中图分类号：R965　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)18－0051－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.18.012

EBV miR－BART17－3p 对原发免疫性血小板减少症患儿 Treg/Th17 平衡的影响*

张雅丽，闫雪峰，冯茹清

（河北省张家口市妇幼保健院，河北 张家口　075000）

摘要：目的　探讨 EBV miR－BART17－3p 影响原发免疫性血小板减少症（ITP）患儿 Treg/Th17 平衡的机制。**方法**　收集 ITP 患儿（ITP 组，20 例）和健康儿童（对照组，20 例）外周血并分离 CD_4^+T 细胞。采用实时荧光定量聚合酶链式反应法、Western blot 法、酶联免疫吸附法检测 EBV miR－BART17－3p、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3（Tim－3）、叉头框蛋白 P3（FoxP3）、白细胞介素 17A（IL－17A）和转化生长因子－β（TGF－β）的 mRNA、蛋白表达水平及含量。采用双荧光素酶报告基因实验考察 EBV miR－BART17－3p 对 Tim－3 表达水平的影响。将 15 只 BALB/C 小鼠随机分为空白对照组、模型组、观察组，各 5 只。腹腔注射抗血小板抗体 MWReg30 以复制 ITP 小鼠模型，建模 4 d 后观察组小鼠予尾静脉注射携带 EBV miR－BART17－3p inhibitor 的腺病毒载体。细胞染色并观察形态，检测外周血中 TGF－β、IL－17A 含量及血小板计数，采用流式细胞仪分别检测 CD_4^+T 细胞中 Th17 和 Treg 水平，并计算二者百分比。**结果**　与对照组比较，ITP 组患儿外周血 EBV miR－BART17－3p 表达水平显著升高，Tim－3 和 TGF－β mRNA 表达水平显著降低（$P<0.05$）；Tim－3 mRNA 表达水平与 EBV miR－BART17－3p 表达水平呈显著负相关（$r=-0.732$，$P<0.001$）。Tim－3 慢病毒载体 pLKO.1－sh－Tim－3（sh－Tim－3）可显著降低 Tim－3、FoxP3、TGF－β 水平（$P<0.05$）。miR－BART17－3p mimic 显著升高了 CD_4^+T 细胞中 miR－BART17－3p 的表达水平，并显著降低了 Tim－3、FoxP3、TGF－β mRNA 和蛋白表达水平（$P<0.05$）；miR－BART17－3p mimic 可显著降低 TGF－β 含量，Tim－3＋miR－BART17－3p 过表达逆转了 miR－BART17－3p mimic 对 TGF－β 的抑制作用。动物实验结果显示，沉默 EBV miR－BART17－3p 可促进 Treg 分化，减少脾脏和骨髓组织中的巨核细胞计数，并显著增加外周血中血小板计数。**结论**　EBV miR－BART17－3p 可通过 FoxP3/Tim－3 途径调节 ITP 患儿 Treg/Th17 的免疫失衡。

关键词：EBV miR－BART17－3p；T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3；叉头框蛋白 P3；辅助性 T 细胞 17；原发性血小板减少症

Effect of EBV miR－BART17－3p on Treg/Th17 Balance in Children with Primary Immune Thrombocytopenia

ZHANG Yali, YAN Xuefeng, FENG Ruqing

(Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China　075000)

Abstract: Objective　To investigate the mechanism of EBV miR－BART17－3p affecting the Treg/Th17 balance in children with primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods**　The peripheral blood from ITP children (ITP group, 20 cases) and healthy children (control group, 20 cases) was collected and the CD_4^+T cells were isolated. The real－time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, Western blot, and enzyme－linked immunosorbent assay were used to detect the mRNA, protein expression levels and contents of EBV miR－BART17－3p, T cell immunoglobulin domain and mucin domain－3 (Tim－3), forkhead box protein P3 (FoxP3), interleukin－17A (IL－17A), and transforming growth factor－β (TGF－β). The dual－luciferase reporter gene assay was used to explore the effect of EBV miR－BART17－3p on the expression level of Tim－3. Fifteen BALB/C mice were randomly divided into the blank control group, the model group and the observation group, with five mice in each group. Mice were intraperitoneally injected with antiplatelet antibody MWReg30 to construct the ITP models. After 4 d of modeling, the mice in the observation group were injected with adenovirus vector carrying EBV miR－BART17－3p inhibitor via the tail vein. Cells were stained for morphological observation; the TGF－β, IL－17A contents and platelet count in peripheral blood were detected; the flow cytometry was used to measure the Th17 and Treg levels in CD_4^+T cells, and their percentage was calculated. **Results**　Compared with those in the control group, the expression level of EBV miR－BART17－3p in peripheral blood in the ITP group significantly increased, while the expression levels of Tim－3 and TGF－β mRNA significantly decreased ($P<0.05$); the expression level of Tim－3 mRNA was significantly negatively correlated with the expression level of EBV miR－BART17－3p ($r=-0.732$, $P<0.001$). Tim－3 lentivirus vector carrying pLKO.1－sh－Tim－3 (sh－Tim－3) could significantly decrease the Tim－3, FoxP3 and TGF－β levels ($P<0.05$). The miR－BART17－3p mimic significantly increased the expression levels of miR－BART17－3p in CD_4^+T cells, and significantly decreased the mRNA and protein

