lncRNA 与缺血性脑白质病的研究进展

杨　露　徐曼曼　韩露露　黄世敬

摘　要　缺血性脑白质病的发生率随年龄逐渐增长，在老龄化人口中普遍存在，增加了老年患者脑卒中、痴呆及死亡的风险。目前临床上以改变生活习惯、积极控制脑血管病危险因素以及多种药物干预等综合治疗为主，尚无特异治疗方法。近年来相关研究表明 lncRNA 在脑组织内广泛表达并参与多种生物过程的转录调控，包括细胞发育、增殖、分化、迁移以及缺血性脑白质损伤的发生、发展等。本文就 lncRNA 在缺血性脑白质病发病机制以及治疗方面的相关调控进行综述，以期为缺血性脑白质病提供新的治疗策略和潜在作用靶点。

关键词　缺血性脑白质病　长链非编码 RNA　综述

中图分类号　R742　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.007

缺血性脑白质病是指由慢性脑缺血或低灌注造成的以脑白质区中枢神经脱髓鞘损害为主要特征的一类脑白质病变总称，多发于老年人。临床主要表现为认知障碍、情绪障碍、感觉运动障碍、尿失禁等症状，严重可导致脑卒中、痴呆甚至死亡。其中缺血性脑卒中发生率是正常人群的 1.65 ~ 3.47 倍，痴呆发生率是正常人群的 1.40 ~ 2.43 倍，病死率是正常人群的 1.69 ~ 2.36 倍[1]。缺血性脑白质病是血管 - 神经的一种慢性退行性病变，除了与年龄、脑血管发病危险因素等有关外，还受到脑缺血相关基因的表达调控。Li 等[2]对慢性脑缺血白质损伤模型进行基因全转录组学分析发现 358 个差异表达的长链非编码 RNA(long non - coding RNA, lncRNA)，并且随脑缺血时间动态改变。由此提示 lncRNA 参与缺血性脑白质病的相关调控。

一、lncRNA 概述

lncRNA 是一类位于细胞核或细胞质中长度超过 200nt 无蛋白质编码作用的 ncRNA。根据 lncRNA 在基因组中相对应编码基因的位置可分为 5 种类型，即正义 lncRNA、内含子 lncRNA、反义 lncRNA、基因间 lncRNA 和双向 lncRNA；或根据 lncRNA 功能分为 4 种类型，即信号型、诱饵型、引导型和支架型。随着对基因组学测序技术的深入研究发现，lncRNA 是基因表达的重要调节因子，其主要是通过与多种细胞生物分子如其他 RNA(miRNA、mRNA)、DNA 和蛋白质相互作用形成 lncRNA 互作体在表观遗传、转录、转录后和翻译及翻译后修饰等层面参与多种生物学过程的基因调控，从而发挥在疾病中的调控作用。人类基因组中有 70% ~80% 的基因组被转录，但只有 2% 以下的基因组编码蛋白质序列，剩余 ncRNA 的 80% 由 lncRNA 组成，而其中约有 40% 已识别的 lncRNA 在人类大脑中特异性表达，涉及 4000 ~ 20000 个 lncRNA 基因，这个数字表明 lncRNA 在人脑组织中高度丰富且稳定表达[3]。

二、lncRNA 与缺血性脑白质病

急性和慢性脑缺血都会导致脑白质损伤，但随着慢性脑缺血的进展，慢性脑缺血白质的进行性损害更为严重，且在相当长时间内是不可逆的。目前缺血性脑白质病的致病机制尚未完全阐明，国内外研究一致认为由慢性脑缺血或脑低灌注所导致的免疫炎性反应、氧化应激损伤、内皮障碍和血 - 脑脊液屏障破坏、细胞自噬和凋亡等参与缺血性脑白质病的病理机制。

1. lncRNA 与免疫炎性反应：小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统内的免疫活性细胞，在慢性脑缺血过程中被激活，活化的小胶质细胞和反应性增生的星形胶质细胞，一方面对神经元具有营养支持作用；另一方面，持续活化的星形胶质细胞和小胶质细胞会合成、释放多种炎性细胞因子，诱导少突胶质细胞凋亡和髓鞘丢失，进而造成缺血性脑白质损伤，并阻碍白质修复。近年来研究表明 lncRNA 是炎性反应的潜在关键调控因子，通过调控炎性基因的转录表达参与炎性疾病的发生、发展。Zhong 等[4]研究发现

