

· 综 述 ·

非编码 RNA 在葡萄膜炎发病中的调控作用及展望

李冰 综述 杨付花 张晓敏 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384
通信作者: 张晓敏, Email: xzhang08@tmu.edu.cn

【摘要】 非编码 RNA(ncRNA) 是一类具有多种生物学功能但不能翻译蛋白质的 RNA。葡萄膜炎是常见的致盲眼病, 易反复发作且治疗棘手, 其发病机制尚不完全清楚。近年来研究表明, ncRNA 在人类葡萄膜炎和实验性自身免疫性葡萄膜炎发病过程中有着重要的调控作用, 可通过调节与免疫相关的重要信号通路、T 淋巴细胞或抗原提呈细胞的免疫应答及炎性因子分泌等方式参与葡萄膜炎发病过程, 靶向某些 ncRNA 对葡萄膜炎的治疗具有一定意义。此外, ncRNA 的单核苷酸多态性及拷贝数变异与葡萄膜炎的遗传易感性高度相关。因此, ncRNA 可能作为葡萄膜炎诊断、判断病情及预后的生物标志物, 靶向 ncRNA 可能成为治疗葡萄膜炎的新策略。本文主要对微小 RNA 和长链非编码 RNA 在葡萄膜炎发病中的调控作用进行综述。

【关键词】 非编码 RNA; 葡萄膜炎; 微小 RNA; 长链非编码 RNA

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82171042、81870651); 天津市科技支撑重点项目 (20YFZCSY00990); 天津市自然科学基金重点项目 (20JCZDJC00100); 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJYXZDXK-037A); 天津市教委科研计划项目 (2020KJ178)

DOI: 10. 3760/cma.j.cn115989-20190829-00371

Regulatory role of non-coding RNA in the pathogenesis of uveitis and future perspectives

Li Bing, Yang Fuhua, Zhang Xiaomin

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Zhang Xiaomin, Email: xzhang08@tmu.edu.cn

【Abstract】 Non-coding RNA (ncRNA) is a type of RNA that has multiple biological functions but is not translated into proteins. Uveitis, a common blindness-causing disease, is susceptible to relapse and difficult to treat, but its pathogenesis is not completely elucidated. Recent studies have shown that ncRNA plays an important role in the pathogenesis of human uveitis and rabbit experimental autoimmune uveitis. ncRNAs participate in the pathogenesis of uveitis by regulating important signaling pathways related to immunity, the immune response of T lymphocytes or antigen-presenting cells, and the secretion of inflammatory factors, so targeting some ncRNAs is of certain value for the treatment of uveitis. The single nucleotide polymorphisms and copy number variation of ncRNA are highly correlated with the genetic susceptibility of uveitis. Therefore, ncRNA may become a biomarker for the diagnosis and prognosis of uveitis and targeting ncRNA may become a new treatment strategy in uveitis. The regulatory roles of microRNA and long non-coding RNA in the pathogenesis of uveitis were reviewed in this article.

【Key words】 Non-coding RNA; Uveitis; MicroRNA; Long non-coding RNA

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171042, 81870651); Tianjin Science and Technology Support Plan (20YFZCSY00990); Natural Science Foundation of Tianjin (20JCZDJC00100); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-037A); The Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (2020KJ178)

DOI: 10. 3760/cma.j.cn115989-20190829-00371

葡萄膜炎是一类由免疫、感染、损伤等因素引起的葡萄膜、视网膜、视网膜血管和玻璃体炎症的总称, 多发生于青壮年, 易反复发作并引起严重并发症, 导致严重视力损害^[1-3]。葡萄膜炎发病机制仍不十分清楚, 自身免疫系统紊乱被认为是其主要原因。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA) 是一类具有多种生物学功能但不能翻译蛋白质的 RNA^[4]。基于分子大小、形状

和功能将其分为核糖体 RNA、转运 RNA、微小 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、竞争性内源 RNA、环状 RNA、小核 RNA 等^[5]。ncRNA 在人类葡萄膜炎的发病过程中有着重要的调控作用, 靶向某些 ncRNA 对葡萄膜炎的治疗具有一定意义。本文就 miRNA 和 lncRNA 在葡萄膜炎发病中的调控作用进行综述。

1 miRNA 与葡萄膜炎

miRNA 是长度为 19~25 个核苷酸的非编码小分子 RNA, 其通过抑制信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的翻译来实现对基因的转录后调控, 从而在真核生物基因调控过程中发挥重要作用。miRNA 与多种自身免疫性疾病相关, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性硬皮病、原发性干燥综合征、炎症性肠病和甲状腺相关眼病等^[6-12]。

