

长链非编码 RNA- 微小 RNA-mRNA 轴在脓毒症中的调控作用研究进展

唐琦琦 修光辉 郭莹轩 孙洁 凌斌

云南大学附属医院(云南省第二人民医院)重症医学科,昆明 650021

通信作者:凌斌, Email: ynshhyicu@163.com

【摘要】 脓毒症是一种威胁生命的多器官功能障碍性疾病,病死率高,已成为影响重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因之一。长链非编码 RNA(lncRNA)和微小 RNA(miRNA)都参与了脓毒症的病理生理学过程,并能调控炎症反应,均可作为脓毒症的重要诊断指标和治疗靶点。lncRNA、miRNA 和 mRNA 之间相互作用,在脓毒症和多器官功能障碍中起着重要作用。本文就 lncRNA、miRNA 和 mRNA 的调控关系,以及 lncRNA-miRNA-mRNA 轴在脓毒症炎症免疫反应和多器官功能障碍疾病中的调控作用进行综述,以期对脓毒症及器官功能障碍的治疗提供新靶点和策略。

【关键词】 脓毒症; 多器官功能障碍; 长链非编码 RNA; 微小 RNA; mRNA

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81901950); 云南省基础研究计划面上项目(2019FB099); 云南省科技厅昆明医科大学联合专项项目(202001AY070001-166, 2019FE001-009); 云南省高层次卫生计生人才培养计划(H-2017060); 昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2021S090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210726-01089

Potential regulatory role of long non-coding RNA-microRNA-mRNA axis in sepsis

Tang Qiqi, Xiu Guanghui, Guo Yingxuan, Sun Jie, Ling Bin

Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Yunnan University (the Second People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650021, Yunnan, China

Corresponding author: Ling Bin, Email: ynshhyicu@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening multiple organ dysfunction disease with high mortality and has become leading causes of death affecting intensive care unit (ICU) patients. Both long non-coding RNA (lncRNA) and microRNA (miRNA) are involved in the pathophysiological process of sepsis and can regulate the inflammatory response, both of which could be used as important diagnostic indicators and therapeutic targets of sepsis. The interaction among lncRNA, miRNA and messenger RNA (mRNA) plays an important role in sepsis and multiple organ dysfunction. This paper reviewed the regulatory relationship of lncRNA, miRNA and mRNA, as well as the regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in inflammatory immune response and multiple organ dysfunction syndrome in sepsis, to provide new targets and strategies for the treatment of sepsis and organ dysfunction.

【Key words】 Sepsis; Multiple organ dysfunction; Long non-coding RNA; MicroRNA; Messenger RNA

Fund program: National Natural Science Foundation Program of China (81901950); Yunnan Province Basic Research Project of China (2019FB099); Yunnan Provincial Science and Technology Department Joint Funds of Kunming Medical University of China (202001AY070001-166, 2019FE001-009); Yunnan Provincial Health Training Project of High Level Talents of China (H-2017060); Postgraduate Innovation Fund Project of Kunming Medical University (2021S090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210726-01089

脓毒症是由感染介导的宿主反应失调导致的危及患者生命的器官功能障碍性疾病,若不及时采取合理的治疗措施,则进一步发展为脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[1]。脓毒症的发病机制十分复杂,存在炎症级联反应失控、免疫功能紊乱、凝血功能紊乱、肠道菌群/内毒素移位和细胞凋亡等假说,大量研究显示,炎症级联反应失控和免疫功能紊乱是脓毒症发生的主要机制^[2-3]。但目前对脓毒症发病机制的研究并未能在治疗策略上提供良好手段和靶点。脓毒症的病理生理变化相互作用、相互影响,使脓毒症的病情极其复杂多

变,加上目前治疗脓毒症的措施有限导致脓毒症的病死率仍很高,已成为重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者死亡的主要原因。

近年来有证据表明,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)X 非活性特异转录物(X-inactive-specific transcript, XIST)可以促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的细胞凋亡,升高炎症因子表达水平,加剧细胞炎症反应^[4]。在脓毒症的发病过程中,微小 RNA(microRNA, miRNA)能在转录和翻译水平上控制炎症因子水平,调节炎症反应^[5]。说明 lncRNA 和 miRNA 在调控炎症反应方面分别发

