

miRNA参与支气管哮喘的作用机制

姚璐¹, 林星雪¹, 古力鲜·马合木提^{2*}

¹新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学呼吸内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

微小RNA (miRNA)是一种小型非编码RNA, 通过与启动子的3'非翻译区(3'-UTR)结合、抑制翻译或诱导降解来调节靶基因的表达。miRNA参与包括炎症在内的许多生物学和病理过程, 在包括哮喘在内的过敏性炎症疾病的发病机制中发挥作用, 在本综述中, 探讨miRNA在哮喘患者气道炎症和重塑中的作用机制。

关键词

微小核糖核酸, 气道炎症, 气道重塑, 靶基因, 动物模型

Mechanism of miRNA Involved in Bronchial Asthma

Lu Yao¹, Xingxue Lin¹, Gulixian·Mahemuti^{2*}

¹The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Respiratory Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

microRNA (miRNA) is a small non-coding RNA that regulates the expression of target genes by binding to the 3'-untranslated region (3'-UTR) of the promoter, inhibiting translation or inducing degradation. Mirnas are involved in many biological and pathological processes, including inflammation, and play a role in the pathogenesis of allergic inflammatory diseases, including asthma, in this review, to explore the mechanism of miRNAs in airway inflammation and remodeling in asthma patients.

*通讯作者。

Keywords

miRNA, Airway Inflammation, Airway Remodeling, Target Spot, Animal Model

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

哮喘是由多种细胞以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病, 临床表现为反复发作的喘息、气急, 伴或不伴胸闷或咳嗽等症状, 同时伴有气道高反应性和可变的气流受限, 随着病程延长可导致气道结构改变, 即气道重塑。哮喘是一种异质性疾病, 具有不同的临床表型[1]。哮喘是影响所有年龄段人群健康的全球问题, 1995年“全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)”专家组出版了《全球哮喘管理和预防策略》(GINA 报告)。2022年世界防治哮喘日(5月3日), GINA 专家组发布了2022版《全球哮喘管理和预防策略》(GINA 2022), 其中包含了有关哮喘的新科学证据[2]。我国哮喘患病率呈逐年增长的趋势, 最新流行病学调查结果显示, ≥ 20 岁成年人哮喘患病率为4.2%, 人数为4570万[3]。目前我国哮喘总体控制水平尚不理想, 根据GINA定义的哮喘控制水平分级, 我国城区哮喘总体控制率为28.5% [4]。近年来, miRNA在参与支气管哮喘气道炎症、气道重塑方面发挥着重要作用, 下面就miRNA参与各个方面做一个综述。

2. miRNA与气道炎症

哮喘气道炎症是由多种炎症(包括嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型、混合细胞型、少细胞型、寡细胞型)细胞及其相应的细胞组分参与形成了气道慢性炎症反应。已经证明有微小RNA家族(主要指let-7家族)和相应的网络可以调节与哮喘发病机制相关的途径[5]。研究表明已经证实以TH2为主的细胞(主要是嗜酸性粒细胞为主型), 表现对糖皮质激素敏感, 且以非辅助2型为主的细胞(中性粒细胞性), 则表现对激素抵抗型[6]。探讨了miR-223如何调节气道炎症作用机制尚不清楚。已经证实mRNA NLRP3是miRNA223的靶点, 阻断NLRP3炎症小体或IL-1 β 可减弱中性粒细胞哮喘期间miR-223/-小鼠增强的炎症和使用MiR-223激动剂可以减轻以中性粒细胞性哮喘的气道炎症[7]。研究者通过双荧光素活性测定miRNA451a在哮喘患者CD4T淋巴细胞miRNA-451a的下调和ETS1的上调, 使IL5、IL13的释放减少, 可能参与哮喘气道炎症的调节。抗白介素5抗体可以减少气道细胞因子的产生[8]。通过改变这个轴可能为哮喘治疗提供一个新的方案。miRNA-182在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠模型中表现为下调, 参与气道炎症机制表现在以下两个方面, 第一在体外, IL-13刺激BEAS-2B细胞导致NOX4显著上调, 并伴有NLRP3/IL-1 β 激活, 并减少miRNA-182-5p, 预测NOX4、NLRP3可能为miRNA-182-5p靶点。相反, miRNA-182-5p的过度表达减少上皮细胞凋亡和NLRP3/IL-1 β 激活。第二在体内, 支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞的百分比被miRNA-182-5p抗体抑制, 使卵清蛋白诱导的Th2炎症因子(IL-4, IL-5, IL-13)的释放减少[9]。miRNA181b在OVA诱导的以中性粒细胞哮喘小鼠肺部下调, 双荧光素酶测定结果DEK是miR-181b-5p的直接靶点, 参与哮喘气道炎症, 通过建立OVA诱导小鼠模型已经证实, 抗miRNA181b抗体药物可以减轻小鼠支气管和肺组织中炎症介质[10]。miR-206在哮喘支气管上皮中表达下调, 且与TH2型气道炎症有关, 使用在线计算miRNA206的靶基因, 在人类哮喘中, 已经证明与对照组相比, CD39

