

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.10.1111

· 论 著 ·

## 血浆微 RNA-126 表达水平对银屑病患者阿维 A、甲氨蝶呤联合光疗应答的预测价值

金 璽, 程 杨, 苏 慧, 张 峻, 付 霆\*  
武汉市第一医院皮肤科, 武汉 430022

**[摘要]** **目的** 探索接受阿维 A、甲氨蝶呤联合光疗治疗的银屑病患者血浆微 RNA-126 (miRNA-126) 表达水平在治疗前后的变化及其对于疗效的预测作用。**方法** 连续纳入 196 例接受阿维 A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗的中重度银屑病患者作为研究对象, 并纳入同期 200 名健康志愿者作为对照。分别于基线期及治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后采集银屑病患者血液样本, 在入组后采集健康受试者的血液样本, 测量血浆 miRNA-126 表达水平。采用银屑病皮损面积及严重程度指数 (PASI) 评估疾病严重程度, PASI 50 应答 (治疗后 PASI 与基线期相比下降 50%) 和 PASI 75 应答 (治疗后 PASI 与基线期相比下降 75%) 评估治疗效果。采用 Spearman 等级相关检验分析患者血浆 miRNA-126 表达水平与 PASI 的相关性, 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 miRNA-126 相对表达量对银屑病的诊断价值, 单因素和多因素 logistic 回归模型分析 PASI 50 和 PASI 75 应答的影响因素。**结果** 基线期银屑病患者血浆中 miRNA-126 呈低表达, 其表达水平与患者 PASI 呈负相关 ( $r=-0.222$ ,  $P=0.002$ )。ROC 曲线分析结果显示血浆 miRNA-126 表达水平可以较好地分辨银屑病患者与健康对照 (曲线下面积为 0.700)。治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后, 银屑病患者血浆 miRNA-126 表达水平均比基线期增高 ( $P<0.01$ ), PASI 50 应答率分别为 7.1% (14/196)、37.2% (73/196) 及 64.8% (127/196), PASI 75 应答率分别为 1.5% (3/196)、14.3% (28/196) 及 35.7% (70/196)。PASI 50 应答和 PASI 75 应答患者基线期血浆 miRNA-126 相对表达量高于未应答患者 ( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示基线期血浆 miRNA-126 相对表达量与患者 PASI 50 应答和 PASI 75 应答独立负相关。**结论** 银屑病患者血浆 miRNA-126 表达水平在接受阿维 A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗后逐渐升高, 且其基线期表达水平与治疗效果独立负相关。

**[关键词]** 微 RNA-126; 银屑病; 治疗应答; 阿维 A; 甲氨蝶呤; 紫外线疗法

**[中图分类号]** R 758.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)10-1111-06

### Predictive value of plasma microRNA-126 for treatment response of psoriasis patients to combined treatment with acitretin, methotrexate and ultraviolet phototherapy

JIN Zhao, CHENG Yang, SU Hui, ZHANG Jun, FU Ting\*

Department of Dermatology, The First People's Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the plasma microRNA-126 (miRNA-126) level in psoriasis patients before and after acitretin, methotrexate and ultraviolet phototherapy-combined treatment, and to assess its value in predicting the treatment outcomes. **Methods** A total of 196 patients with moderate-to-severe psoriasis were consecutively enrolled and received combined treatment with acitretin, methotrexate and ultraviolet phototherapy, and 200 volunteers were recruited as healthy controls. Plasma samples of psoriasis patients were collected and miRNA-126 level was detected at baseline and after treatment for 1 month, 3 months and 6 months. Psoriasis area and severity index (PASI) were used to assess the disease severity. Treatment response was determined by PASI 50 response (PASI decreased by 50% compared with the baseline) and PASI 75 response (PASI decreased by 75% compared with the baseline). Spearman correlation test was used to analyze the correlation between the expression level of plasma miRNA-126 and PASI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of relative expression of miRNA-126 in psoriasis patients. Univariate and multivariate logistic regression models were used to analyze the influencing factors of PASI 50 and PASI 75 responses. **Results** Baseline miRNA-126 expression was significantly lower in psoriasis patients compared with healthy controls and was negatively correlated with PASI score ( $r=-0.222$ ,  $P=0.002$ ). ROC curve displayed that miRNA-126 had a good diagnostic value for psoriasis (area under curve: 0.700). After treatment for 1 month, 3 months and 6 months, miRNA-126 levels were significantly

