

lncRNA 与自身免疫性疾病 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群分化的关系研究进展

刘楠, 李纳, 马晓华, 朱琳, 时程程*

(郑州大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450000)

摘要: 长链非编码 RNA (lncRNA) 具有广泛的生物学功能, 在表观遗传、细胞周期和细胞分化等生命活动中均有调控作用, 且能影响免疫细胞的发育分化与免疫系统稳态的维持。CD4⁺ T 细胞亚群是具有不同功能的异质性细胞, 能促进 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的增殖与分化, 协调免疫细胞之间的相关作用。自身免疫性疾病 (AID) 是一种自身抗原免疫反应引起的慢性炎症性疾病, 在疾病的发生及活动期均有 lncRNA 与 CD4⁺ T 细胞亚群的参与。本文将针对 lncRNA 与 AID CD4⁺ T 细胞亚群分化的关系进行综述。

关键词: 长链非编码 RNA; CD4⁺ T 细胞亚群; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮; 类风湿性关节炎; 银屑病
中图分类号: R967 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)12-2793-07

Relationship between lncRNA and the differentiation of CD4⁺ T lymphocyte subsets in autoimmune diseases

LIU Nan, LI Na, MA Xiao-hua, ZHU Lin, SHI Cheng-cheng*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) has a wide range of biological functions in epigenetic, cell cycle, cell differentiation and other life activities, and that affect the development and differentiation of immune cells and the maintenance of homeostasis in the immune system. CD4⁺ T cell subsets are heterogeneous cells with different functions, including promoting the proliferation and differentiation of T cells, B cells and other immune cells, and coordinating related functions between immune cells. Autoimmune disease (AID) is a chronic inflammatory disease caused by an autoantigen immune reaction. lncRNA and CD4⁺ T cell subsets are involved in the occurrence and progression of the disease. This article reviews the relationship between lncRNA and the differentiation of AID CD4⁺ T cell subsets.

Key words: long non-coding RNA; CD4⁺ T cell subset; autoimmune disease; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; psoriasis

自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 以自身免疫应答造成的组织损害为主要病变特点, 是继心血管疾病和癌症后威胁人类健康的第 3 大疾病^[1,2]。AID 确切的发生机制尚未明确, 临床治疗主要以对症

用药或以免疫抑制剂延缓病情进展为主, 但效果并不如意, 因此, 探寻其发生机制对于治疗方案的制定有重要意义。近年来随着基因检测手段的进步, 越来越多的非编码基因被发现, 其对基因的结构、表达及分子调控作用被认知, 成为 AID 发病机制的研究热点。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是非编码 RNA 的一种, 具有复杂的生物学功能, 参与机体多种生理病理活动^[3]。调查显示, 约 90% 的 AID 易感性风险基因位于非编码区, 约 10% 定位于转录产生的

收稿日期: 2020-03-06; 修回日期: 2020-05-24.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31570357); 河南省高等学校重点科研项目计划 (17A310011).

*通讯作者 Tel: 86-371-66913047, E-mail: 530693421@qq.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0261

lncRNA 区, 且已有研究证实 lncRNA 参与 AID 的发生发展^[4]。AID 患者存在多种免疫异常, 特别是效应 T 淋巴细胞的紊乱与细胞因子网络失衡, 可产生大量炎症因子和自身抗体引起免疫损伤^[5]。CD4⁺ T 细胞是机体免疫功能的重要组成部分, 参与宿主的免疫应答, 在发育、分化和激活等方面受 lncRNA 的调控^[6]。近年来, 不同效应 T 淋巴细胞的分化调节和相互作用也成为 AID 的研究焦点之一。本文主要对 AID 中 lncRNA 与 CD4⁺ T 细胞亚群分化的关系研究进行系统的总结和评述, 以期对 AID 的发病机制和靶向治疗研究提供参考。

1 AID 概述

AID 是各种原因造成的自身免疫功能错误识别, 攻击自身抗原产生免疫应答, 而损伤自身组织器官造成的慢性炎症性疾病。根据器官特性分类可分为系统自身免疫病和器官特异性自身免疫病。前者常见的有系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、原发性舍格伦综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS) 等, 器官特异性自身免疫病包括银屑病、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 和天疱疮等。AID 患者多数病因不明, 女性发病率高于男性, 发病率随年龄增加而增加, 具有一定的遗传倾向^[7]。临床特征表现为血清中存在多重自身抗体或自身反应性致敏淋巴细胞, 组织器官以免疫炎症为主要病理变化, 损伤范围与自身抗体或自身反应性致敏淋巴细胞针对的抗原分布对应^[8]。因 AID 病情迁延, 多数无根治方法, 因此, 明确发病机制, 发现有效的治疗靶点是目前 AID 的研究热点。

