

## LncRNA调控巨噬细胞参与脓毒症引起的急性肺损伤的研究进展

陈婷婷<sup>1</sup>, 林相龙<sup>2</sup>, 罗德兴<sup>1</sup>

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023

2. 深圳市前海蛇口自贸区医院麻醉科, 广东深圳 518000

**摘要:** 急性肺损伤是脓症患者最常见的并发症之一, 其发病机制极其复杂, 临床疗效尚不理想。长链非编码RNA作为参与脓毒症发展的关键调节因子而备受关注。因此, 挖掘潜在的长链非编码RNA基因靶点对于进一步研究脓毒症导致的急性肺损伤的治疗及改善预后具有重要意义。本文通过系统综述长链非编码RNA对巨噬细胞的调控关系, 阐明了长链非编码RNA在治疗急性肺损伤中的各种重要作用机制和不同信号通路, 包括肺泡巨噬细胞极化、自噬、细胞焦亡等作用机制和LncRNA/miRNA/MyD88/NF- $\kappa$ B轴、LncRNA/p65/NF- $\kappa$ B轴等不同信号通路, 为临床探寻治疗急性肺损伤新靶点和新的治疗途径提供参考。

**关键词:** 长链非编码RNA; 脓毒症; 急性肺损伤; 巨噬细胞

**DOI:** 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.015

## Research progress on the involvement of long non-coding RNAs in the treatment of sepsis-induced acute lung injury by regulating macrophages

CHEN Tingting<sup>1</sup>, LIN Xianglong<sup>2</sup>, LUO Dexing<sup>1</sup>

1. The First School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

2. Department of Anesthesiology, Shenzhen Qianhai Shekou Free Trade Zone Hospital, Shenzhen 518000, China

**Abstract:** Acute lung injury, a frequent complication in septic patients, is marked by complex pathogenesis and poor clinical outcomes. Long non-coding RNA, recognized as a key regulator in sepsis development, has garnered significant attention. Thus, exploring potential long non-coding RNA gene targets holds great significance for further research on the treatment and prognosis of sepsis-induced acute lung injury. In this review, we clarify the mechanisms of long non-coding RNAs in treating acute lung injury by systematically reviewing their regulation of macrophages, including the mechanisms of action such as alveolar macrophage polarization, autophagy, and pyroptosis, as well as different signaling pathways such as the LncRNA/miRNA/MyD88/NF- $\kappa$ B axis and the LncRNA/p65/NF- $\kappa$ B axis, in order to offer references for exploring new clinical targets and treatments.

**Key words:** long non-coding RNA; sepsis; acute lung injury; macrophage

脓毒症是一种由局部感染或者全身感染释放各类炎症介质引发的疾病, 能引发异常的炎症反应, 对全身各器官产生有害影响, 最终导致多器官功能障碍<sup>[1]</sup>。急性肺损伤作为脓毒症中的常见并发症之一, 约占脓毒症所致器官功能障碍患者中的50%<sup>[2]</sup>, 具有发病迅速、病死率高的特点。目前对急性肺损伤患者的临床治疗尚无特效方法, 且效果不佳, 目前认为脓毒症致的急性肺损伤(ALI)涉及多

种信号通路、多种不同基因表达的过程, 长链非编码RNA(LncRNA)作为参与脓毒症发展的关键调节因子, 通过高通量测序技术已经检测到不同LncRNA在脓毒症发展中存在差异性表达, 因此, 寻找新的LncRNA作为治疗急性肺损伤的潜在靶点已经成为近几年的热点问题之一。本文就多种LncRNA参与脓毒症急性肺损伤发生发展中的作用进行综述。

收稿日期: 2024-08-16

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金联合基金(2022A1515140157)

