

长链非编码 RNA 在变应性鼻炎中的生物学机制研究进展

王宇婷,王嘉玺

(北京中医药大学东方医院 耳鼻咽喉科,北京 100078)

摘要: 长链非编码 RNA (lncRNA) 起初被认为是不具蛋白质编码功能的非编码 RNA,随着检测技术的更新迭代,人们对其来源、分类、功能的认识逐渐深入,尤其在免疫调节方面,发现 lncRNA 起到关键的调节作用。变应性鼻炎 (AR) 为免疫调节失衡所产生的疾病,研究发现 lncRNA 与 AR 的发生发展密切相关。目前的研究以 AR 相关 lncRNA 表达谱差异分析和特异性 lncRNA 的生物学功能两大类为主,故本文从这两个方面对近年来的研究进行总结,使我们更好地认识 lncRNA 在 AR 生物学机制中的影响,也为 AR 的诊断及治疗提供新的思路。

关键词: 变应性鼻炎;长链非编码 RNA;免疫调节;表观遗传学
中图分类号: R765.21

Research progress on biological mechanism of long non-coding RNA in allergic rhinitis

WANG Yuting, WANG Jiayi

(Department of Otorhinolaryngology, Oriental Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) was initially considered as a non-coding RNA without protein-coding function. With the update and iteration of sequencing technology, people have gradually deepened their understanding of its source, classification and function. Especially in the regulation of immunity, lncRNA was found to play a key role of regulatory. It is believed that allergic rhinitis (AR) is caused by imbalance of immune regulation. Studies have found that lncRNA is closely related to the occurrence and development of AR. The current research focuses on the differential analysis of AR-related lncRNA expression profiles and the biological functions of specific lncRNA. Therefore, this paper summarizes recent studies of lncRNA and AR. This will enable us to better understand the impact of lncRNA on the biological mechanism of AR. It also provides new ideas for the diagnosis and treatment of AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Long non-coding RNA; Immune regulation; Epigenetics

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 属于机体免疫系统疾病,是鼻科常见病,且发病率随着人群生活压力增加及环境污染逐年增加,而对其机制的研究仍有不足之处。表观遗传学的研究使我们对免疫系统疾病有了更深入的认识,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是表观遗传学研究领域中的热点。本文从 AR 相关 lncRNA 表达谱差异分析及 lncRNA 在 AR 生物学中的功能两方面,对近年来

的研究进展作一综述。

1 lncRNA 简介

1.1 lncRNA 的定义

DNA 元素百科全书项目是继人类基因组计划的后续计划,其中“全基因组转录的研究”结果显示,哺乳动物 70% 以上的基因组序列具有转录为

基金项目:第六批国家老中医药专家学术经验继承项目(20170615);国家重点研发计划资助项目(2018YFC1704101)2021 年度北京中医药大学附属医院校级课题(2021-BCMXJKY010)。
第一作者简介:王宇婷,女,硕士,医师。
通信作者:王嘉玺, Email:wangjiayi910@163.com

RNA 的功能,而这其中具有蛋白质编码功能的基因占整个基因组的 2%,其中大部分是不具有蛋白编码功能的非编码 RNA^[1]。lncRNA 最初的定义是指长度 > 200 nt 但不具蛋白质编码功能的非编码 RNA,是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,起初被认为是基因组转录的“噪音”,不具有生物学功能。随着测序技术的进步,成千上万的 lncRNA 被发现,对于其功能的研究日益完善。lncRNA 存在于细胞核内或胞浆中,有复杂的亚细胞定位,在多种层面上调控基因的表达^[2]。越来越多的研究表明 lncRNA 在许多复杂疾病(如癌症、免疫性疾病及神经系统疾病等)中异常表达,具有促使或抑制疾病发生及发展的作用^[3-5]。

1.2 lncRNA 的来源

lncRNA 可以从基因组的基因间、外显子或远端蛋白质编码区转录,然后经历选择性剪切形成。lncRNA 主要位于基因组中保守性较差的区域,包括基因的内含子区域,但与 lncRNA 的序列相比, lncRNA 的启动子区域更加保守^[6]。一些 lncRNA 中开放阅读框的存在使得这些分子难以与蛋白质编码 RNA 区分开来^[7]。lncRNA 来源并不清楚,目前研究认为 lncRNA 可能由以下 4 种来源所产生^[8],包括蛋白质编码基因的突变、染色体重排、lncRNA 序列中邻近结构单元重复及转座元件插入。

