

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.09.016

论著 · 临床

特应性皮炎患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达与病情严重程度的相关性

刘岩, 凌琬茗, 赵瑞雪, 王浩



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20211788)

作者单位: 050000 石家庄, 河北省儿童医院皮肤科

通信作者: 刘岩, E-mail: liuyan6357@163.com

【摘要】 目的 检测血浆外泌体长链非编码 RNA(LncRNA) MIR155HG 在特应性皮炎(AD) 患儿中的表达并分析其与病情严重程度的关系。方法 选择 2021 年 12 月—2023 年 1 月河北省儿童医院皮肤科收治的 AD 患儿 118 例为 AD 组, 同期医院体检健康儿童 120 例为健康对照组。分离受试儿童血浆外泌体并进行鉴定, 检测血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平。比较不同病情程度 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平及 AD 积分指数(SCORAD) 评分; Pearson 法分析 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 与 SCORAD 评分相关性; 受试者工作特征曲线(ROC) 分析血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平对中度、重度 AD 的诊断价值。结果 与健康对照组比较, AD 组患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平显著升高($t/P = 23.843 / < 0.001$); 轻度亚组、中度亚组、重度亚组 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平及 SCORAD 评分依次升高($F/P = 41.773 / < 0.001, 260.201 / < 0.001$); AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平与 SCORAD 评分呈正相关($r/P = 0.673 / < 0.001$); ROC 曲线显示, 血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平诊断中重度 AD 的曲线下面积(AUC) 分别为 0.831、0.802, 诊断中度和重度 AD 的 AUC 比较差异无统计学意义($Z/P = 1.008 / 0.313$)。结论 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 高表达, 且其可能与 AD 病情的严重程度有关, 对 AD 严重程度有较高诊断价值, 临床监测血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 水平变化可能对靶向防治 AD 患儿有重要意义。

【关键词】 特应性皮炎; 血浆外泌体; 长链非编码 RNA MIR155HG; 病情严重程度

【中图分类号】 R758.3 **【文献标识码】** A

The correlation between the expression of plasma exosomes LncRNA MIR155HG and the severity of atopic dermatitis in children Liu Yan, Ling Wanming, Zhao Ruixue, Wang Hao. Department of Dermatology, Hebei Provincial Children's Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Liu Yan, E-mail: liuyan6357@163.com

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Province(20211788)

【Abstract】 Objective To detect the expression of long chain non-coding RNA (LncRNA) MIR155HG in plasma exosomes in children with atopic dermatitis (AD) and analyze its relationship with the severity of the disease. **Methods** From December 2021 to January 2023, 118 children with AD in the Dermatology of Hebei Children's Hospital were selected as the AD group, and 120 healthy children in the same period were selected as the healthy control group. Isolate and identify plasma exosomes from the tested children, and detect the expression level of plasma exosomes LncRNA MIR155HG. Compare the expression levels of plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG and the score of AD score (SCORAD) in children with different degrees of AD. Pearson method was used to analyze the correlation between plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG and SCORAD score in children with AD. The diagnostic value of analyzing the expression level of LncRNA MIR155HG in plasma exosomes using the receiver operating characteristic curve (ROC) for moderate to severe AD. **Results** Compared with the healthy control group, the expression level of plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG in the AD group was significantly increased ($t/P = 23.843 / < 0.001$). The expression level of plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG and SCORAD score in mild, moderate, and severe subgroups of AD patients increased sequentially ($F/P = 41.773 / < 0.001, 260.201 / < 0.001$). The expression level of plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG in children with AD was

positively correlated with SCORAD score ($r/P=0.673/ <0.001$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) for diagnosing moderate to severe AD was 0.831 and 0.802, respectively, based on the expression level of LncRNA MIR155HG in plasma exosomes. There was no statistically significant difference in AUC diagnosis between moderate and severe AD ($Z/P=1.008/0.313$). **Conclusions** The high expression of plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG in children with Alzheimer's disease may be related to the severity of the disease, and has high diagnostic value for the severity of AD. Clinical monitoring of changes in plasma extracellular vesicle LncRNA MIR155HG levels may be of great significance for targeted prevention and treatment of AD in children.

