

• 论 著 •

外周血 miR-29b、miR-139 水平与 Th1/Th2 的相关性及对银屑病的诊断价值^{*}

李媛媛, 池丽俏, 钟文俊

复旦大学附属中山医院青浦分院皮肤科, 上海 201799

摘要:目的 探讨外周血微小 RNA(miR)-29b、miR-139 水平与外周血辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 的相关性及对银屑病的诊断价值。方法 选取 2020 年 4 月至 2021 年 4 月在该院入治疗的 89 例银屑病患者为银屑病组,根据银屑病疾病分期将患者分为活动期 37 例和静止期 52 例,根据皮损严重程度分为轻度组 24 例、中度组 36 例和重度组 29 例。另选取同期来该院进行体检的体检健康者 60 例作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测外周血 miR-29b、miR-139 及 T 细胞转录因子(T-bet)、GATA 结合蛋白 3(GATA3)水平;流式细胞仪检测外周血 Th1、Th2 细胞比例;酶联免疫吸附试验检测血清 Th1、Th2 相关细胞因子水平;Pearson 相关分析银屑病患者外周血 miR-29b、miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet、GATA3 的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 miR-139、miR-29b 水平对重度银屑病的诊断价值。结果 银屑病组 miR-139、T-bet、IL-2、IFN- γ 水平、Th1 细胞比例、Th1/Th2 均高于对照组($P<0.05$),miR-29b、GATA3、IL-4、IL-10 水平、Th2 细胞比例均低于对照组($P<0.05$);活动期患者 miR-139、T-bet、IL-2、IFN- γ 水平、Th1 细胞比例、Th1/Th2 高于静止期患者($P<0.05$),miR-29b、GATA3、IL-4、IL-10 水平、Th2 细胞比例低于静止期患者($P<0.05$);Th1 细胞比例、Th1/Th2、miR-139、T-bet、IL-2、IFN- γ 水平随着皮损严重程度增加呈升高趋势,Th2 细胞比例、miR-29b、GATA3、IL-4、IL-10 水平随着皮损严重程度增加呈降低趋势($P<0.05$);银屑病患者外周血 miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet 呈正相关,与 GATA3 呈负相关($P<0.05$);miR-29b 水平与 Th1/Th2、T-bet 呈负相关,与 GATA3 呈正相关($P<0.05$)。miR-139、miR-29b 联合诊断重度银屑病的曲线下面积为 0.917,灵敏度为 93.10%,特异度为 81.64%,二者联合诊断效能优于 miR-139、miR-29b 单独诊断($Z=2.882, 1.993, P=0.004, 0.043$)。结论 银屑病患者外周血 miR-139 水平升高,miR-29b 水平降低,与 Th1/Th2、Th1/Th2 相关细胞水平及转录因子具有一定的相关性,二者联合对银屑病的诊断具有较高效能。

关键词:微小 RNA-29b; 微小 RNA-139; 银屑病; 辅助性 T 淋巴细胞 1/辅助性 T 淋巴细胞 2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.020

中图法分类号:R751.05

文章编号:1673-4130(2023)23-2919-06

文献标志码:A

Correlation of peripheral blood miR-29b and miR-139 levels with Th1/Th2 and its diagnostic value for psoriasis^{*}

LI Yuanyuan, CHI Liqiao, ZHONG Wenjun

Department of Dermatology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201799, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of peripheral blood microRNA (miR)-29b and miR-139 levels with peripheral blood helper T lymphocytes (Th) 1/Th2 and its diagnostic value for psoriasis. **Methods** A total of 89 patients with psoriasis admitted to the hospital from April 2020 to April 2021 were selected as the psoriasis group. According to the stage of psoriasis, the patients were divided into active stage (37 cases) and stationary stage (52 cases), and according to the severity of skin lesions, they were divided into mild group (24 cases), moderate group (36 cases) and severe group (29 cases). Another 60 healthy subjects who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as control group. The levels of miR-29b, miR-139, T cell transcription factor (T-bet) and GATA-binding porotein 3 (GATA3) in peripheral blood were detected by real-time fluorescent quantitative (PCR). Flow cytometry was used to detect the proportion of Th1 and Th2 cells in peripheral blood. Serum levels of Th1 and Th2 related cytokines were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the

