

王宝玥,王永福,孙晓林. 长链非编码 RNA 在系统性硬化症中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 141-148.
Wang BY, Wang YF, Sun XL. Research progress of long non-coding RNA in systemic sclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 141-148.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.018

长链非编码 RNA 在系统性硬化症中的研究进展

王宝玥^{1,2},王永福^{2,3*},孙晓林^{2*}

(1.内蒙古科技大学包头医学院,内蒙古 包头 014010;2.内蒙古科技大学包头医学院
第一附属医院中心实验室(内蒙古自治区自体免疫学重点实验室),内蒙古 包头 014010;
3.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科,内蒙古 包头 014010)

【摘要】越来越多的研究表明长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)在内皮细胞损伤、炎症、癌症及自身免疫性疾病中发挥重要作用。系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)是一种发病机制尚未明确的自身免疫性疾病,而研究人员发现 lncRNA 可能通过调控免疫失调、微血管病变以及纤维化等过程参与 SSc 的发生和发展,还可能作为 SSc 的生物标志物来预测疾病的发生、活性程度以及进展阶段,因此可为 SSc 提供新的治疗靶点。
【关键词】长链非编码 RNA;系统性硬化症;发病机制;生物标志物;靶向治疗
【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856 (2023) 07-0141-08

Research progress of long non-coding RNA in systemic sclerosis

WANG Baoyue^{1,2}, WANG Yongfu^{2,3*}, SUN Xiaolin^{2*}

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China.
2. Central Laboratory of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology(Key Laboratory of Autoimmunity of Inner Mongolia), Baotou 014010.
3. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010)

【Abstract】Accumulating studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) plays major roles in endothelial injury, inflammation, cancer, and autoimmune diseases. Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease with an unclear pathogenesis. lncRNA may be involved in the occurrence and development of SSc by regulating immune disorders, microvascular disease, and fibrosis, and may be a biomarker of SSc to predict occurrence, activity and progression of the disease. Therefore, lncRNA may be a novel therapeutic target of SSc.
【Keywords】long non-coding RNA; systemic sclerosis; pathogenesis; biomarkers; targeted therapy
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)是一种
病因尚未明确且病死率较高的自身免疫性疾病^[1]。
SSc 的特征是自身免疫反应受到异常激活、微血管
发生病变以及皮肤等多器官发生纤维化,进而可引
起肺、肝、肾等多器官衰竭^[2]。由于其发病机制复
杂,并发症严重,SSc 被认为是风湿免疫治疗中最具

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(81860294);内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2019MS08055,2021MS08045);内蒙古自治区科技计划项目(201802089,2019GG052)。
【作者简介】王宝玥(1992—),女,硕士研究生,研究方向:自身免疫性疾病。E-mail:aidi9264@163.com
【通信作者】孙晓林(1989—),女,博士,主管检验师,研究方向:自身免疫性疾病。E-mail:yolo_1010@126.com
王永福(1968—)男,博士,教授,研究方向:风湿免疫学。E-mail:wyf5168@hotmail.com * 共同通信作者

挑战的疾病之一,而清楚地了解 SSc 潜在的发病机制将有助于 SSc 的预防、诊断和治疗。多项研究通过高通量测序技术发现,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在真核转录中发挥重要作用, lncRNA 可与 DNA、RNA 或蛋白质分子相互作用,调控基因的表达修饰、转录以及转录后的表达^[3]。近年来有学者发现, lncRNA 可能是 SSc 发病机制的重要参与者^[4-5],但是关于 lncRNA 在 SSc 中的作用尚未完全明确。因此,本文就 lncRNA 在 SSc 免疫失调、微血管病变、组织及器官纤维化,以及 SSc 临床诊断及治疗中作用的研究进展进行综述,进而为 SSc 的靶向治疗提供参考。

1 lncRNA 概论

lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸并且没有编码蛋白质能力的转录 RNA^[6]。大多数 lncRNA 是由 RNA 聚合酶 II 转录形成,只有少数是由 RNA 聚合酶 III 转录,具有 mRNA 样结构,但 lncRNA 比 mRNA 表达量低^[7]。根据 lncRNA 编码序列在蛋白质编码基因的位置可分为以下 5 类:编码序列在 mRNA 有义链上的正义 lncRNA、编码序列在 mRNA 反义链上的反义 lncRNA、编码序列来自 mRNA 内含子的内含子 lncRNA、编码序列完全在两个 mRNA 位点之间的基因间 lncRNA、编码序列位于邻近基因启动子 1 kb 范围内,但与该基因转录方向相反的双向 lncRNA^[8]。

lncRNA 功能多样且复杂, lncRNA 不仅可以作为信号分子、诱饵分子、向导分子和支架分子调节 mRNA 的转录^[9],还可以作为竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA),即“分子海绵”,与一些含有互补位点的微小 RNA(microRNA, miRNA)结合,从而抑制 miRNA 对其靶基因的调控作用^[10]。此外, lncRNA 在不同的器官、组织、细胞中呈特异性表达,但其表达水平,在不同疾病,或疾病的不同发展阶段会有所不同,因此, lncRNA 也可作为疾病诊断、治疗和预后的生物标志物^[11]。

