

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.13.026

外周血单个核细胞非编码 RNA 作为类风湿关节炎标志物的研究进展^{*}

王彬宇,张 敏,迟伟群 综述,刘 禹[△]审校

哈尔滨医科大学附属第四医院检验科,黑龙江哈尔滨 150000

摘 要:类风湿关节炎是一种慢性自身免疫性疾病,主要表现为滑膜炎、关节破坏和自身免疫紊乱。非编码 RNA 是机体内不编码蛋白质的一类 RNA,可参与基因修饰及信号传导。外周血单个核细胞作为免疫细胞与自身免疫性疾病密切相关,在类风湿关节炎病情进展中起重要作用。近年来,大量研究发现,外周血单个核细胞非编码 RNA 在类风湿关节炎患者体内表达水平改变,提示该类 RNA 有作为疾病诊断新型标志物的潜力,对其进行更深入的研究有助于促进类风湿关节炎分类标准的进一步改进。该文综述了来源于外周血单个核细胞非编码 RNA 与类风湿关节炎的关系,以及其作为类风湿关节炎生物标志物的研究进展。

关键词:类风湿关节炎; 外周血单个核细胞; 非编码 RNA; 生物标志物

中图法分类号:R593.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)13-1936-06

Research advance in non-coding RNA in peripheral blood mononuclear cell as biomarkers of rheumatoid arthritis^{*}

WANG Binyu,ZHANG Min,CHI Weiqun,LIU Yu[△]

Department of Clinical Laboratory,Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University,Haerbin,Heilongjiang 150000,China

Abstract:Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease mainly manifested by synovitis, joint destruction and autoimmune disorders. Non-coding RNA is a kind of RNA which does not encode protein in the body,but can participate in gene modification and signal transduction. The peripheral blood mononuclear cell (PBMC) as immune cell is closely correlated to autoimmune diseases and plays an important role in the progression of RA. In recent years,a large number of studies have found that the expression level change of non-coding RNA in PBMC is changed in the patients with RA,suggesting the type of RNA has the potential to be used as new marker for disease diagnosis. Conducting in-depth study on them could help promote further improvement of the classification criteria form rheumatoid arthritis. This article reviews the relationship between non-coding RNA derived from PBMC and rheumatoid arthritis,and its research progress as RA biomarker.

Key words:rheumatoid arthritis; peripheral blood mononuclear cell; non-coding RNA; biomarker

类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,特征是持续性的滑膜炎、全身炎症反应和自身抗体的产生。炎症反应和免疫紊乱是 RA 发病的重要原因,但 RA 确切的发病机制和病因尚未完全阐明^[1]。早期诊断和治疗 RA 可提高临床疗效,预防关节的不可逆损伤。然而当前对于 RA 的诊断往往在疾病后期,且存在灵敏度和特异度不足的问题。目前,RA 的常用实验室检测指标包括红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)等,而它们对于 RA 的诊断效果并不理想。RF 的灵敏度仅为 49%~56%^[2];ACPA 的特异度可达 95%,但灵敏度只有 67%^[3];ESR、

CRP 则缺乏特异性。因此,探寻新的 RA 生物标志物对于该病的早期诊断和治疗至关重要。

目前,仅 1.5%~2.0%的人类基因组编码蛋白质,而 75%~90%的 DNA 转录产生非编码 RNA^[4]。非编码 RNA 不通过编码蛋白质影响机体状态,但其本身可参与 RNA 的转录修饰、细胞通路的信号调节等。作为 RA 病理机制中不可或缺的一部分,非编码 RNA 与 RA 的起病、发展、治疗、预后等密切相关,成为当下研究的热点。本文通过分析近年来外周血单个核细胞(PBMC)非编码 RNA 作为 RA 生物标志物的实验研究进展,进而探讨诊断 RA 的更多潜在标志物。

