

DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202221448

· 变应性鼻炎专栏 ·

# 生物信息学分析长链非编码 RNA 在变应性鼻炎中的作用

王益玲<sup>1</sup>,王留珍<sup>1</sup>,冯海燕<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学,广西 南宁 530001; 2. 柳州市人民医院 耳鼻咽喉科,广西 柳州 545000)

**摘要:** **目的** 识别变应性鼻炎 (AR) 疾病进展的差异表达基因,探索其竞争性内源 RNA (ceRNA) 网络调控机制,并筛选潜在的治疗靶点。**方法** 检索 GEO 数据库,下载 AR 的微阵列芯片 GSE46171。借助 R 语言等软件分析得到差异的长链非编码 RNA (lncRNA) 与信使 RNA (mRNA),并通过公共数据库预测与差异 lncRNA 互作的微小 RNA (miRNA) 及其调控的 mRNA,再与差异 mRNA 取交集,整合得到 lncRNA-miRNA-mRNA 关系,构建 ceRNA 网络。随后采用 STRING 数据库和 cytoscape 软件筛选关键基因,利用 DAVID 数据库分析关键基因的基因功能与相关通路,挖掘关键 ceRNA 网络。**结果** ①与正常鼻黏膜组织对比,AR 患者鼻黏膜组织 35 个 lncRNA 和 2 071 个 mRNA 存在差异表达;②筛选出 *CREBI*、*PPARG*、*ETSI*、*IRF4*、*JAK2* 共 5 个关键基因;③关键基因所富集的功能包括髓细胞分化、DNA 结合的正调控等生物学过程,涉及 Longevity、AMPK、IL-17 等信号通路;④ 6 种 miRNA (miR-27a-3p、miR-125a-5p、miR-135a-5p、miR-125b-5p、miR-17-5p、miR-20b-5p) 可能在导致 AR 发生发展过程中发挥关键作用。**结论** 通过对 AR 相关 lncRNA 介导的 ceRNA 网络进行分析,识别出潜在的治疗靶点及信号通路,为进一步阐明其发病机制,并为后续的实验研究提供参考依据。

**关键词:**变应性鼻炎;长链非编码 RNA;竞争性内源 RNA;GEO 数据库;生物信息学  
**中图分类号:**R765. 21

## Role analysis of long non-coding RNA in allergic rhinitis based on bioinformatics

WANG Yiling<sup>1</sup>, WANG Liuzhen<sup>1</sup>, FENG Haiyan<sup>2</sup>

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Otolaryngology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545000, China)

**Abstract:** **Objective** To identify the differentially expressed genes of allergic rhinitis (AR) disease progression, explore the regulatory mechanism of its competing endogenous RNA (ceRNA) network, and screen potential therapeutic targets. **Methods** The GEO database was searched with download of AR's microarray chip GSE46171. Using R language and other software, the differential long non-coding RNA (lncRNA) and messenger RNA (mRNA) were analyzed. The microRNA (miRNA) that interacts with the differential lncRNA and the mRNAs it regulates were predicted through the public database, and then intersected with the differential mRNAs to obtain the lncRNA-miRNA-mRNA relationship to construct a ceRNA network. The STRING database and cytoscape software were used to screen key genes, and the DAVID database was used to analyze the gene functions and related pathways of key genes, and mine key ceRNA networks. **Results** ①Compared with normal nasal mucosa tissue, 35 lncRNAs and 2071 mRNAs were differentially expressed in nasal mucosa tissue of AR patients. ②Five key genes were screened out, including *CREBI*, *PPARG*, *ETSI*, *IRF4*, and *JAK2*. ③The enriched functions of key genes include biological processes such as myeloid differentiation and positive regulation of DNA binding involve signaling pathways such as Longevity, AMPK, and IL-17. ④ Six miRNAs (miR-27a-3p, miR-125a-5p, miR-135a-5p, miR-125b-5p, miR-17-5p, miR-20b-5p) may play key roles in the development of AR.

基金项目:广西医药卫生科学研究计划项目(Z2010051)。  
第一作者简介:王益玲,女,在读硕士研究生,住院医师。  
通信作者:冯海燕,Email:fenghy52@263.net。

**Conclusion** Through the analysis of the ceRNA network mediated by lncRNA related to AR, potential therapeutic targets and signal pathways are identified, which can further clarify its pathogenesis and provide a reference for subsequent experimental research.

