综 述

长链非编码RNA与类风湿关节炎关系的研究进展

朱雅文，许博文，赵硕琪，郭锦晨
安徽中医药大学中医学院（合肥 230038）

【摘 要】长链非编码RNA（lncRNA）是一类长度大于200 nt的长链RNA，多存在于细胞核内，含polyA尾巴和启动子结构，具有参与细胞的分化、重编程以及作为疾病的诊断标志物功能。类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是以关节慢性炎症性病变为特征，最终导致关节内骨与软骨发生破坏、功能丧失的一类全身性免疫性疾病。RA发病机制复杂，影响因素众多，随着研究的深入，发现一直被人们忽视的lncRNA与RA之间有密切联系，如lncRNA参与滑膜细胞的增殖、滑膜的持续炎症反应等。本文综述了近几年有关lncRNA以及其对RA发病的影响的研究进展。

【关键词】类风湿关节炎 长链非编码RNA 自身免疫性疾病
【中图分类号】R593.22 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.018

Research advances in the association between long non-coding RNA and rheumatoid arthritis

ZHU Ya-wen，XU Bo-wen，ZHAO Shuo-qi，GUO Jin-chen
College of T.C.M，Anhui University of T.C.M，Hefei 230038，China

【**Abstract**】Long non-coding RNA（lncRNA）is a type of long-chain RNA with a length of more than 200 nt and often exists in the nucleus. It contains polyA tail and a promoter structure and can participate in cell differentiation and reprogramming，and meanwhile，it can also be used as a diagnostic marker for certain diseases. Rheumatoid arthritis（RA）is a type of systemic immune disease characterized by chronic inflammation in joint，which may lead to the destruction of bone and cartilage in joint and the loss of function. RA has a complex pathogenesis and various influencing factors，and with the deepening of research，it has been found that lncRNA is closely associated with RA. For example，lncRNA is involved in the proliferation of synovial cells and the sustained inflammatory response of synovial membrane. This article reviews the research advances in lncRNA and its influence on the pathogenesis of RA in recent years.

【**Key words**】Rheumatoid arthritis Long non-coding RNA Autoimmune disease

类风湿关节炎（RA）是一种因免疫系统功能异常而导致以关节滑膜持续性炎症，骨与软骨进行性、持续性破坏等为主要特征的自身免疫性疾病，一般发病率较高，占全球总人口的1%，其中女性较男性更易发病，且难治疗、难痊愈，须终身服药治疗[1-3]。RA一直备受人们关注，但发病机制仍尚未完全清楚，目前认为主要与遗传基因、激素水平、情志等因素有关[4-7]。在临床诊断上主要靠类风湿蛋白因子等血清标志物确诊RA，治疗上几乎无特效药，多用非甾体抗炎药、糖皮质激素等延缓病情。

近年来，由于生物科学技术的飞速发展，有研究者发现长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）的表达异常对自身免疫性疾病（autoimmune diseases，AD）的发病至关重要。过去lncRNA被称为

基金项目：2020年安徽中医药大学大学生校级自然科学重点项目（2020zrzd010）
第一作者简介：朱雅文，本科生。
通信作者：郭锦晨，讲师，博士研究生。E-mail:602923241@qq.com

“垃圾”RNA,不具有生物功能,但目前随着对lncRNA研究的深入,有实验表明lncRNA可通过某些复杂的关系调控基因转录机制的募集、转录后的修饰与表达以及表观遗传学[8]。此外,lncRNA参与RA的免疫应答、细胞分化等功能已成共识,可见lncRNA的表达异常与RA密切相关,这也意味着lncRNA在未来可能作为诊断或治疗RA的重要依据。本文将近年来lncRNA以及其与RA之间的相关性与发病机制的研究进展进行论述,以期对RA的发病机制阐明与治疗提供参考价值。