^{*} 基金项目:青浦区科技发展基金项目(QKW2021-13)。

作者简介:李媛媛,女,主治医师,主要从事皮肤病与性病相关研究。

correlation between the levels of miR-29b, miR-139 and Th1/Th2, T-bet, GATA3 in peripheral blood of patients with psoriasis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of miR-139 and miR-29b levels in peripheral blood for severe psoriasis. **Results** The levels of miR-139, T-bet, IL-2, IFN- γ , Th1 cells ratio and Th1/Th2 in psoriasis group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of miR-29b, GATA3, IL-4, IL-10 and Th2 cells in psoriasis group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). The levels of miR-139, T-bet, IL-2, IFN- γ , Th1 cell ratio and Th1/Th2 in patients with active stage were higher than those in patients with inactive stage ($P<0.05$), while the levels of miR-29b, GATA3, IL-4, IL-10 and Th2 cell ratio were lower than those in patients with inactive stage ($P<0.05$). The proportion of Th1 cells ratio, Th1/Th2, miR-139, T-bet, IL-2 and IFN- γ levels increased with the severity of skin lesions, while the proportion of Th2 cells ratio, miR-29b, GATA3, IL-4 and IL-10 levels decreased with the severity of skin lesions ($P<0.05$). The level of miR-139 in peripheral blood of patients with psoriasis was positively correlated with Th1/Th2 and T-bet, and negatively correlated with GATA3 ($P<0.05$). The level of miR-29b was negatively correlated with Th1/Th2 and T-bet, and positively correlated with GATA3 ($P<0.05$). The area under the ROC curve of miR-139 and miR-29b in the diagnosis of severe psoriasis was 0.917, the sensitivity was 93.10%, and the specificity was 81.64%. The combined diagnosis efficiency of miR-139 and miR-29b was better than miR-139 or miR-29b alone ($Z=2.882, 1.993, P=0.004, 0.043$). **Conclusion** The level of miR-139 is increased and the level of miR-29b is decreased in peripheral blood of patients with psoriasis, which is correlated with Th1/Th2, Th1/Th2 related cells and transcription factors. The combination of miR-139 and miR-29b has a high efficacy in the diagnosis of psoriasis.

Key words: microRNA-29b; microRNA-139; psoriasis; helper T lymphocyte 1/helper T lymphocyte 2

银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病,最初被认为是一种主要由表皮角质形成细胞引起的疾病,现在被认为是最常见的免疫介导性疾病^[1]。其最常见的形式是鳞屑性红斑或斑块,与多基因遗传控制有关^[2]。银屑病在任何年龄段均可发生,无性别差异,严重影响患者心理健康及生活质量。目前相关研究认为,肿瘤坏死因子- α 、树突状细胞和 T 淋巴细胞都对银屑病发病机制有重要作用^[3-4]。其中辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 细胞亚群表达与平衡失调是银屑病发病机制研究的关键环节^[5]。微小 RNA(miRNA)是一种保守小分子非编码 RNA,有 19~24 个核苷酸,能够调节基因转录,可通过各种形式的表观遗传修饰来参与不同免疫反应和免疫疾病的发展^[6]。研究表明,不少 miRNA,如 miR-155、miR-210、miR-20b 均通过介导 T 淋巴细胞免疫、Th1/Th2 失调参与银屑病发生发展过程^[7]。但尚不清楚 miR-29b、miR-139 是否与银屑病发病机制及 Th1/Th2 有关。因此,本研究初步探讨外周血 miR-29b、miR-139 水平与银屑病患者 Th1/Th2 的相关性及二者对银屑病的诊断价值,旨在为银屑病临床诊断与治疗奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2021 年 4 月在本院入院治疗的 89 例银屑病患者为银屑病组,其中男 50 例、女 39 例,年龄 25~60 岁,平均(34.67 $\pm$ 4.95)岁,病程 1~8 年,平均(5.21 $\pm$ 1.13)年。纳入标准:(1)有典型银屑病的皮疹表现且符合该病诊断标准^[8];(2)近期未接受过免疫抑制剂及糖皮质激素

