

[31] KAHLERT C, MELO S A, PROTOPOPOV A, et al. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer [J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 3869-3875.

[32] ALLENSON K, CASTILLO J, SAN LUCAS F A, et al. High Prevalence of Mutant KRAS in Circulating Exosome-derived DNA from Early Stage Pancreatic Cancer Patients[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 741-747.

[33] FU M, GU J, JIANG P, et al. Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 41.

[34] XIE X, WU H, LI M, et al. Progress in the application of exosomes as therapeutic vectors in tumor-targeted therapy[J]. Cytotherapy, 2019, 21(5): 509-524.

[35] SEO N, SHIRAKURA Y, TAHARA Y, et al. Activated CD8⁺ T cell extracellular vesicles prevent tumour progression by targeting of lesional mesenchymal cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 435.

[36] LI Y, GAO Y, GONG C et al. A33 antibody-functionalized exosomes for targeted delivery of doxorubicin against colorectal cancer[J]. Nanomedicine, 2018, 14 (7): 1973-1985.

[37] ZHANG H, WANG Y, BAI M, et al. Exosomes serve as nanoparticles to suppress tumor growth and angiogenesis in gastric cancer by delivering hepatocyte growth factor siRNA[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 629-641.

[38] ZHANG K L, WANG Y J, SUN J, et al. Artificial chimeric exosomes for anti-phagocytosis and targeted cancer therapy[J]. Chem Sci, 2019, 10(5): 1555-1561.

(收稿日期: 2019-03-07 修回日期: 2019-06-11)

• 综 述 •

miRNAs 在系统性红斑狼疮中的作用研究进展*

董海荣¹ 综述, 郝艳萍^{2△} 审校

(1. 内蒙古呼和浩特市第一医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010030;
2. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010059)

摘 要: 系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多个器官和系统的慢性自身免疫性疾病,以产生多种自身抗体为特征。近年来诊断和治疗水平不断提高,但 SLE 的发病机制和具体病因迄今不明。现已有多项研究证实微小 RNA(miRNAs)参与人体生长发育等多种生物学进程,部分 miRNAs 异常表达可诱导自身免疫反应。miRNAs 表达变化被发现参与多种自身免疫性疾病如 SLE。因此,有必要研究 miRNAs 的特性及其参与 SLE 发病的机制。

关键词: 系统性红斑狼疮; 微小 RNA; 免疫性疾病
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 19. 024 **中图法分类号:** R593. 241
文章编号: 1673-4130(2019)19-2402-05 **文献标识码:** A

The advances of the role of miRNAs in systemic lupus erythematosus*

DONG Hairong¹, HAO Yanping^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Hospital of Hohhot, Hohhot, Inner Mongolia 010030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease involving multiple organs and systems characterized by the production of multiple autoantibodies. In recent years, the level of diagnosis and treatment has been continuously improved, but the pathogenesis and specific etiology of SLE are still unknown. A number of studies have confirmed that miRNAs are involved in a variety of biological processes such as human growth and development, and some abnormal miRNAs expression can induce an autoimmune response. Changes in miRNAs expression have been found to be involved in a variety of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus. This paper will summarize the characteristics of miRNAs and their in-

* 基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(201702122); 呼和浩特市科技计划项目(2018-社-5)。
△ 通信作者, E-mail: dhr_06@163. com。
本文引用格式: 董海荣, 郝艳萍. miRNAs 在系统性红斑狼疮中的作用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2402-2406.

involvement in the pathogenesis of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; miRNAs; immune disease

系统性红斑狼疮(SLE)是慢性自身免疫性疾病,造成体内多系统多器官自身免疫反应,出现大量自身抗体和免疫复合物难以清除。目前 SLE 确切病因不明,发病多是一系列基因变异导致。研究结果表明,微小 RNA(miRNAs)表达变化被发现参与多种自身免疫性疾病,例如 SLE。本文将概述 miRNAs 的特性及其参与 SLE 发病机制的研究进展。