2 lncRNA 与 AID

2.1 lncRNA 概况 lncRNA 是基因组长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 无蛋白翻译功能。lncRNA 的来源方式多种多样, 包括蛋白编码基因结构被破坏而转录产生, 非编码序列在本身复制过程中因反移位产生, 局部复制子发生串联产生, 基因中插入一个转座成分而产生, 两个未被转录基因和另外一个独立基因沟通染色质重组串联产生等^[9,10]。lncRNA 有 3 种分类方式, 根据 lncRNA 与蛋白质编码基因的位置关系可分为正向 lncRNA、反向 lncRNA、双向 lncRNA、基因内 lncRNA 和基因间 lncRNA^[11]; 以 lncRNA 在 DNA 序列中的作用分为以调节邻近基因表达为主的顺式 lncRNA、调节远处或其他基因表达的反式 lncRNA^[12]; 按照 lncRNA 的作用机制分为诱饵分子、信号分子、引导分子和支架分子^[13]。

2.2 lncRNA 调控基因表达的机制 lncRNA 广泛参与机体的生理和病理活动, 可与蛋白质、DNA 和 RNA 相互作用, 从表观遗传学、转录水平、转录后加工水平

和蛋白质代谢等方面调控基因的表达^[14,15]。Li 等^[16]研究发现, lncRNA 可与 DNA 或 RNA 的碱基互补, 以顺式或反式作用调节靶基因的转录。Luo 等^[17]通过顺式和反式模型分析 lncRNA 与靶基因之间的潜在调控关系, 显示 lncRNA 能在编码区上游启动子区进行转录, 干扰基因下游的转录, 并参与 mRNA 的剪切, 影响其转录。Lee 等^[18]研究发现, lncRNA EB 病毒编码 RNA2 存在于 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 基因组的末端重复序列 (terminal repeats, TRs), 可与 TRs 转录产物杂交, 将转录因子配对盒基因 5 募集至 TRs, 调控附近基因的表达, 控制 EBV 的裂解性复制。此外, lncRNA 可作为 Piwi 和 miRNA 等小分子 RNA 的前体分子参与转录, 并参与蛋白的活性调节等诸多功能^[19-21]。

2.3 lncRNA 参与调控 AID 机制 lncRNA 参与机体的固有免疫和适应性免疫调节, 在 AID 的发生和发展过程中有重要的调控作用。Aune 等^[22]通过对健康人与 AID 患者进行全转录组测序研究, 发现 AID 患者新测序的 lncRNA 基因座并未随机分布在基因组中, 而是位于白细胞的转录增强子区, 与 AID 相关的单核苷酸多态性位点更为接近, 说明 lncRNA 的表达与 AID 的发生和病理改变有关。Morchikh 等^[23]研究发现, lncRNA 富含丰富的转录本 1, 能与转录因子环六亚甲基二乙酰胺诱导蛋白结合形成多亚基复合物, 通过环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素刺激基因/干扰素调节因子-3 信号途径激活天然免疫应答的关键核调节因子, 发挥抗 AID 的作用。另有研究^[24]证实, lncRNA 通过控制 mRNA 表达和加工的转录及转录后调控, 可作为天然免疫应答的有效调节因子, 参与抗病毒反应和 AID 的调节。以上研究说明, lncRNA 能够调控机体的免疫应答, 参与 AID 的发生发展。

3 CD4⁺ T 细胞亚群与 AID

3.1 CD4⁺ T 细胞亚群概况 CD4⁺ T 细胞也可称为 T 淋巴辅助细胞, 在机体的免疫应答中有重要作用。初始 CD4⁺ T 细胞受病原微生物刺激后可分化为辅助型 T 细胞 1 (T helper 1, Th1)、Th2、调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg)、Th9、Th17 等细胞亚群以及滤泡辅助性 T 细胞 (T follicular helper, Tfh)^[25]。不同的细胞亚群功能不同, 而又相互联系, 组成机体免疫调节网络, 维持机体免疫稳定。当机体的内环境改变, 可造成细胞之间的相互拮抗, 引起 T 淋巴效应细胞的紊乱和细胞因子网络的失衡, 进而引起 AID 的发生^[26]。

3.2 Th1/Th2 细胞与 AID T 细胞效应不同, 分泌的细胞因子谱有所差异, 在机体免疫系统中的作用亦不相同。Th1 主要分泌 γ -干扰素 (interferon- γ , INF- γ)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、IL-12 和肿瘤坏死因

子- α/β (tumor necrosis factor- α/β , TNF- α/β) 等细胞因子。Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-9等细胞因子。Th1参与细胞免疫,介导细胞毒性和迟发超敏性炎症的相关免疫应答,辅助抗体的生成。研究^[27]显示,在克罗恩病和银屑病等疾病中均有Th1细胞的异常表达。Th2主要辅助B细胞完成体液免疫应答,能刺激B细胞的增殖和抗体的产生,参与抗蠕虫和其他细胞外病原体的感染。研究^[28]显示,SLE存在Th1/Th2细胞失衡的情况,表现为Th2细胞因子的高表达,可促进B细胞向浆细胞的分化,参与疾病的发生发展。

