

本文引文格式:江松,何洪卫,饶雷平,等. 血浆 hsa-let-7b-5p 与 hsa-miR-494-3p 水平对高脂血症性急性胰腺炎的影响及相关机制的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2026, 48(3): 355-362.

【论著与临床报道】

血浆 hsa-let-7b-5p 与 hsa-miR-494-3p 水平对高脂血症性急性胰腺炎的影响及相关机制的研究

江松,何洪卫,饶雷平,周国庆,黄永川,刘文松,郑起
(上海市第六人民医院金山分院肝胆外科,上海 201599)

摘要:目的 研究血浆 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 在高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)中的作用及机制。方法 收集 2024 年 11 月至 2025 年 8 月于上海市第六人民医院金山分院就诊的 HLAP 患者、急性胆源性胰腺炎(ABP)患者及正常对照组(NC)血浆,通过 miRNA 芯片测序,分析 HLAP 患者血浆 miRNA 表达差异,通过孟德尔随机化分析相关 miRNA 与 HLAP 之间的因果关系,RT-qPCR 验证两种 miRNA 在各组中的表达,最后通过靶基因预测和功能富集分析两种 miRNA 参与 HLAP 发病机制的潜在调控通路。结果 芯片测序与 RT-qPCR 实验证实,血浆 hsa-let-7b-5p 及 hsa-miR-494-3p 在 HLAP 组表达显著上调。孟德尔随机化分析发现 hsa-let-7b-5p 与 HLAP 的风险存在关联。功能富集分析表明,与 NC 组相比,ABP 患者中上调的 miRNA 与炎症反应相关,而 HLAP 组的炎症激活程度更高,其中 hsa-let-7b-5p 参与炎症和脂质调节,hsa-miR-494-3p 参与脂质代谢过程。结论 本研究发现 HLAP 患者血浆中 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 水平与 HLAP 的风险具有相关性,并提供了初步遗传流行病学参考。然而纳入样本数量有限,下一步仍需更多样本予以验证。

关键词:高脂血症性急性胰腺炎;微 RNAs;孟德尔随机化分析;hsa-let-7b-5p;hsa-miR-494-3p

中图分类号:R576 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2026)03-0355-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.03.005

Effects of plasma hsa-let-7b-5p and hsa-miR-494-3p levels on hyperlipidemic acute pancreatitis and their underlying mechanisms

JIANG Song, HE Hongwei, RAO Leiping, ZHOU Guoqing,
HUANG Yongchuan, LIU Wensong, ZHENG Qi

(Department of Hepatobiliary Surgery, Jinshan Branch of Shanghai
Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China)

Abstract: **Objective** To investigate the roles and mechanisms of plasma hsa-let-7b-5p and hsa-miR-494-3p in hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP). **Methods** Plasma samples were collected from HLAP patients, acute biliary pancreatitis (ABP) patients, and normal controls (NC) who attended Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital between November 2024 and August 2025. miRNA microarray sequencing was performed to analyze differentially expressed plasma miRNAs in HLAP patients. Mendelian randomization analysis was conducted to explore the causal relationships between related miRNAs and HLAP. RT-qPCR was used to validate the expression of the two miRNAs in all groups. Finally, target gene prediction and functional

第一作者:江松,主治医师,研究方向:肝胆胰外科疾病,E-mail:15675525882@163.com

通讯作者:郑起,博士,主任医师,研究方向:肝胆胰外科疾病,E-mail:2583016721@qq.com

enrichment analysis were performed to identify potential regulatory pathways of the two miRNAs involved in the pathogenesis of HLAP. **Results** Microarray sequencing and RT-qPCR experiments confirmed that plasma hsa-let-7b-5p and hsa-miR-494-3p were significantly upregulated in the HLAP group. Mendelian randomization analysis revealed an association between hsa-let-7b-5p and the risk of HLAP. Functional enrichment analysis showed that, compared with the NC group, upregulated miRNAs in ABP patients were associated with the inflammatory response, whereas the HLAP group exhibited a higher degree of inflammatory activation. Specifically, hsa-let-7b-5p was involved in inflammation and lipid regulation, while hsa-miR-494-3p participated in lipid metabolism. **Conclusion** Plasma levels of hsa-let-7b-5p and hsa-miR-494-3p in HLAP patients are associated with the risk of HLAP, providing preliminary genetic epidemiological reference. However, the sample size was limited, and further validation with larger samples is warranted.

Key words: hyperlipidemic acute pancreatitis; microRNAs; Mendelian randomization analysis; hsa-let-7b-5p; hsa-miR-494-3p

急性胰腺炎是临床最常见的急腹症之一,是胰腺组织的自体消化^[1]。该疾病以水肿、出血、坏死和器官功能障碍为特征,典型表现为急性腹痛、腹胀、恶心、呕吐等^[1]。高脂血症定义为空腹血清甘油三酯升高 $>1.7\text{ mmol/L}$,可促进急性胰腺炎的发生并影响其严重程度^[2]。高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)是由甘油三酯水平升高引起的胰腺炎症。随着生活方式和饮食模式的改变,HLAP 近年来显著增加,在中国约占急性胰腺炎病例的23.9%,是仅次于胆源性胰腺炎的第二大病因^[3-4]。尽管进行了广泛研究,HLAP 的分子机制仍不清楚。游离脂肪酸毒性假说是最被接受的 HLAP 致病机制^[2,5],但其无法解释 HLAP 的分子基础,这需要进一步的机制研究。

