· 述评 ·

# 长链非编码RNA在移植免疫中的研究进展

杨佩军 李霄 窦科峰

【摘要】 长链非编码核糖核酸（lncRNA）是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA，它具有广泛的组织表达谱。研究发现，lncRNA 在许多生物学活动中都发挥重要作用，它的异常表达与个体发育和疾病之间存在联系。移植后免疫排斥反应是目前移植工作中最困扰研究者的问题之一，近些年来 lncRNA 与免疫系统各组成部分之间的相关性逐渐有文献报道，但目前对移植免疫与 lncRNA 之间的关系研究甚少。本文就近年来 lncRNA 在免疫系统，特别是移植免疫中的研究进展作一简述，为移植免疫相关研究提供参考。

【关键词】 长链非编码核糖核酸（lncRNA）；微小核糖核酸（miRNA）；信使核糖核酸（mRNA）；器官移植；移植免疫；固有免疫；适应性免疫；自身免疫性疾病

【中图分类号】 R617，R392.4，Q522 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-7445（2018）01-0001-06

**作者简介**：窦科峰，教授，主任医师，博士研究生导师，国家“973”计划首席科学家、何梁何利基金科技进步奖获得者、香港大学荣誉教授、陕西省政协委员。现任空军军医大学第一附属医院全军器官移植研究所所长、肝胆外科首席教授、主任医师、博士研究生导师。兼任中华医学会外科学分会副主任委员、全军普通外科专业委员会主任委员、中华医学会器官移植学分会常务委员、中国医师协会器官移植医师分会副会长，并被国际器官移植协会（TTS，美国）和国际异种移植协会（IXA，美国）聘为高级会员（Full Membership）。兼任《器官移植》杂志、《中华外科杂志》、《Annals of Surgery（中文版）》等 18 本高水平杂志的副主编或编委。从事外科理论与技术研究 38 年，始终工作在临床第一线，在器官移植和肝胆胰外科领域取得创新性成就。系统并创新研究多项器官移植新技术，主刀及指导完成各类移植手术及肝脏、胆道、胰腺等疑难复杂手术 6 000 余例，为我国器官移植及普通外科发展作出重要贡献。先后完成国内首例成功的活体肝部分移植术（1997 年）、首例原位辅助性活体肝部分移植术（2000 年）、首例肝胰肾一期联合移植术（2005 年）、首例心肝肾一期联合移植术（2008 年）、首例脾窝异位辅助性肝移植术（2007 年）、首例劈裂式“两人异位”肝移植术（2010 年）和首例小型猪 - 非人灵长类动物异种辅助性肝移植术，推动了活体肝移植、多器官联合移植和异种器官移植在国内的快速发展，并极大提高我国器官移植的技术水平。通过以上研究，以第一完成人获得国家科技进步二等奖、中华医学科技一等奖、军队医疗成果一等奖和陕西省科学技术一等奖（2 次）。以第一及通讯作者发表论文 628 篇，其中 SCI 收录 101 篇；单篇影响因子最高 11.19，影响因子总和 297.26；被引 2 902 次。主持国家“973”计划、国家“863”计划、国家自然科学基金重点项目等课题 18 项。主编国内首部《活体器官移植学》、《异种移植学》等专著 8 部，特邀参编英文专著 2 部。主持的《外科学》课程被评为国家精品课程和国家级教学团队。获国家教学成果二等奖、军队教学成果一等奖、陕西省教学成果特等奖、军队育才金奖、中国医学科学家奖和中国医师奖，被评为军队科技银星、中国医师协会首批大医精神代表，荣立二等功 2 次。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.001

基金项目：国家“973”计划（2015CB554100）；国家重点研发计划（2017YFC1103703）；国家“863”计划（2012AA021005）；国家自然科学基金（81300361、81270549、81470873、81671838、81670593）；陕西省自然科学基础研究计划项目（2017JM8014）；西京医院学科助推计划（XJZT12M09、XJZT13Z01、XJZT14Z04）；西京医院优秀人才助推计划资助项目