3.3 Treg细胞与AID Treg细胞在维持机体免疫耐受中有重要作用,经胸腺产生后可输送至外周,通过主动调节抑制机体内潜在的自身反应性T细胞的活化和增殖,从而调节机体的免疫功能^[29]。Treg细胞可分为自然调节性Treg细胞(CD4⁺CD25⁺T细胞)、适应性调节性T细胞[包括Tr1和Th3等细胞,主要分泌IL-10和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 发挥免疫负调控作用]、CD8⁺Treg及自然杀伤T细胞(natural killer T, NKT)^[30]。正常情况下,各细胞因子在Treg细胞分化的过程中相互调节制约,在机体微环境失调时细胞因子比例的失调和功能异常可影响机体的免疫耐受,导致AID的发生。研究^[31,32]证实,银屑病和RA患者存在外周血Treg和(或)Th17细胞表达升高,Th17/Treg比例失衡的情况说明Treg细胞的水平异常参与银屑病、RA的发生发展。

3.4 Th9细胞与AID Th9细胞是幼稚型CD4⁺T细胞在IL-4与TGF- β 作用下分泌IL-9的新型T细胞亚群,可影响多种细胞功能介导炎症性疾病的发生,在AID的发生中有重要作用^[33]。Medrano-Campillo等^[34]的研究证实,SLE患者存在Th1、Th2、Th9和Th17的异常表达。银屑病患者中存在Th9/Treg细胞表达升高的情况^[35]。王波等^[36]通过敲除RA小鼠模型可诱导共刺激因子基因,可降低Tfh、Th9的表达,改善炎症,提示RA免疫应答过程亦有Th9细胞参与。

3.5 Th17细胞与AID Th17细胞主要分泌IL-17,参与机体适应性免疫应答,还可通过募集和活化中性粒细胞,刺激IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子的分泌,引起局部炎症反应,并可作用于特定的细胞调节适应性免疫^[37]。研究^[38]显示,IL-6和TGF- β 能通过活化Toll样受体4/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号分子,诱导Th17的生成。Th17细胞及其效应分子IL-17首先在AID的研究中被发现,在MS和RA等AID的发生发展中均有参与^[39,40]。SLE患者被证实存在外周血Th17/Treg细胞自噬情况,并参与活动性SLE的发病^[41]。

3.6 Tfh细胞与AID Tfh细胞是专职辅助B细胞的CD4⁺T细胞,在促进B细胞活化、体内生发中心的形成、免疫球蛋白类别转换及维持长时间体液免疫应答方面有决定性作用,产生细胞因子IL-21,其表达和功能的异常可造成免疫功能紊乱,引发多种自身免疫性疾病^[42]。梁一晨等^[43]研究发现Tfh在SLE患者外周血中明显升高,与抗双链RNA抗体有一定的相关性,参与SLE的病情进展。王宁等^[44]研究显示,RA小鼠外周免疫器官中Tfh细胞比例及其相关免疫分析表达异常升高,血浆中IL-21显著升高,证实Tfh细胞与RA的发生和病情进展密切相关。杨雯雯^[45]认为IL-21可促进B细胞的增殖分化、抗体类别转换及疾病活动,参与pSS的发病过程。

4 lncRNA与AID中CD4⁺T细胞亚群分化的关系

近年来随着对lncRNA研究的不断深入,证实其在基因调控、染色体复制和RNA剪接方面发挥重要作用。T辅助细胞作为机体免疫调节网络的重要组成部分,在抗原刺激下的基因表达变化受lncRNA的调控^[46]。各种基因敲除与RNA干扰的研究已证实,lncRNA在T细胞的分化、激活和功能调节方面有重要作用^[47]。进一步了解lncRNA与AID中CD4⁺T细胞亚群分化的关系,可为AID的发病机制及靶向治疗研究提供更多参考(图1)。