作者简介: 陈婷婷, 在读硕士研究生, 住院医师, E-mail: 1540616079@qq.com

通信作者: 罗德兴, 硕士, 主任医师, E-mail: 3036420578@qq.com

## 1 LncRNA 概述

LncRNAs 是一类长度超过 200 nt, 且不具备编码蛋白质功能特点的一类 RNA。它是 RNA 聚合酶 II 切割的副产物, 刚开始被认定为不具备任何生物功能, 随着高通量测序技术的成熟, 成千上万种 LncRNA 不断被挖掘。研究证明 LncRNA 可以通过充当分子支架、充当分子诱饵、发挥向导作用、对信号通路的调控<sup>[3]</sup>等四大方式调控对特异性基因组表达, 发挥多样性的生物功能, 影响着细胞周期调节<sup>[4]</sup>、细胞分化<sup>[5]</sup>、细胞增殖、焦亡<sup>[6]</sup>等生物过程, 广泛参与了多种疾病的发生发展, 包括肿瘤、心血管疾病<sup>[7]</sup>、神经系统疾病、血液系统<sup>[8]</sup>等。目前越来越多证据表明 LncRNA 可以通过转录水平或者转录后水平参与目的蛋白编码基因的调控, 从而在机体炎症反应中发挥着关键作用, 包括与消化系统<sup>[9]</sup>、循环系统<sup>[10]</sup>、自身免疫系统<sup>[11]</sup>等, 主要原因是 LncRNA 在转录后水平后水平发挥的内源性竞争 RNA (ceRNA) 机制, 即 LncRNA 通过与编码基因转录物相同的 miRNA 反应原件 (MREs), 可作为 ceRNA 与可以编码蛋白质的 mRNA 竞争结合相同的 miRNA, 调节基因表达, 因而具有广泛的生物学功能。在研究慢性炎症形成的过程中, LncRNA H19 和 HULC 在氧化应激的情况下, 可以作为 ceRNA 结合 let 7a/7b、miR-372、miR-373 来促进癌细胞迁移和侵袭, 增加炎症趋化因子 IL-6、CXCR4 的上调, 激活炎症通路<sup>[12]</sup>。

## 2 肺泡巨噬细胞在急性肺损伤中的作用

### 2.1 肺泡巨噬细胞的来源

肺泡巨噬细胞 (AMs) 是肺内巨噬细胞的重要亚群之一, 占 90% 以上<sup>[13-14]</sup>, 主要来源于先天性的胚胎前体的自我更新或者招募来自骨髓中的造血干细胞/祖细胞发育的循环血单核细胞, 是防治 ALI/ARDS 病理学机制的关键防线<sup>[15]</sup>。不同起源的肺泡巨噬细胞在不同环境下发挥的作用复杂多样<sup>[16]</sup>。在正常生理静息状态下, 肺泡巨噬细胞主要是源自胚胎时期常驻肺内的巨噬细胞, 属于 M2 型, 依靠自我更新、发育和增殖。当肺组织受到炎症刺激、外来病原体侵袭时, 率先被激活并发挥抗炎作用<sup>[17]</sup>。一旦原驻肺内的先天性肺泡巨噬细胞被消耗完, 则会调动并招募外周单核细胞至肺内, 受到病原体刺激后, 分化成成熟的 M1 型肺泡巨噬细胞参与炎症反应<sup>[18-20]</sup>。

