

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.020

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*

王 新 范芝俏 范 丹 袁 曦 赵国宏 王晓光[△]

(空军军医大学唐都医院内分泌科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨桥本甲状腺炎(HT)患者血清微小核糖核酸(miR)-326、miR-155 与甲状腺相关抗体和辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)细胞因子失衡的相关性。**方法:**选择 2021 年 1 月至 2022 年 10 月空军军医大学唐都医院收治的 HT 患者 82 例作为研究组,同期接受体检的健康人 80 例作为对照组,比较两组血清 miR-326、miR-155、甲状腺功能参数[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)]、甲状腺相关抗体[甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)]、Th17、Treg 水平及其细胞因子水平,并分析 HT 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。**结果:**研究组 TSH、TPOAb、TGAb 显著高于对照组,FT₃、FT₄ 显著低于对照组 ($P<0.05$)。研究组血清 miR-326、miR-155 表达水平显著高于对照组 ($P<0.05$)。研究组 Th17、Th17/Treg、白细胞介素-17(IL-17)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 显著高于对照组, Treg、白细胞介素-10(IL-10)水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,HT 患者血清 miR-326、miR-155 分别与 TSH、TPOAb、TGAb、Th17、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 呈正相关,与 FT₃、FT₄、Treg、IL-10 呈负相关 ($P<0.05$)。**结论:** HT 患者血清 miR-326、miR-155 水平异常升高,其水平与 TPOAb、TGAb 自身抗体及 Th17/Treg 失衡相关,血清 miR-326、miR-155 可能通过影响 Th17/Treg 免疫平衡,促进 HT 的发生和发展。

关键词:桥本甲状腺炎;miR-326;miR-155;甲状腺抗体;Th17/Treg 细胞因子;相关性

中图分类号:R581.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)23-4501-05

Correlation Analysis of Serum miR-326 and miR-155 with Thyroid-associated Antibodies and Th17/Treg Cytokine Imbalance in Patients with Hashimoto Thyroiditis*

WANG Xin, FAN Zhi-qiao, FAN Dan, YUAN Xi, ZHAO Guo-hong, WANG Xiao-guang[△]

(Department of Endocrinology, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum micro ribonucleic acid (miR)-326 and miR-155 with thyroid-associated antibodies and T helper cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg) cytokine imbalance in patients with hashimoto thyroiditis (HT). **Method:** 82 HT patients who were admitted to Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University from January 2021 to October 2022 were selected as study group, and 80 healthy individuals who underwent physical examinations as control group during the same period, the levels of serum miR-326, miR-155, thyroid function parameters [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄)], thyroid-associated antibodies [thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TGAb)], Th17, Treg and their cytokine levels were compared between two group, the correlation between serum miR-326, miR-155 and thyroid-associated antibodies and Th17/Treg cytokine imbalance in HT patients were analyzed. **Results:** TSH, TPOAb and TGAb in study group were significantly higher than those in control group, FT₃ and FT₄ were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). The expression levels of serum miR-326 and miR-155 in study group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Th17, Th17/Treg, interleukin-17 (IL-17) and interferon- γ (IFN- γ) in study group were significantly higher than those in control group, the levels of Treg and interleukin-10 (IL-10) were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that, the serum miR-326 and miR-155 in HT patients were positively correlated with TSH, TPOAb, TGAb, Th17, Th17/Treg, IL-17 and IFN- γ respectively, and were negatively correlated with FT₃, FT₄, Treg and IL-10 ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum miR-326 and miR-155 in HT patients are abnormally increase, which level is relate to TPOAb, TGAb autoantibodies and Th17/Treg imbalance, serum miR-326 and miR-155 may affect Th17/Treg immune balance, and promote the occurrence and development of HT.