1.1 miRNA 与人类葡萄膜炎

1.1.1 miRNA 的差异表达与葡萄膜炎

1.1.1.1 miRNA 的差异表达与 Vogt-小柳原田综合征 研究表明, 炎症活动期 Vogt-小柳原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH) 患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞中 miR-20a-5p 表达水平显著下降, 而 miR-20a-5p 可通过靶向制瘤素 M 和 C-C 基序趋化因子配体 1, 进而抑制活动期 VKH 患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞表达白细胞介素 (interleukin, IL)-17, 从而发挥抑制炎症效应^[13]。此外, Asakage 等^[14]发现 VKH 患者血清中异常表达的 let-7g-3p 可能成为诊断 VKH 的生物标志物。

1.1.1.2 miRNA 的差异表达与白塞病 目前在 miRNA 与白塞病的相关性研究中, 多数是针对白塞病患者外周血单核淋巴细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 miRNA 进行的。Puccetti 等^[15]发现在白塞病活动期患者 PBMC 中 miR-4505 表达明显增加, miR-143-3p 和 miR-199a-5p 表达明显减少; 这些异常表达 miRNAs 的靶基因通路富集分析显示, 其主要参与肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、 γ -干扰素和血管内皮生长因子-血管内皮生长因子受体等信号通路。Erre 等^[16]发现在白塞病患者 PBMC 中有 13 个差异表达的 miRNAs; 其中 miR-720 和 miR-139-3p 可能成为潜在的生物标志物。Jadideslam 等^[17]研究发现, PBMC 中高表达的 miR-326 不能作为诊断白塞病的生物标志物, 但是可以作为预测白塞病患者伴发葡萄膜炎及眼部受累严重程度的生物学标志物。

Zhou 等^[18]研究发现, 炎症活动期白塞病患者的 PBMC 和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 中 miR-155 表达明显减少, 而在 VKH 中无明显差异; 过表达 DC 的 miR-155 可以促进 IL-10 的产生, 抑制 IL-6 和 IL-1 β 的产生, 并且能抑制 CD4⁺T 淋巴细胞产生 IL-17。Liang 等^[19]进一步研究发现 miR-155 通过激活 Akt/mTOR 信号通路和调节自噬来影响细胞因子产生。Ahmadi 等^[20]研究发现白塞病患者 PBMC 中 miR-155 和 miR-146a 表达明显减少, 而 miR-25、miR-106b、miR-326 和 miR-93 表达明显增加。Kolahi 等^[21]研究发现伊朗的白塞病患者 PBMC 中 miR-155 表达增加, 与 Zhou 等^[18]和 Ahmadi 等^[20]研究相反; Kolahi 等^[21]还发现 miR-155 与 TNF- α 的表达呈正相关, 而与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 的表达呈负相关, 但是其表达水平与白塞病的疾病活动性无明显相关性。

而针对白塞病患者的非 PBMC 方面也有不少研究。Na 等^[22]研究证实白塞病患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞中 miR-155 和 IL-17 表达明显下调, 进一步研究表明抑制 miR-155 可通过靶向 Ets-1 来抑制致病性 Th17 细胞, 为治疗白塞病提供可能的

靶点。Qi 等^[23]研究发现活动期白塞病患者存在 Notch 信号通路的异常激活, Notch1 相关 miR-23b 在活动期白塞病患者 CD4⁺T 淋巴细胞中显著低表达, 过表达 miR-23b 可促进 Th1 和 Th17 细胞增生, 靶向 Notch 信号通路和 miR-23b 可能为白塞病的治疗提供新策略。

同时, 血清中 miRNA 的表达情况也在一定程度上反应疾病的严重程度。Ibrahim 等^[24]研究发现, 白塞病患者血清中 miR-146a 的表达明显高于正常对照组, 且其表达水平与眼部炎症情况及血管活性明显相关。

1.1.1.3 miRNA 差异表达与其他非感染性葡萄膜炎 Tuo 等^[25]在研究原发性玻璃体视网膜淋巴瘤与葡萄膜炎患者玻璃体液中 miRNA 的表达情况时, 发现 miR-155 在葡萄膜炎患者中明显上调, 有助于两者的鉴别诊断。O'Rourke 等^[26]研究证实 miR-146a、miR-155 和 miR-125a-5p 在前葡萄膜炎患者 PBMC 中表达明显增加; 过表达 THP1 细胞 miR-155 能促进细胞因子分泌, 而过表达 miR-146a 则抑制细胞因子分泌。

Verhagen 等^[27]对 54 例急性发作期非感染性葡萄膜炎患者 (包括 HLA-B27 相关的急性前葡萄膜炎、特发性中间葡萄膜炎和鸟枪弹样脉络膜视网膜炎) miRNA 表达谱进行研究, 验证了与非感染性葡萄膜炎相关、包含 6 种 miRNAs 的 miRNA 簇, 其中 miR-29a-3p 和 miR-223-3p 是构成该簇重要的 miRNAs。

