

# LncRNA 与变应性鼻炎发病机制的相关性研究进展\*

王冲<sup>1△</sup> 黄海云<sup>2</sup> 王宏宇<sup>1</sup> 李椿莹<sup>1</sup> 刘晓玲<sup>2</sup>

[关键词] 鼻炎,变应性;长链非编码 RNA;免疫调节;基因表达

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.016

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

## Research progress on the relationship between lncRNA and the pathogenesis of allergic rhinitis

**Summary** Long non-coding RNA(lncRNA) belongs to the category of non-coding RNA, which length exceeds 200 nucleotides and can hardly encode the expression of proteins. Based on the data from several clinical researches, it is considered that lncRNA not only plays the biological role in epigenetics, transcriptional and post-transcriptional levels, but also abnormally expresses in inflammatory response and the related diseases. In recent years, with the intensive study of gene expression regulation of allergic rhinitis(AR), it has been found that a variety of non-coding RNA, including lncRNA, have close relationship with the occurrence and development of AR. This review mainly summarized the biological function, immunomodulatory effect of lncRNA and the relationship between the lncRNA and the pathogenesis of AR, providing new thoughts and strategies for the further research, prevention as well as the treatment of AR.

**Key words** rhinitis, allergic; long non-coding RNA; immunomodulation; genetic expression

变应性鼻炎(AR)是目前全球范围内最常见的慢性疾病之一,10%~40%的成年人和2%~25%的儿童都患有AR<sup>[1]</sup>。在中国成年人的发病率也高达17.6%,且呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。AR主要发生于特异性个体,因吸入花粉、尘螨和动物皮屑等过敏原后,体内产生的免疫球蛋白E(immunoglobulin E,IgE)介导,辅助T淋巴细胞2(helper T lymphocyte 2,Th2)驱动并主要表现在鼻黏膜的非感染性炎症反应<sup>[3-4]</sup>。经典的Th1/Th2平衡学说和Th17细胞的发现表明机体免疫调节在AR发病过程中起着至关重要的作用<sup>[5]</sup>。AR的病因相当复杂,关于发病机制的研究仍在不断拓展和深入,从分子水平研究AR的发病机制将对提高临床研究质量和疾病的防治效果具有重要意义<sup>[6]</sup>。研究表明,lncRNA可以通过调节基因表达(转录调控、细胞凋亡和细胞周期调控),参与包括炎症性疾病在内的多种疾病的发生及发展<sup>[7-8]</sup>。探索lncRNA与AR发病机制的关系或许会为将来的精准医疗提供新的方向。本文从lncRNA的生物学功能、免疫调节作用以及lncRNA在AR发病机制中炎症因子表达过程中的作用方面进行综述,为后续研究提供参考。

## 1 lncRNA 概述

### 1.1 lncRNA 定义及结构

lncRNA是长度 $\geq 200$  nt的内源性非编码RNA,因缺乏有效的开放阅读区而不能编码蛋白质。其结构与mRNA结构相似,主要分为带或不带多聚腺苷酸尾两种形式,大多呈二级或三级结构发挥功能,且其序列保守性较mRNA差<sup>[9-11]</sup>。lncRNA的起源尚未清楚,研究表明lncRNA可能的来源方式有:蛋白质基因结构突变、染色体基因序列重排、基因序列中相邻结构单元重复、可转座元件插入<sup>[12]</sup>。lncRNA分类方法多样,一般与其他分子相互作用发挥生物学功能。依据不同的分子机制将其分为信号lncRNA、诱饵lncRNA、引导lncRNA、支架lncRNA 4种类型<sup>[13]</sup>。

