13.00,24.23)	20.05(15.00,28.50)	-2.202	0.028

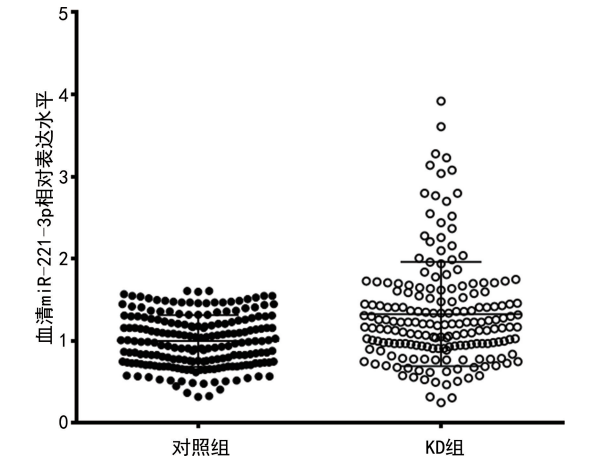


图 1 两组患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平散点图

2.3 血清 miR-221-3p 表达与临床特征的相关性 经 Spearman 秩相关系数分析,KD 患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平与 ALB($r = 0.162, P = 0.027$)、CK($r = 0.210, P = 0.009$)、LY($r = 0.159, P = 0.041$)、CRP($r = 0.193, P = 0.018$)呈正相关,但与其他重要实验室指标无相关性($P > 0.05$)。校正年龄、性别、发热时间后,经多元线性回归分析,KD 患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平与 CK($\beta = 0.357, 95\% CI: 0.071 \sim 0.605, P = 0.003$)、CRP($\beta = 0.342, 95\% CI: 0.103 \sim 0.601, P = 0.001$)仍呈正相关。

2.4 血清 miR-221-3p 与 CALs 的关系 KD 患儿 CALs 发生率为 $17.7\%(33/186)$,持续性 CALs 占 3.2% ,暂时性 CALs 占 14.5% 。发生 CALs 的患儿

血清 miR-221-3p 相对表达水平高于未发生 CALs 的患儿[1. 61(1. 35, 2. 54) *vs.* 1. 20(0. 96, 1. 54), $Z = -4. 740, P < 0. 001$]。经 ROC 曲线分析,血清 miR-221-3p 预测 CALs 发生的 AUC 为 0. 763(95%CI: 0. 671~0. 856),最佳截断值为 1. 342,特异度为 69. 9%,灵敏度为 78. 8%,见图 3。

