

• 论 著 •

# miR-340-5p、miR-155-5p 在慢性乙型肝炎患者中的表达及与 Th1/Th2 细胞因子水平的关系

周慧芳, 康敏荣, 戴雪娥, 闫廷玺, 王晓彤, 闫伟<sup>△</sup>  
中国人民解放军海军特色医学中心检验科, 上海 200052

**摘要:**目的 探讨慢性乙型肝炎患者血清微小 RNA(miR)-340-5p、miR-155-5p 的表达情况及与 Th1/Th2 细胞因子水平的关系。方法 选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月该院收治的 128 例慢性乙型肝炎患者作为研究组,另选取同期该院 96 例体检健康者作为对照组。采用荧光定量 PCR(qPCR)法检测两组血清 miR-340-5p、miR-155-5p 表达水平,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 Th1/Th2 细胞因子表达水平,Pearson 法分析 miR-340-5p、miR-155-5p 与 Th1/Th2 细胞因子的关系,Logistic 回归分析血清 miR-340-5p、miR-155-5p 对慢性 HPV 感染发生的影响。结果 与对照组相比,研究组患者血清 miR-340-5p、miR-155-5p、IL-4、IL-13 水平均降低( $P < 0.05$ ),IFN- $\gamma$  和 IL-12 水平升高( $P < 0.05$ );血清 miR-340-5p 与 IFN- $\gamma$ 、IL-12 呈负相关( $r = -0.315, -0.293$ , 均  $P < 0.05$ ),与 IL-4、IL-13 呈正相关( $r = 0.413, 0.412$ , 均  $P < 0.05$ );血清 miR-155-5p 与 IFN- $\gamma$ 、IL-12 呈负相关( $r = -0.406, -0.375$ , 均  $P < 0.05$ ),与 IL-4、IL-13 呈正相关( $r = 0.343, 0.407$ , 均  $P < 0.05$ );血清 miR-340-5p( $OR = 0.735, 95\%CI: 0.590 \sim 0.915$ )和 miR-155-5p( $OR = 0.612, 95\%CI: 0.416 \sim 0.900$ )表达水平升高均是慢性乙型肝炎发生的保护因素,IFN- $\gamma$ ( $OR = 1.652, 95\%CI: 1.170 \sim 2.333$ )、IL-12( $OR = 1.063, 95\%CI: 1.012 \sim 1.116$ )水平升高是慢性乙型肝炎的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p、miR-155-5p 通常呈低表达,二者与 Th1 细胞因子水平呈负相关,与 Th2 细胞因子水平呈正相关。

**关键词:**慢性乙型肝炎; miR-340-5p; miR-155-5p; Th1/Th2 细胞因子

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.015

**中图法分类号:**R512.62;R446.1

**文章编号:**1673-4130(2025)02-0205-05

**文献标志码:**A

## Expression of miR-340-5p and miR-155-5p in chronic hepatitis B patients and their relationship with Th1/Th2 factor levels

