

DOI: 10.13376/j.cblls/2025029

文章编号: 1004-0374(2025)03-0287-09

竞争性内源RNA在结核病中的研究进展

杨金兰, 曾赵军, 汤立军*

(中南大学生命科学学院, 生物化学与分子生物学系, 长沙 410013)

摘要: 结核病是发病率及致死率较高的传染性疾病之一, 由结核分枝杆菌感染引起。近年来发现竞争性内源 RNA 在各种疾病中起着关键的调控作用。长链非编码 RNA、环状 RNA、假基因转录产物以及信使 RNA 等通过竞争性地结合微小 RNA 调控相关基因的表达并影响结核病的发生发展。本文以竞争性内源 RNA 的生物学组成和功能、影响竞争性内源 RNA 调控结核病发生发展的相关因素为基础, 阐述了不同类型竞争性内源 RNA 在结核病发生发展过程中可能的作用机制, 并探讨了竞争性内源 RNA 之间相互作用网络在结核病治疗和预后中的临床意义。

关键词: 竞争性内源 RNA; 结核病; 结核分枝杆菌; 生物标志物

中图分类号: Q522; Q935; R52 **文献标志码:** A

Research progress of competitive endogenous RNA in tuberculosis

YANG Jin-Lan, ZENG Zhao-Jun, TANG Li-Jun*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Life Science,
Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Tuberculosis (TB) is one of the infectious diseases with high morbidity and lethality, caused by *Mycobacterium tuberculosis* infection. Competing endogenous RNAs have been found in recent years to play key regulatory roles in various diseases. Long non-coding RNAs, circular RNAs, pseudogene transcription products, and messenger RNAs competitively bind to miRNAs to regulate the expression of relevant genes and influence the development of tuberculosis. Based on the biological composition and function of competitive endogenous RNAs, and the factors affecting the regulation of tuberculosis by competitive endogenous RNAs, this review describes the possible mechanisms of different types of competitive endogenous RNAs in the development of tuberculosis and discusses clinical significance of the interaction network of competing endogenous RNAs in the treatment and prognosis of tuberculosis.

Key words: competitive endogenous RNA; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; biomarkers

结核病 (tuberculosis, TB) 作为一种威胁人类健康的慢性传染性疾病, 目前仍然是全球的一个主要健康问题^[1]。世界卫生组织 (WHO) 2023 年发布的《全球结核病报告》指出, 未诊断和未接受治疗的 TB 患者数量有所增加, TB 对于免疫功能低下的人群更容易感染和广泛传播^[2]。非编码的转录本在很长一段时间被人们认为是基因转录的“垃圾”。近些年来占人类基因转录 98% 的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 被证明在细胞的多种生理和病理过程中发挥重要作用^[3]。2011 年, Salmena 等^[4]

首次提出竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 假说。该假说表明 ceRNA 是一类能够竞争性结合微小 RNA (miRNA) 的基因转录产物, 从转录后水平调节基因表达。ceRNA 已被证实在癌

收稿日期: 2024-07-19; 修回日期: 2024-08-30

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2021JJ30908);
长沙市自然科学基金项目(kq2502071); 湖南省普通高等
学校教学改革研究项目(HNJG-20230112)

*通信作者: E-mail: tljxie@csu.edu.cn

症^[5]、心血管疾病^[6]、神经退行性疾病^[7]以及感染性疾病^[8]等多种类型的疾病中起关键的调控作用。目前多数 ceRNAs 在结核病发生发展中的作用被逐步揭示, ceRNA 可通过调控涉及结核分枝杆菌的识别、免疫细胞的激活和炎症反应等方面基因的表达, 进而抑制结核分枝杆菌的复制和生长, 降低结核病发病率。

1 结核分枝杆菌与结核病

人类致病性分枝杆菌主要分为四类: 结核分枝杆菌复合群 (*Mycobacterium tuberculosis complex*, MTB)、非结核分枝杆菌 (*Nontuberculous mycobacteria*, NTM)、麻风分枝杆菌 (*M.leprae*) 和弥漫性麻风分枝杆菌 (*M.lepromatosis*), 其中结核分枝杆菌 (*Mycobacteria tuberculosis*, Mtb) 是导致人类疾病的主要病原菌。Mtb 具有多种病原相关分子模式抗原 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 可以被人体各种免疫细胞如树突状细胞 (DC)、巨噬细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞) 等的多种模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 迅速识别, 激活宿主细胞凋亡、自噬、炎症等, 促进杀伤胞内细菌^[9]。与此同时, Mtb 逐渐进化出了一系列免疫逃避机制, 通过抑制 NF- κ B 激活^[10]、MAPK 信号通路的活化^[11]以及改变宿主细胞内相关分子泛素化修饰^[12]来逃避宿主细胞的防御。

健康个体接触活动性 TB 感染者的飞沫吸入分枝杆菌后, 容易受到感染。由于感染部位的不同, 结核病在临床上被分为肺部感染结核 (pulmonary tuberculosis, PTB)、肺外型结核 (extra-pulmonary tuberculosis, EPT) 如骨结核等。巨噬细胞是机体内重要的免疫细胞, Mtb 感染人体后, 巨噬细胞还充当 Mtb 的储存库, 在人体防御 Mtb 过程中扮演着重要的角色^[13]。Mtb 是一种非常成功的胞内病原菌, 进化出了一套近乎完美的免疫逃逸机制来逃避宿主免疫系统, 令耐药结核病的治疗形势越来越严峻。近年来 HIV-TB 双重感染患者和不同程度耐药 TB 患者的人数增加, Mtb 感染成为 HIV 患者的主要致死原因之一^[14]。

2 竞争性内源RNA

ceRNA 涉及多种 RNA 分子, 如长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA)、假基因转录产物和 mRNA 等, 它们通过共同的 miRNA 应答元件 (miRNA response elements, MREs) 竞争性地结合