MicroRNA(miRNA)是一种非编码小 RNA,参与多种生物过程的调控,已被确认为参与急性胰腺炎分子机制的重要调控^[6-7]。研究表明,miRNA 在 HLAP 中发挥重要调控作用。例如 HLAP 患者血清 miR-372 水平随疾病进展而升高^[8];miR-214-3p 可加剧 HLAP 诱导的肾损伤^[9];miR-192-5p/TXNIP 轴通过 NLRP3/Caspase-1 通路促进 HLAP 的焦亡和炎症激活^[10]。尽管这些研究提示 miRNA 参与 HLAP 进展,但 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 与 HLAP 的关系目前仍不清楚,其介导高脂血症所致胰腺损伤的具体分子机制,特别是从遗传学和因果关系角度仍不明确。本研究通过整合 miRNA 测序与孟德尔随机化(MR)分析,筛选可能与 HLAP 存在因果关联的 miRNA,进一步验证这些 miRNA 的表达模式,预测其靶基因,并构建 miRNA-mRNA 调控网络以探究 HLAP 的分子通路。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集 2024 年 11 月至 2025 年 8 月于上海第六人民医院金山分院肝胆胰外科住院的急性胰

腺炎患者血浆。分为 HLAP 组($n=10$)和非 HLAP 组[急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP), $n=10$]。此外,还招募了接受医院常规体检的高脂血症患者(Hyp)和正常受试者(NC)作为对照组,每组各 10 人。急性胰腺炎的诊断标准如下:①符合急性胰腺炎的腹痛;②血清淀粉酶和/或脂肪酶水平至少为正常值上限的 3 倍;③具有急性胰腺炎特征的影像学表现。当上述标准中至少两项满足时,即可确诊为急性胰腺炎。所有受试者均从外周静脉采集血样,分离血清用于后续实验。所有受试者在参与研究前均签署书面知情同意书。本研究经上海市第六人民医院金山分院医学伦理委员会批准(批准号:jszxxy202412)。

1.2 纳入与排除标准 HLAP 患者的纳入标准如下:①符合急性胰腺炎的诊断;②血清甘油三酯水平 $\geq 11.3\text{ mmol/L}$,或在 $5.65\sim 11.3\text{ mmol/L}$ 之间且血清呈乳糜色。Hyp 组血清甘油三酯浓度 $\geq 2.3\text{ mmol/L}$,排除自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病等。各组排除标准:①恶性肿瘤;②妊娠;③自身免疫性疾病;④心血管或脑血管疾病;⑤精神障碍;⑥患者在住院期间终止治疗、转院或死亡。

1.3 RNA 提取 按照制造商说明书,使用 TRIzol 试剂(Invitrogen 生物科技公司,批号:10296028)从血浆样本中提取总 RNA。采用 NanoDrop ND-1000 分光光度计测定 RNA 含量及纯度,同时通过 Agilent 2100 生物分析仪或变性凝胶电泳评估 RNA 完整性。

1.4 miRNA 测序分析 对 3 组样本进行 miRNA 测序分析^[11],取 100 ng 总 RNA 的 3'端,使用 3 U T4 多核苷酸激酶(T4 PNK)在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 40 min 进行去磷酸化,去除磷酸基团(P)和环磷酸基团(cP),生成 3'-OH 末端。反应在 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 终止 5 min 后立即冰浴冷却。随后加入 7 μL 二甲基亚砜(DMSO),将 RNA 在 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 3 min 并快速冷却。通过将 RNA 末端在 $16\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下与 28 μL 反应体系(含连接酶缓冲液、牛血清

白蛋白、50 mM pCp-Cy3 及 15 U T4 RNA 连接酶)孵育过夜进行标记。将标记后的 RNA 与 22.5 μ L 2 $\times$ 安捷伦杂交缓冲液混合至总体积 45 μ L, 100 $^{\circ}$ C 加热 5 min 后迅速冰浴冷却,随后在 55 $^{\circ}$ C 下与微阵列杂交 20 h。杂交完成后,载玻片依次在含 0.005% Triton X-102 的 6 $\times$ SSC 溶液中洗涤 10 min,在含 0.005% Triton X-102 的 0.1 $\times$ SSC 溶液中洗涤 5 min(室温条件下),最后使用安捷伦 G2505C 微阵列扫描仪进行扫描。阵列图像处理采用 Agilent Feature Extraction software(版本 11.0.1.1)完成,基于倍数变化(|fold change| >1.5)和 $P < 0.05$ 筛选差异表达 miRNA,并使用 R 软件生成层次聚类图、散点图和火山图。

1.5 miRNA 靶基因预测、功能富集分析 miRNA 的靶标 mRNA 通过两种独立算法进行预测。miRanda 算法采用预测得分 ≥ 150 且最小自由能 < -20 kcal/mol 的阈值,RNAhybrid 算法则使用最小自由能截断值 < -25 kcal/mol,最终仅保留两种算法共同识别的靶基因作为预测的 miRNA 靶标。随后基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)进行通路富集分析。miRNA-靶基因相互作用网络通过 Cytoscape 软件进行可视化呈现。

