

- 术研究进展[J]. 遗传, 2020, 42(12): 1168-1177
- 2 冯欢欢, 单彩龙, 李金月, 等. CRISPR 系统中 Cas 蛋白的分类及作用机制[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(6): 652-654
  - 3 Ran FA, Cong L, Yan WX, *et al.* In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9[J]. Nature, 2015, 520(7546): 186-191
  - 4 Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, *et al.* Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 249-254
  - 5 Simhadri VL, McGill J, McMahon S, *et al.* Prevalence of pre-existing antibodies to crispr-associated nuclease Cas9 in the USA population-science direct[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018, 10: 105-112
  - 6 邱志超, 李卓霖, 石宏. 基因编辑技术及其在疾病治疗中的研究进展和应用前景[J]. 昆明理工大学学报: 自然科学版, 2021, 46(5): 100-109
  - 7 Peranteau WH, Flake AW. The future of in utero gene therapy[J]. Mol Diagn Ther, 2020, 24(2): 135-142
  - 8 Colletti E, Lindstedt S, Park PJ, *et al.* Early fetal gene delivery utilizes both central and peripheral mechanisms of tolerance induction[J]. Exp Hematol, 2008, 36(7): 816-822
  - 9 Hartman HA, Rossidis AC, Peranteau WH. In utero gene therapy and genome editing[J]. Curr Stem Cell Rep, 2018, 4: 52-60
  - 10 Simon, N, Waddington, *et al.* In Utero gene therapy: current challenges and perspectives[J]. Mol Ther, 2005, 11(5): 661-676
  - 11 Chan JKY, Gil-Farina I, Johana N, *et al.* Therapeutic expression of human clotting factors IX and X following adeno-associated viral vector-mediated intrauterine gene transfer in early-gestation fetal macaques[J]. FASEB J, 2019, 33(3): 3954-3967
  - 12 Massaro G, Hughes MP, Whaler SM, *et al.* Systemic AAV9 gene therapy using the synapsin I promoter rescues a mouse model of neuropathic Gaucher disease but with limited cross-correction potential to astrocytes[J]. Mol Genet, 2020, 29(12): 1933-1949
  - 13 Surbek DV, Tercanli S, Holzgreve W. Transabdominal first trimester embryofetoscopic as a potential approach to early in utero stem cell transplantation and gene therapy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 15(4): 302-307
  - 14 Ricciardi AS, Bahal R, Fa Rrelly JS, *et al.* In utero nanoparticle delivery for site-specific genome editing[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2481
  - 15 Rossidis AC, Stratigis JD, Chadwick AC, *et al.* In utero CRISPR-mediated therapeutic editing of metabolic genes[J]. Nat Med, 2018, 24(10): 1513-1518
  - 16 Gonzaga S, Henriques-Coelho T, Davey M, *et al.* Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(3): 346-355
  - 17 Garland M, Abildskov KM, Taylor S, *et al.* Fetal morphine metabolism and clearance are constant during late gestation[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(4): 636-646
  - 18 Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, *et al.* Gene therapy leaves a vicious cycle[J]. Front Oncol, 2019, 9: 297
  - 19 Almeida-Porada G, Atala A, Porada CD. In utero stem cell transplantation and gene therapy: rationale, history, and recent advances toward clinical application[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2016, 3: 16020
  - 20 Wagner DL, Amini L, Wendering DJ, *et al.* High prevalence of Streptococcus pyogenes Cas9-reactive T cells within the adult human population[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 242-248

(收稿日期: 2022-05-21)

(修回日期: 2022-06-16)