转录水平表达上调。以 2 型高表达哮喘患者上皮 CD39 表达低于 2 型低表达哮喘患者, 预测 CD39 为 miR-206、靶基因, 已经证实 miR-206 的过度表达会使 CD39 表达下调[11]。使用人气道上皮细胞系, 靶向人气道上皮细胞 ORMDL3 抑制 miR-200a/200b 诱导的炎症。MiR-200a 和 MiR-200b 通过靶向 ORMDL3 调节哮喘中 ERK/MMP-9 通路抑制炎症, 通过激活人气道上皮细胞 ERK/MMP-9 通路抑制 miR-200a/200b 诱导的炎症, 参与气道炎症[12]。miR-135b 在哮喘患儿和小鼠中表达下调, CXCL-12 在哮喘患儿和小鼠中表达上调。预测 CXCL12 为 MiR-135b 的靶点, 荧光素酶活性测定已经证实了 CXCL12 为 MiR-135b 的靶点, miR-135b 表达可以使 OVA 小鼠肺组织 CXCL-12 的表达下调, 导致炎症浸润、杯状细胞增生、气道高反应性以及炎症细胞、细胞因子显著减少。以及 Th17 细胞和 IL-17 水平的比率也降低[13]。miR-20b 在 OVA 诱导的哮喘模型小鼠中 TXNIP 和 NLRP3 表达不高, miR-20b 过度表达可以下调气道炎症、气道高反应以及炎症细胞因子和抗炎细胞因子增加。miR-20b 靶向 TXNIP, 荧光素酶活性测定已经证实 TXNIP 为 miR-20b 基因的靶点, 并抑制 TXNIP 的表达, miR-20b 与 NLRP3 结合并上调 NLRP3 表达。TXNIP 或 NLRP3 的上调可以逆转 miR-20b 过度表达在由 OVA 诱导致过敏性哮喘小鼠中的保护作用[14]。在屋尘螨(HDM)诱导的哮喘小鼠模型肺的树突状细胞中 miR-19a 水平与 RUNX3 表达降低同时上调。双荧光素酶报告基因检测证实 RUNX3 是 miR-19a 的靶点。miR-19a 的表达被抑制可以减少细胞因子的产生, 主要是以辅助 2 型细胞产生的细胞因子为主, 并通过增加 W 哮喘小鼠而非 RUNX3 小鼠的 RUNX3 表达来抑制树突状细胞(DC)成熟[15]。miR-146a-5p 表达下调, 证明 miR-146a-5p 参与气道炎症。过敏小鼠巨噬细胞中的 NLRP 3 炎性体活化被 miR-146a-5p 抑制, 并预测该靶点为 TIRAP。荧光素酶活性证实 TIRAP 为 miR-146a-5p 的靶点。miR-146a-5p 调控 TIRAP/NF- κ B 通路的激活, 从而参与气道炎症的发生[16]。而另一个小鼠模型已经证实严重中性粒细胞哮喘模型中使用 146 抗体治疗后, 可以减少气道炎症的发生[17]。miRNA625 在人支气管上皮细胞中表达, 假设蛋白激酶 B2 为 miRNA146 的靶基因, 使用荧光素酶活性验证结果证实蛋白激酶 B2 为 miRNA146 的靶基因, miR-625 过度表达可以减少炎症因子的产生, miR-625 抑制剂可以抑制炎症因子[18]。582-5P 在小鼠脂肪组织中表达下调。TargetScan (release 7.2)来预测 miR-582-5p 靶标。与对照组的相比, Skp 1 的 mRNA 表达被外源性 miR-582-5p 抑制, 但不抑制其他潜在靶基因的 mRNA 表达, 已经证实 LPS 诱导的 NF- κ B 信号通路被 Skp1 沉默和 miR-582-5p 表达抑制[19]。在大鼠哮喘模型已经证实。五味子素减轻哮喘大鼠气道炎症且抑制 NLRP 3 炎性体活化, 并减少由 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞的焦亡, SB-1 被 miR-135a-5p/TRPC 1 轴调控。SB(五味子素)对 NLRP3 炎性小体活化被 miR-135a-5p 的下调减弱了抑制作用, 总之 SB 通过 miR135a-5p/TRPC 1 轴抑制 STAT 3/NF- κ B 通路, 从而减轻哮喘气道炎症[20]。MiR-140 在哮喘小鼠中显著下调, 使用免疫组化已经证实, 糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)为 miR-140 的靶点。哮喘小鼠的气道炎症和支气管上皮细胞凋亡被 MiR-140 减弱。进一步的实验表明, miR-140 负性调控 GSK3 β 的表达, 并能与哮喘中的 GSK3 β 结合, 减轻小鼠气道炎症[21]。miR-218-5p 在哮喘患者中表达下调, 荧光素酶测定证实 CTNND 2 (哮喘中的新型连环蛋白)上皮细胞 miR-218-5p 的靶基因且通过靶向 CTNND 2 (哮喘中的新型连环蛋白)和抑制趋化因子 CCL-26 表达在嗜酸性粒细胞气道炎症中发挥保护作用[22]。