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81573790)；北京市科技计划项目(北京市科委“十病十药”研发专项)(Z161100001816013)

作者单位：712046　咸阳，陕西中医药大学(杨露)；100053　北京，中国中医科学院广安门医院中药研发中心(杨露、徐曼曼、韩露露、黄世敬)

通讯作者：黄世敬，电子信箱：gamhsj@126.com

在大脑中动脉阻断/再灌注处理的大鼠和氧糖剥夺/复氧(OGD/R)诱导的 PC12 细胞中高表达的 lncRNA SNHG14,通过负调控 miR－136－5p 上调 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1(ROCK1)的表达,诱导炎性反应和神经元损伤,而抑制或敲除 lncRNA SNHG14 可明显降低肿瘤坏死因子 α(TNF－α)、白细胞介素 6(IL－6)和 IL－1β 的表达水平,减少促凋亡半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的表达以及神经细胞死亡数量,并改善神经功能。此外,脑缺血后过表达的 lncRNA SNHG14 还通过负调控 miR－145－5p 上调胞质磷脂酶 A2IVA 蛋白的表达促进小胶质细胞活化,释放促炎性细胞因子 TNF－α 和 NO,诱导神经细胞凋亡,加重缺血性脑损伤。核因子(NF)－κB 通路是经典的炎症信号转导通路,Zhang 等[5]研究证实上调脑缺血小胶质细胞中 lncRNA－1810034E14Rik 的表达,可通过抑制 NF－κB 通路激活,减少小胶质细胞活化以及促炎性细胞因子 TNF－α 和 IL－1β 的释放,增加抗炎性细胞因子 IL－4 和 IL－10 的表达,减轻缺血性脑损伤。

2. lncRNA 与氧化应激损伤:氧化应激不仅对构成脑白质的少突胶质细胞及轴突等产生损害,还会抑制脑白质损伤后少突胶质前体细胞介导的少突胶质细胞更新再生,阻碍脑白质的内源性修复,进一步加重白质脱髓鞘病变。lncRNA ROR 在缺氧/复氧的 PC12 细胞中表达上调,而干扰其表达会促进 miR－135a－5p 过表达抑制 ROCK1/2 激活,降低活性氧(ROS)的产生和丙二醛(MDA)的含量,提高乳酸脱氢酶和超氧化物歧化酶(SOD)水平以及细胞活力,减少细胞凋亡[6]。表明抑制 lncRNA ROR 的过表达通过正调控 miR－135a－5p 调节 ROCK1/2 表达抑制氧化应激减轻脑缺氧缺血损伤。研究证实,抑制 lncRNA BDNF－AS 的表达可明显提高淀粉样 β 肽 25－35 诱导的 PC12 细胞活力,增加 SOD 和过氧化氢酶的活性,降低 ROS 和 MDA 的活性,抑制氧化应激损伤减少神经细胞凋亡[7]。Zhang 等[8]研究显示,上调脑缺血中 lncRNA ZFAS1 的表达可通过负调控 miR－582－3p 上调内皮型一氧化氮合成酶(eNOS/NOS3)表达来抑制氧化应激,保护神经细胞免受脑缺血再灌注损伤。而另一项研究表明抑制神经胶质细胞 NOS3 的活性可以维持线粒体结构和功能的完整性,减少少突胶质细胞凋亡,促进轴突功能恢复,从而保护缺血性脑白质损伤[9]。以上表明对于 lncRNA ZFAS1 调节 NOS3 表达在缺血性脑白质损伤的具体作用机制仍需进一步研究证实。