Kaneko 等^[28]对交感性眼炎患者无晶状体眼和非炎症状态的无晶状体眼 miRNAs 的表达进行对比, 发现 27 个 miRNAs 在交感性眼炎患者无晶状体眼中表达明显下调, 其中 4 个 miRNAs (hsa-miR-1、hsa-let-7e、hsa-miR-9 和 hsa-miR-182) 与已知的炎症信号通路相关。TNF- α 和核因子 κ B1 (nuclear factor- κ B1, NF- κ B1) 是 hsa-miR-9 的靶基因, 与交感性眼炎眼中的线粒体氧化应激介导的光感受器细胞凋亡有关。

1.1.2 miRNA 相关的单核苷酸多态性与葡萄膜炎 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 是指人类基因组 DNA 序列上单个核苷酸 (碱基) 的改变, SNP 可以发生在 miRNA 基因的任何地方, 从而影响基因表达, 与葡萄膜炎的发生、发展及预后相关。

Ibrahim 等^[24]和 Kamal 等^[29]发现埃及白塞病患者 miR-146a/rs2910164 位点的 GG 基因型可能是白塞病的易感因素, CC 基因型是白塞病的保护性因素。Oner 等^[30]和 Yenmis 等^[31]对该位点 SNP 在土耳其白塞病患者中做了类似研究, 进一步证实了该位点的 CC 基因型和 C 等位基因是白塞病的保护因素。Oner 等^[30]还发现 NF κ B1/rs28362491 位点和 pre-miRNA-499/rs3746444 位点的 SNP 与白塞病遗传易感性相关, 而 TT 和 ins/ins 基因型可能是通过影响某些促炎因子参与白塞病的病理过程。研究还发现 UTS2/rs228648 的 Thr/Thr 基因型和 Thr 等位基因可能是白塞病的易感因素^[29], Fas-670 A/G rs1800682 位点的 AA 基因型和 A 等位基因是白塞病的保护因素^[31]。

Zhou 等^[32]研究了中国汉族白塞病和 VKH 患者 miR-146 及其转录因子 Ets-1 的 SNP, 发现 miR-146a/rs2910164 位点 CC 基因型和 C 等位基因频率在白塞病患者中显著降低, 且 GG 基因型个体中 miR-146a 的表达水平高于其他基因型, 而该基因

多态性在 VKH 中无明显差异。随后他们证实 miR-146a/rs2910164、ets-1/rs1128334 和 ets-1/rs10893872 的 SNP 与中国汉族人群中 Fuchs 综合征无明显遗传相关性^[33]。有研究证实 miR-146a/rs2910164 和 Ets-1/rs10893872 的 SNP 与中国汉族儿童葡萄膜炎也显著相关,rs10893872 位点可能通过调节 *Ets-1* 基因的表达而影响疾病的遗传易感性^[34]。该类对 miR-146a/rs2910164 位点的 SNP 研究证实该位点的 SNP 与中国人、埃及人群和土耳其人群白塞病及中国汉族儿童葡萄膜炎具有显著相关性,而与 VKH 和 Fuchs 综合征无明显相关性,对临床工作有一定的指导意义。

通过对 VKH 和白塞病中已知与调节性 T 细胞的发育和功能相关的 4 个基因 (miR-182、miR-27a、FoxO1 和 IL2RA) 的 10 个 SNP 进行研究,发现 miR-182/rs76481776 位点的 SNP 与白塞病和 VKH 的遗传易感性均相关^[35]。Qi 等^[36]研究发现,pre-miR-196a2/rs11614913 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率在白塞病患者中显著增高,与非关节炎白塞病患者相比,rs11614913 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率在关节炎白塞病患者中显著增高;而且,pre-miR-196a2/rs11614913 可能是通过调控 miR-196a 及其靶基因 *Bach1* 的表达,进而影响 IL-1 β 和单核细胞趋化因子 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 表达水平来影响白塞病的遗传易感性。

1.1.3 miRNA 的拷贝数变异与葡萄膜炎 有研究发现高拷贝 miR-23a 和 miR-146a 及低拷贝 miR-301a 与 VKH 的遗传易感性相关,而与白塞病无明显相关性;并且 miR-23a 的 mRNA 表达水平与其拷贝数呈正相关;而高拷贝 miR-23a 可以促进活化的 PBMC 产生 IL-6,也可以促进人视网膜色素上皮 (retinal pigmented epithelium, RPE) 细胞表达 IL-6 和 IL-8,由此推断,高拷贝 miR-23a 可能通过促进 IL-6 的产生参与 VKH 的发病^[37]。低拷贝 miR-143、miR-146a、miR-9-3 和 miR-205 以及高拷贝 miR-301a 和 miR-23a 与伴发强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 的急性前葡萄膜炎遗传易感性相关;低拷贝 miR-146a 和高拷贝 miR-23a 及 miR-205 与不伴发 AS 的急性前葡萄膜炎发病相关^[38]。