1 lncRNA的概述

lncRNA最初发现于1989年的一小鼠*H19*基因上,Brannan等人[9]通过克隆人类*H19*基因并进行检测,提出H19 RNA不属于经典mRNA,但当时并未对这未知RNA做具体的研究。直到21世纪初,人们对长链非编码RNA的认识愈发清晰,但仍未对lncRNA进行系统全面的定义与分类,目前普遍认同的概念是lncRNA是一类长度大于200核苷酸的RNA,主要存在于细胞核中,与mRNA相似,但lncRNA稳定性和保守性均较低,但具有更强的特异性,因缺少开放阅读框,几乎不具有编码蛋白质功能[10-11]。lncRNA的分类多种多样,若根据lncRNA来源的不同,主要可分为以下几类:①转录:由RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAPLL)催化脱氧核糖核酸转录形成;②断裂:在蛋白编码基因的过程中,若其密码子发生错位等情况,则转录产物发生断裂,从而形成一段长链非编码RNA;③重组:若染色质发生了重组,会引起基因座(locus, loci)通读,从而会产生一段含外显子的lncRNA;④转座:人体一些特定遗传基因如转座子等,在非编码基因的复制时通过移位等效应产生;⑤重复:部分基因组间串联后存在重复的基因组序列,通过这一重复序列可获得[12-13]。

2 lncRNA的生物学功能

尽管lncRNA的形成机制没有相似之处,但学者通过研究发现lncRNA主要以信号、诱饵、引导以及支架四类功能的形式参与人体生理病理变化[14]。

2.1 信号分子

一般情况下,部分lncRNA在人体生长发育的特定时间与地点才能进行转录,在特异性转录这一过程中,lncRNA可以作为一种信号分子用于调节、控制其它基因的转录与表达,同时,调控的过程中减少了蛋白质翻译的参与,因而显著地提高了lncRNA的调节与控制的速度。如*Xist*基因,在真哺乳亚纲哺乳动物(Eutherian mammal)X染色体失活时属于关键起始基因,*Xist*可与经历核糖核酸重塑、染色体修饰等其它途径获得的蛋白质结合组成“Xist RNA-蛋白质”颗粒,利用该复合物作为一类信号分子来判断X染色体是否处于失活状态[15]。

2.2 诱饵分子

该类lncRNA又被称为“分子海绵”,作为分子诱饵通过发挥“海绵作用”吸附受体或其它结构与自身结合,以达到激活或抑制的作用使特定目标基因的转录受到调控,以此调节基因的表达。如生长特异性转录因子5(growth arrest-special transcript 5, GAS5)是一类细胞在应激和营养物质供应时生存的关键调节因子,其转录出的部分产物的二级结构与肾上腺皮质激素的反应元件相似,当肾上腺皮质激素发挥作用的时候,GAS5借助自身和肾上腺皮质激素相似的结构与激素相应的效应元件结合,同时GAS5作为诱饵可与肾上腺皮质激素的DNA结构域进行结合,从而共同抑制肾上腺皮质激素受体的功能[16-17]。

2.3 引导分子

具有引导作用的lncRNA介导复合蛋白到特定DNA序列,再通过顺式或反式机制调节靶基因的表达。一个典型的例子是HOXA转录本远端(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)可将信号从高阶染色体构型传输到染色质编码中起作用。HOTTIP首先与WDR5蛋白直接结合,再通过HOXA位点招募该复合物进入HOXA特定的区域,发生H3K4甲基化和*HOXA*基因转录的激活[18]。再如lncRNA TINCR,胃癌(gastric cancer, GC)患者体内具有诱导TINCR转录作用的转录因子E2F1异常表达,使得TINCR能与STAU1(staufen1)蛋白结合从而影响CAKN2B mRNA的稳定性与表达[19]。

2.4 支架分子

某些lncRNA类似“中央平台”,因具有可与不同的蛋白或其它转录因子结合的结合域,能精确调控生物体内信号的传递。如*INK4*基因座中反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)可作为分子支架促进WDR5与HDAC3结合形成“WDR5-HDAC3”复合物,再通过组蛋白修饰调节*NOX1*等靶基因的表达,上调ROS水平,促进人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells, HASMC)表型的转变[20]。