1.3 lncRNA 的分类

按与蛋白质编码基因的位置关系进行分类:根据 lncRNA 与染色体上编码基因的相对位置,可将其分为以下 5 类^[9]:正义型、反义型、双向型、内含子型及基因间型。按调控方式功能进行分类:lncRNA 可通过与 DNA、RNA、蛋白质分子或 miRNAs 等相互作用^[10],发挥其作为信号、分子诱饵、分子支架和顺式及反式导向作用的功能来调控基因表达^[9]。lncRNA 作为信号可调控下游基因转录,且不涉及蛋白质翻译,可快速做出反应;作为分子诱饵,lncRNA 可以与蛋白质结合阻断信号通路或发挥内源竞争 RNA 机制,结合微小 RNA 发挥调控作用;作为分子支架,又可称为中心平台,使多个转录因子结合到一个 lncRNA,实现不同信号通路间信息的交汇与整合;导向作用既是 lncRNA 诱导蛋白复合物定位到指定的 DNA 序列,包括顺式与反式调控机制,即直接作用于 DNA 序列或通过产生能远距离作用的可扩散物质影响基因表达两种方式。最终实现在转录水平,转录后水平及表观修饰水平 3 个层面的调控,其中表观遗传修饰又包括 DNA 甲基化、组

蛋白修饰调节染色质结构。

2 lncRNA 在 AR 中的功能

最近,lncRNA 在免疫调节方面也引起重视,这意味着 lncRNA 可能也参与变应性疾病的调节。AR 属于机体免疫系统疾病,其特征就在于暴露于变应原后在鼻黏膜中诱导炎症反应。炎症反应包括 IgE 介导的肥大细胞脱粒,嗜酸性粒细胞,嗜碱性粒细胞和 T 细胞募集^[11]。从免疫学角度来看,AR 是外界因素诱导机体出现异常的免疫反应,导致 1 型辅助性 T(Th1 cell,Th1)细胞/2 型辅助性 T(Th2 cell,Th2)细胞免疫反应平衡破坏引起的。一般情况下 Th0 细胞(Th0 cell)会按一定比例向 Th1 细胞和 Th2 细胞分化,两者处于相对平衡状态^[12],Th1 细胞产生的细胞因子白细胞介素(interleukin,IL)-2、IL-12 和 γ -干扰素(IFN- γ)等能够抑制 Th0 细胞向 Th2 细胞分化,Th2 细胞产生的 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等细胞因子能够抑制 Th1 细胞的生成。AR 既是以鼻黏膜 Th2 型免疫反应为主的变态反应性疾病。近年来,有学者认为 lncRNA 与 AR 的发生密不可分,AR 患者及小鼠模型与正常组具有显著差异的 lncRNA,甚至 lncRNA 可能参与某些特定的生物学过程或信号通路,调控靶基因,通过影响 Th1/Th2 免疫平衡,从而调控 AR 的发生和发展。

2.1 AR 相关 lncRNA 的表达谱差异分析

目前 lncRNA 在 AR 中的研究刚刚进入发展阶段,对于 AR 相关 lncRNA 表达谱差异基因分析方面,样本的来源、取材部位、检测方法、差异基因的筛选标准、功能分析的模式以及 lncRNA 表达量检测方法的不同都使我们能够从不同角度,不同维度认识 AR,为疾病的发病机制的深入了解、诊断手段的改善及治疗提供帮助。

lncRNA 的检测方法主要有 4 种^[13-14]:微阵列芯片、RNA 和染色质免疫沉淀法、覆瓦式微阵和高通量测序技术。目前在研究 AR 中主要应用微阵列芯片及高通量测序技术,微阵列芯片具有其鲜明的优缺点,优点在于研究成本低,较高通量测序简单易操作,缺点在于其只能对已知的 lncRNA 进行识别,不能探索未知的 lncRNA,同时也不能识别不同的可变剪接体,但随着研究的发展,更多的 lncRNA 被发现并确认,芯片不断更新,微阵列芯片研究也会随之提高,故其被许多研究作为首选方法。高通量测序技术在近年来发展迅速,基于二代测序在检测 lnc

cRNA的同时可进行定量分析,同时可发现已知基因的新的可变剪切及新 lncRNA 等,因此该方法被用于发现未知的 lncRNA,该方法具有高通量、高灵敏度及低噪声等优点,随着检测费用的降低,将成为研究 lncRNA 的主要方式,具体见表1。

