

长链非编码 RNA 调控 CD4⁺T 淋巴细胞增殖分化和在免疫性疾病中的最新研究进展

刘立民, 刘雪香, 邹燕, 黄志卓

(柳州市工人医院 / 广西医科大学第四附属医院医学检验科, 广西柳州 545005)

摘要: 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度大于 200nt 的非编码 RNA, 其作用机制涉及染色质重塑、DNA 转录及转录后修饰、蛋白翻译及翻译后调节, 与免疫性疾病关系密切。CD4⁺T 淋巴细胞在适应性免疫反应中发挥重要调控作用, 体内的 CD4⁺T 淋巴细胞亚群相互配合维持免疫平衡。CD4⁺T 淋巴亚群的比例失调, 可能导致免疫失衡, 甚至引起免疫性疾病。该文主要阐述 lncRNA 及其在 CD4⁺T 淋巴细胞的增殖分化和免疫性疾病中的调控作用。

关键词: 长链非编码 RNA; CD4⁺T 淋巴细胞; 免疫; 表观遗传

中图分类号: Q756; R446.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-200-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.044

Roles of lncRNA in Regulating the Proliferation, Differentiation of CD4⁺T Lymphocytes and Immune Diseases

LIU Li-min, LIU Xue-xiang, ZOU Yan, HUANG Zhi-zhuo

(Department of Medical Laboratory, Liuzhou Worker Hospital/Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545005, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) is a type of non-coding RNA with a length greater than 200nt. The mechanism playing by lncRNA involves chromatin remodeling, DNA transcription and post-transcriptional modification, protein translation and post-translational regulation, and it would be closely related to immune diseases. CD4⁺T lymphocytes play a key regulatory role in the adaptive immune response, whose subsets were interacted with each other to maintain immune balance. Disproportionate CD4⁺T lymphocytes subsets may cause immune imbalance or even immune diseases. In this article, summarize roles of lncRNA in regulating the proliferation, differentiation of CD4⁺T lymphocytes, and immune diseases.

Keywords: lncRNA; CD4⁺T lymphocytes; immune diseases; Epigenetic

1 lncRNA 概述

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 nt 且无编码蛋白能力的 RNA 序列。lncRNA 转录过程与信使 RNA 类似, 主要由 RNA 聚合酶 II 参与, 部分 lncRNA 进行转录后修饰, 形成 3'poly 加尾和 5'cap 带帽结构。lncRNA 的表达通常具有细胞特异性和时空特异性, 其可分布在细胞核或细胞质或者两者中均有。lncRNA 在转录、转录调节、翻译以及翻译后的修饰等水平, 通过多种机制如基因组因子、染色体重塑、作为海绵体吸附微小 RNA, 作为中间体连接 RNA 与蛋白和 DNA 形成调控复合物等, 调控细胞的凋亡、增殖、发育、成熟和分化^[1]。lncRNA 在免疫细胞和免疫性疾病的作用和机制的研究处于起步阶段, 是医学领域的研究热点。

2 lncRNA 与 CD4⁺T 淋巴细胞

CD4⁺T 淋巴细胞在适应性免疫反应起到关键

调节作用, 主要包括 Th1, Th2, Th17, Tfh, Th9, Th10, Th22, Treg 和 Tfr 等^[2]。CD4⁺T 细胞相互配合共同维持适应免疫应答的平衡。机体免疫功能异常致 CD4⁺T 细胞亚群比例失调, 可能引起免疫失衡甚至引起免疫性疾病^[3]。lncRNA 在调控 CD4⁺T 细胞的增殖分化和功能研究以及在相关免疫性疾病的作用已有报道, 本综述简要汇总 lncRNA 在调控 CD4⁺T 细胞增殖分化和在免疫性疾病中的研究进展。

2.1 lncRNA 与 Th1 细胞 Th1 细胞主要参与抗病毒、细胞内细菌的细胞免疫和迟发型超敏反应等^[4]。通过人的 T 细胞亚群 RNA-seq 数据分析, linc-MAF-4 被鉴定出来, 定位在 MAF 基因 (Avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog, MAF) 上游 139.5kb。linc-MAF-4 是 Th1 细胞特异性表达的 lncRNA, 主要功能是抑制 MAF 的表达。linc-MAF-4 直接与果蝇 zeste 基因增强子的人类同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 和赖

