·论　著·　doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.001

Ⅳ和Ⅳ+Ⅴ型狼疮性肾炎患者血清 microRNA 标志物的芯片初筛*

张志恒[1,2],肖红波[2],王　琪[2],王　艳[2],熊祖应[1,2△]
(安徽医科大学北京大学深圳医院:1.临床学院;2.肾内科,广东深圳 518036)

[摘要]　**目的**　应用微小核糖核酸(microRNA)芯片技术初步筛选Ⅳ、Ⅳ+Ⅴ型狼疮性肾炎患者血清 microRNA,探讨血清 microRNA 在狼疮性肾炎病理分型中的作用。**方法**　从北京大学深圳医院肾内科生物标本库中选取Ⅳ、Ⅳ+Ⅴ型狼疮性肾炎血清各 4 例,作为试验组;同时选取 4 例健康人血清作为对照组,使用 microRNA 芯片技术筛选差异表达的血清 microRNA。**结果**　Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型共有部分 microRNA,其中 22 个有显著差异,Ⅳ型特异性 microRNA 有 29 个,Ⅳ+Ⅴ型特异性 microRNA 有 3 个。**结论**　血清 microRNA 具有作为鉴别Ⅳ、Ⅳ+Ⅴ型狼疮性肾炎生物标志物的潜能。

[关键词]　狼疮肾炎;肾脏病理分型;微 RNAs;microRNA 芯片
[中图分类号]　R692　　[文献标识码]　A　　[文章编号]　1671-8348(2015)27-3745-03

The screen of serum microRNA in Ⅳ and Ⅳ+Ⅴ lupus nephritis patients*

Zhang Zhiheng[1,2],*Xiao Hongbo*[2],*Wang Qi*[2],*Wang Yan*[2],*Xiong Zuying*[1,2△]
(1.*Clinical College*;2.*Department of Nephrology*,*Peking University Shenzhen Hospital of Anhui Medical University*,*Shenzhen*,*Guangdong* 518036,*China*)

[**Abstract**]　**Objective**　To preliminary screen serum microRNA which was related to class Ⅳ and class Ⅳ+Ⅴ lupus nephritis (LN) by using microRNA array technology,and explore the role of serum microRNA in renal pathological classification of lupus nephritis. **Methods**　Eight serum samples of lupus nephritis patients from biological specimen library in our hospital were enrolled. Experimental group was composed of 4 class Ⅳ cases and 4 class Ⅳ+Ⅴ cases,control group was composed of 4 healthy persons. MicroRNA array was used to screen the differentially expressing microRNA. **Results**　There were part of same miRNA in class Ⅳ and class Ⅳ+Ⅴ LN,among which expression of 22 miRNA were significantly different,29 miRNA of class Ⅳ was unique,3 miRNA of class Ⅳ+Ⅴ was unique. **Conclusion**　Serum miRNA has a potential to serve as a biomarker to identify class Ⅳ and class Ⅳ+Ⅴ lupus nephritis.

[**Key words**]　lupus nephritis;renal pathology;microRNAs;microRNA array

狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)是临床上继发性肾病的常见病因。肾活检可以明确 LN 肾脏病理分型,从而指导治疗和判断预后,但肾活检是一项有创性操作,具有一定风险,不易重复检测。为此,探寻可部分替代重复肾活检,对鉴别 LN 病理类型有一定临床价值的生物标志物显得极为重要。

微小核糖核酸(microRNA,简称 miRNA)是一类非编码、由 19～23 个核苷酸组成的小分子单链 RNA,它们通过与靶目标 mRNA 的 3′-UTR 及 5′-UTR 区碱基互补配对,进而调节 mRNA 降解或抑制 mRNA 翻译,参与多种生理和病理过程[1]。近年来研究表明,miRNA 可稳定存在于血清、血浆、尿液等体液中[2-3],且与许多病理、生理过程密切相关,具有作为肿瘤、肾病综合征等多种疾病生物标志物的潜能[4-7]。血清 miRNA 在 LN 及其肾脏病理分型中是否可作为生物标志物目前还不清楚。本课题采用 miRNA 芯片技术检测并比较Ⅳ型、Ⅳ+Ⅴ型 LN 及健康对照组 miRNA 差异性表达,初步探讨血清 miRNA 在 LN 肾脏病理分型中作用。

