

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中miR-155和细胞因子信号转导抑制分子1相对表达量与肝功能损伤程度的相关性

汪增秀, 吴卫锋 [南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)感染性肝病一科, 南京 210003]

摘要: 目的 分析慢性乙型肝炎(chronic hepatitis C, CHB)患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中miR-155和细胞因子信号转导抑制分子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)的表达水平,并探讨其与肝功能损伤程度的相关性。方法 连续纳入2016年3月至2018年6月于南京中医药大学附属南京医院就诊的95例CHB患者为研究对象(CHB组),根据患者肝组织病理学检查结果分为轻度CHB组(31例)、中度CHB组(38例)和重度CHB组(26例)。另选取同期健康体检者50例作为对照组。采用RT-PCR检测受试者外周血PBMC中miR-155和SOCS1 mRNA相对表达量,ELISA法检测CHB患者血清肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBil)],分析外周血miR-155和SOCS1 mRNA相对表达量与CHB严重程度及肝功能指标的相关性。结果 CHB组患者miR-155相对表达量(0.64 ± 0.15)显著低于对照组(0.86 ± 0.27),SOCS1 mRNA相对表达量(1.25 ± 0.37)显著高于对照组(0.69 ± 0.18),差异均有统计学意义($t = 6.314, P < 0.001$; $t = 10.081, P < 0.001$)。重度CHB组miR-155相对表达量为 0.52 ± 0.13 ,显著低于中度CHB组(0.65 ± 0.16)和轻度CHB组(0.73 ± 0.20);SOCS1 mRNA相对表达量为 1.50 ± 0.25 ,显著高于中度CHB组(1.21 ± 0.33)和轻度CHB组(1.09 ± 0.31),差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。CHB患者miR-155和SOCS1 mRNA表达水平呈显著负相关($r = -0.695, P < 0.01$)。重度CHB组血清ALT、AST、TBil水平分别为(95.97 ± 11.98) U/L、(75.93 ± 10.27) U/L、(22.21 ± 4.09) $\mu\text{mol/L}$,均显著高于轻度CHB组[(79.73 ± 10.86) U/L、(61.57 ± 9.16) U/L、(18.06 ± 3.14) $\mu\text{mol/L}$]和中度CHB组[(86.05 ± 12.14)、(66.66 ± 9.38) U/L、(19.73 ± 3.52) $\mu\text{mol/L}$],差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。中度CHB组血清ALT、AST、TBil水平与轻度CHB组相比,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。CHB患者miR-155相对表达水平与ALT、AST、TBil水平呈负相关($r = -0.457, -0.531, -0.389, P$ 均 < 0.05),SOCS1 mRNA与ALT、AST、TBil水平呈正相关($r = 0.419, 0.520, 0.371, P$ 均 < 0.05)。结论 CHB患者PBMC中miR-155和SOCS1 mRNA的异常表达与肝功能损伤程度密切相关。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; miR-155; 细胞因子信号转导抑制分子1; 肝功能损伤

Correlation of the expressions of miR-155 and suppressor of cytokine signaling 1 mRNA in peripheral blood mononuclear cells with the degree of liver injury in patients with chronic hepatitis B

WANG Zeng-xiu, WU Wei-feng [Department of Infectious Hepatopathy I, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (The Second Hospital of Nanjing), Nanjing 210003, China]

Abstract: Objective To analyze the expression levels of miR-155 and suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1)

