

梅毒血清固定患者外周血单个核淋巴细胞中 miR-31 和 miR-192 水平表达及其诊断价值研究

赵萍^a, 吴红霞^b, 高海珍^b (江阴市人民医院 a. 皮肤科; b. 检验科, 江苏江阴 214400)

摘要: **目的** 探讨梅毒血清固定患者外周血单个核淋巴细胞中微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -31 和微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -192 的表达水平及其诊断价值。 **方法** 选取 2020 年 11 月 ~ 2022 年 11 月江阴市人民医院收治的梅毒患者 81 例, 根据患者进行驱梅治疗后的血清转变情况分为血清固定组 ($n=37$) 和转阴组 ($n=44$), 根据临床病理分期分为一期梅毒患者组 ($n=45$) 和二期梅毒患者组 ($n=36$), 根据梅毒快速血浆反应素试验 (rapid plasma response test, RPR) 分为反应素初始滴度 $<1:8$ 梅毒患者组 ($n=31$), $1:8 \sim 1:32$ 梅毒患者组 ($n=26$) 和 $>1:32$ 梅毒患者组 ($n=24$)。另选取同期进行健康体检的 50 例志愿者为健康对照组。实时荧光定量 PCR 检测各组外周血 miR-31 和 miR-192 水平; Logistic 回归分析梅毒患者发生血清固定的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析外周血 miR-31, miR-192 水平对梅毒患者发生血清固定的诊断价值。 **结果** 血清固定组、转阴组和健康对照组外周血 miR-31 (0.36 ± 0.10 , 0.68 ± 0.13 , 1.01 ± 0.22) 和 miR-192 (0.51 ± 0.12 , 0.73 ± 0.19 , 1.03 ± 0.05) 表达水平逐渐升高, 差异具有统计学意义 ($F=167.815$, 173.090 , 均 $P < 0.05$); 病理分期为 I 期患者外周血 miR-31 (0.56 ± 0.13), miR-192 (0.76 ± 0.14) 水平显著高于 II 期 (0.38 ± 0.10 , 0.47 ± 0.08), 差异具有统计学意义 ($t=6.842$, 11.059 , 均 $P < 0.05$); 反应素初始滴度 $<1:8$ 、反应素初始滴度为 $1:8 \sim 1:32$ 、反应素初始滴度 $>1:32$ 的梅毒患者血清 miR-31 (0.56 ± 0.18 , 0.48 ± 0.12 , 0.39 ± 0.09) 和 miR-192 (0.80 ± 0.20 , 0.64 ± 0.13 , 0.49 ± 0.12) 表达水平逐渐降低, 差异具有统计学意义 ($F=10.057$, 26.166 , 均 $P < 0.05$); miR-31 [OR(95%CI)=0.537(0.338 ~ 0.853)] 和 miR-192 [OR(95%CI)=0.375(0.192 ~ 0.732)] 均是梅毒患者发生血清固定的保护因素 (均 $P < 0.05$); 外周血 miR-31, miR-192 以及两者联合诊断梅毒患者发生血清固定的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.729 (95%CI: $0.618 \sim 0.821$), 0.821 (95%CI: $0.720 \sim 0.898$) 和 0.927 (95%CI: $0.847 \sim 0.973$), 联合诊断的敏感度和特异度分别为 83.78% , 84.09% , 二者联合优于外周血 miR-31 和 miR-192 各自单独诊断, 差异具有统计学意义 ($Z=3.836$, 2.563 , 均 $P < 0.05$)。 **结论** 外周血 miR-31 和 miR-192 在梅毒血清固定患者体内下调, 二者联合诊断梅毒血清固定具有较高效能。

关键词: 微小核糖核酸 -31; 微小核糖核酸 -192; 梅毒血清固定

中图分类号: R377.1; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-029-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.006

Study on the Expression Levels and Diagnostic Value of miR-31 and miR-192 in Peripheral Blood Mononuclear Lymphocytes of Patients with *Syphilis* Serum Fixation

ZHAO Ping^a, WU Hongxia^b, GAO Haizhen^b (a. Department of Dermatology; b. Department of Clinical Laboratory, Jiangyin People's Hospital, Jiangsu Jiangyin 214400, China)