1 miRNAs 的生物起源

成熟的 miRNAs 是一类长度为 19~25 个核苷酸的內源性单链非编码小 RNA 分子,在转录后水平调节基因表达。它们的结合位置通常位于目标 mRNA 的 3' 非翻译区域。编码 miRNAs 原始转录(pri-miRNA)的基因位于基因组基因间区域或蛋白编码基因内含子间。首先,pri-miRNA 由含有茎环结构发夹的长转录形式的 RNA 合成酶 II 和 III 产生^[1-3]。其次,pri-miRNA 的成熟过程由核 RNase III Drosha 和它的辅因子 DGCR8 介导^[4]。它们形成所谓的微处理器复合物^[5],它从茎环结构释放 65~70 核苷酸长度的小发夹前体(pre-miRNA)^[6]。随后,pre-miRNA 被处理并被输出蛋白 5 和称为辅因子的 Ran-GTP(54~56)输出到细胞质中。另外,据报道 EXP5 的下调减少 pre-miRNA 输出到细胞浆,但是并没有增加 pre-miRNA 在细胞核的集聚。这项发现提示 EXP5 保护 miRNA 免受核内外切核苷酸的消化^[7]。在细胞质,其他酶如 Dicer 切开 pre-miRNA 并且产生一个小的双链 RNA(dsRNA)^[8-9]。随后,dsRNA 被加载到 Argonaut(Ago)蛋白上而形成 RNA-诱导的沉默复合物(RISC)^[10-11],目的是释放 dsRNA 并产生成熟的导向链^[12]。经鉴定,人类有 8 种 Ago 蛋白但是仅仅有 4 种(1~4)能够加载 miRNA 或 siRNA 而不管它们的结构^[13-15]。miR-RISC 复合体是一种效应物,能够调节沉默过程^[16]。在这个复合物中,miRNA 的核心区域(大约 2~8 个核苷酸)是选择目标 mRNA 最关键区域^[17]。在此形式下,miRNAs 有能力调节翻译前、翻译中、翻译后的沉默^[18]。一些小的 RNAs 可能来源于其他非编码 RNAs,例如核 RNAs、tRNAs 和小的病毒性 RNAs^[19-21]。

2 miRNAs 在 SLE 患者免疫中的作用

2.1 miRNAs 在 SLE 患者先天性免疫中的作用

各种 SLE 相关的过程如促炎性因子的产生,细胞死亡和抗原提呈都会受到 miRNAs 的影响。但是,有研究发现许多 miRNAs 在狼疮患者和健康对照的外周血单个核细胞中(PBMCs)表达模式不同,它可能参与了 I 型干扰素 (IFN) 的调节^[22-23]。例如 miR-146a 的表

达显示与 SLE 疾病的活动性有关,并且 IFN 通过目标 IRF5 和 STAT1 发送信号,后两者都被描述为 SLE 发展中重要的遗传因素^[23]。而且,miR-146a 表达的变化 IFN 应答的调节异常有关。已有研究证实 miRNAs 调节转录因子 IRF5 和 STAT1。而且,miR-146a 可以下调巨噬细胞中与 TRAF6、IRAK1 和 IRAK2 相关的炎症信号,并影响这些细胞中 I 型干扰素的产生^[24]。在所有树状细胞中,pDCs 在 SLE 发展中起关键性作用,由于它们在 TLR7/9 的刺激下能大量分泌 I 型干扰素^[25]。因此,在血浆树突细胞中,miR-146a 在 TLR7/9 的刺激下,其表达水平上调。而且,miRNAs 对 pDC 的生存有一定作用。事实上,最近的研究已经证明 miR-146a 对 pDC 的功能起关键调节作用。这项假设得到研究的证实,即 miR-146a 在 CAL-1 pDC 细胞中的过表达会引发细胞凋亡,损害 TLR7/9 依赖的炎症过程,并且减弱 pDCs 促使 CD4⁺ 细胞增殖的能力^[26]。此外,最近一项研究证实了 pDC 信号通路中的一个新的关键点。这项研究指出 I 型干扰素通过上调 MCP1P-1 而抑制 miR-146a 的成熟,并且这种现象促成 SLE 患者中失控的炎症和过度的炎症基因表达^[27]。研究者的调查提示潜在的 miRNAs 可能以 INF 通路为目标。显而易见,有些 miRNAs 在 SLE 患者的 PBMCs 中存在调节异常^[22]。

