

# 非编码 RNA 与系统性红斑狼疮的相关研究进展

张小敏, 刘畅, 周琳

(海军军医大学附属长征医院 实验诊断科, 上海 200003)

**摘要:** 非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不具有编码蛋白质功能的基因组转录产物, 其具有复杂的生物学功能, 广泛参与人体生理、病理活动的调控。近来研究发现, ncRNA 的表达失调与 SLE 的发生密切相关。该文对 ncRNA 与 SLE 的相关研究进展进行综述, 旨在为进一步探索 ncRNA 在 SLE 中的作用提供新思路, 为 SLE 的诊断和治疗提供新方向。

**关键词:** 非编码 RNA; 系统性红斑狼疮; 表达失调; 生物标志物

**中图分类号:** R593.241

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2021)02-0148-05

SLE 是一种慢性自身免疫性炎症性疾病, 其病程反复, 临床表现多样, 常累及大脑、肾脏、心脏、关节和皮肤等, 疾病的严重程度取决于主要器官的累及程度<sup>[1]</sup>。据估计, 全世界每 10 万人中有 20~150 人患病, 且女性患病率高于男性<sup>[2]</sup>。SLE 发病机制复杂, 虽然有报道称遗传、内分泌、感染和环境因素等导致了 SLE 的发生, 但该病的确切病因仍不清楚<sup>[1-2]</sup>。随着基因组学的发展, 研究人员发现许多非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与了 SLE 的发生、发展<sup>[3]</sup>。

在哺乳动物基因组中, 只有 1%~2% 的转录本与蛋白质编码相关<sup>[4]</sup>, 大部分的基因转录产物不参与编码蛋白质, 被称为 ncRNA。根据功能, 可将 ncRNA 分为管家性 ncRNA 和调节性 ncRNA。管家性 ncRNA 包括核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)、小核 RNA(small nuclear RNA, snRNA)、小核仁 RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)和转运 RNA(transfer RNA, tRNA)等; 调节性 ncRNA 包括微小 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)等<sup>[5]</sup>。由于各种 ncRNA 在结构和功能上存在一定的交集, 事实上很难对其进行明确的分类。

Shi 等<sup>[6]</sup>研究发现, SLE 患者有许多 ncRNA 表达水平的异常。基于 ncRNA 表达的特异性、稳

定性以及检测方法的无创性, 研究人员对其与 SLE 的发病机制展开了大量研究, 以期研发出新的 SLE 诊断和治疗方法。本文主要围绕 ncRNA 中研究较为深入的 miRNA、lncRNA 及 circRNA 分子, 详细综述它们在诊断与治疗 SLE 中的临床应用价值。

## 1 miRNA 与 SLE 的相关研究

miRNA 是一类短链非编码单链 RNA, 调控约三分之一人类基因的表达。miRNA 长度为 19~25 个核苷酸, 进化保守, 可结合目标 mRNA 中互补序列的 3'翻译区(3'UTR), 通过降低 mRNA 的稳定性和抑制其翻译, 在转录后水平负调控基因表达<sup>[7]</sup>。在免疫细胞的发育、分化、效应阶段以及免疫功能紊乱过程中, miRNA 的表达受到严格的调控。研究发现, 在自身免疫性疾病如 SLE 中存在诸多 miRNA 表达谱的变化<sup>[8-9]</sup>。因此, miRNA 有望成为 SLE 新的诊断标志物、疾病活动性标志物和潜在的治疗靶点。

研究发现, miRNA 可通过影响 B、T 细胞的活性参与 SLE 的发病。Thai 等<sup>[10]</sup>研究发现, miR-155 在 SLE 患者 B 细胞中的表达水平显著升高, 去除 miR-155 可以防止 *Fas*<sup>lpr</sup> 小鼠体内有害抗体的产生并减轻小鼠的狼疮样症状, 这提示 miR-155 或许能作为 SLE 治疗的潜在靶点。Luo 等<sup>[11]</sup>最近研究发现, miR-152-3p 可刺激 B 细胞过度活化, 其在 SLE 患者 B 细胞中的表达水平显著高于正常对照组, 且与抗 dsDNA 抗体的表达水平呈显著正相关, 这表明 miR-152-3p 或许能作为诊断 SLE 的特异性标志物。另有报道显示, miR-125a 可通过