**[收稿日期]** 2019-03-11 **[接受日期]** 2019-09-18

**[作者简介]** 金 璽, 硕士, 主治医师. E-mail: jin\_zhao1988@163.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 027-85332612, E-mail: futing1977@yeah.net

elevated compared with the baseline ( $P < 0.01$ ). The response rates of PASI 50 were 7.1% (14/196), 37.2% (73/196) and 64.8% (127/196) after treatment for 1 month, 3 months and 6 months, and those of PASI 75 were 1.5% (3/196), 14.3% (28/196) and 35.7% (70/196), respectively. PASI 50 and PASI 75 responders presented lower baseline miRNA-126 level ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis revealed that baseline miRNA-126 level was negatively associated with PASI 50 and PASI 75 responses. **Conclusion** Plasma miRNA-126 level gradually increases in psoriasis patients after acitretin, methotrexate and ultraviolet phototherapy-combined treatment, and the baseline miRNA-126 level is negatively correlated with treatment response.

**[Key words]** microRNA-126; psoriasis; treatment response; acitretin; methotrexate; ultraviolet therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(10): 1111-1116]

银屑病是一种自身免疫性皮肤病,全球发病率约为2%<sup>[1-2]</sup>。难治愈性和高复发率是银屑病临床治疗中最大的挑战,且长时间的治疗加重了个人和社会的经济负担<sup>[3]</sup>。近年来,阿维A、甲氨蝶呤联合光疗在银屑病患者治疗中取得了良好的疗效,然而仍有部分患者对于该联合治疗不应答<sup>[4-7]</sup>。因此,探索该联合治疗疗效的预测因素对于银屑病的个体化治疗及提高疗效起着重要作用。

微RNA-126 (microRNA-126, miRNA-126)源自染色体9q34.3,可通过参与免疫和炎症反应影响银屑病等自身免疫性疾病的发生、发展<sup>[8-10]</sup>。然而对于接受阿维A、甲氨蝶呤联合光疗治疗的银屑病患者,其血浆miRNA-126在治疗过程中的变化情况及其对于疗效的预测作用尚未见报道。本研究旨在探索接受阿维A、甲氨蝶呤联合光疗治疗的银屑病患者血浆miRNA-126在治疗前后的表达水平及其对于疗效的预测作用。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 连续纳入196例于2015年7月至2018年6月在武汉市第一医院接受阿维A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗的中重度银屑病患者。纳入标准:(1)诊断为银屑病;(2)疾病严重程度为中重度,定义为受累体表面积(body surface area, BSA)  $\geq 10\%$ ,银屑病皮损面积及严重度指数(psoriasis area and severity index, PASI)  $\geq 8$ ;(3)年龄  $\geq 18$ 岁;(4)准备接受阿维A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗;(5)经研究者评估可定期随访的患者。排除标准:(1)脓疱型或红皮病型银屑病;(2)伴随除银屑病以外的皮肤炎性疾病,或伴随其他系统性免疫疾病如类风湿关节

炎、系统性红斑狼疮等的患者;(3)有严重感染史、肿瘤史或恶性血液病史者;(4)妊娠及哺乳期妇女。纳入同期200名在武汉市第一医院进行健康体检且年龄和性别与入组银屑病患者相匹配的志愿者作为健康对照,所有健康对照者均无银屑病、皮肤炎性疾病、严重感染、系统性免疫疾病或恶性血液病史。本研究通过武汉市第一医院伦理委员会审批,所有纳入研究的银屑病患者和健康对照均签署知情同意书。

**1.2 基线数据收集** 所有银屑病患者入组后,详细记录其年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、治疗史和银屑病受累BSA,计算基线PASI<sup>[11]</sup>。同时采集健康对照的年龄、性别和BMI等信息。

**1.3 治疗方法** 入组银屑病患者依据病情需要和个人意愿采用阿维A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗,治疗方案为:阿维A酸,30 mg/d,口服;甲氨蝶呤,第1个月每周7.5 mg,然后根据病情调整用量(每周5.0~15.0 mg)持续至第6个月,口服;紫外线光疗,0.4 J/cm<sup>2</sup>,每周2次。

