

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.10.015
文章编号: 1005-8982 (2026) 10-0099-07

临床研究·论著

MicroRNA-92a-3p、microRNA-206与血友病A患者抑制物阳性的相关性*

阴俊, 罗婧媛, 林芝, 陈昌茜, 黄世华
(宜宾市第二人民医院, 四川 宜宾 644600)

摘要: 目的 探讨microRNA-92a-3p (miR-92a-3p)、microRNA-206 (miR-206)水平与血友病A (HA)患者抑制物阳性的关系,为HA的临床治疗及预后预测提供理论支持。**方法** 选取2020年9月—2024年9月宜宾市第二人民医院收治的308例HA患者,根据抑制物检测结果分为阳性组(64例)和阴性组(244例)。收集患者性别、年龄、民族、HA家族史、治疗方式等临床资料。检测患者miR-92a-3p、miR-206和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)水平。采用Pearson分析评估miR-92a-3p、miR-206水平与炎症因子水平的相关性。采用Spearman分析评估miR-92a-3p、miR-206水平与血友病A患者抑制物阳性的相关性。采用多因素一般Logistic回归模型分析血友病A患者抑制物阳性的危险因素。**结果** 阴性组预防治疗占比高于阳性组 ($P < 0.05$)。阴性组miR-92a-3p水平低于阳性组 ($P < 0.05$), miR-206水平高于阳性组 ($P < 0.05$)。阴性组TNF- α 、IL-6水平均低于阳性组 ($P < 0.05$)。Pearson相关性分析结果显示, miR-92a-3p水平与TNF- α 水平、IL-6水平均呈正相关 ($r = 0.311$ 、 0.338 , 均 $P < 0.05$); miR-206水平与TNF- α 水平、IL-6水平均呈负相关 ($r = -0.424$ 、 -0.249 , 均 $P < 0.05$)。Spearman相关性分析结果显示, miR-92a-3p水平与HA患者抑制物阳性呈正相关 ($r_s = 0.372$, $P < 0.05$), miR-206水平与HA患者抑制物阳性呈负相关 ($r_s = -0.509$, $P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析结果显示: miR-92a-3p水平高 [$\hat{OR} = 1.185$ (95% CI: 1.029, 1.365)] 和治疗方式为按需治疗 [$\hat{OR} = 1.342$ (95% CI: 1.058, 1.701)] 均是HA患者抑制物阳性的危险因素 ($P < 0.05$), miR-206水平高 [$\hat{OR} = 0.840$ (95% CI: 0.735, 0.960)] 是HA患者抑制物阳性的保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** miR-92a-3p、miR-206与血友病A患者抑制物阳性有相关性, miR-92a-3p水平升高、miR-206水平降低是血友病A患者抑制物阳性的影响因素。

关键词: 血友病A; miR-92a-3p; miR-206; 抑制物

中图分类号: R554.1

文献标识码: A

Association of microRNA-92a-3p and microRNA-206 with inhibitor positivity in patients with hemophilia A*

Yin Jun, Luo Jing-yuan, Lin Zhi, Chen Chang-qian, Huang Shi-hua
(Second People's Hospital of Yibin City, Yibin, Sichuan 644600, China)

Abstract: Objective To explore the associations of the levels of miR-92a-3p and miR-206 with the positivity of inhibitors in patients with hemophilia A (HA), and to provide theoretical support for the clinical treatment and prognosis prediction of HA. **Methods** A total of 308 patients with HA admitted to our hospital from September 2020 to September 2024 were selected and divided into the positive group (64 cases) and the negative group (244 cases) according to the results of inhibitor detection. Clinical data such as the patient's sex, age, ethnicity,

收稿日期: 2025-07-10

* 基金项目: 四川省科学计划项目 (2023YFQ0168); 宜宾市卫生健康委员会科研项目 (2021YW0021)