### 1.2 lncRNA 的生物学功能

lncRNA曾被认为是基因转录的“噪声”,不具备生物学功能<sup>[14]</sup>。但近年来miRNA基因表达方面的研究显示,相较于miRNA不同的是,lncRNA可通过与多种生物大分子(DNA、RNA及蛋白质等)结合,多水平(转录、表观修饰和转录后)参与基因表达调控系统,从而影响细胞的生长发育<sup>[15]</sup>。例如,在转录过程中lncRNA参与了基因的甲基化、组蛋白乙酰化或甲基化以及lncRNA可变剪接等方式的基因表达<sup>[16-17]</sup>。目前研究表明,lncRNA与疾病的发生发展关系紧密,并且多种疾病可导致lncRNA失调。虽然人们作了大量的研究,但是仍然有相当数量lncRNA的功能机制未能明了,亟待解决。

\*基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(No:2020GG0082);内蒙古自治区科技重大专项课题;内蒙古自治区自然科学基金项目(No:2021LHMS08067)

<sup>1</sup>内蒙古医科大学研究生院(呼和浩特,010110)

<sup>2</sup>内蒙古自治区人民医院耳鼻咽喉科

<sup>△</sup>现在内蒙古自治区人民医院耳鼻咽喉科(呼和浩特,010017)

通信作者:刘晓玲,E-mail:15849156550@163.com

### 1.3 lncRNA 的主要作用机制

研究表明,lncRNA 的作用机制主要有以下几个方面(见图 1):①lncRNA 与蛋白质相互作用:作为组份与特定蛋白质形成核蛋白复合体;与特定蛋白质结合,调节相应蛋白活性;与特定蛋白质结合,改变蛋白质的胞内定位;②lncRNA 与染色质相互作用:介导染色质重构和组蛋白修饰,影响相关基因的表达,在编码基因的上游启动子区干扰转录;③lncRNA 还可以与其他 RNA 相互作用:与编码基因的 mRNA 形成互补双链,在 Dicer 酶(一种核糖核酸内切酶)作用下,干扰 mRNA 的选择性剪切,剪切外显子的识别区,形成不同的剪切形式,增强 mRNA 的稳定性,防止 mRNA 被 miRNA 降解;在 Dicer 酶作用下产生内源性 siRNA;④有部分 lncRNA 可以作为 miRNA 和 piRNA 的前体分子<sup>[18-19]</sup>。这些作用机制是否也参与 AR 的发生及发展,有待进一步明确。

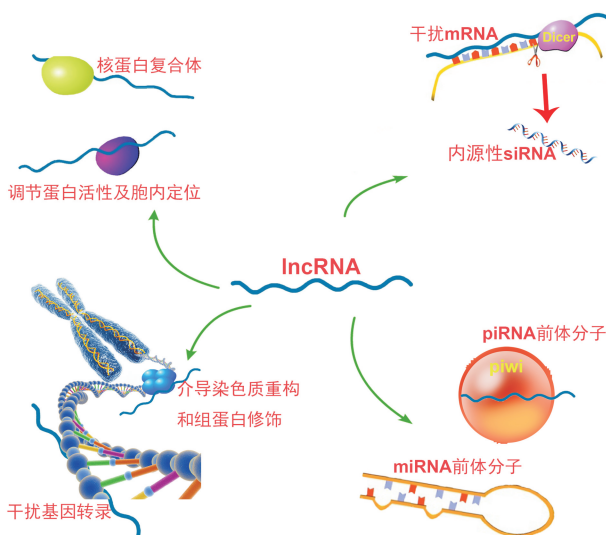


图 1 lncRNA 的主要作用机制

## 2 lncRNA 的免疫调节作用

非编码 RNA 对机体免疫系统的调节作用明显,特别是其中 miRNA 的作用已经日趋清楚,目前研究结果发现 lncRNA 在免疫调节中的作用也十分重要,且主要表现在转录及转录后参与调控免疫细胞的分化和激活过程<sup>[20]</sup>。先天性免疫和适应性免疫构成了机体免疫系统,研究表明,lncRNA 对机体免疫细胞的激活及分化具有重要作用。

