

· 综 述 ·

长链非编码 RNA 调节痛风炎症信号通路的研究进展

杨颜瑜,熊琴,谭敏,权亚萍,张全波*

(川北医学院附属医院老年医学科,南充 637000)

【摘 要】 长链非编码 RNA(LncRNAs)是指无蛋白质编码功能、长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA。随着基因测序及基因芯片的快速发展,越来越多的研究表明,LncRNAs 可通过调节细胞免疫、表观遗传、基因转录及转录后水平调控基因表达,从而参与人体多种疾病的发病过程。近年来,随着生活习惯、饮食结构的改变,痛风患者日趋增多,有研究显示 LncRNAs 在痛风发病中尤其是在痛风相关炎症信号通路调控中发挥重要作用。本文就此部分研究进展进行综述,进一步揭示痛风发病机制,以期对痛风及其并发症的早期预防、治疗提供新方法。

【关键词】 长链非编码 RNA;痛风;炎症;信号通路

【中图分类号】 R589.7 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.100

Research progress of long non-coding RNAs in regulation of inflammatory signal pathways in gout

YANG Yan-Yu, XIONG Qin, TAN Min, QUAN Ya-Ping, ZHANG Quan-Bo*

(Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

【Abstract】 Long non-coding RNAs(LncRNAs)are defined as a non-coding RNAs with no protein coding capability which are composed of over 200 nucleotides. With the rapid development of gene sequencing and gene chip, a growing number of studies have shown that LncRNAs are involved in the pathogenesis of many diseases in humans by regulating cellular immunity, epigenetics, gene transcription and post-transcriptional regulation for gene expression regulation. In recent years, with the change of living habits and dietary structure, the incidence of gout is on the rise. More studies have shown that LncRNAs play an important role in the pathogenesis of gout, especially in regulating inflammatory signaling pathways which are associated with gout. This article reviews the relationship of LncRNAs and inflammatory signaling pathways which were associated with gout, in order to further reveal the pathogenesis of gout and provide new methods for early prevention and treatment of gout and its complications.

【Key words】 long non-coding RNAs; gout; inflammation; signal pathway

This work is supported by the Project of Science and Technology Plan of Sichuan Province (2018JY0257).

Corresponding author: ZHANG Quan-Bo, E-mail: quanbozhang@126.com

痛风是单钠尿酸盐晶体沉积于滑液或其他组织,导致关节红肿热痛反复发生及组织损伤的一种症状。Framingham 研究表明,在美国痛风的患病率为 3.9%,影响着大约 830 万成年人,是成年人中最常见的炎症性关节炎,其中男性和女性的痛风患病率分别为 4%与 1.4%,且随着生活习惯和饮食结构改变,其患病率正呈逐年上升趋势^[1]。痛风的发病机制与免疫功能紊乱、多条炎症信号通路激活相关。有研究表明,在痛风性关节炎患者和健康体检者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells,

PBMCs)中,长链非编码 RNA(long non-coding RNAs,LncRNAs)的表达谱存在明显差异^[2],提示 LncRNAs 可能参与了痛风性关节炎的发病。因此研究 LncRNAs 与痛风炎症通路的关系可能会进一步揭示痛风的发病机制,并对痛风的早期预防、诊断、治疗提供新的思路。

1 LncRNAs

LncRNAs 是基因转录组的重要组成部分,其长度大于 200 个核苷酸,不具有蛋白质编码功能,该

收稿日期:2018-12-17; 接受日期:2019-02-29

基金项目:四川省科技计划项目(2018JY0257)

通信作者:张全波, E-mail: quanbozhang@126.com

概念由日本科学家于2002年时首次提出^[3]。新一代的测序技术发现大多数基因组DNA通常转录成LncRNAs,其量远远超过编码RNA,且在染色质修饰、转录、转录后及蛋白质编码水平都发挥着重要作用^[4,5]。LncRNAs广泛表达于树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤(natural killer,NK)细胞、T细胞和B细胞,参与免疫细胞分化与活化,通过激活或抑制转录因子,调节信使核糖核酸(messenger RNA,mRNA)和microRNA的稳定性,从而参与多种疾病发生,包括炎症性肠病、糖尿病、多发性硬化、类风湿关节炎、肺癌及乳腺癌等^[6]。随着LncRNAs被发现的生物学功能越来越多,其特异性表达的特点已用于疾病的靶向治疗^[7]。

