

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.014

# 桥本甲状腺炎患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 水平与甲状腺功能和 Th1/Th2 及 Th17/Treg 细胞平衡的关系\*

林俊平<sup>1</sup> 李少珊<sup>2</sup> 张立<sup>3</sup> 曹金涛<sup>1</sup> 马涛<sup>4Δ</sup>

(1 中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院威海医疗区内分泌科 山东 威海 264200;

2 威海市妇幼保健院(威海市立第二医院)内分泌科 山东 威海 264200;

3 中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院威海医疗区检验科 山东 威海 264200;

4 中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院威海医疗区甲乳心胸血管外科 山东 威海 264200)

**摘要 目的:** 探讨桥本甲状腺炎(HT)患者外周血微小核糖核酸(miRNA)-142-3p、miR-125a-5p 水平与甲状腺功能和辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 及 Th17/调节性 T 细胞(Treg)细胞平衡的关系。**方法:** 选取 2020 年 1 月~2023 年 8 月我院收治的 HT 患者 90 例作为 HT 组和同时段 90 名体检健康者作为对照组,根据甲状腺功能减低程度将 HT 患者分为甲状腺功能正常组(26 例)、亚临床甲状腺功能减退组(31 例)和临床甲状腺功能减退组(33 例)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 水平,酶联免疫吸附法检测甲状腺功能指标[甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)],流式细胞术检测外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例,并计算 Th1/Th2 及 Th17/Treg 比值。通过 Pearson/Spearman 相关性分析 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 与甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 的相关性。**结果:** HT 组外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 比值高于对照组,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 比例低于对照组( $P<0.05$ )。甲状腺功能正常组、亚临床甲状腺功能减退组、临床甲状腺功能减退组外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 比值依次升高,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 比例依次降低( $P<0.05$ )。Pearson/Spearman 相关性分析显示,HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 与 TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 呈正相关,与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 呈负相关( $P<0.05$ )。**结论:** HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 水平升高,与甲状腺功能减退和 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡有关。

**关键词:** 桥本甲状腺炎;miR-142-3p;miR-125a-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;甲状腺功能  
中图分类号:R581.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)17-3269-05

## Relationship between Peripheral Blood miR-142-3p, miR-125a-5p Levels and Thyroid Function, Th1/Th2 and Th17/Treg Cell Balance in Patients with Hashimoto's Thyroiditis\*

LIN Jun-ping<sup>1</sup>, LI Shao-shan<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>3</sup>, CAO Jin-tao<sup>1</sup>, MA Tao<sup>4Δ</sup>

(1 Department of Endocrinology, Weihai Medical Area of The 970th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Weihai, Shandong, 264200, China; 2 Department of Endocrinology, Weihai Maternal and Child Health Hospital (Weihai Municipal Second Hospital), Weihai, Shandong, 264200, China; 3 Department of Laboratory, Weihai Medical Area of The 970th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Weihai, Shandong, 264200, China; 4 Department of Thyroid Breast Cardiothoracic Vascular Surgery, Weihai Medical Area of The 970th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Weihai, Shandong, 264200, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between peripheral blood microribonucleic acid (miRNA)-142-3p, miR-125a-5p levels and thyroid function and T helper cells (Th)1/Th2 and Th17/T regulatory cell (Treg) cells balance in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods:** 90 HT patients admitted to our hospital from January 2020 to August 2023 were selected as HT group and 90 healthy people in the same period were selected as control group, HT patients were divided into normal thyroid function group (26 cases), subclinical hypothyroidism group (31 cases) and clinical hypothyroidism group (33 cases) according to the degree of hypothyroidism. The levels of miR-142-3p and miR-125a-5p in peripheral blood were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, thyroid function indexes [thyroglobulin antibody (TgAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>), free thyroxine (FT<sub>4</sub>)] were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, the

\* 基金项目:山东省科研基金项目(2021kk0311)