**1.4 血浆样本采集** 分别于治疗开始前及治疗1个月、3个月、6个月后采集所有银屑病患者血液标本,健康对照在入组后采集血液标本。将血液标本在4℃下以625×g离心20 min,分离血浆,将血浆保存于-80℃冰箱待测。

**1.5 血浆miRNA-126水平检测** 从血浆中提取总RNA,用分光光度计测定RNA的纯度和浓度。使用miRCURY LNA通用cDNA合成试剂盒(丹麦Exiqon公司)将RNA反转录为cDNA。通过实时定量PCR检测miRNA-126的表达。以U6作为内参照,采用2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算miRNA-126的相对表达量。

引物序列: miRNA-126 上游引物 5'-ACA CTC CAG CTG GGC ATT ATT ACT TTT GGT AC-3', 下游引物 5'-TGT CGT GGA GTC GGC AAT TC-3'; U6 上游引物 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 下游引物 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.6 应答评估 分别于治疗前及治疗 1 个月后、3 个月后和 6 个月后评估 PASI, 并计算相应的 PASI 50 和 PASI 75 应答率。PASI 50 应答定义为治疗后 PASI 与基线期相比下降 50%, PASI 75 应答定义为治疗后 PASI 与基线期相比下降 75%。随访过程中共有 22 例患者脱落, 脱落原因主要为发生不良反应 (6 例) 及失访 (16 例)。对于脱落的患者, 以退出或失访前最后 1 次检测的 miRNA-126 相对表达量作为后续缺失的 miRNA-126 检测值, 以退出或失访前最后 1 次评估的 PASI 作为后续缺失的 PASI。最终, 所有 196 例银屑病患者均纳入分析。

1.7 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件 (美国 IBM 公司) 和 GraphPad Prism 6.01 软件 (美国 GraphPad 公司) 进行统计学分析和图表制作。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验, 组内前后配对资料的比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 计数资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验。连续变量之间的相关性分析采用 Spearman 等级相关检验。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 miRNA-126 相对表达量对银屑病的诊断价值; 采用单因素和多因素 logistic 回归模型分析 PASI 50 应答和 PASI 75 应答的影响因素, 其中多因素 logistic 回归模型分析采用向前选择法 (条件)。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料 纳入研究的 196 例银屑病患者平均年龄为 (41.3±10.0) 岁, 男 108 例、女 88 例, 平均 BMI 为 (23.5±2.6) kg/m<sup>2</sup>, 中位病程为 10.0 (6.0, 16.0) 年, 中位受累 BSA 为 25.0% (18.0%, 29.0%), 中位 PASI 为 11.8 (10.3, 16.6)。此外, 分别有 174 例 (88.8%)、148 例

(75.5%)、135 例 (68.9%) 和 34 例 (17.3%) 患者有局部治疗、光疗、系统性非生物制剂治疗和系统性生物制剂治疗史。健康对照平均年龄为 (40.9±8.2) 岁, 男 121 例、女 79 例, 平均 BMI 为 (23.9±3.1) kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象年龄、性别、BMI 差异均无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。

2.2 银屑病患者基线期血浆 miRNA-126 表达水平及其与临床特征的关联 银屑病患者基线期血浆 miRNA-126 相对表达量低于健康对照 [0.756 (0.306, 1.185) vs 1.520 (0.556, 2.834)], 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。ROC 曲线分析显示血浆 miRNA-126 表达水平区分银屑病患者与健康对照的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.700 [95% 置信区间 (confidence interval, CI): 0.648~0.752], 最佳截断值为 1.365, 此时灵敏度为 80.1%, 特异度为 56.5% (图 1)。

