

本文引用格式:赵琳,倪成华,李洁,等.LncRNA XIST和miR-101-3p在SLE患者外周血单核细胞中的表达及临床应用价值[J].安徽医学,2024,45(1):28-33.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.01.007

LncRNA XIST和miR-101-3p在SLE患者外周血单核细胞中的表达及临床应用价值

赵琳 倪成华 李洁 梁波 付冬冬

[摘要] 目的 分析长链非编码RNA(LncRNA)X染色体失活特异转录本(XIST)和微小RNA-101-3p(miR-101-3p)在系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血单核细胞中的表达及临床应用价值。方法 选取2019年4月至2021年10月在新乡市中心医院治疗的180例SLE患者作为观察组,选择同期180例健康体检者作为对照组。根据SLE疾病活动指数(SLEDAI)评分将观察组分为稳定期组80例和活动期组100例。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法对患者外周血单核细胞中LncRNA XIST、miR-101-3p的相对表达水平进行检测。分析LncRNA XIST与miR-101-3p的相关性以及二者与SLEDAI评分的相关性;对影响SLE的因素进行logistic回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析LncRNA XIST、miR-101-3p的表达对SLE的诊断价值。结果 与对照组相比,观察组患者外周血单核细胞LncRNA XIST水平升高,miR-101-3p水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);活动期组患者较稳定期组外周血单核细胞中LncRNA XIST水平升高,miR-101-3p水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);患者外周血单核细胞LncRNA XIST与miR-101-3p水平呈负相关($r=-0.410, P<0.05$);LncRNA XIST水平与SLEDAI评分呈正相关($r=0.425, P<0.05$),miR-101-3p水平与SLEDAI评分呈负相关($r=-0.454, P<0.05$);logistic回归分析显示,LncRNA XIST是影响SLE的危险因素($P<0.05$),miR-101-3p是影响SLE的保护因素($P<0.05$);LncRNA XIST、miR-101-3p联合诊断SLE的ROC曲线下面积为0.960,均优于其各自单独诊断($Z_{二者联合-LncRNA XIST}=3.268, P=0.001$; $Z_{二者联合-miR-101-3p}=2.584, P=0.005$)。结论 SLE患者外周血单核细胞LncRNA XIST水平升高,miR-101-3p水平降低,与SLE疾病活动性有关,对SLE具有一定的诊断价值。

[关键词] 系统性红斑狼疮;长链非编码RNA X染色体失活特异转录本;微小RNA-101-3p
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.01.007

Expression and clinical value of long non-coding RNA XIST and miR-101-3p in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus

ZHAO Lin¹, NI Chenghua², LI Jie¹, LIANG Bo³, FU Dongdong¹

1.Department of Rheumatology and Immunization, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

2.Department of Acupuncture and Moxibustion, the Fourth People's Hospital of Xinxiang City, Xinxiang 453000, China

3.Department of Hematology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Funding project: Henan Medical Science and Technology Research Program Project (No. LHGJ20191329)

Corresponding author: FU Dongdong, pyfudongdong@163.com

[Abstract] **Objective** To analyze the expression of long non-coding RNA (LncRNA) X chromosome inactivation specific transcript (XIST) and microRNA-101-3p (miR-101-3p) in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus and their clinical application value. **Methods** A total of 180 patients with systemic lupus erythematosus who were treated in Xinxiang Central Hospital from April 2019 to October 2021 were selected as the observation group, and 180 healthy people in the same period were recruited as the control group. According to SLEDAI score, the patients were divided into stable stage group (80 cases) and active stage group (100 cases). The relative expression levels of LncRNA XIST and miR-101-3p in peripheral blood mononuclear cells of patients were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR). The correlation of LncRNA XIST with miR-101-3p and correlation of the two with SLEDAI scores were analyzed, logistic regression analysis was carried out on the factors influencing SLE, receiver operating characteristic curve (ROC) was used to

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:LHGJ20191329)

作者单位:453000 河南新乡 新乡市中心医院风湿免疫科(赵琳,李洁,付冬冬),血液科(梁波)

453000 河南新乡 新乡市第四人民医院针灸科(倪成华)

