

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.029

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190129.1126.009.html(2019-01-30)

炎症性肠病中长链非编码 RNA 的研究进展*

孟云超,牛桂军 综述,张启芳[△] 审校

(广西壮族自治区南溪山医院消化内科,广西桂林 541002)

[摘要] 长链非编码 RNA(LncRNA)在不同类型的癌症中取得了一定研究成果,但在自身免疫性疾病如炎症性肠病(IBD)方面正处于起步阶段。LncRNA 在基因调控中起着至关重要的作用,IBD 患者中有数百个 LncRNA 分子表达失调,其中一些与相邻基因有关,这提示分子疾病机制尚待证实。此外,LncRNA 在血液和组织样本中分离出来的 LncRNA 可用作生物学标志物,为非侵入性的诊断工具和针对个性化的治疗提供手段,但仍需大样本研究。本文就 LncRNA 在 IBD 中的研究进展作一综述。

[关键词] 长链非编码 RNA;克罗恩病;溃疡性结肠炎;基因调控;生物学标志物

[中图分类号] R574.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)10-1741-04

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),是多因素参与的自身免疫系统疾病,其患病率日益增加,遗传、环境和免疫因素在其中所扮演的角色是复杂和未确定的,故研究它的发病机制、诊断及治疗方法是非常有必要的^[1]。

长链非编码 RNA(long non-coding, LncRNA)是一类长度超过 200 bp 但不翻译成蛋白质的功能性 RNA 分子;基因组中存在大量的 LncRNA 分子, LncRNA 功能复杂,可通过多种机制在表观遗传水平、转录水平和转录后水平调控基因的表达,广泛参与机体的生理和病理过程^[2]。目前已发现超过 11 000 个 LncRNA 分布于复杂生物的基因组中,而目前仅研究了一小部分 LncRNA 的结构和功能^[3]。越来越多的研究证明,LncRNA 在免疫系统疾病中发挥了关键性作用,并参与自身免疫系统疾病[如炎症性肠病(IBD)]的发病机制,LncRNA 有不同的作用机制,包括:(1)作为信号,发送信号转录。(2)作为介质,与分子结合并阻止其作用。(3)作为向导,协助分子与染色质相互作用。(4)作为支架,提供稳定的分子复合物及让这些复合物结合^[4-5];它也可以作为增强子 RNA,甚至编码具有调节功能的短肽^[6-7];它还可以影响顺式(相邻基因)或反式(远端基因)方式中的基因表达,且在转录后水平中起作用^[5,8]。LncRNA 在癌症方面的调控作用研究最多^[6,9];其次在心血管疾病、神经系统疾病和微生物敏感性方面的研究也较多^[10-13]。目前,LncRNA 与 IBD 相关的研究较少。

1 LncRNA 的分子调控机制

LncRNA 大多是由 RNA 聚合酶 II 转录,其 5'帽

子和 3' poly 尾结构在成熟过程被剪切^[14];许多 LncRNA 的表达仅限于特定发育阶段,并具有组织特异性^[15]。LncRNA 起初被认为是基因转录的“噪音”,不具有生物学功能。近年发现,LncRNA 通过与 DNA、RNA 和 RNA 结合蛋白相互作用调节基因的表达,参与调节 pre-mRNA 剪接、蛋白质翻译和 mRNA 的稳定性^[16]。其次,LncRNA 还可充当“诱饵”直接激活或抑制基因,通过顺式或反式作用调节基因的表达;在转录后,作为分子骨架促进多蛋白复合物的形成^[14,16]。

2 LncRNA 与 IBD 的发病机制研究

2013 年研究发现,LncRNA DQ786243 在 CD 合并肝细胞癌的患者中过表达,在活动期 CD 患者的外周血单核细胞中的表达量较非活动期或健康人均增加;研究还表明 DQ786243 与环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)的表达密切相关,而 CREB 是调节 T 细胞(Treg)中主要的转录因子,LncRNA DQ786243 以这种方式影响 Treg,其可能是它参与 IBD 的发病机制之一^[17]。另一个与 CD 病理生理学相关的 LncRNA 是激活 T 细胞核因子的非编码抑制剂(non-coding repressor of nuclear factor of activated T cells, NRON),这个分子通过抑制核染色体突变参与 RNA 蛋白的合成,富含亮氨酸的重复激酶-2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)是 CD 的易感基因,研究发现缺乏 LRRK2 的小鼠更易受到葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎的影响,其可能是 CD 发病的重要分子机制之一^[18]。