ZHOU Huifang, KANG Minrong, DAI Xue'e, YAN Tingxi, WANG Xiaotong, YAN Wei<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Navy Characteristic Medical Center, PLA, Shanghai 200052, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression of serum microRNA (miR)-340-5p, miR-155-5p and their relationship with Th1/Th2 cytokines in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 128 patients with chronic hepatitis B in this hospital from October 2021 to October 2023 were selected as the study group, and 96 healthy subjects from the hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of serum miR-340-5p and miR-155-5p were detected by fluorescence quantitative PCR (qPCR), and the expression levels of serum Th1/Th2 cytokines were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between miR-340-5p, miR-155-5p and Th1/Th2 cytokines was analyzed by Pearson method, and the influence of serum miR-340-5p and miR-155-5p on the occurrence of chronic HPV infection was analyzed by Logistic regression. **Results** Compared with the reference group, the serum levels of miR-340-5p, miR-155-5p, IL-4, and IL-13 in the study group decreased ( $P < 0.05$ ), while the levels of IFN- $\gamma$  and IL-12 increased ( $P < 0.05$ ). Serum miR-340-5p was negatively correlated with IFN- $\gamma$  and IL-12 ( $r = -0.315, -0.293$ , both  $P < 0.05$ ), and positively correlated with IL-4 and IL-13 ( $r = 0.413, 0.412$ , both  $P < 0.05$ ). Serum miR-155-5p was negatively correlated with IFN- $\gamma$  and IL-12 ( $r = -0.406, -0.375$ , both  $P < 0.05$ ), and positively correlated with IL-4 and IL-13 ( $r = 0.343, 0.407$ , both  $P < 0.05$ ). Serum miR-340-5p ( $OR = 0.735, 95\%CI: 0.590 - 0.915$ ) and miR-155-5p ( $OR = 0.612, 95\%CI: 0.416 - 0.900$ ) were protective factors for the occurrence of chronic hepatitis B. IFN- $\gamma$  ( $OR = 1.652, 95\%CI: 1.170 - 2.333$ ) and IL-12 ( $OR = 1.063, 95\%CI: 1.012 - 1.116$ ) were risk factors for chronic hepatitis B ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum miR-340-5p and miR-155-5p are usually low expressed in chronic hepatitis B patients, and

they are negatively correlated with Th1 cytokine level and positively correlated with Th2 cytokine level.

**Key words:** chronic hepatitis B; miR-340-5p; miR-155-5p; Th1/Th2 cytokines

乙型肝炎病毒(HBV)感染会导致肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌的发展,对人类健康具有严重威胁<sup>[1]</sup>。尽管当前预防性疫苗和抗病毒疗法能有效抑制 HBV 复制,但对 HBV 感染并无明显治疗效果<sup>[2]</sup>。据报道,HBV 与宿主间复杂的相互作用尚未完全清楚,但有证据表明,在 HBV 持续感染过程中,细胞外 HBV DNA,即共价闭合环状 DNA(cccDNA)及宿主基因组的表观遗传修饰对调节病毒活性至关重要<sup>[3]</sup>。因此,探究表观遗传调控过程可能对治愈慢性乙型肝炎具有重要意义。关键的表观遗传学修饰包括非编码 RNA 的表达,其中,微小 RNA(miRNA)可通过靶向特定 mRNA 阻止靶基因翻译或加速其 RNA 降解,一些 miRNA 能通过靶向参与 HBV 复制的细胞因子间接影响 HBV 复制<sup>[4]</sup>。近期有研究报道,miR-340-5p 在 HBV 感染患者肝组织中显著表达,其表达失调与患者肝纤维化的发展有关<sup>[5]</sup>,另外 miR-155-5p 可通过调节自然杀伤细胞介导的免疫反应阻断 HBV 母婴传播<sup>[6]</sup>,二者在 HBV 感染中均发挥着重要作用。另有研究表明,不同时期的 HBV 感染患者均存在 Th1/Th2 失衡现象,Th1/Th2 细胞因子水平与 HBV 感染的发展存在密切联系<sup>[7]</sup>。目前,miR-340-5p 和 miR-155-5p 是否可通过调节 Th1/Th2 细胞因子参与 HBV 感染过程的研究鲜见报道,因此,本研究通过检测二者在慢性乙型肝炎患者中的表达,分析其与 Th1/Th2 细胞因子的关系,以期为临床探索 HBV 感染机制提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月本院收治的 128 例慢性乙型肝炎患者作为研究组,其中男 67 例、女 61 例,平均年龄(48.09±7.45)岁。纳入标准:(1)符合慢性乙型肝炎相关诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)临床资料完整。排除标准:(1)接受过抗病毒及免疫治疗者;(2)其他肝脏疾病者;(3)自身免疫缺陷、伴有

