

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.013  
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0072-06

临床研究·论著

## 大疱性类天疱疮患者血清及疱液外泌体microRNA-146b-5p的表达及其临床意义\*

迟红梅, 王静静, 张仲远, 张斌

(青岛市中医医院 检验科, 山东 青岛 266033)

**摘要:** **目的** 探讨大疱性类天疱疮(BP)患者血清及疱液外泌体microRNA-146b-5p表达的意义。**方法** 选取2019年6月—2021年12月青岛市中医医院收治的79例BP患者作为研究组。另选取同期该院体检的61例健康群众作为对照组。收集两组基本资料、生化指标,采用实时荧光定量聚合酶链反应测定microRNA-146b-5p表达情况。采用多因素Logistic逐步回归分析影响BP诊断的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清外泌体microRNA-146b-5p对早期BP的诊断效能,采用Pearson分析BP患者血清及疱液外泌体microRNA-146b-5p表达与病情严重程度的相关性。**结果** 两组性别、年龄、体质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、合并冠心病、吸烟史、饮酒史,血肌酐、血尿酸、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、血红蛋白、白蛋白、白细胞计数、血小板计数、降钙素原、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、白细胞介素6、白细胞介素4、白细胞介素21、血清25-羟维生素D比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组C反应蛋白、OX40、OX40L、巨噬细胞游走抑制因子、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、血清外泌体microRNA-146b-5p相对表达量均高于对照组,研究组CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平低于对照组。多因素Logistic逐步回归分析结果显示:血清外泌体microRNA-146b-5p相对表达量[OR=5.191(95% CI: 2.136, 12.617)]、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平[OR=4.894(95% CI: 2.014, 11.894)]、ECP[OR=4.076(95% CI: 1.677, 9.905)]是BP诊断的影响因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析显示,血清外泌体microRNA-146b-5p相对表达量诊断BP的最佳截断值为1.11,敏感性为73.42%(95% CI: 0.621, 0.824),特异性为80.33%(95% CI: 0.678, 0.890),曲线下面积为0.766(95% CI: 0.671, 0.861)。Pearson相关性分析显示,BP患者疱液外泌体microRNA-146b-5p与BPDAI评分呈正相关( $r = 0.741, P < 0.05$ ),血清microRNA-146b-5p相对表达量与BPDAI评分呈正相关( $r = 0.736, P < 0.05$ )。**结论** 外泌体microRNA-146b-5p不仅与BP发生有关,也可能与其病情进展有关,且血清外泌体microRNA-146b-5p相对表达量诊断BP发生效能良好。

**关键词:** 大疱性类天疱疮; microRNA-146b-5p; 诊断; 病情

**中图分类号:** R758.66

**文献标识码:** A

## Expression and clinical significance of microRNA-146B-5P in exosomes derived from serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid\*

Chi Hong-mei, Wang Jing-jing, Zhang Zhong-yuan, Zhang Bin

(Department of Clinical Laboratory Medicine, Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao, Shandong 266033, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of microRNA-146B-5P in exosomes derived from serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid (BP). **Methods** Seventy-nine

收稿日期: 2022-08-30

\* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(No:ZR202103030420)