[通信作者] 黄世华, E-mail: 2327208752@qq.com

family history of HA, and treatment methods were collected. The levels of miR-92a-3p and miR-206, as well as the levels of serum tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the patients were detected. Pearson analysis was used to evaluate the correlations between the levels of miR-92a-3p and miR-206 and the levels of inflammatory factors. Spearman analysis was used to evaluate the correlations between the levels of miR-92a-3p and miR-206 and inhibitor positivity in patients with hemophilia A. The logistic regression model was used to analyze the risk factors for the positivity of inhibitors in patients with HA. **Results** The proportion of preventive treatment in the negative group was higher than that in the positive group ($P < 0.05$). The level of miR-92a-3p in the negative group was lower than that in the positive group ($P < 0.05$), and the level of miR-206 in the negative group was higher than that in the positive group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and IL-6 in the negative group were lower than those in the positive group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis demonstrated that the levels of miR-92a-3p were positively correlated with the levels of TNF- α and IL-6 ($r = 0.311$ and 0.338 , both $P < 0.05$), and that the levels of miR-206 were negatively correlated with the levels of TNF- α and IL-6 levels ($r = -0.424$ and -0.249 , $P < 0.05$). Spearman correlation analysis revealed that the levels of miR-92a-3p were positively correlated with the positivity of inhibitors in HA patients ($r_s = 0.372$, $P < 0.05$), and that the levels of miR-206 were negatively correlated with the positivity of inhibitors in HA patients ($r_s = -0.509$, $P < 0.05$). The multivariable logistic regression analysis ($P = 0.05$ for including variables) showed that higher levels of miR-92a-3p [$\hat{OR} = 1.185$ (95% CI: 1.029, 1.365)] and on-demand treatment [$\hat{OR} = 1.342$ (95% CI: 1.058, 1.701)] were both risk factors for the positivity of inhibitors in HA patients ($P < 0.05$), and that high levels of miR-206 [$\hat{OR} = 0.840$ (95% CI: 0.735, 0.960)] were a protective factor for the positivity of inhibitors in HA patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Both miR-92a-3p and miR-206 are associated with inhibitor positivity in patients with HA. Elevated levels of miR-92a-3p and decreased levels of miR-206 are among the factors influencing inhibitor positivity in these patients.

Keywords: hemophilia A; miR-92a-3p; miR-206; inhibitor

microRNA (miRNA) 是由内源基因编码的单链 RNA, 其长度较短, 通常由 20 个左右的核苷酸组成^[1]。近年来研究表明 miR-92a-3p、miR-206 在免疫性疾病、心脑血管疾病、肿瘤等疾病中均发挥重要作用^[2-3]。血友病 A (hemophilia A, HA) 是一种 X 染色体遗传的出血性疾病, 主要由凝血因子 VIII (factor VIII, FVIII) 缺乏引起^[4]。FVIII 抑制物的产生是 HA 并发症之一, 会导致患者疾病加重甚至死亡^[5]。已有研究表明, 抑制物产生与机体免疫调节及炎症反应相关, 而 miR-92a-3p、miR-206 也与机体炎症反应具有密切关联^[6-7]。但 miR-92a-3p、miR-206 在 HA 中的作用尚不明确。本研究旨在探讨 miR-92a-3p、miR-206 与 HA 患者抑制物阳性的关系, 为 HA 的临床治疗及预测提供新的潜在靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月—2024 年 9 月宜宾市第二人民医院收治的 308 例 HA 患者, 根据抑制物检测结果分为阳性组 (64 例) 和阴性组 (244 例)。本研究经过医院伦理委员会批准同意 (2025-126-01)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《血友病诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版)》^[8]相关标准诊断; ②年龄 < 60 岁; ③在本院接受治疗且临床资料完整; ④接受 FVIII 抑制物检测。

1.2.2 排除标准 ①妊娠或哺乳期女性; ②严重脏器功能不全; ③合并恶性肿瘤; ④合并其他出血性疾病。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 包括患者性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、民族、HA 家族史、治疗方式等临床资料。

1.3.2 抑制物阳性判定 对于采用 Emicizumab (瑞士罗氏制药有限公司) 治疗的患者, 将血浆与 Emicizumab-阻断剂混合, 室温孵育 1 h 后, 采用加入 Emicizumab-阻断剂的改良 Bethesda 法检测。在 1~4 周内连续 2 次检出 (每次检测间隔时间在 7 d 以上) 滴度 ≥ 0.6 BU/mL, 则判定为抑制物阳性。

1.3.3 miRNA 水平及炎症因子水平检测 患者入组后于清晨采集空腹静脉血 6 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清, -80 °C 保存待检。其中一半