2 lncRNA 在 SSc 中的作用机制

据报道, lncRNA 在一些自身免疫性疾病发生和发展中发挥关键作用。Yan 等^[12]研究表明,在类风湿关节炎患者中, lncRNA HIX003209 通过靶向 miRNA-6089,激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,促进巨噬细胞的增殖和炎症细胞因

子的产生,加重患者炎症反应。Liao 等^[13]研究证实, lncRNA RP11-2B6.2 在狼疮性肾炎患者的肾组织中呈高表达,该 lncRNA 通过抑制细胞因子信号传导抑制蛋白(suppressor of cytokine signaling, SOCS)1 的转录,促进肾细胞中 I 型干扰素的过度激活。然而, lncRNA 在 SSc 发病机制中的作用仍然知之甚少。有研究认为, SSc 发病相关的因子受到 lncRNA 的调控后,可引起免疫系统失调、内皮细胞损伤、组织缺血和慢性炎症,最终导致组织纤维化的形成^[14](见图 1)。

2.1 lncRNA 与 SSc 免疫失调

在 SSc 中,淋巴细胞、树突状细胞和单核细胞等免疫细胞激活后可分泌各种促炎细胞因子和生长因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transform growth factor- β , TGF- β),导致成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,从而引起组织纤维化^[15]。干扰素(interferon, IFN)反应是一种防御机制,可以防止病毒入侵并启动免疫反应^[16],而 IFN 反应在 SSc 发病机制中发挥重要作用。Wu 等^[17]研究表明,干扰素调节因子 7(interferon regulatory factor-7, IRF7)是促进 IFN 产生的关键因子,其表达水平在博来霉素诱导的 SSc 小鼠皮肤中显著增加,敲低 IRF7 基因可以抑制促炎因子及胶原蛋白的产生,减轻 SSc 小鼠炎症反应并改善真皮纤维化。Mariotti 等^[18]研究发现, lncRNA NRIR 可以增加 IFN 反应,引起 SSc 免疫系统的失调。在 SSc 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中 NRIR 的表达显著上调,当干扰 PBMC 中的 NRIR 表达时, IFN 靶基因 C-X-C 基序趋化因子配体 10(CXC chemokine ligand-10, CXCL10)和 CXCL11 的表达水平也同样降低,而这两种趋化因子可激活免疫细胞,导致 SSc 的免疫失调,加重炎症反应。Servaas 等^[19]通过分析 SSc 患者的转录组数据发现 886 个 lncRNA 在单核细胞中差异表达,其中 lncRNA PSMB8-AS1 是 SSc 患者 PBMC 中基因表达改变的关键调节因子,该 lncRNA 可调控 IL-6 和 TNF- α 的分泌,当 PSMB8-AS1 表达上调时, IL-6 和 TNF- α 的水平增加并且皮肤纤维化的程度也加重。

综上所述, IFN 反应与 SSc 免疫失调密切相关。Guo 等^[20]也证明 Anifrolumab 可通过抑制 IFN 反应,引起 SSc 患者血清中 CXCL10 水平和 CD40 配体的降低,减轻 SSc 患者炎症及组织纤维化。而 lncRNA

