

• 论 著 •

外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与变应性鼻炎患儿 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡的关系*

牛慧慧, 王勤学[△], 程清峰

山西省儿童医院/山西省妇幼保健院/山西省妇产医院耳鼻喉科, 山西太原 030000

摘要:目的 探讨外周血微小 RNA-223-3p(miR-223-3p)、微小 RNA-224-5p(miR-224-5p)表达与变应性鼻炎(AR)患儿辅助性 T 细胞(Th)1/Th2、Th17/调节性 T 细胞(Treg)及相关细胞因子的相关性。方法 选取 2022 年 4 月至 2024 年 6 月该院收治的 AR 患儿 100 例为 AR 组,同期体检健康儿童 100 例为对照组,根据病情程度将 AR 患儿分为中重度 AR 组(56 例)和轻度 AR 组(44 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达,采用酶联免疫吸附试验检测 Th1 细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-2、IL-12]、Th2 细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)、Th17 细胞因子(IL-6、IL-17A、IL-23)、Treg 细胞因子[IL-10、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、IL-35]水平,采用流式细胞术检测外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例,并计算 Th1/Th2、Th17/Treg。通过 Pearson 或 Spearman 相关分析 AR 患儿外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与 Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平的相关性,采用受试者工作特征曲线分析外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达对儿童 AR 的诊断价值。结果 与对照组比较,AR 组外周血 miR-223-3p、IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17 水平及 Th17/Treg 升高($P < 0.05$),miR-224-5p、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg 水平及 Th1/Th2 降低($P < 0.05$)。与轻度 AR 组比较,中重度 AR 组外周血 miR-223-3p、IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17 水平及 Th17/Treg 升高($P < 0.05$),miR-224-5p、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg 水平及 Th1/Th2 降低($P < 0.05$)。AR 患儿外周血 miR-223-3p 表达与 IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg、Th1/Th2 呈负相关($P < 0.05$),与 IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17、Th17/Treg 呈正相关($P < 0.05$)。AR 患儿外周血 miR-224-5p 表达与 IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg、Th1/Th2 呈正相关($P < 0.05$),与 IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17、Th17/Treg 呈负相关($P < 0.05$)。外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达诊断儿童 AR 的曲线下面积为 0.986、0.950。结论 AR 患儿外周血 miR-223-3p 表达升高和 miR-224-5p 表达降低,与 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡及相关细胞因子密切相关,二者对儿童 AR 具有较高的诊断价值。

关键词:变应性鼻炎; 微小 RNA-223-3p; 微小 RNA-224-5p; 辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.012

中图法分类号:R765.21

文章编号:1673-4130(2026)03-0325-07

文献标志码:A

Relationship between the expression of miR-223-3p and miR-224-5p in peripheral blood and Th1/Th2 and Th17/Treg imbalance in children with allergic rhinitis*

NIU Huihui, WANG Qinxue[△], CHENG Qingfeng

Department of Otolaryngology, Shanxi Children's Hospital/Shanxi Maternal and Child Health Hospital/Shanxi Provincial Obstetrics and Gynecology Hospital, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression of microRNA-223-3p (miR-223-3p), microRNA-224-5p (miR-224-5p) in peripheral blood and T helper cell (Th) 1/Th2, Th17/regulatory T cell (Treg) and related cytokines in children with allergic rhinitis (AR). **Methods** A total of 100 children with AR admitted to the hospital from April 2022 to June 2024 were selected as the AR group, and 100 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. According to the severity of the disease, the children with AR were divided into moderate to severe AR group (56 cases) and mild AR group (44 cases). Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of miR-223-3p and miR-224-5p in peripheral blood. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to de-

