

DOI: 10.13376/j.cbbs/2015157

文章编号: 1004-0374(2015)09-1140-06

miRNA在类风湿性关节炎中的研究进展

赵瑜^{1,2}, 王林^{1,2}, 潘继红^{1,2,3*}

(1 济南大学-山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250062;

2 山东省医药生物技术研究中心, 济南 250062; 3 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

摘要: miRNA是真核生物内源性基因编码的、长度约为22 nt的单链RNA,它主要通过目标mRNA的3'端相结合,在翻译水平调控基因的表达。近年来发现,miRNA在类风湿性关节炎中与细胞的异常增殖、侵袭、凋亡等相关,并可参与局部病灶的免疫反应。现将对miRNA在类风湿性关节炎中表达、功能和如何参与调控免疫反应作一综述。

关键词: miRNA; 类风湿性关节炎; 滑膜成纤维细胞

中图分类号: Q522; R593.22 **文献标志码:** A

The potential role of miRNA in rheumatoid arthritis

ZHAO Yu^{1,2}, WANG Lin^{1,2}, PAN Ji-Hong^{1,2,3*}

(1 School of Medicine and Life Science, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250062,

China; 2 Shandong Medicinal Biotechnology Centre, Jinan 250062, China; 3 Key Laboratory for Rare Disease of Shandong Province, Jinan 250062, China)

Abstract: MiRNAs are endogenous, non-coding, single-stranded RNAs with about 21 nucleotides in length. They are known as post-transcriptional regulators by binding to 3'-untranslated region of their target genes. Recently, it has been shown that miRNA was associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) in various aspects, such as chronic inflammation and hyperplasia in the synovial lining cells. The purposes of this review are to provide an overview on our current understanding of miRNA expression and function in RA and to underscore the potential for clinical application of miRNAs in RA.

Key word: miRNA; rheumatoid arthritis; synovial fibroblasts

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种由自身免疫系统紊乱而引起的慢性疾病。目前RA已经成为危害人类健康的重要疾病之一,但其病因尚不清楚。已有大量实验表明,RA受以下因素影响,如遗传、微生物感染、激素刺激、寒冷刺激、吸烟、饮食等^[1]。在遗传因素中,miRNA的研究受到广泛关注。miRNA是长度约为22个核苷酸的非编码小分子RNA,通过阻止蛋白质翻译或者降解mRNA来调节基因的表达。它的形成主要包括细胞核内和细胞核外两个阶段。首先,在细胞核内由RNA聚合酶II参与合成初级RNA(pri-miRNA),长度约为200个核苷酸;然后,经核内切酶Drosha剪切形成约70个核苷酸的miRNA前体(pre-miRNA);

最后由Exportin-5转运至胞浆^[2],由核酸酶Dicer剪切形成成熟的miRNA。自从1993年第一次发现miRNA以来,已经发现超过1000种miRNA调控人类30%以上的基因,在各种疾病的病变过程中发挥重要的作用。研究证明,异常表达的miRNA参与了RA的病变过程,对其在RA中功能及机制

收稿日期: 2015-01-19; 修回日期: 2015-03-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(81102275); 山东省自然科学基金项目(ZR2011CQ028); 山东省科技发展计划项目(2012GSF12115); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0054)

*通信作者: E-mail: pjh933@sohu.com; Tel/Fax: 0531-82629328

的研究加深了对 RA 疾病本身的了解, 同时为 RA 的治疗提供了一种新的靶点。

1 miRNA在RA中的表达

自 2008 年 Stanczyk 等^[3]发现 miR-146、miR-155 在 RA 滑膜组织和滑膜成纤维细胞中表达量升高之后, 研究者通过 RT-PCR、基因芯片等方法筛选分离了 RA 患者滑膜组织、滑膜成纤维细胞、滑液和外周血中异常表达的 miRNA。目前在 RA 中研究的 miRNA 有 22 种 (表 1)。

