doi:10.11659/jjssx.07E022010

·临床研究·

血清外泌体源性 microRNA 对类风湿性关节炎的诊断意义

贾 筠,杜望磊,肖广智,赵春红,杨西超 (空军军医大学第一附属医院临床免疫科,陕西 西安 710032)

[摘 要] **目的** 探讨血清外泌体源性 microRNA(exomiR)-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 诊断类风湿性关节炎(RA)的价值。**方法** 提取 124 例 RA 患者(RA 组)和 100 例健康体检者(对照组)的血清外泌体。实时荧光定量 PCR 法检测 2 组患者血清中 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 表达水平。用受试者工作特征(*ROC*)曲线分析血清外泌体 exomiR 诊断 RA 的价值;*Pearson* 法分析 exomiR 与 28 个关节疾病活动度评分(DAS28)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)的相关性;比较不同活动度 RA 患者血清 exomiR 表达水平。**结果** 与对照组比较,RA 组患者血清 exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p 表达水平较高,而 exomiR-125a-5p 表达水平较低($P<0.05$)。*ROC* 曲线结果显示,血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 诊断 RA 的曲线下面积(*AUC*)分别为 0.703、0.824、0.736,灵敏度分别为 94.89%、96.23%、93.01%,特异度分别为 75.01%、85.88%、82.14%;三者联合检测的 *AUC* 为 0.889,灵敏度为 97.23%,特异度为 90.12%。血清 exomiR-24-3p、exomiR-144-3p 与 DAS28、ESR、CRP 均呈正相关($P<0.05$);exomiR-125a-5p 与 DAS28、ESR、CRP 均呈负相关($P<0.05$)。单因素分析结果显示,不同疾病活动度 RA 患者的 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p、exomiR-144-3p 表达水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),疾病活动度越高,exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p 表达水平越高,而 exomiR-125a-5p 表达水平越低。**结论** 血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 对 RA 的诊断有较高价值,可以评估疾病活动度。

[关键词] 血清;外泌体;微小 RNA;类风湿性关节炎;诊断
[中图分类号] R684.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-05

Diagnostic significance of serum exosome derived microRNA in rheumatoid arthritis

JIA Yun, DU Wang-lei, XIAO Guang-zhi, ZHAO Chun-hong, YANG Xi-chao (Department of Clinical Immunology, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710032, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum exosome-derived microRNA (exomiR)-24-3p, exomiR-125a-5p and exomiR-144-3p in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Serum exosomes were extracted from 124 RA patients (RA group) and 100 healthy people (control group). The expression levels of serum exomiR-24-3p, exomiR-125a-5p and exomiR-144-3p of patients in two groups were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to analyze the value of serum exomiR in the diagnosis of RA. *Pearson* method was used to analyze the correlation between exomiR and disease activity score in 28 joints (DAS28), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The expression levels of serum exomiR in RA patients with different activity were compared. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum exomiR-24-3p and exomiR-144-3p in the RA group were higher, while the expression level of exomiR-125a-5p was lower ($P<0.05$). The results of *ROC* curve analysis showed that the *areas under the curve* (*AUC*) of serum exomiR-24-3p, exomiR-125a-5p and exomiR-144-3p for diagnosing RA were 0.703, 0.824, and 0.736, respectively, and the sensitivities were 94.89%, 96.23%, and 93.01%, respectively, the specificity were 75.01%, 85.88%, and 82.14%, respectively. The *AUC* of combined detection of the three indicators was 0.889, the sensitivity was 97.23%, and the specificity was 90.12%. Serum exomiR-24-3p and exomiR-144-3p were positively correlated with DAS28 score, ESR and CRP respectively ($P<0.05$); exomiR-125a-5p was negatively correlated with DAS28 score, ESR and CRP respectively ($P<0.05$). The results of univariate analysis showed that there were significant differences in the expression levels of exomiR-24-3p, exomiR-125a-5p and exomiR-144-3p of RA patients with different disease activity ($P<0.05$). The higher the disease activity, the higher the expression levels of exomiR-24-3p and exomiR-144-3p, while the lower the expression level of exomiR-125a-5p. **Conclusion** Serum exomiR-24-3p, exomiR-125a-5p and exomiR-144-3p have high diagnostic value for RA and can assess the disease activity.