**Keywords:**Allergic rhinitis; Long non-coding RNA; Competitive endogenous RNA; GEO database; Bioinformatics

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种由基因与环境因素互相作用而引起的变态反应性疾病,临床以鼻塞、流清涕、鼻痒及黏膜苍白水肿为特点<sup>[1]</sup>。作为最常见的上呼吸道疾病之一,AR 在全球发病率逐年增长,患病总人数超过 5 亿,且患病人群中约有 20% ~30% 的成年人症状明显,儿童的比例可能更高<sup>[2]</sup>。除了与变态反应过程直接相关的鼻和眼症状外,AR 也会对人们睡眠的干扰,导致白天嗜睡、疲劳和情绪变化,最终严重影响生活质量,据相关文献报道,每例 AR 患者的年治疗总费用近达万元<sup>[3]</sup>。而目前临床上对于 AR 的治疗尚无根治的措施,且临床常用的抗组胺药存在导致生产力损失风险<sup>[4]</sup>。因此,深入研究 AR 潜在的分子机制,从而发现安全有效的诊断和治疗靶点非常重要。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA。近年研究证实 lncRNA 在生命活动过程中发挥着重要的调控作用(包括表观遗传调节、转录调节和以 RNA 形式存在的转录后调节),同时在调节先天和适应性免疫反应和免疫细胞发育中也发挥着重要作用,可作为许多疾病诊断的生物标志物<sup>[5]</sup>。研究表明 lncRNA 在 AR 发展过程中可作为竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)海绵吸附 miRNA 来影响信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的表达,从而参与 AR 的免疫反应、细胞代谢等生物学过程<sup>[6]</sup>。但相关研究报道较少,其具体机制也尚未阐明。因此,本研究对 AR 的 lncRNA 微阵列芯片展开分析,并构建 ceRNA 网络,通过生物信息学方法分

析 ceRNA 网络调控的相关功能和通路,为 AR 的发病机制提供新的见解,并确定 AR 的预期靶点。

1 资料和方法

1.1 数据库与分析平台

本研究使用的数据库及相关分析平台具体见表 1。

1.2 筛选 AR 的相关芯片

在美国国家生物技术信息中心(the national center for biotechnology information, NCBI)的基因表达数据库(GEO)中输入“allergic rhinitis”“homo sapiens”“expression profiling by array”,选择编号为 GSE46171 的芯片矩阵文件和编号为 GPL6480 的平台文件作为研究对象。该芯片数据样本包含 6 例 AR 患者鼻黏膜组织和 3 例健康对照鼻黏膜组织。

1.3 AR 芯片数据分析

利用 Perl 语言对数据进行基因重注释,获得 AR 患者和健康对照的基因表达谱数据集,并利用 R 语言的 limma 包对基因进行校正及差异分析,以 $P < 0.05$  和 $|\log_2 \text{fold change (FC)}| > 0.5$  作为过滤条件,筛选出存在差异表达的 mRNA 和 lncRNA,最后运用 pheatmap 包绘制差异 lncRNA 的差异热图。

1.4 lncRNA、miRNA、mRNA 互作预测

利用 mircode 数据库筛选与差异 lncRNA 互作的 miRNA。再从公共数据库(miRTarBase、TargetScan、miRDB)预测 miRNA 作用的 mRNA,取 3 个数据库均能预测到的 mRNA,将结果与步骤 1.3 所

表 1 本研究使用的数据库及相关分析平台

序号	名称	网址	版本
1	基因表达数据库(GEO)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/</a>	更新于 2021.4.23
2	perl 语言	<a href="https://www.perl.org/">https://www.perl.org/</a>	5.30.0.1
3	R 语言	<a href="https://www.r-project.org/">https://www.r-project.org/</a>	4.1.1
4	mircode 数据库	<a href="http://www.mircode.org/">http://www.mircode.org/</a>	hg19
5	miRTarBase 数据库	<a href="http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/index.html">http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/index.html</a>	8.0
6	TargetScan 数据库	<a href="http://www.targetscan.org/vert_72/">http://www.targetscan.org/vert_72/</a>	7.2
7	miRDB 数据库	<a href="http://mirdb.org/">http://mirdb.org/</a>	6.0
8	cytoscape 软件	<a href="http://www.cytoscape.org/">http://www.cytoscape.org/</a>	3.7.2
9	蛋白质相互作用数据库(String)	<a href="https://string-db.org/">https://string-db.org/</a>	11.5
10	生物学信息注释数据库(DAVID)	<a href="http://david.ncifcrf.gov">http://david.ncifcrf.gov</a>	6.8