1.1 RA中过表达的miRNA

Li 等^[4]发现, 与骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 组和正常对照组相比, miR-155、miR-146a、miR-132、miR-16 在 RA 患者外周血中表达升高, 并且

miR-146a、miR-16 的表达水平与 RA 的病变程度相关。Fulci 等^[29]报道 miR-223 在 RA 患者外周血 CD₄⁺T 细胞中的表达呈持续升高的状态, 而在健康人外周血 CD₄⁺T 细胞中检测不到 miR-223 的表达。此外, Murata 等^[30]证实 miR-146a、miR-16、miR-155、miR-223 在 RA 滑液中的表达比 OA 中的高。Stanczyk 等^[3]报道, 与 OA 相比, miR-155、miR-146a 在 RA 滑膜成纤维细胞中的表达升高, 并且在脂多糖、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) α 和人白介素 (interleukin, IL) 1 β 的刺激下可上调滑液中的 miR-155 表达。Li 等^[11]研究发现, 与 OA 相比, miR-223 在 RA 滑膜组织的表达升高, 并且在胶原诱导的小鼠体内, 利用慢病毒人为降低 miR-223 的表达可以降低疾病的病变程度。Lu 等^[12]发现外周

表1 RA中研究的miRNA

	miRNA	异常表达的部位	目标靶分子	参考文献
上调的miRNA	miR-155	滑膜成纤维细胞、滑液、外周血	SOCS1	[4-6]
	miR-146a	外周血、滑膜组织	TRAF6/IRAK1	[7-8]
	miR-132	外周血	/	[9]
	miR-16	外周血	/	[10]
	miR-223	外周血、滑膜组织	NF-1A/IGF-1R	[11-12]
	miR-34b	外周血	SCD5	[12]
	miR-221/222	滑膜组织	/	[13]
	miR-323	滑膜组织	BTRC	[13]
	miR-203	滑膜成纤维细胞	/	[14]
	miR-125b	血清	/	[15]
	下调的miRNA	miR-498	外周血	/
miR-23b		滑膜成纤维细胞	PRCAKB	[17]
miR-451		外周血	CPNE3/Rab5a	[18]
miR-22		滑膜组织	Cyr61 mRNA	[19]
miR-34a*		滑膜成纤维细胞	XIAP	[20]
miR-124		滑膜组织	CDK2/MCP-1	[21]
miR-363		外周血	/	[22]
miRNA-21		外周血	STAT3/STAT5	[23]
其他		miR-152	滑膜成纤维细胞	DNMT1
	miR-20a	滑膜成纤维细胞	ASK1	[25]
	miR-19b	滑膜成纤维细胞	LTR2	[26-27]
	miR-18a	滑膜成纤维细胞	TNFAIP-3	[28]

注: SOCS1: suppressor of cytokines signaling 1 (细胞因子信号抑制因子1); TRAF6/IRAK1: tumor necrosis factor receptor associated factor/ interleukin-1 receptor associated kinase (TNF受体相关因子/白介素1受体相关激酶); p300: 转录共激活因子; NF-1A: nuclear factor 1A (核因子1A); IGF-1R: insulin-like growth factor-1 receptor (胰岛素样生长因子1受体); SCD5: stearyl-CoA desaturase 5 (硬脂酰辅酶A去饱和酶5); BTRC: β -transducin repeat containing (β -转导重复相容蛋白); PRCAKB: protein kinase A catalytic subunit B (蛋白激酶A催化亚基B); XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein (X连锁凋亡抑制蛋白); CDK2: cyclin-dependent kinase (细胞周期蛋白依赖激酶); MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1 (单核细胞趋化蛋白); DNMT1: DNA methyltransferase (DNA甲基化转移酶); STAT3/STAT5: 信号转导与转录激活因子; ASK1: apoptosis signal-regulating kinase (细胞凋亡信号调节激酶); LTR2: toll-like receptor 2 (Toll样受体2); TNFAIP-3: TNF-induced protein 3 (TNF- α 诱导蛋白3)。

