

类风湿关节炎外周血单核细胞 circRNA-miRNA-mRNA 网络构建及关键基因预测

郭锦晨¹, 刘 健², 王 莖¹, 周 巧², 黄 旦²

(1.安徽中医药大学新安医学教育部重点实验室,安徽 合肥 230038;

2.安徽中医药大学第一附属医院风湿病科,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 探索类风湿关节炎(RA)外周血单核细胞中环状 RNA(circRNA)-微小 RNA(miRNA)-信使 RNA(mRNA)网络及关键基因。方法 在基因表达数据库 GEO 中获取相关数据集 GSE189338、GSE124373、GSE55457,通过 R 语言 Limma 包、edgeR 包对 circRNA、miRNA 及 mRNA 进行差异表达分析,根据 ceRNA 网络关联数据通过 Cytoscape3.8.0 软件构建 circRNA-miRNA-mRNA 网络;通过 R 语言 pheatmap 包、reshape2 包、ggpubr 包对 ceRNA 网络节点进行热图和箱线图分析,并对差异表达的 mRNA 进行 GO 富集和 KEGG 通路分析。结果 筛选出 58 个差异表达 circRNA、35 个差异表达 miRNA 及 150 个差异表达 mRNA;根据 ceRNA 网络关联数据并运用 Cytoscape 3.7.1 软件,最终筛选出 10 个 circRNA、8 个 miRNA 和 38 个 mRNA 构建 circRNA-miRNA-mRNA 可视化网络;通过对 ceRNA 网络节点进行箱线图分析,在 RA 中发现高表达 circRNA5 个,低表达 circRNA4 个,高表达 miRNA4 个,低表达 miRNA4 个,高表达 mRNA17 个,低表达 mRNA7 个;GO 分析共得到条目 289 个,其中生物学过程(BP)主要富集于 B 细胞活化、分化及增殖、淋巴细胞分化等 252 个条目中,细胞定位(CC)主要富集在质膜外侧、RNA 聚合酶 II 转录抑制物复合体等 5 个条目中,分子功能(MF)主要富集在纤维蛋白结合、细胞因子结合、受体配体活性等 32 个条目中;KEGG 分析显示,差异 mRNA 主要富集在造血细胞谱系、原发性免疫缺陷、B 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路等。结论 共发现 10 种 circRNA 及其相关的 ceRNA 网络在 RA 发病中的作用,这些基因及相关通路可为 RA 的诊断治疗提供新靶点。

关键词:类风湿关节炎;外周血单核细胞;环状 RNA;竞争内源性 RNA

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.04.002

文章编号:1006-1959(2023)04-0007-09

Construction of circRNA-miRNA-mRNA Network of Peripheral Blood Monocytes in Rheumatoid Arthritis and Prediction of Key Genes

GUO Jin-chen¹, LIU Jian², WANG Jing¹, ZHOU Qiao², HUANG Dan²

(1.The Key Laboratory of Xin'an Medical Education Ministry of Anhui University of Chinese Medicine,Hefei 230038,Anhui,China;

2.Department of Rheumatology,the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine,Hefei 230031,Anhui,China)

Abstract: Objective To explore the circular RNA (circRNA)-microRNA (miRNA)-messenger RNA (mRNA) network and key genes in peripheral blood mononuclear cells patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The relevant data sets GSE189338, GSE124373 and GSE55457 were obtained from the gene expression database GEO. The differential expression of circRNA, miRNA and mRNA was analyzed by R language Limma package and edgeR package. According to the ceRNA network association data, the circRNA-miRNA-mRNA network was constructed by Cytoscape 3.8.0 software. The heat map and box plot analysis of ceRNA network nodes were carried out by R language pheatmap package, reshape 2 package and ggpubr package, and the differentially expressed mRNAs were analyzed by GO enrichment and KEGG pathway analysis. **Results** A total of 58 differentially expressed circRNAs, 35 differentially expressed miRNAs and 150 differentially expressed mRNAs were screened out. According to the ceRNA network correlation data and using Cytoscape 3.7.1 software, 10 circRNAs, 8 miRNAs and 38 mRNAs were finally screened to construct a circRNA-miRNA-mRNA visualization network; through the box plot analysis of ceRNA network nodes, 5 circRNAs with high expression, 4 circRNAs with low expression, 4 miRNA with high expression, 4 miRNA with low expression, 17 mRNA with high expression and 7 mRNA with low expression were found in RA. A total of 289 items were obtained by GO analysis. Among them, biological process (BP) was mainly enriched in 252 items such as B cell activation, differentiation and proliferation, lymphocyte differentiation, etc., and cell localization (CC) was mainly enriched in 5 items such as plasma membrane lateral, RNA polymerase II transcriptional inhibitor complex, etc., while molecular function (MF) was mainly enriched in 32 items such as fibronectin binding, cytokine binding, receptor ligand activity, etc.; KEGG analysis showed that differential mRNA was mainly enriched in hematopoietic cell lineage, primary immunodeficiency, B cell receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, T cell receptor

