



扫码阅读电子版

长链非编码 RNA 和慢性阻塞性肺疾病的关系研究进展

顾斌 张倩

南京医科大学附属常州第二人民医院呼吸与危重症医学科 213003

通信作者: 张倩, Email: kezhang0601@163.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一类发病率及病死率高、医疗负担重的慢性呼吸道疾病。氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡和炎症反应等都参与到 COPD 的发病过程中。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度一般大于 200 个核苷酸的不被翻译为蛋白质的 RNA, 可以通过多种方式作为调控分子发挥其生物学功能。近年来, 许多研究发现, lncRNA 在 COPD 的发生发展中发挥着重要的作用, 有望成为诊断和治疗 COPD 的一个靶点。文中主要综述了目前国内外对 lncRNA 和 COPD 的研究进展。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 免疫; 炎症; 长链非编码 RNA; 激素敏感性

基金项目: 江苏省六大人才高峰项目 (WSN092); 江苏省第五期“333”高层次人才项目 (BRA2016119); 常州市科技项目 (CJ20179031)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.02.010

Relationship between long non-coding RNA and chronic obstructive pulmonary disease

Gu Bin, Zhang Qian

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Changzhou NO.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Zhang Qian, Email: kezhang0601@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is commonly concerned as a kind of chronic respiratory disease with high morbidity and mortality and heavy medical burden. Oxidative stress, imbalance of protease and anti-protease, and inflammatory reaction are involved in the pathogenetic process of COPD. Long non-coding RNA (lncRNA) is a kind of RNA with more than 200 nucleotides and is unable to be translated to a protein. It can perform its biological function in various ways by acting as a regulation molecule. In recent years, many studies have found that lncRNA plays an important role in the genesis and development of COPD, therefore it may be a target to diagnose and treatment of COPD. This review will summarize and evaluate the progress of study of the relationship between lncRNA and COPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Immunity; Inflammation; Long non-coding RNA; Glucocorticoid sensitivity

Fund program: Jiangsu Province "Six Big Talent peak" Project (WSN092); Jiangsu Province "333 Talents" Project (BRA2016119); Changzhou Science and Technology Program (CJ20179031)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.02.010

人类基因组中有超过 75% 的基因积极转录, 而其中只有不到 3% 的基因被编码成蛋白质, 其余不具有编码蛋白质功能的 RNA, 即非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。NcRNA 按其长度可以分为小于 200 nt 的短 ncRNA 和大于 200 nt 的长 ncRNA, 后者即是长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)^[1]。lncRNA 可以通过表观遗传修饰、可变剪切和小 RNA 海绵等多种机制对基因表达进行调节, 这种对蛋白编码基因的调节既可以

是抑制的也可以是增强的。COPD 是一种由小气道疾病和肺实质破坏共同引起的慢性呼吸道疾病, 以持续性气流受限为特征, 通常由明显暴露于有毒颗粒或气体引起的气道和/或肺泡异常所致。COPD 目前被认为是全球第四大最常见死亡原因, 而且在缺乏对吸烟和环境污染的干预下, 预计将在 2030 年成为全球第三大最常见死亡原因^[2]。本文就目前对 lncRNA 和 COPD 的关系的研究进展作一综述。

1 lncRNA

lncRNA 是一类长度超过 200 nt 的不编码蛋白的 RNA, 它和 mRNA 有相似的 5' 端帽子和 3' 端 polyA 尾结构, 由转录酶 II 从基因的非蛋白编码区或蛋白编码区的内含子段转录而成, 缺乏开放阅读框、起始密码子和终止子^[3]。与 miRNA 相反, lncRNA 在不同种群中缺乏保守性, 过去曾认为它们不发挥功能, 因此, 尽管 lncRNA 是基因组中含量最多的 RNA, 但是针对它的研究却是最少的。随着高通量测序、基因芯片等技术和生物信息学的广泛应用, 人们对 lncRNA 的认识越来越深入, 了解到这种非编码 RNA 具有各种不同的调节功能, 而且与人类疾病的发生密切相关。lncRNA 目前有 2 种接受度较高的分类方法: 一种是按照它的功能, 把它分为支架分子、信号分子、诱饵分子和引导分子^[4]; 另一种分类方式是以 lncRNA 相对于编码蛋白基因的位置和特性, 将其分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、内含子 lncRNA 和基因间 lncRNA^[5]。

