

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.08.021

## 非编码 RNA 在造血干细胞移植后 GVHD 中的多维调控与临床转化\*

冯一梅<sup>1</sup>, 古育玲<sup>2#</sup> 综述, 夏琳<sup>1</sup>, 杨世杰<sup>1</sup>, 张曦<sup>1△</sup> 审校1. 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037; 2. 江苏省人民医院  
重庆医院健康管理中心, 重庆 400800

**摘要:** 异基因造血干细胞移植是治疗血液病的核心手段, 但移植抗宿主病(GVHD)因症状非特异性、诊断工具缺乏标准化及治疗耐药性等问题, 严重影响患者生活质量。该文系统综述了非编码 RNA 在 GVHD 中的调控机制与转化价值。(1) 机制研究: 非编码 RNA [微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA 等] 通过调控免疫细胞活化(如 T/B 淋巴细胞分化、巨噬细胞极化)、炎症因子风暴(如白细胞介素-6、干扰素- $\gamma$ ) 及组织纤维化(如转化生长因子- $\beta$ /Smad 信号通路) 驱动 GVHD 进展。(2) 临床转化: 非编码 RNA 作为生物标志物(如 miR-155、lncRNA NEAT1 等) 助力早期诊断; 基于非编码 RNA 的干预策略(如 antagomirs 阻断 miRNA、外泌体递送治疗性 RNA) 展现治疗潜力。(3) 现存问题: GVHD 诊断仍依赖主观症状, 一线类固醇治疗耐药率高, 二线方案疗效有限; 非编码 RNA 研究面临检测标准化不足、靶向递送技术缺失、体内功能验证模型局限及长期治疗安全性不明等技术瓶颈。因此, 未来需重点突破: (1) 大样本验证非编码 RNA 诊断价值; (2) 开发器官特异性递送系统(如肝靶向纳米颗粒); (3) 融合人工智能与多组学技术, 构建“机制-技术-临床”全链条研发体系, 推动 GVHD 精准诊疗。

**关键词:** 非编码 RNA; 造血干细胞移植; 移植抗宿主病; 生物标志物; 精准诊疗

中图法分类号: R733.71; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)08-1146-07

**Multidimensional regulation and clinical translation of non-coding RNAs  
in GVHD after hematopoietic stem cell transplantation\***FENG Yimei<sup>1</sup>, GU Yuling<sup>2#</sup>, XIA Lin<sup>1</sup>, YANG Shijie<sup>1</sup>, ZHANG Xi<sup>1△</sup>1. Medical Center of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University,  
Chongqing 400037, China; 2. Health Management Center, Chongqing Branch of  
Jiangsu Provincial People's Hospital, Chongqing 400800, China

**Abstract:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a key treatment for hematologic diseases, but graft-versus-host disease (GVHD) significantly impairs patient quality of life due to nonspecific symptoms, lack of standardized diagnostic tools, and treatment resistance. This review systematically summarizes the regulatory mechanisms and translational potential of non-coding RNAs in GVHD. (1) Mechanistic insights: non-coding RNAs (including miRNAs, lncRNAs, circRNAs) drive GVHD progression by modulating immune cell activation (e.g., T/B cell differentiation, macrophage polarization), cytokine storms (e.g., interleukin-6, interferon- $\gamma$ ) and tissue fibrosis (e.g., transforming growth factor- $\beta$ /Smad signal pathway). (2) Clinical translation: non-coding RNAs serve as biomarkers (e.g., miR-155, lncRNA NEAT1) for early diagnosis; non-coding RNA-based interventions (e.g., antagomirs targeting miRNAs, exosome-mediated delivery of therapeutic RNA) show therapeutic promise. (3) Current challenges: GVHD diagnosis remains subjective; first-line steroid treatments have high resistance rates; second-line therapies are limited; non-coding RNA research faces issues including lack of standardized detection, insufficient targeted delivery technologies, limited in vivo functional models and unclear long-term safety. Key future directions include: (1) large-scale validation of non-coding RNA diagnostic value; (2) development of organ-specific delivery systems (e.g., liver-targeted nanoparticles); (3) integration of artificial intelligence and multi-omics to establish a comprehensive "mechanism-technology-clinical" research framework to advance precise GVHD diagnosis and treatment.

