

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.015

miR-1165-3p、miR-145 水平在支气管哮喘患者中的表达及其临床意义*

田小梅¹ 李虎明¹ 高春芳² 周 盈² 韩志海^{1Δ}

(1 中国人民解放军总医院第六医学中心呼吸与危重症医学科 北京 100039;

2 北京市昌平区医院呼吸与危重症医学科 北京 102200)

摘要 目的:探讨微小 RNA(MicroRNA, miR)-1165-3p、miR-145 水平在支气管哮喘患者中的表达及其临床意义。**方法:**收集 2021 年 1 月-2022 年 3 月中国人民解放军总医院第六医学中心 62 例支气管哮喘患者作为研究组,其中轻度急性发作 27 例,中度急性发作 22 例,重度急性发作 13 例。另收集同时期、同年年龄 30 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测各组血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平。采用 Spearman 相关分析不同程度支气管哮喘患者与血清 miR-1165-3p、miR-145 之间的相关性。通过受试者工作特征(ROC)分析血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平对不同程度支气管哮喘的诊断效能。**结果:**与对照组相比,研究组中白细胞介素-6(IL-6)、嗜酸性粒细胞、总免疫球蛋白 E(IgE)水平显著升高,第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)占预测值百分比(FEV₁%)则显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同严重程度支气管哮喘患者(轻度、中度、重度)血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平均高于健康对照组,支气管哮喘越严重,其表达水平越高,且组间、组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,miR-1165-3p、miR-145、IL-6 表达水平与哮喘严重程度呈正相关($P<0.05$),FEV₁%与哮喘严重程度呈负相关($P<0.05$),嗜酸性粒细胞、总 IgE 与哮喘严重程度无相关性($P>0.05$)。对轻度、中度、重度急性支气管哮喘发作的诊断效能显示:血清 miR-1165-3p 的曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 3.085(0.326~29.221)、0.712(0.611~0.829)、0.755(0.602~0.948)。血清 miR-145 的 AUC(0.95CI)分别为 0.833(0.708~0.979)、0.754(0.590~0.964)、0.816(0.671~0.993)。**结论:**血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平具有较高的诊断效能,支气管哮喘越严重,诊断的特异性越高,可作为支气管哮喘严重程度的无创诊断指标。

关键词:支气管哮喘;miR-1165-3p;miR-145;严重程度;诊断效能

中图分类号:R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)06-1076-05

Expression and Clinical Significance of miR-1165-3p and miR-145
in Patients with Bronchial Asthma*TIAN Xiao-mei¹, LI Hu-ming¹, GAO Chun-fang², ZHOU Ying², HAN Zhi-hai^{1Δ}

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Sixth Medical Center of the General Hospital of the Chinese People's

Liberation Army, Beijing, 100039, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

BeiJing ChangPing Hospital, Beijing, 102200, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of MicroRNA (miR)-1165-3p and miR-145 levels in patients with bronchial asthma. **Methods:** 62 patients with bronchial asthma in The Sixth Medical Center of the General Hospital of the Chinese People's Liberation Army from January 2021 to March 2022 were selected as the research group, including 27 cases of mild acute attack, 22 cases of moderate acute attack and 13 cases of severe acute attack. Another 30 healthy subjects of the same period and age were collected as the control group. Quantitative Real-time PCR (RT-PCR) was used to detect the expression levels of serum miR-1165-3p and miR-145 in each group. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum miR-1165-3p and miR-145 in patients with different degrees of bronchial asthma. The diagnostic efficacy of serum miR-1165-3p and miR-145 in different degrees of bronchial asthma was analyzed by receiver operating characteristic (ROC). **Results:** Compared with the control group, the levels of IL-6, eosinophils and total IgE in the study group were significantly increased, while forced expiratory volume in the first second (FEV₁) of forecast (FEV₁%) was significantly decreased ($P<0.05$). The expression levels of serum miR-1165-3p and miR-145 in patients with bronchial asthma of different severity (mild, moderate and severe) were higher than those in healthy control group, the more severe bronchial asthma was, the higher the expression level was, and the difference between groups and within groups was statistically significant($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression levels of miR-1165-3p, miR-145 and IL-6 were positively correlated with the severity of asthma ($P<0.05$), FEV₁% was negatively correlated with the severity of asthma($P<0.05$),