1.6 孟德尔随机化分析

1.6.1 数据来源 通过 miRecords、miRTarBase、TarBase 数据库预测 miRNA 靶基因,发现 hsa-let-7b-5p 的靶基因包括 CDK6、BCL7A、CDC25A、CDC34、CCND1 和 HMGA2,而 hsa-miR-494-3p 在 3 个数据库中无交集靶基因。在孟德尔随机化分析中使用了两类主要数据来源。血液来源的顺式表达数量性状位点(cis-eQTL)数据来自 eQTLGen 联盟(<https://eqtlgen.org/>),该联盟对 31 684 名欧洲血统个体的全血样本进行了大规模荟萃分析。HLAP 的 GWAS 数据采用 FinnGen 数据库(<https://www.finnngen.fi/en>),包含 8 446 例 HLAP 病例和 437 418 例欧洲血统对照。暴露数据和结局数据不存在人群重叠。

1.6.2 孟德尔随机化(MR)分析 在 MR 分析中,首先依据严格标准筛选遗传工具变量(IVs)。采用全基因组显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$,筛选与 eQTL 显著相关的单核苷酸多态性位点(SNP)。为确保所选 SNP 之间相互独立,进行连锁不平衡的去除,阈值设定为 $r^2 < 0.001$ 且遗传距离 > 1 Mb。去除弱工具变量;通过公式 $F = \beta^2 / SE^2$ 计算 F 统计量,为降低弱工具变量导致的偏倚,剔除 F 统计量 < 10 的 IVs。两样本 MR 分析使用 TwoSampleMR 包完成,并以随机效应的逆方差加权法(IVW)作为主要分析方法。因果效应以比值比(OR)及其 95%置信区间(CI)表示。为检验结果的稳健性,开展了敏感性分析:采用 Cochran's Q

检验评估工具变量间的异质性, $P < 0.05$ 视为存在显著异质性;通过 MR-Egger 回归截距检验及 MR-PRESSO 全局检验评估水平多效性,其中 MR-PRESSO 还用于识别并剔除离群变异。此外,进行了逐一剔除(leave-one-out)分析,依次移除每个 SNP 并重新计算效应值,以评估单个变异对总体因果估计的影响。

1.7 Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) 总 RNA 使用 M-MuLV 逆转录酶(P7040L, Enzymatics 公司)在 RNase 抑制剂(Y9240L, Enzymatics 公司)和 2.5 mM dNTP 混合液(HyTest Ltd.)存在下逆转录为互补 DNA。定量 PCR 采用 2 $\times$ PCR 预混液(AS-Mr-006-5, Arraystar 公司)在 QuantStudioTM5 实时荧光定量 PCR 系统(Applied Biosystems 公司)上进行,扩增条件按制造商说明书设置。相对基因表达水平通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法结合相应内参计算得出。本研究使用的引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 分析引物序列

Primer names	Primer sequences (5' to 3')
U6-F	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT
U6-R	CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT
hsa-miR-494-3p-F	GGGGTGAAACATACACGGGA
hsa-miR-494-3p-R	GTGCGTGTCTGGAGTCG
hsa-let-7b-5p-F	GGGGGGTGAGGTAGTAGGTTG
hsa-let-7b-5p-R	GTGCGTGTCTGGAGTCG

