

• 临床研究 •

外泌体 miR-20a、miR-21 表达与慢性乙型肝炎病情进展的关联研究^{*}

田金茹, 王孟丽

[开封市第三人民医院(祥符区第一人民医院)感染性疾病科, 河南 开封 475000]

[摘要] **目的** 分析外泌体微小 RNA-20a(miR-20a)、微小 RNA-21(miR-21)表达与慢性乙型肝炎(CHB)病情进展的关联。**方法** 采用回顾性研究,研究对象为开封市第三人民医院 2021 年 10 月至 2024 年 4 月收治的 135 例 CHB 患者,依据病情进展阶段不同,将 80 例免疫耐受期 CHB 患者列为早期组,将 55 例免疫激活期 CHB 患者列为进展组。比较 2 组患者外泌体 miR-20a、miR-21,髓源性抑制性细胞(MDSCs)功能因子[精氨酸酶 1(ARG1)、一氧化氮(NO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)],肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)]的差异。经 Pearson 相关性系数检验 miR-20a、miR-21 与 MDSCs 功能因子、肝功能指标间的相关性。通过绘制受试者操作特征(ROC)曲线验证 miR-20a、miR-21 对 CHB 患者病情进展的预测价值。**结果** 早期组患者 miR-20a、miR-21、AGR1、NO、iNOS 高于进展组,ALT、AST、ALP、TBil 均低于进展组,差异均有统计学意义($P<0.05$);经 Pearson 相关性系数检验,miR-20a 与 AGR1、NO、iNOS 呈正相关($P<0.05$),与 ALT、AST、ALP、TBil 呈负相关($P<0.05$);miR-21 与 AGR1、NO、iNOS 呈正相关($P<0.05$),与 ALT、AST、ALP、TBil 呈负相关($P<0.05$)。经 ROC 曲线验证,miR-20a 对 CHB 患者病情进展的预测灵敏度、特异度分别为 81.25%、78.83%,miR-21 对 CHB 患者病情进展的预测灵敏度、特异度分别为 80.33%、75.45%[曲线下面积(AUC)=0.863、0.862]。**结论** 高表达 miR-20a、miR-21 可通过激活 MDSCs 功能因子而抑制 CHB 患者免疫功能,并加重其病情,故监测 miR-20a、miR-21 水平变化能实现对其病情进展情况的动态评估,并指导临床决策。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 髓源性抑制性细胞; 肝功能损伤; 微小 RNA-20a; 微小 RNA-21

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.021 **中图法分类号:**R183

文章编号:1009-5519(2025)10-2366-05 **文献标识码:**A

The correlation between the expression of exosomal miR-20a and miR-21 and the progression of chronic hepatitis B^{*}

TIAN Jinru, WANG Mengli

[Department of Infectious Diseases, Kaifeng Third People's Hospital (Xiangfu District First People's Hospital), Kaifeng, Henan 475000, China]

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between the expression of exosomal microRNA-20a (miR-20a), microRNA-21 (miR-21) and the progression of chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A retrospective study was conducted. The subjects were 135 CHB patients admitted to Kaifeng Third People's Hospital from October 2021 to April 2024. According to the different stages of disease progression, 80 patients with CHB in immune tolerance stage were classified as early group, and 55 patients with CHB in immune activation stage were classified as progressive group. The differences of exosomal miR-20a, miR-21, functional factors of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) [arginase 1 (ARG1), nitric oxide (NO), inducible nitric oxide synthase (iNOS)] and liver function indexes [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil)] were compared between the two groups. Pearson correlation coefficient was used to test the correlation between miR-20a, miR-21 and MDSCs functional factors, liver function indicators. The predictive value of miR-20a and miR-21 on the progression of CHB patients were verified by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of miR-20a, miR-21, AGR1, NO and iNOS in the early group were higher than those in the progressive group, and the levels of ALT, AST, ALP and TBil were lower than those in the progressive group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation coefficient test showed that miR-20a was positively correlated with

^{*} 基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ20190120206)。

作者简介:田金茹(1985—),主管护师,主要从事乙型肝炎病毒肝炎方面的研究。

AGR1, NO and iNOS ($P<0.05$), and negatively correlated with ALT, AST, ALP and TBil ($P<0.05$). MiR-21 was positively correlated with AGR1, NO and iNOS ($P<0.05$), and negatively correlated with ALT, AST, ALP and TBil ($P<0.05$). The ROC curve showed that the sensitivity and specificity of miR-20a in predicting the progression of CHB patients were 81.25% and 78.83%, respectively, and the sensitivity and specificity of miR-21 in predicting the progression of CHB patients were 80.33% and 75.45%, respectively [area under the curve (AUC)=0.863, 0.862]. **Conclusion** High expression of miR-20a and miR-21 can inhibit the immune function of CHB patients by activating the function of MDSCs and aggravate their condition. Therefore, monitoring the changes of miR-20a and miR-21 levels can realize the dynamic evaluation of their disease progression and guide clinical decision-making.