治疗;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)伴有其他皮肤炎症性疾病者;(2)患有心血管疾病及肝肾功能障碍者;(3)合并免疫系统疾病及感染性疾病者;(4)凝血功能障碍者;(5)临床一般资料不全者。根据银屑病疾病分期将患者分为活动期 37 例和静止期 52 例,根据皮损严重程度^[9]将银屑病患者分为轻度组 24 例、中度组 36 例和重度组 29 例。另取同期来本院进行体检的体检健康者 60 例作为对照组,其中男 34 例、女 26 例,年龄 25~59 岁,平均(35.01 $\pm$ 4.98)岁。银屑病患者与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究通过本院医学伦理委员会批准,伦理编号:2019-0427。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测外周血 miR-29b、miR-139 及 T 细胞转录因子(T-bet)、GATA 结合蛋白 3(GATA3)水平 采集所有研究对象入院后的外周血 4 mL,加入抗凝剂。按照 RNA 提取试剂盒(无锡菩禾生物医药技术有限公司)操作说明书,200 μ L 血清中加入 700 μ L Trizol 试剂提取总 RNA,将 RNA 逆转录成 cDNA 后,采用 PCR 仪进行 cDNA 的扩增,所涉及的 PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成。qRT-PCR 反应体系共 25 μ L: SYBR Green Master Mix(北京索莱宝科技有限公司) 12.5 μ L, cDNA(50 ng/ μ L) 2 μ L, PCR 上下游引物(10 μ mol/L)各 0.5 μ L,加 ddH₂O 至 25 μ L。miR-29b、miR-139 内参基因为 U6, T-bet、GATA3 内参基因为 β -actin。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-29b、miR-139、T-bet 及 GATA3 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-29b	GGTCTCATCCCTCGCAATTA	CGGCTGGCTGCGCCTGGTGT
miR-139	CACGCAGGTGTAGGTGTTG	GAATACCTCGGACCTGCG
T-bet	GTTCCATTCTGTCAATTTAC	TCTCCGTCGTTACACTCAA
GATA3	GTAGCTGTAAGGCATGAAGGA	ACTCGTGAACGGTAACACTGATT
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
β-actin	TGCTGTCCCTGTATGCCTCT	TGATGTACGCACGATTT

1.2.2 流式细胞仪检测外周血 Th1、Th2 细胞比例 取加入抗凝剂的外周血，稀释后加入刺激剂，一定条件下培养 4 h，设置对照管与检测管，分别加入 CD3-PC5、CD8-FITC、干扰素 (IFN)-γ-PE、白细胞介素 (IL)-4-PE 抗体。通过 IFN-γ、IL-4 阳性表达率分析 Th1/Th2 淋巴细胞分布情况。

1.2.3 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 Th1、Th2 相关细胞因子水平 严格按照人 IL-2、IL-4、IL-10、IFN-γ ELISA 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司) 说明书，采用酶标仪 (美谷分子仪器上海有限公司) 检测血清 IL-2、IL-4、IL-10、IFN-γ 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较采用 *t* 检验，多组比较采用单因素方差分析，进一步两两比较行 SNK-*q* 检验；采用 Pearson 相关分析银屑病患者外周血 miR-29b、miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet、GATA3 的相关性；采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析外周血 miR-139、miR-29b 水平对重

度银屑病的诊断价值，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-29b、miR-139、Th1/Th2 相关转录因子及细胞因子水平比较 银屑病患者 Th1 细胞比例、Th1/Th2 及 miR-139、T-bet、IL-2、IFN-γ 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)，Th2 细胞比例及 miR-29b、GATA3、IL-4、IL-10 均低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.2 不同病情患者 miR-29b、miR-139、Th1/Th2 相关转录因子及细胞因子水平比较 活动期患者 Th1 细胞比例、Th1/Th2 及 miR-139、T-bet、IL-2、IFN-γ 水平高于静止期患者 ($P < 0.05$)，Th2 细胞比例及 miR-29b、GATA3、IL-4、IL-10 水平低于静止期患者 ($P < 0.05$)；Th1 细胞比例、Th1/Th2 及 miR-139、T-bet、IL-2、IFN-γ 水平随着皮损严重程度增加呈上升趋势，Th2 细胞比例及 miR-29b、GATA3、IL-4、IL-10 水平随着皮损严重程度增加呈下降趋势，3 组数据两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、4。

