

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.030

## 支气管哮喘患者血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平与肺功能、气道炎症和糖皮质激素治疗敏感性的关系研究\*

朱秀芝<sup>1</sup> 王乐强<sup>2△</sup> 赵燕霞<sup>3</sup> 吴晓卉<sup>3</sup> 官丽倩<sup>3</sup>

(1 潍坊医学院临床医学院 山东 潍坊 261053;

2 潍坊市人民医院呼吸内科 山东 潍坊 261000; 3 昌乐县人民医院呼吸内科 山东 昌乐 262400)

**摘要目的:**探讨支气管哮喘(BA)患者血清微小核糖核酸(miR)-29a-3p、miR-98-5p 表达水平与肺功能、气道炎症和糖皮质激素(GC)治疗敏感性的关系。**方法:**选取2020年1月~2022年1月潍坊市人民医院收治的150例BA患者为BA组,根据BA患者GC治疗敏感性将其分为抵抗组43例和敏感组107例,另选取同期57名体检健康者为对照组。收集BA组、对照组肺功能和气道炎症指标资料,采用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测两组血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平。通过Spearman相关性分析BA患者血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平与肺功能和气道炎症指标的相关性,单因素和多因素Logistic回归分析BA患者GC治疗抵抗的影响因素。**结果:**与对照组比较,BA组血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平和第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)、第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV<sub>1</sub>/FVC)、峰值呼气流速(PEF)降低,呼出气一氧化氮(FeNO)水平升高( $P$ 均 $<0.05$ )。Spearman相关性分析显示,BA患者血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平与FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF呈正相关,与FeNO水平呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ )。单因素分析显示,抵抗组体质指数 $>24$  kg/m<sup>2</sup>、吸烟比例高于敏感组,血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平低于敏感组( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,体质指数 $>24$  kg/m<sup>2</sup>、吸烟为BA患者GC治疗抵抗的独立危险因素,血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平升高为其独立保护因素( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论:**BA患者血清miR-29a-3p、miR-98-5p水平降低,与肺功能下降、气道炎症和GC治疗抵抗有关。

**关键词:**支气管哮喘;miR-29a-3p;miR-98-5p;肺功能;气道炎症;糖皮质激素;敏感性

中图分类号:R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)18-3554-05

## Relationship Study between Serum miR-29a-3p and miR-98-5p Expression Levels and Lung Function, Airway Inflammation and Sensitivity to Glucocorticoid Therapy in Patients with Bronchial Asthma\*

ZHU Xiu-zhi<sup>1</sup>, WANG Le-qiang<sup>2△</sup>, ZHAO Yan-xia<sup>3</sup>, WU Xiao-hui<sup>3</sup>, GUAN Li-qian<sup>3</sup>

(1 Weifang Medical College Clinical Medical College, Weifang, Shandong, 261053, China;

2 Department of Respiratory Medicine, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261000, China;

3 Deptment of Respiratory Medicine, Changle County People's Hospital, Changle, Shandong, 262400, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum micro ribonucleic acid (miR)-29a-3p and miR-98-5p expression levels and lung function, airway inflammation and sensitivity to glucocorticoid (GC) therapy in patients with bronchial asthma (BA). **Methods:** 150 patients with BA who were admitted to Weifang People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as BA group. According to sensitivity to GC therapy of patients with BA, they were divided into resistance group with 43 cases and sensitive group with 107 cases, and 57 healthy subjects during the same period were selected as control group. The data of lung function and airway inflammation indexes in the BA group and control group were collected, and the serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels in the two groups were detected by real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Spearman correlation was used to analyze the correlation between the serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels in patients with BA and lung function and airway inflammation indexes, and univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of GC resistance in patients with BA. **Results:** Compared with the control group, the serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels, the percentage of forced expiratory volume in the first second to the predicted value (FEV<sub>1</sub>%), forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC) and peak expiratory flow (PEF) in the BA group were decreased, the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) level was increased (all  $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels in patients with BA were positively correlated with FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF (all  $P<0.05$ ), and

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS116)

