

长链非编码RNA在促脂多糖致急性肺损伤中的作用

唐文婧, 刘 玲, 吴思奇, 唐 寅, 魏 珂*

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆 400016)

摘要: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS)的进展起着重要的调控作用。大多数lncRNA发挥着促进ALI/ARDS的作用, 这些lncRNA可通过诱导肺泡巨噬细胞极化、激活炎症信号通路、促进中性粒细胞募集以及诱导凋亡、焦亡、自噬等多种细胞过程介导肺部损伤。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是经典的诱导ALI/ARDS的药物, 能够引起广泛的肺部炎症。该文总结了近年来在LPS致ALI/ARDS模型中发挥损伤性作用的lncRNA, 以期为寻找ALI/ARDS的预防和治疗靶点提供新的思路。

关键词: 长链非编码RNA; 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征; 脂多糖

Roles of long non-coding RNA in promoting acute lung injury induced by lipopolysaccharide

TANG Wenjing, LIU Ling, WU Siqi, TANG Yin, WEI Ke*

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) plays an important role in regulating the progression of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). Current studies show that most lncRNAs play a role in promoting ALI/ARDS and these lncRNAs can mediate lung injury by inducing alveolar macrophage polarization, activating inflammatory signaling pathways, promoting neutrophil recruitment, and inducing various cellular processes such as apoptosis, pyroptosis and autophagy. Lipopolysaccharide (LPS) is a classical reagent for the induction of ALI/ARDS and is capable of causing widespread lung inflammation. This review summarized the lncRNAs that have played an injurious role in the LPS-induced ALI/ARDS model in recent years, with the aim of providing new ideas for finding preventive and therapeutic targets for ALI/ARDS.

Key Words: long non-coding RNA; acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; lipopolysaccharide

ALI/ARDS是指由各种非心源性因素所致的以严重低氧血症和呼吸窘迫为症状的急性呼吸衰竭。主要病理生理改变为肺内皮细胞通透性增加和肺泡上皮屏障受损, 进而导致肺间质水肿、肺泡内炎症细胞浸润、继发急性弥漫性肺泡损伤和肺部过度失调的炎症反应^[1]。ALI/ARDS的病因十

分复杂, 可分为直接病因(如细菌性肺炎)和间接病因(如脓毒血症)两类, 也可按照常见和少见危险因素分类。据报道, 10%的ICU患者和23%的机械通气患者会发生ALI/ARDS, 其ICU死亡率和住院死亡率分别为35.3%和40.0%; 即使患者在短时间内痊愈, 死亡率也达到31%; 而幸存者则伴有长期

收稿日期: 2022-07-13

基金项目: 重庆市卫健委医学高端后备人才科研项目(2017HBRC001); 重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(CSTC2019jscx-msxmX0214)

第一作者: E-mail: twj0280@stu.cqmu.edu.cn

*通信作者: E-mail: wk202448@hospital-cqmu.com

的后遗症,如肌肉骨骼障碍、神经心理障碍和肺功能障碍,严重影响生活质量^[2-4]。鉴于ALI/ARDS的高发病率、高死亡率及不良预后,针对其预防和治疗的特异性靶点亟待发掘。

近年来,lncRNA在调控ALI/ARDS等各种慢性炎症性疾病中的作用引起了广泛关注。lncRNA是一种作用方式复杂的调控性RNA分子,虽然其在人体内的丰度远低于信使RNA(messenger RNA, mRNA),但许多lncRNA在调节细胞稳态和基因表达方面发挥着核心作用^[5]。目前,有研究发现,不同的lncRNA能够促进ALI/ARDS的发生发展,可作为防治ALI/ARDS的生物标志物^[6]。

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁的主要成分,气管内滴注LPS诱导的动物肺损伤模型与人类ALI/ARDS的病理生理表现非常相似,表现出肺组织中性粒细胞聚集、肺水肿、过度的炎症反应和细胞死亡等特征。鉴于细菌性肺炎是ALI/ARDS最常见的病因之一,LPS诱导的ALI/ARDS模型便成为研究炎症相关肺损伤的分子机制和潜在治疗方法的较为重要和适用的体内系统^[7]。故本文针对近年来发表的有关lncRNA在LPS致ALI/ARDS研究中的具体功能和分子机制进行综述。