*基金项目：河北省张家口市重点研发计划项目[1921068D]。

第一作者：张雅丽，女，硕士研究生，副主任医师，研究方向为儿科免疫疾病的诊治，(电话)0313－2013456(电子信箱)369765883@qq.com。

expression levels of Tim-3, FoxP3, and TGF-β ($P < 0.05$); the miR-BART17-3p mimic could significantly decrease the TGF-β content, and the overexpression of Tim-3 + miR-BART17-3p reversed the inhibitory effect of miR-BART17-3p mimic on the TGF-β. The animal experiment showed that silencing EBV miR-BART17-3p could promote the Treg differentiation and decrease the megakaryocyte count in spleen and bone marrow tissues, and significantly increase the platelet count in peripheral blood. **Conclusion** EBV miR-BART17-3p can regulate the immune imbalance of Treg/Th17 in ITP children through the FoxP3/Tim-3 pathway.

Key words: EBV miR-BART17-3p; T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3; forkhead box protein P3; helper T cell 17; primary immune thrombocytopenia

原发免疫性血小板减少症(ITP)是由异常T淋巴细胞反应引起的自身免疫性疾病,部分患者由病毒感染引发,其特征是抗血小板自身抗体破坏了血小板。$CD_4^+CD_{25}^+$叉头框蛋白FoxP3$^+$调节性T细胞(Treg)和辅助性T细胞17(Th17)在自身免疫性疾病中起重要作用,ITP患者外周血Treg表达水平显著降低,Th17表达水平显著升高,Treg/Th17失衡可促进ITP的进展[1-2],但调节Treg/Th17的潜在机制尚未明晰。微小核糖核酸(miRNA)属非编码小核糖核酸,参与了自身免疫性疾病的进展[3]。EB病毒(EBV)属编码miRNA的人类病毒,共有44种EBV编码的miRNA(EBV miRNA)参与细胞增殖、凋亡、转化[4]。有研究表明,ITP患者血清培养的巨核细胞显示14种病毒miR表达上调,包括EBV miR-BART17-3p[5],说明其可能在ITP病程中发挥作用。为此,本研究中分析了EBV miR-BART17-3p对ITP患者血清中Treg/Th17平衡的影响。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

一般资料:选取医院2021年3月至2022年3月收治的20例ITP患儿(男12例、女8例,年龄2.5~12岁),均符合中华医学会儿科学分会血液学分会ITP的诊断标准),作为ITP组。选取20例健康体检儿童(男12例,女8例,年龄2.4~12.5岁),作为对照组。两组观察对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,两组观察对象监护人均签署知情同意书。

仪器:ST-1000Z型多功能全自动酶标仪(山东三体仪器有限公司);CKX53型荧光倒置显微镜(日本Olympus公司);H3-18KR型高速冷冻离心机(湖南可成仪器设备有限公司);Gel Doc XR+型凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

试剂:Ficoll 400裂解液(上海酶联生物科技有限公司);Dynabeads™ Untouched ™人CD_4^+ T细胞试剂盒、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒、EBV miR-BART17-3p模拟物(mimic)和抑制剂(inhibitor),均购自赛默飞世尔科技<中国>有限公司;pLKO.1-sh-Tim-3及阴性对照pLKO.1-sh-control(默克生命科学技术有限公司);Transcriptor高保真cDNA合成试剂盒(北京智杰方远科技有限公司);极超敏ECL化学发光试剂盒(上海沪震生物科技有限公司);10%胎牛血清(武汉普诺赛生命科技有限公司);青霉素和链霉素(定州百克赛斯生物科技有限公司)。

动物:BALB/c小鼠15只,雄性,6~8周龄,购自苏州赛业生物科技公司[实验动物使用许可证号SYXK(苏)2023-0071]。在温度23 ℃、相对湿度55%、12 h明暗交替、自由摄食饮水条件下适应性喂养7 d。

