

DOI: 10.13376/j.cblls/2019008

文章编号: 1004-0374(2019)01-0055-06

非编码RNA与肺纤维化的相关研究进展

黄明华, 曾林祥*

(南昌大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 南昌 330006)

摘要: 肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种慢性进行性的肺间质损伤性疾病, 其发病机制复杂, 确诊后中位生存期短, 目前缺乏确切有效的治疗方法。因此, 明确 PF 的发病机制对于寻找有效的治疗靶点十分重要。非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 是从基因组中转录而来, 不编码蛋白质的 RNA。近几年来, 研究者们发现, ncRNA 在机体多种生物学过程中发挥了重要调控作用, 并对其日益重视。已有许多研究表明, ncRNA 在 PF 的发生发展中具有重要作用。现就近年来关于 ncRNA 在 PF 中的研究进展以及未来通过干预相关 ncRNA 来治疗 PF 的前景及挑战作一综述。

关键词: 肺纤维化; ncRNA; microRNA; lncRNA; circRNA

中图分类号: Q752; Q789; R563 **文献标志码:** A

Research progress of non-coding RNA in pulmonary fibrosis

HUANG Ming-Hua, ZENG Lin-Xiang*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine,
The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic and progressive pulmonary interstitial injury disease. The median survival time after diagnosis is short. Its pathogenesis is complex. At present, there is no definite and effective treatment. Therefore, it is very important to clarify the pathogenesis of PF for finding effective therapeutic targets. Noncoding RNA (ncRNA) is transcribed from the genome, but does not encode protein. In recent years, researchers have discovered that ncRNAs play an important role in regulating a variety of biological processes and attach more importance to them. Many studies have shown that ncRNA plays an important role in the development of PF. This article reviews the recent researches on ncRNA in PF and the future prospects and challenges of treating PF by intervening with related ncRNAs.

Key words: pulmonary fibrosis; ncRNA; microRNA; lncRNA; circRNA

PF 是正常的肺组织受到物理或化学因素的损伤后, 纤维母细胞分泌胶原蛋白等细胞外基质进行肺间质修补的结果。特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种病因不明, 慢性进行性纤维化性间质性肺炎, 病变局限在肺部, 好发于中老年男性人群。IPF 预后差, 半数患者在确诊后 3~5 年内死亡^[1]。当前认为, 这种疾病的特征是肺泡上皮细胞炎性损伤, 进而损伤的重点区域和间质中肌成纤维细胞转化, 成纤维细胞迁移、增殖和活化, 分泌的过量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积和结构扭曲导致气体交换功能障碍, 最终导致

肺功能不可逆性丧失^[2]。由于发病机制不清, 目前缺乏确切有效的治疗方法, 因此, 明确 PF 的发病机制对于寻找有效的治疗靶点十分重要。随着分子生物技术的飞速发展, ncRNA 越来越受到研究者的重视, 被认为可能在 IPF 中起着关键性的作用^[3-4]。以下就近年来对 ncRNA 与肺纤维化疾病的相关研究发现作一综述。

收稿日期: 2018-04-27; 修回日期: 2018-07-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660015); 江西省重点研发计划项目(20171BBG70018)

*通信作者: E-mail: zenglinxiang@sohu.com

1 ncRNA的分类及生物学特性

ncRNA 指从基因组中转录而来,但不编码蛋白质的 RNA。GWAS 目录(2017年6月)显示,疾病相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)中仅有 3.56% 存在于蛋白质编码区中,96.44% 位于基因间区和内含子区之间的非编码区中,表明基因组中非编码区域在人类生物学中或许发挥着比以前更广泛重要的作用。研究表明,多种非编码 RNA 在各种生物学过程中发挥调控作用^[5]。本文主要讨论 ncRNA 中的微小 RNA (microRNA)、长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 与肺纤维化之间是否存在相关性。

microRNA 是一类广泛存在于自然界的高度保守的,长度约 23 个核苷酸的内源性非编码 RNA。对 microRNA 的作用机制研究表明, microRNA 通过招募核糖核蛋白复合物即 RNA 复合物到互补的 RNA 特定位点,降低含有与微 RNA 互补的序列的 mRNA 的表达, microRNA 与 mRNA 的高度互补配对作用导致配对 mRNA 被剪切降解,而翻译抑制作用则通过 microRNA-靶标的不完全或较少的互补配对相互作用^[6]。