通信作者:付冬冬,pyfudongdong@163.com

analyze the diagnostic value of the expression of LncRNA XIST and miR-101-3p for systemic lupus erythematosus. **Results** Compared with the control group, the level of LncRNA XIST in peripheral blood mononuclear cells of systemic lupus erythematosus patients in the observation group was obviously higher, the level of miR-101-3p was obviously lower, and the differences were statistically significant($P<0.05$); the level of LncRNA XIST in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus in the active phase group was markedly higher than that in the stable phase group, while the level of miR-101-3p was apparently lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), there was a negative correlation between LncRNA XIST and miR-101-3p levels in peripheral blood monocytes of patients ($r=-0.410, P<0.05$), LncRNA XIST level was positively correlated with SLEDAI score ($r=0.425, P<0.05$), and miR-101-3p level was negatively correlated with SLEDAI score ($r=-0.454, P<0.05$), logistic regression analysis showed that LncRNA XIST was a risk factor for systemic lupus erythematosus ($P<0.05$), and miR-101-3p was a protective factor for systemic lupus erythematosus ($P<0.05$), the area under the ROC curve of LncRNA XIST and miR-101-3p in the combined diagnosis of systemic lupus erythematosus was 0.960, which was superior to their respective diagnosis alone ($Z_{\text{combination-LncRNA XIST}}=3.268, P=0.001, Z_{\text{combination-miR-101-3p}}=2.584, P=0.005$). **Conclusion** The level of LncRNA XIST in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus increases, and the level of miR-101-3p decreases; they are related to the disease activity of systemic lupus erythematosus and have certain diagnostic value for systemic lupus erythematosus.

[**Key words**] Systemic lupus erythematosus; Long non-coding RNA XIST; miR-101-3p

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种有发作趋势的慢性、系统性、自身免疫性疾病,由自身抗体或免疫因子聚集引起肾脏、心脏、血管、中枢神经系统、皮肤、肺、肌肉和关节等多个器官和组织发生损伤,具有较高的发病率和病死率,严重影响患者的生命健康^[1-3]。虽然目前出现新型的生物抑制剂和更有效 SLE 治疗策略,但其缓解率仍不高,造成这种状况的原因之一是缺乏高度敏感、特异的 SLE 诊断方法,疾病进展检测以及治疗评价的方法。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)X 染色体失活特异转录本(X in-active specific transcription factor, XIST)是细胞生长和发育的重要调节因子,能够对细胞增殖、分化、凋亡、迁移和入侵等功能进行调节,在脑肿瘤、白血病、肺癌、乳腺癌、肺纤维化、炎症、神经性疼痛、心肌细胞肥大等多种类型肿瘤以及疾病中发挥着重要作用^[4-6]。微小 RNA-101-3p(microRNA-101-3p, miR-101-3p)是一种调节炎症疾病进展的重要因子,能够影响炎性细胞因子的产生和成纤维细胞样滑膜细胞的增殖,参与多种自身免疫性疾病的发展^[7-8]。本研究通过检测 SLE 患者外周血单核细胞中 LncRNA XIST、miR-101-3p 的表达水平,探讨其与患者疾病活动性的关系,分析其对 SLE 的诊断价值,以期临床诊断 SLE 提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月在新乡市中心医院治疗的 180 例 SLE 患者作为观察组,同期 180 例健康体检者作为对照组。根据 SLE 疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)评分,将观察组分为稳定期组 80 例(SLEDAI 评分 <5 分)和活动期组 100 例(SLEDAI 评分 ≥ 5 分),收集其身体质量指

数等资料。两组对象性别、年龄、身体质量指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组对象一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=180$)	观察组 ($n=180$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女,例)	38/142	40/140	0.065	0.798
年龄(岁)	33.95 \pm 4.65	34.55 \pm 4.95	1.185	0.237
身体质量指数(kg/m^2)	21.76 \pm 1.34	22.01 \pm 1.42	1.718	0.087
SLEDAI 评分(分)	-	5.35 \pm 1.55	-	-