1.2 方法

CD_4^+T细胞分离和转染:收集两组观察对象的外周血,以裂解液(40%,*W*/*V*)经密度梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC)。按试剂盒说明书方法从PBMC中分离CD_4^+T细胞,去除珠结合细胞,以流式细胞仪分析剩余阴性分离的CD_4^+T细胞。取CD_4^+T细胞适量,置RPMI 1640培养基中孵育72 h,取适量,接种于6孔培养板中,用不含青霉素-链霉素的RPMI 1640培养基培养24 h。将Tim-3慢病毒载体pLKO.1-sh-Tim-3(sh-Tim-3)、高表达序列EBV miR-BART17-3p mimic、沉默序列(sh)EBV miR-BART17-3p inhibitor转染入CD_4^+T细胞。以pLKO.1-sh-control为阴性对照(NC)。

Treg和Th17诱导:取CD_4^+T细胞适量,接种于24孔培养板中(培养板预涂5 μg/mL抗CD_3抗体和1 μg/mL可溶性抗CD_{28}抗体),使用RPMI 1640培养基,补充10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、50 μg/mL链霉素。培养基中加入10 ng/mL的IL-6、IL-1β、TGF-β_1、IL-23及10 μg/mL的抗IL-4、抗IFN-γ诱导Th17分化;加入300 U/mL的IL-2、10 ng/mL的TGF-β_1及10 μg/mL的抗IL-4和抗IFN-γ诱导Treg分化,37 ℃下培养96 h。

IL-17A和TGF-β水平检测:采用ELISA法。检测CD_4^+T细胞的IL-17A和TGF-β水平。

荧光素酶活性测定:采用双荧光素酶报告基因检测法。将Tim-3野生型序列(Tim-3-WT)或Tim-3突变序列(Tim-3-Mut)插入pTK荧光素酶报告基因,并命名为pTK-Tim-3-WT和pTK-NR4 A3-Mut。以转染试剂用EBV miR-BART17-3p模拟物和pTK-

Tim－3－WT或pTK－Tim－3－Mut共转染293个细胞。采用双荧光素酶报道基因测定系统测量相对荧光素酶活性。

mRNA表达水平检测：采用实时定量聚合酶链式反应（qRT－PCR）法。以Trizol法提取外周血和CD_4^+T细胞的RNA，反转录制备cDNA。反应条件为95 ℃预变性3 min，95 ℃变性30 s，58 ℃退火30 s，72 ℃延伸20 s，40个循环。以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算EBV miR－BART17－3p、Tim－3 mRNA、FoxP3 mRNA、IL－17A mRNA、TGF－β mRNA的相对表达，以U6或GAPDH作为内参。各组设3个复孔，实验重复3次。将Tim－3 mRNA与EBV miR－BART17－3p进行相关性分析。

蛋白表达水平检测：采用Western blot法。取细胞适量，加入RIPA裂解液，采用BCA法检测蛋白含量。以12% SDS－PAGE电泳后转移到PVDF膜上。以5%脱脂奶粉室温封闭1 h，清洗3次；并加入抗FoxP3（1∶1 000，*V*/*V*）、抗Tim－3（1∶500，*V*/*V*）、抗β－actin（1∶5 000，*V*/*V*）的一抗，4 ℃下孵育过夜，清洗3次，加入HRP偶联的二抗（1∶4 000，*V*/*V*；Abcam）孵育2 h。加入增强型ECL化学发光试剂，以Image J软件定量蛋白质水平。

动物实验：将15只小鼠分为空白对照组、模型组、观察组，各5只。腹腔注射抗血小板抗体MWReg30以复制ITP小鼠模型。观察组小鼠建模4 d后尾静脉注射携带EBV miR－BART17－3p抑制剂的腺病毒载体。建模7 d后处死小鼠，采集外周血，对细胞染色，观察形态；检测TGF－β和IL－17A水平及血小板数。采集小鼠脾脏，研磨成匀浆，经100 μm细胞过滤器，200 *g*离心5 min，得细胞。重悬于RPMI 1640培养基中，以CD_4单克隆抗体染色30 min。以PE缀合的抗IL－17单克隆抗体染色，采用流式细胞仪测量CD_4^+T细胞中Th17的百分比。加入藻红蛋白PE缀合的抗CD_4、抗CD_{25}和抗FoxP3单克隆抗体并孵育30 min、检测CD_4^+T细胞中Treg的百分比。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，两组间比较行Student *t*检验，多组间比较行单因素方差分析。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血EBV miR－BART17－3p及相关因子

