doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.09.012

❖临床医学研究❖

血清 miR-491-5p 及 GJA1 与急性脑梗死患者认知功能障碍的相关性分析

刘耿峰[1],赵玉[1],吴珊珊[2],刘志强[3]
(1.哈尔滨市第一医院老年医学科,黑龙江 哈尔滨 150010;2.黑龙江省医院神经内科,黑龙江 哈尔滨 150036;3.哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】目的: 探究血清微小核糖核酸(miR)-491-5p 及间隙接合点 α1(GJA1)与急性脑梗死(ACI)患者认知功能障碍的相关性。**方法:** 选取 139 例接受治疗的 ACI 患者为研究对象,按照认知情况不同将患者分为认知正常组($n=68$)和认知障碍组($n=71$)。经 ELISA 检测 GJA1 水平,RT-qPCR 检测 miR-491-5p 水平,Logistic 回归分析 ACI 患者发生认知障碍的影响因素;ROC 曲线分析血清 miR-491-5p、GJA1 水平对 ACI 患者发生认知障碍的诊断价值。**结果:** 与认知正常组相比,认知障碍组的 miR-491-5p、GJA1 水平均降低($P<0.05$);两组患者年龄、脑梗死面积、NIHSS 评分、高血压史均有统计学差异($P<0.05$)。年龄、脑梗死面积、NIHSS 评分、高血压史均为影响 ACI 合并认知障碍的危险因素($P<0.05$);miR-491-5p、GJA1 水平升高为其保护因素($P<0.05$);绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-491-5p、GJA1 水平及两者联合诊断 ACI 患者发生认知障碍的曲线下面积(*AUC*)分别为 0.842、0.857、0.931,联合诊断优于 miR-491-5p、GJA1 单独诊断($P<0.05$)。**结论:** ACI 认知障碍患者 miR-491-5p、GJA1 水平降低,对 ACI 并发认知功能障碍具有一定辅助诊断价值,且联合辅助诊断价值更高。

【关键词】 急性脑梗死;认知功能障碍;微小核糖核酸-491-5p;间隙接合点 α1
【中图分类号】 R544.1;R743.33 **【文献标志码】** A

Correlation analysis between serum miR-491-5p and GJA1 levels and cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction

LIU Geng-feng[1], ZHAO Yu[1], WU Shan-shan[2], LIU Zhi-qiang[3]
(1. *Department of Geriatrics, Harbin First Hospital, Harbin* 150010; 2. *Department of Neurology, Heilongjiang Provincial Hospital, Haerbin* 150036; 3. *Department of Neurology, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin* 150001, *Heilongjiang, China*)

【Abstract】 Objective: To study the correlation between serum microRNA(miR)-491-5p and gap junction alpha-1 (GJA1) levels and cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods:** 139 patients with ACI were collected as the research subjects, and they were separated into normal cognitive group ($n=68$) and cognitive impairment group ($n=71$). ELISA was applied to detect serum GJA1 level, RT-PCR was applied to detect miR-491-5p level, Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of cognitive impairment in patients with ACI. ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of serum miR-491-5p and GJA1 levels for cognitive impairment in patients with ACI. **Results:** Compared with the cerebral infarction cognitive normal group, the serum miR-491-5p and GJA1 levels in the cerebral infarction cognitive impairment group were reduced ($P<0.05$). Statistically significant differences between the cognitively impaired group and the cognitively normal group were found between age, area of cerebral infarction, NIHSS score, and history of hypertension ($P<0.05$). Age, area of cerebral infarction, NIHSS score, and history of hypertension were risk factors affecting patients with ACI combined with cognitive impairment ($P<0.05$), and elevated levels of miR-491-5p and GJA1 were protective factors ($P<0.05$). Drawing receiver operating characteristic, it was found that the *AUC* of serum miR-491-5p, GJA1 levels and their combination in diagnosis of cognitive dysfunction in patients with ACI was 0.842, 0.857 and 0.931, respectively, the combined diagnosis was obviously better than that of miR-491-5p and GJA1 separately. **Conclusion:** Reduced levels of miR-491-5p and GJA1 in patients with ACI cognitive impairment have a certain auxiliary diagnostic value for ACI-complicated cognitive dysfunction, and the combined auxiliary diagnostic value is higher.