挥着重要作用,调控并参与了脓毒症的病理生理学过程,均可作为脓毒症的重要诊断指标和治疗靶点^[6-7],有较高的研究价值。并且 lncRNA、miRNA 与 mRNA 之间存在着相互复杂的调控关系,因此,本文就 lncRNA-miRNA-mRNA 轴的构成和作用机制,以及该轴在脓毒症炎症和免疫反应、多器官功能障碍中的调控作用进行综述,以期对脓毒症的治疗寻找新的靶点。

1 LncRNA-miRNA-mRNA 调控网络的构成及作用机制

1.1 LncRNA 和 miRNA 的生物学特性: lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,能与 DNA、RNA 和蛋白结合,在表观遗传学、转录水平、转录后水平调控基因的表达,参与机体的生长发育和细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程^[8-9]。miRNA 是内源性非编码 RNA,长度约为 19~25 个碱基,它可通过靶向 mRNA 的 3' 端非翻译区与互补序列结合,介导靶基因的转录后沉默,降解靶 mRNA 或阻遏其翻译,从而调节基因表达,有重要的生物学功能^[10]。30% 以上的基因受 miRNA 调控,一种 miRNA 可靶向多个 mRNA,而一种 mRNA 也可以被多种 miRNA 调控^[11]。

1.2 LncRNA-miRNA-mRNA 调控网络的作用机制: 越来越多的证据表明, lncRNA 与 miRNA 相互作用,进而调控靶 mRNA 表达。根据现有的研究,不同 lncRNA 作用 miRNA 的方式也不同,可分为 4 种。LncRNA 可正向调控 miRNA,使 miRNA 表达上调;也可负向调控 miRNA,降低 miRNA 的表达;当然,某些 miRNA 也能反过来调控 lncRNA,当 miRNA 表达增加时会负调控 lncRNA,降低 lncRNA 的水平^[12]。此外,最新的研究表明,关于 RNA 之间的相互关系还存在着一种新的调控模式,即竞争性内源 RNA 模式(competitive endogenous RNA, ceRNA), lncRNA 可作为 miRNA 的“分子海绵”,以碱基互补配对的方式竞争性地结合 miRNA 应答元件,影响 miRNA 导致的基因沉默,进而上调靶基因 mRNA 的表达量,具有重要生物学意义^[13]。很明显, lncRNA、miRNA 与 mRNA 之间的串扰,形成了 lncRNA-miRNA-mRNA 的相互调控网络。

LncRNA-miRNA-mRNA 调控网络在脓毒症中起着重要作用, lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在 LPS 诱导的脓毒症模型中高表达, miR-146a 是有抗炎作用的 miRNA,在炎症性疾病中起着重要作用, MALAT1 可作为 miR-146a 的“分子海绵”,抑制小鼠肺泡上皮细胞中 miR-146a 的表达,促进炎症反应,进一步敲除 MALAT1 则对脓毒症肺损伤起保护作用,提示 MALAT1 可作为脓毒症的诊断标志物和治疗靶点^[14]。LncRNA 癌易感性候选基因 2 (cancer susceptibility candidate 2, CASC2) 可竞争性地结合 miR-144-3p,通过上调靶基因水通道蛋白-1 (aquaporin-1, AQP1) 水平,降低脓毒症小鼠肺湿/干质量比值,减少肺上皮细胞凋亡,说明存在 lncRNA CASC2-miR-144-3p-AQP1 轴调控脓毒症^[15],这可能为脓毒症的治疗提供新的方向。理清复杂而精细的 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络,对于揭示脓毒症中

RNA 之间的相互调控作用至关重要,可为治疗脓毒症提供新的思路。

2 LncRNA-miRNA-mRNA 调控网络在脓毒症炎症和免疫反应中的调控作用

脓毒症时出现的炎症级联反应失控和免疫功能抑制可增加对继发感染的易感性,且炎症与免疫反应相互影响,因此,探讨 lncRNA-miRNA-mRNA 轴在炎症和免疫调节中的作用对治疗脓毒症有重要意义。炎症级联反应失控是指在遭受创伤、感染早期机体会产生应激反应,促进细胞因子的释放,此时体内促炎与抗炎因子处于动态平衡,多表现为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),若未及时发现并正确干预,促炎与抗炎因子释放失衡,炎性因子释放增多,产生“瀑布样”失控性炎症级联反应,从而介导细胞组织的损伤^[16]。免疫功能紊乱是指在脓毒症发生中晚期,当炎症反应过度激活且失衡时,机体固有免疫和获得性免疫功能减弱,转变为免疫抑制,主要表现为调节性 T 细胞分化增多和 T 淋巴细胞克隆无反应性, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞程序性死亡增多,单核细胞和中性粒细胞功能减弱^[17]。