作者简介:林俊平(1975-),女,硕士,副主任医师,研究方向:内分泌疾病诊治,E-mail: zhqlin123456@163.com

Δ 通讯作者:马涛(1986-),男,本科,主治医师,研究方向:甲乳外科,E-mail: 521yagai@163.com

(收稿日期:2024-03-23 接受日期:2024-04-18)

proportions of Th1, Th2, Th17 and Treg cells in peripheral blood were detected by flow cytometry, and the ratios of Th1/Th2 and Th17/Treg were calculated. The correlation between miR-142-3p, miR-125a-5p and thyroid function, Th1, Th2, Th17, Treg in peripheral blood of HT patients was analyzed by Pearson/Spearman correlation analysis. **Results:** The ratios of miR-142-3p, miR-125a-5p, TgAb, TPOAb, TSH, Th1, Th17, Th1/Th2 and Th17/Treg in peripheral blood in HT group were higher than those in control group, while the ratios of FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, Th2 and Treg were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The ratios of miR-142-3p, miR-125a-5p, TgAb, TPOAb, TSH, Th1, Th17, Th1/Th2 and Th17/Treg in peripheral blood in normal thyroid function group, subclinical hypothyroidism group and clinical hypothyroidism group increased in turn, while the ratios of FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, Th2 and Treg decreased in turn ( $P < 0.05$ ). Pearson/Spearman correlation analysis showed that, miR-142-3p and miR-125a-5p in peripheral blood of HT patients were positively correlated with TgAb, TPOAb, TSH, Th1, Th17, Th1/Th2 and Th17/Treg, and negatively correlated with FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, Th2 and Treg ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The levels of miR-142-3p and miR-125a-5p in peripheral blood of HT patients are increase, which are relate to hypothyroidism and imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg cells.

**Key words:** Hashimoto's thyroiditis; miR-142-3p; miR-125a-5p; T helper cells 1/T helper cells 2; T helper cells 17/T regulatory cells; Thyroid function

**Chinese Library Classification(CLC):** R581.4 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)17-3269-05

## 前言

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是一种以淋巴细胞浸润甲状腺为主要病理特征的自身免疫性疾病,主要临床表现为甲状腺表面结节状、质地坚硬、弥漫性肿大,随着病情进展出现甲状腺功能减退,严重降低患者的生存质量<sup>[1,2]</sup>。目前针对 HT 尚无治愈方法,因此有必要深入研究 HT 的病理生理机制。研究表明,CD4<sup>+</sup>T 细胞介导异常免疫应答引起的炎症反应是 HT 发病的关键原因<sup>[3]</sup>,而辅助性 T 细胞(T helper cells, Th) 1/Th2 及 Th17/调节性 T 细胞(T regulatory cells, Treg)细胞失衡在其中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。微小核糖核酸(microribonucleic acid, miRNA)能通过调控 CD4<sup>+</sup>T 细胞参与 HT 发生发展<sup>[5]</sup>。miR-142-3p、miR-125a-5p 是炎症相关 miRNA<sup>[6,7]</sup>。有学者通过分析 HT 组织 miRNAs 表达谱发现,miR-142-3p 在 HT 患者异常表达<sup>[8]</sup>。miR-125a-5p 在 HT 患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞中表达上调,且可反映 HT 患者疾病程度<sup>[9]</sup>。但关于 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 水平与甲状腺功能和 Th1/Th2 及 Th17/Treg 细胞平衡的关系尚不清楚,基于此本研究报道如下,旨在为促进 HT 诊治提供更多依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月~2023 年 8 月我院收治的 HT 患者 90 例(HT 组),年龄范围 27~61 岁,平均(43.13±7.25)岁;女 79 例、男 11 例;体质指数范围 18.50~27.26 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.76±2.15)kg/m<sup>2</sup>。另选取同时间段 90 名体检健康人(对照组),年龄范围 26~63 岁,平均(44.39±7.51)岁;女 75 例、男 15 例;体质指数范围 18.75~27.37 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.80±2.47)kg/m<sup>2</sup>。两组年龄、性别和体质指数有可比性( $P > 0.05$ )。病例纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)患者或家属自愿签署知情同意书;(3)初诊;(4)HT 符合《中国甲状腺疾病诊治指南-甲状腺炎》<sup>[10]</sup>诊断标准。排除标准:(1)合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等其他自身免疫性疾病;(2)合并糖尿病、高血压等慢性或代谢性疾病;(3)血液系统疾病;(4)合并严重心肝肾等重要脏器功能损害;

(5)近 3 个月内使用糖皮质激素、免疫抑制剂;(6)妊娠及哺乳期妇女;(7)合并急性慢性感染;(8)入院前已接受相关治疗;(9)精神异常者。本研究经我院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本收集** 收集 HT 患者入院次日和对照组体检时 6 mL 空腹外周静脉血,4 mL 经 3000×g 离心(半径 15 cm)25 min,收集上层血清保存于 -80℃ 冰箱中待检;剩余 2 mL 加入枸橼酸钠抗凝保存。