1 lncRNA概述

1.1 lncRNA的定义、分类及特点

lncRNA是一类长度大于200个且没有蛋白质编码功能的核苷酸转录本,属于非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)中的一类。lncRNA的分类缺乏明确的标准,目前最常使用的分类方式是根据其与邻近编码蛋白基因的位置关系分为基因间lncRNA、内含子区lncRNA、反义lncRNA、正义lncRNA、双向lncRNA,但这种分类方式并不包含任何lncRNA的功能信息^[8]。另一种常用的分类方式则是根据lncRNA在局部基因调控中的作用,分为调节邻近基因表达的顺式作用lncRNA和调控远处基因表达的反式作用lncRNA^[9]。经典的竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)机制就是一种反式调控方式,lncRNA通过竞争性结合微小RNA(microRNA, miRNA),抑制miRNA对其靶信使RNA(messenger RNA, mRNA)的降解作用,以

达到转录后基因调控的作用^[10]。

与mRNA相比,lncRNA的种属保守型差、具有组织特异性和时空特异性,但大部分lncRNA与mRNA一样,都需要RNA聚合酶Ⅱ(RNA polymerase Ⅱ, Pol Ⅱ)进行转录,并经历5'端加帽、剪接、3'端切割和聚腺苷酸化过程^[11]。这些特点暗示了lncRNA可能与mRNA一样具有重要的生物学意义。

1.2 lncRNA调控基因表达的方式

lncRNA可作为信号、诱饵、导向和支架分子,在表观遗传水平、转录和转录后层面对基因表达进行调控。在表观遗传水平,lncRNA可以介导染色质重塑、组蛋白修饰和启动子的甲基化,控制基因的表观遗传修饰;也可以直接与DNA产生杂交结构,比如形成三螺旋或R环(R-loops),介导基因沉默或激活^[12,13]。在转录水平,lncRNA通过调节转录因子(transcription factors, TF)和一些RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBPs)的活性或介导TF、Pol Ⅱ和某些蛋白质在启动子上的募集来调控转录过程^[9,14]。在转录后水平,lncRNA可直接与部分互补的mRNA形成双链,稳定或降解其结构;也可通过与RBPs结合,形成lncRNA-蛋白质复合物(lncRNPs),诱导RBPs的构象变化,以调节特定mRNAs的翻译修饰过程或信号通路的激活^[15]。

2 lncRNA在ALI/ARDS中具有特异性表达

随着高通量测序和基因芯片等转录组学技术的快速发展,相当数量的lncRNA已被证明在ALI/ARDS中具有显著的差异表达,是参与肺组织损伤与修复的重要调控因子。Wang等^[16]对LPS诱导的ALI小鼠肺组织进行lncRNA芯片测序,发现了2 632个差异表达的lncRNA和2 352个的差异表达的mRNA,构建lncRNA-mRNA共表达关系网络显示其中差异表达较高的lncRNA主要介导了LPS诱导的肺部免疫炎症过程。Teng等^[17]对LPS诱导的ALI小鼠肺组织进行全转录组测序,发现了201个差异表达的lncRNA,基因本体论分析和通路富集分析揭示这些lncRNA对ALI的病理过程起着重要作用。Luo等^[18]还揭示了在ALI大鼠的肺泡巨噬细胞中,lncRNA和mRNA表达谱在早期肺损伤阶段发生改变。其中,lncRNA4344是一个关键分子,通过吸

附miR-138-5p靶向NLRP3加速LPS刺激的肺泡巨噬细胞焦亡。Jia等^[19]还建立了基于ALI小鼠肺组织中308个差异lncRNA的ceRNA网络和209个差异mRNA的蛋白质互作网络, 这些网络的中心节点是与ALI相关的关键基因。由此可见, 这些失调的lncRNAs通过结合miRNAs或靶蛋白, 形成复杂的调控网络, 介导ALI/ARDS的各种病理生理过程, 成为治疗ALI/ARDS的有希望的靶点。表1总结了近年来发表的LPS致ALI/ARDS模型中损伤性lncRNAs的研究。

3 LncRNA促进ALI/ARDS的具体机制

3.1 LncRNA促进肺泡巨噬细胞极化

当肺组织巨噬细胞受到免疫代谢微环境或表观遗传学等因素的影响后, 会产生具有不同功能的表型, 即促炎的经典活化型(M1型)和抗炎的替代活化型(M2型)。巨噬细胞极化程度与ALI/ARDS的严重程度和预后密切相关, 在LPS的刺激下, 肺组织驻留的巨噬细胞和单核细胞来源的巨噬细胞发生M1型极化, 产生促炎细胞因子, 加重肺损伤^[40]。