注:SLEDAI 为系统性红斑狼疮疾病活动指数。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①确诊且符合 SLE 疾病相关诊断标准^[9]者;②近期未使用甾体、激素以及免疫抑制药物治疗者;③年龄 ≥ 18 岁,自愿签署同意书者;④临床资料完整者。排除标准:①存在原发性肾炎以及其他炎症者;②有免疫功能缺陷者;③有其他结缔组织病者;④合并有肿瘤者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:2019211)。

1.3 方法

1.3.1 样本收集 收集所有患者入院后 24 h 内(对照组为体检当日)空腹外周静脉血 3~4 mL,于 EDTA 抗凝管中利用 Ficoll 梯度离心分离单核细胞,于 -80°C 冰箱中保存以备检测。

1.3.2 实时荧光定量聚合酶链(real-time quantitative reverse transcription PCR, qRT-PCR)法检测外周血单核细胞中 LncRNA XIST、miR-101-3p 的表达水平 根据 Trizol 试剂盒(货号:SH-2366,北京凯诗源生物科技有限公司)说明书对各组样品中总 RNA 进行提取,并对总 RNA 浓度和纯度进行评估。按照 M-MLV 反转录试剂盒(货号:PR2555,北京普非生物科技有限公司)说明进行反转录[反转录体系:总 RNA(2 μL)、RNase Free

dH₂O (20 μ L)、PrimeScript RT Master Mix (4 μ L)] , 以 cDNA 为模板, 采用 qRT-PCR 检测样本中 LncRNA XIST、miR-101-3p 的表达水平 (PCR 体系: 0.5 μ L cDNA 模板、5 μ L ddH₂O、0.5 μ L 正向引物、0.5 μ L 反向引物、6.5 μ L 2 \times Taq PCR master mix), 条件: 1 个循环 (预变性: 95 $^{\circ}$ C, 15 min), 40 个循环 (变性: 95 $^{\circ}$ C, 15 s; 退

火延伸: 65 $^{\circ}$ C, 45 s)。LncRNA XIST、miR-101-3p 引物及 U6、3-磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 内参引物由广州锐博生物公司提供, 引物序列见表 2。每组实验重复 3 次。使用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法对 LncRNA XIST、miR-101-3p 的相对表达水平进行分析。

表 2 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'--3'	反向引物 5'--3'
LncRNA XIST	GACACAAGGCCAACGACCTA	TCGCTTGGGTCC TCTATCCA
miR-101-3p	ACTGGTGTCTGGAGTCGC	AGCTGGGAGCTTCTTTACA
GAPDH	CCATGTTCGTCATGGGTGTAA	GCCAGTAGAGGCAGGGATGAT
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

注: LncRNA XIST 为长链非编码 RNA 染色体失活特异转录本, miR-101-3p 为微小 RNA-101-3p, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶。

1.4 观察指标 比较两组对象外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平, 分析 LncRNA XIST、miR-101-3p 表达与 SLE 患者特异性抗体水平的关系, 比较稳定期和活动期患者外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平及 SLEDAI 评分, 分析患者外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平和 SLEDAI 评分的相关性, 分析 SLE 的影响因素, 分析外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平对 SLE 的诊断价值。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 25.0 进行数据分析, 计量资料均符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验; Spearman 法分析 LncRNA XIST、miR-101-3p 与 SLEDAI 评分的相关性; Pearson 法分析 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 表达水平的相关性; logistic 回归分析 SLE 的影响因素; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 LncRNA XIST、miR-101-3p 的表达对 SLE 的诊断价值; 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平比较 对照组外周血单核细胞 LncRNA XIST 水平为 (1.01 \pm 0.19), 观察组为 (1.55 \pm 0.32); 对照组 miR-101-3p 水平为 (1.03 \pm 0.20), 观察组为 (0.62 \pm 0.18), 差异均有统计学意义 ($t=19.467, P<0.001; t=20.443, P<0.001$)。