[Key words] Chronic hepatitis B; Myeloid inhibitory cells; Liver function injury; MicroRNA-20a; MicroRNA-21

乙型病毒性肝炎为感染乙型肝炎病毒(HBV)所致,当患者病程持续时间超过6个月时即可判定为慢性乙型肝炎(CHB)。CHB为临床常见传染性疾病,其传染性与疾病状态有着密切关系,乙型肝炎患者及HBV携带者均为此病主要传染源,其中乙型肝炎患者的传染性较HBV携带者更强^[1-2]。CHB患者的病程较长,病情迁延难愈,部分患者经规范抗病毒治疗后可获得良好预后,但有部分患者可能由于肝纤维化程度加剧而面临较高肝硬化及癌变风险^[3]。肝功能损伤为CHB患者病情进展的典型表现之一,此类患者肝脏损伤可能与特异性T细胞异常变化相关。相关研究表明,髓源性抑制性细胞(MDSCs)可通过削弱免疫系统T细胞反应而调节机体免疫应答,活跃状态下的MDSCs可分泌大量诱导型一氧化氮合酶(iNOS)并释放大一氧化氮(NO)及精氨酸酶1(AGR1)物质并参与机体多种感染或免疫性疾病的发生、发展,积极抑制MDSCs活性可能有利于减缓CHB患者病情进展,并改善患者预后^[4-5]。微小RNA(miRNA)是一种广泛存在于真核生物体的内源性非编码RNA,多细胞来源的外泌体miRNA可通过促使糖基转移酶讲解而调节蛋白质的糖基化修饰过程。近年有研究指出,外泌体miRNA在CHB即原发性肝癌的早期诊断及治疗中均有重要作用^[6]。MiR-20a、miR-21均为外泌体miRNA家族成员,本研究将探讨miR-20a、miR-21表达水平与CHB患者病情进展的关联,以期指导临床治疗及决策。

1 资料与方法

1.1 资料收集 回顾性分析开封市第三人民医院2021年10月至2024年4月收治的135例CHB患者的一般资料、临床资料,所有病历信息均从本院病历信息库内抽取所得,一般资料包括性别、年龄、CHB病程、合并症(高血压、糖尿病);临床资料包括HBV-DNA载量水平、MDSCs功能因子[ARG1、NO、iNOS]及肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)]。依据病情进展阶段不同,将80例免疫耐受期CHB患者列为早期组,将55例免疫激活期CHB患者列为进展组。病情进展阶段判定标准如下:若测得HBV-DNA为61 copies/mL及以上,但未见明显肝功能损伤、炎症反应或肝脏纤维化病变则判定为免疫耐受期;若测得HBV-DNA低于61 copies/mL,且伴明显肝功能损伤、炎症或纤维化病变则判定为免疫激活期^[7]。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本次研究已获得医院伦理委员会批准(KF12820-2024)。纳入标准:(1)入组患者均诊断为CHB^[8];(2)病程 ≥ 5 年;(3)临床资料完整可供查阅,且患者本人已知悉研究内容,同意获取并公开既往临床资料。排除标准:(1)伴药物性因素所致肝功能损伤者;(2)有重要脏器功能严重损伤者;(3)实验室检查提示合并其他感染症状或免疫缺血性疾病者;(4)经超声检查确认存在脂肪肝者。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	CHB 病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	合并高血压 [n(%)]	合并糖尿病 [n(%)]
		男	女				
早期组	80	45(56.25)	35(43.75)	51.15 $\pm$ 5.23	7.22 $\pm$ 1.36	20(25.00)	22(27.50)
进展组	55	30(54.55)	25(45.45)	52.41 $\pm$ 5.16	7.41 $\pm$ 1.25	15(27.27)	16(29.09)
t/ χ^2	—	0.038		1.383	0.824	0.088	0.041
P	—	0.845		0.169	0.411	0.767	0.840