有研究表明,LncRNA H19 与维生素 D 受体(Vi-

* 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81560094);广西自然科学基金项目(2015GXNSFAA139222)。 作者简介:孟云超(1984—),主治医师,硕士,主要从事消化内科疾病的研究。 [△] 通信作者,E-mail:Zhangqifang-gl@163.com。

tamin D receptor, VDR) 的信号传导参与炎症疾病的发生发展, 在 UC 组织中 H19 对肠上皮屏障功能有破坏作用^[19]。H19 与 VDR 的表达呈负相关, H19 的过表达可能是 UC 组织中 VDR 表达下降的机制之一; 且 H19 与 VDR 信号传导之间的相互作用可能为治疗 UC 提供新的靶点^[19]。CHEN 等^[20] 研究表明 miR-34c 与 LncRNA PlncRNA1 通过调节 IBD 中的紧密连接蛋白介导肠上皮屏障功能, 在 DSS 诱导的肠上皮屏障损伤中, PlncRNA1 过表达发挥保护肠上皮屏障功能, 且 PlncRNA1 和 miR-34c 结合在一起可调节紧密连接蛋白的表达。总之, LncRNA 与 IBD 的发病机制研究目前较少, 有待更进一步的深入研究。

3 LncRNA 在 IBD 及 IBD 候选基因中的表达情况

很多研究工作致力于鉴定 IBD 相关的 LncRNA 及 IBD 候选基因间的关系。有研究发现, 约 3 665 种 LncRNA 基因交叉在 1 168 种 IBD 候选基因中, 且约 1131 种 LncRNA 在这些基因附近^[21]。此外, 有研究表明, LncRNA 调节区域中的单个核苷酸多态 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 可能会增加各种疾病的易感性, 2 063 个 SNP 位于 468 个 IBD 相关的 LncRNA 基因内, 且它们中的大部分与结合因子如转录因子、数量性状遗传位点 (expression quantitative trait loci, eQTLs)、DNA 酶峰结合在一起^[22]。这提示在 LncRNA 的二级结构中可能会影响结合, 362 个 SNP 的变化可致二级结构改变, 例如, 2 个 SNP (rs3757247 和 rs597325) 通过 IBD 候选基因 BACH2 LncRNA NONHSAG044354 影响外显子的二级结构。另外, 发现 7 个具有结构破坏性的 SNP (rs5763746、rs1476514、rs41176、rs41158、rs3757247、rs597325 及 rs602662) 包含在 IBD 相关的 LncRNA 中。其中 4 个 SNP (rs5763746、rs1476514、rs41176、rs41158) 嵌套在 IBD 候选基因 NONHSAG033653 上, 也就是在 HORMAD2(22q12.2) 附近的 LncRNA 上。通过研究不同组织中的 SNP 和候选邻近基因之间的共表达模式, 发现 rs3757247 对 IBD 相关的 LncRNA NONHSAG044354 在全血中与 IBD 候选基因 BACH2 联系紧密。另外, 在不同组织中发现反义 LncRNA NONHSAG026183 与其候选基因 FUT2 共表达, 因此需要更多的研究证明 SNP 与 IBD 相关的 LncRNA 及与 IBD 候选基因间的相关性^[21]。

4 LncRNA 在 IBD 中的研究

除了现有的研究外, 有研究还通过提取 IBD 患者的血液和组织活检研究 LncRNA。最近有研究取 CD 患者的血浆标本与 1988 年的 LncRNA 进行转录分析对比发现, 在 CD 患者的血浆标本中发现 10 个最上调和 10 个最下调的 LncRNA^[23]。其中 GAS5 (the growth arrest-specific transcript 5) 已证实与不同类

型的癌症相关^[24], 这提示循环血中的 LncRNA 可作为 CD 的生物标志物来研究。

在活动期及非活动期 CD 患者的组织活检中发现, 活动期 CD 的黏膜中发现有 438 个独立的 LncRNA, 它们中的大多数在 CD 和 UC 中共表达, 但其中 100 个仅在 CD 中表达。在 CD 患者的组织活检中发现 10 个最上调和 10 个最下调的 LncRNA^[25]。