作者单位：710032 西安，空军军医大学第一附属医院肝胆外科

作者简介：杨佩军，男，1994 年生，硕士研究生，研究方向为肝脏异种移植，Email: yangpj1114@163.com

通讯作者：窦科峰，Email: gdwkgwx@fmmu.edu.cn

器官移植是治疗终末期器官功能衰竭的重要手段，移植免疫中的宿主抗移植物排斥反应一直是困扰移植领域的难题之一。免疫抑制剂的使用虽然在一定程度上降低了宿主抗移植物的排斥反应，但长期连续使用免疫抑制剂会显著增加感染和恶性肿瘤的发生率，因此，有必要探索移植免疫相关的分子机制，为诱导移植物免疫耐受提供理论基础。近年来，随着RNA芯片、RNA 测序等技术的发展，长链非编码核糖核酸（long non-coding RNA，lncRNA）在细胞生物学活动中的调控作用逐渐成为研究的热点，它的异常表达与人类很多疾病如肿瘤、免疫系统疾病的发生、发展及预后存在密切联系。

## 1 lncRNA 概述

lncRNA 是由 RNA 聚合酶Ⅱ转录生成，长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA。lncRNA 最初被认为是基因转录组的“暗物质”,不具有明确的生物学功能，近年来随着第 2 代基因组测序技术的发展，lncRNA 在生物体内的作用逐渐被发现，并成为各学科研究的热点。

lncRNA 的分类还缺少公认的方法。目前应用较多的分类方法是按照 lncRNA 在基因组上的位置将其分为 3 类：（1）位于基因间区的 lncRNA，又称为长链基因间区非编码核糖核酸（long intergenic noncoding RNA，lincRNA），是最具代表性的一类 lncRNA。（2）天然反义链 lncRNA。（3）内含子区 lncRNA[1]。

研究表明 lncRNA 主要以信号分子、诱饵分子、引导分子、支架分子 4 种形式调控基因的表达，但 lncRNA 的作用方式具有多样性和复杂性，同一种 lncRNA 在细胞中可能通过上述一种或多种形式调控基因的表达[2]。

lncRNA 广泛表达于各类组织和细胞中。与信使核糖核酸（mRNA）相比，lncRNA 具有较强的组织和细胞特异性，但其表达丰度一般较低。lncRNA 可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑等机制对细胞进行表观遗传调控[3]。Simon 等[4]发现 lncRNAXist 在 X 染色体的失活过程中起重要作用，Xist 基因编码一种 lncRNA 重复 A（repeat A），其与多梳抑制复合体结合后移动到 X 染色体失活中心激活 Xist 的表达，X 染色体被大量表达的 Xist 所覆盖，发生组蛋白的甲基化，最终导致 X 染色体的失活。微小核糖核酸（microRNA，miRNA）是近年来研究较为深入的一类短链非编码 RNA，特定 miRNA 可通过与 mRNA 的 3’端结合调控基因的转录后表达，研究发现 lncRNA 可作为“miRNA 海绵”与靶 mRNA 竞争性结合 miRNA，从而调控相关基因的表达[5]。

近年来的研究显示 lncRNA 的异常表达与多种疾病之间有明显的相关性。某些疾病如阿尔兹海默症、乳腺癌等的患病人群中可发现 lncRNA 的特定单个核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）[6-7]。多种肿瘤中可发现 lncRNA 表达水平的异常，如 *HOTAIR* 的过度表达会增加肿瘤的侵袭和转移能力[8]。H19 同时具有致癌和抑癌双向作用，Gibb 等[9]发现在原发性肝癌（肝癌）、膀胱癌、乳腺癌中 H19 呈高表达，然而另有研究表明小鼠畸胎瘤中 H19 缺失组的肿瘤体积明显大于对照组。lncRNA 在免疫系统中亦起到重要作用，多种免疫细胞的功能和分化与 lncRNA 相关，系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、银屑病等自身免疫性疾病中也可检测到 lncRNA 异常表达[10]。

