

综述

长链非编码RNA在气道炎症性疾病中的作用

陈 祝, 梁海海*

(哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081)

摘要: 气道炎症性疾病是以异常增强的气道炎症、气道阻塞和气道重塑为特征性疾病, 主要包括哮喘和慢性阻塞性肺病等。近年来, 气道炎症性疾病的发病率逐年上升, 给全球医疗卫生事业造成巨大负担, 然而其发病机制尚未完全阐明, 亟需寻找治疗气道炎症性疾病的分子靶点。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在气道炎症性疾病中表达失调, 充当关键的调控分子, 影响气道炎症性疾病的发生与进展。异常表达的lncRNA有望成为气道炎症性疾病的生物标志物和治疗靶点。本文就lncRNA在气道炎症性疾病中的作用进行综述。

关键词: 长链非编码RNA; 气道炎症性疾病; 生物标志物; 治疗靶点

Roles of lncRNA in airway inflammatory diseases

CHEN Zhu, LIANG Haihai*

(College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Airway inflammatory diseases are characterized by abnormally enhanced airway inflammation, airway obstruction, and airway remodeling, mainly including asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The incidence of airway inflammatory diseases is rising steadily in recent years, placing a huge burden on the global healthcare. However, its pathogenesis has not been fully clarified, and it is urgent to find molecular targets for the therapy of airway inflammatory diseases. Long non-coding RNA (lncRNA) is dysregulated in airway inflammatory diseases, acting as a key regulatory molecule that affects the occurrence and progress of airway inflammatory diseases. Abnormally expressed lncRNA is expected to be a biomarker and therapeutic target for airway inflammatory diseases. This paper reviews the roles of lncRNA in airway inflammatory diseases.

Key Words: lncRNA; airway inflammatory diseases; biomarker; therapeutic target

气道炎症性疾病的发病机制复杂, 主要由遗传和环境等因素诱发炎症因子释放, 进而激活炎症信号通路, 引起疾病发生。气道炎症性疾病影响着全世界数百万人, 且在全球范围内的发病率呈上升趋势。据报道, 每年约有300万患者死于气道炎症性疾病, 其中哮喘和慢性阻塞性肺病占比最高。目前, 临床中常使用的药物如糖皮质激素只

能控制症状, 并不能逆转呼吸道结构和功能的损伤, 且对部分患者无效。因此, 亟需寻找新的治疗靶点和完善气道炎症性疾病的防治策略。lncRNA参与调控多种疾病的病理进程, 然而其在气道炎症性疾病中的作用机制尚不明确。因此, 本文对lncRNA在气道炎症性疾病中的作用进行综述, 旨在阐明lncRNA作为气道炎症性疾病的治疗

收稿日期: 2023-11-02

基金项目: 黑龙江省杰出青年基金资助项目(JQ2022H001)

第一作者: E-mail: c18153149640@163.com

*通信作者: E-mail: lianghaihai@ems.hrbmu.edu.cn

靶点及生物标志物的潜力。

1 LncRNA简介

LncRNA是长度超过200个核苷酸的非编码RNA, 缺乏编码开放阅读框, 不具有编码蛋白质的功能。根据其蛋白质编码基因的位置关系, 可将LncRNA大致分为五类: 正义LncRNA、反义LncRNA、内含子LncRNA、基因间LncRNA和双向LncRNA^[1]。LncRNA在细胞中的定位影响其调控机制: 定位于细胞核中的LncRNA主要调控染色质、转录或选择性剪接, 如LncRNA可以充当RNA支架, 将染色质调节蛋白募集到靶基因启动子中以激活基因的转录。在肝癌细胞中, lncTCF7通过将SWI/SNF复合物募集到转录因子7(transcription factor 7, TCF7)启动子中促进TCF7的转录^[1]。LncRNA还可充当“诱饵”, 阻止染色质相关蛋白与特定基因位点的结合。LncRNA Mhrt能与SWI/SNF复合物的ATP酶亚基Brg1结合, 阻止Brg1与染色质的相互作用^[2]。定位在细胞质中的LncRNA大多以竞争性内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的形式发挥作用。一些携带微小RNA(microRNA, miRNA)互补位点的LncRNA, 可作为ceRNA或miRNA的“海绵”, 竞争性结合miRNA, 阻止其介导的靶基因沉默。LncRNA OIP5-AS1通过海绵miR-410-3p上调白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)的表达, 促进细胞凋亡和炎症反应^[3]。细胞质中的LncRNA还能直接与mRNA结合形成RNA-RNA双链体来调节mRNA的稳定性。LncRNA Sirt1 AS直接结合Sirtuin1 mRNA以增加其稳定性, 从而上调Sirtuin1的表达, 抑制肺纤维化中上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的进展^[4]。

