

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322057

· 综述 ·

Micro-RNA 在变应性鼻炎中的作用及其研究进展

杨志强¹, 陈小婉², 张小兵²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 变应性鼻炎 (AR) 是发生在鼻黏膜的变态反应性疾病, 其特征是与血清 IgE 水平升高相关的辅助型 T 细胞 2 (Th2) 主导的免疫反应。它不同程度影响个人社会生活、睡眠和工作, 并可增加家庭和社会经济负担。目前 AR 的治疗在免疫疗法、鼻内类固醇、抗组胺药和肥大细胞稳定剂等方面取得了有效进展, 但 20% 的 AR 患者并未表现出足够的主观和客观改善。因此, 深入研究 AR 的发病机制, 并开发用于治疗 AR 的新型制剂已是当务之急。Micro-RNA (miRNA) 是一种基因表达调控小分子 RNA, 被认为与许多炎症性疾病有关, 已经逐渐成为国内外学者研究的重点。本文系统综述了与 AR 密切相关的 miRNA, 并对研究现状做了简要评析, 指出了当前亟待深入研究的问题, 希望能对该领域的发展提供一定的参考。

关键词: 变应性鼻炎; 微小 RNA

中图分类号: R765.21

Role and research progress of micro-RNA in allergic rhinitis

YANG Zhiqiang¹, CHEN Xiaowan², ZHANG Xiaobing²

(1. *the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*; 2. *Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is an allergic disease of the nasal mucosa, which is characterized by an immune response dominated by helper T cell 2 (Th2) associated with elevated serum IgE levels. It greatly affects the social life, sleep and work of individuals. AR increases the burden of family and social economy. At present, effective progress has been made in the treatment of AR in immunotherapy, intranasal steroids and antihistamines, and mast cell stabilizers. However, 20% of AR patients did not show sufficient subjective and objective improvement. Therefore, it is urgent to further study the pathogenesis of AR and develop new preparations for the treatment of AR. Micro-RNA (miRNA) is a kind of small molecule RNA regulating gene expression, which is believed to be related to many inflammatory diseases. It has gradually become the focus of research by scholars at home and abroad. In this paper, AR-related micro-RNA was systematically summarized, and the current research of AR was briefly reviewed. This paper hopes to provide some references for the development of this field, which has pointed out the problems that need to be further studied in AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Micro-RNA

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的免疫反应所驱动的最常见的非感染性鼻炎, 免疫、遗传、物理因素等与其发病机制密切相关。主要表现为鼻塞、清水样鼻漏, 重复阵发性喷嚏^[1]。还与许多呼吸道、眼和耳的疾病, 如鼻窦炎、鼻息肉、咽炎、上呼吸道咳嗽综合征、哮喘、变应性结膜炎以及中耳炎^[2-3]等相关, 严重影响人们的工作和生活。AR 的一线治疗方案为药物治疗与变应原特异性免疫治疗, 前者存

在不少不良反应, 并且往往仅能对症治疗, 而对 AR 的自然病程不起作用^[4]; 而后者存在治疗周期较长的劣势。手术治疗为前两者无效之后采用的二线治疗方案, 且需要严格掌握适应证与禁忌证^[5]。因此加深对 AR 发病机制的认识, 寻找 AR 新的诊治靶点就显得尤为重要。

Micro-RNA (miRNA) 是小的非编码 RNA, 长度约为 18 ~ 22 个核苷酸^[6-7]。miRNA 的主要作用是通过结合到目的 mRNA 3' 端非编码区 (untranslated

第一作者简介: 杨志强, 男, 在读硕士研究生, 住院医师。
通信作者: 张小兵, Email: 3127093868@qq.com

region, UTR)来调节目标基因的表达水平^[8]。miRNA在各种生物学过程如细胞增殖、分化及存活中起着至关重要的作用,被认为参与了一系列炎症反应,并具有易提取性、降低患者风险、定量成本低且结果可重现的优势^[9],并可作为某些疾病的诊断、分类和结果预测的潜在重要临床生物标志物^[10-12]。本综述总结了近年来 miRNA 在 AR 中的表达和功能的最新进展,以增进我们对 miRNA 在 AR 中常见基因调控机制的理解,强调了 miRNA 在 AR 疾病诊断、治疗及疗效评价方面的潜力,并为 miRNA 与 AR 相关后续研究以及临床应用提供了思路。