血清采用 TRIzol 法提取 RNA, 试剂购自美国赛默飞世尔公司。提取前, 向每份 250 μ L 血清样本中加入 5 μ L 1nmol/L 的合成 cel-miR-39 作为外源参照, 试剂购自广州锐博生物科技有限公司, 以监控后续 RNA 提取及逆转录过程的效率并用于归一化。将 RNA 逆转录为 cDNA, 试剂购自宝生物工程(大连)有限公司, miR-92a-3p、miR-206 水平检测采用实时荧光定量聚合酶链反应, 20 μ L 反应体系:

2 \times SYBR Green Premix Ex Taq 10 μ L, 正反向引物 (10 μ mol/L) 各 0.8 μ L, cDNA 模板 2 μ L, 加无 RNase 水至终体积 20 μ L。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s; 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火、延伸 30 s, 共 40 个循环且于末端采集荧光信号。以 cel-miR-39 作为参照, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达水平, 试剂购自伯乐生命医学产品(上海)有限公司, 引物序列见表 1。

表 1 miRNA 引物序列

指标		引物序列(5'-3')	长度/bp
miR-92a-3p	正向引物	CGCGTATTGCACTTGTCC	74
	反向引物	AGTGCAGGGTCCGAGGTAT	
miR-206	正向引物	TCAGAAGGAATGATGCACA	72
	反向引物	ACCTGCGTAGGTAGTTTCAT	
cel-miR-39	正向引物	UCACCGGGUGUAAAUCAGCUUG	70
	反向引物	AGTGCAGGGTCCGAGGTAT	

另外一半血清采用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 水平, 试剂购自上海酶联生物公司。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 相关性分析用 Pearson 或 Spearman 法; 影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者年龄、性别构成、BMI、吸烟率、饮酒率、高血压率、糖尿病率、民族构成和 HA 家族史率比较, 经 t/χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗方式构成比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 阴性组预防治疗占比高于阳性组。见表 2。

表 2 两组患者临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟 例(%)	
					是	否
阴性组	244	21.72 \pm 5.10	242/2	20.88 \pm 3.03	41(16.80)	203(83.20)
阳性组	64	22.07 \pm 5.35	64/0	21.29 \pm 2.97	14(21.88)	50(78.13)
t/χ^2 值	-	0.484	0.528	0.967	0.889	
P 值	-	0.629	0.467	0.334	0.346	

组别	饮酒 例(%)		高血压 例(%)		糖尿病 例(%)	
	是	否	是	否	是	否
阴性组	49(20.08)	195(79.92)	45(18.44)	199(81.56)	37(15.16)	207(84.84)
阳性组	12(18.75)	52(81.25)	11(17.19)	53(82.81)	9(14.06)	55(85.94)
t/χ^2 值	0.057		0.054		0.048	
P 值	0.812		0.817		0.826	

续表 2

组别	民族 例(%)		HA 家族史 例(%)		治疗方式 例(%)	
	汉族	非汉族	有	无	按需治疗	预防治疗
阴性组	142(58.20)	102(41.80)	42(17.21)	202(82.79)	98(40.16)	146(59.84)
阳性组	33(51.56)	31(48.44)	15(23.44)	49(76.56)	38(59.38)	26(40.63)
t/χ^2 值	0.910		1.302		7.589	
P 值	0.340		0.254		0.006	

2.2 两组 miR-92a-3p、miR-206 水平比较

阴性组与阳性组 miR-92a-3p、miR-206 水平比较，经 t 检验，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；阴性组 miR-92a-3p 水平低于阳性组，miR-206 水平高于阳性组。见表 3。

表 3 两组 miR-92a-3p、miR-206 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-92a-3p	miR-206
阴性组	244	2.70 ± 0.66	0.89 ± 0.25
阳性组	64	3.43 ± 0.74	0.56 ± 0.17
t 值		7.675	9.967
P 值		0.000	0.000

2.3 两组炎症因子水平比较

阴性组与阳性组 TNF- α 、IL-6 水平比较，经 t 检验，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；阴性组

TNF- α 、IL-6 水平均低于阳性组。见表 4。

表 4 两组炎症因子水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-6
阴性组	244	10.06 ± 3.30	0.47 ± 0.12
阳性组	64	15.41 ± 4.91	0.63 ± 0.17
t 值		10.326	8.640
P 值		0.000	0.000

