

• 论 著 •

系统性硬化病患者血清 lncRNA MEG3 表达及其与 Th17/Treg 平衡的关系研究

郝 钰, 李 波[△]

济南市中医医院检验科, 山东济南 250012

摘要:目的 探讨系统性硬化病(SSc)患者血清长链非编码 RNA(lncRNA)人母系表达基因 3(MEG3)表达水平及其与外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)平衡的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 3 月该院收治的 54 例 SSc 患者设为 SSc 组,并纳入同期 54 例体检健康者进行对照研究(对照组)。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测 lncRNA MEG3、维甲酸相关孤儿核受体 γ t(ROR γ t) mRNA、微小 RNA-21(miR-21)、叉头/翼状螺旋转录因子 3(Foxp3) mRNA 表达水平,流式细胞仪测定 Treg、Th17 细胞百分比并计算 Th17/Treg, Pearson 法分析 SSc 患者血清 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平与外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 相关性, Logistic 回归分析 SSc 发生的影响因素。结果 SSc 组患者血清 lncRNA MEG3(0.47 ± 0.16)、Foxp3 mRNA(0.52 ± 0.17)表达水平和 Treg 细胞百分比[(1.73 ± 0.58)%] $\leq$ 低于对照组 [1.04 ± 0.35 、 1.06 ± 0.35 、(2.44 ± 0.81)%], 差异均有统计学意义($P < 0.05$); miR-21(1.86 ± 0.62)、ROR γ t mRNA(1.77 ± 0.60)表达水平和 Th17 细胞百分比[(1.97 ± 0.66)%] $\geq$ 、Th17/Treg(1.14 ± 0.42)高于对照组 [1.01 ± 0.33 、 1.03 ± 0.34 、(1.13 ± 0.38)%、 0.46 ± 0.19], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达与 Th17、ROR γ t mRNA、Th17/Treg、miR-21 及血清 miR-21 表达与 Treg、Foxp3 mRNA 均呈负相关($P < 0.05$),血清 lncRNA MEG3 表达与 Treg、Foxp3 mRNA 及血清 miR-21 表达与 Th17、ROR γ t mRNA、Th17/Treg 均呈正相关($P < 0.05$)。SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-21 呈负相关($P < 0.05$)。lncRNA MEG3 是影响 SSc 发生的保护因素($P < 0.05$),miR-21、Th17/Treg 是影响 SSc 发生的危险因素($P < 0.05$)。结论 SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平较低,且与 miR-21、Th17/Treg 平衡显著相关,lncRNA MEG3 可能是诊断 SSc 的潜在靶标之一。

关键词: 系统性硬化病; 长链非编码 RNA 人母系表达基因 3; 调节性 T 细胞; 辅助性 T 细胞 17

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.023 **中图法分类号:** R593.2

文章编号: 1673-4130(2022)16-2024-05

文献标志码: A

Serum lncRNA MEG3 expression in patients with systemic sclerosis and its relationship with Th17/Treg balance

HAO Yu, LI Bo[△]

Department of Clinical Laboratory, Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250012, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level of long non-coding RNA (lncRNA) human maternally expressed gene 3 (MEG3) in the serum of patients with systemic sclerosis (SSc) and its relationship with peripheral blood T helper cell 17 (Th17)/regulatory T cells (Treg) balance. **Methods** Fifty-four cases of SSc patients admitted to our hospital from January 2018 to March 2021 were selected for the study (SSc group), and 54 healthy subjects during the same period were included in the control study (control group). Real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) method was used to detect the expression levels of lncRNA MEG3, retinoic acid-related orphan nuclear receptor γ t (ROR γ t) mRNA, microRNA-21 (miR-21), forkhead/winged spiral transcription factor 3 (Foxp3) mRNA; flow cytometry was used to measure the percentages of Treg and Th17 cells, and calculate Th17/Treg; Pearson method was used to analyze the correlation between the expression levels of serum lncRNA MEG3, miR-21 and peripheral blood Th17, Treg, Th17/Treg in SSc patients; Logistic regression was used to analyze the influencing factors of SSc. **Results** The expression levels of serum lncRNA MEG3 (0.47 ± 0.16), Foxp3 mRNA (0.52 ± 0.17) and the percentage of Treg cells [(1.73 ± 0.58)%] $\leq$ in the SSc group were lower than those in the control group [1.04 ± 0.35 , 1.06 ± 0.35 , (2.44 ± 0.81)%], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), the expression levels of miR-21