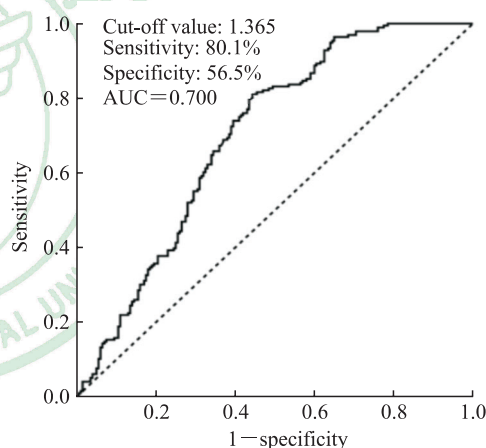


图 1 ROC 曲线分析 miRNA-126 相对表达量诊断银屑病的价值

Fig 1 ROC curve of plasma miRNA-126 relative level for diagnosis of psoriasis

ROC: Receiver operating characteristic; miRNA: microRNA; AUC: Area under curve

Spearman 等级相关检验表明基线期血浆 miRNA-126 相对表达量与银屑病患者 PASI 呈负相关 ( $r = -0.222$ ,  $P = 0.002$ ), 而与患者年龄、BMI、病程、受累 BSA 均无明显关联 ( $r = 0.116$ 、 $0.094$ 、 $0.060$ 、 $-0.018$ ,  $P$  均 > 0.05)。Wilcoxon 秩和检验结果表明, 银屑病患者基线期血浆 miRNA-126 相对表达量与患者性别 [女性患者 0.703 (0.255, 1.066), 男性患者 0.806 (0.386,



1.309)]、局部治疗史 [无局部治疗史患者 0.604 (0.313, 1.766), 有局部治疗史患者 0.769 (0.303, 1.175)]、光疗史 [无光疗史患者 0.661 (0.322, 1.003), 有光疗史患者 0.792 (0.300, 1.211)]、系统性非生物制剂治疗史 [无系统性非生物制剂治疗史患者 0.582 (0.243, 1.234), 有系统性非生物制剂治疗史患者 0.769 (0.354, 1.170)]、系统性生物制剂治疗史 [无系统性生物制剂治疗史患者 0.769 (0.352, 1.222), 有系统性生物制剂治疗史患者 0.750 (0.230, 1.013)] 均无明显关联 ( $P$  均  $>0.05$ )。

2.3 治疗过程中 PASI 50 和 PASI 75 应答率 银屑病患者经阿维 A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后, PASI 50 应答率分别为 7.1% (14/196)、37.2% (73/196) 及 64.8% (127/196), PASI 75 应答率分别为 1.5% (3/196)、14.3% (28/196) 及 35.7% (70/196)。

2.4 血浆 miRNA-126 相对表达量在治疗期间的变化 由表 1 可见, 银屑病患者血浆 miRNA-126 相对表达量在治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后相比于基线期均增高, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<0.01$ )。以第 6 个月时 PASI 50 应答与否将患者分为 PASI 50 应答组 (127 例) 及 PASI 50 未应答组 (69 例), PASI 50 应答患者的基线期血浆 miRNA-126 相对表达量低于 PASI 50 未应答患者 ( $P < 0.01$ ); 两组患者血浆 miRNA-126 相对表达量在治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后相对于基线期均增高 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 但 PASI 50 未应答患者增高幅度较 PASI 50 应答患者小。以第 6 个月时 PASI 75 应答与否将患者分为 PASI 75 应答组 (70 例) 及 PASI 75 未应答组 (126 例), PASI 75 应答患者的基线期血浆 miRNA-126 相对表达量也低于 PASI 75 未应答患者 ( $P < 0.01$ ); 两组患者血浆 miRNA-126 相对表达量在治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后相对于基线期均增高 ( $P$  均  $<0.01$ )。

表 1 银屑病患者血浆 miRNA-126 相对表达量在治疗期间的变化

Tab 1 Changes of relative expression of plasma miRNA-126 in psoriasis patients during treatment period

Group	$M(Q_L, Q_U)$			
	Baseline	1-month treatment	3-month treatment	6-month treatment
Total $n=196$	0.756 (0.306, 1.185)	0.837 (0.478, 1.351)**	0.931 (0.557, 1.576)**	1.140 (0.705, 1.745)**
PASI 50 response <sup>a</sup>				
Yes $n=127$	0.534 (0.230, 0.937)	0.662 (0.367, 1.084)**	0.833 (0.385, 1.211)**	0.990 (0.614, 1.538)**
No $n=69$	1.170 (0.755, 2.014) <sup>△△</sup>	1.269 (0.817, 2.070)**	1.340 (0.799, 2.268)**	1.279 (0.799, 2.182)*
PASI 75 response <sup>a</sup>				
Yes $n=70$	0.768 (0.247, 0.979)	0.940 (0.420, 1.096)**	0.952 (0.385, 1.487)**	1.196 (0.684, 1.657)**
No $n=126$	0.756 (0.372, 1.436) <sup>△△</sup>	0.825 (0.504, 1.716)**	0.920 (0.623, 1.589)**	1.098 (0.754, 1.814)**