血中 miR-223 中的表达量也上调, 并且外周血中 miR-223 的表达水平与 RA 水平相关。

1.2 RA中低表达的miRNA

在滑膜组织、滑膜成纤维细胞、外周血中也检测到表达下调的 miRNA, 如 Li 等^[16]发现, 与正常对照组相比, miR-498、miR-363 在 RA 患者外周血中的表达下调。Dong 等^[23]发现在 RA 患者外周血中 miR-21 的表达下调, 并且其表达水平与外周血中 Th17/Treg 细胞呈负相关; 体外研究发现, 在脂多糖的刺激下, 正常对照组外周血中 miR-21 表达上调, 而在 RA 患者外周血中表达下调。Lin 等^[19]发现, 与 OA 相比, miR-22 在 RA 滑膜成纤维细胞中的表达明显下调, p53 可以促进 miR-22 的表达, 并且下调 miR-22 可以引起其下游靶分子 Cyr61 表达的升高。Murata 等^[18]报道, 与正常对照组相比, miR-451 在外周血中性粒细胞中的表达下调。Niederer 等^[20]报道, 与 OA 患者相比, miR-34a* 在滑膜成纤维细胞中表达降低。

1.3 miRNA作为诊断指标

针对 miRNA 在 RA 患者各种样本中的表达量存在差异, 研究者还探讨了是否可将其作为一种分子标志应用于临床诊断和治疗。Murata 等^[30]证实 miRNA 在外周血和滑液中稳定存在, 并且外周血的 miRNA 与 RA 的病变程度相关。正常人外周血中 miR-132 的表达水平与 RA、OA 患者明显不同, 且滑液中 miR-16、miR-146a、miR-155 和 miR-223 的表达可以明显区分 RA 与 OA; 同时, 血浆中 miR-16、miR-146a、miR-155 和 miR-223 与 RA 的 TJC (tender joint count) 指标呈负相关, miR-16 与 DAS28 (28-joint disease activity score) 呈负相关, 由此证明 miRNA 可以作为一种潜在的分子标记应用于临床诊断。Duroux-Richard 等^[15]报道, 与血清中 miR-125b 表达低的患者相比, 利妥昔单抗对血清中其表达高的患者的治疗效果更好, 因此, miR-125b 可以作为一种临床诊断标准来预测利妥昔单抗的治疗效果。Filkova 等^[31]报道 miR-146a、miR-155、miR-16 在 RA 早期患者外周血中的表达量低于晚期患者, 并且在早期 RA 患者的治疗过程中, miR-16、miR-223 表达量与疾病的病变程度和疾病的发展相关。由此提示, 在早期 RA 患者的治疗过程中, 可以利用 miR-16、miR-223 表达量结合临床相关指标, 预判疾病的发展, 针对患者个体优化治疗方案, 有效地阻止疾病进一步恶化。

2 miRNA与RA滑膜细胞

RA 是一种自身免疫系统紊乱的慢性疾病, 其主要特点是滑膜的异常增生, 最终导致血管翳的形成和关节损坏。Pap 等^[32]研究表明, RA 的发病过程中, 类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞 (rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, RASFs) 发挥重要的作用, 它可影响滑膜细胞的生物活性, 最终导致疾病的发生。研究表明, miRNA 与 RASFs 在 RA 病变过程中的关系密切。

2.1 miRNA参与调控RASFs增殖

RASFs 的异常增殖在 RA 病变过程中发挥着重要的作用。探索 RASFs 异常增殖的机制并有效地对其进行抑制将成为治疗 RA 的关键。Nakamachi 等^[21]研究发现, miR-124 在 RASFs 中表达下调, 转染 pre-miR-124a 后可以明显抑制 RASFs 的增殖, 但对 OASFs 和正常对照组无影响, 通过 Western Blot 确认 miR-124a 的靶基因是 CDK-2 (cyclin-dependent kinase 2) 和 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1)。由此可知, RASFs 中低表达的 miR-124 使 CDK-2 和 MCP-1 表达升高, 促进细胞的异常增殖。Lin 等^[19]发现 miR-22 参与调控 RASFs 的增殖, miR-22 的上游活化因子为 p53, 在 RASFs 中 p53 的突变率非常高, 突变的 p53 无法活化 miR-22, 致使它的下游靶分子 Cyr61 表达升高, 促进 RASFs 的增殖。除此之外, miR-155 与 miR-16 均与 RASFs 的增殖相关, 在转染了 miR-155mimic 和 miR-16mimic 后细胞的增殖效率受到明显抑制, 而转染 miR-155 抑制剂和 miR-16 抑制剂后促进了细胞增殖^[33-34], 但其增殖机制目前尚不明确。Miao 等^[24]研究发现, miR-152 的目标靶分子是 DNA 甲基化酶 (DNMT1), 在大鼠关节炎模型中过表达 miR-152 可下调 DNMT1 的表达, 而后可通过上调 SFRP4 (secreted frizzled-related protein) 的表达进而抑制 WNT 信号通路, 达到抑制细胞增殖的目的。