表 2 两组 miR-29b、miR-139、Th1/Th2 相关转录因子及细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-139	miR-29b	Th1 细胞 (%)	Th2 细胞 (%)	Th1/Th2
银屑病患者	89	7.31 ± 1.59	0.48 ± 0.10	28.64 ± 7.16	1.30 ± 0.32	22.89 ± 4.59
对照组	60	1.02 ± 0.05	1.05 ± 0.09	17.38 ± 4.25	2.49 ± 0.62	7.83 ± 1.93
<i>t</i>		30.599	35.504	10.944	15.343	24.004
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	T-bet	GATA3	IL-2 (ng/L)	IL-4 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IFN-γ (ng/L)
银屑病患者	89	2.11 ± 0.50	0.64 ± 0.17	48.67 ± 10.22	22.77 ± 4.58	24.98 ± 5.61	102.35 ± 25.61
对照组	60	1.03 ± 0.26	0.98 ± 0.26	19.45 ± 4.53	36.46 ± 7.63	32.55 ± 6.42	73.13 ± 19.34
<i>t</i>		15.377	9.656	20.795	13.674	10.638	7.509
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同疾病分期患者 miR-29b、miR-139、Th1/Th2 相关转录因子及细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

疾病分期	<i>n</i>	miR-139	miR-29b	Th1 细胞 (%)	Th2 细胞 (%)	Th1/Th2	T-bet
活动期	37	9.15 ± 2.17	0.38 ± 0.09	33.15 ± 8.28	1.18 ± 0.30	27.94 ± 6.98	2.53 ± 0.64
静止期	52	6.00 ± 1.41	0.62 ± 0.15	25.43 ± 6.36	1.39 ± 0.35	19.30 ± 4.82	1.81 ± 0.45
<i>t</i>		8.300	8.676	4.974	2.957	6.912	6.236
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001

续表 3 不同疾病分期患者 miR-29b、miR-139、Th1/Th2 相关转录因子及细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

疾病分期	<i>n</i>	GATA3	IL-2(ng/L)	IL-4(ng/L)	IL-10(ng/L)	IFN- γ (ng/L)
活动期	37	0.52±0.13	57.64±13.24	17.35±4.64	21.57±5.02	115.59±31.13
静止期	52	0.73±0.18	42.29±10.67	26.63±6.32	27.41±6.77	92.93±22.57
<i>t</i>		6.057	6.048	7.589	4.446	3.983
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同皮损严重程度患者 miR-29b、miR-139、Th1/Th2 相关转录因子及细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-139	miR-29b	Th1 细胞(%)	Th2 细胞(%)	Th1/Th2	T-bet
轻度组	24	5.46±1.18	0.61±0.12	23.31±5.76	1.56±0.39	18.24±4.53	1.62±0.41
中度组	36	7.08±1.86 ^a	0.49±0.10 ^a	27.35±6.78 ^a	1.30±0.32 ^a	23.15±5.72 ^a	2.11±0.52 ^a
重度组	29	9.13±2.43 ^{ab}	0.36±0.07 ^{ab}	34.65±8.61 ^{ab}	1.09±0.27 ^{ab}	26.43±6.44 ^{ab}	2.51±0.63 ^{ab}
<i>F</i>		24.319	43.441	17.298	13.673	13.694	18.299
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	GATA3	IL-2(ng/L)	IL-4(ng/L)	IL-10(ng/L)	IFN- γ (ng/L)
轻度组	24	0.76±0.18	40.42±10.03	27.18±6.17	30.21±7.22	82.25±20.64
中度组	36	0.66±0.14 ^a	47.33±11.42 ^a	23.49±5.41 ^a	25.44±6.34 ^a	99.64±25.42 ^a
重度组	29	0.51±0.12 ^{ab}	57.17±13.31 ^{ab}	18.23±4.30 ^{ab}	20.17±5.12 ^{ab}	122.34±30.28 ^{ab}
<i>F</i>		19.920	13.778	19.265	17.188	15.952
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a*P*<0.05;与中度组比较,^b*P*<0.05。

2.3 银屑病患者外周血 miR-29b、miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet、GATA3 的相关性 银屑病患者外周血 miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet 呈正相关(*P*<0.05),与 GATA3 呈负相关(*P*<0.05);miR-29b 水平与 Th1/Th2、T-bet 呈负相关(*P*<0.05),与 GATA3 呈正相关(*P*<0.05)。见表 5。

表 5 银屑病患者外周血 miR-29b、miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet、GATA3 的相关性

项目	miR-139		miR-29b	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Th1/Th2	0.542	<0.001	-0.548	<0.001
T-bet	0.541	<0.001	-0.534	<0.001
GATA3	-0.437	<0.001	0.444	<0.001