## 2 lncRNA 在免疫调节中的作用

### 2.1 lncRNA 调节固有免疫

近年来研究发现，部分固有免疫细胞受到 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）2 受体激动剂、脂多糖等刺激后可表达特异性的 lncRNA，如巨噬细胞中 lncRNA-Cox2 可被微生物病原体、脂多糖等刺激，通过 TLR 的配体 MyD8 介导，启动依赖核因子（nuclear factor，NF）-κB 方式的 TLR 通路[11]。此外，在休眠的巨噬细胞中，lncRNA-Cox2 既可以抑制 700 种包括多种趋化因子、干扰刺激因子等的基因表达，也可以通过 TLR2 通路激活 *IL-6*、*TLR1* 和 *IL-23a* 基因的表达[12]。

Lethe 是一个功能型假基因 lncRNA，受到炎症因子和抗炎试剂处理后，Lethe 表达增加并与 RelA（NF-κB 异源二聚体复合物的亚单位）结合，抑制 NF-κB 结合到靶基因启动子区，从而控制 NF-κB 依赖的炎症反应[13]。

THRIL 是人 THP1 单核细胞系中具有免疫功能的 lincRNA，其可以与核不均一核糖核蛋白 L（heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L，hnRNPL）结合形成转录激活复合体，之后连接到肿

瘤坏死因子（TNF）-α 的启动子区参与调节其表达。当炎症刺激时，分泌的高浓度 TNF-α 可通过负反馈机制降低 THRIL 的表达量，进而下调 TNF-α，最终控制过度的炎症反应 [14]。

lnc-DC 是一种表达于人树突状细胞（DC）中的 lncRNA，是 DC 的特异性标志物，当 lnc-DC 被抑制时，与 DC 功能相关的基因表达量降低，进一步研究发现 lnc-DC 通过与细胞质中的 STAT3 结合调节 DC 的分化 [15]。此外，研究发现 HOTAIRM1 是特异性表达于髓系细胞上的 lncRNA，不但能上调急性早幼粒白血病中有维甲酸诱导的粒细胞分化，还能诱导正常的人类造血干细胞的分化 [16]。

### 2.2　lncRNA 调节适应性免疫

淋巴细胞是适应性免疫系统最重要的组成部分。表达于 $CD4^+$T 细胞的 NTT 和 NRON 是免疫细胞中最早发现的 2 种 lncRNA。NTT 主要表达于活化的 $CD4^+$ T 细胞中，与干扰素（IFN）-γ 受体在染色体中定位于同一区域，$CD4^+$ T 细胞被激活时两者同步表达，但 NTT 的功能还有待进一步研究 [17]。NRON 作为一种在淋巴组织中大量表达内含子的 lncRNA，可通过调节 T 细胞中的活化 T 细胞核因子（nuclear factor of activated T cells，NFAT）调节白细胞介素（IL）-2 在 T 细胞的表达 [18]。此外，Pang 等 [19] 在 $CD8^+$T 细胞中发现多种具有组织和阶段特异性的 lncRNA，这些 lncRNA 随淋巴细胞的分化而动态变化。另有研究对 42 个 T 细胞亚群进行 RNA 测序后发现，lncRNA 在 T 细胞分化的不同阶段中受到动态调节，T 细胞各个亚群中 lncRNA 的表达也有明显差异 [20]。

在 B 细胞分泌特异性抗体引起体液免疫的过程中也有 lncRNA 的参与，如反义 lncRNA Fas 的反义转录本 1（Fas-AS1）与溶解性 Fas 受体的产生存在联系，后者通过与 Fas 配体相互作用调节 Fas 介导的细胞凋亡 [21]。