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020-181);哈尔滨医科大学附属第四医院特别资助科研项目(HYDSYTB202219)
作者简介: 刘耿峰(1975-),男,硕士,副主任医师。E-mail:w8s8j0@sina.com
通讯作者: 刘志强,博士。E-mail:1427882212@qq.com

【Key words】 Acute cerebral infarction；Cognitive impairment；MiR-491-5p；Gap junction alpha-1

急性脑梗死（acute cerebral infarction，ACI）是常见的急性脑血管疾病，导致高死亡率和致残率[1-2]。流行病学研究[3]指出，2019 年全球新发 ACI 共 1 220 万例。部分患者易发生认知障碍[4]，进而损害了患者执行日常生活能力，增加了死亡率。在 ACI 的情况下，微小 RNA（miRNA）具有作为一种新的诊断、预测和治疗工具的巨大潜力[5]。miR-491-5p 在细胞生长、凋亡等生物学过程中发挥作用，并且血清 miR-491-5p 水平升高可独立降低缺血性脑卒中患者 1 年功能预后不良的风险[6]。间隙接合点 α1（gap junction alpha-1，GJA1）介导细胞间通讯，维持细胞基础代谢稳定。GJA1 基因编码的间隙连接蛋白 43（Cx43）可通过神经系统内的星形胶质细胞谱系细胞表达，并且 Cx43 蛋白在帕金森病中表达降低[7]。早期诊断和及时护理可以改善患者的预后并控制疾病进展。但在临床上的诊断标志物较少，且灵敏度、特异度有限。本研究通过 RT-qPCR 及酶联免疫吸附实验检测 ACI 患者血清 miR-491-5p 和 GJA1 水平，分析其与 ACI 患者发生认知障碍的关系。

1　资料与方法

1.1　一般资料

样本量估算：根据公式 $n=(Z1-\alpha/\delta)2\times p\times(1-p)$ 计算，$Z1-\alpha/2=1.96$，$\delta=0.09$，$P=0.5$。计算得到样本量 $n=119$，考虑 10%失访率，则最小样本量为 131 例。选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月期间在哈尔滨市第一医院接受治疗的 139 例 ACI 患者为研究对象，年龄（65.29±8.24）岁。根据认知情况分为认知正常组（$n=68$）和认知障碍组（$n=71$）。纳入标准：（1）符合 ACI 的诊断标准[8]（症状突发，急性起病；出现一侧面部或肢体无力、麻木、言语障碍等；脑 CT 或 MRI 检查排除脑出血，并确认有明确的责任梗死病灶），并且经临床确诊；（2）年龄＞18 岁；（3）患者及家属知情同意；（4）临床资料完整；（5）发病 48 h 内。排除标准：（1）曾患 ACI；（2）脑部手术史；（3）失语症、阿尔茨海默病、帕金森病等精神障碍；（4）严重肝肾功能不全；（5）免疫系统疾病；（6）3 个月内使用免疫抑制剂及类固醇类药物；（7）合并房颤，糖尿病等代谢性疾病。本研究经医院医学伦理委员会审批。

1.2　研究方法

1.2.1　一般资料收集　收集患者年龄、性别等一般资料，评估入院时患者的 NIHSS 评分。

脑梗死面积测定：所有患者进行头颅 MRI 检测，通过半自动方法勾勒高信号梗死核心区，计算其最大层面长径与垂直径乘积。两位医师计算评估，若有歧义则上报上级医师进行诊断。

1.2.2　酶联免疫吸附实验　于患者入院时采血 5 mL，离心取上清，采用 ELISA 试剂盒检测血清 GJA1 水平（厂家：南京赛泓瑞；货号：E2241d；批内/批间变异系数：均为 10%）。具体检测步骤：试剂和血清样本平衡至室温；设标准品孔、样本孔和空白孔，每孔加样 50 μL（空白孔加稀释液），加入辣根过氧化物酶 100 μL 混匀；封板后 37 ℃孵育 1 h；弃液，加洗涤液洗板 5 次；加底物 A、B 各 50 μL，37 ℃孵育 15 min；加终止液 50 μL，立即在酶标仪（厂家：赛默飞，型号：MuLtiskan FC）450 nm 波长读取 OD 值。通过标准曲线计算浓度。

1.2.3　RT-qPCR　取 1.2.1 保存的血清，参照 RNA 提取试剂盒步骤提取总 RNA（沈阳万类生物，货号：WLA088a），测定浓度和纯度后，逆转录合成 cDNA（上海优利科，货号：YLK-T0 057），以 U6 为内参，引物为模版，反应体系为 20 μL 进行 RT-qPCR 检测。RT-qPCR 检测试剂盒（上海沪震，hz131042-251）。每个样本设 3 组平行对照，检测完成后，经 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 方法计算 miR-491-5p 的相对表达量。见表 1。

