

- [30] KOGURE T, YAN I K, LIN W L, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of a novel long noncoding RNA TUC339: a mechanism of intercellular signaling in human hepatocellular cancer[J]. *Genes Cancer*, 2013, 4 (7/8): 261-272.
- [31] CHEN X, ZHOU J, LI X, et al. Exosomes derived from hypoxic epithelial ovarian cancer cells deliver microRNAs to macrophages and elicit a tumor-promoted phenotype[J]. *Cancer Lett*, 2018, 435(1): 80-91.
- [32] WU Q, WU X, YING X, et al. Suppression of endothelial cell migration by tumor associated macrophage-derived exosomes is reversed by epithelial ovarian cancer exosomal lncRNA[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17(1): 62-68.
- [33] CONIGLIARO A, COSTA V, LO DICO A, et al. CD90⁺ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 155.
- [34] LANG H L, HU G W, ZHANG B, et al. Glioma cells enhance angiogenesis and inhibit endothelial cell apoptosis through the release of exosomes that contain long non-coding RNA CCAT2[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 785-798.
- [35] TAKAHASHI K, YAN I K, KOGURE T, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2014, 4: 458-467.
- [36] WANG J, LV B, SU Y, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA HOTTIP promotes cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating HMGA1/miR-218 Axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11325-11338.
- [37] XUE M, CHEN W, XIANG A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 143.
- [38] HAN M, GU Y, LU P, et al. Exosome-mediated lncRNA AFAP1-AS1 promotes trastuzumab resistance through binding with AUF1 and activating ERBB2 translation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 26.
- [39] TAKAHASHI K, YAN I K, WOOD J, et al. Involvement of extracellular vesicle long noncoding RNA (linc-VLD-LR) in tumor cell responses to chemotherapy[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(10): 1377-1387.
- [40] ZHANG R, XIA Y, WANG Z, et al. Serum long non coding RNA MALAT-1 protected by exosomes is up-regulated and promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 406-414.
- [41] LIU T, ZHANG X, GAO S, et al. Exosomal long noncoding RNA CRNDE-h as a novel serum-based biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85551-85563.
- [42] ZHANG J, LIU J, XU X, et al. Curcumin suppresses cisplatin resistance development partly via modulating extracellular vesicle-mediated transfer of MEG3 and miR-214 in ovarian cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(3): 479-487.
- [43] IEMPRIDEE T. Long non-coding RNA H19 enhances cell proliferation and anchorage-independent growth of cervical cancer cell lines[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(2): 184-193.
- [44] ZHANG J, LIU S C, LUO X H, et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1116-1121.
- [45] ISIN M, UYSALER E, ÖZGÜR E, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J]. *Front Genet*, 2015, 6(1): 168.
- [46] XU C G, YANG M F, REN Y Q, et al. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(20): 4362-4368.
- [47] 李海霞, 涂建成, 任丽, 等. 液体活检在临床肿瘤诊疗中的应用及挑战[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(20): 2433-2438.
- [48] WU P, MO Y, PENG M, et al. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 22.

(收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-08-19)

• 综 述 •

非侵入性生物标志物微小 RNA 在感染性疾病中的研究进展*

谢可心, 李福兴, 张玉琳 综述, 赵卫东[△] 审核

大理大学临床医学院, 云南大理 671000

摘 要: 微小 RNA(miRNA) 是一类新发现的非编码小 RNA 分子, 主要在转录水平调节细胞的增殖、分化

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81960363); 云南省教育厅基金项目(2019Y0284); 大理大学博士科研基金项目(KYBS201721)。

[△] 通信作者, E-mail: wdzhaodali@ali.edu.cn.本文引用格式: 谢可心, 李福兴, 张玉琳, 等. 非侵入性生物标志物微小 RNA 在感染性疾病中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(3): 365-370.