**1.2.2 外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 检测** 取部分血清加入江西蓝纯生物试剂有限公司提供的 TRIzol 试剂(编号:JLC-E996)提取总 RNA,使用武汉科昊佳生物科技有限公司提供的 Takara 试剂(编号:9108)逆转录为互补 DNA。根据上海宇玫博生物科技有限公司提供的 2×SYBR Green qPCR 试剂(编号:UR32071)说明书,以互补 DNA 为模板建立扩增体系(20 μL):模板 DNA 1 μL、SYBR Green Master Mix (No Rox) 10 μL、上游引物 1 μL、下游引物 1 μL、无菌超纯水 7 μL;反应条件:95℃ 10 min 1 次,95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s 30 次、95℃ 15s 30 次;熔解曲线:60℃ 升至(每 15s 升温 0.3℃)95℃。以 U6 为内参,2<sup>-ΔΔCT</sup> 法表示外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 水平。miR-142-3p 上游引物 5' -TGGCAATGAGCAACTCCGAC-3', 下游引物 5' -CACTGGCTGATGCGGTC-3'; miR-125a-5p 上游引物 5' -GAGTGTGGAGACCATCAAGGA-3', 下游引物 5' -TGTATTGCTTTGCGTTGGAC-3'; U6 上游引物 5' -CACGAACTACCTCAACTCC-3', 下游引物 5' -CATACTCCTGCTTGCTGATC-3'。

**1.2.3 外周血甲状腺功能指标检测** 取部分血清使用南京森贝伽生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附法试剂盒(编号:SBJ-H0803、SBJ-H0738、SBJ-H1795、SBJ-H1007、SBJ-H1006)检测甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)水平。

**1.2.4 外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 检测** 取抗凝血加入 2 mL

磷酸盐缓冲盐水稀释,加入深圳子科生物科技有限公司提供的异硫氰酸荧光素标记 CD4<sup>+</sup>T 抗体(编号:BIV-6952-25)培养 30 min。再分别加入抗干扰素- $\gamma$  抗体、白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-17(深圳子科生物科技有限公司,编号:ZIKER-0481R、ZIKER-0581R、ZIKER-1183R)、抗叉头盒蛋白 P3 抗体[普健生物(武汉)科技有限公司,编号:RHJ52501]避光孵育 20 min。以阴性对照作为背景参数,使用德国赛多利斯 Sartorius 流式细胞检测仪检测外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例,并计算 Th1/Th2 及 Th17/Treg 比值。

### 1.3 甲状腺功能减低程度分组

HT 患者入院后根据《甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019年)》<sup>[11]</sup>分为甲状腺功能正常组(血清 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 正常;26例)、亚临床甲状腺功能减退组(血清 TSH 增高,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 正常;31例)、临床甲状腺功能减退组(血清 TSH 增高,FT<sub>4</sub> 降低,FT<sub>3</sub> 正常或降低;33例)。

表 1 两组外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 比较 [ $\bar{x}\pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 1 Comparison of miR-142-3p, miR-125a-5p, thyroid function, Th1, Th2, Th17 and Treg in peripheral blood between two groups [ $\bar{x}\pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Indexes	HT group(n=90)	Control group(n=90)	t/U	P
miR-142-3p	2.29±0.62	1.48±0.34	10.838	<0.001
miR-125a-5p	1.68±0.34	1.18±0.23	11.493	<0.001
TgAb(U/mL)	292.78(188.80,422.78)	25.55(23.05,28.71)	-11.587	<0.001
TPOAb(U/mL)	233.29(169.62,293.14)	14.32(14.13,14.57)	-11.573	<0.001
TSH(mU/L)	11.41(2.91,18.42)	1.80(1.45,2.31)	-9.114	<0.001
FT <sub>3</sub> (pmol/L)	3.45(2.86,4.21)	5.00(4.28,5.66)	-7.961	<0.001
FT <sub>4</sub> (pmol/L)	8.34(7.49,11.41)	14.61(12.79,17.24)	-8.938	<0.001
Th1(%)	18.04±2.00	13.13±2.21	15.651	<0.001
Th2(%)	3.69±0.55	6.66±1.19	-21.561	<0.001
Th17(%)	1.78±0.35	1.03±0.12	19.468	<0.001
Treg(%)	2.23±0.58	5.10±1.46	-17.325	<0.001
Th1/Th2	4.94(4.00,5.79)	1.96(1.68,2.32)	-11.387	<0.001
Th17/Treg	0.81(0.57,1.07)	0.20(0.16,0.27)	-11.420	<0.001