(1.86 ± 0.62), ROR γ t mRNA (1.77 ± 0.60), the percentage of Th17 cells [$(1.97 \pm 0.66)\%$] and Th17/Treg (1.14 ± 0.42) were higher than those in the control group [$1.01 \pm 0.33, 1.03 \pm 0.34, (1.13 \pm 0.38)\%, 0.46 \pm 0.19$], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of serum lncRNA MEG3 in SSc patients negatively correlated with Th17, ROR γ t mRNA, Th17/Treg, miR-21, and the expression level of serum miR-21 negatively correlated with Treg and Foxp3 mRNA ($P < 0.05$). The expression level of serum lncRNA MEG3 positively correlated with Treg, Foxp3 mRNA, and the expression level of serum miR-21 positively correlated with Th17, ROR γ t mRNA, Th17/Treg ($P < 0.05$). The serum expression level of lncRNA MEG3 negatively correlated with miR-21 in SSc patients ($P < 0.05$). LncRNA MEG3 was the protective factor affecting the occurrence of SSc ($P < 0.05$), miR-21 and Th17/Treg were risk factors affecting the occurrence of SSc ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of serum lncRNA MEG3 in SSc patients is low, and it is significantly related to miR-21 and the balance of Th17/Treg. LncRNA MEG3 may be a potential target for the diagnosis and treatment of SSc.

Key words: systemic sclerosis; long non-coding RNA human maternally expressed gene 3; regulatory T cells; T helper cell 17

系统性硬化病(SSc)是一种结缔组织病变,可累及皮肤、肾脏、心脏、消化道等,损害患者身心健康^[1-2]。有研究认为,SSc发病与免疫失调、环境、微小RNA(miRNA)、血管纤维化、长链非编码RNA(lncRNA)等有关^[3-4]。研究发现,辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)在SSc中失衡,其可能通过影响免疫水平影响SSc发生、发展^[5]。另外,lncRNA人母系表达基因3(MEG3)在类风湿关节炎(RA)中呈低表达,其可能通过调节炎症反应,进而影响RA病变过程^[6];而在SSc患者中,微小RNA-21(miR-21)可促进纤维化,lncRNA MEG3可靶向调节miR-21表达^[7-8]。由此推测,SSc患者中lncRNA MEG3表达水平可能与Th17/Treg平衡有关。本研究旨在通过测定lncRNA MEG3在SSc患者血清中的表达情况,分析lncRNA MEG3与Th17/Treg平衡的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2021年3月本院诊治的54例SSc患者作为SSc组。其中男8例,女46例;年龄25~57岁,平均(41.35 ± 12.56)岁;病程3~24个月,平均(13.78 ± 8.29)个月。另选取同期54例体检健康者作为对照组,其中男10例,女44例;年龄25~57岁,平均(42.63 ± 12.70)岁;无自身免疫性疾病史。SSc组与对照组性别、年龄等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。SSc组纳入标准:(1)符合文献[9]中的SSc诊断标准;(2)病程 ≤ 24 个月,临床资料完整。排除标准:(1)合并心血管疾病、急性感染者;(2)合并精神疾病、肿瘤者;(3)合并肝、肾原发性疾病者;(4)皮肤硬化且处于晚期、皮肤严重萎缩者;(5)哺乳期、妊娠期女性。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,获得本院伦理委员会批准,且受试者及其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 分别收集健康体检者、SSc患者清晨空腹外周血6~7 mL,分成两份,一份置于含肝素抗凝剂的抗凝管内,用于Th17、Treg细胞百分比检测;另一份置于5 mL EP管内,自然凝集25 min后,3 800 r/min离心7 min(离心半径为8 cm),分离血清,于 -80°C 冰箱中保存。

1.2.2 流式细胞术检测 Th17、Treg细胞水平 取1.2.1中的抗凝血,按密度梯度离心法使用人Ficoll淋巴细胞分离液(上海雅吉生物科技有限公司)获取外周血单个核细胞(PBMCs),利用RPMI 1640培养液(南京维森特生物技术有限公司)将PBMCs稀释为 1.5×10^6 个/mL的细胞悬液,流式细胞仪(型号:FACSCanto II,美国BD公司)检测Th17、Treg细胞百分比,求Th17/Treg比值。