3. lncRNA 与内皮障碍和血－脑脊液屏障破坏:在脑缺血期间,血管内皮细胞的结构和功能障碍会导致血－脑脊液屏障破坏,血液及大分子物质缓慢渗漏到脑实质,引起脑水肿、神经胶质细胞损伤,最终损害脑白质纤维。血－脑脊液屏障是由脑的连续毛细血管内皮及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、星形胶质细胞脚板以及周细胞等构成的屏障结构,能够维持脑组织的微环境稳态。Gao 等[10]采用慢病毒 FAL1 转染人原代脑微血管内皮细胞构建 lncRNA FAL1 过表达,其高表达减少了 OGD/R 诱导的细胞凋亡,抑制氧化应激损伤和炎性反应发生,更重要的是促进了 eNOS 的表达和 NO 的产生,这表明 lncRNA FAL1 高表达通过调节血管内皮功能障碍减轻脑血管内皮损伤。Li 等[11]采用小鼠星形胶质细胞和脑微血管内皮细胞(BMEC)共培养建立血－脑脊液屏障模型,lncRNA LOC102640519 在 OGD/R 处理的模型中表达上调,而敲除 LOC102640519 基因可通过正调控同源盒基因 HOXC13 的表达,上调紧密连接蛋白(ZO－1、occludin 和 claudin－5)的表达,减轻血－脑脊液屏障完整性破坏。主要在星形胶质细胞末端表达的水通道蛋白 4 是血－脑脊液屏障的重要调节因子,有研究发现,抑制 lncRNA MALAT1 和 lncRNA TUG1 表达可分别通过竞争结合 miR－145 正向调节水通道蛋白 4 的表达,减少 OGD/R 诱导的乳酸脱氢酶泄漏和星形胶质细胞凋亡,提示 lncRNA MALAT1 和 lncRNA TUG1 表达可能通过调节血－脑脊液屏障通透性参与脑缺血再灌注损伤[12,13]。

4. lncRNA 与细胞自噬和凋亡:适度的细胞自噬可以清理受损的细胞器、蛋白质折叠错误或聚集,保护细胞免受损害从而促进细胞存活;而应激状态下的过度自噬则会诱导包括细胞凋亡在内的细胞死亡。长期慢性脑缺血会导致自噬在脑白质中被过度激活,破坏白质完整性;而自噬抑制剂渥曼青霉素可通过抑制自噬减轻慢性脑缺血所致的白质损伤并改善认知障碍[14]。Zhou 等[15]研究发现,lncRNA RMRP 在 OGD/R 诱导的 SH－SY5Y 细胞中表达上调,而敲除 RMRP 基因可以显著降低微管相关蛋白 1 轻链 3－Ⅱ/Ⅰ(LC3Ⅱ/Ⅰ)比值,提高细胞自噬受体蛋白 p62 表达水平,诱导神经细胞的增殖和迁移,抑制神经细胞凋亡和细胞周期阻滞,这表明抑制 lncRNA RMRP 的表达通过抑制细胞自噬和凋亡改善缺血性神经元损伤。Beclin1 是一种能强烈诱导自噬的关键自噬相

关蛋白,lncRNA MALAT1 的下调可通过上调 miR－30a 的表达抑制脑缺血诱导 LC3 Ⅰ向 LC3 Ⅱ和 Beclin1 的转化以及自噬体形成,促进神经细胞存活,表明抑制 lncRNA MALAT1 的表达通过负调控 miR－30a 抑制细胞自噬减轻神经元细胞死亡[16]。然而另有研究表明,lncRNA MALAT1 是一种有效的自噬诱导剂,其过表达通过与 miR－200C－3p 竞争结合上调自噬介质沉默信息调节因子 1 的表达激活细胞自噬促进细胞存活,进而减轻缺血性脑损伤[17]。以上说明 lncRNA 通过调控脑缺血后的细胞自噬和凋亡,参与神经细胞损伤和神经细胞保护两种不同作用机制发挥对缺血性脑损伤的作用,而这可能与自噬发生的时间以及程度有关。