lncRNA 通常指一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 转录本,曾被认为是生物学进化过程中累积的“垃圾序列”。随研究的深入,发现它们可能参与机体多种生物学过程调控。近来关于 lncRNA 在分子水平的研究表明, lncRNA 的转录具有时间特异性与组织特异性,其转录本作为信号分子,进一步调控其他基因表达; lncRNA 可作为竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 吸附某些特定 microRNA,从而调控相关 microRNA 靶基因的表达^[7]。

circRNA 是由反向剪接而来,没有 5' 端帽子和 3' 端多聚腺苷酸尾巴的环状闭合结构的一类内源性非编码 RNA。circRNA 的共价闭合环状结构使其相比线性 RNA 更具稳定性和保守性,还具有组织特异性,在亚细胞定位有差别,同时具有较高的丰度和丰富的种类^[8]。与 lncRNA 类似, circRNA 也可作为 ceRNA 通过海绵效应竞争性结合 microRNA,调节其靶基因的表达^[9]。Chen^[10]发现, circRNA 可参与剪接和转录的调控,调节选择性剪接或翻译。此外, circRNA 还可调控亲本基因表达,以及不同蛋白质分子结合以提高 DNA、RNA、RNA 结合蛋白之间的相互作用进而发挥其生物学功能^[11]。

2 非编码RNA与肺纤维化

2.1 microRNA与肺纤维化

PF 是一种发病机制不明的肺泡上皮损伤、上皮间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞外基质胶原蛋白沉积、进行性不可逆性损伤的肺部间质性疾病^[12]。近年来, microRNA 在疾病中的作用成为研究热点。越来越多的证据表明, microRNA 可通过正或负调控其靶蛋白的表达而参与肺纤维化的过程^[12]。

Let-7d 是最早被发现的 microRNA 之一, Let-7d 表达在正常的肺泡上皮组织,转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 通过 Smad3 与 Let-7d 启动子结合,下调 Let-7d 的表达^[13]。先前研究已知, IPF 患者中, Let-7d 下调,高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 上调,促进 EMT 过程, TGF- $\beta 1$ 刺激后, HMGA2 的增加依赖于 TGF- β 对 Let-7d 的抑制^[13-14]。研究发现,纤维化小鼠和 IPF 患者肺中, miR-26a 表达减少,使 TGF- $\beta 1$ 介导 Smad3 磷酸化作用增加,而上调 miR-26a 可以抑制 p-Smad3 核转位,从而阻断 TGF- β 下游信号转导,缓解胶原沉积^[15]。另外, miR-26a 调控 EMT 相关基因,直接靶向 HMGA2^[16]。miR-26a 还可通过调控 Lin-28B 来增强 Let-7d 的表达^[17]。纤维化肺中 miR-26a 的下调可作为增强肌成纤维细胞分化和增殖以及 EMT 的正反馈机制, miR-26a 或是治疗肺纤维化的潜在靶标。Yang 等^[18]研究发现, miR-200 家族在肺泡上皮细胞 (AECs) 中比在肺成纤维细胞中更具高表达,在实验性肺纤维化小鼠和 IPF 患者肺中, miR-200 家族表达减少。这表明增加 miR-200 家族表达可抑制肺泡上皮细胞的 TGF- β 诱导的 EMT,或许可逆转 IPF 中肺成纤维细胞的活性。Huang 等^[19]发现, WNT5a 在 IPF 中上调并促进成纤维细胞增殖, miR-101 通过 WNT5a/NFATc2 (核因子活化 T 细胞胞浆蛋白 2 抗体) 信号转导抑制 WNT5 刺激的细胞增殖;此外, miR-101 通过 Smad2/3 信号转导抑制 TGF- β 介导的成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化。Smad7 是 TGF- β 信号转导通路中一个重要的负性调控蛋白, miR-21 通过作用于 Smad7 减弱其对 TGF- β 信号通路的负调控^[20]。另外, Sun 等^[21]发现, miR-21 通过靶向 Spry1 在肺成纤维细胞中介导 ACE2/Ang (1-7) 对血管紧张素 II (AngII) 诱导的 NLRP3 炎症小体的活化的抑制作用,促进纤维化形成。Guo 等^[22]研究发现, miR-29 促进肺泡 II 型上皮细胞分