### 2.2 肺泡巨噬细胞的极化和作用

肺泡巨噬细胞可以根据不同环境刺激产生不同表型参与炎症反应, 具有可塑性和异质性, 这一特点叫作巨噬细胞的极化<sup>[21]</sup>。根据细胞代谢的不同、活化途径的不同、表型产生的不同, 极化主要分为经典途径活化的 M1 型巨噬细胞和交替激活的 M2 型巨噬细胞。其中 M1 型巨噬细胞是在脂多糖 LPS 或者干扰素 IFN- $\gamma$  的刺激诱导下, 可通过激活 Toll 样受体等介导的多种信号通路, 促使巨噬细胞分泌大量的炎症趋化因子或者促炎细胞因子, 包括白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、白介素-12 (IL-12) 等, 高表达诱导性一氧化氮合酶 iNOS (inducible nitric oxide synthase), 大量释放出可以抗细胞增殖和破坏细胞的一氧化氮, 具有细胞毒性和促进炎症反应作用, 从而消除细菌、病毒、真菌对机体的感染能力<sup>[22]</sup>。M2 型巨噬细胞可以在白介素-4 (IL-4)、白介素-13 (IL-13)、免疫复合物、糖皮质激素、TGF- $\beta$  等刺激诱导下产生, 该类巨噬细胞主要分为 M2a (IL-4、IL-13 诱导产生的)、M2b (由 Toll 样受体配体免疫复合体诱导产生)、M2c (糖皮质激素、TGF- $\beta$  等抗炎因子刺激产生)、M2d (肿瘤相关巨噬细胞, 主要参与血管形成, 参与肿瘤的形成) 四大亚群。M2 型巨噬细胞均高表达 CD163/206、精氨酸酶 1 (Arg-1)、CD11 等抗炎因子抑制炎症反应, 同时可以通过高表达高水平的甘露糖受体 (MRC1) 来促进组织的修复和血管的形成<sup>[23]</sup>。释放 M1/M2 型巨噬细胞是一种对炎症作用相反, 但又不是完全对立、毫无联系的细胞亚型。在不同的肺内微环境中变化中, 二者处于动态平衡状态, 如在炎症爆发的反应阶段, M1 型巨噬细胞极化占主导位置, 可以抑制 M2 型巨噬细胞的极化和抑炎作用, 大量释放促炎因子和产生 ROS, 影响细胞的代谢活动, 促进炎症的发生发展。相反, 当 M2 型巨噬细胞占主导地位也可以抑制 M1 型巨噬细胞的促炎作用, 从而发挥抗炎作用, 完成对损伤组织的修复。Jiang 等<sup>[24]</sup>研究发现, 以 BALB/c 小鼠作为研究对象, 经腹腔注射 LPS 处理 12 小鼠构建脓毒症急性肺损伤模型, 在暴露 LPS 组小鼠中 M1 型巨噬细胞增加为主, 在小鼠血清和损伤的肺组织中可以检测到大量表达高水平 M1 型促炎因子如 iNOS、CD80、IL-6, 与此同时 M2 巨噬细胞数量减少, 分泌的 M2 表型标志物 Arg-1、CD206 显著减少。Li 等<sup>[25]</sup>发现, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 可以诱导 COPD 患者中的巨噬细胞向 M1 型极化, 并释放大量的促炎细胞因子 CD86、TNF- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  释放。而抑制了

M2型抑炎因子的表达如CD206、IL-10。同时,在受到不同的环境刺激诱导下,巨噬细胞在炎症中的极化状态不是单一固定不变的,可以在M1和M2之间相互转化。有研究表明,甜菜碱可以促进LPS激活的小胶质细胞从M1向M2进行表型转化,减少了一氧化氮合酶的表达和增加精氨酸酶-1的表达,减轻炎症反应<sup>[26]</sup>。研究发现,向大鼠经腹腔注射脂多糖构建急性肺损伤模型后,经伪麻黄碱联合大黄素治疗可以抑制M1巨噬细胞极化,促进M2巨噬细胞极化,有效地改善内毒素诱导的大鼠急性肺损伤<sup>[27]</sup>。正是巨噬细胞存在这种微妙的动态平衡,与肺损伤的炎症渗出、修复、治愈发展全程密不可分,决定着损伤肺组织在炎症中的最终结局演变<sup>[28]</sup>。