研究证实,在脓毒症小鼠模型中, lncRNA 心肌梗死相关转录本(myocardial infarction associated transcript, MIAT)表达上调,而 MIAT 在许多疾病的发生中起着重要作用,主要与炎症反应的激活有关,因此推测 MIAT 可能通过调节炎症反应参与肺炎的进展。研究进一步证实, MIAT 竞争性结合 miR-147a,下调靶基因核转录因子- κ B 激活蛋白(nuclear factor- κ B activating protein, NKAP)的表达水平,增加肺泡内渗液,加剧 LPS 诱导的小鼠肺部炎症反应;相反,敲除 MIAT 可以解除 miR-147a 对 NKAP 的抑制作用,减轻原有的炎症反应^[18]。lncRNA MALAT1 是具有保守特点的非编码 RNA,早期可作为肺癌转移的预后标志物,目前越来越多的证据表明, MALAT1 是炎症细胞产生的重要调节因子,在炎症性疾病中受到了广泛关注,可作用于不同的 miRNA,调节不同靶基因,进而调控炎症和免疫反应^[19]。Xie 等^[20]发现, MALAT1 与 miR-23a 竞争性结合,作用于靶基因肥大细胞表达的膜蛋白 1 (mast cell-expressed membrane protein 1, MCEMP1)使其表达水平上调,从而促进脓毒症小鼠的炎症反应,通过沉默 MALAT1 或过表达 miR-23a 可降低脓毒症小鼠过氧化物酶、白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6、IL-10)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平,还能通过抑制单核细胞增殖,促进单核细胞凋亡,调控免疫反应来减轻全身炎症反应,表明 MALAT1/miR-23a/MCEMP1 轴在脓毒症中的炎症免疫调控机制。另外, MALAT1 还可靶向 miR-146a,沉默 MALAT1 使得 miR-146a 的表达增加,调节外周血单核细胞和巨噬细胞的功能,进而减弱 NF- κ B 磷酸化水平,减轻炎症反应^[21]。此外, Chen 等^[22]探讨了 lncRNA 核富集丰富转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)调节回路在盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)术诱导脓毒症小鼠免

疫过程中的作用,证实了 lncRNA NEAT1/miR-125/MCEMP1 轴在脓毒症中的炎症免疫调控机制,具体来说,NEAT1 能抑制免疫功能,表现为直接抑制 miR-125,上调靶基因 MCEMP1,减弱 T 淋巴细胞和 NK 细胞的活性,降低免疫球蛋白的表达,促进 T 淋巴细胞的凋亡和相关炎症因子的释放。以上研究均突出了 lncRNA-miRNA-mRNA 轴在脓毒症炎症反应和免疫反应中的调控作用,为脓毒症治疗指明了新的方向。

3 在脓毒症多器官功能障碍中的作用

脓毒症发生早期的临床表现不明显,容易被忽略,若未及时采取手段积极治疗,极有可能因严重炎症反应、免疫功能紊乱、凝血功能障碍、血管内皮损伤造成组织器官损伤和微循环障碍,器官功能障碍多见于肺损伤、肾损伤、心肌损伤、肝损伤和血管内皮损伤。而 lncRNA-miRNA-mRNA 轴在脓毒症导致的器官功能障碍中有明显的调控作用,因此,探讨 lncRNA-miRNA-mRNA 轴对脓毒症多器官损伤的调控机制,以期为脓毒症的治疗提供新的靶点以及策略。