3 lncRNA与RA发病的关系

RA主要与免疫系统的表达异常有关，其病理特点为滑膜细胞发生病变，包括血管翳的产生、成纤维细胞样滑膜细胞（fibroblast-like synoviocytes，FLS）的增生以及免疫细胞的浸润等，再以骨和软骨发生不可逆损害、出现功能丧失为最终结局[21]。lncRNA作为参与免疫调节的重要因子，有研究经过lncRNA微列阵鉴定表明，RA患者的FLS与正常的成纤维滑膜细胞内的lncRNA相比差异较大，可能与RA密切相关[22]。目前在临床上治疗与诊断RA仍具有很大的局限性，所以探求lncRNA在RA发病与发展过程中扮演的角色对未来探讨RA的发病机制、治疗以及预防有重要价值。

3.1 lncRNA与滑膜细胞增殖以及炎症的关系

RA的滑膜组织中存在于成纤维细胞样滑膜细胞、单核/巨噬细胞（monocyte/giant eosinophilic cells，Mø）、淋巴细胞以及炎性细胞等细胞，其中成纤维细胞样滑膜细胞是滑膜组织中致病的关键细胞，存在于关节腔内，具有维持关节正常平衡、基质重塑以及调控关节炎症反应的功能。研究表明，若FLS过度增殖，可致血管新生、关节内的骨与软骨从而发生损害[23-24]。

Yue等[25]研究发现Lnc-ITSN1-2的表达增加影响RA活动性；RA患者的FLS中lnc-ITSN1-2与正常人相比表达增加，核苷酸结合寡聚化结构域2（nucleotide-binding oligomerization domain2，NOD2）是树突状细胞（dendritic cell，DC）、Mø等细胞内表达的一类模式识别受体，在调节免疫应答中起到了重要作用，该受体与lnc-ITSN1-2的表达呈正相关。通过介导NOD2的信号传导途径可使lnc-ITSN1-2的表达下调，RA患者体内的FLS分泌白介素17、INF-γ等炎症因子进而得到抑制，RA-FLS炎症反应得到了缓解。Wu等[26]通过大鼠研究进一步发现，PVT1升高可抑制RA-FLS凋亡，从而促进增殖和炎症反应。在患RA大鼠的FLS中lncRNA PVT1增高，该基因可抑制具有缓解RA关节功能、减轻炎症反应作用的sirt6的转录与表达，故随着sirt6的表达受到抑制，大鼠体内FLS的凋亡数量发生减少、滑膜细胞的增殖增加以及炎症反应加重。另有Yan等[27]通过试验证明了lncRNA HIX003209的增加可促进RA炎症的进展，通过RA患者与正常人体内PMBC对比发现：RA患者PMBC中lncRNA HIX003209的表达升高，一方面随着该基因的表达增加，C-反应蛋白、红细胞沉降率以及类风湿因子的数值出现升高，提示lncRNA HIX003209与RA的发病有关；另一方面，该基因的表达和与RA滑膜炎有关的TLR2、TLR4呈正相关，说明lncRNA HIX003209可通过提高Mø的炎症反应参与RA的发病。除此之外，已知转录因子核基因κB（NF-κB）信号通路通过介导释放IL-6、IL-1β、TNF等因子从而参与类风湿关节炎发病的作用已被证实，lncRNA HIX003209还可通过该信号通路提高Mø的数量与活性以调节关节内的滑膜炎症[28-29]。Yang等[30]首次研究发现FLS内lncRNA 锌指结构反义转录本1（zinc finger antisense 1，ZFAS1）的沉默可降低RA患者FLS的侵袭与转移，更有研究表明lncRNA ZFAS1可通过抑制miR-27a从而促进RA-FLS中细胞的迁移和侵袭功能，表明了lncRNA ZFAS1对RA的炎症反应至关重要。此外，Wang等[31]用微阵列分析法对比正常人与RA患者血清中lncRNA的分布探析lncRNA uc.477是否与RA有关的研究发现，与正常人相比RA患者血清中出现lncRNA uc.477上调和miR-19b下调的情况，再通过对RA患者衍生的FLS进行定量实时PCR分析进一步证实了这项异常结果的存在，之后研究者发现lncRNA uc.477可通过干扰pri-miR-19b发挥促炎的作用从而参与RA的发病。综上可见，lncRNA之所以与RA等自身免疫性疾病的发生有密切关系，与患者自身正常的组织发生了特殊反应有关，如lncRNA与部分启动子接触并与其转录出的激活物作用于基因敏感位，最后可导致RA等自身免疫性疾病发生。