### 3 LncRNA 调控巨噬细胞参与急性肺损伤的作用及机制

#### 3.1 LncRNA 通过调控巨噬细胞极化参与肺损伤

有研究表明,LncRNA在转录后水平上调控巨噬细胞极化,进而参与急性肺损伤的发生,但具体机制尚未明确。具有可以编码蛋白的功能性miRNA被认为可以与LncRNA形成一组复杂的网络结构,在转录后水平调节巨噬细胞极化并控制M1/M2表型的相互转换<sup>[29]</sup>。Luo等<sup>[30]</sup>通过LPS诱导的肺泡巨噬细胞激活建立的急性肺损伤炎症反应中发现,LncRNA NLRP3通过NLRP3介导的ceRNET依赖机制调节LPS诱导的ALI中促炎细胞因子的表达。LncRNA NLRP3通过结合miR-138-5p促NLRP3炎症体的激活,导致IL-18和IL-1 $\beta$ 分泌,增强了M1型巨噬细胞分泌炎症细胞因子表达的能力。长链非编码RNA肺腺癌转录本1(MALAT1)是肺癌转移和细胞迁移中具有关键调节功能的LncRNA,特异性差异表达水平在肿瘤微环境中受到巨噬细胞极化状态影响显著。Dai等<sup>[31]</sup>研究发现,MALAT1可以作为miR-146a的分子海绵在肺泡巨噬细胞中发挥促炎作用,大量释放TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子,促使巨噬细胞向M1型极化,增强了LPS诱导MHS细胞的炎症反应。在另一项关于NEAT1在ALI中的机制的研究中与Dai等<sup>[31]</sup>研究一致的是,Cui等<sup>[32]</sup>以骨髓源性巨噬细胞(BMDM)作为研究对象,发现LncRNA MALAT1在暴露于LPS组中高水平表达,可促进巨噬细胞向M1型极化,同时抑制替代M2型巨噬细胞的极化和促肺纤维化表型的产生;相反,通过敲低MALAT1可以促进IL-4对线粒体丙酮酸载体(MPC)的诱导及其

对葡萄糖衍生氧化磷酸化(OxPhos)的调节,有利于对M2型巨噬细胞表型的增强。LncRNA H19可以通过调控miR-423-5p/FOXA1轴促进LPS诱导的肺泡巨噬细胞的炎症反应,促进巨噬细胞向M1型极化,加重了经气滴注LPS诱导大鼠肺损伤程度和肺组织纤维化<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 LncRNA 通过调控巨噬细胞程序性死亡参与肺损伤

LncRNA可以通过调控巨噬细胞的程序性死亡参与肺损伤的病理生理过程,其中以自噬的研究较为多见。

自噬是指由具有双层膜结构的自噬体吞噬细胞内病原体,并最终与溶酶体相结合被降解和回收,是机体针对微生物挑战的一种先天免疫防御机制,而脓毒症会引发包括肺在内的多个器官的自噬。免疫功能障碍是脓毒症导致的ALI发生的核心机制,而巨噬细胞作为重要的先天性免疫细胞参与了ALI的发展<sup>[34]</sup>,在脓毒症导致的急性肺损伤中,病原体激活巨噬细胞发生自噬的过程,被认为是宿主免疫防御的重要组成部分,是机体先天性免疫细胞炎症反应的调节,巨噬细胞可以通过识别多源途径、吞噬和消除胞内病原体,包括引起细胞的直接死亡、调节炎症发生发展过程、激活LC3相关模式(LAPs),影响抗原呈递和其他免疫功能,以及杀菌因子(ROS, NO)<sup>[35]</sup>的释放。因此,巨噬细胞自噬可能在不同程度下,通过不同机制调节和改变炎症反应,这在一定程度上影响脓毒症的发展。自噬在脓毒症小鼠出现激活,随后出现损伤,它是通过调节脂质代谢来应对内毒素的攻击<sup>[36]</sup>,并通过诱导细胞因子来减轻炎症<sup>[37]</sup>。最近的研究表明,巨噬细胞自噬和巨噬细胞的极化之间存在潜在联系<sup>[38]</sup>。Luo等<sup>[39]</sup>的研究发现,核转录因子Nrf2的缺失可以促进CLP小鼠脓毒症模型诱导的M1巨噬细胞极化和凋亡的增加,并抑制盲肠结扎小鼠诱导的肺组织自噬水平上调;同时Nrf2过表达能抑制LPS诱导RAW264.7细胞M1巨噬细胞极化,但是通过改善自噬促进M2巨噬细胞极化,进一步验证了临床上发现的脓毒症患者Nrf2 mRNA水平与肺部炎症和疾病严重程度呈负相关。Zhao等<sup>[40]</sup>用LPS处理肺泡巨噬细胞后可促进其向M1表型极化并抑制MHS细胞发生自噬,相反,通过 $\alpha$ 7nAChR激动剂增强MH-S细胞自噬并抑制LPS引起的MHS细胞凋亡,可以促进巨噬细胞向M2表型极化。Zhu等<sup>[41]</sup>通过体内和体外实验发现蛋白激酶C- $\alpha$ (PRKCA)在脓