3.1 肺脏:急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症最早发生、最常见的并发症之一,病死率可高达 40%~70%。急性呼吸衰竭伴非心源性肺水肿引起的弥漫性双侧肺损伤和严重低氧血症是 ALI 的主要临床表现,其病理学表现为弥漫性肺泡损伤、肺水肿形成、中性粒细胞及巨噬浸润^[23]。有研究表明,调节炎症和凋亡途径的策略可能为改善脓毒症诱导的 ALI 提供新的思路, Liu 等^[24]在探讨 lncRNA HAGLROS(一个长度为 699 bp 的 lncRNA,位于人类 2 号染色体 q31.1 位上,主要表达在细胞质中)在 LPS 诱导的肺损伤中的作用及机制时,发现急性期肺炎患者和细胞炎症模型中均高表达 HAGLROS,负调控 miR-100,下调 HAGLROS 使得 miR-100 表达上调,进一步通过作用于 NF- κ B 功能靶标增加细胞活性,并且抑制细胞凋亡和自噬,减轻 LPS 诱导的细胞损伤,表明下调 HAGLROS 可通过调节 miR-100/NF- κ B 轴减轻肺损伤。lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16)在多种炎症疾病和癌症中异常表达。Zhou 等^[25]还发现,SNHG16 以内源性竞争的方式结合 miR-146a-5p,恢复 miR-146a-5p 对靶基因 CC 基序趋化因子配体 5(CC motif chemokine ligand 5, CCL5)的抑制作用,导致 ALI 炎症模型细胞活性降低、细胞凋亡和炎症细胞因子生成增加,进而调节细胞损伤。此外,下调 lncRNA SNHG14 可以通过 miRNA-34c-3p/Wnt1 诱导信号通路蛋白 1(Wnt1-induciblesignaling pathway protein 1, WISP1)轴来降低 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织湿/干质量比值和促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等的水平,改善脓毒症诱导的 ALI^[26]。当然,还有其他的 lncRNA 通过不同 miRNA-mRNA 轴参与调控脓毒症 ALI,如 lncRNA 牛磺酸上调基因 1(taurine up-regulated gene 1, TUG1)负调控 miR-34b-5p 的表达,上调靶基因生长因子受体结合蛋白 2 关联结合蛋白 1(GRB2 associated binding protein 1, GAB1),能减少促炎因子释放和肺泡上皮细胞凋亡,减轻炎症反应,改善

肺组织形态学变化,降低肺损伤评分,进而降低 CLP 诱导的脓毒症小鼠死亡率^[27]。因此, lncRNA-miRNA-mRNA 轴可通过调节炎症因子水平、细胞凋亡来调控脓毒症所致 ALI。

3.2 肾脏:肾脏是脓毒症发生时最易受损的靶器官,脓毒症所致的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)不同于其他原因诱导的 AKI,主要表现为 SIRS、严重肾小管坏死和急性肾功能障碍^[28],早期如不及时干预治疗,将发展为急性肾衰竭,病死率高达 50% 以上。Xu 等^[29]通过 LPS 诱导人肾小管上皮细胞(human kidney-2, HK-2)复制 AKI 炎症模型,发现 lncRNA TUG1 可负调控 miR-223 的表达,作用靶基因沉默信息调节因子(sirtuin 1, SIRT1),激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB),抑制 NF- κ B 通路来增加细胞增殖活性,降低促炎因子的表达,减少细胞凋亡,然而使用 TUG1 抑制剂会加剧细胞损伤和炎症反应,证实了 lncRNA TUG1-miR-223-SIRT1 轴在 AKI 中的抗炎效应。同时,另一研究还表明, TUG1 通过调节 miR-494-3p/ 上皮钙黏蛋白轴来改善 AKI^[30],提示 TUG1 可能是治疗脓毒症 AKI 的潜在靶点。此外, lncRNA TapSAKI(来自 22 号染色体的反义长链非编码 RNA,与肾脏损伤相关,能够在 AKI 危重患者血液中检测到)在 LPS 诱导的脓毒症大鼠肾脏组织和细胞模型中表达上调,负向调控 miR-22,促进张力蛋白同源 10 号染色体缺失磷酸酶基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome 10 gene, PTEN)的表达,在体外实验中证实可促进 HK-2 细胞凋亡;在体内实验中证实可使大鼠尿素氮和血清肌酐升高,肾功能降低,肾组织 TNF- α 和 IL-6 炎症因子水平增加,说明 TapSAKI 可以通过 TapSAKI/miR-22/ 调控轴促进 PTEN 诱导的细胞凋亡和炎症反应,可作为早期预警的生物标志物^[31]。lncRNA SNHG14 作为 miR-495-3p 的 ceRNA,通过 SNHG14/miR-495-3p/ 同源结构域相互作用蛋白激酶 1(homeodomain-interacting protein kinase1, HIPK1)相互作用网络调节 LPS 刺激后 HK-2 细胞的增殖、凋亡、自噬和炎症因子的产生^[32]。上述研究均揭示, lncRNA-miRNA-mRNA 轴主要以调节炎症反应、细胞凋亡及增殖来参与调控脓毒症所致 AKI,说明 lncRNA 和 miRNA 可作为诊断标志物,为 AKI 提供新的治疗靶点。