2 LncRNA在气道炎症性疾病中的调控作用与机制

2.1 LncRNA与哮喘

哮喘是一种气道慢性炎症性疾病, 其特征是支气管高反应性、黏液过多、气道炎症、气道重塑和气道狭窄, 常见咳嗽、喘息、呼吸急促和胸闷等症状^[5]。目前, 全球已有超3亿人患有哮喘; 到2025年, 全球哮喘患病人数预计将达到4亿^[6]。遗传

与环境因素之间的相互作用是哮喘发病的主因。临床上, 治疗哮喘常使用的糖皮质激素和 β_2 肾上腺素能受体激动剂易引起耐药和多种不良反应, 且对半数哮喘患者无效, 许多患者在长期使用 β_2 肾上腺素能受体激动剂治疗后脱敏^[7]。据报道, LncRNA参与调节哮喘病理机制中各种效应细胞的功能与活动, 具有作为哮喘新型治疗靶点的潜力。

哮喘加重通常归因于辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)/Th2的失衡。Th2细胞分泌Th2型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)以放大2型炎症; 而Th1细胞分泌Th1型细胞因子(IFN- γ 、IL-2、TNF- α)以限制2型炎症。Sun等^[8]发现, 哮喘患者外周血单核细胞中LncRNA TUG1表达上调, miR-29c表达下调, TUG1通过竞争性结合miR-29c上调巨噬细胞中共刺激分子B7-H3的表达, 促进Th2的分化, 加重哮喘。调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)/Th17失衡(Treg抑制/Th17功能亢进)与Th1/Th2失衡一样重要, 且与哮喘的进展和严重程度密切相关。Qiu等^[9]发现, 哮喘患者外周血中LncRNA MEG3表达上调, MEG3海绵化miR-17上调维甲酸相关孤儿受体 γ (retinoid-related orphan receptor γ , ROR γ t)的表达水平, 促进Th17相关促炎细胞因子IL-17及IL-22的表达, 使Treg/Th17失衡, 加重哮喘。LncRNA STAT4-AS1直接靶向ROR γ t蛋白, 阻止ROR γ t与IL-17基因启动子的相互结合, 从而抑制Th17分化以缓解哮喘中的炎症反应^[10]。

气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cells, ASMCS)过度增殖和迁移是气道重塑的主要原因。在没有任何刺激因子的情况下, 从哮喘患者体内获得的ASMCS在体外增殖的速度远快于非哮喘患者, 尤其是在致死性哮喘患者中, 提示了ASMCS在哮喘中的关键作用^[11]。Huang等^[12]发现, 哮喘患者血清中LncRNA MALAT1表达上调, MALAT1通过抑制miRNA-216a表达促进AMSCs的过度增殖、迁移和侵袭, 从而加重哮喘。LINC-PINT靶向miR-26a-5p上调磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达, 进而抑制ASMCS异常生长以减缓哮喘的进展^[13]。