毒症诱导的ALI中起保护作用,LncRNA PRKCA/miR-15a-5p/PDK4轴通过促进线粒体自噬和抑制抗炎反应来减轻脓毒症引起的ALI。目前,巨噬细胞极化和自噬这种关联的具体机制在脓毒症方面仍有待确定。因此,巨噬细胞自噬调节极化可能是针对脓毒症肺损伤的一种有前景的治疗手段。

除了自噬之外,可以通过调控巨噬细胞的细胞程序性死亡(如细胞焦亡、细胞凋亡)参与急性肺损伤的病理过程。细胞焦亡是一种由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)或者半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-11通过剪切GSDMD蛋白发挥促炎的程序性细胞死亡方式,促使细胞发生肿胀、破裂并释放IL-1 $\beta$ 和IL-18等大量促炎因子<sup>[42-44]</sup>。研究发现LncRNA和mRNA参与LPS诱导的急性肺损伤细胞焦亡的差异化表达<sup>[45]</sup>。LncRNA4344通过调控miR-138-5p靶向LPS诱导的ALI中的NLRP3,进一步促进了炎症反应中的细胞焦亡。肺泡巨噬细胞能通过释放氧自由基和蛋白水解酶直接或者间接引起肺损伤,通过发挥吞噬作用介导自身或引起细胞发生凋亡。有研究显示通过LPS诱导肺泡巨噬细胞,可检测到肺组织中LncRNA ZFAS1的表达减少,miR-193a-3p表达增加,促炎细胞因子增加,细胞凋亡率增加,抗凋亡蛋白Bcl-2表达降低<sup>[46]</sup>,说明LncRNA通过影响巨噬细胞凋亡参与急性肺损伤的发生发展过程。

### 3.3 LncRNA调控巨噬细胞参与肺损伤的信号通路

信号通路是细胞活动和细胞代谢中的重要角色,LncRNA可以通过信号分子作用于关键转录因子和调控代谢成分来影响基因表达,最终影响疾病的发展<sup>[47]</sup>。LncRNA可以通过各种错综复杂的信号通路来调控巨噬细胞参与炎症反应,其中NF- $\kappa$ B通路是治疗急性肺损伤最常见的信号通路之一。

NF- $\kappa$ B是一种参与了细胞凋亡、免疫反应、肿瘤形成、炎症和各种自身免疫性疾病的转录因子。长期以来NF- $\kappa$ B通路被认为是一种原型促炎信号通路,可以被各种信号分子激活,包括细菌和病毒感染、细胞结构破坏、炎症因子刺激,并诱导产生大量的促炎细胞因子,发生炎症反应,进一步激活体内的先天免疫细胞的分化和聚集<sup>[48]</sup>。也有研究指出,先天免疫细胞上的PRR(模式识别受体)或DAMP(损伤相关分子模式)可以直接迅速识别激活NF- $\kappa$ B通路,以诱导表达TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子- $\alpha$ )、IL-1(白介素-1)、IL-6等促炎细胞因子和趋化因子的聚集<sup>[49]</sup>。Liu等<sup>[50]</sup>研究发现NF- $\kappa$ B通路的激活与感染