收稿日期: 2020-03-10

作者简介: 张小敏(1990—), 女, 硕士生, 主要从事自身免疫性疾病发病机制研究

通信作者: 周琳(E-mail: lynnzhou36@163.com)

抑制对 Treg 分化不利的靶点,维持 Treg 的免疫抑制能力<sup>[12]</sup>。有学者研究发现,与健康对照组和 RA 组比较,miR-125a 仅在 SLE 患者血液中下调,且在狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)患者尿液上清液中的表达改变与系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分密切相关,这说明 miR-125a 可作为诊断 SLE 和判断 LN 活动性的生物标志物<sup>[13-14]</sup>。

miRNA 除了可直接影响 B、T 细胞外,还可以通过调控细胞因子的表达水平参与 SLE 的发病过程。I 型 IFN 在激活固有免疫和适应性免疫中发挥着重要作用。Tang 等<sup>[15]</sup>研究发现,miR-146a 可负调控 I 型 IFN 信号通路,在 SLE 患者中表达降低,且与疾病活动度、蛋白尿程度呈负相关,这表明 miR-146a 或许能作为诊断 SLE 的生物标志物。众所周知, Ets-1 是 Treg 发育所必需的转录因子。Sun 等<sup>[16]</sup>研究发现,miR-326 的过表达可能抑制 Ets-1 的表达,在新发 SLE 患者中,两者的表达水平呈负相关,这提示 miR-326 或许能作为新发 SLE 的诊断标志物。此外,miR-130b-3p 可通过靶向 ErbB2 相互作用蛋白促进上皮-间充质细胞的转化,从而加重对 SLE 患者肾脏的损害,在早期 LN 患者肾脏损伤中发挥重要作用。Wang 等<sup>[17]</sup>研究发现,miR-130b-3p 在早期 LN 患者血清中明显上调,而在晚期 LN 中明显下降,这表明血清 miR-130b-3p 可作为早期 LN 诊断的标志物。除了作为诊断标志物外,miRNA 还可以作为 SLE 的治疗靶点。Geng 等<sup>[18]</sup>研究发现,miR-663 可抑制转化生长因子  $\beta 1$ (transforming growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )的产生,抑制 miR-663 的表达则促进了 MRL/lpr 小鼠狼疮样症状的缓解,因此,miR-663 或许能成为治疗 SLE 的新靶点。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)可通过激活胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)的磷酸化,导致 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等促炎因子的产生<sup>[19]</sup>。Tu 等<sup>[20]</sup>研究发现,miR-654 可通过与 MIF 3'UTR 结合来抑制 MIF 表达,减少下游促炎因子的表达,从而改善小鼠 LN,这表明靶向 miR-654 可能是改善 LN 的一种有效方法。

除上述机制外,还有某些代谢物,如脂类、氨

基酸、核酸等对 SLE 炎症有潜在作用。NovelmiR-25 可对腺苷酸脱氨酶 2 进行直接调控和转录调控,通过增加三磷酸腺苷水平参与促炎途径。Guo 等<sup>[21]</sup>研究发现,NovelmiR-25 在 SLE 患者中表达上调,且与疾病活动度呈正相关,这说明 NovelmiR-25 可能是一种很有潜力的 SLE 新型生物标志物。另外,相关研究发现,DNA 低甲基化在导致自身抗原和自身抗体的产生中也起着重要作用<sup>[22]</sup>。miR-21、miR-148a、miR-126 能引起 DNA 低甲基化,它们在 SLE 患者中的表达水平明显高于健康对照组,且 miR-21 在病情缓解期间表达显著下降,miR-148a 与 SLEDAI 评分呈正相关,这表明 miR-21 或许能作为 SLE 病情监测的标志物,miR-148a 或许能作为 SLE 诊断和判断疾病活动度的标志物,miR-126 或许能作为 SLE 诊断的特异性标志物<sup>[23-25]</sup>。