[通信作者] 张斌, E-mail: 2205320385@qq.com; Tel: 13668874396

BP patients admitted to our hospital from June 2019 to December 2021 were selected as the study group. In addition, 61 healthy people undergoing health checkup in our hospital during the same period were selected as the control group. The basic data and biochemical indicators of the two groups were collected. The expression of microRNA-146B-5p was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction. Multivariable Logistic regression analysis was performed to determine the factors affecting the diagnosis of BP. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum exosomal microRNA-146B-5p in the early diagnosis of BP. Pearson method was applied to analyze the correlation between the expression of exosomal microRNA-146B-5p in serum and blister fluid of BP patients and the severity of the disease. **Results** There was no difference in the sex composition, age, the proportion of patients with body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, the proportions of patients with combined hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and coronary heart disease, the proportions of patients with a history of smoking and alcohol consumption, the levels of serum creatinine, blood uric acid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, hemoglobin, and albumin, white blood cell count, platelet count, and the levels of procalcitonin, tumor necrosis factor- $\alpha$ , CD14<sup>+</sup> T cells, CD8<sup>+</sup> T cells, interleukin (IL)-6, IL-4, IL-21 and 25-hydroxyvitamin D between the two groups ( $P > 0.05$ ). The levels of C-reactive proteins, OX40, OX40L, macrophage migration inhibitor factor, eosinophil cationic protein (ECP), and serum exosomal microRNA-146b-5p in the study group were higher than those in the control group, whereas the level of CD4<sup>+</sup> T cells in the study group was lower than that in the control group. Multivariable stepwise Logistic regression analysis showed that the relative expression of microRNA-146B-5P in serum exosomes [ $\hat{OR} = 5.191$ , (95% CI: 2.136, 12.617) ], the level of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes [ $\hat{OR} = 4.894$ , (95% CI: 2.014, 11.894) ] and the level of ECP [ $\hat{OR} = 4.076$ , (95% CI: 1.677, 9.905) ] were factors affecting the diagnosis of BP ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis demonstrated that the optimal cut-off value of the relative expression of serum exosomal microRNA-146B-5p for diagnosing BP was 1.11, with the sensitivity being 73.42% (95% CI: 62.09%, 82.44%), the specificity being 80.33% (95% CI: 67.78%, 89.00%), and the area under the ROC curve being 0.766 (95% CI: 0.671, 0.861). Pearson correlation analysis revealed that the levels of microRNA-146B-5P in blister fluid and serum were both positively correlated with the Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) score of BP patients ( $r = 0.741$  and  $0.736$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Exosomal microRNA-146B-5p is not only related to the occurrence of BP, but also may be related to the progression of the disease. The relative expression of serum exosomal microRNA-146B-5P is valuable in diagnosing BP.

**Keywords:** bullous pemphigoid; microRNA-146b-5p; diagnosis; condition

大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid, BP) 是常见的表皮下自身免疫性水疱病, 占表皮下免疫性大疱性水疱患者的 80% 左右<sup>[1]</sup>。BP 典型症状包括大小不等的大疱, 内含透明或出血性液体, 在红斑或偶尔在明显健康的皮肤上形成, BP 的水泡具有很高的断裂强度, 可以在破裂前持续几天, 留下侵蚀和结痂的区域, 这些病变常见于下腹部、大腿前部和内侧以及前臂屈肌区, 并伴有剧烈瘙痒<sup>[2-3]</sup>。BP 好发于老年人群, 且发病率呈逐年上升趋势, 患者若不及时治疗可遍及全身, 可能由于糜烂而继发感染, 威胁生命安全<sup>[4]</sup>。目前临床多根据典型临床特征、组织病理、直接或间接免疫荧光表现及 BP180/BP230 特异抗体检测确诊 BP<sup>[5]</sup>, 但早期患者临床特征不明显, 易与其他皮肤疾病混淆, 早期诊断缺乏快速、安全、高效、客观的生化标志物。

microRNA 是一种单链 RNA 小分子物质, 在人体

细胞分化、增殖、细胞周期、细胞凋亡、新陈代谢等过程中具有重要作用。目前国内研究指出 microRNA 与自身免疫性疾病的发生、发展关系密切<sup>[6-7]</sup>。相关研究发现 microRNA-146b-5p 在免疫系统调控相关疾病中具有重要作用<sup>[8]</sup>。由于炎症反应、自身抗体抗原反应等免疫调节在 BP 病理、生理过程中具有重要作用, 笔者推测 microRNA-146b-5p 可能通过介导免疫细胞、炎症细胞因子的生物学行为影响 BP 发生、进展。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月—2021 年 12 月青岛市中医医院收治的 79 例 BP 患者作为研究组。其中男性 46 例, 女性 33 例; 年龄 57 ~ 80 岁, 平均 (69.86 ± 9.07) 岁。另选取同期本院体检的 61 例健康群众作为对照组。