2 lncRNA 的作用机制

尽管 lncRNA 数量繁多, 功能复杂, 但它在调控基因表达方面存在一定规律, 可以在基因表达过程中的三个水平进行调控。

表观遗传学水平调控: lncRNA 在表观遗传水平调控的方式主要是 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色体构象改变。在哺乳动物胚胎发育早期, lncRNA Xist 就是通过使其 CpG 岛发生甲基化, 来抑制 X 染色体基因表达, 介导 X 染色体的失活^[6]。而 lncRNA AIR 和 lncRNA Kcnq1ot1 则是通过募集组蛋白修饰酶, 使组蛋白发生修饰, 达到调控基因印迹的作用^[7-8]。

转录水平调控: 在启动子区转录而成的 lncRNA 可以作为顺式作用元件影响下游基因的表达, 或者是其他位置转录而来的 lncRNA 直接与转录因子结合, 改变其结构来降低它的调控能力。

转录后水平调控: lncRNA 可以与 mRNA 的前体结合形成双链, 来掩盖顺式作用元件, 从而达到调控基因表达的目的。例如 lncRNA Zeb2 可以通过与编码 HOX 基因的一个内含子的 5' 端相结合, 阻止其被剪切, 该区域含有 Zeb2 基因表达所必须的结合位点, 因此 lncRNA 可以以此来提高 Zeb2 基因的表达^[9]。lncRNA 也可以在 Dicer 酶的作用下, 剪切形成小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 或 miRNA, 通过 siRNA 的剪切作用和 miRNA 的沉默作用, 完成对转录后基因的调控^[10]。lncRNA 还可以以内源性竞争的方式, 与 miRNA 反应元件竞争性地结合 miRNA, 而 miRNA 的功能是在转录后水平结合 mRNA 的 3' 端非翻译区 (untranslated region, UTR) 发挥沉默效应来抑制目的基因的表达, 因此 lncRNA 可以逆转 miRNA 对目的基因的负性调节作用^[11]。

3 lncRNA 与 COPD

COPD 的发病机制, 主要有炎症反应、氧化应激和蛋白酶-抗蛋白酶失衡, lncRNA 在这三方面均可以发挥很大

的作用, 下面就目前 COPD 与 lncRNA 联系比较热门的三个方面进行探讨。

3.1 lncRNA 与香烟烟雾 吸烟是 COPD 在内的慢性肺部疾病的主要危险因素, 长期暴露于香烟烟雾环境下, 会损害气道上皮细胞, 导致促炎因子的释放和中性粒细胞的募集, 直接诱导炎症反应, 并且促进气道重塑和气流受限的产生^[12]。已知香烟烟雾会通过基因损伤和表观遗传学损伤的方式, 影响 miRNA 的表达^[13], 由于 lncRNA 可以作为一些 miRNA 的前体 RNA, 因此研究者们针对香烟烟雾对 lncRNA 表达的影响展开了研究, 并且对这些 lncRNA 与 COPD 的相关性进行阐述。