## 2 lncRNA 与 SLE 的相关研究

lncRNA 是由基因组中非编码序列转录生成、长度大于 200 个核苷酸、不能翻译成蛋白质的转录本。根据与蛋白质编码 mRNA 的接近程度,将 lncRNA 分为反义 lncRNA、双向 lncRNA、内含子 lncRNA、基因间区长链 ncRNA(long intergenic ncRNA, lincRNA)和有义 lncRNA 等几大类<sup>[26]</sup>。在 SLE 患者中,lncRNA 的异常表达可能与临床表现、临床特征及不同的器官损伤有关。

Kino 等<sup>[27]</sup>在染色体 1q25 上发现了一个与 SLE 相关的区域,而编码 lncRNA 生长抑制特异性转录本 5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)的基因就位于染色体 1q25 上,这提示 GAS5 可能与 SLE 易感性有关。研究发现,GAS5 可诱导人外周血 T 细胞凋亡和生长停滞<sup>[28]</sup>。之后,Wang 等<sup>[29]</sup>发现了一种名为 lnc-DC 的基因间区 lncRNA,具有支持 DC 刺激 T 细胞活化的能力。Wu 等<sup>[30]</sup>研究发现,GAS5 在 SLE 患者血浆和 CD4<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞中表达降低,且与 ESR 和 SLEDAI-2K 评分呈负相关;lnc-DC 在 SLE 患者血浆中表达显著降低,且 LN 患者明显高于无 LN 患者。因此,血浆中的 GAS5 或许能作为诊断 SLE 的潜在生物标志物,而 lnc-DC 可以用来区分无肾炎 SLE 和 LN。

另有研究发现,lncRNA 可通过调控重要的炎症因子来参与 SLE 的发病。Li 等<sup>[31]</sup>研究发现,

linc0597 和 linc0949 可调节促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等的诱导。随后研究发现, linc0597 在 SLE 患者血浆中表达显著升高<sup>[30]</sup>; 而 linc0949 在 SLE 患者中的表达水平显著低于正常人, 且与 SLEDAI-2K 评分呈负相关, 与 C3 水平呈正相关<sup>[32]</sup>, 这说明 linc0597 可作为 SLE 诊断的生物标志物, 而 linc0949 可能有助于监测疾病进展、判断疾病活动度和指导治疗。另外, Zhang 等<sup>[33]</sup> 研究发现, 富核转录本 1(nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)可通过正反馈的方式促进细胞因子和趋化因子的过度产生, 其在 SLE 患者单核细胞中的表达异常升高, 且与 SLE 疾病活动度呈正相关, 这说明 NEAT1 可作为判断疾病活动度的生物标志物和潜在的治疗靶点。Yang 等<sup>[34]</sup> 的研究证实, 转移相关肺腺癌转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)可通过调控单核细胞中 IL-21 和沉默信号调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)的表达参与 SLE 的发病, 其在 SLE 患者中异常升高, 且主要表达于人单核细胞, 提示 MALAT1 可作为 SLE 治疗的潜在靶点。Su 等<sup>[35]</sup> 研究发现的一种 lncRNA——牛磺酸上调基因 1(taurine upregulation gene 1, TUG1), 可通过抑制细胞凋亡和减少炎症因子的产生来参与 SLE 的发病过程。Xu 等<sup>[36]</sup> 研究发现, LPS 诱导后 HK-2 细胞中 TUG1 水平显著下降, 推测 TUG1 可以保护肾小管上皮细胞免受 LPS 诱导的炎症损伤, 提示 TUG1 可能是 LN 的潜在治疗靶点。除此之外, Liao 等<sup>[37]</sup> 研究发现, lncRNA RP11-2B6.2 是 I 型 IFN 信号通路的正调节剂, 在 LN 患者的肾脏活检中 lncRNA RP11-2B6.2 表达升高, 且与疾病活动度呈正相关, 这为治疗 LN 提供了一个新靶点。