化, 敲低 miR-29 会阻断环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 诱导的 SP-A 表达和表面活性剂的积累。2017 年, Yamada 等^[23] 就针对药物治疗研究设计了一种新型的单链 RNA, 即 miR-29b 模拟物, 试验表明其对纤维化有显著疗效, 或为有效药物治疗奠定基础。miR-210 在肺纤维化中的作用前文已述, 越来越多的证据表明缺氧与其机制相关^[24], 沉默缺氧诱导因子 2 α (hypoxia inducible factor-2 α , HIF-2 α) 可抑制缺氧介导的 miR-210 表达增加, 从而阻断 IPF 中成纤维细胞增殖^[25-26]。

不同于通过影响 TGF- β 来影响纤维化发生的 microRNA, Cui 等^[27] 研究发现, miR-34a 不影响 TGF- β 1 诱导的肌成纤维细胞分化, 而是通过促进肺成纤维细胞衰老来抑制肺纤维化。近来 miR-1343 活跃于研究者的视野, Stolzenburg 等^[28] 发现, 嗜中性粒细胞可释放含 miR-1343 的外泌体, 并被递送至肺上皮及成纤维细胞中, 靶向并抑制转化生长因子 1 型受体 (TGFB1)、TGFB2 表达, 从而改变其基因表达谱和表型及减弱 TGF- β 信号转导。Liu 等^[29] 研究发现, miR-708-3p 通过依赖 GATA/STAT3 的 ADAM17 信号转导途径诱导异常肺纤维化, 还发现 miR-708-3p 与临床病理特征, 如 FVC%、DLco% 等正相关。Lino 等^[30] 发现 miR-199a-5p 在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠及 IPF 患者的肺肌成纤维细胞中选择性高表达, 通过靶向小窝蛋白 1 (CAV1) 诱导 TGF- β 表达从而增强肺成纤维母细胞的分化、增殖和迁移, 促进肺纤维化的发生发展。范晶晶等^[31] 研究发现, 在 SiO₂ 诱导的体内外肺纤维化模型及矽肺患者中, 相比于空白对照, miR-149 表达下调, 白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 表达上调, 而上调 miR-149 表达时则 IL-6 表达下调, 表明 miR-149 在肺纤维化中起作用, 且可能负调控 IL-6 的表达。

2.2 LncRNA与肺纤维化

尽管 lncRNA 不编码蛋白质, 但近年来 lncRNA 在各种生物活动中的作用得到认可。Cao 等^[32] 鉴定出大量在实验性纤维化小鼠肺中表达改变的 lncRNA, 210 个上调, 358 个下调, 这是表明 lncRNA 参与肺纤维化的发病机制的第一个证据。在这项研究中, 他们还通过原位杂交证实了两种上调的 lncRNAs AJ005396 和 S69206 在纤维化肺组织中的表达。早前已有研究者对其中的几个有所研究, 如端粒酶 RNA 组分 (TERC) 和 H19。Aalbers 等^[33] 研究发现, TERC lncRNA 启动子的 CCAAT 盒中的突

变导致端粒异常相关的疾病, 如肺纤维化。预测这些 lncRNAs 可能通过其相关的蛋白合作伙伴, 如 TERT 参与肺纤维化的发病。此外, 在纤维化肺中表达改变的 lncRNA 具有通过充当 ceRNA 来调节基因表达的潜力, 作为 RNA “海绵” 作用于 miRNA, 从而阻止 miRNA 与 mRNA 靶标结合。H19 参与多种疾病, 主要在肿瘤发生中起癌基因作用^[34-35]。H19 在 BLM 诱导的小鼠模型中和 TGF- β 诱导的活化的成纤维细胞中表达上调, 并且其敲低可减轻肺纤维化症状。H19 直接和 miR-29b 的 3'UTR 结合而与其负相关, 抑制 miR-29b 时, I 型胶原 (COL1A1) 表达增加, 敲低 H19 时 COL1A1 表达减少^[36]。此外, 2018 年, Lu 等^[37] 研究还发现, H19 可能通过与 miR-196a 竞争作为 ceRNA 来调节 COL1A1。H19 在肺纤维化中作为重要调节性 lncRNA 起作用, 表明其可能作为肺纤维化治疗的潜在靶点。