**Key words:** non-coding RNA; hematopoietic stem cell transplantation; graft-versus-host disease; bi-

\* 基金项目: 重庆市自然科学基金项目 (cstc2019jcyjmsxmX0273, 2025MSXM008); 重庆市科技创新与应用开发项目 (CSTB2023TIA-STX0008); 陆军军医大学第二附属医院临床研究专项 (2024F026)。

# 共同第一作者。△ 通信作者, E-mail: zhangxxi@sina.com。

引用格式: 冯一梅, 古育玲, 夏琳, 等. 非编码 RNA 在造血干细胞移植后 GVHD 中的多维调控与临床转化[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(8): 1146-1142.

omarker; precision medicine

异基因造血干细胞移植(HSCT)在治疗良、恶性血液病中起到重要作用,但移植后出现的并发症,比如移植物抗宿主病(GVHD)会降低患者术后生活质量<sup>[1]</sup>。目前,GVHD在临床诊断和治疗中仍存在严峻挑战。在诊断方面:(1)症状非特异性。急性GVHD(aGVHD)和慢性GVHD(cGVHD)的症状通常是非特异性的,例如皮肤红斑、腹泻、肝功能异常等,这可能导致误诊或延迟诊断,特别是cGVHD,其表现可能涉及非经典器官(如神经系统或肌肉骨骼系统),进一步增加了临床诊断难度<sup>[2-3]</sup>;(2)缺乏标准化诊断工具。目前GVHD的诊断主要依赖于临床特征、组织病理学检查和实验室证据(如血管周围淋巴细胞浸润和纤维增生)<sup>[4]</sup>,但在临床实践中,组织活检往往不能实现确诊,主要还是依靠临床症状或特征进行判断。在治疗方面:(1)一线治疗的局限性。全身性类固醇是aGVHD和cGVHD的一线治疗方案,但许多患者对类固醇无反应或产生耐药性,发展成为难治性GVHD,并且长期使用类固醇还会导致严重的不良反应,包括感染风险增加和器官功能损害;(2)二线治疗面临的困境<sup>[5]</sup>。对于类固醇耐药的GVHD,目前尚无统一的二线治疗方案,且现有疗法的效果有限<sup>[6]</sup>。GVHD一旦发展到后期,器官功能会发生不可逆性损伤,因此GVHD的早期诊断和有效治疗对改善预后至关重要<sup>[7]</sup>。

近年来,关于生物标志物的研究,越来越多关注GVHD的诊断或治疗,而开发灵敏度和特异度高的生物标志物有助于GVHD的早期诊断,同时靶向生物标志物的新型治疗方法也有待进一步探索<sup>[5]</sup>。非编码RNA是一类不编码蛋白质的RNA分子,但它们在基因表达调控和多种生物学过程中起着关键作用。根据长度和功能的不同,非编码RNA可以分为多种类型,包括微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)、转运RNA衍生的小RNA(tsRNA)等<sup>[8]</sup>,通过多层次调控机制在GVHD的病理进程中发挥重要作用。非编码RNA主要通过调控关键基因表达网络影响T淋巴细胞分化、巨噬细胞极化等免疫过程,同时通过转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Smad、Wnt/ $\beta$ -catenin等信号通路参与组织纤维化等进程<sup>[9]</sup>。

## 1 非编码RNA在GVHD中的调控机制

GVHD的病理过程可分为3个主要阶段:(1)组织损伤与炎症启动。移植预处理(大剂量放化疗)导致宿主组织损伤,释放大量炎症信号,这些信号激活宿主抗原呈递细胞(APCs),触发免疫反应;(2)供体T淋巴细胞活化与扩增。供体T淋巴细胞识别并激活宿主组织中的异体抗原(主要组织相容性复合物),活化的T淋巴细胞分化为不同的功能亚群(如Th1、Th17、Treg等),分泌促炎性或调节性细胞因子,进而

促进炎症因子风暴的发生;(3)靶器官攻击与纤维化。活化的效应T细胞迁移到靶器官(如皮肤、肝脏、肠道),引发组织炎症和损伤,而长期慢性炎症可能导致纤维化和器官功能障碍。

非编码RNA常见功能包括:基因表达调控<sup>[10]</sup>、细胞命运决定<sup>[11]</sup>、疾病相关性<sup>[12]</sup>、免疫调控<sup>[13]</sup>、能量代谢等<sup>[14]</sup>等,无论在健康状态还是病理状态下,非编码RNA均发挥重要的调控作用。在GVHD的发展进程中,非编码RNA参与免疫细胞活化、炎症因子风暴以及组织损伤的各阶段<sup>[15]</sup>。