Bi 等^[14]对健康非吸烟者, 健康吸烟者和 COPD 伴吸烟者 3 组患者进行基因分析, 发现在肺组织的 39 253 条不同的转录本中, 与健康非吸烟人群相比, 健康吸烟人群中有 87 条 lncRNA 显著上升, 244 条显著下降; 与健康吸烟人群相比, COPD 伴吸烟组有 120 条 lncRNA 显著上升, 43 条显著下降, 其中有 4 条 lncRNA 在 2 次对比中差异均有统计学意义。前 2 组之间的表达差异提示, 暴露于香烟烟雾的环境对肺组织 lncRNA 的表达有一定影响, 后 2 组的比较结果则提示, 香烟烟雾对 COPD 的促成作用可能受到人体本身遗传因素的影响, 这也恰恰印证了吸烟是导致 COPD 的一大重要危险因素, 但是仅仅 20% 的吸烟人群会患 COPD 这一现状^[15], 也表明了 COPD 的形成和发展受到遗传因素和环境因素的共同调控。在筛选得到的 lncRNA 中有一条与细胞色素 P4501B1 的表达呈正相关, 后者在催化降解及清除 COPD 患者细胞内毒物和氧化应激产物的过程中发挥重要作用^[16]。除此以外, 其中另有 2 条 lncRNA 被报道与触珠蛋白表达呈负相关, 而这类蛋白的升高与 COPD 急性加重导致的住院率有密切关联^[17]。以上微阵列分析实验是使用的人体组织进行分析, 在小鼠的肺组织中的微阵列分析实验也得到了类似的成果, 吸烟模型组与对照组相比有 108 条 lncRNA 有差异性表达^[18]。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, NRF2) 是一类具有抗炎抗氧化功能的转录因子, 将正常小鼠和 NRF2 缺陷小鼠同样暴露于香烟烟雾中 6 个月, NRF2 缺陷小鼠更容易诱导出肺气肿模型^[19], 而且 NRF2 的激活可减缓吸烟引起的肺泡巨噬细胞的吞噬功能下降并具有抗氧化应激的保护作用^[20]。Thai 等^[21]的研究发现, 香烟烟雾可以诱导肺癌细胞系中的烟雾和肿瘤相关 lncRNA1 (smoke and cancer-associated lncRNA-1, SCAL1) 的升高, 通过 siRNA 的敲除实验发现, 这类 RNA 在 NRF2 的下游受到 NRF2 在转录水平的调节, 产生对抗氧化应激的作用。这些都提示 NRF2 在香烟烟雾暴露下调控肺气肿的易感性和减轻肺部炎症方面发挥重大作用, 也提示 SCAL1 具有对抗香烟烟雾诱导的氧化应激的能力, 从而参与 COPD 的发病机制。一种名为 lincROR 的基因间 lncRNA 也被报道在 NRF2 的下游, NRF2 直接作用于 lincROR 的启动子区, 抑制其表达^[22]。Takahashi 等^[23]发现, lincROR 是一种缺氧应答性

lncRNA, 通过吸附 miR145 来调节缺氧诱导因子 1α 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的表达, 很有可能参与 COPD 气道炎症和气道重塑的调节。

3.2 lncRNA 与免疫及炎症 COPD 的发病过程、维持情况和预后都受到机体免疫状态的影响, 树突状细胞 (dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞、T 细胞和 B 细胞在内的免疫细胞的功能在 COPD 的起病过程中发挥重要作用, 并且涉及到诸多免疫炎症相关的细胞因子的释放。越来越多的研究表明, lncRNA 通过调节免疫相关基因的表达、结合各类细胞因子, 调控 DC、自然杀伤细胞等分化参与免疫炎症疾病的发生、发展。Th2 细胞的特异性表达依赖于一种名为 lincR-Ccr2-5' AS 的 lncRNA, 它与转录因子 GATA3 一起作用, 调控细胞因子在 Th2 细胞上的表达量。对 lincR-Ccr2-5' AS 进行沉默, 可以观察到相邻 Ccr1、Ccr3、Ccr2 和 Ccr5 在内的趋化因子受体基因表达降低, 而这些基因是促使 Th2 细胞向肺部移动所需要的基因, 敲减 lincR-Ccr2-5' AS 减弱了 Th2 细胞向肺部的迁移^[24]。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是调控髓源树突状细胞分化和激活的关键调控因子, 而 STAT3 需要在被磷酸化的情况下才能发挥这种作用, lnc-DC 可以在细胞质中与 STAT3 相互作用阻止其去磷酸化, 来维持磷酸化 STAT3 的表达和依赖于它的 DC 基因的表达^[25]。Th17 细胞的分化由视黄酸相关的孤立核受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ mat, ROR γ t) 所控制, Huang 等^[26]发现, RNA 解螺旋酶 DDX5 参与调节 Th17 细胞基因的选择性表达, 和 ROR γ t 共同调控 Th17 细胞介导的炎症反应。而 DDX5 与 ROR γ t 的协同作用受到 lncRNA Rmrp 的调节, 针对小鼠的 Rmrp 进行突变, 可使 DDX5 和 ROR γ t 的相互作用减弱, 降低 ROR γ t 靶基因的转录。由此可见, Rmrp 参与调节 Th17 细胞的分化过程, 而 Th17 细胞可以通过分泌 IL-17、IL-22 等细胞因子作用于肺上皮细胞和成纤维细胞, 并分泌 CXCL1、CXCL2、CXCL5、CCL2 和 CCL5 等趋化因子, 这些因子通过识别中性粒细胞和巨噬细胞表面受体, 使大量中性粒细胞和巨噬细胞在气道和肺实质聚集, 从而引起 COPD 特异的炎症改变和气道狭窄。除此以外, 在重症哮喘患者 CD8⁺ T 细胞表达的实验中发现, CD8⁺ T 细胞的功能发挥受到多种 lncRNA 差异性表达的影响^[27], 而 CD8⁺ T 细胞也是 COPD 重要的淋巴细胞亚群, 它在 COPD 急性发作期大量扩增, 并参加免疫应答, 即使在缓解期也在肺部长期募集。