IL-4诱导的M2巨噬细胞活化可以促进细胞募集和黏液分泌, 并导致哮喘的气道高反应性。Han

等^[14]发现, lncRNA PTPRE-AS1将染色质修饰物WD重复结构域5(WD repeat domain 5, WDR5)募集到受体型酪氨酸蛋白磷酸酶ε(receptor-type tyrosine protein phosphatase ε, PTPRE)的启动子中, 激活PTPRE的转录, 从而抑制IL-4诱导的M2巨噬细胞活化, 减轻过敏性哮喘中的炎症反应。lncRNA Dnmt3a在IL-4诱导的M2型巨噬细胞中高表达, 可通过上调DNA甲基转移酶3a(DNA methyltransferase 3a, Dnmt3a)在mRNA和蛋白质水平的表达, 促进M2巨噬细胞极化, 加重过敏性哮喘的炎症反应^[15]。另有研究表明, lnc-BAZ2B可提高BAZ2B pre-mRNA的稳定性以增强其顺式基因BAZ2B的表达, 从而上调干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)的转录, 促进M2巨噬细胞活化^[16]。综上所述, 靶向lncRNA调节巨噬细胞活化可能成为治疗过敏性哮喘的新策略。

2.2 lncRNA与慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以进行性、不可逆的气道阻塞和组织重塑为特征的肺部疾病, 通常表现为慢性支气管炎和肺泡组织破坏。COPD涉及多种发病机制, 主要包括炎症反应、氧化应激和肺结构细胞异常凋亡等。目前, 临床上主要通过药物、氧疗和康复训练来改善COPD患者气流受限所引起的呼吸困难, 但仍无法完全治愈COPD^[17]。在COPD患者肺组织中异常表达的lncRNA可调节COPD中的炎症反应、气道重塑等病理过程, 其在COPD的发病机制中发挥关键作用。

lncRNA IL-6-AS1在COPD患者肺组织中表达上调, 且与炎症反应高度相关。FISH实验结果表明, IL-6-AS1在细胞核和细胞质中均有表达。细胞质中IL-6-AS1充当内源性海绵竞争性结合miR-149-5p以稳定IL-6 mRNA; 细胞核中IL-6-AS1作为RNA支架将早期B-细胞因子1招募到IL-6启动子区, 促进IL-6转录。IL-6-AS1通过以上途径增加IL-6的表达, 促进COPD中的炎症反应^[18]。lncRNA SNHG5竞争性结合miR-132以上调PTEN的表达, 抑制COPD中炎性细胞因子(IL-1β、IL-6)的释放和细胞凋亡, 进而抑制炎症反应^[19]。这些研究揭示, lncRNA参与调控COPD的炎症反应。

COPD中的气道重塑涉及多种病理进程。支气管平滑肌细胞异常增殖是关键病理特征之一。lncRNA MCM3AP-AS1在COPD患者血浆中表达下调, 过表达MCM3AP-AS1可显著降低支气管平滑肌细胞的增殖速率, 抑制气道重塑过程^[20]。lncRNA COPDA1通过上调跨膜4域亚家族A成员1(membrane-spanning 4-domain family, subfamily A, member 1, MS4A1)的表达来增加钙库操纵的钙离子内流, 促进支气管平滑肌细胞的增殖, 加重气道重塑^[21]。炎症、纤维化、支气管周围胶原沉积也可促进气道重塑。lncRNA MIAT结合miR-29c-3p上调缺氧诱导因子-3α的表达, 促进炎症反应、EMT和胶原沉积, 加重气道重塑^[22]。lncRNA GAS5通过海绵化miR-217-5p增加PTEN的表达, 抑制COPD中的气道炎症和成纤维细胞活化, 减弱气道重塑^[23]。

肺结构细胞凋亡被认为是COPD的致病机制之一。Zhong等^[24]发现, 当暴露于香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)时, COPD大鼠肺部凋亡细胞的数量显著增加, 并伴有Bcl-2修饰因子(Bcl-2 modifying factor, BMF)蛋白水平的增加。lncRNA RP11-521C20.3通过靶向BMF细胞凋亡信号转导轴来抑制CSE诱导的细胞凋亡, 进而减缓COPD的进展。lncRNA HOTAIR在COPD患者肺部和暴露于CSE的肺血管内皮细胞中表达上调, 并通过DNA甲基转移酶1介导的Bcl-2启动子高甲基化来促进细胞凋亡和肺气肿, 靶向下调HOTAIR的表达可能是预防COPD的一种新疗法^[25]。