## SOCS-3 在儿童过敏性紫癜外周血中的表达特点分析

张恩厅 布力布丽·巴哈提 朱洪涛

**摘要** **目的** 探讨细胞因子信号转导抑制因子-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)在儿童过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)外周血中的表达特点,旨在分析其表达在 HSP 中的作用,为今后临床工作提供新的思路。**方法** 应用反转录-聚合酶链反应检测在新疆医科大学第一附属医院儿科中心首次就诊的 25 例 HSP 患儿、25 例 HSPN 患儿及健康对照儿童 25 例的外周血单个核细胞中的 SOCS-3mRNA 的表达水平,然后运用合适的统计学分析方法对相关数据进行分析 and 处理。**结果** 通过对 3 组儿童外周血中 SOCS-3mRNA 表达水平的比较发现 HSPN 组 SOCS-3mRNA 相对表达量高于 HSP 组及对照组,差异有统计学意义( $H=19.06, P<0.05$ )。在 25 例 HSP 儿童各临床分型外周血 SOCS-3mRNA 相对表达量的分布特点分析比较中发现,差异无统计学意义( $H=0.55, P>0.05$ )。在对 25 例 HSPN 儿童起病时各临床分型外周血 SOCS-3mRNA 相对表

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2018D01C216)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院

通信作者:朱洪涛,电子邮箱:1103397925@qq.com

达量的比较中发现,差异有统计学意义( $H=9.13, P<0.05$ ),且在进一步的组间比较中发现腹型 HSP 儿童的 SOCS-3mRNA 相对表达量的分布较其余几种类型更高。在对 HSP 组与 HSPN 组儿童起病时各临床分型外周血 SOCS-3mRNA 相对表达量的比较中发现腹型及混合型紫癜的分布具有差异性( $H=2.32, P<0.05; H=-2.04, P<0.05$ )。结论 SOCS-3 参与了 HSP 的发病并可能与肾脏损害的发生有关。以胃肠道症状起病的 HSP 患儿后期可能更易出现肾脏损害。

**关键词** 细胞因子信号转导抑制因子-3 过敏性紫癜 紫癜性肾炎 儿童

**中图分类号** R725 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.014

**Expression Characteristics of SOCS-3 in Peripheral Blood of Children with Henoch-Schonlein Purpura.** ZHANG Enting, BULI BULI · bahati, ZHU Hongtao. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830000, China

**Abstract Objective** To explore the expression characteristics of cytokine signaling-3 [suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3)] in the peripheral blood of Henoch-Schonlein purpura (HSP), and to analyze the role of its expression in HSP and provide new ideas for future clinical work. **Methods** The reverse transcription-polymerase chain reaction was used to detect the SOCS-3mRNA expression levels in peripheral blood mononuclear cells of 25 children with HSP, 25 children with Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN) and 25 healthy control children first treated in the Pediatric Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. The relevant data were analyzed and processed. **Results** Results from the comparison of SOCS-3mRNA expression levels in the peripheral blood of the three groups showed that the relative expression of SOCS-3mRNA in HSPN group was significantly higher than that in HSP and control groups ( $H=19.06, P<0.05$ ). There was no significant difference in the distribution and characteristics of the relative peripheral blood SOCS-3mRNA expression in 25 HSP children ( $H=0.55, P>0.05$ ). Significant difference was found in the comparison of peripheral SOCS-3mRNA expression in 25 children with HSPN onset ( $H=9.13, P<0.05$ ), and the distribution of SOCS-3mRNA expression in the HSP children with abdominal HSP was higher than in other types. Comparison of the relative SOCS expression of peripheral S m R N A between HSP and HSPN children ( $H=2.32, P<0.05; H=-2.04, P<0.05$ ). **Conclusion** SOCS-3 is involved in the pathogenesis of HSP and may be related to the occurrence of renal damage. Children with HSP starting with gastrointestinal symptoms may be more likely to develop renal damage in the later stages.