* 基金项目:山西省卫生健康科研课题(2022157)。

作者简介:牛慧慧,女,主治医师,主要从事儿童耳鼻咽喉科学相关研究。△ 通信作者, E-mail:906939830@qq.com。

tect Th1 cytokines [interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL)-2, IL-12], Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), Th17 cytokines (IL-6, IL-17A, IL-23), Treg cytokines [IL-10, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), IL-35] levels. The proportion of Th1, Th2, Th17 and Treg cells in peripheral blood was detected by flow cytometry, and Th1/Th2 and Th17/Treg were calculated. Pearson or Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of miR-223-3p, miR-224-5p and the levels of Th1/Th2, Th17/Treg and related cytokines in peripheral blood of children with AR. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of miR-223-3p and miR-224-5p expression in peripheral blood for children with AR. **Results** Compared with the control group, miR-223-3p, IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-17A, IL-23, Th2, Th17 levels and Th17/Treg were significantly increased ($P < 0.05$), miR-224-5p, IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-10, TGF- β 1, IL-35, Th1, Treg levels and Th1/Th2 in peripheral blood of the AR group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the mild AR group, miR-223-3p, IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-17A, IL-23, Th2, Th17 levels and Th17/Treg were significantly increased ($P < 0.05$), miR-224-5p, IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-10, TGF- β 1, IL-35, Th1, Treg levels and Th1/Th2 in peripheral blood of the moderate to severe AR group were significantly decreased ($P < 0.05$). The expression of miR-223-3p in peripheral blood of children with AR was negatively correlated with IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-10, TGF- β 1, IL-35, Th1, Treg and Th1/Th2 ($P < 0.05$), and it was positively correlated with IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-17A, IL-23, Th2, Th17 and Th17/Treg ($P < 0.05$). The expression of miR-224-5p in peripheral blood of children with AR was positively correlated with IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-10, TGF- β 1, IL-35, Th1, Treg and Th1/Th2 ($P < 0.05$), and it was negatively correlated with IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-17A, IL-23, Th2, Th17 and Th17/Treg ($P < 0.05$). The area under the curve of miR-223-3p and miR-224-5p expression in peripheral blood for the diagnosis of children with AR was 0.986 and 0.950. **Conclusion** The increased expression of miR-223-3p and decreased expression of miR-224-5p in peripheral blood of children with AR are closely related to the imbalance of Th1/Th2, Th17/Treg and related cytokines. Both of them have high diagnostic value for AR in children.

Key words: allergic rhinitis; microRNA-223-3p; microRNA-224-5p; T helper cell 1/T helper cell 2; T helper 17/regulatory T cells

变应性鼻炎 (AR) 是特异性个体暴露于变应原 (过敏原) 后由免疫球蛋白 E (IgE) 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症疾病, 近年来我国儿童 AR 患病率呈增长趋势^[1-2]。目前 AR 尚无治愈方法, 其造成的鼻部症状和鼻部外症状严重影响患儿的生活质量^[3], 探索儿童 AR 发生发展机制是当前研究的热点。炎症反应是 AR 的重要发病机制, 其中辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2、Th17/调节性 T 细胞 (Treg) 失衡介导的炎症反应发挥重要作用^[4]。研究表明, 微小 RNA (miRNA) 作为非编码 RNA 通过调节多种细胞功能和信号传导参与 AR 过程^[5]。LANGWIŃSKI 等^[6]发现, 微小 RNA-223-3p (miR-223-3p) 是 AR 的差异表达 miRNA。周梦贤等^[7]研究指出, miR-223-3p 异常表达与葡萄膜炎大鼠 Th1、Th17 细胞分化有关^[7]。SUOJALEHTO 等^[8]发现微小 RNA-224-5p (miR-224-5p) 是 AR 的差异表达 miRNA。同时, 相关研究报道, miR-224-5p 异常表达与哮喘小鼠 Th17/Treg 失衡相关^[9]。但关于外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 在 AR 患儿的表达情况及其与 Th1/Th2、Th17/Treg 的相关性缺乏报道, 对此本研究进行了分析, 以期对 AR 患儿的诊治提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4 月至 2024 年 6 月本

院耳鼻喉科就诊的 AR 患儿 100 例为 AR 组, 年龄 3~14 岁, 平均 (5.42 \pm 1.52) 岁; 其中女 43 例, 男 57 例; AR 家族史 67 例; 过敏原: 尘螨 53 例、动物毛发 44 例、花粉 36 例、其他 12 例。根据病情程度分为中重度 AR 组 (症状明显, 对睡眠、文体生活、学习造成影响) 和轻度 AR 组 (症状较轻, 对睡眠、文体生活、学习无明显影响)^[10]。纳入标准: 符合《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南 2022 年, 修订版》^[10] 诊断标准。排除标准: (1) 合并过敏性哮喘、特应性皮炎、过敏性紫癜等其他过敏性疾病者; (2) 合并心肝肾等重要器官功能损害者; (3) 合并自身免疫性甲状腺炎、银屑病等其他自身免疫性疾病者; (4) 合并激素性鼻炎、萎缩性鼻炎、血管运动性鼻炎等其他鼻炎类型者; (5) 合并鼻窦炎、脑脊液鼻漏、先天性后鼻孔闭锁等其他鼻部疾病者; (6) 恶性肿瘤患儿; (7) 有既往鼻部手术史者; (8) 近期使用免疫制剂者。另选取同期体检健康儿童 100 例为对照组, 年龄 1~14 岁, 平均 (5.43 \pm 1.70) 岁; 其中女 45 例, 男 55 例。两组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。研究对象家长或监护人知情并签署知情同意书, 本研究经本院伦理委员会批准 (2022-YJKY039)。