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with chronic hepatitis B (CHB), and to explore their relationships with the degree of liver injury. **Methods** A total of 95 patients with CHB in Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine from March 2016 to June 2018 were continuously enrolled as CHB group. The patients were furtherly divided into mild CHB group (31 cases), moderate CHB group (38 cases) and severe CHB group (26 cases) according to the results of liver histopathology. Another 50 healthy persons were selected as control group during the same period. The relative expressions of miR-155 and SOCS1 mRNA in PBMC were detected by RT-PCR, serum liver function indicators [alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil)] were detected by ELISA. The relationships of the expressions of miR-155 and SOCS1 mRNA in PBMC with the clinical grading and liver function indexes in patients with CHB were analyzed. **Results** The miR-155 relative expression of patients in CHB group was significantly lower than that in control group $[(0.64 \pm 0.15) \text{ vs } (0.86 \pm 0.27)]$, and the relative expression of SOCS1 mRNA was significantly higher than that in control group $[(1.25 \pm 0.37) \text{ vs } (0.69 \pm 0.18)]$, the differences were statistically significant ($t = 6.314, P < 0.001; t = 10.081, P < 0.001$). The miR-155 relative expression of patients in severe CHB group was 0.52 ± 0.13 , which was lower than those in moderate CHB group (0.65 ± 0.16) and mild CHB group (0.73 ± 0.20), and the relative expression of SOCS1 mRNA was 1.50 ± 0.25 , which was higher than those in moderate CHB group (1.21 ± 0.33) and mild CHB group (1.09 ± 0.31), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant negative correlation between the expressions of miR-155 and SOCS1 mRNA in CHB group ($r = -0.695, P < 0.01$). The levels of serum ALT, AST, and TBil of patients in severe CHB group $[(95.97 \pm 11.98) \text{ U/L}, (75.93 \pm 10.27) \text{ U/L}, (22.21 \pm 4.09) \mu\text{mol/L}]$ were higher than those in mild CHB group $[(79.73 \pm 10.86) \text{ U/L}, (61.57 \pm 9.16) \text{ U/L}, (18.06 \pm 3.14) \mu\text{mol/L}]$ and moderate CHB group $[(86.05 \pm 12.14) \text{ U/L}, (66.66 \pm 9.38) \text{ U/L}, (19.73 \pm 3.52) \mu\text{mol/L}]$, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); there were no significant differences in serum ALT, AST and TBil levels of patients between moderate CHB group and mild CHB group ($P > 0.05$). The miR-155 expression level of patients in CHB group was negatively correlated with ALT, AST and TBil levels ($r = -0.457, -0.531, -0.389$, all $P < 0.05$), SOCS1 mRNA was positively correlated with ALT, AST, and TBil levels ($r = 0.419, 0.520, 0.371$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Abnormal expression of miR-155 and SOCS1 mRNA in PBMC of patients with CHB is closely related to the degree of liver injury.

Key words: Hepatitis B, chronic; MiR-155; Suppressor of cytokine signaling 1; Liver injury

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, HBV) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起的, 据世界卫生组织报道, 全球HBV感染人群中约12%为慢性HBV感染^[1]。HBV感染是导致肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的重要危险因素, 近年来随着乙肝疫苗的普及和公共卫生条件的改善, 我国乙型肝炎发生率有所降低, 但仍是威胁人们生命健康的重要公共卫生问题^[2]。miR-155已被证实可参与免疫、炎症、肿瘤及心血管疾病的病理发生发展过程, 且在HBV和肠道病毒等病毒感染中发挥重要抗病毒作用^[3,4]。细胞因子信号转导抑制分子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 是JAK/STAT信号转导通路中重要的负调控蛋白, 在调节T细胞增殖、分化中发挥重要作用, 与自身免疫性疾病、肝炎等发生

发展密切相关^[5,6]。有研究报道, miR-155对病毒的抑制作用与SOCS1及其相关信号转导通路有关^[7], 但目前关于两者与CHB患者肝功能损伤程度的关系尚未见报道。本研究以95例CHB患者为研究对象进行前瞻性研究, 分析miR-155和SOCS1在CHB患者外周血中的表达水平, 探讨其与肝功能损伤的关系及作用机制, 以期CHB患者的临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入2016年3月至2018年6月于南京中医药大学附属南京医院就诊的95例CHB患者, 入选标准: ①均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中有关CHB的诊断标准^[8]; ②患者均同意进行肝组织活检, 并证实为CHB; 排除标准: ①合并肾功能异常、心血管疾病、甲状腺

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

疾病及恶性肿瘤等;②自身免疫性和酒精性肝病及其他病毒感染引起的肝炎;③6个月内接受过抗病毒治疗、免疫治疗、糖皮质激素及护肝降酶药物治疗。另选取同时期于本院体检的50例健康者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准(批准文号20160218),所有受试者均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 肝组织病理学检查及严重程度 所有CHB患者均行肝组织活检,将穿刺取得的肝组织放入福尔马林溶液中固定30 min,经梯度酒精脱水后,进行石蜡包埋切片,厚度4 μm 。切片常规脱蜡至水后,进行苏木精-伊红(HE)染色。光学显微镜下观察肝组织病理变化,由相同2位病理医师阅片,采用Metavir评分系统评估肝组织炎症活动度和纤维化分期^[9]。根据评估结果将患者分为轻度、中度、重度3组,并观察3组患者的尿素水平、血肌酐(serum creatinine, SCr)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血清HBV DNA、乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)及乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)。