其他严重感染者。另选取同期本院 96 例体检健康者作为对照组,其中男 52 例、女 44 例,平均年龄(47.83±6.86)岁。两组性别、年龄等资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有受试者均签署知情同意书,且本研究经本院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清 Th1/Th2 细胞因子水平** 采集患者晨起空腹外周静脉血 5 mL,室温静置 20 min,待析出血清后于 4 °C,3 000 r/min 离心 15 min,离心半径为 10 cm,收集上清,转至 -20 °C 保存待测(24 h 内完成检测)使用 ELISA 试剂盒(翌圣生物科技,上海)测定 Th1 细胞因子[干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素(IL)-12]和 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)水平。按照试剂盒说明书检测步骤,加入待测血清及相应抗体,加入停止溶液终止反应后,使用 HBS-1101 酶标仪(南京德铁实验设备有限公司)在 450 nm 处测量吸光度。每个样品设置 3 个重复。

**1.2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 水平** 取 1.2.1 血清样本,采用 Trizol 试剂(R0016,上海碧云天)提取血清总 RNA 后,使用超微量核酸蛋白测定仪测定其纯度、浓度;按逆转录试剂盒(货号:MR101-01,南京诺唯赞)说明书合成 cDNA,以 U6 为内参,cDNA 为模板,行 RT-qPCR 扩增反应,反应体系共 20  $\mu$ L:上、下游引物各 0.5  $\mu$ L、2.0  $\mu$ L cDNA、10  $\mu$ L SYBR Green Master Mix,加 ddH<sub>2</sub>O 至 20  $\mu$ L。将上述体系置于 CFX Opus 96 实时荧光定量 PCR 仪(Bio-Rad 公司,美国)中,盖上反应板,反应程序为:预变性 95 °C、15 min,变性 95 °C、10 s,退火 55 °C、30 s,延伸 72 °C、32 s,共 40 个循环。每个样本均进行 3 次平行试验,测 Ct 值并取平均值。根据 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算 miR-340-5p 和 miR-155-5p 的相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-340-5p	AAUCAGUCUCAUUGCUUUUAAA	AAUCAGUCUCAUUGCUUUUAAA
miR-155-5p	GGCAGGTTAATGCTAATTGTGATAG	CAGTGCAGGGTCCGAGGTAT
U6	CTCAGAGCGTGGTTCTCCGTAC	TATAAATCTTTACCTGTTGGAGT

**1.3 统计学处理** 所有数据采用 SPSS 25.0 软件处理分析,计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;采用 Pearson 法分析慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 表达水平与 Th1/Th2 细胞

因子的相关性;Logistic 回归分析血清 Th1/Th2 细胞因子及 miR-340-5p 和 miR-155-5p 对慢性 HPV 感染发生的影响。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究组和对照组血清 miR-340-5p 和 miR-155-**

5p 表达水平比较 研究组患者血清 miR-340-5p 表达水平明显低于对照组 ( $0.73 \pm 0.19$  vs.  $1.02 \pm 0.22$ ,  $t = 10.561$ ,  $P < 0.001$ ), miR-155-5p 表达水平也明显低于对照组 ( $0.59 \pm 0.12$  vs.  $1.01 \pm 0.20$ ,  $t = 19.536$ ,  $P < 0.001$ )。

**2.2 研究组和对照组血清 Th1 细胞因子水平比较** 与对照组相比,研究组血清 IFN- $\gamma$  和 IL-12 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组血清 Th1 细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IFN- $\gamma$	IL-12
对照组	96	7.99 $\pm$ 2.31	31.03 $\pm$ 7.35
研究组	128	20.54 $\pm$ 6.16	42.75 $\pm$ 10.24
t		18.977	9.522
P		<0.001	<0.001

**2.3 研究组和对照组血清 Th2 细胞因子水平比较** 与对照组相比,研究组血清 IL-4 和 IL-13 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ),而两组血清 IL-5 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 3。

**2.4 慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 与 Th1/Th2 细胞因子水平的相关性** 慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 与 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-12 均呈负相关 ( $P < 0.05$ ),与 Th1 细胞因子 IL-4、IL-13 均呈正相关 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 3 两组血清 Th2 细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-4	IL-5	IL-13
对照组	96	6.46 $\pm$ 2.31	5.18 $\pm$ 1.47	18.17 $\pm$ 5.54
研究组	128	3.74 $\pm$ 1.38	4.89 $\pm$ 1.16	10.98 $\pm$ 3.49
t	—	10.969	1.650	9.159
P	—	<0.001	0.100	<0.001

