

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240528.1047.004\(2024-05-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240528.1047.004(2024-05-29))

miR-155-5p 对带状疱疹性神经痛慢性化的预测作用*

沈倩倩¹, 王波^{2△}, 杜忠举², 夏菊荣²

(杭州市第三人民医院:1. 皮肤外科;2. 麻醉科, 杭州 310009)

[摘要] **目的** 观察 miR-155-5p 在带状疱疹性神经痛慢性化过程中的表达及其预警作用。**方法** 选择带状疱疹性神经痛患者 88 例(HZN 组)和 20 例健康体检者(HA 组),采用逆转录-实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)方法测量血清中 miR-155-5p 表达,患者随访 3 个月后有疼痛的为带状疱疹后神经痛(PHN 组),疼痛消失为痊愈(RC 组)。比较 HZN 组和 HA 组、PHN 组和 RC 组 miR-155-5p 表达水平差异,计算受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)及 95%CI 评价 miR-155-5p 预测带状疱疹性神经痛慢性化的效能。**结果** 与 HA 组比较,HZN 组 miR-155-5p 表达水平明显上调,差异有统计学意义($P<0.05$);与 RC 组比较,PHN 组带状疱疹期 miR-155-5p 表达水平明显上调,差异有统计学意义($P<0.05$);miR-155-5p 预测带状疱疹性神经痛慢性化的 AUC(95%CI)为 0.878(0.808~0.948)。**结论** 带状疱疹后神经痛患者带状疱疹期血清中 miR-155-5p 较痊愈患者表达水平明显上调,miR-155-5p 可作为带状疱疹性神经痛慢性化的重要预测指标。

[关键词] miR-155-5p;带状疱疹性神经痛;慢性化;预警作用**[中图法分类号]** R752.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2488-04

Predictive effect of miR-155-5p on chronicity in herpes zoster neuralgia*

SHEN Qianqian¹, WANG Bo^{2△}, DU Zhongju², Xia Jurong²

(1. Department of Dermatological Surgery; 2. Department of Anesthesiology, Hangzhou Municipal Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310009, China)

[Abstract] **Objective** To observe the expression and forewarning effect of MiR-155-5p in the chronicity process of herpes zoster neuralgia (HZN). **Methods** A total of 88 patients with herpes zoster neuralgia (HZN group) and 20 healthy subjects undergoing physical examination (HA group) were selected. The expression level of serum miR-155-5p was measured by reverse transcription real-time fluorescence quantification polymerase chain reaction (RT-qPCR). The patients with pain after 3-month follow up served as herpes zoster neuralgia (PHN group) and those with pain disappearance served as the cure group (RC group). The expression levels of miR-155-5p were compared between the HZN group and HA group and between the PHN group and RC group. The area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) and 95% confidence interval (CI) were calculated for evaluating the efficiency of miR-155-5p in predicting the chronicity of HZN. **Results** Compared with the HA group, the expression level of miR-155-5p in the HZN group was significantly up-regulated, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); compare with the RC group, the expression level of serum miR-155-5p in the PHN group was significantly up-regulated, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); AUC of miR-155-5p for predicting the chronicity of HZN was 0.878 (95% CI: 0.808–0.948). **Conclusion** The expression level of serum miR-155-5p in herpes zoster period of the patients with PHN is significantly up-regulated compared with the cure patients and miR-155-5p could serve as an important predictive indicator of HZN chronicity.