Key words: Hashimoto thyroiditis; miR-326; miR-155; Thyroid antibody; Th17/Treg Cytokine; Correlation

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81502402)

作者简介:王新(1985-),女,本科,主管检验师,研究方向:甲状腺炎、甲减甲亢诊治,E-mail: 18049451310@163.com

[△] 通讯作者:王晓光(1979-),男,本科,副主任医师,研究方向:内分泌疾病,E-mail: tdwxg628@163.com

(收稿日期:2023-05-23 接受日期:2023-06-18)

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

Article ID: 1673-6273(2023)23-4501-05

前言

桥本甲状腺炎(HT)是一种器官特异性自身免疫性疾病,也是引起甲状腺功能减退的常见疾病^[1]。有报道显示,HT发病是在遗传因素和环境因素的影响下,机体免疫系统异常而引起的疾病^[2]。近年来,随着分子生物学研究的进展,微小核糖核酸(miRNA)被发现在很多疾病中表达异常,成为研究的热点之一,miR-326和miR-155均是与机体免疫调控关系密切的miRNA^[3,4]。研究表明,miR-326具有免疫调节的功能,与多发性硬化、自身免疫性脑脊髓炎、甲状腺机能亢进症等多种自身免疫疾病的发生有关^[5]。miR-155可以影响辅助性T细胞(Th)1细胞和Th2细胞亚群,起到调控Th17细胞生成的作用,进而影响机体免疫平衡^[6]。目前研究表明,CD4⁺T淋巴细胞在抗原的刺激下可以增殖分化为Th1、Th2、Th17及调节性T细胞(Treg),并产生相应的细胞因子^[7]。而Th17/Treg细胞因子失衡在HT发生发展中起到重要作用^[8]。本研究探讨HT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,旨在HT的诊治提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年1月至2022年10月空军军医大学唐都医院收治的HT患者82例作为研究组。纳入标准:(1)符合《中国甲状腺疾病诊治指南-甲状腺炎》^[9]中HT诊断标准;(2)患者初次诊治;(3)患者年龄≥18岁,临床资料完整;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他甲状腺疾病者;(2)合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎者;(3)合并肝炎、结核病、肾病、糖尿病者;(4)近3个月使用皮质类固醇激素、免疫抑制剂以及可能影响甲状腺功能药物者;(5)妊娠哺乳期妇女。研究组年龄

24~56岁,平均年龄(36.13±8.11)岁;男性13例、女性69例;体质指数(body mass index, BMI)18~28 kg/m²,平均(22.57±1.89)kg/m²。选择同期接受体检的健康人80例作为对照组。年龄25~55岁,平均年龄(37.02±7.82)岁;男性12例、女性68例;BMI 18~28 kg/m²,平均(22.85±2.03)kg/m²。两组性别、年龄、BMI比较无统计学差异($P>0.05$),组间具有可比性。本研究经空军军医大学唐都医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的采集及处理 对照组于体检当日,研究组患者于入院后次日,采集空腹外周静脉血6 mL,3个试管分装,每个试管2 mL,其中1个试管为肝素抗凝试管,用于Th17、Treg细胞流式检测;另2个试管为普通试管静置10 min后,3000 r/min离心10 min分离血清,离心半径12 cm,用于血清miR-326、miR-155及Th17、Treg细胞因子的检测。

1.2.2 血清miR-326、miR-155的检测 应用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测血清miR-326、miR-155表达水平。首先提取血清总RNA,应用Trizol法,Trizol试剂购自上海联迈生物工程有限公司,批号为LM0016,应用分光光度计测量样品浓度,然后应用Taq Man RT kit进行反转录并提取总RNA, Taq Man RT kit购自日本Takara公司生产,进行反转录。应用Taq Man MicroRNA assay进行扩增反应,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,以U6位内参,引物序列由北京百奥莱博科技有限公司合成,见表1。反应体系为:TaqMan MicroRNA assay 1.00 μL, TaqMan 2× Universal PCR Master Mix 10.00 μL, cDNA底物1.33 μL, dd H₂O 7.67 μL。反应条件:95℃ 10 min, 95℃ 15 s, 60℃ 30 s, 共计50个循环,每个指标重复3次,完成后通过2^{-ΔΔCt}法计算血清miR-326、miR-155相对表达量。

表1 miR-326、miR-155及内参U6的引物序列

Table 1 Primer sequences of miR-326, miR-155 and internal reference U6

Index	Forward primer	Reverse primer
miR-326	5'-GGAGCAGCCAGTCATCTTTC-3'	5'-GTCCCGCACATAGTCCTTGA-3'
miR-155	5'-UUA AUGCUAAUCGUGAUAGGGGUU-3'	5'-CCCCUAUCACGAUUAGCAUUAUU-3'
U6	5'-ATGGACTATCATATGCTTACCGTA-3'	5'-CGCTTCACAAATTTGCGTGTC-3'