基金项目: 广西重点研发计划项目 (桂科 AB17292055); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2019KY0156)。

作者简介: 刘立民 (1984-), 男, 副主任技师, 主要从事自身免疫疾病的基础和临床研究, E-mail: jiuxianzi@sina.com。

氨酸特异性组蛋白脱甲基酶 1A (lysine-specific histone demethylase 1A, LSD1) 相互作用形成复合物沉积在 MAF 的启动子区域, 增强 MAF 的 H3K27me3 水平沉默 MAF 表达。人外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 敲除 linc-MAF-4 后, 引起 CD4⁺T 细胞向 Th2 细胞分化偏移。人的 naive CD4⁺T 细胞过表达 linc-MAF-4 后, 可促进 Th1 细胞分化并抑制 Th2 细胞分化, 上述研究表明 linc-MAF-4 促进 Th1 细胞分化的重要分子之一^[5]。NeST (Nettoie Salmonella pasTheiler's, NeST) 也是 Th1 细胞特异表达的 lncRNA, 位于干扰素- γ 基因 (interferon- γ , IFN- γ) 的反义链上。在人和鼠的 CD4⁺T 细胞体外诱导分化中发现 IFN- γ 和 NeST 在 Th1 细胞表达最高。体外诱导 D011.10.Stat4^{-/-} 和 DO11.10.Tbx21^{-/-} 小鼠的 Th1 细胞, IFN- γ 和 NeST 在 Th1 细胞的表达均显著降低。在 NeST 敲低后的细胞, IFN- γ 的表达降低。ChIP-qPCR 实验证明 NeST 与 WDR5 相互作用。在过表达 NeST 的小鼠模型, 明显促进 IFN- γ 的表达, 并且 IFN- γ 转录调控区的 H3K4me3 的水平增加^[6]。因此, Th1 细胞的 NeST 对 IFN- γ 的表达发挥了重要作用。NKILA (NF- κ B-interacting long noncoding RNA, NKILA) 是一种与 NF- κ B 相互作用的长链非编码 RNA, 通过抑制 NF- κ B 活性调节 T 细胞对活化诱导细胞凋亡的敏感性。T 细胞受体信号激活引起钙离子流向 T 细胞的激活钙调蛋白, 引起 NKILA 启动子区去乙酰化酶减少进而增强 STAT1 介导的转录。

2.2 lncRNA 与 Th2 细胞 Th2 细胞协助 B 细胞诱发体液免疫应答、清除细胞外微生物和肠道蠕虫等寄生虫。Th2 细胞参与抗体类别转换促进产生 IgE, 引起或维持过敏反应。在 IL-4 刺激下, 诱导 STAT6 磷酸化, 激活 Th2 细胞特异性转录因子 GATA3, 引起 Th2 细胞分化^[7]。在 Th2 细胞中特异性表达的 lncRNA GATA3-AS1 位于 GATA3 基因的反义链上, 是反义 lncRNA, 主要分布在细胞核中。在 PBMC 中通过小干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA) 敲除 GATA3-AS1, 体外 Th2 诱导分化条件下, GATA3, IL-13 和 IL-5 的 mRNA 和蛋白水平都明显降低。ChIP-qPCR 实验显示, 细胞敲除 GATA3-AS1 后, GATA3 和 GATA3-AS1 基因的 H3K4me2/3 和 H3K27ac 的修饰水平降低。具体机制是 GATA3-AS1 和 GATA3-AS1 内含子 DNA 形成 R 环, 同时 GATA3-AS1 与染色质修饰蛋白 MLLH3k4 结合, 抑制目的基因转录。虽然 GATA3-AS1 不能诱导 Th2 表型, 但是 GATA3-AS1 不仅调节 GATA3 和 Th2 效应细胞因子 IL-5 和 IL-13 的表达, 而