表1 LncRNA对ALI/ARDS的调控作用

作用	LncRNA	组织/细胞/动物	干预	调控途径	干预结果	文献
促进肺泡巨噬细胞极化	MALAT1	小鼠原代肺泡巨噬细胞/小鼠	敲减	抑制Clec16a表达	抑制M1表型转化和炎症损伤	[20]
	SNHG1	RAW264.7/小鼠	沉默	P65/lncRNASNHG1/HMGB1	抑制巨噬细胞活化和炎症反应	[21]
激活NF-κB信号通路	PRNCR1	HPMECs/小鼠	敲减	MiR-330-5p/TLR4/NF-κB	抑制细胞炎症损伤	[22]
	NEAT1	A549/小鼠	敲减	MiR-98-5p/TLR4	抑制细胞炎症反应	[23]
		A549/小鼠	敲减	HMGB1/RAGE-NF-κB	提高细胞活力, 抑制细胞炎症反应	[24]
促进中性粒细胞募集	LincRNA-Cox2	小鼠原代肺泡巨噬细胞/小鼠	敲除	反式调控IL-6、CCL3、CCL4、CCL5表达	抑制中性粒细胞募集和炎症反应	[25]
	MINCR	SAEC/小鼠	敲减	MiR-146b-5p/TRAF6	抑制细胞凋亡, 减少中性粒细胞数量	[26]
介导细胞焦亡	MEG3	NR8383/小鼠	沉默	MiRNA-7b/NLRP3	抑制炎症反应	[27]
	OIP5-AS1	ALI患者血清/HPMECs/大鼠	敲减	MiR-223/NLRP3	抑制焦亡, 炎症反应和氧化应激	[28]
	NLRP3	NR8383/大鼠	沉默	MiR-138-5p/NLRP3	抑制炎症反应	[29]
	LINC00839	MPVECs/小鼠	沉默	MiR-223/caspase1/NLRP3	抑制焦亡和炎症反应	[30]
介导细胞自噬	SHNG14	A549/小鼠	敲减	MiR-223-3p/Foxo3a	抑制细胞自噬	[31]
	HOTAIR	A549、BEAS-2B/小鼠	敲减	MiR-17-5p/ATG2、ATG7、ATG16	抑制细胞自噬, 促进细胞增殖	[32]
介导细胞凋亡	MALAT1	HPAEpiC	敲减	MiR-194-5p/FOXP2	提高细胞活力, 抑制细胞凋亡	[33]
	SHNG14	MH-S/小鼠	敲减	MiR-34c-3p/WISP1	提高细胞活力, 抑制肺水肿	[34]
	SHNG16	A549	敲减	MiR-370-3p/IGF2	促进细胞增殖、抑制细胞凋亡和炎性损伤	[35]
		WI-38	敲减	MiR-146a-5p/CCL5	提高细胞活力、抑制细胞凋亡和炎症反应	[36]
	XIST	PMVECs/小鼠	敲减	MiR-146a-5p/STAT3	抑制炎症反应和细胞凋亡	[37]
	MIR3142HG	ALI患者血清/HPMECs/A549	敲减	MiR-95-5p/JAK2	抑制内皮细胞损伤和炎症	[38]
		HPMECs	敲减	MiR-450b-5p/HMGB1	提高细胞活力, 抑制凋亡和炎症反应	[39]

HPMECs: 人肺微血管内皮细胞; SAEC: 人肺上皮细胞系小气道上皮细胞; PMVECs: 肺微血管内皮细胞; HPAEpiC: 人肺泡上皮细胞; Clec16a: C型凝集素16a; HMGB1: 高迁移率族蛋白1; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6; NLRP3: NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3; Foxo3a: 叉头框转录因子3a; ATG2: 自噬相关基因2; ATG7: 自噬相关基因7; ATG16: 自噬相关基因16; FOXP2: 叉头框P2基因; WISP1: WNT1诱导信号通路蛋白1; IGF2: 胰岛素样生长因子2; CCL5: 趋化因子配体5; STAT3: 信号转导和转录激活因子3; JAK2: 酪氨酸激酶2