【Key words】 Atopic dermatitis; Plasma exosome; Long non-coding RNA MIR155HG; Severity of illness

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种多发于儿童且发病率较高(10%~17%)的慢性炎性皮肤病,若诊断不及时可能继发脓疱感染,甚至导致红皮病的发生^[1-2]。AD可能与遗传、免疫系统、环境等多个方面有关^[3-4]。近年来分子生物标志物在临床应用中的研究越来越多,因此,寻找可靠的分子生物学指标对于AD的临床早期识别及预后改善十分重要。外泌体广泛分布于各种体液,对机体自身免疫疾病具有调节作用,且参与细胞生物学行为及组织修复等过程,取少许样品即可在临床上用于分析研究,且检测标本容易获取、创伤较小^[5]。长链非编码RNA(Long noncoding RNA, LncRNA)是一种长度>200个碱基的反义RNA分子,在免疫疾病的发病和进展中发挥重要作用^[6-7]。唐敏等^[8]研究表明,LncRNA MIR155HG与系统性红斑狼疮等免疫系统疾病有关。目前在AD患儿血浆外泌体中LncRNA MIR155HG的表达相关的报道较少。基于此,本研究检测并比较LncRNA MIR155HG在AD患儿与健康儿童血浆外泌体中的表达差异,并以此为基础分析其与病情进展之间的关系,期望为AD的临床早期及时控制提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年12月—2023年1月于河北省儿童医院皮肤科就诊的AD患儿118例(AD组)为研究对象,男58例,女60例,年龄1~14(6.72±3.36)岁,病程(2.11±0.47)年。以急性湿疹为主,表现为亚急性和慢性皮损,皮疹干燥肥厚,呈苔藓样变,发生于面颈、腘窝、肘窝、小腿等部位。另选同期健康体检儿童120例作为健康对照组,男62例,女58例,年龄1~13(6.51±3.15)岁;排除标准:(1)测试当日有化妆品或护肤品使用;(2)近1周使用过抗生素;(3)存在皮损。AD组和健康对照组儿童性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会研究同意(LS临床20210106),受试者监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合AD诊断标准^[9];②测量部位无皮肤损伤;③近1个月无糖皮质

激素、抗生素及免疫抑制剂等使用史;④无其他基础病、合并症及家族遗传史。(2)排除标准:①其他自身免疫性疾病;②感染性疾病;③恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法 收集患儿确诊后第2天、健康者体检当天空腹静脉血4 ml,肝素抗凝后,离心留取血浆,-70℃储存待测。

1.3.1 血浆外泌体提取:(1)使用外泌体提取试剂盒(涿州捷融生物科技有限公司)分离血浆外泌体,磷钨酸染色外泌体后,以透射电镜(型号JEM-4230,长春百克生物科技股份有限公司)进行结果分析。(2)外泌体颗粒浓度采用纳米粒度仪(型号Zetasizer,长春市市中保牧生物科技有限公司)进行测定,样品稀释5 000倍,按照纳米粒度仪操作说明设置检测参数进行测量。(3)获取血细胞、外泌体样品、血浆,提取总蛋白,定量100 μg蛋白后,进行电泳、转膜、封闭操作,分别加入外泌体表面标志蛋白[CD9(1:670)、CD63(1:710)、TSG101(1:710)、Calnexin(1:690)](涿州捷融生物科技有限公司)一抗孵育20 h,添加羊抗兔二抗(1:1 630)(河南祺祥科技生物有限公司)孵育3 h后,ECL试剂显色,凝胶成像系统(型号SH-4720,长春市市中保牧生物科技有限公司)拍照。

1.3.2 荧光定量PCR(qRT-PCR)法测定血浆外泌体LncRNA MIR155HG表达水平:血浆外泌体总RNA采用TRIzol试剂(涿州捷融生物科技有限公司)提取,反转录试剂盒(河南祺祥科技生物有限公司)进行逆转录,得cDNA。使用qRT-PCR仪(型号eQ164CP,长春百克生物科技股份有限公司)并参照PCR试剂盒(SYBR Premix Ex Taq)(涿州捷融生物科技有限公司)说明进行qRT-PCR反应,反应体系30 μl:SYBR Premix Ex Taq 18 μl,cDNA 2 μl,H₂O 9 μl,上下游引物各0.5 μl。反应条件:92℃ 19 s,91℃ 17 s,57℃ 23 s,74℃ 18 s,共循环32次。LncRNA MIR155HG、GAPDH引物均由长春百克生物科技股份有限公司合成,LncRNAMIR155HG上游引物:5'-TGC GGCAAAGTGCT-TACAGTG-3',下游引物:5'-CCAGTGCAGGGTCCG-AGGT-3';GAPDH上游引物:5'-GAAGGTGAAGGTC-GGAGTC-3',下游