Abstract: Objective To investigate the expression level and diagnostic value of microRNA (miR) -31 and microRNA (miR) -192 in peripheral blood mononuclear lymphocytes of patients with *Syphilis* serum fixation. **Methods** A total of 81 *Syphilis* patients admitted to Jiangyin People's Hospital from November 2020 to November 2022 were collected. According to the serum transformation status after anti-plum therapy, they were divided into a serum fixation group ($n=37$) and a negative conversion group ($n=44$). According to clinical pathological staging, there were divided into a primary *Syphilis* group ($n=45$) and a secondary *Syphilis* group ($n=36$). According to the rapid plasma response test (RPR) for *Syphilis*, there were divided into an initial titer $<1:8$ ($n=31$), an initial titer of $1:8 \sim 1:32$ ($n=26$), and an initial titer $>1:32$ ($n=24$). Another 50 volunteers who underwent physical examinations in the hospital during the same period were collected as the healthy control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the levels of miR-31 and miR-192 in peripheral blood of each group. Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of serum fixation in *Syphilis* patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of peripheral blood miR-31 and miR-192 levels for serum fixation in *Syphilis*

patients. **Results** The expression levels of miR-31 (0.36 ± 0.10 , 0.68 ± 0.13 , 1.01 ± 0.22) and miR-192 (0.51 ± 0.12 , 0.73 ± 0.19 , 1.03 ± 0.05) in peripheral blood of serum fixation group, negative conversion group and healthy control group were gradually increased, and the differences were statistically significant ($F=167.815$, 173.090 , all $P<0.05$). The levels of miR-31 (0.56 ± 0.13) and miR-192 (0.76 ± 0.14) in peripheral blood of patients with pathological stage I were significantly higher than those of patients with stage II (0.38 ± 0.10 , 0.47 ± 0.08), and the differences were statistically significant ($t=6.842$, 11.059 , all $P<0.05$). The levels of serum miR-31 (0.56 ± 0.18 , 0.48 ± 0.12 , 0.39 ± 0.09) and miR-192 (0.80 ± 0.20 , 0.64 ± 0.13 , 0.49 ± 0.12) in *Syphilis* patients with initial titer $< 1:8$, initial titer of $1:8 \sim 1:32$, and initial titer $> 1:32$ gradually decreased, and the differences were statistically significant ($F=10.057$, 26.166 , all $P<0.05$). Both miR-31 [OR (95%CI)=0.537 (0.338 ~ 0.853)] and miR-192 [OR (95%CI)=0.375 (0.192 ~ 0.732)] were protective factors for serum fixation in patients with *Syphilis* ($P<0.05$). The AUC of peripheral blood miR-31, miR-192, and their combination in the diagnosis of serum fixation in *Syphilis* patients was 0.729 (95%CI: 0.618 ~ 0.821), 0.821 (95%CI: 0.720 ~ 0.898) and 0.927 (95%CI: 0.847 ~ 0.973) respectively, and the sensitivity and specificity of the combined diagnosis were 83.78% and 84.09% respectively. The combination of the two was superior to the individual diagnosis of peripheral blood miR-31 and miR-192, and the differences were statistically significant ($Z=3.836$, 2.563 , all $P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood miR-31 and miR-192 were down-regulated in patients with *Syphilis* serum fixation, and the combination of the two has high efficacy in diagnosing *Syphilis* serum fixation.