<sup>a</sup>: PASI 50 and 75 responses were defined as PASI decreased by 50% and 75% compared with the baseline after treatment for 6 months, respectively. miRNA: microRNA; PASI: Psoriasis area and severity index;  $M(Q_L, Q_U)$ : Median (lower quartile, upper quartile). \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs the baseline at the same time point; <sup>△△</sup> $P < 0.01$  vs yes group

2.5 影响 PASI 50 和 PASI 75 应答的因素 单因素 logistic 回归分析结果显示, 基线期血浆 miRNA-126 相对表达量 [比值比 (odds ratio, OR) = 0.156,  $P < 0.001$ ] 及系统性非生物制剂治疗史 ( $OR = 0.253, P < 0.001$ ) 与银屑病患者 PASI 50 应答呈负相关, 基线期血浆 miRNA-126 相对表达量 ( $OR = 0.511, P = 0.006$ )、系统性非生物制剂治疗史 ( $OR = 0.532, P = 0.047$ ) 及系统性生物制剂治疗史 ( $OR = 0.407, P = 0.048$ ) 与 PASI 75 应答呈负相关 (表 2)。多因素 logistic 回归分析

(向前) 结果显示基线期血浆 miRNA-126 相对表达量 ( $OR = 0.151, P < 0.001$ )、系统性非生物制剂治疗史 ( $OR = 0.334, P = 0.015$ ) 及系统性生物制剂治疗史 ( $OR = 0.391, P = 0.043$ ) 均与银屑病患者 PASI 50 应答独立负相关, 基线期血浆 miRNA-126 相对表达量 ( $OR = 0.489, P = 0.004$ ) 及系统性生物制剂治疗史 ( $OR = 0.366, P = 0.030$ ) 均与银屑病患者 PASI 75 应答独立负相关 (表 2)。

表 2 银屑病患者 PASI 50 和 PASI 75 应答影响因素的 logistic 回归分析结果

Tab 2 Logistic regression analysis of influencing factors on PASI 50 and PASI 75 responses in psoriasis patients

Factor	PASI 50 response <sup>a</sup>		PASI 75 response <sup>a</sup>	
	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)
Univariate regression analysis				
Relative expression of miRNA-126 (baseline)	<0.001	0.156 (0.087, 0.281)	0.006	0.511 (0.317, 0.823)
Age	0.505	0.990 (0.961, 1.020)	0.855	1.003 (0.974, 1.032)
Gender (male)	0.768	0.915 (0.507, 1.651)	0.638	0.869 (0.483, 1.562)
BMI	0.260	0.935 (0.833, 1.051)	0.544	0.965 (0.861, 1.082)
Course of disease	0.285	0.977 (0.936, 1.020)	0.398	1.019 (0.976, 1.063)
Involved BSA	0.055	1.030 (0.999, 1.061)	0.585	1.008 (0.980, 1.036)
History of local treatment	0.904	1.059 (0.421, 2.664)	0.383	1.552 (0.578, 4.165)
History of phototherapy	0.702	1.141 (0.581, 2.243)	0.692	1.149 (0.578, 2.284)
History of systemic non-biological therapy	<0.001	0.253 (0.118, 0.539)	0.047	0.532 (0.286, 0.991)
History of systemic biological therapy	0.114	0.547 (0.259, 1.157)	0.048	0.407 (0.167, 0.991)
Multivariate regression analysis (forward)				
Relative expression of miRNA-126 (baseline)	<0.001	0.151 (0.081, 0.281)	0.004	0.489 (0.301, 0.794)
History of systemic non-biological therapy	0.015	0.334 (0.139, 0.806)		
History of systemic biological therapy	0.043	0.391 (0.157, 0.973)	0.030	0.366 (0.148, 0.907)