得的差异 mRNA 取交集。整合得到 lncRNA-miRNA-mRNA 互作网络,并导入 cytoscape 软件绘制 ceRNA 网络图。

1.5 蛋白互作网络构建

为进一步探究 ceRNA 网络中 mRNA 的作用机制,将基因导入 STRING 数据库,限定研究物种为“Homo Sapiens”,并设置连接评分 >0.4,获得蛋白互作关系。将所得结果导入 cytoscape 软件中,利用“Network Analyzer”工具进行可视化处理,构建蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络,并利用“CytoHubba”工具根据度值筛选出关键基因。

1.6 基因富集分析

DAVID 数据库整合了生物学数据分析,可完成基因表达数据的注释、基因本体论 (gene ontology, GO) 及京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。利用 DAVID 数据库对关键基因进行 GO 功能富集分析以研究 AR 的主要生物功能;对关键基因进行 KEGG 信号通路富集分析以研究 AR 发病的主要信号通路, $P < 0.05$  代表富集结果显著。最后利用 R 语言的 ggplot2 包进行可视化处理。

1.7 挖掘关键 ceRNA 网络

挖掘关键基因在 ceRNA 网络中的关联信息,分析 lncRNA 与 mRNA 竞争结合的 miRNA,并运用 cytoscape 软件绘制关键 ceRNA 网络图。

2 结果

2.1 差异表达的 lncRNA 与 mRNA

利用 perl 和 R 语言等工具对芯片进行重注释后,再对其进行差异分析。结果显示,与健康对照组相比,AR 患者共存在 35 个明显改变的 lncRNA,其中上调 18 个,下调 17 个;存在 2 071 个明显改变的 mRNA,其中上调 1 018 个,下调 1 053 个。分别在

上调和下调的 lncRNA 中选取差异最显著的 10 个来绘制热图,见图 1。



图 1 差异 lncRNA 在不同样本中的表达 注:左纵轴为差异 lncRNA 的聚类分析,右纵轴为差异 lncRNA 的名称。红色代表高相对表达,绿色代表低相对表达。

2.2 ceRNA 网络

利用 mircode 等数据库共预测到 206 个 miRNA 和 1 269 个 mRNA,将预测到的 mRNA 与芯片中的 2 071 个差异 mRNA 取交集,再删除不在该互作关系中的 miRNA 和 lncRNA,整合后得到 lncRNA-miRNA-mRNA 网络。将该网络导入 cytoscape 软件中绘制 ceRNA 网络,见图 2。网络中共包括 185 个节点 (29 个 lncRNA 节点、31 个 miRNA 节点、125 个 mRNA 节点) 和 500 条边。

2.3 PPI 网络

借助 STRING 数据库和 cytoscape 软件构建 PPI 网络,见图 3。图中共涉及 40 个节点、69 条边,根据度值筛选出排名前 5 的 mRNA 为 CREB1、PPARG、ETS1、IRF4、JAK2。这些度值较大的 mRNA 在整个网络中起着关键作用,可能是 AR 发生发展的关键基因,基本信息见表 2。