基金项目:1.现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室开放基金项目(编号:2021AKLMCM001);2.安徽中医药大学校级自然科学研究重点项目(编号:2020zrz01);3.安徽中医药大学人才支持计划项目(编号:2022rcyb024);4.国家科技支撑计划项目(编号:2012BAI26B00)

作者简介:郭锦晨(1990.9-),男,安徽安庆人,博士,讲师,主治医师,主要从事中医药防治风湿病研究

通讯作者:刘健(1964.7-),男,安徽合肥人,博士,二级教授,主任医师,博士生导师,主要从事中医药防治风湿病研究

signaling pathway, etc. **Conclusion** A total of 10 circRNAs and their related ceRNA networks were found in the pathogenesis of RA. These genes and related pathways can provide new targets for the diagnosis and treatment of RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Peripheral blood mononuclear cells; Circular RNA; Competitive endogenous RNA

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因尚未完全阐明以滑膜炎和血管炎为基本病理改变的慢性全身性炎症性自身免疫性疾病^[1],其病理机制尚未完全阐明,暂无根治之药,因此探索可靠、准确的生物学标志物对其早期诊断及疗效评估有重大意义。研究证实^[2],单核细胞/巨噬细胞可通过分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)等炎性细胞因子来维持 RA 患者的炎性环境,还可引起大量的免疫细胞迁移至关节,最终导致关节发生不可逆的损伤。研究发现^[3],环状 RNA(circular RNA, circRNAs)在 RA 患者外周血单核细胞中存在差异表达,部分学者认为可能成为诊断 RA 的新型生物标志物,微小核糖核酸(miRNA, miRNA)在免疫细胞分化、成熟、稳态调节方面发挥着重要的作用,部分 miRNAs 已证实与 T、B 淋巴细胞的激活、炎症因子和趋化因子的产生等自身免疫过程相关。circRNA 富含 miRNA 的结合位点,大量研究表明可以起到海绵作用作为竞争内源 ceRNAs,通过其 miRNA 反应元件与 miRNA 竞争性结合,然后间接调节 miRNA 靶向信使 RNA(mRNA)的表达,与 RA 的发生发展密切相关^[4]。本研究通过对基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中 RA 患者和正常对照者的外周血单核细胞测序数据进行分析,研究 circRNA、miRNA 及 mRNA 差异表达谱,并构建内源性竞争 RNA(ceRNA)网络,为探索 RA 诊断和治疗的新靶点提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 在 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)下载 RA 患者外周血单核细胞相关数据集: circRNA 数据集(GSE189338)、miRNA 数据集(GSE124373)和 mRNA 数据集(GSE55457)。采用“Limma”软件包校正微阵列数据表达水平,采用“edgeR”软件包对 RA 组与正常对照组样本进行差异表达分析,采用“pheatmap”软件包进行热图绘制,LogFC 过滤阈值为 1,校正后 $P(\text{false discovery rate, FDR}) < 0.05$ 设定为筛选标准,如果表达数值很大,需要对数据取 Log_2 。

1.2 circRNA-miRNA-mRNA 网络的构建 根据组织样本信息,将 circRNA 数据集 GSE189338、miRNA 数据集 GSE124373 和 mRNA 数据集 GSE55457 分别分为 RA 组和正常对照组,在 3 个数据集中分别提取差异表达的 circRNA、miRNA 和 mRNA。将 RA 患者差异表达的 circRNA 通过 CSCD 数据库(<https://gb.whu.edu.cn/cscd>)数据库预测相应的靶标 miRNA,结合 GSE124373 中筛选得到的差异表达 miRNA 进一步筛选目标 miRNA。然后,利用 miRDB(<http://www.mirdb.org>)和 TargetScan(http://www.targetscan.org/vert_72)数据库预测 RA 患者目标 miRNA 对应的 mRNA,再与 GSE55457 中 RA 患者差异表达的 mRNA 进一步取交集以识别目标 mRNA。采用“venn”软件包对各差异表达的 miRNA、mRNA 与靶标取交集,基于 ceRNA 理论通过 Cytoscape 3.7.1 软件构建 ceRNA 调控网络。