**Key words** Suppressor of cytokine signaling; Henoch-Schonlein purpura; Henoch-Schonlein Purpura Nephropathy; Child

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)是儿童时期较为常见的一种变态反应性疾病,同时也是一种以 IgA 免疫复合物沉积为主的一类系统性血管炎,多发生于学龄期儿童,其中超过 90% 的病例发生在 10 岁以下,平均发病年龄为 6 岁,临床上主要以非血小板减少性的紫癜、肾损伤、皮肤及胃肠道受累等为主要表现,预后一般尚可,但如果未得到及时诊断与治疗,随着疾病的进展可引起肾脏损害,出现血尿、蛋白尿等表现,称为紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN),严重患者可逐步进展为肾功能不全,是 HSP 最严重的并发症之一,对机体健康造成巨大危害<sup>[1-3]</sup>。就目前的相关研究来说,该疾病的具体发病机制尚未十分明确,可能与感染、免疫紊乱、细胞因子分泌异常及基因多态性等方面相关<sup>[4]</sup>。研究表明,肠道微生物菌群的改变与失调也同样在 HSP 的发病中占据了重要地位。Zhang 等<sup>[5]</sup>研究发现,肠道菌群中的 *Escherichia-Shigella* 属对于 HSP 的复发具有重要的诊断价值,同时也发现链球菌和产丁酸细菌与 HSP 患儿消化道症状的出现相关。

SOCS-3 是近年来研究发现的一类对体内多种

细胞因子具有抑制作用的信号转导蛋白,主要通过影响 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT)信号通路发挥相应作用<sup>[6]</sup>。有研究发现,SOCS-3 参与了多种肾脏疾病的发生。胡艳萍等<sup>[7]</sup>在动物实验中发现 IgA 肾病组外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中,SOCS-3 的蛋白及 mRNA 表达量明显高于正常对照组,SOCS-3 在肾小管和肾小球中的表达量与肾脏组织的病理损害呈负相关,推测 SOCS-3 可能对 IgAN 肾损伤起保护作用。同时既往研究发现,SOCS-3 在一定程度上与 HSP 的发生有一定关联,其内在机制主要可能是通过影响 JAK/STAT 信号通路,进而影响机体免疫应答及部分炎性介质的释放,从而产生一系列临床表现<sup>[8]</sup>。但目前国内外关于 SOCS-3 与 HSP 及 HSPN 的相关研究报道还相对较少,本课题通过研究 SOCS-3 在 HSP 及 HSPN 患儿外周血中的表达特点,探讨其表达在 HSP 及 HSPN 发病中的相关作用及其意义,为今后的临床工作提供新的思路。

## 资料与方法

1. 研究对象:选取自2020年1月~2021年12月首次就诊于新疆医科大学第一附属医院儿科中心的无肾脏损害的HSP患儿为HSP组,其中男性16例,女性9例。收集同期近6个月内初次就诊于笔者医院被确诊为HSP并出现肾脏损害,且未接受过相关治疗的儿童25例作为HSPN组,其中男性12例,女性13例。另外选取同时期在新疆医科大学第一附属医院儿童保健科健康体检的儿童共25例作为对照组,其中男性16例,女性9例。对于所有纳入到研究中的HSP组儿童需符合2010年欧洲风湿病联盟和儿童风湿病国际研究组织和儿童风湿病联盟共同制定的HSP诊断标准。HSPN组儿童需符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组2016年所指定的紫癜性肾炎诊治循证指南中制定的紫癜性肾炎诊断标准<sup>[9,10]</sup>。上述两组受检儿童在研究前4周内未使用过糖皮质激素、肝素及免疫抑制剂等药物,同时排除年龄>14岁、患有原发性肾小球疾病、风湿免疫性疾病及继发性肾脏疾病、严重感染、过敏性疾病、肿瘤性疾病、免疫缺陷性疾病的儿童。所纳入的对照组儿童在医院儿童保健科健康体检的儿童,且血、尿、便常规及生化、凝血等检查未见明显异常者,同时排除符合HSP及HSPN组儿童排除标准和不愿意参与研究及临床资料缺失的儿童。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:XJBKZR20190814),研究前均取得受试对象家属知情同意并签署相关知情文件。

2. 标本的采集:于入院后次日清晨空腹抽取3组儿童外周血置于肝素钠抗凝管及非肝素钠抗凝管中,每管抽血量5ml。

3. 实验标本的处理:采用密度梯度离心法将肝素钠抗凝管标本分离出PBMC置于-20℃冰箱保存以备检测SOCS-3mRNA水平,同时将非肝素钠抗凝管标本离心取出血清,保存于-20℃冰箱以备后期测定SOCS-3含量。