2.4 外周血 miR-139、miR-29b 水平对重度银屑病的诊断价值 外周血 miR-139 诊断重度银屑病的 AUC 为 0.781,灵敏度为 68.97%,特异度为 81.67%,最佳临界值为 7.51;miR-29b 诊断重度银屑病的 AUC 为 0.851,灵敏度为 89.66%,特异度为 76.67%,最佳临界值为 0.44。联合诊断的 AUC 为 0.917,灵敏度为 93.10%,特异度为 81.64%,二者联合诊断效能优于 miR-139、miR-29b 单独诊断(*Z* = 2.882、1.993, *P* = 0.004、0.043)。见图 1。

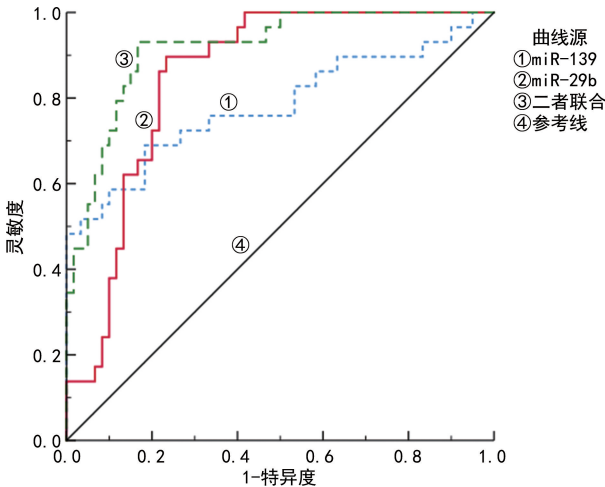


图 1 外周血 miR-139、miR-29b 水平诊断重度银屑病的 ROC 曲线

3 讨 论

银屑病典型的表现是鳞屑性斑块或红斑,可累及全身症状,部分患者伴有关节炎、代谢综合征、心血管疾病等,目前积极治疗可改善皮损症状,避免并发症发生,但无法达到避免复发^[10]。已有研究证明,Th1/Th2 平衡失调在寻常银屑病发病过程中发挥重要作用^[11]。但目前与 Th1/Th2 有关且参与银屑病发病的生物标志物极少,因此临床上迫切需要寻找与 Th1/Th2 相关的标志物揭示银屑病的发病机制,为寻找避免银屑病再次复发的治疗方式提供参考依据。

miRNA 参与多种信号通路的调控,与 T 淋巴细胞介导的相关免疫反应密切相关,已有研究表明,许多 miRNA 可激活 T 淋巴细胞,通过调控 Th1/Th2 平衡介导银屑病免疫应答反应,参与银屑病发生发展。马媛媛等^[12]发现,miR-29b 在哮喘患儿体内低表达,且与外周血 Th1/Th2 呈正相关,可通过调控 Th1/Th2 比例失衡影响哮喘发生发展。有研究证明,miR-29b 通过靶向诱导性刺激剂 ICOS 逆转 Th1/Th2 细胞失衡,并减少卵清蛋白 OVA 诱导的鼠性哮喘中气道嗜酸性粒细胞聚集^[13]。相关报道称,miR-29b 在慢性阻塞性肺疾病中水平下降,相关炎症水平及 Th1/Th2 升高,参与调节慢性阻塞性肺疾病病情进展^[14]。由此可见,miR-29b 在调节疾病发展过程中,与 Th1/Th2 表达紊乱密切相关。本研究结果显示,银屑病组外周血 miR-29b 水平、Th2 细胞比例低于对照组,处于活动期的以上指标水平低于静止期,且随着皮损严重程度增加呈降低趋势。同时 ROC 曲线显示,miR-29b 对重度银屑病具有一定的诊断价值。提示银屑病患者 T2 细胞比例、miR-29b 水平降低,参与银屑病发生发展,有望成为诊断银屑病的生物标志物。相关报道显示,miR-139 水平在气管灌注 PM2.5 的小鼠体内升高,IL-4/IFN- γ 倾向于 Th1 偏移,与 Th1/Th2 免疫失衡相关^[15]。王坤等^[16]发现,miR-139 在哮喘气道炎症小鼠体内水平升高,与 Th1/Th2 呈正相关。因此,miR-139 在调节疾病发展过程中,与 Th1/Th2 平衡失调密切相关。本研究结果显示,银屑病组外周血 miR-139 水平、Th1 细胞比例、Th1/Th2 均高于对照组,处于活动期的以上指标水平高于静止期,且随着皮损严重程度增加呈上升趋势。同时 ROC 曲线显示,miR-139 对重度银屑病具有一定的诊断效能。提示,银屑病患者 miR-139、Th1 细胞比例、Th1/Th2 水平升高,参与银屑病发生发展,miR-139 可作为生物标志物用来诊断重度银屑病。

