

非编码RNA与竞争性内源RNA调控网络在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

张馨心¹ 庞立健² 臧凝子^{1, 2} 王琳琳^{2*} 吕晓东^{1*}

(¹辽宁中医药大学, 沈阳 110847; ²辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

摘要 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)与竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)调控网络是近几年国内外医学行业的研究热点之一, 它们通过多环节、多因素、多靶点调控, 直接或间接参与多种疾病的基因组转录或转录后调控过程。慢性阻塞性肺疾病是一种持续性气流受限的呼吸慢性疾病, 该文对ncRNA与ceRNA调控网络在慢性阻塞性肺疾病中的研究近况进行归纳总结, 为今后慢性阻塞性肺疾病的临床诊治开辟崭新的研究角度与方法。

关键词 ncRNA; ceRNA; 调控网络; 慢性阻塞性肺疾病

Research Progress in Non-Coding RNA and ceRNA Regulatory Network in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Xinxin¹, PANG Lijian², ZANG Ningzi^{1,2}, WANG Linlin^{2*}, LÜ Xiaodong^{1*}

(¹Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; ²The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract The ncRNA (non-coding RNA) and the regulatory networks of ceRNA (competitive endogenous RNA) have been one of the research hotspots in recent years in domestic and international medical industry. Through multi-link, multi-factor and multi-target regulation, they directly or indirectly participate in genomic transcription or post-transcriptional regulation of various diseases. COPD (chronic obstructive pulmonary disease) is a chronic respiratory disease with persistent airflow restriction. This paper summarized the recent research status of ncRNA and ceRNA regulatory network in COPD, and opened up a new research angle and method for the clinical diagnosis and treatment of COPD in the future.

Keywords ncRNA; ceRNA; regulatory network; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺)是一种可预防、可治疗的呼吸系统常见慢性疾病, 其主要临床特征为持续的呼吸道症状、进行性气流阻塞, 它与暴露于有害颗粒或气体的肺部异常炎症反应密切相关^[1]。吸烟为COPD

的主要危险因素之一, 但非必要诱发因素。长期暴露于刺激性空间, 如空气污染、粉尘、化学烟雾等, 同样可导致COPD的发生、发展。除此之外, 宿主因素如基因异常突变、肺部发育异常、衰老等也均可增加机体易感率。COPD是国内外公共卫生问

收稿日期: 2023-02-27 接受日期: 2023-08-25

辽宁省“兴辽英才计划”高水平创新团队(批准号: XLYC1808011)、国家自然科学基金青年科学基金(批准号: 82104804)、辽宁省教育厅项目(批准号: LJKZ0880)和国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目(批准号: T0302)资助的课题

*通讯作者。E-mail: wanglinlin19821@163.com; deanofctm@126.com

Received: February 27, 2023 Accepted: August 25, 2023

This work was supported by High Level Innovation Team of Liaoning Province ‘Rejuvenating Liaoning Talents Program’ (Grant No.XLYC1808011), National Natural Science Foundation of China Youth Science Foundation Project (Grant No.82104804), Liaoning Provincial Department of Education Project (Grant No. LJKZ0880) and State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Discipline Construction Project (Grant No.T0302)

*Corresponding authors. E-mail: wanglinlin19821@163.com; deanofctm@126.com

题疾病之一, 其患病率与死亡率逐年递增, 全球范围内40岁及以上人群COPD患病率高达9%~10%^[2], COPD位于死因第三位, 严重威胁了人们的身体健康。在医学科研领域, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)与竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)调控网络已成为近几年国内外医学界的研究热点之一, 在COPD的发展进程中发挥一定的作用。本文汇集ncRNA与ceRNA调控网络在COPD中的研究近况以作归纳总结, 为今后COPD的临床诊治开辟崭新的研究思路与方法。