综上可见，lncRNA对RA患者的滑膜细胞增殖与炎症反应的作用尤为重要。

3.2 lncRNA在诊断与治疗RA的应用

RA的临床诊断主要依靠血细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、抗链球菌溶血素O（anti streptolysin O，ASO）、类风湿因子（rheumatoid factor，RF）以及抗角蛋白抗体（anti keratin antibody，AKA）等作为标志物，但一些指标检测时可能会出现假阴性或只有在一些特定的情况下才能有数据的可靠性，更重要的是，这些标志物的出现往往代表着RA患者的关节已经出现了损害，大多患者已错过了最佳的治疗时期[32-33]。在临床治疗上缺乏治愈RA的特效药，多用一些常见镇痛药（analgesics）、非甾体抗炎药（nNonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAIDs）和糖皮质激素（glucocorticoid）等缓解病情，且该类药物副作用多，长久使用对人体损害较大。近年来随着测序技术的进步，专业研究者逐渐发现在类风湿关节炎疾病中一些上调或下调的LncRNA起到了至关

重要的作用,并且有些可以用于RA的疾病的诊断与治疗。

3.2.1 lncRNA作为RA的生物学标志物 随着科学技术的不断提高,有学者通过转录组测序等技术发现在患有RA患者体内有很多异常表达的lncRNA,这一发现为今后寻找治疗RA特效药物的道路提供了匪浅的帮助。

Liu等[34]研究发现lncRNA-CASC2和IL-17水平呈显著的负相关,RA患者血浆中lncRNA-CASC2下调、IL-17上调,lncRNA-CASC2的过表达可促进患者FLS凋亡,并且具有抑制FLS中IL-17表达的作用,而IL-17的治疗对lncRNA-CASC2的表达没有明显影响,故lncRNA-CASC2的下调与RA有关,可推测其可作为诊断RA的潜在标志物之一。

HOX转录反义RNA(hox transcript antisense RNA, Hotair)是一类具有反式转录调控能力的长链非编码RNA,2007年,Rinn等[35]在人体成纤维细胞内首次发现并简称其为Hotair;2015年,Song等[36]为确定lncRNA信号在RA中的预后价值,研究发现Hotair的表达在RA患者分化的骨细胞和滑膜细胞中出现下调,但在血液中明显上调,且Hotair的高水平表达可引起活性巨噬细胞的迁移以及抑制基质基础蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族的MMP-2与MMP-13的表达;2017年,Zhang等[37]通过大鼠实验研究发现,Hotair的过表达可导致白细胞介素17和白细胞介素23等炎性因子表达下调,并且抑制由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的细胞增殖,不仅如此,高水平表达的Hotair借助p65对细胞核的拮抗作用调控由脂多糖处理的NF-κB的活性,从而降低IL-1β与TNF-α的表达水平,可见Hotair可抑制患有RA疾病大鼠的滑膜炎性反应并且具有促进大鼠细胞增殖的作用,同时在诊断RA疾病方面有广阔的前景。