1.2.2 外周血miR-155和SOCS1表达的检测 CHB患者于入院当天采集外周血5 ml,对照组于体检当日采集外周血5 ml,参考Ficoll密度梯度离心法^[10]分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)。使用Trizol裂解液(Invitrogen公司)提取PBMC总RNA,逆转录合成cDNA(逆转录试剂盒, TaKaRa公司),采用SYBR Green染色法进行实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-PCR)检测。RT-PCR总体系20 μl ,反应程序:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性30 s;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,50 $^{\circ}\text{C}$ /55 $^{\circ}\text{C}$ 退火45 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s,共40个循环。根据NCBI中人miR-155和SOCS1基因序列设计引物,引物序列如下:miR-155正向5'-GCCGCTTAATGCTAATCGTG-3',反向5'-CAGTGCTGGGTCCGACTGA-3';U6正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';SOCS1正向5'-CCGCTCCCACTCTGATTACCG-3',反向5'-AGTGCTCCAGCAGCTCGAAGA-3';GAPDH

正向5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3',反向5'-TCCACCACCCTGT-3',由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。分别以U6、GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算miR-155和SOCS1 mRNA的相对表达量,每个样本进行3次重复测量。

1.2.3 肝功能指标的检测 采集所有CHB患者外周血,分离血清,采用ELISA法检测血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBil)水平。ELISA试剂均购于武汉依科瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析,年龄、尿素、SCr、eGFR、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、miR-155、SOCS1相对表达量、ALT、AST及TBil等符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,组内两两比较采用SNK- q 检验;性别等计数资料用例数和百分数表示,采用 χ^2 检验。采用Pearson相关系数法分析CHB患者miR-155和SOCS1相对表达量与肝功能指标(ALT、AST、TBil)的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHB组和健康对照组一般资料 CHB组中男性61例,女性34例,年龄26~58岁,平均(37.92 \pm 10.76)岁。健康对照组中男性29例,女性21例,年龄28~65岁,平均(39.15 \pm 10.28)岁。两组间性别和年龄的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.537$, $P = 0.464$; $t = 0.664$, $P = 0.508$)。

2.2 不同严重程度CHB组间一般资料 轻度CHB组31例,病理表现为肝细胞变性,点、灶状坏死或凋亡小体,小叶结构完整;中度CHB组38例,病理表现为汇管区和小叶内炎症明显,形成纤维间隔伴小叶结构部分损坏;重度CHB组26例,病理表现为汇管区严重炎症,大量纤维间隔且小叶结构紊乱,病理图见图1。3组患者的性别、年龄、尿素水平、SCr及eGFR等差异无统计学意义($P > 0.05$),血清HBV DNA、HBsAg及HBeAg差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 CHB组和健康对照组 miR-155 和 SOCS1 mRNA

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

表达水平比较 CHB 组外周血 PBMC 中 miR-155 相对表达量为 0.64 ± 0.15 ，显著低于健康对照组的 0.86 ± 0.27 ，差异有统计学意义 ($t = 6.314$, $P < 0.001$)。CHB 组患者 SOCS1 mRNA 相对表达量为 1.25 ± 0.37 ，显著高于健康对照组的 0.69 ± 0.18 ，差

异有统计学意义 ($t = 10.081$, $P < 0.001$)，见表 2。

2.4 不同严重程度 CHB 患者 miR-155 和 SOCS1 mRNA 相对表达量 轻度 CHB 组、中度 CHB 组和重度 CHB 组患者 PBMC 中 miR-155 及 SOCS1 mRNA 相对表达量的差异均有统计学意义 (F 值

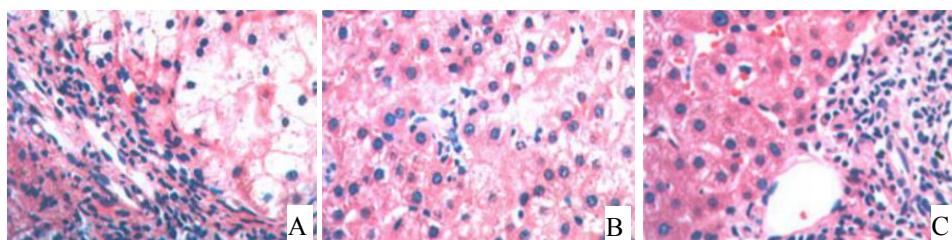


图 1 不同严重程度 CHB 患者的病理图 (HE 染色, $\times 400$)