LncRNA转移相关肺腺癌转录物1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是最先被发现与人类非小细胞肺癌转移和预后相关的lncRNA,在肺和胰腺的表达量最高^[41]。LncRNA MALAT1可以调控肺泡巨噬细胞的表型转化来控制ALI/ARDS的进展。如lncRNA MALAT1在LPS刺激的巨噬细胞中显著升高,并通过增加Clec16a的表达,促进M1型巨噬细胞活化,敲低lncRNA MALAT1可以减少LPS诱导的小鼠肺组织和支气管肺泡灌洗中巨噬细胞的促炎表型^[20]。LncRNA小核仁RNA宿主基因1(small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1)也能诱导ALI时M1型巨噬细胞活化,LPS激活RAW264.7细胞中p65亚基的核转位后,p65与lncRNA SNHG1的启动子结合,促进lncRNA SNHG1转录并产生下游效应物HMGB1,HMGB1通过模式识别受体(TLR2和TLR4)和晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end product, RAGE)促进M1巨噬细胞激活和炎症反应,同时抑制M2巨噬细胞的形成^[21]。

3.2 LncRNA介导NF- κ B信号通路的激活

核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是许多炎症分子的转录因子,LPS诱导的NF- κ B信号的激活由TLR4的构象变化启动,TLR4是识别病原体相关分子模式的经典受体,可促进NF- κ B的磷酸化和核转位,在LPS诱导的ALI/ARDS炎症反应中发挥重要作用^[42]。

LncRNA前列腺癌非编码RNA1(prostate cancer non-coding RNA 1, PRNCR1)在LPS诱导的ALI小鼠肺组织中显著升高;通过靶向miR-330-5p/TLR4/NF- κ B轴加重LPS诱导的肺血管内皮细胞损伤和炎症反应^[22]。Chen等^[23]研究发现,lncRNA核斑点组装转录本1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)促进ALI/ARDS的作用也与NF- κ B的激活有关。LncRNA NEAT1通过吸附miR-98-5p上调TLR4的表达,加重LPS诱导的A549细胞炎症反应。此外,Zhou等^[24]在ALI小鼠和LPS诱导的A549细胞中均观察到lncRNA NEAT1的高表达,敲低lncRNA NEAT1可通过抑制HMGB1/RAGE/NF- κ B通路降低促炎细胞因子的浓度,减轻细胞毒性。

3.3 LncRNA介导中性粒细胞的募集

肺泡上皮细胞是肺受到外界细菌、病毒、过

敏原等打击时的第一道屏障,减轻肺上皮细胞趋化因子表达和嗜中性粒细胞的募集,将有益于控制肺部炎症疾病。

LincRNA-Cox2是一种长基因间非编码RNA,介导先天性免疫细胞中不同类型的免疫基因的激活和抑制。早期研究证实,lincRNA-Cox2通过结合染色质重塑复合物SWI/SNF反式激活巨噬细胞中NF- κ B控制的晚期初级应答基因转录,促进炎症基因启动子区的组蛋白甲基化^[43]。最近,Robinson等^[25]应用单细胞RNA测序发现,lincRNA-Cox2参与肺内稳态和先天免疫系统的调节,lincRNA-Cox2通过调控中性粒细胞趋化因子相关基因的表达(增加IL-6、CCL3和CCL4,减少CCL5)促进中性粒细胞在肺内的募集,从而加重ALI。LncRNA MINCR是一种新发现的lncRNA,在LPS损伤的小鼠肺组织和SAEC中上调,敲减lncRNA MINCR显著降低支气管肺泡灌洗液中嗜中性粒细胞的数量,并增加了抗炎细胞因子IL-10的表达水平。具体机制为lncRNA MINCR发挥ceRNA作用,吸附miR-146b-5p,增加TRAF6和磷酸化的p65的表达水平,加重ALI^[26]。

3.4 LncRNA介导细胞焦亡

细胞焦亡是一种半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)依赖的程序性细胞死亡方式,以细胞肿胀、孔隙形成、膜破裂并释放IL-1 β 和IL-18为特点。根据炎症小体和caspase的不同,焦亡通路分为AIM2、NLRP1、NLRP3、NLRC4、caspase-1介导的经典通路以及caspase-4、caspase-5、caspase-11介导的非经典通路^[44]。许多lncRNA可以通过靶向miRNAs和NLRP3炎症小体间接参与细胞焦亡的调节。