三、lncRNA 与缺血性脑白质病的治疗

1. lncRNA 对血管再生的作用:脑缺血发生后的代偿性血管生成可以改善区的脑血流供应,减轻缺血性脑白质损伤,促进脑白质修复和认知功能恢复,因此促进脑缺血后的血管再生和改善脑血流量对缺血性脑白质病的治疗具有重要意义。研究表明 lncRNA SNHG1 在 OGD/R 处理的 BMEC 中表达上调,其通过负调控 miR－199a 的表达上调缺氧诱导因子－1α(HIF－1α)和血管内皮生长因子(VEGF)mRNA 及蛋白的表达水平,促进血管内皮细胞的增殖和迁移以及毛细血管样结构的形成,提示 lncRNA SNHG1 与脑缺血后的血管重塑有关[18]。VEGF 是血管生成的主要诱导因子,HIF－1α 通过与 VEGF 启动子的缺氧反应元件结合而成为 VEGF 转录激活的主要调控因子,两者共同作用可促进新生血管的形成。另外,lncRNA SNHG12 的上调也可通过负调控 miR－199a 增加 VEGFA 和成纤维细胞生长因子的表达,以及脑血管密度和毛细血管样管形成,进而促进血管生成减轻 OGD/R 诱导的脑血管内皮细胞损伤[19]。Deng 等[20]研究发现,抑制 OGD/R 诱导的 BMEC 损伤中 lncRNA MIAT 的高表达,通过竞争性结合 miR－204－5p 下调高迁移率族蛋白 B1 的表达,显著促进 VEGF 和血管生成素－1 的表达,并增加脑微血管密度和血管管腔形成数量。综合以上,lncRNA 参与调控脑缺血后的血管生成。

2. lncRNA 对髓鞘修复的作用:慢性脑缺血诱导产生的少突胶质细胞减少或凋亡、髓鞘脱失、轴突变性以及白质疏松等病理改变是导致脑白质病变的主要原因。脑白质主要由成熟少突胶质细胞形成的髓鞘包裹轴突组成,少突胶质细胞是中枢神经系统唯一的成髓鞘细胞。研究报道 lncRNA 通过调控少突胶质细胞谱系发育阶段和相关转录机制以及少突胶质细胞命运决定等方面参与髓鞘形成进而修复脑白质损伤。性别决定区 Y 相关的 HMG 盒 8(SRY－related HMG－box8,SOX8)基因是调控少突胶质细胞成熟的重要转录因子,其互补编码链 lncRNA SOXOT 通过与 SOX8 共享启动子序列调节少突胶质细胞的成熟以及髓鞘基因的表达参与髓鞘再生[21]。He 等[22]研究发现,lncOL1 是一种少突胶质细胞限制性 lncRNA,其过表达会促进少突胶质细胞分化和髓鞘形成相关基因(髓鞘蛋白脂蛋白、髓鞘相关糖蛋白、髓鞘碱性蛋白、髓鞘基因调控因子)的表达以及溶血酯酶诱导白质损伤脱髓鞘后的再髓鞘化过程,而 lncOL1 基因缺失则会导致少突胶质细胞分化和髓鞘形成的障碍,进一步研究发现,lncOL1 是通过与多梳抑制复合物 2 的核心成分多梳蛋白 Suz12 相互作用,使 Suz12 在其靶基因位点沉积进而促进少突胶质细胞的分化。以上表明 lncOL1 通过与 Suz12 结合形成复合体调节少突胶质细胞的分化、髓鞘形成以及再髓鞘化修复。lncOL1 基因位于蛋白质编码 Pcdh17 基因内含子 2 中,而 lncRNA Pcdh17it 位于 Pcdh17 基因内含子 1 中,lncRNA Pcdh17it 在未成熟的少突胶质细胞中特异表达,其通过调控 Pcdh17 基因的表达调节 F－肌动蛋白组装参与髓鞘形成[23]。

3. lncRNA 对突触可塑性的调节作用:脑白质的修复除了髓鞘再生和轴突重塑之外,还包括对突触可塑性的调节。突触可塑性主要包括突触结构和突触传递效能两方面,其对正常白质束的发育和形成至关重要。Tan 等[24]研究发现,敲除 lncRNA Meg3 会抑制 N－甲基－D－天冬氨酸(NMDA)受体依赖的皮质神经元表面 α－氨基－3－羟基－5－甲基－4－异恶唑丙酸(AMPA)受体 GluA1 亚基的增加,阻断甘氨酸刺激长时程增强作用(LTP)的诱导和维持,表明 lncRNA Meg3 的表达通过调节突触增强过程中神经元表面 AMPA 受体的最佳数量调控突触可塑性。lncRNA Atlas 是突触蛋白Ⅱ(Syn2)的反义 lncRNA,抑制 lncRNA Atlas 的表达可通过促进 CUGBP Elav 样家族成员 4 与 Syn2b 的 3′－UTR 结合,抑制 Syn2b 基因的可变聚腺苷酸化并降低其表达,增加 Syn2a 的表达,促进突触后膜上 AMPA 受体介导的兴奋性突触传递,增强突触强度和突触可塑性[25]。Raveendra 等[26]研究表明,lncRNA GM12371 是突触功能的转录调节因子,其正常表达是维持海马神经元兴奋性突触