1　材料与方法

1.1　一般资料　选取 2013 年 1 月至 2014 年 1 月在本医院肾内科经肾活检确诊为Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型 LN 患者各 4 例,且近 3 个月内未经过免疫抑制剂及激素冲击治疗,前者标记为 A1、A2、A3 和 A4,后者标记为 B1、B2、B3 和 B4,共 8 例作为试验组。研究对象纳入标准:年龄大于或等于 18 周岁,排除 LN 外的慢性疾病,包括原发性高血压、糖尿病、其他结缔组织病等,肾脏病理符合 2003 年国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)LN 分类标准[8]。同时选取年龄、性别等匹配的健康人作为对照组,分别标记为 C1、C2、C3 和 C4。本研究经医院伦理委员会审核同意,所有患者均签订知情同意书。

1.2　血清采集　试验组用无肝素真空管采集患者血液,室温下 2 500 r/min 离心 15 min 后收集血清。将血清储存在－80 ℃冰箱至试验时取用。对照组血清采集方法相同。

1.3　miRNA 芯片扫描和数据分析　样品采用 miRNA 标记试剂盒 miRCURYTM Array Power Labeling Kit 标记样本 RNA,与第 7 代 Exiqon miRCURY LNATM(V18.0 版本)杂交并洗涤。该芯片包括 3 100 个捕获探针覆盖 miRBase 数据库 18.0 版本人、小鼠和大鼠 3 个物种全部 miRNA,同时覆盖与上述物种相关的所有病毒 miRNA。芯片杂交实验及后续结果分析在上海康成生物技术公司完成。对Ⅳ型、Ⅳ+Ⅴ型 LN 与对照组血清差异表达 miRNA 进行筛选,经中位数法标准化后,计算各 miRNA 差异倍数,筛选上调和下调 miRNA。

1.4　统计学处理　选取芯片读数原始值大于或等于 100,同时差异倍数大于或等于 3 或小于或等于 1/3 为显著差异,其中前者为上调,后者为下调,采用 t 检验,以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。用 MEV4.9 版本软件对差异表达 miRNA 进行聚类分析。

2　结　　果

2.1　一般资料　本研究中 12 个样本临床资料结果见表 1。

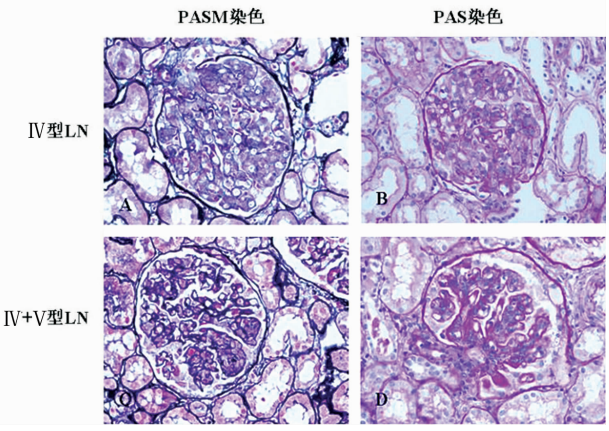
*　**基金项目**:广东省自然科学基金博士启动项目资助(S2013040015040)。　**作者简介**:张志恒(1989－),在读硕士。主要从事狼疮性肾炎病理工作。　△　**通讯作者**,E-mail:xiongzy2005@163.com。