1 ncRNA概述

随着基因转录组学技术的日渐兴起, 医学研究者愈发重视多种RNA的生物学作用, 除了广泛研究的蛋白质编码RNA外, 非蛋白质编码的基因组学研究在生物学及医学中也日益突出, 逐渐成为研究热点, 它们同样参与调节复杂分子和细胞的过程, 非编码序列覆盖了人类基因组的98%, 其中研究最广泛且最深入的ncRNA是微小RNA(microRNA, miRNA), 但其他类型的ncRNA也在细胞稳态和疾病中发挥重要作用^[3]。ncRNA基因是产生转录物质或功能RNA的基因, 与可翻译成蛋白质的信使RNA有所不同, ncRNA不可翻译成蛋白质, 它们曾被认为是基因组中的“暗物质”, 而现在恰恰相反, 它们可以主导生物调节过程, 并且现已在基因调控网络中扮演关键角色^[4]。ncRNA主要分为管家性和调控性非编码RNA, 其中管家性ncRNA普遍很小, 一般为50个核苷酸至500个核苷酸不等, 主要分为转运RNA(tRNA)、核糖体RNA(rRNA)、核内小RNA(snRNA)及核仁小RNA(snoRNA); 调控性ncRNA分为miRNA、长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)及PIWI相互作用RNA(piRNA)。miRNA通过不同的机制调节细胞质和细胞核之间的基因表达, 其作为各类RNA之间复杂互作关系的关键参与者, miRNA是近年来的研究热点之一; piRNA是一种以PIWI蛋白命名的动物特异性小ncRNA, 仅通过与PIWI蛋白结合来发挥功能; lncRNA是广泛存在于细胞内且缺乏蛋白质编码功能的转录物质, 部分lncRNA可加工成小ncRNA, 如miRNA、piRNA、snoRNA等; circRNA是一种独特的内源性RNA, 它们形成的闭环结构可在各生物过程中发挥作用^[5]。在生物学中, DNA的转录因子, mRNA的合成、加工、稳定性及翻译速

率的变化, 均受ncRNA的影响。lncRNA和circRNA可通过多种机制及信号通路调节基因表达, 它们可以靶向结合miRNA, 从而阻止mRNA的降解。circRNA相对较为稳定, 研究最深入的功能是竞争结合miRNA的“海绵功能”, 它通过靶向调节miRNA进一步影响mRNA的稳定性, 同时也可以干扰蛋白质功能^[6]。而所有的转录本都存在调节功能么? 目前此问题的答案仍存在些许争议, 需要深入探索解决, 根据文献分析可以确定多数ncRNA可调控多种生物学过程, 参与多信号通路调节进程。

1.1 lncRNA

lncRNA是长度大于200个核苷酸的非编码线性RNA, 生物学角度认为lncRNA和mRNA相似度极高, 而数量远大于mRNA, 绝大多数lncRNA是由RNA聚合酶II(Pol II)转录的, 发生多聚腺苷酸化、广泛选择性剪接后, 直接增加了潜在RNA亚型的多样性, 进而产生不同的蛋白质亚型, 从而影响蛋白质结合、细胞内定位、酶活性、稳定性、翻译后修饰等蛋白质生物学过程^[7]。根据lncRNA在基因组中的位置或与编码基因的关系, 它们可以分为: 正义、反义、双向、基因间和内含子lncRNA^[8]。lncRNA可以通过与蛋白质、RNA、DNA或它们之间相互作用来介导它们的功能, 而它们的功能由它们的定位、序列、二级结构决定^[9]。lncRNA可参与细胞周期、细胞分化、新陈代谢、不同疾病进程、病毒感染、表观遗传、核内运输等多种生物过程, 此外, 还可直接调节蛋白质活性。

1.2 miRNA

miRNA是长度小于200个核苷酸的ncRNA, 长度一般为21 nt~22 nt, 能够通过调节3'非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)识别位点影响mRNA的稳定性, 能够诱导mRNA的降解和/或抑制mRNA翻译, 调节mRNA表达水平, 维持细胞稳态^[10]。在生物学发生过程中, miRNA编码序列经过Pol II或Pol III转录形成呈发夹结构的初级miRNA(pri-miRNA), 长度达几千个核苷酸, 进一步被Drosha-DGCR8微处理器复合物加工, 生成长度约70个核苷酸、亦呈发夹结构的miRNA前体(pre-miRNA), 最终于细胞质中被RNase Dicer与双链DNA结合酶切割成长度为21~22个核苷酸的miRNA^[11]。miRNA在基因组中定位不同, 分为基因间miRNA及内含子miRNA。miRNA的生物合成始于细胞核, 是调节基因表达或基因网络的