### 3 circRNA 与 SLE 的相关研究

与传统的线性 RNA 相比, circRNA 缺少 5'帽和 3'多聚 A 尾结构, 能够形成共价闭合的连续环, 耐核酸外切酶降解, 具有高度稳定性。根据 circRNA 所包含的序列, 可将其分为 3 类: 单独由外显子组成的外显子 circRNA(exonic circRNA, ecircRNA)、单独由内含子组成的环状内含子 RNA(circular intronic RNA, ciRNA)和同时包含外显子和内含子序列的外显子-内含子 circRNA(exon-intron circRNA, EIciRNA)<sup>[38]</sup>。circRNA 具有独

特的结构、高稳定性和特异性表达模式, 是一种很有潜力的疾病生物标志物和治疗靶点<sup>[39]</sup>。

一方面, circRNA 可与 miRNA 结合, 作为“miRNA 海绵”, 在转录或转录后水平调控基因的表达, 这可能与 SLE 发病有关<sup>[40-41]</sup>。Wang 等<sup>[42]</sup> 研究发现, hsa\_circ\_0077179 可通过与 miR-29b 结合, 抑制 DNA 去甲基化和 AKT 信号通路的激活。SLE 患者 PBMC 中 hsa\_circ\_0077179 水平明显降低, 且与 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体滴度呈负相关, 与 C3 水平呈正相关; 同时, 当患者临床症状得到明显改善时, hsa\_circ\_0077179 表达显著增加, 这说明 hsa\_circ\_0077179 可作为评估 SLE 治疗效果的生物标志物<sup>[42]</sup>。另外, hsa\_circ\_400011、hsa\_circ\_102584、hsa\_circ\_100226、hsa\_circRNA\_001308 也可通过与某些特定的 miRNA 结合, 参与 SLE 的发生、发展。Li 等<sup>[39]</sup> 研究发现, hsa\_circ\_400011、hsa\_circ\_102584 在 SLE 患者中表达较高, hsa\_circ\_100226 表达较低, 这些 circRNA 或许能成为诊断 SLE 的非侵入性生物标志物。同时 Zhang 等<sup>[43]</sup> 研究发现, hsa\_circRNA\_001308 在 SLE 患者血浆和 PBMC 中表达下降, 且与 CRP 呈负相关, 这说明其可作为预测 SLE 全身炎症或疾病严重程度的潜在生物标志物。

另一方面, circRNA 还可以通过调节 T 细胞的活性、细胞因子的表达以及信号通路等方式参与 SLE 的发病。Li 等<sup>[44]</sup> 研究发现, hsa\_circ\_0045272 可以负调控 T 细胞的凋亡和 IL-2 的产生, 其在 SLE 患者 T 细胞中的表达水平明显降低, 这提示 hsa\_circ\_0045272 或许能作为 SLE 诊断的生物标志物。此外, 来源于蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 基因的 circPTPN22 是 T 细胞活化的强效调节剂, 其在 SLE 患者中表达下调且与 SLEDAI 评分呈显著负相关, 故 circPTPN22 或许能作为诊断 SLE 和评估疾病严重程度的指标<sup>[45]</sup>。此外, Guo 等<sup>[46]</sup> 研究发现, hsa\_circ\_0000479 可通过调节代谢途径和 Wnt 信号通路来调节 SLE 进展, 其在 SLE 患者 PBMC 中表达显著上调, 这提示 hsa\_circ\_0000479 或许能成为诊断 SLE 的生物标志物。

还有一些 circRNA 在 SLE 患者中也表达异常, 但是机制尚不明确。如 Ouyang 等<sup>[47]</sup> 研究发现, circRNA\_002453 在 LN 患者血浆中的表达水平明显高于无 LN 的 SLE 患者、RA 患者和健康对照者, 且表达水平与 24 h 蛋白尿、SLEDAI 评分呈