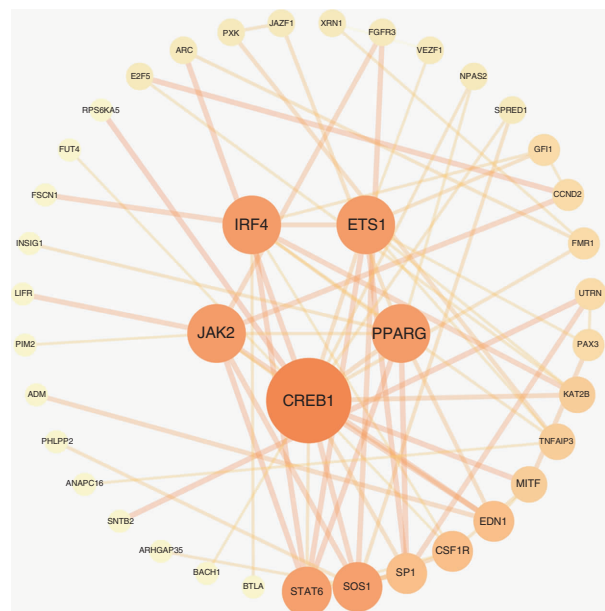
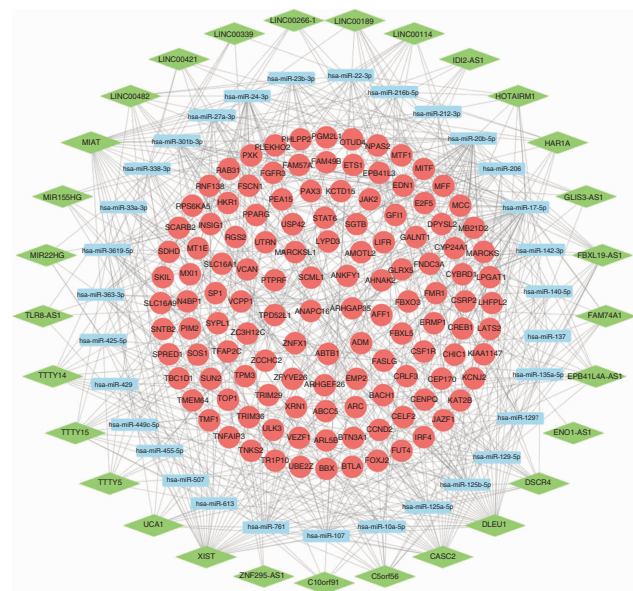
表 2 关键 mRNA 的基本信息

mRNA	相关描述	度值	差异倍数	变化趋势
CREB1	CAMP 响应元件结合蛋白 1	15	-0.66	DOWN
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$	9	1.35	UP
ETS1	ETS 原癌基因 1, 转录因子	9	-0.93	DOWN
IRF4	干扰素调节因子 4	9	-1.09	DOWN
JAK2	Janus 激酶 2	9	-1.30	DOWN

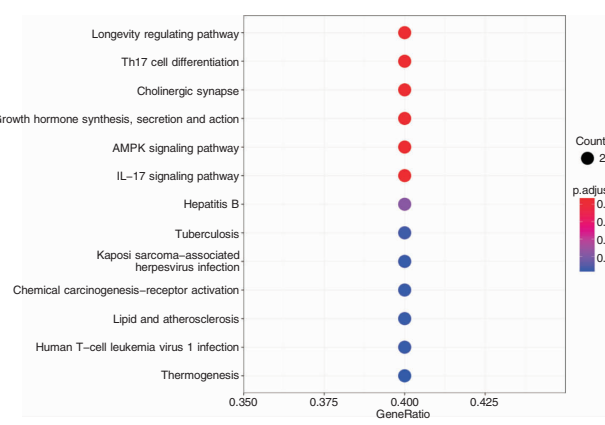
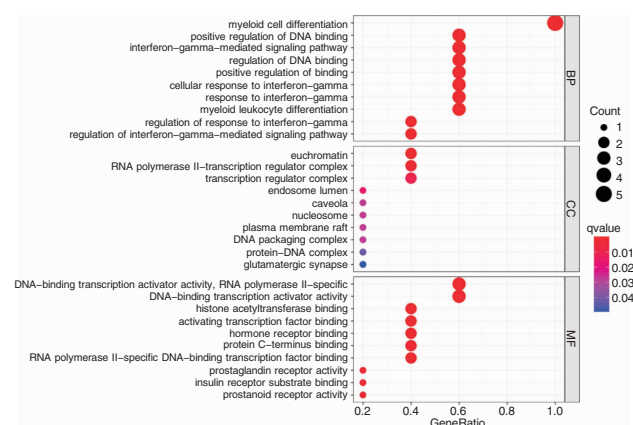
## 2.4 GO 富集分析和 KEGG 富集分析

GO 富集分析关键基因的功能过程中,共确定了 607 个条目,其中包括 550 个生物过程 (biological process, BP)、8 个细胞成分 (cellular component, CC) 和 49 个分子功能 (molecular function, MF)。根据 P 值,前 10 个富集的 BP、CC 和 MF 如图 4 所示。BP 主要涉及髓细胞分化、DNA 结合的正调控、干扰素- $\gamma$ -介导的信号通路、DNA 结合的调节;CC 主要涉及