1.2 miRNA 与实验性自身免疫性葡萄膜炎

1.2.1 miRNA 与小鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎 Escobar 等^[39]研究发现在光感受器视黄醇结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP) 诱导小鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 模型中,miR-155 基因敲除鼠和 CD4⁺T 淋巴细胞中 STAT3 条件敲除鼠均不发病,随后证实 STAT3 调节致病性 Th17 细胞表达 miR-155,并通过促进 Th17 细胞的增生来介导葡萄膜炎的发病。Muhammad 等^[40]研究表明在 EAU 发病之前,特异敲除 RPE 细胞中的 *miR-155* 可以减轻 EAU 发病的严重程度,但是在 EAU 开始发病后敲除 RPE 细胞中的 *miR-155* 并不改变疾病病程。Wei 等^[41]发现 miR-223-3p 通过抑制转录因子 FOXO3 的表达来促进 EAU 中自身反应性 Th17 细胞的免疫应答。Zhang 等^[42]发现在 EAU 模型中 miR-182-5p 通过靶向 TAF15 抑制病理性 Th17 细胞的应答,miR-182-5p/TAF15 有望成为治疗葡萄膜炎的新靶点。

Choi 等^[43]研究发现白塞病患者的 PBMC 中和白塞病小鼠淋巴结中 miR-21 表达上调,治疗后白塞病小鼠踝部溃疡明显减轻,同时 miR-21 表达明显下调;使用 miR-21 抑制剂可以缓解白塞病小鼠的皮肤溃疡症状并降低疾病的严重程度评分;而 miR-21 可通过调节 RhoB、PD-1、IL-12p35 和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 及炎症因子表达影响白塞病的炎症状态。

Ishida 等^[44]在研究 EAU 小鼠眼部 miRNA 的动态表达时发现,EAU 免疫后第 7 天 (组织病理学尚无法观察到炎症改变),小鼠眼内 IL-17A 和 IL-17F 的表达已经明显上升;此时 miRNA 芯片显示 miR-142-5p 和 miR-21 明显上调,miRNA-182 明显下调,这些 miRNAs 通过调节 IL-17 的表达参与 EAU 的病程。

1.2.2 miRNA 与小鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎 内毒素诱导的葡萄膜炎 (endotoxin induced uveitis, EIU) 模型是内源性前葡萄膜炎的常用动物模型。研究发现 EIU 大鼠的眼球和脂多糖刺激的巨噬细胞中 miR-93 表达水平均明显下调,且 miR-93 通过靶向 IRAK4 来抑制 NF- κ B 的活化和促炎因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1) 的表达^[45]。Watanabe 等^[46]研究表明,随着 EAU 疾病的进展,房水和玻璃体液中 IL-1 β 和 MCP-1 表达明显增加;在 EAU 免疫后第 14 天,9 个 miRNAs (miR-223、142-5p、146a 等) 表达明显增加,4 个 miRNAs (miR-181a、183 等) 表达明显减少,其中 miR-223 和 miR-146a 的表达与 EAU 大鼠发病临床病理评分及眼内 IL-1 和 MCP-1 的表达水平一致,可在一定程度上反应疾病的严重程度。

Hsu 等^[47]研究发现,在实验性自身免疫性前葡萄膜炎 (experimental autoimmune anterior uveitis, EAAU) 免疫后第 15 天炎症达到高峰,此时虹膜睫状体中 miR-146a-5p、miR-155-5p、miR-223-3p 和 miR-147b 表达上调,miR-182-5p、miR-183-5p 和 miR-9-3p 表达下调。随后他们证实了 miR-146a 对 EAAU 具有治疗效应,且此效应与剂量呈正相关^[48]。

Rossi 等^[49-50]研究发现玻璃体腔注射消褪素 D1 (resolvin D1, RvD1) 可以明显缓解葡萄膜炎的进展,RvD1 可以增加眼内去乙酰化酶-1 (sirtuin-1, SIRT1) 的表达 (与剂量呈正相关),同时伴有 miR-195-5p、miR-200a-3p、miR-34a-5p 和 miR-145-5p 表达下调,miR-200c-3p、miR-203a-3p、miR-29b-3p 和 miR-21-5p 表达上调;并且下调的 miRNAs 与眼内 SIRT1 水平呈负相关,认为 SIRT1 可能通过改变 miRNAs 的表达来发挥作用。有研究表明在 EAU 大鼠的眼部、脾脏和淋巴结中 miR-30b-5p 表达明显下调;而且,miR-30b-5p 通过靶向 IL-10 和 TLR4,减少脾脏和淋巴结 IL-10 和 TLR4 双阳性细胞比例来减缓葡萄膜炎的进展^[51]。