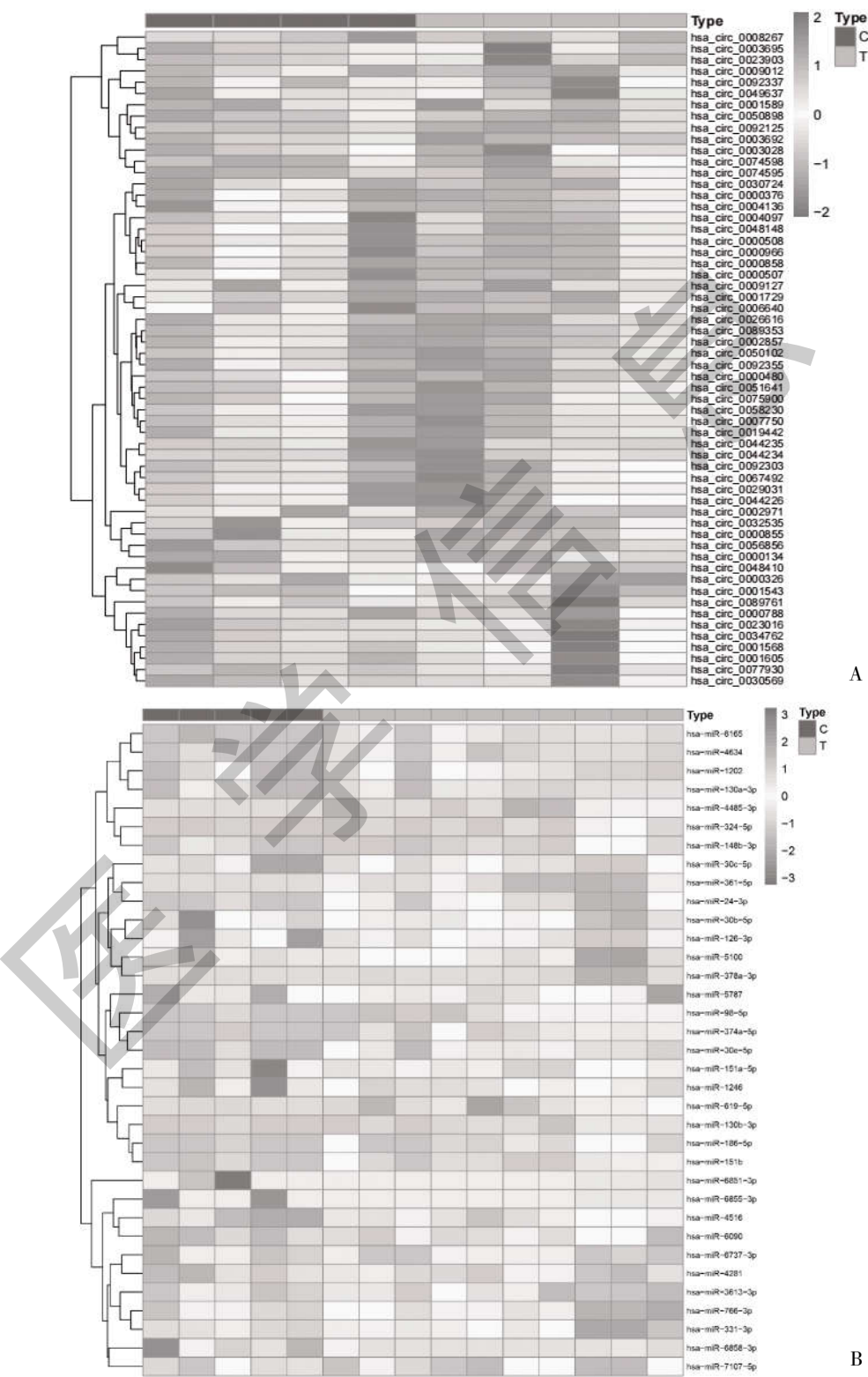
1.3 ceRNA 网络节点热图和箱线图分析 采用“pheatmap”软件包对 RA 患者外周血单核细胞 ceRNA 网络节点中 circRNA、miRNA 和 mRNA 进行热图绘制。“reshape2”包是由 Hadley Wickham 开发的一个 R 包,利用 reshape2 包可以融化数据进行重新整合,并对长宽数据格式进行相互转换,最后使用“ggpubr”包绘制 circRNA、miRNA 和 mRNA 箱线图。**1.4 网络中 mRNA 的 GO 和 KEGG 功能富集分析** 为进一步分析 mRNA 的功能和主要作用通路,将上述筛选得到的 mRNA 输入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),选定物种为“homo sapiens”,设定阈值 $P < 0.05$,将 RA 关键基因从生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)3 方面进行基因本体功能(GO)富集分析。利用 R 语言“clusterProfiler”包对 RA 患者关键靶点进行 KEGG(<https://www.kegg.jp/>)富集分析,并使用“ggplot2”包绘制气泡图。

2 结果

2.1 差异表达的 circRNA、miRNA 和 mRNA 在 GSE189338 数据集发现 13 个上调 circRNA 和 45 个下调 circRNA (图 1A); 在 GSE124373 数据集发现

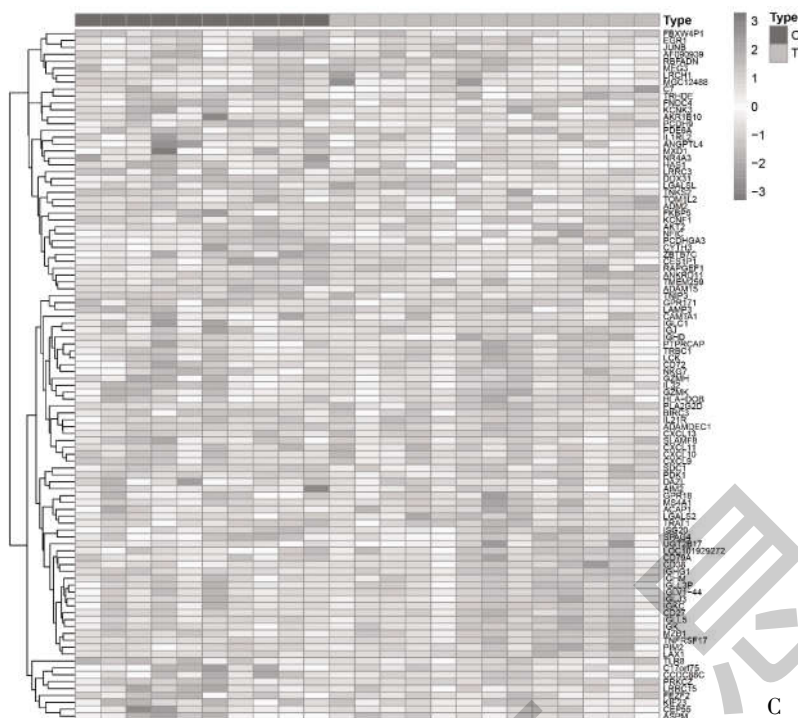
24 个上调 miRNA 和 11 个下调 miRNA (图 1B);在 GSE55457 数据集发现 112 个上调 mRNA 和 38 个下调 mRNA (图 1C)。从 CSCD 数据库中检索相关