匹配的 miRNA, 从而调控靶标基因的表达水平, 进而影响细胞的生物学行为如凋亡、炎症与自噬^[15] (图 1)。ceRNA 的表达丰度是影响靶基因调控效果的重要因素。ceRNA 表达量越高, 与 miRNA 结合的机会就越大, 对靶基因的调控能力也就越强^[16]。受 RNA 编辑、RNA 二级结构和 RNA 结合蛋白影响, ceRNA 的结构和序列可能具有更多的 miRNA 结合位点, 从而增强其与 miRNA 的相互作用; 而某些 ceRNA 的序列可能更容易被特定的 miRNA 识别, 从而影响其调控的特异性^[17]。亚细胞定位的不同使 miRNA 和 ceRNA 的表达谱可能存在差异, 这可能导致 ceRNA 调控的效果在不同组织和细胞类型中有所不同^[18]。除了分子层面的因素外, 生物体的整体环境也对 ceRNA 调控产生影响。疾病状态、药物处理或环境因素变化等可能导致 miRNA 和 ceRNA 的表达水平发生变化, 从而进一步影响 ceRNA 调控的效果^[19-20]。这些因素的异常可能会导致 ceRNA 网络失调, 从而导致疾病的发生发展。近些年来有报道, 不同类型 ceRNA 影响 TB 的发展, 成为 TB 发病、免疫抵抗和易感性的重要因素^[21]。

3 ceRNA在结核病中的作用机制

大量研究表明 ceRNA 特别是 lncRNA 和 circRNA 参与 TB 的发生、发展以及耐药。一方面, ceRNA 通过调控关键基因的表达, 增强免疫系统的抗结核能力, 从而有助于抑制结核分枝杆菌的增殖^[22]; 另一方面, ceRNA 可能通过下调与炎症和组织损伤相关的基因表达, 提高宿主对结核分枝杆菌的抵抗力, 减轻结核病导致的病理损伤^[23]。ceRNA 假说在一定程度上从新的视角解释了结核病发生发展的分子机制。

3.1 lncRNA在结核病中的作用机制

lncRNA 一般是指长度大于 200 nt 的 ncRNA, 是转录后调控的重要参与者^[24]。研究表明 lncRNA 作为一种 ceRNA 可以吸附大分子物质 (DNA、RNA、蛋白质等)。通常地, lncRNA 通过“海绵”吸附 miRNA 来缓解对下游靶基因 mRNA 的抑制^[25]。新的证据表明, 在防御 Mtb 感染的宿主免疫反应中, lncRNA 表现出巨大的调节潜力, 特别是作为 ceRNA 通过 lncRNA/miRNA/mRNA 轴参与细胞自噬、凋亡以及炎症反应等重要生理过程 (表 1)。Qu 等^[22]研究发现, 与健康个体相比, TB 患者外周血中的 lncRNA DANCR (differentiation antagonizing non-protein coding RNA, DANCR) 表达升高; 进一步研