2.2 miRNA参与调控RASFs凋亡

细胞凋亡是指为维持内环境的稳态, 由基因调控的细胞自主有序的死亡。无论是生理还是病理条件下, 细胞凋亡都在组织稳态方面起着重要的作用。已经有文献报道 RASFs 对 FasL 和 TRAIL 介导的细胞凋亡敏感性下降^[35]。Fas 介导的细胞凋亡途径的活化与 JNK 信号通路相关, TRAIL 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路发挥作用。除此之外, RASFs 中受体介导的细胞凋亡还与 FLIP、Mcl-1 等相关, 但

目前来说, RASFs 凋亡异常的机制尚不完全清楚^[36]。Niederer 等^[20]研究发现, miR-34a* 与滑膜细胞的凋亡密切相关。通过 RT-PCR 分析发现 RASFs 中 miR-34a* 的表达量比 OASFs 中低, 转染 pre-miR-34a* 后促进 RASFs 中 FasL 和 TRAIL 介导的细胞凋亡。为了进一步确认 miR-34a* 的作用机制, 研究者发现 miR-34a* 的目标靶基因是 XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein), 它是 IAP 凋亡抑制家族成员, 可以与胱门蛋白酶结合抑制凋亡。以上提示在 RASFs 中, miR-34a* 的低表达会引起其靶分子 XIAP 表达升高, 最终导致细胞凋亡异常。

2.3 miRNA与RASFs的异常侵袭

RASFs 侵袭软骨、破坏骨组织是 RA 的重要特点, 在整个骨破坏的过程中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 发挥重要的作用。已有文献证明, miRNA 可以通过调控 MMPs 的分泌间接地参与调控 RASFs 的侵袭, 它可以降解软骨和骨质中的细胞外基质蛋白, 为 RASFs 的侵袭提供良好的环境。其家族成员中主要有 MMP-1、3、9、10 和 13 在 RASFs 中发挥作用^[37-38]。Li 等^[16]研究发现, miR-203 可以通过激活 NF- κ B 信号通路提高 MMP-1 的表达, 从而促进 RASFs 侵袭软骨。另外, Stanczyk 等^[3]报道, miR-155 可抑制 MMP-3 的表达; 同时它还可以促进 Toll 样受体的配体和细胞因子的表达, 这些配体和细胞因子又可以抑制 MMP-1 的表达。史栋梁和史桂荣^[34]报道, 转染 miR-16 可下调 RASFs 中的 MMP-3、MMP-13 的表达水平, 这两者可以促进软骨连接蛋白、纤维连接素以及多种胶原酶的降解, 从而提高 RASFs 的侵袭能力。由此可见, MMPs 家族成员可作为 miRNA 的共同调控靶点参与调控 RA 滑膜细胞的异常侵袭能力。也可以 MMPs 为切入点, 进一步筛选调控其表达的 miRNA, 以期发现在 RA 病变过程中发挥更重要作用的 miRNA。

3 miRNA与RA的免疫反应

miRNA 在免疫系统中发挥重要的调节作用, 可以调控多种免疫过程, 包括粒细胞的生成、T 细胞和 B 细胞的成熟和分化、抗原递呈、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 信号级联和细胞因子的产生等^[39]。在 RA 中 miR-146a 通过抑制下游靶分子肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF6) 和 IL-1 受体相关激酶 (IRAK1), 进而抑制下游的固有免疫受体的表达, 参与调控 IL-1 和 TNF- α 的分泌^[40]。Dong