表 1　所有入选对象临床资料

病例	LN 分型	性别	24 h 尿蛋白(g)	血肌酐(μmol/L)	白细胞(×10⁹/L)	血红蛋白(g/L)	血小板(×10⁹/L)	补体 C3(g/L)	抗核抗体	抗 ds-DNA 抗体(IU/mL)
A1	Ⅳ	女	6.32	76.5	5.09	89	127	0.24	1:320	685.4
A2	Ⅳ	女	1.95	99.1	7.76	103	270	0.34	1:320	137.2
A3	Ⅳ	女	2.84	70.4	9.51	106	262	0.57	1:320	<100.0
A4	Ⅳ	女	1.53	96.6	5.32	108	278	0.22	1:100	642.0
B1	Ⅳ+Ⅴ	女	2.24	75.7	3.17	81	51	0.17	1:1 000	1079.6
B2	Ⅳ+Ⅴ	女	7.41	50.8	8.20	134	265	0.26	1:320	209.0
B3	Ⅳ+Ⅴ	女	8.70	57.5	7.74	147	259	0.71	1:100	264.0
B4	Ⅳ+Ⅴ	女	3.16	62.1	6.78	87	149	0.22	1:100	<100.0
C1	ND	女	ND	53.0	5.65	140	232	ND	ND	ND
C2	ND	女	ND	51.0	6.06	111	283	ND	ND	ND
C3	ND	女	ND	60.6	6.83	135	199	ND	ND	ND
C4	ND	女	ND	55.0	4.95	128	242	ND	ND	ND

注:A1、A2、A3、A4 分别代表 1 位Ⅳ型 LN 患者,B1、B2、B3、B4 分别代表 1 位Ⅳ+Ⅴ型 LN 患者,C1、C2、C3、C4 代表对照组。ND:未做相应分型或检测。

2.2　肾脏病理结果　经肾活检证实为Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型 LN 患者,两组患者的肾脏病理见图 1。



A、B 分别代表Ⅳ型 LN 的 PASM 染色和 PAS 染色,C、D 分别代表Ⅳ+Ⅴ型 LN 的 PASM 染色和 PAS 染色。PASM 染色提示Ⅳ+Ⅴ型 LN 基底膜病变较Ⅳ型 LN 明显。PAS 染色提示两种类型 LN 肾组织都有增生性病变。

图 1　患者肾活检组织六胺银染色(PASM 染色)和过碘酸雪夫染色(PAS 染色)病理图片

2.3　miRNA 芯片检测结果如下　Ⅳ型、Ⅳ+Ⅴ型两组有部分相同 miRNA 表达,且表达差异符合筛选要求者 22 个,其中上调 17 个,下调 5 个,见表 2、3;两组不同病理类型Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型间特异性 miRNA 筛选比较发现,Ⅳ型有 29 个,其中上调 22 个,下调 7 个,见表 4、5;Ⅳ+Ⅴ型有 3 个,均为下调,见表 6。

表 2　Ⅳ型和Ⅴ+Ⅳ型 LN 共有部分 miRNA 及其表达上调情况

miRNA 名称	差异倍数	*P*	miRNA 名称	差异倍数	*P*
hsa-miR-943	3.02	0.000	hsa-miR-320d	3.56	0.011
hsa-miR-125b-5p	4.15	0.003	hsa-miR-4762-5p	7.73	0.006
hsa-miR-146b-5p	3.48	0.000	hsa-miR-146a-5p	3.20	0.009
hsa-miR-101-3p	3.48	0.004	hsa-miR-486-5p	3.03	0.000
hsa-miR-151a-3p	3.99	0.002	hsa-miR-132-5p	5.29	0.032
hsa-miR-518c-5p	4.42	0.079	hsa-miR-711	3.79	0.029
hsa-miR-3202	3.29	0.006	hsa-miR-4436b-5p	3.98	0.004