表 4 慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 与 Th1/Th2 细胞因子水平的相关性

指标	miR-340-5p		miR-155-5p	
	r	P	r	P
IFN- $\gamma$	-0.315	<0.001	-0.406	<0.001
IL-12	-0.293	0.001	-0.375	<0.001
IL-4	0.413	<0.001	0.343	<0.001
IL-5	0.167	0.056	0.139	0.125
IL-13	0.412	<0.001	0.407	<0.001

**2.5 Logistic 回归分析血清 Th1/Th2 细胞因子及 miR-340-5p 和 miR-155-5p 对慢性乙型肝炎发生的影响** 以慢性乙型肝炎是否发生为因变量 (是 = 1, 否 = 0),以 IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-4、IL-5、IL-13、miR-340-5p 和 miR-155-5p 表达水平 (实测值) 为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示,血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 水平升高是慢性乙型肝炎的保护因素 ( $P < 0.05$ ),IFN- $\gamma$ 、IL-12 水平升高是慢性乙型肝炎的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 Logistic 回归分析血清 Th1/Th2 细胞因子及 miR-340-5p 和 miR-155-5p 对慢性乙型肝炎发生的影响

自变量	$\beta$	SE	Wald	OR	95%CI	P
IFN- $\gamma$	0.502	0.176	8.135	1.652	1.170~2.333	0.004
IL-12	0.061	0.025	5.972	1.063	1.012~1.116	0.015
IL-4	-0.243	0.147	2.740	0.784	0.588~1.046	0.098
IL-5	-0.465	0.392	1.408	0.628	0.291~1.354	0.235
IL-13	-0.297	0.218	1.857	0.743	0.485~1.139	0.173
miR-340-5p	-0.308	0.112	7.557	0.735	0.590~0.915	0.006
miR-155-5p	-0.491	0.197	6.213	0.612	0.416~0.900	0.013

### 3 讨论

HBV 特异性感染肝细胞会引起严重的肝脏疾病,在肝细胞核中,HBV 以 cccDNA 复制中间形式持续存在,而 cccDNA 的高稳定性导致 HBV 慢性感染和低治愈率<sup>[9]</sup>。近期研究报道,HBV 编码的 miRNA 在 HBV 复制和发病机制中发挥着重要作用,其中一种命名为 HBV-miR-3 的 miRNA 被证明能抑制 HBV 复制,并可抑制 HBV 相关肝癌细胞的增殖,且机制与其激活先天免疫反应密切相关<sup>[10]</sup>。研究表明,HBV 感染不会直接导致肝细胞损伤,但其会刺激宿主产生免疫反应,导致在对抗病毒时造成肝脏炎症,而 T 细胞在抗病毒反应及其介导的免疫反应的肝脏

炎症发病机制中起着重要作用<sup>[11]</sup>。Th1/Th2 细胞因子与慢性乙型肝炎患者免疫状态有关,其水平变化与患者肝脏损伤程度密切相关<sup>[12]</sup>。然而,miRNA 与 Th1/Th2 细胞因子是否通过相互作用参与 HBV 感染过程目前尚不清楚。

有研究表明,HBV 复制的血清生物标志物 HBV pgRNA 与宿主免疫有关,其可通过 Th1/Th2 细胞免疫反应引发肝脏炎症性损伤,促进慢性乙型肝炎的进展,HBV 可能通过刺激炎症反应来促进肝细胞发生癌变<sup>[11,13]</sup>。在本研究中,慢性乙型肝炎患者血清 Th1 相关细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-12 水平升高,Th2 相关细胞因子 IL-4 和 IL-13 水平降低,说明慢性乙型肝炎会