1.2.3 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法检测 血清lncRNA MEG3、miR-21、维甲酸相关孤核受体 γ t(ROR γ t)mRNA、叉头/翼状螺旋转录因子3(Foxp3)mRNA表达水平 解冻血清,按TRIzol试剂盒(上海爱必信生物科技有限公司)说明书提取总RNA,用微量分光光度计(美国Quawell公司)按cDNA逆转录试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)说明书将RNA逆转录为cDNA。使用2 $\times$ SYBR Green QPCR mix试剂盒(美国AMEKO公司)及RT-qPCR仪(CFX96型,美国Bio-Rad公司)对cDNA进行PCR扩增。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清lncRNA MEG3、miR-21及Foxp3 mRNA、ROR γ t mRNA相对表达水平,lncRNA MEG3、ROR γ t、Foxp3以GAPDH为内参,miR-21以U6为内参,各引物序列见表1。

1.3 统计学处理 运用SPSS22.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;采用Pearson法分析SSc患者血清lncRNA MEG3、miR-21表达水平与外周血Th17、Treg、Th17/Treg的相关性,采用Logistic回归分析SSc发生的影响因

素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 lncRNA MEG3、miR-21 及外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 比较 与对照组相比,SSc 组患者血清 lncRNA MEG3 表达水平、Treg 细胞百分

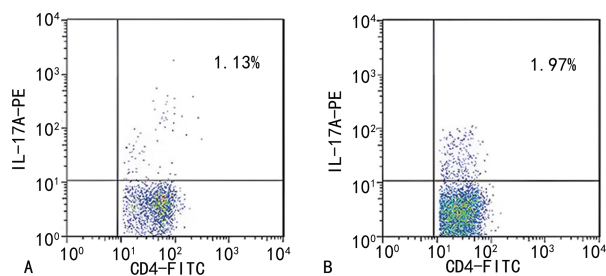
比降低($P < 0.05$),miR-21 表达水平、Th17 细胞百分比、Th17/Treg 升高($P < 0.05$),见表 2。两组 Th17($CD4^+ IL-17^+$)、Treg($CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$)细胞水平见图 1、2。

表 1 lncRNA MEG3、Foxp3、ROR γ t、miR-21 及 GAPDH、U6 的引物序列

名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
lncRNA MEG3	ATCATCCGTCCACCTCCTTGCTCTTC	GTAATGAGCATAGCAAAGGTCAGGGC
ROR γ t	CTGCAAGACTCATCGCCAAAG	TTTCCACATGCTGGCTACACA
Foxp3	GGGTAGCCATGGAAACAGCAAGTA	TCGCATGTTGTGGAAGTGAAGTAG
GAPDH	TTGTTACAGGAAGTCCCTTGCC	ATGCTATCACCTCCCCTGTGTG
miR-21	GCTGCGGTAGCTTATCAGACTGA	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	GAGCCACAGCGTAACG	CTAGCACATAGTACAGGT

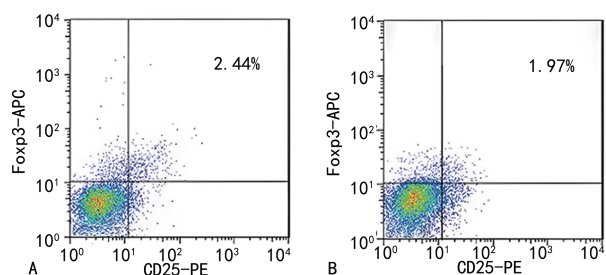
表 2 两组血清 lncRNA MEG3、miR-21 及外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA MEG3	miR-21	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组	54	1.04 $\pm$ 0.35	1.01 $\pm$ 0.33	1.13 $\pm$ 0.38	2.44 $\pm$ 0.81	0.46 $\pm$ 0.19
SSc 组	54	0.47 $\pm$ 0.16	1.86 $\pm$ 0.62	1.97 $\pm$ 0.66	1.73 $\pm$ 0.58	1.14 $\pm$ 0.42
<i>t</i>		10.884	8.893	8.105	5.237	10.840
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注:A 为对照组;B 为 SSc 组;百分率为 $CD4^+ IL-17^+ / CD4^+$ T 细胞比例。