3. miRNA 与气道重塑

气道重塑是哮喘慢性、持续性及激素抵抗性的病理基础, 与哮喘反复发作密切相关, 现多认为, 气道重塑与气道平滑肌细胞的增值、肥大密切相关。近年研究发现, 多种 miRNA 在气道平滑肌细胞的增值、肥大、收缩功能中扮演重要角色[23]。microRNA-192-5p 在哮喘患者中肺中表达并下调。体外研究证实 miR-192-5p、基质金属蛋白酶(MMP)-16 在气道平滑肌细胞(ASMCs)中表达。Western 印迹分析表明 miR-192-5p 抑制细胞增殖, 使 MMP-16 的表达减低。miR-192-5p 对哮喘小鼠气道重塑的抑制作用主要表

现为成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23)水平降低、MMP-2 和 MMP-9 浓度降低以及 I 型胶原沉积减少, 已经证实 MMP-16 被证实是 miR-192-5p 的靶点[24]。已经证明 DEK 在卵清蛋白(OVA)诱导哮喘小鼠中表达, 主要表达在嗜酸性粒细胞上, 并且 DEK 靶向适体 DTA-64 通过抑制 TGF- β 1/Smad、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)和 PI3K 信号通路缓解哮喘[25], 已经证实 OVA 诱导的小鼠模型肺中 miRNA181b-5p 的表达降低最明显。在体内小鼠模型实验中使用荧光素酶测定 DEK 是 miR-181b-5p 的直接靶点, 并且 miR-181b-5p 的单个靶位点足以抑制 DEK 表达。另一个小鼠模型试验证明 miR-181b-5p 作为抑制剂。结果显示, 与对照组小鼠相比, 模型组小鼠气管和肺组织中 miR-181b-5p 的表达显著降低, 且参与气道重塑的发生[10]。miR-30a 在哮喘儿童和卵清蛋白(OVA)小鼠模型中表达下调, 同时自噬相关蛋白表达上调; 此外, 已经证实 miR-30a 通过下调自噬相关蛋白 5 (ATG 5)抑制自噬。然后, 且 miR-30 过度表达抑制了支气管上皮细胞的纤维化和白细胞介素-33 (IL-33)刺激的自噬通量。体内实验表明, miR-30a 过度表达通过增强自噬抗气道重塑[26]。在卵清蛋白诱导的小鼠模型中, 已经证明 Smad7 可抑制 TGF- β 信号通路并且是疾病中 miR-21 的直接靶标, 因此, miR-21 抑制剂治疗是否在该 OVA 诱导哮喘模型中诱导 Smad7 表达。已经证实与 OVA + miRNA NC 处理相比, OVA 攻击小鼠的表达显著降低, miR-21 抑制可以抑制 TGF- β 1 的表达, 使 Smad7 基因和蛋白的表达上调[27]。miR-638 在 ASMC 表达, (qRT-PCR)测定的 miR-638 表达在增殖性人 ASMC 中显著下调。miR-638 过表达显著降低了下游靶细胞周期蛋白 D1 的表达, 已经证实细胞周期蛋白 D1 为 miR-638 基因的预测靶点, 可以减轻气道重塑的发生[28]。microRNA-620 在 ASMC 中表达显著上调。miR-620 的下调抑制了 TGF- β 1 刺激的 ASMC 的增殖。预测磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是 miR-620 的靶标。