Liu 等^[38] 研究发现一种新的真实存在的 lncRNA, lnc-PCF, 其主要在细胞质中表达。在体内外试验中, lnc-PCF 上调, 促进肺纤维化进展; 更进一步发现, lnc-PCF 与 miR-344a-5p 竞争性结合以保护 map3k11 (细胞分化、增殖和个体发育的主要调控因子的重要指标) 免于被 miR-344a-5p 降解, 促进上皮细胞活化, 加速肺纤维化, 其可能也是 IPF 潜在的治疗靶点。

Wu 等^[39] 研究发现, miR-489 在二氧化硅 (SiO₂) 导致的肺纤维化组织中表达下降, 在体内外试验中发现过表达 miR-489 分别在炎症和纤维化信号转导途径中通过直接靶向髓样分化因子 88 (MyD88) 和 Smad3 而起到关键调节作用, 从而阻断肺纤维化。此外, 上调充当 miR-489 内源性海绵 lncRNA 心脏肥大相关因子 (CHRF) 可逆转 miR-489 对其靶基因的调控, 减弱肺纤维化。miR-200 家族在肺纤维化中的可能机制前文已作叙述, Liu 等^[40] 在 SiO₂ 导致的肺纤维化中发现, SiO₂ 刺激的巨噬细胞分泌 TGF- β 1 以诱导上皮细胞中的 lncRNA-ATB, 通过与 miR-200c 结合并释放 ZEB1 促进 EMT。Song 等^[41] 在肺纤维化中发现了其他两种上调的 lncRNAs MRAK088388 和 MRAK081523, 并发现 MRAK088388 通过 miR-29b-3p 来调节 N4bp2, 而 MRAK081523 通过与 let-7i-5p 结合来调节 Plxn4。这表明, MRAK088388 和 MRAK081523 可能作为 ceRNA 调节肺纤维化的发生。Sun 等^[42] 鉴定了百草枯诱导的实验性肺纤维化小鼠中 lncRNA 的差异表达, 并且还发现 lncRNAs uc.77 和 2700086A05Rik 通过调节 Zeb2 和 Hoxa3 的强烈表达引起 EMT, 并且导致肺纤维化。Yan 等^[43]

发现, 在 SiO_2 诱导的肺纤维化中, miR-503 下调, miR-503 靶向 PI3K/AKT/mTOR/Snail 途径抑制 EMT; 同时首次发现 lncRNA MALAT1 作为 miR-503 海绵, 通过该通路影响肺纤维化。Li 等^[44] 发现, 在试验性肺纤维化小鼠和 TGF- β 刺激的肺成纤维细胞中, lncRNA PFAL 上调, miR-18a 下调; 敲低 PFAL 时, miR-18a 通过靶向结缔组织生长因子 (recombinant human connective tissue growth factor, CTGF) 的调节而过表达, 从而减弱肺纤维化的形成。Liu 等^[45] 研究表明, lncRNA PCAT29 (prostate cancer-associated transcript 29) 在肺纤维化中下调, 而上调 PCAT29 则抑制 TGF- β 表达, 同时, miR-221 表达增加, 发现 lncRNA PCAT29 可能抑制受 miR-221 抑制的 TGF- β 通路调节的 N4bp2、Plxn4 的表达; 此外, lncRNA PCAT29 可靶向 RASAL1/ERK1/2 信号通路抑制炎症细胞因子表达。徐磐^[46] 研究发现, 在肺纤维化体内外模型及 IPF 患者中, lncMRAK053938 表达显著上调, 能够促进 EMT 过程, 促进肺纤维化。吕长俊等^[47] 设计特异性 lncRNAMRAK053938 的干扰序列, 将其转染至细胞, 下调了 lncRNAMRAK053938 的表达, 以期达到防治肺纤维化的目的。Hao 等^[48] 鉴定了与衰老和 IPF 相关的蛋白质编码基因核糖体蛋白 S6 激酶 B2 (RPS6KB2) 相邻的 lncRNAAP003419.16, 其在 IPF 患者中表达显著增加, 认为 AP003419.16 可用于预测与衰老相关的 IPF 风险增加。