常染色质、RNA 聚合酶 II 转录调节复合物、转录调节复合体、内体腔;MF 主要涉及 DNA 结合转录激活剂活性,特异性 RNA 聚合酶 II、DNA 结合转录激活剂活性、组蛋白乙酰转移酶结合、激活转录因子结合。KEGG 富集分析关键基因共确定了 40 个条目,主要涉及 Longevity 信号通路、AMPK 信号通路、IL-17 信号通路,如图 5 所示。



**图2** ceRNA 调控网络 注:菱形代表 lncRNA,矩形代表 miRNA,圆形代表 mRNA,节点间的连线代表二者之间存在调控关系。**图3** 蛋白互作网络 注:节点代表 mRNA,两节点的连线代表二者间存在相互作用关系;节点越大、颜色越深则度值越大,边的粗细反映连接评分,边越粗,mRNA 间的互作关系越紧密。



**图4** 关键基因的 GO 富集分析气泡图 注:纵轴代表 GO 富集分析的名称,横轴代表富集的基因占人体总基因的比例。气泡颜色越红富集程度越显著,气泡越大则在该项上富集的基因数越多。 **图5** 关键基因的 KEGG 富集分析气泡图 注:纵轴代表通路名称,横轴代表富集的基因占人体总基因的比例。气泡颜色越红富集程度越显著,气泡越大则在该项上富集的基因数越多。

2.5 关键 ceRNA 网络

lncRNA 与关键 mRNA 竞争结合 miRNA,其中上调 mRNA 的关键 ceRNA 网络中 miR-27a-3p 被 lncRNA 下调,见图 6。上调 mRNA 的关键 ceRNA 网络中 miR-125a-5p、miR-135a-5p、miR-125b-5p、miR-17-5p、miR-20b-5p 被 lncRNA 下调,见图 7。

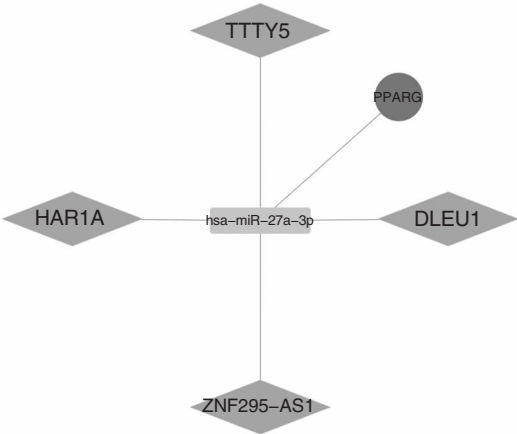


图 6 上调 mRNA 的关键 ceRNA 网络 注:菱形代表 lncRNA,矩形代表 miRNA,圆形代表 mRNA,节点间的连线代表二者之间存在调控关系。

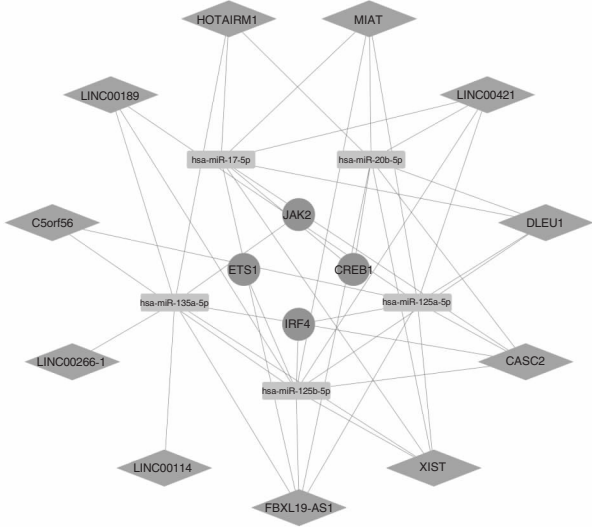


图 7 下调 mRNA 的关键 ceRNA 网络 注:菱形代表 lncRNA,矩形代表 miRNA,圆形代表 mRNA,节点间的连线代表二者之间存在调控关系。

3 讨论

lncRNA 作为一类长非编码 RNA,通过调控 miRNA 来影响 mRNA,进而影响细胞增殖分化、凋亡、活化等多种生命过程,最终介导多种疾病的发

生。研究表明,lncRNA 是炎症和变应性疾病(包括哮喘、变应性皮炎)发病机制中众多基因和途径的强大调节因子<sup>[7]</sup>。充分探讨这些 lncRNA 在 AR 中的作用将为 AR 的发病机制提供新的见解。因此在本研究中,作者从 GSE461710 芯片中提取数据,利用生物信息学分析在 AR 患者和健康对照之间鉴定了 18 个上调和 17 个的下调 lncRNA,并基于 lncRNA-miRNA-mRNA 间的关系进行预测,构建 AR 的 ceRNA 网络。