4.1 lncRNA与RA中CD4⁺T细胞亚群分化的关系 RA以关节滑膜浸润、关节炎和软骨破坏为主,本病的发生是病原体和遗传基因相互作用的结果。病原体进入机体后首先被巨噬细胞吞噬,后与人白细胞抗原-DR分子结合成复合物,此复合物可被T细胞受体识别,激活T辅助细胞和B细胞并促进其分化为浆细胞,分泌大量的免疫球蛋白,包括类风湿因子,引起一系列的免疫反应^[48]。NF- κ B是关键性的核转录因子,能诱导CD4⁺T细胞向Th1/Th2及Th17分化,促进TNF- α 和IL-1 β 等炎症因子的分泌,参与RA的发生。研究^[49]发现,长链非编码RNA母系表达基因3能通过自身基因启动子区甲基化调控核苷酸结合寡聚化结构域受体家族含CARD结构域5蛋白分子的表达,调节TNF- α 和IL-6水平,参与RA的发生发展。Zhang等^[50]证实,lncRNA Hotair通过靶向miR-138和抑制NF- κ B途径可缓解RA病情。亦有研究^[51]证实,lncRNA-p21可通过部分隔离NF- κ B的亚蛋白p65 mRNA抑制NF- κ B的活性,达到抗炎、缓解RA病情的作用。以上研究均表明,lncRNA能通过影响CD4⁺T细胞亚群Th1/Th2及Th17的分化,调节RA患者的病情发展。

4.2 lncRNA与MS中CD4⁺T细胞亚群分化的关系 MS的病变特点为中枢神经系统白质脱髓鞘,Th1和

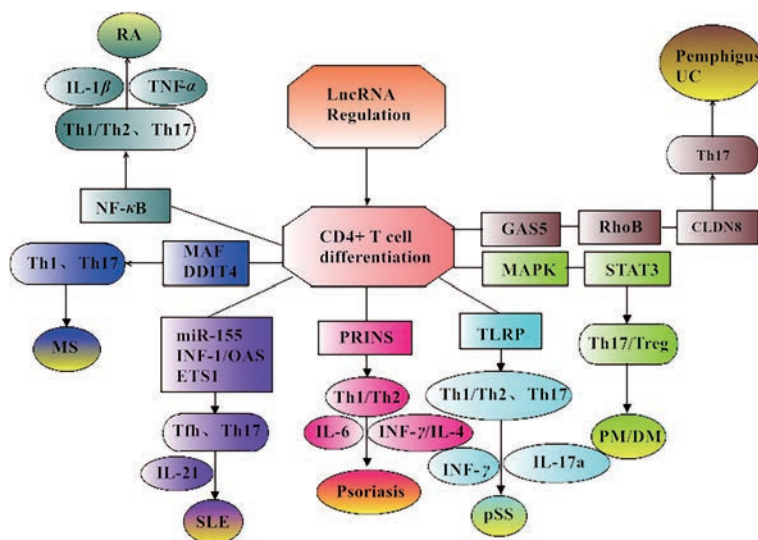


Figure 1 Relationship between lncRNA and CD4⁺ T cell subset differentiation in AID. lncRNA: Long non-coding RNA; AID: Autoimmune disease; NF-κB: Nuclear factor kappa-B; Th1: T helper 1; TNF-α: Tumor necrosis factor-α; IL-1β: Interleukin-1β; RA: Rheumatoid arthritis; MAF: Monoclonal antibody to V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog; DDI4: DNA damage inducible transcript 4; MS: Multiple sclerosis; INF-1: Interferon-1; OAS: 2'-5' Oligoadenylates synthesis; ETS1: E26 transformation-specific sequence 1; Tfh: T follicular helper; SLE: Systemic lupus erythematosus; PRINS: Psoriasis susceptibility related RNA induced by stress; TLR9: Toll-like receptor; pSS: Primary Sjögren's syndrome; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; STAT3: Signal transducer and activator of transcription; PM/DM: Polymyositis-dermatomyositis; GAS5: Growth-arrest specific transcript 5; RhoB: Ras homolog gene family, member B; CLDN8: Claudin 8; UC: Ulcerative colitis

Th17细胞分泌的细胞因子介导的免疫炎症与本病的发生密切相关^[52]。研究^[53]显示, lncRNA V-maf肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源物-4 (monoclonal antibody to V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog-4) 是具有Th1细胞特征性的lncRNA, 可抑制转录因子MAF的表达, 促进T细胞向Th1细胞的分化, 参与MS的发病。Zhang等^[54]发现, MS等多种自身免疫性疾病患者中, 其DNA损伤诱导转录因子4 (DNA damage inducible transcript 4, DDIT4) 及其相关的lncRNA DDIT4能抑制Th17细胞分化, 幼稚CD4⁺ T细胞中lncRNA DDIT4的过度表达可增强DDIY4的表达和抑制DDIY4/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径的激活从而抑制Th17分化, 说明lncRNA DDIT4通过直接靶向DDIT4调节Th17细胞分化, 参与MS的发生。

4.3 lncRNA与SLE中CD4⁺ T细胞亚群分化的关系

SLE属于器官非特异性AID, 其免疫学行为改变较为复杂, 涉及自身反应性T、B细胞的增殖活化、细胞因子的分泌及受体的表达异常、多种自身抗体的产生、补体系统缺陷和NK功能异常等。唐敏等^[55]研究发现lncRNA MIR155HG在SLE患者血清中高表达, 其表达水平与疾病活动度相关, 可作为SLE的潜在治疗靶点。MIR155HG中包含miR-155的前体序列, miR-155的过表达可增加SLE中IL-21介导的转录激活因子3信号传导和IL-21