circRNA 数据,24 个 circRNA 的基本结构模式见图 2,24 个 circRNA 的基本信息,包括位置、基因组长度、靶向基因名等见表 1。



注:A:circRNA;B:miRNA;C:mRNA

图 1 RA 相关差异表达 circRNA、miRNA、mRNA 热图



注: A: circRNA; B: miRNA; C: mRNA

图 1 RA 相关差异表达 circRNA、miRNA、mRNA 热图(续)

表 1 24 个差异表达 circRNA 的基本特征

CircRNA ID	位置	基因组长度	上调(+)/下调(-)	基因名
hsa_circ_0023903	chr11:85692171-85742653	50 482	-	PICALM
hsa_circ_0000326	chr13:95686858-95735544	96	+	TCONS
hsa_circ_0002857	chr15:42103080-42105299	2003	+	TPCN1
hsa_circ_0032535	chr17:76814748-76817143	478	+	COQ6
hsa_circ_0002971	chrX:153762552-153762711	7630	+	SNX9
hsa_circ_0074598	chr17:45247282-45259003	16 061	-	ANXA6
hsa_circ_0009012	chr6:73713630-73751785	554	-	STX1A
hsa_circ_0003692	chr12:122372152-122406075	59 622	+	FNDC3B
hsa_circ_0007750	chr11:65272490-65272586	2190	-	RABGGTA
hsa_circ_0030724	chr14:74422153-74422631	3973	+	UBAC2
hsa_circ_0044234	chr5:150496687-150512748	2148	-	CDC27
hsa_circ_0044226	chr14:24735635-24737825	6831	-	CDC27
hsa_circ_0058230	chr13:99966350-99970323	2362	+	PNKD
hsa_circ_0050102	chr17:45214517-45221348	7064	+	PGPEP1
hsa_circ_0000376	chr2:219204505-219206867	48 782	-	PRH1-PRR4
hsa_circ_0003695	chr19:18459757-18466821	2845	-	PICALM
hsa_circ_0003028	chr12:11199618-11248400	430	+	FUT8
hsa_circ_0056856	chr11:85692171-85695016	2811	-	ITGB6
hsa_circ_0001589	chr14:66028054-66028484	210	-	HIST1H1D
hsa_circ_0009127	chr2:160980301-160983112	13 046	+	MELK
hsa_circ_0026616	chr6:26234499-26234709	12 641	-	AAAS
hsa_circ_0067492	chr3:136699307-136714398	15 091	+	IL20RB
hsa_circ_0008267	chr3:195415403-195416309	906	+	SDHAP2
hsa_circ_0000134	chr1:154441386-154441567	181	-	IL6R