### 2.3　lncRNA 与自身免疫性疾病

研究表明 lncRNA 与多种自身免疫性疾病的发生、发展有关。SLE 是一种以大量自身免疫性抗体沉积为主要特征的疾病，近年来研究发现 lncRNA GAS5 与 SLE 的易感性相关 [10]。GAS5 启动子区特化蛋白 1（specificity protein 1，Sp1）结合位点的缺失会引起 GAS5 的低表达，从而使细胞凋亡受到抑制，自身抗原暴露，最终导致自身抗体的产生 [22]。

RA 患者外周血单个核细胞和血清外泌体中可发现显著高表达的 lncRNA Hotair，它能够引起巨噬细胞的广泛迁移。相反，在 RA 关节的破骨细胞和滑膜细胞内，Hotair 的表达明显下调，从而抑制细胞内金属蛋白酶，因此 Hotair 有可能成为诊断 RA 的标志物 [23]。

银屑病是由遗传和环境等多种因素引起的以角质形成细胞增殖为特点的疾病，lncRNAPRINS 在银屑病患者非皮损区的表皮细胞内的表达高于皮损区的表皮细胞，但具体机制有待进一步研究 [24]。

嗜酸性粒细胞增多综合征（hypereosmophilic syndromes，HES）是一组病因不明，以血液和（或）骨髓嗜酸性粒细胞（eosinophil cell，EC）持续增多，组织中大量 EC 浸润为特征的疾病。Kotzin 等 [25] 发现 HES 患者体内 IL-3、IL-5、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）等可刺激 lncRNAMorribid 在成熟的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、Ly6chi 单核细胞中特异性大量表达，Morribid 进一步与促凋亡基因 *BCL2L11* 启动子区的 PCR2 结合，催化 H3k27me3 沉积，从而抑制促凋亡基因 *BCL2L11* 的表达。此外，原发性胆汁性肝硬化、皮肌炎、系统性硬化症、1 型糖尿病、克罗恩病等多种自身免疫性疾病都与 lncRNA 相关 [26-27]。

## 3　lncRNA 与移植免疫

器官移植是很多终末期器官功能衰竭最理想的治疗方式，但是如何克服移植术后机制复杂的免疫排斥仍是移植工作中一项巨大的挑战。目前可通过提高移植后免疫排斥的早期诊断水平和使用免疫抑制剂，阻止排斥反应的进一步发展，但大量使用非特异性免疫抑制剂会带来明显的不良反应，严重影响移植后受体的预后与生活质量。因此，探寻移植免疫相关的分子机制，建立针对移植物的特异性免疫耐受，是移植界学者所追求的理想状态。

### 3.1　lncRNA 与移植后急性排斥反应

目前关于 lncRNA 与移植后免疫排斥之间的研究较少，现有的研究主要集中在利用 lncRNA 作为标志物，早期诊断受体对同种异体移植物产生的急性排斥反应。以肾移植为例，目前肾移植术后免疫排斥监测的金标准是组织学评估，虽然活组织检查（活检）的灵敏性和特异性较高，但其属于有创性操作，可能会出现出血、感染等一系列不良反应，且评估结果可能受评估者个人主观因素影响。因此，迫切需要寻找一种兼具高灵敏性、高特异性和无创性的标志物来早期诊断肾

移植术后急性排斥反应，以便及时使用免疫抑制剂控制移植免疫排斥进一步恶化，lncRNA 在多项研究中被证实可在移植后免疫排斥受体体内异常表达。

Chen 等 [28] 通过分析肾移植术后急性排斥反应受体肾组织切片中 lncRNA 的表达量后筛选出 uc001fty、AF11364 等 5 个差异表达明显的 lncRNA，功能分析提示这些 lncRNA 与移植后免疫激活和炎症相关，有可能成为肾移植术后急性排斥反应的标志物，但其具体机制有待进一步阐明。