2 LncRNAs 与痛风

2.1 表达谱差异

单钠尿酸盐(monosodium urate,MSU)诱发的炎症反应是慢性痛风患者骨质破坏的关键调节剂,通过微阵列分析认为,MSU刺激的小鼠巨噬细胞中*LncRNA-Jak3*是与MSU相关的功能性促破骨细胞基因,能够诱导破骨细胞分化,且通过对比痛风患者与健康体检者外周血标本发现,前者*LncRNA-Jak3*表达明显上调^[8]。Chu等^[9]采用基因芯片分析发现,在类风湿关节炎以及痛风性关节炎中存在766个差异表达的LncRNAs,其中在痛风性关节炎患者中155个上调,611个下调。而姚承佼^[10]利用LncRNAs表达谱芯片发现,在原发性痛风患者与健康体检者之间,存在2倍以上差异表达的LncRNAs共1815个,其中在原发性痛风患者中上调表达875个,下调表达940个,如*AJ227913*、*AK001903*、*ENSG00000239182*表达上调,*lnc-CCDC64B-1*:8表达下调,采用实时定量聚合酶链反应(quantitative real-time PCR,RT-PCR)扩大样本量后对筛选出感兴趣的LncRNAs进行验证,其结果与基因芯片结果基本吻合。

2.2 高尿酸血症

高尿酸血症是痛风发生发展的重要生物化学基础,然而只有一部分高尿酸血症患者会进展到痛风阶段,这与个体的遗传异质性有关。全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)证实了尿酸排泄在痛风发展中的重要性,并确定了35个与血清尿酸盐浓度有关的基因位点,而LncRNAs通过调节染色质及基因表达,可参与生物体的遗传过程^[11]。

2.3 固有免疫

高尿酸作为损伤相关分子模式(damage-associated

molecular patterns,DAMPS)之一,当沉积析出尿酸盐晶体时,可触发机体固有免疫系统,诱导炎症因子如白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)的产生,而IL-1又可加重痛风炎症。由此可见,痛风的发生与机体固有免疫密切相关。另外,LncRNAs在免疫细胞的分化和活化中起着重要作用^[12]。Wang等^[13]发现了一种在树突状细胞(dendritic cells,DC)中特异性表达的LncRNA,即*Lnc-DC*,指出*Lnc-DC*通过抑制信号传导及转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3,STAT3)去磷酸化促进DC的成熟并激活T细胞应答在单核细胞向DC分化时,表达广泛上调,进而影响机体的固有免疫。Mitchell等^[14]于2009年首次提出*LncRNA-COX2*具有调控固有免疫的作用,其位于环氧合酶2(cyclooxygenase-2,COX2)蛋白编码基因的上游,与COX2基因间距52 kb,在细胞核与细胞质中与巨噬细胞特异性结合,是一个重要的免疫基因^[15]。随着基因芯片与测序技术的发展,越来越多的LncRNAs被证明与固有免疫有关,例如:*LncRNA-Lethe*、*LncRNA-PACER*、*LncRNA-THRIL*、*LncRNA-NEAT1*等^[16]。

3 相关炎症信号通路

痛风的发病机制涉及机体的多条炎症信号通路^[17]。其中细胞膜Toll样受体(Toll-like receptors,TLRs)通路和细胞质核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain receptor protein,NLRP)通路目前研究最广泛^[18]。下面主要从LncRNAs与这两条信号通路的关系进行论述。