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82272389)。

[△] 通信作者, E-mail:rainfall1982@163.com。

1 非编码 RNA 与 RA

非编码 RNA 由 tRNA、rRNA 以及两组调节性 RNA[小非编码 RNA 和长非编码 RNA(lncRNA)]组成。小非编码 RNA 是一组长度小于 200 nt 的转录物,主要是微小 RNA(miRNA)、小干扰 RNA、与 piwi 蛋白相互作用 RNA(piRNA),还包括小核仁 RNA 和其他短 RNA^[5]。miRNA 可以通过 RNA 干扰途径诱导 mRNA 降解、翻译或抑制,其表达失调可能与固有免疫、炎症反应和细胞增殖等异常改变有关^[6]。长度超过 200 nt 且缺乏蛋白质编码潜力的 RNA 转录物被称为 lncRNA,它们具有多样化的功能,如调节 DNA 合成,转录、翻译 RNA 和保护基因组免受病毒 DNA 的伤害^[7]。一些非编码 RNA 是 RA 的特异性标志物,主要包括 miRNA、lncRNA 和环状 RNA(circRNA)。miRNA 作为非编码 RNA 是研究中的热门领域,已经完全展现出其与 RA 病理特性的相关性,特别是 miR-155、miR-221、miR-222 等^[8-9];有研究也证实了肿瘤坏死因子- α 和异质核糖核蛋白 L 抗体相关免疫调节长非编码 RNA(THRIL)和 lncRNA H19 等与 RA 疾病进展相关^[10-11];而 circRNA 相关研究中,被研究得最广泛的是 ciRS-7^[12]。

2 PBMC 在 RA 中的作用

PBMC 主要包括淋巴细胞和单核细胞。淋巴细胞包含 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等。单核细胞进入外周组织后会转变为巨噬细胞,巨噬细胞非特异性地吞噬并消化外来病原体、自身衰老细胞及肿瘤细胞。对于自身无法处理的病原体,巨噬细胞将其作为抗原呈递给 T 淋巴细胞,T 淋巴细胞再选择性地分化为调节性 T 淋巴细胞或杀伤性 T 细胞,刺激 B 淋巴细胞分化、分泌抗体或直接杀伤病原体。PBMC 相互协作构成机体免疫系统中重要组成部分。RA 作为一种自身免疫性疾病,其病理机制与体液免疫、细胞免疫密切相关。KANE 等^[13]发现,PBMC 上非整合层黏蛋白受体下调脂多糖诱导肿瘤坏死因子(TNF)- α 的产生,该层黏蛋白被认为在 RA 的发病过程中起了关键作用;GOLINSKI 等^[14]进行的 RA 组与健康组的对照研究发现,RA 组中 T、B 淋巴细胞上的 Ras 蛋白特异鸟苷酸核苷酸释放因子(RasGRP)1 被抑制,导致自身反应性 CD4⁺ T 淋巴细胞的产生从而提高 B 淋巴细胞活性,而 RasGRP3 表达上升提高了 B 淋巴细胞对 T 淋巴细胞的敏感性。这两种机制共同作用或许导致了 RA 的发生。此外,调节性 T 淋巴细胞与 RA 的病理机制也有相关性^[15]。PBMC 在 RA 的发生、发展和治疗中都有重要作用,因而在 RA 生物标志物的分析中具有广阔前景;同时,非编码 RNA 广泛参与转录调控,具有结构稳定、对机体状况反应迅速等优势,因此,研究 PBMC 非编码 RNA 有

望为临床提供更具说服力与应用价值的生物标志物。

3 PBMC 非编码 RNA 作为 RA 生物标志物

近年来,以非编码 RNA 作为生物标志物的研究有很多,但多数是针对血清或组织非编码 RNA 的研究,而 PBMC 非编码 RNA 的研究对于自身免疫性疾病——RA 有特殊意义。例如:miR-155、miR-146a 等可调节辅助性 T 淋巴细胞的分化与功能,影响炎症因子释放^[16];miR-155 介导 B 淋巴细胞的成熟和抗体分泌;miR-548a-3p、miR-6089 等作用于 Toll 样受体影响 PBMC 的功能^[17]。它们都参与了 RA 的病理过程。近年来有研究发现,miRNA 在 RA 患者 PBMC 中的表达水平可以反映滑膜组织炎症及损伤情况,对于某些没有条件或不接受有创手术提取滑膜组织的患者,研究者可以提取 PBMC 进行替代^[18]。