1.2.3 血清甲状腺相关抗体及甲状腺功能参数的检测 应用电化学发光法检测血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb),其中TSH、FT₃、FT₄试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,TPOAb试剂盒购自深圳市安提生物科技有限公司,TGAb试剂盒购自上海艾研生物科技有限公司。仪器为E170电化学发光免疫分析仪,购自瑞士罗氏公司。

1.2.4 Th17、Treg的检测 取抗凝试管血样,应用Ficoll密度

梯度离心法获取单个核细胞,应用PBS洗涤细胞并重悬,将细胞密度调整至2×10⁶个/mL并加入到无菌培养板中,分别滴加离子霉素、莫能霉素及丙二醇甲醚醋酸酯,共培养5 h,然后应用磷酸缓冲液(PBS)洗涤后分别加入荧光标记的单克隆抗体:Anti-CD4-PE,混匀后室温避光孵育20 min,加入破膜试剂溶解细胞膜,洗涤细胞后,吹悬数次,在低温下3000 r/min离心10 min,弃上清,加入荧光标记的单克隆抗体Anti-IL-17A-PE-Cy7,室温下避光孵育20 min。应用FACS Calibur流式细胞仪检测外周血Th17、Treg水平,仪器购自美国BD公司,并应用

BD cell quest 软件计算 Th17/Treg。

1.2.5 Th17、Treg 细胞因子的检测 取普通试管血清,应用酶联免疫吸附法检测血清 Th17 细胞因子 [白细胞介素 -17 (IL-17)、 γ 干扰素 (IFN- γ)], Treg 细胞因子 [白细胞介素 -10 (IL-10)] 水平, IL-10、IL-17 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司(货号:F01360、F01450), IFN- γ 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(货号:E-EL-H0108c)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验。计数资料以例及率表示, 采用 χ^2 检验, 应用 *Pearson* 分析数据相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-326、miR-155 表达水平比较

研究组血清 miR-326、miR-155 表达水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组血清 miR-326、miR-155 表达水平比

Table 2 Comparison of serum miR-326 and miR-155 expression levels between two groups

Groups	n	miR-326	miR-155
Study group	82	2.93 $\pm$ 0.68	3.83 $\pm$ 0.84
Control group	80	1.04 $\pm$ 0.23	1.04 $\pm$ 0.25
t		23.410	28.684
P		0.000	0.000

2.2 两组甲状腺功能、甲状腺相关抗体比较

研究组 TSH、TPOAb、TGAb 显著高于对照组, FT₃、FT₄ 显

著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组甲状腺功能、甲状腺相关抗体比较

Table 3 Comparison of thyroid function and thyroid-associated antibodies between two groups

Groups	n	TSH(mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TPOAb(IU/mL)	TGAb(IU/mL)
Study group	82	5.07 $\pm$ 1.09	3.72 $\pm$ 0.82	8.57 $\pm$ 2.11	502.43 $\pm$ 100.16	1023.68 $\pm$ 311.34
Control group	80	3.88 $\pm$ 0.82	4.51 $\pm$ 0.33	11.58 $\pm$ 2.45	1.07 $\pm$ 0.21	21.11 $\pm$ 5.21
χ^2 or t		7.838	-8.007	-8.385	44.786	28.796
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组外周血 Th17 细胞、Treg 细胞因子比较

研究组外周血 Th17、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 显著高于对

照组, Treg、IL-10 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组外周血 Th17 细胞、Treg 细胞因子比较

Table 4 Comparison of Th17 cells and Treg cytokines in peripheral blood between two groups

Groups	n	Treg(%)	Th17(%)	Th17/Treg	IL-17(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
Study group	82	2.23 $\pm$ 0.53	1.55 $\pm$ 0.48	0.70 $\pm$ 0.14	12.76 $\pm$ 3.51	22.27 $\pm$ 7.34	28.64 $\pm$ 6.25
Control group	80	5.02 $\pm$ 1.28	0.43 $\pm$ 0.13	0.09 $\pm$ 0.02	7.89 $\pm$ 2.19	38.32 $\pm$ 8.13	10.25 $\pm$ 2.87
t		-18.204	20.160	38.586	10.564	-13.195	23.966
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 HT 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