1 AR 的病理生理

AR 的症状是吸入变应原引起的鼻黏膜炎症的结果,其特征是与血清 IgE 水平升高相关的辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 主导的免疫反应。目前公认的 AR 发病机制是经典的 Th1/Th2 平衡学说。当鼻黏膜暴露于变应原时,变应原被抗原呈递细胞(主要是树突状细胞(dendritic cells, DC))捕获和处理,并呈递给幼稚 T 细胞,诱导其分化为分泌白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-9 和 IL-13 等炎症因子的 Th2 细胞^[13]。这些细胞因子促进 B 细胞表型转换以产生变应原特异性 IgE 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力受体结合而致敏。当再次暴露于变应原时,变应原迅速与上述两种细胞类型表面 IgE 结合,诱导释放多种炎性介质,出现 AR 症状^[3, 13-14]。

Th17 和调节性 T 细胞 (T regulatory cell, Treg) 的发现完善 T 细胞应答的平衡异常理论,并深化了对 AR 发病机制的认识^[15]。Th17 是能够分泌 IL-17 的 CD4⁺ T 细胞,能够产生 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 等炎性因子,以动员、募集、活化包括中性粒细胞和单核细胞在内的各种炎性细胞,促进炎症的进展^[16]。而 Treg 细胞主要通过分泌 IL-10 和转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)抑制抗原特异性免疫反应,诱导免疫耐受^[17]。

此外第二组先天淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 能够被 IL-25 或 IL-33 激活并迅速产生 IL-5 和 IL-13 以促进 AR 的炎症进展^[3, 18]。而肥大细胞的自我放大机制以及与变态效应细胞的相互作用也在变应性疾病的病因学中发挥了重要作用^[3]。

总之,当鼻黏膜暴露于变应原时,引起了 DC、

Th1、Th2、Th17、Treg 等细胞结构和功能的变化,分泌一系列炎症因子,并诱导肥大细胞、嗜碱性粒细胞、ILC2s 等过敏效应细胞的活化,这些细胞彼此联系、互相调节,共同参与构成了 AR 的调节网络。

2 与 AR 炎症进展相关的 miRNA

miRNA 介导 AR 的本质是通过靶向 miRNA 调节 AR 患者免疫细胞应答的平衡,引起相关炎性因子水平的改变。这些 miRNA 可以为 AR 的早期诊断提供一定参考,可能是 AR 治疗的新的靶标,并希望成为 AR 患者疾病监测或者疗效评价的生物标志物。

2.1 miRNA 与 DC 细胞

DC 细胞作为抗原呈递细胞能够高效摄取、加工、提呈抗原,诱导幼稚 T 细胞的分化,在 AR 中起“门户”作用。miR-106b 可以负调节卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 激活的小鼠骨髓来源的树突细胞 (bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs) 中的 Egr-2 基因表达,导致 Th1/Th2 的比例明显上升,以及 IL-12 水平显著上升;并且 miR-106b 的表达被细胞外调节蛋白激酶依赖的 OVA 刺激所抑制^[19]。这种特异性变应原与 miRNA 的相互制约揭示了 AR 免疫调节网络的平衡性与复杂性,提示了 miRNA 在控制 AR 炎症进展的潜力。也有研究指出 miR-132 和 miR-155 在 AR 患者效应 DC 细胞中表达上调,并证明二者是变应性炎症患者血液中 DC 发生变化的相关标志物^[20]。

2.2 miRNA 与 Th1/Th2 细胞

Th1/Th2 细胞平衡作为经典的免疫应答,贯穿了 AR 整个炎性反应,其中 Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等以及 Th1 相关细胞因子 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)/IL-12 等水平的改变与 AR 炎症进展密切联系,而某些 miRNA 参与了这些相关因子的调节。其中 miRNA let-7a 能够促进小鼠 IL-5 和 IL-13 的水平上升,并上调了骨桥蛋白的表达^[21]。另外一项研究发现 miR-155 在变应性 T 细胞中差异表达,并与 IL-4、IL-5 和 IL-13 表达之间的正相关,且其被糖皮质激素抑制^[22]。此外 Zhu 等^[23]通过 miR-155 激动剂或抑制剂干预后发现,miR-155 的上调抑制了转录因子 c-Maf 的表达,并参与了 ILC2s 的激活,促进了 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 上升,从而导致 AR 的气道炎症和过敏症状。一系列研究证明 miRNA 参与了 AR 中 Th/Th2 细胞免疫