Ilott 等^[28]发现, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的炎症反应中, 有 76 个增强子 RNA、40 个一般 lncRNA、65 个反义 lncRNA 和 35 个双向 lncRNA 差异性表达, 敲除一个增强子 RNA (IL-1 β eRNA) 和一个双向 lncRNA (IL-1 β RBT46), 可以选择性地减弱 LPS 诱导的促炎因子 IL-1 β 和 CXCL8 的表达, 因此 lncRNA 可能是人类固有免疫系统的重要调节因素。模式识别受体可以识别病原体并在微生物进入皮肤和其他脏器表面的物理屏障后激

活固有免疫系统。Toll 样受体是其中一种模式识别受体, Toll 样受体信号系统可以激活核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和干扰素调节因子等转录因子并控制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-1 和干扰素等促炎因子和数种 lncRNA 的表达^[29]。lncRNA COX2 可以对不同类型的免疫细胞的表达进行特异性的增强或抑制, 这种功能正是依赖于 Toll 样受体的诱导, 使 lncRNA COX2 与不均一核糖核蛋白 A/B 和 A2/B1 产生相互作用, 来调控免疫基因^[30]。一种名为 linc1992 的基因间 lncRNA 被发现人类单核细胞中调控 TNF- α 的表达, 在 Toll 样受体 2 的激活下, linc1992 在 TNF- α 的启动子区与相关基因相结合而调控 TNF- α 表达, 除此以外, 敲除掉 linc1992 的话, 其他免疫基因的表达也会产生改变^[31]。

在 COPD 的发病机制中, 氧化应激可通过诱导多种炎症基因的表达引起气道炎症, 其中 NF- κ B 是调节气道炎症中多种细胞因子活性的重要参与者。NF- κ B 也是多种慢性炎症性疾病有效的治疗靶点, 糖皮质激素发挥抗炎作用的机制之一正是抑制 NF- κ B 所诱导的基因转录^[32]。PACER 是一种反义 lncRNA, 位于 COX-2 基因的上游, 它与 NF- κ B 的抑制性亚型作用, 使后者远离 COX2 基因的启动子区, 从而促进 NF- κ B 的激活性亚型发挥作用^[33]。Bi 等^[14]采用基因本体分析和通路分析发现, lncRNA175876 | ENST00000554946 可能通过调节相邻编码蛋白的基因 NF- κ B 激活蛋白 1 而参与调节炎症因子的表达。Zhao 等^[34]发现 lncRNA MALAT1 在 LPS 诱导的巨噬细胞中上调, 敲除 MALAT1 增加了 LPS 诱导的 IL-6 和 TNF- α 的表达, MALAT1 可以在细胞核内与 NF- κ B 相结合, 阻碍后者与 DNA 的相互结合作用。Tang 等^[35]对 COPD 患者和非 COPD 患者肺组织的 25 628 种 lncRNA 进行微阵列分析, 发现有 8 376 种 lncRNA 存在差异性表达, 对其中表达差异较大的一个 lncRNA TUG1 进行敲除, 可以抑制平滑肌肌动蛋白 α 和纤连蛋白的表达水平, 从而促进 TGF- β 处理的 BEAS-2B 和 HFL1 细胞的增殖。

蛋白酶-抗蛋白酶失衡是引起 COPD 的一大重要机制, SERPINA1 是编码 α -1 抗胰蛋白酶的基因, 它可以转录成许多亚型, 研究发现它的不同表型是由其 5' 端非编码区决定, 对其 5' 端 UTR 进行拼接会影响其上游非编码区, 由此可见, SERPINA1 非编码区的基因变化会导致 α -1 抗胰蛋白酶下降^[36]。这也提示我们非编码 RNA 有希望在调控 α -1 抗胰蛋白酶方面发挥作用。