其中男性33例,女性28例;年龄58~81岁,平均(68.73±8.52)岁。纳入标准:①研究组符合《大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议》<sup>[9]</sup>中BP诊断标准且为初次入院治疗者;②年龄>18岁;③研究组皮肤上存有未破裂水疱。排除标准:①合并湿疹、特应性皮炎、荨麻疹等其他过敏性皮肤疾病血栓症;②近6个月内使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物;③伴恶性肿瘤或医患沟通障碍;④重要脏器功能严重障碍;⑤伴梅毒、艾滋病等严重传染性疾病、血液系统疾病或急性感染、创伤;⑥伴血液透析、近期失血或输血、促红细胞生成素治疗;⑦既往有药物滥用史、吸毒史、植皮史;⑧嗜酸性细胞增多症。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(No:21-0010-02),研究对象签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集两组基本资料及对照组体检时、研究组治疗前的生化指标,包括性别、年龄、体质指数、基础疾病、吸烟史、饮酒史,血肌酐、血尿酸、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素、血红蛋白、白蛋白、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelets count, PLT)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、T淋巴细胞亚群、白细胞介素6、白细胞介素4、白细胞介素21、血清25-羟维生素D、OX40、OX40L、巨噬细胞游走抑制因子(macrophage migration inhibitor factor, MIF)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophilia cationic protein, ECP)、血清外泌体microRNA-146b-5p。

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)测定血清及疱液外泌体microRNA-146b-5p表达** 对照组体检时、研究组治疗前抽取静脉血液3 mL(研究组另抽取疱液1 mL),离心处理,收集血清液或疱液上清液(疱液上清液与磷酸盐缓冲液按照1:1混合,使用0.2  $\mu$ m滤膜过滤除掉大囊泡,用100 kD超滤管浓缩样本体积至原体积一半),用Exo-spin<sup>TM</sup>外泌体试剂盒(英国Cell Guidance公司)提取外泌体,使用QIAGEN RNeasy Mini试剂盒法提取血清或疱液外泌体中总RNA,采用RNAiso for Small RNA试剂(大

连宝生物工程大连有限公司)分离microRNA,逆转录成cDNA,进行qRT-PCR,反应体系20  $\mu$ L,其中基因组DNA 1  $\mu$ L、引物各0.5  $\mu$ L、PCR缓冲液10  $\mu$ L、蒸馏水8  $\mu$ L。反应条件:93  $^{\circ}$ C预变性5 min(1个循环),95  $^{\circ}$ C变性30 s,55  $^{\circ}$ C退火30 s,60  $^{\circ}$ C拉伸30 s,共40个循环。内参选用U6,扩增结束后绘制熔解曲线,以CT值为基础,2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法计算外周血microRNA-146b-5p相对表达量,PCR引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	引物序列	长度/ bp
U6	正向:5'-ACGGCTCTGTGTCATCGCCTGCGG-3'	36
	反向:5'-CCGTTCCGACCCGTGCGCTTGTGC-3'	
microRNA-146b-5p	正向:5'-ACGGCTGTCAGCCTGCTTGGCCTC-3'	79
	反向:5'-GCGGAGCCGGATGCCGCATGGCC-3'	

**1.2.3 研究组病情严重程度判断方法** 采用BP面积指数评分(bullous pemphigoid disease area index, BPDAI)<sup>[10]</sup>评估BP患者病情状况,满分0~360分,包括皮肤评分(0~240分)、黏膜评分(0~120分),分数越高提示病情越严重。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验或方差分析,进一步两两比较用LSD- $t$ 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;影响因素的分析采用多因素Logistic逐步回归模型。相关性分析用Pearson法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

两组性别、年龄、体质指数 $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、合并冠心病、吸烟史、饮酒史,血肌酐、血尿酸、ALT、AST、总胆红素、血红蛋白、白蛋白、WBC、PLT、PCT、TNF- $\alpha$ 、CD14<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、白细胞介素6、白细胞介素4、白细胞介素21、血清25-羟维生素D比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组CRP、OX40、OX40L、MIF、ECP、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、血清外泌体microRNA-146b-5p相对表达量比较,差异有统计

学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组 CRP、OX40、OX40L、MIF、ECP、血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量均高于对照组, 研究组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平低于对照组。见表 2。

表 2 两组临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	体质量指数 $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> 例(%)	合并高血压 例(%)	合并糖尿病 例(%)
研究组	79	46/33	69.86 $\pm$ 9.07	20(25.32)	29(36.71)	27(34.18)
对照组	61	33/28	68.73 $\pm$ 8.52	13(21.31)	20(32.79)	18(29.51)
$\chi^2/t$ 值		0.239	0.750	0.306	0.233	0.344
P 值		0.625	0.454	0.580	0.630	0.558