3.3 心脏:脓毒症发展到严重阶段可波及至心脏,导致脓毒性心功能障碍的发生。主要表现为心肌损害、心功能不全,严重时还可造成其他组织器官的缺血缺氧损害,大大增加了脓毒症患者的病死率,严重威胁人类健康^[33]。但目前针对脓毒症心功能障碍尚无有效治疗手段,而有研究表明, lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络可调节心肌损害和炎症反应,在脓毒症心功能障碍中发挥一定作用。Fang 等^[34]在探讨 lncRNA H19(H19 是最早发现且位于人类染色体 11p15.5 上的 lncRNA,其长度为 2.3 kb,作为癌基因,能调控和参与肿瘤的癌变及转移)、miRNA-874、AQP1 在 LPS 诱导的脓毒性心肌病中的潜在机制时,发现在脓毒症样本、体内小鼠和体外心肌细胞模型中,H19 和 AQP1 的表达均下降,miR-874

表达升高;H19内源性竞争结合 miR-874,上调靶基因 AQP1 的表达,转染 H19 能通过 miR-874-AQP1 轴实现心肌损伤相关抗炎效应,增加左室射血分数、左室短轴缩短率和左室内压变化速率,即 H19-miR-874-AQP1 调控网络能逆转 miR-874 和 AQP1 的表达紊乱、细胞因子分泌紊乱和心肌功能障碍。有研究显示,lncRNA XIST 作为 miR-150-5p 的“分子海绵”,可下调 miR-150-5p 的表达,调节靶基因 c-fos(c-fos 基因是由 4 个外显子和 3 个内含子组成的一种原癌基因,位于第 14 号染色体,长度为 3.5 kb,正常情况下在体内低水平表达),使脓毒症模型大鼠心肌组织中 c-fos 的基因表达水平显著升高;同时降低心排血量,增加炎症因子 IL-1 β 的表达水平;相反,敲除 XIST 可通过提高心排血量来减轻大鼠心肌损伤,提示 XIST 可通过 miR-150-5p/c-fos 轴调控脓毒性心肌损伤^[35]。另外,在脓毒症小鼠模型血清和心脏组织中 MIAT 上调,可直接靶向 miR-330-5p,下调其表达,进而影响其靶基因肿瘤坏死因子受体相关因子-6,激活 NF- κ B 信号通路的作用,促进炎症因子的释放和氧化应激;而通过抑制 MIAT 或过表达 miR-330-5p,能减轻原有的炎症反应,改善氧化应激^[36]。因此,研究 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络在脓毒症心功能障碍中的体机制有重要意义。