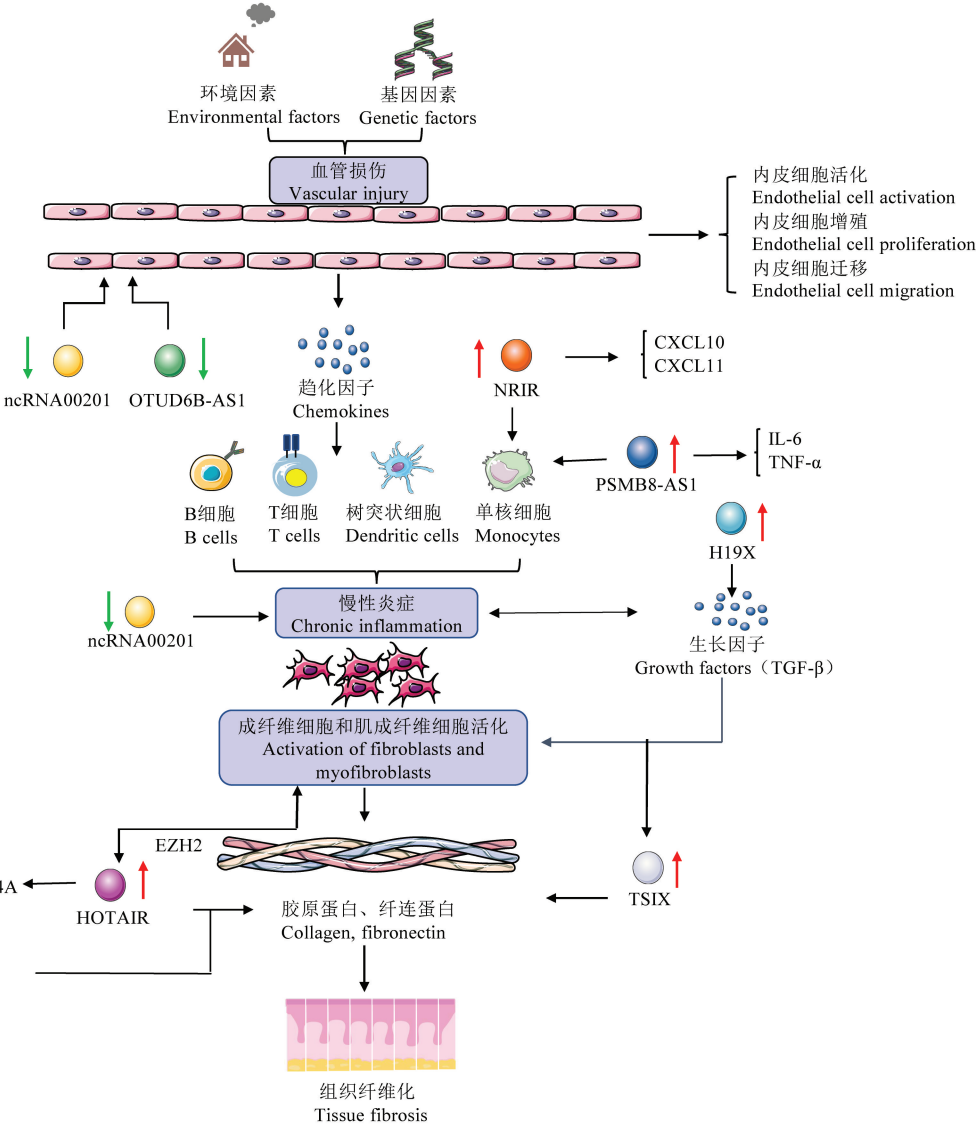


图 1 lncRNA 在 SSc 发病机制中的作用

Figure 1 Role of lncRNA in the pathogenesis of SSc

可以调控 IFN 反应引起 SSc 患者免疫细胞中促炎因子的活化,引起 SSc 免疫失调。因此深入探讨两者之间的联系,可为 SSc 的诊断和治疗提供新的思路。

2.2 lncRNA 与 SSc 微血管病变

SSc 微血管病变可能是由于内皮细胞受到损伤,导致血管狭窄,进而引起局部组织缺血,最终表现为皮肤硬化以及局部坏死等。研究表明,lncRNA STEEL、lncRNA GATA6-AS 和 lncRNA MANTIS 是血管生成的重要调节因子,这些 lncRNA 是通过血流动力和缺氧的刺激来调节血管生成^[21]。此外,一些 lncRNA 的异常表达可以加重血管内皮功能障碍,引起多种疾病的发生。Zeng 等^[22] 研究显示,与健康人群相比,血栓形成患者血清中的 lncRNA ANRIL 水平升高,ANRIL 进而通过靶向 miRNA-99a 和

miRNA-449a,上调自噬相关基因 beclin-1 的表达,引起血栓调节蛋白的表达水平升高,促进患者血栓形成;体内实验也证明干扰 ANRIL 的表达可减少 SD 大鼠的血栓形成。Zhang 等^[23] 研究发现,用高糖刺激人脐静脉内皮细胞时,这些内皮细胞中 lncRNA MALAT1 的表达水平显著升高;当抑制 lncRNA MALAT1 的表达时,可促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成,同时抑制内皮细胞凋亡,对改善内皮功能障碍具有重要意义。

在 SSc 中,细胞周期调节、细胞增殖和细胞凋亡对微血管病变尤为重要,其中血管平滑肌细胞持续地增殖可导致血管壁增厚和小动脉阻塞^[24]。细胞周期蛋白 D1 是最重要的细胞增殖相关基因之一^[25]。Takata 等^[26] 研究表明,在 SSc 患者病变皮肤

中 lncRNA OTUD6B-AS1 的表达下调,使用反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 干扰真皮成纤维细胞和人肺动脉平滑肌细胞中 OTUD6B-AS1 的表达,其真皮成纤维细胞和人肺动脉平滑肌细胞的凋亡受到抑制。此外,OTUD6B-AS1 敲低通过增加靶基因周期蛋白 D1 的表达水平,抑制了真皮成纤维细胞和人肺动脉平滑肌细胞的增殖,但这可能是一种抑制细胞凋亡的代偿机制。这些说明,OTUD6B-AS1 通过调节细胞周期蛋白 D1 的表达来控制细胞凋亡和增殖,从而引起了 SSc 的血管病变。