3.1 PBMC 中的 miRNA 与 RA 在健康人群中,miR-221、miR-222 可以调节血管生理功能,如血管生成、血管创面愈合、血管老化、动脉粥样硬化、血管重构等。它们均来自一种重要的致癌基因,在动脉粥样硬化、RA 等炎症疾病中发挥着重要作用^[19],但其在 RA 中的具体机制仍未探知。ABO EIATLA 等^[8]分析 30 例 RA 患者和 20 例无自身免疫疾病史的健康者 PBMC 中 miR-221 和 miR-222 的表达水平发现,RA 患者 2 项指标的表达水平均升高且互为正相关并随疾病活动度升高而升高,诊断 RA 的灵敏度分别为 70%、80%,特异度分别为 75% 和 70%。因此,下一步对它们进行联合检测将有助于 RA 的实验室诊断。

miR-155 被认为能调控固有和适应性免疫细胞的分化和激活,调节生发中心 T 淋巴细胞稳态,并可通过负调控转录因子 PU. 1 从而促进 B 淋巴细胞增殖和抗体产生^[20]。近期一项对 67 例 RA 患者、55 例健康者、54 例脊柱关节炎及相关结缔组织病患者的对照研究结果显示,RA 患者 PBMC 中 miR-155 水平显著升高,且通过抑制 CCAAT 增强子结合蛋白抑制 M2 型巨噬细胞分化,导致单核细胞中 TNF 表达上升,促进 RA 疾病进展^[9]。

作为 miRNA 中庞大的分支,有研究已证实 miR-29 家族在骨关节炎、骨质疏松症、心肾疾病以及免疫疾病群体中的差异表达及其作用机制^[21]。近期 REN 等^[22]发现,miR-29b 在 RA 患者单核细胞中表达上升,差异倍数(FC)为 2,通过抑制 HMG 盒蛋白 1 表达而抑制单核细胞凋亡,致使 TNF- α 分泌增加,进一步刺激 miR-29b 转录。这一正反馈网络为研究 RA 的疾病发展机制又提供了一条思路。

miR-128-3p 在各种组织、原代小鼠细胞、病理小鼠和人类血液标本中表达,影响血管平滑肌细胞的增殖、迁移、分化和收缩能力,受应激后表观遗传修饰的调控,证实其在疾病背景下的调节可用于治疗目

的^[23]。XIA 等^[24]检测发现,RA 患者 PBMC 中 miR-128-3p 的表达水平上升(FC 为 4),经由 TNF 诱导蛋白 3,激活 T 淋巴细胞和核因子(NF)- κ B 通路,增强炎症反应。miR-128-3p 可成为研究 RA 炎症控制和治疗的又一靶点。

靶向于视黄酸受体 α 的 miR-146b 在 RA 患者单核细胞中呈高表达(FC 为 2),且与视黄酸受体 α 基因表达水平呈负相关($r = -0.45$),同时其转录过程中的水平在 RA 患者滑膜组织(FC 为 7.9)及滑膜液(FC 为 205)中显著上升^[25]。对 miR-146b 的深入研究可能预测 RA 对患者关节滑膜的损伤情况。

此前,miR-34a 被证实通过与 lncRNA 及各种通路的相互作用,影响肿瘤增殖^[26]、肝肾纤维化^[27-28]等。KUROWSKA-STOLARSKA 等^[29]分析 miR-34a 在 RA 患者和健康人群 PBMC 中的表达水平发现,其在 CD1c⁺ 树突细胞中表达水平上升(FC 为 5),通过作用于酪氨酸蛋白激酶受体提高树突细胞的活性,促进关节炎的发展。