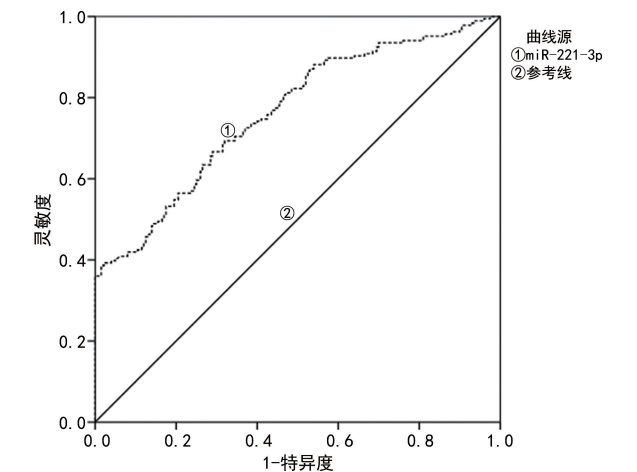


图 2 血清 miR-221-3p 区分 KD 和非 KD 发热患儿的 ROC 曲线图

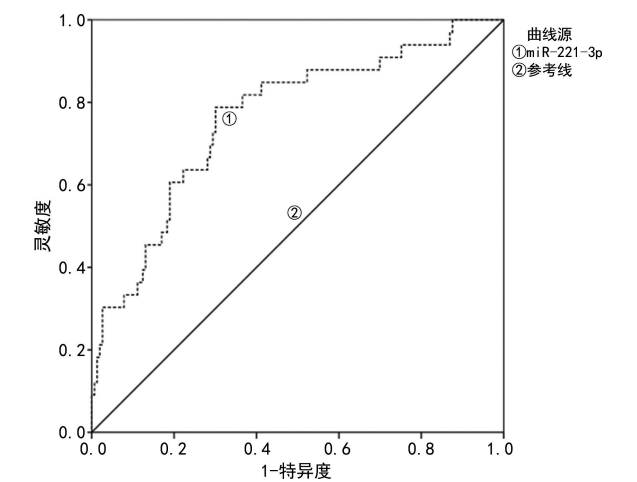


图 3 血清 miR-221-3p 预测 CALs 发生的 ROC 曲线

2. 5 血清 miR-221-3p 与 IVIG 治疗反应的关系 经评估,30 例患儿经 IVIG 治疗后无反应。IVIG 治疗无反应 KD 患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平高于 IVIG 治疗有反应 KD 患儿[1. 47(1. 22, 2. 72) *vs.* 1. 22(1. 02, 1. 65), $Z = -4. 473, P < 0. 001$]。血清 miR-221-3p 预测 IVIG 治疗无反应的 AUC 为 0. 758(95%CI: 0. 663~0. 854),最佳截断值为 1. 975,特异度为 94. 2%,灵敏度为 46. 7%,见图 4。

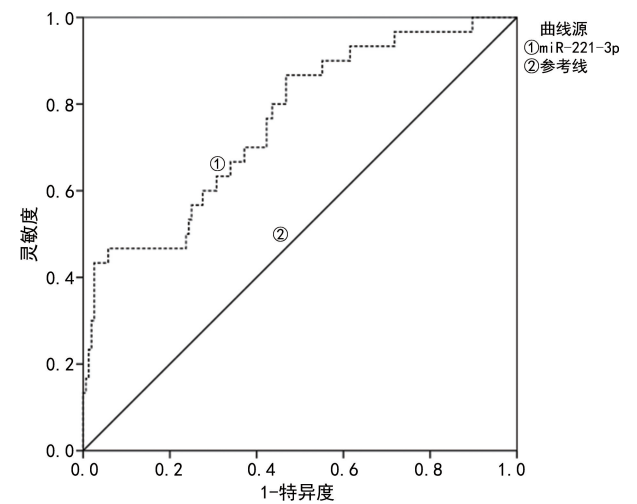


图 4 血清 miR-221-3p 预测 IVIG 治疗无反应的 ROC 曲线

2. 6 单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 miR-221-3p 表达与 CALs 发生或 IVIG 治疗无反应的关系 筛选与 CALs 发生或 IVIG 治疗无反应最可能相关的高危因素作为自变量,纳入单因素 Logistic 回归模型,将 $P < 0. 05$ 的变量进一步纳入多因素模型,结果显示血清 miR-221-3p 相对表达水平升高是 CALs 发生($HR = 6. 341, 95\%CI: 2. 876 \sim 13. 979, P < 0. 001$)或 IVIG 治疗无反应($HR = 5. 262, 95\%CI: 2. 700 \sim 10. 257, P < 0. 001$)的独立预测因子。见表 2、3。

表 2 单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 miR-221-3p 表达与 IVIG 治疗反应的关系						
指标	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	0. 590	0. 465~1. 545	0. 848	—	—	—
性别	1. 750	0. 790~3. 877	0. 168	—	—	—
发热时间	1. 152	1. 022~1. 299	0. 021	1. 063	0. 911~1. 239	0. 438
BMI	1. 328	0. 996~1. 771	0. 053	—	—	—
WBC	0. 987	0. 930~1. 048	0. 678	—	—	—
RBC	2. 563	1. 180~5. 568	0. 017	1. 974	0. 664~5. 869	0. 221
MCV	0. 909	0. 851~0. 970	0. 004	0. 938	0. 862~1. 021	0. 141
LY	0. 999	0. 972~1. 026	0. 917	—	—	—
LY	0. 974	0. 830~1. 144	0. 751	—	—	—
MO	0. 999	0. 579~1. 724	0. 998	—	—	—

续表 2 单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 miR-221-3p 表达与 IVIG 治疗反应的关系

指标	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
K ⁺	0.562	0.289~1.095	0.090	—	—	—
TP	1.085	1.014~1.160	0.018	0.802	0.620~1.037	0.093
ALB	0.942	0.872~1.018	0.134	—	—	—
GLB	1.139	1.063~1.219	<0.001	1.617	1.016~2.573	0.043
ALB/GLB	0.108	0.030~0.384	0.001	16.340	0.167~16.397	0.232
BUN	1.263	0.967~1.650	0.087	—	—	—
糖皮质激素	2.625	1.175~5.863	0.019	1.882	0.634~5.589	0.255
血清 miR-221-3p	5.140	2.676~9.872	<0.001	6.341	2.876~13.979	<0.001