### 2.2 不同甲状腺功能 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 比较

甲状腺功能正常组、亚临床甲状腺功能减退组、临床甲状腺功能减退组外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 比值依次升高,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 比例依次降低( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 与甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 的相关性

Pearson/Spearman 相关性分析显示,HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 与 TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 呈正相关,与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 呈负相关( $P<0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS28.0 软件。计数资料行  $\chi^2$  检验,例(%)表示;计量资料正态分布时行 t 或 F 检验,组间两两比较 LSD 检验,用  $\bar{x}\pm s$  表示,偏态分布时行 U 或 H 检验,组间两两比较 U 检验,用  $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;Pearson/Spearman 相关性分析 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 与甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 的相关性;以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 比较

HT 组外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 比值高于对照组,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 比例低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

HT 是感染、饮食、情绪、环境、遗传等多种因素引起免疫系统紊乱而导致的自身免疫性甲状腺炎,是引起甲状腺功能减退的主要原因之一,若不及时控制 HT 进展可引起贫血、心力衰竭、甲减危象、认知功能障碍等并发症甚至甲状腺癌,威胁患者生命安全<sup>[12,13]</sup>。目前临床针对 HT 的治疗缺乏针对性手段,尚无法有效阻止甲状腺组织破坏和甲状腺功能减退<sup>[2]</sup>。因此需要进一步了解 HT 发生发展机制,以促进 HT 诊治和改善患者预后。

目前观点认为,CD4<sup>+</sup>T 细胞异常免疫应答在 HT 发生发展中扮演重要角色。正常甲状腺组织几乎不存在 T 细胞,而 HT 组织存在大量 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润,不仅能给甲状腺滤泡造成直接破坏,还能招募其他免疫细胞放大 HT 中炎症反应,加剧组织和功能损害<sup>[3,14]</sup>。初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在不同细胞因子或抗原刺激下能活化分化为不同生物学功能的亚群发挥作用,Th1、Th2、Th17、Treg 均来源于 CD4<sup>+</sup>T 细胞,Th1 与 Th17 能分别分

表 2 不同甲状腺功能 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p、甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 比较 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

Table 2 Comparison of miR-142-3p, miR-125a-5p, thyroid function, Th1, Th2, Th17 and Treg in peripheral blood of HT patients with different thyroid function  $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

Indexes	Normal thyroid function	Subclinical hypothyroidism	Clinical hypothyroidism	F/U	P
	group(n=26)	group(n=31)	group(n=33)		
miR-142-3p	1.61±0.25	2.15±0.15 <sup>a</sup>	2.95±0.40 <sup>ab</sup>	157.291	<0.001
miR-125a-5p	1.29±0.41	1.66±0.10 <sup>a</sup>	2.02±0.21 <sup>ab</sup>	123.659	<0.001
TgAb(U/mL)	176.90±10.72	288.51±21.90 <sup>a</sup>	427.73±24.16 <sup>ab</sup>	1127.340	<0.001
TPOAb(U/mL)	156.44±11.52	230.01±13.52 <sup>a</sup>	300.43±17.18 <sup>ab</sup>	721.295	<0.001
TSH(mU/L)	2.19±0.80	10.80±1.46 <sup>a</sup>	19.70±2.10 <sup>ab</sup>	881.194	<0.001
FT <sub>3</sub> (pmol/L)	4.74±0.85	3.38±0.60 <sup>a</sup>	2.90±0.56 <sup>ab</sup>	57.199	<0.001
FT <sub>4</sub> (pmol/L)	13.62±2.08	8.30±0.97 <sup>a</sup>	7.35±1.01 <sup>ab</sup>	164.646	<0.001
Th1(%)	15.61±0.95	17.91±0.56 <sup>a</sup>	20.09±0.98 <sup>ab</sup>	204.062	<0.001
Th2(%)	4.33±0.24	3.74±0.15 <sup>a</sup>	3.14±0.36 <sup>ab</sup>	144.836	<0.001
Th17(%)	1.36±0.14	1.75±0.12 <sup>a</sup>	2.14±0.18 <sup>ab</sup>	198.308	<0.001
Treg(%)	2.89±0.32	2.31±0.16 <sup>a</sup>	1.63±0.35 <sup>ab</sup>	142.572	<0.001
Th1/Th2	3.68(3.43,3.93)	4.80(4.58,5.10) <sup>a</sup>	6.15(5.68,6.88) <sup>ab</sup>	78.841	<0.001
Th17/Treg	0.50(0.42,0.55)	0.76(0.67,0.85) <sup>a</sup>	1.25(1.03,1.68) <sup>ab</sup>	78.806	<0.001