4. SOCS-3mRNA表达水平的检测:(1)mRNA提取和cDNA的合成:DEPC处理水、50×TAE缓冲液购自生工生物工程(上海)股份有限公司;SYBR Green PCR试剂盒、mRNA荧光定量检测试剂盒等购自北京全式金生物技术有限公司;反转录酶购自赛默飞世尔(上海)仪器有限公司;具体实验步骤:根据TRIzol试剂盒说明书的步骤提取总RNA,然后参照PCR试剂盒的方法将RNA反转录为cDNA,反转录

反应总体系为20μl,在0.2ml的EP管里进行。(2)SOCS-3表达量的测定:用SYBR Green PCR试剂盒检测,反应体系为50μl。以β-actin作为内参照,目的基因和内参基因的引物序列详见表1,SOCS-3、β-actin的引物设计和合成由北京擎科生物科技有限公司完成。其中SYBR Green 25μl,cDNA 2μl,上下游引物各0.5μl,加双蒸水至50μl。PCR反应条件:95℃ 5s变性,60℃ 30min退火,共40个循环。使用2<sup>-ΔΔct</sup>方法分析数据。

表1 引物序列

基因名称	引物序列(5'→3')
β-actin	上游引物:CTCCATCCTGGCCTCGCTGT
	下游引物:GCTGTACCTTCACCGTTCC
SOCS-3	上游引物:CCACTCTGGGACCAAGAACC
	下游引物:TCGGAGGAGGGTTCAGTAGG

5. 统计学方法:利用Excel软件对数据进行分析整理,应用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用F检验进行多组间的比较。采用秩和检验对不符合正态分布的数据进行描述,集中趋势以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,采用Kruskal-Wallis H检验对多组间的数据进行比较,采用Mann-Whitney U检验对组间进行比较,计数资料采用例数(百分比)[n(%)]表示,比较采用χ<sup>2</sup>检验描述,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

1. HSP、HSPN组及对照组3组儿童在年龄性别等的一般资料分析:研究共收集25例对照组儿童,男性16例,女性9例,平均年龄为9.62±2.55岁;HSP组共25例,男性16例,女性9例,患儿平均年龄为8.20±2.57岁;HSPN组儿童25例,其中男性12例,女性13例,患儿平均年龄为9.66±2.67岁。3组儿童年龄、性别比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

2. 3组儿童外周血SOCS-3mRNA相对表达量的比较:对照组SOCS-3mRNA相对表达量为1.00(0.04,1.02);HSP组SOCS-3mRNA相对表达量为1.06(0.64,1.58);HSPN组SOCS-3mRNA相对表达量为1.47(1.08,2.98),且HSPN组SOCS-3mRNA相对表达量高于HSP组及对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。对3组儿童外周血SOCS-3mRNA相对表达量进行两两比较,差异均有统计学意义(P<0.05),其中HSPN组儿童外周

血 SOCS-3 mRNA 相对表达量较其余两组升高更显著(图 1)。

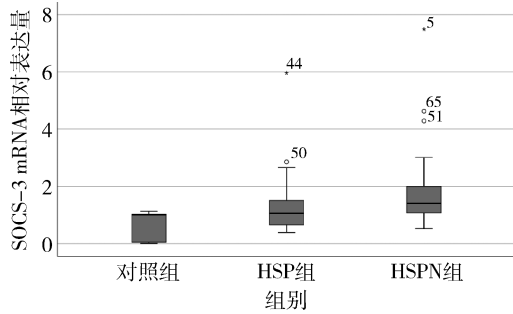


图 1 3 组儿童外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量的箱式图

3. HSPN 组中各分型儿童外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量的分布特点:所收集的 25 例紫癜性肾炎儿童分别为 8 例为单纯型 HSP 进展、11 例为腹型紫癜进展、2 例为关节型紫癜进展、4 例为混合型紫癜进展。通过对 HSPN 组中各分型儿童外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量的比较得出,HSPN 组中各分型儿童外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步通过各临床分型中的组间比较发现腹型紫癜儿童较其余几个类型外周血 SOCS-3 mRNA 有着较高的表达量,说明腹型紫癜的儿童可能更易发生肾脏损害(表 2)。