PBMC 中 miRNA 的表达水平变化有助于 RA 的早期诊疗及病情判断。miR-221、miR-222、miR-155 和 miR-146b 在 RA 的诊断中已展现出强大的潜力,而对 miR-29b、miR-128-3p、miR-34a 等的研究也不容忽视,PBMC 中 miRNA 的表达水平与 RA 的发病机制有着紧密联系,进行更深一步的探究有助于开发新的 RA 生物标志物。

3.2 PBMC 中的 lncRNA 与 RA MOHAR-AMOGHLI 等^[30]发现,相较于健康人群,RA 患者 T 淋巴细胞中生长抑制特异性基因(GAS)5 水平上升了 3.31 倍,加工核糖核酸内切酶的线粒体 RNA 组分(RMRP)水平上升了 2.43 倍,THRIL 水平上升了 2.14 倍。GAS5 作为糖皮质激素受体的阻遏物,与受体的 DNA 结合域结合,并阻止其与 DNA 的相互作用^[31],而糖皮质激素是治疗炎性疾病最有效的药物,GAS5 的过表达可能导致包括 RA 在内的一些疾病对糖皮质激素的治疗抵抗。这提示在免疫细胞中观察到的 GAS5 水平增加有抑制糖皮质激素的作用,从而促进包括 RA 在内的自身免疫性疾病的发展。RMRP 作为辅助性 T 淋巴细胞(Th)17 中维甲酸相关孤儿核受体 γ t 转录因子组装和活性调节不可或缺的调控因素可有效促进 Th17 引起的炎症反应,且 RMRP 水平与 RA 的病情严重程度呈正相关。THRIL 与异质核糖核蛋白 L 形成 RNA-蛋白复合物,可调节先天免疫系统中 TNF- α 的表达,而 TNF- α 的表达与 RA 的病情进展密切相关。随后的受试者工作特征(ROC)曲线分析也显示 GAS5[曲线下面积(AUC) = 0.75]、RMRP(AUC = 0.70)和 THRIL(AUC = 0.70)具有诊断 RA 的潜力。

lncRNA γ 干扰素编码基因反义 RNA1(IFNG-AS1)作为 γ -干扰素转录的关键因子,有研究发现,其在 RA 患者 PBMC 中呈高表达(FC 为 3),且与 ESR($r = 0.3821$)、CRP($r = 0.4751$)、RF($r = 0.5118$)、T 淋巴细胞表达的 T 盒子转录因子(T-bet, $r = 0.6923$)水平呈正相关,敲除 T-bet 后 IFNG-AS1 水平呈明显下降趋势。这证明 IFNG-AS1 的转录依赖于 Th1 中 T-bet 的激活,进一步构建的 ROC 曲线分析证明了其诊断的有效性(AUC = 0.815,灵敏度为 53.33%,特异度为 96.77%)^[32]。

MESSEMAKER 等^[33]发现,C5T1 lncRNA 在 RA 的 PBMC 中高表达,且在特异性免疫刺激下其表达水平进一步升高;同时,敲除 C5T1 lncRNA 会导致补体 C5 mRNA 水平下降,进而促进 RA 疾病进展。这展现了 C5T1 lncRNA 未来有作为 RA 诊断标志物的潜力。

ZHANG 等^[34]检测 65 例 RA 患者和 54 例健康对照者 PBMC 中 lnc0640 和 lnc5150 发现,RA 患者 PBMC 中 lnc0640 表达水平上升,而 lnc5150 表达水平下降,且这二者都与 CRP 水平相关,同时 lnc5150 表达水平与 ESR 相关,lnc0640 和 lnc5150 可能通过丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路参与 RA 的病理过程。lnc0640 和 lnc5150 表达水平与 RA 患者几种临床指征显著相关,提示这些 lncRNA 可能被用作新的 RA 诊断标志物。