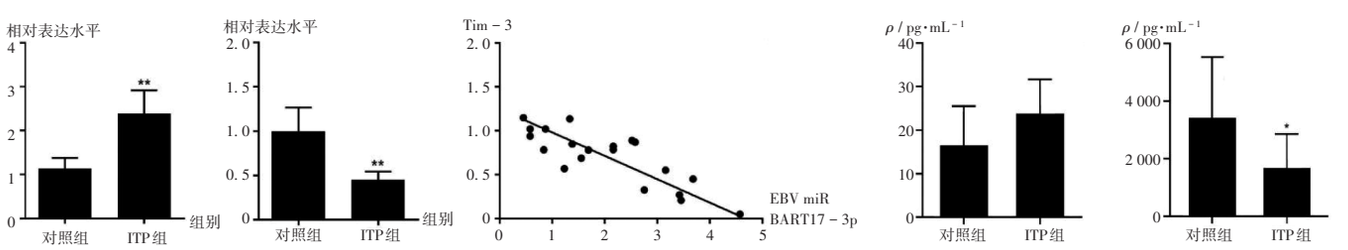
ITP组患儿外周血中EBV miR－BART17－3p表达水平显著高于对照组，Tim－3 mRNA表达水平显著低于对照组（$P < 0.05$）。且Tim－3 mRNA水平与EBV miR－BART17－3p水平呈显著负相关（$r = -0.732$，$P < 0.001$）。同时，ITP组患儿外周血中TGF－β含量显著低于对照组（$P < 0.05$），IL－17A含量与对照组比较无显著差异。详见图1。

2.2 Treg分化

sh－Tim－3可降低Tim－3和FoxP3表达，而对EBV miR－BART17－3p表达无显著影响（$P > 0.05$）。sh－Tim－3转染，TGF－β的mRNA表达水平和含量均显著降低（$P < 0.05$），而IL－17A的mRNA水平和含量无显著变化（$P > 0.05$），表明Tim－3可通过FoxP3调控Treg的分化。详见图2。

2.3 Treg/Th17免疫失衡

Tim－3－WT的相对荧光素酶活性经miR－BART17－3p mimic处理后显著降低（$P < 0.05$），Tim－3－Mut无显著变化（$P > 0.05$）。miR－BART17－3p mimic显著升高了CD_4^+T细胞中miR－BART17－3p的表达水平，并显著降低了Tim－3、FoxP3和TGF－β的mRNA和蛋白表达水平（$P < 0.05$），而对IL－17A的mRNA表达水平和含量无显著影响（$P > 0.05$）。表明EBV miR－BART17－3p的干扰可以促进CD_4^+T细胞向Treg表型极化。详见图3和图4。



A. miR－BART17－3p表达水平　B. Tim－3表达水平　C. EBV miR－BART17－3p与Tim－3相关性分析　D. IL－17A含量　E. TGF－β含量

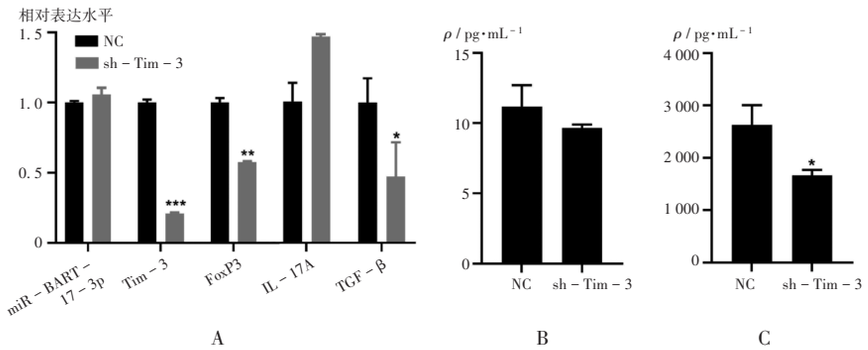
图1 ITP患儿外周血EBV miR－BART17－3p及相关因子分析

注：与对照组比较，$^*P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$，$^{***}P < 0.001$。图2至图5同。

A. miR－BART17－3p expression level　B. Tim－3 expression level　C. Correlation analysis of EBV miR－BART17－3p and Tim－3　D. IL－17A content　E. TGF－β content

Fig. 1 Analysis of EBV miR－BART17－3p and related factors in peripheral blood in ITP children

Note: Compared with those in the control group, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ (for Fig. 1－5).