### 2.1 lncRNA 调节先天性(非特异性)免疫系统

先天性免疫系统是维护人体健康的首要防线,先天性免疫细胞(单核/巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞等)在抵御病原体时可表达特定的 lncRNA。在 Guttman 等<sup>[21]</sup>首次发现基因间 lncRNA (lincRNA)-COX2 可调控机体先天性免疫之后,Carpenter 等<sup>[22]</sup>通过对小鼠骨髓来源的巨噬细胞进行

全转录组学分析发现,有 72 个 lncRNA 表达上调,除此之外还检测到共同调控的免疫基因的高表达,且 lincRNA-COX2 在 Toll 样受体刺激后也被诱导。Hu 等<sup>[23]</sup>有关小鼠的巨噬细胞的研究表明,lincRNA-COX2 可激活 NF- $\kappa$ B 参与调节的晚期初级炎症反应基因的转录。Wang 等<sup>[24]</sup>发现了一种在树突状细胞特异性表达的 lncRNA,并将其命名为 lnc-DC,其可抑制 STAT3 去磷酸化,不仅可以激活 T 细胞的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖分化,而且还可促进树突状细胞的细胞因子成熟。另外还有研究发现一种名为 HOX 反义间基因 RNA 髓样 1 的非编码 RNA 可促进粒细胞分化成熟<sup>[25]</sup>。

### 2.2 lncRNA 调节适应性(特异性)免疫系统

适应性免疫系统主要是由体内淋巴细胞(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞)参与,也可表达 lncRNA。Ranzani 等<sup>[26]</sup>在对机体 T 细胞和 B 细胞亚群中的 lincRNA 实验中发现了一种与染色质相关的 Th1 特异性 lincRNA (linc-MAF-4),该研究表明 lncRNA 对 T 细胞分化具有调节作用。Pagani 等<sup>[27]</sup>通过对人体原代 T 细胞和 B 细胞亚群进行 RNA 测序分析表明,部分 lncRNA 可以维护淋巴细胞亚群的稳定性。Petri 等<sup>[28]</sup>通过芯片检测技术分析了 11 种不同 B 细胞亚群的发育过程,并指出在 B 细胞分化的不同阶段,lncRNA 可通过结合 B 细胞系中特异性转录因子配对盒基因 5 (paired box 5)发挥调节作用。还有研究表明,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中发现的 lincRNA-P21 较正常组织水平低,说明 P21 的高表达可能抑制了肿瘤组织的生长<sup>[29]</sup>。

上述研究表明,lncRNA 参与了机体天然免疫和获得性免疫中多种免疫细胞的分化和激活过程。AR 作为一种特应性的机体免疫反应,虽然目前这方面的研究成果相对较少,但现有的研究也表明 lncRNA 可能以多种不同的机制参与 AR 的调节。

## 3 lncRNA 与哮喘的相关性

支气管哮喘(bronchial asthma,BA)即哮喘,因与 AR 具有相似的病理生理学机制而被认为两者同属于呼吸道的同一种疾病,是呼吸道吸入过敏原后因产生大量特异性 IgE 所导致的气道黏膜功能障碍或损伤性的疾病<sup>[30]</sup>。有研究表明,lncRNA 参与了包括 BA 在内的多种呼吸系统疾病的发生及发展过程,靶向 lncRNA 疗法或许能成为一种基因治疗 BA 的新策略<sup>[31]</sup>。近年来,国内有学者采用 PCR 技术检测 BA 患儿及健康对照儿童血清中 lncRNA BCYRN1 的表达水平,结果表明 lncRNA BCYRN1 的表达水平与小儿 BA 病情相关,并可作为判断病情预后的指标<sup>[32]</sup>。孙淑宁等<sup>[33]</sup>从三组呼吸道合胞病毒诱发的 BA 大鼠的支气管上皮树突状细胞中筛选出 29 个 lncRNA,其中 27 个

lncRNA 表达上调,2 个 lncRNA 表达下调,经基因组学分析鉴定表明,差异表达的 lncRNA 可通过细胞因子受体相互作用和趋化因子信号传导等途径参与 BA 的发生。Austin 等<sup>[34]</sup>研究表明 lncRNA PVT1 可促使重度 BA 患者气道平滑肌细胞 IL-6 释放从而加重气道炎症反应,且 lncRNA PVT1 表达水平可作为 BA 严重程度的评估指标。另外,