另一个 SLE 发展进程中的关键性通路是 NF- κ B 相关的炎症。Let-7 miRNAs 调节 NF- κ B 的激活,它通过另一个与 SLE 相关的先天免疫系统的负调节蛋白即 TNFAIP3^[28]。Let-7 miRNAs 的过表达能激活 TNF α 并增加 HEK293T 细胞中细胞因子的产量。狼疮性肾炎患者与健康对照相比,其 Let-7 miRNAs 的表达显著上调,并且 TNFAIP3 水平显著下调,提示另一个潜在的靶目标可用于治疗干预^[28]。最近,WANG 等^[29]验证 miR-663/miR-423-5p 通过结合到 TNIP2 调节 NF- κ B 的激活。这个新颖的 miR 可能参与狼疮肾炎的致病过程。狼疮肾炎患者与没有肾炎表型和正常组织相比,其肾组织中 miR-663/miR-423-5p 的水平相对较高。因此,狼疮肾炎患者组织中 TNIP2 是下调的。miR-663/miR-423-5p 和其抑制剂引发 TNIP2 的减少和增加,这可能作为一个独立的狼疮肾炎治疗的新的靶向标志物^[29]。

最具特点并且 NF- κ B 与 IFN 依赖的炎症和自身免疫相关的是 miR-155。miR-155 通过抑制 MyD88 和 TAB2 依赖的炎症应答调节先天免疫应答^[30]。有趣的是,miR-155 通过抑制细胞因子信号 1(SOCS-1) D 的抑制物而上调巨噬细胞中的 I 型干扰素^[31]。I

型干扰素是 SLE 发展进程中一个关键的细胞因子。奇怪的是,来源于相同前体并且也是由 TLR7 通过 c-Jun N 末端激酶通路诱导产生的 miR-155 在调节 I 型干扰素 pDC 产量时有着相反的效应^[32]。早期产生的 miR-155 通过抑制 IRAKM 增加了干扰素- α/β 的表达,晚期产生的 miR-155 以 TAB2 为目标抑制其表达^[33]。这提示它们共同参与 pDC 的功能和激活。而且,在先天诱导产生狼疮模型的 miR-155 缺失鼠体内,相比于野生型,显示血清中自身抗体的表达显著降低,并且较少发生肺脏和肾脏疾病。

还有其他一些以 SLE 易感基因为靶目标从而影响先天免疫应答的 miRs。miR-3148 通过结合到它的 $>3'$ UTR 上而调节 TLR7 的表达。Let-7c 下调 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白-1(Blimp1)和在树突细胞中表达的细胞影响信号-1(SOCS1)的抑制物,这有助于 SLE 相关的促炎性细胞因子的大量产生^[34]。

2.2 miRNAs 在 SLE 患者适应性免疫免疫中的作用 许多新的研究都在重点关注 miRNAs 相关的机制,其参与调节 T 细胞的信号和发展。T 淋巴细胞亚群的失衡与各种不同临床表现的 SLE 有相关性。miRNAs 似乎对 T 细胞介导的应答起重要作用。例如 miR-126 和 miR-148a 在 SLE 患者分离的 T 细胞中是上调的,其通过减低 DNA 甲基转移酶的表达来影响 DNA 甲基化(DNMT1)^[35-37]。而且,研究显示高水平的 miR-21、miR-148a^[36] 和 miR-29b(143)明确与狼疮患者中 $CD4^+$ T 细胞的低甲基化有关,并且这些 miRs 的抑制是有益的^[36,38]。miR-21 的高表达显示与 SLEDAI 分值有关^[39]。在 $CD4^+$ T 细胞巨噬细胞中,miR-21 依赖的 PDCD4 表达的抑制影响增殖,IL-10 和 CD40L 的表达,因此促进浆细胞的发育和 IgG 的产生^[39-40]。 $CD4^+$ T 细胞中 miR-142-3p/5p 的抑制也存在 SLE 患者中,并且与 IL-4、IL-10、CD40L 和 ICOS 蛋白表达的增加有关,并且可能与 B 细胞的极度活跃有关^[41]。