显著正相关。Luo 等<sup>[48]</sup>研究发现, hsa\_circ\_0044235 和 hsa\_circ\_0068367 在 SLE 患者 PBMC 中表达降低。这些 circRNA 均可能成为诊断 SLE 的生物标志物, 然而它们在 SLE 中的分子机制和具体功能尚需进一步研究。

## 4 展望

SLE 发病机制复杂, 临床表现多样, 迄今为止人们并未完全了解 SLE, 也没有较有效的治疗方法。近年来, 对 SLE 的研究也在持续深入地进行, 随着高通量测序等技术的发展, 越来越多的基因被发现与 SLE 之间存在一定的联系。鉴于 ncRNA 检测的便捷性、特异性和稳定性, 其有望成为 SLE 新的诊断标志物和治疗靶点。但目前对 ncRNA 的研究仅是冰山一角, 未来还需要挖掘出更多的 ncRNA 以指导临床医生进行诊断和治疗。这将会是一个全新的视角, 有很好的研究前景。

## 参考文献

- [1] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110-2121.
- [2] Flesher DL, Sun X, Behrens TW, *et al.* Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2010, 6(3): 461-479.
- [3] Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, *et al.* Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis[J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10344.
- [4] Cabili MN, Trapnell C, Goff L, *et al.* Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses[J]. Genes Dev, 2011, 25(18): 1915-1927.
- [5] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.
- [6] Shi L, Zhang Z, Yu AM, *et al.* The SLE transcriptome exhibits evidence of chronic endotoxin exposure and has widespread dysregulation of non-coding and coding RNAs[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e93846.
- [7] Sand M, Gambichler T, Sand D, *et al.* MicroRNAs and the skin: tiny players in the body's largest organ[J]. J Dermatol Sci, 2009, 53(3): 169-175.
- [8] Chen JQ, Papp G, Szodoray P, *et al.* The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(12): 1171-1180.
- [9] Furer V, Greenberg JD, Attur M, *et al.* The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases[J]. Clin Immunol, 2010, 136(1): 1-15.
- [10] Thai TH, Patterson HC, Pham DH, *et al.* Deletion of microRNA-155 reduces autoantibody responses and alleviates lupus-like disease in the *Fas*<sup>lpr</sup> mouse[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(50): 20194-20199.
- [11] Luo S, Ding S, Liao J, *et al.* Excessive miR-152-3p results in increased BAFF expression in SLE B-cells by inhibiting the KLF5 expression[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1127.
- [12] Pan W, Zhu S, Dai D, *et al.* MiR-125a targets effector programs to stabilize Treg-mediated immune homeostasis[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7096.
- [13] Wang H, Peng W, Ouyang X, *et al.* Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Transl Res, 2012, 160(3): 198-206.
- [14] Abulaban K, Fall N, Nelson S, *et al.* MicroRNA's role as biomarkers of lupus nephritis in children[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2014, 12(Suppl 1): 107.
- [15] Tang Y, Luo X, Cui H, *et al.* MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(4): 1065-1075.
- [16] Sun XG, Tao JH, Xiang N, *et al.* Negative correlation between miR-326 and Ets-1 in regulatory T cells from new-onset SLE patients[J]. Inflammation, 2016, 39(2): 822-829.
- [17] Wang W, Mou S, Wang L, *et al.* Up-regulation of serum miR-130b-3p level is associated with renal damage in early lupus nephritis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12644.
- [18] Geng L, Tang X, Zhou K, *et al.* MicroRNA-663 induces immune dysregulation by inhibiting TGF- $\beta$ 1 production in bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(3): 260-274.
- [19] Bacher M, Metz CN, Calandra T, *et al.* An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(15): 7849-7854.
- [20] Tu Y, Guo R, Li J, *et al.* MiRNA regulation of MIF in SLE and attenuation of murine lupus nephritis with miR-654[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2229.
- [21] Guo G, Wang H, Shi X, *et al.* NovelmiRNA-25 inhibits AMPD2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus and represents a promising novel biomarker[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 370.
- [22] Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, *et al.* Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(11): 1665-1673.
- [23] Zhao S, Wang Y, Liang Y, *et al.* MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4<sup>+</sup> T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(5): 1376-1386.
- [24] Liu YJ, Fan WJ, Bai JZ. MicroRNA-126 expression and its mechanism of action in patients with systemic lupus erythe-