传递的必要条件,而敲除 lncRNA GM12371 会导致海马神经元突触总密度和树突树复杂性降低,棘突密度和蘑菇状棘突数量减少,突触长时程抑制和谷氨酸受体信号通路下调,以及腺苷酸环化酶激活剂诱导的突触通讯增强也受到抑制。由此可见,lncRNA GM12371 的表达参与突触可塑性的调节,对突触传递依赖性活动改变至关重要。LoNA 是一种核仁特异性 lncRNA,其缺失会促进核糖体向突触的转运,提高局部突触后致密蛋白 95、钙调蛋白依赖性激酶Ⅱα、AMPA 受体和 NMDA 受体水平,增强 LTP 和突触可塑性,最终巩固记忆[27]。

四、展 望

综上所述,lncRNA 对慢性脑缺血后的免疫炎性反应、氧化应激损伤、内皮障碍和血-脑脊液屏障破坏、细胞自噬和凋亡等具有调控作用,同时亦通过调控血管再生、髓鞘修复以及突触可塑性等方面发挥治疗作用。此外,基于 lncRNA 的复杂多态性,笔者还发现一种 lncRNA 可以直接或间接靶向多个靶标形成调控网络,而一个靶标也可以对应多个 lncRNA,在慢性脑缺血白质损伤过程这种作用机制是同时发生,还是存在竞争择优,这一点有待于深入研究。目前 lncRNA 的研究还处在初期阶段,在已识别有限的 lncRNA 图谱中,无法阐明其具体的体内调控机制。基因转录组学和高通量测序技术的发展必然会筛选出更多与脑白质病变相关的差异表达 lncRNA,通过对其在动物实验、细胞实验以及临床试验方面的全面深入研究和验证,使 lncRNA 应用于缺血性脑白质病的临床治疗成为可能。

参考文献

1 Debette S, Schilling S, Duperron MG, *et al*. Clinical Significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(1): 81-94

2 Li W, Wei D, Liang J, *et al*. Comprehensive evaluation of white matter damage and neuron death and whole-transcriptome analysis of rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 310

3 Kazimierczyk M, Kasprowicz MK, Kasprzyk ME, *et al*. Human long noncoding RNA interactome: detection, characterization and function[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1027

4 Zhong Y, Yu C, Qin W. LncRNA SNHG14 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through regulating miR-136-5p/ROCK1[J]. Cancer Gene Ther, 2019, 26(7-8): 234-247

5 Zhang X, Zhu XL, Ji BY, *et al*. LncRNA-1810034E14Rik reduces microglia activation in experimental ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 75

6 Chen H, Li X. LncRNA ROR is involved in cerebral hypoxia/reoxygenation-induced injury in PC12 cells via regulating miR-135a-5p/ROCK1/2[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 6145-6158

7 Guo CC, Jiao CH, Gao ZM. Silencing of LncRNA BDNF-AS attenuates $A\beta_{25-35}$-induced neurotoxicity in PC12 cells by suppressing cell apoptosis and oxidative stress[J]. Neurol Res, 2018, 40(9): 795-804

8 Zhang YY, Zhang YP. lncRNA ZFAS1 improves neuronal injury and inhibisInflammation, oxidative stress, and apoptosis by sponging miR-582 and upregulating NOS3 expression in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Inflammation, 2020, doi: 10.1007/s10753-020-01212-1

9 Bastian C, Zaleski J, Stahon K, *et al*. NOS3 inhibition confers post-ischemic protection to young and aging white matter integrity by conserving mitochondrial dynamics and miro-2 levels[J]. J Neurosci, 2018, 38(28): 6247-6266