作为一种长链非编码 RNA,lncRNA 的检测相较于 miRNA 和 circRNA 更简便、易行,在标本储存、运输过程中也更少降解,若能将其推广到临床应用,将会对 RA 早期诊断和治疗有极大帮助,但其在实验中也存在低保守性、结构功能冗杂等缺陷,尚待未来进一步完善。

3.3 PBMC 中的 circRNA 与 RA ciRS-7 是一种内源性 circRNA,具有封闭的环状结构,可以作为 miRNA 海绵,在调控 RNA 转录、下游基因表达和蛋白质生成中起着至关重要的作用。此外,ciRS-7 作为一种致癌基因,在各种类型的癌症中通过竞争性抑制 miR-7 促进肿瘤进展^[35]。TANG 等^[12]发现,在 RA 患者 PBMC 中 ciRS-7 表达水平上升(FC 为 5),增强的 ciRS-7 表达抑制了 miR-7 的功能,缓解了 miR-7 对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的抑制作用,而人磷脂酰肌醇三羟基激酶/mTOR 信号通路激活能导致 RA 患者滑膜成纤维细胞异常增殖,促进 RA 的病情进展;同时研究者评估了 ciRS-7 作为 RA 诊断标志物的有效性(AUC = 0.766,灵敏度为 77.8%,特异度为 78.6%)。

circPTPN22 被认为是一种新型的 RA 诊断生物标志物,并可能通过“海绵”作用参与 RA 的起病。

JIANG 等^[36]验证 circPTPN22 在 42 例 RA 患者、44 例健康者和 45 例系统性红斑狼疮(SLE)患者中的表达发现,与健康者相比,circPTPN22 在 RA 和 SLE 患者中表达水平均升高。ROC 曲线分析提示,circPTPN22 对区分 RA 患者、健康者及 SLE 患者具有鉴别诊断价值。此外,circPTPN22 在 RA PBMC 中的水平与 ACPA、RF、CRP 等多种因素相关。随后筛选了 4 个假定的 miRNA(hsa-miR-3074-5p、hsa-miR-373-3p、hsa-miR-766-3p 和 hsa-miR-34c-5p),使用 circPTPN22 对其进行海绵吸附,结果显示,与对照组相比,其在 RA 患者 PBMC 中的表达水平上调。

近年来微阵列表达谱在 circRNA 中的应用十分广泛。LU 等^[37]通过微阵列筛选出 149 个表达水平上调和 250 个表达水平下降的 circRNA,进一步行 PCR 筛选出差异常表达上升最显著的 circRNA_101328 (FC 为 -4),其诊断 RA 的灵敏度和特异度分别为 95.2%、95.0%,基因本体数据库分析发现,其机制可能与 MAPK 信号通路有关。

CHEN 等^[38]通过微阵列筛选出 162 个差异表达 circRNA,挑选出其中一个来自 X 染色体的 hsa_circ_0140271 进行 RA 组(47 例)与健康组(47 例)的对照研究发现,其在女性 RA 患者 PBMC 中出现高表达(FC 为 2),而男性 RA 患者与健康者无异,构建 ROC 曲线发现,其对于 RA 与其他疾病的鉴别诊断更有意义(RA-健康组 AUC=0.704,RA-强直性脊柱炎组 AUC=0.922,RA-骨性关节炎组 AUC=0.868),且其表达水平与炎症细胞因子水平相关。进一步分析显示,hsa_circ_0140271 可能通过调节脂肪酸代谢影响 RA 疾病进展。WEN 等^[39]通过实验检出 hsa_circ_0001200、hsa_circ_0001566、hsa_circ_0003972 和 hsa_circ_0008360 在 RA 组中高表达(FC 分别为 4、3、4、-8),且均与 RA 疾病活动度指标具有相关性,进一步生物信息学分析提示它们可能参与凋亡、自噬、免疫、炎症反应、氧化应激等,而这些机制都与 RA 发生、发展有密切联系。