Keywords: serum; exosomes; microRNA; rheumatoid arthritis; diagnosis

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,致残率较高[1]。其病理改变以关节滑膜炎症性增生、软骨及骨质不可逆性破坏为特征。早期诊断和治疗是缓解 RA 病情进展、改善预后的关键。目前临床上诊断 RA 主要依靠临床表

[通信作者] 杨西超,E-mail:yangxc13379080585@126.com

现及影像学检查,缺乏灵敏度及特异度高的实验室指标[2]。外泌体按照大小可以分为三类:外泌体(直径20~150 nm)、微囊泡(直径100~1 000 nm)及凋亡小体(直径>500 nm),含有蛋白质、脂质、微小RNA(microRNA,miR)、环状RNA等多种物质,可参与多种生物学过程[3]。其中miR是一类长度为20~24个核苷酸的RNA,可靶向调控下游基因,影响各种病理生理过程,进而参与多种疾病的发生发展[4]。miR在外泌体中稳定存在,可以随着体循环被远处或邻近细胞所摄取,在多种疾病的诊断及病情评估中有重要价值,例如癌症[5]、糖尿病[6]和神经退行性疾病[7]等。研究发现,外周血外泌体源性miR(exomiR)对RA的早期诊断有一定价值[8]。miR-24-3p、miR-125a-5p和miR-144-3p既往已经被报道在RA关节液、滑膜组织及滑膜成纤维细胞中异常表达[9-11]。外周血外泌体中miR-24-3p、miR-125a-5p和miR-144-3p的检测及其意义既往未见报道。本研究检测RA患者血清exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p和exomiR-144-3p表达,旨在寻找RA的早期诊断标志物,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年12月至2022年1月本院收治的RA患者124例(RA组),其中男52例,女72例;年龄38~72岁,平均(54.19±3.25)岁;BMI为(21.56±2.19)kg/m^2。另选取同期本院健康体检中心收取的健康体检者100例(对照组),其中男41例,女59例;年龄35~65岁,平均(53.11±4.01)岁;BMI为(22.03±2.31)kg/m^2。2组患者性别、年龄和BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。RA组患者纳入标准:①RA的诊断符合《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》[12];②年龄≥18岁;③资料完整。排除标准:①肿瘤;②急慢性感染;③免疫缺陷;④代谢性疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清外泌体的分离和鉴定 采集受试者肘静脉血,离心后分离血清。用EXOQ5TM-1血清外泌体试剂盒(北京博迈斯科技发展有限公司)提取外泌体,用磷钨酸(北京中镜科仪技术有限公司)对外泌体进行染色。用JEM-2100F透射电子显微镜(上海研酷检测中心)观察颗粒形态。

1.2.2 蛋白印迹法检测外泌体表面标志物TSG101及CD63[13]表达 用外泌体总蛋白提取试剂盒(上海贝博生物科技公司)提取总蛋白,用BCA试剂盒(上海一研生物科技有限公司)检测蛋白浓度,10% SDS-PAGE电泳分离蛋白,用半干转移法将蛋白转至PVDF膜上。随后用5%脱脂奶粉封闭2 h,加入TSG101一抗(1∶10 000)、CD63一抗(1∶1 000),4 ℃过夜孵育,次日去除一抗,用TBST洗涤3次后加入二抗(1∶1 000),封闭1 h,抗体均购自美国Sigam公司。采用ECL发光仪进行蛋白成像。

1.2.3 外泌体浓度检测 用英国Nanosight NS300纳米粒度仪检测外泌体颗粒浓度,将样品稀释10 000倍,阈值为5。

1.2.4 实时荧光定量PCR法检测2组exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p和exomiR-144-3p表达水平 用TRIzol法提取总RNA。通过反转录获取cDNA,随后用荧光定量试剂盒(上海宇玫博生物科技有限公司)进行检测,操作步骤按照试剂盒说明书进行,用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算miR相对表达量。引物序列:miR-24-3p上游为5'-GGCGATCATACTGGGAGATG-3',下游为5'-TGTGATTCAAGTTGGGGTCA-3';miR-125a-5p上游为5'-AGCATAATACAGCAGGCACAGAC-3',下游为5'-AAAGGTTGTTCTCCACTCTCTCAC-3';miR-144-3p上游为5'-ACACGTCTTGCCCTCATTATCT-3',下游为5'-ATAACCTTGGGCTTGTCTTTCA-3'。