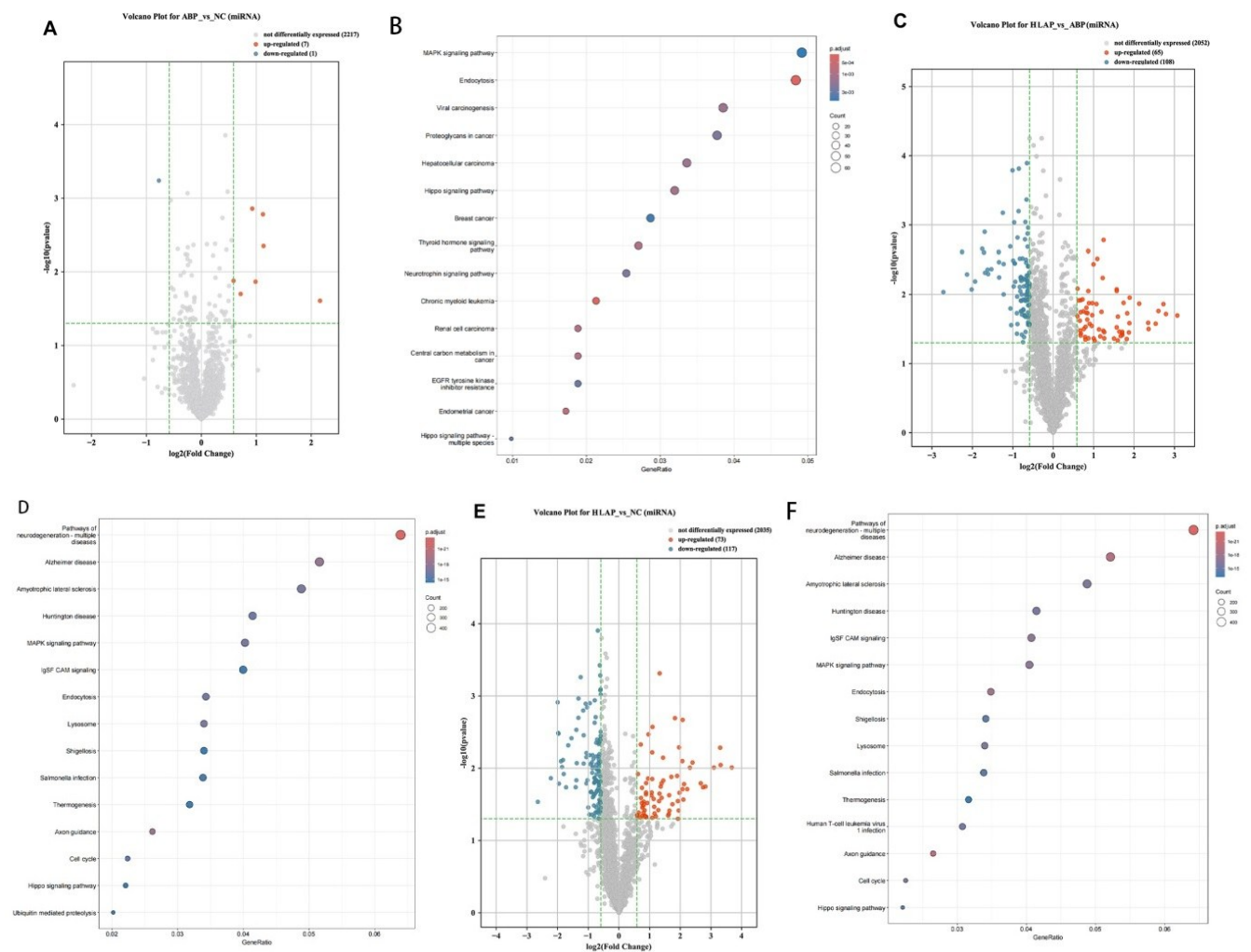
1.8 统计学方法 所有统计分析均采用 GraphPad Prism 8.0 软件完成,正态分析计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析比较多组数据, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLAP 患者血浆 miRNA 表达谱的差异 在 ABP 组与 NC 组比较中,发现 8 个 miRNA 存在差异表达,其中 7 个在 ABP 组中显著上调,1 个显著下调(见图 1A)。功能富集分析显示,这 7 个上调 miRNA 的靶基因主要参与炎症相关通路,如“MAPK 信号传导”、“吞噬作用”等(见图 1B)。为深入理解高脂血症如何影响胰腺炎患者的 miRNA 表达,对 HLAP 组与 ABP 组进行了对比分析(见图 1C)。与 ABP 组相比,HLAP 组存在 173 个差异表达 miRNA,其中 65 个显著上调,108 个显著下调。除炎症信号通路富集外,这 65 个上调 miRNA 的靶基因还富集于多种内分泌相关信号通路、吞噬作用、细胞生理与代谢相关信号通路(见图 1D)。这些结果表明,高脂血症相关的 miRNA 上调不仅可能影响炎症反应,还可能调控内分泌、代谢系统等。以 NC 组为参照,HLAP 组与 NC 组的比较鉴定出 190 个差异表达的 miRNA,其中 73 个在

HLAP 组中显著上调,117 个显著下调(见图 1E)。功能分析表明这 73 个上调 miRNA 的靶基因主要参与

炎症与感染相关通路、神经退行性疾病相关通路等(见图 1F)。



注:A 为火山图显示通过 miRNA 测序分析在 ABP 患者与 NC 患者差异表达的 miRNA;B 为 ABP 组相对于 NC 组上调 miRNA 预测靶基因的功能富集分析;C 为火山图显示 HLAP 组与 ABP 组间通过 miRNA 测序分析差异表达的 miRNA;D 为 HLAP 组与 ABP 组相比,上调 miRNA 预测靶基因的功能富集分析;E 为火山图显示 HLAP 组与 NC 组间通过 miRNA 测序分析差异表达的 miRNA;F 为 HLAP 组相对于 NC 组上调 miRNA 预测靶基因的功能富集分析。红色和蓝色点代表两组比较间显著上调和显著下调的 miRNA(虚线阈值对应 $|FC| \geq 1.5$ 且 $P < 0.05$)。

图 1 HLAP 患者血浆 miRNA 表达谱富集分析

2.2 miRNA 对 HLAP 的影响 对 6 个靶基因进行 MR 分析(包括 *CDK6*、*BCL7A*、*CDC25A*、*CDC34*、*CCND1* 和 *HMGA2*),结果发现 *CDC34* 与急性胰腺炎存在因果关系。IVW、Weighted median 以及 Weighted mode 方法的结果 OR 值均>1,表明 *CDC34* 与高脂血症性胰腺炎之间存在关联。随后进行了异质性和水平多效性检验, *P* 值分别为 0.197、0.646,表明不存在异质性和水平多效性,增强了结果的可靠性(见图 2、图 3)。

2.3 miRNA 测序分析的 RT-qPCR 验证 在 miRNA 测序数据中,与 NC 组和 ABP 组相比,HLAP 组中 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 的表达均显著上调(见图 1C 和图 1E)。RT-qPCR 检测的 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 表达模式与测序数据一致,提示 HLAP 组中这些基因的表达水平显著高于 NC 组和 ABP 组(见图 4)。hsa-miR-494-3p 在 ABP 组中的表达显著高于 NC 组;高脂血症组中 hsa-miR-494-3p 的表达较 NC 组显著上调。