各个研究中样本来源及取材部位的不同使 AR 的研究更加丰富。①患者:有研究将 AR 患者作为研究对象,取材部位常分为两大类,鼻黏膜组织及外周血,外周血中又有全血^[15]、树突状细胞(dendritic cells,DCs)^[16]及单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells,PBMCs)^[17]3种 lncRNA 表达谱差异分析的研究。DCs 是最重要的向 T 细胞发送信号的抗原呈递细胞,主要参与许多具有免疫调节机制疾病的发病机制,如 AR。DC 将先天性和适应性免疫反应联系起来^[18]。单核细胞衍生 DCs 的 lncRNA 和 mRNA 表达谱分析证明了参与 AR 中单核细胞衍生 DCs 介导调节的功能网络。这些结果为了解单核细胞来源的 DCs 在免疫调节功能中的分子机制提供了可能,为 AR 的分子治疗靶点奠定了基础。PBMCs 包括淋巴细胞、单核细胞和 DCs。AR 患者与健康人群全血的 lncRNA 表达谱差异分析较 PBMC 及 DCs lncRNA 表达谱差异分析对临床诊断标志物的研究更具优势,因其标本的取得与处理较 DCs 更为简便。另有研究选取 AR 患者鼻黏膜样本作为研究对象,同时研究的纳入标准亦有不同,有研究针对尘螨单一过敏的 AR 患者^[19-20],也有针对常年性 AR 患者^[21]的研究;②AR 小鼠模型:卵清蛋白(ovalbumin,OVA)诱发的 AR 小鼠模型是 AR 实验研究的经典模型,故 OVA 小鼠鼻黏膜^[22]及脾脏分离的免疫细胞 CD4⁺T 细胞^[23]成为 lncRNA 表达谱分析的研究对象。总之,不同样本来源的研究使得人们从不同角度对 AR 发病机制有了更深入的了解。具体见表1。

不同研究方案得到不同的差异 lncRNA 基因数目,从数十到上千个差异 lncRNA 及 mRNA 被检测到,结果显示差异基因分布在多条染色体上,这些染色体都参与了 AR 的发生发展,证明 AR 的发病机制非常复杂^[23]。分析得到的差异基因经 qRT-PCR 验证,结果与微阵列分析的结果一致。

所有研究都对检测到的 lncRNA 进行了 lncRNA-mRNA 互作网络分析,lncRNA-mRNA 间调控是多对多的关系,单个 lncRNA 可以调节多个编码基因的 mRNA 表达,一些 lncRNA 可以共同调节同一基因的表达^[21]。依据 lncRNA 的反式调控机制确

立了 lncRNA-TF-mRNA 调控网络,发现 LPP 反义长链非编码 RNA-2 (lncRNA LPP antisense RNA-2, LPP-AS2)是在目标 mRNA 的反式调节中最具潜力的调节性 lncRNA^[19]。另外有研究通过对差异 lncRNA 进行转录因子(transcription factors,TF)预测分析,HIT000095414_04、ENST00000456563.1、ENST00000445003.1、ENST00000609268.1 以上4个 lncRNA 相关的 TF 是 Pax-4、Nkx2-5、Oct-1、HNF-1、HNF-4、NF- κ B、FOXO3、USF、AP-1 和 c-Rel^[19]。

LncRNA 的潜在功能通过其共表达 mRNA 的基因功能富集分析(gene ontology,GO)和通路途径注释来预测。GO 类别是生物过程、分子功能和细胞成分。GO 分析结果主要与炎症反应、免疫功能障碍、细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞粘附、粘着斑、细胞外基质、T 细胞受体复合物、肌动蛋白细胞骨架的调节等生物学功能有关。通路分析中许多通路 with 免疫细胞的激活或抑制有关,例如 Fc epsilon RI 信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路、白细胞介素信号通路等。如付维等研究发现 Rho 三磷酸酶对肌动蛋白细胞骨架的调节参与 AR 的组织重塑^[24],该过程关键的信号分子 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶的基因 *C9orf117* 表达有上调,经 GO 和通路分析与之相关的 lncRNA 共 20 种^[20]。

