

本文引用:李虹艾,李帮涛,崔兰,等. 系统性红斑狼疮表观遗传学机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(12): 1125-1129. DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.12.021.

【综述】

系统性红斑狼疮表观遗传学机制研究进展

李虹艾¹, 李帮涛², 崔兰³, 海元平², 黄婷², 向伟²

(1. 南华大学附属海南医院儿内科, 海南 海口 570000; 2. 海南省妇幼保健院儿内科, 海南 海口 570000; 3. 海南医学院第一附属医院儿内科, 海南 海口 570000)

摘要: 系统性红斑狼疮(SLE)是一种能够影响全身器官的自身免疫性疾病,其对抗细胞及组织的异常免疫反应促进了疾病的发展,导致炎症及组织损伤。SLE 临床表现复杂,容易反复,预后较差。尽管目前已有不少关于 SLE 病理生理学的研究,但是其确切的分子机制仍不清楚。近年来有许多关于 SLE 的表观遗传学机制研究深入分析了 SLE 的发病机制,且对 SLE 的早期诊断与治疗提出了新方向。本文就 SLE 表观遗传学机制的研究进展作一综述,以期对 SLE 相关研究提供理论依据。

关键词: 系统性红斑狼疮, 表观遗传学, 甲基化, 组蛋白, 非编码 RNA

中图分类号: R593.24⁺1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)12-1125-05

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多器官受累的自身免疫性疾病,临床表现多种多样,脏器受累严重。该病好发于女性,特别是育龄期妇女,我国 SLE 患病率为 70/10 万,而女性患病率高达 113/10 万^[1]。目前,SLE 确切的分子机制仍不清楚,但已确定遗传与环境因素在其发病机制中起到重要作用。近年来,相关研究揭示了表观遗传修饰在肿瘤与自身免疫性疾病等多种疾病发病中的影响机制^[2]。表观遗传修饰是可遗传的、可逆的、不改变 DNA 本身序列的基因修饰方式,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等。表观遗传修饰通过参与调控免疫相关基因的表达,影响免疫细胞分化发育、免疫应答相关分子活化及细胞因子分泌表达等,进而参与免疫调控,许多受表观基因调控的信号分子和受体在包括 SLE 在内的各种自身免疫性疾病及炎症过程中出现失调^[3-5]。因此,越来越多的研究开始关注自身免疫性疾病的表观遗传学机制,甚至发现“表观遗传干预”在这些疾病中的治疗潜力,研发出一些能够修改表观遗传标志的药物,这些都为免疫紊乱以及疾病发病机制研究提供了新的理论依据^[3-4]。本文主要就 SLE 表观遗传学机制的研究进展作一综述,以期对 SLE 相关研究提供理论依据。

1 表观遗传修饰在 SLE 致病过程中的主要作用机制

1.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化是表观遗传学领域最早发现的、也是研究最为成熟的 DNA 修饰现象。DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶的作用下,由 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)提供甲基,将胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸(cytosine-phosphate-guanosine, CpG)的胞嘧啶甲基化为 5-甲基胞嘧啶的过程,是调控组织特异性基因表达而不改变 DNA 一级结构的可逆过程。DNA 甲基化的发生部位多在 CpG 岛,它控制转录因子、转录激活物和 RNA 聚合酶,在真核生物中, DNA 甲基化与基因表达调控、发育与衰老调节、基因组印迹及 X 染色体灭活等方面密切相关^[6]。DNA 甲基化受 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase enzymes, DNMT)调控。哺乳动物的 DNA 甲基化主要由 DNMT1、DNMT3a 和 DNMT3b 3 种酶完成,其中 DNMT1 属于维持甲基转移酶, DNMT3a 和 DNMT3b 属于从头合成甲基转移酶^[3,6-8]。DNMT1 负责在细胞分裂过程中进行重复甲基化,维持 DNA 的持续甲基化状态^[9]; DNMT3a 和 DNMT3b 参与 DNA 甲基化的从头合成,对尚未甲基化的 DNA 链进行甲基化,使得 DNA 甲基化独立于原有模式^[10]。

生理性的 DNA 甲基化与基因表达调控、发育和衰老调节、基因组印迹及 X 染色体灭活等方面密切相关,而异常的 DNA 甲基化在多种疾病如癌症、自身免疫性疾病、糖尿病、心血管疾病等的发生、发展中起重要作用^[11-14]。JAVIERRE 等^[15]发现,同时患

DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.12.021

收稿日期: 2018-06-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 61562021); 南华大学研究生科研创新项目(编号: 2017XCX24)。

作者简介: 李虹艾(1993-), 女, 湖南衡阳人, 硕士研究生在读, 研究方向: 儿童风湿免疫性疾病。

通信作者: 向伟(1964-), 男, 湖南花垣人, 博士, 主任医师, 教授, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 儿科临床、儿童保健; E-mail: 13907533529@163.com。

有 SLE 的同卵双生子的 DNA 甲基化模式表现不同,揭示了 DNA 甲基化在 SLE 发病机制中起着独特作用。研究表明,SLE 患者总体 DNA 处于低甲基化状态^[16-17],且 CD4⁺ 细胞 CD70 基因启动子区域甲基化水平与 SLE 活动度呈负相关^[18]。随着表观遗传研究技术的发展,目前 DNA 甲基化的研究已从单基因甲基化发展到全基因组甲基化研究,研究样本也由最初的外周血白细胞进展为各种细胞亚群,如 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、单核细胞等。研究揭示了 SLE 患者异常的 DNA 甲基化,如多种白细胞介素(interleukin, IL)、I 型干扰素及干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)、肿瘤坏死因子等甲基化降低,插头蛋白 3 基因调节性 T 细胞特异性去甲基化区甲基化升高^[19]。

SLE 患者淋巴细胞 DNA 甲基化与丝裂原活化蛋白激酶失控激活有关。蛋白激酶 C- δ (protein kinase C delta, PRKCD) 的活化导致细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK) 减少以及 DNMT1 活性降低,从而导致 DNA 甲基化程度降低以及一些共刺激因子表达增高,这些与疾病的活动性直接相关。有研究表明,编码 PRKCD 基因突变是导致儿童 SLE 早期表现的因素之一^[20]。而导致 DNMT1 活性降低的另一个机制是蛋白磷酸酶 2A 的表达增加,它能抑制 ERK 信号通路以及 DNMT1 的活性^[21]。除了 DNMT1 活性降低,袁敏等^[22] 研究发现,在发病的 MRtApr 狼疮鼠的 CD4⁺ T 淋巴细胞中, DNMT3b 表达水平明显降低, CD70 分子表达水平明显升高,且二者呈显著负相关,从而提出 DNMT3b 的低表达使得 CD70 启动子区域 CpG 岛不能充分甲基化,而导致 CD70 分子表达水平升高,造成 T 淋巴细胞功能异常而导致 SLE 的发病。

1.2 组蛋白修饰 除了 DNA 甲基化,翻译后的组蛋白在表观遗传水平上也能调控基因表达。在真核生物中,组蛋白是由 4 种核心组蛋白(H2A、H2B、H3 和 H4)的 2 个单体组成的八聚体。组蛋白八聚体形成含有染色体组 DNA 的复合物(147 个碱基对),这些复合物被称为核小体。组蛋白修饰主要包括乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化、瓜氨酸、ADP-核糖基化和脯氨酸异构化等,其表观遗传标志具有高度特异性,能决定细胞和组织的表型和功能^[23]。异常的组蛋白标志是导致包括 SLE 在内的自身免疫性疾病或炎症紊乱的重要病理机制。组蛋白乙酰化与组蛋白 H3 赖氨酸 4 甲基化是决定分化方向的关键调节

因子。在 SLE 患者的 CD4⁺ T 细胞中,组蛋白乙酰化和组蛋白 H3 赖氨酸 9 甲基化水平都出现降低^[24],也有研究发现组蛋白 H3 低乙酰化水平与 SLE 活动度有很大相关性^[25]。

1.3 微小 RNA (microRNA, miRNA) miRNA 是一类源于内源性染色体上的非蛋白编码的单链 RNA,长度为 19~25 个核苷酸,能够与靶 mRNA 特异性结合,使靶 mRNA 降解或者抑制其翻译,从而对基因进行转录后的表达调控。成熟的 miRNA 能够识别靶基因发挥生物学效应^[26],目前研究表明,多种 miRNA 参与免疫细胞分化,调控细胞因子、转录因子、凋亡基因等的表达,调节机体免疫应答,与疾病发生、发展相关^[27]。miRNA 参与多条信号传导通路,其在 SLE 中可能的发病机制有:(1)干扰素通路持续过度活化;(2)树突状细胞的持续活化;(3)DNA 低甲基化;(4)细胞因子异常分泌;(5)Treg 细胞的异常;(6)雌激素、病毒等其他机制^[28]。