1.2.5 RA组红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)和C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)检测 用免疫酶化学发光仪(法国梅里埃公司)检测ESR和CRP,ESR的检测用魏氏法[14],CRP的检测用免疫比浊法。

1.2.6 病情活动度评分 28个关节疾病活动度评分(disease activity score in 28 joints,DAS28)[15]:2.6分以下为疾病缓解,2.6~3.2分为低活动度;>3.2~5.1分为中度活动度;5.1分以上为高活动度。比较不同活动度RA患者血清exomiR表达水平。

1.3 统计学方法

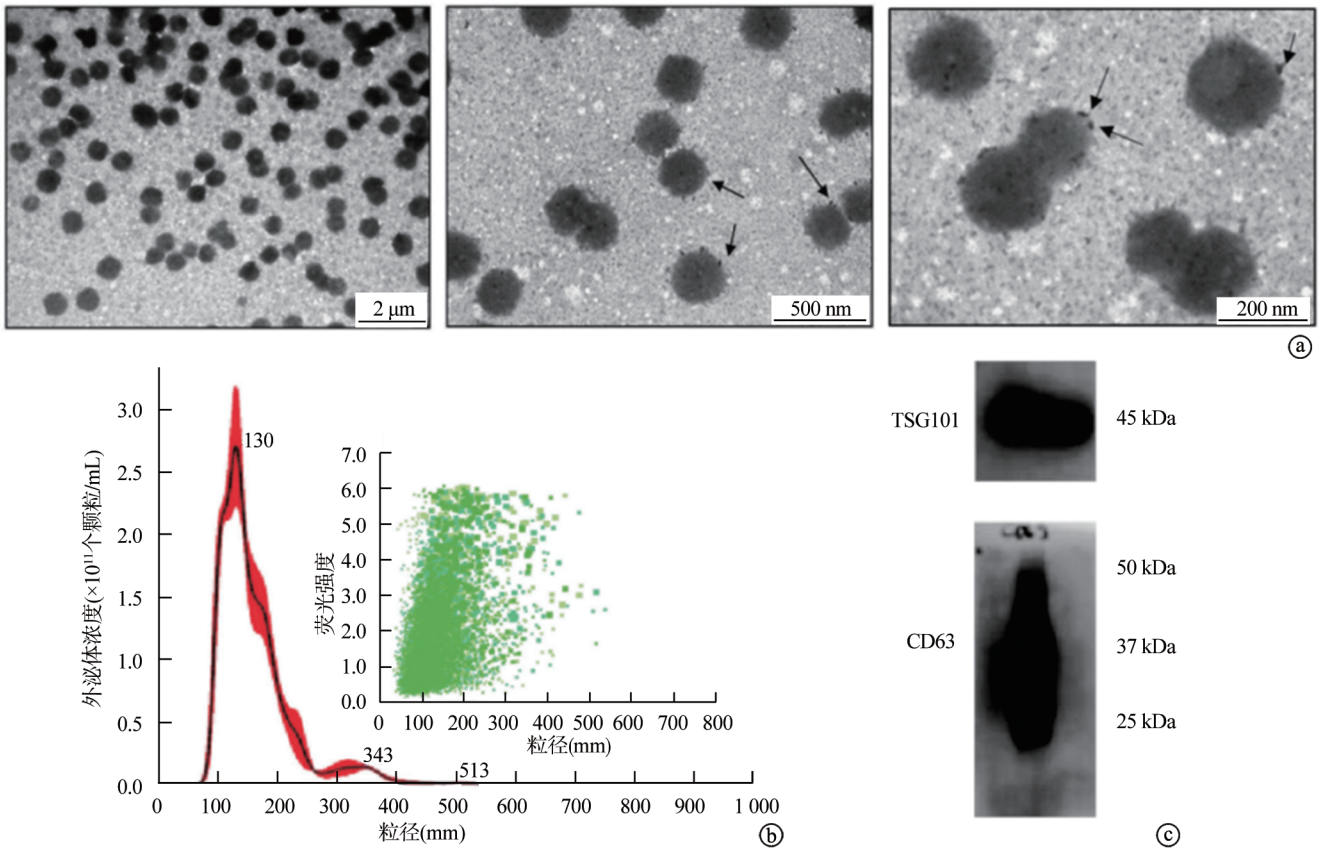
用SPSS 20.0统计学软件处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较用*LSD-t*检验;2组间比较用独立样本*t*检验。*Pearson*法分析exomiR与DAS28、ESR、CRP的相关性。用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析血清exomiR诊断RA的价值,计算曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)、灵敏度和特异度。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清外泌体鉴定