续表 2　Ⅳ型和Ⅴ+Ⅳ型 LN 共有部分 miRNA 及其表达上调情况

miRNA 名称	差异倍数	*P*	miRNA 名称	差异倍数	*P*
hsa-miR-125b-5p	3.18	0.003	hsa-miR-186-5p	4.80	2.004
hsa-miR-151a-3p	4.43	0.002	kshv-miR-K12-6-3p	3.34	0.074
hsa-miR-182-5p	3.53	0.004	hsa-miR-3132	3.23	0.003
hsa-miR-320e	3.27	0.000	hsa-miR-126-3p	3.64	0.024
hsa-miR-221-3p	3.04	0.006	hsa-miR-29a-3p	4.76	0.019
hsa-miR-192-5p	3.18	0.000	hsa-miR-4711-3p	3.33	0.001
hsa-miR-4505	3.04	0.048	hsa-miR-4441	4.05	0.011
hsa-miR-186-5p	3.71	1.849	hsa-miR-21-5p	4.56	0.001
hsa-miR-122-5p	4.14	0.005	hsa-miR-146a-5p	5.03	0.004
hsa-miR-29a-3p	3.17	0.033	hsa-miR-891a-5p	4.47	0.023
hsa-miR-21-5p	3.11	0.001	hsa-miR-4454	5.70	7.849

miR:miRNA。

表 3　Ⅳ型和Ⅴ+Ⅳ型 LN 共有部分 miRNA 及其表达下调情况

miRNA 名称	差异倍数	*P*
hsa-miR-139-5p	0.26	0.000
hsa-miR-548n	0.29	0.001
hsa-miR-1264	0.31	0.000
hsa-miR-297	0.18	2.282
hcmv-miR-US5-2-3p	0.27	0.001
hsa-miR-4704-5p	0.23	0.002
hsa-miR-4722-5p	0.29	0.030
hsa-miR-342-5p	0.32	2.109
hsa-miR-297	0.31	0.000
hsa-miR-4701-3p	0.31	0.000
hsa-miR-493-3p	0.32	0.000
hsa-miR-3064-5p	0.30	0.000

miR:miRNA。

2.4　聚类分析　将血清 miRNA 在Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型 LN 患者表达的聚类图进行双层聚类分析,可直观观察到同一血清 miRNA 在不同样本中表达情况。见图 2。

表 4　Ⅳ型 LN 患者特异性 miRNA 及其表达上调情况

miRNA 名称	差异倍数	*P*
hsa-miR-125b-5p	3.18	0.003
hsa-miR-151a-3p	4.43	0.002
hsa-miR-182-5p	3.53	0.004
hsa-miR-320e	3.27	0.000
hsa-miR-221-3p	3.04	0.006
hsa-miR-192-5p	3.18	0.000
hsa-miR-4505	3.04	0.049
hsa-miR-186-5p	3.71	1.849
hsa-miR-122-5p	4.14	0.005
hsa-miR-29a-3p	3.17	0.033
hsa-miR-21-5p	3.11	0.001
hsa-miR-320d	3.56	0.011
hsa-miR-4762-5p	7.73	0.006
hsa-miR-146a-5p	3.20	0.009

miR：miRNA。

表 5　Ⅳ型 LN 患者特异性 miRNA 及其表达下调情况

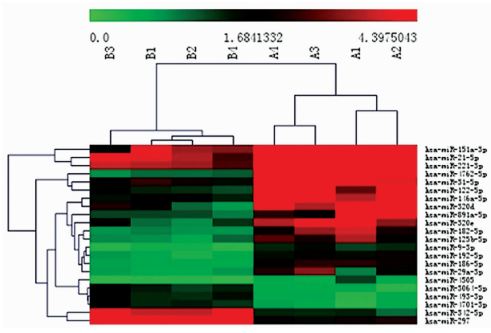
miRNA 名称	差异倍数	*P*
hsa-miR-342-5p	0.32	2.109
hsa-miR-297	0.31	0.000
hsa-miR-4701-3p	0.31	0.000
hsa-miR-493-3p	0.32	0.000
hsa-miR-3064-5p	0.30	0.000