Keywords: microRNA-31; microRNA-192; *Syphilis* serum fixation

梅毒是由梅毒螺旋体感染引起的慢性、系统性的性传播疾病^[1]。有些患者经驱梅治疗后仍然达不到血清学转阴结局,被称为血清固定^[2]。由于梅毒螺旋体在体外极难培养,血清固定的发病机制尚不清楚,因此急需需要开发新的生物标志物用于诊断梅毒血清固定。目前有不少微小核糖核酸(miR-223, miR-589, miR-1204)在早期梅毒及血清固定患者外周血单个核淋巴细胞中表达异常,参与梅毒血清固定的免疫机制调节^[3-4]。微小核糖核酸(micro RNA, miR)-31属于高度保守的miRNA,可促进免疫调节因子的产生,从而参与疾病免疫调节过程^[5-6]。miR-192可调节T细胞免疫活化参与细胞免疫过程^[7]。尽管有不少研究表明梅毒发病机制与免疫调节密切相关,但是对于miR-31和miR-192在梅毒血清固定患者体内水平尚不清楚。因此本研究从免疫应答方面入手,通过检测梅毒血清固定患者外周血miR-31和miR-192水平,分析二者表达情况以及对血清固定的诊断价值,旨在为梅毒血清固定早期诊疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年11月~2022年11月期间江阴市人民医院收治的梅毒患者81例,根据患者进行驱梅治疗后的血清转变情况分为血清固定组($n=37$)和转阴组($n=44$)。血清固定组:男性20例,女性17例,年龄18~50(31.35 ± 5.36)岁,病程1~3(2.11 ± 0.44)年;转阴组:男性23例,女性21例,年龄18~48(30.44 ± 5.41)岁,病程1~3(1.98 ± 0.31)年。根据临床病理分期分为I期梅毒患者($n=45$)和II期梅毒患者($n=36$)。根据梅毒快速血浆反应素试验(rapid plasma reaction test, RPR)分为反应素初始滴度 $< 1:8$ 梅毒患者

($n=31$)、 $1:8 \sim 1:32$ 梅毒患者($n=26$)和 $> 1:32$ 梅毒患者($n=24$)。另选取同期在本院进行健康体检的50例志愿者为健康对照组,其中男性27例,女性23例,年龄18~50(30.67 ± 5.52)岁。纳入标准:①所有患者均符合梅毒相关诊断要求^[8];②滴度在 $1:2$ 以上;③患者及家属知情同意。排除标准:①并发其它传染性、自身免疫性疾病;②未经驱梅治疗者;③近期使用免疫调节剂或抗生素;④患有恶性肿瘤者。该研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 Trizol试剂(上海康朗生物科技有限公司,货号KL-0016),逆转录试剂盒(上海玉博生物科技有限公司,货号205111),SYBR Green Master Mix($2 \times$)试剂(北京索莱宝科技有限公司,货号:SR1110);Ficoll-Paque细胞分离液(广州亿宁生物科技有限公司,货号:17-1440-02),10g/dl FBS 1640培养液(武汉普诺赛生命科技有限公司,货号:PM150110B),梅毒快速血浆反应素诊断试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司,货号S10950038),qRT-PCR仪(美国ABI公司,型号ABI 7500)。

1.3 方法

1.3.1 外周血miR-31, miR-192水平检测:所有研究对象抽取外周静脉血于抗凝管中,离心后,弃去上层血浆,加入等量生理盐水稀释混匀,将其加入含有Ficoll-Paque细胞分离液的15 ml离心管中,离心30 min,吸取环状乳白色单个核细胞层,用10 g/dl FBS 1640培养液反复洗涤三次,保存备用。用qRT-PCR法检测miR-31, miR-192表达水平。按照Trizol试剂操作步骤分离提取外周血总RNA,测其浓度、纯度。严格按照逆转录试剂

盒操作步骤将 RNA 逆转录合成 cDNA, 采用 qRT-PCR 仪检测外周血 miR-31 和 miR-192 相对表达水平。内参为 U6, U6 上游引物为 5'-GCTCGCTTCGG CAGCACA-3', 下游引物为 5'-AACGCTTCACGAA TTTGCGT-3'; miR-31 上游引物为 5'-ACGCGGCAA GATGCTGGCA-3', 下游引物为 5'-CAGTGCTGG GTCCGAG-TGA-3'; miR-192 上游引物为 5'-CTGAC CTATGAATTGACAGCC-3', 下游引物为 5'-CAGTG CGCGCACCTATT-3'。引物由上海生工生物工程有限公司合成。qRT-PCR 反应体系共 25 μ l: SYBR Green Master Mix (2 \times) 12.5 μ l, cDNA (50 ng/ μ l) 2 μ l, PCR 上下游引物 (10 μ mol/L) 各 0.5 μ l, 加 ddH₂O 至 25 μ l。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 3min, 95 $^{\circ}$ C 30s, 60 $^{\circ}$ C 30s, 72 $^{\circ}$ C 30s, 39 个循环。各样品均重复三次, 使用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 方法 (C_t 为循环阈值) 计算目的基因 miR-31 和 miR-192 的相对表达量。