2.2 LncRNA XIST、miR-101-3p 表达与 SLE 患者特异性抗体水平的关系 以观察组 LncRNA XIST 平均值 1.55、miR-101-3p 平均值 0.62 作为临界值, 将 180 例

SLE 患者分为 LncRNA XIST 高表达组 (LncRNA XIST \geq 1.55, $n=93$) 和 LncRNA XIST 低表达组 (LncRNA XIST $<$ 1.55, $n=87$); miR-101-3p 高表达组 (miR-101-3p \geq 0.62, $n=96$) 和 miR-101-3p 低表达组 (miR-101-3p $<$ 0.62, $n=84$), 分析二者表达水平与 SLE 患者特异性抗体水平的关系。结果显示, LncRNA XIST、miR-101-3p 表达水平与 SLE 患者 ANA、抗 sm 抗体、抗 dsDNA 抗体抗体水平有关 ($P<0.05$), LncRNA XIST 高表达者, miR-101-3p 低表达者 ANA 抗体、抗 sm 抗体、抗 dsDNA 抗体阳性率均高于 LncRNA XIST 低表达者和 miR-101-3p 高表达者 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 稳定期和活动期患者外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平比较 稳定期组 SLE 患者外周血单核细胞中 LncRNA XIST 水平为 (1.35 \pm 0.27), 活动期组为 (1.71 \pm 0.36); 稳定期组 miR-101-3p 水平为 (0.77 \pm 0.23), 活动期组为 (0.50 \pm 0.14), 差异均有统计学意义 ($t=7.427, P<0.001; t=9.708, P<0.001$)。

2.4 患者外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平、SLEDAI 评分的相关性 Starbase 网址预测 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 间存在结合位点, SLE 患者外周血单核细胞中 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 水平呈负相关 ($r=-0.410, P<0.001$); LncRNA XIST 水平与 SLEDAI 评分呈正相关 ($r=0.425, P<0.001$), miR-101-3p 水平与 SLEDAI 评分呈负相关 ($r=-0.454, P<0.001$)。见图 1~4。

2.5 SLE 影响因素的 logistic 回归分析 以是否发生 SLE 为因变量 (发生=1, 未发生=0), LncRNA XIST、miR-101-3p 为自变量 (连续变量带入原值), 采用逐步向前法进行 logistic 回归分析, 结果显示, LncRNA XIST 是影响 SLE 的危险因素 ($P<0.05$), miR-101-3p 是影响 SLE 的保护因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 LncRNA XIST、miR-101-3p 表达与 SLE 患者特异性抗体水平的关系

特异性抗体	结果	例数	LncRNA XIST[例(%)]		χ^2 值	P值	miR-101-3p[例(%)]		χ^2 值	P值
			高表达 (n=93)	低表达 (n=87)			高表达 (n=96)	低表达 (n=84)		
ANA	阴性	52	16(30.77)	36(69.23)	12.788	<0.001	38(73.08)	14(26.92)	13.423	<0.001
	阳性	128	77(60.16)	51(39.84)			58(45.31)	70(54.69)		
抗 sm 抗体	阴性	41	13(31.71)	28(68.29)	8.470	0.004	34(82.93)	7(17.07)	18.682	<0.001
	阳性	139	80(57.55)	59(42.45)			62(44.60)	77(55.40)		
抗 dsDNA 抗体	阴性	47	18(38.30)	29(61.70)	4.552	0.033	33(70.21)	14(29.79)	7.282	0.007
	阳性	133	75(56.39)	58(43.61)			63(47.37)	70(52.63)		
补体 C ₃	正常	56	26(46.43)	30(53.57)	0.893	0.345	35(62.50)	21(37.50)	2.744	0.098
	偏低	124	67(54.03)	57(45.97)			61(49.19)	63(50.81)		
补体 C ₄	正常	61	28(45.90)	33(54.10)	1.228	0.268	37(60.66)	24(39.34)	1.988	0.159
	偏低	119	65(54.62)	54(45.38)			59(49.58)	60(50.42)		

注:LncRNA XIST为长链非编码RNA染色体失活特异转录本,miR-101-3p为微小RNA-101-3p,ANA为抗核抗体,dsDNA为双链DNA抗体。

miRNA	GeneName	GeneType	Alignment	Class
hsa-miR-101-3p	XIST	lincRNA	Target: 5' gaCAUUUCUU-UUGUACUGUa 3' : : miRNA : 3' aaGUCAAUAUGUGUCAUGACAa 5'	7mer-m8