引物:5'-AAGATGGTGATGGG-ATTTC-3'。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 LncRNA MIR155HG 相对表达量。

1.3.3 AD 积分指数(SCORAD)评价:对所有 AD 患儿进行 SCORAD 评分,SCORAD 评分(0~103 分)包含:皮损范围(A)、皮损严重程度(B)、瘙痒和影响睡眠程度(C)。SCORAD 总分计算公式为 $A/5 + 7B/2 + C$,评分越高表示 AD 病情越严重。依据评分分为轻度亚组(41 例,评分 < 25 分)、中度亚组(38 例,25 分 ≤ 评分 ≤ 50 分)、重度亚组(39 例,评分 > 50 分)^[9]。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,SNK-*q* 检验进行两两比较;Pearson 法分析 SCORAD 评分与 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 对中度、重度 AD 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆外泌体鉴定 (1)透射电镜显示:圆形脂质双层膜囊状颗粒直径约 140 nm,且清晰可见,见图 1。(2)纳米粒度仪检测结果显示:颗粒直径为 30~195 nm,单峰正态分布(峰值约 54 nm),见图 2。(3)免疫印迹法显示:外泌体样品中外泌体标志蛋白(CD63、CD9、TSG101)表达较稳定,Calnexin 蛋白表达不稳定,见图 3。表明纯化样品中外泌体颗粒大量存在。

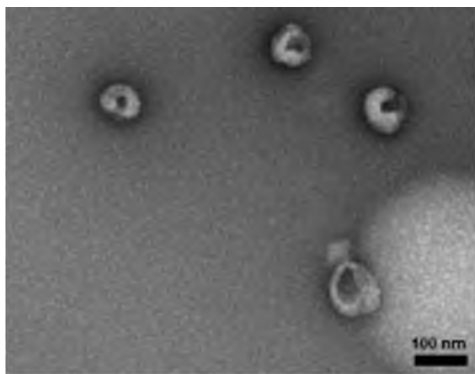


图 1 血浆外泌体透射电镜结果(磷酸钨酸染色,×10 000)
Fig.1 Transmission electron microscopy results of plasma exosomes (stained with phosphotungstic acid, × 10 000)

2.2 2 组血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平比较 AD 组血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平高于健康对照组(2.85 ± 0.85 vs. 1.00 ± 0.00 , $t/P = 23.843 / < 0.001$)。

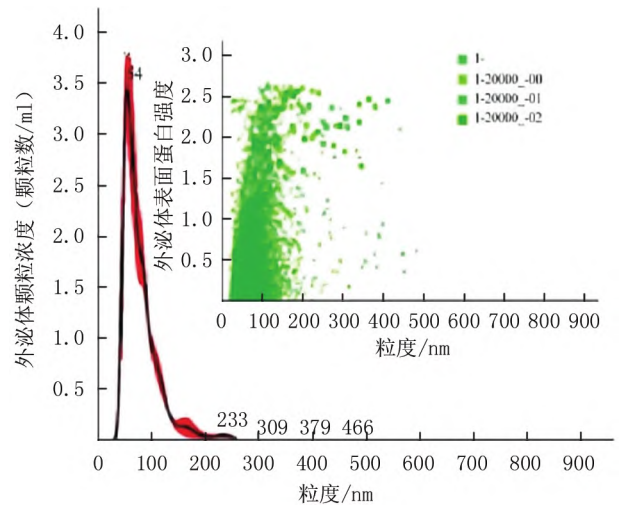


图 2 血浆外泌体纳米粒度仪检测结果
Fig.2 Detection results of nanoparticle analyzer for plasma exosomes

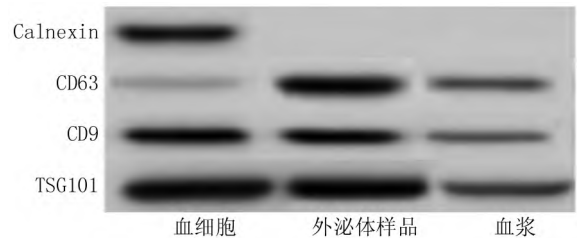


图 3 血浆外泌体蛋白免疫印迹检测结果
Fig.3 Immunoblotting test results of plasma exosomes protein

2.3 3 亚组血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平、SCORAD 评分比较 轻度亚组、中度亚组、重度亚组 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平、SCORAD 评分依次升高(P 均 < 0.01),见表 1。