注: A 为轻度 CHB 病理图, B 为中度 CHB 病理图, C 为重度 CHB 病理图

表 1 95 例不同严重程度 CHB 患者一般资料

组别	性别 (男/女, 例)	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	尿素 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	SCr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
轻度CHB组 ($n = 31$)	19/12	37.35 ± 8.06	5.07 ± 1.12	76.53 ± 10.38
中度CHB组 ($n = 38$)	21/17	38.01 ± 8.52	4.98 ± 1.33	79.61 ± 11.57
重度CHB组 ($n = 26$)	21/5	38.47 ± 7.59	4.73 ± 1.24	78.42 ± 10.19
统计量值	$\chi^2 = 4.541$	$F = 0.138$	$F = 0.563$	$F = 0.694$
P值	0.103	0.871	0.572	0.502
组别	eGFR [$\bar{x} \pm s$, ml/(min \cdot 1.73 m 2)]	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, log拷贝/ml)	HBsAg ($\bar{x} \pm s$, IU/ml)	HBeAg ($\bar{x} \pm s$, log S/CO)
轻度CHB组 ($n = 31$)	121.09 ± 10.18	4.01 ± 0.92	2675.42 ± 721.36	1.50 ± 0.63
中度CHB组 ($n = 38$)	123.12 ± 11.22	6.14 ± 1.57	7382.74 ± 780.63	2.14 ± 0.67
重度CHB组 ($n = 26$)	122.19 ± 10.73	6.58 ± 0.79	23350.65 ± 796.25	2.89 ± 0.71
统计量值	$F = 0.304$	$F = 39.776$	$F = 5581.498$	$F = 30.565$
P值	0.739	< 0.001	< 0.001	0.009
q_1 值	-	10.383	35.900	5.594
P_1 值	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_2 值	-	11.402	143.502	11.057
P_2 值	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_3 值	-	2.040	115.802	6.234
P_3 值	-	0.324	< 0.001	< 0.001

注: q_1 、 P_1 为轻度 CHB 组与中度 CHB 组相比, q_2 、 P_2 为轻度 CHB 组与重度 CHB 组相比, q_3 、 P_3 为中度 CHB 组与重度 CHB 组相比;“-”为无相关数据

表 2 CHB 组和健康对照组 miR-155 和 SOCS1 mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-155	SOCS1 mRNA
CHB组 ($n = 95$)	0.64 ± 0.15	1.25 ± 0.37
对照组 ($n = 50$)	0.86 ± 0.27	0.69 ± 0.18
t 值	6.314	10.081
P 值	< 0.001	< 0.001

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

分别为 11.265、13.458, 均 $P < 0.001$)。其中重度 CHB 组患者 PBMC 中 miR-155 相对表达量显著低于中度 CHB 组和轻度 CHB 组 ($q = 4.322$, $P = 0.008$; $q = 6.682$, $P < 0.001$)。SOCS1 mRNA 相对表达量显著高于中度 CHB 组和轻度 CHB 组 (q 值分别为 5.309、7.184, 均 $P < 0.001$)；中度 CHB 组患者 miR-155 和 SOCS1 mRNA 相对表达量与轻度 CHB 组相比, 差异无统计学意义 ($q = 2.797$, $P = 0.124$; $q = 2.310$, $P = 0.237$)。见表 3。

2.5 CHB 组患者 miR-155 与 SOCS1 mRNA 相对表达量的相关性 CHB 组患者外周血 PBMC 中 miR-

155 与 SOCS1 mRNA 相对表达量呈显著负相关 ($r = -0.695$, $P < 0.001$)。见图 2。

2.6 CHB 组患者肝功能指标 各组间 ALT、AST 和 TBil 水平的差异均有统计学意义 (F 值分别为 13.736、16.216、9.599, 均 $P < 0.001$)。重度 CHB 组患者血清 ALT、AST、TBil 水平均显著高于轻度 CHB 组和中度 CHB 组 (均 $P < 0.05$)；中度 CHB 组患者血清 ALT、AST、TBil 水平与轻度 CHB 组相比, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 4。