透射显微镜下观察外泌体直径为30~513 nm;

Nanosight 检测显示,外泌体平均粒径为 159.5 nm,总浓度为 2.61×10^{11} 个颗粒/mL;蛋白印迹法检测到外泌体标志物 TSG101 及 CD63(图 1),说明样品中含有大量外泌体颗粒,且具有外泌体特性。



a:透射电子显微镜观察外泌体(箭头所指为外泌体);b:Nanosight 检测外泌体浓度及粒径分布;c:蛋白印迹法检测外泌体标志物 TSG101 及 CD63

图 1 血清外泌体鉴定

2.2 2 组患者血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 表达水平比较

与对照组比较,RA 组患者血清 exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p 表达水平较高,而 exomiR-125a-5p 表达水平较低($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者血清 exomiR 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	exomiR-24-3p	exomiR-125a-5p	exomiR-144-3p
RA 组	124	1.34±0.57	0.67±0.13	1.46±0.35
对照组	100	0.81±0.17	1.19±0.20	0.87±0.14
t		9.831	22.450	15.859
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 诊断 RA 的价值

ROC 曲线分析结果显示,血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 诊断 RA 的 *AUC* 分别为 0.703、0.824、0.736,灵敏度分别为 94.89%、96.23%、93.01%,特异度分别为 75.01%、85.88%、82.14%。三者联合检测诊断 RA 的 *AUC* 为 0.889,灵敏度为97.23%,特异度为 90.12%,见图 2。

2.4 血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 与 RA 疾病活动度的关系

血清 exomiR-24-3p、exomiR-144-3p 与 DAS28、ESR、CRP 均呈正相关($P<0.05$);exomiR-125a-5p 与 DAS28、ESR、CRP 均呈负相关($P<0.05$),见表 2。单因素分析结果显示,不同疾病活动度 RA 患者的 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p、exomiR-144-3p 表达水平比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),疾病活动度越高,exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p 表达水平越高,而 exomiR-125a-5p 表达水平越低,见表 3。

表 2 血清 exomiR 与 DAS28 评分、ESR、CRP 的相关性分析(r 值)

exomiR	DAS28 评分	ESR	CRP
exomiR-24-3p	0.269*	0.210*	0.385*
exomiR-125a-5p	−0.352*	−0.335*	−0.431*
exomiR-144-3p	0.300*	0.341*	0.287*