2.4 miR-92a-3p、miR-206 水平与炎症因子水平相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示，miR-92a-3p 水平与 TNF- α 水平、IL-6 水平均呈正相关 ($r = 0.311$ 、 0.338 ，均 $P = 0.000$)；miR-206 水平与 TNF- α 水平、IL-6 水平均呈负相关 ($r = -0.424$ 、 -0.249 ，均 $P = 0.000$)。见图 2。

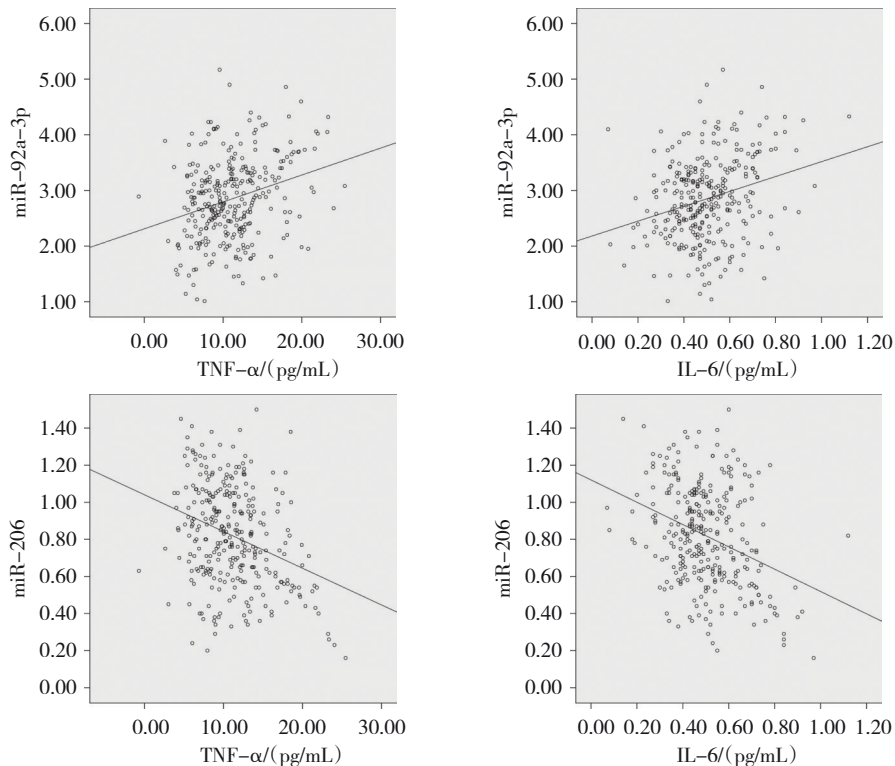


图 2 miR-92a-3p、miR-206 水平与炎症因子水平的相关性散点图

2.5 miR-92a-3p、miR-206 水平与 HA 患者抑制物阳性的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, miR-92a-3p 水

平与 HA 患者抑制物阳性呈正相关 ($r_s=0.372, P=0.000$), miR-206 水平与 HA 患者抑制物阳性呈负相关 ($r_s=-0.509, P=0.000$)。见图 3。