作者简介:朱秀芝(1980-),女,在职硕士研究生,副主任医师,研究方向:肺癌、气道病变,E-mail: zhuxiuzhi1980@163.com

△ 通讯作者:王乐强(1971-),男,硕士,主任医师,研究方向:肺癌、气道病变,E-mail: wangleqiang1971@163.com

(收稿日期:2023-03-13 接受日期:2023-03-31)

negatively correlated with FeNO level (all  $P < 0.05$ ). Univariate analysis showed that the body mass index  $> 24 \text{ kg/m}^2$ , smoking ratio in the resistance group were higher than those in the sensitive group, and the serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels were lower than those in the sensitive group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that body mass index  $> 24 \text{ kg/m}^2$ , smoking were independent risk factors for GC resistance in patients with BA, and increased serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels were independent protective factors (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Serum miR-29a-3p and miR-98-5p levels decreased in patients with BA, which are associated with decreased lung function, airway inflammation and resistance to GC therapy.

**Key words:** Bronchial asthma; microRNA-29a-3p; microRNA-98-5p; Lung function; Airway inflammation; Glucocorticoid; Sensitivity

**Chinese Library Classification(CLC):** R562.25 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)18-3554-05

## 前言

支气管哮喘(BA)以多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症疾病,随着病情进展可引起气道管壁增厚、管腔狭窄甚至阻塞性通气功能障碍,危及患者生命安全<sup>[1]</sup>。近年来随着吸烟人群的增加、空气污染的加剧,我国BA发病率逐年升高,据报道2019年我国20岁以上人群BA患病总数达4570万<sup>[2]</sup>。糖皮质激素(GC)是控制BA的常用药物,具有良好的抗炎和平喘作用,但仍有部分患者对GC治疗不敏感,使用GC治疗常易导致气道炎症进行性加重和肺功能下降<sup>[3]</sup>。因此探索BA患者GC治疗不敏感机制至关重要。炎症反应在BA患者GC不敏感中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。微小核糖核酸(miR)-29a-3p和miR-98-5p是两个高度保守的miRNAs,近期研究表明miR-29a-3p和miR-98-5p在炎症反应中均发挥重要作用<sup>[5,6]</sup>。研究表明,miRNA还可能参与BA发生发展<sup>[7]</sup>。Zhang等<sup>[8]</sup>实验发现,miR-29a-3p能靶向富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白/胞外信号调节激酶信号通路调节中性粒细胞性哮喘小鼠气道重塑。Huang等<sup>[9]</sup>实验发现,miR-98-5p能靶向胰岛素样生长因子1受体抑制BA气道平滑肌细胞增殖和迁移。然而关于血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平与BA患者肺功能、气道炎症和GC治疗敏感性的关系尚不清楚,基于此,本文将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月~2022年1月潍坊市人民医院收治的150例BA患者为BA组,其中男91例,女59例;年龄28~76(54.21±8.58)岁;体质指数18.52~29.35(22.84±1.87)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)符合《支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)》<sup>[10]</sup>中的相关诊断标准;(2)年龄≥18岁;(3)临床资料完整;(4)首次发病且入院前未接受任何治疗。排除标准:(1)合并支气管炎、肺气肿等其他慢性呼吸系统疾病;(2)先天性气道、肺组织发育异常;(3)近3个月内呼吸道感染史;(4)合并造血、免疫、神经系统损害或恶性肿瘤;(5)近3个月内使用糖皮质激素;(6)合并高血压、糖尿病等慢性疾病;(7)合并严重心、肝、肾功能损害;(8)妊娠期、哺乳期妇女和对本研究药物过敏或有禁忌症患者。选取同期57名体检健康者为对照组,其中男35例,女22例;年龄22~78(53.85±8.74)岁;体质指数18.72~27.58(22.42±1.57)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。本研

究经潍坊市人民医院伦理委员会批准,且所有研究对象均知情同意并签署同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 肺功能和气道炎症指标检查** BA组治疗前、对照组体检时均采用肺功能仪(北京麦邦光电仪器有限公司,型号:MAS-99)测量第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、峰值呼气流速(PEF)、用力肺活量(FVC)和使用支气管舒张剂后FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%),计算FEV<sub>1</sub>/FVC比值。BA组治疗前、对照组体检时采用呼出气一氧化氮(FeNO)检测分析仪(瑞士苏黎世仪器,型号:CLD 88 sp)通过潮气呼吸法测定FeNO值。