A. mRNA表达水平　B. IL－17A含量　C. TGF－β含量

图2　Treg分化水平分析

A. mRNA expression level　B. IL－17A content　C. TGF－β content

Fig. 2　Analysis of Treg differentiation level

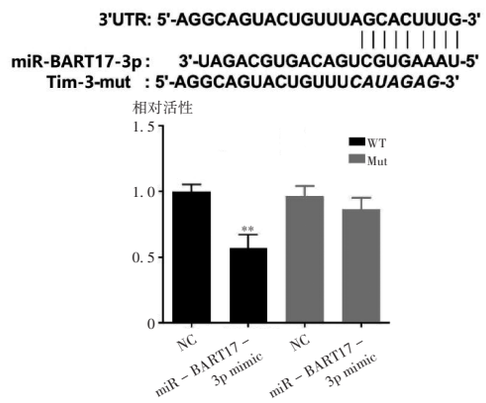
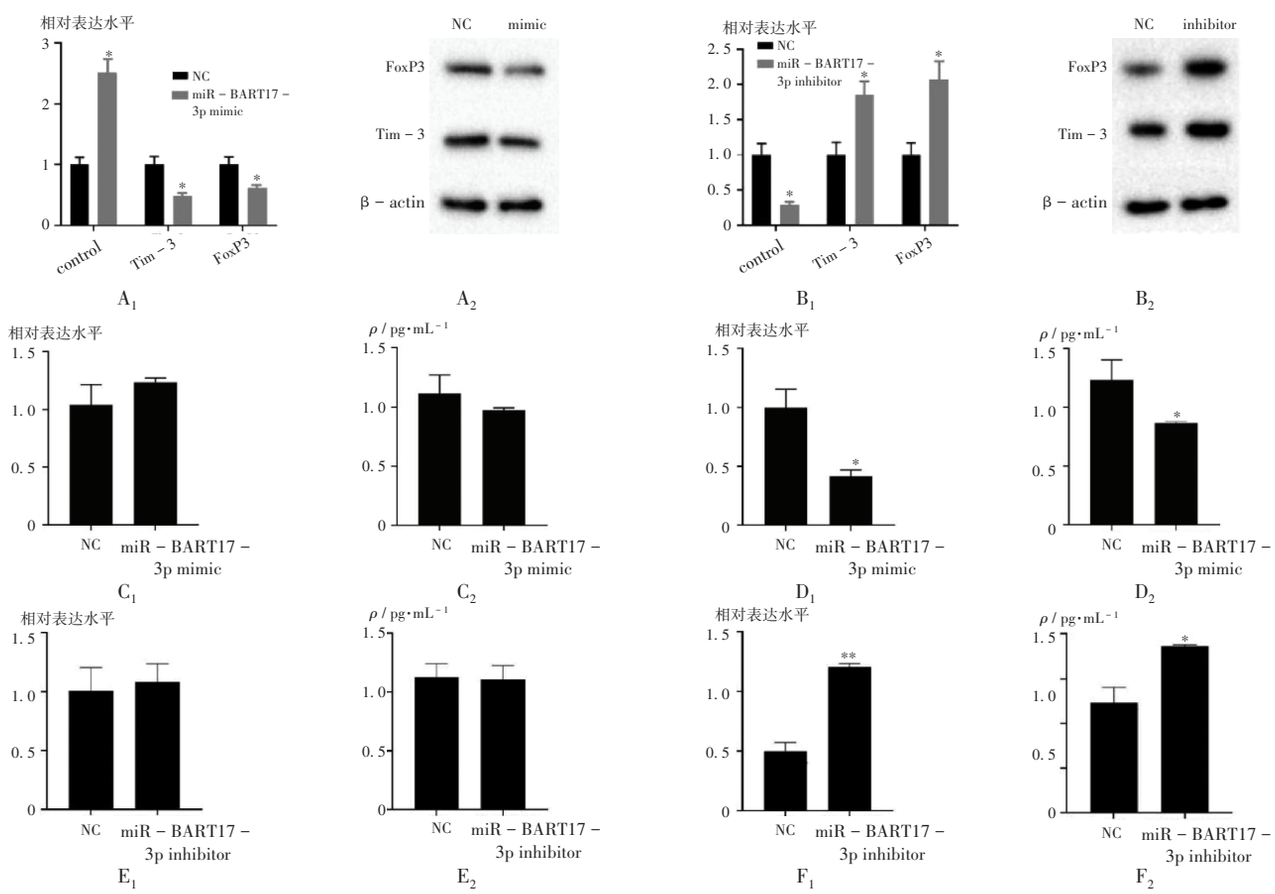


图3　荧光素酶活性

Fig. 3　Luciferase activity



A. miR－BART17－3p mimic作用下相关因子mRNA表达(A_1. 数据统计，A_2. 电泳图)　B. miR－BART17－3p inhibitor作用下相关因子mRNA表达(B_1. 数据统计，B_2. 电泳图)　C，D. miR－BART17－3p mimic作用下的IL－17A、TGF－β(C_1，D_1. mRNA表达水平，C_2，D_2. 含量)　E，F. miR－BART17－3p inhibitor作用下的IL－17A、TGF－β(E_1，F_1. mRNA表达水平，E_2，F_2. 含量)