3.4 其他:在脓毒症中,当炎症反应扩散,缺血缺氧进一步加重时,除了对肺脏、肾脏和心脏造成损伤外,还可能会导致肝脏和血管内皮功能损伤。在脓毒症诱导的急性肝损伤中炎症反应失调起着重要作用,Wang 等^[37]通过复制 LPS 诱导的体内外肝损伤模型,发现 lncRNA NEAT1 可负调控 miR-139,靶向激活 P53 上调凋亡调控因子(P53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA),促进促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达、肝细胞坏死和凋亡。相反,沉默 NEAT1 可通过 NEAT1-miR-139-PUMA 调控网络抑制炎症反应来减轻脓毒性肝损伤。当然,NEAT1 还可作用于 miR-Let-7a/Toll 样受体 4(Toll-like receptor, TLR4)轴通过促进炎症反应来调控脓毒症 ALI,是因为 NEAT1 可与 miR-Let-7a 竞争结合,并调控 TLR4 使其表达上调,促进脓毒症进而导致肝损伤的发生^[38]。另外,lncRNA 长基因间非编码 RNA 472(long intergenic non-protein coding RNA472, LINC00472)在肝损伤模型中发挥着重要作用,LINC00472 作为 miR-373-3p 的 ceRNA,抑制 miR-373-3p 对靶基因三结构域蛋白 8(tripartite motif 8, TRIM8)的负调控作用,能增加大鼠血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平,促进促炎因子的表达^[39]。血管内皮细胞损伤与脓毒症的发展密切相关,炎症反应过度激活和凝血功能紊乱是内皮细胞损伤的主要原因。lncRNA 和 miRNA 均参与了血管内皮细胞功能的调节,Dong 等^[40]通过 LPS 作用人脐静脉内皮细胞来探讨 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络在脓毒症诱导的血管内皮细胞功能障碍中的作用,发现 lncRNA TUG1 作为 miR-27a-3p 的“分子海绵”,消除了 miR-27a-3p 对靶基因裂缝诱导配体 2(slit guidance ligand 2, SLIT2)的抑制作用,逆转了 LPS 诱导的细胞凋亡、自噬和

炎症反应。此外,在相同的体外血管内皮损伤模型中显示,LPS 能够增加 lncRNA 肝癌高表达基因(highly up-regulated in liver cancer, HULC)水平,并通过海绵 miR-204-5p 正向调控靶基因瞬时感受器电位(transient receptor potential melastatin 7, TRPM7)的表达抑制人脐静脉内皮细胞活性,促进细胞凋亡、炎症损伤和氧化应激,说明 HULC 能通过 miR-204-5p-TRPM7 轴加剧血管内皮损伤^[41]。

4 讨论与展望

综上所述,lncRNA、miRNA 与 mRNA 之间相互串扰,形成 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控网络。炎症级联反应失控和免疫功能紊乱是脓毒症主要的发病机制,lncRNA-miRNA-mRNA 轴对脓毒症炎症和免疫反应均有调节作用,影响脓毒症的发生发展。此外,lncRNA-miRNA-mRNA 轴在多器官功能障碍中也发挥着重要作用,主要与调节炎症反应、细胞凋亡、组织损伤和氧化应激有关,为脓毒症及其器官功能障碍的治疗提供新的靶点及新的治疗策略。lncRNA 和 miRNA 种类繁多,同一 lncRNA 可作用不同 miRNA,而同一 miRNA 也可受不同 lncRNA 的调控,作用机制也大不相同,进而靶向不同的功能靶标,在脓毒症和多器官功能障碍中发挥相同或不同的作用效果。然而,由于 lncRNA 临床应用的研究较少,根据 lncRNA-miRNA-mRNA 轴的调控作用作为脓毒症早期预警标志物或药物开发的手段,目前尚不清楚,若想要 lncRNA 和 miRNA 成为脓毒症诊断的新型标志物和治疗新靶点还需进行大规模的临床研究深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis [J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6: 19-48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327.
- [3] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17 (7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [4] Xu JH, Li HG, Lv Y, et al. Silencing XIST mitigated lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory injury in human lung fibroblast WI-38 cells through modulating miR-30b-5p/CCL16 axis and TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Open Life Sci, 2021, 16 (1): 108-127. DOI: 10.1515/biol-2021-0005.
- [5] Hashemian SM, Pourhanifeh MH, Fadaei S, et al. Non-coding RNAs and exosomes: their role in the pathogenesis of sepsis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21: 51-74. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.05.012.
- [6] Xia DM, Yao RQ, Zhou PY, et al. LncRNA NEAT1 reversed the hindering effects of miR-495-3p/STAT3 axis and miR-211/PI3K/AKT axis on sepsis-relevant inflammation [J]. Mol Immunol, 2020, 117: 168-179. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.10.009.
- [7] Kim MH, Choi JH. An update on sepsis biomarkers [J]. Infect Chemother, 2020, 52 (1): 1-18. DOI: 10.3947/ic.2020.52.1.1.
- [8] Zeng T, Wang D, Chen J, et al. LncRNA-AF113014 promotes the expression of Egr2 by interaction with miR-20a to inhibit proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. PLoS One, 2017, 12 (5): e0177843. DOI: 10.1371/journal.pone.0177843.
- [9] Qian X, Zhao J, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches [J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44 (1): 33-52. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.09.012.