* 基金项目:装备军内科研重要项目(LB20211A010012)

作者简介:田小梅(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:睡眠呼吸暂停综合征、支气管哮喘,E-mail: tianxm1221@163.com

Δ 通讯作者:韩志海(1970-),男,博士,主任医师,研究方向:呼吸危重症、支气管哮喘,E-mail: hanzhihai@sohu.com

(收稿日期:2022-10-24 接受日期:2022-11-19)

eosinophils and total IgE were not correlated with the severity of asthma ($P>0.05$). The area under the curve (AUC) (0.95CI) of serum miR-1165-3p in the diagnosis of mild, moderate and severe acute bronchial asthma were 3.085 (0.326-29.221), 0.712 (0.611-0.829) and 0.755 (0.602-0.948), respectively. The AUC (0.95ci) of miR-145 was 0.833 (0.708-0.979), 0.754 (0.590-0.964), 0.816(0.671-0.993), respectively. **Conclusion:** Serum miR-1165-3p, miR-145 expression levels have high diagnostic efficiency, the more severe bronchial asthma, the higher the specificity of diagnosis, which can be used as non-invasive diagnostic indicators of bronchial asthma severity.

Key words: Bronchial asthma; miR-1165-3p; miR-145; Severity; Diagnostic efficacy

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

Article ID: 1673-6273(2023)06-1076-05

前言

支气管哮喘是一种气道高反应性、由多种细胞因子介导、控制率低、异质性的慢性气道炎症性疾病,为遗传与环境两方面因素共同作用的结果,基因多态性在哮喘发病机制中起一定作用^[1,2]。支气管哮喘分为几种表型和不同的亚群,此外,根据患者的临床症状、第1秒用力呼气容积(FEV_1)或呼气流量峰值(PEF)将其分为不同程度支气管哮喘,它们对药物的反应不同,特别是在吸入皮质类固醇治疗后^[3,4]。临床上,药物的剂量和频次取决于哮喘的严重程度,因此准确确定哮喘水平是临床治疗的关键,但哮喘患者仅根据临床症状和 FEV_1 分级大约低估了35%以上患者的病情而延误治疗^[5]。为合理使用哮喘药物,在确定治疗方法时,识别能够区分哮喘严重程度的特异性生物标志物将有助于更加个体化的治疗。微小RNA(MicroRNA, miR)是一种内源性的单链小分子RNA,不编码蛋白质,在体内成熟后,通过结合RNA诱导沉默复合体在转录后水平调控基因表达,参与各种疾病的基本生物学过程^[6,7]。哮喘发生、发展的过程中炎症反应是重要的病理生理过程,miR能与mRNA结合,通过降解目标mRNA、阻断mRNA翻译来调节蛋白质合成,参与调节免疫应答和炎症通过靶向免疫受体和细胞因子来实现;同时,miR参与了气道变应性炎症的发病机制^[8,9]。因此本研究旨在探讨miR-1165-3p、miR-145在不同程度支气管哮喘患者的表达水平及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年1月-2022年3月中国人民解放军总医院第六医学中心62例支气管哮喘患者作为研究组,纳入标准:支气管哮喘诊断标准遵照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组与中华医学会全科医学分会制定的《中国支气管哮喘防治指南(基层版)》的标准^[10];所有患者均为初诊哮喘患者,且1月内均未使用糖皮质激素及免疫调节剂等药物治疗。排除标准:患者为慢性持续期或临床缓解期;合并有急慢性感染、危重支气管哮喘发作、慢性阻塞性肺疾病、左心功能不全、上气道阻塞性疾病或其他系统严重疾病者;近1月内使用过激素或茶碱等药物治疗者。其中男性33例,女性29例,年龄17-55岁,平均(34.15±8.52)岁。并按哮喘程度不同(依据患者症状、体征及肺功能情况等)分为轻度急性发作组27例,男性12例,女性15例,年龄17-52岁,平均(33.61±8.52)岁;中度急性发作组22例,男性14例,女性8例,年龄18-49岁,平均(31.85±8.52)岁;重度急性发作组13例,男性7例,女性6例,年龄22-55岁,平