且可以修饰 GATA3 和 GATA3-AS1 的染色质分布^[8]。lincRNA LincR-Ccr2-5'AS 在 Th2 细胞中特异性高表达, 调控 Th2 细胞特异表达的基因和 Th2 细胞的迁移。在 Th2 细胞中通过使用短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 敲除 LincR-Ccr2-5'AS 后, Th2 细胞表面分子 CCR1, CCR3, CCR2, CCR5 表达下降; C57BL/6 小鼠敲除 LincR-Ccr2-5'AS 基因后, 肺部迁移的 Th2 细胞明显低于正常对照组。LincR-Ccr2-5'AS 调控 CCR 基因 (C-C chemokine receptor, CCR) 表达与修饰染色质的可接近性和招募 RNA 聚合酶 II 无关, 但具体的调控机制还不清楚^[9]。lncRNA NEAT1 (nuclear enriched abundant transcript, NEAT1) 促进 Th2 细胞的分化, RIP 实验证明 NEAT1 与 EZH2 结合, 被募集到 ITCH 启动子区域, 抑制 ITCH 表达, 降低 STAT6 泛素化, 促进了 IL-4, IL-5 和 IL-13 的表达^[10]。TH2-LCR (locus control region, LCR) 是一组 lncRNA 簇, 人类编码 Th2-LCR lncRNA 基因与 RAD50 基因重叠, 小鼠的与 TH2 基因座控制区 (LCR) 相邻。TH2-LCR 在 Th2 细胞中特异性高表达, 主要分布在细胞核中, 包含四种可变剪切序列, 调控 Th2 细胞分泌 IL-4, IL-5, IL-13 的表达^[11]。

2.3 lncRNA 与 Th17 细胞 Naive CD4⁺T 细胞在 IL-1 β , IL-6, IL-23 和 TGF- β 等细胞因子刺激下, 激活 SOCS1, SMAD7 和 STAT3 信号, 引起 ROR- γ t 转录因子高表达, 分泌 IL-17, IL-17F 和 IL-22 细胞因子, 分化为 Th17 细胞^[12]。lncRNADDIT4 主要表达在 Th17 细胞中, 位于 DDIT4 基因 (DNA damage-inducible transcript 4, DDIT4) 的下游, 提示 lncRNADDIT4 具有潜在调控功能。DDIT4 是胞浆蛋白, 在 DNA 损伤中表达上调且抑制 mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的激活^[13-14]。人 naive CD4⁺T 细胞中敲除 lncRNADDIT4, 在 Th17 的诱导条件下, DDIT4 表达降低、DDIT/mTOR 信号增强且促进 Th17 细胞分化。相反, 人 naive CD4⁺T 细胞中过表达 lncRNADDIT4, 在 Th17 诱导条件下, DDIT4 表达增加、DDIT/mTOR 信号减弱且 Th17 抑制细胞分化。NEAT1 调控 Th17 细胞分化, 当敲除 NEAT1 后, 可促进下游分子 STAT3 泛素化, 抑制 Th17 细胞分化^[15]。IL-23/STAT3 信号通路在促进 Th17 细胞分化中起到主要作用。lncRNA-1700040D17Rik 是 EAE 模型小鼠的 lncRNA 微阵列筛选表达降低的 lncRNA; 内源性 IL-23 拮抗剂 rhIL23R-CHR 处理 EAE 模型小鼠后, lncRNA-1700040D17Rik 表达显著增加。lncRNA-1700040D17Rik 通过调控 Th17 细胞的 ROR- γ t 表达, 影响 Th17 细胞分化。lncRNA-

1700040D17Rik 调控 Th17 细胞分化, 可能作为自身免疫性疾病的治疗靶标或生物标志物^[16]。通过微阵列热图筛选哮喘患者的外周血 CD4⁺T 细胞表达的差异 lncRNA 和 microRNA, 发现 lncRNA-MEG3 明显升高, microRNA-17 明显下降。CD4⁺T 细胞敲除 lncRNA-MEG3 后, 抑制 Th17 细胞分化; 过表达 lncRNA-MEG3 后, 促进 Th17 细胞分化。MicroRNA-17 作用于靶基因 ROR γ t, 引起 ROR γ t mRNA 稳定性下降。lncRNA-MEG3 通过抑制 microRNA-17 的水平, 促进 ROR γ t 的 mRNA 和蛋白表达, 提示 lncRNA/microRNA 轴可能在疾病的临床治疗和诊断中具有潜在的应用价值^[17]。