2.2 lncRNA 在 AR 生物学中的功能

AR 的 lncRNA 表达谱差异基因分析的研究让我们对 AR 相关 lncRNA 有了初步认识,将差异基因及相关 mRNA 进行功能研究仅仅停留在数据库验证阶段,仍需进一步实验验证。故部分学者对 AR 相关 lncRNA 的生物学功能进行研究,现将 lncRNA 在 AR 患者及小鼠模型上调及下调表达进行分类,报道如下。

2.2.1 在 AR 中表达上调的 lncRNA 及其功能研究

①lncRNA ANRIL(又称 CDKN2B-AS1):是一种在染色体 9p21 区域编码的 3.8k nt 的非编码 RNA,其在气道及肺组织中的表达含量较高,且与多种炎症介导的疾病有关^[25-26]。在对 AR 患者及非 AR 患者鼻黏膜组织的研究中^[27],结果与对照组相比,AR 患者鼻黏膜中的 lncRNA ANRIL 表达上调,且表达水平与总鼻症状评分(total nasal symptom score, TNSS)呈正相关,既与 AR 严重程度呈正相关。研究同时检测的鼻黏膜组织中细胞因子的表达情况,结果显示 lncRNA ANRIL 表达与 α -干扰素(IFN- α)、IL-4、IL-6、IL-13 和 IL-17 呈正相关,而与 IL-10