3.3 lncRNA 与糖皮质激素敏感性 药物治疗可以有效减轻 COPD 的症状, 减少急性发作的次数, 降低严重程度, 改善健康状况, 提高运动耐力。糖皮质激素广泛应用于支气管哮喘和 COPD 患者病情的控制, 但是一项调查显示, 有 30% 的 COPD 患者会诱导产生类固醇抵抗, 影响糖皮质激素对 COPD 的疗效^[37]。因此, 改善类固醇抵抗提高激素敏感性是目前研究的热点。GAS5 是一种介导细胞内糖皮质激素抵抗的 lncRNA, 对它进行结构分析, 发现它的二级结构中存在一种茎环结构, 与糖皮质激素抵抗基因启动

子区的激素反应元件 (hormone response element, HRE) 的结构相类似。GAS5 通过与 HRE 竞争性结合糖皮质激素受体, 抑制糖皮质激素反应基因的转录, 最终调节细胞内的皮质醇活力^[38]。研究发现, 体外培养气道上皮细胞时, 通过 siRNA 下调 GAS5, 可以显著提高糖皮质激素应答元件对地塞米松的亲和力, 而 TGF- β_1 和 IL-1 α 等促炎因子可以显著提高气道上皮细胞和气道平滑肌细胞中 GAS5 的表达^[39]。Lucafo 等^[40]也证实外周血单核细胞中 GAS5 的表达与糖皮质激素敏感性呈负相关, GAS5 的异常表达会改变糖皮质激素的应答效果和调节模式。

4 问题与展望

综上所述, lncRNA 对 COPD 的发生、发展、治疗以及预后等方面均有重要影响, 但对其生物学机制的研究还只是冰山一角, 这是由于 lncRNA 本身种类繁多和功能复杂所造成的。随着高通量基因测序技术的不断改进、生物学信息系统的广泛运用、lncRNA 文库的补充和相关功能实验的构建, 未来对 lncRNA 作用于 COPD 的功能和机制的研究势必会有重大突破, lncRNA 也有期望成为 COPD 的分子生物学指标和可供治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108. DOI:10.1038/nature11233.
- [2] Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(2):397-412. DOI:10.1183/09031936.06.00025805.
- [3] Sánchez Y, Segura V, Marínbéjar O, et al. Genome-wide analysis of the human p53 transcriptional network unveils a lncRNA tumour suppressor signature [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5812. DOI:10.1038/ncomms6812.
- [4] Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(1): 13-20. DOI:10.4161/epi.26700.
- [5] Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs[J]. *RNA Biol*, 2013, 10(6): 925-933. DOI:10.4161/rna.24604.
- [6] Wutz A, Gribnau J. X inactivation explained [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(5): 387-393. DOI:10.1016/j.gde.2007.08.001.
- [7] Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin[J]. *Science*, 2008, 322(5908):1717-2170. DOI:10.1126/science.1163802.
- [8] Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, et al. Kenq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation [J]. *Mol Cell*, 2008, 32(2):232-246. DOI:10.1016/j.molcel.2008.08.022.
- [9] Beltran M, Puig I, Peña C, et al. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(6):756-769. DOI:10.1101/gad.455708.
- [10] Ma X, Shao C, Jin Y, et al. Long non-coding RNAs: a novel endogenous source for the generation of Dicer-like 1-dependent small RNAs in *Arabidopsis thaliana* [J]. *RNA Biol*, 2014, 11(4): 373-390. DOI:10.4161/rna.28725.
- [11] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3):353-358. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [12] Taylor JD. COPD and the response of the lung to tobacco smoke exposure[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(5):376-383. DOI:10.1016/j.pupt.2010.04.003.
- [13] Russ R, Slack FJ. Cigarette-smoke-induced dysregulation of microRNA expression and its role in lung carcinogenesis [J]. *Pulm Med*, 2012, 2012:791234. DOI:10.1155/2012/791234.
- [14] Bi H, Zhou J, Wu D, et al. Microarray analysis of long non-coding RNAs in COPD lung tissue [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(2):119-126. DOI:10.1007/s00011-014-0790-9.
- [15] Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Lancet*, 2004, 364(9434):613-620. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16855-4.
- [16] Hukkanen J, Pelkonen O, Hakkola J, et al. Expression and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes in human lung [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2002, 32(5):391-411. DOI:10.1080/20024091064273.
- [17] Engström G, Segelstorm N, Ekberg-Aronsson M, et al. Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalisations for COPD: results from a population-based cohort study [J]. *Thorax*, 2009, 64(3): 211-215. DOI:10.1136/thx.2008.102079.
- [18] Wang H, Chen L, Li D, et al. Microarray analysis of lung long non-coding RNAs in cigarette smoke-exposed mouse model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115647-115656. DOI:10.18632/oncotarget.23362.
- [19] Rangasamy T, Cho CY, Thimmlappa RK, et al. Genetic ablation of Nrf2 enhances susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(9): 1248-1259. DOI:10.1172/JCI21146.
- [20] 陈启宪, 梁志科, 刘朝晖, 等. Nrf2-ARE 通路的激活改善香烟提取物作用下肺泡巨噬细胞的吞噬功能 [J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(7):510-516. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.07.006.
- [21] Thai P, Statt S, Chen CH, et al. Characterization of a novel long noncoding RNA, SCAL1, induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2): 204-211. DOI:10.1165/ajrcmb.2013-0159RC.
- [22] Pan Y, Li C, Chen J, et al. The emerging roles of long noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its possible mechanisms in human cancers [J]. *Cell Physiol Biochem*,