2.7 CHB 组 miR-155 和 SOCS1 mRNA 相对表达量与肝功能指标的相关性 CHB 组患者外周血中 miR-155 表达水平与 ALT、AST、TBil 水平均呈负相关 ($P < 0.05$)。SOCS1 表达水平与 ALT、AST、TBil 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 5、图 3、图 4。

表 3 95 例不同严重程度 CHB 患者 miR-155 和 SOCS1 mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-155	SOCS1 mRNA
轻度CHB组 ($n = 31$)	0.73 ± 0.20	1.09 ± 0.31
中度CHB组 ($n = 38$)	0.65 ± 0.16	1.21 ± 0.33
重度CHB组 ($n = 26$)	0.52 ± 0.13	1.50 ± 0.25
F 值	11.265	13.458
P 值	< 0.001	< 0.001
q_1 值	2.797	2.310
P_1 值	0.124	0.237
q_2 值	6.682	7.184
P_2 值	< 0.001	< 0.001
q_3 值	4.322	5.309
P_3 值	0.008	< 0.001

注: q_1 、 P_1 为轻度 CHB 组与中度 CHB 组相比, q_2 、 P_2 为轻度 CHB 组与重度 CHB 组相比, q_3 、 P_3 为中度 CHB 组与重度 CHB 组相比; “-” 为无相关数据

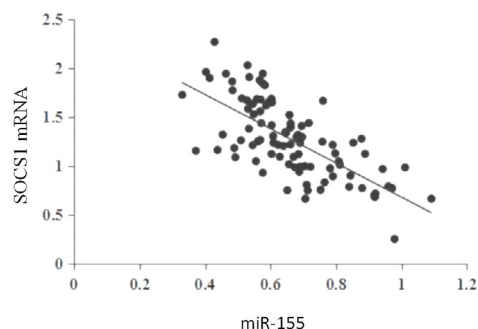


图 2 CHB 组患者 miR-155 和 SOCS1 mRNA 相对表达量的相关性分析

表 4 95 例不同严重程度 CHB 患者肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
轻度CHB组 ($n = 31$)	79.73 ± 10.86	61.57 ± 9.16	18.06 ± 3.14
中度CHB组 ($n = 38$)	86.05 ± 12.14	66.66 ± 9.38	19.73 ± 3.52
重度CHB组 ($n = 26$)	95.97 ± 11.98	75.93 ± 10.27	22.21 ± 4.09
F 值	13.736	16.216	9.599
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_1 值	3.368	3.111	2.731
P_1 值	0.051	0.076	0.136
q_2 值	7.386	7.987	6.175
P_2 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_3 值	4.714	5.388	3.856
P_3 值	0.004	< 0.001	0.021

注: q_1 、 P_1 为轻度 CHB 组与中度 CHB 组相比, q_2 、 P_2 为轻度 CHB 组与重度 CHB 组相比, q_3 、 P_3 为中度 CHB 组与重度 CHB 组相比; “-” 为无相关数据

表5 95例CHB患者miR-155和SOCS1 mRNA相对表达量与肝功能指标的相关性

指标	miR-155		SOCS1	
	r值	P值	r值	P值
ALT	-0.457	0.024	0.419	0.029
AST	-0.531	0.014	0.520	0.018
TBil	-0.389	0.036	0.371	0.041