为缩小研究范围,寻找 AR 的关键机制,作者筛选出了 ceRNA 网络中的关键 mRNA,并对其进行富集分析。结果显示,关键 mRNA 为 CREB1、PPARG、ETS1、IRF4、JAK2,主要富集在 Longevity 信号通路、AMPK 信号通路、IL-17 信号通路上,其生物过程主要涉及髓细胞分化、DNA 结合的正调控、干扰素- $\gamma$ -介导的信号通路、DNA 结合的调节。无论是关键基因,还是其调控的生物过程和通路均与 AR 病情的发生发展密切相关。腺苷 5'-磷酸(AMP)激活的蛋白激酶(AMPK)信号作为一种能量传感器,可通过调节分解、合成代谢过程的速率来维持细胞能量代谢的动态平衡。研究表明,在变应炎症环境下 AMPK 信号被激活,并诱导鼻黏膜上皮细胞发生自噬甚至死亡,进而导致鼻黏膜上皮的完整性破坏,加重 AR 症状。CREB 位于 AMPK 信号下游,抗组胺药物可降低 CREB 的表达,维持鼻上皮细胞表面正常液体<sup>[8-9]</sup>; Longevity 信号通路由 IGF-1、sirtuin、AMPK 和 mTOR 共 4 条通路共同构成,Longevity 信号可通过激活自噬、应激防御机制以延长细胞寿命。但在 AR 患者 Longevity 信号异常应答过程中会导致自噬、应激防御反应增强,最终介导肥大细胞脱颗粒和炎症因子的释放<sup>[10]</sup>; IL-17 信号通路是活化 Th17 细胞的关键信号通路,研究表明,活化的 Th17 细胞通过分泌细胞因子(如:IL-17、IL-22、TNF- $\alpha$ ),促进嗜酸性粒细胞和中性粒细胞向鼻黏膜局部的迁移、黏附、定位,增加 AR 致敏状态<sup>[11]</sup>。IRF4 是促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1、Th2、Th17 等亚型细胞分化中的关键因子之一,研究表明 AR 患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞通过 IRF4 诱导 ETS1 和其他靶向转录因子,进而促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th2 分化<sup>[12]</sup>。JAK2 是 INF- $\gamma$  信号下游,INF 受体含有酪氨酸激酶 JAK2 结合集,INF- $\gamma$  与其受体结合后启动 JAK-STAT1 参与过敏性疾病的发生。而通过抑制 INF- $\gamma$ / JAK/STAT 通路可减少鼻腔树突状细胞分泌的胸腺基质淋巴细胞生成素,进而减少 AR 炎症性 Th2 细胞反应<sup>[13]</sup>。Sawane



等<sup>[14]</sup>通过膳食喂养可促进过敏小鼠鼻黏膜中的肥大细胞表达 PPAR $\gamma$ , 减少脱颗粒的肥大细胞分泌组胺和脂质等化学介质, 进而抑制过敏反应。

为进一步挖掘关键基因在 ceRNA 网络中的关联信息, 分析 lncRNA 与 mRNA 竞争结合的 miRNA。根据关键 ceRNA 网络可知, miR-27a-3p, miR-125a-5p, miR-135a-5p, miR-125b-5p, miR-17-5p, miR-20b-5p 在影响关键 mRNA 的翻译和表达过程中, 发挥着重要作用。研究表明, 给予外源性的 miR-27a 抑制剂, 可减少花粉暴露的黏膜氧化反应下的嗜酸性粒细胞的募集、黏液以及胶原蛋白的产生<sup>[15]</sup>。在 AR 疾病中, 高表达的 miR-17-5p 促进 Bax, caspase-3、caspase-9 的表达以及炎症因子的分泌, 加重鼻上皮细胞损伤; 而低表达的 miR-135a 通过影响 IFN- $\gamma$ 、T-box 的分泌, 参与诱导 Th1/Th2 失衡<sup>[16-17]</sup>。miR-125a 与 miR-125b 是高度同源的 miRNA, 但二者的应答结果截然相反, 变应原的刺激会促进上皮细胞 miR-125b 的表达, 进而引起上皮细胞自噬、上皮屏障发生功能障碍, 最终参与 AR 的发病; 但在 AR 患者鼻黏膜组织中 miR-125a 表达与 INSS(鼻漏、瘙痒、充血评分)、总鼻症状评分(TNSS)以及炎症细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10 和 IL-17)呈负相关关系<sup>[18-19]</sup>。目前尚无 miR-20b 直接影响 AR 的研究, 但在哮喘研究中表明, miR-20b 可抑制哮喘小鼠的气道炎症反应<sup>[20]</sup>。