1.2 仪器与试剂 PCR 扩增仪 (型号: 伯乐 T100) 购自阿拉斯加科技 (北京) 有限公司, 全功能多功能酶标

仪(型号: CLARIOstar PLUS)购自广州进科驰安科技有限公司,总 RNA 提取试剂(货号: YM-0110-168)购自上海远慕生物科技有限公司,miRNA 一链 cDNA 合成试剂(货号: 11148ES10)购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,PCR 试剂(货号: MH101)购自上海雅酶生物医药科技有限公司,干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-2、IL-12 试剂盒(货号: EK0373、EK0397、EK0423)购自上海中乔新舟生物科技有限公司,IL-4、IL-5、IL-13 试剂盒(货号: H-EL-IL-4、H-EL-IL-5、H-EL-IL-13)购自上海泽叶生物科技有限公司,IL-6、IL-17A、IL-23 试剂盒(货号: EK106、70-EK117-96、EK123)购自杭州联科生物技术股份有限公司; IL-10、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、IL-35 试剂盒(货号: CSB-E04593h-IS、CSB-E04725h、CSB-E13126h)购自武汉益普生物科技有限公司,FITC 标记的 CD4⁺T 抗体(货号: LM-4817R-FITC)购自上海联迈生物工程有限公司,FITC 标记的 IFN- γ 抗体(货号: 505806)购自北京百奥创新科技有限公司,FITC 标记的 IL-4 抗体(货号: HT1610471)购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司,FITC 标记的 IL-17A 抗体(货号: 512304-1)购自上海恒斐生物科技有限公司,FITC 标记的 TGF- β 1 抗体(货号: QM0086R/FITC)购自上海圻明生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 miR-223-3p、miR-224-5p 表达 采集 AR 患儿治疗前和体检健康儿童体检时静脉血 3 mL,分为 3 份,1 份 3 000 r/min 离心(半径 15cm)25 min 收集上层血清,保存至 -80 °C 冰箱中。取部分血清加入总 RNA 提取试剂提取总 RNA,miRNA 一链 cDNA 合成试剂合成 cDNA。使用伯乐 T100 PCR 扩增仪和 PCR 试剂进行扩增,2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达。反应体系:qPCR SYBR Green Master Mix 10 μ L、正反向引物各 0.4 μ L、cDNA 0.5 μ L、超纯水 11.3 μ L。反应程序:95 °C 30 s 1 次,95 °C 10 s、60 °C 30 s 40 次。miR-223-3p 正向引物 5'-AGCTGGTGT-TGTGAATCAGGCCG-3',反向引物 5'-TGGT-GTCGTGGAGTCG-3';miR-224-5p 正向引物 5'-CT-TCAACCTCAGTCAGCTCCCA-3',反向引物 5'-GGTCACCCACCTCATACTCCTTT-3';内参 U6 正向引物 5'-GAACGGGAAGCTCACTGG-3',反向引

物 5'-GCCTGCTTCACCACCTTCT-3'。

1.3.2 酶联免疫吸附试验检测 Th1/Th2、Th17/Treg 相关细胞因子 第 2 份血清使用 CLARIOstar PLUS 全功能多功能酶标仪通过酶联免疫吸附试验检测 Th1 细胞因子(IFN- γ 、IL-2、IL-12),Th2 细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13),Th17 细胞因子(IL-6、IL-17A、IL-23)及 Treg 细胞因子(IL-10、TGF- β 1、IL-35)水平。

1.3.3 流式细胞术检测 Th1/Th2、Th17/Treg 第 3 份外周静脉血经磷酸盐缓冲液稀释后,加入 FITC 标记的 CD4⁺T 抗体培养 30 min,然后加入 FITC 标记的 IFN- γ 抗体、IL-4 抗体、IL-17A 抗体、TGF- β 1 抗体避光孵育 20 min。使用 FACScanto II 流式细胞仪检测外周血 IFN- γ 、IL-4、Th17A、TGF- β 1 细胞占 CD4⁺T 细胞比例,并计算 Th1/Th2、Th17/Treg。