及凋亡等。近年来研究发现其与心血管系统疾病、代谢性疾病、恶性肿瘤等密切相关,尤其在各种人类感染性疾病中,miRNA 亦可作为疾病诊断及发生、发展的潜在生物标志物。该文从 miRNA 在炎症反应中的分子机制出发,重点阐述 miRNA 作为感染性疾病非侵入性生物标志物的最新研究进展。

关键词:微小 RNA; 感染性疾病; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.026

中图法分类号:R51

文章编号:1673-4130(2021)03-0365-06

文献标志码:A

Research progress of noninvasive biomarker microRNA in infectious diseases*

XIE Kexin, LI Fuxing, ZHANG Yulin, ZHAO Weidong[△]

Clinical Medical College of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

Abstract: MicroRNA (miRNA) is a new class of non coding small RNA molecules, which mainly regulate cell proliferation, differentiation and apoptosis at the transcriptional level. In recent years, studies have found that it is closely related to cardiovascular diseases, metabolic diseases, malignant tumors and other diseases, especially in a variety of human infectious diseases, miRNA can also be used as a potential biomarker for disease diagnosis, occurrence and development. This article will focus on the latest research progress of miRNA as a noninvasive biomarker of infectious diseases based on the molecular mechanism of miRNA in inflammatory response.

Key words: microRNA; infectious diseases; biomarkers

微小 RNA(miRNA)是一种小的内源性非编码单链 RNA 分子,长度为 18~22 个核苷酸,通过与特定的信使 RNA(mRNA)3' 非翻译区(3' UTR)结合,导致 mRNA 降解或翻译抑制,从而对基因进行转录后的表达调控^[1]。研究表明,人类基因组中 miRNA 基因仅占人类基因组的 3% 左右,却可调节高达 60% 的蛋白质编码基因,并参与细胞凋亡、增殖、分化和转移等生物学过程^[2]。

据研究,miRNA 在心脏、肝脏和肾脏等器官损伤时会被释放出来,其相对表达水平的变化会引起心血管病、阿尔茨海默病、恶性肿瘤等疾病^[3]。由于循环 miRNA 在体液中易获得,且具有稳定性高等优势,成为目前研究的重点。近年来,在感染性疾病中 miRNA 的表达得到广泛的研究。当病原微生物感染宿主后,宿主会利用原发性或继发性免疫应答来清除和杀灭病原微生物,而病原微生物也会利用宿主基因组中的某些特定 miRNA,改变 miRNA 的表达模式来改变自身生存环境,以利于病原微生物的生存、复制和传播,从而导致感染相关疾病的发生和发展。本文对 miRNA 在感染性疾病中的研究进展进行综述。

1 miRNA 与细菌感染

1.1 miRNA 与脓毒症 miRNA 已被证明是一种潜在的脓毒症生物标志物。研究发现,与健康对照者相比,脓毒症患者 miR-223^[4]、miR-155^[5] 等表达升高,而 miR-10a^[6] 的表达降低。不同细菌感染时,miRNA 的表达同样有差异。MA 等^[7] 发现,miR-128 过表达可以抑制金黄色葡萄球菌诱导的巨噬细胞炎症反应。与健康对照者相比,6 个 miRNA 在铜绿假单胞菌感染患者外周血单个核细胞中的表达有显著差异^[8]。此外,动物模型表明 miRNA 参与脓毒症的病理过程。

在脂多糖诱导的小鼠模型中,miR-15a-5p 可能通过激活核因子 κ B(NF- κ B)途径,上调肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导蛋白 3 相互作用蛋白 2(TNIP2)的表达,参与脓毒症的炎症过程^[9]。因此,这些 miRNA 可作为生物标志物为脓毒症的诊断提供一个新思路,从而为脓毒症早期抗感染治疗提供依据。然而,尽管进行了多年的研究,仍然没有就脓毒症患者循环中 miRNA 临床应用分析的最佳标准化策略达成共识。这很可能是由于在脓毒症患者的不同队列中存在显著的 miRNA 调节模式的差异,缺乏标准化样本收集及数据规范化分析等。