Keenan 等<sup>[35]</sup>发现促炎介质可以上调气道上皮细胞和平滑肌细胞中 lncGAS5 水平表达,降低 lncGAS5 水平可以增强气道上皮细胞中糖皮质激素的作用(见表 1)。值得注意的是,另有学者研究发现 lncGAS5 在 AR 的发生发展中也具有免疫调节作用<sup>[36]</sup>,这为进一步探讨 lncRNA 与 AR 的相关性提供了思路。

表 1 部分 lncRNA 在 BA 中的作用

参考文献	lncRNA	作用	组织
冯明玉等 <sup>[32]</sup>	lncRNA BCYRN1	判断病情预后的指标	血清
孙淑宁等 <sup>[33]</sup>	lncRNA(n332455) lncRNA(n337374) lncRNA(n5292) lncRNA(n340489)	通过细胞因子受体相互作用和趋化因子信号传导等途径参与 BA 的发生	支气管上皮树突状细胞
Austin 等 <sup>[34]</sup>	lncRNA PVT1	促使气道平滑肌细胞 IL-6 的释放加重炎症反应及评估 BA 严重程度的指标	气道平滑肌
Keenan 等 <sup>[35]</sup>	lncGAS5	lncGAS5 水平下降可增强气道上皮平滑肌中糖皮质激素的作用	气道平滑肌

#### 4 lncRNA 与 AR 的相关性

AR 主要表现为鼻痒、打喷嚏、鼻塞、流清涕等临床症状,呈季节性或常年性发作<sup>[3,37]</sup>。AR 患者鼻黏膜的病理表现为黏膜水肿、纤毛损伤、血管扩张、杯状细胞增生;黏膜下可见免疫细胞(T 淋巴细胞、嗜酸粒细胞和浆细胞)浸润;肥大细胞在黏膜表层乃至上皮细胞间增多。有研究表明,miRNA 和 lncRNA 参与了 AR 的起病和持续过程,作用包括:①早期鼻黏膜上皮细胞的损伤反应;②T 辅助细胞分化与激活;③树突状细胞的抗原提呈;④肥大细胞脱颗粒等活动<sup>[38]</sup>。另外,还有其他细胞(包括纤毛上皮细胞、杯状细胞、浆细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞等)参与了上述活动<sup>[39]</sup>,lncRNA 通过与上述细胞的密切联系共同参与 AR 的发病过程。

##### 4.1 lncRNA 控制 AR 炎症反应的机制

AR 是一种发生在鼻黏膜的 I 型变态反应性疾病,其发生发展涉及多种免疫细胞、炎性因子及细胞因子,还可进一步参与免疫反应中炎性因子的表达,从而起到控制炎症的作用。主要表现在以下两个方面:

第一,lncRNA 与转录因子相互作用。如 Wang 等<sup>[24]</sup>发现的 lnc-DC,其可抑制 STAT3 去磷酸化,且参与翻译后的修饰,即参与激活 T 细胞中 CD4<sup>+</sup>T 细胞的增殖分化,从而促进树突状细胞的细胞因子分化。Shi 等<sup>[40]</sup>的研究表明还有一种 lncRNA PANDA 通过偏离 NF- $\gamma$ A 转录因子,促进其与另一种 NF- $\gamma$ A-E2F1 共同调控的促增殖基因的表达,参与细胞生长周期的调节,限制细胞凋亡。此外,Zhang 等<sup>[41]</sup>发现在人和小鼠 Th2 细胞中都