2 lncRNA 与葡萄膜炎

lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA^[52],起初被认为是基因组转录“垃圾序列”,不具有生物学功能。但近年来,越来越多的证据表明 lncRNA 在调节免疫细胞分化和成熟过程中发挥着重要作用,是参与免疫和炎症的重要分子^[53],具体包括:(1) lncRNA 参与自身免疫的发展过程^[54];(2) lncRNA 可以调节 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞和 DCs 的发育^[55-56];(3) lncRNA 与一些自身免疫性疾病的发病机制有关,如

系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化和 AS^[54,57-59]。

Mohammed 等^[60]研究了白塞病患者血清中 lncRNA 的表达水平,发现核富集转录体 1(nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1) 的表达明显增加,而 lnc-DC 的表达明显降低,且 NEAT1 和 lnc-DC 的表达水平与疾病临床表现和评分显著相关,可作为疾病的生物标志物和潜在的治疗靶点。

通过对 VKH、白塞病和急性前葡萄膜炎(acute anterior uveitis, AAU)伴有或不伴有 AS 患者中的 110 个 SNP 进行研究,发现与对照组相比,无 AAU 组的 AS 中 rs1437362 的 C 等位基因频率显著降低;VKH 患者 UBLCP1、IL12B 和 LOC285627 之间 rs6871626 的 A 等位基因频率增加;lncRNA rs4937362/RP11-264E20.1 与 AS 有关,而 rs6871626 与中国汉族人群的 VKH 发病相关,保护性 rs6871626 基因型可调节 LOC285627 的表达并促进 IL-10 的产生^[61]。Qi 等^[62]通过对 VKH 进行全基因组关联分析证实了 lnc-TOR3A-1:1/rs3829794 位点的 CC 基因型和 C 等位基因是 VKH 的保护因素;进一步研究发现,与该位点的 TT 基因型个体相比,CC 基因型个体中 ABL 原癌基因 2 的表达水平明显下降,并表现出经抗 CD3 和抗 CD28 刺激活化后的 PBMC 增生能力下降和 IL-10 分泌增多。

Yamazoe 等^[63]研究 611 例日本白塞病患者和 737 名正常对照的 UBAC2 上游和下游 100 kb 区域 58 个基因型的 SNP 后发现,lncRNA LOC107984558 中 rs9517723 位点的 TT 等位基因通过增加 UBAC2 表达,进而诱导泛素化相关途径过度活化,最终导致白塞病患者眼部和中枢神经系统病变的进展。Zhang 等^[64]研究发现与对照组相比,中国汉族白塞病患者 lncRNA NONHSAT159216.1 rs7130280 位点的 A 等位基因频率显著降低,进一步研究表明该位点 A 等位基因通过抑制 miR-6778-5p 表达增强下游 RPS6KA4/IL10 的表达,进而影响疾病易感性。

3 小结和展望

自身免疫性葡萄膜炎是常见的致盲性眼病,且治疗棘手,其传统治疗药物,包括激素、免疫抑制剂和生物制剂,具有较多全身不良反应和潜在风险,且仍有部分患者药物治疗无效,最终难以摆脱盲的命运^[65]。因此,寻找能更安全有效地治疗自身免疫性葡萄膜炎的方法一直是临床亟待解决的问题。近几年,ncRNA(尤其是 miRNA)与葡萄膜炎的相关研究有较多进展,其中,关于 miR-146a 和 miR-155 较多。AU 患者 PBMC 和埃及白塞病患者血清中 miR-146a 表达增加,其 rs2910164 位点与白塞病和儿童葡萄膜炎的遗传易感性相关,高拷贝 miR-146a 与 VKH 的遗传易感性相关;而且在鼠体内,发作期 EAU 的 miR-146a 表达明显增加,而 miR-146a 可通过抑制 NF- κ B 通路,进而抑制眼内炎症反应,最终对 EAU 产生明显治疗效应;故其可能成为潜在的治疗靶点。