表 1 不同严重程度 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平及 SCORAD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of plasma exosomes LncRNA MIR155HG expression levels and SCORAD scores in children with different severity of AD

组别	例数	LncRNA MIR155HG	SCORAD 评分(分)
轻度亚组	41	1.97 ± 0.50	13.19 ± 3.34
中度亚组	38	2.76 ± 0.81	37.69 ± 7.09
重度亚组	39	3.82 ± 1.26	72.35 ± 18.68
<i>F</i> 值		41.773	260.201
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 与 SCORAD 评分的相关性 AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 与 SCORAD 评分呈正相关($r = 0.673$, $P < 0.001$)。

2.5 血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 对中度、重度

AD 的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示 ,血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 诊断中度 AD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.831 (95% CI 0.758 ~ 0.935) ,截断值为 2.13 敏感度为 0.741 特异度为 0.916 约登指数 0.657; 诊断重度 AD 的 AUC 为 0.802 (95% CI 0.704 ~ 0.891) ,截断值为 3.31 敏感度为 0.715 特异度为 0.817 约登指数 0.532; 诊断中度和重度 AD 的 AUC 比较差异无统计学意义 (Z/P = 1.008 / 0.313) ,见图 4。

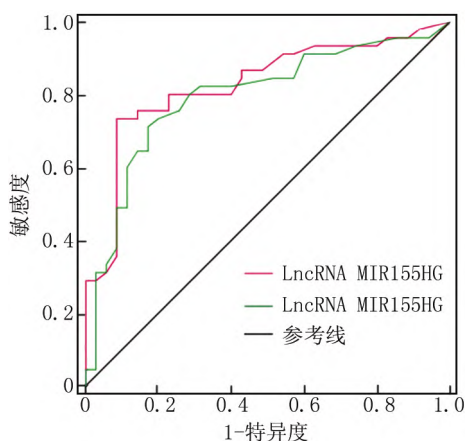


图 4 LncRNA MIR155HG 诊断中度、重度 AD 的 ROC 曲线
Fig. 4 ROC curve of LncRNA MIR155HG in diagnosing moderate and severe AD

3 讨论

AD 又被称作可遗传的过敏性皮炎 ,是多见于儿童及青少年的皮肤病 ,常表现为皮肤大面积红斑、丘疹、顽固性瘙痒及皮肤干燥等症状 ,其发病可能与遗传、免疫、环境及精神等因素有关^[10]。临床尚无特效治疗方法 ,由于易复发、易搔痒等特征 ,其会对患儿及家属造成严重影响^[11-12] ,因此临床急需可辅助诊断的分子生物标志物。

外泌体由细胞释放 ,作为最小的细胞外囊泡之一 ,其密度为 1.10 ~ 1.18 g/ml。细胞内溶酶体微粒形成的多囊泡体受刺激后与质膜融合 ,导致外泌体的释放 ,外泌体相关蛋白 CD9、CD63 等均会在此过程被转运^[13-14]。本研究首先提取鉴别外泌体 ,染色后观察 (透射电镜) ,可见圆形脂质双层膜囊状颗粒 ,直径约为 140 nm。纳米粒度仪检测结果显示颗粒主要分布于 30 ~ 195 nm ,且分散均一 ,直径呈单峰正态分布曲线 ,峰值约在 54 nm 处。免疫印迹检测结果显示 ,CD63、TSG101、CD9 外泌体标志蛋白在外泌体样品稳定表达。表明纯化样品中外泌体颗粒的存在。