图 1 流式细胞仪检测 Th17 细胞水平



注:A 为对照组;B 为 SSc 组;百分率为 $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+ / CD4^+$ T 细胞比例。

图 2 流式细胞仪检测 Treg 细胞水平

2.2 两组血清 ROR γ t mRNA、Foxp3 mRNA 表达水平比较 与对照组相比,SSc 组患者血清 ROR γ t mRNA 表达水平升高($P < 0.05$),Foxp3 mRNA 表达水平降低($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 SSc 患者血清 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平与外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 相关性 Pear-

son 法分析显示,SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 Th17、ROR γ t mRNA、Th17/Treg 及血清 miR-21 表达水平与 Treg、Foxp3 mRNA 呈负相关($P < 0.05$),血清 lncRNA MEG3 表达水平与 Treg、Foxp3 mRNA 及血清 miR-21 表达水平与 Th17、ROR γ t mRNA、Th17/Treg 呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组血清 ROR γ t mRNA、Foxp3 mRNA 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ROR γ t mRNA	Foxp3 mRNA
对照组	54	1.03 $\pm$ 0.34	1.06 $\pm$ 0.35
SSc 组	54	1.77 $\pm$ 0.60	0.52 $\pm$ 0.17
<i>t</i>		7.885	10.198
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 SSc 患者血清 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平与 Th17、Treg、ROR γ t mRNA、Foxp3 mRNA 的相关性

指标	lncRNA MEG3		miR-21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Th17	-0.497	<0.001	0.431	<0.001
Treg	0.458	<0.001	-0.466	<0.001
ROR γ t mRNA	-0.551	<0.001	0.512	<0.001
Foxp3 mRNA	0.523	<0.001	-0.575	<0.001
Th17/Treg	-0.578	<0.001	0.485	<0.001

2.4 SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-21 的相关性 Pearson 法分析显示,SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-21 呈负相关($r = -0.564, P < 0.05$)。见图 3。

2.5 影响 SSc 发生的影响因素分析 以是否发生 SSc 为因变量(发生=1,未发生=0),采用 Enter 法纳入和剔除变量($\alpha_{\text{剔除}} = 0.10, \alpha_{\text{入选}} = 0.05$),以 lncRNA

MEG3(实测值)、miR-21(实测值)、Th17(实测值)、Treg(实测值)、ROR γ t mRNA(实测值)、Foxp3 mRNA(实测值)、Th17/Treg(实测值)为自变量,Logistic 回归分析显示,lncRNA MEG3 是影响 SSc 发生的保护因素($P < 0.05$),miR-21、Th17/Treg 是影响 SSc 发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 Logistic 回归分析 SSc 发生的影响因素

自变量	β	SE	Wald	P	OR	OR 的 95%CI
lncRNA MEG3	-0.555	0.101	30.209	<0.001	0.574	0.471~0.700
miR-21	0.873	0.216	16.349	<0.001	2.395	1.568~3.657
Th17	0.060	0.103	0.341	0.559	1.062	0.868~1.300
Treg	0.103	0.107	0.935	0.334	1.109	0.899~1.368
ROR γ t mRNA	0.016	0.102	0.024	0.876	1.016	0.832~1.241
Foxp3 mRNA	0.116	0.108	1.154	0.283	1.123	0.909~1.388
Th17/Treg	0.935	0.231	16.394	<0.001	2.548	1.620~4.007

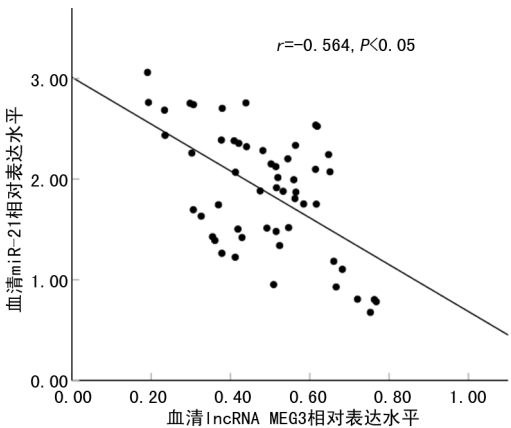


图 3 SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-21 相关性

3 讨论

SSc 是一种多发于女性的自身免疫系统疾病,以内脏纤维化、皮肤增厚为主要特征,病死率高^[10-11],寻找与 SSc 发病相关因素并及时干预对改善患者生存情况有积极意义。