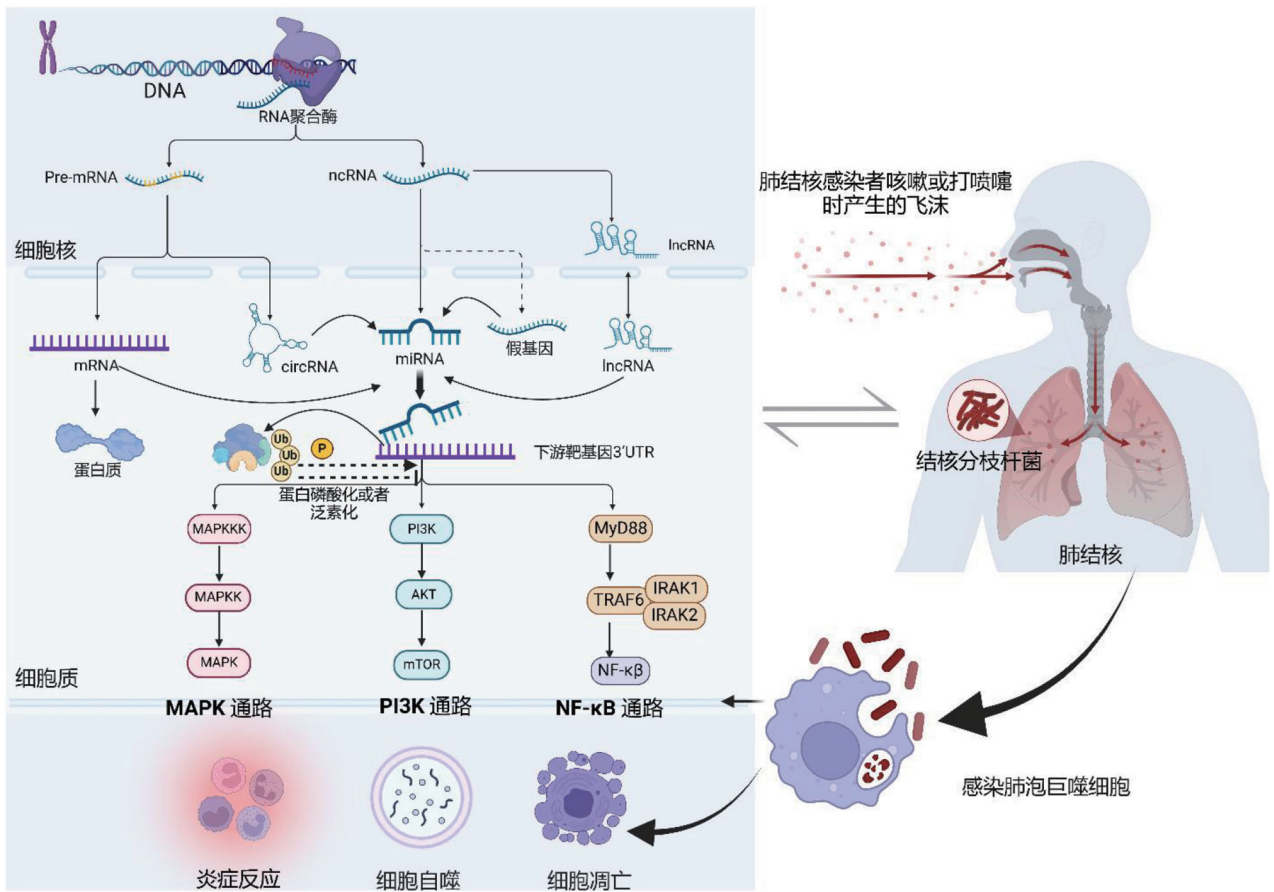


图1 ceRNA调控结核分枝杆菌感染机制示意图

表1 lncRNA在Mtb感染巨噬细胞中的作用

lncRNA	miRNA	mRNA/下游通路	调控结核病的分子机制	来源
lncRNA DANCR	miR-1301-3p、 miR-5194	STAT3、ATG4D、ATG5、 RHEB、LC3	调节Mtb感染巨噬细胞的自噬	[22]
lncRNA R_003508	miR-346-3p	RIPK1	调节Mtb诱导的程序性坏死	[26]
lncRNA MIAT	miR-665	ULK1	调节巨噬细胞的自噬和凋亡	[27]
lncRNA PCED1B-AS1	miR-155	FOXO3/Rheb	介导巨噬细胞的自噬和凋亡	[28]
lnc-EST12	/	IL-1 β 、IL-6、CCL5/8	抑制巨噬细胞炎症反应和焦亡的激活	[29]
lncRNA GAS5	miR-18a-5p	/	调节巨噬细胞活力和炎症反应	[30]
lncRNA XIST	miR-125b-5p	A20	调节巨噬细胞极化	[31]
lncRNA NORAD	miR-618	/	调控巨噬细胞的活性和炎症反应	[32]
lncRNA SNHG16	miR-140-5p	/	调控巨噬细胞的增殖和炎症反应	[33]
lncRNA CCAT1	/	IL-10	调控炎症反应	[34]
lincRNA-MIR99AHG	/	IL-1 β 、IL-6	调控巨噬细胞极化和炎症反应	[35]
lincRNA-EPS	/	JNK/ MAPK	影响巨噬细胞的凋亡和自噬	[36]
lincRNACox2	/	NF- κ B/ STAT3	调控巨噬细胞的凋亡和炎症反应	[37]

究显示 DANCR 作为 miR-1301-3p 和 miR-5194 的“分子海绵”，增加了自噬相关蛋白 (STAT3、ATG4D、ATG5、RHEB、LC3) 的表达后促进巨噬细胞自噬，从而抑制 Mtb 在胞内的存活。类似地，TB 患者外

周血中上调的 lncRNA NR_003508 作为 miR-346-3p 的“海绵”，正向调节受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 的表达，促进 RAW264.7 细胞程序性坏死^[26]。在受 BCG (卡

介苗)感染的 THP-1 细胞中, lncRNA MIAT 可通过 miR-665/ULK1 信号轴调节 Mtb 感染的巨噬细胞的自噬和凋亡^[27]。在活动性 TB 患者的单核细胞中, PCED1B-AS1 异常低表达, lncRNA PCED1B-AS1 为吸收 miR-155 的“海绵”, 可调控巨噬细胞的凋亡和自噬发挥抗肺结核的作用^[28]。

巨噬细胞通过炎症作用清除病原体也是最常见的方式之一, 这个过程通常还伴随着不同形式的细胞死亡。Yao 等^[29]发现受 Mtb 感染小鼠如果缺乏 lnc-EST12 或转录因子远上游元件结合蛋白 3 (far upstream element binding protein 3, FUBP3) 会提高小鼠巨噬细胞的炎症反应、降低分枝杆菌存活。研究显示 lnc-EST12 不仅能减少促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 CCL5/8 的表达, 还能通过与 FUBP3 的相互作用, 抑制分枝杆菌 EST12 诱导的 NLRP3 炎性体组装和 GSDMD (gasdermin D) 介导的焦亡, 负调控抗 Mtb 的先天免疫。Li 等^[30]发现 TB 患者血清中 lncRNA GAS5 异常低表达, 且与炎性细胞因子水平呈负相关。进一步的研究表明过表达的 lncRNA GAS5 在 Mtb 感染的 THP-1 巨噬细胞中通过“分子海绵”形式吸附 miR-18a-5p 而发挥增强细胞活力和炎症反应的作用。此外, lncRNA 可能通过诱导巨噬细胞极化参与防御 Mtb 的负调节。一项研究显示, lncRNA X- 非活性特异性转录本 (X-inactive specific transcript, XIST) 在 Mtb 感染的小鼠模型中表达上调, 其与 miR-125b-5p 靶向结合并导致其下调, 并通过 XIST/miR-125b-5p/A20/NF- κ B 轴抑制巨噬细胞 M1 极化, 增加 Mtb 的存活率^[31]。

3.2 circRNA在结核病中的作用机制

目前研究表明 circRNA 可作为宿主细胞抗结核病毒感染过程中的重要调节者, 参与抗 TB 免疫反应,

包括降低凋亡、增强自噬、释放炎症因子以及促进巨噬细胞极化等过程(表 2)。在受 Mtb 感染的巨噬细胞中, circRNA cPWWP2A 作为内源性 miR-579 的海绵解除了对其 mRNA 靶点 (SIRT1 和 PDK1) 的抑制, 减轻 Mtb 诱导的人巨噬细胞凋亡^[38]。活动性 TB 患者外周血单核细胞 (PBMC) 中显著上调的 circRNA_101128 可能通过靶向调节 miRNA let-7a 参与 MAPK 和 P13K-Akt 通路, 从而参与细胞自噬^[39]。另一项研究发现, 在体外 Mtb 处理巨噬细胞模型中, 上调的 circAGFG1 通过隔离 miRNA-1257 缓解对靶基因 Notch2 的抑制, 调节 Mtb 感染巨噬细胞的自噬和凋亡^[40]。Luo 等^[41]发现 circTRAPPC6B 作为一种新型 ceRNA, 在巨噬细胞中通过 circTRAPPC6B/miR-874-3p/ATG16L1 轴调节胞内 Mtb 的生长和细胞自噬。hsa_circ_0045474 在 TB 患者的单核细胞中下调且诱导巨噬细胞自噬, 其充当 miR-582-5p 的“海绵”, 而 TNKS2 作为 miR-582-5p 的靶标, 结果表明 hsa_circ_0045474 通过 miR-582-5p/TNKS2 轴发挥抗结核作用^[42]。