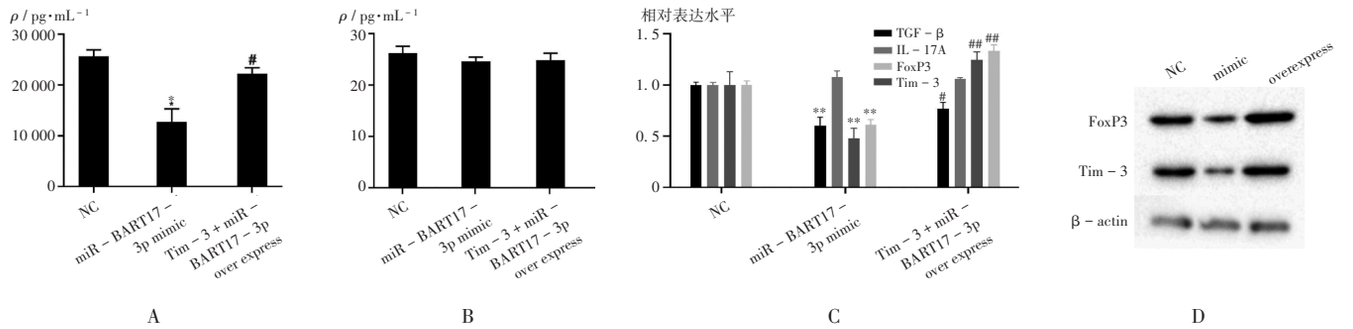
图4　Treg/Th17免疫失衡分析

A. mRNA expression of related factors under miR－BART17－3p mimic (A_1. Data statistics, A_2. Electropherogram)　B. mRNA expression of related factors under miR－BART17－3p inhibitor (B_1. Data statistics, B_2. Electropherogram)　C, D. IL－17A and TGF－β under miR－BART17－3p mimic (C_1, D_1. mRNA expression level, C_2, D_2. Content)　E, F. IL－17A and TGF－β under miR－BART17－3p inhibitor (E_1, F_1. mRNA expression level, E_2, F_2. Content)

Fig. 4　Analysis of Treg / Th17 immune imbalance

2.4　Treg/Th17免疫失衡的调节

miR－BART17－3p mimic可显著降低TGF－β含量($P < 0.05$)，Tim－3＋miR－BART17－3p过度表达逆转了miR－BART17－3p mimic对TGF－β的抑制作用，但未显著改变IL－17A含量，表明EBV miR－BART17－3p可通过Tim－3调节Treg百分比。此外，



A　　B　　C　　D

A. TGF－β含量　B. IL－17A含量　C. mRNA表达水平　D. 电泳图

注：与miR－BART17－3p mimic相应组别比较，$^{\#}P < 0.05$，$^{\#\#}P < 0.01$。

图5　Treg / Th17免疫失衡的调节分析

A. TGF－β content　B. IL－17A content　C. mRNA expression level　D. Electropherogram

Note: Compared with those in the corresponding groups under miR－BART17－3p mimic, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$.

Fig. 5　Regulatory analysis of Treg / Th17 immune imbalance

miR－BART17－3p mimic可显著降低TGF－β、FoxP3，以及Tim－3的含量和mRNA表达水平。在用Tim－3＋miR－BART17－3p mimic转染的细胞中，Tim－3过度表达消除了miR－BART17－3p mimic对细胞的作用，升高了TGF－β、FoxP3和Tim－3的表达水平，表明EBV miR－BART17－3p对Treg / Th17失衡的促进作用依赖于其对Tim－3的负调控。详见图5。