Dolcino 等^[27]对来自 20 例 SSc 患者和 20 例健康供体 PBMC 中 lncRNA 表达的分析显示,只有一个 lncRNA ncRNA00201 在 SSc 中显著下调,而 Sutaria 等^[28]研究表明该 lncRNA 还可促进肿瘤细胞的增殖,侵袭和迁移。进一步对 ncRNA00201 靶向 miRNA 和基因的生物信息学分析表明,其靶基因异质核糖核蛋白 C (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins C, hnRNP C) 可编码 SSc 相关的自身抗原,并且 ncRNA00201 在调节 SSc 的血管病变、自身免疫以及组织和器官纤维化中也发挥重要作用,这为 lncRNA 在 SSc 发病机制中的研究开辟了新的思路^[27]。因此,lncRNA 可能具有调控 SSc 血管病变的作用,但目前对 lncRNA 的研究多为转录组测序技术分析其差异表达,而具体的作用机制尚不十分清楚,故需要更多的样本以及进一步的临床试验去阐明 lncRNA 在 SSc 血管病变中的作用,进而为 SSc 的治疗带来新的突破。

2.3 lncRNA 与 SSc 纤维化

TGF- β 既可以诱导胶原蛋白和其他细胞外基质的过量生成,也可以抑制细胞外基质的降解,因此 TGF- β 是 SSc 纤维化过程中的关键调节因子^[29]。Wang 等^[30]研究发现,SSc 患者的血清和皮肤成纤维细胞中的 lncRNA TSIX 表达上调,该 lncRNA 可能是通过促进 TGF- β 信号传导,导致成纤维细胞中的胶原蛋白的合成增强;当干扰 TSIX 的表达时,I 型胶原蛋白的水平降低,表明 lncRNA 可参与调节 SSc 纤维化。H19X 是一种在 X 染色体上发现的基因间 lncRNA,Pachera 等^[31]研究证实,lncRNA H19X 可通过抑制 DNA 损伤诱导的转录本 4 样蛋白 (DNA damage-inducible transcript 4-like protein, DDIT4L) 基因的转录,促进 TGF- β 活化,引起成纤维细胞分化成肌成纤维细胞,导致细胞外基质的过量沉积,也

可通过抑制肌成纤维细胞的凋亡进一步加重 SSc 患者皮肤纤维化;此外,lncRNA H19X 在肺纤维化、克罗恩病患者的回肠中同样高表达,因此对 H19X 进行靶向药物的研发可能有助于预防许多疾病纤维化的发生。

除了 TGF- β 可以调控 SSc 纤维化,Notch 信号通路也可以调控肌成纤维细胞的活化,从而参与 SSc 纤维化的形成^[32]。有研究表明,在胶质母细胞瘤中,miRNA-34a 可通过抑制 Notch 信号传导来影响细胞增殖^[33]。Wasson 等^[34]通过体外实验证明,在 SSc 真皮成纤维细胞中,lncRNA HOTAIR 通过促进组蛋白甲基转移酶 Zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的表达,引起 miRNA-34a 的表观遗传抑制,继而增强 Notch1 的信号传导,从而诱导肌成纤维细胞分化及胶原蛋白的形成;此外,在真皮成纤维细胞中的过表达 HOTAIR,可直接引起胶原蛋白 1A1、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -Smooth Actin, α -SMA) 等纤维化标志物的水平升高以及 EZH2 的数量增加。Tsou 等^[35]研究表明,EZH2 可促进 SSc 纤维化的形成。另一项关于 HOTAIR 的研究发现,HOTAIR 可以激活 Notch 信号来促进 Hedgehog 信号通路转录因子 Gli2 的表达,增加真皮成纤维细胞中的胶原蛋白及 α -SMA 的表达水平,促进 SSc 纤维化^[36]。

此外,Messemaker 等^[37]发现,SSc 患者皮肤中许多反义 lncRNA 的表达上调,其中 CTBP1-AS2、OTUD6B-AS1 和 AGPP2-AS1 与皮肤纤维化有关。总之,lncRNA 与 SSc 纤维化的形成密切相关,lncRNA 不仅能作为 ceRNA 促进肌成纤维细胞的分化,还能直接调控纤维化相关因子的水平,而目前也有一些研究通过干扰 lncRNA 的表达水平,来达到治疗效果,因此今后还需深入研究 lncRNA 在 SSc 纤维化中的作用机制 (表 1)。

3 lncRNA 在 SSc 临床诊断及治疗中的作用

鉴于 lncRNA 在 SSc 发病机制中的重要性,研究人员通过 RNA 测序等技术发现 SSc 患者体内有很多差异表达的 lncRNA,这些 lncRNA 可能作为 SSc 的生物标志物来预测疾病的发生、活性程度以及进展阶段,而深入分析 lncRNA 和 SSc 的相关性,可为 SSc 临床诊断及治疗提供帮助。