结核病的发展与各种炎症因素密切相关, 而部分 circRNA 已被证实参与炎症过程。卵泡抑素样蛋白 1 (follistatin like protein 1, FSTL1) 被确定为一种新型炎症蛋白^[43]。据报道, 在 TB 患者中明显下调的 circ_0001490 通过 miR-579-3p/FSTL1 轴增强 THP-1 巨噬细胞的活力和促进炎症反应、抑制 Mtb 存活^[44]。Zhang 等^[45]发现在 TB 患者和 Mtb 感染的巨噬细胞中下调的 circWDR27 通过 miR-370-3p/FSTL1 轴调节 Mtb 感染巨噬细胞中分枝杆菌活力和炎症细胞因子的分泌。circRNA SLC8A1 在肺结核患者中表达上调。Li 等^[46]在 Mtb 感染巨噬细胞中进一步证实上调的 circRNA_SLC8A1 通过 NF- κ B

表2 circRNA在Mtb感染巨噬细胞中的作用

circRNA	miRNA	mRNA/下游通路	调控结核病的分子机制	来源
cPWWP2A	miR-579	SIRT1/PDK1	调控巨噬细胞的细胞毒性和凋亡	[38]
circRNA_101128	miRNA-let-7a	MAPK/P13K-Akt	调控外周血单核细胞(PBMC)自噬	[39]
circAGFG1	miRNA-1257	Notch2	调节巨噬细胞的自噬和凋亡	[40]
circTRAPPC6B	miR-874-3p	ATG16L1	调节巨噬细胞自噬	[41]
circ_0045474	miR-582-5p	TNKS2	诱导巨噬细胞自噬	[42]
circ_0001490	miR-579-3p	FSTL1	调控巨噬细胞的活力和炎症反应	[44]
circ-WDR27	miR-370-3p	FSTL1	调节巨噬细胞的炎症因子的分泌	[45]
circRNA_SLC8A1	miR-20b-5p	SQSTM1/p62	调节促炎因子的分泌和NF- κ B通路的激活	[46]
circ_0003528	miR-324-5p、miR-224-5p miR-488-5p	CTLA4	调控巨噬细胞极化	[48]
circTRAPPC6B	miR-892c-3p	IL-6、IL-1 β	调节巨噬细胞极化	[49]

信号通路海绵化 miR-20b-5p, 上调 SQSTM1/p62 的表达, 促进 Mtb 在巨噬细胞中的存活。除上述作用以外, circRNA 也可能在免疫细胞激活和其功能调节中发挥作用, 介导巨噬细胞极化。巨噬细胞响应不同的环境刺激, 可被激活为促炎 M1 型巨噬细胞或抗炎 M2 型巨噬细胞^[47]。在活动性 TB 患者中, circ_0003528 充当 miR-324-5p、miR-224-5p 和 miR-488-5p 的“海绵”, 上调 CTLA4 表达来促进 TB 相关的巨噬细胞极化^[48]。同样地, 在 TB 患者中, circTRAPPC6B 被显著下调而 miR-892c-3p 在 TB 患者和 M2 样巨噬细胞中高表达, 进一步研究表明 circTRAPPC6B 调节巨噬细胞极化。研究显示 TB 抑制的 circTRAPPC6B 可以特异性地诱导 IL-6 和 IL-1 β 表达, 以通过靶向 miR-892c-3p 将 Mtb 诱导的巨噬细胞从 M2 型转换为 M1 型, 从而增强宿主对 Mtb 的清除^[49]。

3.3 其他ceRNA在结核病中的作用机制

目前为止, 结核病中绝大多数 ceRNA 的研究主要集中在 lncRNA、circRNA, 对于假基因和 mRNA 的研究相对较少。假基因是基因组中一类与基因高度相似却不具备功能性的 DNA 拷贝^[50]。近些年, 一些研究揭示了假基因在肿瘤发生发展中的重要作用, 表明假基因通过 ceRNA 网络调控亲本基因表达。磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 是一种肿瘤抑制因子, 通常与癌症相关^[51]。研究表明 PTEN 参与调节细菌感染时的先天免疫。在分枝杆菌感染中, PTEN 作为细菌感染的抑制因子, 其缺乏使多种类型的细胞对支原体和牛分枝杆菌卡介苗 (BCG) 的感染高度敏感^[52]。Chen 等^[53] 发现分枝杆菌感染导致巨噬细胞中 miR-222-3p 的表达降低, 进而调节其靶基因 PTEN 的表达, 揭示了 PTEN 调节细菌感染免疫应答的 miRNA 依赖机制。PTENP1 是抑癌基因 PTEN 的假基因, 不具备编码功能蛋白质的能力, 其转录产物属于长链非编码 RNA^[54]。PTEN 参与分枝杆菌感染的过程, 而与 PTEN 高度同源的假基因 PTENP1 存在众多与 PTEN 共同保守的微小 RNA (miRNA) 结合位点, 两基因的表达可能在转录后水平接受相同 miRNA 调控^[55]。虽然没有证据表明假基因 PTENP1 作用于分枝杆菌感染的具体机制, 但这暗示了假基因 PTENP1 可能作为 ceRNA 竞争结合 miRNA, 从而调控 PTEN 的表达。

一般情况下, mRNA 作为 ncRNA 的下游调控靶点, 但是研究显示某些 mRNA 的 3' UTR 区也存在 miRNA 应答元件 (MREs), 赋予了 mRNA 同样具