### 1.1 免疫细胞调控

#### 1.1.1 非编码RNA对T淋巴细胞活化的调控

miRNA在T淋巴细胞活化中的作用尤为突出。如miR-155能促进T淋巴细胞的增殖和分化,其过度表达可能导致严重的GVHD,而敲除供体T淋巴细胞中的miR-155能够显著减轻GVHD症状<sup>[16]</sup>;RNA腺苷脱氨酶1通过调控miR-21b的表达间接影响Treg细胞的功能,从而调节T淋巴细胞的免疫平衡<sup>[17]</sup>;人脐带间充质干细胞来源的外泌体通过转移miR-16-5p抑制CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的凋亡,并促进其向白细胞介素(IL)-10分泌型T淋巴细胞分化,从而缓解GVHD<sup>[18]</sup>。一些lncRNA可通过调控信号通路或基因表达影响T淋巴细胞的活化和功能。研究发现lncRNA LINC01882在外周血CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞中的表达显著降低,而过表达LINC01882可以通过调节let-7b-5p/smad2信号通路抑制aGVHD的发生,提示其可能与GVHD的发生、发展有关<sup>[19]</sup>。有研究显示,lncRNA NEAT1与T淋巴细胞介导的免疫反应密切相关,其可能通过调控抗原呈递过程影响T淋巴细胞的激活<sup>[20]</sup>而circRNA一般通过miRNA来发挥调节T淋巴细胞功能,比如:circRNA000324通过miR-675-5p/MAPK14和miR-675-5p/SYK轴调控1型糖尿病(T1DM)患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的增殖与分化<sup>[21]</sup>。circRNA1806通过吸附miRNA-126减少隐球菌感染后小鼠T淋巴细胞凋亡,并延长小鼠存活时间<sup>[22]</sup>。circRNA0003738通过靶向miR-562/IL-17A和miR-490-5P/干扰素(IFN)- $\gamma$ 信号通路来抑制Tregs的抑制功能<sup>[23]</sup>。相关研究结果显示,T淋巴细胞活化与tsRNA-34、tsRNA-49之间存在显著的相互作用,其中ts-34低水平或ts-49高水平表达和T淋巴细胞耗竭密切相关<sup>[24]</sup>。

#### 1.1.2 非编码RNA对B淋巴细胞活化的调控

非编码RNA通过调控B淋巴细胞的发育、活化、抗体产生及恶性转化,广泛参与免疫性疾病的发生、发展。miR-26a通过抑制前列腺素E<sub>2</sub>合成减少B淋巴细胞产生炎症反应<sup>[25]</sup>。miR-5099通过B淋巴细胞外泌体传递,参与抗体多样化过程<sup>[26]</sup>。miR-21和miR-148a表达升高,通过对B淋巴细胞活化过程及和自身抗体

产生机制施加影响,促进系统性红斑狼疮进展<sup>[27]</sup>。lncRNA-NEAT1 通过核旁斑结构调控免疫细胞(包括 B 淋巴细胞)的激活和分化,与自身免疫性疾病和炎症相关<sup>[28-29]</sup>。lncRNA-CARINH 通过维持肠道免疫稳态抑制炎症性肠病的进展<sup>[30]</sup>。circRNA 通过竞争性内源 RNA(ceRNA)网络调控 B 淋巴细胞发育相关基因<sup>[31]</sup>。

**1.1.3 非编码 RNA 对巨噬细胞极化的调控** 巨噬细胞在 GVHD 中扮演了重要角色,尤其是其 M1/M2 极化状态对炎症反应和组织修复具有关键影响。非编码 RNA 通过多种机制调控巨噬细胞的极化过程。miRNA 通过靶向特定基因调控巨噬细胞的极化方向。如 miR-200c, miR-934, miR-222, miR-21 等能够诱导 M2 型巨噬细胞的形成,从而促进组织修复和抗炎反应;而 miR-720, miR-217 等则通过抑制 M2 型极化减轻 GVHD 相关的免疫抑制<sup>[32]</sup>。lncRNA 在巨噬细胞极化中的调控作用逐渐被揭示。lncRNA-MM2P 通过增强 STAT6 磷酸化促 M2 极化,抑制炎症反应<sup>[33]</sup>。lnc-ALVE1-AS1 通过 Toll 样受体 3 受体激活 I 型干扰素反应,增强巨噬细胞的抗病毒能力<sup>[34]</sup>。lncRNA 1810058I24Rik 编码一种调控先天免疫的肽,在小鼠和人类巨噬细胞中表达下调,提示 lncRNA 可能通过编码功能性小肽参与免疫调控<sup>[35]</sup>。lncRNA SUGCT 表明 SUGCT-PS1 具有与炎症反应和细胞因子相关的功能<sup>[36]</sup>。经 tsRNA-21109 增强的骨髓间充质干细胞分泌的外泌体增加巨噬细胞中 CD80/ARG-1 的比例。提示间充质干细胞外泌体可能通过转移 tsRNA-21109 抑制巨噬细胞的 M1 型极化<sup>[37]</sup>。

非编码 RNA 在 GVHD 中对 T、B 淋巴细胞激活和巨噬细胞极化的调控作用涉及多个层面,包括信号通路的调节、基因表达的修饰以及细胞间通讯的介导。这些研究为开发新的诊断标志物和治疗靶点提供了重要线索。