Note: Compared with normal thyroid function group, <sup>a</sup>P<0.05; Compared with subclinical hypothyroidism group, <sup>b</sup>P<0.05.

表 3 HT 患者外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 与甲状腺功能、Th1、Th2、Th17、Treg 的相关性

Table 3 Correlation between miR-142-3p, miR-125a-5p and thyroid function, Th1, Th2, Th17, Treg in peripheral blood of HT patients

Indexes	miR-142-3p		miR-125a-5p	
	r/r <sub>s</sub>	P	r/r <sub>s</sub>	P
TgAb	0.831 <sup>a</sup>	<0.001	0.822 <sup>a</sup>	<0.001
TPOAb	0.801 <sup>a</sup>	<0.001	0.800 <sup>a</sup>	<0.001
TSH	0.760 <sup>a</sup>	<0.001	0.731 <sup>a</sup>	<0.001
FT <sub>3</sub>	-0.578 <sup>a</sup>	<0.001	-0.552 <sup>a</sup>	<0.001
FT <sub>4</sub>	-0.666 <sup>a</sup>	<0.001	-0.702 <sup>a</sup>	<0.001
Th1	0.779	<0.001	0.766	<0.001
Th2	-0.665	<0.001	-0.690	<0.001
Th17	0.777	<0.001	0.767	<0.001
Treg	-0.621	<0.001	-0.662	<0.001
Th1/Th2	0.793 <sup>a</sup>	<0.001	0.786 <sup>a</sup>	<0.001
Th17/Treg	0.790 <sup>a</sup>	<0.001	0.800 <sup>a</sup>	<0.001

Note: a was the Spearman correlation analysis.

泌 IL-2/3、 $\gamma$  干扰素、肿瘤坏死因子- $\alpha$  与 IL-6 等促炎因子,放大 HT 炎症反应以促进其进展;Th2 与 Treg 能分别分泌 IL-4、IL-10、转化生长因子- $\beta$  等抗炎因子,抑制 HT 炎症反应以阻断其进展;正常状态下 Th1 与 Th2 和 Th17 与 Treg 处于相互抑制的动态平衡状态,当 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡则会引起免疫过度激活,促进 HT 炎症反应增强<sup>[15,16]</sup>。本研究结果显示,与健康对照组比较,HT 组外周血 Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 比值升高,Th2、Treg 比例降低,且甲状腺功能正常组、亚临床甲状腺功能减退组、临床甲状腺功能减退组外周血 Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 比值依次升高,Th2、Treg 比例依次降低。

说明 HT 患者存在显著的 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡,且 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡与 HT 患者甲状腺功能减退进一步加重。

研究表明,miRNA 作为表观遗传学调控分子能与特定信使 RNA 相互作用降解靶 mRNA 或抑制其翻译为功能蛋白,通过调控 CD4<sup>+</sup>T 细胞功能参与 HT 发生发展<sup>[9]</sup>。miR-142-3p 定位于人染色体 17q22,在多种免疫炎症相关疾病中发挥重要作用,银屑病细胞模型中,抑制 miR-142-3p 能上调信号素 3A 表达,减轻人角质细胞炎症反应<sup>[17]</sup>。心肌缺血/再灌注损伤模型中,抑制 miR-142-3p 能靶向多巴胺受体 D2 阻断核因子- $\kappa$ B 信