有参与调控其他的 mRNA 和非编码 RNA 的功能^[56]。乳腺癌相关研究发现 FOXO1 和 E-cadherin mRNA 的 3' UTR 之间存在 miRNA-9 的竞争, 而 FOXO1 3' UTR 可以作为一个 ceRNA 通过调节 miRNA-9 活性抑制乳腺癌细胞的上皮间充质转化^[57]。另一项研究中, miR-125b 位于 CCR2 和 STARD13 的 3' UTR 的 MREs 数量多于其他 miRNA, 进一步研究发现 CCR2 3'UTR 充当 STARD13 的 ceRNA 抑制乳腺癌细胞中 RhoA/ROCK1/MLC/F-actin 通路, 阻止乳腺癌转移^[58]。然而, 在其他疾病中可作为 ceRNA 发挥作用的 mRNA 还未能得到验证。

4 ceRNA在结核病诊治中的应用

相比于传统的诊断和治疗手段, 新型生物标志物的开发可用于监测和减轻感染传播以及减少潜伏性结核患者数量的增加。异常表达的 ceRNA 可为了解结核病患者的病理生理特征和细胞功能障碍提供重要关键信息, 进一步揭示各类 ceRNA 在防御结核病中的作用机制, 使其有望成为结核病治疗的潜在靶标。

4.1 ceRNA与结核病诊断

近些年, 一些研究构建了基于 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 调控网络的结核病预测模型, 通过分析 ceRNA 网络中相关分子在 TB 患者和健康个体中的差异表达, 确定早期诊断 TB 的关键生物标志物^[59-60]。其中一项研究利用 TB 患者和健康对照组中差异表达的 circRNA (DEcircRNAs)、miRNA (DEmiRNAs) 和 mRNA (DEmRNAs) 构建了 TB 相关的 DEcircRNA-miRNA-mRNA ceRNA 网络, 发现 CACNA1I、IGF2BP3、LPCAT2、SPOCK2 和 IRF2 等 5 个 DEmRNA 可能影响 TB 治疗反应^[61]。在另一项研究中, Zhang 等^[62] 通过 circRNA-miRNA-mRNA 的潜在相互作用构建了 ceRNA 网络, 综合分析揭示 hsa_circ_0028883 可作为活动性 TB 的诊断生物标志物。加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 是一种拓扑网络分析方法, 可以建立基因模块与临床性状之间的连锁关系。Dong 等^[63] 通过 ceRNA 微阵列分析了 TB 患者和健康对照的 PBMCs 中 lncRNA 的表达谱, 通过 WGCNA 分析鉴定了 8 个差异表达的 lncRNA 作为区分 TB 和健康对照的生物标志物。耐多药结核菌 (MDR-TB) 和广泛耐药结核菌 (XDR-TB) 是结核病难以根除的重要因素。Zhao 等^[64] 通过微阵列检测分析了患有耐多药结核病和药物敏感

结核病 (DS-TB) 的个体的 lncRNA 差异表达谱, 结合生物信息学分析发现血清 lncRNA n335659 可能作为 MDR-TB 的诊断生物标志物。另外, TB 作为艾滋病患者的主要致死原因之一, 迫切需要为同时感染人类免疫缺陷病毒和结核菌 (HIV-TB) 的患者开发一种可靠的诊断方法。Xu 等^[65]对 HIV-TB 合并感染者和 HIV 单感染者的 RNA-Seq 数据集进行了差异表达分析, 并结合相关性分析和生物信息学等方法鉴定出了 5 个与 m⁶A 相关的 lncRNA, 并基于这 5 个 m⁶A 相关 lncRNAs 建立了一个深度学习模型, 发现它们对 HIV-TB 合并感染具有很强的诊断意义。研究显示维生素代谢指标异常与结核病诊断可能密切相关。Li 等^[66]基于 ceRNA 假说, 通过整合 lncRNA、mRNA、miRNA 和代谢产物的数据集, 构建 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用网络, 综合多组学分析发现 lncRNA OSBPL10-AS1、hsa-miR-485-5p、mRNA SLC23A2、磷酸吡哆醛、磷酸吡哆胺和叶酸可能共同构成多个生物标志物的“综合模式”, 可为 TB 的准确诊断提供依据。目前关于 ceRNA 在 TB 中的临床研究主要集中在其作为结核病的诊断标志物 (表 3)。

4.2 ceRNA与结核病治疗

疫苗接种被认为是减轻 TB 负担的最佳方法。circRNA 也显示出极大临床应用价值, 是作为靶向治疗的重要工具, 可被设计成一类新型的疾病治疗和预防疫苗^[71]。利用 shRNA 靶向 circRNA 生成时的特异性反向剪接位点, 可下调 circRNA 表达^[72]。通过反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 疗法阻断 lncRNA 活性促使小鼠表现出肺部炎症的减轻, 更能抵抗 TB^[35]。近几年, 纳米材料药物对于疾病的治疗被广泛探究。ceRNA 联合内外源性递送系统靶向治疗疾病的新策略相较于传统的药物靶点和蛋白质具有更广阔的应用前景^[73]。研究表明外泌体携带的 ncRNA 在 Mtb 感染中发挥作用, 外泌体成为理想的药物递送载体^[74]。最新研究显示, ceRNA 等被证实可以被外泌体携带到靶细胞通过 ncRNA-mRNA 轴发挥作用^[75]。Kaushik 等^[76]报道了 Mtb 感染过程中外泌体来源的 ncRNA 表达谱, 并构建了 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 为结核病提供新的治疗靶点。然而, 外泌体 ncRNA 与 Mtb 的相互作用机制研究尚浅, 并未有系统、深入的阐述。最新研究揭示了参与天然抵抗结核感染的