miRNA 可作为多种自身免疫性疾病诊断的生物学标志物或治疗靶点,在人类多种自身免疫性疾病(如 SLE、类风湿性关节炎等)已经发现多种 miRNA 的表达改变^[29-30]。研究表明,miRNA 在 SLE 患者中存在异常表达,且与其活动性相关,其中 miRNA-21、miRNA-155、miRNA-148a、miRNA-126 在活动期 SLE 中表达明显增加,miRNA-146a、miRNA-125a、miRNA-142-3p、miRNA-142-5p、miRNA-142s 及 miRNA-31 表达降低^[29,31-35]。而王万鹏等^[36] 研究发现,严重肾衰竭的狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者 miRNA 表达下调,且 miRNA-130b-3p 在早期 LN 患者中表达增高,与 LN 的肾脏损害相关。TRZYBULSKA 等^[37] 研究发现,miRNA 在体液中能够稳定存在,并易于检测。这些研究都提示 miRNA 有可能成为 SLE 早期诊断的生物标志物。

miRNA 还可间接影响 DNA 甲基化而参与 SLE 的表观遗传发病机制。有研究表明,miRNA-21、miRNA-148a 和 miRNA-29b 可以通过抑制 DNMT1 而使 DNA 甲基化水平降低,引起 SLE 等自身免疫性疾病^[38]。其中,miRNA-21 作用于 Ras 鸟苷释放蛋白 1 而抑制 DNMT1 表达,与疾病活动性相关;miRNA-148a 直接抑制 DNMT1 表达;miRNA-29b 通过作用于特异性蛋白 1 而对 DNMT1 进行负调控^[38-39]。

1.4 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 在非编码 RNA 中,除了已被证实参与

SLE的发病并与疾病活动度相关的 miRNA 外,近年来发现,许多 lncRNA 在 SLE 的活动组和非活动组之间出现了差异表达。彭武建等^[40]运用全基因组表达谱芯片技术筛选并得到一批 SLE 差异表达的 lncRNA,发现 SLE 患者外周血中 uc003ngn、uc003wbg、uc01010q、uc003wax、uc010jsn、HMllncRNA1 145 等表达显著上调,uc010cik、AK022005、uc010nwn、uc0109dp、HMllncRNA678、uc010imt 等表达显著下调,提示这些差异表达的 lncRNA 可能参与 SLE 疾病发生、发展的调节过程,但当时并未分析其与 SLE 疾病活动度的相关性。在此之后,lncRNA 与 SLE 的相关性研究开始受到大家的关注,如陈兰芳等^[41]研究发现,lncRNA 核富集常染色体转录物 1 在 SLE 患者中明显高表达,并与其疾病活动度呈正相关。WU 等^[42]研究发现,SLE 患者外周血中 lncRNA 0949 和 lncRNA0597 的表达明显下调,且 lncRNA0949 的表达与 SLE 患者的疾病活动度及器官损伤程度呈负相关。

2 表观遗传学机制在 SLE 诊断和治疗中的研究进展

2.1 表观遗传位点的诊断价值 研究发现,干扰素诱导蛋白 44 启动子中的 2 个 CpG 位点的低甲基化程度对 SLE 具有非常大的诊断价值,其敏感度和特异度均达 90% 以上^[43]。除此之外,炎症递质白细胞分化抗原 11a、IL-6、炎症递质白细胞分化抗原 40L、炎症递质白细胞分化抗原 70、IL-4、5-羟色胺 1A 受体和穿孔素等分子基因的启动子区域甲基化程度对 SLE 的诊断和鉴别诊断具有价值^[44-47]。

2.2 表观基因组作为治疗靶点 治疗 SLE 的传统方法包括抗疟疾药物(可用氯喹和羟氯喹)、糖皮质激素、免疫调节剂(甲氨蝶呤、霉酚酸酯、环磷酰胺)等。与恶性肿瘤治疗不同的是,SLE 等自身免疫性疾病机制复杂,其表观遗传模式尚未明确,因此,表观遗传治疗策略的研究也十分困难。尽管如此,将表观遗传修饰作为治疗手段仍具有较大前景。2016 年,HE 等^[48]在《Nature Medicine》发布了 IL-2 调控免疫平衡治疗 SLE 的最新成果,提出低剂量重组人 IL-2 能够抑制 SLE 患者体内过度活跃的免疫反应,显著降低 SLE 的病情指标。该研究首次报道了低剂量 IL-2 对 SLE 的治疗作用,为临床免疫性疾病的诊断和治疗带来了新的理念。