2.3 circRNA与肺纤维化

不同于已经被广泛研究的 microRNA, circRNA 这种新近发现并且高度丰富的 RNA 在最近几年来开始受到关注。circRNA 可影响 mRNA 在细胞核中的转录水平, 可以与前体 mRNA 剪接机器竞争, 还可吸附细胞质中的 miRNA 或直接与特定蛋白质相互作用以影响其转录或转录后水平^[49-50]。然而, circRNA 在肺纤维化中的机制研究目前还涉及甚少。

Bachmayr-Heyda 等^[51] 研究提出 circRNA 的丰度与增殖呈负相关, 尤其肿瘤组织中 circRNA 极低, 而肺纤维化也是一种增殖性疾病。矽肺是由于长期吸入含硅石粉尘的空气, SiO_2 破坏空气和血液之间的屏障, 使上皮细胞、内皮细胞暴露于 SiO_2 , 引起细胞的活化, 导致 EMT 和内皮间质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EMT), 从而导致肺纤维化。Chao 等^[52] 采用 circRNA 微阵列分析矽肺小鼠肺中 120 个 circRNA 的表达差异, 发现暴露于 SiO_2 的小鼠及矽肺患者的肺组织样品中间充质标记物,

如 COL1A1、III 型胶原 (COL3A1) 和 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达增加, VE-Cad / Cdh5 和血小板内皮细胞黏附分子 -1 (PECAM1) 的表达减少, 表明在体内和体外 SiO_2 暴露时 EMT 的发生。此外, SiO_2 暴露促进 circHECTD1 表达, 抑制 HECTD1 蛋白表达; 而敲低 circHECTD1, MML1 细胞中 HECTD 蛋白表达增加, 暴露于 SiO_2 的细胞中 HECTD1 水平恢复, SiO_2 诱导的内皮细胞活力和迁移增加逆转, 表明 HECTD1 在 SiO_2 诱导的 EMT 中通过抑制细胞活力和迁移能力而发挥负调控作用^[53]。根据之前的研究, AMO (巨噬细胞) 被认为是矽肺的效应细胞^[54-55], ZC3H12A/MCPIP1 通过泛素化介导巨噬细胞活化和成纤维细胞增殖与迁移^[54]。circHECTD1 的宿主基因 HECTD1 是一种调节细胞迁移的 E3 泛素连接酶, 研究发现, HECTD1 可通过泛素化诱导 ZC3H12A 降解, 而 circHECTD1/HECTD1 途径引起巨噬细胞活化和死亡, 随即诱导成纤维细胞活化^[56]。这表明 ZC3H12A 参与 circHECTD1/HECTD1 介导的巨噬细胞活化; 同时, 揭示了 circRNA 在 SiO_2 诱导的肺纤维化中的新功能。尽管其中的具体机制还不清楚, 但提示 circHECTD1 可能是矽肺的潜在标志物, 为未来肺纤维化疾病的研究与治疗奠定基础。