10 Gao M, Fu J, Wang Y. The lncRNA FAL1 protects against hypoxia-reoxygenation-induced brain endothelial damages through regulating PAK1[J]. J Bioenerg Biomembr, 2020, 52(1): 17-25

11 Wu L, Ye Z, Pan Y, *et al*. Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling[J]. Exp Cell Res, 2018, 369(2): 275-283

12 Wang H, Zheng X, Jin J, *et al*. LncRNA MALAT1 silencing protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through miR-145 to regulate AQP4[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 40

13 Shan W, Chen W, Zhao X, *et al*. Long noncoding RNA TUG1 contributes to cerebral ischaemia/reperfusion injury by sponging mir-145 to up-regulate AQP4 expression[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 250-259

14 Zhang SQ, Ding FF, Liu Q, *et al*. Autophagy inhibition exerts neuroprotection on white matter ischemic damage after chronic cerebral hypoperfusion in mice[J]. Brain Res, 2019, 1721: 146337

15 Zhou Z, Xu H, Liu B, *et al*. Suppression of lncRNA RMRP ameliorates oxygen-glucose deprivation/re-oxygenation-induced neural cells injury by inhibiting autophagy and PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20181367

16 Guo D, Ma J, Yan L, *et al*. Down-regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing beclin1-dependent autophagy by regulating mir-30a in cerebral ischemic stroke[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 182-194

17 Wang S, Han X, Mao Z. MALAT1 lncRNA induces autophagy and protects brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation by binding to miR-200c-3p and upregulating SIRT1 expression[J]. Neuroscience, 2019, 397: 116-126

18 Wang Z, Wang R, Wang K, *et al*. Upregulated long noncoding RNA Snhg1promotes the angiogenesis of brain microvascular endothelial cells after oxygen-glucose deprivation treatment by targeting miR-199a[J]. CanJ Physiol Pharmacol, 2018, 96(9): 909-915

(下转第 31 页)

dated meta – analysis[J]. J Investigat Allergol Clin Immunol, 2015, 25(1): 26 – 33

9 Jo KM, Lim HK, Sull JW, *et al*. Thymus and activation – regulated chemokine (TARC)/CCL17 and IgE are associated with elderly asthmatics[J]. Immun Age, 2018, 15(1), doi: 10. 1186/s12979 – 018 – 0118 – 7

10 Rapp M, Wintergerst M, Kunz WG, *et al*. CCL22 controls immunity by promoting regulatory T cell communication with dendritic cells in lymph nodes[J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1170 – 1181

11 Yang T, Li Y, Lyu Z, *et al*. Characteristics of proinflammatory cytokines and chemokines in airways of asthmatics: relationships with disease severity and infiltration of inflammatory cells[J]. Chinese Med J, 2017, 130(17): 2033 – 2040

12 孔令雷, 胡金凤, 陈乃宏. 神经生长因子抗体对哮喘模型大鼠肺中趋化素样因子 1 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(6): 757 – 760

13 Li G, Li GY, Wang ZZ, *et al*. The chemokine – like factor 1 induces asthmatic pathological change by activating nuclear factor – κB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(1): 81 – 88

14 Anderson CA, Patel P, Viney JM, *et al*. A degradatory fate for CCR4 suggests a primary role in Th2 inflammation[J]. J Leukocyte Biol, 2020, 107(3): 455 – 466

15 Saxena A, Panigrahi A, Gupta S, *et al*. Frequency of T cell expressing Th1 and Th2 associated chemokine receptor in patients with renal allograft dysfunction[J]. Trans Plantat Proc, 2012, 44(1): 290 – 295

16 Vijayanand P, Durkin K, Hartmann G, *et al*. Chemokine receptor 4 plays a key role in T cell recruitment into the airways of asthmatic patients[J]. J Immunol (Baltimore, Md.: 1950), 2010, 184(8): 4568 – 4574

17 Cho JL, Ling MF, Adams DC, *et al*. Allergic asthma is distinguished by sensitivity of allergen – specific $CD4^+$ T cells and airway structural cells to type 2 inflammation[J]. Sci Translat Med, 2016, 8(359): 359ra132