组别	合并高脂血症 例(%)	合并冠心病 例(%)	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	肌酐/( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )
研究组	28(35.44)	19(24.05)	23(29.11)	18(22.78)	83.13 $\pm$ 11.26
对照组	19(31.15)	12(19.67)	15(24.59)	11(18.03)	80.78 $\pm$ 10.94
$\chi^2/t$ 值	0.285	0.383	0.356	0.473	1.240
P 值	0.594	0.536	0.551	0.491	0.217

组别	尿酸/( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	总胆红素/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )
研究组	305.68 $\pm$ 34.97	35.04 $\pm$ 4.36	38.23 $\pm$ 4.19	17.55 $\pm$ 2.17	106.97 $\pm$ 14.35	32.65 $\pm$ 4.29
对照组	299.97 $\pm$ 29.85	33.75 $\pm$ 4.11	36.98 $\pm$ 3.97	16.94 $\pm$ 2.08	110.24 $\pm$ 13.28	34.09 $\pm$ 4.37
$\chi^2/t$ 值	1.020	1.779	1.791	1.679	1.381	1.953
P 值	0.309	0.077	0.076	0.095	0.170	0.053

组别	WBC/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	PLT/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	PCT/(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g/L, $\bar{x} \pm s$ )	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	CD14 <sup>+</sup> T 淋巴细胞/(%, $\bar{x} \pm s$ )
研究组	35.07 $\pm$ 3.81	176.12 $\pm$ 19.43	16.69 $\pm$ 2.24	83.52 $\pm$ 10.26	200.01 $\pm$ 30.56	66.92 $\pm$ 9.07
对照组	33.87 $\pm$ 3.25	180.36 $\pm$ 20.12	15.95 $\pm$ 2.21	80.23 $\pm$ 9.26	189.99 $\pm$ 25.75	70.04 $\pm$ 10.23
$\chi^2/t$ 值	1.968	1.261	1.950	1.962	2.058	1.908
P 值	0.051	0.210	0.053	0.052	0.041	0.058

组别	CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞/(%, $\bar{x} \pm s$ )	CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞/(%, $\bar{x} \pm s$ )	白细胞介素 6/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	白细胞介素 4/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	白细胞介素 21/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	25-羟维生素 D/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
研究组	43.07 $\pm$ 6.16	21.84 $\pm$ 4.13	50.29 $\pm$ 4.25	38.85 $\pm$ 6.11	203.27 $\pm$ 24.16	59.73 $\pm$ 6.08
对照组	46.98 $\pm$ 5.92	20.61 $\pm$ 3.11	48.98 $\pm$ 4.03	36.99 $\pm$ 5.04	196.05 $\pm$ 20.27	62.04 $\pm$ 8.03
$\chi^2/t$ 值	3.787	1.939	1.849	1.925	1.878	1.938
P 值	0.000	0.054	0.067	0.056	0.062	0.055

组别	OX40/(%, $\bar{x} \pm s$ )	OX40L/(%, $\bar{x} \pm s$ )	MIF/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	ECP/(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )
研究组	10.43 $\pm$ 1.63	11.21 $\pm$ 2.08	28.41 $\pm$ 4.02	117.02 $\pm$ 13.23	1.26 $\pm$ 0.21
对照组	8.59 $\pm$ 1.12	6.92 $\pm$ 1.23	7.98 $\pm$ 1.03	90.67 $\pm$ 12.54	0.98 $\pm$ 0.15
$\chi^2/t$ 值	7.545	14.288	38.695	11.952	8.818
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.2 BP 诊断影响因素的多因素 Logistic 逐步回归分析

以是否诊断为 BP 为因变量 (否 = 0, 是 = 1), CRP、OX40、OX40L、MIF、ECP、血清 microRNA-

146b-5p 相对表达量、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平为自变量 (赋值为实测值), 进行多因素 Logistic 逐步回归分析 (引入水准为 0.05, 排除水准为 0.10), 结果显示: 血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量 [ $\hat{OR}$ =



5.191 (95% CI: 2.136, 12.617)]、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平 [(95% CI: 1.677, 9.905)]是 BP 诊断的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 BP 诊断影响因素的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量	1.647	0.512	10.348	0.000	5.191	2.136	12.617
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞	1.588	0.403	15.527	0.000	4.894	2.014	11.894
ECP	1.405	0.321	19.158	0.000	4.076	1.677	9.905