均(35.74±8.52)岁。另收集同时期、同年齡段30例健康体检者作为对照组,其中男性16例,女性14例,年龄17-55岁,平均(34.15±8.52)岁。本研究经中国人民解放军总医院第六医学中心医学伦理委员会批准,患者本人及其家属均知情并签署同意书。

1.2 血清 miR-1165-3p、miR-145 检测

(1)血样采集:收集静脉血样本(大约5 mL)到干燥的离心管中,并让其凝结。在2000 rpm离心10 min,将血清收集到无酶EP管中,样品保存在-80℃直到进一步使用。根据制造商的使用说明书,使用血清/血浆miRNA分离试剂盒(RE-0111; Foregene, 中国)得到血清miRNA。使用超微量核酸蛋白测定仪在260/280 nm的条件下测定miRNA的纯度和定量量化(-1000; OneDrop, 中国)。采用实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测血清miR-1165-3p、miR-145表达水平。将获得的血清miRNA使用逆转录方法到cDNA中,利用Mir-XTM miRNA第一链合成试剂盒(638313; Takara, Japan)的PCR Thermocycler(4484075; Thermo Fisher Scientific, USA)在37℃下加热1小时。酶在85℃灭活5分钟后,反应终止。(2)引物序列:miR-1165-3p正向引物为:AGCAGGCGCAGGGGGTGGT-GTGGT; miR-145正向引物为:GTCCAGTTTTC-CCAGGAATCCCT; 逆转录mRQ3'引物。U6为内参基因,U6正向引物:GTGCTCGCTTCGGCAGCACATATATAC, 反向引物:AAAAATATGGAACGCTTCACGAATTTG。(3)检测计算:在ABI StepOnePlus实时PCR系统上进行RT-PCR反应,95℃ 10 s和60℃ 30 s,40次循环。实验重复三次。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算各样本miR-1165-3p、miR-145的相对表达水平。

1.3 临床资料收集及血清生化指标检测

收集并记录所有患者的临床资料。收集静脉血(约4 mL),离心15 min后取上层清液置于-20℃的冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)进行白细胞介素-6(IL-6)、嗜酸性粒细胞、总免疫球蛋白E(IgE)浓度检测,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 FEV_1 占预测值百分比($FEV_1\%$)的检测

患者静息状态下20 min后采用肺功能仪连续检测3次肺通气功能,所检测结果中,若用力肺活量(FVC)和 FEV_1 的变异度均小于5%,则判定为合格,最终结果取3次结果中的最大值。

1.5 统计学方法

采用SPSS22.0统计分析软件。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以频数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。此外,采用Spearman相关分析不同程度支气管哮喘患者与血清miR-1165-3p、miR-145之间的相关性。通过受试者工作特征(ROC)分析血清

miR-1165-3p、miR-145 表达水平对不同程度支气管哮喘的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料对比

与对照组相比,研究组中 IL-6、嗜酸性粒细胞、总 IgE 水平显著升高,FEV₁%则显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。研究组(轻度、中度、重度)和对照组的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、家族史、有无过敏性鼻炎及过敏性支气管哮喘曲霉病比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组临床资料对比
Table 1 Comparison of clinical data of each group