的产生, 影响SLE的发生发展^[56]。Gao等^[57]通过研究lncRNA人肺腺癌转移相关转录本1基因 (metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在SLE中的发病机制, 发现SLE患者CD4⁺ T细胞中的MALAT1水平与I型INF (INF-1) 下游效应子2'-5'寡聚腺苷酸合成酶 (2'-5' oligoadenylates synthesis, OAS) 2、OAS3和OAS样细胞表达呈正相关, lncRNA MALAT1可通过上调OAS2、OAS3和OAS参与INF-1介导的SLE。戴超^[58]研究发现, SLE患者存在Th17细胞比例失衡的情况, SLE患者CD4⁺ T细胞中miR326可通过抑制E26转录因子1基因转录, 促进Th17的分化。以上研究说明, lncRNA影响CD4⁺ T细胞中Th17分化, 参与SLE的疾病活动。

4.4 lncRNA与银屑病中CD4⁺ T细胞亚群分化的关系

银屑病是一种以角质形成细胞异常增殖为病理特征的红斑鳞屑性皮肤病。研究^[59]显示, CD4⁺ T细胞在经抗原刺激后活化, 导致外周血Th1、Th2细胞分化失衡, INF-γ、IL-4的分泌增加, 在银屑病中发病机制中有重要作用。Ahn等^[60]通过转录组测序技术进行基因共表达, 分析鉴定3个与银屑病显著相关的基因模块和6个与生物治疗显著相关的基因模块, 结果只有16%的银屑病相关基因和5%的治疗相关基因通过差异表达分析被鉴定, 其中超过50%的共表达基因是lncRNA,

说明lncRNA在银屑病的发病机制中发挥重要作用。应激性银屑病相关非编码RNA (psoriasis susceptibility related RNA induced by stress, PRINS) 是一个被发现的与银屑病相关的lncRNA, 其在银屑病患者皮损中的表达水平高于正常人^[61]。Danis等^[62]证实, PRINS能与IL-6在特定位点处结合, 导致IL-6的表达和相应蛋白分泌减少, 抑制炎症反应, 说明lncRNA PRINS能通过降低Th2分泌的IL-6水平, 参与银屑病的炎症过程。

4.5 lncRNA与其他AID中CD4⁺T细胞亚群的分化关系 此外, 其他不常见的AID中仍有lncRNA的异常表达, 影响CD4⁺T细胞亚群的分化, 参与疾病的进展。研究^[63]发现lncRNA n340599能调控Toll样受体9信号通路的激活, 刺激INF- γ 和IL-17a水平的升高, 在pSS发病早期起促进作用。李玉生^[64]研究中, lncRNA AK124826的表达增加能激活丝裂原活化蛋白激酶通路和信号传导及转录激活蛋白3通路, 调控Th17/Treg细胞的分化, 促进CD4⁺CD45RA⁺T细胞向Th17细胞分化, 抑制向Treg细胞分化, 并通过该机制参与多发性皮炎/肌炎的发生发展。另外, lncRNA亦可以通过调控生长停滞特异性转录因子5、Rho亚家族蛋白B和紧密连接蛋白8影响IL-1 β 和IL-6的表达, 参与天疱疮和溃疡性结肠炎等疾病的发生发展^[65,66]。

5 总结与展望

CD4⁺T细胞各亚群在机体的免疫系统中是相互影响、相互制衡的整体, 在各自的分化过程中受多因素的影响而相互转化。目前, 虽有多项证据表明lncRNA能调控CD4⁺T细胞的增殖、分化和功能进而影响AID的发生发展, 但关于其具体参与机制仍未明确。目前, 有明确生物学功能的lncRNA仅是lncRNA家族中的一小部分, 关于lncRNA能否作为AID的预防、诊断、治疗及预后判断指标尚待进一步研究。今后, 仍需深入探索lncRNA家族结构特征和相关基因在病理生理学方面的作用机制, 以阐明其通过CD4⁺T细胞影响AID发生发展的具体机制, 为AID的治疗研究提供更有力的参考依据。

作者贡献: 刘楠负责文章的选题、文献查找及文章撰写; 李纳、马晓华负责文章部分撰写和修改; 朱琳负责文章修改; 时程程负责文章的选题、思路和框架的提出及文章修改。