性休克动物模型和临床脓毒症人群存在密切关联,抑制NF- $\kappa$ B通路的激活可以减轻脓毒症人群的器官损害程度和提高感染性休克小鼠的存活率。长链非编码RNA(LncRNA)可以通过对NF- $\kappa$ B通路的激活调节巨噬细胞的极化进一步影响损伤肺组织的纤维修复和炎症反应。LncRNA NEAT1沉默通过miR-155-5p/MyD88/NF- $\kappa$ B轴的介导抑制LPS诱导的BEAS-2B细胞损伤和炎症<sup>[51]</sup>。LncRNA可以作为巨噬细胞极化的潜在调节靶点来防止肺部炎症的激活,LPS激活巨噬细胞质膜上的Toll样受体(TLR),诱导LncRNA Mirt2上调,Mirt2通过与TRAF6相互作用,抑制TRAF6发生寡聚化和自身泛素化,从而抑制NF- $\kappa$ B通路的激活并限制促炎因子的产生。而在动物实验上腺病毒介导的Mirt2基因转移可抑制了LPS诱导的肺组织中p65和Jnk磷酸化,减少炎症在肺组织中的浸润,减轻脓毒症引起的肺损伤程度<sup>[52]</sup>。有的LncRNA还可以作为LPS诱导NF- $\kappa$ B激活的直接转录靶点,发挥促炎作用。Hu等<sup>[53]</sup>发现LncRNA SNHG1启动子可以与NF- $\kappa$ B亚基p65结合来激活NF- $\kappa$ B通路,通过物理调控高迁移率族蛋白盒1(HMGB1)引发炎症细胞因子风暴,参与ALI的发病过程。Zhang等<sup>[54]</sup>研究发现LPS诱导的ARDS小鼠和LPS处理的肺泡巨噬细胞中lincRNA-p21水平升高,iNOS和白介素-12 $\beta$ 表达上调,促进巨噬细胞向M1极化,激活NF- $\kappa$ B通路和p65核转位,参与ARDS炎症反应分子机制。

## 4 小结

治疗急性肺损伤的信号机制极为复杂,寻找新的LncRNA作为治疗急性肺损伤的潜在靶点已成为研究热点。LncRNA通过调控复杂的信号传导通路,将有助于阐明治疗急性肺损伤的机制,为脓毒症致的急性肺损伤有效防治奠定理论基础。

### 参考文献:

- [1] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and septic shock - basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104 (4): 573-585.
- [2] JOFFRE J, HELLMAN J, INCE C, et al. Endothelial responses in sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202 (3): 361-370.
- [3] AHN J H, LEE H S, LEE J S, et al. nc886 is induced by TGF- $\beta$  and suppresses the microRNA pathway in ovarian cancer[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1166.
- [4] SINGH D K, CONG Z, SONG Y J, et al. MANCR lncRNA