表3 lncRNA、circRNA作为结核病(TB)的潜在诊断生物标志物/治疗靶点

lncRNA/circRNA	结核类型/细胞类型	表达	来源
lncRNA NR_003508	TB患者外周血	↑	[26]
lncRNA PCED1B-AS1	ATB患者的单核细胞/H37Rv感染的巨噬细胞	↓	[28]
lncRNA GAS5	TB患者血清/Mtb感染的THP-1巨噬细胞	↓	[30]
lncRNA SNHG16	LTB患者/ ATB患者血清	↑	[33]
lncRNA CCAT1	TB患者血浆	↑	[34]
lincRNA-MIR99AHG	ATB患者的PBMCs	↓	[35]
lincRNA-EPS	ATB患者单核细胞/卡介苗(BCG)感染的巨噬细胞	↓	[36]
lincRNACox2	TB患者血浆和单核细胞/H37Ra感染的巨噬细胞	↑	[37]
circRNA_103017/circRNA_059914/circRNA_101128	ATB患者的PBMCs	↑	[39]
circAGFG1	TB患者/Mtb感染的巨噬细胞	↑	[40]
circTRAPPC6B	TB患者的PBMCs、BCG感染的PBMCs和THP-1巨噬细胞	↓	[41]
circ_0045474	TB患者的PBMCs	↓	[42]
circ_0001490	TB患者血清/Mtb感染的THP-1巨噬细胞	↓	[44]
circ-WDR27	TB患者/Mtb感染的巨噬细胞	↓	[45]
circ_0003528	ATB患者血浆	↑	[48]
circ_0028883	ATB患者的PBMCs	↑	[62]
circ_0001204	TB患者/Mtb感染的THP-1细胞	↓	[67]
circ_0001380	ATB患者外周血	↓	[68]
linc00528、linc00926	ATB患者的PBMCs	↑	[69]
linc02502	ATB患者的PBMCs	↓	[69]
lncRNA suc.48+、NR 105053	未治疗TB患者和治愈TB患者血浆	↓	[70]

TB: 结核病; ATB: 活动性结核病; LTB: 潜伏性结核病; PBMCs: 外周血单核细胞

ceRNA 网络, Ran 等^[77] 通过全转录组和 sRNA 测序分析了 TB 抵抗者和 LTB 之间 mRNA、lncRNA、circRNA 和 miRNA 的差异表达, 构建了与 TB 抵抗表型相关的 ceRNA 网络并对关键分子进行验证。结果表明, TCONS_00034796-F3、ENST00000629441-DDX43、hsa-ATAD3A_0003-CYP17A1 和 XR_932996.2-CERS1 可能是结核感染耐药关键的关联组合, 为预防和治疗结核感染提供了新的潜在靶点。

5 总结和展望

ceRNAs 假说揭示了 lncRNA、circRNA 等非编码 RNA 在人类疾病中的功能机制, 为研究许多人类疾病发生发展的分子机制提供了新的思路, 其中 ceRNA-miRNA-mRNA 轴为抗 Mtb 感染提出了新的见解。研究报道了各种 ceRNA 包括 lncRNA、circRNA 等参与 TB 的发生、发展和耐药, 揭示了它们作为新的结核病诊断、预防和治疗功能性生物标志物的巨大潜力。然而, ceRNA 的种类多且数目大, 可能还存在着许多未知的 ceRNA 参与 TB 的致病机制和抵抗机制。目前, 众多的 ceRNA 被筛选和鉴定为 TB、MDR-TB 和 XDR-TB 的快速诊断标志物。在未来, 我们可通过多组学整合分析获得关于结核病患者血液中不同类型差异表达分子与疾病性状之间的关联, 形成生物标志物的“整合模式”, 进一步提高结核病诊断的准确性。更重要的是, 有望通过复杂的 ceRNA 网络平台建立结核病深度学习模型迅速识别、鉴定潜伏性结核病, 这将为潜在结核病患者带来福音。

[参 考 文 献]

- [1] Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*, 2019, 393: 1642-56
- [2] Global tuberculosis report 2023[R]. Geneva: World Health Organization, 2023: 1-52
- [3] Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, et al. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. *Nat Rev Genet*, 2024, 25: 211-32
- [4] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146: 353-8
- [5] Yang XZ, Cheng TT, He QJ, et al. LINC01133 as ceRNA inhibits gastric cancer progression by sponging miR-106a-3p to regulate APC expression and the Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Cancer*, 2018, 17: 126
- [6] Haybar H, Sadati NS, Purrahman D, et al. lncRNA TUG1 as potential novel biomarker for prognosis of cardiovascular diseases. *Epigenomics*, 2023, 15: 1273-90
- [7] Asadi MR, Abed S, Kouchakali G, et al. Competing endogenous RNA (ceRNA) networks in Parkinson's disease: a systematic review. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1044634
- [8] Mo Y, Liu Y, Lu A, et al. Role of circRNAs in viral infection and their significance for diagnosis and treatment (Review). *Int J Mol Med*, 2021, 47: 88
- [9] Pattanaik KP, Sengupta S, Jit BP, et al. Host-mycobacteria conflict: immune responses of the host vs. the mycobacteria TLR2 and TLR4 ligands and concomitant host-directed therapy. *Microbiol Res*, 2022, 264: 127153
- [10] Lutay N, Håkansson G, Alaridah N, et al. Mycobacteria bypass mucosal NF- κ B signalling to induce an epithelial anti-inflammatory IL-22 and IL-10 response. *PLoS One*, 2014, 9: e86466
- [11] Qiang L, Zhang Y, Liu CH. *Mycobacterium tuberculosis* effector proteins: functional multiplicity and regulatory diversity. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1343-4
- [12] Wang J, Li BX, Ge PP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suppresses innate immunity by coopting the host ubiquitin system. *Nat Immunol*, 2015, 16: 237-45
- [13] Shah PT, Tufail M, Wu C, et al. THP-1 cell line model for tuberculosis: a platform for *in vitro* macrophage manipulation. *Tuberculosis (Edinb)*, 2022, 136: 102243
- [14] Venter F, Niyongabo B. Tuberculosis-HIV co-infection in an era of complex, rapid new drug development. *AIDS*, 2023, 37: 1897-8
- [15] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature*, 2014, 505: 344-52
- [16] Thomson DW, Dinger ME. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy. *Nat Rev Genet*, 2016, 17: 272-83
- [17] Guo L, Jia L, Luo L, et al. Critical roles of circular RNA in tumor metastasis via acting as a sponge of miRNA/isomiR. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 7024
- [18] Sun Y, Cao B, Zhou J. Roles of DANCR/microRNA-518a-3p/MDMA ceRNA network in the growth and malignant behaviors of colon cancer cells. *BMC Cancer*, 2020, 20: 434
- [19] Li L, Zou W, Xiao Z, et al. Hypoxia-induced long non-coding RNA LSAMP-AS1 regulates ceRNA network to predict prognosis for pancreatic cancer. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26: 2358-71
- [20] Qiao M, Li R, Zhao X, et al. Up-regulated lncRNA-MSX2P1 promotes the growth of IL-22-stimulated keratinocytes by inhibiting miR-6731-5p and activating S100A7. *Exp Cell Res*, 2018, 363: 243-54
- [21] Kundu M, Basu J. The role of microRNAs and long non-coding RNAs in the regulation of the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol*, 2021, 12: 687962
- [22] Qu Y, Jiang D, Liu M, et al. lncRNA DANCR restrained the survival of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra by sponging miR-1301-3p/miR-5194. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1119629
- [23] Hu R, Molibeli KM, Zhu L, et al. Long non-coding RNA-