- matusus[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(20): 3838-3842.
- [25] Pan W, Zhu S, Yuan M, *et al.* MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4<sup>+</sup> T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 6773-6781.
- [26] Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 430-440.
- [27] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, *et al.* Noncoding RNA Gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(17): ra8.
- [28] Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, *et al.* Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(5): 309-314.
- [29] Wang P, Xue Y, Han Y, *et al.* The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation[J]. *Science*, 2014, 344(6181): 310-313.
- [30] Wu GC, Li J, Leng RX, *et al.* Identification of long non-coding RNAs GAS5, linc0597 and lnc-DC in plasma as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23650-23663.
- [31] Li Z, Chao TC, Chang KY, *et al.* The long noncoding RNA THRIL regulates TNF $\alpha$  expression through its interaction with hnRNPL[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3): 1002-1007.
- [32] 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(1): 131.
- [33] Zhang F, Wu L, Qian J, *et al.* Identification of the long non-coding RNA NEAT1 as a novel inflammatory regulator acting through MAPK pathway in human lupus[J]. *J Autoimmun*, 2016, 75: 96-104.
- [34] Yang HX, Liang NX, Wang M, *et al.* Long noncoding RNA MALAT-1 is a novel inflammatory regulator in human systemic lupus erythematosus[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77400-77406.
- [35] Su S, Liu J, He K, *et al.* Overexpression of the long noncoding RNA TUG1 protects against cold-induced injury of mouse livers by inhibiting apoptosis and inflammation[J]. *FEBS J*, 2016, 283(7): 1261-1274.
- [36] Xu Y, Deng W, Zhang W. Long non-coding RNA TUG1 protects renal tubular epithelial cells against injury induced by lipopolysaccharide via regulating microRNA-223[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 509-519.
- [37] Liao Z, Ye Z, Xue Z, *et al.* Identification of renal long non-coding RNA RP11-2B6.2 as a positive regulator of type I interferon signaling pathway in lupus nephritis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 975.
- [38] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, *et al.* Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157.
- [39] Li HX, Li K, Lai W, *et al.* Comprehensive circular RNA profiles in plasma reveals that circular RNAs can be used as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480: 17-25.
- [40] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- [41] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, *et al.* Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [42] Wang X, Zhang C, Wu Z, *et al.* CircIBTK inhibits DNA demethylation and activation of AKT signaling pathway via miR-29b in peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 118.
- [43] Zhang MY, Wang JB, Zhu ZW, *et al.* Differentially expressed circular RNAs in systemic lupus erythematosus and their clinical significance[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1720-1727.
- [44] Li LJ, Zhu ZW, Zhao W, *et al.* Circular RNA expression profile and potential function of hsa\_circ\_0045272 in systemic lupus erythematosus[J]. *Immunology*, 2018, 155(1): 137-149.
- [45] Miao Q, Zhong Z, Jiang Z, *et al.* RNA-seq of circular RNAs identified circPTPN22 as a potential new activity indicator in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2019, 28(4): 520-528.
- [46] Guo G, Wang H, Ye L, *et al.* Hsa\_circ\_0000479 as a novel diagnostic biomarker of systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2281.
- [47] Ouyang Q, Huang Q, Jiang ZL, *et al.* Using plasma circRNA\_002453 as a novel biomarker in the diagnosis of lupus nephritis[J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 531-538.
- [48] Luo Q, Zhang L, Li X, *et al.* Identification of circular RNAs hsa\_circ\_0044235 and hsa\_circ\_0068367 as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(4): 1462-1472.