- [10] 张建国, 丁成志, 邵强, 等. 体内转染微小 RNA-146a 对脓毒症小鼠肺的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (7): 591-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.010.
Zhang JG, Ding CZ, Shao Q, et al. The protective effects of transfected microRNA-146a on mice with sepsis-induced acute lung injury in vivo [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (7): 591-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.010.
- [11] Wang JY, Yang Y, Ma YJ, et al. Potential regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in osteosarcoma [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109627. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109627.
- [12] Huang Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (12): 5768-5775. DOI: 10.1111/jcmm.13866.
- [13] Xiong W, Qu Y, Chen HM, et al. Insight into long noncoding RNA-miRNA-mRNA axes in myocardial ischemia-reperfusion injury: the implications for mechanism and therapy [J]. Epigenomics, 2019, 11 (15): 1733-1748. DOI: 10.2217/epi-2019-0119.
- [14] Dai LL, Zhang GJ, Cheng Z, et al. Knockdown of lncRNA MALAT1 contributes to the suppression of inflammatory responses by up-regulating miR-146a in LPS-induced acute lung injury [J]. Connect Tissue Res, 2018, 59 (6): 581-592. DOI: 10.1080/03008207.2018.1439480.
- [15] Li HB, Shi HJ, Gao M, et al. Long non-coding RNA CASC2 improved acute lung injury by regulating miR-144-3p/AQP1 axis to reduce lung epithelial cell apoptosis [J]. Cell Biosci, 2018, 8: 15. DOI: 10.1186/s13578-018-0205-7.
- [16] Barnes J, Hunter J, Harris S, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: infection and sepsis [J]. Br J Anaesth, 2019, 122 (4): 500-508. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.009.
- [17] 蒋龙元. 免疫紊乱在脓毒症中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37 (6): 701-704. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.06.001.
Jiang LY. Research advances in the role of immunodeficiency in Sepsis [J]. J Pract Med, 2021, 37 (6): 701-704. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.06.001.
- [18] Liu M, Li WX, Song FX, et al. Silencing of lncRNA MIAT alleviates LPS-induced pneumonia via regulating miR-147a/NKAP/NF- κ B axis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 13 (2): 2506-2518. DOI: 10.18632/aging.202284.
- [19] Gu HY, Zhu YF, Zhou Y, et al. LncRNA MALAT1 affects mycoplasma pneumoniae pneumonia via NF- κ B regulation [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 563693. DOI: 10.3389/fcell.2020.563693.
- [20] Xie WF, Chen L, Chen L, et al. Silencing of long non-coding RNA MALAT1 suppresses inflammation in septic mice: role of microRNA-23a in the down-regulation of MCEMP1 expression [J]. Inflamm Res, 2020, 69 (2): 179-190. DOI: 10.1007/s00011-019-01306-z.
- [21] 周侑龙, 杨韶华, 张弛, 等. 长链非编码基因 MALAT1 对 LPS 诱导的脓毒症大鼠免疫反应的调节作用及机制 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2018, 49 (6): 865-870, 875.
Zhou YL, Yang SH, Zhang C, et al. LncRNA MALAT1 modulates the immunoreaction of rats with lipopolysaccharide-induced sepsis by targeting the miR-146a/NF- κ B P65 pathway [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2018, 49 (6): 865-870, 875.
- [22] Chen JX, Xu X, Zhang S. Silence of long noncoding RNA NEAT1 exerts suppressive effects on immunity during sepsis by promoting microRNA-125-dependent MCEMP1 downregulation [J]. IUBMB Life, 2019, 71 (7): 956-968. DOI: 10.1002/iub.2033.
- [23] 周亮, 谭利平. 线粒体 DNA 在脓毒症相关性 ALI/ARDS 发病机制中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (2): 253-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190905-00050.
Zhou L, Tan LP. Role of mitochondrial DNA in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome induced by sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (2): 253-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190905-00050.
- [24] Liu MM, Han T, Shi SM, et al. Long noncoding RNA HAGLROS regulates cell apoptosis and autophagy in lipopolysaccharides-induced WI-38 cells via modulating miR-100/NF- κ B axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500 (3): 589-596. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.109.