Lorenzen 等 [29] 收集了 62 例肾移植术后出现急性排斥反应受体的尿液样本，对样本进行 lncRNA 表达分析后发现，与对照组相比，RP11 在肾移植术后急性排斥反应受体的尿液中表达明显升高，经过成功的抗排斥治疗后，受体尿液中的 RP11 恢复至正常水平，此外，该 lncRNA 表达量还与肾移植术后 1 年肾小球滤过率呈负相关。进一步研究发现，用 IL-6 处理体外培养的肾小管上皮细胞后，RP11 的表达量上升，提示其表达与炎症反应有关。因此，RP11 可作为肾移植术后发生急性排斥反应的标志物，但是具体的分子机制仍有待进行后续研究。

Gu 等 [30] 在小鼠同种异体心脏移植模型中发现，与同基因移植对照组相比，A930015D03Rik 和 MouselincRNA1055 两种 lncRNA 在同种异体心脏移植物和 GIL 中表达明显上调，GO 及 GSEA 分析发现其可通过调节 IL12Rb1 介导辅助性 T（helper T，Th）1 细胞的活化。进一步在人类基因组中筛选出与这 2 种小鼠 lncRNA 匹配度最高的两种 lncRNA，发现其在肾移植术后发生急性排斥反应受体肾组织中的表达高于未发生排斥反应受体。

miR-200c 是一种能够抑制炎症反应的 miRNA，Qiu 等 [31] 研究发现由转化生长因子（TGF）-β 刺激产生的 lncRNA-ATB 在肾移植后急性排斥受体肾组织切片中明显高表达，进一步研究发现其可通过竞争性结合 miR-200c，从而促进组织内的炎症反应。此外，体外细胞实验发现 lncRNA-ATB 与免疫抑制剂对肾细胞的毒性存在相关性，环孢素（CsA）介导的细胞凋亡作用在过表达 ATB 的肾细胞中明显增强。以上研究说明特定 lncRNA 有可能成为新的标志物，用来早期诊断或预测移植术后急性排斥反应。

### 3.2 lncRNA 与移植后肿瘤

尿路上皮癌（urothelial carcinoma，UC）在肾移植术后受体中的发生率较正常人明显升高，然而肾移植术后 UC 高发的分子机制和信号传导通路未知。Shang 等 [32] 分析了肾移植术后 UC 患者癌变组织中的 mRNA 和 lncRNA 的表达量后发现，除了 MMP 家族、CD36、PPAR 通路等在 UC 的进展中起重要作用之外，多种 lncRNA 可通过调节附近的编码基因间接影响 UC 的发生，如在肾移植后 UC 中高表达的 lncRNA lRP11-44K6.4 可作为反义 lncRNA 与具有免疫抑制作用的吲哚胺 2,3- 双加氧酶（indoleamine 2,3-dioxygenase，IDO）相互作用，从而促进 UC 在肾移植术后受体中的进展。此外，lncRNA 与肝癌患者肝移植术后肿瘤复发相关 [33]。Yang 等 [34] 检测了 60 例肝癌患者癌组织中 lncRNA Hotair 的表达后发现，Hotair 高表达的患者肝移植术后肝癌的复发率明显升高。在肝癌细胞系中干扰 Hotair 的表达后可致敏 TNF-α 介导的癌细胞凋亡，癌细胞活力和侵袭能力也明显减弱，同时癌细胞对顺铂和多柔比星的灵敏性增强。

### 3.3 lncRNA 与移植后并发症

肝静脉闭塞性疾病（hepatic venular occlusive disease，HOVD）是造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）后的严重并发症之一，主要由内皮细胞和肝细胞的损伤引起。Qiao 等 [35] 研究了 lncRNA 在造血干细胞移植后小鼠肝细胞中的表达后发现多种 lncRNA 在 HOVD 的发展过程中失调，GO 和通路分析显示这些 lncRNA 主要通过活化 TCR 信号通路和 NOD 样受体信号通路及抑制血管内皮生长因子（VEGF）信号通路使肝脏增生受到抑制，这些失调的 lncRNA 有可能成为 HSCT 后肝损伤的治疗靶点。