1.3.2 梅毒血清反应素滴度检测: 所有患者入院后第二日清晨空腹抽取外周静脉血, 经离心后取血清, 将血清按比例稀释为 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 和 1:128。采用梅毒快速血浆反应素诊断试剂盒检测血清中的梅毒血清反应素滴度, 按照说明书进行结果判读: 圆圈内出现絮状物且液体浑浊 (产生凝集反应) 为阳性, 圆圈内颗粒均匀分散 (未产生凝集反应) 为阴性。

表 1 三组外周血 miR-31, miR-192 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	血清固定组 (n=37)	转阴组 (n=44)	健康对照组 (n=50)	F 值	P 值
miR-31	0.36 \pm 0.10	0.68 \pm 0.13	1.01 \pm 0.22	167.815	< 0.001
miR-192	0.51 \pm 0.12	0.73 \pm 0.19	1.03 \pm 0.05	173.090	< 0.001

2.2 不同临床病理分期梅毒患者外周血 miR-31, miR-192 水平比较 病理分期为 I 期患者组外周血 miR-31 (0.56 \pm 0.13), miR-192 (0.76 \pm 0.14) 水平高于 II 期患者组 (0.38 \pm 0.10, 0.47 \pm 0.08), 差异具有统计学意义 ($t=6.842$, 11.059, 均 $P < 0.05$)。

2.3 不同反应素初始滴度梅毒患者外周血 miR-31, miR-192 水平比较 见表 2。反应素初始滴

表 2 不同反应素初始滴度梅毒患者外周血 miR-31, miR-192 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	< 1:8 梅毒患者组 (n=31)	1:8 ~ 1:32 梅毒患者组 (n=26)	> 1:32 梅毒患者组 (n=24)	F 值	P 值
miR-31	0.56 \pm 0.18	0.48 \pm 0.12	0.39 \pm 0.09	10.057	< 0.001
miR-192	0.80 \pm 0.20	0.64 \pm 0.13	0.49 \pm 0.12	26.166	< 0.001

2.4 Logistic 回归分析梅毒患者发生血清固定的影响因素 见表 3。以梅毒患者是否发生血清固定为因变量 (发生=1, 未发生=0), miR-31 (实测值)、miR-192 (实测值) 为自变量, 行 Logistic 回归分析, 结果显示, miR-31, miR-192 均是梅毒患者发生血

1.3.3 梅毒相关判断标准: 梅毒血清固定: 梅毒患者经过规范驱梅治疗后, 非梅毒螺旋体抗体滴度下降到一定程度不再下降, 长期维持在低滴度的现象; 梅毒转阴: 梅毒患者经过规范驱梅治疗后, 非梅毒螺旋体血清学试验转阴。I 期梅毒: 临床表现为硬下疳, 梅毒血清学试验检测为阳性。II 期梅毒: 临床表现为 II 期梅毒疹, 可有 I 期病毒史, 病期在二年以内, 血清学检测为阳性。

1.4 统计学分析 数据用 SPSS25.0 软件进行统计学分析, 计数资料以 n 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析 (进一步两两比较用 SNK- Q 检验); Logistic 回归分析梅毒患者发生血清固定的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析外周血 miR-31 和 miR-192 水平对梅毒患者发生血清固定的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组外周血 miR-31, miR-192 水平比较 见表 1。血清固定组、转阴组外周血 miR-31, miR-192 水平低于健康对照组 ($q=25.789$, 13.736; 25.907, 15.680, 均 $P < 0.05$), 血清固定组外周血 miR-31, miR-192 水平低于转阴组 ($q=12.343$, 10.656, 均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

度 < 1:8、反应素初始滴度为 1:8~1:32 的梅毒患者血清 miR-31, miR-192 水平高于反应素初始滴度 > 1:32 梅毒患者 ($q=6.338$, 3.223; 10.188, 4.735, 均 $P < 0.05$), 反应素初始滴度 < 1:8 梅毒患者血清 miR-31, miR-192 水平高于反应素初始滴度为 1:8~1:32 的梅毒患者 ($q=3.049$, 5.376, 均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