T-bet 是 Th1 的转录因子,选择性的表达于 Th1 细胞,GATA3 是 Th2 的转录因子,选择性的表达于 Th2 细胞,促进 Th0 向 Th1、Th2 分化^[17-18]。本研究发现,银屑病组外周血 T-bet 水平高于对照组,GATA3 低于对照组,这与以上 Th1、Th2 细胞比例变化保持一致。相关研究表明,银屑病是一种主要由 T 淋巴细胞介导的疾病,其中先天免疫细胞和致病性 T 淋巴细胞的激活导致皮肤炎症和角质形成细胞的过度增殖^[19]。T 淋巴细胞被激活后分化为 CD4⁺ 亚群,Th1、Th2 亚群由 CD4⁺ 分化而来,Th1、Th2 属于辅助性 T 淋巴细胞,具有完全不同的生物学功能^[20]。Th1 细胞成熟后可分泌 IFN- γ 、IL-2 因子促进细胞免疫,Th2 细胞成熟后可分泌 IL-4、IL-10 因子,参与体液免疫^[21]。本研究发现,银屑病组血清 IFN- γ 、IL-2 水平高于对照组,处于活动期的患者 IFN- γ 、IL-2 水平高于静止期,且随着皮损严重程度增加呈上升趋势。同

时,IL-4、IL-10 水平低于对照组,处于活动期的患者 IL-4、IL-10 水平低于静止期,且随着皮损严重程度增加呈下降趋势。这说明银屑病患者体内 Th1/Th2 相关细胞因子的水平发生紊乱。另外,本研究还发现,银屑病患者外周血 miR-139 水平与 Th1/Th2、T-bet 呈正相关,与 GATA3 呈负相关;miR-29b 水平与 Th1/Th2、T-bet 呈负相关,与 GATA3 呈正相关。提示,miR-139、miR-29b 在参与银屑病发病过程中与 Th1/Th2 及相关转录因子密切相关。通过 ROC 曲线可知,miR-139、miR-29b 联合诊断重度银屑病的效能优于 miR-139、miR-29b 单独诊断。

综上所述,银屑病患者外周血 miR-139 水平升高,miR-29b 水平降低,参与银屑病发生发展,且二者联合诊断重度银屑病具有较高效能。

参考文献

- [1] GRIFFITHS C E, BARKER J N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis[J]. Lancet, 2007, 370(9583): 263-271.
- [2] 蒋晓妍, 刘克帅, 张晓艳. 阿维 A 胶囊联合复方甘草酸苷治疗红皮病型银屑病的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(5): 568-574.
- [3] TOKUYAMA M, MABUCHI T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7488.
- [4] RENDON A, SCHÄKEL K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.
- [5] WU R, ZENG J, YUAN J, et al. MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation[J]. J Clin Invest, 2018, 128(6): 2551-2568.
- [6] PARAYATH N N, GANDHAM S K, AMIJI M M. Tumor-targeted miRNA nanomedicine for overcoming challenges in immunity and therapeutic resistance[J]. Nanomedicine (Lond), 2022, 17(19): 1355-1373.
- [7] EL-KOMY M, AMIN I, EL-HAWARY M S, et al. Upregulation of the miRNA-155, miRNA-210, and miRNA-20b in psoriasis patients and their relation to IL-17[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020, 34: 2058738420933742.
- [8] 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017 年版)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3): 273-277.
- [9] MROWIETZ U, KRAGBALLE K, REICH K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus[J]. Arch Dermatol Res, 2011, 303(1): 1-10.
- [10] 翟翊然, 曹丽楠, 李伟栋. 寻常型银屑病患者皮损组织中 miR-124-3p 表达水平及意义[J]. 实验与检验医学, 2021, 5(39): 1117-1121.
- [11] 肖艳玲, 李东宁, 王勤. 寻常型银屑病患者外周血 miR-155 水平变化及其与 Th1/Th2 平衡的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(4): 31-35.