Liao等^[27]发现,沉默lncRNA母源表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)可以通过靶向miRNA-7b/NLRP3轴减少LPS诱导的NR8383细胞中IL-18、IL-1 β 以及caspase-1的水平,从而抑制LPS诱导的细胞焦亡。另一项研究显示,lncRNA Opa相互作用蛋白5反义转录本1(opa-interacting protein 5-antisense transcript 1, OIP5-AS1)在ALI/ARDS患者血清中上调。机制研究发现,lncRNA OIP5-AS1通过吸附miR-223,促进NLRP3炎症小体的形成,敲除lncRNA OIP5-AS1可抑制LPS处理的HPMEC

焦亡、炎症反应和氧化应激并促进细胞增殖^[28]。类似的, lncRNA NLRP3是miR-138-5p的ceRNA, 通过靶向miR-138-5p/NLRP3/IL-1 β 网络促进LPS处理的NR8383细胞中NLRP3炎性小体的形成从而诱发炎症反应^[29]。此外, lncRNA也可以是某些药物的作用靶点, 如七氟醚可以通过抑制LINC00839的表达, 提高miR-223表达以抑制下游NLRP3的产生, 减轻ALI/ARDS引起的肺部损伤^[30]。

3.5 lncRNA介导细胞自噬

自噬是细胞通过溶酶体降解途径处理受损细胞器或变性蛋白质的过程。在内环境稳定的条件下, 自噬提供一种保护机制, 但在严重细胞外毒素刺激期间, 如LPS刺激, 则导致自噬失调或过度活化, 引发非凋亡性细胞死亡^[45]。lncRNA可作为ceRNA分子促进ALI/ARDS期间的细胞自噬。

在LPS诱导的A549细胞中, lncRNA小核仁RNA宿主基因14(small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14)吸附miR-223-3p靶向Foxo3a, 促进A549细胞自噬^[31]。lncRNA HOX转录物反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是经典的与肺癌、肺纤维化密切相关的基因, 其作为海绵吸附miR-17-5p, 提高下游自噬基因ATG2、ATG7和ATG16的表达, 从而诱导LPS处理的A549细胞自噬, 驱动ALI^[32]。

3.6 lncRNA介导细胞凋亡

凋亡作为最常见的调节细胞死亡机制已在lncRNA介导的ALI/ARDS中得到广泛研究。大多数lncRNA通过ceRNA机制促进肺细胞凋亡。

在LPS处理的HPAEPiC细胞中, lncRNA MALAT1显著上调, 通过吸附miR-194-5p, 促进下游靶基因FOXP2的表达, FOXP2是促凋亡蛋白的转录因子, 可显著抑制细胞活力并促进凋亡, 从而加重ALI^[33]。在LPS处理的MH-S细胞和小鼠肺组织中, lncRNA SNHG14通过吸附miRNA-34c-3p上调WISP1表达, WISP1与细胞生长、转化和存活有关, 敲低lncRNA SNHG14或抑制WISP1都可以提高细胞活力和减轻炎症反应^[46]。此外, 在LPS诱导的A549细胞中, lncRNA-SNHG14吸附miR-124-3p, 靶向TGFB2途径, 促进A549细胞凋亡和炎症反应^[34]。有研究显示, lncRNA小核仁RNA宿主基因16(small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16)

分别靶向miR-370-3p和miR-146a-5p, 促进下游靶基因IGF2和CCL5的表达, 加重LPS诱导的A549和WI-38细胞凋亡和炎症反应^[35,36]。此外, lncRNA X非活性特异性转录本(X-inactive specific transcript, XIST)可促进LPS诱导的PMVEC的细胞凋亡和炎症反应。lncRNA XIST吸附miR-146a-5p, 从而上调STAT3, 有趣的是, STAT3不仅是lncRNA XIST的下游靶点, 也是其启动子, STAT3促进了lncRNA XIST的转录, 形成了STAT3/XIST的正反馈环, 提示lncRNA XIST是一个治疗ALI潜在的有价值的靶点^[37]。lncRNA MIR3142HG是一种新的影响肺部炎症因子释放的lncRNA, 在ALI患者的血清中过度表达, 并且在LPS处理后的HPMEC和A549细胞中也显著升高。机制上, lncRNA MIR3142HG靶向miR-95-5p/JAK2轴、miR-450b-5p/HMGB1轴, 通过抑制细胞活力、促进细胞凋亡加重ALI^[38,39]。