外泌体能够携带不同的具有生物活性的蛋白质、

脂质及核酸 [信使 RNA (mRNA)、微小 RNA (miRNA)、LncRNA、DNA 等] ,并能有效地将此类活性物质运输至不同的受体细胞 ,从而改变受体细胞的生物活动^[15-17]。MIR155HG 是人染色体 9p21 上的高度保守重要 LncRNA ,也是微小 RNA-155 (miR-155) 的宿主 LncRNA ,miR-155 作为其前体序列与免疫系统疾病发生发展关系密切^[18]。卢山明等^[19] 研究发现 ,与健康人比较 ,血虚风燥型 AD 患者血清 miR-155 水平明显升高。唐敏等^[8] 研究发现 ,自身免疫性疾病系统性红斑狼疮患者血清中 LncRNA MIR155HG 水平明显高于健康对照组 ,且与疾病活动度有关 ,提示 LncRNA MIR155HG 可能为系统性红斑狼疮疾病活动度评估及预后判断的分子标志物。因此推测 LncRNA MIR155HG 与免疫系统疾病 AD 的发生有关。本研究结果显示 ,AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平较健康儿童更高 ,且随严重程度增加逐渐升高。与上述相关研究趋势一致 ,说明患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 的异常升高可能参与 AD 的发生与进展 ,分析原因 ,LncRNA MIR155HG 及其前体序列 miR-155 可对 AD 患儿机体炎性因子进行调控 ,从而参与免疫应答反应。SCORAD 评分是 AD 评估常用标准 ,可用于 AD 患者病情严重程度的评估^[20]。此外 ,在本研究中 AD 患儿 LncRNA MIR155HG 与 SCORAD 评分呈正相关 ,进一步表明血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 异常升高可能参与了 AD 病情的进展过程 ,LncRNA MIR155HG 表达水平越高则表明病情越严重。为进一步探究血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平与 AD 严重程度的关系 ,本研究分析了 LncRNA MIR155HG 的诊断价值 ,结果显示血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 表达水平诊断中度、重度 AD 的 AUC 分别为 0.831、0.802 ,截断值分别为 2.13、3.31 ,敏感度分别为 0.741、0.715 ,特异度分别为 0.916、0.817。表明血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 对 AD 严重程度有较高的诊断价值 ,临床上要关注血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 高于 2.13、3.31 的 AD 患儿 ,这类患儿容易发展为中度、重度 AD。

综上所述 ,AD 患儿血浆外泌体 LncRNA MIR155HG 高表达 ,且其可能与 AD 病情的严重程度有关 ,定时监测其表达变化可用于 AD 患儿的病情评估。但关于 LncRNA MIR155HG 作用于 AD 患儿的具体机制仍需后续深入探索。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘岩: 设计研究方案 ,课题设计 ,实施研究过程 ,论文撰写;

凌琬茗: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 赵瑞雪: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 王浩: 进行统计学分析

参考文献

[1] Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: A randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10356): 908-919. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (22) 01539-2.

[2] Floca E, Gaga R, Sur G, et al. A new autoimmune disease: Atopic dermatitis in children [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2022, 50 (6): 17-21. DOI: 10. 15586/aei. v50i6. 655.

[3] Li H, Zhang Z, Zhang H, et al. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021, 61 (3): 324-338. DOI: 10. 1007/s12016-021-08880-3.

[4] 沈松英, 王成锐, 黄培元, 等. 特应性皮炎全基因组关联研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38 (24): 3065-3075. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2022. 24. 023.

Shen SY, Wang CR, Huang PY, et al. Genome-wide association studies of atopic dermatitis: A review [J]. *Chinese Journal of Immunology* 2022, 38 (24): 3065-3075. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2022. 24. 023.

[5] Xie H, Yao J, Wang Y, et al. Exosome-transmitted circVMP1 facilitates the progression and cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by targeting miR-524-5p-METTL3/SOX2 axis [J]. *Drug Deliv* 2022, 29 (1): 1257-1271. DOI: 10. 1080/10717544. 2022. 2057617.

[6] Zhou L, Li J, Liao M, et al. LncRNA MIR155HG induces M2 macrophage polarization and drug resistance of colorectal cancer cells by regulating ANXA2 [J]. *Cancer Immunol Immunother* 2022, 71 (5): 1075-1091. DOI: 10. 1007/s00262-021-03055-7.

[7] Karimi B, Dehghani Firoozabadi A, Peymani M, et al. Circulating long noncoding RNAs as novel bio-tools: Focus on autoimmune diseases [J]. *Hum Immunol* 2022, 83 (8-9): 618-627. DOI: 10. 1016/j. humimm. 2022. 06. 001.

[8] 唐敏, 张玉高. 系统性红斑狼疮患者血清 LncRNA MIR155HG 的表达及临床意义 [J]. *实用医学杂志* 2019, 35 (2): 213-216. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2019. 02. 011.

Tang M, Zhang YG. Expression and clinical significance of serum LncRNA MIR155HG in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *The Journal of Practical Medicine* 2019, 35 (2): 213-216. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2019. 02. 011.