Pearson 相关分析显示, HT 患者血清 miR-326 与 TSH、TPOAb、TGAb、Th17、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 呈正相关, 与 FT₃、FT₄、Treg、IL-10 呈负相关; miR-155 与 TSH、TPOAb、TGAb、Th17、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 呈正相关, 与 FT₃、FT₄、Treg、IL-10 呈负相关。见表 5。

3 讨论

HT 是临床上常见的一种自身免疫性甲状腺疾病, 最初由

日本学者 Hashimoto 报道, 该病早期发病隐匿, 临床症状不典型, 当疾病发展到一定阶段可出现甲状腺功能的改变^[10]。HT 的病因和发病机制复杂, 研究表明, HT 的发病与自身免疫有密切关系, 其中 TPOAb、TGAb 两种自身抗体与 HT 的发展与预后有关^[11]。本研究中选择了我院收治的 HT 患者及体检健康人比较发现研究组 TSH 显著高于对照组, FT₃、FT₄ 显著低于对照组, 表明 HT 患者存在甲状腺功能降低, 患者出现 FT₃、FT₄ 水平降低, 同时 TSH 代偿性升高。另外本研究发现 HT 患者存在 TPOAb、TGAb 水平升高。TPOAb、TGAb 是甲状腺的自身抗体, 其水平升高提示机体存在甲状腺的自身免疫反应^[12]。

表 5 HT 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

Table 5 Correlation between serum miR-326, miR-155 and thyroid-associated antibodies and Th17/Treg cytokine imbalance in HT patients

Index	miR-326		miR-155	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TSH	0.329	0.032	0.332	0.027
FT ₃	-0.367	0.028	-0.373	0.023
FT ₄	-0.354	0.030	-0.311	0.034
TPOAb	0.491	0.000	0.483	0.000
TGAb	0.456	0.000	0.481	0.000
Th17	0.408	0.000	0.421	0.002
Treg	-0.432	0.000	-0.467	0.000
Th17/Treg	0.489	0.000	0.491	0.000
IL-17	0.412	0.006	0.421	0.000
IFN- γ	0.389	0.023	0.372	0.018
IL-10	-0.389	0.027	-0.401	0.000

miRNA 是一种机体内源的非编码单链小 RNA 分子,具有调控基因表达的功能^[13]。近年来越来越多的研究证实,在自身免疫疾病中存在 miRNA 表达异常,miRNA 表达异常与自身免疫疾病的发生和发展密切相关^[14,15]。miR-326 是由 11 号染色体 5-Arrb1 编码基因的内含子区域编码形成,在调控机体基因表达方面发挥重要作用^[16]。近年来研究发现,miR-326 也在免疫细胞分化、成熟及维持免疫稳态等方面发挥重要的作用,并与多种自身免疫性疾病的发生相关^[17]。miR-155 由 21 号染色体 B 细胞整合簇基因第 3 个外显子编码形成^[18]。研究表明,miR-155 可以通过调控免疫细胞生成、分化影响机体免疫平衡^[19]。本研究发现,研究组血清 miR-326、miR-155 表达水平显著高于对照组,表明 HT 患者存在 miR-326、miR-155 表达水平异常升高,提示 miR-326、miR-155 与 HT 的发生和发展有关。研究表明,miR-326 可以促进 Th17 细胞分化,进而引起自身免疫疾病^[20]。Zhao N 等报道^[21],miR-326 还可以抑制 Ets-1 基因的表达,而 Ets-1 基因是参与机体免疫细胞平衡的关键基因,具有调节淋巴细胞分化和增殖的功能,也是 Th17 分化的反向调节因子,当 Ets-1 基因被抑制时,Th17 细胞分化增多,引发碘诱导的甲状腺炎。Zhu F 等报道^[22],miR-155 可以正向调控 Th17 细胞的生成,缺失 miR-155 的小鼠 Th17 细胞数量大幅降低。Kim HJ 等^[23]报道,miR-155 还可以促进 Th17 细胞的发育成熟。本研究中 HT 患者 miR-155 表达异常升高,可能促进 Th17 细胞的生成与成熟,并促进自身免疫反应,从而引发 HT 的发生。