1.2 miRNA 与结核 在结核分枝杆菌感染时,特定 miRNA 的表达会发生变化。ZHANG 等^[10] 通过生物信息学分析证明,miR-892b、miR-199b-5p 和 miR-582-5p 可作为活动性肺结核新的诊断标志物。此外,不同治疗阶段的结核病患者血清中 miRNA 的表达也不同,其中 miR-21-5p 可区分治愈和未经治疗的肺结核患者^[11]。NIU 等^[12] 通过建立细胞模型,发现 miR-147b 通过 C11orf87 轴介导的 PI3K/AKT 途径来调控巨噬细胞在体外的增殖和迁移。越来越多的证据表明 miRNA 是众多以不同方式参与结核分枝杆菌发病和宿主反应的遗传因子之一。通过降低或增加特定 miRNA 的表达,进而抑制或激活其控制的基因,可以预防结核病的进展甚至可以作为治疗靶点应用于临床。

1.3 miRNA 与幽门螺杆菌 很多 miRNA 被认为与幽门螺杆菌相关胃癌的发生、发展密切相关。与胃炎患者相比,胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者胃中 miR-150、miR-155、miR-196A、miR-138 的表达上调,miR-153、miR-7 的表达下调,并在小鼠模型中得到验

证^[13]。在幽门螺杆菌感染导致胃癌的发病机制中,有研究发现宿主基因 TRPM3 启动子的异常甲基化,使胃癌患者的 miR-204 表达下调,在胃癌细胞模型中,miR-204 抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 信号通路的激活,并在动物模型中抑制肿瘤的生长和转移^[14]。幽门螺杆菌与多种 miRNA 在不典型增生、萎缩、消化性溃疡、肠化生、胃炎及其他胃肠道疾病中的分子机制需进一步研究,探讨幽门螺杆菌对胃癌和其他胃肠道疾病发生、发展过程中不同抑癌基因 miRNA 相对表达水平的变化,将为临床提供更多信息。

2 miRNA 与病毒感染

2.1 miRNA 与病毒性肝炎 miRNA 的异常表达与病毒性肝炎的发生密切相关。高通量测序研究表明,miR-522 和 miR-523 在乙型肝炎病毒阳性的肝细胞癌患者中过表达,且与远期预后显著相关^[15]。最新的研究表明,miR-224 与慢性丙型肝炎的脂肪变性相关,同时 miR-101 可能通过下调 PI3K/Akt/mTOR 途径在慢性丙型肝炎中起抗纤维化作用^[16]。肝炎病毒感染的过程和相关的肝损伤取决于多种因素,如病毒的遗传变异性,以及宿主与病毒的相互作用。如何利用 miRNA 调控肝炎病毒的表达,早期诊断和识别能预防其发展成致命的并发症,如肝硬化和肝癌,将成为改善预后、抗病毒和抗肿瘤治疗的新方式。

2.2 miRNA 与获得性免疫缺陷综合征(AIDS) miRNA 参与 AIDS 的发生、发展过程。人类免疫缺陷病毒(HIV)据其亚种、传染性、毒性及其流行程度分为 2 组,HIV-1 比 HIV-2 更具感染性和毒性。有报道称 HIV-1 感染人体的过程受 miRNA 的影响,通过直接作用于病毒基因组或编码复制病毒所需的宿主细胞蛋白来调节 HIV-1 的感染和复制^[17]。近年来,人们发现 miRNA 及其表达在 AIDS 不同时期可能存在差异。如在 AIDS 病毒感染的急性期,miR-3162-3p 在血浆中表达下调,在原始 CD4 T 细胞中,miR-124a、miR-29a 和 miR-223 等表达上调,而促进病毒进入细胞的 miR-125b 表达下调^[18]。虽然标准检测方法在检测低病毒载量等方面存在局限性,但监测 miRNA 可为诊断和预测 AIDS 进展提供有价值的信息。随着高灵敏度检测技术和高通量测序技术的发展,miRNA 可作为一种成本较低的疾病诊断方法,有望为 HIV 感染者带来新的希望。