重要物质,能够与多个靶基因产生相互作用,并且影响多种靶基因的核心生物学过程,如细胞生长、组织分化、细胞增殖、胚胎发育及细胞凋亡等^[12]。

1.3 circRNA

在过往的研究中, circRNA被认为是呈闭环状的非编码RNA, 它的3'端和5'端相互对接形成闭环, 多数来源于外显子, 少数来源于内含子的直接环化。 circRNA根据序列中外显子及内含子的不同组合, 主要可分为三类: 外显子 circRNA、内含子 circRNA、及外显子-内含子 circRNA。与线性RNA相比, 环状RNA在组织中稳定性更强, 可有效避免核酸外切酶介导的降解^[13]。 circRNA具有丰富的miRNA结合位点, 并可充当miRNA海绵^[14]。 circRNA广泛存在于各种生物中, 具有高表达性、稳定性及保守性等特点, 可作为多种疾病的诊断、预后的生物标志物, 同样可参与生物基因转录或转录后调控。 circRNA曾经被广泛认为是无功能的转录副产物, 而随着转录组学技术及蛋白质组学的不断发展, circRNA已被证明在癌症机制中发挥至关重要的作用。近期一些研究表明, circRNA除了可充当miRNA海绵功能外, 还能够通过“非帽依赖式翻译”发挥编码蛋白质的功能, 其中一些含有N6-腺苷甲基化(N6-methyladenosine, m6A)位点、核糖体介入位点(internal ribosome entry site, IRES)及开放阅读框(open reading frame, ORF)的特定 circRNA具有出乎意料的编码功能。 PAN等^[15]发现 circATG4B编码的新型蛋白质 circATG4B-222aa可与跨膜 emp24样运输蛋白10(transmembrane emp24-like trafficking protein 10, TMED10)发生竞争作用, 阻止TMED10与ATG4B的结合, 可加重自噬并导致结直肠癌对奥沙利铂产生耐药性。 JIANG等^[16]发现 circMAPK1编码的蛋白质MAPK1-109aa可抑制丝裂原活化蛋白激酶1(mitogen activated protein kinase 1, MAPK1)信号通路, 发挥抑制胃癌的作用。 PENG等^[17]发现 circAXIN1编码的功能蛋白AXIN1-295aa能够激活Wnt信号通路, 促进细胞增殖、迁移。 LIU等^[18]发现 circPGD能够编码蛋白PGD-219aa, 并通过SMAD2/3、YAP等信号通路抑制胃癌细胞的凋亡。 HU等^[19]发现 circGSPT1编码的蛋白GSPT1-238aa可通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制胃癌细胞的增殖、侵袭。 DUAN等^[20]证明 circMAP3K4编码的蛋白 circMAP3K4-455aa可抑制肝癌细胞凋亡。 SONG等^[21]

发现由 circZKSCAN1编码的蛋白 circZKSaa能够通过PI3K/AKT/mTOR信号通路来抑制肝癌细胞的增殖。 综上, 具有编码功能的 circRNA越来越多, 未来可进一步探究更多与COPD密切相关的有编码功能的 circRNA。

2 ceRNA调控网络

2.1 ceRNA调控网络概述

ceRNA是RNA通过miRNA应答元件(miRNA response element, MRE)的串联形成的跨转录组学的大规模调控网络, 包括编码RNA及非编码RNA。 mRNA同样包括多个MRE, 通常位点在3'UTR内, 所有的RNA均可能与同一个miRNA竞争性结合, 从而调节miRNA降解, 故不同的ceRNA与miRNA形成的互作网络, 被称为ceRNA调控网络。 ceRNA调控网络通常包括多个miRNA载体, 每个miRNA可参与多个ceRNA的调控, 与此同时, 大多数ceRNA不止受一个miRNA调控, 它们是双向调控反馈轴, 互相影响, 相互制衡^[7]。 ceRNA调控网络是由转录组学及生物信息学结合预测的, 是新型基因表达的调控模式, lncRNA、 circRNA、 miRNA、 mRNA共同参与整个调控过程, 其中 circRNA稳定性更强, 更有助于发挥调控功能, ceRNA表达水平与miRNA呈负相关, 与mRNA表达呈正相关^[22]。 构建ceRNA调控网络与疾病的差异基因表达谱、miRNA靶向预测密切相关, 可进一步探究疾病发生机制、发展进程中关键靶基因等^[23]。