为了进一步验证以上推论,我们对两组受试者外周血 Th17 细胞、Treg 细胞及其细胞因子进行了比较,结果发现研究组外周血 Th17、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 显著高于对照组,Treg、IL-10 水平显著低于对照组,证实了 HT 患者存在 Th17 细胞升高以及 Treg 细胞降低的免疫失衡。Th17 细胞是一种辅助性 T 淋巴细胞,可以分泌 IL-17、IFN- γ ,具有促炎作用^[24]。而 Treg 细胞则是免疫调节性淋巴细胞,可以分泌 IL-10,并与 Th17 细胞及因子起到抗衡作用。Liu Y 等^[25]报道,Th17/Treg 在

HT 发生发展中起到重要作用,通过改善 Th17/Treg 平衡可改善 HT。本研究与 Liu Y 等^[25]报道相符,表明 HT 患者存在 Th17/Treg 及其相关细胞因子的失衡。

另外,本研究 HT 患者血清 miR-326、miR-155 与 TSH、TPOAb、TGAb、Th17、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 呈正相关,与 FT₃、FT₄、Treg、IL-10 呈负相关。提示 miR-326、miR-155 可能通过某些通路和机制影响了 HT 患者 Th17/Treg 免疫平衡,并促进了 TPOAb、TGAb 自身抗体的产生,进而影响了甲状腺功能。推测 miR-326、miR-155 可能通过影响免疫细胞分化,促进 Th17 细胞的发育成熟,并通过影响 Ets-1 基因表达进而影响了 Th17/Treg 免疫平衡,促进 HT 发生。本研究也提示临床上可能通过对血清 miR-326、miR-155 检测为 HT 的辅助诊断提供依据。

综上所述,HT 患者血清 miR-326、miR-155 水平异常升高,其水平与 TPOAb、TGAb 自身抗体、Th17/Treg 失衡相关,血清 miR-326、miR-155 可能通过影响机体免疫细胞分化、增殖,进而影响了 Th17/Treg 免疫平衡,促进 HT 的发生和发展,血清 miR-326、miR-155 检测可为 HT 的辅助诊断提供依据。

参考文献(References)

- [1] 何健. 桥本甲状腺炎临床诊断的现状与进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(11): 1961-1966
- [2] Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(5): 883-890
- [3] García-Díaz DF, Pizarro C, Camacho-Guillén P, et al. Expression of miR-155, miR-146a, and miR-326 in T1D patients from Chile: relationship with autoimmunity and inflammatory markers [J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(1): 34-40
- [4] 蔡勋功, 吴硕, 徐平, 等. miR-155 靶向 PTEN-PI3K/AKT 通路促进鼻咽癌细胞增殖并抑制其凋亡的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3634-3638
- [5] 徐璐, 王丽华, 卢晓宇, 等. miR-326 的功能及其在自身免疫病中作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(19): 2420-2424, 2429
- [6] Seddiki N, Brezar V, Ruffin N, et al. Role of miR-155 in the regulation