注:—表示无此项。CHB为慢性乙型肝炎。

1.2 指标检测 以入组患者清晨空腹时的5 mL肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入乙二胺四乙酸

(EDTA)抗凝剂做抗凝处理后,以转速3 000 r/min、半径0.5 cm离心3 min后取上层清液备用;采用JY-

1000 系列全自动医用聚合酶链反应(PCR)分析仪(重庆京因生物科技有限责任公司,国械注准20173401351),实施实时荧光定量 PCR 检测外泌体 miR-20a、miR-21;采用 Elx 800TS 酶标仪(美国伯腾仪器有限公司,国械注进 20192220616),实施酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 ARG1、NO、iNOS 等 MDSCs 功能因子,以及 ALT、AST、ALP、TBil 等肝功能指标。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。经 Pearson 相关性系数检验 miR-20a、miR-21 与 MDSCs 功能因子、肝功能指标间的相关性,当 $P < 0.05$ 表示二者显著相关, $-1 < \text{相关系数}(r) < 0$ 表示负相关, $0 < r < 1$ 表示正相关。通过绘制受试者操作特征(ROC)曲线验证 miR-20a、miR-21 对 CHB 患者病情进展的预测价值,当曲线下面积(AUC) > 0.85 时认为具有较高预测效能。

2 结 果

2.1 2 组患者外泌体 miR-20a、miR-21 比较 早期组患者 miR-20a、miR-21 均高于进展组,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者的外泌体 miR-20a、miR-21 比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-20a	miR-21
早期组	80	1.86±0.25	1.93±0.25
进展组	55	1.14±0.35	1.23±0.36
<i>t</i>	—	13.947	13.340
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

2.2 2 组患者 MDSCs 功能因子及肝功能指标比较 早期组 AGR1、NO、iNOS 均高于进展组,ALT、AST、ALP、TBil 均低于进展组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 外泌体 miR-20a、miR-21 与 MDSCs 功能因子及肝功能指标的相关性分析 经 Pearson 相关性系数检验,miR-20a 与 AGR1、NO、iNOS 呈正相关($P < 0.05$),与 ALT、AST、ALP、TBil 呈负相关($P < 0.05$);miR-21 与 AGR1、NO、iNOS 呈正相关($P < 0.05$),与 ALT、AST、ALP、TBil 呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 2 组患者 MDSCs 功能因子及肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AGR1($\mu\text{g/L}$)	NO($\mu\text{mol/L}$)	iNOS(U/mL)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)
早期组	80	7.88±1.45	90.22±10.36	30.45±5.16	42.12±10.23	45.65±10.29	160.33±20.49	25.33±5.12
进展组	55	6.12±1.75	65.45±10.24	20.45±5.29	55.24±10.29	60.29±10.33	192.49±20.32	40.31±5.44
<i>t</i>	—	6.365	13.714	10.951	7.304	8.110	8.991	16.283
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。MDSCs 表示髓源性抑制性细胞;AGR1 表示精氨酸酶 1;NO 表示一氧化氮;iNOS 表示诱导型一氧化氮合酶;ALT 表示丙氨酸转氨酶;AST 表示天冬氨酸转氨酶;ALP 表示碱性磷酸酶;TBil 表示总胆红素。

表 4 外泌体 miR-20a、miR-21 与 MDSCs 功能因子及肝功能指标的相关性分析

指标	miR-20a		miR-21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MDSCs 功能因子				
AGR1	0.351	0.011	0.349	0.013
NO	0.353	0.013	0.352	0.015
iNOS	0.350	0.010	0.350	0.012
肝功能指标				
ALT	-0.249	0.023	-0.252	0.021
AST	-0.251	0.025	-0.249	0.024
ALP	-0.248	0.021	-0.251	0.023
TBil	-0.252	0.024	-0.248	0.026

注:MDSCs 表示髓源性抑制性细胞;AGR1 表示精氨酸酶 1;NO 表示一氧化氮;iNOS 表示诱导型一氧化氮合酶;ALT 表示丙氨酸转氨酶;AST 表示天冬氨酸转氨酶;ALP 表示碱性磷酸酶;TBil 表示总胆红素; r 表示相关系数。

2.4 外泌体 miR-20a、miR-21 对 CHB 病情进展的预

测价值 经 ROC 曲线验证,miR-20a 对 CHB 患者病情进展的预测灵敏度、特异度分别为 81.25%、78.83%,miR-21 对 CHB 患者病情进展的预测灵敏度、特异度分别为 80.33%、75.45%(AUC=0.863、0.862)。见表 5、图 1。