2.4 lncRNA 与 Treg 细胞 NaiveCD4⁺T 细胞在 IL-2 和 TGF- β 等细胞因子刺激下分化为 Treg 细胞。Treg 细胞高表达的 Foxp3, 激活 SOCS1, SMAD3, STAT3, STAT5 和 mTOR 信号, 促进 TGF- β 分泌, 在维持免疫自稳定和自身耐受中发挥作用^[18]。Flicr 是 Treg 细胞中特异性低表达的 lncRNA, 位于 Foxp3 转录起始位点上游 1.8kb。通过 CRISPR/Cas9 技术敲除 Flicr, Treg 细胞的 Foxp3 转录增加, 说明 Flicr 抑制 Treg 细胞 Foxp3 表达。Flicr 抑制 Foxp3 基因表达的机制是 CNS2 (conserved noncoding sequence, CNS) 的增强子区域内 CpG 簇处的甲基化水平增加, 进而抑制了染色质可及性。IL-2 招募转录因子 STAT5b 到 Foxp3 基因座, 稳定 Foxp3 的表达。Flicr 和 IL-2 在维持 Treg 细胞数量动态平衡中发挥相反的作用^[19]。lncRNA-EGFR(epidermal growth factor receptor, EGFR) 在 Treg 细胞表达上调并且与肝细胞癌肿瘤大小和 EGFR/Foxp3 的表达呈正相关, 与 IFN- γ 表达呈负相关。lncRNA-EGFR 通过 EGFR 依赖性方式刺激 Treg 细胞分化、抑制 CTL 活性并促进 HCC 生长。c-CBL (casitas B lineage lymphoma, c-CBL) 是激活下游 AP-1/NF-AT1 轴的重要蛋白, 通过泛素化的方式降解 EGFR。lnc-EGFR 与 EGFR 特异性结合, 降低了 c-CBL 引起 EGFR 泛素化的水平, 有利于肿瘤的生长^[20]。乳腺癌患者外周血 Treg 细胞比例增加, CD4⁺T 细胞高表达 lncRNA-SNHG1, Foxp3, IL-10 和 IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), 低表达 miR-448。CD4⁺T 细胞敲除 lncRNA-SNHG1, 可以降低 Foxp3, IL-10 和 IDO 表达, 增加 miR-448 表达, 抑制 Treg 细胞分化。RIP 和 RNA pull-down 等实验证明 lncRNA-SNHG1 靶向结合 miR-448, 抑制 miR-448 下调 IDO 的功能。小鼠敲除 lncRNA-SNHG1 的模型显著的减小肿瘤体积, 延缓肿瘤发展^[21]。

3 lncRNA 与免疫性疾病

lncRNA 参与免疫性疾病的发生发展过程, 在

免疫病理和免疫调控中发挥重要作用。本文简要汇总 lncRNA 在免疫性疾病中的研究进展。

3.1 lncRNA 与过敏 在过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的发生过程中, Th1/Th2 比例下降。AR 患者鼻黏液 (AR-EXO) 和鼻上皮细胞 (OVA-EXO) 的外泌体中高表达长非编码 RNA GAS5 (lncGAS5)。lncGAS5 抑制 Th1 细胞分化并促进 Th2 细胞分化。lncGAS5 通过抑制 AR-EXO 细胞的 EZH2 和 T-bet 转录表达, 进而抑制了 Th1 细胞分化。因此, AR 上皮来源外泌体中的 lncGAS5 是 Th1/Th2 分化的关键因子, 为 AR 提供了可能的治疗靶标^[22]。Th2-LCR lncRNA 调控 IL-4, IL-5, IL-13 的表达, 影响 Th2 细胞分化。当敲除 Th2-LCR lncRNA 后, CHIP-qPCR 实验显示招募 WDR5 到 IL-4, IL-5, IL-13 启动区的水平明显下降, 引起启动子区 H3K4 me3 明显降低, 导致 IL-4, IL-5, IL-13 合成减少。