[Key words] MiR-155-5p; herpes zoster neuralgia; chronicity; forewarning effect

带状疱疹俗称“蛇缠腰”,由带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染所致。80%以上带状疱疹患者伴随着针刺样、刀割样、烧灼样及电击样疼痛^[1],称为带状疱疹性神经痛(herpes zoster neuralgia)。

* 基金项目:浙江省自然科学基金杭州区域创新发展联合基金资助项目(LHZY24H090001);浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY201)。

△ 通信作者, E-mail: qiubajia@163.com。

gia,HZN),当疼痛持续超过 3 个月称为带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia,PHN)。目前临床中高达 30%的 HZN 会慢性化迁延成 PHN,病程可长达数十年不等,PHN 发病机制复杂,治疗难度高,严重影响生活质量^[2]。因此,精准预测带状疱疹性神经痛慢性化并予以早期干预是临床研究重点之一,既往研究主要依靠如年龄、发病部位、疼痛程度及基础合并症等一些危险因素来粗略预测预后^[3],缺乏客观性、准确性指标。若能发现带状疱疹性神经痛慢性化早期标志物,及早识别并干预,可大大提高 PHN 的预防水平,减少 PHN 发生。

微 RNA(microRNA,miRNAs)是一类具有调控功能的单链小分子 RNA^[4],近期研究证实 miRNAs 在神经病理性疼痛中扮演着调节疼痛传导的重要作用,并贯穿疼痛的形成和持续过程^[5-6]。在慢性神经病理性疼痛模型研究中发现 miR-155 在脊髓中的表达水平明显升高,而抑制 miR-155 可明显减轻机械性痛觉、热痛觉过敏^[7-8]。LI 等^[9]研究发现 miR-155-5p 在三叉神经痛患者中的表达水平明显高于健康者,CHEN 等^[10]研究认为 miR-155-5p 在糖尿病周围神经痛中表达水平上调,而沉默 miR-155-5p 表达可减轻糖尿病周围神经痛的坐骨神经损伤。上述研究均揭示 miR-155-5p 在神经病理性疼痛发生、发展及预后过程中的重要参与作用。本研究比较 HZN 患者、PHN 患者及健康成人血液中 miR-155-5p 的表达水平变化,探索其在带状疱疹神经痛慢性化过程中的表达特征,从而为慢性神经病理性疼痛早期预警预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

共纳入本院麻醉科 2020 年 9 月至 2022 年 5 月期间接诊的带状疱疹性神经痛患者 88 例为研究对象(HZN 组),纳入标准:(1)单侧胸段带状疱疹患者;(2)病程(带状疱疹发病时间)≤10 d;(3)年龄≥18 岁;(4)发病 72 h 内开始正规抗病毒治疗;(5)伴有中重度疼痛。排除标准:(1)近期有严重创伤、手术史;(2)罹患糖尿病、肿瘤、风湿免疫性疾病;(3)合并慢性疼痛;(4)长期服用精神类、镇痛类药物;(5)有重要脏器功能不全、血液系统等慢性病史。另选取 20 例健康体检志愿者(HA 组)作为对照。本研究经过本院伦理委员会审查批准(审批号:KL2019053),患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液 miR-155-5p 检测

取患者外周血 5 mL 到乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,轻柔颠倒几次,将血液与抗凝剂充分均匀混合。1 h(室温条件下)或 2 h(4℃条件下)内使用离心仪在

室温下 2 000×g 离心 10 min,小心吸取上清液到新的离心管中用封口膜密封,在管盖上做标记,置于-80℃冰箱保存。TRIzol 法提取标本总 RNA,逆转录 PCR(RT-PCR)逆转录成 cDNA;实时荧光定量 PCR 检测,计算 miR-155-5p 表达水平。

1.2.2 患者服药方案

甲钴胺片(每片 0.5 mg),0.5 mg/次,每日 3 次,共 3 个月;并根据疼痛情况及药物耐受情况在医生指导下调整加巴喷丁剂量,加巴喷丁起始剂量为 0.3 g/d,最大剂量不超过 0.6 g/d,3 次/d。患者 3 个月仍有疼痛为带状疱疹后神经痛(PHN 组),无疼痛为痊愈(RC 组)。