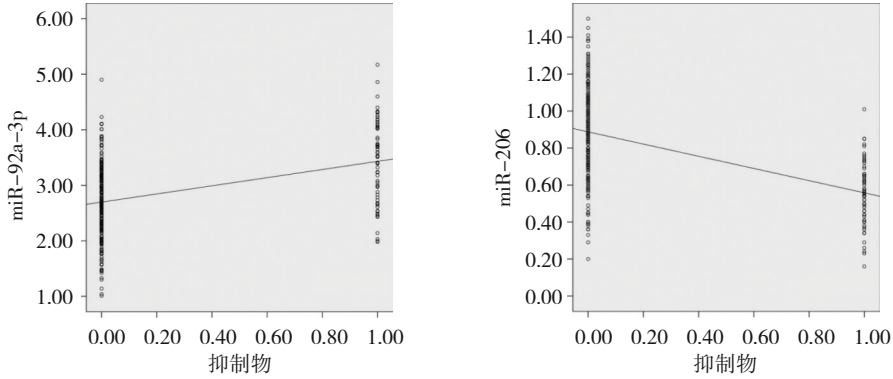


图 3 miR-92a-3p、miR-206 水平与 HA 患者抑制物阳性的相关性散点图

2.6 影响 HA 患者抑制物阳性的多因素一般 Logistic 回归分析

以抑制物是否阳性 (否=0, 是=1) 为因变量, miR-92a-3p 水平 (实测值)、miR-206 水平 (实测值)、治疗方式 (预防治疗=0, 按需治疗=1) 为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: miR-92a-3p 水平高 [$\hat{OR}=1.185$ (95% CI: 1.029, 1.365)] 和治疗方式为按需治疗 [$\hat{OR}=1.342$ (95% CI: 1.058, 1.701)] 均是 HA 患者抑制物阳性的危险因素 ($P<0.05$), miR-206 水平高 [$\hat{OR}=0.840$ (95% CI: 0.735, 0.960)] 是 HA 患者抑制物阳性的保护因素 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 影响 HA 患者抑制物阳性的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	\hat{OR} 值	95% CI	
						下限	上限
miR-92a-3p	0.170	0.072	5.575	0.019	1.185	1.029	1.365
miR-206	-0.174	0.068	6.548	0.011	0.840	0.735	0.960
按需治疗	0.294	0.121	5.904	0.016	1.342	1.058	1.701

3 讨论

HA 由 FVIII 缺乏引起, 通常需要采用重组或灭活血源性 FVIII 进行替代治疗以阻止出血并维持患者正常生活^[9]。但在治疗过程中, 机体可能产生 FVIII 抗体, 即抑制物, 会导致治疗中断, 降低疗效并影响患者预后^[10]。有研究表明, 个体化的免疫反应

特征会影响患者对外源性 FVIII 的反应^[11]。miR-92a-3p 参与免疫细胞分化、炎症信号通路及细胞因子分泌等过程的调控, 与机体免疫反应具有密切关联^[12]。miR-206 也被发现参与免疫细胞功能和炎症反应的调控^[13]。

本研究结果显示, 抑制物阳性组 miR-92a-3p 水平高于阴性组, miR-206 水平低于阴性组, 血清炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平均高于阴性组。相关性分析结果显示, miR-92a-3p 水平与 TNF- α 、IL-6 水平均呈正相关, miR-206 水平与 TNF- α 、IL-6 水平均呈负相关。miR-92a-3p 水平与 HA 患者抑制物阳性呈正相关, miR-206 水平与 HA 患者抑制物阳性呈负相关。SUSANAH 等^[14]研究发现, 高滴度抑制物的 HA 患者血清 TNF- α 水平比低滴度抑制物患者更高。OLIVEIRA 等^[15]研究显示, 对 HA 患者进行替代治疗会引发 IL-6 介导的炎症反应, 且抑制物阳性的患者 IL-6 水平高于抑制物阴性患者。TNF- α 水平上升可激活 NF- κ B 及 AP-1 信号通路, 促进 B 细胞向浆细胞分化, 增加抗体产生^[16]。另一方面, TNF- α 还可使 CD40/CD40L 共刺激信号增强, 促进依赖于 T 细胞的抗体反应^[17]。而 IL-6 不仅与 TNF- α 有协同作用, 共同加强机体炎症反应, 还可以抑制调节性 T 细胞功能, 减弱免疫耐受^[18]。和红霞等^[19]研究证实, 外周血调节性 T 细胞水平与 HA 患者抑制物产生相关。于东雯等^[20]也发现 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞水平与 HA 患者抑制物阳性及疾病严重程度相关。本研究结果与以往研究相