2.2 ceRNA调控网络中lncRNA、 circRNA、 miRNA

ceRNA与miRNA之间的海绵作用使miRNA与其他ncRNA紧密相连, 其中miRNA相互作用网络分析, lncRNA-miRNA、 circRNA-miRNA、 miRNA-mRNA之间的特定组合相互作用, 共同筑建ceRNA调控网络^[24]。 lncRNA在不同条件下调节miRNA, 形成的作用机制大不相同, lncRNA-miRNA互作关系在众多呼吸系统疾病发生发展中发挥关键作用。 lncRNA与mRNA相比细胞特异性更强, 其数量也远多于mRNA, lncRNA不仅直接调控疾病进程, 也可通过DNA、蛋白质等大分子间接调控疾病, 而大多数lncRNA越来越广泛应用于ceRNA调控网络。 circRNA作为ceRNA在生物进程中发挥作用, 并可通过结合RNA结合蛋白来丰富基因表达的调控功能。

3 lncRNA、circRNA、miRNA在COPD中的作用

在非编码基因组中, lncRNA及其在外泌体中的分泌是进一步解释肺部疾病的调节、维持、传播的一个窗口及途径。lncRNA参与多种肺部疾病的发生、发展进程, 研究者在COPD患者的肺组织和香烟烟雾提取物处理的人支气管上皮细胞中发现, lncRNA MEG3上调可能是COPD治疗的潜在靶点^[25]。lncRNA TUG1在有或无吸烟史的COPD患者的痰液及肺组织中, 显著上调, 这有助于抑制细胞增殖、抑制炎症及气道重塑等^[26]。免疫调节性LASI lncRNA表达与香烟烟雾诱导的COPD气道炎症反应密切相关, 故阻断LASI lncRNA的表达可有效抑制吸烟诱导的COPD气道反应失调及COPD的加重, 推测其可能是改善COPD的新治疗靶点^[27]。依此可见, lncRNA异常表达与COPD的体内实验、体外细胞实验中发生的慢性气道炎症、免疫失衡等存在较强相关性, 这可能为COPD治疗提供新途径、新思考。

circRNA在肺疾病中也发挥着关键作用, 研究显示, circBbs9在粉尘颗粒物PM2.5诱导的COPD肺部炎症中发挥积极作用, circBbs9的表达下调可通过抑制RAW264.7细胞中NLRP3炎性小体的活性以及IL-1 β 和IL-18的表达来缓解PM2.5诱导的肺部炎症, 而circBbs9过表达则具有相反的作用, 故下调circBbs9可能减轻COPD急性加重, 同样也可作为COPD治疗提供重要靶点^[28]。circRNA0001859在COPD的小鼠模型肺组织中的表达下调, 研究者又进行了人支气管上皮细胞的体外细胞实验, 经检测发现其中的circRNA0001859表达水平同样下调, 故circRNA0001859可能作为COPD治疗的潜在生物标志物, 证明了circRNA0001859在防治COPD环节中发挥关键调控作用^[29]。综上, circRNA的异常表达在COPD发展进程中参与炎症反应、气道重塑等环节, 为其发病机制的探索提供新视角。

miRNA在多种疾病的发生发展中发挥重要作用, 其中也包括COPD, 且广泛参与COPD进程。众多种类miRNA参与COPD发生发展, 与非吸烟者比较, miR-320b及miR-22-3p在COPD患者的肺泡灌洗液中显著上调, 而miR-423-5p显著下调, 证明它们在防治COPD时起到关键调控作用, 参与重要调控环节^[30]。miR-29b在COPD患者血浆中表达水平降低, 与肺功能下降呈正相关。miR-199a-5p与miR-34a在