*:$P<0.05$

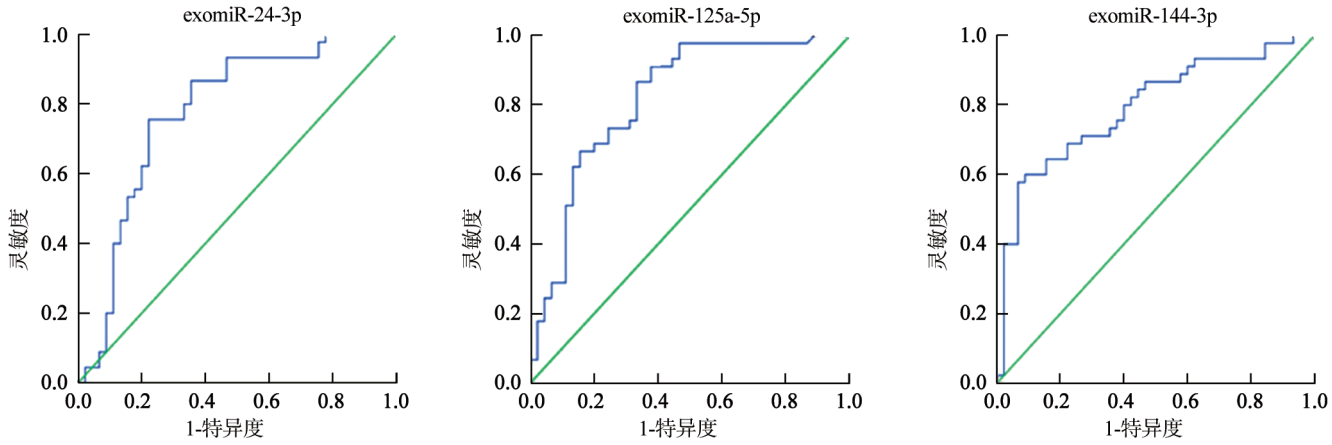


图 2 血清 exomiR 诊断 RA 的 *ROC* 曲线

表 3 血清 exomiR 与疾病活动度的关系($\bar{x} \pm s$)

疾病活动度	*n*	exomiR-24-3p	exomiR-125a-5p	exomiR-144-3p
缓解	25	0.91 ±0.18	0.83 ±0.25	0.69 ±0.10
低活动度	26	1.01 ±0.32	0.74 ±0.19	0.82 ±0.21
中度活动度	45	1.31 ±0.40	0.65 ±0.23	0.90 ±0.22
高活动度	28	1.59 ±0.57	0.47 ±0.18	1.01 ±0.32
F		8.231	19.003	12.874
P		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

RA 是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,随着病情进展,可导致关节畸形和功能障碍,因此早期诊断显得尤为重要[1]。当前临床上仍缺乏高灵敏度和特异度的实验室检查指标,主要依靠临床表现及影像学检查,然而部分患者就诊时已出现不可逆的关节损伤[16]。外泌体在 RA 发生发展中的作用近年来备受关注。外泌体是一种囊泡体,可以由所有细胞分泌,存在于血液、尿液和脑脊液等多种体液组织中[17]。外泌体中含有非常多的生物活性物质,例如蛋白质和非编码 RNA 等重要的遗传物质,这些物质可以通过循环转移到靶细胞而发挥作用[18]。有研究显示,外泌体可以参与发育、免疫炎症损伤、组织修复等病理生理过程,外泌体来源的淀粉样蛋白、瓜氨酸蛋白、非编码 RNA 对 RA 的诊断和治疗有较高的应用价值[19]。

miR 是单链非编码 RNA,可作用于靶基因,抑制其翻译或者促使其降解,起到转录后基因沉默作用。miR 分子较为稳定,并且特异度较高,成为研究 RA 生物学标志物的热点。miR 占所有外泌体的 50% 以上,exomiR 为 RA 的早期诊断提供了较好的思路[20]。有研究发现,RA 患者血浆 exomiR-146a-5p、exomiR-155-5p 均高于健康人群,并且 RA 活动期患者高于稳定期患者[21]。本研究检测了 RA 患者血清中 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 表达水平。miR-24-3p 是近年来新发现的一种非编码 RNA,在骨关节炎[22]和癌症[23]等疾病中异常表达。有研究发现,miR-24-3p 与免疫炎症损伤有关,在 RA 患者血浆中表达水平升高,对 RA 的诊断有一定价值[24-25]。miR-125a-5p 与细胞增殖、分化和凋亡密切相关,参与免疫炎症信号通路的应答,调节免疫细胞分化[26]。有研究显示,RA 患者血浆中 miR-125a-5p 的表达水平降低[25]。miR-144-3p 可通过 BMP2/PI3K/Akt 信号通路促进 RA 患者软骨损伤[11]。本研究也发现,与对照组比较,RA 组患者血清 exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p 表达水平较高,而 exomiR-125a-5p 表达水平较低。提示 miR-24-3p、miR-125a-5p 和 miR-144-3p 可通过调节免疫炎症而影响 RA 进展。