图 1 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 间结合位点

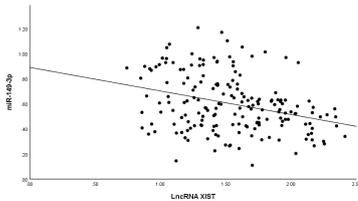


图 2 SLE 患者外周血单核细胞 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 水平的相关性

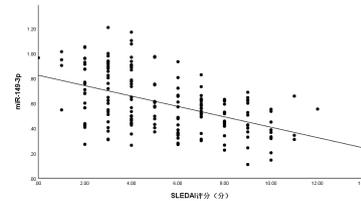


图 4 SLE 患者外周血单核细胞 miR-101-3p 水平与 SLEDAI 评分的相关性

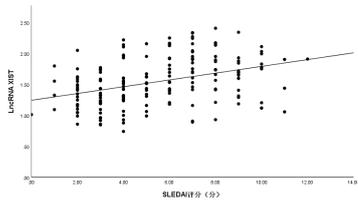


图 3 SLE 患者外周血单核细胞 LncRNA XIST 水平与 SLEDAI 评分的相关性

2.6 外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平对 SLE 的诊断价值

以 LncRNA XIST、miR-101-3p 和

logistic 回归模型公式(采用二元 Logistic 回归分析建立 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平诊断 SLE 的联合检测方程: $\text{Logit}(P) = -0.781 \times \text{miR-101-3p} + 1.177 \times \text{LncRNA XIST} + 1.374$)计算两指标联合诊断 SLE 发生的概率值为检验变量,以患者发生 SLE 为状态变量(是=1,否=0)绘制 ROC 曲线。结果显示,LncRNA XIST、miR-101-3p、二者联合诊断 SLE 的 AUC 分别为 0.900、0.917 和 0.960,二者联合均优于其各自单独诊断($Z_{\text{二者联合-LncRNA XIST}} = 3.268, P = 0.001; Z_{\text{二者联合-miR-101-3p}} = 2.584, P = 0.005$)。见表 5、图 5。

表 4 SLE 影响因素的 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
LncRNA XIST	1.177	0.301	15.301	<0.001	3.246	1.799~5.856
miR-101-3p	-0.781	0.226	11.939	0.001	0.458	0.294~0.713
常数项	1.374	0.595	5.334	0.021	3.592	-

注:LncRNA XIST为长链非编码RNA染色体失活特异转录本,miR-101-3p为微小RNA-101-3p。

表 5 外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平对 SLE 的诊断价值

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LncRNA XIST	0.900	1.14	0.867~0.932	75.56	92.22	0.678
miR-101-3p	0.917	0.86	0.890~0.944	77.78	90.56	0.683
二者联合	0.960	-	0.942~0.978	91.67	88.89	0.806

注: LncRNA XIST 为长链非编码 RNA X 染色体失活特异转录本, miR-101-3p 为微小 RNA-101-3p, AUC 为曲线下面积。

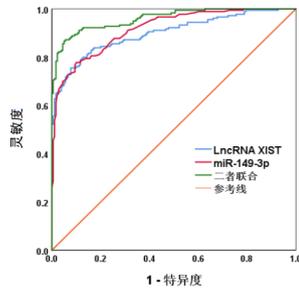


图 5 外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 水平诊断 SLE 的 ROC 曲线

3 讨论

SLE 是可以影响所有年龄、种族和性别的一种疾病,其中女性患者占比较高,具有一定的异质性,疾病活动会有很大的波动,会随着时间的推移而改变,其严重程度也可从轻度皮肤损伤到严重器官损伤,其结果也可从持续缓解到死亡^[10-11]。研究发现,SLE 是由自身免疫缺陷引起的,一些生物标志物如 miR-223、白介素-1 受体相关激酶-M、程序性死亡配体 2 等与 T 淋巴细胞功能、炎症因子的产生、免疫耐受功能等有关,影响免疫应答与炎症反应,从而用于分析 SLE^[12-14]。因此,寻找与 SLE 相关的生物标志物,及时加以干预,对患者具有较大的帮助。