表 1 AR 相关 lncRNA 表达谱差异分析的研究总结

lncRNA 检测方法	取材部位	样本数 (AR:正常)	AR 组纳入标准	差异基因数	GO-Pathway 结果	参考文献
芯片 (Human lncRNA Microarray 4 × 180K v6.0 (Shanghai Biotechnology Corporation))	人鼻黏膜样本	4:4	AR 组的所有患者对尘螨、动物皮屑、蟑螂和/或霉菌的皮肤点刺试验 (SPT) 均呈阳性;特异性 IgE 阳性	lncRNA:2259 (1033 个上调;1226 个下调)mRNA:704 (157 个上调;547 个下调) 差异 lncRNA 和 mRNA 几乎位于所有的染色体上	GO 分析:主要与炎症反应和免疫功能障碍有关,如炎症反应的正调节 (GO:0050729)、IL-13 分泌的正调节 (GO:0050808)、分泌颗粒 (GO:0030141) 和神经肽受体活性 (GO:0008188)。Pathway 分析结果:33 条通路在 lncRNA 共表达的 mRNA 中显著富集。其中许多通路 with 免疫细胞的激活或抑制有关,例如 Fc epsilon RI 信号通路、NF-κB 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路和细胞因子-细胞因子受体相互作用	[21]
芯片 (Agilent Human lncRNA-mRNA profiling chip (4 × 180K Design ID: 062918))	人血样本 PBMCs 中的 DCs	12:12	AR 组患者皮肤点刺试验阳性,包括花粉、食物、尘螨、油漆或霉菌;特异性 IgE 阳性	imDC: 962 个 lncRNA 和 308 个 mRNA; mDC: 601 个 lncRNA 和 个 差异 mRNA	GO-Pathway 富集分析: imDCs 中有 16 条调节通路; mDCs 中有 10 条调节通路,包括吞噬体、细胞黏附信号通路和 TRP 通道通路的炎症介质调节。IFN-γ 介导的信号通路、膜复极化和肽抗原结合通路有助于 imDCs 的吞噬功能,而 mDCs 的抗原呈递功能有助于 AR 中的 DCs 免疫调节功能	[17]
芯片 (CapitalBio Technology Human LncRNA Array v4)	人血样本 PBMCs	3:3	AR 组主要对尘螨过敏	lncRNA: 31 (26 上调;5 个下调) mRNA: 152 (150 个上调,2 个下调)	GO-Pathway 富集分析:在炎症或免疫反应,例如免疫反应 (GO:0006955)、细胞因子-细胞因子受体相互作用 (hsa04060)、银屑病 (1845)	[18]
芯片 (Affymetrix Human OE lncRNA Array)	人鼻黏膜样本	3:3	AR 组仅对尘螨皮肤点刺实验阳性	lncRNA:57 (22 个上调;35 个下调) mRNA: 127 (43 个上调;84 个下调)	共表达 mRNA 的 GO 分析:最丰富的注释涉及整合素生物合成过程的正调节、细胞黏附、黏着斑、炎症反应、细胞外基质、T 细胞受体复合物、细胞连接和细胞内钙活化氯化物渠道活动。蛋白质加工的内质网,蛋白质出口	[19]
芯片 (Human RT 2 lncRNA PCR Array (LASH-004Z, Qiagen, Hilden, Germany))	人全血样本	25:25	AR 组对豚草过敏	-	-	[16]
芯片 (Agilent Mouse lncRNA Microarray (4 × 180 K, Design ID: 049801))	OVA 小鼠模型脾脏分离 CD4 ⁺ T 细胞	3:3	-	lncRNA:158 (110 个上调;48 个下调) mRNA:161 (59 个上调;102 个下调) lncRNA 发生在染色体 2、11、15 号; mRNA 位于染色体 2、6、7、11 号	GO 分析:与 T 细胞分化对应的基因主要参与细胞因子-细胞因子受体相互作用和钙信号通路,并已被确定与 AR 中的 T 细胞分化有关	[23]
芯片 (CapitalBio Technology Mouse LncRNA Array v1 (4X180K, Agilent Technologies, Inc.))	OVA 小鼠模型鼻黏膜样本	30(C): 30 (AR): 30 (NaB + AR)	-	lncRNA (NONMMUT057309)、NONMMUT016103) 和 33 个 mRNA 被鉴定为共表达,并且这些标志物的表达趋势在 C、AR 和 NaB + AR 组中是一致的。	GO-Pathway 富集分析:T 细胞激活、B 细胞激活、白细胞介素信号通路、趋化因子和细胞因子信号通路介导的炎症、组胺 H2 受体介导的信号通路;参与变应性炎症、凋亡信号通路、Toll 受体信号通路	[22]
二代测序 (Illumina HiSeqTM 2000)	人鼻黏膜样本	3:3	AR 组对尘螨过敏	lncRNA:173 (191 个上调;92 个下调) mRNA:437 (365 个上调;72 个下调)	GO-Pathway 富集分析:17 条通路,如肌动蛋白骨架调节,FC γR 介导的吞噬作用等	[20]

和 IFN-γ 呈负相关,因此,lncRNA ANRIL 可能参与了 AR 的炎症调节。并且结合前人的研究,推测发

挥作用的机制可能为 ANRIL 发挥其调节 miRNA 的作用,如吸附 miR-181b,使 IL-6、IL-8 和 TNF- α 上调^[28]或通过结合 ANRIL 转录因子上调炎症因子的表达^[29],介导 AR 的发生。同时 Liu 等^[30]在细胞水平上验证了 lncRNA ANRIL 的作用机制,用 IL-13 处理人鼻上皮细胞 (human nasal epithelial cells, HNECs),在体外模拟 AR,应用 qRT-PCR 和蛋白质印迹分析检测 ANRIL、microRNA (miR)-15a-5p、JAK2、黏蛋白 5AC、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、eotaxin-1 及 JAK2、STAT3 和磷酸化 STAT3 的 mRNA 表达水平;ELISAs 检测细胞上清液中炎性细胞因子和黏蛋白的分泌水平。双荧光素酶报告基因检测来确认 ANRIL 的下游靶标和 miR-15a-5p 的靶基因。结果表明 ANRIL 的基因敲低可能通过调节 miR-15a-5p/JAK2 轴来抑制 IL-13 处理的 HNECs 中炎性细胞因子和黏蛋白的产生。验证了 ANRIL 通过调节 miRNA 影响下游靶基因,从而影响各种生物过程的调节机制;②LncGAS5:lncRNA 及环状 RNA (circRNA) 均可以作为 ceRNA 来调节基因表达,而最近的研究发现 circRNAs、lncRNAs 和 miRNAs 可以通过三者之间的相互作用来发挥调控机制。LncRNA 生长阻滞特异性 5 (lncrna growth arrest specificity5, lncGAS5),其基因位于染色体 1q25.1 区域,是第一个在生长停滞的成纤维细胞蛋白小鼠中发现的^[31]。Zhu 等^[32]首先在 AR 患者和 OVA 诱导 AR 小鼠的鼻黏膜样本中发现 lncGAS5 和环状同源域相互作用蛋白激酶 3 (circus homeodomain interacting protein kinase 3, CircHIPK3) 较正常组表达增高,且敲除两者之一可减轻 AR 小鼠的鼻部症状。接下来在细胞水平上验证了 lncGAS5 和 CircHIPK3 都促进了 OVA 诱导的 CD4⁺ T 细胞的 Th2 分化,即 GATA3 和 IL-4 的表达,同时,通过荧光素酶报告基因检测及 RNA pull-down 实验说明 CircHIPK3 和 lncGAS5 可以直接和特异性地与 miR-495 相互作用。最终的研究结果表明 CircHIPK3 和 lncGAS5 通过调节共同靶标 miR-495 促进 Th2 分化并加重 AR。CircHIPK3/lncGAS5 敲低慢病毒的鼻内给药通过下调 GATA-3 减少 AR 症状,为治疗 AR 提供了潜在的治疗靶点。