3.1 TLRs

痛风的发生离不开炎症反应细胞的参与,而TLRs信号转导在炎症细胞的募集和激活中起关键作用,因此,了解这些细胞对细胞因子和趋化因子的调节作用将对痛风的发作和缓解提供更多线索。TLRs属于模式识别受体家族,可识别病原相关分子模式,目前研究表明,与痛风性关节炎相关的TLRs包括TLR2、TLR4、TLR接头蛋白分子髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88,Myd88)以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)。

3.1.1 LncRNAs与TLR2 研究发现,*LncRNA-THRIL*和*LncRNA-COX2*在TLR2介导的免疫反应中扮演着重要角色^[6]。*LncRNA-THRIL*是在巨噬细胞中最新鉴定的LncRNA,可通过与异质核核糖蛋白L(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L,hnRNP-L)结合形成功能性复合物,在*TNF- α* 基因启动子区域

调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达。在 TLR2 配体 (Pam3CSK4) 刺激后 TNF- α 表达上升,而 *LncRNA-THRIL* 表达下调,由此可见,*LncRNA-THRIL* 可作为保护性反馈因子,抑制炎症反应发生^[19]。Carpenters 等^[15] 鉴定出一种位于前列腺内环氧化物合成酶 2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS-2) 附近的 *LncRNA*, 即 *LncRNA-COX2*, 其作为一种广泛的调控元件,可介导不同类型免疫基因的激活与抑制。当 Pam3CSK4 刺激巨噬细胞时,COX2 表达升高,并通过与 hnRNP-A/B 和 hnRNP-A2/B1 形成复合物,抑制炎症靶基因转录,当使用短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 敲除小鼠巨噬细胞中 *LncRNA-COX2* 时可导致促炎基因表达减少。

3.1.2 *LncRNAs* 与 TLR4 TLR4 是脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 刺激下革兰氏阴性菌的主要模式识别受体^[6], *LncRNA-PACER* 是人单核细胞及乳腺上皮细胞中最早控制 TLR4 信号转导的 *LncRNAs* 之一。Krawczyk 等^[20] 采用 RNA 结合蛋白免疫沉淀技术 (RNA-binding protein immunoprecipitation, RIP) 证明 *LncRNA-PACER* 可与 NF- κ B 的小亚基 p50 特异性结合,促进 COX2 基因表达,通过参与前列腺素的生物合成,参与炎症反应。*LncRNA-NKILA* 是另一个调节 TLR4 的 *LncRNA*, 在人类炎症刺激的乳腺癌细胞中可与 NF- κ B/抑制因子 κ B (inhibitor factor κ B, I κ B) 复合物结合遮盖磷酸化位点,阻止 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 诱导的磷酸化和 NF- κ B 激活,被敲除后可致细胞凋亡减少和细胞侵袭性增强。*LncRNA-NKILA* 作为 NF- κ B 信号传递的“守门人”,能够抑制 NF- κ B 活性,抑制癌症细胞转移^[21]。除此之外, *LncRNA-EPS* 是一种促进红细胞成熟的 *LncRNA*, 其在静息的巨噬细胞中高度表达,但 TLR 配体的激活可抑制其表达。*LncRNA-EPS* 通过 TLR4 诱导其 3' 末端 CANACA 基序与 hnRNPL 相互作用,抑制核小体转位与基因转录,防止免疫基因、慢性炎症和免疫病理的自发激活,但在 *LncRNA-EPS* 缺失的细胞中可促进细胞凋亡,加重炎症反应^[22, 23]。

3.1.3 *LncRNAs* 与 TLR2/TLR4 在 TLR2/TLR4 刺激下, *LncRNA-IL-17R* 表达上调,过表达的 *LncRNA-IL-17R* 可抑制 LPS 诱发的炎症反应^[6]。此外 *LncRNA-Ehd1* 和 *LncRNA-Lyn* 同样也受 TLR2 和 TLR4 的刺激^[15]。

3.1.4 *LncRNAs* 与 Myd88 Myd88 是 TLRs 信号通路中的重要转导蛋白,由 296 个氨基酸组成,包括 C 端的 Toll/IL-1 受体 (Toll/interleukin-1 receptor, TIR)