- modulates cell-cycle progression and metastasis by cis-regulation of nuclear Rho-GEF[J]. *Mol Cell Biol*, 2024, 44(9):372-390.
- [5] SONG Y, GAO H, PAN Y, et al. ALKBH5 regulates osteogenic differentiation via the lncRNA/mRNA complex[J]. *J Dent Res*, 2024, 103(11):1119-1129.
- [6] DAI J, QU T, YIN D, et al. LncRNA LINC00969 promotes acquired gefitinib resistance by epigenetically suppressing of NLRP3 at transcriptional and posttranscriptional levels to inhibit pyroptosis in lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5):312.
- [7] CHEN L, ZHAO M, ZHOU M, et al. LncRNA RP1-276N6.2 expression and RP1-276N6.2 gene polymorphisms contribute to the risk of coronary artery disease in Chinese Han population[J]. *DNA Cell Biol*, 2023, 42(12): 746-752.
- [8] LV X, MURPHY K, MURPHY Z, et al. HEXIM1 is an essential transcription regulator during human erythropoiesis[J]. *Blood*, 2023, 142(25): 2198-2215.
- [9] CHEN T, SHI Z, ZHAO Y, et al. LncRNA Airn maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis via the KLF2-eNOS-sGC pathway[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 335.
- [10] WANG Y, LIU Y, FEI A, et al. LncRNA XIST facilitates hypoxia-induced myocardial cell injury through targeting miR-191-5p/TRAF3 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(6): 1697-1707.
- [11] 赵承磊, 赵兴旺, 郭俊恺, 等. 长链非编码 RNA RP11-288 L9.1 在系统性红斑狼疮中的作用及其机制研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(13): 1204-1211.
- [12] WANG W T, YE H, WEI P P, et al. LncRNAs H19 and HULC, activated by oxidative stress, promote cell migration and invasion in cholangiocarcinoma through a ceRNA manner[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 117.
- [13] BALHARA J, GOUNNI A S. The alveolar macrophages in asthma: a double-edged sword[J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(6): 605-609.
- [14] RIVERA A, SIRACUSA M C, YAP G S, et al. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(4): 356-363.
- [15] LITTLE I, BERSIE S, REDENTE E F, et al. Alveolar macrophages: guardians of the alveolar lipid galaxy[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2025, 36(3):153-162.
- [16] WOO Y D, JEONG D, CHUNG D H. Development and functions of alveolar macrophages[J]. *Mol Cells*, 2021, 44(5): 292-300.
- [17] SHORT K R, KROEZE E J B V, FOUCHIER R A M, et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(1): 57-69.
- [18] EVREN E, RINGOVIST E, TRIPATHI K P, et al. Distinct developmental pathways from blood monocytes generate human lung macrophage diversity[J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 259-275.
- [19] LEE J W, CHUN W, LEE H J, et al. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 897.
- [20] WANG Z, WANG Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1209438.
- [21] CHEN X, TANG J, SHUAI W, et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(9): 883-895.
- [22] NIE Y, WANG Z, CHAI G, et al. Dehydrocostus lactone suppresses lps-induced acute lung injury and macrophage activation through NF- $\kappa$ B signaling pathway mediated by p38 MAPK and Akt[J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1510.
- [23] LI P, HAO Z, WU J, et al. Comparative proteomic analysis of polarized human THP-1 and mouse RAW264.7 macrophages[J]. *Front Immunol*, 2021(12):700009.
- [24] JIANG K, YANG J, GUO S, et al. Peripheral circulating exosome-mediated delivery of mir-155 as a novel mechanism for acute lung inflammation[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1758-1771.
- [25] LI N, LIU Y, CAI J. LncRNA MIR155HG regulates M1/M2 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109015.
- [26] SHI H, WANG X L, QUAN H F, et al. Effects of betaine on LPS-Stimulated activation of microglial M1/M2 phenotypes by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathways in N9 cells[J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 367.
- [27] WANG W B, LI J T, HUI Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 19.
- [28] ARORA S, DEV K, AGARWAL B, et al. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5): 383-396.
- [29] MALYSHEV I, MALYSHEV Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: intracellular mechanisms of reprogramming and m3 macrophage "switch" phenotype[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 341308.
- [30] LUO D, DAI W, FENG X, et al. Suppression of LncRNA NLRP3 inhibits NLRP3-triggered inflammatory responses in early acute lung injury[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 898.
- [31] DAI L, ZHANG G, CHENG Z, et al. Knockdown of LncRNA