因为葡萄膜炎本身发病机制复杂,而目前关于 ncRNA 与葡萄膜炎的相关研究有限且不够深入,尤其关于 lncRNA 的研究更少。相信随着研究的进一步广泛和深入,我们对于葡萄膜炎的早期预防、精确诊断和更安全有效的治疗会有新的思考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease [J]. *Ophthalmologica*, 2004, 218 (4): 223-236. DOI: 10.1159/000078612.
- [2] Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on inflammation in patients with uveitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322 (10): 936-945. DOI: 10.1001/jama.2019.12618.
- [3] Krishna U, Ajanaku D, Denniston AK, et al. Uveitis: a sight-threatening disease which can impact all systems [J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93 (1106): 766-773. DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-134891.
- [4] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17 (1): 47-62. DOI: 10.1038/nrg.2015.10.
- [5] Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones [J]. *Cell*, 2014, 157 (1): 77-94. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.008.
- [6] Geng L, Tang X, Zhou K, et al. MicroRNA-663 induces immune dysregulation by inhibiting TGF- β 1 production in bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16 (3): 260-274. DOI: 10.1038/cmi.2018.1.
- [7] Jin S, Chen H, Li Y, et al. Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR-21 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (11): 1644-1652. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213511.
- [8] Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, et al. Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 17 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295981/>. DOI: 10.1038/s41467-017-02406-2.
- [9] Chouri E, Servaas NH, Bekker C, et al. Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis [J]. *J Autoimmun*, 2018, 89: 162-170. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.015.
- [10] Wang-Renault SF, Boudaoud S, Nocturne G, et al. Deregulation of microRNA expression in purified T and B lymphocytes from patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (1): 133-140. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211417.
- [11] He C, Yu T, Shi Y, et al. MicroRNA 301a promotes intestinal inflammation and colitis-associated cancer development by inhibiting BTG1 [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (6): 1434-1448. e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.049.
- [12] 杨文娟, 班胜刚, 何剑峰. 微小 RNA-146 在自身免疫性疾病和眼病中的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31 (7): 697-700. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.07.020.
Yang WJ, Ban SG, He JF. Research progress of microRNA-146 in autoimmunity disease and thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31 (7): 697-700. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.07.020.
- [13] Chang R, Yi S, Tan X, et al. MicroRNA-20a-5p suppresses IL-17 production by targeting OSM and CCL1 in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (2): 282-290. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311079.
- [14] Asakage M, Usui Y, Nezu N, et al. Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (11): 4 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876691/>. DOI: 10.1167/iovs.61.11.4.
- [15] Puccetti A, Pelosi A, Fiore PF, et al. MicroRNA expression profiling in Behçet's disease [J/OL]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2405150 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854829/>. DOI: 10.1155/2018/2405150.
- [16] Erre GL, Piga M, Carru C, et al. Global microRNA profiling of peripheral blood mononuclear cells in patients with Behçet's disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33 (6 Suppl 94): S72-79.
- [17] Jadideslam G, Ansarin K, Sakhinia E, et al. Expression levels of miR-21, miR-146b and miR-326 as potential biomarkers in Behçet's disease [J]. *Biomark Med*, 2019, 13 (16): 1339-1348. DOI: 10.2217/bmm-2019-0098.