1.4 统计学处理 选用 SPSS28.0 软件分析数据,K-S(>50 样本量)或 S-W(\leq 50 样本量)检验呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较行 *U* 检验;采用 Pearson 或 Spearman 相关分析 AR 患儿外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与 Th1/Th2、Th17/Treg 的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达对儿童 AR 的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 miR-223-3p、miR-224-5p、Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平比较 与对照组比较,AR 组外周血 miR-223-3p、IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17 水平及 Th17/Treg 升高($P < 0.05$),miR-224-5p、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg 水平及 Th1/Th2 降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情程度 AR 患儿 miR-223-3p、miR-224-5p、Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平比较 与轻度 AR 组比较,中重度 AR 组外周血 miR-223-3p、IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17 水平及 Th17/Treg 升高($P < 0.05$),miR-224-5p、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg 水平及 Th1/Th2 降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 miR-223-3p、miR-224-5p、Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	AR 组($n=100$)	对照组($n=100$)	<i>Z/t</i>	<i>P</i>
miR-223-3p	1.25(1.13,1.40)	0.82(0.76,0.87)	-11.888	<0.001
miR-224-5p	0.96 \pm 0.12	1.35 \pm 0.19	-17.493	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	16.44 \pm 4.02	33.53 \pm 5.50	-25.101	<0.001
IL-2(pg/mL)	21.29 \pm 3.73	36.27 \pm 5.85	-21.580	<0.001
IL-12(pg/mL)	13.32 \pm 2.26	25.78 \pm 4.11	-26.578	<0.001

续表 1 两组 miR-223-3p、miR-224-5p、Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	AR 组 ($n=100$)	对照组 ($n=100$)	Z/t	P
IL-4 (pg/mL)	28.28±5.95	16.62±4.18	16.043	<0.001
IL-5 (pg/mL)	34.59±6.14	15.34±3.31	27.623	<0.001
IL-13 (pg/mL)	34.88±5.84	19.77±4.07	21.222	<0.001
IL-6 (pg/mL)	121.64±17.68	73.83±12.97	21.801	<0.001
IL-17A (pg/mL)	40.88±5.87	17.69±3.60	33.697	<0.001
IL-23 (pg/mL)	39.01±8.01	20.23±6.59	18.101	<0.001
IL-10 (pg/mL)	43.84±6.48	66.64±9.31	-20.096	<0.001
TGF-β1 (pg/mL)	15.20±3.59	29.93±3.66	-28.753	<0.001
IL-35 (pg/mL)	22.04(17.46, 25.84)	38.00(35.17, 41.87)	-11.383	<0.001
Th1 (%)	0.46(0.37, 0.51)	0.78(0.71, 0.86)	-12.015	<0.001
Th2 (%)	0.82±0.14	0.47±0.13	18.666	<0.001
Th17 (%)	2.23±0.42	1.20±0.22	21.644	<0.001
Treg (%)	1.97±0.41	3.45±0.61	-20.077	<0.001
Th1/Th2	0.55(0.45, 0.65)	1.68(1.34, 2.08)	-12.177	<0.001
Th17/Treg	1.12(0.96, 1.32)	0.34(0.29, 0.42)	-12.194	<0.001