PTEN 在 miR-620 抑制剂转染的 ASMC 中上调, 但在用 miR-620 模拟物递送的细胞中降低。此外, 单独敲低 miR-620 可有效降低蛋白激酶 B(AKT)的磷酸化, 降低 TGF- β 1 诱导的增殖并促进 ASMC 细胞凋亡, 减少气道重塑的发生[29]。已经证实 II 型钙粘蛋白 Cadherin11 (CDH11)在卵清蛋白(OVA)哮喘小鼠模型的气道上皮细胞中表达增加。miRNA-451a-5p (miRNA-451a)对 CDH11 起调控作用。与 CDH11 相比, miRNA-451a 在哮喘肺中的表达降低。miRNA-451a 过表达减少了 OVA 诱导的炎症细胞浸润, 体内 CDH11 的升高也被 miRNA-451a 抑制。双荧光素酶分析已经证实 CDH11 是 miRNA-451a 的新有效靶标。miRNA-451a 还通过靶向 CDH11 抑制 TGF- β 诱导的气道上皮细胞中胶原蛋白沉积[30]。miR-204-5p 在哮喘患者气道平滑肌细胞及 TGF- β 1 刺激的细胞中表达下调。miR-204-5p 过表达可抑制 TGF- β 1 诱导的气道平滑肌细胞增殖和 ECM 沉积, miR-204-5p 被抑制可促进气道平滑肌细胞增殖并上调纤连蛋白和 III 型胶原水平。双荧光素酶测定 Six1 为 miR-204-5p 的靶点, Westernblot 测定 miR-204-5p 负调控 Six1 的蛋白表达, Six 被 1MiR-204-5p 调控且抑制 TGF- β 1 诱导的气道平滑肌细胞增殖和 ECM 产生, 预防气道重塑的发生[31]。miR-1278 在哮喘患者哮喘小鼠中表达, 与健康志愿者相比, 哮喘患者 miR-1278 表达上调; 哮喘小鼠的 miR-1278 表达也上调, miR-1278 被抑制可改善哮喘小鼠的肺组织且抗 TGF- β 1 诱导 ASMCs 增殖和凋亡的作用。DLRA 证实, miR-1278 靶向 Src-homology 2-containing phosphatase 1 (SHP-1)的 3'-UTR。SHP-1 为 miR-1278 的下游靶点, miR-1278 通过靶向 SHP-1 减少气道重塑的发生[32]。miR-326 已经证实转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)通过增加 I 型胶原和纤维连接蛋白的表达, 促进 ASMCs 基质蛋白沉积、增殖。被 TGF- β 1 处理过的 ASMCs 中 miR-326 表达降低。处理的 ASMCs 的 I 型胶原和纤连蛋白水平被 miR-326 模拟物显著降低, 并抑制细胞增殖。荧光素酶证实肿瘤坏死因子超家族成员 14 (TNFSF 14)是 miR326 的直接靶点。miR-326 通过抑制 TNFSF14 抑制 TGF- β 1 处理的 ASMCs 的基质蛋白沉积和细胞增殖。MiR-326 可能是治疗哮喘的一个新靶点[33]。很多文献已经证实血小板衍生生长因子 BB (PDGF-BB)参与气道重塑。采用 qRT-PCR 方法检测哮喘患者和健康志愿者痰液中 miR-18a 的表达。被 PDGF-BB 处理的 ASMCs 中 miR-18a 的被过度表达。miR-18a 在哮喘患者痰液和 PDGF-BB 处理的 ASMCs 中表达下调。PDGF-BB 可以使 ASMCs 增殖和迁移并激活 PI 3 K 通路。miR-18a 可在一定程度上