- [25] Zhou ZM, Zhu YY, Gao GS, et al. Long noncoding RNA SNHG16 targets miR-146a-5p/CCL5 to regulate LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation in acute pneumonia [J]. Life Sci, 2019, 228: 189-197. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.008.
- [26] Zhu JY, Bai JJ, Wang SJ, 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 [J]. Respir Res, 2019, 20 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-019-1207-7.
- [27] Qiu N, Xu XM, He YY. LncRNA TUG1 alleviates sepsis-induced acute lung injury by targeting miR-34b-5p/GAB1 [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20 (1): 49. DOI: 10.1186/s12890-020-1084-3.
- [28] Mårtensson J, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury [J]. Contrib Nephrol, 2016, 187: 36-46. DOI: 10.1159/000442363.
- [29] Xu Y, Deng WY, Zhang W. Long non-coding RNA TUG1 protects renal tubular epithelial cells against injury induced by lipopolysaccharide via regulating microRNA-223 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 509-519. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.069.
- [30] Chen L, Xu JY, Tan HB. LncRNA TUG1 regulates the development of ischemia-reperfusion mediated acute kidney injury through miR-494-3p/E-cadherin axis [J]. J Inflamm (Lond), 2021, 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s12950-021-00278-4.
- [31] Shen J, Liu L, Zhang FC, et al. LncRNA TapSAKI promotes inflammation injury in HK-2 cells and urine derived sepsis-induced kidney injury [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71 (5): 839-848. DOI: 10.1111/jphp.13049.
- [32] Yang N, Wang H, Zhang L, et al. Long non-coding RNA SNHG14 aggravates LPS-induced acute kidney injury through regulating miR-495-3p/HIPK1 [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53 (6): 719-728. DOI: 10.1093/abbs/gmab034.
- [33] Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24 (4): 292-299. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000507.
- [34] Fang Y, Hu JF, Wang ZH, et al. LncRNA H19 functions as an aquaporin 1 competitive endogenous RNA to regulate microRNA-874 expression in LPS sepsis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1183-1191. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.007.
- [35] Wang X, Li XL, Qin LJ. The lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos axis regulates sepsis-induced myocardial injury via TXNIP-modulated pyroptosis [J]. Lab Invest, 2021, 101 (9): 1118-1129. DOI: 10.1038/s41374-021-00607-4.
- [36] Xing PC, An P, Hu GY, et al. LncRNA MIAT promotes inflammation and oxidative stress in sepsis-induced cardiac injury by targeting miR-330-5p/TRAF6/NF- κ B axis [J]. Biochem Genet, 2020, 58 (5): 783-800. DOI: 10.1007/s10528-020-09976-9.
- [37] Wang Q, Liu S, Wang H, et al. Silencing long noncoding RNA NEAT1 alleviates acute liver failure via the EZH2-mediated microRNA-139/PUMA axis [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13 (9): 12537-12551. DOI: 10.18632/aging.202927.
- [38] Zhang CC, Niu F. LncRNA NEAT1 promotes inflammatory response in sepsis-induced liver injury via the Let-7a/TLR4 axis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105731. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105731.
- [39] Li L, He Y, He XJ, et al. Down-regulation of long noncoding RNA LINC00472 alleviates sepsis-induced acute hepatic injury by regulating miR-373-3p/TRIM8 axis [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 117: 104562. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104562.
- [40] Dong YY, Fan GC, Li YH, et al. TUG1 represses apoptosis, autophagy, and inflammatory response by regulating miR-27a-3p/SLIT2 in lipopolysaccharide-treated vascular endothelial cells [J]. J Surg Res, 2020, 256: 345-354. DOI: 10.1016/j.jss.2020.05.102.
- [41] Chen XH, Song DB. LPS promotes the progression of sepsis by activation of lncRNA HULC/miR-204-5p/TRPM7 network in HUVECs [J]. Biosci Rep, 2020, 40 (6): BSR20200740. DOI: 10.1042/BSR20200740.