影响患者血清 Th1/Th2 细胞因子水平变化。与段瑞娴等<sup>[14]</sup>的研究结果相似。分析原因,IFN- $\gamma$ /IL-12 轴在连接先天性和适应性中发挥核心作用,IL-12 可刺激 Th1 细胞和自然杀伤细胞的细胞毒性和细胞因子分泌,并能抑制 Th2 应答,而 Th1 细胞和自然杀伤细胞衍生的 IFN- $\gamma$  可诱导 IL-12 表达,二者是维持 Th1/Th2 平衡的重要因子<sup>[15]</sup>;Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 在炎症、感染中起着关键作用,其中 IL-4/IL-13 通路对 Th1 驱动的促炎免疫反应可产生拮抗作用,进而抑制多种促炎细胞因子合成<sup>[16]</sup>。本研究结果还显示,血清 IFN- $\gamma$ 、IL-12 水平升高是慢性乙型肝炎发生的危险因素,提示 Th1 细胞因子可能在 HBV 感染中起着关键作用。

既往研究证实,miR-340-5p 在炎症、氧化应激、肿瘤发生等多种生理病理过程中发挥着重要作用<sup>[17]</sup>。YANG 等<sup>[18]</sup>研究表明,miR-340-5p 对肝癌细胞增殖、侵袭和迁移具有抑制作用,通过靶向 miR-340-5p 相关信号轴可发挥良好的抗肿瘤效果。SONG 等<sup>[19]</sup>研究结果显示,miR-340-5p 会被 HBV 下调,HBV 可能通过靶向 miR-340-5p 促进与细胞增殖和凋亡有关的蛋白 ATF7 表达,并通过 ATF7/HSPA1B 通路调节肝癌进展。近期一项研究也表明,miR-340-5p 表达失调与 HBV 相关肝硬化有关,是引发肝纤维化的重要因子<sup>[5]</sup>。由此可见,miR-340-5p 与 HBV 感染及其引发的肝脏疾病密切相关。本研究结果显示,miR-340-5p 在慢性乙型肝炎患者血清中表达下调,提示 miR-340-5p 可能参与了 HBV 感染过程。本研究结果还显示,慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p 表达水平与 IFN- $\gamma$ 、IL-12 水平呈正相关,与 IL-4 和 IL-13 水平呈负相关,提示 miR-340-5p 参与 HBV 感染过程可能与 Th1/Th2 细胞因子水平有关。因此推测,miR-340-5p 参与慢性乙型肝炎的具体机制可能为慢性乙型肝炎的发生发展导致 miR-340-5p 表达失调,其调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的能力因此受到影响,即 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路表达受到抑制,Th1 细胞因子 IL-12 和 IFN- $\gamma$  大量分泌,而 Th2 细胞因子受到抑制,导致 Th1/Th2 细胞因子水平失衡,机体炎症反应进一步加剧。

有研究表明,miR-155-5p 参与心血管疾病及多种自身免疫相关疾病进展过程,且其作为癌基因在乳腺癌、宫颈癌、肝癌等癌症发生发展中起着重要作用<sup>[20]</sup>。林嘉宜等<sup>[21]</sup>研究表明,miR-155-5p 可通过调控巨噬细胞极化促进肝星状细胞活化和迁移,并可能在肝纤维化和肝硬化过程中发挥作用。LI 等<sup>[22]</sup>从非 HBV 感染肝细胞癌患者肝细胞 miRNA 微阵列中鉴定出富含肝细胞 miRNA 图谱,结果显示 miR-155-5p 明显富集。但 GUO 等<sup>[6]</sup>研究表明,通过上调 miR-155-5p 表达,调节其相关信号轴促进自然杀伤细胞免疫恢复,进而刺激自然杀伤细胞,抑制 IFN- $\gamma$  细胞因子分泌,

从而对 HBV 感染的孕妇具有显著治疗作用。以上研究说明 miR-155-5p 在不同疾病中发挥的作用可能相反。本研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清 miR-155-5p 表达降低,其与 IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平呈负相关,提示 miR-155-5p 参与了在慢性乙型肝炎过程,可能与 T 细胞因子分泌有关。本研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清 miR-340-5p 和 miR-155-5p 与 Th1/Th2 相关细胞因子存在明显相关性,说明在慢性乙型肝炎中,miR-340-5p 和 miR-155-5p 可能通过与 Th1/Th2 相关细胞因子相互作用参与疾病的发生发展,但具体机制有待后续深入研究。miR-340-5p 和 miR-155-5p 表达水平升高均是慢性乙型肝炎发生的保护因素,说明二者可能在慢性乙型肝炎的治疗方面具有一定作用,可考虑将其作为治疗 HBV 感染的靶点。