4 总结与展望

综上, lncRNA可通过多种机制促进ALI/ARDS的进展, 包括影响巨噬细胞的极化、中性粒细胞的募集、炎症信号通路的激活、调节细胞焦亡、自噬、凋亡等细胞过程。虽然lncRNA调控基因表达的方式十分复杂, 但目前大部分研究仍着重于ceRNA网络的挖掘。然而, 这种调控仅发生在转录后水平, 且在lncRNA定位于细胞质时发生。事实上, 定位于细胞核的lncRNA数量远大于定位在细胞质中的lncRNA数量, 前者可能有更复杂的调控基因表达的方式。未来对ALI/ARDS的研究可侧重于表观遗传修饰及转录调控层面的探索。其次, 由于lncRNA的种属保守性较差, 在动物研究中发现的有功能的lncRNA在人类中是否能找到相同或相似的序列是一个挑战。即便如此, lncRNA仍是目前研究ALI/ARDS发病机制、预防及治疗靶点的极富潜力的调控分子。

参考文献

- [1] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 031-039
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50

- countries. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800
- [3] Madotto F, Pham T, Bellani G, et al. Resolved versus confirmed ARDS after 24 h: insights from the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*, 2018, 44(5): 564-577
- [4] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2011, 364(14): 1293-1304
- [5] Grammatikakis I, Lal A. Significance of lncRNA abundance to function. *Mamm Genome*, 2022, 33(2): 271-280
- [6] Chen C, He Y, Feng Y, et al. Long non-coding RNA review and implications in acute lung inflammation. *Life Sci*, 2021, 269: 119044
- [7] Chen H, Bai C, Wang X. The value of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury model in respiratory medicine. *Expert Rev Resp Med*, 2010, 4(6): 773-783
- [8] St. Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet*, 2015, 31(5): 239-251
- [9] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407
- [10] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352
- [11] Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(9): 761-772
- [12] Niehrs C, Luke B. Regulatory R-loops as facilitators of gene expression and genome stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(3): 167-178
- [13] Davidovich C, Cech TR. The recruitment of chromatin modifiers by long noncoding RNAs: lessons from PRC2. *RNA*, 2015, 21(12): 2007-2022
- [14] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118
- [15] Ørom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. *Cell*, 2010, 143(1): 46-58
- [16] Wang J, Shen YC, Chen ZN, et al. Microarray profiling of lung long non-coding RNAs and mRNAs in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mouse model. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20181634
- [17] Teng X, Liao J, Zhao L, et al. Whole transcriptome analysis of the differential RNA profiles and associated competing endogenous RNA networks in LPS-induced acute lung injury (ALI). *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251359
- [18] Luo D, Liu F, Zhang J, et al. Comprehensive analysis of lncRNA-mRNA expression profiles and the ceRNA network associated with pyroptosis in LPS-induced acute lung injury. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 413-428
- [19] Jia X, Huang J, Wu B, et al. A competitive endogenous RNA network based on differentially expressed lncRNA in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Front Genet*, 2021, 12: 745715
- [20] Cui H, Banerjee S, Guo S, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124522
- [21] Hu C, Li J, Tan Y, et al. Tanreqing injection attenuates macrophage activation and the inflammatory response via the lncRNA-SNHG1/HMGB1 axis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Front Immunol*, 2022, 13: 820718
- [22] Yu Y, Sun H, Zhu L, et al. Downregulating lncRNA PRNCR1 ameliorates LPS-induced pulmonary vascular endothelial cell injury by modulating miR-330-5p/TLR4 axis. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(2): e22644
- [23] Chen J, Liu Q, Ding Z, et al. lncRNA NEAT1 aggravates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the miR-98-5p/TLR4 axis. *J Biochem Mol Tox*, 2021, 35(12): e22927
- [24] Zhou H, Wang X, Zhang B. Depression of lncRNA NEAT1 antagonizes LPS-evoked acute injury and inflammatory response in alveolar epithelial cells via HMGB1-RAGE signaling. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 1-11
- [25] Robinson EK, Worthington A, Poscablo D, et al. lincRNA-Cox2 functions to regulate inflammation in alveolar macrophages during acute lung injury. *J Immunol*, 2022, 208(8): 1886-1900
- [26] Gao W, Zhang Y. Depression of lncRNA MINCR antagonizes LPS-evoked acute injury and inflammatory response via miR-146b-5p and the TRAF6-NFκB signaling. *Mol Med*, 2021, 27(1): 124
- [27] Liao H, Zhang S, Qiao J. Silencing of long non-coding RNA MEG3 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by acting as a molecular sponge of microRNA-7b to modulate NLRP3. *Aging*, 2020, 12(20): 20198-20211
- [28] Ji J, Ye W, Sun G. lncRNA OIP5-AS1 knockdown or miR-223 overexpression can alleviate LPS-induced ALI/ARDS by interfering with miR-223/NLRP3-mediated pyroptosis. *J Gene Med*, 2022, 24(4): e3385
- [29] Luo D, Dai W, Feng X, et al. Suppression of lncRNA NLRP3 inhibits NLRP3-triggered inflammatory responses in early acute lung injury. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 898
- [30] Fu Z, Wu X, Zheng F, et al. Sevoflurane anesthesia ameliorates LPS-induced acute lung injury (ALI) by