清固定的保护因素 (均 $P < 0.05$)。

2.5 外周血 miR31, miR-192 水平对梅毒患者发生血清固定的诊断价值 见图 1。外周血 miR-31 诊断梅毒患者发生血清固定的最佳截断值为 0.51, AUC 为 0.729 (95%CI: 0.618 ~ 0.821), 敏感度

和特异度分别为 75.68% 和 61.36%，约登（Youden）指数为 0.370；miR-192 诊断梅毒患者发生血清固定的最佳截断值为 0.58，AUC 为 0.821（95%CI：0.720 ~ 0.898），敏感度和特异度分别为 86.49% 和 72.73%，Youden 指数为 0.592；血清 miR-31，miR-192 联合检测梅毒患者发生血清固定的 AUC

为 0.927（95%CI：0.847 ~ 0.973），敏感度和特异度分别为 83.78% 和 84.09%，Youden 指数为 0.679。二者联合检测优于外周血 miR-31，miR-192 各自单独诊断，差异具有统计学意义（ $Z=3.836$ ，2.563，均 $P<0.05$ ）。

表 3 Logistic 回归分析梅毒患者发生血清固定的影响因素

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
miR-31	-0.622	0.236	6.941	0.008	0.537	0.338 ~ 0.853
miR-192	-0.981	0.341	8.273	0.004	0.375	0.192 ~ 0.732

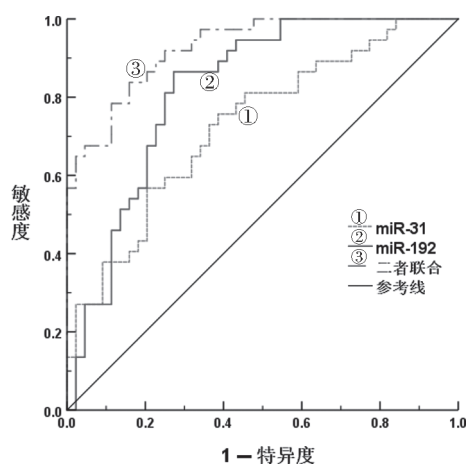


图 1 外周血 miR-31，miR-192 水平诊断梅毒患者发生血清固定的 ROC 曲线

3 讨论

早期梅毒症状主要以皮肤黏膜受损为主，具有传染性，经过抗感染治疗后多数症状得到缓解。晚期梅毒可发展为全身性多种脏器不可逆损伤，病情严重者可危及生命^[9]。临床治疗时发现部分梅毒患者经过驱梅治疗后仍然会出现阳性，关于这种血清固定状态的具体发生机制尚不清晰，有研究认为梅毒发展影响自身免疫机制^[10]。因此从免疫应答方面入手寻找可靠指标为梅毒血清固定诊断提供线索。

miRNA 在抗感染免疫调节过程中通过不同的方式调节下游炎症相关靶基因，从而影响病情发展。近期有不少研究者发现，miRNA 参与梅毒血清固定的免疫机制调节。韩雪梅等^[4]人发现，miR-195，miR-223 和 miR-589 在血清固定患者体内上调，通过调节免疫反应介导梅毒患者血清固定过程。温晶等^[11]人发现，梅毒血清固定患者同时存在 Th1/Th2，调节性 T 细胞（Treg）/Th17 失衡现象，影响梅毒血清固定患者体内免疫应答水平。章婧等^[12]人研究发现，梅毒血清固定患者体内与免疫相关 Th17/Treg 平衡发生失调，参与血清固定的过程。