2.2.1 DNA 甲基化 在 SLE 的免疫调节治疗药物

中,甲氨蝶呤可在 DNA 甲基化过程中通过消耗 SAM 来降低 DNMT1 活性^[12,49];而环磷酰胺则通过诱导 DNMT1 的活性而增加 DNA 甲基化^[12,50]。因此,甲氨蝶呤和环磷酰胺的表观遗传效应均可以解释其在治疗 SLE 过程中表现出的效果。而抑制 DNA 甲基化也是药物性狼疮发病机制中的一种假说,一些能够抑制 ERK 信号途径的药物如胍苯吡嗪、普鲁卡因酰胺等可诱发 SLE,表明 ERK 途径缺陷通过减少 DNMT1 表达、调节 DNA 甲基化而参与药物性狼疮的发病^[51]。

2.2.2 组蛋白修饰 由于 SLE 患者 T 细胞中组蛋白乙酰化水平降低,提示增加组蛋白乙酰化程度可能对 SLE 的治疗有益。早期研究表明,应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)可以通过改善 MRL/lpr 小鼠组蛋白低乙酰化状态而降低疾病的活动性^[52]。最近研究发现,抑制 I 型和 II 型组蛋白去乙酰化酶的 HDACI ITF2357 可以降低 MRL/lpr 小鼠体内炎症细胞因子,改善其肾脏病变^[53]。但是,在癫痫患者中应用 HDACI 制剂丙戊酸有时会导致狼疮样症状^[54]。因此,现有的表观遗传治疗因其可能出现弊大于利的不良反应而受到了一定的限制。

2.2.3 miRNA 在 SLE 治疗中,目前尚无特别类型 miRNA 阻断的相关数据报道。而在丙型肝炎和恶性肿瘤的治疗方式中,一些可被小分子靶向作用的 miRNA 已经进入了临床前研究阶段^[55-56]。对于自身免疫性疾病,miRNA 作为靶向治疗工具也极具前景,但是,如何解决其非特异性不良反应仍是目前的主要挑战。

3 结语

SLE 是一种侵犯多系统和脏器的全身结缔组织的自身免疫性疾病^[57-58],致病机制复杂,其表观遗传学机制中主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等^[59],这 3 种因素并非单独作用,而是存在交叉,相互影响,如 miRNA 可通过抑制 DNMT1 降低 DNA 甲基化水平,组蛋白 H3 赖氨酸 18 可通过 HDAC1 及 DNMT3a 导致高甲基化^[60]。SLE 患者的免疫细胞存在异常的基因表达,而表观遗传失调是导致异常基因表达的重要原因之一。近年来,有研究发现与表观遗传学有关的分子机制,越来越多的新生物标志物也被揭示出其与 SLE 及许多自身免疫性疾病发病相关的遗传倾向性^[61]。SLE 患者

淋巴细胞具有高度特异性的表观遗传模式,因此,表观遗传学研究在寻求个体化治疗靶点及作为疾病生物标志物方面具有很大潜力。

参考文献:

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(8): 508-513.
- [2] LANATA C M, CHUNG S A, CRISWELL L A. DNA methylation 101: what is important to know about DNA methylation and its role in SLE risk and disease heterogeneity[J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1): e000285.
- [3] ALVAREZ-ERRICO D, VENTO-TORMO R, BALLESTAR E. Genetic and epigenetic determinants in autoinflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 318.
- [4] ZHAO M, TAN Y X, PENG Q, et al. IL-6/STAT3 pathway induced deficiency of RFX1 contributes to Th17-dependent autoimmune diseases via epigenetic regulation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 583.
- [5] 刘娟, 曹雪涛. 2015年国内外免疫学研究重要进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(1): 1-8.
- [6] YANG R, ZHENG Z M, CHEN Q, et al. The developmental regulator PKL is required to maintain correct DNA methylation patterns at RNA-directed DNA methylation loci[J]. *Genome Biology*, 2017, 18(1): 103.
- [7] HEDRICH C M, MABERT K, RAUEN T, et al. DNA methylation in systemic lupus erythematosus[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(4): 505-525.
- [8] HEDRICH C M, TSOKOS G C. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(12): 714-724.
- [9] JELTSC A, BROCHE J, BASHTRYKOV P. Molecular processes connecting DNA methylation patterns with DNA METHYLTRANSFERASES AND HISTONE MODIFICATIONS IN MAMMALIAN GENOMES[J]. *Genes (Basel)*, 2018, 9(11): 566.
- [10] CHATTERJEE B, LIN M H, CHEN C C, et al. DNA demethylation by DNMT3A and DNMT3B in vitro and of methylated episomal DNA in transiently transfected cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861(11): 1048-1061.
- [11] KLUTSTEIN M, NEJMAN D, GREENFIELD R, et al. DNA methylation in cancer and aging[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(12): 3446-3450.
- [12] 李夏, 张程. DNA甲基化在常见自身免疫性疾病中的作用[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 180-182.
- [13] 屠培培, 黄彬, 路景涛, 等. DNA和组蛋白表观遗传修饰在2型糖尿病发病中作用的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(4): 853-858.
- [14] 李丹丹, 汪俊军. DNA甲基化及miRNAs在动脉粥样硬化性心血管疾病中的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(5): 365-367.
- [15] JAVIERRE B M, FERNANDEZ A F, RICHTER J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus[J]. *Genome Res*, 2010, 20(2): 170-179.
- [16] 丁艳, 肖嵘, 张燕, 等. SLE患者T淋巴细胞TNFSF7基因启动子区域的甲基化状态[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(11): 966-968.
- [17] 苏改秀. 儿童系统性红斑狼疮基因组甲基化水平及LINE-1序列甲基化水平的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [18] 丁艳, 肖嵘, 张燕, 等. 系统性红斑狼疮患者T淋巴细胞CD70基因表达及其启动子区域甲基化状态的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2013, 46(2): 80-83.
- [19] LONG H, YIN H, WANG L, et al. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2016, 74: 118-138.
- [20] NANTHAPISAL S, OMOYINMI E, MURPHY C, et al. Early-Onset juvenile SLE associated with a novel mutation in protein kinase C delta[J]. *Pediatrics*, 2017, 139(1): e20160781.
- [21] WANG Z, CHANG C, PENG M, et al. Translating epigenetics into clinic: focus on lupus[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 78.
- [22] 袁敏, 慕丽娟, 崔慧娟, 等. DNA甲基化转移酶在MRL/lpr狼疮鼠CD4⁺T淋巴细胞中的表达水平研究及功能分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(8): 521-524.
- [23] JANSSEN K A, SIDOLI S, GARCIA B A. Recent achievements in characterizing the histone code and approaches to integrating epigenomics and systems biology[J]. *Methods Enzymol*, 2017, 586: 359-378.
- [24] WANG Z J, CHANG C, LU Q J. Epigenetics of CD4⁺T cells in autoimmune diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(4): 361-368.
- [25] ZHAN Y, GUO Y, LU Q. Aberrant epigenetic regulation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and its implication in precision medicine[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2016, 149(3): 141-155.
- [26] PRABAHAR A, NATARAJAN J. MicroRNA mediated network motifs in autoimmune diseases and its crosstalk between genes, functions and pathways[J]. *J Immunol Methods*, 2017, 440: 19-26.
- [27] 郭臻, 周宏灏, 张伟. miRNA调控网络的遗传变异研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(1): 109-112.
- [28] 王子威, 陈莹. MicroRNA与系统性红斑狼疮发病机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(7): 1057-1060.
- [29] 赵静, 王静. 微小RNA在系统性红斑狼疮中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(1): 32-36.
- [30] 李森, 刘志丹, 赵创. 类风湿关节炎相关microRNA研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(4): 429-434.
- [31] WU X Q, DAI Y, YANG Y, et al. Emerging role of microRNAs in regulating macrophage activation and polarization in immune response and inflammation[J]. *Immunology*, 2016, 148(3): 237-248.
- [32] 喻少波, 范小杰, 周子朋, 等. SLE患者外周血单个核细胞miR-21、miR-155表达变化及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 58-60.