号通路激活,减少炎症细胞因子释放<sup>[18]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup>研究报道,下调 miR-142-3p 降低哮喘小鼠 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润来减轻哮喘。这些研究说明 miR-142-3p 具有促进炎症的作用,且与 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润有关。重要的是 Trummer 等<sup>[8]</sup>研究发现,HT 患者 miR-142-3p 表达上调,并且有助于 HT 鉴别。但关于外周血 miR-142-3p 与甲状腺功能和 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞平衡的关系尚未可知。本研究结果显示,HT 患者外周血 miR-142-3p 水平升高,miR-142-3p 与 TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 呈正相关,与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 呈负相关,说明 HT 患者外周血 miR-142-3p 水平升高与甲状腺功能减退和 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡密切相关,其机制可能与 miR-142-3p 能阻断细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 信号通路有关。ERK1/2 作为细胞信号传导关键途径在 T 细胞分化中也发挥重要作用,ERK1/2 信号激活能通过维持 T 细胞生长、分化和功能,该信号缺失可导致 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 和 Th17 分化,导致 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡<sup>[20,21]</sup>。最近 Li 等<sup>[22]</sup>实验报道,miR-142-3p 能靶向下调 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 来阻断 ERK1/2 信号通路激活,导致 Treg 功能缺陷和甲状腺细胞破坏。

miR-125a-5p 定位于人染色体 19q13.41,近年来也被报道参与多种炎症疾病过程,大鼠心肌缺血再灌注模型中,抑制 miR-125a-5p 能上调信号传导与活化转录因子 3(STAT3)减少心肌炎症反应<sup>[23]</sup>;帕金森病细胞模型中,抑制 miR-125a-5p 能降低 IL-β、肿瘤坏死因子-α 等促炎因子表达,减轻帕金森病细胞炎症反应<sup>[24]</sup>。这些研究说明 miR-125a-5p 具有促进炎症的作用。Ding 等<sup>[25]</sup>研究报道,矽肺细胞模型中 miR-125a-5p 高表达能靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6 诱导 T 细胞活化,进而导致 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡。丁祥梅<sup>[9]</sup>实验报道,HT 患者 HT 组织和外周血单核细胞中 miR-125a-5p 高表达。故推测 HT 患者外周血 miR-125a-5p 可能与甲状腺功能和 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞平衡有关。本研究结果显示,HT 患者外周血 miR-125a-5p 水平升高,且与 TgAb、TPOAb、TSH、Th1、Th17、Th1/Th2、Th17/Treg 呈正相关,与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、Th2、Treg 呈负相关,说明 HT 患者外周血 miR-125a-5p 水平升高与甲状腺功能减退和 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡密切相关,其机制可能与 miR-125a-5p 能靶向下调 Maf 基因有关。Maf 是 T 细胞效应子编程的多效调节剂,具有抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 和 Th17 分化的作用<sup>[26]</sup>。miR-125a-5p 表达能靶向下调 Maf 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1、Th17 偏移,抑制 Th2、Treg 转化,引起 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡,进而导致甲状腺功能减低<sup>[27]</sup>。

综上所述,外周血 miR-142-3p、miR-125a-5p 水平升高与 HT 患者甲状腺功能减退和 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡密切相关。但本研究属于单中心研究,样本量较少,需扩大样本量多中心进行验证;同时也需进一步实验深入分析 miR-142-3p、miR-125a-5p 参与 HT 的机制。

#### 参考文献(References)

[1] 北京中西医结合学会甲状腺病专业委员会. 桥本氏甲状腺炎中西医结合质量控制指标体系北京专家共识(2021 版)[J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(6): 323-327.

[2] 北京中西医结合学会甲状腺病专业委员会. 桥本甲状腺炎中西医结合诊疗北京专家共识(2021, 北京)[J]. 中国医药导报, 2022, 19

(34): 4-7.

[3] Janyga S, Marek B, Kajdaniuk D, et al. CD4<sup>+</sup> cells in autoimmune thyroid disease[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(5): 572-583.

[4] 王新, 范芝倩, 范丹, 等. 桥本甲状腺炎患者血清 miR-326、miR-155 与甲状腺相关抗体和 Th17/Treg 细胞因子失衡的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23): 4501-4505.

[5] 丁祥梅, 彭辉勇, 柳迎昭. 微小 RNA 在自身免疫性甲状腺疾病中的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020, 30(1): 80-85.

[6] 葛珊慧, 曾勉. miR-142-3p 在免疫炎症中研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(10): 784-789.

[7] 井紫薇, 樊钊, 李光耀, 等. miR-125a-5p 通过靶向 HIF1AN 调控 HIF-1α 参与小胶质细胞活化 [J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(4): 311-316, 322.