表 2 不同病情程度 AR 患儿 miR-223-3p、miR-224-5p、Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	中重度 AR 组 ($n=56$)	轻度 AR 组 ($n=44$)	t/Z	P
miR-223-3p	1.33±0.16	1.17±0.16	5.050	<0.001
miR-224-5p	0.91±0.10	1.02±0.11	5.027	<0.001
IFN-γ (pg/mL)	14.86±3.87	18.45±3.26	-4.926	<0.001
IL-2 (pg/mL)	19.90±3.59	23.05±3.15	-4.597	<0.001
IL-12 (pg/mL)	12.51±2.04	14.36±2.11	-4.441	<0.001
IL-4 (pg/mL)	30.63(26.91, 33.90)	25.77(20.92, 28.31)	-4.305	<0.001
IL-5 (pg/mL)	36.87±5.48	31.69±5.74	4.600	<0.001
IL-13 (pg/mL)	37.19±5.46	31.94±4.97	4.965	<0.001
IL-6 (pg/mL)	128.61±15.10	112.76±16.86	4.949	<0.001
IL-17A (pg/mL)	43.27±5.40	37.83±5.00	5.163	<0.001
IL-23 (pg/mL)	40.59(37.62, 47.32)	35.31(28.15, 41.31)	-4.045	<0.001
IL-10 (pg/mL)	41.41(37.41, 46.54)	45.78(42.98, 50.16)	-4.173	<0.001
TGF-β1 (pg/mL)	13.71±3.15	17.10±3.22	-5.295	<0.001
IL-35 (pg/mL)	19.65±4.83	24.76±5.96	-4.731	<0.001
Th1 (%)	0.40±0.10	0.49±0.07	-5.264	<0.001
Th2 (%)	0.87±0.13	0.75±0.11	5.031	<0.001
Th17 (%)	2.40±0.37	2.02±0.39	5.025	<0.001
Treg (%)	1.81±0.38	2.18±0.36	-5.103	<0.001
Th1/Th2	0.47±0.14	0.66±0.12	-7.061	<0.001
Th17/Treg	1.33(1.01, 1.77)	0.94(0.80, 1.08)	-5.254	<0.001

2.3 AR 患儿外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与 Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平的相关性 Pearson 或 Spearman 相关性分析显示, AR 患儿外周血 miR-223-3p 表达与 IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-10、TGF-β1、IL-35、Th1、Treg、Th1/Th2 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17、Th17/Treg 呈正相关 ($P < 0.05$); AR 患儿外周血 miR-224-5p 表达与 IFN-γ、IL-2、

IL-12、IL-10、TGF-β1、IL-35、Th1、Treg、Th1/Th2 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17、Th17/Treg 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达对儿童 AR 的诊断价值 ROC 曲线显示, 外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 诊断儿童 AR 的 AUC 为 0.986、0.950。见表 4。

表 3 AR 患儿外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与 Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平的相关性

指标	miR-223-3p		miR-224-5p	
	r	P	r	P
IFN-γ	-0.544	<0.001	0.722	<0.001
IL-2	-0.770	<0.001	0.585	<0.001
IL-12	-0.701	<0.001	0.646	<0.001
IL-4	0.755	<0.001	-0.583	<0.001
IL-5	0.612	<0.001	-0.616	<0.001
IL-13	0.696	<0.001	-0.667	<0.001
IL-6	0.737	<0.001	-0.578	<0.001
IL-17A	0.673	<0.001	-0.598	<0.001
IL-23	0.643	<0.001	-0.562	<0.001
IL-10	-0.695	<0.001	0.654	<0.001

续表 3 AR 患儿外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与 Th1/Th2、Th17/Treg 及相关细胞因子水平的相关性

指标	miR-223-3p		miR-224-5p	
	r	P	r	P
TGF-β1	-0.600	<0.001	0.680	<0.001
IL-35	-0.518	<0.001	0.601 ^a	<0.001
Th1	-0.665	<0.001	0.597 ^a	<0.001
Th2	0.727	<0.001	-0.656	<0.001
Th17	0.639	<0.001	-0.516	<0.001
Treg	-0.630	<0.001	0.635	<0.001
Th1/Th2	-0.725	<0.001	0.661 ^a	<0.001
Th17/Treg	0.664	<0.001	-0.642 ^a	<0.001

注：^a 为 Spearman 相关分析。

表 4 外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达对儿童 AR 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-223-3p	0.986	0.959~0.997	<0.001	1.15	95.00	96.00	0.910
miR-224-5p	0.950	0.910~0.976	<0.001	1.06	95.00	88.00	0.830

3 讨论

AR 是儿童常见的呼吸道慢性炎症疾病, 不仅能引起鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏、鼻出血等鼻部症状, 还可增加变应性结膜炎、分泌性中耳炎、慢性鼻窦炎、上气道咳嗽综合征、睡眠呼吸障碍等疾病风险^[10-11]。目前针对儿童 AR 主要采取环境控制、药物治疗和免疫治疗, 但难以控制其反复发作^[2], 因此有必要深入探索儿童 AR 病情进展的机制。