- modulating a novel lncRNA LINC00839/miR-223/NLRP3 axis. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 159
- [31] Hong J, Mo S, Gong F, et al. lncRNA-SNHG14 plays a role in acute lung injury induced by lipopolysaccharide through regulating autophagy via miR-223-3p/Foxo3a. *Mediat Inflamm*, 2021, 2021: 1-15
- [32] Li Y, Liang Z, He H, et al. The lncRNA HOTAIR regulates autophagy and affects lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the miR-17-5p/ATG2/ATG7/ATG16 axis. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16): 8062-8073
- [33] Nan CC, Zhang N, Cheung KCP, et al. Knockdown of lncRNA MALAT1 alleviates LPS-induced acute lung injury via inhibiting apoptosis through the miR-194-5p/FOXO2 axis. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 586869
- [34] Zhu Y, Wang Y, Xing S, et al. Blocking SNHG14 antagonizes lipopolysaccharides-induced acute lung injury via SNHG14/miR-124-3p axis. *J Surg Res*, 2021, 263: 140-150
- [35] Zhang J, Mao F, Zhao G, et al. Long non-coding RNA SNHG16 promotes lipopolysaccharides-induced acute pneumonia in A549 cells via targeting miR-370-3p/IGF2 axis. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106065
- [36] Zhou Z, Zhu Y, Gao G, et al. Long noncoding RNA SNHG16 targets miR-146a-5p/CCL5 to regulate LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation in acute pneumonia. *Life Sci*, 2019, 228: 189-197
- [37] Li J, Xue L, Wu Y, et al. STAT3-activated lncRNA XIST accelerates the inflammatory response and apoptosis of LPS-induced acute lung injury. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6550-6557
- [38] Gao Y, Li S, Dong R, et al. Long noncoding RNA MIR3142HG accelerates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via miR-95-5p/JAK2 axis. *Hum Cell*, 2022, 35(3): 856-870
- [39] Gong X, Zhu L, Liu J, et al. MIR3142HG promotes lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating miR-450b-5p/HMGB1 axis. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(12): 4205-4215
- [40] Hu Q, Lyon CJ, Fletcher JK, et al. Extracellular vesicle activities regulating macrophage- and tissue-mediated injury and repair responses. *Acta Pharmaceutica Sin B*, 2021, 11(6): 1493-1512
- [41] Tano K, Mizuno R, Okada T, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS Lett*, 2010, 584(22): 4575-4580
- [42] Tang J, Xu L, Zeng Y, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272
- [43] 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 Immunol*, 2016, 196(6): 2799-2808
- [44] Feng Y, Li M, Yangzhong X, et al. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem*, 2022. doi: 10.1007/s13105-022-00909-1
- [45] Ryter SW, Choi AMK. Autophagy in the lung. *Proc Am Thoracic Soc*, 2010, 7(1): 13-21
- [46] Zhu J, Bai J, Wang S, et al. Down-regulation of long non-coding RNA SNHG14 protects against acute lung injury induced by lipopolysaccharide through microRNA-34c-3p-dependent inhibition of WISP1. *Respir Res*, 2019, 20(1): 233