既往研究发现,miR-21 在 SSc 血管病变及纤维增生性改变中起促进作用,其可能是 SSc 的治疗靶点^[12]。lncRNA 可调节相关信号转导、免疫炎症反应,且 lncRNA MEG3 作为 lncRNA 的一员,其可通过靶向调节 miR-21 表达,进而影响银屑病发生、发展^[8,13]。有报道显示,lncRNA MEG3 在 RA 中表达下调,其可能靶向调节有关基因进而影响 RA 病理变化^[14]。研究显示,lncRNA MEG3 在强直性脊柱炎中表达水平降低,其可能调节炎症反应,进而影响强直性脊柱炎病变进程,lncRNA MEG3 可能是治疗强直性脊柱炎的潜在靶标^[15]。本研究探究了 lncRNA MEG3、miR-21 与 SSc 的关系,结果显示,SSc 患者血

清 lncRNA MEG3 表达水平较低,与其在 RA 患者中的表达情况一致^[14],miR-21 表达水平较高,与 HENRY 等^[12]研究结果相符,提示 lncRNA MEG3、miR-21 表达失调可能与 SSc 发生有关。由此推测,lncRNA MEG3 可能靶向调控 miR-21,进而调节血管病理变化,影响免疫炎症反应,从而在 SSc 病变过程中发挥作用,但相关机制仍需深入研究。

免疫系统维持着机体对外界刺激的反应与免疫耐受间的平衡,其中 Th17/Treg 平衡是保证免疫稳态的重要环节,Th17/Treg 在复发性缓解型多发性硬化患者中较高,其可能在多发性硬化中起重要免疫调节作用^[16]。ROR γ t、Foxp3 分别是 Th17、Treg 细胞的关键转录因子,ROR γ t 影响 Th17 细胞分化及 IL-17 分泌,调节炎症反应,而 Foxp3 可与染色体结合,调控多种基因表达,在免疫功能、Treg 细胞发育中具有重要作用^[17-18]。本研究显示,与体检健康者相比,SSc 患者 Th17 细胞百分比、Th17/Treg、血清 ROR γ t mRNA 表达水平较高,Treg 细胞百分比及血清 Foxp3 mRNA 表达水平较低,与李丹等^[16]、LEI 等^[19]、乐静等^[20]研究一致,提示 Th17、Treg 细胞、ROR γ t、Foxp3 可能参与并影响 SSc 病理发展,分析可能原因,Th17 细胞增多会增强免疫炎症反应,Treg 细胞减少会降低免疫炎症抑制作用强度,Th17、Treg 细胞比例失衡,打破免疫平衡,Th17、Treg 细胞在 SSc 疾病进展中起免疫调节作用,而 ROR γ t、Foxp3 可能通过影响 Th17、Treg 细胞功能,调节炎症反应,进而在 SSc 中发挥调节作用。

此外,ZHENG 等^[21]报道显示,miR-21 可调节 Th17/Treg 平衡。本研究探讨了 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平与 Th17、Treg、Th17/Treg 的相关

性,结果显示 SSc 患者血清 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平与 Th17、Treg、Th17/Treg、ROR γ t、Foxp3 mRNA 均相关,提示 lncRNA MEG3、miR-21 可能与 ROR γ t、Foxp3、Th17、Treg、Th17/Treg 共同影响 SSc 发病进程。本研究还发现,SSc 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-21 呈负相关,分析可能原因,lncRNA MEG3 可能通过调节 miR-21 表达,进而调节 Th17/Treg 平衡,从而影响 SSc 病理进展。Logistic 回归分析显示,lncRNA MEG3 表达降低,miR-21、Th17/Treg 升高均会增加 SSc 发生风险,及时检测上述指标水平可能有助于及早诊治 SSc。

综上所述,lncRNA MEG3 在 SSc 患者中表达下调,与 miR-21、Th17/Treg 平衡密切相关,为临床诊治 SSc 提供了新思路。但本研究样本量较小,后期需增加样本量,从多中心、多角度探讨 lncRNA MEG3 与 SSc 的关系,以提高研究的可靠性。