- of lymphocyte immune function and disease [J]. Immunology, 2014, 142(1): 32-38
- [7] Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 730
- [8] 田英彤, 高茹, 冯卓颖, 等. 桥本甲状腺炎患者外周血 Th17/Treg 比例以及相关细胞因子的表达变化[J]. 中华地方病学杂志, 2022, 41(4): 265-269
- [9] 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
- [10] Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook[J]. Hormones (Athens), 2013, 12(1): 12-18
- [11] 马玲, 陈钰琼, 杜娟, 等. 桥本甲状腺炎自身抗体与甲状腺功能的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(17): 94-97
- [12] Zhou Z, Liu L, Jin M, et al. Relationships between the serum TPOAb and TGAb antibody distributions and water iodine concentrations, thyroid hormones and thyroid diseases: a cross-sectional study of 2503 adults in China[J]. Br J Nutr, 2022, 76(25): 1-11
- [13] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1202-1207
- [14] Zhang J, Tan H, Cao Q, et al. Meta-Analysis of miRNA Variants Associated with Susceptibility to Autoimmune Disease [J]. Dis Markers, 2021, 39(2021): 9978460
- [15] Garo LP, Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(10): 2041-2051
- [16] Sebastiani G, Grieco FA, Spagnuolo I, et al. Increased expression of microRNA miR-326 in type 1 diabetic patients with ongoing islet autoimmunity[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(8): 862-866
- [17] Jadideslam G, Ansarin K, Sakhinia E, et al. The MicroRNA-326: Autoimmune diseases, diagnostic biomarker, and therapeutic target [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9209-9222
- [18] Xu WD, Feng SY, Huang AF. Role of miR-155 in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. Inflamm Res, 2022, 71(12): 1501-1517
- [19] Tanaka PP, Oliveira EH, Vieira-Machado MC, et al. miR-155 exerts posttranscriptional control of autoimmune regulator (Aire) and tissue-restricted antigen genes in medullary thymic epithelial cells[J]. BMC Genomics, 2022, 23(1): 404
- [20] 刘畅. 小 RNA miR-326 在 TH17 细胞分化及多发性硬化症致病机理中的功能研究[D]. 上海: 中国科学院上海生命科学研究院, 2011
- [21] Zhao N, Zou H, Qin J, et al. MicroRNA-326 contributes to autoimmune thyroiditis by targeting the Ets-1 protein [J]. Endocrine, 2018, 59(1): 120-129
- [22] Zhu F, Li H, Liu Y, et al. miR-155 antagomir protect against DSS-induced colitis in mice through regulating Th17/Treg cell balance by Jarid2/Wnt/ β -catenin[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 39(126): 109909
- [23] Kim HJ, Park SO, Byeon HW, et al. T cell-intrinsic miR-155 is required for Th2 and Th17-biased responses in acute and chronic airway inflammation by targeting several different transcription factors[J]. Immunology, 2022, 166(3): 357-379
- [24] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-297
- [25] Liu Y, Tang X, Tian J, et al. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(12): 21674-21686

(上接第 4462 页)

- [15] 米文芳, 董强利, 张兰. 青少年抑郁症认知功能损害及影响因素的研究进展[J]. 新医学, 2023, 54(1): 13-16
- [16] 陈海思, 高静芳, 王晓乐, 等. 重复经颅磁刺激联合舍曲林对首发青少年抑郁早期疗效及冷执行功能的影响 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(9): 1491-1494
- [17] 陈海思, 高静芳, 王晓乐, 等. 青少年抑郁障碍冷执行功能研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(1): 53-56
- [18] Ropaj E. Hope and suicidal ideation and behaviour [J]. Curr Opin Psychol, 2023, 9(49): 101491
- [19] 周煜. 城乡青少年抑郁症状及自杀意念的流行病学调查 -- 以湖南省长沙市及岳阳县为例[D]. 湖南: 湖南师范大学, 2014
- [20] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1683-1692
- [21] Kaur M, Naismith SL, Lagopoulos J, et al. Sleep-wake, cognitive and clinical correlates of treatment outcome with repetitive transcranial magnetic stimulation for young adults with depression [J]. Psychiatry Res, 2019, 41(271): 335-342
- [22] 盛巍, 杨致蓉, 卢冰清. rTMS 联合盐酸帕罗西汀对 NSSI 青少年抑郁障碍执行功能的影响[J]. 中国基层医药, 2023, 30(4): 607-612
- [23] 董震, 张云淑, 吴涵, 等. 功能磁共振引导下的重复经颅磁刺激对抑郁症短期疗效和执行功能的影响 [J]. 河北医药, 2022, 44(8): 1156-1159
- [24] Dai L, Wang P, Du H, et al. High-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Accelerates onset Time of Beneficial Treating Effects and Improves Clinical Symptoms of Depression[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022, 21(6): 500-510
- [25] 李松华, 付可登, 胡媛媛, 等. 高强度重复经颅磁刺激治疗重度抑郁伴自杀意念患者的效果[J]. 中国医药导报, 2022, 19(26): 90-93