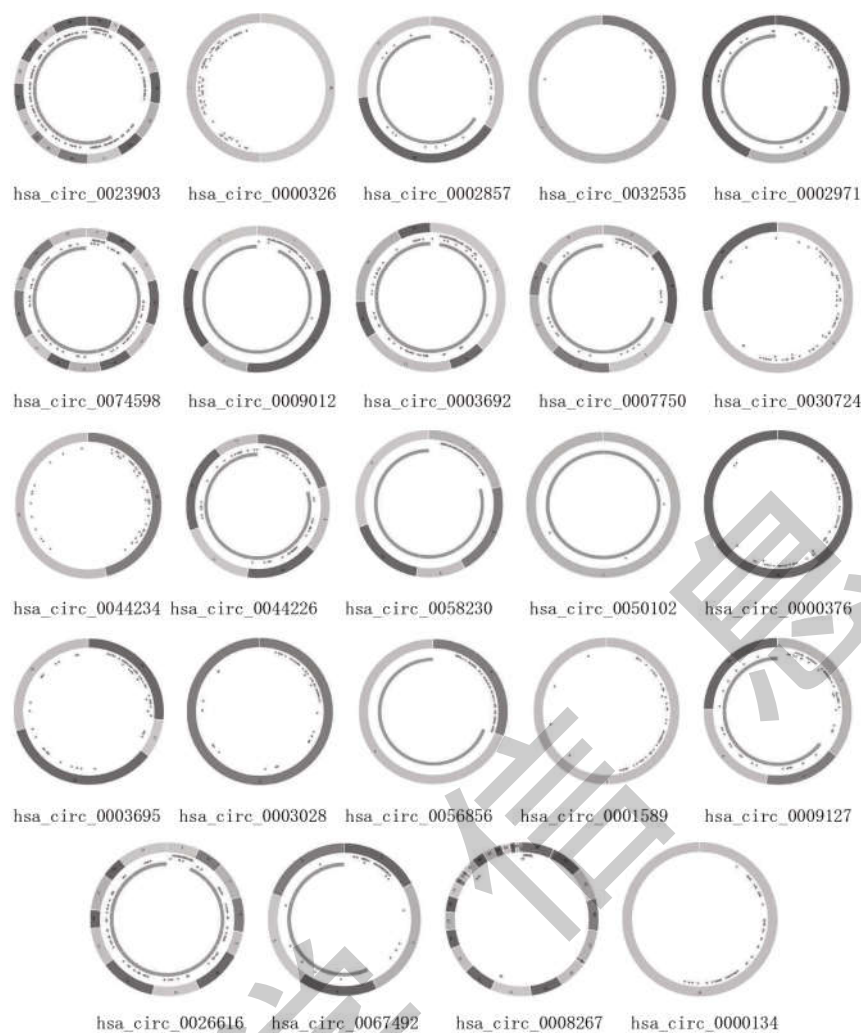


图 2 筛选出的 24 个 circRNA 基本模式图

2.2 circRNA-miRNA-mRNA 网络的构建 通过 CSCD 数据库对 circRNA 进行靶向预测, 筛选出 1378 个靶向 miRNA。将这 1378 个靶标 miRNA 与 miRNA 数据集 GSE124373 得到的 35 个差异 miRNA 取交集, 筛选出 15 个目标 miRNA (图 3A)。再利用 TargetScan 和 miRDB 数据库对这 15 个目标 miRNA 进行靶向预测, 筛选出 7972 个靶标 mRNA, 将这 7972 个靶标 mRNA 与 mRNA 数据集 GSE55457 得到的 150 个差异 mRNA 取交集, 筛选出 60 个目标 mRNA (图 3B)。根据 ceRNA 网络关联数据并运用 Cytoscape 3.7.1 软件, 最终筛选出 10 个 circRNA、8 个 miRNA 和 38 个 mRNA 构建 circRNA-miRNA-mRNA 可视化网络, 见图 4。

2.3 ceRNA 网络节点热图和箱线图 通过对 ceRNA 网络节点进行热图和箱线图分析, 发现 6 个上调 circRNA, 4 个下调 circRNA, 其中, hsa_circ_0009012、hsa_circ_0003695、hsa_circ_0001589、hsa_circ_0092-125、hsa_circ_0074598 在 RA 患者中高表达, hsa_circ_0058230、hsa_circ_0009127、hsa_circ_0067-

492、hsa_circ_0001543 在 RA 患者中低表达; 发现 4 个上调 miRNA, 4 个下调 miRNA, 其中 hsa-miR-6165、hsa-miR-98-5p、hsa-miR-619-5p、hsa-miR-186-5p 在 RA 患者中高表达, hsa-miR-4516、hsa-miR-3613-3p、hsa-miR-766-3p、hsa-miR-6737-3p 在 RA 患者中低表达; 发现 27 个上调 mRNA, 11 个下调 mRNA, 其中, ADAM28、TREML2、PDCD1LG2、CD38、CD79A、RASGRP1、DAZL、ST8SIA1、E2F8、KIF23、TMEM156、BARD1、MS4A1、PNOC、LAMP3、PIM2、SEMA4D 在 RA 患者中高表达, LGALS1、CYTH3、ADM2、KCNK3、TRHDE、MXD1、NR4A3 在 RA 患者中低表达, 见图 5、图 6。

2.4 靶点通路分析 将上述筛选出的 38 个差异 mRNA 通过 DAVID 数据库进行 GO 功能富集分析, 共得到 GO 条目 289 个, 在 BP 中, 基因主要富集于 B cell activation、B cell differentiation、lymphocyte differentiation、mononuclear cell differentiation、B cell proliferation 等 252 个条目中; 在 CC 中, 基因主要富集在 external side of plasma membrane、RNA polymerase II

tivity 等 32 个条目中;各类别排名前 10 的 GO 条目绘制气泡图,见图 7。KEGG 通路富集筛选得到 11 条信号通路($P<0.05$),见图 8。