miR-192 在机体体液中含有丰富，除了参与多种癌症疾病外，对消化道、呼吸道等感染性疾病具有重要的免疫调节作用，可以有效诊断感染性疾病

及其预后^[7]。BULFONI 等^[13]人发现，miR-192 在丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）/人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）并发感染的患者中表达下调，可减弱病毒翻译和基因组稳定性。HIV 晚期患者体内 CD4⁺ 细胞数量下降，miR-192 下调可抑制 CD4⁺ 细胞的表达^[14]。CD4⁺ 是一种特殊类型的淋巴细胞，是 CD4 阳性的 T 淋巴细胞，是一种辅助淋巴细胞，在免疫反应当中，起到重要的作用。本研究结果显示，梅毒血清固定患者外周血 miR-192 水平低于转阴患者、健康体检者，是梅毒患者发生血清固定的保护因素，与 BULFONI 等^[13]人研究结果类似。提示 miR-192 对梅毒血清固定具有重要调控作用，可作为早期诊断梅毒患者发生血清固定的生物标志物。分析原因，可能是机体感染梅毒后，miR-192 下调抑制 T 细胞增殖与分化，使体内免疫相关平衡失调，参与血清固定调节过程。

miR-31 通过直接靶向上游 STAT1 转录因子抑制 T 细胞转录因子（T cell transcription factors，T-bet）的表达参与 HIV 感染的调控，T-bet 是调控 IFN- γ 产生和 CD4⁺ T 细胞活化的关键因子，因此 miR-31 可抑制 CD4⁺ T 细胞活化^[15]。吕俊楠等^[16]人研究发现，miR-31 在 HIV 感染患者体内呈低表达水平，miR-31 可通过影响 T 细胞活化时的信号通路，调节 CD4⁺ T 细胞活化，对 HIV 感染早期免疫损伤机制有重要意义。由此可见，miR-31 通过对 CD4⁺ T 细胞的调控作用参与免疫应答反应。本研究结果显示，梅毒血清固定患者外周血 miR-31 水平低于健康体检者、转阴患者，是影响梅毒发生血清固定的保护因素。提示，miR-31 对梅毒血清固定具有重要调控作用，有望成为生物标志物用来诊断梅毒患者发生血清固定。分析原因，可能由于梅毒侵入人体后，miR-31 下调通过抑制 CD4⁺ T 细胞活化，使体内免疫相关平衡失调，降低免疫系统功能，参与血清固定发生过程。

早期梅毒临床症状较轻，对机体损害程度较小，但是对于进展期梅毒来说，其可随着血液循环系统

移行,导致全身性感染,这也是梅毒患者死亡的主要原因之一^[4]。梅毒血清固定发生与多种因素有关,例如是否进行规范治疗、梅毒分期、反应素初始滴度等。患者一旦进入血清固定后,重复治疗对降低滴度影响不大^[17]。本研究发现,一期患者外周血 miR-31, miR-192 水平显著高于二期患者,结合上述 miR-31, miR-192 血清固定的影响可推测,二期患者易发生血清固定现象。本研究进一步发现,随着反应素初始滴度比的增加梅毒患者外周血 miR-31, miR-192 水平逐渐降低。由于反应素初始滴度 > 1:8 患者发生血清固定概率较高^[18],结合上述结果分析,高水平 miR-31, miR-192 可降低梅毒患者发生血清固定的概率。另外,本研究通过 ROC 曲线分析显示,外周血 miR-31, miR-192 联合诊断梅毒患者发生血清固定优于各自单独诊断。提示,miR-31, miR-192 联合诊断梅毒血清固定具有较高效能。

综上所述,外周血 miR-31, miR-192 在梅毒血清固定患者体内水平下调,二者联合诊断梅毒血清固定具有较高效能,为诊断梅毒血清固定的方法提供了一定的参考,在临床上具有一定的可推广价值。由于研究样本量较少,存在不足,后续将加大样本量继续挖掘梅毒血清固定的具体发病机制。

参考文献:

- [1] ARANDO LASAGABASTER M, OTERO GUERRA L. *Syphilis* [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin(Engl Ed)*, 2019, 37(6): 398-404.
- [2] GHANEM K G, RAM S, RICE P A. The modern epidemic of *Syphilis*[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(9): 845-854.
- [3] 杨结仪,黄涛,陈文韬,等.梅毒患者外周血单个核细胞 miR-1204 的表达及其功能预测分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(4): 431-436.
YANG Jieyi, HUANG Tao, CHEN Wentao, et al. The expression and functional prediction of miR-1204 in peripheral blood mononuclear cells of *Syphilis* patients[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2019, 33(4): 431-436.
- [4] 韩雪梅,李殿霞,田祥龙,等.梅毒血清固定患者外周血单个核淋巴细胞中 miR-195 与 miR-223 和 miR-589 的表达及临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(19): 2998-3002.
HAN Xuemei, LI Dianxia, TIAN Xianglong, et al. Expression and clinical value of miR-195, miR-223, miR-589 in peripheral blood mononuclear lymphocytes in patients with *Syphilis* serofixation[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(19): 2998-3002.
- [5] JOHANSSON A, NYBERG W A, SJÖSTRAND M, et al. MiR-31 regulates energy metabolism and is suppressed in T cells from patients with Sjögren's syndrome[J]. *European Journal of Immunology*, 2019, 49(2): 313-322.
- [6] WANG Maojie, HUANG Huanjie, XU Yongyue, et al. Metabolic rewiring in keratinocytes by miR-31-5p identifies therapeutic intervention for psoriasis[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2023, 15(4): e15674.
- [7] REN Fujia, YAO Yao, CAI Xiaoyu, et al. Emerging role of miR-192-5p in human diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:614068.
- [8] 中国疾病预防控制中心性病控制中心,中华医学会皮肤性病学分会性病组,中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会.梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(5): 365-372.
National Center for STD Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Venereology Group, Chinese Society of Dermatology, Subcommittee on Venereology, China Dermatologist Association. Guidelines for diagnosis and treatment of *Syphilis*, *Gonorrhea*, *Genital herpes*, and genital *Chlamydia trachomatis* infections (2014) [J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2014, 47(5): 365-372.
- [9] 王欣俞,崔凯,赵晋文,等.免疫印迹法检测 TPN15, TPN17, TPN45 和 TPN47 抗体表达在梅毒诊断中的应用评估[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6): 82-85, 89.
WANG Xinyu, CUI Kai, ZHAO Jinwen, et al. Evaluation of the application of immunoblotting method for the detection of TPN15, TPN17, TPN45 and TPN47 antibodies in the diagnosis of *Syphilis*[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6): 82-85, 89.
- [10] 施静,向华国,刘晓鸽,等.早期梅毒血清固定患者外周血中 IL-12 与 IL-10 的表达及意义[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(7): 96-97.
SHI Jing, XIANG Huaguo, LIU Xiaoge, et al. Expression and significance of IL-12 and IL-10 in peripheral blood of patients with early *Syphilis* serofast[J]. *China Practical Medical*, 2021, 16(7): 96-97.
- [11] 温晶,李珍,赵伟,等.梅毒血清固定患者外周血 Th1, Th2, Treg 和 Th17 相关细胞因子检测[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2021, 37(6): 356-359.
WEN Jing, LI Zhen, ZHAO Wei, et al. Analysis of Th1 cells, Th2 cells, Treg cells and Th17 cells related cytokines in peripheral blood of the serofast *Syphilis* patients[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2021, 37(6): 356-359.
- [12] 章婧,孙振燕,郑建峰,等.梅毒血清固定患者外周血 Th17/Treg 平衡改变及 IL-17A 与 IL-17F 多态性的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(15): 2303-2307.
ZHANG Jing, SUN Zhenyan, ZHENG Jianfeng, et al. Analysis of Th17/Treg balance and IL-17A and IL-17F polymorphisms in peripheral blood of patients with serum-fixed *Syphilis*[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(15): 2303-2307.
- [13] BULFONI M, PRAVISANI R, DALLA E, et al. MiRNA expression profiles in liver grafts of HCV and HIV/HCV-infected recipients, 6 months after liver transplantation[J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(8): 4992-5000.