- [18] Zhou Q, Xiao X, Wang C, et al. Decreased microRNA-155 expression in ocular Behcet's disease but not in Vogt Koyanagi Harada syndrome[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5665–5674. DOI: 10.1167/iov.12-9832.
- [19] Liang L, Zhou Q, Feng L. Decreased microRNA-155 in Behcet's disease leads to defective control of autophagy thereby stimulating excessive proinflammatory cytokine production[J/OL]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 135 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33957967/>. DOI: 10.1186/s13075-021-02517-8.
- [20] Ahmadi M, Yousefi M, Abbaspour-Aghdam S, et al. Disturbed Th17/Treg balance, cytokines, and miRNAs in peripheral blood of patients with Behcet's disease[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3985–3994. DOI: 10.1002/jcp.27207.
- [21] Kolahi S, Farajzadeh MJ, Alipour S, et al. Determination of mir-155 and mir-146a expression rates and its association with expression level of *TNF- α* and *CTLA4* genes in patients with Behcet's disease[J]. Immunol Lett, 2018, 204: 55–59. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.10.012.
- [22] Na SY, Park MJ, Park S, et al. MicroRNA-155 regulates the Th17 immune response by targeting Ets-1 in Behcet's disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(6 Suppl 102): S56–S63.
- [23] Qi J, Yang Y, Hou S, et al. Increased Notch pathway activation in Behcet's disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(5): 810–820. DOI: 10.1093/rheumatology/ket438.
- [24] Ibrahim W, Sakr BR, Obaya E, et al. MicroRNA-146a expression and microRNA-146a rs2910164 polymorphism in Behcet's disease patients[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(2): 397–402. DOI: 10.1007/s10067-018-4191-2.
- [25] Tuo J, Shen D, Yang HH, et al. Distinct microRNA-155 expression in the vitreous of patients with primary vitreoretinal lymphoma and uveitis[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(3): 728–734. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.014.
- [26] O'Rourke M, Trenkmann M, Connolly M, et al. Novel gene targets for miRNA146a and miRNA155 in anterior uveitis[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(2): 279–285. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312885.
- [27] Verhagen FH, Bekker C, Rossato M, et al. A disease-associated microRNA cluster links inflammatory pathways and an altered composition of leukocyte subsets to noninfectious uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(2): 878–888. DOI: 10.1167/iov.17-23643.
- [28] Kaneko Y, Wu GS, Saraswathy S, et al. Immunopathologic processes in sympathetic ophthalmia as signified by microRNA profiling[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(7): 4197–4204. DOI: 10.1167/iov.12-9465.
- [29] Kamal A, Elgenghy FT, Elawady Z, et al. Role of miR-146a rs2910164 and UTS2 rs228648 genetic variants in Behcet's disease[J]. Immunol Invest, 2022, 51(4): 899–908. DOI: 10.1080/08820139.2021.1883647.
- [30] Oner T, Yenmis G, Tombulturk K, et al. Association of pre-miRNA-499 rs3746444 and pre-miRNA-146a rs2910164 polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2015, 19(8): 424–430. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0016.
- [31] Yenmis G, Soydas T, Ekmekci CG, et al. Fas and microRNAs variations as a possible risk for Behcet disease[J]. J Clin Rheumatol, 2021, 27(8): 306–310. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001254.
- [32] Zhou Q, Hou S, Liang L, et al. MicroRNA-146a and Ets-1 gene polymorphisms in ocular Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 170–176. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201627.
- [33] Zhou Q, Kijlstra A, Hou S, et al. Lack of association of miR-146a and Ets-1 gene polymorphisms with Fuchs uveitis syndrome in Chinese Han patients[J]. Mol Vis, 2012, 18: 426–430.
- [34] Wei L, Zhou Q, Hou S, et al. MicroRNA-146a and Ets-1 gene polymorphisms are associated with pediatric uveitis[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(3): e91199 [2021-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658012/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0091199.
- [35] Yu H, Liu Y, Bai L, et al. Predisposition to Behcet's disease and VKH syndrome by genetic variants of miR-182[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(9): 961–967. DOI: 10.1007/s00109-014-1159-9.
- [36] Qi J, Hou S, Zhang Q, et al. A functional variant of pre-miRNA-196a2 confers risk for Behcet's disease but not for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome or AAU in ankylosing spondylitis[J]. Hum Genet, 2013, 132(12): 1395–1404. DOI: 10.1007/s00439-013-1346-8.
- [37] Hou S, Ye Z, Liao D, et al. miR-23a, miR-146a and miR-301a confer predisposition to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome but not to Behcet's disease[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 20057 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818976/>. DOI: 10.1038/srep20057.
- [38] Yang L, Du L, Yue Y, et al. miRNA copy number variants confer susceptibility to acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(4): 1991–2001. DOI: 10.1167/iov.16-21047.
- [39] Escobar T, Yu CR, Muljo SA, et al. STAT3 activates miR-155 in Th17 cells and acts in concert to promote experimental autoimmune uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(6): 4017–4025. DOI: 10.1167/iov.13-11937.
- [40] Muhammad F, Trivett A, Wang D, et al. Tissue-specific production of microRNA-155 inhibits melanocortin 5 receptor-dependent suppressor macrophages to promote experimental autoimmune uveitis[J]. Eur J Immunol, 2019, 49(11): 2074–2082. DOI: 10.1002/eji.201848073.
- [41] Wei Y, Chen S, Sun D, et al. miR-223-3p promotes autoreactive Th17 cell responses in experimental autoimmune uveitis (EAU) by inhibiting transcription factor FOXO3 expression[J/OL]. FASEB J, 2019, 33(12): 13951–13965 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645142/>. DOI: 10.1096/fj.201901446R.
- [42] Zhang L, Sun P, Zhang Y, et al. miR-182-5p inhibits the pathogenic Th17 response in experimental autoimmune uveitis mice via suppressing TAF15[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529(3): 784–792. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.073.
- [43] Choi B, Kim HA, Suh CH, et al. The relevance of miRNA-21 in HSV-induced inflammation in a mouse model[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4): 7413–7427. DOI: 10.3390/ijms16047413.
- [44] Ishida W, Fukuda K, Higuchi T, et al. Dynamic changes of microRNAs in the eye during the development of experimental autoimmune uveoretinitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(1): 611–617. DOI: 10.1167/iov.10-6115.
- [45] Xu Y, Jin H, Yang X, et al. MicroRNA-93 inhibits inflammatory cytokine production in LPS-stimulated murine macrophages by targeting IRAK4[J]. FEBS Lett, 2014, 588(9): 1692–1698. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.03.013.
- [46] Watanabe T, Keino H, Kudo A, et al. MicroRNAs in retina during development of experimental autoimmune uveoretinitis in rats[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(3): 425–431. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306924.
- [47] Hsu YR, Chang SW, Lin YC, et al. Expression of microRNAs in the eyes of Lewis rats with experimental autoimmune anterior uveitis[J/OL]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 457835 [2021-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713004/>. DOI: 10.1155/2015/457835.
- [48] Hsu YR, Chang SW, Lin YC, et al. MicroRNA-146a alleviates experimental autoimmune anterior uveitis in the eyes of Lewis rats[J/OL]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 9601349 [2021-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434444/>. DOI: 10.1155/2017/9601349.
- [49] Rossi S, Di Filippo C, Gesualdo C, et al. Interplay between intravitreal RvD1 and local endogenous sirtuin-1 in the protection from endotoxin-induced uveitis in rats[J/OL]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 126408 [2021-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180376/>. DOI: 10.1155/2015/126408.
- [50] Rossi S, Di Filippo C, Gesualdo C, et al. Protection from endotoxic uveitis by intravitreal resolvin D1: involvement of lymphocytes, miRNAs, ubiquitin-proteasome, and M1/M2 macrophages[J/OL]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 149381 [2021-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684860/>. DOI: 10.1155/2015/149381.
- [51] Sun Y, Guo D, Liu B, et al. Regulatory role of miR-30b-5p in IL-10 and Toll-like receptor 4 expressions of T lymphocytes in experimental autoimmune uveitis *in vitro* [J/OL]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 2574067 [2021-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510488/>. DOI: 10.1155/2018/2574067.
- [52] Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. Oncogene, 2012, 31(43): 4577–4587. DOI: 10.1038/onc.2011.621.