1.3 观察指标

收集两组患者各组年龄、性别和带状疱疹神经痛病程,以及 miR-155-5p 表达水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,Kolmogorov-smirnov 检验计量资料正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验,当理论数在 1~5 时需行校正 χ^2 检验,当理论数<1 时行 Fisher 确切概率检验。ROC 曲线评价 miR-155-5p 预测带状疱疹性神经痛慢性化效力。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较

HZN 组中 38 例患者迁延为带状疱疹后神经痛(PHN 组),50 例患者痊愈(RC 组),PHN 发生率为 43.2%。HZN 组与 HA 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义(*P*>0.05),PHN 组与 RC 组性别、病程比较差异无统计学意义(*P*>0.05),年龄比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1、2。

表 1 HZN 组与 HA 组性别、年龄比较				
项目	HZN 组 (<i>n</i> =88)	HA 组 (<i>n</i> =20)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	37/51	9/11	0.000	0.808
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	68.0±9.4	67.4±7.0	0.307	0.760

表 2 PHN 患者与 RC 患者性别、年龄、病程比较				
项目	PHN 组 (<i>n</i> =38)	RC 组 (<i>n</i> =50)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	15/23	22/28	0.043	0.828
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	70.9±9.1 ^a	65.9±9.1	2.546	0.013
病程($\bar{x} \pm s$,d)	6.7±2.2	7.5±2.4	1.618	0.109

^a:*P*<0.05,与 RC 组比较。

2.2 各组患者 miR-155-5p 表达水平比较

HZN 组中 miR-155-5p 表达水平较 HA 组明显上调(4.68 ± 0.23 vs. 3.05 ± 0.19),差异有统计学意义($P < 0.05$)。PHN 组在带状疱疹期 miR-155-5p 表达水平较 RC 组明显上调(5.84 ± 0.25 vs. 3.77 ± 0.22),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 miR-155-5p、年龄预测带状疱疹性神经痛慢性化的效能分析

miR-155-5p 在 HZN 患者中预测带状疱疹性神经痛慢性化的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.878, 95%CI:0.808~0.948,年龄预测带状疱疹性神经痛慢性化的 ROC AUC 为 0.669, 95%CI:0.551~0.787,见图 1。

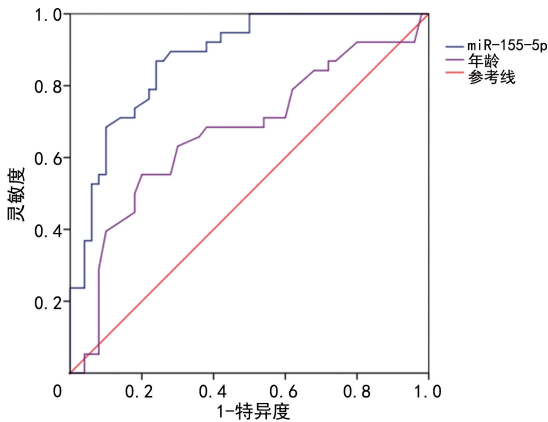


图 1 miR-155-5p、年龄预测带状疱疹性神经痛慢性化的 ROC 曲线分析

3 讨 论

VZV 可破坏脊髓背根神经节初级感觉神经元,进而导致皮损区域 C 类感觉神经纤维数量减少,进一步导致脊髓背角二级感觉神经元减少、脊髓背角萎缩,最终使脊髓背角抑制性中间神经元数量减少及脊髓下行疼痛抑制通路作用减弱,产生可塑性神经病理性疼痛。研究发现 miRNAs 参与 VZV 的复制、潜伏、激活等活动^[11],通过调节炎症因子,调控免疫平衡,致使免疫系统产生异常反应,释放介质,影响细胞间信号传导,发展为神经病理性疼痛^[12-13]。