- XLOC_002383 enhances the inhibitory effects of THP-1 macrophages on *Mycobacterium avium* and functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-146a-5p to target TRAF6. *Microbes Infect*, 2023, 25: 105175
- [24] Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24: 430-47
- [25] Zhang X, Chen C, Xu Y. Long non-coding RNAs in tuberculosis: from immunity to biomarkers. *Front Microbiol*, 2022, 13: 883513
- [26] Liu L, Yu Z, Ma Q, et al. LncRNA NR_003508 suppresses *Mycobacterium tuberculosis*-induced programmed necrosis via sponging miR-346-3p to regulate RIPK1. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 8016
- [27] Jiang F, Lou J, Zheng XM, et al. LncRNA MIAT regulates autophagy and apoptosis of macrophage infected by *Mycobacterium tuberculosis* through the miR-665/ULK1 signaling axis. *Mol Immunol*, 2021, 139: 42-9
- [28] Li M, Cui J, Niu W, et al. Long non-coding PCED1B-AS1 regulates macrophage apoptosis and autophagy by sponging miR-155 in active tuberculosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509: 803-9
- [29] Yao Q, Xie Y, Xu D, et al. Lnc-EST12, which is negatively regulated by mycobacterial EST12, suppresses antimycobacterial innate immunity through its interaction with FUBP3. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19: 883-97
- [30] Li Y, Sun L, Liu J, et al. Down-regulation of GAS5 has diagnostic value for tuberculosis and regulates the inflammatory response in *Mycobacterium tuberculosis* infected THP-1 cells. *Tuberculosis (Edinb)*, 2022, 132: 102141
- [31] Luo XB, Li LT, Xi JC, et al. Negative pressure promotes macrophage M1 polarization after *Mycobacterium tuberculosis* infection via the lncRNA XIST/microRNA-125b-5p/A20/NF- κ B axis. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1514: 116-31
- [32] Sun W, He X, Zhang X, et al. Diagnostic value of lncRNA NORAD in pulmonary tuberculosis and its regulatory role in *Mycobacterium tuberculosis* infection of macrophages. *Microbiol Immunol*, 2022, 66: 433-41
- [33] Sun W, Zhang X, He X, et al. Long non-coding RNA SNHG16 silencing inhibits proliferation and inflammation in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages by targeting miR-140-5p expression. *Infect Genet Evol*, 2022, 103: 105325
- [34] Ye T, Zhang J, Zeng X, et al. LncRNA CCAT1 is overexpressed in tuberculosis patients and predicts their survival. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10: 218-24
- [35] Geanga L, Tamgue O, Ozturk M, et al. Host-directed targeting of lincRNA-MIR99AHG suppresses intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nucleic Acid Ther*, 2022, 32: 421-37
- [36] Ke Z, Lu J, Zhu J, et al. Down-regulation of lincRNA-EPS regulates apoptosis and autophagy in BCG-infected RAW264.7 macrophages via JNK/MAPK signaling pathway. *Infect Genet Evol*, 2020, 77: 104077
- [37] Li D, Gao C, Zhao L, et al. Inflammatory response is modulated by lincRNACox2 via the NF- κ B pathway in macrophages infected by *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Med Rep*, 2020, 21: 2513-21
- [38] Ma J, Chen XL, Sun Q. microRNA-579 upregulation mediates death of human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518: 219-26
- [39] Fu Y, Wang J, Qiao J, et al. Signature of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with active tuberculosis. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 1917-25
- [40] Shi Q, Wang J, Yang Z, et al. CircAGFG1 modulates autophagy and apoptosis of macrophages infected by *Mycobacterium tuberculosis* via the Notch signaling pathway. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 645
- [41] Luo HL, Pi J, Zhang JA, et al. Circular RNA TRAPPC6B inhibits intracellular *Mycobacterium tuberculosis* growth while inducing autophagy in macrophages by targeting microRNA-874-3p. *Clin Transl Immunol*, 2021, 10: e1254
- [42] Wu M, Liu Z, Zhang S. Down-regulation of hsa_circ_0045474 induces macrophage autophagy in tuberculosis via miR-582-5p/TNKS2 axis. *Innate Immun*, 2022, 28: 11-8
- [43] Liu Y, Xu J, Liu T, et al. FSTL1 aggravates cigarette smoke-induced airway inflammation and airway remodeling by regulating autophagy. *BMC Pulm Med*, 2021, 21: 45
- [44] Deng Q, Huang J, Yan J, et al. Circ_0001490/miR-579-3p/FSTL1 axis modulates the survival of mycobacteria and the viability, apoptosis and inflammatory response in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *Tuberculosis (Edinb)*, 2021, 131: 102123
- [45] Zhang Y, Luo D, Tang MI, et al. Circ-WDR27 regulates mycobacterial vitality and secretion of inflammatory cytokines in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages via the miR-370-3p/FSTL1 signal network. *J Biosci*, 2022, 47: 28
- [46] Li Z, Gao Y, Zhang B, et al. circRNA_SLC8A1 promotes the survival of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages by upregulating expression of autophagy-related protein SQSTM1/p62 to activate the NF- κ B pathway. *Sci Rep*, 2024, 14: 5233
- [47] Sun F, Li J, Cao L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* virulence protein ESAT-6 influences M1/M2 polarization and macrophage apoptosis to regulate tuberculosis progression. *Genes Genomics*, 2024, 46: 37-47
- [48] Huang Z, Yao F, Liu J, et al. Up-regulation of circRNA-0003528 promotes *Mycobacterium tuberculosis* associated macrophage polarization via down-regulating miR-224-5p, miR-324-5p and miR-488-5p and up-regulating CTLA4. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 25658-72
- [49] Peng Y, Wu XJ, Ji XJ, et al. Circular RNA circTRAPPC6B enhances IL-6 and IL-1 β expression and repolarizes mycobacteria induced macrophages from M2- to M1-like phenotype by targeting miR-892c-3p. *J Interferon Cytokine Res*, 2023, 43: 269-79
- [50] Dong R, Zhang XO, Zhang Y, et al. CircRNA-derived