**1.2 炎症因子风暴参与** 非编码 RNA 通过调节 IL-6、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症细胞因子的表达,在一定程度上控制炎症反应的发生<sup>[38]</sup>。miRNA 通过与靶 mRNA 结合,抑制其翻译或促进降解,从而调控炎症因子的表达。miR-29b 调控 C1QTNF6 基因的表达,从而影响炎症反应<sup>[39]</sup>。lncRNA 可以通过多种机制调控炎症因子的表达。如 lncRNA Malat1 水平与促炎性细胞因子水平(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等)呈负相关,lncRNA Malat1 水平的变化可能影响 GVHD 患者的炎症状态<sup>[40]</sup>。LncRNA LUCAT1 是 I 型干扰素和炎症因子表达的负反馈调节因子,它通过抑制炎症相关基因的表达来缓解炎症反应<sup>[41]</sup>。如 lncRNA DANCR 通过调控结肠上皮屏障蛋白的表达,维持肠道稳态,从而减轻炎症反应<sup>[42]</sup>。circRNA-miRNA-mRNA 网络在炎症相关信号通路中发挥重要作用,研究报道, circRNA002523, circRNA34309, circRNA44427c 等 circRNAs 可能通过

调控 PPAR 信号通路和肌动蛋白细胞骨架,参与炎症损伤过程<sup>[43]</sup>。tsRNA-1018、tsRNA-3045b、tsRNA-5021a 和 tsRNA-1020 的下调可通过抑制 MAPK 信号通路减轻急性肺损伤中的炎症反应<sup>[44-45]</sup>。tsRNA-0032 在角膜炎症模型中表达下调,可能通过影响淋巴管生成间接调控 T 淋巴细胞介导的炎症反应<sup>[46]</sup>。

**1.3 组织损伤与纤维化调控** 非编码 RNA 在组织损伤和纤维化阶段中发挥了重要的调控作用,特别是在皮肤、肝脏和肺等器官中。相关研究表明, miR-365-3p、miR-148-3p、miR-122-5p 表达等在 cGVHD 患者有显著差异,并与纤维化的发生密切相关<sup>[47]</sup>。如 miR-29 家族通过抑制 TGF- $\beta$ /SMAD3 信号通路,减少皮肤和肺纤维化胶原沉积<sup>[48]</sup>。miR-769-5p 的下调,可以通过减弱其对 Smad2 的抑制作用,进而解除对 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的调控,最终促进口腔 cGVHD 的发生、发展<sup>[49]</sup>。在异基因 HSCT 后的小鼠模型中, miR-31 在供体 T 淋巴细胞中显著上调,通过促进 T 淋巴细胞扩增和 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子分泌驱动皮肤和肺部 cGVHD<sup>[50]</sup>。lncRNA 在纤维化中的作用也逐渐被揭示。例如, MALAT1、H19X、ZFAS1、SAFE 等 lncRNA 通过调控成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化过程,影响细胞外基质的重塑和纤维化的进展<sup>[51]</sup>。circRNA 可通过吸附 miR-4653-5p 等调节 TGF- $\beta_1$  的表达,进而影响下游 Smad 信号通路。例如,某些 circRNA 通过吸附作用调控 miR-4653-5p/ATF3 轴,从而影响 TGF- $\beta_1$  介导的病理过程<sup>[52]</sup>。抑制 circRNA(如 circ\_0071410)可通过上调 miR-9-5p 减轻 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路驱动的肝星状细胞活化,提示类似策略可用于 cGVHD 的纤维化干预<sup>[53]</sup>。tsRNA 在肺、肝、肾、心脏、神经元、血管等多种组织损伤中发挥调控作用,可能作为应激反应的生物标志物或治疗靶点<sup>[54]</sup>。如在心肌梗死后的心肌纤维化中, tsRNA 007330 呈低表达,通过负调控 EGR3mRNA 表达促进纤维化<sup>[55]</sup>。tsRNA-Val-CAC-002 通过促进成纤维细胞活化(增殖、迁移)驱动口腔黏膜纤维化<sup>[56]</sup>。在增生性瘢痕成纤维细胞中,有研究发现 67 个 tsRNA 差异表达(27 个上调、40 个下调),通过调控 Ras 信号通路、细胞黏附、血管生成等促进纤维化<sup>[57]</sup>。

## 2 非编码 RNA 的临床转化价值

**2.1 非编码 RNA 作为生物标志物协助 GVHD 的诊断以及预后判断** 在接受异基因 HSCT 后,患者外周血/组织非编码 RNA 表达谱的变化,被认为是潜在的诊断标志物和治疗靶点。相关研究发现, miR-155 高表达是急性 GVHD 的一个标志<sup>[58]</sup>。通过敲除 miR-155 的宿主基因(miR-155HG),可以显著减轻小鼠模型中的 aGVHD 症状<sup>[16]</sup>。血清中的 miR-365-3p、miR-148-3p、miR-122-5p 等 miRNAs 在慢性 GVHD 患者中表达有显著差异,提示这些 miRNAs 可能与 cGVHD 的发生相关<sup>[47]</sup>;在 cGVHD 患者中,循环

miRNA(如 miR-630 和 miR-374b-5p)的表达水平显著降低,可用于区分 cGVHD 患者和非 cGVHD 患者<sup>[59]</sup>。