外泌体是几乎所有类型的细胞都会分泌的纳米囊泡^[33],外泌体的主要功能是“细胞间通讯”,将蛋白质、DNA、mRNA 和非编码 RNA (non-codingRNA, ncRNA) 等活性分子从一个细胞转移到另一个细

胞^[34]。Zhu 等^[35]假设鼻上皮来源的外泌体包裹 lncGAS5,并将其转运到 CD4⁺ T 细胞中,通过抑制 Th1 分化和增加 Th2 分化促进变态反应。在这项研究中,从 AR 患者鼻黏液和 OVA 刺激的鼻上皮细胞中分离的外泌体中检测到 lncGAS5 的表达,并验证了 lncGAS5 可能通过调节 EZH2 表达间接调节 T-bet 表达,从而抑制 Th1 分化并促进 Th2 分化,证实 AR 上皮衍生的外泌体中的 lncGAS5 是 Th1/Th2 分化的关键介质;③LncRNA NEAT1:核旁散斑组装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 位于染色质 11q13.1 区域编码的 4kb 的 ncRNA,NEAT1 保留在细胞核中,形成 paraspeckle 亚细胞器的核心结构成分。它可以作为许多基因的转录调节因子,包括一些参与癌症进展的基因^[36]。Wang 等^[37]研究 70 例 AR 患者及 70 例非特异性阻塞性打鼾患者的鼻黏膜样本,应用逆转录定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测方法及酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定发现与对照组相比,AR 患者的 lncRNA NEAT1 上调,而其靶基因 miR-21、miR-124 和 miR-125a 下调。同时收集患者的临床特征,包括 INSS 评分、TNSS 评分及相关炎症细胞因子 IL4、IL-6、IL-10 及 IL-17 等,发现 lncRNA NEAT1 及其靶标 (miR-21 和 miR-125a) 与 AR 的疾病风险、严重程度和炎症密切相关,表明 lncRNA NEAT1 具有作为 AR 评估生物标志物的潜力。

2.2.2 在 AR 中表达下调的 lncRNA 及其功能研究

①FOXD3 反义 RNA1 (FOXD3 antisense RNA1, FOXD3-AS1): lncRNA 除了促进 Th2 分化功能以外,亦有抑制 Th2 分化的功能。Ma 等^[21]学者进行高通量测序研究发现 AR 患者鼻黏膜中 lncRNA FOXD3-AS1 较健康人显著降低。FOXD3-AS1 位于染色体 1p31.3 区域,又称 FOXD3 启动子相关反义 lncRNA,属反义 lncRNA。Zhang 等^[38]进一步研究证实 FOXD3-AS1 在 AR 患者鼻黏膜中下调,并在细胞水平验证其机制为抑制鼻上皮细胞中 IL-25 的表达和分泌,从而抑制 AR 中的 Th2 细胞的表达;②长链基因间非编码 RNA632 (long intergenic non-protein coding RNA 632, LINC00632): LINC00632 又称 AS-INC,位于染色体 Xq27.1 区域。Yue 等^[39]研究发现在 AR 患者的鼻黏膜组织和 IL-13 处理的鼻上皮细胞中 LINC00632 表达降低,并在细胞水平上验证 LINC00632 通过靶向 miR-498 并负调节其表达,降低其靶基因 IL1RN 的表达,从而调节 IL-13 诱导的 GM-CSF、嗜酸性粒细胞趋化因子和 MUAC5AC 等的