- MALAT1 contributes to the suppression of inflammatory responses by up-regulating miR-146a in LPS-induced acute lung injury[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(6): 581-592.
- [32] CUI H, BANERJEE S, GUO S, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124522.
- [33] MU X, WANG H, LI H. Silencing of long noncoding RNA H19 alleviates pulmonary injury, inflammation, and fibrosis of acute respiratory distress syndrome through regulating the microRNA-423-5p/FOXA1 axis[J]. *Exp Lung Res*, 2021, 47(4): 183-197.
- [34] QIU P, LIU Y, ZHANG J. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 6-19.
- [35] GONG L, DEVENISH R J, PRESCOTT M. Autophagy as a macrophage response to bacterial infection[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(9): 740-747.
- [36] HO J, YU J, WONG S I, et al. Autophagy in sepsis: degradation into exhaustion?[J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1073-1082.
- [37] CHUNG K W, KIM K M, CHOI Y J, et al. The critical role played by endotoxin-induced liver autophagy in the maintenance of lipid metabolism during sepsis[J]. *Autophagy*, 2017, 13(7): 1113-1129.
- [38] GAO M, LIU D, DU Y, et al. Autophagy facilitates ventilator-induced lung injury partly through activation of NF-kappaB pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 1173-1175.
- [39] LUO J, WANG J, ZHANG J, et al. Nrf2 deficiency exacerbated clp-induced pulmonary injury and inflammation through autophagy- and NF- $\kappa$ B/PPAR $\gamma$ -mediated macrophage polarization[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3927.
- [40] ZHAO X, YU Z, LV Z, et al. Activation of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors ( $\alpha$ 7nAChR) promotes the protective autophagy in lps-induced acute lung injury (ALI) *in vitro* and *in vivo*[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2236-2245.
- [41] ZHU Q J, WANG J, LI Y, et al. PRKCA promotes mitophagy through the miR-15a-5p/PDK4 axis to relieve sepsis-induced acute lung injury[J]. *Infect Immun*, 2023, 91(1): e0046522.
- [42] LIAO H, ZHANG S, QIAO J. Silencing of long non-coding RNA MEG3 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by acting as a molecular sponge of microRNA 7b to modulate NLRP3[J]. *Aging*, 2020, 12(20): 20198-20211.
- [43] OKONDO M C, JOHNSON D C, SRIDHARAN R, et al. DPP8/9 inhibition induces pro-caspase-1-dependent monocyte and macrophage pyroptosis[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 46-53.
- [44] WANG W, ZHANG T. Caspase-1-mediated pyroptosis of the predominance for driving CD4 [Formula: see text] T cells death: a nonlocal spatial mathematical model[J]. *Bull Math Biol*, 2018, 80(3): 540-582.
- [45] TAKEMURA Y, IWASAKI Y, NAGATA K, et al. Influence of depletion of alveolar macrophages on apoptosis in candida-induced acute lung injury[J]. *Exp Lung Res*, 2005, 31(3): 307-321.
- [46] JIANG Y, ZHANG W. LncRNA ZFAS1 plays a role in regulating the inflammatory responses in sepsis-induced acute lung injury via mediating miR-193a-3p[J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 92: 104860.
- [47] ZHONG H, LUO J, TANG L, et al. Association filtering and generative adversarial networks for predicting lncRNA-associated disease[J]. *BMC Bioinformatics*, 2023, 24(1): 234.
- [48] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [49] VALLABHAPURAPU S, KARIN M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 693-733.
- [50] LIU S F, MALIK A B. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(4): L622-L645.
- [51] CHEN L J, LI J M, ZHANG W D, et al. LncRNA NEAT1 activates MyD88/NF- $\kappa$ B pathway in bronchopneumonia through targeting miR-155-5p[J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(2): 104-113.
- [52] DU M, YUAN L, TAN X, et al. The LPS-inducible LncRNA Mirt2 is a negative regulator of inflammation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2049.
- [53] HU C, LI J, TAN Y, et al. Tanreqing injection attenuates macrophage activation and the inflammatory response via the LncRNA-SNHG1/HMGB1 axis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 820718.
- [54] ZHANG X Y, CHEN Z C, ZHANG L X, et al. LincRNA-p21 promotes classical macrophage activation in acute respiratory distress syndrome by activating NF- $\kappa$ B[J]. *Exp Lung Res*, 2020, 46(6): 174-184.

(责任编辑:林加西)