3.1 lncRNA 可能作为 SSc 生物标志物

抗分化非编码 RNA (anti-differentiation ncRNA,

表 1 参与 SSc 发病机制的 lncRNA
Table 1 lncRNA involved in the pathogenesis of SSc

lncRNA	表达水平 Expression level	组织或细胞类型 Tissue or cell type	靶基因 Target gene	作用 Role
NRIR	↑	单核细胞 Monocytes	CXCL10, CXCL11	增加 IFN 反应,引起 SSc 免疫系统的失调 ^[18] 。 Increases IFN response and causes dysregulation of SSc immune system.
PSMB8-AS1	↑	单核细胞 Monocytes	IL-6, TNF-α	引起 SSc 免疫失调,并促进 SSc 皮肤纤维化 ^[19] 。 Causes SSc immune dysregulation and promotes SSc skin fibrosis.
OTUD6B-AS1	↓	皮肤组织,人肺动脉平滑肌细胞 Skin tissue, human pulmonary artery smooth muscle cells	细胞周期蛋白 D1 Cyclin D1	通过调节细胞周期蛋白 D1 的表达来控制细胞凋亡和增殖,引起 SSc 的血管病变 ^[26] 。 Regulation of Cyclin D1 expression to control apoptosis and proliferation and causes vascular lesions in SSc.
ncRNA00201	↓	单核细胞 Monocytes	hnRNPC	调节 SSc 血管病变、自身免疫和组织纤维化以及肿瘤细胞的增殖 ^[27] 。 Regulation of SSc vasculopathy, autoimmunity and tissue fibrosis, and tumor cell proliferation.
TSIX	↑	皮肤组织 Skin tissue	I 型胶原蛋白 Collagen type I	TSIX 的上调导致 I 型胶原蛋白的表达显著升高,促进 SSc 组织纤维化 ^[30] 。 Upregulation of TSIX leads to a significant increase in type I collagen expression and promotes SSc tissue fibrosis.
H19X	↑	皮肤、肺组织 Skin tissue, lung tissue	DDIT4L	H19X 促进 TGF-β 诱导的细胞外基质合成以及肌成纤维细胞分化,引起 SSc 的组织纤维化 ^[31] 。 H19X promotes TGF-β-induced extracellular matrix synthesis as well as myofibroblast differentiation, which in turn causes tissue fibrosis in SSc.
HOTAIR	↑	皮肤组织 Skin tissue	通过调控 EZH2 来抑制 miRNA-34a Inhibition of miRNA-34a by regulating EZH2	促进胶原蛋白和 α-SMA 表达增加,抑制 miRNA-34a, 并激活 Notch 信号,引起 SSc 的组织纤维化 ^[34] 。 Promotes increased collagen and α-SMA expression, inhibits miRNA-34a, and activates Notch signaling, which in turn causes tissue fibrosis in SSc.
CTBP1-AS2, AGPP2-AS1	↑	皮肤组织 Skin tissue	本研究未提及 Not mentioned in this study	本研究未提及 ^[37] Not mentioned in this study

ANCR)是一种表皮 lncRNA,可抑制祖细胞分化,使表皮维持在基底层^[38]。终末分化诱导的非编码 RNA(terminal differentiation-induced ncRNA TINCR)可调控与分化相关的基因,促进角质形成细胞分化^[39]。SPRY4 内含子转录物 1 (SPRY4 intronic transcript 1,SPRY4-IT1) 来源于 Sprouty4 基因的内含子,在黑色素细胞、角质形成细胞中高表达,可以阻止细胞凋亡,促进黑色素瘤的生长^[40]。远端 HOXA 转录物(the HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)可控制细胞生长、增殖和凋亡^[41]。而 Abd-Elmawla^[42] 研究发现,在 SSc 患者血浆中 lncRNA TINCR、lncRNA HOTIP 和 lncRNA SPRY4-IT1 的表达水平升高,lncRNA ANCR 表达水平下降;改良 Rodnan 评分也发现,SPRY4-IT1、HOTIP 和

MRSS 的表达水平与 SSc 患者皮肤评分呈正相关,而 ANCR 表达水平仅与局限性皮肤型 SSc 患者的皮肤评分呈负相关。在 SSc 患者血浆中 ANCR 下调促进祖细胞分化,TINCR 上调促进角质形成细胞分化,因此可能增加 SSc 患者的表皮厚度。SPRY4-IT1 可与 miR-101-3p 结合,通过调节靶基因 ZEB1 的表达来促进宫颈癌的上皮-间充质转化^[43],而上皮-间充质转化与 SSc 纤维化的形成密切相关,但是在 SSc 血浆中高表达的 SPRY4-IT1 是否促进 SSc 纤维化还需进一步研究。同样,HOTIP 可作为 miR-150 的竞争性内源性 RNA 促进肝星状细胞活化,进而导致肝纤维化^[44],而 SSc 患者血浆中 HOTIP 的表达上调也可能与 SSc 纤维化有关。此外,这些 lncRNA 与 SSc 患者的临床数据也存在相关性。