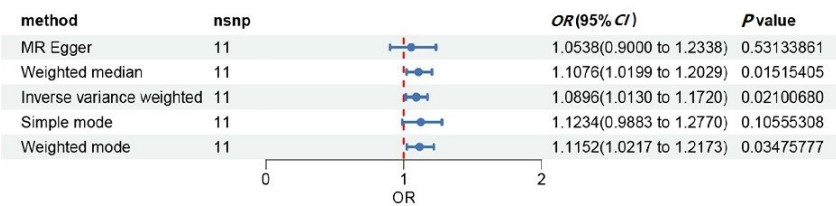
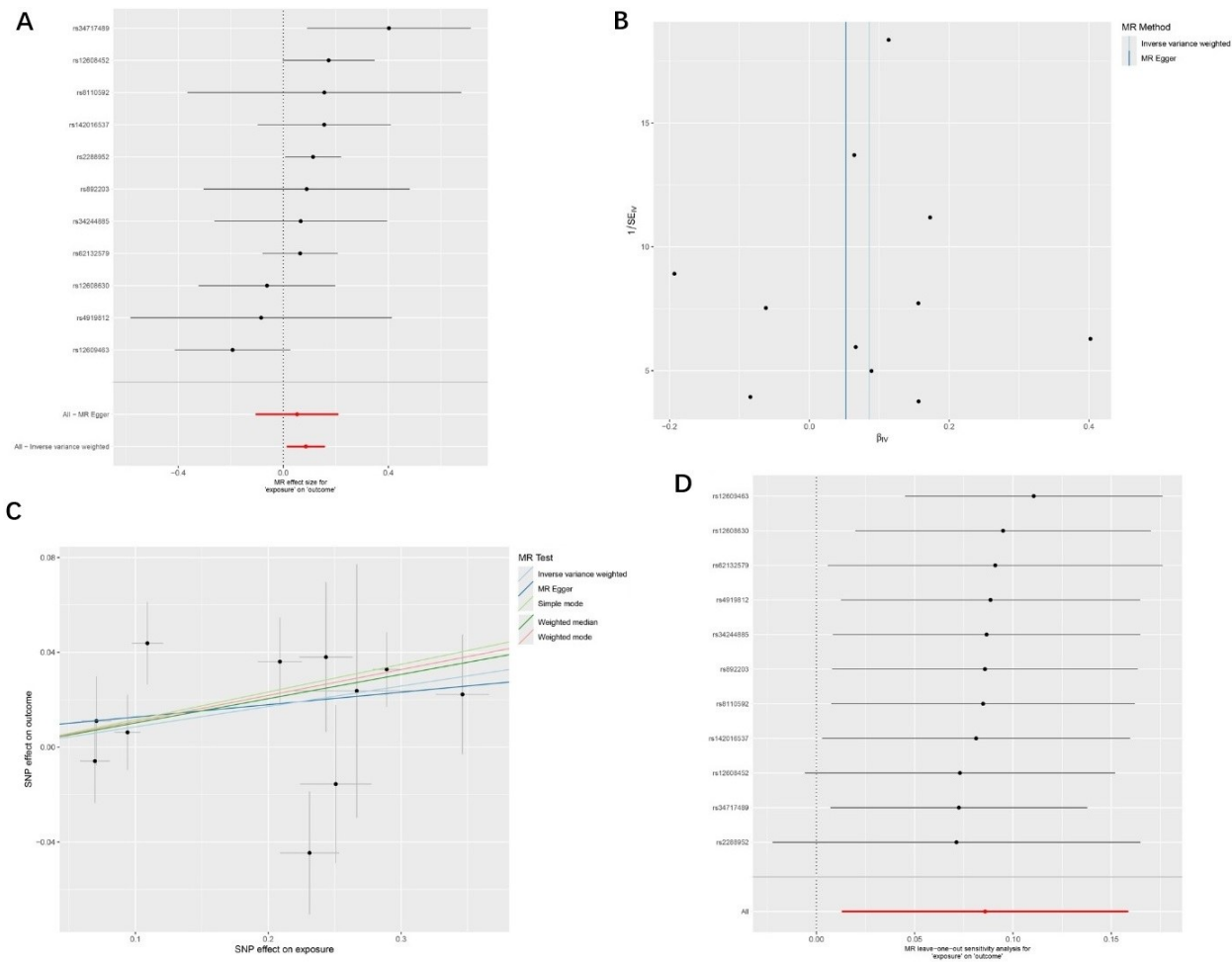
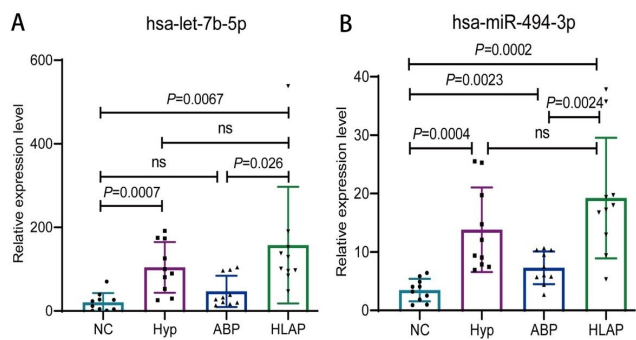


图 2 hsa-let-7b-5p 的靶基因 CDC34 与 HLAP 的孟德尔随机化结果



注:A 为 CDC34 的 MR 森林图;B 为 MR 分析的散点图;C 为 MR 分析的漏斗图;
D 为 MR leave-one-out(逐一剔除)敏感性分析。