2.3 lncRNA与其他气道炎症性疾病

lncRNA在过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、伴鼻窦炎的慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)、支原体肺炎等疾病中均发挥重要作用。lncRNA GAS5在AR患者的鼻黏膜样本中表达上调, 并通过靶向miR-495增加GATA-3的表达, 促进Th2分化, 从而加重AR症状。鼻内给药GAS5敲除慢病毒通过下调GATA-3的表达减轻AR小鼠的症状^[26]。lncRNA MIR222HG通过吸附miR146a-5p激活TRAF6/IKK/IκB/p65信号通路, 抑制AR中巨噬细胞M2极化。鼻内注射MIR222HG过表达慢病毒可缓解AR小鼠的过敏性炎症反应, 提示MIR222HG作为AR新型治疗靶点的潜在作

用^[27]。Wang等^[28]基于免疫相关基因构建CRSwNP的诊断模型鉴定出5个潜在生物标志物,即LINC01198、LINC01094、LINC01798、LINC01829和LINC01320,其中,LINC01198充当miR-6776-5p的ceRNA,并通过调控PI3K/Akt信号通路和趋化因子信号通路,促进CRSwNP的发生。因此,LINC01198可能是治疗CRSwNP的潜在靶点。支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中lncRNA MALAT1表达显著增加,并且与IL-8和TNF- α 呈正相关,敲除MALAT1可减轻支原体感染小鼠的肺炎损伤程度,并抑制炎症因子分泌和磷酸化p65的表达。进一步研究发现,MALAT1通过NF- κ B调控支原体感染引起的气道和肺部炎症,从而参与支原体肺炎的进展^[29]。

3 lncRNA在气道炎症性疾病中的治疗应用

3.1 lncRNA作为生物标志物

lncRNA在气道炎症性疾病中表达失调,并且差异表达的lncRNA与疾病的严重程度相关。因此,lncRNA具有作为疾病生物标志物的潜力,特别是循环lncRNA,其作为生物标志物具有许多优势。循环lncRNA可从体液中通过非侵入性的方式获得,且体液中lncRNA表达具有稳定性^[30]。患者体内lncRNA的差异变化使其成为诊断气道炎症性疾病的潜在生物标志物(表1)。

在疾病的发生发展过程中,多种因素参与疾病进程,因此需要生物标志物联合诊断以增加诊断的准确性。已有研究对选定的lncRNA进行单独和组合测试发现,在某些情况下,单独或组合lncRNA可以达到非常高的诊断性能^[36]。在未来的研究中应建立与传统标志物或其他lncRNA的组合

诊断模型,探究联合诊断模型的诊断能力。由于样本量相对有限,以上研究数据应在更大的独立外部队列中得到证实。未来还应进一步开展多中心队列研究以提高结果的准确性。此外,还应检测这些lncRNA在其他恶性疾病或良性呼吸道疾病患者血清样本中的水平以评估其特异性。

3.2 lncRNA作为治疗靶点

lncRNA在气道炎症性疾病的发病机制中起重要作用,具有作为疾病治疗靶点的潜力。与靶向蛋白质的传统药物相比,核酸药物能从根本上调节致病基因的表达,具有高度特异性和长效性等优势。因此,lncRNA作为潜在治疗靶点在临床上备受关注。目前,常用的靶向方法有小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)和反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)。siRNA招募含有精氨酸的RNA诱导沉默复合物,促使lncRNA降解。ASO可以与互补RNA结合并募集核糖核酸酶H,引发RNA降解并改变下游蛋白质的表达。两种疗法在细胞中具有较好的疗效,但由于其在体内的毒性、脱靶效应及缺乏合适的递送载体,在临床应用方面仍有一定局限性。化学修饰的ASO、N-乙酰半乳糖胺配体修饰的siRNA可改善其药理活性,增强与靶点的亲和力。为了克服递送的障碍,高效和安全的递送载体对于ASO或siRNA疗法的研究和生产至关重要。脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNPs)适合包裹多种核酸药物,已成为基因治疗中常用的递送载体。两款基于LNPs递送的mRNA疫苗已被批准上市且显示出良好的安全性和有效性^[37]。