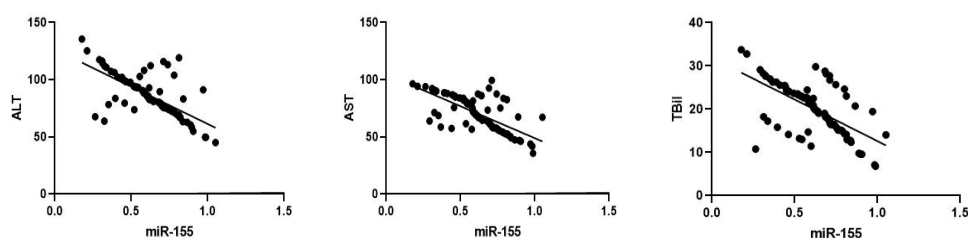


图3 95例CHB患者miR-155相对表达量与肝功能指标相关性的散点图

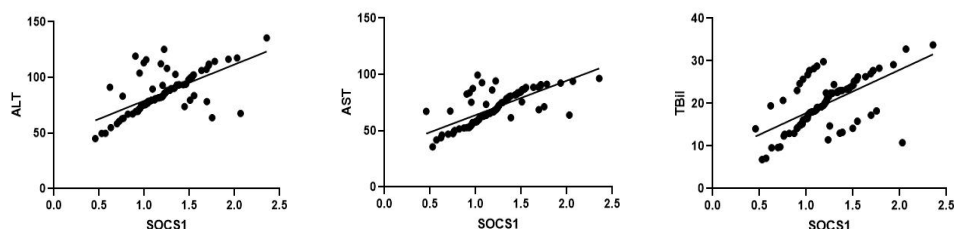


图4 95例CHB患者SOCS1 mRNA相对表达量与肝功能指标相关性的散点图

3 讨论

miR-155定位于人21号染色体上,在人类多种细胞中广泛存在,通过与多个靶基因互作调控机体多种生理病理过程。近年研究表明,miR-155在病毒感染中可能参与调控宿主与病毒的相互作用过程,并调节淋巴细胞的免疫功能,抑制HBV和HIV等病毒感染^[11-13]。Yu等^[14]研究表明,miR-155在CHB患者PBMC中表达显著降低,与患者免疫状态有关。但miR-155表达水平与CHB患者肝功能损伤程度的关系尚未见报道。本研究证实CHB患者PBMC中miR-155呈低表达,与Yu等^[14]研究结果一致。为进一步分析miR-155与CHB患者肝功能损伤程度的相关性,本研究对患者进行肝组织活检,根据肝组织炎症状态和肝纤维化程度进行临床分度,结果表明CHB患者肝功能损伤越严重,miR-155表达水平越低。提示miR-155低表达与CHB肝功能损伤程度密切相关。

多项研究表明,宿主对HBV的免疫应答失衡是CHB病情发展及肝功能损伤的重要机制之一^[15-17]。

SOCS家族蛋白是细胞因子信号转导通路的负调控蛋白,目前研究认为该家族可调节白细胞介素6、白细胞介素10及肿瘤坏死因子等几十种细胞因子,参与机体响应病原菌的主要免疫反应^[18]。SOCS1是SOCS家族重要成员,研究表明高表达的SOCS1可抑制干扰素信号,加重病毒感染程度及器官损伤^[19,20]。本研究表明,CHB病情越严重,SOCS1 mRNA相对表达量越高。进一步分析发现,SOCS1 mRNA相对表达量与ALT、AST和TBil水平均呈正相关,说明SOCS1 mRNA与肝功能损伤有关。与本研究结果不同的是,王媛媛等^[21]研究表明,miR-155在酒精性脂肪肝小鼠肝脏中高表达,而SOCS1呈低表达,这可能与致病因素、病变机制不同有关。SOCS1作为T细胞增殖分化、抗JAK/STAT信号转导通路的负调控因子,在病毒感染中可促进病毒的复制过程^[22],同时也可激活或抑制NF- κ B信号转导通路,引起器官严重损伤并减弱促炎因子引起的免疫调节,有助于病毒快速感染^[23]。Zhang等^[24]研究表明,SOCS1 mRNA表达水平与急、慢性乙型肝炎

卫生健康事业发展70年巡礼

• 肝炎病毒感染及相关肝病专题 •

炎患者糖皮质激素治疗敏感性及其预后有关。

病毒载量和宿主免疫失衡均与CHB肝功能损伤有关^[25]。蔡启茵等^[26]体外研究表明, miR-155过表达能够抑制肝癌细胞中SOCS1和HBV蛋白的表达,提示miR-155可减弱SOCS1对抗病毒感染信号转导通路的负反馈调节作用和免疫抑制,加强机体抗病毒能力,同时也可抑制HBV复制,减弱其感染力。本研究表明, CHB患者PBMC中miR-155表达水平与SOCS1表达水平呈负相关,提示miR-155/SOCS1信号转导通路可能在CHB肝功能损伤的发生及发展中发挥重要作用。推测miR-155可能通过抑制SOCS1表达,抑制HBV复制及调节机体免疫平衡,在CHB肝功能损伤中起保护作用,但仍需进一步证实。

综上所述, CHB患者外周血中miR-155低表达, SOCS1 mRNA高表达,二者均与患者肝功能损伤程度有关,可作为CHB肝功能损伤的生物标志物。但本研究仍存在一定不足,如纳入观察对象较少、检测时间段单一,对此,为进一步探究其确切的作用机制有待纳入更多研究对象,并增加治疗后患者ALT下降或肝组织炎症改善以后外周血miR-155、SOCS1的表达数据,提高临床说服力。