Clinical data	Control group(n=30)	Research group(n=62)			F(χ^2)value	P value
		Mild group(n=27)	Moderate group(n=22)	Severe group(n=13)		
Age($\bar{x}\pm s$)	34.15±8.52	33.61±8.52	31.85±8.52	35.74±8.52	0.623	0.602
Gender(male/female)	16/14	12/15	14/8	13/6	(3.261)	0.353
BMI(kg/m ²)	27.63±3.87	27.93±4.10	29.34±3.92	28.64±3.62	0.983	0.404
Smoking history(%)	13(43.33)	10(37.04)	9(40.91)	6(46.15)	(0.754)	0.860
Family history(%)	12(40.00)	11(40.74)	8(36.36)	4(30.77)	(2.320)	0.509
Rhinallergosis(%)	19(63.33)	17(62.96)	15(68.18)	7(53.85)	(5.037)	0.169
Allergic bronchopulmonary aspergillosis(%)	8(26.67)	4(14.81)	3(13.64)	2(15.38)	(2.766)	0.429
IL-6(pg/mL)	29.51±2.11	43.71±2.70 ^a	71.88±3.03 ^{ab}	88.79±2.75 ^{abc}	2111.269	0.000
Eosinophils($\times 10^9/L$)	0.51±0.11	0.82±0.24 ^a	1.46±0.52 ^{ab}	1.82±0.54 ^{abc}	56.947	0.000
Total IgE(IU/mL)	44.26±1.84	50.28±2.07 ^a	57.00±2.14 ^{ab}	64.83±2.56 ^{abc}	348.820	0.000
FEV ₁ %	88.00±3.63	80.57±4.33 ^a	72.58±3.94 ^{ab}	53.62±4.48 ^{abc}	234.468	0.000

Note: The marked abc was compared with the control group, mild group and moderate group, $P<0.05$.

2.2 血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平比较

不同严重程度支气管哮喘患者(轻度、中度、重度)血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平均高于健康对照组,支气管哮

喘越严重,其表达水平越高,且组间、组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of serum miR-1165-3p and miR-145 expression levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-1165-3p	miR-145
Control group	30	0.19±0.07	0.21±0.07
Research group	Mild group	0.43±0.11 ^a	0.52±0.13 ^a
	Moderate group	0.64±0.15 ^{ab}	0.76±0.17 ^{ab}
	Severe group	0.97±0.21 ^{abc}	1.05±0.20 ^{abc}
F value		125.089	137.533
P value		0.000	0.000

Note: The marked abc was compared with the control group, mild group and moderate group, $P<0.05$.

2.3 血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平和支气管哮喘程度的相关分析

建立 Spearman 相关分析模型。支气管哮喘程度亚变量设计:1=轻度,2=中度,3=重度。经相关分析:miR-1165-3p、miR-145、IL-6 表达水平与哮喘严重程度呈正相关 ($P<0.05$),FEV₁%与哮喘严重程度呈负相关($P<0.05$),嗜酸性粒细胞、总 IgE 与哮喘严重程度无相关性($P>0.05$),见表 3。

2.4 血清 miR-1165-3p、miR-145 在不同程度支气管哮喘患者中的诊断效能评价

进一步探讨血清 miR-1165-3p、miR-145 在不同程度支气管哮喘患者中的诊断效能,建立 ROC 诊断分析模型,并采用组

段建模模式:被分析指标按样本总水平数值范围划分为若干个组段,建立 ROC 曲线(折线)。再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论阈值和敏感度、特异度。其中,分析样本设计如下:(1)对轻度急性发作:以轻度急性发作组为阳性样本,以对照组为阴性样本;(2)对中度急性发作:以中度急性发作组为阳性样本,以对照组和轻度为阴性样本;(3)对重度急性发作:以重度急性发作组为阳性样本,以对照组、轻、中度发作组为阴性样本;经 ROC 分析知:两指标具有较高的诊断价值。其中血清 miR-1165-3p 指标的曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 3.085(0.326~29.221)、0.712(0.611~0.829)、0.755(0.602~0.948)。血清 miR-145 指标的 AUC(0.95CI)分别

表 3 不同程度支气管哮喘患者与 miR-1165-3p、miR-145、IL-6、嗜酸性粒细胞、总 IgE、FEV₁% 水平的相关性分析Table 3 Correlation analysis between bronchial asthma patients with different degrees and miR-1165-3p, miR-145, IL-6, eosinophils, total IgE, FEV₁% levels