有表达的 lncRNA-GATA3-AS1,可能作为 Th2 应答和 Th2 相关疾病的特异性指标,并可能参与 Th2 细胞的分化。该试验通过对季节性 AR 患者进行过敏原刺激后,检测患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞进行验证,观察到 GATA3-AS1 的增加。还有一些研究发现,辅助性 T 细胞转录因子包括 T-bet、GATA3、STAT4 和 STAT6(前两者分别为 Th1 和 Th2 的特异性转录因子,后两者为 Th2 的转录因子),参与了 Th1 和 Th2 细胞中多种 lncRNA 细胞特异性表达的调控<sup>[36]</sup>。这些成果可以为未来研究 lncRNA 对 AR 发生发展的影响提供参考。

第二,lncRNA 参与免疫反应中炎症因子的表达。Collier 等<sup>[42]</sup>的研究表明,小鼠和人类 lincRNA Tmevpg1(属于基因间 lncRNA,位于编码 IFN- $\gamma$  的基因附近)的转录具有 Th1 选择性,且依赖于与驱动 Th1 分化有关的转录因子 STAT4 和 T-bet,并能在 Th1 分化时与 T-bet 共表达,促进 IFN- $\gamma$  的基因转录。Cui 等<sup>[43]</sup>进行人类 lncRNA 微阵列分析时,鉴定了一些 lncRNA 在脂多糖(LPS)刺激后表达发生的变化,发现 lnc-IL7R 显著上调,在功能上 lnc-IL7R 能够减轻 LPS 诱导的炎症反应,而在机制上 lnc-IL7R 基因敲除减少了组蛋白 H3 在 27 位赖氨酸(H3K27me3)的三甲基化,标志着 lnc-IL7R 可以沉默转录,减轻炎症反应。还有研究证明 lincRNA-COX2 不仅可以抑制 CCL-5,而且能增强 Toll 样受体诱导的 IL-6 表达,此外还揭示了 lincRNA-COX2 作为调节成分在控制炎症反应回路中广泛起到的核心作用<sup>[23]</sup>。

##### 4.2 lncRNA 在 AR 不同组织中的作用机制

Ma 等<sup>[44]</sup>在对 lncRNA 芯片进行分析时,发现



4 例 AR 患者鼻黏膜组织中共有 2259 个 lncRNA (其中上调为 1033 个、下调为 1226 个),表明部分 lncRNA 可能通过调控靶基因参与 AR 发病过程中的某些特定生物学过程和信号转导途径。有研

究报道,lncRNA 在 AR 发病机制中的作用不仅表现在鼻黏膜中,在患者的外周血和骨髓中均有类似的表现(表 2)。

表 2 lncRNA 在 AR 不同组织中的作用

参考文献	lncRNA	作用	组织
Zhu 等 <sup>[36]</sup>	lncGAS5	抑制 Th1 分化、促进 Th2 分化	鼻黏膜
Ma 等 <sup>[44]</sup>	lnc-RAD9B-1、ENST00000505668	维持鼻黏膜正常功能	鼻黏膜
Zhu 等 <sup>[45]</sup>	lncGAS5	使 GATA3 表达下调、减轻 AR 症状	鼻黏膜
Yue 等 <sup>[46]</sup>	lncRNA-linc00632	诱导炎症细胞因子和黏液的产生	鼻黏膜
Qian 等 <sup>[47]</sup>	lncRNA ANRIL	促进炎症因子合成和释放、激活 B 细胞免疫反应	鼻黏膜
Liu 等 <sup>[48]</sup>	lncRNA ANRIL	抑制 IL-13 诱导的鼻黏膜上皮组织产生炎症细胞因子和粘蛋白	鼻黏膜
Wang 等 <sup>[49]</sup>	lncRNA (NONMMUT057309)、lncRNA (NONMMUT016103)	调节鼻黏膜免疫球蛋白的表达、影响鼻黏膜的变态反应	鼻黏膜
杨焜 <sup>[50]</sup>	lnc-RTL1	参与 AR 的发生	鼻黏膜
Yang 等 <sup>[51]</sup>	ENST00000445003.1、ENST00000456563.1、ENST00000609268.1、HIT000095414_04	参与免疫炎症反应	外周血
Ma 等 <sup>[52]</sup>	FR022494、FR255904、FR16947、FR288904、FR285768、FR301516	差异性表达的 lncRNA 在 AR 的 T 细胞分化过程中发挥调控作用	脾脏