图 3 CDC34 与 HLAP 的双样本孟德尔随机化分析结果



注:A 为 hsa-let-7b-5p 的 miRNA 表达, $F=5.954$, $P=0.0021$;B 为 hsa-miR-494-3p 的 miRNA 表达, $F=11.400$, $P<0.001$ 。

图 4 差异表达 miRNA 的 RT-qPCR 验证

2.4 HLAP 相关 miRNA 的靶基因预测与通路富集

通过 RNAhybrid,分别鉴定出 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 的靶基因数量分别为 427 个和 21 个。hsa-let-7b-5p 被预测为特异性靶向 ITK 和 ICOS,这两种分子在 T 细胞介导的炎症反应中均起关键作用^[12-13]。对 hsa-let-7b-5p 靶基因的功能富集分析显示,其参与炎症、脂质代谢等相关通路,包括 JAK-STAT 信号通路($P=0.012$, $FDR=0.048$)、脂肪细胞因子信号通路($P=0.01$, $FDR=0.04$),见图 5A,提示其在免疫反应和脂质代谢调控中具有双重作用。相比之下,hsa-miR-494-3p 的预测靶标主要富集于

p53 信号通路($P=0.001$, $FDR=0.04$)(见图 5B),其是细胞内调控 DNA 损伤修复、细胞周期、凋亡、衰老

的核心通路。

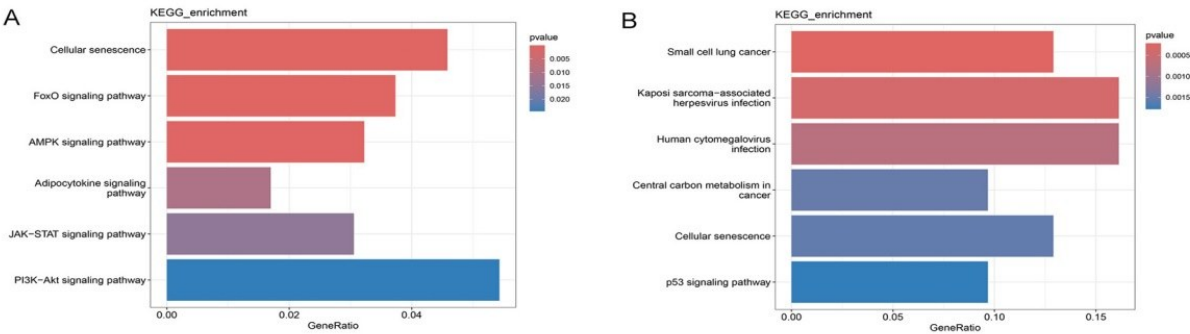


图 5 hsa-let-7b-5p(A)和 hsa-miR-494-3p(B)预测靶基因的 KEGG 通路富集分析

3 讨论

与其他类型的急性胰腺炎相比,HLAP 的特点是炎症反应更重,并发症更多,器官衰竭的发生率更高以及住院时间更长等^[14]。本研究系统分析了 HLAP、ABP 患者及 NC 组的血浆 miRNA 表达谱,发现 ABP 会重塑 miRNA 图谱,而高脂血症则进一步改变该图谱,尤其对炎症反应产生显著影响。研究鉴定出关键 miRNA (包括 hsa-let-7b-5p、hsa-miR-494-3p),这些 miRNA 与 HLAP 发病及进展相关,并参与炎症反应、脂质代谢以及神经递质信号传导。脂质不仅是细胞膜的能量来源和结构成分,还作为信号分子参与调控炎症通路^[15]。脂质代谢紊乱会通过改变免疫细胞行为,促进 HLAP 的促炎特性,从而引发炎症^[14,16]。血浆 miRNA 测序分析表明,高脂血症会改变急性胰腺炎的 miRNA 表达谱,这些变化与炎症反应密切相关。研究结果提示,高脂血症相关的 miRNA 失调可能通过脂质代谢紊乱与异常炎症反应的相互作用,参与 HLAP 的发病机制。

近年来,miR-494-3p 作为炎症反应和代谢过程的调控因子,在多种疾病中受到越来越多的关注。例如,miR-494-3p 通过靶向 CMPK2 抑制细胞凋亡和炎症反应,并抑制 NLRP3 活化,从而减轻急性肺损伤^[17]。在动脉粥样硬化模型中,抑制 miR-494-3p 可减少促炎性 M1 型巨噬细胞极化,并通过激活 Wnt 信号通路增强抗炎性 M2 型极化^[18]。此外,miR-494-3p 通过靶向 SOCS6 加剧高糖诱导的肾上皮功能障碍,从而促进纤维化和凋亡过程^[19]。在代谢性疾病中,相关研究提示 miR-494-3p 水平是 2 型糖尿病关键调节因子,可作为早期生物标志物^[20]。本研究中,RT-qPCR 验证证实与 NC 组和 ABP 组相比,HLAP 组中 hsa-miR-494-3p 显著上调,且在高脂血症受试者中其表达进一步升高,表明高脂血症和急性胰腺炎均对其产生影响。尽管从遗传学角度没有强有力的证据支持 hsa-miR-494-3p