<sup>a</sup>: PASI 50 and 75 responses were defined as PASI decreased by 50% and 75% compared with the baseline after treatment for 6 months, respectively. PASI: Psoriasis area and severity index; miRNA: microRNA; BMI: Body mass index; BSA: Body surface area; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

### 3 讨论

近年研究发现, miRNA-126 参与许多自身免疫性疾病的发生和进展<sup>[12-15]</sup>。然而目前其在银屑病中的作用尚未见报道。本研究检测了银屑病患者与健康对照血浆 miRNA-126 的表达水平,发现 miRNA-126 在银屑病患者血浆中低表达,且对于银屑病具有良好的诊断价值。有证据表明 miRNA-126 在炎症相关性疾病中表达降低,上调 miRNA-126 的表达可抑制炎症反应<sup>[16-17]</sup>。另外, miRNA-126 在血浆中的表达水平可能受到炎症的反向调控,高水平的  $\gamma$  干扰素和肿瘤坏死因子  $\alpha$  可降低血浆 miRNA-126 的表达<sup>[9]</sup>。因此, miRNA-126 在银屑病患者血浆中低表达可能与炎症反应有关。本研究还发现基线期血浆 miRNA-126 表达水平与银屑病患者 PASI 呈负相关。可能的原因是 miRNA-126 通过抑制炎症相关基因从而降低患者的炎症反应,继而减轻皮损严重程度,故血浆 miRNA-126 基线水平与银屑病患者 PASI 呈负相关。

阿维 A 和甲氨蝶呤是中重度银屑病的一线用药,两者联合光疗治疗是中国最普遍的银屑病系统性治疗方法之一<sup>[3]</sup>。本研究观察到银屑病患者经阿维 A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后, PASI 50 应

率分别为 7.1% (14/196)、37.2% (73/196) 及 64.8% (127/196), PASI 75 应答率分别为 1.5% (3/196)、14.3% (28/196) 及 35.7% (70/196), 说明阿维 A、甲氨蝶呤联合光疗治疗大幅度降低了银屑病患者 PASI 与疾病严重程度。本研究还发现,随着治疗时间的延长,银屑病患者血浆 miRNA-126 相对表达量逐渐升高,且 PASI 50 应答患者血浆 miRNA-126 相对表达量增幅更加明显。这可能是由于相对于 PASI 50 未应答患者, PASI 50 应答患者中 PASI 的降低更为显著,患者疾病严重程度和炎症反应缓解幅度更明显,而 miRNA-126 与炎症反应有关,故血浆 miRNA-126 相对表达量的增加幅度也更大。

已有研究证实 miRNA-126 对于某些肿瘤的治疗效果具有预测作用<sup>[18-21]</sup>,然而在自身免疫性疾病中 miRNA-126 能否预测治疗效果仍缺乏研究。本研究探索了 miRNA-126 对阿维 A、甲氨蝶呤联合光疗治疗银屑病疗效的预测作用,发现 PASI 50 和 PASI 75 应答患者 miRNA-126 基线水平低于 PASI 50 和 PASI 75 未应答患者,且 logistic 回归分析结果显示银屑病患者基线期血浆 miRNA-126 相对表达量与 PASI 50 和 PASI 75 应答呈独立负相关。可能的原因是:血浆 miRNA-126 表达水平越低,患者疾病更严重,意味着治疗后患者疾病缓解空间更大,进而 PASI 降低幅度更大。因此,血浆 miRNA-126

基线期相对表达量与银屑病患者 PASI 50 和 PASI 75 应答负相关。此外, miRNA-126 是否会影响细胞对药物的敏感性或使细胞产生抗药性,从而降低治疗效应,进而导致银屑病患者更差的 PASI 50 和 PASI 75 应答尚不明确,仍需进一步研究。

综上所述,本研究发现银屑病患者血浆 miRNA-126 表达水平在接受阿维 A、甲氨蝶呤联合紫外线光疗治疗后逐渐升高,且其基线期表达水平与治疗效果独立负相关。但本研究仍存在一些缺陷:(1)本研究中所有研究对象均来自同一所医院,这可能会导致地区选择上的偏倚并影响研究对象的代表性。(2)本研究纳入的样本量相对较小,可能会导致研究结果的统计学意义被削弱,故有必要扩大样本量进一步研究。