[9] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南 (2020 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53 (2): 81-88. DOI: 10. 35541/cjd. 20191000.

Atopic Dermatitis Working Group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Chinese guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis (2020) [J]. *Chinese Journal of Dermatology* 2020, 53 (2): 81-88. DOI: 10. 35541/cjd. 20191000.

[10] 刘玮, 曹永艳. 不同年龄特应性皮炎患者血清特异性 IgE 分布及水平分析 [J]. *临床皮肤科杂志* 2022, 51 (8): 465-466. DOI: 10. 16761/j. cnki. 1000-4963. 2022. 08. 005.

Liu W, Cao YY. Analysis of serum specific IgE distribution and level in atopic dermatitis patients of different ages [J]. *Journal of Clinical Dermatology* 2022, 51 (8): 465-466. DOI: 10. 16761/j. cnki. 1000-4963. 2022. 08. 005.

[11] 江斐, 赵晴, 孙勇虎, 等. 真实世界度普利尤单抗治疗儿童中重度特应性皮炎 15 例疗效观察 [J]. *中国麻风皮肤病杂志* 2022, 38 (11): 790-793. DOI: 10. 12144/zgmfskin202211790.

Jiang F, Zhao Q, Sun YH, et al. Efficacy of dupilumab in 5 children with moderate-to-severe atopic dermatitis: A real-world study [J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2022, 38 (11): 790-793. DOI: 10. 12144/zgmfskin202211790.

[12] Kondratuk K, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern interventions for pediatric atopic dermatitis: An updated pharmacologic approach [J]. *Dermatol Ther (Heidelberg)* 2023, 13 (2): 367-389. DOI: 10. 1007/s13555-022-00868-x.

[13] Kimiz-Gebologlu I, Oncel SS. Exosomes: Large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake [J]. *J Control Release* 2022, 347 (1): 533-543. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2022. 05. 027.

[14] Mathieu M, Névo N, Jouve M, et al. Specificities of exosome versus small ectosome secretion revealed by live intracellular tracking of CD63 and CD9 [J]. *Nat Commun* 2021, 12 (1): 4389-4406. DOI: 10. 1038/s41467-021-24384-2.

[15] Bu T, Li Z, Hou Y, et al. Exosome-mediated delivery of inflammation-responsive IL-10 mRNA for controlled atherosclerosis treatment [J]. *Theranostics* 2021, 11 (20): 9988-10000. DOI: 10. 7150/thno. 64229.

[16] 张衡, 陈倩倩, 桂艳萍, 等. M2 巨噬细胞来源的外泌体转运 miR-1260b 促进胶质母细胞瘤迁移的机制研究 [J]. *中国药科大学学报* 2023, 54 (1): 95-106. DOI: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 2023020901.

Zhang H, Chen QQ, Gui YP, et al. Mechanism of M2 macrophage-derived exosomes in promoting the migration of glioblastoma via transferring miR-1260b [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2023, 54 (1): 95-106. DOI: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 2023020901.

[17] Huang X, Wu W, Jing D, et al. Engineered exosome as targeted lncRNA MEG3 delivery vehicles for osteosarcoma therapy [J]. *J Control Release* 2022, 343 (1): 107-117. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2022. 01. 026.

[18] Zou Z, Lu H, Zhang W, et al. Association of miR-155 and MIR155HG polymorphisms with cancer risk: A meta-analysis [J]. *J Cancer Res Ther* 2021, 17 (5): 1209-1218. DOI: 10. 4103/jert. jert_913_21.

[19] 卢山明, 韦德锋, 钟江, 等. 水通道蛋白 AQP2、AQP3 与 MicroRNA-155 在血虚风燥型特应性皮炎的作用机制研究 [J]. *时珍国医国药* 2019, 30 (2): 250-253. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0805. 2019. 02. 086.

Lu SM, Wei DF, Zhong J, et al. Study on the mechanism of action of aquaporins AQP2, AQP3 and MicroRNA-155 in atopic dermatitis of blood deficiency and wind dryness type [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research* 2019, 30 (2): 250-253. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0805. 2019. 02. 086.

[20] Barbarot S, Wollenberg A, Silverberg JI, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Combined results of four randomized phase 3 trials [J]. *J Dermatolog Treat* 2022, 33 (1): 266-277. DOI: 10. 1080/09546634. 2020. 1750550.

(收稿日期: 2023 - 03 - 14)