CD4⁺T 细胞在 AR 免疫反应中扮演核心角色, 其亚型主要包括 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞, 其中 Th1 产生 IFN-γ、IL-2、IL-12 等因子促进细胞免疫反应; Th2 产生 IL-4、IL-5、IL-13 等因子参与体液免疫反应; Th17 产生 IL-6、IL-17A、IL-23 等因子促进炎症反应; Treg 产生 IL-10、TGF-β1、IL-35 等因子抑制过度免疫反应^[12-13]。Th1/Th2、Th17/Treg 在正常状态下处于动态平衡, 当 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡使 Th2 和 Th17 占据主导地位, 能诱导 IgE 生成并促进嗜酸性粒细胞和肥大细胞活化, 增强组胺、血小板活化因子、白三烯等炎症介质释放, 从而促进 AR 的发生发展^[4]。本研究结果显示, AR 患儿外周血 IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-10、TGF-β1、IL-35、Th1、Treg 水平及 Th1/Th2 降低, IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17 水平及 Th17/Treg 升高, 且中重度 AR 患儿 Th1/Th2、Th17/Treg 及相关因子与轻度患儿存在明显差异, 这说明 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡与儿童 AR 发生发展有关, 符合既往研究报道结果^[4]。

研究表明, miRNA 通过与目标信使 RNA 结合调控其表达, 调控 AR 免疫反应过程^[14]。miR-223-3p 是位于人染色体 Xq12 的一种 miRNA, 在多种炎症疾

病中发挥作用。如 miR-223-3p 表达下调能促进 Th1、Th17 细胞分化, 并上调 Th1、Th17 细胞相关因子表达, 从而促进葡萄膜炎的发生发展^[7]; 烟曲霉诱导的 CD4⁺T 细胞中, miR-223-3p 上调能促进 Th17 细胞分化和相关炎症因子表达^[15]; miR-223-3p 上调能抑制冠状动脉内皮细胞中 Treg 和相关炎症因子表达^[16], 以上报道提示 miR-223-3p 可能与 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡有关。同时研究显示, miR-223-3p 下调细胞色素 C 氧化酶铜伴侣 COX11 表达, 促进鼻上皮细胞中炎症细胞因子的产生^[17]。miR-223-3p 在 AR 小鼠鼻黏膜中高表达, 并增强嗜酸性粒细胞脱颗粒促进鼻炎进展^[18]。本研究中 AR 患儿外周血 miR-223-3p 高表达, 中重度 AR 患儿外周血 miR-223-3p 表达较轻度 AR 患儿升高, miR-223-3p 与 IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-10、TGF-β1、IL-35、Th1、Treg、Th1/Th2 呈负相关, 与 IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17、Th17/Treg 呈正相关, 提示外周血 miR-223-3p 表达升高可能通过调节 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡参与儿童 AR 的发生发展。其机制可能与 miR-223-3p 能激活核因子-κB(NF-κB) 信号通路有关。Toll 样受体(TLR)4/NF-κB 信号通路在 AR 过程中发挥重要作用, TLR4 识别过敏原或病原相关分子模式, 激活 NF-κB 信号通路, 诱导大量炎症细胞因子释放, 从而促进和加重鼻黏膜炎症^[19]。miR-223-3p 过表达可激活 NF-κB 信号通路, 促进 IL-4、IL-5、IL-6 等 Th2 细胞因子分泌, 增强 Th2 细胞反应导致 Th1/Th2 失衡^[20-21]; 叉头框转录因子 P3(FOXP3) 是 Treg 的特异性转录因子, 其活性不足与 AR 患者 Tregs 功能受损密切相关, miR-223-3p 能靶向下调 FOXP3 表