本次研究受筛选条件的限制只能分析 ceRNA 网络中的主要作用靶点, 且预测结果可能无法完全代表 mRNA 在蛋白水平的表达情况及 lncRNA 的实际功能。在 miRNA 靶向 mRNA 的相关研究中, miR-27a 可通过靶向抑制 PPAR- $\gamma$  表达产生促进糖代谢或肺动脉高压反应<sup>[21]</sup>。miR-135a 通过抑制 JAK/STAT, 降低哮喘病变肺组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-5 和 eotaxin 的分泌, 进而减轻哮喘小鼠的气道炎症<sup>[22]</sup>。在 lncRNA 调控 miRNA 的相关研究中, 过表达的 lncRNA MIAT 通过激活 TH17 细胞免疫反应来促进 AR 过敏以及炎症反应, 表明 lncRNA MIAT 与 miR-125a, miR-125b 可能在 T 细胞炎症反应中存在调节关系<sup>[23]</sup>。其他的 lncRNA 调控 miRNA 则在其他疾病中得到了证实, 如: lncRNA HOTAIRM1 靶向抑制 miR-17-5p, 进而减少胃癌细胞系的增殖和迁移并促进癌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。lncRNA HOTAIRM1-1 通过负调控 miR-125b 表达, 进而促进软骨细胞凋亡加重骨关节炎损伤<sup>[25]</sup>。而 TTTY5、LINC00189、LINC00114、LINC00266-1、CASC2 等 lncRNA 涉及的

信号轴虽然未有相关参考文献支撑, 但可为后续研究 AR 提供线索。总之, 在本次研究所预测的 AR 疾病的 lncRNA、miRNA、mRNA 调节网络中, miRNA、mRNA 的单独效应已经得到了广泛的实验证实, 但 lncRNA 的调节机制以及三者之间的作用关系仍值得进一步验证, 以期进一步阐明 AR 发病的基因作用机制。

综上所述, 本研究通过构建 AR 的 ceRNA 网络, 探讨可能与 AR 发生发展相关的致病机制, 为后续深入研究 AR 基因间的调控关系提供了参考依据和方向, 并有望在将来成为疾病诊断的标志物及治疗靶点, 为 AR 研究提供一定理论支撑。

#### 参考文献:

- [1] 葛欣宜, 张迎宏, 刘俊秀, 等. 局部变应性鼻炎的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(1): 114-118.
- [2] Ha J, Lee SW, Yon DK. Ten-Year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017[J]. Clin Exp Pediatr, 2020, 63(7): 278-283.
- [3] Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2020, 20(5): 437-453.
- [4] Lynde CW, Sussman G, Dion PL, et al. Multidisciplinary real-world experience with bilastine, a second generation antihistamine[J]. J Drugs Dermatol, 2020, 19(2): 145-154.
- [5] Tsagakis I, Douka K, Birds I, et al. Long non-coding RNAs in development and disease: conservation to mechanisms[J]. J Pathol, 2020, 250(5): 480-495.
- [6] Zhang H, Zhu X, Liu X, et al. Long non-coding RNA FOXD3-AS1 regulates the expression and secretion of IL-25 in nasal epithelial cells to inhibit Th2 type immunoreaction in allergic rhinitis[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 473(1-2): 239-246.
- [7] Toki N, Takahashi H, Sharma H, et al. SINEUP long non-coding RNA acts via PTBP1 and HNRNPK to promote translational initiation assemblies[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(20): 11626-11644.
- [8] Wang XH, Zhang ZH, Cai XL, et al. Lipopolysaccharide induces autophagy by targeting the AMPK-mTOR pathway in Human Nasal Epithelial Cells[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 899-904.
- [9] Chang YL, Lin CS, Wang HW, et al. Chlorpheniramine attenuates histamine-mediated aquaporin 5 downregulation in human nasal epithelial cells via suppression of NF- $\kappa$ B activation[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(12): 1268-1275.
- [10] Nian JB, Zeng M, Zheng J, et al. Epithelial cells expressed IL-33 to promote degranulation of mast cells through inhibition on ST2/PI3K/mTOR-mediated autophagy in allergic rhinitis[J]. Cell Cycle, 2020, 19(10): 1132-1142.