### [参考文献]

- [1] PARISI R, SYMMONS D P, GRIFFITHS C E, ASHCROFT D M; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 377-385.
- [2] GUAN J, YUAN S, WU H, NA R, WU X, WANG X, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medical bath therapy combined with ultraviolet irradiation in the treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12: e0173276. doi: 10.1371/journal.pone.0173276.
- [3] BOEHNCKE W H, SCHÖN M P. Psoriasis[J]. *Lancet*, 2015, 386: 983-994.
- [4] ZHANG P, WU M X. A clinical review of phototherapy for psoriasis[J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33: 173-180.
- [5] WARREN R B, MROWIETZ U, VON KIEDROWSKI R, NIESMANN J, WILSMANN-THEIS D, GHORESCHI K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389: 528-537.
- [6] RØNHOLT K, IVERSEN L. Old and new biological therapies for psoriasis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18. pii: E2297. doi: 10.3390/ijms18112297.
- [7] KIRCIK L H, LIU C, GOFFE B S. Treatment of moderate to severe plaque psoriasis with concomitant efalizumab and narrow-band ultraviolet B phototherapy[J]. *J Drugs Dermatol*, 2008, 7: 947-952.
- [8] PIVARCSI A, MEISGEN F, XU N, STÄHLE M, SONKOLY E. Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor- $\alpha$  therapy[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169: 563-570.
- [9] CASCIARO M, DI SALVO E, BRIZZI T, RODOLICO C, GANGEMI S. Involvement of miR-126 in autoimmune disorders[J/OL]. *Clin Mol Allergy*, 2018, 16: 11. doi: 10.1186/s12948-018-0089-4.
- [10] 白玉,陆雯芸,韩凝,边红武,朱睦元. miR126 功能的多效性与先天性免疫[J]. *遗传*, 2014, 36: 631-636.
- [11] 鲁智勇,郑捷. 银屑病病情严重程度的评价方法[J]. *诊断学理论与实践*, 2009, 8: 360-362.
- [12] GAO J, ZHOU X L, KONG R N, JI L M, HE L L, ZHAO D B. microRNA-126 targeting PIK3R2 promotes rheumatoid arthritis synovial fibro-blasts proliferation and resistance to apoptosis by regulating PI3K/AKT pathway[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100: 192-198.
- [13] QU Y, WU J, DENG J X, ZHANG Y P, LIANG W Y, JIANG Z L, et al. MicroRNA-126 affects rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation and apoptosis by targeting PIK3R2 and regulating PI3K-AKT signal pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 74217-74226.
- [14] LIU Y J, FAN W J, BAI J Z. microRNA-126 expression and its mechanism of action in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 3838-3842.
- [15] CERUTTI C, EDWARDS L J, DE VRIES H E, SHARRACK B, MALE D K, ROMERO I A. MiR-126 and miR-126\* regulate shear-resistant firm leukocyte adhesion to human brain endothelium[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45284. doi: 10.1038/srep45284.
- [16] WANG J N, YAN Y Y, GUO Z Y, JIANG Y J, LIU L L, LIU B. Negative association of circulating microRNA-126 with high-sensitive C-reactive protein and vascular cell adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease following percutaneous coronary intervention[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129: 2786-2791.
- [17] HU J, ZENG L, HUANG J, WANG G, LU H. miR-126 promotes angiogenesis and attenuates inflammation after contusion spinal cord injury in rats[J]. *Brain Res*, 2015, 1608: 191-202.
- [18] JIANG L, HE A, HE X, TAO C. MicroRNA-126 enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin and methotrexate[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10: 3769-3778.
- [19] HANSEN T F, CARLSEN A L, HEEGAARD N H, SØRENSEN F B, JAKOBSEN A. Changes in circulating microRNA-126 during treatment with chemotherapy and bevacizumab predicts treatment response in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112: 624-629.
- [20] YU Q, LIU S L, WANG H, SHI G, YANG P, CHEN X L. miR-126 suppresses the proliferation of cervical cancer cells and alters cell sensitivity to the chemotherapeutic drug bleomycin[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 14: 6569-6572.
- [21] MEISTER J, SCHMIDT M H H. miR-126 and miR-126\*: new players in cancer[J]. *ScientificWorldJournal*, 2010, 10: 2090-2100.

[本文编辑] 孙岩