lncRNA 通过调控基因表达参与多种细胞内过程,其在 GVHD 中的作用也逐渐受到关注。如 lncRNA NEAT1 被认为与巨噬细胞功能相关,而巨噬细胞是急性 GVHD 中重要的抗原呈递细胞,lncRNA NEAT1 通过 NLRP3 炎症小体加剧肠道 GVHD<sup>[20]</sup>。LINC01882 是一种 lncRNA,其在外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞中的表达显著降低,提示其可能与 aGVHD 的发生有关<sup>[19]</sup>。在肠道 aGVHD 患者的外周血单个核细胞(PBMCs)中发现了大量的 lncRNA,生物信息学分析结果表明,lncRNA lnc-AC145676.2.1-6-3 的上调可能通过调控 miR-3064-5p/IL-1 $\beta$  轴影响肠道 aGVHD 的进展,且其表达水平的变化与肠道 aGVHD 的临床特征有关<sup>[60]</sup>。在 cGVHD 患者中,发现 106 个 lncRNA 上调、92 个下调,这些差异表达的 lncRNA 主要参与免疫相关通路,可作为 cGVHD 的诊断标志物<sup>[61]</sup>。在异基因 HSCT 后发生 GVHD 患者中,tsRNA 于移植后第 7 天呈低表达,随后在第 14 天显著升高,并持续高表达至第 28 天,呈现“低-高-高”的动态表达模式<sup>[62]</sup>。这表明 tsRNA 介导的表观遗传信息可能参与调节异基因 HSCT 后 GVHD 的发生和发展,并可作为特异性诊断标志物。

## 2.2 基于非编码 RNA 的治疗方法正在成为 GVHD 干预的新策略

### 2.2.1 以 miRNA 为基础的治疗

通过使用特异性反义寡核苷酸阻断特定 miRNAs 的功能,可以有效减轻 GVHD 症状。如利用 CRISPR/Cas9 敲除人类供体原代 T 淋巴细胞中的 miR-155 表达,能降低 GVHD 小鼠的死亡风险,同时保留了移植抗白血病效应,反之,利用 miRNA 模拟剂增强有益 miRNAs 的表达,也可以改善 GVHD 预后<sup>[16]</sup>。上皮细胞来源的外泌体 miRNA-29 在肺纤维化中调控纤维化进程,纳米颗粒包裹的 miR-29 模拟剂在小鼠模型中显著减轻肺纤维化<sup>[63]</sup>。外泌体是免疫调节的关键介质,其携带的 miRNA(如 Foxp3 相关 miR-21)可抑制炎症反应<sup>[64]</sup>。如 MSCs 分泌的外泌体通过 miR-204 靶向调控 IL-6/IL-6R/Stat3 信号通路,将促炎 M1 巨噬细胞重新编程为免疫抑制性 M2 表型,从而减轻眼部 GVHD 的干眼症状<sup>[65]</sup>。

### 2.2.2 以 lncRNA 为基础的治疗

lncRNAs 因其高度组织特异性和功能多样性,被认为是潜在的治疗靶点。如过表达 LINC01882 可以显著提高 aGVHD 小鼠的生存率,提示其作为治疗靶点的潜力<sup>[66]</sup>。lncRNA NEAT1 在 aGVHD 患者 PBMCs 中显著上调,通过 JNK/NLRP3 信号通路促进巨噬细胞活化,使用 JNK 抑制剂或 NLRP3 抑制剂可减轻 aGVHD 症状<sup>[21]</sup>。

### 2.2.3 circRNAs 由于其稳定性高且不易被降解,被

认为是理想的药物递送载体或治疗工具 未来研究可探索 circRNAs 作为 ceRNAs 在 GVHD 治疗中的应用。

## 3 技术挑战与未来方向

### 3.1 技术瓶颈

(1)检测标准化:非编码 RNA 片段短、丰度低,需优化单细胞测序与外泌体富集技术。(2)功能验证:需结合 CRISPR 筛选和类器官模型解析器官特异性调控网络。(3)特异性问题:非编码 RNA 的细胞/组织特异性递送技术(如纳米颗粒修饰)。(4)安全性评估:长期抑制或过表达非编码 RNA 的潜在不良反应。

### 3.2 转化方向

(1)多组学整合与技术创新:结合非编码 RNA、甲基化图谱和蛋白质组数据,构建 GVHD 分子分型体系;单细胞测序解析 GVHD 微环境中非编码 RNA 的时空表达特征,CRISPR 系统靶向编辑 circRNA 或 lncRNA。(2)人工智能预测:机器学习模型预测非编码 RNA-靶基因互作网络,优化个体化治疗。(3)临床前模型优化:人源化小鼠模型模拟 GVHD 的免疫微环境研究以及类器官技术研究 ncRNA 在肠道/肝脏 GVHD 中的作用。