注：—表示无数据。

表 3 单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 miR-221-3p 表达与 CALs 发生的关系

指标	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.929	1.068~3.483	0.029	1.044	0.961~1.799	0.101
性别	1.350	0.634~2.873	0.436	—	—	—
发热时间	1.010	0.889~1.148	0.880	—	—	—
BMI	1.111	0.865~1.428	0.410	—	—	—
WBC	0.995	0.940~1.053	0.869	—	—	—
RBC	1.582	0.763~3.281	0.217	—	—	—
MCV	1.034	0.965~1.107	0.344	—	—	—
LY	1.182	1.006~3.010	0.020	1.002	0.987~2.731	0.214
LY	0.918	0.779~1.083	0.311	—	—	—
MO	0.965	0.852~1.093	0.965	—	—	—
K ⁺	1.098	0.621~1.939	0.748	—	—	—
TP	1.001	0.940~1.065	0.986	—	—	—
ALB	1.042	0.945~1.149	0.408	—	—	—
GLB	0.985	0.918~1.058	0.688	—	—	—
ALB/GLB	1.218	0.437~3.393	0.706	—	—	—
BUN	0.772	0.511~1.167	0.220	—	—	—
糖皮质激素	2.154	0.987~4.700	0.054	—	—	—
血清 miR-221-3p	4.404	2.372~8.175	<0.001	5.262	2.700~10.257	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

KD 是一种儿童自限性系统性血管炎,并伴有全身动脉内皮功能障碍,CALs 是最严重的并发症^[1-2]。IVIG 和阿司匹林被推荐用于早期退热和预防 CALs 并发症,但仍有 10%~20% 的 KD 患儿对 IVIG 治疗无反应,这增加了 CALs 的发生风险^[3]。因此,寻找可预测 CALs 发生和 IVIG 治疗反应的可靠生物标志物具有重要意义。本研究中,笔者检测了 KD 组和对照组患儿血清 miR-221-3p 相对表达水平,并评估了

其对 CALs 和 IVIG 治疗无反应预测的价值。结果发现,KD 组血清 miR-221-3p 相对表达水平高于对照组,且发生 CALs 和 IVIG 治疗无反应患儿的血清 miR-221-3p 相对表达水平分别高于未发生 CALs 和 IVIG 治疗有反应患儿,提示 miR-221-3p 高表达与患儿 CALs 发生和 IVIG 治疗无反应密切相关。经 ROC 曲线分析,血清 miR-221-3p 对 CALs 发生和 IVIG 治疗无反应预测的灵敏度和特异度相对较高,提示 miR-221-3p 可作为 KD 患儿 CALs 发生和 IVIG 治疗无反应

预测的分子生物学指标,用于指导临床治疗。

据报道,炎症细胞因子和趋化因子在急性发热期过度增加,表明免疫激活可能参与了 KD 的发病机制^[12]。最近研究表明,炎症血管病理条件下的 Toll 样受体(TLRs)信号通路可能在 KD 的发生发展中发挥重要作用^[13]。先前有研究表明,TLR4/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路参与 CALs 过程^[14]。这些研究提示,调节 TLRs 的表达可以保护 KD 儿童免受冠状动脉损伤。miR-221-3p 是脊椎动物中保守的 miRNA 之一,有研究表明,miR-221-3p 可能是 TLRs 的调节因子^[8]。在脂多糖的刺激下,调节 miR-221-3p 可以影响成纤维样滑膜细胞中促炎细胞因子的水平^[14]。上调 TLR4 中的 miR-221-3p 可增强白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 的分泌,并下调 IL-10 抗炎细胞因子水平^[8]。在炎症性肺疾病中,miR-221-3p 与 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF α)的表达及 NF- κ B 和 MAPK 的激活之间存在联系^[15]。有研究结果表明,miR-221-3p 在免疫和炎症疾病及心血管疾病中异常表达,并通过不同的信号通路发挥调节作用,如在脂多糖引起的肺成纤维细胞炎症损伤中,miR-221-3p 和 NF- κ B 及 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路激活有关^[16];在缺血性脑卒中中,它通过调节 PTEN-PI3K-AKT 通路信号转导来调节内皮细胞功能^[17];在心力衰竭小鼠模型中,它通过靶向 HIF-1 α 抑制内皮细胞的血管生成^[18]。SOCS3 是 IL-6 信号家族的成员,其可直接与 Janus 激酶(JAK)相互作用,抑制信号转导和转录激活子 3(STAT3)途径,调节免疫反应、细胞生长和分化^[19-20]。LIN 等^[21]发现,SOCS3 是肝细胞癌中 miR-221-3p 的靶基因,调节 miR-221-3p/SOCS3 轴可能影响 JAK/STAT 信号通路。QUERO 等^[8]报道,miR-221-3p 通过调节 JAK3/STAT3 信号通路激活 M2 巨噬细胞的促炎功能,从而调节 IL-6 和其他炎性细胞因子的释放。miR221-3p/SOCS3 轴是否参与 KD 和 IVIG 治疗抵抗的发生尚需进一步研究。