LncRNA XIST 位于 X 染色体失活中心,能够调节 X 染色体失活,能够引起女性细胞发育过程中一条 X 染色体的遗传沉默,影响成纤维细胞样滑膜细胞增殖和促炎细胞因子的产生^[15]。研究发现,LncRNA XIST 可以改变患者外周血免疫细胞的平衡,导致患者出现免疫失调和组织损伤,且能够很好地诊断 SLE^[16]。Cheng 等^[17]研究发现,LncRNA XIST 表达与 SLEDAI 呈正相关,在有效治疗后显著降低,且 LncRNA XIST 高表达的患者 CD4⁺ T 细胞水平升高,NK 细胞水平降低。miR-101-3p 是 miR-101 的一种活性形式,广泛存在于真核细胞中,在炎症相关疾病中影响炎症因子的表达^[18]。Sun 等^[19]研究发现,与健康个体相比,SLE 患者外周血单核细胞中 miR-101-3p 的表达水平显著降低,与白细胞介素-17A、白介素-6 和干扰素- γ 呈负相关。Zhao 等^[20]研究发现,miR-101-3p 在 SLE 患者外周血

单核细胞中表达下调,而过表达的 miR-101-3p 可以阻断 NF- κ B 信号通路,影响 Th17 细胞分化,起到抑炎的作用。本研究结果发现,与对照组相比,观察组 SLE 患者外周血单核细胞 LncRNA XIST 水平升高,miR-101-3p 水平降低,且 LncRNA XIST 高表达者,miR-101-3p 低表达者 ANA 抗体、抗 sm 抗体、抗 dsDNA 抗体阳性率均高于 LncRNA XIST 低表达者和 miR-101-3p 高表达者,与相关研究^[16,19]结果基本一致,表明 LncRNA XIST、miR-101-3p 与 SLE 具有一定的关系,且进一步结果显示活动期组较稳定期组 SLE 患者外周血单核细胞中 LncRNA XIST 水平升高,miR-101-3p 水平降低;LncRNA XIST 水平与 SLEDAI 评分呈正相关,miR-101-3p 水平与 SLEDAI 评分呈负相关,提示 LncRNA XIST、miR-101-3p 与 SLE 疾病活动性密切相关,通过检测患者外周血单核细胞中 LncRNA XIST、miR-101-3p 的水平可以对 SLE 的活动性进行判断。研究发现,LncRNA XIST 能够调节 miRNA 参与非癌症相关疾病的发展和进展^[21]。本研究结果发现,Starbase 网址预测 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 间存在结合位点,患者外周血单核细胞 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 水平呈负相关,与 Li 等^[22]结果基本一致,表明 LncRNA XIST 与 miR-101-3p 之间存在靶向作用。本研究 logistic 回归分析结果显示,LncRNA XIST 是影响 SLE 的危险因素,miR-101-3p 是影响 SLE 的保护因素。推测高水平的 LncRNA XIST 可以靶向调节 miR-101-3p,促进促炎因子的产生,影响患者免疫平衡,导致 SLE 的发生。ROC 曲线分析显示,LncRNA XIST、miR-101-3p 联合诊断 SLE 的 AUC 为 0.960,均优于其各自单独诊断,对 SLE 具有较好的诊断价值。提示 LncRNA XIST、miR-101-3p 可有效地诊断 SLE,当 LncRNA XIST>1.14,miR-101-3p<0.86 时,应在临床上快速制定诊疗方案,保障患者的生命安全。

综上,SLE 患者外周血单核细胞 LncRNA XIST 水平升高,miR-101-3p 水平降低,与 SLE 疾病活动性有关,对 SLE 具有一定的诊断价值。然而仍需大量样本对患者外周血单核细胞 LncRNA XIST、miR-101-3p 在 SLE 中的临床价值进行探究,并进一步探究二者在 SLE 中的作用机制。