表 1　引物序列

基因	上游引物 5′→3′	下游引物 5′→3′
miR-491-5p	GGAGTGGGGAACCCTTCC	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.4　认知功能评估　于患者发病后两周，两位经验丰富的精神科医师采用双盲法，经用蒙特利尔认知评估量表（MoCA）对所有患者进行认知功能障碍评估，受教育年限≤12 年则＋1 分。将患者分为认知正常组（≥26 分，$n=68$）及认知障碍组（＜26 分，$n=71$）。

1.3　统计学分析

通过 SPSS 25.0 进行数据统计学分析。经正态性检验后，满足正态分布的计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较行独立样本 t 检验；计数资料用[n（%）]表示，组间比较用独立样本 χ^2 检验；Logistic 回归分析（前进法）ACI 患者发生认知障碍的影响因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 miR-491-5p、GJA1 水平对 ACI 患者发生认知障碍的诊断价值；约登指数最大法确定最佳截断值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者血清 miR-491-5p、GJA1 水平比较

与认知正常组相比，认知障碍组患者血清

GJA1、miR-491-5p均降低($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者血清miR-491-5p和GJA1水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	认知正常组($n=68$)	认知障碍组($n=71$)	t值	P值
miR-491-5p	0.91±0.15	0.69±0.11	9.890	<0.001
GJA1(ng/mL)	0.63±0.08	0.52±0.06	9.196	<0.001

2.2 认知正常组与认知障碍组一般临床资料比较

两组患者年龄、脑梗死面积、NIHSS评分、高血压史比较均有统计学差异($P<0.05$);性别、受教育程度比较无统计学差异($P>0.05$)。见表3。

表3 认知正常组与认知障碍组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

资料	认知正常组($n=68$)	认知障碍组($n=71$)	χ^2/t值	P值
年龄(岁)			5.202	0.023
≥65	29(42.65)	44(61.97)		
<65	39(57.35)	27(38.03)		
性别			1.198	0.274
男	32(47.06)	40(56.34)		
女	36(52.94)	31(43.66)		
受教育程度			1.248	0.264
高中及以上	39(57.35)	34(47.89)		
高中以下	29(42.65)	37(52.11)		
高血压史			4.448	0.035
无	38(55.88)	27(38.03)		
有	30(44.12)	44(61.97)		
不良嗜好				
吸烟	26(38.24)	36(50.70)	2.186	0.139
饮酒	30(44.12)	39(54.93)	1.624	0.203
脑梗死面积(cm)	2.74±0.30	2.95±0.32	3.988	<0.001
NIHSS评分(分)	8.84±0.92	10.01±1.21	6.561	<0.001

2.3 影响认知障碍的多因素Logistic回归分析

经多重共线性检验发现,各因子VIF均<5,故将表2、表3中$P<0.05$的因素:年龄(<65岁=0,≥65岁=1)、高血压史(否=0,是=1)、脑梗死面积、NIHSS评分、miR-491-5p、GJA1(均为实测值)纳入Logistic回归分析。结果发现,年龄、脑梗死面积、NIHSS评分、高血压史均为影响ACI合并认知功能障碍患者的危险因素($P<0.05$),血清miR-491-5p、GJA1水平升高为影响ACI合并认知功能障碍患者的保护因素($P<0.05$)。见表4。

表4 影响认知障碍的多因素Logistic回归分析

指标	β值	SE值	$Wald$值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.284	0.135	4.415	0.036	1.328	1.019~1.730
脑梗死面积	0.397	0.175	5.140	0.023	1.487	1.055~2.095
NIHSS评分	0.767	0.296	6.720	0.010	2.154	1.206~3.848
高血压史	0.617	0.257	5.770	0.016	1.854	1.120~3.068
miR-491-5p	−0.183	0.086	4.514	0.034	0.833	0.704~0.986
GJA1	−0.197	0.085	5.384	0.020	0.821	0.695~0.970

2.4 血清miR-491-5p、GJA1水平对ACI患者发生认知障碍的诊断价值

以ACI患者认知障碍发生情况("0"=认知正常;"1"=认知障碍)为因变量,以患者血清miR-491-5p、GJA1水平为自变量,二元Logistic回归模型构建联合预测指标。联合诊断方程为:Logis(P)=−7.21+(−0.188)×miR-491-5p+(−0.201)×GJA1。绘制ROC曲线发现,血清miR-491-5p、GJA1、两者联合诊断ACI患者发生认知障碍的AUC分别为0.842、0.857、0.931,联合诊断的AUC大于miR-491-5p、GJA1单独的AUC($P<0.05$)。见表5。