自身抗体来源的 B 细胞在疾病的致病机制以及进展中起核心作用。SLE 患者 B 细胞异常激活和分化记忆或等离子体效应细胞和自身抗体的分泌在局部炎症和器官损害的发病机制中起基础性作用。不同的针对造血细胞谱系的性能研究显示 B 细胞中 miRNAs 有不同的调节作用。尤其,发现 miR-16、miR-30c、miR-34a、miR-142-3 和 5p、miR-150、miR-155、miR-181 和 miR-223 对 B 细胞的功能是很重要的^[42-43]。这些 miRNAs 中例如 miR-142-3p 和 5p 被假设参与抗体的产生^[41]。而且,深度测序研究证明了 232 个已知的 miRNAs 的表达^[44]。研究人员鉴定并确定了 45 个在 B 细胞发育中的新型的 miRNAs。其他研究显示,相比于健康对照,SLE 患者中有 7 中

miRNAs 是有显著性表达的^[39]。这些 miRNAs 包括 miR-150、miR-16、miR-15a、miR-155、miR-25、miR-21 和 miR-106b。特别是 miR-21 过表达在鼠狼疮肾炎模型的脾脏 B 细胞中^[36,45]。有些研究描述了狼疮 B 细胞中特殊的 miRNAs 的功能,并且其中一些与 SLE 易感基因的调节有关。例如,miR-30a 表达的增加及它与淋巴细胞 mRNA3'-UTR 的连接影响 SLE 患者 B 细胞的表型^[46]。但是,miR-155 和 miR-181b 如何调节 AID 的机制仍然未知。miR-15a 表达水平的变化与其在平衡不同 B 细胞亚群的功能相关,例如免疫抑制性 B-10 细胞,常规的 B-2 细胞和标准的 B-1 细胞信号和抗体产生^[47]。进一步的研究发现 miRNAs 在人群中差异表达,这揭示仅仅有小部分 SLE 患者的显著降解^[48]。这个论点通过研究 $CD19^+$ B 细胞的转录水平的研究而证实,该研究指出在 SLE 患者和对照中存在微弱差异并指出正常和狼疮 B 细胞在转录水平存在相似性^[49]。最近,有研究指出细胞周期素 D3(CCND3)在 B 细胞增殖、发育和分化中起重要作用。

3 问题和展望

毫无疑问,miRNAs 对 SLE 的发展至关重要。在不同的细胞亚群中,独特的 miRNAs 以各种分子途径为靶目标。这反过来证明在更大范围的免疫和自身免疫的进程中,miRNAs 起重要作用。在过去几年中,在阐明 miRNAs 在 SLE 的发病机制、诊断和治疗方面已经取得很大进步。然而迫切需要各种努力将 miRNAs 相关的生物标志物和治疗推向临床实践中。

参考文献

- [1] LEE Y, JEON K, LEE J T, et al. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization[J]. EMBO J, 2002, 21(17):4663-4670.
- [2] LEE Y, AHN C, HAN J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing[J]. Nature, 2003, 425(6956):415-419.
- [3] HA M, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(8):509-524.
- [4] SHIOHAMA A, SASAKI T, NODA S, et al. Molecular cloning and expression analysis of a novel gene DGCR8 located in the DiGeorges syndrome chromosomal region[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 304(1):184-190.
- [5] NGUYEN T A, JO M H, CHOI Y G, et al. Functional anatomy of the human microprocessor[J]. Cell, 2015, 161(6):1374-1387.
- [6] DENLI A M, TOPS B B, PLASTERK R H, et al. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex[J]. Nature, 2004, 432(714):231-235.
- [7] YI R, QIN Y, MACARA I G, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin

- RNAs[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(24):3011-3016.
- [8] BERNSTEIN E, CAUDY A A, HAMMOND S M, et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference[J]. *Nature*, 2001, 409(6818):363-366.
- [9] KNIGHT S W, BASS B L. A role for the RNase III enzyme DCR-1 in RNA interference and germ line development in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Science*, 2001, 293(5538):2269-2271.
- [10] HAMMOND S M, BOETTCHER B, CAUDYy AA, et al. Argonaute2, a link between genetic and biochemical analyses of RNAi[J]. *Science*, 2001, 293(5532):1146-1150.
- [11] TABARA H, SARKISSIAN M, KELLY W G, et al. The rde-1 gene, RNA interference, and transposon silencing in *C. elegans*[J]. *Cell*, 1999, 99(2):123-132.
- [12] KAWAMTA T, TOMARI Y. Making RISC[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(7):368-376.
- [13] SASAKI T, SHIOHAMA A, MINOSHIMA S, et al. Identification of eight members of the Argonaute family in the human genome[J]. *Genomics*, 2003, 82(3):323-330.
- [14] MEISTER G, LANDTHALER M, PATKANIOWSKA A, et al. Human argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs[J]. *Mol Cell*, 2004, 15(2):185-197.
- [15] LIU J, CARMELL M A, RINAS F V, et al. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi[J]. *Science*, 2004, 305(5689):1437-1441.
- [16] BERKHOUT B, JEANG K T. RISCy business: microRNAs, pathogenesis, and viruses [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37):26641-26645.
- [17] HWANG H W, WENTZEL E A, MENDELL J T. A hexanucleotide element directs microRNA nuclear import [J]. *Science*, 2007, 315(5808):97-100.
- [18] FILIPOWICZ W, BHATTACHARYYA S N, SONENBERG N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(2):102-114.
- [19] ENDER C, KREK A, FRIEDLAENDER M R, et al. A human snoRNA with microRNA-like functions[J]. *Mol Cell*, 2008, 32(4):519-528.
- [20] BABIARZ J E, RUBY J G, WANG Y, et al. Mouse ES cells express endogenous shRNAs, siRNAs, and other microprocessor-independent, dicerdependent small RNAs [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(20):2773-2785.
- [21] CAZALLA D, XIE M Y, STEITZ J A. A Primate herpesvirus Uses the integrator complex to generate viral MicroRNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6):982-992.
- [22] TE J L, DOZMOROV I M, GUTHRIDGE J M. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10344.
- [23] TANG Y, LUO X, CUI H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4):1065-1075.
- [24] HOU J, WANG P, LIN L, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent Type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2 [J]. *J Immunol*, 2009, 183(3):2150-2158.
- [25] CHAN V S, NIE Y J, SHEN N, et al. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12):890-897.
- [26] KARRICH J J, JACHIMOWSKI L C, LIBOUBAN M A, et al. MicroRNA-146a regulates survival and maturation of human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Blood*, 2013, 122(17):3001-3009.
- [27] QU B, CAO J, ZHANG F, et al. Type I interferon inhibition of microRNA-146a maturation through up-regulation of monocyte chemotactic protein-induced protein 1 in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12):3209-3218.
- [28] LIU J, ZHU L, XIE GL, et al. Let-7 miRNAs modulate the activation of NF- κ B by targeting TNFAIP3 and are involved in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0121256.
- [29] WANG W, GAO J, WANG F. MiR-663a/MiR-423-5p are involved in the pathogenesis of lupus nephritis via modulating the activation of NF- κ B by targeting TNIP2 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8):3796-3803.
- [30] TANG B, XIAO B, LIU Z, et al. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of *Helicobacter pylori*-induced inflammation [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(8):1481-1486.
- [31] WANG P, HOU J, LIN L, et al. Inducible microRNA-155 feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10):6226-6233.
- [32] ZHOU H, HUANG X, CUI H, et al. miR-155 and its star-form partner miR-155* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Blood*, 2010, 116(26):5885-5894.
- [33] KIM S J, GREGERSEN P K, DIAMOND B. Regulation of dendritic cell activation by microRNA let-7c and BLIMP1[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2):823-833.
- [34] ZHAO S, WANG Y, LIANG Y, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4⁺ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(5):1376-1386.
- [35] PAN W, ZHU S, YUAN M, et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4⁺ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12):6773-6781.