失衡,并深化了AR免疫调节网络的认识。

也有研究指出部分miRNA促进了AR中Th1/Th2细胞平衡向Th1方向移动,并可能作为AR潜在的治疗靶点。有研究发现血清miR-181a水平与IL-4/IL-5负相关,而与IFN- γ /IL-12正相关,并与鼻症状总分(total nasal symptom score, TNSS)之间存在显著负相关^[24]。而miR-133b通过靶向抑制NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, Nlrp3)活化,降低鼻摩擦和打喷嚏的频率以及细胞因子(TNF- α 、IL-4、IL-5和IFN- γ)的水平,并减轻鼻黏膜嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润^[25]。此外,miR-146a也可能通过抑制Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)/核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路,降低IL-4、IL-5和IL-13的水平,并增加IFN- γ 和IL-2的分泌^[26]。另外一项研究指出miR-15a-5p通过直接与肾上腺素能受体2(adrenoceptor beta 2, ADRB2)相关mRNA的3'-UTR结合而成为ADRB2的抑制剂,以抑制IL-13诱导的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)和黏蛋白5AC(mucin 5AC, MUC5AC)的表达^[27],抑制AR的炎症进展。

GATA-3是Th2细胞的决定性转录因子,在AR中起重要作用。Chen等^[28]研究发现miR-466a-3p直接针对GATA-3的3'-UTR,抑制小鼠鼻黏膜中GATA-3蛋白的表达,减轻AR的症状和组织学,降低AR小鼠的血清IgE和IL-4水平。也有研究指出circHIPK3和LncGAS5通过负调节共同的靶标miR-495,引起GATA-3蛋白水平的增强,最终促进Th2分化并加重了AR^[29]。而miR-135a能够显著降低AR小鼠GATA-3 mRNA和蛋白质的表达,控制Th1/Th2失衡^[30]。这一系列研究突出了miRNA通过抑制GATA-3表达以治疗AR的潜力。

综上,大量体外及动物实验以及统计学研究证实miRNA参与调节了AR中Th/Th2细胞免疫失衡,并可能作为AR潜在的治疗靶点或是疾病监测及疗效评价的标志物。但目前研究多限于单个miRNA或是单条信号通路,未能形成系统的miRNA调节网络,这制约着实验成果进入临床应用,需要后来者完善及补充。

2.3 miRNA与Treg/Th17细胞

Th17/Treg细胞与Th1/Th2等免疫细胞构成了更为复杂的免疫调节网络,某些miRNA能够调节

Th17/Treg细胞增殖分化以及相关细胞因子的水平。其中Geng等^[31]发现AR患者外周血B细胞的miR-19a水平明显高于健康患者外周血B细胞,并通过体外细胞实验证明miR-19a通过介导AR患者B细胞IL-10启动子位点染色质重塑以促进变应性炎症进展。也有学者发现miR-202-5p在外周血单核细胞及CD4⁺T细胞中表达增加,并在体外抑制Treg细胞的分化,负调控matrilin-2基因,导致IL-4和IL-17A水平上升,IFN- γ 、IL-10和TGF- β 1水平下降,以及2型巨噬细胞的极化^[32-33]。提示了miRNA在AR疾病监测方面的巨大潜力。此外近期有研究证明miR-155通过抑制沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1)和细胞因子信号1(cytokine signaling 1, SOCS1)途径促进Treg细胞的增殖分化;而miR-181a通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B途径促进IL-10和TGF- β 的表达,增强Treg细胞免疫抑制功能^[34],为AR的发病机制提供了新的理解。

2.4 miRNA与单核细胞

单核细胞(monocytes, Mos)参与调节了AR的炎症反应。Luo等^[35]研究发现气道上皮细胞来源的miR-146a可以诱导幼稚Mos产生IL-10,上升Mos中核因子IA的水平,这导致磷酸化信号传导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)的水平增加,从而显著抑制T细胞增殖和Th2细胞因子的释放,抑制AR的发生发展。这突出了miR-146a通过调节Mos在治疗AR方面的潜力。另有研究指出pre-miR-146a的基因的突变位点可能是AR易感性的分子标志物,其基因多态性与中国汉族人群AR易感性相关^[36]。