Groups	miR-1165-3p		miR-145		IL-6		Eosinophils		Total IgE		FEV ₁ %	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Mild group	0.512	0.000	0.517	0.000	0.501	0.000	0.231	0.063	0.132	0.103	-0.423	0.003
Moderate group	0.462	0.003	0.463	0.007	0.486	0.000	0.154	0.096	0.224	0.096	-0.482	0.005
Severe group	0.523	0.001	0.505	0.002	0.436	0.003	0.221	0.063	0.312	0.123	-0.449	0.007

为 0.833 (0.708~0.979)、0.754 (0.590~0.964)、0.816 (0.671~0.993)。结果表明,患者支气管哮喘越严重,血清 miR-1165-3p、

miR-145 表达水平对哮喘诊断的效能越高。见表 4,图 1。

表 4 血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平对不同程度支气管哮喘的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of serum miR-1165-3p and miR-145 expression levels in different degrees of bronchial asthma

Indexes	Groups	AUC(0.95CI)	Sensitivity	Specificity	Yodon index
miR-1165-3p	Mild group	0.712(0.611~0.829)	0.705	0.719	0.424
	Moderate group	0.755(0.602~0.948)	0.760	0.742	0.502
	Severe group	0.833(0.708~0.979)	0.830	0.831	0.661
miR-145	Mild group	0.754(0.590~0.964)	0.747	0.760	0.507
	Moderate group	0.816(0.671~0.993)	0.824	0.796	0.620
	Severe group	0.857(0.769~0.955)	0.860	0.862	0.722

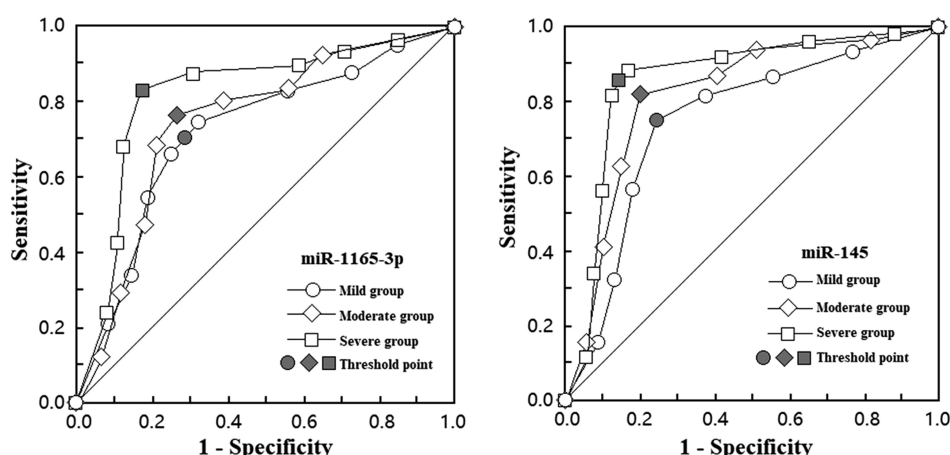


图 1 血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平对不同程度支气管哮喘诊断的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-1165-3p and miR-145 expression levels in diagnosis of bronchial asthma of different degrees

3 讨论

支气管哮喘是一种常见的慢性、异质性疾病,全世界约有 3 亿人受到影响,可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质改变和小的非编码 RNA 调控来调节哮喘进展^[11,12]。气道炎症反复会引起可逆性气道受限、气道重建、气道高反应等病理生理改变,进而引发哮喘^[13]。哮喘患者支气管肺泡灌洗液中分离的外泌体 miR 表型和功能与健康人有显著差异;在受到过敏原刺激后,哮喘患者的痰液中即可检测到含有 RNA 的外泌体^[14]。哮喘生物标志物发现的最大挑战之一是确定一种标志物,既能非侵入性的获得,又能准确反映病人的状态和潜在的药物反应。