表 2 HSPN 组中各分型儿童外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量的分布特点[M(Q1, Q3)]

分型	n	SOCS-3 mRNA 相对表达量
单纯型紫癜	8	1.09(0.84, 1.62) *
腹型紫癜	11	1.99(1.38, 4.63)
关节型紫癜	2	0.99(0.91, 1.07) *
混合型紫癜	4	2.98(1.33, 79.97)
H		9.13
P		0.03

与腹型紫癜比较, \*  $P < 0.05$

4. 50 例 HSP 儿童各分型中外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量的分布特点:各临床分型之间外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量分布特点比较,差异有统计学意义( $H = 9.17, P < 0.05$ )。同样,进一步通过各临床分型中的组间比较发现腹型紫癜儿童较其余几个类型外周血 SOCS-3 mRNA 有着较高的表达量,说明腹型紫癜的儿童可能更易发生肾脏损害(表 3)。

表 3 50 例 HSP 儿童各分型中外周血 SOCS-3 mRNA 相对表达量的分布特点[M(Q1, Q3)]

分型	n	SOCS-3 mRNA 相对表达量
单纯型紫癜	14	1.09(0.68, 1.37) *
腹型紫癜	16	1.57(1.33, 4.22)
关节型紫癜	8	0.80(0.48, 1.61) *
混合型紫癜	12	1.17(0.88, 2.57)
H		9.17
P		0.02

与腹型紫癜比较, \*  $P < 0.05$

### 讨 论

HSP 又称亨-舒综合征,是临床中儿童时期最常见的血管炎之一,是一种以小血管炎为主要病理改变的全身综合征,临床主要表现为非血小板减少性可触性皮肤紫癜、伴或不伴腹痛、胃肠道出血、关节痛等症状,多呈良性自限性过程<sup>[11]</sup>。HSP 患儿的预后主要取决于该病肾脏受累的程度,研究报道约 1/3 HSP 患儿存在肾脏受累,该表现可发生于 HSP 的任何时期,但大多数于紫癜后 1 个月内出现,也可以出现于皮疹消退后或静止期<sup>[9]</sup>。同时,也有研究提到大约 20% 以上的儿童可在紫癜性肾炎诊断 20 年内进展为终末期肾病<sup>[3]</sup>。既往研究发现皮肤紫癜、消化道出血、呼吸道病原体感染、中性粒细胞与淋巴细胞比值  $\geq 6.11$  是 HSP 发生肾脏损害的危险因素,会明显增加肾脏损害发生的概率<sup>[12, 13]</sup>。但由于 HSP 是一种系统性血管炎症,参与发病的因素众多,目前发病机制尚不十分明确,病因可能涉及免疫紊乱、遗传等多个方面,大多数研究 IgA1 的异常糖基化、T 淋巴细胞功能的改变以及细胞因子和炎性介质的改变在 HSP 的发病中发挥了重要作用<sup>[14]</sup>。

SOCS-3 是 SOCS 蛋白家族中研究较为深入的成员之一,可以通过 JAK/STAT 信号通路发挥作用。SOCS-3 是 JAK2/STAT3 信号通路的下游蛋白,可以负反馈调控 STAT3 通路的活化,在正常机体中 SOCS-3 的表达量很低或者不表达,当受到外界或自身炎症损伤等刺激时可出现过度表达现象<sup>[15, 16]</sup>。SOCS3 表达于 Th2 细胞,能够促进 Th2 细胞分化,抑制 Th1 细胞分化,增强 Th2 型免疫反应。CD4<sup>+</sup> 的 T 淋巴细胞是机体参与免疫应答的重要成分,它能够在某些因素的刺激下分化成为 Th1、Th2、Th17、Treg 等不同的亚群,进一步参与 HSP 病程中毛细血管的相关炎性反应,近年来相关研究发现,HSP 组患儿外周血中 Th1 的含量低于对照组 Th2 的含量高于对照组,这就说明 Th1/Th2 平衡向 Th2 的偏移与 HSP 的发生