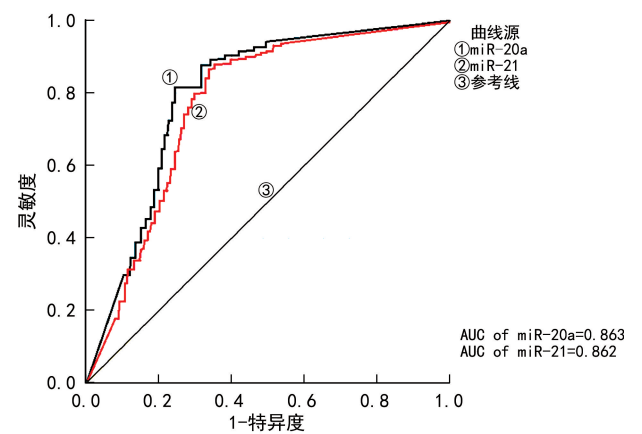


图 1 外泌体 miR-20a、miR-21 对 CHB 病情进展的预测 ROC 曲线图

表 5 外泌体 miR-20a、miR-21 对 CHB 病情进展的预测效能					
指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	截断值	P
miR-20a	81.25	78.83	0.863(0.812~0.915)	1.50	0.012
miR-21	80.33	75.45	0.862(0.806~0.908)	1.58	0.014

注:CHB 表示慢性乙型肝炎;AUC 表示曲线下面积;95%CI 表示 95%可信区间。

3 讨 论

CHB 系指 HBV 持续感染后所致的慢性肝脏疾病,此病可通过血液传播、母婴传播及性接触传播。目前临床会在明确 CHB 患者病情进展情况后为其制定个体化治疗措施^[9]。免疫耐受期为 CHB 的第一病程阶段,此阶段患者的病毒载量水平较高,但尚未见明显肝功能损伤或肝脏纤维化病变,既往指南通常不建议实施特殊治疗,做好定期随访即可,但近年来有学者表示,应予以抗病毒治疗从而减少肝硬化、肝癌发生风险^[10]。免疫激活期为 CHB 病程第二阶段,在此阶段内,CHB 患者的免疫系统已成功识别到 HBV,此类患者的 HBV-DNA 水平会明显下降,但多数存在不同程度肝功能损伤,甚至肝纤维化病变^[11]。针对免疫激活期 CHB 患者,临床多以抗病毒、保肝、免疫调节治疗及抗纤维化治疗为主要治疗措施。但免疫激活期 HBV 宿主体内的病毒长期存在,其自身免疫系统已无法彻底清除 HBV^[12]。相关研究表明,HBV 编码形成的免疫诱饵除可加重 CHB 病情外,还可能引起先天性、适应性免疫功能障碍。因此,积极改善 CHB 患者的免疫状态对抑制病情恶化,降低肝纤维化、肝硬化甚至癌变风险均有重要意义^[13-14]。

外泌体是一种包含脂质、蛋白质、miRNA 等多种大分子生物的盘状囊泡,可由肝细胞、肝星状细胞及免疫细胞释放,为多细胞间通讯重要载体。近年有研究表明,外泌体在 HBV 感染所致 CHB 的发生及病情进展中均有重要作用,也可参与 CHB 的肝纤维化病变、肝硬化及癌变过程。外泌体 miRNA 的形成机制较为复杂,其除了可通过参与 HBV-DNA 复制、传播而加重 CHB 患者病情外,还可对肝脏纤维化进程产生一定调控作用,高表达外泌体 miRAN 还可通过改变肿瘤微环境而促使原发性肝癌发生、发展。MiR-20a、miR-21 均为外泌体 miRNA 家族成员,二者均可调控细胞发育、代谢,均可通过参与上皮细胞间质转化而促使肿瘤细胞分化、生长^[15-16]。本研究结果显示,早期组患者 miR-20a、miR-21 表达水平均高于进展组,提示在 CHB 患者免疫耐受期,其 miR-20a、miR-21 可随着 HBV-DNA 增长而不断升高。目前临床认为,CHB 患者体内 HBV 能通过多种信号转导途径诱导单核细胞分化成 MDSCs,MDSCs 分泌的大量