- [33] SHIPPY D C, BEARSON B L, CAI G, *et al.* Modulation of porcine microRNAs associated with apoptosis and NF- κ B signaling pathways in response to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J]. *Gene*, 2018, 676: 290-297.
- [34] 赵遐, 唐元家, 曲波, 等. miR-125a 调节系统性红斑狼疮患者 T 细胞炎症性趋化因子 RANTES 的表达 [J]. 现代免疫学, 2010, 30(3): 183-189.
- [35] STYPINSKA B, PARADOWSKA-GORYCKA A. Cytokines and microRNAs as candidate biomarkers for systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 24194-24218.
- [36] 王万鹏, 张敏芳, 王玲, 等. 狼疮肾炎患者循环 miRNA 表达谱研究及循环 miR-130b-3p 的临床意义 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2015, 4(6): 26-32. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2015.06.007.
- [37] TRZYBULSKA D, VERGADI E, TSATSANIS C. miRNA and other non-coding RNAs as promising diagnostic markers [J]. *EJIFCC*, 2018, 29(3): 221-226.
- [38] YANG Y, JIN Z, DONG R, *et al.* MicroRNA-29b/142-5p contribute to the pathogenesis of biliary atresia by regulating the IFN- γ gene [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 545.
- [39] XU Y, CHAO L, WANG J, *et al.* miRNA-148a regulates the expression of the estrogen receptor through DNMT1-mediated DNA methylation in breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4736-4740.
- [40] 彭武建, 王红蕾, 欧阳昕, 等. 系统性红斑狼疮患者长链非编码 RNA 差异性表达研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(11): 42-47.
- [41] 陈兰芳, 唐元家, 沈南. NEAT1 与系统性红斑狼疮发病的相关研究 [J]. 现代免疫学, 2014, 34(5): 363-367.
- [42] WU Y, ZHANG F, MA J, *et al.* Association of large intergenic noncoding RNA expression with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 131.
- [43] ZHAO M, ZHOU Y, ZHU B, *et al.* IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 1998-2006.
- [44] SONG C X, DIAO J, BRUNGER A T. Simultaneous single-molecule epigenetic imaging of DNA methylation and hydroxymethylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4338-4343.
- [45] INDRAKANTI D L, ALVARADO A, ZHANG X, *et al.* The interleukin-6-hepcidin-hemoglobin circuit in systemic lupus erythematosus flares [J]. *Lupus*, 2017, 26(2): 200-203.
- [46] YAO Y, WANG J B, XIN M M. Balance between inflammatory and regulatory cytokines in systemic lupus erythematosus [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 7626.
- [47] 徐健, 程宇琪, 赖爱云, 等. 系统性红斑狼疮外周血淋巴细胞 5-羟色胺 1A 受体基因启动子区甲基化与 mRNA 表达的研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(9): 586-591.
- [48] HE J, ZHANG X, WEI Y, *et al.* Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 991-993.
- [49] HEDRICH C M. Epigenetics in SLE [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9): 58.
- [50] VALDEZ B C, TANG X, LI Y, *et al.* Epigenetic modification enhances the cytotoxicity of busulfan and 4-hydroperoxycyclophosphamide in AML cells [J]. *Exp Hematol*, 2018, 67: 49-59.
- [51] FARIVAR S, SHAABANPOUR AGHAMALEKI F. Effects of major epigenetic factors on systemic lupus erythematosus [J]. *Iran Biomed J*, 2018, 22(5): 294-302.
- [52] CHOI E W, SONG J W, HA N, *et al.* CKD-506, a novel HDAC6-selective inhibitor, improves renal outcomes and survival in a mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17297.
- [53] REGNA N L, CHAFIN C B, HAMMOND S E, *et al.* Class I and II histone deacetylase inhibition by ITF2357 reduces SLE pathogenesis *in vivo* [J]. *Clin Immunol*, 2014, 151(1): 29-42.
- [54] KARAASLAN Z, EKIZOGLU E, TEKURK P, *et al.* Investigation of neuronal auto-antibodies in systemic lupus erythematosus patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 129: 132-137.
- [55] MUSADDAQ G, SHAHZAD N, ASHRAF M A, *et al.* Circulating liver-specific microRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of hepatic diseases in human [J]. *Biomarkers*, 2018, 23: 1-7.
- [56] ADAMS B D, PARSONS C, SLACK F J. The tumor-suppressive and potential therapeutic functions of miR-34a in epithelial carcinomas [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(6): 737-753.
- [57] 张高福, 王墨. 血浆置换治疗儿童重症系统性红斑狼疮专家共识解读 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(15): 1143-1144.
- [58] 董玉山, 谢晓辉, 王志文, 等. 红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的效果 [J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2367-2370.
- [59] 唐雪梅. 系统性红斑狼疮遗传学研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(21): 1601-1604.
- [60] 王红蕾, 彭武建, 欧阳昕, 等. 系统性红斑狼疮患者循环微小 RNAs 差异表达的初步分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(8): 549-552.
- [61] HE J, ZHANG X, WEI Y, *et al.* Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4⁺ T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 991-993.

(本文编辑:李胜利)