综上所述,miR-340-5p 和 miR-155-5p 在慢性乙型肝炎患者中均表达下调,且与 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-12 表达水平呈负相关,与 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-13 表达水平呈正相关。本研究存在一些不足之处:本研究尚未阐明 miR-340-5p 和 miR-155-5p 与 Th1/Th2 细胞因子具体相互作用机制;Th1/Th2 细胞因子水平变化与疾病的发展阶段密切相关,而本研究未对病例样本的病情发展进行阶段性划分,试验结果可能存在偏倚,有待在后续试验进一步完善。

## 参考文献

- [1] 黄柏盛,区蓝芯,张莹洁,等. FibroScan 联合 GPR、APRI 和 FIB-4 诊断血清 ALT 正常的慢性 HBV 感染者肝纤维化价值分析[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(5):618-621.
- [2] 王源,刘怀鄂,丁洁,等. 新型血清学指标在评估转氨酶正常的慢性 HBV 感染者肝病进展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2023,39(3):644-650.
- [3] DANDRI M. Epigenetic modulation in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(2): 173-185.
- [4] 胡乾坤,王倩倩,李强,等. 基线血清外泌体 miR-155-5p 联合乙型肝炎病毒 DNA 定量实验预测聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效[J]. 微生物与感染,2020,15(6):385-392.
- [5] YAO H, LI P, XIN J, et al. MiRNA/mRNA network topology in hepatitis virus B-related liver cirrhosis reveals miR-20a-5p/340-5p as hubs initiating fibrosis[J]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1):240-252.
- [6] GUO F, YUAN Y, CHEN Z, et al. Downregulation of the long non-coding RNA MALAT1 in tenofovir-treated pregnant women with hepatitis B virus infection promotes immune recovery of natural killer cells via the has-miR-155-5p/HIF-1 $\alpha$  axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107:108701.
- [7] 李淑云,王强,卢小岚. 不同 HBV 感染时期患者 DNA 载量与外周血 AFP、GP-73 及 Th1/Th2 细胞因子的关系分析[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(7):1212-1216.

- [8] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [9] 马倩,李娜,冯艾,等.HBV RNA 和 HBV DNA 在慢性乙型肝炎及乙型肝炎病毒相关肝细胞癌中的表达研究[J].临床医学研究与实践,2023,8(36):17-20.
- [10] CHAVALIT T, NIMSAMER P, SIRIVASSANAMETHA K, et al. Hepatitis B virus-encoded microRNA (HBV-miR-3) regulates host gene PPM1A related to hepatocellular carcinoma[J]. MicroRNA, 2020, 9: 232-239.
- [11] GU Y, CHEN L, LIAN Y, et al. Serum HBV pregenomic RNA is correlated with Th1/Th2 immunity in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. J Med Virol, 2020, 92(3):317-328.
- [12] 于明凯,朱玥洁,李敏,等.HBV 相关慢加急性肝衰竭患者外周血中 Th1、Th2 细胞及其细胞因子的变化和临床价值研究[J].新疆医科大学学报,2023,46(3):300-305.
- [13] 侯丽,赖辉,何兴,等.慢性乙型肝炎不同临床分型患者 IL-12 水平及 Th1/Th2 细胞平衡的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2020,30(9):1311-1314.
- [14] 段瑞娴,王艳,王熙苑,等.miR-199a-5p、IFN- $\gamma$ 、IL-12 在老年慢性 HBV 感染患者不同免疫状态下的评估价值[J].中国老年学杂志,2023,43(11):2623-2626.
- [15] KIRCHHAMMER N, TREFNY M P, NATOLI M, et al. NK cells with tissue-resident traits shape response to immunotherapy by inducing adaptive antitumor immunity[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(653):eabm9043.
- [16] 李凤,韩梅.血清 IL-4、IL-13 与原发肾病综合征激素敏感患儿复发的关系分析[J].医学理论与实践,2022,35(13):2265-2266.
- [17] 黄建伟,李玉凤,张权,等.长链非编码 RNA SNHG1 靶向 miR-340-5p/CCND1 轴调控食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J].现代肿瘤医学,2023,31(12):2209-2215.
- [18] YANG W, JU H Y, TIAN X F. Circular RNA-ABCB10 suppresses hepatocellular carcinoma progression through upregulating NRP1/ABL2 via sponging miR-340-5p/miR-452-5p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(5):2347-2357.
- [19] SONG F, WEI M, WANG J, et al. Hepatitis B virus-regulated growth of liver cancer cells occurs through the microRNA-340-5p-activating transcription factor 7-heat shock protein A member 1B axis[J]. Cancer Sci, 2019, 110(5):1633-1643.
- [20] 靳睿哲,王迪娴,赵乾,等.miR-155-5p 在肿瘤中的表达、功能以及调控作用[J].肿瘤防治研究,2023,50(3):309-315.
- [21] 林嘉宜,娄安妮,李旭.脂多糖刺激巨噬细胞分泌含 miR-155-5p 的外泌体促进肝星状细胞的活化及迁移[J].南方医科大学学报,2023,43(6):994-1001.
- [22] LI F, DENG Y, ZHANG S, et al. Human hepatocyte-enriched miRNA-192-3p promotes HBV replication through inhibiting Akt/mTOR signalling by targeting ZNF143 in hepatic cell lines[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1):616-628.