表5 血清miR-491-5p、GJA1水平对ACI患者发生认知障碍的诊断价值

指标	AUC值	敏感度(%)	特异度(%)	截断值	约登指数	95%CI
miR-491-5p	0.842	70.42	80.88	0.76	0.514	0.771~0.899
GJA1	0.857	81.69	82.35	0.56 ng/mL	0.640	0.787~0.910
二者联合	0.931	94.37	86.76	0.397	0.811	0.875~0.967

3 讨论

ACI是一种多因素的缺血性脑血管疾病,具有极高的死亡率和发病率[9-10]。ACI后常出现认知障碍。1993年,血管性认知障碍(vascular cognitive impairment,VCI)的概念是由Hachinski等提出。VCI是由脑血管疾病及其危险因素引起的认知障碍综合征,表现为单一或多种功能障碍[11]。ACI后认知功能下降的发生率远高于ACI复发率,多达30%的患者表现出不同程度的认知功能下降。VCI目前被认为是继阿尔茨海默氏病之后导致痴呆症的第二大原因[12]。然而,临床量表评估易受许多因素的影响,包括受试者的依从性和应试者的主观意见。因此,神经心理学量表有一定的局限性。临床医生需要更客观的生物标志物来诊断ACI后的认知障碍。经对本研究患者临床资料进行评估分析发现,年龄、梗死面积、NIHSS评分、高血压史均为影响ACI患者发生认知障碍的危险因素,提示ACI患者的认知随年龄增加下降,脑梗死面积扩大,促进脑缺血损伤进一步加重,神经元细胞损伤增加,凋亡速度加快,促进认知障碍风险增加。但可能由于本研究样本量较少,其他因素之间差异无统计学意义。

MiRNAs是小的非编码RNA,由大约20~22个核苷酸组成,在基因表达的转录后调节中起着关键作用。大多数miRNA最初通过RNA聚合酶II从基因组DNA转录产生初级miRNA(Pri-miRNA)。Pri-miRNA由长核苷酸链组成,长度为数百或数千个碱基对,包含至少一个发夹环[13]。越来越多的证据[14]表明,miRNA表达水平在ACI患者中升高或降低,miRNAs与ACI发病机制中涉及的主要机制之间存在复杂的关系,包括能量衰竭、兴奋毒

性、氧化应激、炎症、细胞死亡和血脑屏障破坏。有研究[15]表明，miR-491-5p 在动脉粥样硬化斑块组织及患者血浆样本中表达水平较低，且通过靶向 MMP-9 抑制血管平滑肌细胞的增殖与迁移。此外，miR-491-5p 还可以通过调控 MMP-9 基因增加动脉粥样硬化性 ACI 的风险。miR-491-5p 水平升高可独立降低急性缺血性卒中患者 1 年时功能预后不良的风险[6]。因此，miRNAs 作为预测、诊断和评估 ACI 预后的潜在的基于血液的生物标志物，以及作为治疗 ACI 的疗法，已经吸引了大量的关注。迫切需要这种综合方法，从准确预测未来可能患 ACI 的健康个体到有效治疗 ACI，以有效应对 ACI 日益恶化的影响。

间隙连接（gap junction，CJ）是外细胞膜上的特化细胞间通道，提供相邻细胞之间的低阻力通讯，允许离子和代谢物等小分子的快速交换。GJA1 mRNA 是一种多顺反子分子在 GJA1 mRNA 编码区的起始甲硫氨酸之后有 6 个下游甲硫氨酸三联体。核糖体翻译可以在每个甲硫氨酸处开始，产生全长 43 kDa 的蛋白质，以及大约 32、29、26、20、11 和 7 kDa 大小的截短的同种型，其中 20 kDa 亚型（GJA1-20k）是人心肌中主要的内源性截短亚型[16-17]。也有研究[18]发现，由 GJA1 基因编码的星形胶质细胞连接蛋白 43 打开半通道，驱动星形胶质细胞释放 ATP，可能通过线粒体功能在神经损伤中起保护作用。