[8] Trummer O, Foessl I, Schweighofer N, et al. Expression profiles of miR-22-5p and miR-142-3p indicate Hashimoto's disease and are related to thyroid antibodies[J]. Genes (Basel), 2022, 13(2): 171.

[9] 丁祥梅. 桥本甲状腺炎患者外周血 miRNAs 表达谱及 miR-125a-5p 作用机制的研究[D]. 江苏: 江苏大学, 2021.

[10] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写. 中国甲状腺疾病诊治指南 - 甲状腺炎 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 784-788.

[11] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(11): 1022-1028.

[12] 高嘉良, 袁方均, 武伦, 等. 桥本甲状腺炎对甲状腺乳头状癌的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2021, 42(3): 83-86.

[13] 刘骞, 钱昌林, 邱伟菁. 甲状腺乳头状癌与桥本甲状腺炎相关性的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(3): 374-378.

[14] Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment [J]. Pol Arch Intern Med, 2022, 132(3): 16222.

[15] Ferrari SM, Paparo SR, Ragusa F, et al. Chemokines in thyroid autoimmunity[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2023, 37(2): 101773.

[16] 张雪琪, 张帆, 滕卫平. 辅助性 T 细胞 17 介导桥本甲状腺炎发病机制的研究现状[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(11): 1001-1005.

[17] Zhang D, Wang Y, Xia Y, et al. Repression of miR-142-3p alleviates psoriasis-like inflammation by repressing proliferation and promoting apoptosis of keratinocytes via targeting Sema3A[J]. Mol Cell Probes, 2020, 8(52): 101573.

[18] Zhang X, Qin Q, Lv X, et al. Natural emodin reduces myocardial ischemia/reperfusion injury by modulating the RUNX1/miR-142-3p/DRD2 pathway and attenuating inflammation [J]. Exp Ther Med, 2022, 24(6): 745.

[19] Wang JY, Dong X, Yu Z, et al. Borneol inhibits CD4<sup>+</sup> T cells proliferation by down-regulating miR-26a and miR-142-3p to attenuate asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 1(90): 107223.

[20] Lucas RM, Luo L, Stow JL. ERK1/2 in immune signalling [J]. Biochem Soc Trans, 2022, 50(5): 1341-1352.

[21] Wu S, Wang W, Le Q. All-trans Retinoic Acid Regulates the Balance of Treg-Th17 Cells through ERK and P38 Signaling Pathway[J]. Iran J Immunol, 2019, 16(1): 1-10.