IL:白细胞介素;GATA:基因启动子的一段保守序列。

**4.2.1 lncRNA 在 AR 鼻黏膜中的作用** Zhu 等<sup>[36]</sup>揭示了 lncGAS5 在 AR 中具有免疫调节功能,同时发现这种功能部分是通过抑制 T-bet 和 EZH2 的表达来介导的,lncGAS5 的上调可抑制 Th1 分化并且促进 Th2 分化。他们的另外一个研究表明,lncGAS5 通过调节 miR-495,促进 Th2 分化并使 AR 症状加重。此外,经鼻腔注射 circRNA/lncGAS5 基因敲除的慢病毒,可使 GATA3 的表达下调而令 AR 症状减轻,此研究或将为 AR 的治疗提供一个潜在靶点<sup>[45]</sup>。Yue 等<sup>[46]</sup>发现,另外一种 lncRNA-Linc00632 在 AR 和 IL-13 诱导的鼻黏膜上皮细胞中表达上调,该团队的研究结果发现,其主要通过有关靶向 miR-498 的两种方式调节 IL-13,诱导炎症细胞因子和黏液的产生。Qian 等<sup>[47]</sup>通过收集 AR 患者与对照组的鼻黏膜标本,采用定量聚合酶链反应检测鼻黏膜组织中 lncRNA ANRIL 和炎症因子水平的方法,发现 lncRNA ANRIL 与鼻黏膜的瘙痒评分、充血评分、肿瘤坏死因子  $\alpha$  及多种 IL 水平(包括 IL-4、IL-6、IL-13 及 IL-17)呈正相关,与 IL-10、干扰素- $\gamma$  呈负相关,其机制可能是:lncRNA ANRIL 能够促进炎症因子(如 IL-6 和 IL-17)的合成和释放,从而激活 B 细胞免疫反应,通过多条信号通路上调 IgE 的表达,促进 AR 的发生发展。除此之外,Liu 等<sup>[48]</sup>发现,同样位于 INK4 位点,且基因敲除后的 lncRNA

ANRIL 可能通过调节 miR-15a-5p/JAK2 轴,抑制 IL-13 诱导的鼻黏膜上皮组织产生炎症细胞因子和粘蛋白。

上述研究成果已经得到证实,目前还有一些研究需要进一步验证,例如有研究表明组蛋白去乙酰化酶抑制剂丁酸钠可能通过表达 lncRNA(NON-MMUT057309)影响鼻黏膜变态反应,其可能作用于靶基因,调节鼻黏膜免疫球蛋白的表达<sup>[49]</sup>。最近有学者通过 qRT-PCR 检测 lnc-RTL1 在 AR 和健康人鼻黏膜上的 mRNA 表达水平,发现 AR 组鼻黏膜上 lnc-RTL1 表达浓度较对照组高,推测 lnc-RTL1 在 AR 发病过程中可能通过基因调控的作用参与疾病的发生<sup>[50]</sup>。

**4.2.2 lncRNA 在 AR 外周血和脾脏中的作用**

Yang 等<sup>[51]</sup>采用 qRT-PCR 分析了 AR 患者外周血中差异表达的 lncRNA 及其相关的作用,发现 4 个不同的 lncRNA 可能调节某些靶基因的 mRNA 表达水平,从而在免疫炎症反应中发挥作用。Ma 等<sup>[52]</sup>对 AR 模型小鼠脾脏中分离的 CD4<sup>+</sup> T 细胞进行微阵列分析,结果显示 158 个 lncRNA 有显著差异表达(其中上调 110 个、下调 48 个),这项研究首次揭示了 AR 小鼠 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 lncRNA 的差异表达谱。