抑制 PDGF-BB 诱导的 ASMCs 增殖 miR-18a 使 PI3K 通路的激活被抑制。MiR-18a 通过抑制 PI3K 通路抑制 PDGF-BB 诱导的 ASMCs 增殖, 从而减轻哮喘中的气道重塑[34]。miRNAs-146a-5p (miR-146a-5p) 在哮喘中的作用机制仍不确定。实验已经证实 miR-146a-5p 在哮喘患者血浆和血小板活化因子(PAF)诱导的人小气道上皮细胞(HSAECs)中的表达受到抑制。miR-146a-5p 上调可减轻 PAF 诱导的 HSAECs 炎症反应和细胞屏障损伤, 抑制细胞凋亡; miR-146a-5p 下调则加重细胞凋亡。此外, miR-146a-5p 可靶向 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6) 并负调控其表达。TRAF6 过表达可抵消 miR-146a-5p 上调对 PAF 诱导的 HSAECs 炎症、细胞屏障损伤和凋亡的影响。总之, miR-146a-5p 可能通过靶向 TRAF6 保护气道上皮细胞并抑制哮喘的发病机制[35]。miR-133a 在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠模型中下调。采用真实的-time PCR 和 Western blot 检测 miR-133a 及相应蛋白表达的变化。结果证明, miR-133a 在哮喘中下调。在体内外气道平滑肌细胞中上调 miR-133a 表达可抑制 PI 3 K/AKT/mTOR 通路的激活, 降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达, 并抑制气道重塑。荧光素酶报告 IGF1R 是 miR-133a 的直接靶点。通过 PI3K/AKT/mTOR 可能是 miR-133a 的下游信号通路, 可能成为控制哮喘气道重塑的潜在治疗靶点[36]。MiR-182 在哮喘小鼠模型中的哮喘组表达下调。进一步的实验显示, Sestrin2 为 miR-182 的靶点, 并且 Sestrin2 的过表达逆转了 miR-182 诱导的对哮喘组 ASMC 细胞进展的抑制。进一步研究了 Sestrin2 的下游信号通路, 发现 Sestrin2 的表达增加可激活 5'-腺苷一磷酸激活蛋白激酶(AMPK), AMPK 可能为 Sestrin2 在哮喘中的下游信号通路, 提供了一条新的通路[37]。miR-874 在人胎儿气道平滑肌中表达下调。抑制 PCNA 和 Ki-67 的表达, 减少 I 型胶原和 III 型胶原、基质金属蛋白酶(MMP)-9 和 MMP-2 的产生, miR-874 过表达可显著抑制 TNF- α 诱导的 IL-6、IL-8 和嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)的产生。荧光素酶活性测定证实 STAT3 被确定为 miR-874 的直接靶点, 并且 STAT3 表达可以使 miR-874 对 TNF- α 诱导的气道重塑的保护减弱。总的来说, miR-874 通过靶向 STAT3 抑制 TNF- α 诱导的人气道重塑[38]。结果证实 PARP-1 是 miR-21 的直接靶点, miR-21 通过 PI3K/AKT 信号通路靶向 PARP-1 促进 16 HBE 细胞 EMT。PI3K/AKT 信号通路被 LY 29400 阻断可降低 16 HBE 细胞的 EMT。结果已经表明, miR-21 通过靶向 PARP-1 促进 HBE 细胞的 EMT。此外, PI3K/AKT 信号通路可能参与了气道重塑[39]。在卵清蛋白诱导的小鼠模型中表现为气道炎症和气道重塑的发生。已经 MicroRNA-21 抗体处理的表现较少的炎症细胞、较少的 TH2 细胞因子产生, microRNA-21 抗体会降低 TGF β 1 的表达并诱导肺组织中 Smad7 的表达。转化生长因子 β 1 会刺激的人支气管平滑肌细胞增生, microRNA-21 抗体上调了 Smad7 的表达并减轻了气道重塑的发生[40]。miR-140-3p 在哮喘患者血液中表达下降。miR-140-3p 上调可抑制细胞活力和迁移, 减轻炎症反应, 而抑制 miR-140-3p 则表现出炎症反应增强。此外, 荧光素酶活性测定 HMGB 1 是 miR-140-3p 的直接靶点。miR-140-3p 可通过靶向 HMGB 1 而抑制 JAK 2/STAT 3 的激活[41], 从而减少气道重塑的发生。miR-203a-3 在哮喘患者血清中下调, SIX 1 在哮喘患者血清中[42]上调。转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)处理后, BEAS-2B 和 16 HBE 细胞中 miR-203a-3p 表达减少, SIX 1 表达增加, 荧光素酶证实 SIX 1 被鉴定为 miR-203a-3p 的靶点, 且 miR-203a-3p 被 SIX 1 的负调控。实验表明, miR-203a-3p 被过度表达可通过调节 SIX 1 来减轻 TGF- β 1 诱导的 BEAS-2B 和 16 HBE 细胞的 EMT。结果证实 MiR-203a-3p 通过靶向 SIX 1 调节 Smad 3 通路来调节 TGF- β 1 诱导的哮喘 EMT [42]。在卵清蛋白诱导的小鼠模型中。使用 RT-qPCR 和 western blot 分析检测 S100 A4 的表达, 双荧光素酶报告基因测定验证 S100 A4 可能为 miR-124-3p 的靶点。结果表明 S100 A4 表达被 miR-124-3p 抑制可减少支气管粘液分泌和胶原纤维, 并抑制炎性细胞浸润。此外, miR-124-3p 表达使炎症细胞因子水平降低[43]。miR-506 在哮喘组织和细胞模型中表达不高, 过度表达的 miR-506 减少了由 TGF- β 1 触发的 ASMCs 的异常增殖、迁移、炎症和胶原沉积。在机制上, 已经证实 PTBP 1 的 3'非翻译区(3'-UTR)为 miR-506 直接靶点, 而且对 miR-506 对 PTBP 1 的表达具有负调控作用。此外, IWR-1 验证了 Wnt/ β -catenin 通路的诱导被 miR-506 的过表达抑制[44]。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [2] 常春, 孙永昌. 2022版《全球哮喘管理和预防策略》更新解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(35): 4355-4362.
- [3] Huang, K., Yang, T., Xu, J., *et al.* (2019) Prevalence, Risk Factors, and Management of Asthma in China: A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **394**, 407-418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31147-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31147-X)
- [4] 林江涛, 王文巧, 周新, 等. 我国30个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(7): 494-498.
- [5] Gomez, J.L., Chen, A., Diaz, M.P., *et al.* (2020) A Network of Sputum MicroRNAs Is Associated with Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **202**, 51-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2360OC>
- [6] Kim, J.-Y., Patrick, S., Manjula, K., *et al.* (2022) Targeting ETOsis by miR-155 Inhibition Mitigates Mixed Granulocytic Asthmatic Lung Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **13**. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943554>