miR 是一种单链、非编码的小 RNA 分子,约 20-25 个核苷酸长度。大多数 miR 只部分地与它们的靶点结合,因此一个单

一的 miR 可以有数千个潜在的靶点。miR 由多种细胞产生,可被分泌到体液中,且非常稳定、难以降解,因此使其成为极具吸引力的疾病生物标志物^[15,16]。目前共有 90 多个差异表达的支气管哮喘 miR 被鉴定出来。然而,很少有研究证实这些 miR 可以作为哮喘循环诊断生物标志物的有效性。miR 作为新的基因表达调节因子在研究中具有更重要的意义,在不同的病理生理过程中发挥着核心作用,这些非编码调节 RNA 与炎症反应有关,而炎症是许多肺部疾病的决定性特征,如哮喘^[17,18]。miR 进入细胞质,便与 mRNA 的 3' 未翻译区互补结合,抑制靶基因的表达,参与 Th2 细胞的极化,而哮喘是一种由 Th2 细胞驱动的炎症性疾病^[19]。炎性因子在支气管哮喘发病机制中具有重要作用,Th2 免疫应答释放 Th2 型细胞因子增多,加重白细胞介素(IL)、嗜酸性粒细胞气道炎症,导致哮喘急性发作。本研究显

示,支气管哮喘患者中 IL-6、嗜酸性粒细胞、总 IgE 水平显著升高。已有研究显示,痰液、血清和其他一些体液(如唾液)中均存在 miR。在支气管哮喘患者中,大量的 miR 以细胞特异性的方式表达差异。在小鼠哮喘模型中验证了 CD4⁺ T 细胞中 miR-1165-3p (5'-AGCAGGCGCAGGGGGUGGUGUGGU-3')的存在,而 CD4⁺ T 细胞在哮喘发生过程中具有关键的作用及其在不同物种间的高度进化保守性,因此推测 miR-1165-3p 可能是一种新的哮喘无创生物标志物^[20,21]。miR-1165-3p 可能在分子功能上调控结合和催化反应;在生物学过程中,可能参与了细胞过程和发育过程;在细胞成分中,可能主要在细胞部分发挥作用;在蛋白类 GO 分析中,miR-1165-3p 的潜在功能可能是核酸结合、转录因子和转移酶,靶基因的前 10 个通路分别是 EGF 受体、FGF、趋化因子、整合素、白细胞介素、电离型谷氨酸受体、氧化应激、PDGF、Ras 和 P38 MAPK^[20,21]。miR-1165-3p 表达谱来自脾脏 CD4⁺ T 细胞,而不是肺浸润的 CD4⁺ T 细胞,CD4⁺ T 淋巴细胞在哮喘的发病过程中起重要作用^[22]。miR-145 参与调节气道平滑肌(ASM)的功能,ASM 是气道壁的组成部分,在支气管哮喘慢性炎症存在的情况下,参与气道重构^[23,24]。研究表明,miR-145 是支气管哮喘中 ASM 功能的潜在关键调节因子,尽管在健康患者肺部和健康的 ASM 细胞中特异性高表达,但 miR-145 也可能参与支气管哮喘的发展^[25]。miR-145 是调控干扰素,诱导蛋白 30 和肿瘤坏死因子受体超家族的重要部分,且对平滑肌细胞分化、可塑性和表型分化具有调节作用,并参与调节过敏性气道疾病中的嗜酸性炎症、粘液高分泌、Th2 细胞因子的产生和气道高反应性^[26,27]。Lacedonia D 等^[28]研究表明 miR-145 在哮喘患者血清中呈高表达状态,miR 作为生物标志物的潜在作用,能够区分 ACOS、哮喘和 COPD 患者。此外,嗜中性粒细胞膜脂蛋白是一种与炎症和气道损伤相关的蛋白,在支气管哮喘患者中含量较高,同时哮喘患者线粒体 DNA 可能也发生了改变^[29,30]。

本研究结果显示,不同严重程度支气管哮喘患者血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平均高于健康对照组,支气管哮喘越严重,其表达水平越高,血清 miR-1165-3p、miR-145 对哮喘的诊断效能越高。分析原因可能为在不同程度支气管哮喘患者中 miR 具有差异性表达,嗜酸性粒细胞是哮喘中最显著的炎症细胞,虽以慢性气道炎症为特征,但可有不同的明显气道炎症浸润细胞组成;此外,炎症模式也有很大差异,使得 miR 表达也不同。而支气管哮喘越严重患者,可能合并有肺部基础疾病如慢性阻塞性肺疾病等病变,多种疾病中 miR 表达可能存在重叠,使得 miR 表达越高,诊断效能越高。