由此可见,lncRNAs虽复杂多样,但其在机体某一阶段的上调或下调都可能与RA密切相关,并且可以作为疾病的诊断标志物之一,这对临床上治疗RA具有重要的参考意义。

3.2.2 lncRNA在治疗中的作用 Lu等[38]通过应用实时反转录聚合酶链反应(real-time reverse transcription polymerase chain reaction)对比检测RA患者与正常人T细胞,发现RA患者T细胞中有10种异常表达的lncRNA,其中LOC100652951与LOC100506036表达上调,再对RA患者使用生物制剂后,两者发生了截然不同的变化,前者的表达水平下降而后者出现升高,并且目前研究已发现LOC100506036的高表达可抑制鞘磷脂磷酸二酯酶1(sphingomyelin phosphodiesterase 1, SMPD1)的表达,从而可能促进RA的炎症反应,这表明LOC100652951与LOC100506036在未来研究治疗RA方向有重要作用。

在Li等[39]探究长链非编码RNA转移相关肺腺癌转录物1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与RA关系的研究中,实验表明沉默的MALAT1具有刺激白细胞介素6、白细胞介素10和肿瘤坏死因子-α等炎性细胞因子的分泌以及β-连环蛋白的成核作用。此外,MALAT1可通过促进CTNNB1启动子甲基化和抑制Wnt信号通路从而发挥抑制RA-FLS增殖和炎症反应的作用,此项研究为RA的治疗提供了一个新的候选靶点。如Pan等[40]研究发现,lncRNA MALAT1的表达与具有调节磷酸肌醇3激酶(PI3K)/AKT信号通路功能的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyl aspartate specific proteinase, caspcase)家族的caspcase-3、caspase-9呈正相关,PI3K/AKT通路又与细胞的增殖、凋亡有关,槲皮素可通过升高lncRNA MALAT1的表达水平抑制该通路的激活从而促进FLS凋亡以达到调控炎症反应。

Zhao等[41]通过RNA微阵列技术、建立RA小鼠模型研究发现,过度表达的lncRNA LINC01197可改善RA-FLS增殖和炎症反应,同时,LINC01197可通过与miR-150的结合利用其"海绵作用"促进THBS2的表达,从而使TLR4/NF-κB信号通路失活以达到减轻RA炎症的目的;但在RA模型小鼠的滑膜组织中LINC01197表达水平较低,故从提高lncRNA LINC01197方面入手治疗RA也是一个新的方向。

由上可见,在治疗RA等自身免疫性疾病时,可通过改变一些高表达的lncRNA等针对性治疗以影响该类lncRNA的表达来调节目标蛋白,从而达到治疗的效果。随着研究的深入,越来越多的高表达lncRNA被发现具有作为识别RA标志物的能力。

4 结语与展望

随着测序技术的发展,部分lncRNA的结构与功能逐渐清晰化,不再被称为"垃圾"RNA,有研究者发现lncRNA与多种疾病密切相关,其中以Hotair等长链非编码RNA为代表参与着RA的发生发展,如促进滑膜细胞的增殖、滑膜炎症反应、骨与软骨的破坏等。此外,lncRNA还可以用于诊断和治疗RA,为临床诊治RA提供新的方向。但由于lncRNA数目繁多、结构复杂、功能多样,现存的问题还有很多,如:①ln-

cRNA的命名：现如今越来越来的lncRNA被发现，但是在命名方面并未做到规范统一，并且人们约定俗成地认为lncRNA长度大于200nt，不参与蛋白质的编码，近年来有研究者发现部分长度不满足200nt的RNA也属于长链非编码RNA的队伍，且有少数lncRNA具有较短的开放阅读框，可参与一些小肽的编码；②技术缺乏：即使近年来的测序技术已有较大的提高，人们对有些lncRNA有一定的了解，但与lncRNA的总数相比，我们发现与掌握的lncRNA也只是总体的冰山一角，还有许多lncRNA等待研究者们去探索和了解，并且就目前的技术而言，若想实时观测体内的lncRNA仍无法实现，故针对lncRNA的特点去创建专门的设备与研究体系也是未来研究方向；③潜在机制仍须探索：现已知某些lncRNA异常表达与RA的发病有关，但其具体的因果关系仍需要研究者们去潜心研究。总而言之，lncRNA的发现不仅为探究RA的发病机制、诊断与治疗作出了贡献，同时在生命体分子机制方面也充当着不可替代的角色，值得更多的研究者潜心探索。

参 考 文 献

[1] Fu HT, Hu D, Zhang LC, *et al*. Role of extracellular vesicles in rheumatoid arthritis[J]. Mol Immunol, 2018, 93: 125-132.