miR：miRNA。

表 6　Ⅳ＋Ⅴ型 LN 患者特异性 miRNA 及其表达下调情况

miRNA 名称	差异倍数	*P*
hsa-miR-340-5p	0.29	0.000
hsa-miR-4716-5p	0.31	3.341
hsa-miR-1273f	0.33	0.000

miR：miRNA。



A1、A2、A3、A4 代表Ⅳ型 LN 患者，B1、B2、B3、B4 代表Ⅳ＋Ⅴ型 LN 患者；“has”表示人类种族；其中每一列代表一个样本，每一行代表一种 miRNA，根据不同 miRNA 在不同样本的表达量进行聚类分析，红色代表高表达，绿色代表相对较低的表达。

图 2　血清 miRNA 在Ⅳ型和Ⅳ＋Ⅴ型 LN 患者表达的聚类图

3　讨　论

miRNA 是一类非编码、内源性小单链 RNA 分子。1993 年 Lee 等[9]首次在线虫体内发现第一个 miRNA(lin-4)，随后，科学家们应用随机克隆、测序和生物信息学预测等多种手段，发现 miRNA 在细胞分裂、凋亡、伤口愈合和免疫应答等多种生理和病理过程中发挥重要作用[10-13]。同时因其在体液中具有高稳定性和疾病特异性，相比传统蛋白质类生物标志物，其低复杂性、无后加工修饰、可合成高亲和“捕获”试剂、能进行“信号”扩增特性，使其成为生物标志物研究热点[14]。

体液 miRNA 作为生物标志物研究，在肾脏病、系统性红斑狼疮和 LN 方面均有报道。研究发现血清 miR-106a、miR-17、miR-20a、miR-203、miR-92a 等具有作为诊断系统性红斑狼疮的潜能，miR-342-3p、miR-223、miR-20a 在活动性 LN 患者中表达下调，与 LN 相关[15]；尿 miR-155 与 LN 患者蛋白尿程度和狼疮活动指数相关，miR-146a 与狼疮患者肾小球滤过率相关[16]；血浆 miR-126 在系统性红斑狼疮患者中表达上调，在类风湿关节炎患者中无此现象，提示其可作为狼疮患者诊断标志物。这些研究发现部分 miRNA 具有成为系统性红斑狼疮和 LN 生物标志物的潜力，但未见 miRNA 与 LN 病理类型关系研究报道。

miRNA 芯片是大规模筛选组织、体液 miRNA 的有效检测手段，具有高特异度、高灵敏度、样本用量少等特点，目前已被广泛采用。本研究采用第 7 代 Exiqon miRCUY LNATM (V18.0 版本)miRNA 表达谱芯片，相比普通 miRNA 芯片，其特异度、灵敏度更高，可更广泛筛选血清中 miRNA，减少 miRNA 漏筛发生率。

本研究所选患者的临床与病理资料结果显示(表 1 和图 1)，试验组 A 组为Ⅳ型 LN，B 组为Ⅳ＋Ⅴ型 LN，均为本院肾内科确诊 LN 患者；对照组中 4 例入选者为健康志愿者。本研究发现，Ⅳ型、Ⅳ＋Ⅴ型 LN 患者血清中有部分相同 miRNA，其中 22 个有显著差异，并且最高差异率达 7 倍以上；Ⅳ型特有 miRNA 29 个，Ⅳ＋Ⅴ型 miRNA 特有 3 个(特有指Ⅳ型与Ⅳ＋Ⅴ型之间比较)。推测以上 54 个 miRNA 可能有鉴别Ⅳ型及Ⅳ＋Ⅴ型 LN 的潜能，并且差异 miRNA 数量较多，差异性非常显著，说明 LN 患者血清 miRNA 可能是很好的生物标志物。上述数据中，两组之间差异最为明显者如 hsa-miR-4762-5p、hsa-miR-297，利用 miRNA 靶基因在线预测软件 MIRDB 对上述靶基因进行预测，发现包括 FAT1、JAG1、SSBP2 等在内的基因均可影响肾脏功能，但目前未见其与 LN 相关的研究。实验结果中还有其他部分 miRNA，文献报道也较少，这些 miRNA 的作用尚不清楚，值得探讨。另外这 54 个 miRNA 相对于对照组均有显著差异性，这些 miRNA 是否参与系统性红斑狼疮或 LN 发病过程，也需要进一步研究。