- [11] Van Nguyen T, Piao CH, Fan YJ, et al. Anti-allergic rhinitis activity of  $\alpha$ -lipoic acid via balancing Th17/Treg expression and enhancing Nrf2/HO-1 pathway signaling [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 12528.
- [12] Bruhn S, Barrenäs F, Mobini R, et al. Increased expression of IRF4 and ETS1 in CD4 + cells from patients with intermittent allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2012, 67 (1): 33 – 40.
- [13] Shi Z, Jiang W, Wang M, et al. Inhibition of JAK/STAT pathway restrains TSLP-activated dendritic cells mediated inflammatory T helper type 2 cell response in allergic rhinitis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 430 (1-2): 161 – 169.
- [14] Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, et al. Dietary omega-3 fatty acid dampens allergic rhinitis via eosinophilic production of the anti-allergic lipid mediator 15-hydroxyeicosapentaenoic acid in mice [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12): 2868.
- [15] Aguilera-Aguirre L, Hao W, Pan L, et al. Pollen-induced oxidative DNA damage response regulates miRNAs controlling allergic inflammation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313 (6): L1058 – L1068.
- [16] Huang N, Li W, Wang X, et al. MicroRNA-17-5p aggravates lipopolysaccharide-induced injury in nasal epithelial cells by targeting Smad7 [J]. *BMC Cell Biol*, 2018, 19 (1): 1.
- [17] Luo Y, Deng Y, Tao Z, et al. Regulatory effect of microRNA-135a on the Th1/Th2 imbalance in a murine model of allergic rhinitis [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8 (4): 1105 – 1110.
- [18] Zheng J, Zeng M, Nian JB, et al. The CXCR4/miR-125b/FoxP3 axis regulates the function of the epithelial barrier via autophagy in allergic rhinitis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (6): 2570 – 2584.
- [19] Wang R, Xue S, Liu Y, et al. The correlation of long non-coding RNA NEAT1 and its targets microRNA (miR) -21, miR-124, and miR-125a with disease risk, severity, and inflammation of allergic rhinitis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (4): e22946.
- [20] 马华, 罗玉岚, 郭术俊, 等. miR-20b 抑制哮喘小鼠的气道炎症 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35 (10): 1463 – 1466.
- [21] Zhao H, Guo A, Wang M, et al. The influence of Bosentan on microRNA-27a/PPAR $\gamma$ /ET-1 signaling pathway in pulmonary artery hypertension [J]. *Pediatr Cardiol*, 2021, 42 (5): 1141 – 1148.
- [22] Huang XP, Qin CY, Gao YM. miR-135a inhibits airway inflammatory response in asthmatic mice via regulating JAK/STAT signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54 (3): e10023.
- [23] Ma Z, Lian H, Lin X, et al. LncRNA MIAT promotes allergic inflammation and symptoms by targeting MiR-10b-5p in allergic rhinitis mice [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35 (6): 781 – 789.
- [24] Lu R, Zhao G, Yang Y, et al. Long noncoding RNA HOTAIRM1 inhibits cell progression by regulating miR-17-5p/ PTEN axis in gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (4): 4952 – 4965.
- [25] Xiao Y, Yan X, Yang Y, et al. Downregulation of long noncoding RNA HOTAIRM1 variant 1 contributes to osteoarthritis via regulating miR-125b/BMPR2 axis and activating JNK/MAPK/ERK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1569 – 1577.

(收稿日期: 2021 – 11 – 19)

**本文引用格式:**王益玲,王留珍,冯海燕. 生物信息学分析长链非编码 RNA 在变应性鼻炎中的作用 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28 (1): 51 – 57. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202221448

**Cite this article as:** WANG Yiling, WANG Liuzhen, FENG Haiyan. Role analysis of long non-coding RNA in allergic rhinitis based on bioinformatics [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28 (1): 51 – 57. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202221448