利益冲突: 所有作者均不存在利益冲突。

References

- [1] Song H, Fang F, Valdimarsdóttir UA. Stress-related disorders and autoimmune disease-reply [J]. JAMA, 2018, 320: 1817-1818.
- [2] Huang YT, Zhang M. The role of IL-2 and IL-2 receptor in autoimmune diseases and organ transplant [J]. J Immunol (免疫学杂志), 2017, 33: 911-915.
- [3] Zhang F. Investigation of Long Noncoding RNAs in Multiple Sclerosis (长链非编码RNA在多发硬化中的研究) [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2018.
- [4] Wu GC, Pan HFE, Leng RX, et al. Emerging role of long noncoding RNAs in autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2015, 14: 798-805.
- [5] Luo H, Guo QQ, Lu AP, et al. Dynamic changes of CD4⁺T cells in spleen and CNS of experimentally allergic encephalomyelitis model mice [J]. Prog Vet Med (动物医学进展), 2018, 39: 37-41.
- [6] Zander R, Schauder D, Xin G, et al. CD4⁺T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8⁺T cell subset that protects against chronic infection and cancer [J]. Immunity, 2019, 51: 1028-1042.
- [7] Mao XL, Xiong AL, Lu ZX. Detection of autoantibodies against bFGF in sera of patients with autoimmune diseases and clinical analysis of their diagnostic value [J]. Curr Immunol (现代免疫学), 2019, 39: 222-225.
- [8] Yang MM, Ma H, Zhou L, et al. 166 cases of clinical and pathological characteristics analysis of autoimmune liver disease [J]. Chin J Inter Med (中华内科杂志), 2013, 52: 412-414.
- [9] Shafiee M, Aleyasin SA, Vasei M, et al. Down-regulatory effects of miR-211 on long non-coding RNA SOX2OT and SOX2 genes in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cell J, 2016, 17: 593-600.
- [10] Lucafò M, Di Silvestre A, Romano M, et al. Role of the long non-coding RNA growth arrest-specific 5 in glucocorticoid response in children with inflammatory bowel disease [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122: 87-93.
- [11] Kirk JM, Kim SO, Inoue K, et al. Functional classification of long non-coding RNAs by k-mer content [J]. Nat Genet, 2018, 50: 1474-1482.
- [12] Hon CC, Ramilowski JA, Harshbarger J, et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends [J]. Nature, 2017, 543: 199-204.
- [13] Wu WZ, Wang KJ, Wang JW. Review on correlation between long non-coding RNAs and cell differentiation [J]. J Oral Sci Res (口腔医学研究), 2017, 33: 110-113.
- [14] Munschauer M, Nguyen CT, Sirokman K, et al. The NORAD lncRNA assembles a topoisomerase complex critical for genome stability [J]. Nature, 2018, 561: 132-136.
- [15] Kuo CC, Hänzelmann S, Sentürk Cetin N, et al. Detection of RNA-DNA binding sites in long noncoding RNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47: e32.
- [16] Li Y, Syed J, Sugiyama H. RNA-DNA triplex formation by long noncoding RNAs [J]. Cell Chem Biol, 2016, 23: 1325-1333.
- [17] Luo Z, Li Y, Liu X, et al. Systems biology of myasthenia gravis, integration of aberrant lncRNA and mRNA expression changes [J]. BMC Med Genomics, 2015, 8: 13-15.