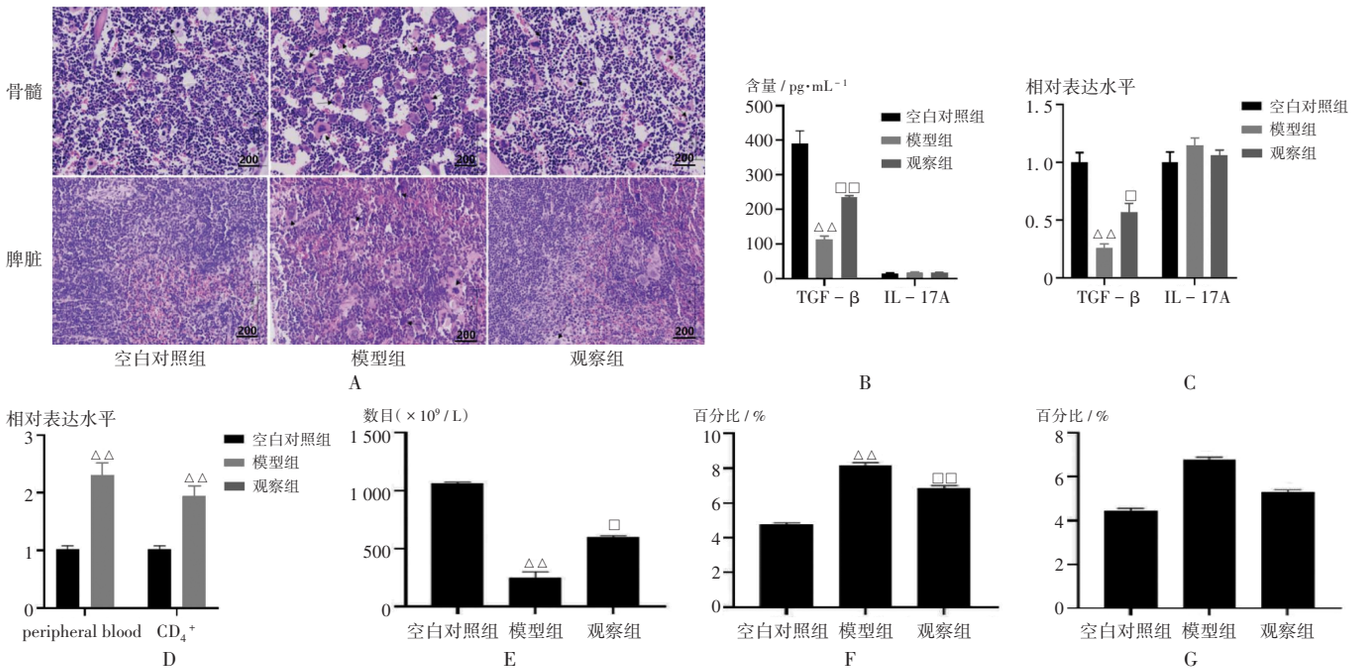
2.5　血小板数量

miR－BART17－3p inhibitor可降低CD_4^+T细胞中EBV miR－BART17－3p表达水平，表明miR－BART17－3p inhibitor的感染有效。miR－BART17－3p inhibitor有效减少了小鼠脾脏和骨髓组织中的巨核细胞数量，增加了外周血血小板数量。此外，在miR－BART17－3p inhibitor处理的ITP模型小鼠中，外周血和CD_4^+T细胞中的TGF－β mRNA表达水平显著降低（$P < 0.05$），而IL－17A无显著变化（$P > 0.05$）。与空白对照组比较，模型组小鼠脾脏中Treg百分比显著降低；与模型组比较，观察组小鼠脾脏中Treg百分比显著升高。3组间Th17百分比无显著差异。详见图6。

3　讨论

ITP好发于妇女和儿童，通常继发于病毒感染，巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒和EBV均可能引发ITP，在极少数情况下，针对麻疹、腮腺炎和风疹等疾病的常规疫苗接种也可能导致ITP突然发作，在治疗潜在感染后，病情多会改善[6]。miRNA失调在ITP和类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的发展中至关重要[7]。然而，EBV编码的miRNA在ITP中的作用机制尚未明晰，本研究中通过分析ITP中EBV编码的miRNA，试图为ITP的治疗提供潜在靶点。本研究中，与对照组比较，ITP组患儿外周血中EBV miR－BART17－3p表达水平显著升高，表明miR－BART17－3p可能在ITP中起关键作用。多项研究表明，miRNA可与靶基因的3′－UTR结合，通过负向基因调控，参与各种生理过程[8]。YOON等[9]的研究表明，EBV miR－BART17－3p通过靶向KLF2促进胃癌细胞的生存和侵袭。WANG等[10]发现，EBV miR－BART17－3p通过调节PBRM1可促进癌细胞增殖并抑制癌细胞凋亡。本研究中发现，EBV miR－BART17－3p和Tim－3′－UTR之间存在结合位点，EBV miR－BART17－3p模拟物抑制了Tim－3 WT的荧光素素酶活性。进一步的功能丧失和获得实验确定miR－BART17－3p通过调节Tim－3负调节FoxP3和TGF－β的表达。