- [36] ZHU X H, LIANG J, LI F, et al. Analysis of associations between the patterns of global DNA hypomethylation and expression of DNA methyltransferase in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(6):697-704.
- [37] QIN H, ZHU X, LIANG J, et al. MicroRNA-29b contributes to DNA hypomethylation of CD4⁺ T cells in systemic lupus erythematosus by indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 69(1):61-67.
- [38] STAGAKIS E, BERTSIAS G, VERGINIS P, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis; miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8):1496-1506.
- [39] SHEEDY F J, PALSSON-MCDERMOTT E, HENNESSY E J, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):141-147.
- [40] DING S, LIANG Y S, ZHAO M, et al. Decreased MicroRNA-142-3p/5p expression causes CD4⁺ T cell activation and B cell hyperstimulation in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9):2953-2963.
- [41] ALLANTAZ F, CHENG D T, BERGAUER T. Expression profiling of human immune cell subsets identifies miRNA-mRNA regulatory relationships correlated with cell type specific expression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):29979.
- [42] RAMKISSOON S H, MAINWARING L A, OGASAWARA Y, et al. Hematopoietic-specific microRNA expression in human cells[J]. *Leuk Res*, 2006, 30(5):643-647.
- [43] SPIERINGS D C, MCGOLDRICK D, HAMILTON-EASTON A M, et al. Ordered progression of stage-specific miRNA profiles in the mouse B2 B-cell lineage [J]. *Blood*, 2011, 117(20):5340-5349.
- [44] GARCHOW B G, ENCINAS O B, LEUNG Y T, et al. Silencing of microRNA-21 in vivo ameliorates autoimmune splenomegaly in lupus mice[J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(10):605-615.
- [45] LIU Y, DONG J, MU R, et al. MicroRNA-30a promotes B cell hyperactivity in patients with systemic lupus erythematosus by direct interaction with Lyn[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(6):1603-1611.
- [46] YUAN Y, KASAR S, UNDERBAYEV C, et al. Role of microRNA-15a in autoantibody production in interferon-augmented murine model of lupus [J]. *Mol Immunol*, 2012, 52(2):61-70.
- [47] DUROUX-RICHARD I, CUENCA J, PONSOLLES C A, et al. MicroRNA profiling of B cell subsets from systemic lupus erythematosus patients reveals promising novel biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8):16953-16965.
- [48] GARAUD J C, SCHICKEL J N, BLAISON G, et al. B cell signature during inactive systemic lupus is heterogeneous; toward a biological dissection of lupus [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23900.
- [49] REN D S, LIU F, DONG G J, et al. Activation of TLR7 increases CCND3 expression via the downregulation of miR-15b in B cells of systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(6):764-775.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-05-28)

(上接第 2389 页)

- The use of serum glial fibrillary acidic protein test as a promising tool for intracerebral hemorrhage diagnosis in Chinese patients and prediction of the short-term functional outcomes[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(11):2081-2087.
- [14] REN C, KOBEISSY F, ALAWIEH A, et al. Assessment of serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):24588.
- [15] LLOMBART V, GARCIA-BERROCOSO T, BUSTAMANTE A, et al. Plasmatic retinol-binding protein 4 and glial fibrillary acidic protein as biomarkers to differentiate ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2):416-424.
- [16] ROZANSKI M, WALDSCHMIDT C, KUNZ A, et al. Glial fibrillary acidic protein for prehospital diagnosis of intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 43(1/2):76-81.
- [17] LUGER S, WITSCH J, DIETZ A, et al. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):377-385.
- [18] KATSANOS A H, MAKRIS K, STEFANI D, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(9):2586-2588.
- [19] JIANG J, SHI H Z, LIANG Q L, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis [J]. *Chest*, 2007, 131(4):1133-1141.
- [20] BOSSUYT P M, REITSMA J B, BRUNS D E, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(12):1446-1452.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-06-28)