2.3 miRNA 与流感 miRNA 在流感病毒的感染进程中起关键作用。微阵列分析 H1N1 甲型流感病毒(IVA)患者外周血中 miRNA 的表达谱发现,IVA 患者外周血中 miR-132-3p 的表达上调,而 miR-132-3p 过表达会抑制 IVA 激活的干扰素 α 和 IFN- β 的产生,从而促进 IVA 的复制^[19]。此外,miR-324-5p 通过靶向 H5N1 的 PB1 病毒 RNA 来抑制 H5N1 的复制,通过靶向 JAK1-STAT3 途径负调控细胞的 CUEDC2 基因,增强 I 型干扰素、III 型干扰素和干扰素诱导基

因的表达,随后抑制 H5N1 病毒复制^[20]。宿主 miRNA 直接或间接靶向病毒基因以调节感染期间的先天免疫反应和病毒复制。基于 miRNA 的特性,研究那些既能降解流感病毒 RNA 又能减轻病毒诱导炎症反应的 miRNA,可以开发出新一代的流感疫苗。总之,特异 miRNA 是一种潜在的诊断标志物和临床治疗工具。

2.4 miRNA 与冠状病毒肺炎 miRNA 参与冠状病毒的感染进程。在机体的固有免疫中,I 型干扰素(IFN-I)起抗病毒作用。有研究发现,冠状病毒可通过 miR-30a-5p/SOCS 轴来拮抗 I 型干扰素的抗病毒作用^[21]。LI 等^[22]研究发现,Gga-miR-30d 过表达可抑制冠状病毒的复制。DICKEY 等^[23]在研究冠状病毒诱发的神经系统疾病的小鼠模型中发现,miR-155 可增强 T 细胞运输及抗病毒的能力。降低宿主特异性 miRNA 的水平可能会促进病毒的复制,从而导致宿主免疫系统对病毒的免疫识别和清除。然而,由于对 miRNA 功能的干预可能导致免疫功能受损或其他不可预见的生物异常,需要谨慎对待。此外,在冠状病毒感染细胞内使用特异性的拮抗剂进一步沉默 miRNA,可能成为 miRNA 参与疾病病原学的另一种治疗策略。

3 miRNA 与真菌

miRNA 在宿主与真菌的相互作用中起调节作用。研究发现,miR-146a 通过编码白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 和 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6),负向调节 NF- κ B 的活化,从而抑制炎症细胞因子的释放,故 miR-146a 可作为新型隐球菌感染的治疗手段^[24]。在念珠菌感染的小鼠模型中,miR-146a、miR-155、miR-455 和 miR-125a 表达上调^[25]。由于真菌感染而引起的不同循环 miRNA 相对表达水平的变化,可以通过不同的技术在循环中进行定量或检测,这些技术将为 miRNA 作为真菌感染的潜在生物标志物。

4 miRNA 与肺炎支原体

肺炎支原体肺炎(MPP)的发病机制可能与 miRNA 有关。实时荧光定量 PCR 检测 36 例 MPP 患儿外周血发现,miR-222-3p 在 MPP 患儿血浆中相对表达水平明显高于健康对照者,使用肺炎支原体脂质相关膜蛋白(LAMP)刺激 THP-1 细胞和小鼠,发现 LAMP 刺激后,THP-1 细胞的 miR-222-3p 相对表达水平呈剂量依赖性增加;同时,在 LAMP 刺激下小鼠的细支气管周围有大量炎症细胞浸润,支气管肺泡灌洗液中的 miR-222-3p 相对表达水平增加^[26]。此外,LI 等^[27]研究发现,MPP 患儿血清 miR-29c 相对表达水平明显低于健康对照者,而 SB7-H3 和白细胞介素 17 水平明显高于健康对照者,研究发现 B7-H3 是 miR-29c 的直接靶点,miR-29c 的沉默或过表达可上调或下调 THP-1 细胞中 B7-H3 的表达。以上研究均

表明,miRNA 与 MP 感染密切相关,虽然目前的研究大都集中在对其表达差异的分析上,关于其在 MPP 中的作用机制研究较少,但这为以后进一步研究 miRNA 在 MP 感染中的作用机制奠定了基础,使 miRNA 成为诊断疾病新的、有潜力的生物标志物成为可能。