上述结果均表明,miR-221a-3p 通过不同的信号通路调节炎症反应,进而可能参与 CALs 和 IVIG 治疗抵抗。在本研究中,笔者进一步校正混杂因素后,发现血清 miR-221-3p 相对表达水平仍是 IVIG 治疗无反应和 CALs 发生的独立预测因子。ROC 曲线结果显示,血清 miR-221-3p 对 CALs 和 IVIG 治疗无反应预测的灵敏度和特异度相对较优,提示血清 miR-221-3p 可作为 KD 患儿 CALs 发生和 IVIG 治疗无反应预测的标志物,具有较高的临床应用价值。但本研究仍处于初步探索阶段,收集样本量较小且血清 miR-221-3p 在 KD 患儿 CALs 和 IVIG 治疗抵抗中的潜在机制尚不明确,具有一定局限性,仍需要更多的

临床研究来进一步证实其在 KD 中的临床应用价值。

综上所述,血清 miR-221-3p 相对表达水平是 IVIG 治疗无反应和随后 CALs 形成的一个灵敏预测因子,可能有助于识别需要额外二线治疗(而非单独重复 IVIG 治疗)的高危患儿。

参考文献

- [1] 胡慧敏,赵春娜,杜宏武,等.血清 meprin- α 在儿童川崎病诊断中的临床应用价值[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(1):141-144.
- [2] 郝京霞,张英谦,李博,等.细胞因子对川崎病患儿发生冠状动脉病变及静脉用丙种球蛋白抵抗的预测价值[J].中国医药,2022,17(2):175-178.
- [3] RIFE E, GEDALIA A. Kawasaki disease: an update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(10): 75.
- [4] 魏伟,魏灵睿,冷辉.血清 miR-1 和 miR-26 水平与川崎病患儿的关系及其对冠状动脉损伤的评估价值[J].心血管病学进展,2021,42(5):476-480.
- [5] KNYRIM M, RABE S, GROSSMANN C, et al. Influence of miR-221/222 on cardiomyocyte calcium handling and function[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 160.
- [6] KNYAZEVA E N, MAL' TSEVA D V, ZAKHARYANTS A A, et al. Expression of microRNA genes miR221, miR222, and miR181B1 increases during induction of inflammation in the endothelial barrier model[J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 164(6): 749-752.
- [7] PENG J, ZHOU Y, DENG Z, et al. miR-221 negatively regulates inflammation and insulin sensitivity in white adipose tissue by repression of sirtuin-1 (SIRT1)[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 6418-6428.
- [8] QUERO L, TIADEN A N, HANSER E, et al. miR-221-3p drives the shift of M2-macrophages to a pro-inflammatory function by suppressing JAK3/STAT3 activation[J]. Front Immunol, 2020, 10: 3087.
- [9] RONG X, JIA L, HONG L, et al. Serum miR-92a-3p as a new potential biomarker for diagnosis of Kawasaki disease with coronary artery lesions[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2017, 10(1): 1-8.
- [10] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 140(5): e181-e184.
- [11] NAKAMURA N, MUTO T, MASUDA Y, et al. Procalcitonin as a biomarker of unresponsiveness to intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(9): 857-861.
- [12] 寇志军,李娜.川崎病合并肺炎支原体感染患儿血清炎症因子水平的变化及其对冠状动脉损害的影响[J].中国医学创新,2021,18(28):49-53.

(下转第 926 页)

(10):5094-5116.

[4] 戎李,孙硕,朱飞宇,等. NLRP1 炎症体在糖尿病大鼠心肌组织内的表达[J]. 南方医科大学学报,2020,40(1):87-92.

[5] 李静,常盼,张静,等. MiR-146a 通过炎症参与小鼠糖尿病心肌病的机制研究[J]. 生物医学进展,2020,20(5):848-852.