COPD患者肺组织中出现过表达, 并且二者的表达之间亦存在相关性, 提示二者在COPD发病机制中占有一席之地, 这可能影响气道炎症或气道重塑^[31]。无论患者吸烟与否, miR-122-5p与miR-218-5p/miR-15a在COPD中均发挥作用, 它们与TGF- β 相互作用, 而其他miRNA, 如Let-7的作用与吸烟密切相关^[32]。

4 ceRNA调控网络与COPD

4.1 lncRNA-miRNA与COPD

值得注意的是, lncRNA和miRNA可通过调节不同的分子来调节COPD的发展进程。lncRNA可作为miRNA的RNA诱饵, 导致miRNA隔离、miRNA降解、miRNA翻译抑制, 而miRNA隔离及miRNA降解是ceRNA调控网络中的重要环节, 联合控制miRNA的丰度并抑制其活性, 此过程被称为“miRNA海绵”, 且lncRNA异常表达与肺部疾病密切相关, 揭示了lncRNA与疾病间的相关性, 并广泛参与了COPD的发病机制。研究表明, lncRNA GAS5可通过靶向miR-223-3p/NLRP3轴来调节COPD的进展^[33]。SHI等^[34]采用lncRNA与miRNA构建了BCL2的ceRNA网络, 以揭示二者间相互作用诱导COPD中细胞自噬作用。lncRNA RP11-86H7.1可作为miR-9-5p的竞争性内源RNA, 逆转其靶基因*NFKB1*的抑制作用, 持续激活NF- κ B通路, 促进COPD的气道炎症反应^[35]。与轻度COPD患者相比, lncRNA CASC2在重度COPD患者中过度表达, 并具备辨别COPD患者与健康吸烟者的能力, 可通过上调miR-18a-5p进一步逆转lncRNA CASC2对COPD患者气道炎症的影响^[36]。研究发现, lncRNA小核仁RNA宿主基因5(lncRNA SNHG5)通过COPD中的miR-132/PTEN轴改善了香烟烟雾提取物对COPD细胞模型的增殖、凋亡、炎症的影响, 在COPD的发展进程中起着至关重要的作用, 为COPD的治疗提供靶点^[37]。综上所述, lncRNA可作为ceRNA与miRNA结合调控COPD的发生发展, 介导炎症反应、细胞自噬、细胞凋亡、信号通路等过程。笔者认为lncRNA-miRNA在COPD的发病机制、诊疗、预后等阶段中的不同作用值得研究者进一步关注。

4.2 circRNA-miRNA与COPD

circRNA与miRNA的不同组合相互作用也影响了COPD的发展进程, 同样不容忽视。学者将香烟烟雾提取物诱导人支气管上皮细胞制作体外模型, 以

模拟吸烟相关的COPD患者, circ-OSBPL2在人支气管上皮细胞中的下调可减弱香烟烟雾提取物引起的细胞增殖阻滞、细胞凋亡、炎症和氧化应激促进作用, 而miR-193a-5p的抑制逆转了circ-OSBPL2敲低对香烟烟雾提取物介导的人支气管上皮细胞的影响, circ-OSBPL2通过调节miR-193p-5p/BRD4轴参与了吸烟相关COPD中支气管上皮细胞的凋亡、炎症和氧化应激, 为未来临床干预COPD提供了潜在的治疗策略^[38]。研究证明circRNA通过调节免疫平衡与炎症反应在COPD患者中起着重要作用, circANKRD11敲除可有效抑制细胞损伤, miR-145-5p能够抑制香烟烟雾引起的COPD的气道重塑, circANKRD11通过海绵miR-145-5p控制BRD4来调节肺部损伤, 旨为COPD的靶向治疗提供借鉴依据^[39]。miR-197-3p可缓解COPD的发展进程, 上调miR-197-3p能够抑制香烟烟雾诱导的支气管上皮细胞的损伤及炎症反应, FBXO11是miR-197-3p的靶基因, circ-RBMS1可逆转miR-197-3p对FBXO11的抑制作用并上调FBXO11的表达水平, 而circ-RBMS1/miR-197-3p/FBXO11作用轴可调节香烟烟雾诱发的COPD进程^[40]。circ_0040929在COPD患者血清中表达上调, miR-515-5p过表达可减缓COPD发展进程, circ_0040929通过靶向miR-515-5p调控IGFBP3的表达, circ_0040929通过调节miR-515-5p/IGFBP3轴在COPD中发挥作用, 故敲低circ_0040929能够抑制COPD肺损伤及气道重塑, 提示其可能会成为COPD的潜在治疗靶点^[41]。综上, 笔者总结circRNA可作为ceRNA与miRNA结合调控COPD的发生发展, circRNA亦可介导细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应、上皮细胞损伤修复、气道重塑等病理过程。笔者认为以上研究均注重circRNA在竞争性结合中的“海绵功能”, 而忽略了其他转录机制的功能, 故仍需深度挖掘circRNA-miRNA在COPD中发挥的作用, 为了解与治疗COPD提供新方向。