本研究中采用的芯片技术筛查只是初步研究，且可能会有假阳性或假阴性结果。另有药物、狼疮并发症等可能也对实验结果造成影响，因此需要采用实时荧光定量 PCR 技术或其他方法进行较大样本验证，从而判断上述 miRNA 是否有助于鉴别Ⅳ和Ⅳ＋Ⅴ型 LN 患者病理分型，或采用更大样本量判断多种类型 LN，将是未来研究的方向之一。

参考文献

[1] Moss EG，Poethig RS. MicroRNAs：something new under the sun[J]. Curr Biol，2002，12(20)：R688-R690.

[2] De Guire V，Robitaille R，Tétreault N，et al. Circulating miRNAs as sensitive and specific biomarkers for the diagnosis and monitoring of human diseases：promises and challenges[J]. Clin Biochem，2013，46(10/11)：846-860.

[3] Mitchell PS，Parkin RK，Kroh EM，et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2008，105(30)：10513-10518.

(下转第 3751 页)

3 讨 论

黄芩作为辛芩方中的君药，黄芩苷的含量高达 9.000 0%以上，且黄芩苷具有抗过敏作用[9]，因此检测该成分的含量对控制处方的质量具有重要意义。《中国药典》2010 版第 1 部关于辛芩颗粒中黄芩苷的含量检测采用等度洗脱的方法，但由于辛芩方成分复杂，导致该方法洗脱时间长。因此，本文采用梯度洗脱的方法建立黄芩苷的含量检测方法，旨在保证含量检测的同时，减少分析时间，降低检测成本[12-13]。

细辛，具有祛风散寒、止痛、通窍等功效，可用于治疗鼻塞、鼻渊等。但细辛中含有微量的马兜铃酸，而马兜铃酸对肾脏的毒性已得到共识。在我国，自“龙胆泻肝丸”事件后，中国出台了《关于加强广防己等 6 种药材及其制剂监督管理的通知》，对含有马兜铃、寻骨风、天仙藤和朱砂莲的中药制剂必须凭医生处方方可调配[14-15]。《中国药典》2010 版在细辛药材检测项下，规定细辛中马兜铃酸的含量应不得大 0.001 0%。而在香港，已停止审核、批准，并不再销售含马兜铃酸的中成药，可见含马兜铃酸的中药安全性应引起足够的重视。

因此，本文通过减掉辛芩方中潜在毒性药材细辛，降低中药辛芩方治疗变应性鼻炎的潜在不良反应。动物药效学实验表明辛芩全方及减方在鼻部症状的改善、血清中组胺的含量、鼻黏膜形态及嗜酸性粒细胞数量方面均无明显差异，在避免细辛中马兜铃酸带来的潜在毒副作用的同时，可达到该药对变应性鼻炎的治疗作用，为中药更加安全合理地应用于临床提供依据。

参考文献

[1] 张宏誉译. 过敏反应及临床免疫学纲要[M]. 天津：天津科技翻译出版公司，2005：55.

[2] Licari A，Ciprandi G，Marseglia A，et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis[J]. Expert Rev Clin Immunol，2014，10(10)：1337-1347.

[3] Hoyte FC，Meltzer EO，Ostrom NK，et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Proc，2015，35(Suppl 1)：S20-S27.