结构域与 N 端的死亡结构域 (death domain, DD), 其中 DD 通过与 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 家族蛋白分子 IRAK1 及 IRAK2 结合成信号传导复合物,活化不同的信号途径,参与炎症反应的发生。实验表明,在肝癌组织中, *LncRNA-Myd88* 作为一种新型 *LncRNA*, 位于 *Myd88* 基因的上游,与 *Myd88* 间距 20 kb。 *LncRNA-Myd88* 的表达与 *Myd88* 呈正相关,但转录方向与 *Myd88* 相反,可促进肝癌细胞的生长和转移,促进 NF- κ B 信号通路的激活,与疾病预后不良相关^[24]。

3.1.5 *LncRNAs* 与 NF- κ B 研究表明, NF- κ B 信号传导失调与炎症、自身免疫病、癌症、传染病以及免疫系统发育不良相关^[25]。到目前为止,有多个 *LncRNAs* 被证明参与 NF- κ B 的信号转导。其中与炎症性关节炎最直接相关的是 *LncRNA-P21*, 其可通过多种机制影响细胞功能: (1) 通过与 hnRNP-K 关联介导 p53 依赖的靶基因转录; (2) 通过与靶 mRNA 结合,以防止靶蛋白翻译; (3) 通过干扰转录因子之间的相互作用调节对缺氧的反应^[26]。另一个与调节 NF- κ B 活性有关的 *LncRNA* 是表达于成纤维细胞的 *LncRNA-Lethe*, 其通过与 NF- κ B 亚基 RelA 结合抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性,在 NF- κ B 负反馈信号传导中起重要作用^[27]。

Covarrubias 等^[28] 研究表明,在巨噬细胞中, *LncRNA-AK170409* 在 LPS 和 Pam3CSK4 的刺激下可高度表达,但当表达降低时可导致 NF- κ B 信号传导显著减弱,从而使炎症因子 IL-6 表达减少。另一种 *LncRNA* 即 *LncRNA-MALAT1* 可与 NF- κ B 亚基 p65 和 p50 相互作用抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性以及促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的产生,但对 IL-1 β 没有影响,由此可见 *LncRNA-MALAT1* 可微调炎症反应和先天免疫,这种有效的自我控制机制有助于促炎反应及抗炎反应之间保持平衡^[29]。也有研究表明, *LncRNA-Arid2-IR* 可抑制 IL-1 β 相关的 NF- κ B 依赖性炎症反应,其过表达后可促进 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 信号传导和炎症细胞因子表达^[30, 31]。除此之外, *LncRNA-HOTAIR*、*LncRNA-MIR31HG*、*LncRNA-C2dat1* 都可通过 IKK 调节 NF- κ B 的活性^[32]。

3.2 NLRP

3.2.1 *LncRNAs* 与 NLRP 在细胞质中, NLRP 通过其效应结构域募集炎性小体,并与适配器蛋白装配形成复合物,活化含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 - 1 (cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase-1), 进而介导炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 转变

为活化形式,发挥促炎作用^[33]。Zhang 等^[34]证实在内皮细胞中存在的大量 *LncRNA-MEG3* 能够促进主动脉内皮细胞凋亡,同时通过序列互补作用抑制 *miR-223* 功能,增加 NLRP3 的表达并增强内皮细胞焦磷酸化,当其过度表达时能够使褪黑素诱导的 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated specklike protein containing a CARD, ASC)、caspase1 减少,最终致炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 减少。

3.2.2 *LncRNA-Gm4419* 与 NLRP Yi 等^[35]采用转录组测序技术 (RNA-Seq) 与 RT-PCR 技术发现,在糖尿病肾病的小鼠中有 14 种异常表达的 LncRNAs, 其中 *LncRNA-Gm4419* 的表达高度上调,同时发现 *LncRNA-Gm4419* 可通过与 NF- κ B 亚基 P50 结合,调控 NLRP3 的炎症体活化,促进其表达。