图 3 差异表达 miRNA 及 mRNA 筛选



图 4 可视化 ceRNA 网络

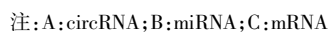
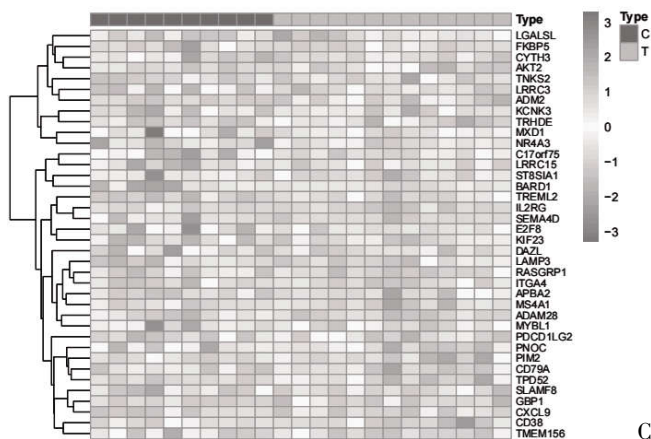
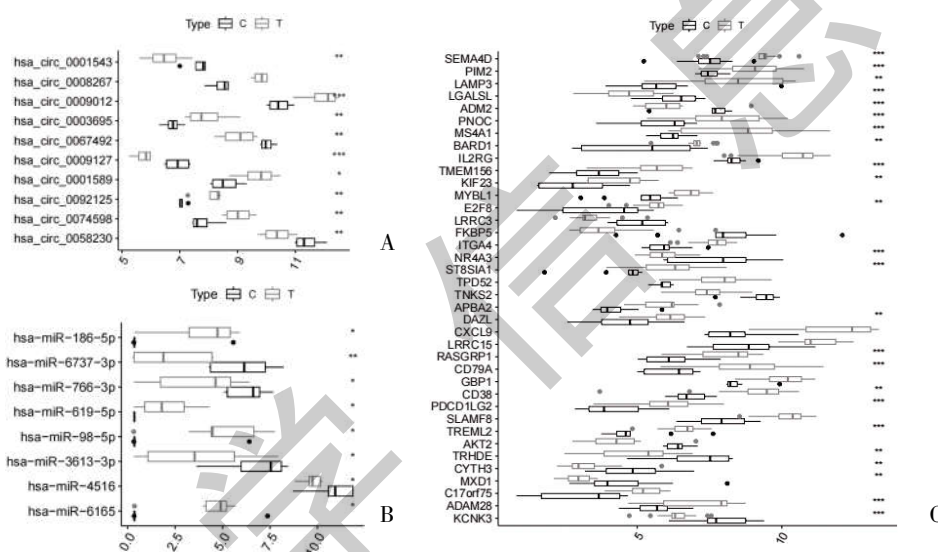


图 5 ceRNA 网络节点 circRNA、miRNA、mRNA 热图分析



注: A: circRNA; B: miRNA; C: mRNA

图 5 ceRNA 网络节点 circRNA、miRNA、mRNA 热图分析(续)



注: A: circRNA; B: miRNA; C: mRNA; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图 6 ceRNA 网络节点 circRNA、miRNA、mRNA 箱线图分析