## 4 总结与展望

随着第 2 代基因组测序技术的发展，lncRNA 在各种生物学活动中的作用成为近年来研究的热点。lncRNA 已经被证实与多种免疫细胞的功能与分化存在错综复杂的联系，但是其中的具体机制有待进一步深入研究。移植免疫排斥由多种免疫细胞与免疫因子介导，现阶段针对 lncRNA 与移植免疫之间关系的研究一方面集中在利用 lncRNA 作为标志物，迅速、准确地对移植后急性排斥反应做出早期诊断以采取进一步保护措施。另一方面，lncRNA 还可与有关免疫分子相互作用，影响移植后恶性肿瘤及其他并发症的发生率。进一步深入探讨 lncRNA 在移植免疫中的分子

机制有望为成功诱导免疫耐受提供新的理论基础。

## 参考文献：


[1] MORAN VA, PERERA RJ, KHALIL AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(14): 6391-6400. DOI: 10.1093/nar/gks296.

[2] WANG KC, CHANG HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.

[3] BETANCUR JG. Pervasive lncRNA binding by epigenetic modifying complexes--the challenges ahead[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(1): 93-101. DOI: 10.1016/j.bbagrm.2015.10.009.

[4] SIMON MD, PINTER SF, FANG R, et al. High-resolution Xist binding maps reveal two-step spreading during X-chromosome inactivation[J]. Nature, 2013, 504(7480): 465-469. DOI: 10.1038/nature12719.

[5] CESANA M, CACCHIARELLI D, LEGNINI I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Cell, 2011, 147(2): 358-369. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.028.

[6] CHEN G, QIU C, ZHANG Q, et al. Genome-wide analysis of human SNPs at long intergenic noncoding RNAs[J]. Hum Mutat, 2013, 34(2): 338-344. DOI: 10.1002/humu.22239.

[7] LI N, ZHOU P, ZHENG J, et al. A polymorphism rs12325489C>T in the lincRNA-ENST00000515084 exon was found to modulate breast cancer risk via GWAS-based association analyses[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98251. DOI: 10.1371/journal.pone.0098251.

[8] GUPTA RA, SHAH N, WANG KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076. DOI:10.1038/nature08975.

[9] GIBB EA, BROWN CJ, LAM WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas[J]. Mol Cancer, 2011,10:38. DOI: 10.1186/1476-4598-10-38.

[10] WU GC, PAN HF, LENG RX, et al. Emerging role of long noncoding RNAs in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(9): 798-805. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.004.

[11] GUTTMAN M, AMIT I, GARBER M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. Nature, 2009, 458(7235): 223-227. DOI: 10.1038/nature07672.

[12] 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.

[13] RAPICAVOLI NA, QU K, ZHANG J, et al. A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics[J]. Elife, 2013, 2:e00762. DOI: 10.7554/eLife.00762.

[14] LI Z, CHAO TC, CHANG KY, et al. The long noncoding RNA THRIL regulates TNFα expression through its interaction with hnRNPL[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 1002-1007. DOI:10.1073/pnas.1313768111.

[15] 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.

[16] ZHANG X, LIAN Z, PADDEN C, et al. A myelopoiesis-associated regulatory intergenic noncoding RNA transcript within the human HOXA cluster[J]. Blood, 2009,113(11): 2526-2534. DOI: 10.1182/blood-2008-06-162164.

[17] LIU AY, TORCHIA BS, MIGEON BR, et al. The human NTT gene: identification of a novel 17-kb noncoding nuclear RNA expressed in activated $CD4^+$ T cells[J]. Genomics, 1997, 39(2): 171-184. DOI: 10.1006/geno.1996.4463.

[18] WILLINGHAM AT, ORTH AP, BATALOV S, et al. A strategy for probing the function of noncoding RNAs finds a repressor of NFAT[J]. Science, 2005, 309(5740): 1570-1573. DOI: 10.1126/science.1115901.