**1.2.2 血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平检测** 采集BA组治疗前和对照组体检时3 mL空腹静脉血,离心后使用Trizol法提取血清总RNA,鉴定RNA纯度、浓度合格后,使用TaKaRa RNA PCR Kit试剂盒[宝日生物技术(北京)有限公司,编号:RR024A]合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)。参考SYBR® Premix Ex Taq™试剂盒(北京智杰方远科技有限公司,编号:DRR041A)说明书进行扩增,以U6做内参校正,2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算血清miR-29a-3p、miR-98-5p相对表达量。上游引物:miR-29a-3p:5'-CTGGTGTCTGGAATTCAGTTGA-3'; miR-98-5p:5'-TGGCTCACTGGCTTGTCTA-3'; U6:5'-CTC GCTTCGGCAGCACA-3'; 下游引物:miR-29a-3p:5'-CCTGGCT CCTCACTTGGC-3'; miR-98-5p:5'-ATCCAACCTGCACCGTCA CAG-3'; U6:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

### 1.3 GC治疗敏感性判定

BA患者均给予口服醋酸泼尼松片(国药准字H33021207,浙江仙琚制药股份有限公司,生产批号:20182548,规格:5 mg/片)治疗,4片/d,连续服用7d及以上,症状减轻后每隔1~2d减少1片,降至1片/d后以1片/d维持。参考文献<sup>[11]</sup>,BA患者口服醋酸泼尼松片7d后,第8天复查肺功能,将患者FEV<sub>1</sub>增加≥25%定义为GC治疗敏感,FEV<sub>1</sub>增加<25%定义为GC治疗抵抗。根据150例BA患者GC治疗敏感情况,将其分为抵抗组( $n=43$ )和敏感组( $n=107$ )。收集BA患者临床资料,包括性别、年龄、体质指数、是否吸烟、肺功能指标[FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF]、气道炎症指标(FeNO值)和血清miR-29a-3p、miR-98-5p表达水平。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析,计数资料以 $n$ (%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 $t$ 或 $Z$ 检验;Spearman相关性分析BA患者血清miR-29a-3p、

miR-98-5p 表达水平与肺功能和气道炎症指标的相关性;BA 患者 GC 治疗抵抗的影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2.1 BA 组与对照组血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平比较  
BA 组血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平均低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

## 2 结果

表 1 BA 组与对照组血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平比较[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]

Table 1 Comparison of serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels between BA group and control group[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]

Groups	n	miR-29a-3p	miR-98-5p
BA group	150	0.98(0.85,1.13)	0.99(0.83,1.08)
Control group	57	1.39(1.28,1.53)	1.34(1.14,1.48)
Z	-	9.749	8.852
P	-	<0.001	<0.001

2.2 BA 组与对照组肺功能和气道炎症指标比较

于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

BA 组 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 低于对照组,FeNO 水平高

表 2 BA 组与对照组肺功能和气道炎症指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of lung function and airway inflammation indexes between BA group and control group( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	FEV <sub>1</sub> % (%)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	PEF(L/s)	FeNO(ppb)
BA group	150	62.28±13.00	62.30±3.66	4.36±1.32	25.44±4.44
Control group	57	90.08±5.30	70.12±6.73	6.49±1.02	10.57±3.49
t	-	-21.851	-8.313	12.343	25.310
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: 1 ppb=10<sup>-3</sup> μg/mL.

2.3 BA 患者血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平与肺功能和气道炎症指标的相关性

miR-98-5p 表达水平与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 呈正相关,与 FeNO 呈负相关( $P<0.05$ )。见表 3。

Spearman 相关性分析显示,BA 患者血清 miR-29a-3p、

表 3 BA 患者血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平与肺功能和气道炎症指标的相关性

Table 3 Correlation between the serum miR-29a-3p and miR-98-5p expression levels and lung function and airway inflammation indexes in patients with BA

Indexes	miR-29a-3p		miR-98-5p	
	r <sub>s</sub>	P	r <sub>s</sub>	P
FEV <sub>1</sub> %	0.505	<0.001	0.502	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.517	<0.001	0.565	<0.001
PEF	0.557	<0.001	0.539	<0.001
FeNO	-0.605	<0.001	-0.607	<0.001