等^[23]研究发现, 与正常对照组相比, miR-21 在 RA 外周血中的表达下调, 下调的 miR-21 可促进 STAT3 的表达、抑制 STAT5/pSTAT5 和 Foxp3 的表达, 进而促进 T 细胞向 Th17 细胞方向分化, 破坏体内 Th17/Treg 的平衡, 加快疾病的发生和发展。由此提示, miR-21 通过调控 Th17/Treg 细胞的比率来参与免疫反应, 并且为 RA 治疗过程中抑制炎症提供一个新的切入点。此外, Lu 等^[12]等发现, 与健康对照组相比, miR-223 在 RA T 细胞中的表达明显上调, 高表达的 miR-223 可以抑制 IGF-1 (insulin-like growth factor-1) 的表达, 而后者作为一种生长因子, 可以促进 IL-10 的产生, 抑制 IL-17 的产生。由此可知, miR-223 可以通过 IGF-1 调控促炎性因子和抗炎性因子的分泌, 进而参与免疫反应。在 RA 中研究较为成熟的参与免疫炎症的还有 miR-155。研究发现, miR-155 在 RA 患者滑膜和滑液单核细胞与巨噬细胞中的表达明显上调, 并且高表达的 miR-155 可抑制具有抗炎作用的 SHIP-1 (Src homology 2-containing inositol phosphatase-1) 的表达, 最终上调 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL- β 的表达, 下调 IL-10 的表达; 研究者在敲除小鼠体内 miR-155 后发现无法诱导产生关节炎, 并可抑制抗原特异性 Th17 细胞和自身抗体的反应^[41], 进一步确认了 miR-155 在 RA 发病中的破坏性作用。

除了以上介绍的 4 种 miRNA 外, 近期研究发现 miR-17~92 家族成员与 RA 中免疫炎症因子的分泌密切相关。研究发现, 在 RASFs 中转染 miR-20a 后, 其下游靶分子 ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) 表达下调, 最终可抑制 IL-6、CXCL-10 的分泌^[25]; 而 miR-19b 可通过调控下游靶分子 LTR 的表达参与抑制 IL-6 的表达^[26-27]; 此外, miR-18a 也与炎症因子的分泌密切相关, 它的下游靶分子是 TNFAIP-3 (TNF- α -induced protein 3), 后者可抑制 NF- κ B 信号通路, 因此, 在高表达 miR-18a 后可导致 TNFAIP-3 表达下调, NF- κ B 信号通路活化, IL-6、IL-8 分泌增加^[28]。

综上所述, miRNA 主要通过影响炎症细胞的功能和调控促炎性因子和抗炎性因子的分泌来参与免疫反应。尽管 RA 中精确的免疫反应机制仍不清楚, 但鉴于 miRNA 在 RA 免疫反应中的作用, 可为 RA 的免疫治疗提供了一个新的靶点。

4 展望

目前来说, RA 仍然是一种病因和发病机理不

很清楚的疾病,对 miRNA 的探索,加深了人们对 RA 发病机理的了解,并且为临床治疗 RA 提供了新的思路和方案。但是,针对目前 miRNA 的研究仍然需要克服许多问题,如许多 miRNA 的表达异常,但其与 RA 的关系和致病机制尚不清楚;如何利用 miRNA 的表达特异性进行疾病的诊断和预后判断;能否将 miRNA 作为疾病治疗的靶点应用于临床等。

[参 考 文 献]