ANCR 表达水平与疾病持续时间、患者血脂情况和肺动脉高压呈正相关, TINCR 表达水平和血沉正相关, HOTIP 表达水平与抗核抗体呈正相关, SPRY4-IT1 表达水平不仅与肺动脉高压呈正相关, 还可区分 SSc 的临床亚型, 预测 SSc 的严重性^[42]。这些表明 lncRNA 可能作为 SSc 的生物标志物, 帮助 SSc 的诊断以及评估 SSc 患者的治疗效果。

3.2 lncRNA 与 SSc 治疗

由于 lncRNA 独特的自身优势, 其表达更特异, 更能反映疾病的状态, 因此 lncRNA 可能是治疗 SSc 的新靶点。

Tang 等^[45]发现, 在博来霉素诱导的小鼠皮肤中, lncRNA GAS5 表达下调, 而增加 GAS5 的表达水平, 可抑制 TGF- β 诱导的成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变, 降低胶原蛋白和 α -SMA 的水平, 改善小鼠皮肤纤维化。Nong 等^[46]研究表明, lncRNA COL1A2-AS1 在肥厚的疤痕组织和成纤维细胞中表达水平升高, 该 lncRNA 可作为内源性海绵吸附 miRNA-21, 促进 TGF- β 负调节因子 SMAD7 的转录, 进而抑制成纤维细胞的增殖。此外, 核富含丰富的转录本 1 (nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1) 参与了多种疾病纤维化的发展。Zhang 等^[47]发现, NEAT1 通过靶向 miRNA-9-5p, 促进 TGF- β 信号传导, 引起肺纤维化的形成。Ye 等^[48]研究显示, NEAT1 可作为“分子海绵”结合 miRNA-129-5p, 增加细胞因子信号转导抑制因子 2 (suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2) 的水平, 导致酒精性肝炎患者的肝纤维化发生; Li 等^[49]证明, NEAT1 通过抑制 miRNA-129, 上调 I 型胶原蛋白的表达, 引起肾纤维化的形成。而 SSc 可引起肺、肝、肾等器官的纤维化, 因此 NEAT1 也可能与 SSc 纤维化的发生和发展相关, 但需要相关研究去证明, 而干扰 NEAT1 的表达有望成为治疗 SSc 纤维化的新策略。

研究表明反义寡核苷酸 (antisense Oligonucleotide, ASO) 和小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 可以与 lncRNA 的互补序列特异性结合, 抑制 lncRNA 的转录, 影响其靶基因功能, 因此靶向 lncRNA 可能成为治疗疾病的新兴方法^[50]。同时, 有研究证实靶向 lncRNA 可以治疗肿瘤和神经系统的疾病, 但由于靶向 lncRNA 的疗法存在特异性低、特异性传递阻滞以及脱靶效应等问题, 导致这种疗法目前还处在临床开发阶段, 无法

应用到疾病的治疗中^[51]。此外, 关于靶向 lncRNA 治疗 SSc 的研究也较为缺乏, 但随着不断的临床试验和技术的提高, 相信这种治疗面临的挑战终将被克服。

4 总结与展望

长期以来, SSc 是一个无法攻克的难题, 其疾病的反复性、治疗的长期性以及并发症的严重性和药物的不良反应, 不仅给人体造成了损害, 还给心理上带来了无法治愈的创伤。因此, 更加深入地了解 SSc 的发病机制, 寻找更有效的治疗方法成为了当务之急。目前, 我们了解到 SSc 的常见特征有自身免疫功能异常、血管损伤、皮肤和器官纤维化等, 那么这些特征具体的调节机制值得我们深入研究。近些年来, 随着高通量测序等技术的发展, lncRNA 与 SSc 发病机制的相关性逐渐显现出来。研究人员发现 lncRNA 在调控 SSc 自身免疫、血管损伤以及组织和器官纤维化中均发挥重要作用, 包括调控单核细胞中 IFN 反应的 lncRNA NRIR、参与细胞激活并促进炎症细胞因子产生的 lncRNA PSMB8-AS1、抑制成纤维细胞凋亡的 lncRNA OTUD6B-AS1、促进胶原增加的 lncRNA TSIX、增强 TGF- β 驱动细胞外基质产生的 lncRNA H19X、导致肌成纤维细胞数量增加的 lncRNA HOTAIR, 而 ncRNA00201 不仅调节 SSc 自身免疫、血管损伤以及组织和器官纤维化, 在致癌方面也发挥作用。此外, lncRNA 还有望成为帮助疾病诊断、提供预后和评估疗效的生物标志物。

但由于 lncRNA 复杂多样、保守性低以及目前的生物学技术发展较慢等原因, 仍有很多谜团待解开, 比如 lncRNA 调控 SSc 的具体机制, 作为生物标志物, lncRNA 是否比其他非编码 RNA 更具有优势, 能否研发出靶向 lncRNA 的药物, 均需要进一步去验证。除此之外, 有些研究仅存在于体外实验, 样本量小、可靠性低, 缺乏体内研究以及动物实验, 也需要通过大量的探索实验去逐步验证。但总体来说, 深入研究 lncRNA 的生物学功能和靶向 lncRNA 的治疗技术, 有望成为 SSc 的治疗手段之一。