[7] VAN GENT M, BRAEM S G, DE JONG A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003960.

[8] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(11): 905-911.

[9] ALLEN U, HEBERT D, PETRIC M, et al. Utility of semiquantitative polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus to measure virus load in pediatric organ transplant recipients with and without posttransplant lymphoproliferative disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(2): 145-150.

[10] JIANG S Y, YANG J W, SHAO J B, et al. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(5): 871-876.

[11] SHI T, HUANG L, LUO L, et al. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(6): 3824-3834.

[12] YANG Y, HUA C Z. Multianatomical site EBV DNA testing could facilitate the diagnosis of infectious mononucleosis in children-Comment on “diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of disease”[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(11): 6077-6078.

[13] SHARMA U, SINGHAL P, BANDIL K, et al. Genetic variations of TLRs and their association with HPV/EBV, co-infection along with nicotine exposure in the development of premalignant/malignant lesions of the oral cavity in Indian population[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 38-49.

[14] SHEHAB M, JAMMAZ R, SALLOUM N, et al. Endosomal Toll-like receptors (TLRs) mediate enhancement of IL-17A production triggered by Epstein-Barr virus (EBV) DNA in mice[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2018, 12(2): 26S.

[15] VALENTE R M, EHLERS E, XU D, et al. Toll-like receptor 7 stimulates the expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43317.

[16] NOOR S, HUSSEIN H M, RANA J, et al. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200546.

[17] 周雯倩, 朱亚非, 杨瑜璐. 儿童 EBV 感染与 IL-10 启动子基因多态性的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(8): 1262-1266.

[18] 李革, 黄永建, 陈放, 等. IL-10, TLR9 基因多态性与儿童 EB 病毒感染的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(22): 3472-3476.

[19] SKOVBJERG S, ROOS K, OLOFSSON S, et al. High cytokine levels in tonsillitis secretions regardless of presence of beta-hemolytic streptococci[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(9): 682-689.

[20] 沈伟, 韦永琼, 廖志勇, 等. 血清 ADA, CD4/CD8 及 RL 在 EBV-IM 中的诊断价值[J]. *四川医学*, 2020, 41(12): 1231-1233.

[21] SHI T, SHEN Y, ZHANG W, et al. Diversity of adenosine deaminase in children with EBV-related diseases[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 148.

(收稿日期: 2023-03-20 修回日期: 2023-10-10)

(上接第 2923 页)

[12] 马媛媛, 钟斌, 黄冬平, 等. 哮喘患儿血清 miR-29b 与外周血 Th1, Th2 细胞失衡的相关性研究[J]. *河北医药*, 2021, 43(11): 1640-1643.

[13] YAN J, ZHANG X, SUN S, et al. miR-29b reverses T helper 1 cells/T helper 2 cells imbalance and alleviates airway eosinophils recruitment in OVA-induced murine asthma by targeting inducible co-stimulator[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 180(3): 182-194.

[14] CHI Y, DI Q, HAN G, et al. Mir-29b mediates the regulation of NRF2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8): 1915-1921.

[15] HOU T, LIAO J, ZHANG C, et al. Elevated expression of miR-146, miR-139 and miR-340 involved in regulating Th1/Th2 balance with acute exposure of fine particulate matter in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 68-77.

[16] 王坤, 朱慧志, 杨磊, 等. miR-139 下调 Notch1/Hes1 通路促进骨髓间充质干细胞归巢于哮喘大鼠肺组织抑制 Th2 细胞炎症反应[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(2): 97-104.

[17] LEVINE A G, MENDOZA A, HEMMERS S, et al. Stability and function of regulatory T cells expressing the transcription factor T-bet[J]. *Nature*, 2017, 546(7658): 421-425.

[18] SATO F, KAWAI E, MARTINEZ N E, et al. T-bet, but not Gata3, overexpression is detrimental in a neurotropic viral infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10496.

[19] GRÄN F, KERSTAN A, SERFLING E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis[J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(1): 97-110.

[20] RUTERBUSCH M, PRUNER K B, SHEHATA L, et al. In vivo CD4⁺ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 705-725.

[21] LI Q, LIU Y, WANG X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(15): 1688-1697.

(收稿日期: 2023-03-24 修回日期: 2023-09-16)