综上所述,支气管哮喘患者血清 miR-1165-3p、miR-145 表达水平高于健康人群,且具有较高的诊断效能,支气管哮喘越严重的患者,诊断的特异性越高,可作为支气管哮喘严重程度的无创诊断指标。

参考文献(References)

- [1] Abe Y, Suga Y, Fukushima K, et al. Advances and Challenges of Antibody Therapeutics for Severe Bronchial Asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 83
- [2] Zhao M, Juanjuan L, Weijia F, et al. Expression Levels of MicroRNA-125b in Serum Exosomes of Patients with Asthma of Different Severity and its Diagnostic Significance [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(10): 781-784
- [3] 杜文,刘春涛. 支气管哮喘的表型[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(3): 287-291
- [4] Zhao M, Juanjuan L, Weijia F, et al. Expression Levels of MicroRNA-125b in Serum Exosomes of Patients with Asthma of Different Severity and its Diagnostic Significance [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(10): 781-784
- [5] 王东辉,张方.重症支气管哮喘的诊治进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2019, 12(5): 638-641
- [6] 朱学懿,魏颖,董竞成.微 RNAs(microRNAs)在支气管哮喘中的作用[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(4): 279-284
- [7] 田娇,宁静,徐勇胜.微小 RNA(microRNA)与儿童支气管哮喘关系的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(5): 460-466
- [8] Qiu J, Zhang K, Liu J, et al. The lncRNA PVT1/miR-423-5p axis is positively correlated with the severity of bronchial asthma[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(1): 108-115
- [9] Roffel MP, Boudewijn IM, van Nijnatten JLL, et al. Identification of asthma-associated microRNAs in bronchial biopsies[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(3): 2101294
- [10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中华医学会全科医学分会.中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(5): 331-336
- [11] 胡昕,齐曼古力·吾守尔,王菲,等. ADAM33 基因 DNA 甲基化水平与哮喘患者的关联性研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(8): 971-974
- [12] 杨漾,苏畅,张秋雁,等.表观遗传调控及其在支气管哮喘中的作用机制研究进展[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(22): 34-38
- [13] 王志霞,罗湘,王利江,等.组蛋白去甲基化酶 KDM2A 在支气管哮喘大鼠气道炎症和气道重塑中的作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4): 610-615
- [14] Sánchez-Vidaurre S, Eldh M, Larssen P, et al. RNA-containing exosomes in induced sputum of asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(5): 1459-1461.e2
- [15] Wang W, Sinha A, Lutter R, et al. Analysis of Exosomal MicroRNA Dynamics in Response to Rhinovirus Challenge in a Longitudinal Case-Control Study of Asthma[J]. *Viruses*, 2022, 14(11): 2444
- [16] Wu C, Xu K, Wang Z, et al. A novel microRNA miR-1165-3p as a potential diagnostic biomarker for allergic asthma [J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1): 56-63
- [17] Wang SC, Tsai CW, Chang WS, et al. Genetic variants in miR-145 gene are associated with the risk of asthma in Taiwan[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15155
- [18] Farmanzadeh A, Quej D, Yousefi T. The Interaction Network of MicroRNAs with Cytokines and Signaling Pathways in Allergic Asthma[J]. *Microna*, 2022, 11(2): 104-117
- [19] 周欢,薛征,刘亚尊,等.苦杏仁苷通过 TSLP-DC-OX40 L 通路改善哮喘小鼠 Th1/Th2 免疫失衡的研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(7): 31-35, 40
- [20] Liu Y, Chen Z, Xu K, et al. Next generation sequencing for miRNA profile of spleen CD4⁺ T cells in the murine model of acute asthma[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(8): 1071-1083