参考文献:

- [1] Abignano G, Hermes H, Piera-Velazquez S, et al. Global gene expression analysis of systemic sclerosis myofibroblasts demonstrates a marked increase in the expression of multiple *NBPF* genes [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20435.
- [2] Orlandi M, Lepri G, Damiani A, et al. One year in review

- 2020; systemic sclerosis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 3–17.
- [3] Chen X, Song J, Wang X, et al. LncRNA LINC00460: function and mechanism in human cancer [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(1): 3–14.
 - [4] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 96–118.
 - [5] Yin H, Li R, Lu L, et al. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: novel and emerging treatment approaches [J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(11): 77.
 - [6] 王利然, 杨丽红, 宁文华, 等. 长链非编码 RNA 调控血管新生的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 143–149.
 - [7] Carlevaro-Fita J, Johnson R. Global positioning system: understanding long noncoding RNAs through subcellular localization [J]. Mol Cell, 2019, 73(5): 869–883.
 - [8] 李发靖, 陈鹏, 杨仁华, 等. LncRNA 调控细胞自噬的分子机制及在神经系统疾病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 111–116, 122.
 - [9] Walther K, Schulte LN. The role of lncRNAs in innate immunity and inflammation [J]. RNA Biol, 2021, 18(5): 587–603.
 - [10] Tsai CY, Hsieh SC, Wu TH, et al. Pathogenic roles of autoantibodies and aberrant epigenetic regulation of immune and connective tissue cells in the tissue fibrosis of patients with systemic sclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3069.
 - [11] Rusek M, Krasowska D. Non-coding RNA in systemic sclerosis: a valuable tool for translational and personalized medicine [J]. Genes (Basel), 2021, 12(9): 1296.
 - [12] Yan S, Wang P, Wang J, et al. Long non-coding RNA HIX003209 promotes inflammation by sponging miR-6089 via TLR4/NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2218.
 - [13] Liao Z, Ye Z, Xue Z, et al. Identification of renal long non-coding RNA RP11-2B6.2 as a positive regulator of type I interferon signaling pathway in lupus nephritis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 975.
 - [14] Muntyanu A, Le M, Ridha Z, et al. Novel role of long non-coding RNAs in autoimmune cutaneous disease [J]. J Cell Commun Signal, 2022, 16(4): 487–504.
 - [15] Benfaremo D, Svegliati S, Paolini C, et al. Systemic sclerosis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches [J]. Biomedicines, 2022, 10(1): 163.
 - [16] Valadkhan S, Plasek LM. Long non-coding RNA-mediated regulation of the interferon response: a new perspective on a familiar theme [J]. Pathog Immun, 2018, 3(1): 126–148.
 - [17] Wu M, Skaug B, Bi X, et al. Interferon regulatory factor 7 (IRF7) represents a link between inflammation and fibrosis in the pathogenesis of systemic sclerosis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11): 1583–1591.
 - [18] Mariotti B, Servaas NH, Rossato M, et al. The long non-coding RNA NR1R drives IFN-response in monocytes: implication for systemic sclerosis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 100.
 - [19] Servaas NH, Mariotti B, van der Kroef M, et al. Characterization of long non-coding RNAs in systemic sclerosis monocytes: a potential role for PSMB8-AS1 in altered cytokine secretion [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4365.
 - [20] Guo X, Higgs BW, Bay-Jensen AC, et al. Suppression of T cell activation and collagen accumulation by an anti-IFNAR1 MAb, anifrolumab, in adult patients with systemic sclerosis [J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(10): 2402–2409.
 - [21] Subramaniam N, Nair R, Marsden PA. Epigenetic regulation of the vascular endothelium by angiogenic lncRNAs [J]. Front Genet, 2021, 12: 668313.
 - [22] Zeng R, Song XJ, Liu CW, et al. LncRNA ANRIL promotes angiogenesis and thrombosis by modulating microRNA-99a and microRNA-449a in the autophagy pathway [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(12): 7441–7448.
 - [23] Zhang SH, Zhang SG, Zhou P, et al. LncRNA MALAT1 affects high glucose-induced endothelial cell proliferation, apoptosis, migration and angiogenesis by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(19): 8551–8559.
 - [24] Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, et al. One year in review 2019: systemic sclerosis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(4): 3–14.
 - [25] Zhang Z, Cui Z, Xie Z, et al. Deubiquitinase USP5 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation by stabilizing cyclin D1 [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(10): 3995–4011.
 - [26] Takata M, Pachera E, Frank-Bertoncelj M, et al. OTUD6B-AS1 might be a novel regulator of apoptosis in systemic sclerosis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1100.
 - [27] Dolcino M, Tinazzi E, Puccetti A, et al. In systemic sclerosis, a unique long non coding RNA regulates genes and pathways involved in the three main features of the disease (vasculopathy, fibrosis and autoimmunity) and in carcinogenesis [J]. J Clin Med, 2019, 8(3): 320.
 - [28] Sutaria DS, Jiang J, Azevedo-Pouly ACP, et al. Expression profiling identifies the noncoding processed transcript of HNRNPU with proliferative properties in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Noncoding RNA, 2017, 3(3): 24.
 - [29] Xu B, Xu G, Yu Y, et al. The role of TGF- β or BMPR2 signaling pathway-related miRNA in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis [J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 288.
 - [30] Wang Z, Jinnin M, Nakamura K, et al. Long non-coding RNA TSIX is upregulated in scleroderma dermal fibroblasts and controls collagen mRNA stabilization [J]. Exp Dermatol, 2016, 25(2): 131–136.
 - [31] Pachera E, Assassi S, Salazar GA, et al. Long noncoding RNA H19X is a key mediator of TGF- β -driven fibrosis [J]. J Clin Invest, 2020, 130(9): 4888–4905.
 - [32] Seguro Paula F, Delgado Alves J. The role of the Notch pathway in the pathogenesis of systemic sclerosis: clinical implications