最近研究发现, 在 UC 活动期、缓解期及健康对照组中, LncRNA 的表达均不相同, 这为 LncRNA 可能会作为诊断 UC 及作为 UC 的生物学标志物提供了依据^[26]。在 UC 患者的组织活检中, 转录分析提示 745 个重要的 LncRNA, 其中 400 个是 UC 独有的, 剩下的与 CD 共享; 在 UC 患者的组织活检中发现 10 个最上调和 10 个最下调的 LncRNA^[25]。

知道 LncRNA 可以顺式方式控制基因表达, 从而研究了 IBD 中记录的 LncRNA 与其相邻蛋白质编码基因中可能存在的共表达模式。UC 样本中记录的 LncRNA 分子, 发现 IFNG-AS1 与 UC 相关的 SNP rs7134599 相关, 且其位于 IFNG 基因 (一种炎症细胞因子) 附近, 在 Jurkat 细胞系中发现 IFNG-AS1 可以上调 IFNG 的表达, 这提示 LncRNA 在炎症反应中与 IBD 相关; 此外, 还发现 LncRNA RP11-465 L10.10 与 IBD 相关的 SNP rs1569723 共表达^[25-26]。同样, 发现另一种 LncRNA BC012900 在 UC 活动期的组织活检中被显著上调, 且通过已知的 IBD 分子途径如 Toll 样和 NOD2 受体被细胞因子和病原体刺激。此外, 还发现 BC012900 在上皮细胞中的过表达会导致细胞增殖受到显著抑制并增加凋亡易感性^[27]。

UC 和 CD 是自身免疫系统疾病, 有很多共同点, 例如已经在数据库中登记的共享的 IBD 相关基因座。HRDICKOVA 等^[28] 使用免疫芯片数据收集了包括 IBD 在内的 9 种自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AIDs) 及其疾病相关基因座的最常见 SNP, 筛选出 LncRNA 和蛋白质编码基因, 然后研究这些 AIDs 基因座编码基因在已知免疫细胞中的表达情况与参与艾滋病的发病机制。结果显示, 与来自全基因组的 LncRNA 相比, 与 AIDs 共享的基因座相关的 LncRNA 在免疫细胞中高表达 ($P < 0.05$); 而且证实 NK、Th0 及 Th2 细胞在 IBD 中高表达 ($P < 0.05$)。T 细胞和 B 细胞与 UC 的特异性相关, 对 LncRNA 和蛋白质编码基因的共表达进行了分析和建立相互作用模型, 例如与 IBD 相关的 IL21/IL21-AS1 基因座包含 4 个蛋白质编码基因 (KIAA1109、ADAD1、IL2、IL21) 和 1 个 LncRNA (IL21-AS1), 这种 LncRNA 在 Th1 细胞中与 IL21 共表达, 且表达水平相似, 这提示需要更多的研究去证实其他的信号通路的存在。

此外, 从活动期 CD 和 UC 的组织活检中分离出

20 余个 LncRNA, 然而, 研究人员并没有成功将其分类成 CD 和 UC 表型, 有可能需要更大样本的研究, 从而为将来提供有用的生物学标记物^[25]。LncRNA 可以定位于细胞外液中, 比如血浆, 而且它们在组织、细胞和各发育阶段有着显著的特异性^[29]; 它们将被证明是极好的生物学标记物, 该领域正在进行相关研究^[8,30]。然而, 在 IBD 组织或血液样品中分离的 LncRNA 分子尚未被证明是 IBD 所特有的; 且在自身免疫性疾病之间, 以及在自身免疫性和癌症之间还发现很多重叠。如果进一步了解 LncRNA 的生理机制, 特定分子将作为某些疾病的标志。

5 LncRNA 在 IBD 中的临床意义

大多数研究通过微阵列和 qPCR 技术对 IBD 患者结肠镜活检标本进行分析, 发现 LncRNA 在 UC 和 CD 之间或活动期和非活动期 IBD 之间表达有差异, 这种差异表达提示 LncRNA 有潜力作为 IBD 诊断、活动度评估及疗效评价的标志物。目前还没有研究联合使用非编码 RNA 和 LncRNA 用于 IBD 诊断或活动度的评估, 如果进行联合使用, 相信会进一步提高灵敏度和特异度, 这是研究非编码 RNA 作为 IBD 临床标志物的一个新思路。