符, 并进一步发现 miR-92a-3p、miR-206 水平与炎症因子及抑制物阳性相关。miR-92a-3p 可通过抑制磷酸酶基因, 激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 促进辅助性 T 细胞 17 分化, 从而提高机体免疫水平^[21]。同时 miR-92a-3p 又可通过靶向 FOXO1 及 TGFBR2 基因抑制调节性 T 细胞, 以降低免疫抑制^[22]。XU 等^[23]研究发现, miR-92a-3p 可通过靶向 LIN28A 促进 M1 巨噬细胞极化, 继而增加炎症因子 TNF- α 、IL-6 释放, 造成炎症反应和机体损伤。因此, miR-92a-3p 水平升高会增强机体免疫反应, 提高炎症因子水平, 增加抗体产生, 从而促使抑制物产生。与 miR-92a-3p 不同, miR-206 对 M1 巨噬细胞的极化具有抑制作用, 因而可减少 TNF- α 、IL-6 产生^[24]。另外, miR-206 可通过靶向 STAT3 抑制辅助性 T 细胞 17 的分化, 从而降低机体炎症反应^[25]。还有研究发现, miR-206 可通过靶向 IKK β 、TRAF6, 抑制 NF- κ B 通路激活, 使 TNF- α 水平降低^[26]。因此, miR-206 水平降低会减少对炎症反应的抑制作用, 使 TNF- α 、IL-6 水平升高, 并使机体免疫抑制作用减弱, 有利于抗体产生。

本研究多因素一般 Logistic 分析结果显示, miR-92a-3p、miR-206、按需治疗均是 HA 患者抑制物阳性的独立影响因素。miR-92a-3p、miR-206 水平均可从一定程度上反映机体免疫反应情况, 而抑制物本质上是机体针对外源性 FVIII 产生的抗体, 抑制物的产生与机体免疫反应相关, 因此 miR-92a-3p、miR-206 水平对抑制物产生有影响。替代治疗是 HA 的重要治疗方式, 根据患者的病情、人群特征等又将替代治疗方案分为按需治疗和预防治疗^[27]。预防治疗是维持患者正常身体机能的重要治疗方式, 但考虑到患者经济情况、血管通路等问题, 部分患者仅接受按需治疗, 而并未定期进行预防治疗。由于按需治疗通常在患者出现出血症状后进行, 而此时需要大剂量外源 FVIII 输注, 加上此时机体本就处于损伤及炎症反应状态, 故而患者更容易产生抑制物。

目前临床上对于 HA 的治疗仍以替代治疗为主, 在此治疗过程中不可避免地会出现抑制物产生的情况, 对于抑制物阳性患者则通常采用大剂量外源 FVIII 制剂、免疫耐受诱导及免疫抑制治疗, HA 抑制物阳性患者的治疗方案仍有待进一步研究

和优化。目前尚无对 HA 患者 miRNA 的相关研究, 本研究发现 miR-92a-3p、miR-206 与炎症因子及 HA 患者抑制物阳性有相关性, 或许 miR-92a-3p、miR-206 可能成为 HA 抑制物阳性患者治疗的潜在靶点。但本研究未对患者生存情况进行随访观察, 未能探究 miR-92a-3p、miR-206 与患者生存期的关系, 后续研究可对患者进行长期随访研究。

综上所述, miR-92a-3p、miR-206 水平与血清 TNF- α 、IL-6 水平及 HA 患者抑制物阳性相关, miR-92a-3p、miR-206、按需治疗方式是 HA 患者抑制物阳性的独立影响因素。然而, 这两种 miRNA 在其中发挥作用的具体分子机制尚未明确, 仍有待通过动物实验等进行深入验证。

参 考 文 献 :

- [1] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.
- [2] LARRUE R, FELLAH S, BOUKROUT N, et al. miR-92a-3p regulates cisplatin-induced cancer cell death[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(9): 603.
- [3] KHALILIAN S, HOSSEINI IMANI S Z, GHAFOURI-FARD S. Emerging roles and mechanisms of miR-206 in human disorders: a comprehensive review[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 412.
- [4] OMOLEHINWA T T, DAYO A. Patient with hemophilia a presenting for extractions and implants[J]. Dent Clin North Am, 2023, 67(3): 465-468.
- [5] LISSITCHKOV T, WILLEMZE A, JAN C, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A: fixed-sequence single-dose study of octocog alfa, rurioctocog alfa pegol, and efanesoctocog alfa[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 7(4): 100176.
- [6] WANG S W, DUAN Y. LncRNA OIP5-AS1 inhibits the lipopolysaccharide-induced inflammatory response and promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells by sponging miR-92a-3p[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12055-12066.
- [7] DONG W, CHEN J, WANG Y D, et al. miR-206 alleviates LPS-induced inflammatory injury in cardiomyocytes via directly targeting USP33 to inhibit the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(4): 929-940.
- [8] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 364-370.
- [9] KRAEMMER D, KÖNIGSBRÜGGE O, MOIK F, et al. Pharmacokinetic-guided versus standard prophylaxis in hemophilia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(12): 3432-3449.