## 4 结论与展望

非编码 RNA 作为 GVHD 病理网络的“分子调控枢纽”,通过多维度干预免疫应答、纤维化进程及细胞应激反应,正成为解析 GVHD 分子机制与开发创新疗法的战略靶点。未来还需要聚焦在:(1)大样本队列验证候选非编码 RNA 的诊断/预后价值;(2)开发器官特异性递送系统(如肝靶向脂质纳米颗粒);(3)以及多学科融合,结合细胞疗法、新型药物与人工智能,推动 GVHD 的精准治疗。唯有通过“机制解析-技术创新-临床验证”的全链条攻关,方能将非编码 RNA 从基础研究符号转化为 GVHD 精准诊疗的变革性工具。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 冯一梅:研究设计与实施、数据收集与统计分析、文献调研、文稿撰写与定稿;古育玲:文献调研、数据收集、论文审阅修订;夏琳:文献调研、论文审阅;杨世杰:文献调研、论文审阅;张曦:研究指导、论文审阅与最终定稿。

## 参考文献

- [1] WANG Y, CHANG Y J, CHEN J, et al. Consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukaemia relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in China: 2024 update [J]. *Cancer Lett*, 2024, 605: 217264.
- [2] RAMAN D, CHÈNE C, NICCO C, et al. Therapeutic potential of a senolytic approach in a murine model of chronic GVHD [J]. *Biology*, 2023, 12(5): 647.

- [3] MOHSENI R, MAHDAVI SHARIF P, KHOSRAVI A, et al. The application of umbilical cord blood-derived platelet gel for skin ulcers associated with chronic graft-versus-host disease in pediatrics: a randomized trial [J]. *Transplant Cell Ther*, 2024, 30(7): 694.
- [4] ALEXOUDI V A, GAVRIILAKI E, CHEVA A, et al. Graft-versus-host disease: can biomarkers assist in differential diagnosis, prognosis, and therapeutic strategy [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(3): 298.
- [5] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(8): 713-726.
- [6] YIGENOGLU T N, ALI ERKURT M, DAGDAS S, et al. What is the role of alpha-1 anti-trypsin in the management of acute graft versus host disease [J]. *Transfus Apher Sci*, 2025, 64(1): 104057.
- [7] ALI ERKURT M, SARICI A, SAHIN A, et al. Effectiveness of ibrutinib in the management of chronic GVHD [J]. *Transfus Apher Sci*, 2025, 64(1): 104052.
- [8] RINALDI S, MORONI E, ROZZA R, et al. Frontiers and challenges of computing ncRNAs biogenesis, function and modulation [J]. *J Chem Theory Comput*, 2024, 20(3): 993-1018.
- [9] LI S, XU Z, ZHANG S, et al. Non-coding RNAs in acute ischemic stroke: from brain to periphery [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(1): 116-129.
- [10] WANG J, HE X, CORPE C. Molecular mechanisms and clinical implications of noncoding RNAs in cancer [J]. *Noncoding RNA*, 2024, 10(4): 37.
- [11] WANG N, HE J, FENG X, et al. Single-cell profiling of lncRNAs in human germ cells and molecular analysis reveals transcriptional regulation of LNC1845 on LHX8 [J]. *Elife*, 2023, 12: e78421.
- [12] LOGANATHAN T, DOSS C G P. Non-coding RNAs in human health and disease: potential function as biomarkers and therapeutic targets [J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(1): 33.
- [13] TOFIGH R, HOSSEINPOURFEIZI M, BARADARAN B, et al. Rheumatoid arthritis and non-coding RNAs; how to trigger inflammation [J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121367.
- [14] HASSAN F U, SAFDAR M, YOUNUS M, et al. Regulation of energy metabolism by non-coding RNAs in livestock species: a review [J]. *J Comp Physiol B*, 2025, 195(1): 1-12.
- [15] GIORDO R, AHMADI F A M, AL HUSAINI N, et al. microRNA 21 and long non-coding RNAs interplays underlie cancer pathophysiology: a narrative review [J]. *Non Coding RNA Res*, 2024, 9(3): 831-852.
- [16] NEIDEMIRE-COLLEY L, KHANAL S, BRAUNREITER K M, et al. CRISPR/Cas9 deletion of MIR155HG in human T cells reduces incidence and severity of acute GVHD in a xenogeneic model [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(4): 947-958.
- [17] ZHAO Y, ZHENG X, LI M, et al. ADAR1 improved Treg cell function through the miR-21b/Foxp3 axis and inhibits the progression of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109620.
- [18] LI W, SI Y, WANG Y, et al. hUCMSC-derived exosomes protect against GVHD-induced endoplasmic reticulum stress in CD4<sup>+</sup> T cells by targeting the miR-16-5p/ATF6/CHOP axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 135: 112315.
- [19] TENG Y, XIA L, HUANG Z, et al. Long non-coding RNA LINC01882 ameliorates aGVHD via skewing CD4<sup>+</sup> T cell differentiation toward Treg cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C395-C406.
- [20] HUANG Z, WANG L, LI W, et al. The role of lncRNA NEAT1 in acute graft-versus-host disease: regulation of macrophage polarization and inflammatory cytokine secretion via JNK/NL-RP3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113857.
- [21] CHEN J, JIA G, LV X, et al. Type 1 diabetes mellitus-related circRNAs regulate CD4<sup>+</sup> T cell functions [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4625183.
- [22] ZHANG L, ZHANG K, FANG W, et al. CircRNA-1806 decreases T cell apoptosis and prolongs survival of mice after cryptococcal infection by sponging miRNA-126 [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 596440.
- [23] YANG L, ZHANG C, BAI X, et al. hsa\_circ\_0003738 inhibits the suppressive function of tregs by targeting miR-562/IL-17A and miR-490-5p/IFN- $\gamma$  signaling pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 1111-1119.