Treg / Th17失衡与ITP、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病相关[11－12]。Treg在ITP中发挥免疫抑制功能，诱导T细胞耐受，其特征是表达FoxP3[13－14]。Th17在驱动炎性反应中发挥重要作用，其特征是产生IL－17A。ITP患者的Th17表达水平和IL－17含量升高，导致促炎作用和组织损伤。多项研究表明，Treg / Th17失衡是ITP进展的重要因素[15]。本研究中确定了1种Treg / Th17失衡的调控途径，涉及EBV miR－BART17－3p、Tim－3和FoxP3；同时，动物实验结果显示，沉默EBV miR－BART17－3p可促进Treg分化并减少脾脏和骨髓组织中的巨核细胞数量，增加外周血血小板数量。EBV miR－BART17－3p高表达可通过靶向Tim－3负向调控FoxP3表达，从而减少Treg分化并诱导Treg / Th17失衡。Tim－3是属I型跨膜蛋白，主要在Th1和Th17细胞中表达，也在树突状细胞、单核细胞、CD_8^+T细胞、自然杀伤（NK）细胞上表达，是Th1和Th17细胞的重要调节因子，可抑制Th1介导的攻击性免疫应答，还是Th17细胞因子分泌的调节因子[16]。有研究报道，Tim－3可诱导转录因子FoxP3的表达，并促进淋巴瘤患者体内Treg分化[17]。然而，Tim－3是否能调节ITP中的FoxP3表达和Treg分化尚不清楚。本研究显示，ITP患儿外周血Tim－3 mRNA水平显著降低，



A. 细胞形态　B. TGF－β含量　C. miR－BART17－3p inhibitor作用下的miR－BART17－3p表达水平　D. miR－BART17－3p表达水平　E. 血小板计数　F. Treg百分比　G. Th17百分比

注：与空白对照组比较，$^{\triangle\triangle}P<0.05$；与模型组比较，$^{\square}P<0.05$，$^{\square\square}P<0.01$。

图6　血小板相关指标分析

A. Cell morphology　B. TGF－β content　C. miR－BART17－3p expression level under miR－BART17－3p inhibitor　D. miR－BART17－3p expression level　E. Platelet count　F. Treg percentage　G. Th17 percentage

Note: Compared with those in the blank control group, $^{\triangle\triangle}P<0.05$. Compared with those in the model group, $^{\square}P<0.05$, $^{\square\square}P<0.01$.

Fig. 6　Analysis of platelet－related indicators

TGF－β分泌减少；沉默Tim－3可降低CD_4^+T细胞中FoxP3和TGF－β mRNA水平，并抑制TGF－β分泌，表明Tim－3可积极调节ITP中FoxP3表达和Treg分化。

综上所述，EBV miR－BART17－3p可负向调节Tim－3和FoxP3，从而作为Treg/Th17失衡的启动子。本研究中强调了EBV编码的miR在ITP发病机制中的作用，为ITP的临床治疗提供了新视角。

参考文献

[1] 黄宝山，徐佳丽，姜　帅，等. ITP患儿免疫球蛋白、淋巴细胞亚群及Th17/Treg的表达分析[J]. 重庆医学，2022，51(17)：2961－2965.

[2] 万　敏，谭晶晶，周　林. 健脾益气摄血方对模型小鼠血小板减少性紫癜的改善作用[J]. 中国药业，2022，31(6)：55－60.

[3] 赵　萌，金立方，李小丰，等. 原发免疫性血小板减少症miRNA181a－5p表达与Treg/Th17失衡关系的研究[J]. 中国实验血液学杂志，2022，30(1)：237－243.

[4] 路晴晴，金玲玲，赵　燕，等. EBV miRNA在EBV相关胃癌中的作用机制研究进展[J]. 临床消化病杂志，2019，31(3)：182－186.

[5] WANG Y, HUANG R, SONG C, et al. Some viral microRNAs were up－regulated in megakaryocytes incubated with immune thrombocytopenia plasma[J]. Eur J Haematol, 2013, 90(3): 220－227.

[6] DAVID P, SHOENFELD Y. ITP following vaccination[J]. Int J Infect Dis, 2020, 99: 243－244.

[7] 陈　杰，赵夜雨，高明利. miRNA参与类风湿关节炎的调控机制及中药干预研究的新进展[J]. 中国免疫学杂志，2022，38(9)：1144－1149.

[8] 魏　峰，张　锦，张逸群，等. 微小RNA－4699－3p靶向调控MRPS23表达对卵巢癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国医师杂志，2021，23(7)：1044－1048.

[9] YOON JH, MIN K, LEE SK. Epstein－Barr Virus miR－BART17－5p Promotes Migration and Anchorage－Independent Growth by Targeting Kruppel－Like Factor 2 in Gastric Cancer[J]. Microorganisms, 2020, 8(2): 258.

[10] WANG J, GE J, WANG Y, et al. EBV miRNAs BART11 and BART17－3p promote immune escape through the enhancer－mediated transcription of PD－L1[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 866.

[11] 李红岩，侯振江，刘建凤，等. Th17/Treg细胞及其细胞因子在神经系统自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 医学综述，2021，27(5)：889－895.

[12] 朱　燕，谢晓辉，焦　敏，等. 塞来昔布对实验性自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠Th1/Th17细胞分化的抑制作用[J]. 中国药业，2022，31(8)：47－52.

[13] YU L, ZHANG L, JIANG Z, et al. Decreasing lncRNA PVT1