是 HLAP 致病原因,但靶基因预测及通路富集分析提示存在 21 种靶基因及相关通路,如 p53 信号通路,提示相关靶基因可能通过该通路调控细胞内 DNA 损伤修复、凋亡等过程,进而参与 HLAP 发病机制。研究显示,let-7b-5p 在急性胰腺炎中表达显著上调,在高脂血症与急性胰腺炎之间扮演枢纽基因作用^[21]。let-7b-5p 已被证实参与协调代谢与炎症过程,最新研究表明其在脂质调节和免疫调控中具有重要作用。例如,let-7b-5p 可激活 M1 型巨噬细胞,从而调节其介导的免疫应答^[22],并通过与长链非编码 RNA(lncRNA)的竞争性结合调控调节性 T 细胞(Treg)分化^[23]。let-7b-5p 的过表达可促进肝细胞中脂肪酸的转运,并抑制类脂肪细胞的产热作用^[24],这表明其在脂质代谢和免疫调控中具有双重功能。此外,研究显示 let-7b-5p 在代谢性疾病相关,如 2 型糖尿病^[25]。与这些研究结果一致,本研究显示 let-7b-5p 靶基因在“JAK-STAT 信号通路”和“脂肪细胞因子信号通路”中富集,其中脂肪细胞因子信号通路中富集的基因(包括 AKT2、IRS2 和 PRKAB2)均被报道可调节炎症反应^[26-28],这揭示了代谢失调与异常免疫激活之间的潜在关联。

本研究初步发现 hsa-let-7b-5p 特异性靶向 ICOS 和 ITK 作用于 HLAP 发展。ICOS 是一个与免疫微环境相关的基因,相关研究显示,miR-27a-3p 通过抑制 ICOS 可以改变肿瘤微环境^[29]。而 ITK 是一种在 T 细胞、自然杀伤细胞和肥大细胞中表达的非受体酪氨酸激酶,它在调节 T 细胞受体和 Fc 受体引发的信号转导中起着至关重要的作用。CHOI Y J 等^[30]研究发现 miR-155 的过表达抑制了 ITK 的表达并缓解了炎症。然而本研究存在不足之处,首先,受临床样本收集难度、标本完整性及研究周期所限,纳入样本数目有限。再者,本研究发现了 hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 与高脂血症之间的关系及推测了相关靶基因,后续仍需细胞功能实验及靶基因验证予以进一步证

实。

总之,本研究确定了在 HLAP 中具有潜在因果作用的关键 miRNA,并证实高脂血症会加剧急性胰腺炎的免疫失调,hsa-let-7b-5p 和 hsa-miR-494-3p 与疾病风险增加相关。

参考文献:

[1] TENNER S, VEGE S S, SHETH S G, et al. American college of gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(3): 419-437.

[2] KISS L, FÜR G, PISIPATI S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis[J]. *Acta Physiol*, 2023, 237(3): e13916.

[3] HE W H, WANG G, YU B J, et al. Elevated hypertriglyceridemia and decreased gallstones in the etiological composition ratio of acute pancreatitis as affected by seasons and festivals: a two-center real-world study from China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 976816.

[4] FAN Z Y, LI J N, WU D. Hypertriglyceridemic pancreatitis: perspectives from China[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2025, 41(5): 348-354.

[5] VALDIVIELSO P, RAMÍREZ-BUENO A, EWALD N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(8): 689-694.

[6] TANG D S, CAO F, YAN C S, et al. Acinar cell-derived extracellular vesicle MiRNA-183-5p aggravates acute pancreatitis by promoting M1 macrophage polarization through downregulation of FoxO1 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 869207.

[7] JIA A, YANG Z W, SHI J Y, et al. MiR-325-3p alleviates acute pancreatitis *via* targeting RIPK3 [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(9): 4471-4483.

[8] SHAN Y Q, KONG W C, ZHU A K, et al. Increased levels of miR-372 correlate with disease progression in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3845-3850.

[9] YAN Z P, ZANG B, GONG X Y, et al. MiR-214-3p exacerbates kidney damages and inflammation induced by hyperlipidemic pancreatitis complicated with acute renal injury[J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117118.

[10] WANG X Y, CAI H, CHEN Z Y, et al. Baicalein alleviates pyroptosis and inflammation in hyperlipidemic pancreatitis by inhibiting NLRP3/Caspase-1 pathway through the miR-192-5p/TXNIP axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108315.

[11] FAN X R, HUANG Y, SU Y, et al. Exploring the regulatory mechanism of tRNA-derived fragments 36 in acute pancreatitis based on small RNA sequencing and experiments[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(30):

4642-4656.

[12] ELMORE J, CARTER C, REDKO A, et al. ITK independent development of Th17 responses during hypersensitivity pneumonitis driven lung inflammation [J]. *Commun Biol*, 2022, 5: 162.

[13] CRUZ-MORALES E, HART A P, FOSSETT G M, et al. Helios(+) and RORYt(+) Treg populations are differentially regulated by MHCII, CD28, and ICOS to shape the intestinal Treg pool [J]. *Mucosal Immunol*, 2023, 16(3): 264-274.

[14] GU X Y, HUANG Z C, YING X, et al. Ferroptosis exacerbates hyperlipidemic acute pancreatitis by enhancing lipid peroxidation and modulating the immune microenvironment[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 242.

[15] VASSILIOU E, FARIAS-PEREIRA R. Impact of lipid metabolism on macrophage polarization: implications for inflammation and tumor immunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12032.

[16] WANG Y X, GE P, CHEN H L. Induction of hyperlipidemic pancreatitis by different fatty acids: a narrative review[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(22): 106575.