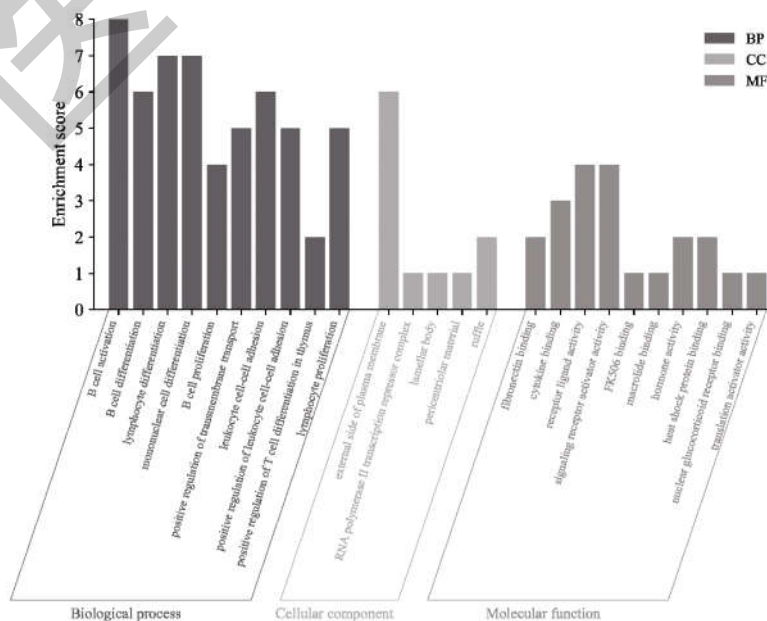


图 7 差异表达 mRNA GO 富集分析

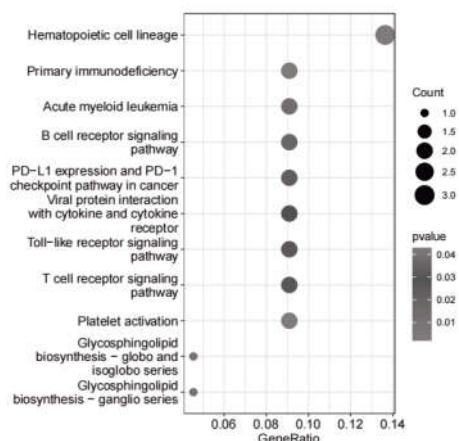


图 8 差异表达 mRNA KEGG 富集分析

3 讨论

RA 是一种病因和发病机制尚未明确的慢性炎症性自身免疫性疾病,免疫炎症反应可破坏全身多关节软骨和骨骼,氧化应激反应可进一步加重炎症组织损伤,最终导致患者丧失劳动力、甚至致残^[5]。CircRNA 是一类有较高的稳定性和进化保守性的内源性表达的具有闭合环状结构非编码 RNA,越来越多的证据表明^[6],包括 circRNAs、miRNA 和 mRNA 在内的调控网络在 RA 的发病过程中起着重要的调节作用,参与自身免疫和炎症反应的调节。如 Li B 等^[7]研究发现,hsa_circ_0001859 可以抑制 miR-204/211 活性而上调激活转录因子 2(activating transcription factor 2, ATF2),从而促进 RA 的炎症发展。有专家对 RA 患者 PBMCs 进行高通量测序发现,在 RA 中很多差异表达的 circRNA 可能是 RA 的潜在诊断生物标志物,并且在 RA 的发病过程中可能起调控作用^[8]。因此,本研究基于 ceRNA 理论构建 circRNA-miRNA-mRNA 网络筛选参与调控 RA 的潜在 mRNA,为 RA 临床治疗及诊断提供新靶标。

本研究中首先从 GEO 数据库获得 RA 相关 circRNA、miRNA 和 mRNA 测序数据集进行差异分析,筛选出差异表达 circRNA、miRNA、mRNA 分别有 58 个、35 个、150 个。基于 ceRNA 理论进一步构建 circRNA-miRNA-mRNA 网络,筛选出 10 个 circRNA、8 个 miRNA 和 38 个 mRNA 组成的 ceRNA 调控网络。通过对 ceRNA 网络节点进行箱线图分析,发现 hsa_circ_0009012、hsa_circ_0003695 等 circRNA 在 RA 患者中高表达,hsa_circ_0058230、hsa_circ_00091273 等 circRNA 在 RA 患者中低表达,hsa-miR-6165、hsa-miR-98-5p 等 miRNA 在 RA

患者中高表达,hsa-miR-4516、hsa-miR-3613-3p 等 miRNA 在 RA 患者中低表达,ADAM28、TREML2、PDCD1LG2、CD38、CD79A、RASGRP1、DAZL 等 mRNA 在 RA 患者中高表达,LGALS1、CYTH3、ADM2、KC NK3、TRHDE 等 mRNA 在 RA 患者中低表达。通过对差异基因集进行 GO 和 KEGG 富集分析,发现分子功能主要富集在纤维蛋白结合、细胞因子结合、受体配体活性、信号受体激活剂活性等,生物过程主要富集在 B 细胞活化、分化及增殖、淋巴细胞分化、单核细胞分化等。KEGG 通路主要富集在造血细胞谱系、原发性免疫缺陷、B 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路等。

CD38 一种广泛分布于不成熟的造血细胞和活化的 T、B 淋巴细胞表面的 II 型穿膜糖蛋白,参与 T 细胞的共刺激,调控 B 细胞的成熟、分化与凋亡,在细胞活化、信号转导、介导细胞因子产生等过程中发挥重要的作用^[9]。研究发现^[10],RA 患者外周血淋巴细胞中 CD38⁺细胞表达显著升高,CD38 能够调节 IL-1 α 和 IL-1 β 的分泌水平介导 RA 免疫紊乱。CD79A 是参与 B 淋巴细胞信号转导的基因,富集于 T 细胞受体复合物,可与 B 细胞受体结合并在识别抗原后产生信号^[11]。RAS 鸟嘌呤释放蛋白 1(RAS guanine-releasing protein 1, RASGRP1)是一种作用于 MAPKs 和 T 细胞受体等信号通路的 RAS 鸟氨酸交换因子,可结合钙离子参与细胞内外信号传递^[12]。E2F8 通过介导 CyclinD1 在调节细胞周期、增殖、分化及凋亡和 DNA 损伤修复过程中发挥重要作用,参与 Notch 与 NF- κ B 信号通路的调控^[13]。溶酶体相关膜蛋白 3(LAMP3)是自噬和促进脂质生成过程中不可缺少的一个分子,在特定的细胞核分化阶段表达,在脂代谢、细胞降解途径起重要作用^[14]。PIM2 一种对 RA 有抑炎作用的丝/苏氨酸蛋白激酶,在 RA 中发现外源性过表达 PIM2 能够活化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin 1, mTORC1),从而阻断 NF- κ B 和 COX-2 等信号通路介导的炎症反应^[15]。信号素 4D(Semaphorin 4D, Sema4D)是一个跨膜型同源二聚体蛋白质,在神经细胞导向、免疫调节、骨代谢及血管再生等过程中发挥重要作用,免疫系统所有 T 细胞、活化 B 细胞均表达 Sema4D,血清 Sema4D 过表达可能与 RA 患者肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)的发生存在一定联系^[16]。NR4A3 属于核激素受体(NHRs)超家