密切相关<sup>[17-19]</sup>。常红等<sup>[20]</sup>研究发现,在HSP中同时存在着Th17细胞的过度活化,这种现象在急性期的HSP患儿中表现尤为显著,进一步通过实验发现其可能是通过IL-6/STAT3信号异常活化所造成的,推测SOCS-3提示HSP急性期患儿可能存在SOCS1和SOCS3表达的相对不足。杨洁等<sup>[21]</sup>研究发现,孟鲁司特作为特异性白三烯受体抑制剂可以有效调控T淋巴细胞亚群,用于HSP的临床治疗,进而缓解机体的炎性反应,降低血清中SOCS-3的水平,改善血管通透性。

Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)作为最早在人免疫细胞发现的参与脂多糖诱导免疫反应的Toll样受体能够诱导炎症因子和细胞因子相关基因表达,参与感染性疾病、过敏性疾病等的发病。黄可等<sup>[22]</sup>研究发现,在HSP患儿中有着TLR4的高表达,其机制可能是TLR4可以通过MyD88依赖途径引起T细胞功能紊乱和多种促炎性因子失调,进而诱导辅助T细胞分化及IL6、Th17等大量炎性细胞因子的释放。

研究发现,在IgA肾病中同样存在着SOCS-3的表达增强,但与HSP及紫癜性肾炎不同的是SOCS-3的表达在IgA肾病中起着一定的保护作用,如胡艳萍<sup>[7]</sup>通过实验研究发现通过上调SOCS-3水平可以降低IgA的浓度,并可以通过TLR4的负调节作用抑制过强的炎性反应,抑制肾脏系膜细胞及基质的增生,从而达到对肾脏的保护作用。王凤英等<sup>[23]</sup>研究发现,SOCS-3的表达量在HSP患儿中明显升高,并且混合型HSP较单纯型HSP患儿的表达量增高更明显,SOCS-3表达越高的患儿越易合并皮肤外的脏器受累,提示SOCS-3表达越高者炎性反应越重,说明SOCS-3可能参与了儿童HSP的发病。本研究发现在HSP组、HSPN组及对照组3组儿童外周血SOCS-3mRNA相对表达量比较,差异有统计学意义,同时发现HSPN组SOCS-3mRNA相对表达量高于HSP组及对照组,说明SOCS-3可能参与了HSP的发病过程,并且可能进一步导致了紫癜性肾炎的发生,这一点与王凤英等<sup>[23]</sup>的研究结果相一致。

本研究发现,HSP各分型中外周血SOCS-3mRNA相对表达量比较差异无统计学意义,说明HSP单纯型、腹型、关节型及混合型及肾型几个分型中的外周血SOCS-3mRNA相对表达量并无明显差异,这一点与王凤英等<sup>[23]</sup>的研究结果不同,造成这一结果的原因可能与本研究所纳入的试验对象

样本量不足所致有关,同时也不除外与实验室误差有关,后期可以通过增加更多的样本量去进行深入研究。

综上所述,HSP及紫癜性肾炎患儿中的SOCS-3表达量相对升高,并且在多种免疫相关性疾病或肾脏相关疾病中都有一定表达,后期可进一步深入探讨SOCS-3在HSP及HSPN发病过程中的分子机制及其相关影响因素,也可通过动物实验或临床研究进一步探讨SOCS-3在HSP及HSPN中各临床表型或病理分型中的表达特点,为临床中HSP及HSPN发病特点及机制提供新的研究方向。