- [10] JARDIM L L, SCHIEBER T A, SANTANA M P, et al. Prediction of inhibitor development in previously untreated and minimally treated children with severe and moderately severe hemophilia A using a machine-learning network[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9): 2426-2437.
- [11] OOMEN I, ABDI A, CAMELO R M, et al. Prediction of the chance of successful immune tolerance induction in persons with severe hemophilia A and inhibitors: a clinical prediction model[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 8(7): 102580.
- [12] DOSIL S G, LOPEZ-COBO S, RODRIGUEZ-GALAN A, et al. Natural killer (NK) cell-derived extracellular-vesicle shuttled microRNAs control T cell responses[J]. *Elife*, 2022, 11: e76319.
- [13] WANG S T, ZHAO J, WANG C R, et al. miR-206-3p targets brain-derived neurotrophic factor and affects postoperative cognitive function in aged mice[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(8): 2005-2020.
- [14] SUSANAH S, RASPATI H, SARI N M, et al. Serum TNF- α Level as a Possible Predictor of Inhibitor Levels in Severe Hemophilia A[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6483490.
- [15] de OLIVEIRA L M M, JARDIM L L, SANTANA M A P, et al. Effect of the first factor VIII infusions on immunological biomarkers in previously untreated patients with hemophilia A from the HEMFIL study[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(7): 891-899.
- [16] POZNANSKY S A, YU M, DENG K, et al. Leveraging the tolerogenic potential of TNF- α and regulatory B cells in organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1173672.
- [17] RAABE O, BIRCHLER T, REHRAUER H, et al. CD40 agonist monoclonal antibody-mediated hepatitis in TNF-receptor 1 gene knockout mice[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 863.
- [18] HUANG C Y, ZHANG F C, LI P, et al. Low-dose IL-2 attenuated depression-like behaviors and pathological changes through restoring the balances between IL-6 and TGF- β and between Th17 and Treg in a chronic stress-induced mouse model of depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13856.
- [19] 和红霞, 谢燕燕, 孙庆云, 等. 外周血调节性 T 细胞及细胞因子 IL-35、TGF- β 和 IL-10 水平在血友病 A 抑制物阳性患者中的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(4): 1197-1200.
- [20] 于冬雯, 郑炜, 刘登辉, 等. 不同血友病 A 患者临床表型中 CD4⁺CD25⁺ 调节 T 细胞差异及其与 FVIII 抑制物阳性的关系[J]. *西部医学*, 2025, 37(4): 564-569.
- [21] WANG L B, CUI M X, QU F Z, et al. MiR-92a-3p promotes the malignant progression of hepatocellular carcinoma by mediating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(29): 3244-3250.
- [22] WASÉN C, OSPELT C, CAMPONESCHI A, et al. Nicotine changes the microRNA profile to regulate the FOXO memory program of CD8⁺ T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1474.
- [23] XU M, ZENG X, PAN M, et al. MiR-92a-3p promotes renal injury and fibrosis through facilitating M1 macrophage polarization via targeting LIN28A[J]. *Physiol Res*, 2024, 73(5): 755-767.
- [24] RAMONI D, MONTECUCCO F. MicroRNA-206 as a promising epigenetic approach to modulate tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(41): 4503-4508.
- [25] YE X G, LU Q L, YANG A F, et al. MiR-206 regulates the Th17/Treg ratio during osteoarthritis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 64.
- [26] ZHAO H, TIAN H Y. Icariin alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via up-regulating miR-206 to mediate NF- κ B and MAPK pathways[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23566.
- [27] 袁燕慧, 许佩佩, 徐岳一, 等. 单中心成人重型血友病 A 低/中剂量凝血因子 VIII 预防治疗 30 例疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(1): 38-42.

(李科 编辑)

本文引用格式: 阴俊, 罗婧媛, 林芝, 等. MicroRNA-92a-3p、microRNA-206 与血友病 A 患者抑制物阳性的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(10): 99-105.

Cite this article as: YIN J, LUO J Y, LIN Z, et al. Association of microRNA-92a-3p and microRNA-206 with inhibitor positivity in patients with hemophilia A[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(10): 99-105.