- [53] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155–159. DOI: 10.1038/nrg2521.
- [54] Wu GC, Pan HF, Leng RX, et al. Emerging role of long noncoding RNAs in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(9): 798–805. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.004.
- [55] Atianand MK, Caffrey DR, Fitzgerald KA. Immunobiology of long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35: 177–198. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055459.
- [56] Chen YG, Satpathy AT, Chang HY. Gene regulation in the immune system by long noncoding RNAs[J]. Nat Immunol, 2017, 18(9): 962–972. DOI: 10.1038/ni.3771.
- [57] 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. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.020.
- [58] Song J, Kim D, Han J, et al. PBMC and exosome-derived Hotaire is a critical regulator and potent marker for rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2015, 15(1): 121–126. DOI: 10.1007/s10238-013-0271-4.
- [59] Xie Z, Li J, Wang P, et al. Differential expression profiles of long noncoding RNA and mRNA of osteogenically differentiated mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis[J]. J Rheumatol, 2016, 43(8): 1523–1531. DOI: 10.3899/jrheum.151181.
- [60] Mohammed SR, Abdelaleem OO, Ahmed FA, et al. Expression of lncRNAs NEAT1 and lnc-DC in serum from patients with Behçet's disease can be used as predictors of disease[J/OL]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 797689[2021–12–15]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127819/. DOI: 10.3389/fmolb.2021.797689.
- [61] Yue Y, Zhang J, Yang L, et al. Association of long noncoding RNAs polymorphisms with ankylosing spondylitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, and Behçet's disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(2): 1158–1166. DOI: 10.1167/iovs.17-23247.
- [62] Qi J, Du L, Deng J, et al. Replication of genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci at long noncoding RNA regions for Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(14): 4820–4829. DOI: 10.1167/iovs.19-27708.
- [63] Yamazoe K, Meguro A, Takeuchi M, et al. Comprehensive analysis of the association between UBAC2 polymorphisms and Behçet's disease in a Japanese population[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 742[2021–12–16]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389674/. DOI: 10.1038/s41598-017-00877-3.
- [64] Zhang J, Qi J, Shu J, et al. SNP rs7130280 in lncRNA NONHSAT159216.1 confers susceptibility to Behçet's disease in a Chinese Han population[J/OL]. Rheumatology (Oxford), 2022[2022–06–08]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416950/. DOI: 10.1093/rheumatology/keac230. [published online ahead of print]
- [65] Ozge G, Kucukcevcilioglu M, Koylu MT. Comment on: “autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features”[J]. Clin Exp Med, 2016, 16(2): 137–138. DOI: 10.1007/s10238-016-0415-4.

(收稿日期: 2022-01-05 修回日期: 2022-06-29)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)

ANOVA: 方差分析 (analysis of variance)

BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)

DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)

EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)

EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)

ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)

ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)

FFA: 荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography)

FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)

GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)

IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)

IL: 白细胞介素 (interleukin)

IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)

IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)

LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)

ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)

LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)

miRNA: 微小 RNA (microRNA)

MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)

mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)

MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)

NF: 核转录因子 (nuclear factor)

OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)

OR: 优势比 (odds ratio)

PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)

PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)

RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)

POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)

RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)

RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)

RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)

RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)

S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)

shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)

siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)

α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)

TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)

TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)

TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)

UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)

VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)

VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)