- [24] SHAN N, LI N, DAI Q, et al. Interplay of tRNA-derived fragments and T cell activation in breast cancer patient survival [J]. *Cancers*, 2020, 12(8):2230.
- [25] YU T, WANG P, WU Y, et al. MiR-26a reduces inflammatory responses via inhibition of PGE2 production by targeting COX-2 [J]. *Inflammation*, 2022, 45(4):1484-1495.
- [26] YIM K H W, AL HROUT A, CHAHWAN R. Intercellular epigenomic signalling via extracellular vesicles during B cell maturation [J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(1):e70040.
- [27] SCHELL S L, RAHMAN Z S M. miRNA-mediated control of B cell responses in immunity and SLE [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:683710.
- [28] ZHANG R X, ZHANG Z X, ZHAO X Y, et al. Mechanism of action of lncRNA-NEAT1 in immune diseases [J]. *Front Genet*, 2025, 16:1501115.
- [29] LIAO K, XU J, YANG W, et al. The research progress of lncRNA involved in the regulation of inflammatory diseases [J]. *Mol Immunol*, 2018, 101:182-188.
- [30] MA H, HU T, TAO W, et al. A lncRNA from an inflammatory bowel disease risk locus maintains intestinal host-commensal homeostasis [J]. *Cell Res*, 2023, 33(5):372-388.
- [31] PAN J, HU S, REN X, et al. Whole-transcriptome profiling and circRNA-miRNA-mRNA regulatory networks in B-cell development [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:812924.
- [32] YAO M, MAO X, ZHANG Z, et al. Communication molecules (ncRNAs) mediate tumor-associated macrophage polarization and tumor progression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1289538.
- [33] CAO J, DONG R, JIANG L, et al. lncRNA-MM2P identified as a modulator of macrophage M2 polarization [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2):292-305.
- [34] LUO H, HU X, WU H, et al. Activation of lncALVE1-AS1 inhibited ALV-J replication through triggering the TLR3 pathway in chicken macrophage like cell line [J]. *Vet Res Commun*, 2023, 47(2):431-443.
- [35] BHATTA A, ATIAND M, JIANG Z, et al. A mitochondrial micropeptide is required for activation of the Nlrp3 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020, 204(2):428-437.
- [36] LIM Y H, YOON G, RYU Y, et al. Human lncRNA SUGCT-AS1 regulates the proinflammatory response of macrophage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13315.
- [37] DOU R, ZHANG X, XU X, et al. Mesenchymal stem cell exosomal tsRNA-21109 alleviate systemic lupus erythematosus by inhibiting macrophage M1 polarization [J]. *Mol Immunol*, 2021, 139:106-114.
- [38] LI J, LEI X, YANG X. The cross-talk of non-coding RNAs and inflammation in human cancer [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2025, 26(10):1596-1605.
- [39] LI G, MA X, ZHAO H, et al. Long non-coding RNA H19 promotes leukocyte inflammation in ischemic stroke by targeting the miR-29b/C1QTNF6 axis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(6):953-963.
- [40] BAYAT M, TABRIZI R, SAIED S M, et al. Association of long non-coding RNA Malat1 with serum levels of interleukin-1 beta and vitamin D in patients with ischemic stroke [J]. *Galen Med J*, 2023, 12:e2457.
- [41] VIERBUCHEN T, AGARWAL S, JOHNSON J L, et al. The lncRNA LUCAT1 is elevated in inflammatory disease and restrains inflammation by regulating the splicing and stability of NR4A2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(1):e2213715120.
- [42] PENG L, SHI Y, DENG J, et al. DANCR maintained colon epithelial homeostasis by regulating the TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 723:150176.
- [43] HUANG Y, LIU H M, MAO Q Y, et al. Identification of circRNAs expression profiles and functional networks in parotid gland of type 2 diabetes mouse [J]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1):450.
- [44] LIN Y, CAI J, HUANG D, et al. Effects of dexmedetomidine on the expression profile of tsRNAs in LPS-induced acute lung injury [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1):e24115.
- [45] WANG Q, HUANG Q, YING X, et al. Unveiling the role of tRNA-derived small RNAs in MAPK signaling pathway: implications for cancer and beyond [J]. *Front Genet*, 2024, 15:1346852.
- [46] YE F, ZHANG Z, SHI L, et al. Targeting glycolytic reprogramming by tsRNA-0032 for treating pathological lymphangiogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1):51.