3 展望

近几年来, ncRNA 在肺部疾病中的研究支持其在调节肺纤维化中的关键作用。特定的 microRNA 在肺纤维化中通过正调控或负性调控在疾病的发生发展中起关键作用, 为鉴定治疗肺纤维化的新治疗靶点开辟新途径。基于 miRNA 疗法的基本原理是恢复失调的 miRNA 的表达稳态。目前, 主要通过人工合成的 miRNA 模拟物或者通过慢病毒、腺病毒、腺相关病毒载体表达特定 miRNA 来恢复丢失或下调的 miRNA 活性。但是, 在靶向 miRNA 治疗时, 如何控制使最大功效和最小副作用的 miRNA 最佳表达成为一个需要突破的难题, 并且外源性 RNA 序列可能是先天免疫受体的有效诱因, 在肺环境中, 可能导致潜在的严重炎症反应。目前还没有基于 miRNA 疗法治疗肺纤维化的临床试验, 但可以乐观地认为该领域研究的发展前景日渐明朗。microRNA、lncRNA、circRNA 在肺纤维化中发挥作用, 为未来研究和治疗肺纤维化这一目前不可治愈的疾病奠定基础。然而, 它们的作用机制及潜在的作用靶点, 还有待更进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2012, 380: 680-8
- [2] Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 157-79
- [3] Booton R, Lindsay MA. Emerging role of microRNAs and long noncoding RNAs in respiratory disease. *Chest*, 2014, 146: 193-204
- [4] Pandit KV, Milosevic J. MicroRNA regulatory networks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93: 129-37
- [5] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-14
- [6] Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis*, 2015, 35: 3-11
- [7] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev*, 2009, 23: 1494-504
- [8] Xia S, Feng J, Lei L, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes. *Brief Bioinform*, 2017, 18: 984-92
- [9] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, 495: 333-8
- [10] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 205-11
- [11] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22: 256-64
- [12] Huang Y, Ma S, Vij R, et al. A functional genomic model for predicting prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 147
- [13] Pandit KV, Corcoran D, Yousef H, et al. Inhibition and role of *let-7d* in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 220-9
- [14] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between *let-7* and *Hmga2* enhances oncogenic transformation. *Science*, 2007, 315: 1576-9
- [15] Liang H, Xu C, Pan Z, et al. The antifibrotic effects and mechanisms of microRNA-26a action in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Ther*, 2014, 22: 1122-33
- [16] Liang H, Gu Y, Li T, et al. Integrated analyses identify the involvement of microRNA-26a in epithelial-mesenchymal transition during idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1238
- [17] Liang H, Liu S, Chen Y, et al. MiR-26a suppresses EMT by disrupting the *Lin28B/let-7d* axis: potential cross-talks among miRNAs in IPF. *J Mol Med*, 2016, 94: 655-65
- [18] Yang S, Banerjee S, de Freitas A, et al. Participation of miR-200 in pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 2012, 180: 484-93
- [19] Huang C, Xiao X, Yang Y, et al. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation. *J Biol Chem*, 2017, 292: 16420-39
- [20] Liu G, Friggeri A, Yang Y, et al. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med*, 2010, 207: 1589-97
- [21] Sun NN, Yu CH, Pan MX, et al. MiR-21 mediates the inhibitory effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 inflammasome activation by targeting *spy1* in lung fibroblasts. *Sci Rep*, 2017, 7: 14369
- [22] Guo W, Benlhabib H, Mendelson CR. The microRNA 29 family promotes type II cell differentiation in developing lung. *Mol Cell Biol*, 2016, 36: 2141
- [23] Yamada Y, Takanashi M, Sudo K, et al. Novel form of miR-29b suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *PLoS One*, 2017, 12: e0171957
- [24] Kottmann RM, Kulkarni AA, Smolnycki KA, et al. Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor β . *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186: 740-51
- [25] Philip K, Mills TW, Davies J, et al. HIF1A up-regulates the ADORA2B receptor on alternatively activated macrophages and contributes to pulmonary fibrosis. *FASEB J*, 2017, 31: 4745-58
- [26] Bodempudi V, Hergert P, Smith K, et al. miR-210 promotes IPF fibroblast proliferation in response to hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307: L283-94
- [27] Cui H, Ge J, Xie N, et al. MiR-34a inhibits lung fibrosis by inducing lung fibroblast senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56: 168-78
- [28] Stolzenburg LR, Wachtel S, Dang H, et al. MiR-1343 attenuates pathways of fibrosis by targeting the TGF- β receptors. *Biochem J*, 2016, 473: 245-56
- [29] Liu B, Li R, Zhang J, et al. MicroRNA-708-3p as a potential therapeutic target via the ADAM17-GATA/STAT3 axis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Mol Med*, 2018, 50: e465
- [30] Lino CC, Henaoui IS, Courcot E, et al. miR-199a-5p is upregulated during fibrogenic response to tissue injury and mediates TGF β -induced lung fibroblast activation by targeting caveolin-1. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003291
- [31] 范晶晶, 吉晓明, 王莎莎, 等. 二氧化硅诱导的肺纤维化中miR-149对白细胞介素-6的调节. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2014, 32: 161-7
- [32] Cao G, Zhang J, Wang M, et al. Differential expression of long non-coding RNAs in bleomycin-induced lung fibrosis. *Int J Mol Med*, 2013, 32: 355-64
- [33] Aalbers AM, Kajigaya S, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Human telomere disease due to disruption of the CCAAT box of the TERC promoter. *Blood*, 2012, 119: 3060-3
- [34] Wang SH, Ma F, Tang ZH, et al. Long non-coding RNA H19 regulates FOXM1 expression by competitively binding endogenous miR-342-3p in gallbladder cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 160
- [35] Raveh E, Matouk IJ, Gilon M, et al. The H19 long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis - a proposed unifying theory. *Mol Cancer*, 2015, 14: 184
- [36] Tang Y, He R, An J, et al. The effect of H19-miR-29b