- [7] Xu, W.J., Wang, Y.M., Ma, Y., *et al.* (2020) MiR-223 Plays a Protecting Role in Neutrophilic Asthmatic Mice through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01374-4>
- [8] Wang, T.Y., Zhou, Q.L. and Shang, Y.X. (2021) Downregulation of miRNA-451a Promotes the Differentiation of CD4+ T Cells towards Th2 Cells by Upregulating ETS1 in Childhood Asthma. *Journal of Innate Immunity*, **13**, 38-48. <https://doi.org/10.1159/000509714>
- [9] Wang, Z.G., Song, Y.L., Jiang, J.Z., *et al.* (2022) MicroRNA-182-5p Attenuates Asthmatic Airway Inflammation by Targeting NOX4. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 853848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.853848>
- [10] Song, Y.L., Wang, Z.G., Jiang, J.Z., *et al.* (2022) miR-181-5p Attenuates Neutrophilic Inflammation in Asthma by Targeting DEK. *International Immunopharmacology*, **112**, Article ID: 109243. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109243>
- [11] Zhang, K., *et al.* (2021) Epithelial miR-206 Targets CD39/Extracellular ATP to Upregulate Airway IL-25 and TSLP in Type 2—High Asthma. *JCI Insight*, **6**, e148103.
- [12] Duan, X.J., Zhang, X., Li, L.R., *et al.* (2020) MiR-200a and miR-200b Restrain Inflammation by Targeting ORMDL3 to Regulate the ERK/MMP-9 Pathway in Asthma. *Experimental Lung Research*, **46**, 321-331. <https://doi.org/10.1080/01902148.2020.1778816>
- [13] Liu, Y., Huo, S.G., Xu, L., *et al.* (2022) MiR-135b Alleviates Airway Inflammation in Asthmatic Children and Experimental Mice with Asthma via Regulating CXCL12. *Immunological Investigations*, **51**, 496-510. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1841221>
- [14] Huang, J., Ruan, X., Tian, T., *et al.* (2023) miR-20b Attenuates Airway Inflammation by Regulating TXNIP and NLRP3 Inflammasome in Ovalbumin-Induced Asthmatic Mice. *Journal of Asthma*, **60**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1080/02770903.2023.2213332>
- [15] He, S.J., Zhou, J.R., Ma, Y., Wang, W. and Yang, J. (2023) MicroRNA-19a Inhibition Directly and Indirectly Ameliorates Th2 Airway Inflammation in Asthma by Targeting RUNX3. *Inflammation*, **46**, 370-387. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01739-5>
- [16] Yang, Y.P., Huang, G.D., Xu, Q., *et al.* (2022) miR-146a-5p Attenuates Allergic Airway Inflammation by Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Activation in Macrophages. *International Archives of Allergy and Immunology*, **183**, 919-930. <https://doi.org/10.1159/000524718>
- [17] Duan, W.T., Huang, J., Wasti, B., *et al.* (2023) miR-146a-3p as a Potential Novel Therapeutic by Targeting MBD2 to Mediate Th17 Differentiation in Th17 Predominant Neutrophilic Severe Asthma. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 2839-2854. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01033-0>
- [18] Qian, F.H., Deng, X., Zhuang, Q.X., Wei, B. and Zheng, D.D. (2019) miR-625-5p Suppresses Inflammatory Responses by Targeting AKT2 in Human Bronchial Epithelial Cells. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 1951-1957.
- [19] Li, R.Z., Sano, T., Mizokami, A., *et al.* (2023) miR-582-5p Targets Skp1 and Regulates NF- κ B Signaling-Mediated Inflammation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **734**, Article ID: 109501.
- [20] Chen, X.F., Xiao, Z., Jiang, Z.Y., *et al.* (2021) Schisandrin B Attenuates Airway Inflammation and Airway Remodeling in Asthma by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Reducing Pyroptosis. *Inflammation*, **44**, 2217-2231. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01494-z>
- [21] Yang, T., Xu, C., Ding, N., *et al.* (2021) MiR-140 Suppresses Airway Inflammation and Inhibits Bronchial Epithelial Cell Apoptosis in Asthma by Targeting GSK3 β . *Experimental and Molecular Pathology*, Article ID: 104717.