ARG1、NO 及 iNOS 均可降低 T 淋巴细胞活性,抑制机体免疫功能并导致机体无法有效清除 HBV。高表达 MDSCs 对免疫系统具有负向调节作用,抑制 MDSCs 活性能增强免疫功能、解除 T 淋巴细胞抑制,或可作为治疗 CHB 的重要靶点^[17-18]。本研究中,AGR1、NO、iNOS 均高于进展组,ALT、AST、ALP、TBil 均低于进展组,提示免疫耐受期 CHB 患者的 MDSCs 功能、活性较轻,但此时患者免疫系统 T 细胞活性被 MDSCs 抑制,免疫系统还未能识别到 HBV,因此多数患者此阶段未见明显肝功能异常。外泌体 miRNA 能实现细胞与细胞、细胞与器官、器官与器官间的型号传递,也能调控受体细胞内基因表达水平,其可作为肝脏细胞病理变化的关键调节因子而参与肝脏纤维化病变及肝功能损伤。相关研究表明,miR-20a、miR-21 可活化人信号转导与转录激活因子(STAT)信号为 MDSCs 扩增信号通路因子,与 MDSCs 活性及功能均有密切关联^[19-20]。本研究通过 Pearson 相关性系数检验得知,miR-20a 与 AGR1、NO、iNOS 呈正相关($P<0.05$),与 ALT、AST、ALP、TBil 呈负相关($P<0.05$);miR-21 与 AGR1、NO、iNOS 呈正相关($P<0.05$),与 ALT、AST、ALP、TBil 呈负相关($P<0.05$),提示 miR-20a、miR-21 水平会随着 MDSCs 活性增强而不断升高,此时 CHB 患者的病毒载量水平高,但由于免疫系统功能被抑制,大多未见明显肝功能异常。高表达 miR-20a、miR-21 可通过调节 STAT 信号而促进 MDSCs 释放大量功能因子,并加重对 CHB 免疫系统的抑制程度,进而导致患者机体免疫系统无法有效清除 HBV-DNA,当患者病情加重后,免疫系统可逐步识别到 HBV 并进行病毒清除,此时患者的 HBV-DNA 水平下降,但肝功能损伤程度会明显加重^[21]。本研究通过 ROC 曲线验证得知,miR-20a、miR-21 对 CHB 病情进展均有较高预测价值,当 miR-20a、miR-21 表达水平较高时,可提示 CHB 患者 MDSCs 活性增强,免疫抑制会进一步导致 CHB 患者病情加重。

综上所述,miR-20a、miR-21 表达水平与 CHB 患者的免疫抑制程度呈正相关,动态监测二者水平变化能实现对 MDSCs 活性的客观评估,下调 miR-20a、miR-21 能有效抑制 MDSCs 活性,或可成为治疗 CHB 的重要靶点。

参考文献

[1] KOFFAS A,KUMAR M,GILL U S,et al. Chronic hepatitis B:the demise of the ‘inactive carrier’ phase[J]. Hepatol Int,2021,15(2):290-300.

[2] 宋晨,朱庆焰,陈婷. 血清肝纤四项与肝功能联合检测评估慢性乙肝患者肝纤维化程度的价值[J]. 中国医学创

新, 2023, 20(15): 132-137.

[3] CARGILL T, BARNES E. Therapeutic vaccination for treatment of chronic hepatitis B[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 205(2): 106-118.

[4] 孙健, 张继明. 髓源性抑制细胞研究进展[J]. 微生物与感染, 2022, 17(6): 386-394.

[5] 崔维刚, 时会芳, 张敏, 等. 髓源性抑制细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(10): 1592-1596.

[6] 毛元鹏, 于哲, 宋阿倩, 等. 从病毒性肝炎到肝细胞癌: 外泌体 microRNA 的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 439-443.

[7] 徐清浪, 黄建生, 付吉伟, 等. 慢性 HBV 感染免疫耐受期外周血 T 淋巴细胞亚群变化特征及临床意义[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(4): 6-11.

[8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.

[9] LOGGI E, GITTO S, GABRIELLI F, et al. Virological treatment monitoring for chronic hepatitis B[J]. Viruses, 2022, 14(7): 1376.

[10] 施梅姐, 萧焕明, 谢玉宝, 等. 慢性乙型病毒性肝炎免疫耐受期患者是否治疗: 一项临床随机对照试验的分层分析结果[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 62-66.