- interaction on bleomycin-induced mouse model of idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479: 417-23
- [37] Lu Q, Guo Z, Xie W, et al. The lncRNA H19 mediates pulmonary fibrosis by regulating the miR-196a/COL1A1 axis. *Inflammation*, 2018, 41: 1-8
- [38] Liu H, Wang B, Zhang J, et al. A novel lnc-PCF promotes the proliferation of TGF- β 1-activated epithelial cells by targeting miR-344a-5p to regulate map3k11 in pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e3137
- [39] Wu Q, Han L, Yan W, et al. miR-489 inhibits silica-induced pulmonary fibrosis by targeting MyD88 and Smad3 and is negatively regulated by lncRNA CHRF. *Sci Rep*, 2016, 6: 30921
- [40] Liu Y, Li Y, Xu Q, et al. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864: 420-31
- [41] Song X, Cao G, Jing L, et al. Analysing the relationship between lncRNA and protein-coding gene and the role of lncRNA as ceRNA in pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med*, 2014, 18: 991-1003
- [42] Sun H, Chen J, Qian W, et al. Integrated long non-coding RNA analyses identify novel regulators of epithelial-mesenchymal transition in the mouse model of pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med*, 2016, 20: 1234-46
- [43] Yan W, Wu Q, Yao W, et al. MiR-503 modulates epithelial-mesenchymal transition in silica-induced pulmonary fibrosis by targeting PI3K p85 and is sponged by lncRNA MALAT1. *Sci Rep*, 2017, 7: 11313
- [44] Li X, Yu T, Shan H, et al. lncRNA PFAL promotes lung fibrosis through CTGF by competitively binding miR-18a. *FASEB J*, 2018, 32: 5285-97
- [45] Liu X, Gao S, Xu H. lncRNAPCAT29 inhibits pulmonary fibrosis via the TGF β 1 regulated RASAL1/ERK1/2 signal pathway. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 7781-8
- [46] 徐磐. LncITPE在特发性肺纤维化中的作用机制研究[D]. 山东滨州: 滨州医学院, 2016
- [47] 吕长俊, 宋晓冬, 张瑾锦, 等. 一种长链非编码RNA MRAK053938在制备治疗肺纤维化药物中的应用制造技术: 中国. (CN201410105631.X)[P]. 2015-09-25
- [48] Hao X, Du Y, Qian L, et al. Upregulation of long noncoding RNA AP003419.16 predicts high risk of aging associated idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 8085-91
- [49] Cortes-Lopez M, Miura P. Emerging functions of circular RNAs. *Yale J Biol Med*, 2016, 89: 527-37
- [50] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 2014, 56: 55-66
- [51] Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation-exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis and normal human tissues. *Sci Rep*, 2015, 5: 8057
- [52] Chao J, Wang X, Zhang Y, et al. Role of MCP1P1 in the endothelial-mesenchymal transition induced by silica. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40: 309-25
- [53] Fang S, Guo H, Cheng Y, et al. circHECTD1 promotes the silica-induced pulmonary endothelial-mesenchymal transition via HECTD1. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 396
- [54] Liu H, Dai X, Cheng Y, et al. MCP1P1 mediates silica-induced cell migration in human pulmonary fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310: L121-32
- [55] Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*, 2012, 379: 2008-18
- [56] Zhou Z, Jiang R, Yang X, et al. CircRNA mediates silica-induced macrophage activation via HECTD1/ZC3H12A-dependent ubiquitination. *Theranostics*, 2018, 8: 575-92