- strategy for anterior mediastinal tumors[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(4): 385-393.
- [7] Jiang B, Tan QY, Deng B, et al. Robot-assisted thymectomy in large anterior mediastinal tumors: A comparative study with video-assisted thymectomy and open surgery[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(3): 267-273.
- [8] 刘鹏, 郝登荣, 彭彦才, 等. 不同入路胸腔镜手术治疗前纵隔肿瘤的临床疗效对比研究[J]. *海南医学*, 2023, 34(4): 520-524.
- [9] 邹辉, 吕小夏, 申江峰, 等. 不同入路胸腔镜下前纵隔肿瘤切除术对患者疼痛应激和生活质量的影响 [J]. *局解手术学杂志*, 2021, 30(8): 675-679.
- [10] Ho AM, Pang E, Wan IPW, et al. A Pregnant Patient With a Large Anterior Mediastinal Mass for Thymectomy Requiring One-Lung Anesthesia[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 25(1): 34-38.
- [11] Chen H, Xu B, Zhang Q, et al. Anterior mediastinal tumor surgery applying single-port thoracoscopy using the subxiphoid approach[J]. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahi Derg*, 2023, 31(2): 239-248.
- [12] Wu W, Chen C, Zheng W, et al. Safety of subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for anterior mediastinal tumour in obese patients [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2021, 16(2): 377-381.
- [13] Janssen N, Franssen AJPM, Daemen JHT, et al. Combining the best of both worlds: sternal elevation for resection of anterior mediastinal tumors through the subxiphoidal uniportal video-assisted thoracoscopic surgery approach[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(9): 4573-4576.
- [14] Satoh Y, Hayashi S, Naito M, et al. Introduction of Minimally Invasive Thoracoscopic Surgery for the Anterior Mediastinum; Subxiphoid Video-assisted Thoracoscopic Thymectomy and Robot-assisted Thymectomy[J]. *Kyobu Geka*, 2020, 73(4): 274-279.
- [15] 陈世雄, 许家君, 陈胜家, 等. 剑突下入路胸腔镜前纵隔肿瘤切除术 24 例[J]. *中国微创外科杂志*, 2023, 23(5): 332-335.
- [16] 潘跃天, 宋永彬, 柳立军. 剪刀位经剑突下入路与侧卧位经侧胸入路胸腔镜下治疗前纵隔肿瘤的临床分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(10): 1172-1176.
- [17] 贺海奇, 冯锦腾, 范坤, 等. 胸腔镜经剑突下与经侧胸入路行前纵隔肿瘤切除的早期效果比较 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(15): 2614-2617.
- [18] 李文波, 崔明亮, 常凤军, 等. 血清 1- 磷酸鞘氨醇、神经肽 Y 与冠状动脉临界病变的关系及对功能性心肌缺血的预测研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(7): 1369-1373.
- [19] 汝国栋, 张纯宣, 王垂芳, 等. APRI 与 5-HT 水平对肝切除术后肝衰竭发生的预测价值和影响因素分析[J]. *肝脏*, 2022, 27(4): 426-430, 436.
- [20] Zhu Z, Bhatia M. Inflammation and Organ Injury the Role of Substance P and Its Receptors[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6140.
- [21] 郑元飞, 刘晋, 李云生, 等. 普外科患者手术切口感染病原菌及血清 IL-10 与 PGE2 和 sICAM-1 的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(3): 399-403.
- [22] 杨祥宝, 潘引鹏, 戴建华. 剑突下入路单孔胸腔镜与三孔胸腔镜纵隔肿瘤切除术临床疗效对比研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(8): 1010-1013.
- [23] 李绍鹏, 麻成方, 李志华, 等. 胸腔镜剑突下入路对纵隔肿瘤术后感染和疼痛应激相关指标的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(1): 45-48.
- [24] 韩志伟, 胡文滕, 马敏杰, 等. 高血压对达芬奇机器人经剑突纵隔肿瘤切除术后并发症的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(5): 437-442, 447.
- [25] Ji SR, Zhang SH, Chang Y, et al. C-Reactive Protein: The Most Familiar Stranger[J]. *J Immunol*, 2023, 210(6): 699-707.
- [26] Magierowicz M, Lechevalier N, Freynet N, et al. Reference Values for WBC Differential by Hematoflow Analysis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2019, 151(3): 324-327.
- [27] Özcan A, Boyman O. Mechanisms regulating neutrophil responses in immunity, allergy, and autoimmunity[J]. *Allergy*, 2022, 77(12): 3567-3583.
- [28] 陈达博, 程再轩, 王瑞. 不同入路胸腔镜下前纵隔肿瘤切除术临床效果对比研究[J]. *医药论坛杂志*, 2022, 43(17): 39-42.
- [29] Mao T, Zhang X, Yang Y, et al. A uniportal subxiphoid approach with a modified sternum retractor is safe and feasible for anterior mediastinal tumors[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(3): 1364-1372.

(上接第 3273 页)

- [22] Li G, He L, Huang J, et al. miR-142-3p encapsulated in T lymphocyte-derived tissue small extracellular vesicles induces Treg function defect and thyrocyte destruction in Hashimoto's thyroiditis [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 206.
- [23] 张少利, 王学惠, 李燕, 等. miR-125a-5p 抑制剂对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(8): 1231-1236.
- [24] 张永志, 顾平, 王文婷, 等. circFADS2 靶向 miR-125a-5p 调控 MPP<sup>+</sup> 诱导的 SK-N-SH 细胞损伤的机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(6): 1243-1247.
- [25] Ding M, Zhang C, Wang W, et al. Silica-exposed macrophages-secreted exosomal miR125a-5p induces Th1/Th2 and Treg/Th17 cell imbalance and promotes fibroblast transdifferentiation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 11(267): 115647.
- [26] Gabryšová L, Alvarez-Martinez M, Luisier R, et al. c-Maf controls immune responses by regulating disease-specific gene networks and repressing IL-2 in CD4<sup>+</sup>T cells[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(5): 497-507.
- [27] Liu Y, Ding X, Xiong S, et al. Circulating microRNA expression profiling identifies miR-125a-5p promoting T helper 1 cells response in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Front Immunol*, 2020, 7(11): 1195.