族中一种具有转录激活与抑制的双向转录调控因子,能够参与调节细胞生物学行为、炎症反应、应激反应、能量代谢、血内皮细胞损伤等^[17]。TLRs 是一个对适应性免疫、固有免疫都具有重要作用的单跨膜受体家族,Toll 样受体信号通路由髓样分化因子(MyD88)依赖与非依赖性通路组成,均经 NF- κ B 诱导炎性细胞因子而产生^[18]。B 细胞受体信号通路在 RA 中起着重要作用,可分泌 TNF- α 、IL-6 等细胞因子,CXCL13 等趋化因子引发关节炎,还可充当抗原递呈细胞活化抗原特异性 T 细胞,导致关节组织炎性损伤。T 细胞受体信号通路属于免疫调节的重要通路之一,活化的 CD4⁺T 细胞与人类白细胞抗原(HLA)、组织相容性复合体(MHC-II)等分子相互作用可诱导 PI3K-Akt 信号通路,导致 CD4⁺T 细胞的成熟,从而激活 CD8⁺T 细胞抗原促进炎症发生。此外,CD4⁺T 细胞的凋亡异常还会导致 RA 患者大量分泌致炎因子,加重炎症反应,促进疾病活动。

综上所述,RA 是一种由多种因素导致的免疫系统疾病,发病机制复杂。本研究筛选出 RA 患者外周血单核细胞中差异表达的 lncRNA、circRNA 和 mRNA,构建了 ceRNA 调控网络,分析了差异表达 mRNA 的生物学功能和调控通路情况。

参考文献:

- [1]McInnes IB,Schett G.The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J].N Engl J Med,2011,365(23):2205-2219.
- [2]黄自坤,李雪,邓桢,等.类风湿关节炎外周血单核细胞亚群 CD64 表达及意义[J].中国免疫学杂志,2018,34(1):77-83.
- [3]Han JJ,Wang XQ,Zhang XA.functional interactions between lncRNAs/circRNAs and miRNAs: insights into rheumatoid arthritis[J].Front Immunol,2022,13:810317.
- [4]Zhou Z,Sun B,Huang S,et al.Roles of circular RNAs in immune regulation and autoimmune diseases [J].Cell Death Dis, 2019,10(7):503.
- [5]郭锦晨,刘健,张晓军,等.黄芩清除热除痹胶囊含药血清对类风湿关节炎患者氧化应激及 AMPK,FoxO3a 蛋白表达的影响[J].中国中药杂志,2020,45(13):3228-3232.
- [6]Ouyang Q,Wu J,Jiang Z,et al.Microarray Expression Profile of Circular RNAs in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Rheumatoid Arthritis Patients [J].Cell Physiol Biochem,2017,42(2):651-659.
- [7]Li B,Li N,Zhang L,et al.Hsa_circ_0001859 regulates ATF2 expression by functioning as an MiR-204/211 sponge in human rheumatoid arthritis[J].J Immunol Res,2018,2018:1-8.
- [8]杨旋,张梦洁,张蓓.高通量测序分析类风湿关节炎患者外周血单个核细胞 circRNAs 表达谱差异[J].免疫学杂志,2019,35(3):262-268.
- [9]Orciani M,Trubiani O,Guarnieri S,et al.CD38 is constitutively expressed in the nucleus of human hematopoietic cells [J].J Cell Biochem,2008,105:905-912.
- [10]岳龙涛,刘文波,王瑶,等.CD38 在类风湿关节炎外周血与滑膜组织中的表达[J].现代免疫学,2014,34(2):89-93.
- [11]孙玉敏,宋洁昕,杨艳梅,等.应用基因集富集分析和加权基因共表达网络分析方法分析类风湿关节炎的枢纽基因及意义[J].中国组织工程研究,2023,27(11):1787-1795.
- [12]刘喜德,冯莹莹,蔡龙,等.温化蠲痹方作用于鸟嘌呤释放蛋白 1 影响微小 RNA-146a 对胶原诱导性关节炎大鼠外周血单个核细胞 DNA 甲基化调控作用研究[J].中华中医药学刊, 2019,37(1):10-14.
- [13]Eoh KJ,Kim HJ,Lee JW,et al.E2F8 induces cell proliferation and invasion through the epithelial mesenchymal transition and notch signaling pathways in ovarian cancer [J].Int J Mol Sci, 2020,21(16):5813.
- [14]Murphy KE,Gysbers AM,Abbott SK,et al.Lysosomal-associated membrane protein 2 isoforms are differentially affected in early parkinson's disease[J].Mov Disord,2015,30(12):1639-1647.
- [15]Yin G,Li Y,Yang M,et al.Pim-2/mTORC1 pathway shapes inflammatory capacity in rheumatoid arthritis synovial cells exposed to lipid peroxidations[J].BioMed Res Int,2015,2015:1-8.
- [16]Bulloj A,Maminishkis A,Mizui M,et al.Semaphorin4D - PlexinB1 Signaling Attenuates Photoreceptor Outer Segment Phagocytosis by Reducing Rac1 Activity of RPE Cells[J].Mol Neurobiol,2018,55(7):4320-4332.
- [17]Kuo D,Ding J,Cohn IS,et al.HBEGF (+)macrophages in rheumatoid arthritis induce fibroblast invasiveness [J].Sci Transl Med,2019,11(491):1-6.
- [18]白琳,杨雨欣,万巧凤,等.黄芩苷经 TLR2/NF- κ B 途径减轻类风湿关节炎大鼠滑膜炎[J].中国药理学通报,2017,33(11): 1569-1573.

收稿日期:2023-01-12;修回日期:2023-01-28

编辑/成森