关于 circRNA 在调节自身免疫和炎症中的下游信号通路目前还知之甚少,未来需要进一步探讨。相较于研究较为热门及成熟的 miRNA,通过靶向 circRNA 研究 RA 的诊断和治疗具有更广阔的前景。

4 小 结

非编码 RNA 已成为许多科学领域的研究热点,其在调节炎症和自身免疫中的作用受到广泛关注。而 PBMC 在自身免疫疾病中的作用也不容忽视:Th17/Treg 细胞比例失衡导致机体炎性环境的产生,促炎的 T 淋巴细胞分泌更多炎性细胞因子,失控的 B 淋巴细胞产生大量自身抗体。同时 PBMC 因其内含的丰富而多样的生物标志物及较为便捷的提取方法

已被作为标志物及机制探究实验中的重要研究对象。

目前,血清 RF 或 ACPA 阳性并不足以诊断 RA。许多健康者 RF 和 ACPA 呈阳性,而它们在部分 RA 患者血清中呈阴性。此外,许多临床表现为关节炎的患者,其实实验室诊断指标却不符合 RA 的诊断标准。1987 年美国风湿病学会提出的 RA 分类标准给出了 7 条建议,符合 4 条及以上者可诊断为 RA,其灵敏度为 39.1%,特异度为 92.4%;2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟提出的 RA 分类标准,将原标准改为了 4 条评分项目,累计评分 ≥ 6 分可诊断为 RA,其灵敏度为 72.3%,特异度为 83.2%^[40]。在 1987 年的 7 条建议中,实验室指标只有 1 项,而在 2009 年的标准中,增加了 ACPA、CRP 和 ESR 这几个项目,实验室指标在 RA 分类标准中的占比大大提高,虽然特异度小幅度下降,但灵敏度明显提升。研究数据表明 RA 患者和健康者 PBMC 中的非编码 RNA 水平存在差异,它们表达水平的变化不仅可用于 RA 早期诊断,还对 RA 的鉴别诊断、疾病活动度及严重程度的评估也具有重要价值。希望对 RA 新型标志物的研究能够进一步改进疾病的分类标准。

未来的挑战将是识别非编码 RNA 调节免疫反应的机制,提供更多可能的诊断指标。探究非编码 RNA 生物化学、结构及其相互作用,分析执行非编码 RNA 生物学功能的特定功能序列和结构域有助于揭示更多非编码 RNA 相关机制。研究患者与健康者个体免疫细胞亚型或损伤组织中差异表达的非编码 RNA,有助于诊断 RA。疾病相关的功能性非编码 RNA 有作为疾病生物标志物和治疗靶点的潜力,随着研究的深入,它们有望作为 RA 诊断、疗效观察及预后的有效工具。

参考文献

- [1] KMIOLEK T, RZESZOTARSKA E, WAJDA A, et al. The interplay between transcriptional factors and microRNAs as an important factor for Th17/Treg balance in RA patients[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7169.
- [2] ELSHAFIE A I, ELBAGIR S, ALEDRISSY M I E, et al. Occurrence of anti-CCP2 and RF isotypes and their relation to age and disease severity among sudanese patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(6): 1545-1553.
- [3] VERHEUL M K, BOHRINGER S, VAN DELFT M A M, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of at-risk individuals [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(11): 1721-1731.