- 2016, 40(1/2):219-229. DOI:10.1159/000452539.
- [23] Takahashi K, Yan IK, Haga H, et al. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 7):1585-1594. DOI:10.1242/jcs.141069.
- [24] Hu G, Tang Q, Sharma S, et al. Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(11):1190-1198. DOI:10.1038/ni.2712.
- [25] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA linc-DC controls human dendritic cell differentiation [J]. *Science*, 2014, 344(6181):310-313. DOI:10.1126/science.1251456.
- [26] Huang W, Thomas B, Flynn RA, et al. DDX5 and its associated lincRNA Rmrp modulate TH17 cell effector functions [J]. *Nature*, 2015, 528(7583):517-522. DOI:10.1038/nature16193.
- [27] Tsitsiou E, Williams AE, Moschos SA, et al. Transcriptome analysis shows activation of circulating CD8+ T cells in patients with severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1):95-103. DOI:10.1016/j.jaci.2011.08.011.
- [28] Ilott NE, Heward JA, Roux B, et al. Long non-coding RNAs and enhancer RNAs regulate the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human monocytes [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3979. DOI:10.1038/ncomms4979.
- [29] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5):373-384. DOI:10.1038/ni.1863.
- [30] Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. *Science*, 2013, 341(6147):789-792. DOI:10.1126/science.1240925.
- [31] Li Z, Chao TC, Chang KY, et al. The long noncoding RNA THRIL regulates TNF α expression through its interaction with hnRNPL [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3):1002-1007. DOI:10.1073/pnas.1313768111.
- [32] Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(3):1266-1283. DOI:10.3390/biom5031266.
- [33] Espinosa JM. p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) activates COX-2 gene expression by occluding repressive NF- κ B complexes [J]. *Elife*, 2014, 3:e01776. DOI:10.7554/eLife.01776.
- [34] Zhao G, Su Z, Song D, et al. The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- κ B [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(17):2884-2895. DOI:10.1002/1873-3468.12315.
- [35] Tang W, Shen Z, Guo J, et al. Screening of long non-coding RNA and TUG1 inhibits proliferation with TGF- β induction in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2951-2964. DOI:10.2147/COPD.S109570.
- [36] Corley M, Solem A, Phillips G, et al. An RNA structure-mediated, posttranscriptional model of human α -1-antitrypsin expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(47):E10244-E10253. DOI:10.1073/pnas.1706539114.
- [37] Malhotra D, Thimmulappa RK, Mercado N, et al. Denitrosylation of HDAC2 by targeting Nrf2 restores glucocorticosteroid sensitivity in macrophages from COPD patients [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11):4289-4302. DOI:10.1172/JCI45144.
- [38] 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(107):ra8. DOI:10.1126/scisignal.2000568.
- [39] Keenan CR, Schuliga MJ, Stewart AG. Pro-inflammatory mediators increase levels of the noncoding RNA GAS5 in airway smooth muscle and epithelial cells [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(3):203-206. DOI:10.1139/cjpp-2014-0391.
- [40] Lucafo M, De Iudicibus S, Di Silvestre A, et al. Long noncoding RNA GAS5: a novel marker involved in glucocorticoid response [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(1):94-99.

(收稿日期:2018-05-31)