- [18] Lee N, Moss W, Yario T, et al. EBV noncoding RNA binds nascent RNA to drive host PAX5 to viral DNA [J]. *Cell*, 2015, 160: 607-618.
- [19] Mao Y, Liu R, Zhou H, et al. Transcriptome analysis of miRNA-lncRNA-mRNA interactions in the malignant transformation process of gastric cancer initiation [J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24: 267-275.
- [20] Zheng J, Liu X, Wang P, et al. CRNDE promotes malignant progression of glioma by attenuating miR-384/PIWIL4/STAT3 axis [J]. *Mol Ther*, 2016, 24: 1199-1215.
- [21] Wu J, Yu LL, Wang XM, et al. Expression and clinical significance of plasma MALAT1 in patients with breast cancer [J]. *Chin J Lab Med (中华检验医学杂志)*, 2018, 41: 92-96.
- [22] Aune TM, Crooke PS 3rd, Patrick AE, et al. Expression of long non-coding RNAs in autoimmunity and linkage to enhancer function and autoimmune disease risk genetic variants [J]. *J Autoimmun*, 2017, 81: 99-109.
- [23] Morchikh M, Cribier A, Raffel R, et al. HEXIM1 and NEAT1 long non-coding RNA form a multi-subunit complex that regulates DNA-mediated innate immune response [J]. *Mol Cell*, 2017, 67: 387-399.
- [24] Joslyn RC, Forero A, Green R, et al. Long noncoding RNA signatures induced by toll-like receptor 7 and type I interferon signaling in activated human plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38: 388-405.
- [25] Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-9 ameliorates symptoms of allergic rhinitis by reducing Th2, Th9, and Th17 responses and increasing the Treg response in a murine model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 14314-14324.
- [26] Wang J, Qi Y, Niu X, et al. Dietary naringenin supplementation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating autoimmune inflammatory responses in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 54: 130-139.
- [27] Guimarães PM, Scavuzzi BM, Stadtlober NP, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus: cytokine profiles [J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95: 824-831.
- [28] Chen Y. The Study of Expression and Function of T Follicular Helper (Tfh) Cells and Its Subsets in IgG4-related Disease (IgG4-RD) (滤泡辅助性T细胞及其亚型在IgG4相关性疾病中的研究) [D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, 2017.
- [29] Bhattacharjee R, De D, Handa S, et al. Assessment of the effects of rituximab monotherapy on different subsets of circulating T-regulatory cells and clinical disease severity in severe pemphigus vulgaris [J]. *Dermatology*, 2016, 232: 572-577.
- [30] Yuan SZ, Xu YP, Sui XL, et al. Changes of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and related regulatory factors in acute renal allograft rejection in rats [J]. *Chin J Nephrol (中华肾脏病杂志)*, 2019, 35: 295-301.
- [31] Ding XJ, Wang YQ, Liu Y. Detection and clinical significance of Th17 cells and Treg cells in peripheral blood of psoriasis patients [J]. *J North Sichuan Med Coll (川北医学院学报)*, 2019, 34: 341-343.
- [32] Xu H, Wu LL, Hong XL. Significance of Th17/Treg cell balance in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Health Lab Tec (中国卫生检验杂志)*, 2017, 29: 3444-3445.
- [33] Guo HJ, Ye X, Gu HH, et al. Th9 cells in peripheral blood of adult patients with primary immune thrombocytopenia and its clinical significance [J]. *Acad J Second Military Med Univ (第二军医大学学报)*, 2015, 36: 155-160.
- [34] Medrano-Campillo P, Sarmiento-Soto H, Álvarez-Sánchez N, et al. Evaluation of the immunomodulatory effect of melatonin on the T-cell response in peripheral blood from systemic lupus erythematosus patients [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58: 219-226.
- [35] Wang Y, Zhang DW, Huo J, et al. Effects of chemerin/chemR23 axis on Th9/Treg in patients with psoriasis [J]. *J Central South Univ (Med Sci) (中南大学学报(医学版))*, 2019, 44: 34-39.
- [36] Wang B, Liang S, Li Y, et al. The role of follicular helper T cells and Th9 cells in rheumatoid arthritis of ICOS knockout mice [J]. *Int J Immunol (国际免疫学杂志)*, 2018, 41: 509-513.
- [37] Geginat J, Paroni M, Kastirr I, et al. Reverse plasticity: TGF- β and IL-6 induce Th1-to-Th17-cell transdifferentiation in the gut [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46: 2306-2310.
- [38] Xu L, Yu Y, Sang R, et al. Inonotus obliquus polysaccharide protects against adverse pregnancy caused by *Toxoplasma gondii* infection through regulating Th17/Treg balance via TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 146: 832-840.
- [39] van Langelaar J, van der Vuurst de Vries RM, Janssen M, et al. T helper 17.1 cells associate with multiple sclerosis disease activity: perspectives for early intervention [J]. *Brain*, 2018, 141: 1334-1349.
- [40] Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, et al. Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis [J]. *Immunity*, 2018, 48: 1220-1232.
- [41] An N, Chen Y, Wang C, et al. Chloroquine autophagic inhibition rebalances Th17/Treg-mediated immunity and ameliorates systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44: 412-422.
- [42] Tang XX, Li T, Chen XL, et al. The mechanism of T follicular helper subsets abnormality in children with Henoch-Sch(önlein) purpura [J]. *J Immunol (免疫学杂志)*, 2018, 34: 120-127.
- [43] Liang YC, Yao Y, Zhang RJ, et al. Role of circulating T follicular helper subsets and T follicular helper effector memory cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Natl Med J China (中华医学杂志)*, 2019, 99: 164-168.
- [44] Wang N, Hu ZF, Li AL, et al. Expression of Tfh cells and their related immune molecules in collagen-induced arthritis mice [J]. *J Shanxi Med Univ (山西医科大学学报)*, 2018, 49: 26-31.