参考文献

- [1] SOARE A, GYÖRFI H A, MATEI A E, et al. Dipeptidylpeptidase 4 as a marker of activated fibroblasts and a potential target for the treatment of fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(1):137-149.
- [2] FENG D, GERARDUZZI C. Emerging roles of matricellular proteins in systemic sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4776-4782.
- [3] FRASCA L, LANDE R. Toll-like receptors in mediating pathogenesis in systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 201(1):14-24.
- [4] WASSON C W, ABIGNANO G, HERMES H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR drives EZH2-dependent myofibroblast activation in systemic sclerosis through miRNA 34a-dependent activation of NOTCH[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(4):507-517.
- [5] LU Y, ZHAO C, LEI L, et al. Effects of thalidomide on Th17, Treg cells and TGF- β 1/Smad3 pathway in a mouse model of systemic sclerosis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(3):406-419.
- [6] LI G, LIU Y, MENG F, et al. LncRNA MEG3 inhibits rheumatoid arthritis through miR-141 and inactivation of AKT/mTOR signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10):7116-7120.
- [7] JAFARINEJAD-FARSANGI S, GHARIBDOOST F, FAR AZMAND A, et al. MicroRNA-21 and microRNA-29a modulate the expression of collagen in dermal fibroblasts of patients with systemic sclerosis[J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(3):108-116.
- [8] JIA H Y, ZHANG K, LU W J, et al. LncRNA MEG3 influences the proliferation and apoptosis of psoriasis epidermal cells by targeting miR-21/caspase-8[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2019, 20(1):46-52.
- [9] ASANO Y, JINNIN M, KAWAGUCHI Y, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(6):633-691.
- [10] CARVALHEIRO T, ZIMMERMANN M, RADSTAKE T, et al. Novel insights into dendritic cells in the pathogenesis of systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 201(1):25-33.
- [11] PAWLIK K K, BOHDZIEWICZ A, CHRABASZCZ M, et al. Biomarkers of disease activity in systemic sclerosis[J]. *Wiad Lek*, 2020, 73(10):2300-2305.
- [12] HENRY T W, MENDOZA F A, JIMENEZ S A. Role of microRNA in the pathogenesis of systemic sclerosis tissue fibrosis and vasculopathy[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11):102396-102402.
- [13] LI L, ZUO X, LIU D, et al. The profiles of miRNAs and lncRNAs in peripheral blood neutrophils exosomes of diffuse cutaneous systemic sclerosis[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98(2):88-97.
- [14] LIU Y R, YANG L, XU Q Q, et al. Long noncoding RNA MEG3 regulates rheumatoid arthritis by targeting NLRC5[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):14270-14284.
- [15] LI Y, ZHANG S, ZHANG C, et al. LncRNA MEG3 inhibits the inflammatory response of ankylosing spondylitis by targeting miR-146a[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 466(1):17-24.
- [16] 李丹, 王默, 纪元, 等. Th17/Treg 细胞及相关细胞因子在复发缓解型多发性硬化中的作用及机制[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(2):18-22.
- [17] HUANG P, HE X Y, XU M. Correlation of vitamin D₃ with the expression of ROR γ t and Foxp3 mRNAs in the peripheral blood of myasthenia gravis patients[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2020, 27(2):97-103.
- [18] BUKINA Y, THYHONOVSKA M, KOVAL M, et al. The effect of immunoregulatory bacteria on the transcriptional activity of Foxp3 and ROR γ t genes in the gut-associated lymphoid tissue with Salmonella-induced inflammation in the presence of vancomycin and Bacteroides fragilis[J]. *Iran J Microbiol*, 2020, 12(3):231-241.
- [19] LEI L, ZHAO C, QIN F, et al. Th17 cells and IL-17 promote the skin and lung inflammation and fibrosis process in a bleomycin-induced murine model of systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 100(5):14-22.
- [20] 乐静, 赵涛, 刘爱林. FoxP3/Tim-3 信号通路中的相关基因在系统性硬化症中的免疫学分子机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(6):735-738.
- [21] ZHENG X, DONG L, WANG K, et al. MiR-21 participates in the PD-1/PD-L1 pathway-mediated imbalance of Th17/Treg cells in patients after gastric cancer resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(3):884-893.

(收稿日期:2021-08-06 修回日期:2022-06-11)