达,抑制 CD4⁺ T 细胞向 Treg 细胞分化,促进其向 Th17 细胞分化,导致 Th17/Treg 失衡,从而促进 AR 的发生发展^[16]。

miR-224-5p 也在多种疾病中发挥调节 Th1/Th2、Th17/Treg 作用,如小鼠骨髓单核细胞中,miR-224-5p 上调能抑制 IL-4、IL-13、IL-33 等 Th2 细胞相关因子产生^[22];哮喘小鼠模型中,miR-224-5p 过表达能抑制 TLR2/TLR4/髓样分化因子 88 信号通路,改善 Treg/Th17 免疫失衡,从而抑制气道上皮细胞炎症^[9]。同时研究显示,miR-224-5p 在 AR 小鼠鼻黏膜中低表达,上调 miR-224-5p 能减轻鼻黏膜炎症细胞浸润^[23]。本研究中,AR 患儿外周血 miR-224-5p 低表达,中重度 AR 患儿外周血 miR-224-5p 表达较轻度 AR 患儿降低,miR-223-5p 与 IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-10、TGF- β 1、IL-35、Th1、Treg、Th1/Th2 呈正相关,与 IL-4、IL-5、IL-13、IL-6、IL-17A、IL-23、Th2、Th17、Th17/Treg 呈负相关,这提示外周血 miR-224-5p 低表达可能通过调节 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡参与儿童 AR 的发生发展,其机制可能是 miR-224-5p 低表达可导致 GATA 结合蛋白 3 表达上调,诱导 CD4⁺ T 细胞向 Th2 细胞分化,抑制其向 Th1 细胞分化,进而导致 Th1/Th2 失衡^[24];miR-224-5p 低表达可激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,增加维甲酸相关核受体 γ t 表达以诱导 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化,抑制 FOXP3 表达以阻止 CD4⁺ T 细胞向 Treg 细胞分化,导致 Th17/Treg 失衡^[9,25]。本研究 ROC 曲线显示,外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达诊断儿童 AR 的 AUC 为 0.986、0.950,提示外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 对儿童 AR 具有较高的诊断价值,进一步说明二者与儿童 AR 密切相关。

综上所述,外周血 miR-223-3p 表达升高和 miR-224-5p 表达降低与 AR 患儿 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡有关,二者诊断儿童 AR 的价值较高,但本研究只分析了外周血 miR-223-3p、miR-224-5p 表达与 AR 患儿 Th1/Th2、Th17/Treg 以及相关细胞因子的关系,其具体机制还有待进一步实验证实。

参考文献

- [1] 王洪田,杨钦泰,叶菁,等. 变应性鼻炎防治中环境控制和健康教育的中国专家共识(2024,北京)[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2024,30(4):1-11.
- [2] 赵霞,张杰,秦艳虹,等. 儿童变应性鼻炎中西医结合诊疗指南[J]. 南京中医药大学学报,2023,39(3):274-284.
- [3] WATANABE D, OTAWA S, KUSHIMA M, et al. Association between allergen-specific immunoglobulin E sensitization, allergic rhinitis symptoms, and quality of life in school-aged children[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):31940.
- [4] 曹婕,吴飞虎. 变应性鼻炎中 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞失衡的研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 48(3):158-162.

- [5] LOPERFIDO A, CAVALIERE C, FIONDA B, et al. The emerging role of microRNAs in nasal inflammatory diseases and tumors: from bench to bedside[J]. *Genes*, 2025, 16(3):295.
- [6] LANGWIŃSKI W, SZCZEPANKIEWICZ D, NAROŻNA B, et al. Allergic inflammation in lungs and nasal epithelium of rat model is regulated by tissue-specific miRNA expression[J]. *Mol Immunol*, 2022, 147:115-125.
- [7] 周梦贤,屈如意,殷学伟,等. miR-223-3p 靶向调控 Rbpj 转录因子对葡萄膜炎大鼠 Th1 和 Th17 细胞分化的影响[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(5):769-774.
- [8] SUOJALEHTO H, LINDSTRÖM I, MAJURI M L, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 163(3):168-178.
- [9] LI P, WANG J, GUO F, et al. A novel inhibitory role of microRNA-224 in particulate matter 2. 5-induced asthmatic mice by inhibiting TLR2[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5):3040-3052.
- [10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4):392-404.
- [11] 狄悦,杨一卿,齐正元,等. 变应性鼻炎患者血清 NLRP3 炎症小体及其下游炎症因子水平表达及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(18):3580-3584.
- [12] YOSHITOMI H, UENO H. Shared and distinct roles of T peripheral helper and T follicular helper cells in human diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3):523-527.
- [13] ZHANG W, LIU X, ZHU Y, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(9):2137-2150.
- [14] LI S, CUI H, LU H, et al. Advances in noncoding RNA in children allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2024, 14(8):1350-1362.
- [15] 唐晴琴. 烟曲霉诱导 CD4⁺ T 细胞下调 miR-223-3p 的表达及其对 Th17 细胞分化的作用机制[D]. 上海:第二军医大学, 2016.
- [16] ZHENG R, XIE J, LI W, et al. MiR-223-3p affects the proliferation and apoptosis of HCAECs in Kawasaki disease by regulating the expression of FOXP3[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(7):e939.
- [17] LI B, YU X, PANG F. LncRNA FGD5-AS1 alleviates inflammation in allergic rhinitis through the miR-223-3p/COX11 axis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2024, 185(3):201-211.
- [18] WU S, WANG Z, ZHU Y, et al. MiR-223-3p regulates the eosinophil degranulation and enhances the inflammation in allergic rhinitis by targeting FBXW7[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118:110007.
- [19] 刘朋,康成林,刘江琦,等. TLR4/NF- κ B 信号通路对变应性鼻炎的调控作用及中药治疗的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(8):192-195.