- <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104717>
- [22] Liang, Y.X., Feng, Y.C., Wu, W.L., *et al.* (2020) microRNA-218-5p Plays a Protective Role in Eosinophilic Airway Inflammation via Targeting δ -Catenin, a Novel Catenin in Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, **50**, 29-40. <https://doi.org/10.1111/cea.13498>
- [23] Chen, Y., Mao, Z.D., Shi, Y.J., *et al.* (2019) Comprehensive Analysis of miRNA-Mrna-lncRNA Networks in Severe Asthma. *Epigenomics*, **11**, 115-131. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0132>
- [24] Lou, L.L., *et al.* (2020) MiRNA-192-5p Attenuates Airway Remodeling and Autophagy in Asthma by Targeting MMP-16 and ATG7. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **122**, Article ID: 109692.
- [25] Song, Y.L., Wang, Z.G., Jiang, J.Z., *et al.* (2020) DEK-Targeting Aptamer DTA-64 Attenuates Bronchial EMT-Mediated Airway Remodelling by Suppressing TGF- β 1/Smad, MAPK and PI3K Signalling Pathway in Asthma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 13739-13750. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15942>
- [26] Li, B.B., Chen, Y.L. and Pang, F.Z. (2020) MicroRNA-30a Targets ATG5 and Attenuates Airway Fibrosis in Asthma by Suppressing Autophagy. *Inflammation*, **43**, 44-53. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01076-0>
- [27] Hur, J., Rhee, C.K., Lee, S.Y., *et al.* (2021) MicroRNA-21 Inhibition Attenuates Airway Inflammation and Remodeling by Modulating the Transforming Growth Factor β -Smad7 Pathway. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, 706-720. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.132>
- [28] Wang, H.Y., Yao, H.J., Yi, B., *et al.* (2019) MicroRNA-638 Inhibits Human Airway Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration through Targeting Cyclin D1 and NOR1. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 369-381. <https://doi.org/10.1002/jcp.26930>
- [29] Chen, H., Guo, S.X., Zhang, S., *et al.* (2020) MiRNA-620 Promotes TGF- β 1-Induced Proliferation of Airway Smooth Muscle Cell through Controlling PTEN/AKT Signaling Pathway. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 869-877. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12260>
- [30] Wang, T.Y., Zhou, Q.L. and Shang, Y.X. (2020) MiRNA-451a Inhibits Airway Remodeling by Targeting Cadherin 11 in an Allergic Asthma Model of Neonatal Mice. *International Immunopharmacology*, **83**, Article ID: 106440. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106440>
- [31] Yang, Z.C., Qu, Z.H., Yi, M.J., *et al.* (2020) MiR-204-5p Inhibits Transforming Growth Factor- β 1-Induced Proliferation and Extracellular Matrix Production of Airway Smooth Muscle Cells by Regulating Six1 in Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, **181**, 239-248. <https://doi.org/10.1159/000505064>
- [32] Li, J., Chen, R.C., Lu, Y.Z. and Zeng, Y.W. (2022) The microRNA-1278/SHP-1/STAT3 Pathway Is Involved in Airway Smooth Muscle Cell Proliferation in a Model of Severe Asthma Both Intracellularly and Extracellularly. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **477**, 1439-1451. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04358-8>
- [33] Zhang, H., Yan, H.L., Li, X.Y. and Guo, Y.N. (2020) TNFSF14, a Novel Target of miR-326, Facilitates Airway Remodeling in Airway Smooth Muscle Cells via Inducing Extracellular Matrix Protein Deposition and Proliferation. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 508-514. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12197>