#### 参考文献

- 谭微, 邹佳丽, 陈婷, 等. 血清LXA4、Tim-1、NF- $\kappa$ B表达变化在过敏性紫癜早期诊断及病情评估中的应用价值[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(6): 548-552
- 曾传文, 格桑德吉, 达娃曲珍, 等. 高原藏族儿童过敏性紫癜相关危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 6: 742-745
- 金莉, 曹经江. 儿童过敏性紫癜治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(6): 382-384
- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children[J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(12): 995-1003
- Zhang Y, Xia G, Nie X, et al. Differences in manifestations and gut microbiota composition between patients with different Henoch-Schönlein purpura phenotypes[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 641997
- 葛改, 杨智雅, 张祥宇, 等. SOCS通过调控JAK/STAT通路影响Th细胞分化在感染性疾病中的作用研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(1): 51-55
- 胡艳萍. SOCS3对IgA肾病小鼠肾脏损害的影响及机制探讨[D]. 南昌: 南昌大学, 2016
- Liongue C, Taznin T, Ward AC. Signaling via the CytoR/JAK/STAT/SOCS pathway: emergence during evolution[J]. Mol Immunol, 2016, 71: 166-175
- 朱春华, 黄松明. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: ankara 2008. Part II: renal classification criteria[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010, 69(5): 798-806
- 吴小川, 唐雪梅, 胡坚, 等. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507
- 古娜娜·托列提别克. 儿童紫癜性肾炎危险因素分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012
- 郭丽敏, 冯仕品, 刘喜, 等. 过敏性紫癜患儿肾损伤发生危险因素及列线图构建[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(2): 100-105
- 高宁, 王蓬春, 付艳华. 儿童过敏性紫癜发病概述及炎症因子相关作用机制研究进展[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(22): 3183-3186

(转第59页)

竭中的作用尚不清楚。因此本研究主要探究 miR - 5590 - 5p 在肝衰竭中的作用机制。本研究通过生物信息学分析发现, circLRP6 与 miR - 5590 - 5p 存在结合作用, 并通过 RNA 免疫共沉淀和双荧光素酶报告基因实验分析证实 circLRP6 能够直接与 miR - 5590 - 5p 结合。越来越多的证据表明, 环状 RNA 广泛参与细胞的增殖、凋亡和转移等生物学过程, 且 circLRP6 能够调控癌细胞的增殖和侵袭<sup>[12]</sup>。

本研究通过生物信息学分析发现, miR - 5590 - 5p 与 C5aR1 存在结合作用。C5aR1 在补体激活过程中发挥重要作用, 在 D - GalN/LPS 诱导的小鼠肝衰竭模型中, C5aR 表达上调, 使用 C5aR 拮抗剂能够减轻 D - GalN/LPS 诱导的小鼠肝组织损伤和提高小鼠存活率<sup>[13]</sup>。本研究发现, miR - 5590 - 5p 可以直接调控 C5aR1。同时, 深入分析 circLRP6、miR - 5590 - 5p 和 C5aR1 在 D - GalN/LPS 诱导肝细胞中的调控机制。circLRP6 介导 miR - 5590 - 5p 靶向 C5aR1 来降低 L02 细胞凋亡率。综上所述, circLRP6 可能通过介导 miR - 5590 - 5p 靶向 C5aR1 来改善 D - GalN/LPS 诱导的肝细胞损伤。

综上所述, 本研究证明了 miR - 5590 - 5p 可有效降低 D - GalN/LPS 诱导的肝细胞凋亡。本研究发现, circLRP6 可以结合 miR - 5590 - 5p, 且 miR - 5590 - 5p 可以直接调控 C5aR1 来保护肝细胞免受损伤。同时, 进一步研究发现, miR - 5590 - 5p 通过靶向 C5aR1 来降低 L02 细胞凋亡率。因此, 笔者认为 circLRP6 介导的 miR - 5590 - 5p 靶向 C5aR1 来降低 L02 细胞凋亡从而改善 D - GalN/LPS 诱导的肝细胞损伤。本研究结果将为 miR - 5590 - 5p 作为肝衰竭新的治疗靶点提供理论依据。

参考文献

1 吕建林, 毛德文, 柳琳琳, 等. 中西医结合治疗慢加急性肝衰竭的临床研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(11):