4.3 miRNA-mRNA与COPD

miRNA与mRNA之间的相互作用也在被不断探索中, 研究通过整合多个微阵列数据来挖掘COPD血浆中潜在的miRNA-mRNA通路, 最终构建了两个潜在通路: miR-126-5p-MYC与miR-130b-5p-FOXO1为COPD患者的诊疗提供生物标志物或靶点, 达到改善COPD患者预后的目的^[42]。研究表明, miRNA-mRNA互作网络与COPD的表型密切相

关, 三个miRNA-mRNA和网络与最大呼气第一秒呼出的气量容积/用力肺活量的比值(用FEV₁%表示)具有相关性, 基因CAPZA1、CEP57、SLC15A3与hsa-miR-145-5p、hsa-miR-223-3p、hsa-miR-26b-3p、hsa-miR-338-5p、hsa-miR-1275、hsa-miR-150-3p、hsa-miR-150-5p及hsa-miR-342-3p八个miRNA关联性较大^[43]。ceRNA调控网络与COPD相关总结具体详见表1。经大量文献总结分析lncRNA/circRNA-miRNA、miRNA-mRNA之间的关系, 可确定ceRNA调控网络在COPD这类疾病中占重要地位, 笔者认为研究者在探究ceRNA调控网络在COPD中的不同作用时, 不应局限于它对生物标志物的判断与治疗靶点的选择, 更应探索新方法来全面地发现不同的ceRNA调控网络。

5 小结与展望

从临床角度来看, COPD是呼吸系统慢性复杂性疾病, 该病的诊疗防治仍需深入探究, 需进一步探寻新药物靶点与生物标志物。本文着眼于miRNA、lncRNA、circRNA及ceRNA调控网络在COPD机制中的研究进展, 发现靶向非编码RNA或竞争性内源RNA调控网络可能为COPD治疗提供新的方法和视角。ncRNA与ceRNA关系网络将可能为COPD的诊疗带来新的曙光, 但仍需更深入地认识并了解它们的特点、功能和作用机制。尽管目前关于ceRNA调控网络的相关研究数不胜数, 但不可否认, 目前仍存在许多待解决的问题, 如: ceRNA研究样本的数量、深度、维度是否达标; 对于从ceRNA调控网络相关机制入手治疗COPD的临床安全性是否具有保障; 从COPD生物学信息预测得出ceRNA调控网络中多种互联关系是否全面透彻; 以上均尚未可知, 这些不确定性还需医学研究者进一步验证并改进。ceRNA治疗或许是一把双刃剑, 既为高效治疗COPD提供精准靶点, 又面临基因非特异性操作或突变等艰巨的挑战, 但笔者有理由相信, 随着COPD的ceRNA调控网络深入研究, 以上问题将会被一一解决, 且对于COPD的诊疗有广泛的前景。中医在COPD的诊疗中体现整体思想、辨证论治、同病异治、异病同治等基础理论, 而基于转录组学开展的临床试验较少, 未来应结合COPD的基因转录组学测序靶点开展更多的临床研究, 并以中医药或中医外治法对COPD进行干预, 观察并筛选差异基因, 构建lncRNA-miR-