- [34] Yang, W., Chen, Y., Huang, C., *et al.* (2021) MiR-18a Inhibits PI3K/AKT Signaling Pathway to Regulate PDGF BB-Induced Airway Smooth Muscle Cell Proliferation and Phenotypic Transformation. *Physiological Research*, **70**, 883-892. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934753>
- [35] Yan, F., Wufuer, D., Ding, J.B., *et al.* (2021) MicroRNA miR-146a-5p Inhibits the Inflammatory Response and Injury of Airway Epithelial Cells via Targeting TNF Receptor-Associated Factor 6. *Bioengineered*, **12**, 1916-1926. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1927545>
- [36] Shao, Y.Y., Chong, L., Lin, P., *et al.* (2019) MicroRNA-133a Alleviates Airway Remodeling in Asthma through PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway by Targeting IGF1R. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 4068-4080. <https://doi.org/10.1002/jcp.27201>
- [37] Xiao, Y.L., Zhu, H., Lei, J.H., *et al.* (2023) MiR-182/Sestrin2 Affects the Function of Asthmatic Airway Smooth Muscle Cells by the AMPK/mTOR Pathway. *Journal of Translational Internal Medicine*, **11**, 282-293. <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0033>
- [38] Sun, M.H., Huang, Y.Y., Li, F., *et al.* (2018) MicroRNA-874 Inhibits TNF- α -Induced Remodeling in Human Fetal Airway Smooth Muscle Cells by Targeting STAT3. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **251**, 34-40.
- [39] Zhang, S.Q., Sun, P., Xiao, X.R., *et al.* (2022) MicroRNA-21 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Migration of Human Bronchial Epithelial Cells by Targeting Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 and Activating PI3K/AKT Signaling. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **26**, 239-253. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.4.239>
- [40] Yu, Z.W., Xu, Y.Q., Zhang, X.J., *et al.* (2019) Mutual Regulation between miR-21 and the TGF β /Smad Signaling Pathway in Human Bronchial Fibroblasts Promotes Airway Remodeling. *The Journal of Asthma*, **56**, 341-349. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1455859>

-
- [41] Meng, J., Zou, Y.X., Hou, L., *et al.* (2022) MiR-140-3p Ameliorates the Inflammatory Response of Airway Smooth Muscle Cells by Targeting HMGB1 to Regulate The JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Cell Journal*, **24**, 673-680.
- [42] Fan, Q. and Jian, Y. (2020) MiR-203a-3p Regulates TGF- β 1-Induced Epithelial—Mesenchymal Transition (EMT) in Asthma by Regulating Smad3 Pathway through SIX1. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20192645. <https://doi.org/10.1042/BSR20192645>
- [43] Liu, M., Liu, S., Li, F.J., *et al.* (2023) The miR-124-3p Regulates the Allergic Airway Inflammation and Remodeling in an Ovalbumin-Asthmatic Mouse Model by Inhibiting S100A4. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e730. <https://doi.org/10.1002/iid3.730>
- [44] Cai, Y.X., Tian, J.F., Su, Y.F. and Shi, X.L. (2023) MiR-506 Targets Polypyrimidine Tract-Binding Protein 1 to Inhibit Airway Inflammatory Response and Remodeling via Mediating Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Allergologia et Immunopathologia*, **51**, 15-24. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i3.676>