(收稿日期:2024-07-19 修回日期:2024-09-09)

(上接第 204 页)

- [13] 罗文,王勇,段鑫,等.超声引导下经 Petit 三角区腹横肌平面阻滞技术用于成人嵌顿性腹股沟疝手术 78 例分析[J].中国实用外科杂志,2022,42(7):786-789.
- [14] PAN G, XU Y, CHEN J, et al. Clinical application of the modified neck-shoulder technique based on membrane autopsy to laparoscopic totally extraperitoneal prosthesis for indirect inguinal hernia[J]. Asian J Surg, 2024, 47(2):938-945.
- [15] WANG D, ZHANG H, LI J, et al. Matrix metalloproteinases (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-2) in male inguinal hernia patients at different ages[J]. World J Surg, 2021, 45(9):2747-2751.
- [16] WANG D, HAN Y, XU X, et al. Matrix metalloproteinases (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-2) in patients with inguinal hernias[J]. World J Surg, 2020, 44(11):3679-3686.
- [17] 马博,李建刚,王俊,等.腹腔镜 TAPP 与李金斯坦(Lichtenstein)疝修补术治疗腹股沟疝对血清睾酮浓度、MMP-2 的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(9):1704-1707.
- [18] SU F, XIA Q. Effects of valsartan and amlodipine tablets combined with  $\alpha$ -lipoic acid on T-AOC, IL-6 and  $\beta_2$ -MG levels in patients with diabetic nephropathy[J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(5):126-131.
- [19] 梁峰,张玮,李飞,等.疝环充填式无张力疝修补术治疗腹股沟疝疗效及对患者微环境相关指标的影响[J].实用医学杂志,2018,34(6):974-977.
- [20] 蔡瑞文,余德红.疝环充填式无张力疝修补术治疗腹股沟疝效果及对血清 MMP-2、TIMP-1、 $\beta$ -EP、T-AOC 的影响[J].现代诊断与治疗,2021,32(13):2021-2023.
- [21] WANG Q Y, LU F, LI A M. The clinical value of high mobility group box-1 and CRP/Alb ratio in the diagnosis and evaluation of sepsis in children[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(17):6361-6366.
- [22] CHI L, WANG S, WANG X, et al. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(6):2001-2008.
- [23] SEJERSEN K, HAVELKA A, SANCHEZ SALAS P, et al. Early kinetics of calprotectin in plasma following inguinal hernia surgery[J]. Innate Immun, 2022, 28(1):49-54.

(收稿日期:2024-08-19 修回日期:2024-10-09)