表达。

LncRNA 在 AR 中的研究仍有很大空间,目前 lncRNA 功能研究主要是对 Th1/Th2 免疫反应失衡的影响,然而人体免疫系统非常庞杂,AR 相关免疫细胞及细胞因子仍有许多,如巨噬细胞、固有淋巴细胞、调节性 T 细胞等等,那么 lncRNA 是否通过其他生物学过程影响 AR 仍需进一步研究。同时高通量测序技术的发展使得更多未知的 lncRNA 被发现并验证,这对我们从表观遗传学角度更好地揭示 AR 发病机制有很大帮助,也为 AR 的诊断及治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Jalali S, Gandhi S, Scaria V. Navigating the dynamic landscape of long noncoding RNA and protein-coding gene annotations in GENCODE[J]. *Hum Genomics*,2016,10(1):35.
- [2] 柏庆然,宋旭.长非编码 RNA 的作用机制及在肿瘤发生发展中的意义[J]. *生命科学*,2010,22(7):641-648.
- [3] Sultmann H, Diederichs S. Long noncoding RNA;"LNCs" to cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6):1152-1153.
- [4] Johnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*,2012,46(2):245-254.
- [5] Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity[J]. *Curr Opin Immunol*,2014,26(1):140-146.
- [6] Pang KC, Frith MC, Mattick JS. Rapid evolution of noncoding RNAs; lack of conservation does not mean lack of function[J]. *Trends Genet*,2006,22(1):1-5.
- [7] Dinger ME, Gascoigne DK, Mattick JS. The evolution of RNAs with multiple functions[J]. *Biochimie*,2011,93(11):2013-2018.
- [8] Kaessmann H. Origins, evolution, and phenotypic impact of new genes[J]. *Genome Res*,2010,20(10):1313-1326.
- [9] Dhanoa JK, Sethi RS, Verma R, et al. Long non-coding RNA: its evolutionary relics and biological implications in mammals: a review[J]. *J Anim Sci Technol*,2018,60(1):25.
- [10] Moura J, Borsheim E, Carvalho E. The role of miRNAs in diabetic complications-special emphasis on wound healing[J]. *Gene (Basel)*,2014,5(4):926-956.
- [11] Baars EW, Savelkoul HF. Citrus/Cydonia comp. can restore the immunological balance in seasonal allergic rhinitis-related immunological parameters in vitro[J]. *Mediators Inflamm*,2008,20(3):496-497.
- [12] Rrei R, Lauener RP, Cramer R, et al. Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis [J]. *Allergy*, 2012,67(4):451-461.
- [13] Lee C, Kikyo N. Strategies to identify long noncoding RNAs involved in gene regulation[J]. *Cell Biosci*,2012,2(1):37.
- [14] Da SL, Baldassarre A, Masotti A. Bioinformatics tools and novel