此外,细胞来源的外泌体,尤其是外泌体膜,由于从亲本细胞自然遗传的一系列表面黏附蛋白

表 1 潜在作为气道炎症性疾病生物标志物的lncRNA

疾病	lncRNA	来源	表达	作用	AUC	参考文献
哮喘	CASC2	血清	下调	诊断儿童哮喘	0.907	[31]
	BAZ2B	外周血单核细胞	上调	诊断儿童哮喘	0.850	[16]
	PCAT19	组织	上调	诊断2型哮喘	0.949	[32]
	LINC00847	外周血单核细胞	上调	区分哮喘急性加重期和缓解期	0.871	[33]
	PVT1	外周血单核细胞	上调	区分急性加重患者和健康对照组	0.953	[34]
COPD	OIP5-AS1	血清	上调	区分COPD患者和吸烟者	0.903	[3]
	MALAT1	血浆	上调	区分急性加重患者和健康对照组	0.969	[35]

注: AUC为受试者工作特征曲线下面积

和特定配体,从而表现出优异的靶向性。利用外泌体将外源性lncRNA类似物或抑制剂递送至体内靶细胞或组织,调节基因表达并抑制疾病进展可能是一种有效的治疗策略。Pei等^[38]使用外泌体膜修饰的聚乳酸-乙醇酸将Dnmt3aos smart silencer靶向递送到M2型巨噬细胞中,沉默lncRNA Dnmt3aos的表达,从而抑制M2巨噬细胞极化,显著减轻了小鼠的过敏性气道炎症,并显示出良好的生物安全性。无创吸入将治疗集中在肺部,并允许药物沉积在整个细支气管和肺泡上皮,从而提高依从性和减少全身暴露,是一种极具前景的给药方式。尽管迄今为止还没有批准用于临床的lncRNA疗法,但随着基于mRNA的ASO/siRNA药物的上市,lncRNA靶向药物的研究可能进入一个新时代。

4 总结与展望

近年来,lncRNA在气道炎症性疾病中的作用及机制愈发明确。基于现有研究成果,lncRNA有望成为气道炎症性疾病的诊断性生物标志物和治疗靶点。lncRNA可能帮助临床医生诊断疾病以便在疾病的早期阶段进行干预,从而获得更好的治疗效果。但是由于样本量不足、缺乏独立验证,且lncRNA的检测方法尚未标准化,lncRNA并未真正应用于临床诊断。联合传统的生物标志物来提高气道炎症性疾病的诊断准确性将是一个良好的研究方向。lncRNA疗法旨在基因水平上调节疾病进展,也有望缓解甚至治愈气道炎症性疾病。由于在细胞和动物模型中证明的病理生物学过程可能不适用于人类气道炎症性疾病以及缺乏足够的临床试验数据,lncRNA药物在人体中的疗效和安全性尚无定论,需要进一步的研究来确定基于肺部的治疗是否切实可行。所有基于RNA的疗法在临床中的转化都受到递送、特异性和耐受性相关问题的阻碍。未来,有必要进一步研究开发准确的lncRNA靶向方法和高效的递送系统,从而减少靶外效应对气道炎症性疾病治疗的潜在影响。此外,因lncRNA保守性差,目前许多关于lncRNA临床转化的研究受阻,而近几年的研究发现,一些lncRNA具有小的开放阅读框,可以被核糖体翻译为多肽,其中一些具有重要的生物学功能,这可

能成为临床转化研究的新方向^[39]。现阶段,对lncRNA编码肽功能的理解主要集中在调节肿瘤发展、肌肉活动和免疫反应上。例如,lncRNA AFAP1-AS1翻译的线粒体定位的保守微肽ATMLP可促进非小细胞肺癌的发生,且ROC曲线分析表明,ATMLP比经典生物标志物癌胚抗原具有更高的灵敏度和特异度^[40]。未来对lncRNA的研究不仅应检查RNA水平,还应关注编码肽的可能性。lncRNA编码肽的开发可能为疾病的预防、治疗和诊断提供新的见解。