[2] Sarabi ZS, Saeidi MG, Khodashahi M, *et al*. Evaluation of the anti-inflammatory effects of atorvastatin on patients with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial[J]. Electron Physician, 2016, 8(8): 2700-2706.

[3] Ding YJ, Zhao Q, Wang LF. Pro-apoptotic and anti-inflammatory effects of araloside A on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Chem Biol Interact, 2019, 306: 131-137.

[4] Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, *et al*. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(8): 1357-1364.

[5] Stack RJ, Stoffer M, Englbrecht M, *et al*. Perceptions of risk and predictive testing held by the first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis in England, Austria and Germany: a qualitative study[J]. BMJ Open, 2016, 6(6): e010555.

[6] Kyaw MT, Sakthiswary R, Ani Amelia Z, *et al*. Effects of methotrexate therapy on the levels of gonadotropic hormones in rheumatoid arthritis patients of reproductive age[J]. Cureus, 2020, 12(4): e7632.

[7] Wang JY, Yin J, Li W, *et al*. Association between SLCO1A2 genetic variation and methotrexate toxicity in human rheumatoid arthritis treatment[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(8): e22513.

[8] Wu L, Zhou HY, Zhang QQ, *et al*. DNA methylation mediated by a microRNA pathway[J]. Mol Cell, 2010, 38(3): 465-475.

[9] Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, *et al*. The product of the H19 gene May function as an RNA[J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(1): 28-36.

[10] Grixti JM, Ayers D. Long noncoding RNAs and their link to cancer[J]. Noncoding RNA Res, 2020, 5(2): 77-82.

[11] Greene J, Baird AM, Casey O, *et al*. Circular RNAs are differentially expressed in prostate cancer and are potentially associated with resistance to enzalutamide[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10739.

[12] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.

[13] Atianand MK, Fitzgerald KA. Long non-coding RNAs and control of gene expression in the immune system[J]. Trends Mol Med, 2014, 20(11): 623-631.

[14] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 206.

[15] Gao WL, Gao JS, Chen LY, *et al*. Targeting XIST induced apoptosis of human osteosarcoma cells by activation of NF-kB/PUMA signal[J]. Bioengineered, 2019, 10(1): 261-270.

[16] Petta I, Dejager L, Ballegeer M, *et al*. The interactome of the glucocorticoid receptor and its influence on the actions of glucocorticoids in combatting inflammatory and infectious diseases[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(2): 495-522.

[17] Esguerra JLS, Ofori JK, Nagao M, *et al*. Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 LincRNA[J]. Mol Metab, 2020, 32: 160-167.

[18] Ghafouri-Fard S, Dashti S, Taheri M. The HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip) lncRNA: review of oncogenic roles in human[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110158.

[19] Xu TP, Wang YF, Xiong WL, *et al*. E2F1 induces TINCR transcriptional activity and accelerates gastric cancer progression via activation of TINCR/STAU1/CDKN2B signaling axis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2837.

[20] Zhang CX, Ge SQ, Gong WH, *et al*. LncRNA ANRIL acts as a modular scaffold of WDR5 and HDAC3 complexes and promotes alteration of the vascular smooth muscle cell phenotype[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6): 435.

[21] Schmidt T, Najm A, Mussawy H, *et al*. General synovitis score and immunologic synovitis score reflect clinical

disease activity in patients with advanced stage rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8448.

[22] Zhang Y, Xu YZ, Sun N, *et al*. Long noncoding RNA expression profile in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 227.