- challenges in long non-coding RNAs(lncRNAs) functional analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2012,13(1):97-114.
- [15] Gal Z, Gezei A, Semsei AF, et al. Investigation of circulating lncRNAs as potential biomarkers in chronic respiratory diseases[J]. *J Transl Med*,2020,18(1):1-15.
- [16] Zhou Y, Chen X, Zheng Y, et al. Long non-coding RNAs and mRNAs expression profiles of monocyte-derived dendritic cells from PBMCs in AR [J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9(173):636477.
- [17] Yang Y, Zhang Y, Yang Y, et al. Differential expression of long noncoding RNAs and their function-related mRNAs in the peripheral blood of allergic rhinitis patients[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020,34(4):508-518.
- [18] Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, et al. Roitt's essential immunology[M]. New Jersey: John Wiley & Sons,2006:108.
- [19] Wei X, Xu M, Wang C, et al. Genome-wide analysis of long non-coding RNA expression profile in nasal mucosa with allergic rhinitis[J]. *BMC Med Genomics*,2021,14(1):100.
- [20] 黄叶红. 变应性鼻炎相关的长链非编码 RNA 表达谱分析 [D]. 长沙: 中南大学,2014.
- [21] Ma Z, Teng Y, Liu X, et al. Identification and functional profiling of differentially expressed long non-coding RNAs in nasal mucosa with allergic rhinitis[J]. *Tohoku J Exp Med*,2017,242(2):143-150.
- [22] Wang J, Cui M, Sun F, et al. HDAC inhibitor sodium butyrate prevents allergic rhinitis and alters lncRNA and mRNA expression profiles in the nasal mucosa of mice[J]. *Int J Mol Med*,2020,45(4):1150-1162.
- [23] Yue Ma, Le Shi, Chunquan Zheng. Microarray analysis of lncRNA and mRNA expression profiles in mice with allergic rhinitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2018,104(1):58-65.
- [24] 付维. 变应性鼻炎的血清蛋白质组学中细胞骨架重塑分析 [D]. 长沙: 中南大学,2013.
- [25] Abd-Elmawla MA, Fawzy MW, Rizk SM, et al. Role of long non-coding RNAs expression (ANRIL, NOS3-AS, and APOA1-AS) in development of atherosclerosis in Egyptian systemic lupus erythematosus patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2018,37(12):3319-3328.
- [26] Congrains A, Kamide K, Ohishi M, et al. ANRIL: molecular mechanisms and implications in human health[J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(1):1278-1292.
- [27] Qian X, Shi S, Zhang G. Long non-coding RNA antisense non-coding RNA in the INK4 locus expression correlates with increased disease risk, severity, and inflammation of allergic rhinitis[J]. *Med (Baltimore)*,2019,98(20):e15247.
- [28] Guo F, Tang C, Li Y, et al. The interplay of LncRNA ANRIL and miR-181b on the inflammation-relevant coronary artery disease through mediating NF- κ B signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018,22(1):5062-5075.
- [29] Zhou X, Han X, Wittfeldt A, et al. Long non-coding RNA ANRIL regulates inflammatory responses as a novel component of NF- κ B pathway[J]. *RNA Biol*,2016,13(1):98-108.

[30] Liu H, Hu Z, Li H, et al. Knockdown of lncRNA ANRIL suppresses the production of inflammatory cytokines and mucin 5AC in nasal epithelial cells via the miR-15a-5p/JAK2 axis[J]. Mol Med Rep,2020,23(2):145.

[31] Coccia EM, Cicala C, Charlesworth A, et al. Regulation and expression of a growth arrest-specific gene(gas5) during growth, differentiation, and development[J]. Mol Cell Biol,1992,12(8):3514-3521.

[32] Zhu X, Wang X, Wang Y, et al. The regulatory network among CircHIPK3, LncGAS5, and miR-495 promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis[J]. Cell Death Dis,2020,216(1):1-10.

[33] Whiteside TL. Exosome and mesenchymal stem cell cross-talk in the tumor micro environment[J]. Semin Immunol,2018,35(1):69-79.

[34] Boriachek K, Islam MN, Möller A, et al. Biological functions and current advances in isolation and detection strategies for exosome nanovesicles[J]. Small,2018,14(6):1702153.

[35] Zhu X, Wang X, Wang Y, 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], Mol Immunol, 2020, 118(1):30-39.

[36] Clemson CM, Hutchinson JN, Sara SA, et al, An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles[J]. Mol Cell, 2009, 33(6):717-726.

[37] 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]. Med (Baltimore), 2021,100(4):e22946.

[38] 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):239-246.

[39] Yue L, Yin X, Hao F, et al. Long noncoding RNA Linc00632 inhibits interleukin-13-induced inflammatory cytokine and mucus production in nasal epithelial cells[J]. J Innate Immun,2020,12(1):116-128.

(收稿日期:2021-07-22)

本文引用格式:王宇婷,王嘉玺. 长链非编码 RNA 在变应性鼻炎中的生物学机制研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(1):58-64. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221263

Cite this article as:WANG Yuting, WANG Jiaxi. Research progress on biological mechanism of long non-coding RNA in allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022,28(1):58-64. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221263