参考文献

- [1] Wang Y, He L, Du Y, et al. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4): 413-425
- [2] Han P, Li W, Lin CH, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature*, 2014, 514(7520): 102-106
- [3] Hao W, Lin F, Shi H, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 regulates smoke-related chronic obstructive pulmonary disease via targeting microRNA-410-3p/IL-13. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11664-11676
- [4] Qian W, Cai X, Qian Q. Sirt1 antisense long non-coding RNA attenuates pulmonary fibrosis through sirt1-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Aging*, 2020, 12(5): 4322-4336
- [5] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485
- [6] Ahmad A. Pharmacological strategies and recent advancement in nano-drug delivery for targeting asthma. *Life*, 2022, 12(4): 596
- [7] Jacobson GA, Raidal S, Hostrup M, et al. Long-acting β_2 -agonists in asthma: enantioselective safety studies are needed. *Drug Saf*, 2018, 41(5): 441-449
- [8] Sun H, Wang T, Zhang W, et al. LncRNATUG1 facilitates Th2 cell differentiation by targeting the miR-29c/B7-H3 axis on macrophages. *Front Immunol*, 2021, 12: 631450
- [9] Qiu Y, Wu Y, Lin M, 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. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 386-394
- [10] He H, Qiu X, Qi M, et al. lncRNA STAT4-AS1 inhibited TH17 cell differentiation by targeting ROR γ t protein. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 8307280
- [11] Johnson P, Roth M, Tamm M, et al. Airway smooth muscle cell proliferation is increased in asthma. *Am J*

- Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 474-477
- [12] Huang J, Wang FH, Wang L, et al. LncRNA MALAT1 promotes proliferation and migration of airway smooth muscle cells in asthma by downregulating microRNA-216a. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8): 4124-4131
- [13] Gao P, Ding Y, Yin B, et al. Long noncoding RNA LINC-PINT retards the abnormal growth of airway smooth muscle cells via regulating the microRNA-26a-5p/PTEN axis in asthma. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107997
- [14] Han X, Huang S, Xue P, et al. LncRNA *PTPRE-AS1* modulates M2 macrophage activation and inflammatory diseases by epigenetic promotion of *PTPRE*. *Sci Adv*, 2019, 5(12): eaax9230
- [15] Li X, Zhang Y, Pei W, et al. LncRNA *Dnmt3a* regulates *Dnmt3a* expression leading to aberrant DNA methylation in macrophage polarization. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5077-5091
- [16] Xia L, Wang X, Liu L, et al. lnc-BAZ2B promotes M2 macrophage activation and inflammation in children with asthma through stabilizing BAZ2B pre-mRNA. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3): 921-932.e9
- [17] Wang C, Zhou J, Wang J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 248
- [18] Yi E, Zhang J, Zheng M, et al. Long noncoding RNA *IL6-AS1* is highly expressed in chronic obstructive pulmonary disease and is associated with interleukin 6 by targeting miR-149-5p and early B-cell factor 1. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e479
- [19] Shen Q, Zheng J, Wang X, et al. LncRNA *SNHG5* regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110016
- [20] Zhao K, Tu C, Liang K, et al. Long noncoding RNA *MCM3AP* antisense RNA 1 is downregulated in chronic obstructive pulmonary disease and regulates human bronchial smooth muscle cell proliferation. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 030006052093521
- [21] Zheng M, Hong W, Gao M, et al. Long noncoding RNA *COPDA1* promotes airway smooth muscle cell proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(5): 584-596
- [22] Gu W, Wang L, Deng G, et al. Knockdown of long noncoding RNA *MIAT* attenuates cigarette smoke-induced airway remodeling by downregulating miR-29c-3p-HIF3A axis. *Toxicol Lett*, 2022, 357: 11-19
- [23] Du Y, Ding Y, Shi T, et al. Long noncoding RNA *GAS5* attenuates cigarettesmoke-induced airway remodeling by regulatingmiR-217-5p/PTEN axis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(7): 931-939
- [24] Zhong Y, Li C, Xiang Y, et al. LncRNA *RP11-521C20.3* inhibits cigarette smoke extract-induced apoptosis in A549 cells by targeting BMF signaling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 669-682
- [25] Dai Z, Liu X, Zeng H, et al. Long noncoding RNA *HOTAIR* facilitates pulmonary vascular endothelial cell apoptosis via DNMT1 mediated hypermethylation of *Bcl-2* promoter in COPD. *Respir Res*, 2022, 23(1): 356
- [26] Zhu X, Wang X, Wang Y, et al. The regulatory network among *CircHIPK3*, *LncGAS5*, and *miR-495* promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 216
- [27] Wen S, Li F, Tang Y, et al. *MIR222HG* attenuates macrophage M2 polarization and allergic inflammation in allergic rhinitis by targeting the miR146a-5p/TRAFF6/NF- κ B axis. *Front Immunol*, 2023, 14: 1168920
- [28] Wang X, Zhu X, Peng L, et al. Identification of lncRNA biomarkers and *LINC01198* promotes progression of chronic rhinosinusitis with nasal polyps through sponge miR-6776-5p. *BioMed Res Int*, 2022, 2022: 9469207
- [29] Gu H, Zhu Y, Zhou Y, et al. LncRNA *MALAT1* affects mycoplasma pneumoniae pneumonia via NF- κ B regulation. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 563693
- [30] Xie Y, Zhang Y, Du L, et al. Circulating long noncoding RNA act as potential novel biomarkers for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer. *Mol Oncol*, 2018, 12(5): 648-658
- [31] Yang Y, Sun Z, Ren T, et al. Differential expression of lncRNA *CASC2* in the serum of childhood asthma and its role in airway smooth muscle cells proliferation and migration. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 197-207
- [32] Wang Z, Zhang J, Feng T, et al. Construction of lncRNA-Mediated competing endogenous RNA networks correlated with T2 asthma. *Front Genet*, 2022, 13: 872499
- [33] Hu J, Wang Z, Han S, et al. Expression of *LINC00847* in peripheral blood mononuclear cells of children with asthma and its prediction between asthma exacerbation and remission. *Genet Res*, 2022, 2022: 5678257
- [34] Wang Y, Lyu X, Wu X, et al. Long non-coding RNA *PVT1*, a novel biomarker for chronic obstructive pulmonary disease progression surveillance and acute exacerbation prediction potentially through interaction with microRNA-146a. *Clin Lab Anal*, 2020, 34(8): e23346
- [35] Liu S, Liu M, Dong L. The clinical value of lncRNA *MALAT1* and its targets miR-125b, miR-133, miR-146a, and miR-203 for predicting disease progression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Lab Anal*, 2020, 34(9): e23410
- [36] Gál Z, Gézsi A, Semsei ÁF, et al. Investigation of circulating lncRNAs as potential biomarkers in chronic

- respiratory diseases. [J Transl Med](#), 2020, 18(1): 422
- [37] Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. [Nat Rev Drug Discov](#), 2021, 20(11): 817-838
- [38] Pei W, Li X, Bi R, et al. Exosome membrane-modified M2 macrophages targeted nanomedicine: treatment for allergic asthma. [J Control Release](#), 2021, 338: 253-267
- [39] Zhang L, Tang M, Diao H, et al. LncRNA-encoded peptides: unveiling their significance in cardiovascular physiology and pathology-current research insights. [Cardiovasc Res](#), 2023, 119(12): 2165-2178
- [40] Pei H, Dai Y, Yu Y, et al. The tumorigenic effect of lncRNA AFAP1-AS1 is mediated by translated peptide ATMLP under the control of m⁶A methylation. [Adv Sci](#), 2023, 10(13): e2300314