- pseudogenes. *Cell Res*, 2016, 26: 747-50
- [51] Langdon CG. Nuclear PTEN's functions in suppressing tumorigenesis: implications for rare cancers. *Biomolecules*, 2023, 13: 51
- [52] Huang G, Redelman-Sidi G, Rosen N, et al. Inhibition of mycobacterial infection by the tumor suppressor PTEN. *J Biol Chem*, 2012, 287: 23196-202
- [53] Chen Z, Luo T, Ma P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6 modulates host innate immunity by downregulating miR-222-3p target PTEN. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868: 166292
- [54] Travis G, McGowan EM, Simpson AM, et al. PTEN, PTENP1, microRNAs, and ceRNA networks: precision targeting in cancer therapeutics. *Cancers (Basel)*, 2023, 15: 4954
- [55] Marsit CJ, Zheng S, Aldape K, et al. PTEN expression in non-small-cell lung cancer: evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration. *Hum Pathol*, 2005, 36: 768-76
- [56] Tay Y, Kats L, Salmena L, et al. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell*, 2011, 147: 344-57
- [57] Yang J, Li T, Gao C, et al. FOXO1 3'UTR functions as a ceRNA in repressing the metastases of breast cancer cells via regulating miRNA activity. *FEBS Lett*, 2014, 588: 3218-24
- [58] Hu J, Li X, Guo X, et al. The CCR2 3'UTR functions as a competing endogenous RNA to inhibit breast cancer metastasis. *J Cell Sci*, 2017, 130: 3399-413
- [59] Feng J, Bian Q, He X, et al. A lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA regulatory network based tuberculosis prediction model. *Microb Pathog*, 2021, 158: 105069
- [60] Song J, Sun J, Wang Y, et al. CeRNA network identified hsa-miR-17-5p, hsa-miR-106a-5p and hsa-miR-2355-5p as potential diagnostic biomarkers for tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102: e33117
- [61] Tan W, Zhang L, Wang S, et al. A circRNA-miRNA-mRNA regulatory network associated with the treatment response to tuberculosis. *Microb Pathog*, 2021, 150: 104672
- [62] Zhang X, Zhang Q, Wu Q, et al. Integrated analyses reveal hsa_circ_0028883 as a diagnostic biomarker in active tuberculosis. *Infect Genet Evol*, 2020, 83: 104323
- [63] Dong J, Song R, Shang X, et al. Identification of important modules and biomarkers in tuberculosis based on WGCNA. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1354190
- [64] Zhao J, Gao S, Chen C, et al. Screening and identification of differentially expressed long non-coding RNAs in multidrug-resistant tuberculosis. *PeerJ*, 2022, 10: e12776
- [65] Xu S, Yuan H, Li L, et al. Identification of N⁶-methyladenosine-related lncRNA for tuberculosis diagnosis in person living with human immunodeficiency virus. *Tuberculosis (Edinb)*, 2023, 140: 102337
- [66] Li ZB, Shi LY, Han YS, et al. Pyridoxal phosphate, pyridoxamine phosphate, and folic acid based on ceRNA regulatory network as potential biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Infect Genet Evol*, 2022, 99: 105240
- [67] Ma X, Wang F, Zhen L, et al. Hsa_circ_0001204 modulates inflammatory response of macrophages infected by *Mycobacterium tuberculosis* via TLR4/NF- κ B signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50: 132-9
- [68] Luo HL, Peng Y, Luo H, et al. Circular RNA hsa_circ_0001380 in peripheral blood as a potential diagnostic biomarker for active pulmonary tuberculosis. *Mol Med Rep*, 2020, 21: 1890-6
- [69] Li G, Feng Z, Song H, et al. Long non-coding RNA expression in PBMCs of patients with active pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1257267
- [70] Li ZB, Han YS, Wei LL, et al. Screening and identification of plasma lncRNAs uc.48+ and NR_105053 as potential novel biomarkers for cured pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 141-50
- [71] Molibeli KM, Hu R, Liu Y, et al. Potential clinical applications of exosomal circular RNAs: more than diagnosis. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 769832
- [72] Pamudurti NR, Patop IL, Krishnamoorthy A, et al. An *in vivo* strategy for knockdown of circular RNAs. *Cell Discov*, 2020, 6: 52
- [73] Berkman T, Li X, Liang Y, et al. Systemic administration of NIS-lncRNA antisense oligonucleotide alleviates neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 2023, 817: 137512
- [74] Wang J, Li Y, Wang N, et al. Functions of exosomal non-coding RNAs to the infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*, 2023, 14: 1127214
- [75] Tang XH, Guo T, Gao XY, et al. Exosome-derived noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications. *Mol Cancer*, 2021, 20: 99
- [76] Kaushik AC, Wu Q, Lin L, et al. Exosomal ncRNAs profiling of mycobacterial infection identified miRNA-185-5p as a novel biomarker for tuberculosis. *Brief Bioinform*, 2021, 22: bbab210
- [77] Ran F, Wang Y, Zhang G, et al. Whole-transcriptome sequencing of phagocytes reveals a ceRNA network contributing to natural resistance to tuberculosis infection. *Microb Pathog*, 2024, 192: 106681