5 miRNA 与沙眼衣原体

miRNA 在沙眼衣原体感染中的作用成为近年来研究的热点。微阵列分析结果显示,miR-147b 和 miR-1285 在炎性沙眼瘢痕形成中表达上调^[28]。在生殖道感染小鼠模型中发现,感染后第 6 天 miR-125b-5p、miR-16 等表达显著下调,而 miR-146 和 miR-451 表达显著上调^[29]。此外,发现再次感染后生殖道中 miRNA 表达谱不同,相对表达水平也增高。这些研究提示在衣原体感染过程中 miRNA 在调节抗衣原体保护性免疫中起着至关重要的作用,表明某些 miRNA 可能成为有意义的诊断性生物标志物,也可能为未来疫苗研制提供帮助。

6 miRNA 与梅毒螺旋体

有研究证明 miRNA 在梅毒螺旋体感染过程中参与细胞的免疫反应。在综合分析中,鉴定出 74 个差异表达的 miRNA,经实时荧光定量 PCR 证实,hsa-miR-195-5p、hsa-miR-223-3p、hsa-miR-589-3p 在梅毒螺旋体血清学阳性和梅毒螺旋体治愈患者中有显著差异,其中 hsa-miR-195-5p 在未经治疗的梅毒螺旋体患者和健康对照者之间差异有统计学意义,首次证实梅毒螺旋体感染不同阶段外周血单个核细胞中 miRNA 的差异表达^[30]。此外,梅毒螺旋体刺激的巨噬细胞来源的外泌体表达高水平的 miR-146a-5p,并通过连接黏附分子来减少单核细胞通过内皮的迁移^[31]。miRNA 表达谱的改变可能通过调控靶基因或信号通路与免疫耐受,其与持续性梅毒感染相关,说明 miRNA 具有作为梅毒螺旋体感染的非侵入性生物标志物的巨大潜力,这将有助于更好地诊断和治疗梅毒螺旋体感染。

7 miRNA 与立克次体

立克次体通过调节 miRNA 调控宿主基因的表达。微阵列方法分析感染 3 h 或 24 h 的人微血管内皮细胞 miRNA 的差异表达,其中 miR-129-5p、miR-200a-3p、miR-297、miR-200b-3p 和 miR-595 被鉴定为前 5 种上调的 miRNA,miR-301b-3p、miR-548a-3p 和 miR-377-3p 被鉴定为前 3 种下调的 miRNA^[32]。SAHNI 等^[33]研究发现,在立克次体感染的人微血管内皮细胞中 miR-424 和 miR-503 的表达显著下调,进而促进高水平的成纤维细胞生长因子受体 1 的表达,促进病原体的侵入及传播,随后在小鼠感染模型中得到证实。因此,特异性的 miRNA 可能参与宿主-病原体相互作用和病理生理学过程,为开发新的立克次体感染的诊断或治疗方法提供依据。

8 miRNA 与寄生虫感染

8.1 miRNA 与疟疾 疟原虫能改变红细胞 miRNA 在血液中的表达。使用微阵列方法确定了 5 个上调的 miRNA (miR-3135b、miR-6780b-5p、miR-1246、miR-6126 和 miR-3613-5p) 可以作为成年输入性恶性疟疾预测、预后及严重程度的潜在血液生物标志物^[34]。在小鼠模型中,比较未感染、严重但非脑型疟疾和脑型疟疾小鼠大脑中 miRNA 的表达发现,每组小鼠中 miRNA 的表达均不同。此外,有研究证明,某些 miRNA 参与了与脑型疟疾相关的转化生长因子- β 信号通路及细胞内吞途径^[35]。因此,这些 miRNA 可能代表宿主的免疫状态,作为成年输入性恶性疟疾诊断的强有力的非侵入性生物标志物及治疗靶点。但是,对 miRNA 在疟疾感染中的作用认识还不够。进一步的研究可能会有助于使用这些小分子来识别患有严重疟疾的患者,并促进治疗决策。