本研究首次分析了血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 诊断 RA 的价值,结果显示,血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 诊断 RA 的 *AUC* 分别为 0.703、0.824、0.736,灵敏度分别为 94.89%、96.23%、93.01%,特异度分别为 75.01%、85.88%、82.14%;三者联合检测可将 *AUC* 提高至 0.889,灵敏度提高至 97.23%,特异度提高至 90.12%。提示血清 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 三者联合诊断 RA 的价值较高。在 RA 疾病活动度方面,血清 exomiR-24-3p、exomiR-144-3p 均与 DAS28、ESR、CRP 呈正相关;exomiR-125a-5p 与 DAS28、ESR、CRP 均呈负相关;且 RA 疾病活动度越高,exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p 表达水平越高,而 exomiR-125a-5p 表达水平越低。提示 exomiR-24-3p、exomiR-125a-5p 和 exomiR-144-3p 对 RA 的诊断和病情评估有较高价值。

综上所述,RA 患者血清中 exomiR-24-3p 和 exomiR-144-3p表达水平较健康人群高,而 exomiR-125a-5p 表达水平较低;三者联合检测对 RA 的诊断有

较高价值,并且可以评估疾病活动度。然而本研究也存在一些局限性,未检测 RA 患者治疗前后 exomiR 表达水平的变化,也未探讨 exomiR 在 RA 中的作用机制。未来需要开展体内外研究,分析 exomiR 影响 RA 的生物学机制。

[参考文献]

[1] Cush JJ. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. Med Clin North Am,2021,105(2):355 - 365. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010.

[2] Al-Janabi A, Ali RN. Early diagnosis of aspergillosis in asthmatic and rheumatoid arthritis patients by Aspergillus galactomannan antigen assay: a case-control study in Karbala providence[J]. J Asthma,2021:1 - 7. doi:10.1080/02770903.2021.1996601.

[3] Isaac R, Reis FCG, Ying W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism[J]. Cell Metab,2021,33(9):1744 - 1762. doi:10.1016/j.cmet.2021.08.006.

[4] Hussain S, Zahra Bokhari SE, Fan XX, et al. The role of exosomes derived miRNAs in cancer[J]. J Pak Med Assoc,2021,71(7):1856 - 1861. doi:10.47391/JPMA.398.

[5] El-Shal AS, Shalaby SM, Abouhashem SE, et al. Urinary exosomal microRNA-96-5p and microRNA-183-5p expression as potential biomarkers of bladder cancer[J]. Mol Biol Rep,2021,48(5):4361 - 4371. doi:10.1007/s11033 - 021 - 06451 - 5.

[6] Xu YX, Pu SD, Li X, et al. Exosomal ncRNAs: novel therapeutic target and biomarker for diabetic complications[J]. Pharmacol Res,2022,178:106135. doi:10.1016/j.phrs.2022.106135.

[7] He M, Zhang HN, Tang ZC, et al. Diagnostic and therapeutic potential of exosomal microRNAs for neurodegenerative diseases[J]. Neural Plast,2021,2021:8884642. doi:10.1155/2021/8884642.

[8] Lim MK, Yoo J, Sheen DH, et al. Serum exosomal miRNA-1915-3p is correlated with disease activity of Korean rheumatoid arthritis[J]. In Vivo,2020,34(5):2941 - 2945. doi:10.21873/invivo.12124.

[9] Murata K, Furu M, Yoshitomi H, et al. Comprehensive microRNA analysis identifies miR-24 and miR-125a-5p as plasma biomarkers for rheumatoid arthritis[J]. PLoS One,2013,8(7):e69118. doi:10.1371/journal.pone.0069118.

[10] Tavasolian F, Hosseini AZ, Soudi S, et al. A systems biology approach for miRNA-mRNA expression patterns analysis in rheumatoid arthritis[J]. Comb Chem High Throughput Screen,2021,24(2):195 - 212. doi:10.2174/1386207323666200605150024.