- [4] ANASTASIADOU E, JACOB L S, SLACK F J. Non-coding RNA networks in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1):5-18.
- [5] FABBRI M, GIRNITA L, VARANI G, et al. Decrypting noncoding RNA interactions, structures, and functional networks[J]. *Genome Res*, 2019, 29(9):1377-1388.
- [6] FAN X, ZOU X, LIU C, et al. Identify miRNA-mRNA regulation pairs to explore potential pathogenesis of lung adenocarcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(20):8357-8373.
- [7] WANG W T, CHEN T Q, ZENG Z C, et al. The lncRNA LAMP5-AS1 drives leukemia cell stemness by directly modulating DOT1L methyltransferase activity in MLL leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):78.
- [8] ABO ELATTA A S, ALI Y B M, BASSYOUNI I H, et al. Upregulation of miR-221/222 expression in rheumatoid arthritis (RA) patients; correlation with disease activity[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(1):47-53.
- [9] PAOLETTI A, ROHMER J, LY B, et al. Monocyte/macrophage abnormalities specific to rheumatoid arthritis are linked to mir-155 and are differentially modulated by different TNF inhibitors[J]. *J Immunol*, 2019, 203(7):1766-1775.
- [10] ZHI L Q, ZHONG Q, MA J B, et al. LncRNA H19 inhibitor represses synovial cell proliferation and apoptosis in rats with rheumatoid arthritis via Notch signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(15):7921.
- [11] ZOU Y, SHEN C, SHEN T, et al. LncRNA THRIL is involved in the proliferation, migration, and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17):1368.
- [12] TANG X, WANG J, XIA X, et al. Elevated expression of ciRS-7 in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1):11.
- [13] KANE B A, AN H, RAJASEKARIAH P, et al. Differential expression and regulation of the non-integrin 37/67-kDa laminin receptor on peripheral blood leukocytes of healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1149.
- [14] GOLINSKI M L, VANDHUICK T, DERAMBURE C, et al. Dysregulation of RasGRP1 in rheumatoid arthritis and modulation of RasGRP3 as a biomarker of TNFalpha inhibitors[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:382.
- [15] NAKACHI S, SUMITOMO S, TSUCHIDA Y, et al. Interleukin-10-producing LAG3(+) regulatory T cells are associated with disease activity and abatacept treatment in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):97.
- [16] TAVASOLIAN F, HOSSEINI A Z, SOUDI S, et al. miRNA-146a improves immunomodulatory effects of msc-derived exosomes in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Gene Ther*, 2020, 20(4):297-312.
- [17] WANG J, YAN S, YANG J, et al. Non-coding RNAs in rheumatoid arthritis; from bench to bedside[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:3129.
- [18] QUERO L, TIADEN A N, HANSER E, et al. miR-221-3p drives the shift of M2-Macrophages to a pro-inflammatory function by suppressing JAK3/STAT3 activation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:3087.
- [19] KNYRIM M, RABE S, GROSSMANN C, et al. Influence of miR-221/222 on cardiomyocyte calcium handling and function[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):160.
- [20] ALIVERNINI S, KUROWSKA-STOLARSKA M, TOLUSSO B, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12970.
- [21] HORITA M, FARQUHARSON C, STEPHEN L A. The role of miR-29 family in disease [J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(7):696-715.
- [22] REN B, LIU J, WU K, et al. TNF-alpha-elicited miR-29b potentiates resistance to apoptosis in peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(11/12):892-904.
- [23] FARINA F M, HALL I F, SERIO S, et al. miR-128-3p is a novel regulator of vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(12):e120-e135.
- [24] XIA Z B, MENG F R, LIU Y, et al. Decreased MiR-128-3p alleviates the progression of rheumatoid arthritis by up-regulating the expression of TNFAIP3 [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4):BSR20180540.
- [25] CIECHOMSKA M, WOJTAS B, BONEK K, et al. Comprehensive microRNA and transcriptomic profiling of rheumatoid arthritis monocytes: role of microRNA-146b in pro-inflammatory progression[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(11):5424-5435.
- [26] LIU H, DENG H, ZHAO Y, et al. LncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):279.
- [27] SONG L, CHEN T Y, ZHAO X J, et al. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF-beta1/Smads signalling[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(11):1619-1634.
- [28] LIU Y, BI X, XIONG J, et al. MicroRNA-34a Promotes Renal Fibrosis by Downregulation of Klotho in Tubular Epithelial Cells[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(5):1051-1065.
- [29] KUROWSKA-STOLARSKA M, ALIVERNINI S, MELCHOR E G, et al. MicroRNA-34a dependent regulation of AXL controls the activation of dendritic cells in inflammatory arthritis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15877.