[6] SUN X C,SUN X D,MENG H L,et al. Krill oil inhibits NLRP3 inflammasome activation in the prevention of the pathological injuries of diabetic cardiomyopathy[J]. Nutrients,2022,14(2):368-382.

[7] PRANAV R,JIAN L Y,EMER M. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy [J]. Ther Adv Endocrinol Metab,2022,13:1-13.

[8] 庄儒麟,周晓慧. 干预炎症反应改善糖尿病心肌病的作用研究进展[J]. 中国循环杂志,2018,33(11):1128-1130.

[9] LIU J J,SHENTU L M,MA N,et al. Inhibition of NF-κB and Wnt/β-catenin/GSK3β signaling pathways ameliorates cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis in streptozotocin (STZ)-induced type 1 diabetic rats[J]. Curr Med Sci,2020,40(1):35-47.

[10] TAN Y,ZHANG Z G,ZHENG C,et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies:preclinical and clinical evidence[J]. Nat Rev Cardiol,2020,17(9):585-607.

[11] ANAMIKA B,DOUGLAS G T. The Role of leukocytes in diabetic cardiomyopathy[J]. Front Physiol,2018,9:1547-1559.

[12] 张朝华,刘旭帮,朱银川,等. MicroRNA-9 通过 SIRT1/NF-κB 通路促进 TNF-α 诱导心肌细胞损伤的机制研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13,(7):803-806.

[13] ASHMEETHA M,LEBOGANG M,SULÈ G,et al. Inflammation-induced left ventricular fibrosis is partially mediated by tumor necrosis factor-α[J]. Physiol Rep,2021,9(21):15062-15072.

[14] LIU J Q,XIAO Q,XIAO J N,et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Sign Transd Targ Ther,2022,7(1):3-25.

[15] YANG T,SUN W,DUAN Y H,et al. Vitamin D3 protects articular cartilage by inhibiting the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Exp Ther Med,2020,20(2):1775-1781.

[16] ALEXANDRE V. Neuroinflammation in Schizophrenia; the key role of the WNT/β-Catenin Pathway[J]. Int J Mol Sci,2022,23(5):2810-2824.

[17] ZHANG M,MAO Y M. Hydrogen sulfide attenuates high glucose-induced myocardial injury in rat cardiomyocytes by suppressing Wnt/beta-catenin pathway[J]. Curr Med Sci,2019,39(6):938-946.

(收稿日期:2022-05-09 修回日期:2023-01-23)

(上接第 919 页)

[13] ARMAROLI G,VERWEYEN E,PRETZER C,et al. Monocyte-derived interleukin-1β as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells:implications for the pathogenesis of Kawasaki disease[J]. Arthritis Rheumatol,2019,71(5):792-804.

[14] GAO F,SI F,FENG S,et al. Resistin enhances inflammatory cytokine production in coronary artery tissues by activating the NF-κB signaling[J]. Biomed Res Int,2016,2016:3296437.

[15] SHEN Y,LU H,SONG G. MiR-221-3p and miR-92a-3p enhances smoking-induced inflammation in COPD[J]. J Clin Lab Anal,2021,35(7):e23857.

[16] WANG C,QU Z,KONG L,et al. Quercetin ameliorates lipopolysaccharide-caused inflammatory damage via down-regulation of miR-221 in WI-38 cells[J]. Exp Mol Pathol,2019,108:1-8.

[17] PENG H,YANG H,XIANG X,et al. MicroRNA-221 participates in cerebral ischemic stroke by modulating endothelial cell function by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. Exp Ther Med,2020,19(1):443-450.

[18] LI Y,YAN C,FAN J,et al. MiR-221-3p targets Hif-1α to inhibit angiogenesis in heart failure[J]. Lab Invest,2021,101(1):104-115.

[19] 魏薇,吴月,程中乐,等. IL-6 与经典炎症指标预测川崎病患儿丙种球蛋白敏感性冠状动脉损害的对比研究[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(2):306-310.

[20] DAI L,LI Z,TAO Y,et al. Emerging roles of suppressor of cytokine signaling 3 in human cancers [J]. Biomed Pharmacother,2021,144:112262.

[21] LIN J. C1QTNF1-AS1 regulates the occurrence and development of hepatocellular carcinoma by regulating miR-221-3p/SOCS3[J]. Hepatol Int,2021,15(2):526.

(收稿日期:2022-06-25 修回日期:2022-12-16)