8.2 miRNA 与血吸虫病 miRNA 与血吸虫病的发病机制密切相关。在感染日本血吸虫的患者和健康对照者的肝脏组织中发现,hsa-miR-150-5-p、hsa-miR10a-5p、hsa-miR-199-a-3-p 等通过作用于代谢、细胞外基质蛋白、脂质动员和限制氧化损伤应激而在血吸虫肝纤维化中发挥重要作用^[36]。在小鼠模型实验中发现,血吸虫来源的 miRNA 参与疾病的多种病理途径。如来自寄生虫的 Sja-miR-1 存在于感染小鼠肝星状细胞中,并通过靶向分泌的跨膜受体相关蛋白 1 上调胶原和 α 平滑肌肌动蛋白 A 的表达,促进小鼠血吸虫肝纤维化的发生^[37]。这些研究提示 miRNA 可作为诊断血吸虫病肝脏病理的候选生物标志物和治疗血吸虫病相关肝纤维化新的治疗靶点。

9 总 结

综上所述,循环 miRNA 作为感染性疾病的新生物标志物已经成为研究的焦点。这是由于循环 miRNA 表现出高度的稳定性,但在各种感染性疾病中的表达往往是异常的,并且可以被现有的分子生物学技术检测到。遗憾的是,在临床应用中仍存在许多障碍。首先,miRNA 谱在一个特定的群体中并不完全相同,并且许多 miRNA 是个体依赖的。大部分在体外进行的研究证实了其作为生物标志物的潜力,然而,需要在体内和临床试验中进一步确认其结果。其次,缺乏分离和鉴定特异性 miRNA 的标准化方法。目前,检测循环 miRNA 的方法主要有高通量测序法、miRNA 芯片法、Northern blot 法、实时荧光定量 PCR 法。其中高通量测序法价格昂贵,难以在实验和临床中普及;Northern blot 法步骤繁琐且需要大量的 RNA 输入,给 miRNA 的定量带来了困难;实时荧光定量 PCR 是研究 miRNA 最常用的方法,操作简便、快速,且具有较高的灵敏度和特异性,有助于循环 miRNA 的鉴定。然而,血浆或血清中的检测、离心参数、用于血液收集的抗凝血剂、RNA 提取和扩增方法

及患者分层的不同方法等几个变量的存在,决定了 miRNA 表达检测的可变性。这就需要对检测 miRNA 的方法学进行强有力的验证并加以标准化。同时需要建立规范的大数据分析和管理体系进行数据解释。此外,需要排除外部因素的干扰。如在实验过程中,需要采取额外的预防措施,以避免实验污染;miRNA 的检测及鉴定应该由具有丰富分子生物学和生物信息学知识的有经验的研究人员来完成。尽管 miRNA 在感染性疾病的发病机制、诊断及治疗中的重要性越来越受到广大科研工作者和临床医生的关注,并且发现某些特异的 miRNA 越来越多地被用于诊断中,但其仍处在研究的初期阶段。为了提高感染性疾病诊断的准确性和高效性,仍需要更多的研究来明确这些生物标志物在感染性疾病中是如何发挥作用的,从而提高 miRNA 在诊断感染性疾病中的灵敏度和特异度,明确生物标志物对感染性疾病诊断及治疗的价值。尽管目前研究存在局限性,相信随着研究的不断深入,miRNA 在感染性疾病的诊断、监测、治疗与预防中的地位将日益显著。

参考文献

- [1] CHAKRABORTY C, SHARMA A R, SHARMA G, et al. The interplay among miRNAs, major cytokines, and cancer-related inflammation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 606-620.
- [2] WANG L, ROHATGI A P, WAN Y Y. Retinoic acid and microRNA[J]. *Methods Enzymol*, 2020, 637: 283-308.
- [3] CHEN L, DENG H, CUI H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(6): 7204-7218.
- [4] WU X, YANG J, YU L, et al. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(27): e11352.
- [5] YANG Z B, CHEN W W, CHEN H P, et al. miR-155 aggravated septic liver injury by oxidative stress-mediated ER stress and mitochondrial dysfunction via targeting Nrf-2[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(3): 387-394.
- [6] ZHENG G, QIU G, GE M, et al. miR-10a in peripheral blood mononuclear cells is a biomarker for sepsis and has anti-inflammatory function[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 4370983.
- [7] MA X, GUO S, JIANG K, et al. miR-128 mediates negative regulation in staphylococcus aureus induced inflammation by targeting MyD88[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 135-146.
- [8] FESEN K, SILVEYRA P, FUENTES N, et al. The role of microRNAs in chronic pseudomonas lung infection in Cystic fibrosis[J]. *Respir Med*, 2019, 151(1): 133-138.
- [9] LOU Y, HUANG Z. MicroRNA-15a-5p participates in sepsis by regulating the inflammatory response of macrophages and targeting TNIP2[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19