有研究发现 miRNAs 在急性带状疱疹患者血清中的表达较健康人群明显升高^[14-15],提示具有调控功能的特异性表达 miRNAs 通过转录后调控带状疱疹的发生、发展,但尚未揭示其在带状疱疹神经痛慢性化过程中的作用和意义。HUANG 等^[16]比较了带状疱疹神经痛患者和 PHN 患者的血清 miRNAs,发现血清中多达 157 种 miRNAs 在两者中表达不同,与带状疱疹神经痛患者比较,PHN 患者血清中 miR-34c-5p、miR-107、miR-892b、miR-486-3p 和 miR-127-5p 表达水平明显升高,说明 miRNAs 可能参与了带状疱疹向 PHN 转化的过程,但未进行进一步关联性研究。

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是一种临

床常见慢性神经病理性疼痛。LI 等^[9]使用 TaqMan 低密度阵列分析了 TN 患者和健康人的血清 miRNAs,结果发现 TN 患者血清中 miR-155-5p 表达水平明显高于健康对照,差异有统计学意义($P < 0.05$),初步证实了 TN 患者 miR-155-5p 表达谱的变化可能与 TN 的发生、发展有关。JIAN 等^[17]在大鼠疼痛模型中观察到脊髓小胶质细胞激活过程中 miR-155-5p 表达活跃并明显上调。miR-155-5p 在急慢性神经病理性疼痛发生、发展中具有重要的作用,也越来越受临床和科研的重视。

本研究结果发现在 HZN 患者中 miR-155-5p 表达水平明显高于健康人群,提示 miR-155-5p 在 VZV 病毒复制激活过程中可能参与其免疫调节及产生神经痛。持续随访 HZN 患者 3 个月后,根据有无疼痛分为 PHN 组及 RC 组,结果显示 43.2% 的 HZN 患者迁延为 PHN,也符合老年人群的 PHN 发病率。本研究发现 PHN 组带状疱疹期的 miR-155-5p 表达水平明显高于 RC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 miR-155-5p 在带状疱疹神经痛慢性化过程中可能扮演着重要角色。血神经屏障由神经束膜和神经内膜血管组成,并由紧密连接蛋白密封,是神经保护的重要屏障。而周围神经病变发病的关键因素就是血神经屏障改变。REINHOLD 等^[18]在坐骨神经慢性压迫损伤(CCI)模型小鼠中发现 miR-155-5p 会破坏血神经屏障和紧密连接蛋白的稳定性,产生痛觉过敏和机械异常性疼痛。因此,考虑在 HZN 患者中,miR-155-5p 表达上调可能导致某些与 PHN 相关的蛋白表达异常或蛋白结构稳定性被破坏,从而迁延为慢性疼痛。

近期研究还发现 miRNAs 可作为慢性疼痛诊断和预后的生物学指标。ORLOVA 等^[19]对复杂区域综合征(CRPS)和健康对照组血样进行 miRNAs 表达分析,结果发现 4 种 miRNAs 与 CRPS 疼痛水平呈正相关,其中 miR-150 与 CRPS 患者发生偏头痛的次数相关,可以作为重要的预测指标。实时荧光定量 PCR 检测 miR-155-5p 在骨癌性疼痛中的表达水平研究发现^[20],miR-155-5p 在脊髓神经元中的高表达有助于骨癌性疼痛的维持,而鞘内注射 miR-155-5p 拮抗剂阻断 miR-155-5p 可明显减轻疼痛,上调 miR-155-5p 可引起疼痛过敏,miR-155-5p 表达与疼痛程度相关,提示 miR-155-5p 可能会作为评价和预测疼痛的靶点。本研究中,miR-155-5p 在 HZN 患者中预测带状疱疹性神经痛慢性化的 AUC 为 0.878, 95%CI:0.808~0.948,可作为早期重要预测指标。

本研究也有不足之处,患者数量有限,缺乏大样本资料,期待下一步扩大样本量进一步研究。本研究仅在带状疱疹神经痛发病后 3 个月进行 miR-155-5p

表达水平的检测,未进一步追踪更长时间的表达水平,有待在今后的研究中继续补充。下一步研究可观察 HZN 患者在不同微创治疗下 miR-155-5p 的表达变化。

参考文献

[1] COHEN J I. Clinical practice:herpes zoster[J]. N Engl J Med,2013,369(3):255-263.