表1 ceRNA调控网络与慢性阻塞性肺疾病

Table 1 ceRNA regulatory network and chronic obstructive pulmonary disease

lncRNA/circRNA	miRNA	mRNA	机制相关性 Correlation of mechanisms	参考文献 References
lncRNA GAS5	miR-223-3p	NLRP3	Cell pyroptosis in COPD	[33]
65 kinds of lncRNA	has-miR-497-5p, has-miR-153-3p	BCL2	Cellular autophagy in COPD	[34]
lncRNA RP11-86H7.1	miR-9-5p	NFKB1	Airway inflammatory response in COPD	[35]
lncRNA CASC2	miR-18a-5p	IGF1	Airway inflammatory response in COPD	[36]
lncRNA SNHG5	miR-132	PTEN	Cell apoptosis, inflammation, and oxidative stress in COPD induced by cigarette smoke	[37]
circ-OSBPL2	miR- 193p -5p	BRD4	Apoptosis, inflammation, and oxidative stress of bronchial epithelial cells in COPD	[38]
circANKRD11	miR-145-5p	BRD4	Pulmonary injury in COPD	[39]
circ-RBMS1	miR-197-3p	FBXO11	Cell apoptosis, inflammation, and oxidative stress in COPD induced by cigarette smoke	[40]
circ_0040929	miR-515-5p	IGFBP3	Pulmonary injury, airway remodeling in COPD	[41]
None	miR-26-5p, miR-130b-5p	MYC FOXO1	Prognosis in COPD	[42]
None	hsa-miR-145-5p, has-miR-223-3p, hsa-miR-26b-3p, hsa-miR-338-5p, hsa-miR-1275, hsa-miR-150-3p, hsa-miR-150-5p, hsa-miR-342-3p	CAPZA1 CEP57 SLC15A3	Pulmonary function in COPD, especially the correlation of FEV ₁ %	[43]

NA-mRNA调控网络,可以更清晰地COPD提供可靠的诊疗参考依据、更新颖的诊疗思路。

参考文献 (References)

[1]

LABAKI W W, ROSENBERG S R. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): ITC17-32.

[2]

GBD 2019 Diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories,1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-22.

[3]

ESTELLER M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011,12(12): 861-74.

[4]

RINCÓN-RIVEROS A, MORALES D, RODRÍGUEZ J A, et al. Bioinformatic tools for the analysis and prediction of ncRNA interactions [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11397.

[5]

ZHANG P, WU W, CHEN Q, et al. Non-coding RNAs and their integrated networks [J]. *J Integr Bioinform*, 2019, 16(3): 20190027.

[6]

WU Y Y, KUO H C. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 49.

[7]

BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNC-cation: lncRNA localization and function [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045.

[8]

HUANG Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 5768-75.

[9]

ROBINSON E K, COVARRUBIAS S, CARPENTER S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419.

[10]

HILL M, TRAN N. MiRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.

[11]

DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 613-26.

[12]

LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-7.

[13]

CHEN L, WANG C, SUN H, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(2): 1706-28.

[14]

YANG Y, WANG Y J, WANG F, et al. The roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of osteoporosis [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 40.

[15]

PAN Z, ZHENG J, ZHANG J, et al. A novel protein encoded by exosomal circATG4B induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer by promoting autophagy [J]. *Adv Sci*, 2022: e2204513.

[16]

JIANG T, XIA Y, LÜ J, et al. A novel protein encoded by circMAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing

- activation of MAPK signaling [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 66.
- [17] PENG Y, XU Y, ZHANG X, et al. A novel protein AXIN1-295aa encoded by circAXIN1 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote gastric cancer progression [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 158.
- [18] LIU Y, CAO J, ZHU L, et al. Circular RNA circPGD contributes to gastric cancer progression via the sponging miR-16-5p/ABL2 axis and encodes a novel PGD-219aa protein [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 384.
- [19] HU F, PENG Y, CHANG S, et al. Vimentin binds to a novel tumor suppressor protein, GSPT1-238aa, encoded by circGSPT1 with a selective encoding priority to halt autophagy in gastric carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 545: 215826.
- [20] DUAN J L, CHEN W, XIE J J, et al. A novel peptide encoded by N6-methyladenosine modified circMAP3K4 prevents apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 93.
- [21] SONG R, MA S, XU J, et al. A novel polypeptide encoded by the circular RNA ZKSCAN1 suppresses HCC via degradation of Mtor [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 16.
- [22] CHEN S, ZHANG Y, DING X, et al. Identification of lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network as biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 838869.
- [23] CHAN J J, TAY Y. Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1310.
- [24] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1836-52.
- [25] SONG B, YE L, WU S, et al. Long non-coding RNA MEG3 regulates CSE-induced apoptosis and inflammation via regulating miR-218 in 16HBE cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 521: 368-74.
- [26] POULET C, NJOCK M S, MOERMANS C, et al. Exosomal long non-coding RNAs in lung diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3580.
- [27] MANEVSKI M, DEVADOSS D, LONG C, et al. Increased expression of *LASI* lncRNA regulates the cigarette smoke and COPD associated airway inflammation and mucous cell hyperplasia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 803362.
- [28] LI M, HUA Q, SHAO Y, et al. Circular RNA circBbs9 promotes PM2.5-induced lung inflammation in mice via NLRP3 inflammasome activation [J]. *Environ Int*, 2020, 143: 105976.
- [29] CHEN S, YAO Y, LU S, et al. CircRNA0001859, a new diagnostic and prognostic biomarkers for COPD and AECOPD [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 311.
- [30] KAUR G, MAREMANDA K P, CAMPOS M, et al. Distinct exosomal miRNA profiles from BALF and lung tissue of COPD and IPF patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11830.
- [31] SZYMCAK I, WIECZFINSKA J, PAWLICZAK R. Molecular background of miRNA role in asthma and COPD: an updated insight [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 7802521.
- [32] CLIMENT M, VIGGIANI G, CHEN Y W, et al. MicroRNA and ROS crosstalk in cardiac and pulmonary diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4370.
- [33] MO R, LI J, CHEN Y, et al. LncRNA GAS5 promotes pyroptosis in COPD by functioning as a ceRNA to regulate the miR-223-3p/NLRP3 axis [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(1): 219.
- [34] SHI Z E, ZHANG M Y, LIU J Y, et al. Autophagy Induced by BCL2-related ceRNA network participates in the occurrence of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 791-808.
- [35] ZHAO J, PU J, HAO B, et al. LncRNA RP11-86H7.1 promotes airway inflammation induced by TRAPM2.5 by acting as a ceRNA of miRNA-9-5p to regulate NFKB1 in HBECS [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11587.
- [36] LIU P, ZHANG H, ZENG H, et al. LncRNA CASC2 is involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease via targeting miR-18a-5p/IGF1 axis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15: 17534666211028072.
- [37] SHEN Q, ZHENG J, WANG X, et al. LncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110016.
- [38] ZHENG C, ZHANG Y, ZHAO Y, et al. Circ-OSBPL2 contributes to smoke-related chronic obstructive pulmonary disease by targeting miR-193a-5p/BRD4 axis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 919-31.
- [39] WANG Z, ZUO Y, GAO Z. CircANKRD11 knockdown protects HPMECs from cigarette smoke extract-induced injury by regulating miR-145-5p/BRD4 axis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 887-99.
- [40] QIAO D, HU C, LI Q, et al. Circ-RBMS1 knockdown alleviates CSE-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress via up-regulating FBXO11 through miR-197-3p in 16HBE cells [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 2105-18.
- [41] MIAO Y, WU J, WU R, et al. Circ_0040929 serves as promising biomarker and potential target for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2079-92.
- [42] ZHU M, YE M, WANG J, et al. Construction of potential miRNA-mRNA regulatory network in COPD plasma by bioinformatics analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2135-45.
- [43] ZHUANG Y, HOBBS B D, HERSH C P, et al. Identifying miRNA-mRNA networks associated with COPD phenotypes [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 748356.