参考文献

- [1] FAVA A, PETRI M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management[J]. *J Autoimmun*, 2019, 96(1): 1-13.
- [2] FANOURIKIS A, TZIOLOS N, BERTSIAS G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 14-25.
- [3] 张文兰, 胡同平, 王慧, 等. 系统性红斑狼疮患者单核细胞中TLR-4、IRAK-M的表达及意义[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(6): 510-513.
- [4] WANG W, MIN L, QIU X, et al. Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1): 645647.
- [5] ZHU J, KONG F, XING L, et al. Prognostic and clinicopathological value of long noncoding RNA XIST in cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479(1): 43-47.
- [6] LI L, LV G, WANG B, et al. The role of lncRNA XIST/miR-211 axis in modulating the proliferation and apoptosis of osteoarthritis chondrocytes through CXCR4 and MAPK signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2555-2562.
- [7] WEI Q, LV F, ZHANG H, et al. MicroRNA-101-3p inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation and inflammation in rheumatoid arthritis by targeting PTGS2[J]. *Bioscience Rep*, 2020, 40(8): 1-13.
- [8] YIN F, LI Q, CAO M, et al. Effects of microRNA-101-3p on predicting pediatric acute respiratory distress syndrome and its role in human alveolar epithelial cell[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11602-11611.
- [9] 高云洁, 王慧静, 蔡方豪, 等. 2019年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会系统性红斑狼疮分类标准的临床应用分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(10): 789-794.
- [10] 李治琴, 郑一君, 陈晓微, 等. IκK-α/β、IκB-α mRNA在系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中的表达及临床意义[J]. *临床皮肤科杂志*, 2010, 39(3): 148-150.
- [11] COJOCARU M, COJOCARU I M, SILOSI I, et al. Manifestations of systemic lupus erythematosus[J]. *Maedica*, 2011, 6(4): 330-341.
- [12] 麻贞贞, 赵萍, 吕继彩, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中微RNA-223及核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族蛋白3炎性小体的表达及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019(1): 10-14.
- [13] 胡同平, 白力, 张文兰. 白介素-1受体相关激酶-M在系统性红斑狼疮患者单核细胞中的表达及与临床的相关性[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(2): 256-258, 263.
- [14] 吴萍萍, 沈冬, 郭云娣, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血单核细胞PD-L2分子的表达及其临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(3): 414-417.
- [15] BOST C, ARLEEVSKAYA M I, BROOKS W H, et al. Long non-coding RNA Xist contribution in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Clin Immunol*, 2022, 236(1): 108937-108948.
- [16] ZHANG Y, LI X, GIBSON A, et al. Skewed allelic expression on X chromosome associated with aberrant expression of XIST on systemic lupus erythematosus lymphocytes[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(15): 2523-2534.
- [17] CHENG Q, CHEN X, XU J, et al. lncRNA X-inactive-specific transcript is a potential biomarker related to changes in CD4⁺ T cell levels in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Autoimmun*, 2022, 2(3): 159-174.
- [18] XIN Y, TANG L, CHEN J, et al. Inhibition of miR-101-3p protects against sepsis-induced myocardial injury by inhibiting MAPK and NF-κB pathway activation via the upregulation of DUSP1[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 1-12.
- [19] SUN H, GUO F, XU L. Downregulation of microRNA-101-3p participates in systemic lupus erythematosus progression via negatively regulating HDAC9[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10): 4310-4320.
- [20] ZHAO X, LI S, WANG Z, et al. miR-101-3p negatively regulates inflammation in systemic lupus erythematosus via MAPK1 targeting and inhibition of the NF-κB pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 1-13.
- [21] ZHAO Y, YU Z, MA R, et al. lncRNA-Xist/miR-101-3p/KLF6/C/EBPα axis promotes TAM polarization to regulate cancer cell proliferation and migration[J]. *Mol Ther-Nucl Acids*, 2021, 23(1): 536-551.
- [22] LI C, XIA J, YAO W, et al. Mechanism of lncRNA XIST/miR-101-3p/ZEB1 axis in EMT associated with silicosis[J]. *Toxicol Lett*, 2022, 360(1): 11-19.

(2023-04-04收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)