- (4): 3060-3068.
- [10] ZHANG Y, ZHANG X, ZHAO Z, et al. Integrated bioinformatics analysis and validation revealed potential immune-regulatory miR-892b, miR-199b-5p and miR-582-5p as diagnostic biomarkers in active tuberculosis[J]. *Microb Pathog*, 2019, 134: 103563.
- [11] WANG C, YANG S, LIU C M, et al. Screening and identification of four serum miRNAs as novel potential biomarkers for cured pulmonary tuberculosis[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 108(1): 26-34.
- [12] NIU J, ZHANG B, CUI K, et al. Suppression of miR-147b contributed to H37Rv-infected macrophage viability and migration in tuberculosis in vitro[J]. *Microb Pathog*, 2020, 144: 104125.
- [13] BLOSSE A, LEVY M, ROBE C, et al. Deregulation of miRNA in helicobacter pylori-induced gastric MALT lymphoma: from mice to human[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 845.
- [14] CHEN P, GUO H, WU X, et al. Epigenetic silencing of microRNA-204 by helicobacter pylori augments the NF-kappaB signaling pathway in gastric cancer development and progression[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4): 430-431.
- [15] DAI X, HUANG R, HU S, et al. A novel miR-0308-3p revealed by miRNA-seq of HBV-positive hepatocellular carcinoma suppresses cell proliferation and promotes G1/S arrest by targeting double CDK6/Cyclin D1 genes[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 24.
- [16] SZEKERCZES T, GOGL A, ILLYES I, et al. Autophagy, mitophagy and microRNA expression in chronic hepatitis C and autoimmune hepatitis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2143-2151.
- [17] BALASUBRAMANIAM M, PANDHARE J, DASH C. Are microRNAs important players in hiv-1 infection? An update[J]. *Viruses*, 2018, 10(3): 110.
- [18] HUANG Q, HUANG C, LUO Y, et al. Circulating lncRNA NEAT1 correlates with increased risk, elevated severity and unfavorable prognosis in sepsis patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(9): 1659-1663.
- [19] ZHANG F, LIN X, YANG X, et al. MicroRNA-132-3p suppresses type I IFN response through targeting IRF1 to facilitate H1N1 influenza A virus infection[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20192769.
- [20] KUMAR A, KUMAR A, INGLE H, et al. microRNA hsa-miR-324-5p suppresses H5N1 virus replication by targeting the viral PB1 and host CUEDC2[J]. *J Virol*, 2018, 92(19): e01057.
- [21] MA Y, WANG C, XUE M, et al. The coronavirus transmissible gastroenteritis virus evades the type I interferon response through ire1alpha-mediated manipulation of the microRNA miR-30a-5p/SOCS1/3 axis[J]. *J Virol*, 2018, 92(22): e00728.
- [22] LI H, LI J, ZHAI Y, et al. Gga-miR-30d regulates infectious bronchitis virus infection by targeting USP47 in