本研究显示，ACI 认知障碍患者血清 miR-491-5p 和 GJA1 水平降低，表明血清 miR-491-5p 和 GJA1 对 ACI 患者继发认知功能障碍具有重大影响。并且血清 miR-491-5p、GJA1 水平升高均为影响 ACI 患者发生认知障碍的保护因素，进一步表明血清 miR-491-5p、GJA1 水平与 ACI 患者发生认知障碍有关，miR-491-5p、GJA1 水平降低可能增加 ACI 患者发生认知障碍的风险。经分析在 ACI 病理环境中，氧化应激是导致神经元损伤和后续认知功能下降的关键因素，血清中 miR-491-5p 降低可能是自我代偿反应，血清中 miR-491-5p 降低可能通过调控 MMP-9 基因，促进促炎细胞因子的释放，持续存在的神经炎症环境会直接损伤海马区（主管学习和记忆的脑区）的突触可塑性，导致学习和记忆能力下降。而 GJA1 是维持成熟星形胶质细胞网络的关键，促进离子（如钾离子）和第二信使（如钙离子）在细胞间快速扩散，这对于神经元活动后的空间缓冲和能量代谢（乳酸供应）必不可少，GJA1 水平降低可能与脑缺血导致的神经细胞损伤和细胞间通讯障碍有关，导致细胞间通讯异常，进而影响神经功能的恢复，认知障碍发生，并且 GJA1 功能缺失时，会损害星形胶质细胞对 β-淀粉样蛋白的吞噬清除能力，导致 β-淀粉样蛋白积聚，进而影响突触可塑性，直接与认知功能下降相关

绘制 ROC 曲线发现，血清 miR-491-5p、GJA1 水平以及两者联合诊断 ACI 患者发生认知功能障碍的 *AUC* 分别为 0.842、0.857、0.931，联合诊断优于 miR-491-5p、GJA1 单独诊断，表明 miR-491-5p 和 GJA1 联合可能更加有效辅助诊断 ACI 患者并发认知功能障碍。二者从不同且互补的机制反映 ACI 后认知障碍：miR-491-5p 降低代表分子调控失衡，而 GJA1 降低直接反映星形胶质细胞网络的结构损伤。单一指标均无法完整覆盖另一通路的信息。两者联合可同时评估分子紊乱与网络损伤，提高诊断的敏感性和特异性，并能进行风险分层与指导个体化联合治疗。

综上，miR-491-5p 和 GJA1 在 ACI 认知障碍患者中表达水平降低，且二者联合对判断 ACI 患者认知障碍发生具有更优的辅助诊断价值。但本研究所纳入的样本量均来自同一家研究中心，并且为控制其相关混杂因素，导致其研究结果具有一定偏倚性，导致其外推性受限，并且对于 miR-491-5p 和 GJA1 在 ACI 并发认知功能障碍的作用及调控机制未深入研究，后期将增加样本量进一步验证，构建 ACI 动物模型进行具体调控机制研究分析。

参考文献

[1] Mo Z, Tang C, Li H, *et al*. Eicosapentaenoic acid prevents inflammation induced by acute cerebral infarction through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. Life Sciences, 2020, 242: 117133.

[2] Shao Y, Zhang Y, Wu R, *et al*. Network pharmacology approach to investigate the multitarget mechanisms of Zhishi Rhubarb Soup on acute cerebral infarction[J]. Pharmaceutical Biology, 2022, 60(1): 1394－1406.

[3] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, *et al*. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. The Lancet Neurology, 2021, 20(10): 795－820.

[4] Wang F, Hua S, Zhang Y, *et al*. Association between small vessel disease markers, medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2021, 30(1): 105460.

[5] Mirzaei H, Momeni F, Saadatpour L, *et al*. microRNA: Relevance to stroke diagnosis, prognosis, and therapy[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(2): 856－865.

[6] Song X, Liu J, Wang Y, *et al*. Serum microRNA miR-491-5p/miR-206 is correlated with poor Outcomes/Spontaneous hemorrhagic transformation after ischemic stroke: a case control study[J]. Brain Sciences, 2022, 12(8): 999.

[7] Hastings N, Rahman S, Stempor PA, *et al*. Connexin 43 is

downregulated in advanced Parkinson's disease in multiple brain regions which correlates with symptoms[J]. Scientific Reports, 2025, 15: 10250.

[8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666－682.

[9] Sun Z, Xu Q, Gao G, *et al*. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2019, 22(10): 1324－1327.

[10] Liang Z, Wang X, Hao Y, *et al*. The multifaceted role of astrocyte connexin 43 in ischemic stroke through forming hemichannels and gap junctions[J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11: 703.