**5 展望与小结**

随着芯片技术以及测序技术的发展及临床应

用,越来越多的 lncRNA 将会相继被发现。虽然目前有关研究成果较少,但从现阶段研究不难看出 lncRNA 与 AR 发生及发展关系密切,这些研究成果将为从 lncRNA 水平研究 AR 的发病机制提供新的方向。目前的研究表明,鼻黏膜中的 lncRNA 不仅种类多样,而且参与 AR 发生的机制和途径异常丰富,这些 lncRNA 除参与 AR 的免疫调控外,还参与了基因的表达调控及炎性因子的表达。由于参与 AR 疾病过程的 lncRNA 复杂多样以及作用的重要性,深入探讨两者的潜在机制势必会成为今后研究的热点。随着研究的不断深入,lncRNA 或许能成为临床判断 AR 病情进展以及评估患者预后的生物学指标,甚至为 AR 的治疗提供新的靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(2):156-169.
- [2] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4):300-353.
- [3] Kirtland ME, Tsitoura DC, Durham SR, et al. Toll-Like Receptor Agonists as Adjuvants for Allergen Immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 599083.
- [4] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):95.
- [5] 李巧玉, 郑国玺. 布地奈德鼻喷雾剂对过敏性鼻炎患者 Th1/Th2 细胞因子的影响及疗效观察[J]. *河北医学*, 2016, 22(4):538-540.
- [6] Vocca L, Di Sano C, Uasuf CG, et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases[J]. *Immunobiology*, 2015, 220(8):954-963.
- [7] Chen X, Yan CC, Zhang X, et al. Long non-coding RNAs and complex diseases: from experimental results to computational models [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(4):558-576.
- [8] Atianand MK, Fitzgerald KA. Long non-coding RNAs and control of gene expression in the immune system [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(11):623-631.
- [9] Kour S, Rath PC. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26: 1-21.
- [10] Joslyn RC, Forero A, Green R, et al. Long Noncoding RNA Signatures Induced by Toll-Like Receptor 7 and Type I Interferon Signaling in Activated Human Plasmacytoid Dendritic Cells [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(9):388-405.
- [11] Espinoza CA, Goodrich JA, Kugel JF. Characterization of the structure, function, and mechanism of B2 RNA, an ncRNA repressor of RNA polymerase II transcription[J]. *RNA*, 2007, 13(4):583-596.
- [12] Kaessmann H. Origins, evolution, and phenotypic impact of new genes [J]. *Genome Res*, 2010, 20(10): 1313-1326.
- [13] Deforges J, Reis RS, Jacquet P, et al. Prediction of regulatory long intergenic non-coding RNAs acting in trans through base-pairing interactions[J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1):601.
- [14] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future[J]. *Genetics*, 2013, 193(3):651-669.
- [15] Arney KL. H19 and Igf2—enhancing the confusion? [J]. *Trends Genet*, 2003, 19(1):17-23.
- [16] Zhou J, Yang L, Zhong T, et al. H19 lncRNA alters DNA methylation genome wide by regulating S-adenosylhomocysteine hydrolase[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:10221.
- [17] Ding G, Li W, Liu J, et al. lncRNA GHET1 activated by H3K27 acetylation promotes cell tumorigenesis through regulating ATF1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94:326-331.
- [18] 程立, 陈立彩, 马锐, 等. 预测及分析长链非编码 RNA HOTAIR 的分子调控通路[J]. *湖北医药学院学报*, 2015, 34(1):16-22.
- [19] 杨敏, 杨再兴. 长链非编码 RNA 在免疫系统中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24):3373-3375.
- [20] Aune TM, Spurlock CF 3rd. Long non-coding RNAs in innate and adaptive immunity[J]. *Virus Res*, 2016, 212:146-160.
- [21] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458(7235):223-227.
- [22] 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.
- [23] Hu G, Gong AY, Wang Y, et al. LincRNA-Cox2 Promotes Late Inflammatory Gene Transcription in Macrophages through Modulating SWI/SNF-Mediated Chromatin Remodeling [J]. *J Immunol*, 2016, 196(6): 2799-2808.
- [24] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation [J]. *Science*, 2014, 344(6181):310-313.
- [25] Zhang X, Lian Z, Padden C, et al. A myelopoiesis-associated regulatory intergenic noncoding RNA transcript within the human HOXA cluster [J]. *Blood*, 2009, 113(11):2526-2534.
- [26] Ranzani V, Rossetti G, Panzeri I, et al. The long intergenic noncoding RNA landscape of human lympho-

- cytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3): 318-325.
- [27] Pagani M, Rossetti G, Panzeri I, et al. Role of microRNAs and long-non-coding RNAs in CD4 (+) T-cell differentiation[J]. *Immunol Rev*, 2013, 253(1): 82-96.
- [28] Petri A, Dybkær K, Bøgsted M, et al. Long Noncoding RNA Expression during Human B-Cell Development [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138236.
- [29] Peng W, Wu J, Feng J. LincRNA-p21 predicts favorable clinical outcome and impairs tumorigenesis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(1): 1-8.
- [30] Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, et al. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(8): e2562.
- [31] Zhang J, Zhu Y, Wang R. Long noncoding RNAs in respiratory diseases[J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(8): 747-756.
- [32] 冯明玉, 韦平, 倪琼秀, 等. 小儿哮喘患者血清中 lncRNA BCYRN1 的表达及临床意义[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(11): 9-12.
- [33] 孙淑宁, 乔建瓯, 韩肇庆. 在树突状细胞中筛选与呼吸道合胞病毒诱发哮喘相关的长链非编码 RNAs[J]. *广东医学*, 2017, 38(21): 3229-3234.
- [34] Austin PJ, Tsitsiou E, Boardman C, et al. Transcriptional profiling identifies the long noncoding RNA plasmacytoma variant translocation(PVT1) as a novel regulator of the asthmatic phenotype in human airway smooth muscle[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3): 780-789.
- [35] 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.
- [36] 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: 30-39.
- [37] 蔡诗茹, 娄鸿飞. 变应性鼻炎的神经免疫调节机制 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(9): 859-864.
- [38] 季洁, 张小兵. 非编码 RNA 在变应性鼻炎病程中的作用 [J]. *中国医学文摘-耳鼻咽喉科学*, 2017, 32(6): 375-378.
- [39] 罗子华, 于晓峰, 邹健. 非编码 RNA 对肿瘤的调控机制 [J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33(2): 97-100.
- [40] Shi W, Wang Q, Bian Y, et al. Long noncoding RNA PANDA promotes esophageal squamous carcinoma cell progress by dissociating from NF-YA but interact with SAFA [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152604.
- [41] Zhang H, Nestor CE, Zhao S, et al. Profiling of human CD4+ T-cell subsets identifies the TH2-specific non-coding RNA GATA3-AS1[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 1005-1008.
- [42] Collier SP, Collins PL, Williams CL, et al. Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells[J]. *J Immunol*, 2012, 189(5): 2084-2088.
- [43] Cui H, Xie N, Tan Z, et al. The human long noncoding RNA lnc-IL7R regulates the inflammatory response [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(7): 2085-2095.
- [44] 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.
- [45] 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, 11(4): 216.
- [46] 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.
- [47] 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]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15247.
- [48] Liu HW, Hu ZL, 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*, 2021, 23(2): 145.
- [49] 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.
- [50] 杨焯. 变应性鼻炎鼻黏膜组织中长链非编码 RNA-RTL1 表达与变应性鼻炎相关临床指标的相关性研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2020.
- [51] 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.
- [52] Ma Y, Shi L, Zheng C. Microarray analysis of lncRNA and mRNA expression profiles in mice with allergic rhinitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 104: 58-65.

(收稿日期: 2021-04-30 修回日期: 2021-10-11)