[17] WANG H, WANG S Q, HUANG S S. MiR-494-3p alleviates acute lung injury through regulating NLRP3 activation by targeting CMPK2 [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(3): 286-295.

[18] VAN INGEN E, FOKS A C, WOUDEMBERG T, et al. Inhibition of microRNA-494-3p activates Wnt signaling and reduces proinflammatory macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1228-1239.

[19] XUE X J, LIU M J, WANG Y L, et al. MicroRNA-494-3p exacerbates renal epithelial cell dysfunction by targeting SOCS6 under high glucose treatment [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(4): 247-255.

[20] WANG S J, SHI S X, WU D S, et al. Early changes in exosomal microRNAs after a one-week low-calorie diet predict sustained glycaemic and weight outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *Food Funct*, 2025, 16(19): 7578-7589.

[21] ZHANG S Y, LIANG Z H, XIANG X L, et al. Identification and validation of hub genes in acute pancreatitis and hypertriglyceridemia [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 559-577.

[22] YU X M, WU X Y. Exosomal let-7b-5p derived from *Aspergillus fumigatus*-treated human corneal epithelial cells promotes M1 macrophage activation *via* targeting SOCS-1 [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1548802.

[23] TENG Y, XIA L H, HUANG Z L, et al. Long noncoding RNA LINC01882 ameliorates aGVHD *via* skewing CD4⁺ T cell differentiation toward Treg cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C395-C406.

[24] ZHAO J F, HU L L, GUI W F, et al. Hepatocyte TGF- β signaling inhibiting WAT browning to promote NAFLD and obesity is associated with let-7b-5p [J]. Hepatol Commun, 2022, 6(6): 1301-1321.

[25] PARK A, NAM S. miRDM-rfGA: Genetic algorithm-based identification of a miRNA set for detecting type 2 diabetes[J]. BMC Med Genomics, 2023, 16(1): 195.

[26] DU H X, WANG Y K, ZHU Y C, et al. MiR-29b alleviates high glucose-induced inflammation and apoptosis in podocytes by down-regulating PRKAB2 [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2024, 24(8): 981-990.

[27] LI X N, SHANG N Y, LIU M Y, et al. NPB-1575 attenuates neuroinflammation and resists ferroptosis in rat ischemic stroke via IRS2 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(11): 2893-2907.

[28] LI J, ZHENG R Q, SHEN Y Y, et al. Jiawei Qi Gong Wan improves liver fibrosis and inflammation in PCOS mice *via* the Akt2-FoxO1 and YAP/TAZ signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156294.

[29] FAN X H, WANG J Y, QIN T T, et al. Exosome miR-27a-3p secreted from adipocytes targets ICOS to promote antitumor immunity in lung adenocarcinoma[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(6): 1453-1464.

[30] CHOI Y J, KIM C, CHOI E W, et al. MicroRNA-155 acts as an anti-inflammatory factor in orbital fibroblasts from Graves' orbitopathy by repressing interleukin-2-inducible T-cell kinase [J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0270416.

收稿日期: 2026-01-22; 修回日期: 2026-03-08

(本文编辑 覃黎黎)

(上接第 348 页)

[18] DE MORAES L H O, MANCINI M W, ALMEIDA-LOPES L, et al. Violet LED induces vasodilation in rat aortic rings by soluble guanylate cyclase-dependent mechanism and increases SOD activity[J]. Lasers Med Sci, 2022, 37(1): 537-544.

[19] BUHR E D, YUE W W S, REN X Z, et al. Neuropsin (OPN5)-mediated photoentrainment of local circadian oscillators in mammalian retina and Cornea [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(42): 13093-13098.

[20] ZHANG K X, D'SOUZA S, UPTON B A, et al. Violet-light suppression of thermogenesis by opsin 5 hypothalamic neurons[J]. Nature, 2020, 585(7825): 420-425.

[21] NGUYEN M T, VEMARAJU S, NAYAK G, et al. An opsin 5-dopamine pathway mediates light-dependent vascular development in the eye[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(4): 420-429.

[22] GOLDENBERG D, MOISSEIEV E, GOLDSTEIN M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography: choroidal thickness and correlations with age, refractive error, and axial length[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2012, 43(4): 296-301.

[23] XIONG S Y, HE X G, DENG J J, et al. Choroidal thickness in 3001 Chinese children aged 6 to 19 years using swept-source OCT[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45059.

[24] DING X Y, LI J Q, ZENG J, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(13): 9555.

[25] WANG Y Y, LIU M Q, XIE Z, et al. Choroidal circulation in 8- to 30-year-old Chinese, measured by SS-OCT/OCTA: relations to age, axial length, and choroidal thickness[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(7): 7.

[26] LIU M Q, WANG Y Y, LI H E, et al. Differences in choroidal responses to near work between myopic children and young adults[J]. Eye Vis, 2024, 11(1): 12.

[27] ZHOU L, XING C, QIANG W, et al. Low-intensity, long-wavelength red light slows the progression of myopia in children: an Eastern China-based cohort [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2022, 42(2): 335-344.

[28] LIU G H, LI B Q, RONG H, et al. Axial length shortening and choroid thickening in myopic adults treated with repeated low-level red light[J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7498.

收稿日期: 2026-11-20; 修回日期: 2026-03-26

(本文编辑 覃黎黎)