2.4 BA 患者 GC 治疗抵抗的单因素分析

抵抗组体质指数>24 kg/m<sup>2</sup>、吸烟比例高于敏感组,血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平低于敏感组( $P<0.05$ )。两组在性别、年龄、FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF、FeNO 水平方面比较无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 4。

2.5 BA 患者 GC 治疗抵抗的多因素 Logistic 回归分析

以表 4 中有统计学意义的体质指数(>24 kg/m<sup>2</sup>为 "1";≤24 kg/m<sup>2</sup>为 "0")、吸烟(是 "1";否为 "0")、血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平(连续性变量以原值输入)为自变量,以

GC 治疗敏感性(抵抗为 "1";敏感为 "0")为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示,体质指数>24 kg/m<sup>2</sup>、吸烟为 BA 患者 GC 治疗抵抗的独立危险因素,血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平升高为其独立保护因素( $P<0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

持续的慢性气道炎症引起气道上皮反复损伤和修复进而促使气道重塑是 BA 发生发展的根本原因<sup>[12]</sup>。GC 是目前临床上广泛使用的抗炎制剂,能通过增加细胞内环磷酸腺苷含

表 4 BA 患者 GC 治疗抵抗的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of GC therapy resistance in patients with BA

Factors	Resistance group(n=43)	Sensitive group(n=107)	$\chi^2/t/Z$	P
Gender(male/female)	27/16	64/43	0.114	0.736
Age(years, $\bar{x}\pm s$ )	55.72±7.26	53.61±9.02	1.368	0.173
Body mass index( $\bar{x}\pm s$ )			8.346	0.004
> 24kg/m <sup>2</sup>	15(34.88)	15(14.02)		
≤ 24kg/m <sup>2</sup>	28(65.12)	92(85.98)		
Smoking[n(%)]	22(51.16)	32(29.91)	6.015	0.014
FEV <sub>1</sub> %(% , $\bar{x}\pm s$ )	60.63±13.03	62.94±12.98	-0.981	0.328
FEV <sub>1</sub> /FVC(% , $\bar{x}\pm s$ )	61.84±3.99	62.49±3.52	-0.981	0.328
PEF(L/s, $\bar{x}\pm s$ )	4.09±1.00	4.47±1.42	1.831	0.070
FeNO(ppb, $\bar{x}\pm s$ )	26.45±3.52	25.03±4.72	1.783	0.077
miR-29a-3p[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	0.84(0.73,0.97)	1.04(0.93,1.17)	5.689	<0.001
miR-98-5p[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	0.83(0.75,0.98)	1.03(0.92,1.13)	5.475	<0.001

表 5 BA 患者 GC 治疗抵抗的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of GC therapy resistance in patients with BA

Independent variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Body mass index>24kg/m <sup>2</sup>	1.049	0.486	4.650	0.031	2.855	1.100~7.408
Smoking	1.192	0.558	4.568	0.033	3.295	1.104~9.836
Increased miR-29a-3p expression levels	-1.312	0.420	9.749	0.002	0.269	0.118~0.614
Increased miR-98-5p expression levels	-0.786	0.319	6.077	0.014	0.456	0.244~0.851

量、干扰花生四烯酸代谢、减轻气道黏膜水肿和减少炎性细胞的数量及活性等途径抑制气道炎症发展,改善肺功能并预防慢性气道疾病急性加重<sup>[13]</sup>。但部分 BA 患者由于 GC 受体信号通路异常、遗传、免疫失调和环境等因素影响,对 GC 治疗抵抗,导致 BA 患者生活质量差、死亡率增加<sup>[14]</sup>。及时评估 BA 患者 GC 治疗敏感性,对指导 BA 治疗和预后改善具有重要意义。