[4] Mandhane SN，Shah JH，Thennati R. Allergic rhinitis：an update on disease，present treatments and future prospects[J]. Int Immunopharmacol，2011，11(11)：1646-1662.

[5] 王丽英. 辛芩口服液治疗变应性鼻炎 70 例疗效观察[J]. 中国中医药科技，2013，6：662.

[6] 高峰，吕志华. 辛芩冲剂治疗变应性鼻炎的研究[J]. 亚太传统医药，2012，8(9)：65-66.

[7] 张蓉，余彦，杜俊蓉，等. 辛芩片对豚鼠超敏反应的影响[J]. 2005，30(10)：785-788

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京：化学工业出版社，2005：777.

[9] 刘新，林於. 细辛中马兜铃酸的 HPLC 限量测定方法探讨[J]. 中成药，2008，30(6)：896-899.

[10] 李仪奎. 中药药理学实验方法学[M]. 上海：上海科学技术出版社，2006：923-926.

[11] Won Jung H，Jung JK，Weon Cho C，et al. Antiallergic effect of KOB03，a polyherbal medicine，on mast cell-mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse and human mast cells[J]. J Ethnopharmacol，2012，142(3)：684-693.

[12] Sun J，Li L，Wu J，et al. Effects of baicalin on airway remodeling in asthmatic mice[J]. Planta Med，2013，79(3/4)：199-206.

[13] Yang J，Yang XE，Li M. Baicalin，a natural compound，promotes regulatory T cell differentiation[J]. BMC Complement Altern Med，2012，12(1)：64.

[14] 王晓丽，金礼吉，续繁星，等. 中草药细辛研究进展[J]. 亚太传统医药，2013，9(7)：68-71.

[15] 王德平，毛晓春. 中药马兜铃酸的研究进展[J]. 北方药学，2014，11(11)：97-98.

（收稿日期：2015-02-25 修回日期：2015-05-24）

（上接第 3747 页）

[4] Weber JA，Baxter DH，Zhang SL，et al. The MicroRNA spectrum in 12 body fluids[J]. Clin Chem，2010，56(11)：1733-1741.

[5] Wang G，Kwan BC，Lai FM，et al. Urinary sediment miRNA levels in adult nephrotic syndrome[J]. Clin Chim Acta，2013，418：5-11.

[6] Erener S，Mojibian M，Fox JK，et al. Circulating miR-375 as a biomarker of β-cell death and diabetes in mice[J]. Endocrinology，2013，154(2)：603-608.

[7] Lv LL，Cao YH，Ni HF，et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol，2013，305(8)：F1220-F1227.

[8] Weening JJ，D′agati VD，Schwartz MM，et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. Kidney Int，2004，65(2)：521-530.

[9] Lee RC，Feinbaum RL，Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell，1993，75(5)：843-854.

[10] Pauley KM，Cha S，Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases[J]. J Autoimmun，2009，32(3/4)：189-194.

[11] Lu LF，Liston A. MicroRNA in the immune system，microRNA as an immune system[J]. Immunology，2009，127(3)：291-298.

[12] Liang TJ，Qin CY. The emerging role of microRNAs in immune cell development and differentiation[J]. APMIS，2009，117(9)：635-643.

[13] Xiao X，Huang C，Zhao C，et al. Regulation of myofibroblast differentiation by miR-424 during epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Arch Biochem Biophys，2015，566：49-57.

[14] 孙士鹏，李金明. 循环 microRNA 的研究现状与展望[J]. 分子诊断与治疗杂志，2010，2(6)：361-366.

[15] Carlsen AL，Schetter AJ，Nielsen CT，et al. Circulating microRNA expression profiles associated with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum，2013，65(5)：1324-1334.

[16] Wang G，Tam LS，Kwan BC，et al. Expression of miR-146a and miR-155 in the urinary sediment of systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol，2012，31(3)：435-440.

（收稿日期：2015-03-07 修回日期：2015-06-03）