哮喘患者外周血 lncRNA-MALAT1 高表达和 miR-155 低表达, 引起 Th1/Th2 比值降低。在 CD4⁺T 细胞中过表达 pcDNA3.1-MALAT1 后, 抑制 miR-155 表达, 同时 IFN- γ , IL-2 和 T-bet 表达下降; 敲除 MALAT1 后促进 miR-155 表达, IL-4, IL-10 和 GATA3 表达增加。lncRNA-MALAT1 的表达与 Th1/Th2 比例呈负相关, 而 miR-155 表达与 Th1/Th2 比例呈正相关。MALAT1 充当海绵体吸附 miR-155, 减弱 miR-155 降解靶基因的能力。因此, 通过调控 lncRNA-MALAT1 和 miR-155 的表达来调节 Th1/Th2 的比例, 可能成为治疗哮喘的靶点^[23]。

3.2 lncRNA 与自身免疫性疾病 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的 PBMC 中 Th17 细胞的 NEAT1 表达升高, 小鼠体内注射 siRNA-NEAT1 可以降低 Th17 细胞表达, 缓解 II 型胶原诱导的小鼠关节炎模型的关节炎程度^[15]。多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者 PBMC 的微阵列数据显示, Th17 细胞中的 DDIT4 和 lncRNA DDIT4 上调^[24]。

免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 患者的 PBMC 和 ITP 小鼠脾脏细胞中 lncRNA GAS5 表达均下调。在 Naive CD4⁺T 细胞中过表达 lncRNAGAS5, 抑制 Th17 细胞分化, 但不影响 Treg 细胞分化。lncRNAGAS5 促进 TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 介导的 STAT3 泛素化, 抑制 Th17 细胞分化并减轻 ITP^[25]。Treg/Th17 细胞比例平衡在维持免疫稳定中发挥重要作用, 但是 ITP 患者 Treg/Th17 细胞比例存在失衡。ITP 患者外周血 CD4⁺T 细胞的 lncRNA-MEG3 表达明显升高。lncRNA-MEG3 直接结合 miR-125a-5p, 竞争性的抑制了 Foxp3 表达, 促进

ROR γ t 表达, 促使 Treg/Th17 细胞比例失衡, 引发 ITP^[17]。

桥本甲状腺炎 (Hashimoto's Thyroiditis, HT) 患者 NeST 表达水平与循环 Th1 细胞数量, T-bet 和 IFN- γ 呈现正相关性, 增强 Th1 细胞清除病毒和细菌感染的能力^[26-27]。

4 小结

lncRNA 在调控 CD4⁺T 淋巴细胞的增殖分化和免疫疾病中具有重要作用。但是其作用和机制研究还不够全面深入, 例如 lncRNA 在调控 Tfh, Th9, Th10, Th22 细胞功能和机制研究鲜有相关文献报道。lncRNA 可能成为免疫相关疾病如自身免疫性疾病的预防、诊断及治疗提供新的对策。

参考文献:

- [1] ZHANG Yuwei, TAO Yang, LIAO Qi. Long noncoding RNA: a crosslink in biological regulatory network[J]. Briefings in Bioinformatics, 2018, 19(5): 930-945.
- [2] HILLIGAN K L, RONCHESE F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4⁺ T helper cell responses[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2020, 17(6): 587-599.
- [3] LIN Jin, YU Ye, MA Jilin, et al. PD-1+CXCR5-CD4⁺T cells are correlated with the severity of systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2019, 58(12): 2188-2192.
- [4] WANG Wenjuan, SUNG Nayoung, GILMAN-SACHS A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11 : 2025.
- [5] ZHANG Fang, LIU Guiyou, WEI Changjuan, et al. Linc-MAF-4 regulates Th1/Th2 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis by targeting MAF[J]. FASEB Journal, 2017, 31(2): 519-525.
- [6] GOMEZ J A, WAPINSKI O L, YANG Y W, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- γ locus[J]. Cell, 2013, 152(4): 743-754.
- [7] CORTÉS A, MUÑOZ-ANTOLI C, ESTEBAN J G, et al. Th2 and Th1 responses: clear and hidden sides of immunity against intestinal helminths[J]. Trends in Parasitology, 2017, 33(9): 678-693.
- [8] GIBBONS H R, SHAGINUROVA G, KIM L C, et al. Divergent lncRNA GATA3-AS1 regulates GATA3 transcription in T-Helper 2 cells[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 2512.
- [9] HU Gangqing, TANG Qingsong, SHARMA S, et al. Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation[J]. Nature Immunology, 2013, 14(11): 1190-1198.
- [10] HUANG Shuman, DONG Dong, ZHANG Yaqian, et al. NEAT1 regulates Th2 cell development by targeting STAT6 for degradation[J]. Cell Cycle, 2019, 18(3): 312-319.
- [11] SPURLOCK C F, TOSSBERG J T, GUO Yan, et al. Expression and functions of long noncoding RNAs during human T helper cell differentiation[J]. Nature Communications, 2015, 6: 6932.
- [12] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Seminars in Immunopathology, 2019, 41(3): 283-297.
- [13] TIRADO-HURTADO I, FAJARDO W, PINTO J A. DNA damage inducible transcript 4 gene: The switch of the metabolism as potential target in cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2018, 8:106.
- [14] NAGAI S, KUREBAYASHI Y, KOYASU S. Role of PI3K/Akt and mTOR complexes in Th17 cell differentiation[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2013, 1280: 30-34.
- [15] SHUI Xiaolong, CHEN Shaomin, LIN Jinti, et al. Knockdown of lncRNA NEAT1 inhibits Th17/CD4⁺ T cell differentiation through reducing the STAT3 protein level[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(12): 22477-22484.
- [16] GUO Wei, LEI Wen, YU Dongmei, et al. Involvement of lncRNA-1700040D17Rik in Th17 cell differentiation and the pathogenesis of EAE[J]. International Immunopharmacology, 2017, 47: 141-149.
- [17] QIU Yuying, WU Yan, LIN Minjie, et al. LncRNA-MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate Treg/Th17 balance in patients with asthma by targeting microRNA-17/ ROR γ t[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 111: 386-394.
- [18] GOESCHL L, SCHEINECKER C, BONELLI M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies[J]. Seminars in Immunopathology, 2019, 41(3): 301-314.
- [19] ZEMMOUR D, PRATAMA A, LOUGHHEAD S M, et al. Flicr, a long noncoding RNA, modulates Foxp3 expression and autoimmunity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(17): E3472-E3480.
- [20] JIANG Runqiu, TANG Junwei, CHEN Yun, et al. The long noncoding RNA lnc-EGFR stimulates T-regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion[J]. Nature Communications, 2017, 8(1) : 394-399.
- [21] PEI Xinhong, WANG Xinxing, LI Huixiang. LncRNA SNHG1 regulates the differentiation of Treg cells and affects the immune escape of breast cancer via regulating miR-448/IDO[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 118(A): 24-30.
- [22] ZHU Xiaoyuan, WANG Xueping, WANG Ying, et al. Exosomal long non-coding RNA GAS5 suppresses Th1 differentiation and promotes Th2 differentiation via downregulating EZH2 and T-bet in allergic rhinitis[J]. Molecular Immunology, 2020, 118 : 30-39.
- [23] LIANG Zhijun, TANG Fenglian. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering

- Th1/Th2 balance of asthma[J]. Bioscience Reports, 2020, 40(2): BSR20190397.
- [24] ZHANG Fang, LIU Guiyou, LI Daojing, et al. DDIT4 and associated IncDDIT4 modulate Th17 differentiation through the DDIT4/TSC/mTOR Pathway[J]. Journal of Immunology, 2018, 200(5):1618-1626.
- [25] WANG Z, ZHAO Ming, YIN Jinghua, et al. E4BP4-mediated inhibition of T follicular helper cell differentiation is compromised in autoimmune diseases[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2020, 130(7): 3717-3733.
- [26] PENG Huiyong, LIU Yingzhao, TIAN Jie, et al. The long noncoding RNA IFNG-AS1 promotes T helper type 1 cells response in patients with hashimoto's thyroiditis[J]. Scientific Reports, 2015, 5:17702.
- [27] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. Autoimmunity Reviews, 2020, 19(10): 102649.