有研究表明,炎症反应不仅参与 BA 发生、发展,还与 BA 患者 GC 治疗敏感性有关,GC 通过干扰炎症相关基因转录以发挥抑制气道炎症的作用,当核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、激活蛋白-1 等炎症信号通路过度活化时能阻止 GC 受体与 GC 反应元件结合,导致 GC 作用下降,从而引起 GC 治疗抵抗<sup>[15]</sup>。近年来随着表观遗传学的深入,越来越多研究发现,遗传学中非编码 RNA 调控、组蛋白修饰、DNA 甲基化等在 BA 发生发展中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。miRNA 作为表观遗传学调控分子能通过调控靶基因表达参与 BA 发生发展<sup>[17]</sup>。miR-29a-3p 定位于人染色体 7q32.3,近年研究发现 miR-29a-3p 在炎症反应中发挥重要作用,如 Cui 等<sup>[18]</sup>报道,miR-29a-3p 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征小鼠体内表达下调,上调 miR-29a-3p 能下调小鼠肺部白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子水平表达。Ren 等<sup>[19]</sup>报道,miR-29a-3p 在重症急性胰腺炎小鼠心肌组织中表达下调,上调 miR-29a-3p 能靶向高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4/ 蛋白激酶 B 信号通路,抑制心肌组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平表达。这些研究均

提示,miR-29a-3p 具有抗炎作用。FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 是反映 BA 患者肺功能的重要指标,当肺功能降低时可引起 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 显著降低<sup>[20]</sup>。FeNO 是气道细胞产生的一种生物调节因子,其浓度与气道炎症细胞数目呈高度关联,因此被指南作为 BA 气道炎症的监测指标<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,BA 组 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 低于对照组,FeNO 水平高于对照组,说明 BA 患者肺功能明显降低,并存在明显的气道炎症,符合 BA 病理变化。结果还显示,BA 组血清 miR-29a-3p 表达水平降低,与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 呈正相关,与 FeNO 水平呈负相关,说明血清 miR-29a-3p 低表达与 BA 患者肺功能降低和气道炎症有关,分析原因与 miR-29a-3p 具有抗炎作用,而 miR-29a-3p 低表达导致抗炎作用降低有关。蹇强等<sup>[22]</sup>报道,上调 miR-29a-3p 能抑制 BA 小鼠气道炎症,改善肺功能。进一步分析发现,血清 miR-29a-3p 表达水平升高是 BA 患者 GC 治疗抵抗的独立保护因素,说明血清 miR-29a-3p 表达与 GC 治疗敏感性密切相关,考虑与 miR-29a-3p 能靶向高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化有关<sup>[22,23]</sup>。

miR-98-5p 定位于人染色体 XP11.22,近年来有研究<sup>[24]</sup>表明,miR-98-5p 可通过磷脂酰肌醇 3- 激酶/ 蛋白激酶 B 信号通路发挥抗炎作用。梁海梅等<sup>[25]</sup>报道,miR-98-5p 在慢阻肺大鼠气道平滑肌细胞损伤后低表达,上调 miR-98-5p 能抑制平滑肌细胞炎症反应。本研究结果显示,BA 组血清 miR-98-5p 表达水平降低,与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 呈正相关,与 FeNO 水平

呈负相关,说明血清 miR-98-5p 低表达与 BA 患者肺功能降低和气道炎症有关,分析原因是 miR-98-5p 低表达导致其抗炎作用减弱,进而引起肺功能降低和气道炎症加重。Zeng 等<sup>[26]</sup>实验发现,上调 miR-98-5p 能抑制气道平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡,进而抑制气道炎症,改善肺功能。进一步分析发现,血清 miR-98-5p 表达水平升高是 BA 患者 GC 治疗抵抗的独立保护因素,说明血清 miR-98-5p 表达与 GC 治疗敏感性密切相关,考虑与 miR-29a-3p 也能抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化有关。有研究报道,miR-98-5p 能靶向高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化<sup>[27]</sup>。

本研究结果还显示,体质指数  $>24 \text{ kg/m}^2$  和吸烟是 BA 患者 GC 治疗抵抗的危险因素,分析原因是肥胖患者脂肪组织中能释放多种炎症因子,影响 GC 受体作用,引起 GC 治疗抵抗;吸烟可引起机体氧化应激,进而降低组蛋白脱乙酰化酶活性,导致 BA 患者 GC 治疗抵抗<sup>[28]</sup>。

综上所述,BA 患者血清 miR-29a-3p、miR-98-5p 表达水平降低,与肺功能下降和气道炎症密切相关,是 GC 治疗抵抗的独立危险因素,以上两项指标可能成为 BA 患者 GC 治疗敏感性的辅助评估指标。