[19] PANG KC, DINGER ME, MERCER TR, et al. Genome-wide identification of long noncoding RNAs in $CD8^+$ T cells[J]. J Immunol, 2009, 182(12): 7738-7748. DOI: 10.4049/jimmunol.0900603.

[20] HU G, TANG Q, SHARMA S, et al. Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation[J]. Nat Immunol, 2013, 14(11): 1190-1198. DOI: 10.1038/ni.2712.

[21] SEHGAL L, MATHUR R, BRAUN FK, et al. FAS-antisense 1 lncRNA and production of soluble versus membrane Fas in B-cell lymphoma[J]. Leukemia, 2014, 28(12): 2376-2387. DOI: 10.1038/leu.2014.126.

[22] WU Y, ZHANG F, MA J, et al. Association of large intergenic noncoding RNA expression with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2015,17:131. DOI:10.1186/s13075-015-0632-3.

[23] SONG J, KIM D, HAN J, et al. PBMC and exosome-derived Hotair is a critical regulator and potent marker for rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2015, 15(1): 121-

126. DOI: 10.1007/s10238-013-0271-4.

[24] LI J, XUAN Z, LIU C. Long non-coding RNAs and complex human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(9): 18790-18808. DOI: 10.3390/ijms140918790.

[25] KOTZIN JJ, SPENCER SP, MCCRIGHT SJ, et al. The long non-coding RNA Morrbid regulates Bim and short-lived myeloid cell lifespan[J]. Nature, 2016, 537(7619): 239-243. DOI: 10.1038/nature19346.

[26] SAKAMOTO T, MORISHITA A, NOMURA T, et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3350-3356. DOI: 10.3892/mmr.2016.5606.

[27] VENALIS P, LUNDBERG IE. Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets for therapy[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(3): 397-405. DOI: 10.1093/rheumatology/ket279.

[28] CHEN W, PENG W, HUANG J, et al. Microarray analysis of long non-coding RNA expression in human acute rejection biopsy samples following renal transplantation[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 2210-2216. DOI: 10.3892/mmr.2014.2420.

[29] LORENZEN JM, SCHAUERTE C, KÖLLING M, et al. Long noncoding RNAs in urine are detectable and may enable early detection of acute T cell-mediated rejection of renal allografts[J]. Clin Chem, 2015, 61(12): 1505-1514. DOI: 10.1373/clinchem.2015.243600.

[30] GU G, HUANG Y, WU C, et al. Differential expression of long noncoding RNAs during cardiac allograft rejection[J]. Transplantation, 2017, 101(1): 83-91. DOI: 10.1097/TP.0000000000001463.

[31] QIU J, CHEN Y, HUANG G, et al. Transforming growth factor-β activated long non-coding RNA ATB plays an important role in acute rejection of renal allografts and may impacts the postoperative pharmaceutical immunosuppression therapy[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(10): 796-803. DOI: 10.1111/nep.12851.

[32] SHANG D, ZHENG T, ZHANG J, et al. Profiling of mRNA and long non-coding RNA of urothelial cancer in recipients after renal transplantation[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 12673-12684. DOI: 10.1007/s13277-016-5148-1.

[33] 胡建兰，安玉玲. 长链非编码 RNA 与肝癌 [J]. 器官移植，2017, 8(3): 242-245. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.03.014.
HU JL, AN YL. Long non-coding RNA and hepatocellular carcinoma[J]. Organ Transplant, 2017, 8(3): 242-245. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.03.014.

[34] YANG Z, ZHOU L, WU LM, et al. Overexpression of long non-coding RNA Hotair predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1243-1250. DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y.

[35] QIAO J, YAO H, XIA Y, et al. Long non-coding RNAs expression profiles in hepatocytes of mice after hematopoietic stem cell transplantation[J]. IUBMB Life, 2016, 68(3): 232-241. DOI: 10.1002/iub.1479.

（收稿日期：2017–10–20）
（本文编辑：邬加佳 吴秋玲）