6 展 望

虽然 LncRNA 最早的功能是和蛋白质合成相关, 但越来越多的研究表明, 参与蛋白合成仅是 LncRNA 的一小部分功能。近年来, 对复杂疾病遗传机制的研究已经转向基因组的非编码区域, 且发现 LncRNA 在基因调控中起着至关重要的作用, 它可能是遗传学和表观遗传学之间缺失的一步, 可以解释疾病的多因素。相对于蛋白编码序列以及小分子 RNA 来说, LncRNA 的研究还处于起步阶段, 特别是在自身免疫性疾病如 IBD 方面, 目前还需要更多的研究完善 IBD 相关的 LncRNA 表达谱, 探究其在 IBD 发生发展中的作用通路。且大样本量的 LncRNA 研究将有助于揭示 IBD 的发病机制及为 IBD 的诊治开辟新的途径和治疗靶点。

参考文献

[1] MOLODECKY N A, SOON I S, RABI D M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 46-54.

[2] LI X, WU Z, FU X, et al. Long noncoding RNAs: insights from biological features and functions to diseases[J]. *Med Res Rev*, 2013, 33(3): 517-553.

[3] VOLDERS P J, VERHEGGEN K, MENSCHAERT G A, et al. An update on LNCipedia: a database for annotated human lncRNA sequences[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (D1): D174-180.

[4] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166.

[5] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(Suppl 6): S904-914.

[6] FANG Y, FULLWOOD M J. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(1): 42-54.

[7] NAM J W, CHOI S W, YOU B H. Incredible RNA: dual functions of coding and noncoding[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(5): 367-374.

[8] KARISSON O, BACCARELLI A A. Environmental health and long non-coding RNAs[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2016, 3(3): 178-187.

[9] YAN X H, HU Z Y, FENG Y, et al. Comprehensive genomic characterization of long non-coding RNAs across human cancers[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 529-540.

[10] ARCHER K, BROSKOVA Z, AHMED S, et al. Long noncoding RNAs as master regulators in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 23651-23667.

[11] WANG P, FU H, CUI J, et al. Differential lncRNAmRNA coexpression network analysis revealing the potential regulatory roles of lncRNAs in myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1195-1203.

[12] BRIGGS J A, WOLVETANG E J, MATTICK J S, et al. Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution[J]. *Neuron*, 2015, 88(5): 861-877.

[13] GOMEZ J A, WAPINSKI O L, YANG Y W, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon-gamma locus[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 743-754.

[14] CATHCART P, LUCCHESI W, OTTAVIANI S, et al. Noncoding RNAs and the control of signalling via nuclear receptor regulation in health and disease[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 529-543.

[15] SANTOSH B, VARSHNEY A, YADAVA P K. Non-coding RNAs: biological functions and applications[J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(1): 14-22.

[16] ABDELMOHSEN K, GOROSPE M. Noncoding RNA control of cellular senescence[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(6): 615-629.

[17] QIAO Y Q, HUANG M L, XU A T, et al. LncRNA DQ786243 affects Treg related CREB and Foxp3 expression in Crohn's disease[J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20: 87.

[18] LIU Z H, LEE J W, KRUMMEY S, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) regulates inflammatory bowel disease through the Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT)[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(11): 1063-1070.

[19] CHEN S W, WANG P Y, LIU Y C, et al. Effect of long noncoding RNA H19 overexpression on intestinal barrier

- function and its potential role in the pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(11): 2582-2592.
- [20] CHEN T, XUE H, LIN R, et al. MiR-34c and PlncRNA1 mediated the function of intestinal epithelial barrier by regulating tight junction proteins in inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(1): 6-13.
- [21] MIRZA A H, KAUR S, CAROLINE A, et al. Effects of GWAS-Associated genetic variants on lncRNAs within IBD and T1D candidate loci[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105723-105738.
- [22] KUMAR V, WESTRA W J, KARJALAINEN J, et al. Human Disease-Associated genetic variation impacts large intergenic Non-Coding RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(1): e1003201-1003210.
- [23] CHEN D, LIU J. Plasma long noncoding RNA expression profile identified by microarray in patients with Crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(19): 4716-4731.
- [24] YAO Y W, SONG Y. The growth arrest-specific transcript 5 (GAS5): a pivotal tumor suppressor long non-coding RNA in human cancers[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(2): 1437-1444.
- [25] MIRZA A H, BERTHELSEN C H, SEEMANN S E, et al. Transcriptomic landscape of lncRNAs in inflammatory bowel disease[J]. *Genome Med*, 2015, 7(1): 39-61.
- [26] PADUA D, MAHURKAR-JOSHI S, LAW I K, et al. A long noncoding RNA signature for ulcerative colitis identifies IFNG-AS1 as an enhancer of inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(3): G446-457.
- [27] WU F, HUANG Y, DONG F S, et al. Ulcerative Colitis-Associated long noncoding RNA, BC012900, regulates intestinal epithelial cell apoptosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(4): 782-795.
- [28] HRDLICKOVA B, KUMAR V, KANDURI K, et al. Expression profiles of long non-coding RNAs located in autoimmune disease-associated regions reveal immune cell-type specificity[J]. *Genome Med*, 2014, 6(10): 88-101.
- [29] GLOSS B S, DINGER M E. The specificity of long non-coding RNA expression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1): 16-22.
- [30] WANG H M, LU J H, CHEN W Y, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of lung cancer and is closely related to clinical diagnosis as a predictive biomarker in plasma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11824-11830.