- 型磷脂酶 A2-X 表达情况及其与炎症指标的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(24): 6
- [17] 王真, 张家艳, 王玉霞, 等. 重症肺炎合并脓毒症患者外周静脉血 TLR-4、CRP、TNF- α 、PCT 表达水平及近期生存情况[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2517-2523
- [18] Amati F, Simonetta E, Gramegna A, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(154): 190055
- [19] Sever ZK, Bircan HA, Sirin FB, et al. Serum biomarkers in patients with stable and exacerbated COPD-bronchiectasis overlap syndrome [J]. Clin Respir J, 2020, 14(11): 1032-1039
- [20] Wei L, Zhao J, Bao J, et al. The characteristics and clinical significance of mucin levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with interstitial lung disease [J]. J Invest Med, 2019, 67(4): 761-766
- [21] Roach DJ, Ruangnapa K, Fleck RJ, et al. Structural lung abnormalities on computed tomography correlate with asthma inflammation in bronchoscopic alveolar lavage fluid [J]. J Asthma, 2020, 57(9): 968-979
- [22] Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract[J]. mBio, 2017, 8(1): e02287-16
- [23] Byun MK, Chang J, Kim HJ, et al. Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183553
- [24] Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2006, 28(5): 974-979
- [25] Chen CL, Huang Y, Yuan JJ, et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study [J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56(10): 621-629
- [26] Periseleris J, Schelenz S, Loeblinger M, et al. Bronchiectasis severity correlates with outcome in patients with primary antibody deficiency [J]. Thorax, 2021, 76(10): 1036-1039
- [27] Martínez-García MA, Oliveira C, Máz L, et al. Bronchiectasis: A Complex, Heterogeneous Disease[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2019, 55(8): 427-433
- [28] Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, et al. The microbiome in bronchiectasis[J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(153): 190048
- [29] Shkeiri R, Saliba W, Stein N, et al. Exploring factors associated with acquisition and chronicity of infection in bronchiectasis: A population-based study[J]. Respir Med, 2021, 185(8): 106487

(上接第 1080 页)

- [21] 田娇, 宁静, 徐勇胜. 微小 RNA(microRNA)与儿童支气管哮喘关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(5): 460-466
- [22] Wu C, Xu K, Wang Z, et al. A novel microRNA miR-1165-3p as a potential diagnostic biomarker for allergic asthma [J]. Biomarkers, 2019, 24(1): 56-63
- [23] O'Leary L, Sevinç K, Papazoglou IM, et al. Airway smooth muscle inflammation is regulated by microRNA-145 in COPD[J]. FEBS Lett, 2016, 590(9): 1324-1334
- [24] 李颖, 任炳臣, 韩晓庆, 等. 支气管哮喘患者血清 MicroRNA-145 水平表达与肺功能、气道重塑及 Th1/Th2 平衡的关系分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 133-137, 179
- [25] 刘兰英. 微 RNA 在支气管哮喘中与 Th2 相关促炎因子的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(23): 4252-4255
- [26] Dahan D, Ekman M, Larsson-Callerfelt AK, et al. Induction of angiotensin-converting enzyme after miR-143/145 deletion is critical for impaired smooth muscle contractility [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 307(12): C1093-C1101
- [27] 陈培芬, 邱智辉, 黄国华, 等. Anti-miR-145 促进人气道平滑肌细胞增殖及骨桥蛋白合成[J]. 南方医科大学学报, 2015(7): 1073-1075
- [28] Lacedonia D, Palladino GP, Foschino-Barbaro MP, et al. Expression profiling of miRNA-145 and miRNA-338 in serum and sputum of patients with COPD, asthma, and asthma-COPD overlap syndrome phenotype[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1811-1817
- [29] 滕飞, 胡波. 诱导痰生物标志物在哮喘-COPD 重叠综合征中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4684-4687
- [30] Carpagnano GE, Lacedonia D, Carone M, et al. Study of mitochondrial DNA alteration in the exhaled breath condensate of patients affected by obstructive lung diseases [J]. J Breath Res, 2016, 10(2): 026005