### 2.3 血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量对 BP 的诊断效能

ROC 曲线分析显示,血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量诊断 BP 的最佳截断值为 1.11, 敏感性为 73.42% (95% CI: 0.621, 0.824), 特异性为 80.33% (95% CI: 0.678, 0.890), 曲线下面积为 0.766 (95% CI: 0.671, 0.861)。见图 1。

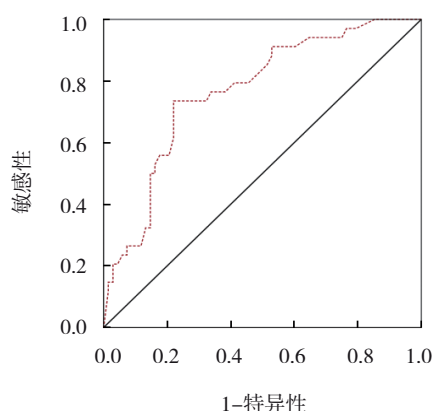


图1 血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量诊断 BP 的 ROC 曲线

### 2.4 研究组患者血清及疱液外泌体 microRNA-146b-5p 表达与病情严重程度的相关性分析

BP 患者疱液外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量为  $(1.31 \pm 0.24)$ , 血清 microRNA-146b-5p 相对表达量为  $(1.26 \pm 0.21)$ , BPD AI 评分为  $(195.63 \pm 20.87)$  分。Pearson 相关性分析显示, BP 患者疱液外泌体 microRNA-146b-5p 与 BPD AI 评分呈正相关 ( $r = 0.741, P = 0.000$ ), 血清 microRNA-146b-5p 相对表达量与 BPD AI 评分呈正相关 ( $r = 0.736, P = 0.000$ )。

## 3 讨论

BP 的病理是多种复杂机制相互作用的结果,包

括遗传易感性、皮肤屏障变化、免疫衰老和触发因素,若不及时治疗可累及全身,导致体液、蛋白质严重丢失,诱发继发感染等一系列不良事件,甚至死亡<sup>[11]</sup>。目前临床尚无治疗 BP 的特效药物,如何早期准确诊断 BP,早日制定对症医疗方案,对疾病转归意义重大。目前临床缺乏早期诊断 BP 敏感性、特异性较高的生物标志物,故积极探索早期诊断 BP 高效、安全的生化诊断指标迫在眉睫。

MicroRNA 异常表达与炎症反应、免疫缺陷性疾病、自身免疫性疾病密切相关<sup>[12]</sup>。既往研究显示抑制 microRNA-146b-5p 的表达可激活免疫细胞活性,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[13-14]</sup>。本研究多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示:血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、ECP 水平是影响 BP 诊断的因素,提示并印证血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量与 BP 发生有关。microRNA 可通过完全和不完全碱基配对与靶基因结合,转录后可调节多个基因的表达使靶基因降解或抑制靶基因翻译发挥调控功能,参与上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞的生理、病理过程。外泌体存在机体各种体液中,可被各种细胞分泌,其包含的 RNA、DNA、蛋白质等具有细胞通讯、抗原呈递、免疫应答、生物标记、免疫调节的作用,在疾病早期诊断及病情评估中具有重要作用。笔者认为外泌体 microRNA-146b-5p 可携带自身抗体复合物,能够靶向调控自身抗原,在免疫调节过程中具有重要作用。血清外泌体 microRNA-146b-5p 在 Tregs 细胞、巨噬细胞等活化、增殖及保持稳态结构等生理学过程中具有重要作用,可通过介导 B 细胞促进肥大细胞脱颗粒,释放嗜酸性细胞趋化因子,促使嗜酸性粒细胞黏附于基底膜上,生成溶酶体酶,损伤基底角质形成细胞,基底细胞膜半桥粒断裂及消失,表皮、真皮分

离, 出现水疱, 导致 BP。ROC 曲线分析结果显示, 血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量诊断 BP 的敏感性为 73.42% (95% CI: 0.621, 0.824), 特异性为 80.33% (95% CI: 0.678, 0.890), 曲线下面积为 0.766 (95% CI: 0.671, 0.861), 说明血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量诊断 BP 效能良好, 其作为早期辅助诊断 BP 的客观生物标志物具有一定价值。