(收稿日期: 2018-09-21 修回日期: 2018-12-29)

(上接第 1740 页)

- [6] 罗苏群. 智力残疾儿童家庭康复现状与需求调查研究[J]. *中国校外教育*, 2012(8): 53-54.
- [7] 陈东骥, 曾庆奇, 杨娟元, 等. 某北方城区肢体残疾人家庭康复需求调查[J]. *中国健康教育*, 2014, 30(4): 329-331.
- [8] 金炳旭, 钱旭光, 赵勇, 等. 脑性瘫痪儿童医院康复与医院-家庭康复模式的成本-效果分析[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(10): 1231-1235.
- [9] 朱颖, 吴建贤. 脑瘫患儿家长相关知识教育的重要性[J]. *安徽医学*, 2012, 33(10): 1401-1402.
- [10] 刘显威, 周迎春. 残疾儿童康复现状与需求调查分析——以北京市朝阳区为例[J]. *残疾人研究*, 2016(4): 31-35.
- [11] 董府洋. 吉林省残疾儿童康复需求和康复服务研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [12] 中国康复医学会儿童康复专业委员会, 中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会. 《中国脑性瘫痪康复指南》编委会. 中国脑性瘫痪康复指南(2015): 第五部分[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(11): 1082-1090.
- [13] 任青. 体感游戏康复治疗对孤独症儿童社交障碍、日常生活能力及情绪行为的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(4): 509-513.
- [14] 史艳, 王飞, 李跃峰, 等. 康复训练结合家庭康复指导对痉挛型脑性瘫痪患儿的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(5): 420-422.
- [15] 任莉莉, 张柳. 家庭支持对残疾儿童康复影响分析——基于残疾儿童家庭个案分析[J]. *中国校外教育*, 2015(11): 34.
- [16] 梁秋叶, 覃花桃. 影响脑瘫儿童延续家庭康复依从性的因素分析[J]. *医学理论与实践*, 2015, 28(15): 1969-1970.
- [17] 王爱玉. 论如何提高残疾儿童早期康复与训练效果[J]. *卷宗*, 2016(12): 354.
- [18] 冯善伟, 李坤, 李耘, 等. 残疾儿童基本福利服务现状和需求调查研究[J]. *残疾人研究*, 2015(3): 33-39.
- [19] 王丹, 钟清玲, 李博, 等. 脑性瘫痪患儿家长对家庭康复微信平台的指导需求及影响因素分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(1): 93-95.
- [20] 丁彦华. 父母婚姻质量与儿童心理发展的关系[J]. *中小学心理健康教育*, 2014(22): 4-6, 10.
- [21] 肖钦志, 沈晓明, 马颖, 等. 城乡脑瘫儿童家庭康复效果分析[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2014, 31(4): 38-40.
- [22] 刘闯, 刘民, 薄绍晔, 等. 广州、东营两市 0-18 岁残疾儿童医疗康复现状及影响因素[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(8): 754-758.
- [23] 罗遐, 卜普. 农村残疾人接受康复治疗行为的影响因素研究[J]. *安徽大学学报(哲学社会科学版)*, 2013, 37(4): 128-134.
- [24] 荆伟. 一位自闭症儿童父亲家庭康复教育的个案研究[J]. *社会福利(理论版)*, 2013(4): 40-44.

(收稿日期: 2018-09-30 修回日期: 2018-11-25)