2.5 miRNA与肥大细胞

肥大细胞在因其表面IgE高亲和力受体以及其脱颗粒释放的大量过敏介质而成为了引起过敏症状的主要效应细胞^[3, 13-14]。Xiao等^[37]研究发现miR-302e负调节人肥大细胞系NF- κ B家族的成员RelA基因在细胞核内的表达,降低变应原引起的炎性因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的mRNA水平。这种抗炎作用表明miR-302e可能通过调节肥大细胞的基因表达而成为治疗AR新的治疗靶标。

2.6 miRNA调控AR的其他机制

miRNA也可通过调控DNA的甲基化控制AR相关基因表达。Cui等^[38]研究发现miR-199-3p靶向Dnmt3a(DNA methyltransferase 3a, DNA甲基转

移酶3a)的 miRNA 非编码区,降低了 Dnmt3a 的表达水平,进而导致 STAT3 的启动子区域甲基化不足,最后促进了组胺、IgE、IL-1 β 、INF- γ 和 TNF- α 等细胞因子的过度表达。并以此为基础提出了与 AR 发作相关的 miR-199-3p-Dnmt3a-STAT3 信号传导通路^[38]。这无疑是为 miRNA 参与 AR 发病机制提供了新的思路。

尽管很多研究已经深入研究 miRNA 与靶基因及相关炎症因子表达水平变化,也有部分研究只是停留在初级阶段。如 Jia 等^[39]通过微阵列检测 AR 患者和健康人群鼻黏膜样品中的 miRNA 表达谱,通过 qPCR 分析验证,并结合统计学分析发现 miR-126-5p、miR-19a-5p、miR-181c-3p 与 TNSS 呈正相关,并未进行进一步的实验论证,这需要后来者进行更深层次的研究来明确这些 miRNA 与 AR 的相关性。

总之,近年的研究表明 miRNA 参与了 AR 疾病进展中 T 细胞的免疫应答,通过靶向 miRNA 对 DC 细胞、Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞、单核细胞、肥大细胞等多个免疫步骤及调节网络进行调节而表现出与 AR 的相关性^[19,21-35,37-48]。而这些研究成果为 AR 的早期诊断、新的治疗靶标和疗效评价提供了思路。但目前部分研究并未深入探究 miRNA 与其靶基因及其相关细胞因子之间的相关性,或者并未明确;并且大部分研究仅着眼于单个或是单条 miRNA 与 AR 的相关性,若是同时研究多个 miRNA 或多个 miRNA 介导的多条信号通路以形成大多数 miRNA 的功能网络,建立完善的 miRNA 调控系统,将使 AR 诊断的灵敏度、特异度大大增加,这也将帮助研究成果进入临床应用,为 AR 患者提供优化的治疗与检测方案,从而提高患者生活质量。

3 AR 治疗后 miRNA 改变

也有学者研究了药物治疗或是免疫治疗 AR 后,某些 miRNA 及相关细胞因子的改变^[20,35,49-50],某些 miRNA 具有作为 AR 疗效评价的标记物的潜力。但目前这类研究较少,此类 miRNA 作为 AR 疗效评价的标记的论据不足,这需要后来者填补这一领域的不足。

其中 Yu 等^[49]研究发现 SIT 或 VD3 处理可增加人外周 B 细胞中 IL-10 的表达,而同时 SIT 和 VD3 处理则可进一步增加 IL-10 的表达。并证明 miR-19a 和 B 细胞中 IL-10、mRNA 之间存在显著的负相关。VD3 处理后,外周 B 细胞中存在骨化三

醇/VD 受体/维甲酸 X 受体复合物,该复合物与 miR-19a 启动子位点结合并抑制 miR-19a 基因转录。这说明 VD3 通过调节外周 B 细胞中 miR-19a 和 IL-10 的表达可显著提高 SIT 抑制 AR 症状的效果。因此 SIT 和 VD3 同时治疗 AR 可能是 AR 的一种新颖疗法^[49]。而 Luo 等^[35]发现 AR 患儿 SIT 治疗后,miR-146a 和 FOXP3 的 mRNA 的水平升高,TRAF6 蛋白水平下降,IL-5 水平降低,IL-10 水平升高,并且其 IL-10⁺、CD4⁺ T 细胞比例上升。另有学者研究了 IB 处理对 OVA 敏小鼠鼻黏膜 mRNA 转录组和 miRNA 谱的影响,并发现 IB 下调了 Th2 细胞因子的表达水平,且在局部上调 FOXP3 和 IL-10 的表达水平以改善鼻过敏症状^[50]。有意思的是,有研究指出 miR-132 和 miR-155 在 AR 患者血清中表达下调,但是经 SIT 治疗后,这些 miRNA 并没有显著改变^[20]。这说明使用此类 miRNA 作为 AIT 功效的标记仍然非常具有挑战性。