#### 参考文献(References)

- [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] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418
- [3] 荀秋芬, 胡成平. 支气管哮喘患者吸入性糖皮质激素疗效与基因多态性研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(21): 1670-1673
- [4] Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy?[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105189
- [5] 梁梓雯, 胡雪灵, 钟文强, 等. 熟地黄水提液通过外泌体 miR-29a-3p 调节 OVX 大鼠的脂代谢[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5): 893-904
- [6] 巫兴阳, 汪飞, 杨呈浩, 等. 脓毒症患者外周血 miR-98-5p 与全身炎症反应激活及预后相关性研究 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 141-144
- [7] Weidner J, Bartel S, Kılıç A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma[J]. *Allergy*, 2021, 76(6): 1661-1678
- [8] Zhang X, Xie J, Sun H, et al. miR-29a-3p regulates the epithelial mesenchymal transition via the SPARC/ERK signaling pathway in human bronchial epithelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(3): 171
- [9] Huang JQ, Wang F, Wang LT, et al. Circular RNA ERBB2 Contributes to Proliferation and Migration of Airway Smooth Muscle Cells via miR-98-5p/IGF1R Signaling in Asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14(9): 1197-1207
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南 (2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762
- [11] Hansbro PM, Kim RY, Starkey MR, et al. Mechanisms and treatments for severe, steroid-resistant allergic airway disease and asthma[J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 41-62
- [12] 刘斌, 刘鑫, 罗晓青, 等. 气道上皮细胞在哮喘中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(8): 1583-1585
- [13] 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理撰写组. 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理专家共识 (2021 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(12): 1054-1063
- [14] 何权瀛. 对糖皮质激素抵抗性支气管哮喘的新认识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 400-405
- [15] Bi J, Min Z, Yuan H, et al. PI3K inhibitor treatment ameliorates the glucocorticoid insensitivity of PBMCs in severe asthma [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 9(1): 22
- [16] Gomez JL. Epigenetics in Asthma [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(12):56
- [17] 李晓慧, 霍如婕, 田新瑞. 表观遗传学在支气管哮喘发病机制中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(3): 233-236
- [18] Cui Y, Wang X, Lin F, et al. MiR-29a-3p Improves Acute Lung Injury by Reducing Alveolar Epithelial Cell PANoptosis [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 899-909
- [19] Ren S, Pan L, Yang L, et al. miR-29a-3p transferred by mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles protects against myocardial injury after severe acute pancreatitis[J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119189
- [20] Wang Q, Zhang W, Liu L, et al. Effects of physical therapy on lung function in children with asthma: Study protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15226
- [21] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3092-3114
- [22] 蹇强, 李丹, 程玮, 等. miR-29a-3p 通过靶向 HMGB1/TLR4/ NF- $\kappa$ B 信号轴减轻哮喘患儿气道炎症的机制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(18): 2201-2206
- [23] 陈飞, 罗惠民, 谢瑜, 等. 姜黄素通过调控 miR-29-3p 和 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路改善肾间质纤维化[J]. 甘肃科学学报, 2022, 34(5): 26-34
- [24] Zhang L, Wei Q, Liu X, et al. Exosomal microRNA-98-5p from hypoxic bone marrow mesenchymal stem cells inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing TLR4 and activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 107592
- [25] 梁海梅, 欧宗兴, 王蕾, 等. LncRNA CASC7/miR-98-5p/SIRT3 轴调控慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症反应和平滑肌细胞变化[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2): 142-148
- [26] Zeng S, Cui J, Zhang Y, et al. MicroRNA-98-5p Inhibits IL-13-Induced Proliferation and Migration of Human Airway Smooth Muscle Cells by Targeting RAC1 [J]. *Inflammation*, 2022, 45(4): 1548-1558
- [27] Zheng Z, Zhang G, Liang X, et al. LncRNA OIP5-AS1 facilitates ox-LDL-induced endothelial cell injury through the miR-98-5p/HMGB1 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 443-455
- [28] 张路, 陈丽霞. 重症哮喘患者糖皮质激素反应性及其机制的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(19): 3801-3805, 3811