- HD11 cells[J]. Microb Pathog, 2020, 141: 103998.
- [23] DICKEY L L, WORNE C L, GLOVER J L, et al. MicroRNA-155 enhances T cell trafficking and antiviral effector function in a model of coronavirus-induced neurologic disease[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 240.
- [24] CHEN H, JIN Y, CHEN H, et al. microRNA-mediated inflammatory responses induced by *Cryptococcus neoformans* are dependent on the NF-kappa B pathway in human monocytes[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(6): 1525-1532.
- [25] CROSTON T L, LEMONS A R, BEEZHOLD D H, et al. microRNA regulation of host immune responses following fungal exposure[J]. Front Immunol, 2018, 9: 170.
- [26] CHU C, LEI X, LI Y, et al. High expression of miR-222-3p in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 163.
- [27] LI Q L, WU Y Y, SUN H M, et al. The role of miR-29c/B7-H3/Th17 axis in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 61-65.
- [28] DERRICK T, ROBERTS C, RAJASEKHAR M, et al. Conjunctival microRNA expression in inflammatory trachomatous scarring[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(3): e2117.
- [29] GUPTA R, ARKATKAR T, YU J J, et al. Chlamydia muridarum infection associated host MicroRNAs in the murine genital tract and contribution to generation of host immune response[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(2): 126-140.
- [30] HUANG T, ZHANG J, KE W, et al. MicroRNA expression profiling of peripheral blood mononuclear cells associated with syphilis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 165-169.
- [31] HU W, XU B, ZHANG J, et al. Exosomal miR-146a-5p from *treponema pallidum*-stimulated macrophages reduces endothelial cells permeability and monocyte transendothelial migration by targeting JAM-C[J]. Exp Cell Res, 2020, 388(1): 111823.
- [32] SAHNI A, NARRA H P, PATEL J, et al. microRNA signature of human microvascular endothelium infected with *rickettsia rickettsii*[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1471.
- [33] SAHNI A, NARRA H P, PATEL J, et al. microRNA-regulated rickettsial invasion into host endothelium via fibroblast growth factor 2 and its receptor FGFR1[J]. Cells, 2018, 7(12): 240.
- [34] LI J J, HUANG M J, LI Z, et al. Identification of potential whole blood microRNA biomarkers for the blood stage of adult imported falciparum malaria through integrated mRNA and miRNA expression profiling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(3): 471-477.
- [35] MARTIN-ALONSO A, COHEN A, QUISPE-RICALDE M A, et al. Differentially expressed microRNAs in experimental cerebral malaria and their involvement in endocytosis, adherens junctions, FoxO and TGF-beta signalling pathways[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11277.
- [36] CABANTOUS S, HOU X, LOUIS L, et al. Evidence for an important role of host microRNAs in regulating hepatic fibrosis in humans infected with *schistosoma japonicum*[J]. Int J Parasitol, 2017, 47(13): 823-830.
- [37] WANG Y, FAN X, LEI N, et al. A microRNA derived from *schistosoma japonicum* promotes schistosomiasis hepatic fibrosis by targeting host secreted frizzled-related protein 1[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10(1): 101-106.

(收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-17)

• 综 述 •

DNA 酶 1 样蛋白 3 基因及编码蛋白在系统性红斑狼疮中的研究进展*

张乃丹¹, 翟建昭¹, 张 革¹综述, 武永康^{1,2△} 审校
四川大学华西医院: 1. 实验医学科; 2. 门诊部, 四川成都 610041

摘 要:遗传因素为系统性红斑狼疮(SLE)发病机制中的重要环节。SLE 致病位点多态性、编码蛋白功能改变会导致 B 细胞异常, 产生大量炎症因子和特异性自身抗体, 最终出现 B 细胞对 DNA 和(或)染色质的耐受性丧失。DNA 酶 1 样蛋白 3(DNASE1L3)基因和编码蛋白 Dnase1L3 在降解 DNA 凋亡微粒及清除血清抗双链 DNA 抗体方面显示出重要作用。该文综述了 DNASE1L3 基因及编码蛋白 Dnase1L3 的特征、在 SLE 发病机制中的作用, 以及 DNASE1L3 基因遗传学在 SLE 中的研究进展, 为 SLE 遗传因素与免疫细胞的相关研究提供参考依据。

关键词:脱氧核糖核酸酶 1 样蛋白 3 基因; 细胞凋亡; 系统性红斑狼疮

* 基金项目: 四川省科技厅项目(2020YFS0125); 成都市科技局项目(2019-GH02-00006-HZ、2019-YF05-00463-SN); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目(2020HXFH038)。

△ 通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式: 张乃丹, 翟建昭, 张革, 等. DNA 酶 1 样蛋白 3 基因及编码蛋白在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 370-375.