- [47] REIKVAM H, VO A K, JOHANSEN S, et al. MicroRNA serum profiles and chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(18):5295-5306.
- [48] HUSSEIN R M, ARAFA E A, ABDEL RAHEEM S, et al. Thymol protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via abrogation of oxidative stress, inflammation, and modulation of miR-29a/TGF- $\beta$  and PI3K/Akt signaling in mice [J]. *Life Sci*, 2023, 314:121256.
- [49] YONG X Z, ZHOU Y X, WU T T, et al. Differential expression of miRNA-769-5p and Smad2 in patients with or without oral cGVHD [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2025, 34(1):53-62.
- [50] WU Y, MEALER C, SCHUTT S, et al. MicroRNA-31 regulates T-cell metabolism via HIF1 $\alpha$  and promotes chronic GVHD pathogenesis in mice [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(10):3036-3052.
- [51] XING X, RODEO S A. Emerging roles of non-coding RNAs in fibroblast to myofibroblast transition and fibrotic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1423045.
- [52] SARANYA I, PREETHA D, NIVRUTHI S, et al. A comprehensive bioinformatic analysis of the role of TGF- $\beta_1$ -stimulated activating transcription factor 3 by non-coding RNAs during breast cancer progression [J]. *Comput Biol Chem*, 2024, 113:108208.
- [53] CHEN Y, YUAN B, WU Z, et al. Microarray profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of hsa\_circ\_0071410 in the activated human hepatic stellate cell induced by irradiation [J]. *Gene*, 2017, 629:35-42.
- [54] WANG M, GUO J, CHEN W, et al. Emerging roles of tRNA-derived small RNAs in injuries [J]. *PeerJ*, 2024, 12:e18348.
- [55] HAO Y, LI B, YIN F, et al. tRNA-derived small RNA (tsr007330) regulates myocardial fibrosis after myocardial infarction through NAT10-mediated ac4C acetylation of EGR3 mRNA [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(6):167267.
- [56] ZENG L, PENG H, SUN L, et al. Exploring the mechanism of tiRNA-Val-CAC-002 in the pathogenesis of oral submucous fibrosis [J]. *J Oral Biosci*, 2025, 67(1):100588.
- [57] ZHANG Y, DENG Q, TU L, et al. tRNA-derived small RNAs: a novel class of small RNAs in human hypertrophic scar fibroblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1):115-130.
- [58] IZADIFARD M, AHMADVAND M, PASHAIEFAR H, et al. Diagnosis of cutaneous acute graft-versus-host disease through circulating plasma miR-638, miR-6511b-5p, miR-3613-5p, miR-455-3p, miR-5787, and miR-548a-3p as prospective noninvasive biomarkers following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(6):e15371.
- [59] ŁACINA P, CROSSLAND R E, WIELIŃSKA J, et al. Differential expression of miRNAs from extracellular vesicles in chronic graft-versus-host disease: a preliminary study [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32(5):539-544.
- [60] SUN X, XIA M, LIU J, et al. Lnc-AC145676.2-1-6-3 plays an important role in intestinal acute graft-versus-host disease through the regulation of interleukin-1 $\beta$  [J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44(4):759-768.
- [61] WANG F, LUO L, GU Z, et al. Integrative analysis of long noncoding RNAs in patients with graft-versus-host disease [J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(6):533-551.
- [62] XIA L, XU W, TANG S, et al. Serum tsrna can be used as a biomarker of the activation states of T cells for early detection of GvHD after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2024, 144:7107.
- [63] JEONG M H, KIM H R, PARK Y J, et al. Reprogrammed lung epithelial cells by decrease of miR-451a in extracellular vesicles contribute to aggravation of pulmonary fibrosis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(5):725-740.
- [64] ZHU H, LAN L, ZHANG Y, et al. Epidermal growth factor stimulates exosomal microRNA-21 derived from mesenchymal stem cells to ameliorate aGVHD by modulating regulatory T cells [J]. *FASEB J*, 2020, 34(6):7372-7386.
- [65] ZHOU T, HE C, LAI P, et al. miR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(2):eabj9617.
- [66] WANG J, LI S, WANG T, et al. RNA2 Immune: a database of experimentally supported data linking non-coding RNA regulation to the immune system [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2023, 21(2):283-291.