- brain barrier through MMP-9 inhibition and anti-inflammation[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2018, 16(3): 184-193.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. Society of Neurology of Chinese Medical Association, Group of Cerebrovascular Diseases Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] FITZGERALD S, MEREUTA O M, DOYLE K M, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome[J]. Journal of Neurosurgical Sciences, 2019, 63(3): 292-300.
- [11] HAN Yingying, LI Gang, TANG Yueyu, et al. Effect of rt-PA intravenous thrombolysis on the prognosis of patients with minor ischemic stroke[J]. Neurological Research, 2021, 43(8): 653-658.
- [12] ZHU Wenli, TIAN Lili, YUE Xuanye, et al. LncRNA expression profiling of ischemic stroke during the transition from the acute to subacute stage [J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10: 36.
- [13] CHEN Shengcai, WANG Mengdie, YANG Hang, et al. LncRNA TUG1 sponges microRNA-9 to promote neurons apoptosis by up-regulated Bcl2l11 under ischemia[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 485(1): 167-173.
- [14] WANG Shengwen, LIU Zhong, SHI Zhongsong. Non-coding RNA in acute ischemic stroke: mechanisms, biomarkers and therapeutic targets[J]. Cell Transplantation, 2018, 27(12): 1763-1777.
- [15] LIU Cuiying, YANG Jian, ZHANG Chengcheng, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles following focal cerebral ischemia in mice[J]. Neuroscience Letters, 2018, 665: 123-129.
- [16] KUMARSWAMY R, BAUTERS C, VOLKMANN I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure[J]. Circulation Research, 2014, 114(10): 1569-1575.
- [17] 王蕾, 王学惠, 潘亚婷, 等. LIPCAR 在慢性心力衰竭及合并肾功能不全患者循环中的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(4): 384-388. WANG Lei, WANG Xuehui, PAN Yating, et al. Expression of circulating LIPCAR in patients with chronic heart failure and combined renal insufficiency[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2018, 26(4): 384-388.
- [18] SHI Yue, FAN Xuehui, LI Guozhong, et al. Association of serum dystroglycan, MMP-2/9 and AQP-4 with haematoma expansion in patients with intracerebral haemorrhage[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2021, 17: 11-18.
- [19] ZHANG Haifang, ZHAO Wenjing. Resveratrol alleviates ischemic brain injury by inhibiting the activation of Pro-Inflammatory microglia via the CD147/MMP-9 pathway[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2022, 31(4): 106307.
- [20] 谢馨, 周新平, 范进. 血清 Galectin-3、MMP-9 表达与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后神经功能缺损的相关性 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(8): 719-722. XIE Xin, ZHOU Xinping, FAN Jin. Correlation between serum galectin-3, MMP-9 expression and neurological deficit after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2022, 39(8): 719-722.
- [21] 常青, 杨宇英, 薛茜, 等. NLR, MMP-9 对急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者出血转化的诊断价值 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2077-2081. CHANG Qing, YANG Yuying, XUE Qian, et al. Diagnostic value of NLR and MMP-9 for hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke with intravenous thrombolysis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(9): 2077-2081.

收稿日期: 2022-08-30

修回日期: 2023-04-27

(上接第33页)

- [14] HERNÁNDEZ-WALIAS F, RUIZ-DE-LEÓN M J, ROSADO-SÁNCHEZ I, et al. New signatures of poor CD4 cell recovery after suppressive antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals: involvement of miR-192, IL-6, sCD14 and miR-144[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 2937.
- [15] ZHU Lingyan, QIU Chao, DAI Lili, et al. Hsa-miR-31 governs T-cell homeostasis in HIV protection via IFN- γ -Stat1-T-Bet axis[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 771279.
- [16] 吕俊楠, 陈亚利, 宋成博, 等. MicroRNA-31 对 HIV 感染者 CD4⁺T 细胞 CD69 表达的影响及机制 [J]. 传染病信息, 2020, 33(6): 504-508. LÜ Junnan, CHEN Yali, SONG Chengbo, et al. Effect and mechanism of microRNA-31 on CD69 expression on CD4⁺ T cells of HIV-infected patients[J]. Infectious Disease Information, 2020, 33(6): 504-508.
- [17] THEAN L, MOORE A, NOURSE C. New trends in congenital *Syphilis*: epidemiology, testing in pregnancy, and management[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2022, 35(5): 452-460.
- [18] 贺小艳. 两种联合抗生素方案对二期梅毒患者临床治愈率、TRUST 滴度及血清固定率的影响 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(5): 109-111. HE Xiaoyan. Effects of two kinds of combined antibiotic regimens on clinical cure rate, TRUST titer and serum fixation rate of patients with secondary *Syphilis*[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2018, 45(5): 109-111.

收稿日期: 2023-04-28

修回日期: 2023-06-16