本研究 Pearson 相关性分析结果显示: BP 患者疱液外泌体 microRNA-146b-5p 与 BPDAI 评分呈正相关, 血清 microRNA-146b-5p 相对表达量也与 BPDAI 评分呈正相关。提示外泌体 microRNA-146b-5p 不仅参与 BP 发生, 可能也与 BP 病情具有关联。外泌体 microRNA-146b-5p 作为潜在的细胞间信使, 机体循环体系可使外泌体到达并激活 BP 患者远处免疫细胞, 可诱导单核细胞合成炎症细胞因子, 造成逐级炎症反应, BP 患者疱液外泌体 microRNA-146b-5p 表达水平可侧面反映免疫活性, 进而与 BP 病情活性相关。BOKOBZA 等<sup>[15]</sup> 研究指出 microRNA-146b-5p 是小胶质细胞表型的主要调节因子, 可通过介导脑部炎症激活稳态小胶质细胞, 参与神经炎症反应, 影响病情。

综上所述, 外泌体 microRNA-146b-5p 不仅与 BP 发生有关, 也可能与其病情进展有关, 且血清外泌体 microRNA-146b-5p 相对表达量诊断 BP 发生效能良好, 外泌体 microRNA-146b-5p 对 BP 的发生、发展具有重要作用, 可作为临床早期评估 BP 的可靠辅助指标。本研究不足之处在于样本量较少, 为单中心研究, 后期希望能够扩大样本量进一步佐证研究结论。

#### 参 考 文 献 :

- [1] LEE H Y. Bullous pemphigoid: towards personalized care[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(6): 1093-1094.
- [2] COLLINS M K, CHOUDHARY S, HO J, et al. Bullous pemphigoid triggered by liraglutide[J]. *Cutis*, 2021, 107(5): E9-E11.
- [3] 李胜男, 林伟, 刘悦. 大疱性类天疱疮患者血清总 IgE 与血清自身抗体的关系[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2021, 35(2): 139-142.
- [4] MARTINEZ N, GADLER T, BENSON A, et al. Bullous pemphigoid: a multifactorial review of a dermatologic mystery[J].

*Adv Emerg Nurs J*, 2021, 43(4): 272-278.

- [5] SUN C, FENG S Y. Recent developments in the pathogenesis of pruritus in bullous pemphigoid[J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(12): 1441-1448.
- [6] KUMAR S, ASHRAF M U, KUMAR A, et al. Therapeutic potential of microRNA against Th2-associated immune disorders[J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(8): 753-766.
- [7] 蔡萌强, 刘素彤, 刘君颖, 等. microRNA 在自身免疫性肝病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 212-215.
- [8] MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, SAMPEDRO-NÚÑEZ M, SERRANO-SOMAVILLA A, et al. A MicroRNA signature for evaluation of risk and severity of autoimmune thyroid diseases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 1139-1150.
- [9] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议[J]. *中华皮肤科杂志*, 2016, 49(6): 384-387.
- [10] MASMOUDI W, VAILLANT M, VASSILEVA S, et al. International validation of the bullous pemphigoid disease area index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(6): 1106-1112.
- [11] GORE KARAALI M, KOKU AKSU A E, CIN M, et al. Tissue eosinophil levels as a marker of disease severity in bullous pemphigoid[J]. *Australas J Dermatol*, 2021, 62(2): e236-e241.
- [12] JONES V A, PATEL P M, AMBER K T. Eosinophils in bullous pemphigoid[J]. *Panminerva Med*, 2021, 63(3): 368-378.
- [13] LOU X H, CAI Y Y, ZHENG H J, et al. MicroRNA-146b-5p/EPHA7 axis regulates cell invasion, metastasis, proliferation, and temozolomide-induced chemoresistance via regulation of IRAK4/TRAF6/NF-κB signaling pathway in aggressive pituitary adenoma[J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(1): 21-33.
- [14] YE Q, LIU Q, MA X L, et al. MicroRNA-146b-5p promotes atrial fibrosis in atrial fibrillation by repressing TIMP4[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10543-10553.
- [15] BOKOBZA C, JOSHI P, SCHANG A L, et al. miR-146b protects the perinatal brain against microglia-induced hypomyelination[J]. *Ann Neurol*, 2022, 91(1): 48-65.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 迟红梅, 王静静, 张仲远, 等. 大疱性类天疱疮患者血清及疱液外泌体 microRNA-146b-5p 的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 72-77.

**Cite this article as:** CHI H M, WANG J J, ZHANG Z Y, et al. Expression and clinical significance of microRNA-146b-5p in exosomes derived from serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 72-77.