- [1] 王丽. 类风湿性关节炎鉴别与治疗相关研究新进展. 河北化工, 2012, 35: 16-8
- [2] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*, 2003, 17: 3011-6
- [3] Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 1001-9
- [4] Li X, Tian F, Wang F. Rheumatoid arthritis-associated microRNA-155 targets SOCS1 and upregulates TNF- α and IL-1 β in PBMCs. *Int Mol Sci*, 2013, 14: 23910-21
- [5] Long L, Yu P, Liu Y, et al. Upregulated microRNA-155 expression in peripheral blood mononuclear cells and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 296139
- [6] Leah E. Rheumatoid arthritis: miR-155 mediates inflammation. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7: 437
- [7] Chan EK, Ceribelli A, Satoh M. MicroRNA-146a in autoimmunity and innate immune responses. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(suppl 2): 90-5
- [8] Zhou Q, Haupt S, Kreuzer JT, et al. Decreased expression of miR-146a and miR-155c contributes to an abnormal Treg phenotype in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1265-74
- [9] Pauley KM, Satoh M, Chan AL, et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10: R101
- [10] 冯知涛, 李娟, 任洁, 等. 类风湿关节炎患者外周血 miR-146a 及 miR-16 的表达及与病情活动的相关性研究. 南方医科大学学报, 2011, 31: 320-3
- [11] Li YT, Chen SY, Wang CR, et al. Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 3240-5
- [12] Lu MC, Yu CL, Chen HC, et al. Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased IGF-1-mediated IL-10 production. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177: 641-51
- [13] Pandis I, Ospelt C, Karagianni N, et al. Identification of microRNA-221/222 and microRNA-323-3p association with rheumatoid arthritis via predictions using the human tumour necrosis factor transgenic mouse model. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1716-23
- [14] Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, et al. Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 373-81
- [15] Duroux-Richard I, Pers YM, Fabre S, et al. Circulating miRNA-125b is a potential biomarker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 342524
- [16] Li J, Wan Y, Guo Q, et al. Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD⁴⁺ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R81
- [17] Ham O, Lee CY, Song BW, et al. Upregulation of miR-23b enhances the autologous therapeutic potential for degenerative arthritis by targeting PRKACB in synovial fluid-derived mesenchymal stem cells from patients. *Mol Cell*, 2014, 37: 449
- [18] Murata K, Yoshitomi H, Furu M, et al. MicroRNA-451 down-regulates neutrophil chemotaxis via p38 MAPK. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 549-59
- [19] Lin J, Huo R, Xiao L, et al. A novel p53/microRNA-22/Cyr61 axis in synovial cells regulates inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 49-59
- [20] Niederer F, Trenkmann M, Ospelt C, et al. Down-regulation of microRNA-34a* in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts promotes apoptosis resistance. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 1771-9
- [21] Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 1294-34
- [22] Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, et al. miRNAs and related polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility. *Autoimmun Rev*, 2012, 11: 636-41
- [23] Dong L, Wang X, Tan J, et al. Decreased expression of microRNA-21 correlates with the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Cell Mol Med*, 2014, 18: 2213-24
- [24] Miao C, Yang Y, He X, et al. MicroRNA-152 modulates the canonical Wnt pathway activation by targeting DNA. *Biochimie*, 2014, 106: 149-56
- [25] Philippe L, Alsaleh G, Pichot A, et al. MiR-20a regulates ASK1 expression and TLR4-dependent cytokine release in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1071-9
- [26] Gantier MP, Stunden HJ, McCoy CE, et al. A miR-19 regulon that controls NF- κ B signaling. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 8048-58
- [27] Philippe L, Alsaleh G, Suffert G, et al. TLR2 expression is regulated by microRNA miR-19 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol*, 2012, 188: 454-61
- [28] Trenkmann M, Brock M, Gay RE, et al. Tumor necrosis factor α -induced microRNA-18a activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through a feedback loop in NF- κ B signaling. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 916-27

- [29] Fulci V, Scappucci G, Sebastiani GD, et al. miR-223 is overexpressed in T-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*, 2010, 71: 206-11
- [30] Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R86
- [31] Filková M, Aradi B, Šenolt L, et al. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 73: 1898-904
- [32] Pap T, Muller-Ladner U, Gay RE, et al. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2000, 2: 361-7
- [33] Long L, Yu P, Liu Y, et al. Upregulated microRNA-155 expression in peripheral blood mononuclear cells and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 296139
- [34] 史栋梁, 史桂荣. MicroRNA-16对类风湿关节炎患者滑膜成纤维细胞增殖, 侵袭及细胞因子分泌的影响. *中国病理生理杂志*, 2014, 10: 1868-72
- [35] Pundt N, Peters MA, Wunrau C, et al. Susceptibility of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to FasL- and TRAIL-induced apoptosis is cell cycle dependent. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: R16
- [36] Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*, 2010, 233: 233-55
- [37] Abeles AM, Pillinger MH. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2005, 64: 20-4
- [38] Rutnam ZJ, Wight TN, Yang BB. miRNAs regulate expression and function of extracellular matrix molecules. *Matrix Biol*, 2013, 32: 74-85
- [39] 兰会华, 卢秋维, 覃桂芳. MicroRNA 在类风湿性关节炎中的研究进展. *医学综述*, 2012, 18: 2180-3
- [40] Li L, Chen XP, Li YJ. MicroRNA-146a and human disease. *Scand J Immunol*, 2010, 71: 227-31
- [41] Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 11193-8