- [45] Yang WW. Expression and Significance of Cytokine IL-21 in Serum of Patients with Primary Sjogren's Syndrome (细胞因子 IL-21 在原发性干燥综合征患者血清中的表达水平及意义) [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014.
- [46] Chu YM, Zhou FL, Xu Y, et al. Expression profile analysis of long noncoding RNAs and mRNAs in the human colon cancer cells regulated by VTCN1 [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci) (上海交通大学学报(医学版)), 2019, 39: 58-65.
- [47] Wang H, Feng TT, Wang BR, et al. Using single cell PCR technology efficient screen CRISPR/Cas9 mediated lncRNA knockout cloned cell lines [J]. Chin J Cell Biol (中国细胞生物学学报), 2017, 39: 82-90.
- [48] Xue XY, Huang SZ, Pan LH, et al. The diagnostic value of testing analysis of rheumatoid factor, c-reactive protein and immune globulin in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Lab J (Electr Ed) (临床检验杂志(电子版)), 2018, 7: 460-461.
- [49] Liu YR. Long Noncoding RNA MEG3 Regulates Rheumatoid Arthritis by Targeting NLR5 (长链非编码 RNA MEG3 调控 NLR5 在类风湿关节炎中的作用与机制研究) [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.
- [50] Zhang HJ, Wei QF, Wang SJ, et al. lncRNA Hotair alleviates rheumatoid arthritis by targeting miR-138 and inactivating NF- κ B pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50: 283-290.
- [51] Spurlock CF 3rd, Tossberg JT, Matlock BK, et al. Methotrexate inhibits NF- κ B activity via long intergenic (noncoding) RNA-p21 induction [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66: 2947-2957.
- [52] Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, et al. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4⁺ T cells in multiple sclerosis [J]. Cell, 2018, 175: 85-100.
- [53] Zhang F, Liu G, Wei C, et al. linc-MAF-4 regulates Th1/Th2 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis by targeting MAF [J]. FASEB J, 2017, 31: 519-525.
- [54] Zhang F, Liu G, Li D, et al. DDIT4 and associated lncDDIT4 modulate Th17 differentiation through the DDIT4/TSC/mTOR pathway [J]. J Immunol, 2018, 200: 1618-1626.
- [55] Tang M, Zhang YG. Expression and clinical significance of serum lncRNA MIR155HG in patients with systemic lupus erythematosus [J]. J Pract Med (实用医学杂志), 2019, 35: 55-58.
- [56] Rasmussen TK, Andersen T, Bak RO, et al. Overexpression of microRNA-155 increases IL-21 mediated STAT3 signaling and IL-21 production in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 154.
- [57] Gao F, Tan Y, Luo H. MALAT1 is involved in type I IFNs-mediated systemic lupus erythematosus by up-regulating OAS2, OAS3, and OASL [J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53: e9292.
- [58] Dai C. Correlation Research about the Expression of MiR326 and Ets-1 in CD4⁺ T Cells and the Th17 Cells Proportion from Patients with SLE (SLE 患者 CD4⁺ T 细胞中 miR326 与 Ets-1 表达水平与 Th17 细胞比例的相关性研究及临床意义) [D]. Anhui: Anhui Medical University, 2016.
- [59] Hu Y, Luan C, Lian N, et al. Expression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the plasma of patients with psoriasis and its effect on the activation of peripheral CD4⁺ T cells [J]. Chin J Dermatol (中华皮肤科杂志), 2019, 52: 90-93.
- [60] Ahn R, Gupta R, Lai K, et al. Network analysis of psoriasis reveals biological pathways and roles for coding and long non-coding RNAs [J]. BMC Genomics, 2016, 1: 841-842.
- [61] Széll M, Danis J, Bata-Csörgő Z, et al. PRINS, a primate-specific long non-coding RNA, plays a role in the keratinocyte stress response and psoriasis pathogenesis [J]. Pflugers Arch, 2016, 468: 935-943.
- [62] Danis J, Göblös A, Bata-Csörgő Z, et al. PRINS non-coding RNA regulates nucleic acid-induced innate immune responses of human keratinocytes [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1053-1055.
- [63] Shi H. The Role of TLR9 Signal Pathway Abnormality in the Pathogenesis of Sjogren's Syndrome (TLR9 信号通路异常在舍格伦综合征发病机制中的作用研究) [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2017.
- [64] Li YS. Regulation of Long Non-coding RNA AK124826 on Th17/Treg Cell Balance in Patient with Polymyositis/Dermatomyositis (长链非编码 RNA AK124826 调控 Th17/Treg 平衡的机制及其在多发肌炎/皮肌炎中的应用) [D]. Suzhou: Suzhou University, 2017.
- [65] Lobo-Alves SC, de Oliveira LA, Petzl-Erler ML. Region 1p13.2 including the RSBN1, PTPN22, AP4B1 and long non-coding RNA genes does not bear risk factors for endemic pemphigus foliaceus (*fogo selvagem*) [J]. Int J Immunogenet, 2019, 46: 139-145.
- [66] Jiang KK. Exploration of Application and Mechanisms of Non-coding RNAs in Disease Activity Evaluation and Malignancy Surveillance in Ulcerative Colitis (非编码 RNA 在溃疡性结肠炎活动度评估和癌变监测的应用及机理初探) [D]. Beijing: Beijing Union Medical College, 2017.