[11] SU J P, BRUNNER L, ATEZ OZ E, et al. Activation of CD4+ T cells during prime immunization determines the success of a therapeutic hepatitis B vaccine in HBV-carrier mouse models[J]. J Hepatol, 2023, 78(4): 717-730.

[12] 罗秋敏, 陈佳, 李智鹏, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗新进展[J]. 广东医学, 2022, 43(7): 843-848.

[13] 田茂, 潘东, 闵少菊, 等. 乙肝患者外周血淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体变化分析[J]. 医学检验与临床, 2022, 33(1): 24-28.

[14] 张锐. 血清免疫球蛋白在慢性乙型病毒性肝炎及肝硬化中的临床检验价值[J/CD]. 现代医学与健康研究(电子版), 2021, 5(16): 19-21.

[15] 杨浦娟, 李麟, 黄祎, 等. 外泌体参与病毒性肝炎发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(4): 35-38.

[16] 胡洋洋, 罗越, 肖滢, 等. 外泌体参与调控乙型肝炎发病机制的研究进展[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(8): 554-558.

[17] 杨慧健, 王姜琳, 孙杰, 等. 乙肝病毒通过调控 miR-21-5p/STAT3 通路促进骨髓来源抑制细胞的增殖与活性[J]. 解剖学杂志, 2024, 47(2): 107-113.

[18] 徐丽君, 安秀琴, 李悦, 等. 骨髓来源抑制性细胞在肝脏疾病中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2851-2855.

[19] ZHAO Q T, HUANG L, QIN G H, et al. Cancer-associated fibroblasts induce monocytic myeloid-derived suppressor cell Generation via IL-6/exosomal miR-21-activated STAT3 signaling to promote cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Letters, 2021, 518: 35-48.

[20] WU H C, HUANG C L, WANG H W, et al. Serum miR-21 correlates with the histological stage of chronic hepatitis B-associated liver fibrosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(10): 3819-3829.

[21] 付琪备, 寇国先. 慢性乙型病毒性肝炎患者外周血外泌体 miR-21, miR-20a 表达与 MDSCs 功能的相关性[J]. 传染病信息, 2023, 36(5): 398-404.

(收稿日期: 2024-10-17 修回日期: 2025-06-20)

(上接第 2365 页)

structure of coping[J]. J Health Soc Behav, 1978, 19(1): 2-21.

[11] 李玉. 早期原发性肝癌患者治疗决策辅助方案的构建与应用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2017.

[12] 张名扬, 陈丹丹. 配偶支持在 PICU 住院患儿母亲自我效能与疾病不确定感间的中介效应路径分析[J]. 河南大学学报(医学版), 2022, 41(2): 149-153.

[13] 任容, 杨红丽, 郑娟. 脑瘫患儿父母智谋对其疾病不确定感的影响及其智谋水平的影响因素[J]. 职业与健康, 2019, 35(18): 2520-2524.

[14] 祝晓涵, 张晴晴, 王汝霞, 等. 新生儿重症监护室住院患儿母亲个人掌控感现状及影响因素分析[J]. 广西医学, 2024, 46(5): 680-686.

[15] 张洁, 彭湘粤, 刘莹. 唇腭裂患儿决策代理人的决策困境现状及影响因素[J]. 全科护理, 2024, 22(2): 341-344.

[16] 韩紫慧, 霍瑞娣. 脑卒中病人智谋在疾病不确定感与抑郁间的中介作用[J]. 循证护理, 2024, 10(9): 1661-1664.

[17] ZHANG Y, HUANG Q, XIAO H. The effect of a resourcefulness-based instrumental reminiscence program for nursing home residents: a pilot study [J]. Geriatr Nurs, 2024, 56: 108-114.

[18] 林春敏, 宋丹丹, 程丽. 疾病不确定感在老年慢性心力衰竭患者自我效能与个人掌控感间的中介效应分析[J]. 中华现代护理杂志, 2024, 30(23): 3185-3190.

[19] 林涵, 叶严丽, 黄蓉, 等. 癫痫患儿照顾者疾病不确定感对家庭坚韧力的影响: 积极应对与个人掌控感的链式中介效应[J]. 全科护理, 2024, 22(23): 4525-4528.

[20] 邱思慧, 何平平, 邱晓慧, 等. 慢性心力衰竭患者个人掌控感的潜在剖面分析及其影响因素[J]. 中国健康心理学杂志, 2025, 33(1): 66-72.

(收稿日期: 2024-11-18 修回日期: 2025-05-11)