[11] Skrobot OA, Black SE, Chen C, *et al*. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. Alzheimer's & Dementia, 2018, 14(3): 280－292.

[12] Huang W, Liao L, Liu Q, *et al*. Blood biomarkers for vascular cognitive impairment based on neuronal function: a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Neurology, 2025, 16: 1496711.

[13] Wu F, Ji A, Zhang Z, *et al*. miR-491-5p inhibits the proliferation and migration of A549 cells by FOXP4[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(6): 622.

[14] 李静,梁爽,张志博,等. 超声造影联合血清微小 RNA-124 浓度对急性脑梗死的预测价值及其与颈动脉粥样硬化斑块增强的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2025, 31(2): 143－149.

[15] Ding H, Pan Q, Qian L, *et al*. Differentially expressed mRNAs and their upstream miR-491-5p in patients with coronary atherosclerosis as well as the function of miR-491-5p in vascular smooth muscle cells[J]. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 2022, 26(3): 183－193.

[16] Whisenant CC, Shaw RM. Internal translation of Gja1 (Connexin43) to produce GJA1-20k: Implications for arrhythmia and ischemic-preconditioning[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 1058954.

[17] Chen K, Wang Q, Liu X, *et al*. Hypoxic pancreatic cancer derived exosomal miR-30b-5p promotes tumor angiogenesis by inhibiting GJA1 expression[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(3): 1220－1237.

[18] Ren D, Zheng P, Zou S, *et al*. GJA1-20K enhances mitochondria transfer from astrocytes to neurons via Cx43-TnTs after traumatic brain injury[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2022, 42(6): 1887－1895.

(**收稿日期**:2026－01－21 **修回日期**:2026－05－07)

(**上接第 1082 页**)

[7] 吴桐,王敏,史少华,等. 不同时机应用重组人干扰素 α-2b 阴道泡腾胶囊对伴 HPV 感染的宫颈上皮内瘤变患者宫颈锥切术后阴道微环境的影响[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(13): 68－73.

[8] Oliveira AKDSG, Jacyntho CMA, Tso FK, *et al*. HPV infection - Screening, diagnosis and management of HPV-induced lesions[J]. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2021, 43(3): 240－246.

[9] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, *et al*. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2020, 24(2): 102－131.

[10] Kamal M. Cervical pre-cancers: biopsy and immunohistochemistry[J]. Cytojournal, 2022, 19: 38.

[11] Chen R, Xu J, Ye C, *et al*. Efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus observation for cervical low-grade squamous intraepithelial lesion with type 3 transformation zone[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2025, 54: 104679.

[12] Qi W, Lv Q, Chen L, *et al*. Comparative study of photodynamic therapy (PDT) of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2024, 48: 104247.

[13] Horn LA, Lind H, Fousek K, *et al*. Inhibition of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 synergizes with docetaxel for effective tumor control and remodeling of the immune microenvironment of HPV-negative head and neck cancer models[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2024, 43(1): 318.

[14] Li Y, Deng J, Liu Y, *et al*. HPV infection and the immune microenvironment in cervical cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1645019.

[15] Lu Y, Wu Q, Wang L, *et al*. Chlamydia trachomatis enhances HPV persistence through immune modulation[J]. BMC Infectious Diseases, 2024, 24(1): 229.

[16] Mohammed MM, Al-Khafaji ZAI, Al-Hilli NM. An exploration of the natural and acquired immunological mechanisms to high-risk human papillomavirus infection and unmasking immune escape in cervical cancer: a concise synopsis[J]. Tzu Chi Medical Journal, 2025, 37(1): 28－41.

[17] Huang X, Gao H, Xue H, *et al*. Efficacy and influencing factors of photodynamic therapy in treating cervical low-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2026, 58: 105426.

[18] Wang H, Liu C, Jin K, *et al*. Research advances in signaling pathways related to the malignant progression of HSIL to invasive cervical cancer: a review[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 180: 117483.

[19] Wu X, Xiao Y, Guo D, *et al*. Reduced NK cell cytotoxicity by papillomatosis-derived TGF-β contributing to low-risk HPV persistence in JORRP patients[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 849493.

[20] Gu R, Wang L. Efficacy of Mycobacterium vaccae and vitamin D combination therapy in initial smear-negative pulmonary tuberculosis: a prospective study[J]. Frontiers in Medicine, 2026, 13: 1778652.

(**收稿日期**:2026－03－22 **修回日期**:2026－05－03)