18 Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 7(5): 1394 – 1403

19 Kuruvilla ME, Lee FE. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of Disease[J]. Clin Rev Aller Immunol, 2019, 56(2): 219 – 233

20 Gour N. IL – 4 and IL – 13 signaling in allergic airway disease[J]. Cytokine, 2015, 75(1): 68 – 78

21 Hansbro PM, Scott GV, Essilfie AT, *et al*. Th2 cytokine antagonists: potential treatments for severe asthma[J]. Exp Opin Investigat Drugs, 2013, 22(1): 49 – 69

22 Platzer B, Stout M. Functions of dendritic – cell – bound IgE in allergy[J]. Mol Zmmunol, 2015, 68(2 Pt A): 116 – 119

23 沙莉, 刘传合. 生物制剂治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(1): 53 – 58

24 Cahn A, Hodgson S, Wilson R, *et al*. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK2239633, a CC – chemokine receptor 4 antagonist, in healthy male subjects: results from an open – label and from a randomised study[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2013, 14: 14

25 Zhang Y, Wu Y, Qi H, *et al*. A new antagonist for CCR4 attenuates allergic lung inflammation in a mouse model of asthma[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15038

26 Honjo A, Ogawa H, Azuma M, *et al*. Targeted reduction of $CCR4^+$ cells is sufficient to suppress allergic airway inflammation [J]. Respirat Investiga, 2013, 51(4): 241 – 249

27 Moore DC, Elmes JB, Shibu PA, *et al*. Mogamulizumab: an anti – CC chemokine receptor 4 antibody for T – cell lymphomas[J]. Anna Pharmacother, 2020, 54(4): 371 – 379

28 Jackson JJ, Ketcham JM, Younai A, *et al*. Discovery of a potent and selective CCR4 antagonist that inhibits T trafficking into the tumor microenvironment[J]. J Med Chem, 2019, 62(13): 6190 – 6213

(收稿日期: 2020 – 04 – 14)
(修回日期: 2020 – 04 – 22)

(上接第 27 页)

19 Long FQ, Su QJ, Zhou JX, *et al*. LncRNA SNHG12 ameliorates brain microvascular endothelial cell injury by targeting miR – 199a [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(11): 1919 – 1926

20 Deng W, Fan C, Shen R, *et al*. Long noncoding MIAT acting as a ceRNAto sponge microRNA – 204 – 5p to participate in cerebral microvascular endothelial cell injury after cerebral ischemia through regulating HMGB1[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4571 – 4586

21 Turnescu T, Arter J, Reiprich S, *et al*. Sox8 and Sox10 jointly maintain myelin gene expression in oligodendrocytes[J]. Glia, 2018, 66(2): 279 – 294

22 He D, Wang J, Lu Y, *et al*. lncRNA functional networks in Oligodendrocytes reveal stage – specific myelination control by an lncOL1/Suz12 complex in the CNS[J]. Neuron, 2017, 93(2): 362 – 378

23 Kasuga Y, Fudge AD, Zhang Y, *et al*. Characterization of a long noncoding RNA Pcdh17it as a novel marker for immature premyelinating oligodendrocytes[J]. Glia, 2019, 67(11): 2166 – 2177

24 Tan MC, Widagdo J, Chau YQ, *et al*. The activity – induced long non – coding RNA meg3 modulates AMPA receptor surface expression in primary cortical neurons[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 124

25 Mei M, Wan X, Fan H, *et al*. A novel pathway regulates social hierarchy via lncRNA AtLAS and postsynaptic synapsin IIb[J]. Cell Res, 2020, 30(2): 105 – 118

26 Raveendra BL, Swarnkar S, Avchalumov Y, *et al*. Long noncoding RNA GM12371 acts as a transcriptional regulator of synapse function [J]. ProcNatl Acad Sci USA, 2018, 115(43): E10197 – E10205

27 Li D, Zhang J, Wang M, *et al*. Activity dependent LoNA regulates translation by coordinating rRNA transcription and methylation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1726

(收稿日期: 2020 – 05 – 02)
(修回日期: 2020 – 05 – 07)