4 结语

随着基因测序技术的快速发展,越来越多的 LncRNAs 进入人们的视野,这类特殊的 RNA 分子广泛参与细胞分化、免疫应答、新陈代谢,以及多种疾病的发生发展过程。虽然其与痛风关系的研究尚处于初级阶段,但新近研究表明某些 LncRNAs 在痛风患者与正常人之间存在着明显的差异表达。在未来,我们应重点研究 LncRNAs 在痛风中的具体发病机制,相信会有更多参与调节痛风的 LncRNAs 被发现,使其成为潜在的生物标志物和治疗靶点,为痛风患者带来福音。

【参考文献】

- [1] Neogi T. Gout[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(1): C1-C16. DOI: 10.7326/AITC201607050.
- [2] 钟晓武, 姚承佼, 青玉凤, 等. 痛风性关节炎患者中长链非编码 RNA 的表达谱研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(2): 76-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2017.02.002. Zhong XW, Yao CJ, Qing YF, et al. Study on the expression profile of long non-coding RNAs in gouty arthritis[J]. Chin J Rheumatol, 2017, 21(2): 76-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2017.02.002.
- [3] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. Nature, 2012, 489(7414): 57-74. DOI: 10.1038/nature11247.
- [4] Zhang R, Zhang L, Yu W. Genome-wide expression of non-coding RNA and global chromatin modification [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Engl Ed), 2012, 44(1): 40-47. DOI: 10.1093/abbs/gmr112.
- [5] Winkle M, Kluiver JL, Diepstra A, et al. Emerging roles for long noncoding RNAs in B-cell development and malignancy[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 120: 77-85. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.011.
- [6] Murphy MB, Medvedev AE. Long noncoding RNAs as regulators of Toll-like receptor signaling and innate immunity[J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6): 839-850. DOI: 10.1189/jlb.2RU1215-575R.
- [7] Gloss BS, Dinger ME. The specificity of long noncoding RNA expression[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(1): 16-22. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2015.08.005.
- [8] Lee CP, Huang YN, Nithiyantham S, et al. LncRNAs-Jak3: Jak3 coexpressed pattern regulates monosodium urate crystal-induced osteoclast differentiation through Nfatc1/Ctsk expression[J]. Environ Toxicol, 2018, 33(11): 1006-1009. DOI: 10.1002/tox.22672.
- [9] Chu YL, Jiang YQ, Sun SL, et al. The differential profiles of long non-coding RNAs between rheumatoid arthritis and gouty arthritis[J]. Discov Med, 2017, 24(132): 133-146.
- [10] 姚承佼. 原发性痛风性关节炎患者单个核细胞中长链非编码 RNA 差异表达谱的研究[D]. 川北医学院, 2017. Yao CJ. The study of long noncoding RNA expression in mononuclear cell in patients with primary gout arthritis[D]. North Sichuan Med Coll, 2017.
- [11] Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(6): 341-353. DOI: 10.1038/s41584-018-0004-x.
- [12] Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 26: 140-146. DOI: 10.1016/j.coi.2013.12.001.
- [13] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA *lnc-DC* controls human dendritic cell differentiation[J]. Science, 2014, 344(6181): 310-313. DOI: 10.1126/science.1251456.
- [14] Mitchell G, Ido A, Manuel G, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. Nature, 2009, 458(7235): 223. DOI: 10.1038/nature07672.
- [15] Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes[J]. Science, 2013, 341(6147): 789-792. DOI: 10.1126/science.1240925.
- [16] Zhang Y, Cao X. Long noncoding RNAs in innate immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(2): 138-147. DOI: 10.1038/cmi.2015.68.
- [17] 董鹏, 宋慧. 痛风发病机制研究进展[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12): 1695-1699. Dong P, Song H. Research progress in mechanisms of gout[J]. Basic Clin Med, 2015, 35(12): 1695-1699.
- [18] McCormack WJ, Parker AE, O'Neill LA. Toll-like receptors and NOD-like receptors in rheumatic diseases[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(5): 243. DOI: 10.1186/ar2729.
- [19] Li Z, Chao TC, Chang KY, et al. The long noncoding RNA *THRIL* regulates TNF-alpha expression through its interaction with hnRNPL[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(3): 1002-1007.
- [20] Krawczyk M, Emerson BM. p50-associated COX-2 extragenic RNA (*PACER*) activates *COX-2* gene expression by occluding repressive NF-kappa B complexes[J]. Elife, 2014, 3: e1776. DOI: 10.7554/eLife.01776.
- [21] Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast

- cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2015, 27(3): 370–381. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.004.
- [22] Hu W, Yuan B, Flygare J, *et al.* Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in murine erythroid terminal differentiation[J]. Genes Dev, 2011, 25(24): 2573–2578. DOI: 10.1101/gad.178780.111.
- [23] Atianand MK, Hu W, Satpathy AT, *et al.* A long noncoding RNA *lncRNA-EPS* acts as a transcriptional brake to restrain inflammation[J]. Cell, 2016, 165(7): 1672–1685. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.075.
- [24] Xu X, Yin Y, Tang J, *et al.* Long non-coding RNA *Myd88* promotes growth and metastasis in hepatocellular carcinoma *via* regulating Myd88 expression through H3K27 modification[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3124. DOI: 10.1038/cddis.2017.519.
- [25] Hu G, Gong A, Wang Y, *et al.* *LncRNA-COX2* promotes late inflammatory gene transcription in macrophages through modulating SWI/SNF-mediated chromatin remodeling[J]. J Immunol, 2016, 196(6): 2799–2808. DOI: 10.4049/jimmunol.1502146.
- [26] Spurlock CR, Tossberg JT, Matlock BK, *et al.* Methotrexate inhibits NF- κ B activity *via* long intergenic (noncoding) *RNA-p21* induction[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11): 2947–2957. DOI: 10.1002/art.38805.
- [27] Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, *et al.* A mammalian pseudogene *LncRNAs* at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics[J]. Elife, 2013, 2: e762. DOI: 10.7554/eLife.00762.
- [28] Covarrubias S, Robinson EK, Shapleigh B, *et al.* CRISPR/Cas-based screening of long non-coding RNAs (*LncRNAs*) in macrophages with an NF- κ B reporter[J]. J Biol Chem, 2017, 292(51): 20911–20920. DOI: 10.1074/jbc.M117.799155.
- [29] Zhao G, Su Z, Song D, *et al.* The long noncoding RNA *MALAT1* regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- κ B[J]. FEBS Lett, 2016, 590(17): 2884–2895. DOI: 10.1002/1873-3468.12315.
- [30] Zhou Q, Chung AC, Huang XR, *et al.* Identification of novel long noncoding RNAs associated with TGF- β /Smad3-mediated renal inflammation and fibrosis by RNA sequencing[J]. Am J Pathol, 2014, 184(2): 409–417. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.10.007.
- [31] Zhou Q, Huang XR, Yu J, *et al.* Long noncoding RNA *Arid2-IR* is a novel therapeutic target for renal inflammation[J]. Mol Ther, 2015, 23(6): 1034–1043. DOI: 10.1038/mt.2015.31.
- [32] Mao X, Su Z, Mookhtiar AK. Long non-coding RNA: a versatile regulator of the nuclear factor- κ B signalling circuit[J]. Immunology, 2017, 150(4): 379–388. DOI: 10.1111/imm.12698.
- [33] Patel MN, Carroll RG, Galván-Peña S, *et al.* Inflammasome priming in sterile inflammatory disease[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(2): 165–180. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.12.007.
- [34] Zhang Y, Liu X, Bai X, *et al.* Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis *via* regulation of long noncoding RNA *MEG3*/miR-223/NLRP3 axis[J]. J Pineal Res, 2018, 64(2): e12449. DOI: 10.1111/jpi.12449.
- [35] Yi H, Peng R, Zhang LY, *et al.* *LncRNA-Gm4419* knockdown ameliorates NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2): e2583. DOI: 10.1038/cddis.2016.451.

(编辑:张美)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

网址:www.mode301.cn

E-mail:zhlnldqg@mode301.cn