参考文献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546-1555.
- [3] 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.
- [4] 周琦, 金玉. miR-155与病毒感染研究进展[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(4): 379-383.
- [5] 黄元兰, 闫伟, 付兆强, 等. 细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)与免疫调节[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2015, 7(3): 205-210.
- [6] 刘春来, 刘红雨, 陈军. SOCS家族分子在肿瘤发生发展中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(9): 620-625.
- [7] Wang B, Fu M, Liu Y, et al. gga-miR-155 enhances type I interferon expression and suppresses infectious burse disease virus replication via targeting SOCS1 and TANK[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 55.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(3): 1-18.
- [9] Rammeh S, Khadra HB, Znaidi NS, et al. Inter-observers agreement of Ishak and Metavir scores in histological evaluation of chronic viral hepatitis B and C[J]. *Annales De Biologie Clinique*, 2014, 72(1): 57-60.
- [10] 张白杜, 顾晓琼, 赵明光, 等. 分离人外周血单个核细胞和粒细胞一步法与两步法比较[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(16): 2149-2150.
- [11] 程林芳, 吴南屏, Cheng Linfang, 等. miR-155调节淋巴细胞免疫功能以及与病毒感染的相关性[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2016, 43(1): 47-50.
- [12] 曾芙蓉, 陈偲, 汤立军. miR-155在常见病原微生物感染中的研究进展[J]. *生命科学*, 2014, 26(7): 751-755.
- [13] 李男, 李云霞, 加慧, 等. miR-155与肺部疾病的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(8): 619-624.
- [14] Yu SL, Deng H, Li XH, et al. Expression of microRNA-155 is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis B patients[J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(1): e34483.
- [15] 张敏, 杨丽莎, 彭德珍, 等. 慢性HBV感染不同免疫状态及乙型肝炎肝硬化外周血T、B细胞亚群和NK细胞的变化及意义[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(20): 3233-3236.
- [16] 史继静, 张纪元, 王福生. HBV感染的免疫发病机制及抗病毒治疗策略[J]. *中国病毒病杂志*, 2017, 7(3): 161-166.
- [17] 张坤坤, 袁吉钊. I型固有淋巴细胞对慢性乙型肝炎的作用及机制[J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(2): 145-151.
- [18] 侯敏, 刘新, 张文艳. SOCS家族蛋白在病毒感染中发挥的作用[J]. *病毒学报*, 2017, 32(2): 284-292.
- [19] Wei H, Wang S, Chen Q, et al. Suppression of Interferon Lambda Signaling by SOCS-1 Results in Their Excessive Production during Influenza Virus Infection[J]. *Plos Pathogens*, 2014, 10(1): e1003845.
- [20] 刘萍, 梅红. 腺病毒肺炎婴幼儿外周血淋巴细胞因子信号抑制分子基因表达及其与血清干扰素- α 水平关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(4): 359-360.
- [21] 王媛媛, 杨扬, 梅金玉, 等. miR-155及SOCS1蛋白在酒精性脂肪肝小鼠肝脏中的表达[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(12): 10-14.
- [22] 熊国莲, 石茜, 范凌. 慢性乙型肝炎患者CISH、SOCS1和SOCS3 mRNA及CD4⁺T淋巴细胞亚群相关细胞因子的表达[J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(8): 677-681.
- [23] Liu X, Li J, Peng X, et al. Geraniin Inhibits LPS-Induced THP-1 Macrophages Switching to M1 Phenotype via SOCS1/NF- κ B Pathway[J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1421-1433.
- [24] Zhang JJ, Fan YC, Zhao ZH, et al. Prognoses of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure are closely associated with altered SOCS1 mRNA expression and cytokine production following glucocorticoid treatment[J]. *中国免疫学杂志: 英文版*, 2014, 11(4): 396-404.
- [25] 陈梅莲, 邓任堂, 李柳燕, 等. 慢性乙型肝炎患者血清e抗原及病毒载量和肝损伤的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(12): 1749-1750.
- [26] 蔡启茵, 任广立, 张卫云, 等. miR-155对HBV蛋白表达的抑制作用及机制[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(11): 902-905.

收稿日期: 2018-12-03

汪增秀, 吴卫锋. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中miR-155和细胞因子信号转导抑制分子1相对表达量与肝功能损伤程度的相关性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(3): 14-20.