- [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021, 17(12): 1257–1267.
- [33] di Bari M, Bevilacqua V, De Jaco A, et al. miR-34a-5p mediates cross-talk between M2 muscarinic receptors and Notch-1/EGFR pathways in U87MG glioblastoma cells: implication in cell proliferation [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1631.
- [34] Wasson CW, Abignano G, Hermes H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR drives EZH2-dependent myofibroblast activation in systemic sclerosis through miRNA 34a-dependent activation of NOTCH [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(4): 507–517.
- [35] Tsou PS, Campbell P, Amin MA, et al. Inhibition of EZH2 prevents fibrosis and restores normal angiogenesis in scleroderma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(9): 3695–3702.
- [36] Wasson CW, Ross RL, Wells R, et al. Long non-coding RNA HOTAIR induces GLI2 expression through Notch signalling in systemic sclerosis dermal fibroblasts [J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 286.
- [37] Messemaker TC, Chadli L, Cai G, et al. Antisense long non-coding RNAs are deregulated in skin tissue of patients with Systemic sclerosis [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(4): 826–835.
- [38] Kretz M, Webster DE, Flockhart RJ, et al. Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR [J]. Genes Dev, 2012, 26(4): 338–343.
- [39] Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR [J]. Nature, 2013, 493(7431): 231–235.
- [40] Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, et al. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion [J]. Cancer Res, 2011, 71(11): 3852–3862.
- [41] Hu X, Tang J, Hu X, et al. Silencing of long non-coding RNA HOTTIP reduces inflammation in rheumatoid arthritis by demethylation of SFRP1 [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 468–481.
- [42] Abd-Elmawla MA, Hassan M, Elsabagh YA, et al. Deregulation of long noncoding RNAs ANCR, TINCR, HOTTIP and SPRY4-IT1 in plasma of systemic sclerosis patients: SPRY4-IT1 as a novel biomarker of scleroderma and its subtypes [J]. Cytokine, 2020, 133: 155124.
- [43] Fan MJ, Zou YH, He PJ, et al. Long non-coding RNA *SPRY4-IT1* promotes epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer by regulating the miR-101-3p/ZEB1 axis [J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20181339.
- [44] Zheng J, Mao Y, Dong P, et al. Long noncoding RNA HOTTIP mediates SRF expression through sponging miR-150 in hepatic stellate cells [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 1572–1580.
- [45] Tang R, Wang YC, Mei X, et al. LncRNA GAS5 attenuates fibroblast activation through inhibiting Smad3 signaling [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(1): C105–C115.
- [46] Nong Q, Li S, Wu Y, et al. LncRNA COL1A2-AS1 inhibits the scar fibroblasts proliferation via regulating miR-21/Smad7 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 319–324.
- [47] Zhang Y, Yao XH, Wu Y, et al. LncRNA NEAT1 regulates pulmonary fibrosis through miR-9-5p and TGF- β signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(16): 8483–8492.
- [48] Ye J, Lin Y, Yu Y, et al. LncRNA NEAT1/microRNA-129-5p/SOCS2 axis regulates liver fibrosis in alcoholic steatohepatitis [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 445.
- [49] Li C, Liu YF, Huang C, et al. Long noncoding RNA NEAT1 sponges miR-129 to modulate renal fibrosis by regulation of collagen type I [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(1): F93–F105.
- [50] Winkle M, El-Daly SM, Fabbri M, et al. Noncoding RNA therapeutics—challenges and potential solutions [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(8): 629–651.
- [51] Chen Y, Li Z, Chen X, et al. Long non-coding RNAs: from disease code to drug role [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2): 340–354.

[收稿日期]2022-11-03