• 论 著 •

晚发型子痫前期患者血清 sVCAM-1、ET 水平对 胎盘早剥的预测效能*

马莉丽¹, 麦合木提江·米吉提², 高晓洁^{1△}

1. 哈密市中心医院检验科, 新疆哈密 839000; 2. 喀什地区第一人民医院药学部, 新疆喀什 844000

摘要:目的 探讨晚发型子痫前期患者血清可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、内皮素(ET)水平对胎盘早剥的预测效能。方法 选取 2022 年 2 月至 2024 年 3 月哈密市中心医院收治的 110 例晚发型子痫前期患者作为研究对象, 根据是否发生胎盘早剥将其分为非胎盘早剥组($n=89$)和胎盘早剥组($n=21$)。采用酶联免疫吸附试验测定并比较两组血清 sVCAM-1、ET 水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值, 采用多因素 Logistic 回归分析晚发型子痫前期患者胎盘早剥的影响因素。结果 胎盘早剥组血清 sVCAM-1、ET 水平均明显高于非胎盘早剥组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 sVCAM-1、ET 水平单独及二者联合预测晚发型子痫前期患者胎盘早剥的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.783(0.738~0.828)、0.849(0.799~0.894)、0.921(0.876~0.971), 血清 sVCAM-1、ET 二者联合预测晚发型子痫前期患者胎盘早剥的 AUC 均高于单一指标检测的 AUC($Z=9.826, 11.619, P<0.001$)。胎盘早剥组入院收缩压、孕次初产妇占比、羊水含量过少占比、血肌酐高于非胎盘早剥组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 高入院收缩压($OR=2.438, 95\%CI 1.373\sim 4.329$)、羊水含量过少($OR=2.578, 95\%CI 1.532\sim 4.329$)、sVCAM-1 ≥ 736.50 pg/L($OR=2.998, 95\%CI 1.728\sim 5.201$)、ET ≥ 53.41 ng/L($OR=3.133, 95\%CI 1.890\sim 5.195$)是晚发型子痫前期患者胎盘早剥的独立危险因素($P<0.05$)。结论 晚发型子痫前期患者发生胎盘早剥与血清 sVCAM-1、ET 水平升高有关, 血清 sVCAM-1、ET 水平对晚发型子痫前期患者胎盘早剥发生具有一定的预测价值, 且二者联合检测的预测效能更佳。

关键词:晚发型子痫前期; 可溶性血管细胞黏附分子-1; 内皮素; 胎盘早剥

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.013

中图法分类号:R714.25

文章编号:1673-4130(2026)03-0331-06

文献标志码:A

Predictive efficacy of serum sVCAM-1 and ET levels for placental abruption in patients with late-onset preeclampsia*

MA Lili¹, Maihemutijiang · Mijiti², GAO Xiaojie^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Hami Central Hospital, Hami, Xinjiang 839000, China;

2. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Kashi,
Kashi, Xinjiang 844000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and endothelin (ET) levels for placental abruption in patients with late-onset preeclampsia. **Methods** A total of 110 patients with late-onset preeclampsia admitted to Hami Central Hospital from February 2022 to March 2024 were selected as the research objects. According to the presence or absence of placental abruption, they were divided into non-placental abruption group ($n=89$) and placental abruption group ($n=21$). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure and compare the serum levels of sVCAM-1 and ET in the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of placental abruption in patients with late-onset preeclampsia. **Results** The levels of serum sVCAM-1 and ET in placental abruption group were significantly higher than those in non-placental abruption group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95%CI of serum sVCAM-1, ET levels alone and their combination in predicting placental abruption in patients with late-onset preeclampsia were 0.783 (0.738—0.828), 0.849 (0.799—0.894) and 0.921 (0.876—0.971), respectively. The AUC of combination of serum

* 基金项目:新疆维吾尔自治区药学会科研基金项目(YXH202125)。

作者简介:马莉丽,女,主管技师,主要从事临床检验相关研究。△ 通信作者, E-mail:30844869@qq.com。