[2] 中国医师协会疼痛科医师分会,中国医师协会神经调控专业委员会. 经皮穿刺短时程神经电刺激治疗带状疱疹神经痛中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(11):801-805.

[3] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(3):161-167.

[4] 闫九松,张俊勇,徐光勇. 微 RNA-182 在前列腺癌中的研究进展[J]. 重庆医学,2023,52(7):1066-1071.

[5] CISZEK B P,KHAN A A,DANG H,et al. Micro RNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes[J]. Transl Res, 2015,166(6):706-720.

[6] 彭丹,阎雪彬. microRNA 在神经病理性疼痛中的研究与进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2020,26(1):58-60.

[7] TAN Y,YANG J,XIANG K,et al. Suppression of microRNA-155 attenuates neuropathic pain by regulating SOCS1 signalling pathway[J]. Neurochem Res,2015,40(3):550-560.

[8] 赵飞,张弥,姚忠军,等. miR-155 通过 Nrf2 通路调控 CCI 大鼠坐骨神经病理性疼痛和炎症反应[J]. 免疫学杂志,2021,37(10):845-853.

[9] LI X,WANG D,ZHOU J,et al. Evaluation of circulating microRNA expression in patients with trigeminal neuralgia:an observational study[J]. Medicine (Baltimore),2020,99(48):e22972.

[10] CHEN J,LI C,LIU W,et al. miRNA-155 silencing reduces sciatic nerve injury in diabetic peripheral neuropathy [J]. J Mol Endocrinol, 2019,63(3):227-238.

[11] 徐海峰,齐瑞群,高兴华. miRNA 与水痘-带状疱疹

病毒感染的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018,32(5):575-579.

[12] XU B,CAO J,ZHANG J,et al. Role of micro RNA-143 in nerve injury-induced upregulation of Dnmt3a expression in primary sensory neurons[J]. Front Mol Neurosci,2020,13:599615.

[13] 赵鹏,莫泳锋,吕旌,等. 基于生物信息学构建带状疱疹神经痛 miRNA-mRNA 调控网络[J]. 中国疼痛医学杂志,2022,28(8):590-601.

[14] LI X,HUANG Y,ZHANG Y,et al. Evaluation of mi RNA expression in patients with Herpes Zoster[J]. Viruses,2016,8(12):326.

[15] 袁峰,张书力,李少军,等. 血清 miR-21、缺氧诱导因子-1 α 水平在带状疱疹患者治疗前后变化及评估后遗神经痛的分析[J]. 实用医学杂志, 2023,39(3):364-368.

[16] HUANG Y,LI X,TAO G,et al. Comparing serum micro RNA levels of acute herpes zoster patients with those of postherpetic neuralgia patients[J]. Medicine,2017,96(8):e5997.

[17] JIAN Y,SONG Z,DING Z,et al. Upregulation of spinal mir-155-5p contributes to mechanical hyperalgesia by promoting inflammatory activation of microglia in bone cancer pain rats[J]. Life (Basel),2022,12(9):1349.

[18] REINHOLD A K,YANG S,CHEN J T,et al. Tissue plasminogen activator and neuropathy open the blood-nerve barrier with upregulation of microRNA-155-5p in male rats[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019,1865(6):1160-1169.

[19] ORLOVA I A,ALEXANDER G M,QURESHI R A,et al. Micro RNA modulation in complex regional pain syndrome [J]. J Transl Med, 2011,9:195.

[20] HE Q,LIU L,WANG Y,et al. miR-155-5p in the spinal cord regulates hypersensitivity in a rat model of bone cancer pain[J]. Mol Pain, 2022,18:17448069221127811.