收稿日期: 2020-12-18

修回日期: 2021-06-09

(上接第199页)

风险质量控制方案在甲状腺功能项目检测中的应用可以直观看出, 实验室 σ 值越大, 性能就越稳定, 传统和风险质量控制过程中基本都未监测到失控点, 而 σ 值越小, 性能就越差, 虽然通过传统质量控制未监测到的失控点, 但是风险质量控制就能很好监测发现过程中的失控点, σ 值越大检测过程性能越好, σ 值越小检测过程性能越差, 这与既往观点是一致的。西格玛度量 (σ) 作为评价 QC 过程的能力指数, 即评价检测过程的性能^[9], σ 质量管理用于临床定量检测简便而实用, 值得推广^[10], 将西格玛作为一种新的基于风险的统计质量控制 (SQC) 工具, 更能简单直观选择相关项目的质控策略, 减少患者风险^[11], 因此将 σ 应用于风险质控策略中, 能更好地监测过程质控。

在实际运用中, 风险质量控制方案对于分析性能差的项目过程质控程序监测意义更大, 能在较短分析批中及时发现失控, 实现以降低患者风险为基础的质控目标, 及时查找性能不佳原因, 指导检验质量改进。总之, 实验室运用合适的风险质量控制 QC 策略, 更能有效监控分析性能较差的项目, 降低患者风险。

参考文献:

- [1] PARVIN C A. What's new in laboratory statistical quality control guidance? the 4th edition of CLSI C24, statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions[J]. The Journal of Applied Laboratory Medicine, 2017, 1(5): 581-584.
- [2] WESTGARD J O, BAYAT H, WESTGARD S A. Planning risk-based SQC schedules for bracketed operation of continuous production analyzers[J]. Clinical Chemistry, 2018, 64(2): 289-296.
- [3] PARVIN C A. Planning statistical quality control to minimize patient risk: it's about time[J]. Clinical Chemistry, 2018, 64(2): 249-250.
- [4] BAYAT H, WESTGARD S A, WESTGARD J O. Planning risk-based statistical quality control strategies: graphical tools to support the new clinical and laboratory standards institute C24-Ed4 guidance[J]. The Journal of Applied Laboratory Medicine, 2017, 2(2): 211-221.
- [5] PARVIN C A. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results[J]. Clinical Chemistry, 2008, 54(12): 2049-2054.
- [6] YAGO M, ALCOVER S. Selecting statistical procedures for quality control planning based on risk management[J]. Clinical Chemistry, 2016, 62(7): 959-965.
- [7] HASSAN B. Selecting multi-rule quality control procedures based on patient risk[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2017, 55(11): 1702-1708.
- [8] 张莉, 蒙立业, 杨培, 等. 临床检验室内质量控制策略设计新工具 - 分析批长度 Westgard 西格玛规则 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 137-139.
- ZHANG Li, MENG Liye, YANG Pei, et al. New internal quality control rules design tool in clinical laboratory-Westgard Sigma rules with run size[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34 (2): 137-139.
- [9] 张路, 王薇, 王治国. 临床检验质量管理中西格玛度量的评估 [J]. 临床检验杂志, 2015, 33 (10): 724-728.
- ZHANG Lu, WANG Wei, WANG Zhiguo. Assessment of Sigma metrics in clinical test quality management[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2015, 33 (10): 724-728.
- [10] 罗伟, 周学文, 谌树清, 等. 六西格玛质量管理在临床定量检测中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(17): 2531-2533, 2536.
- LUO Wei, ZHOU Xuewen, SHEN Shuqing, et al. Application of six sigma quality management in clinical quantitative detection[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(17): 2531-2533, 2536.
- [11] 徐晓华, 孔丽蕊. 分析批长度 Westgard 西格玛规则图在甲状腺功能检查项目质控中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (3): 156-157.
- XU Xiaohua, KONG Lirui. Analysis of batch length Westgard Sigma rule diagram in thyroid function check project quality control application. Journal of Modern Test medicine, 2019, 34 (3): 156-157.

收稿日期: 2020-08-22

修回日期: 2021-06-21