[23] Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, *et al*. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 504.

[24] Qu SP, Li GW, Ma H, *et al*. MicroRNA-193a-3p participates in the progression of rheumatoid arthritis by regulating proliferation and apoptosis of MH7A cells through targeting IGFBP5[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4850-4857.

[25] Yue T, Fan XL, Zhang ZM, *et al*. Downregulation of lncRNA ITSN1-2 correlates with decreased disease risk and activity of rheumatoid arthritis (RA), and reduces RA fibroblast-like synoviocytes proliferation and inflammation via inhibiting NOD2/RIP2 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 4650-4666.

[26] Wu YS, Chen LW, Wang Y, *et al*. Overexpression of Sirtuin 6 suppresses cellular senescence and NF-κ B mediated inflammatory responses in osteoarthritis development[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17602.

[27] Yan SS, Wang PP, Wang JH, *et al*. Long non-coding RNA HIX003209 promotes inflammation by sponging miR-6089 via TLR4/NF-κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2218.

[28] Liu X, Teichtahl AJ, Wicks IP. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis - from the laboratory to the bedside[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(17): 2187-2197.

[29] Melis L, Van Praet L, Pircher H, *et al*. Senescence marker killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1) contributes to TNF-α production by interaction with its soluble E-cadherin ligand in chronically inflamed joints[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1223-1231.

[30] Ye Y, Gao XM, Yang NP. LncRNA ZFAS1 promotes cell migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by suppression of miR-27a in rheumatoid arthritis[J]. Hum Cell, 2018, 31(1): 14-21.

[31] Wang MJ, Mei LY, Liu ZH, *et al*. The mechanism of Chinese herbal formula HQT in the treatment of rheumatoid arthritis is related to its regulation of lncRNA uc.477 and miR-19b[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(2): 519-529.

[32] Kawaguchi H, Matsumoto I, Osada A, *et al*. Identification of novel biomarker as citrullinated inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4, specifically increased in sera with experimental and rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 66.

[33] Meyer PWA, Ally MTM, Hodkinson B, *et al*. Comparison of the diagnostic potential of three anti-citrullinated protein antibodies as adjuncts to rheumatoid factor and CCP in a cohort of South African rheumatoid arthritis patients[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(6): 993-1001.

[34] Liu C, Guo XJ, Bai SP, *et al*. lncRNA CASC2 downregulation participates in rheumatoid arthritis, and CASC2 overexpression promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes by downregulating IL-17[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(5): 2131-2137.

[35] Rinn JL, Kertesz M, wang JK, *et al*. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by nocoding RNAs[J]. Cell, 2007, 129(7): 1311-1323.

[36] Song J, Kim D, Han J, *et al*. PBMC and exosome-derived HOTAIR is a critical regulator and potent marker for rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2015, 15(1): 121-126.

[37] 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.

[38] Lu MC, Yu HC, Yu CL, *et al*. Increased expression of long noncoding RNAs LOC100652951 and LOC100506036 in T cells from patients with rheumatoid arthritis facilitates the inflammatory responses[J]. Immunol Res, 2016, 64(2): 576-583.

[39] Li GQ, Fang YX, Liu Y, *et al*. MALAT1-Driven inhibition of Wnt signal impedes proliferation and inflammation in Fibroblast-Like synoviocytes through CTNNB1 promoter methylation in rheumatoid arthritis[J]. Hum Gene Ther, 2019, 30(8): 1008-1022.

[40] Pan F, Zhu LH, Lv HZ, *et al*. Quercetin promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by upregulating lncRNA MALAT1[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(5): 1507-1514.

[41] Zhao F, Dong J, Guo JL, *et al*. Inhibiting role of long non-coding RNA LINC01197 in inflammation in rheumatoid arthritis through the microRNA-150/THBS2 axis [J]. Exp Cell Res, 2020, 394(2): 112136.

(2020-09-11 收稿)