[30] MOHARAMOGLI M, HASSAN-ZADEH V, DOLA-TSHAHI E, et al. The expression of GAS5, THRIL, and RMRP lncRNAs is increased in T cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11): 3073-3080.

[31] ESGUERRA J L S, OFORI J K, NAGAO M, et al. Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 LincRNA[J]. Mol Metab, 2020, 32:160-167.

[32] PENG H, REN S, LIU Y, et al. Elevated expression of the long noncoding RNA IFNG-AS1 in the peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis[J]. J Immunol Res, 2020, 2020:6401978.

[33] MESSEMAKER T C, FRANK-BERTONCELJ M, MARQUES R B, et al. A novel long non-coding RNA in the rheumatoid arthritis risk locus TRAF1-C5 influences C5 mRNA levels[J]. Genes Immun, 2016, 17(2):85-92.

[34] ZHANG T P, ZHANG Q, WU J, et al. The expression levels of long noncoding RNAs lnc0640 and lnc5150 and its gene single-nucleotide polymorphisms in rheumatoid arthritis patients [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12): 10095-10106.

[35] CHEN J, YANG J, FEI X, et al. CircRNA ciRS-7: a novel oncogene in multiple cancers[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(1):379-389.

[36] JIANG Z Y, ZHONG Z T, MIAO Q Q, et al. circPTPN22 as a novel biomarker and ceRNA in peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2):617.

[37] LU H, YANG Y, KUANG D, et al. Expression profile of circRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1):77.

[38] CHEN Y, XU X, LI X, et al. Identification of circular RNAs hsa_circ_0140271 in peripheral blood mononuclear cells as a novel diagnostic biomarker for female rheumatoid arthritis[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1):647.

[39] WEN J, LIU J, ZHANG P, et al. RNA-seq reveals the circular RNA and miRNA expression profile of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Biosci Rep, 2020, 40(4):BSR20193160.

[40] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4):242-251.

(收稿日期:2022-10-27 修回日期:2023-02-08)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 13. 027

外泌体在颅脑损伤中的研究进展*

张露¹, 尹丽明¹, 付文金¹综述, 陈甘海^{2△}审校
东莞市厚街医院:1. 检验科;2. 重症医学科, 广东东莞 523000

摘要: 颅脑损伤(TBI)的致死率、致残率均较高,预后差,给患者及家庭乃至社会都带来极大的经济负担。由于计算机断层扫描、磁共振及格拉斯哥昏迷指数等都存在各自的缺陷,如何准确评估 TBI 的严重程度一直以来都困扰着临床。外泌体作为细胞间通信工具,广泛参与了调控多种神经系统疾病。由于其免疫原性低、循环半衰期长、能穿过脑血屏障,故有望成为诊断 TBI 的生物标志物及治疗 TBI 的特异性靶点。

关键词: 外泌体; 颅脑损伤; 生物标志物

中图分类号: R446.9;R651.1+5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)13-1941-05

Research progress of exosomes in traumatic brain injury*

ZHANG Lu¹, YIN Liming¹, FU Wenjin¹, CHEN Ganhai^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Critical Care Medicine, Dongguan Houjie Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) has high fatality rate, disability rate and poor prognosis, which brings great economic burden to the patients, their families and even the society. Because CT, MRI and Glasgow coma index have their own shortcomings, how to accurately assess the severity of TBI has been bothering the clinic for a long time. As an intercellular communication tool, exosomes are widely involved in the regulation of various neurological diseases. Due to its low immunogenicity, long circulatory half-life period and ability to cross the brain-blood barrier, it is expected to be a biomarker for the diagnosis of TBI and a specific tar-

* 基金项目:广东省东莞市社会科技发展重点项目(202050715023190)。

△ 通信作者, E-mail: cgh636@163.com。