1047 - 1050  
 2 乔子耘, 耿玮, 钱永兵, 等. 慢加急性肝衰竭肝移植后并发症的原因分析及对策[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(5): 331 - 337  
 3 张天翼, 于也萍, 夏强, 等. 肝移植治疗慢加急性肝衰竭研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2021, 41(2): 257 - 261  
 4 Shao M, Xu Q, Wu Z, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate IL - 6 - induced acute liver injury through miR - 455 - 3p[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 37 - 50  
 5 林镛, 彭子明, 冯逢, 等. 药物性急性肝衰竭动物模型的研究进展及其在中医药研究中的应用[J]. 广西医学, 2021, 43(17): 2124 - 2129  
 6 Liu YM, Lv J, Zeng QL, et al. AMPK activation ameliorates D - GalN/LPS - induced acute liver failure by upregulating Foxo3A to induce autophagy[J]. Exp Cell Res, 2017, 358(2): 335 - 342  
 7 田臻, 王丽莎, 姚耐娟, 等. 肝星状细胞在慢加急性肝衰竭小鼠模型发病进程中的作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 642 - 647  
 8 Hu Y, Zhang H, Xie N, et al. Bcl - 3 promotes TNF - induced hepatocyte apoptosis by regulating the deubiquitination of RIP1[J]. Cell Death Differ, 2021, 4(14): 180 - 191  
 9 Wang R, Song F, Li S, et al. Salvianolic acid A attenuates CCl4 - induced liver fibrosis by regulating the PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR, Bcl - 2/Bax and caspase - 3/cleaved caspase - 3 signaling pathways[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 31(13): 1889 - 1900  
 10 Zhao L, Liu Y, Zhang J, et al. LncRNA SNHG14/miR - 5590 - 3p/ZEB1 positive feedback loop promoted diffuse large B cell lymphoma progression and immune evasion through regulating PD - 1/PD - L1 checkpoint[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 731 - 746  
 11 Chen FY, Zhou ZY, Zhang KJ, et al. Long non - coding RNA MIR100HG promotes the migration, invasion and proliferation of triple - negative breast cancer cells by targeting the miR - 5590 - 3p/OTX1 axis[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(5): 8 - 23  
 12 Qin L, Sun X, Zhou F, et al. CircLRP6 contributes to prostate cancer growth and metastasis by binding to miR - 330 - 5p to up - regulate NRBP1[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 184 - 198  
 13 Lei YC, Lu CL, Chen L, et al. C5a/C5aR pathway is essential for up - regulating SphK1 expression through p38 - MAPK activation in acute liver failure [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(46): 10148 - 10157

(收稿日期: 2022 - 02 - 24)

(修回日期: 2022 - 03 - 09)

(接第 72 页)

15 陈曦, 张凯辉, 安军艳, 等. 寻常型银屑病患者三大基本中医证型外周血 Th 细胞分化与 JAK/STAT 信号通路的关系[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5964 - 5967  
 16 晏远智, 杨哲, 胡曦丹, 等. SOCS - 3 在肝脏疾病中的作用研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(10): 1154 - 1158  
 17 王杨. 过敏性紫癜患儿血清中 Cys C、TM 与 T 淋巴细胞亚群的关系及易感因素分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(21): 10 - 14  
 18 张良. 过敏性紫癜患儿外周血中 SOCS1、SOCS3 对 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(11): 1089 - 1092  
 19 Li YL, Zhou YP, Zhu DQ, et al. The role of T cells in the development of Henoch - Schonlein purpura[J]. Frontiers in Bioscience,

2018, 23(5): 837 - 851  
 20 常红, 林毅, 雷珂, 等. SOCS 低甲基化在儿童过敏性紫癜 Th17/Treg 细胞失衡中的作用研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 38 - 44  
 21 杨洁, 吴春青, 王薛平. 孟鲁司特联合卡络磺钠治疗儿童过敏性紫癜疗效及对血清细胞因子、信号转导抑制蛋白 3 和低糖基化 IgA1 水平的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(2): 14 - 17  
 22 黄可. 过敏性紫癜患儿 TLR2、TLR4 表达及其与 Th1 和 Th2 型免疫应答的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1664 - 1667  
 23 王凤英, 黄路圣, 鲁曼, 等. 过敏性紫癜患儿 SOCS3、HMGB1 的表达及意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(15): 2130 - 2132

(收稿日期: 2022 - 06 - 04)

(修回日期: 2022 - 07 - 20)