[11] Mo ML, Jiang JM, Long XP, et al. MiR-144-3p aggravated cartilage injury in rheumatoid arthritis by regulating BMP2/PI3K/Akt axis[J]. Mod Rheumatol,2021,30:105. doi:10.1093/mr/roab105.

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

[13] Yu Q, Li Y, Peng S, et al. Exosomal-mediated transfer of OIP5-AS1 enhanced cell chemoresistance to trastuzumab in breast cancer via up-regulating HMGB3 by sponging miR-381-3p[J]. Open Med (Wars),2021,16(1):512 - 525. doi:10.1515/med - 2021 - 0249.

[14] 赵 芬, 张爱萍, 赵楠楠,等. 类风湿关节炎患者血清 IL-27 水平及外周血 PLR 检测与疾病活动度的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):34 - 37. doi:10.3969/j.issn.1671 - 7414.2019.01.009.

[15] Mistry J, Sharif M, Prideaux A, et al. Use of rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) in routine care: identification of DAS28 remission and unmet patient-reported outcomes[J]. Rheumatol Adv Pract,2020,4(2):rkaa013. doi:10.1093/rap/rkaa013.

[16] Zhou S, Lu H, Xiong M. Identifying immune cell infiltration and effective diagnostic biomarkers in rheumatoid arthritis by bioinformatics analysis[J]. Front Immunol,2021,12:726747. doi:10.3389/fimmu.2021.726747.

[17] Zhou Y, Zhang Y, Gong H, et al. The role of exosomes and their applications in cancer[J]. Int J Mol Sci,2021,22(22):12204. doi:10.3390/ijms222212204.

[18] Alzhrani GN, Alanazi ST, Alsharif SY, et al. Exosomes: isolation, characterization, and biomedical applications[J]. Cell Biol Int,2021,45(9):1807 - 1831. doi:10.1002/cbin.11620.

[19] Payandeh Z, Pirpour Tazehkand A, Azargoonjahromi A, et al. The role of cell organelles in rheumatoid arthritis with focus on exosomes[J]. Biol Proced Online,2021,23(1):20. doi:10.1186/s12575 - 021 - 00158 - 4.

[20] 李容英,杨晓娟. 外泌体 microRNA 在阿尔茨海默症的早期诊断研究进展[J]. 国际老年医学杂志,2022,43(1):106 - 110. doi:10.3969/j.issn.1674 - 7593.2022.01.026.

[21] 桑成晨,钱 龙. miRNA-146a-5p 和 miRNA-155-5p 在类风湿关节炎患者血浆外泌体中的表达及意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2020,40(11):825 - 831. doi:10.3760/cma.j.cn112309 - 20191106 - 00369.

[22] Xu J, Qian X, Ding R. MiR-24-3p attenuates IL-1β-induced chondrocyte injury associated with osteoarthritis by targeting BCL2L12[J]. J Orthop Surg Res,2021,16(1):371. doi:10.1186/s13018 - 021 - 02378 - 6.

[23] Kong M, Li H, Yuan W, et al. The role of Circ_PRKCI/miR-24-3p in the metastasis of prostate cancer[J]. J BUON,2021,26(3):949 - 955. doi:10.1101/gad.315739.118.

[24] Soroosh A, Fang K, Hoffman JM, et al. Loss of miR-24-3p promotes epithelial cell apoptosis and impairs the recovery from intestinal inflammation[J]. Cell Death Dis,2021,13(1):8. doi:10.1038/s41419 - 021 - 04463 - 4.

[25] Safari F, Damavandi E, Rostamian AR, et al. Plasma levels of microRNA-146a-5p, microRNA-24-3p, and microRNA-125a-5p as potential diagnostic biomarkers for rheumatoid arthris[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2021,20(3):326 - 337. doi:10.18502/ijaai.v20i3.6334.

[26] Zhou H, Lin S, Hu Y, et al. miR-125a-5p and miR-7 inhibits the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cell by targeting EGFR[J]. Mol Med Rep,2021,24(4):708. doi:10.3892/mmr.2021.12347.

(编辑:杨 颖)