4 总结与展望

近年来学者们利用生物信息学、表观遗传学和动物实验与临床研究等方式证明越来越多的 miRNA 通过靶向 miRNA 调控免疫细胞应答以及相关炎症因子表达,并且取得了一定成果。如 Cui^[38]提出的 miR-199-3p-Dnmt3a-STAT3 信号传导通路,被证明与 AR 的发生发展息息相关。同样,Gao 等^[41]也提出了 miR-16/IKK β /NF- κ B 轴,并指出了调控 miR-16 可能是调节鼻部炎症和预防 AR 形成的有益方法;此外 Liu 等^[44]也发现了 miR-487b 在 AR 中的抑制功能,并揭示了 miR-487b/IL-33-ST2 轴可能是治疗 AR 的潜在治疗靶标。这些研究都为 AR 的预防和治疗以及疗效评价提供了方向。然而药物干预后 miRNA 发生改变的研究太少,近 5 年来只有 4 篇文献与之相关。并且仅有 1 篇文献研究了环境污染(PM2.5)通过调节 miRNAs 的差异表达,调控着 AR 的疾病进展^[51]。这些都需要后来者填补本研究领域的不足。

虽然有关 miRNA 与 AR 的研究已经成为热点,目前有关研究仍然处于初级阶段。AR 是一种多因素调控的疾病,当前的研究几乎均着眼于 T 细胞免疫应答,可以考虑与 AR 其他因素的相关性研究。并且动物模型数量不足、人体细胞实验太少和目前几乎所有实验仅仅只着眼于单个 miRNA 或多个 miRNA 介导的单条信号通路等都制约着研究成果

进入临床运用。因此扩大动物实验规模,选择不同地区、不同肤色、不同年龄等人群进行实验有助于全面研究 miRNA 与 AR 的相关性。此外同时研究多个 miRNA 或多个 miRNA 介导的多条信号通路以形成大多数 miRNA 的功能网络也将对研究成果进入临床应用产生极大助力。这不仅有利于揭示 AR 的发病机理和 miRNA 的作用,而且还可以为 AR 的抗炎治疗提供潜在的药物靶标和治疗方向。

参考文献:

- [1] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(3): 331-345.
- [2] Wojas O, Arcimowicz M, Furmanczyk K, et al. The relationship between nasal polyps, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and non-allergic rhinitis[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021, 38(4): 650-656.
- [3] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4): 300-353.
- [4] Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(10): 1337-1347.
- [5] 余少卿,王向东,徐睿,等.变应性鼻炎的外科手术治疗专家共识(2022,上海)[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(01): 7-17.
- [6] Sun M, Kraus WL. From Discovery to function: The expanding roles of long nonCoding RNAs in physiology and disease[J]. *Endocrine Reviews*, 2015, 36(1): 25-64.
- [7] Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential[J]. *Cell*, 2001, 107(7): 823-826.
- [8] Jinek M, Doudna JA. A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference[J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 405-412.
- [9] Panganiban RP, Wang Y, Howrylak J, et al. Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1423-1432.
- [10] Lv M, Zhong Z, Chi H, et al. Genome-wide screen of miRNAs and targeting mRNAs reveals the negatively regulatory effect of miR-130b-3p on PTEN by PI3K and integrin β 1 signaling pathways in bladder carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1): 78.
- [11] Chang C, Liu T, Huang Y, et al. MicroRNA-134-3p is a novel potential inhibitor of human ovarian cancer stem cells by targeting RAB27A[J]. *Gene*, 2017, 605: 99-107.
- [12] Zhang XX, Deng LH, Chen WW, et al. Circulating microRNA 216 as a marker for the early identification of severe acute pancreatitis[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(2): 178-186.
- [13] Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 445-454.
- [14] 王敏,张伟,张罗.过敏性鼻炎及过敏原免疫治疗机制的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(12): 1137-1140.
- [15] 李华斌,许庚.变应性鼻炎特异性免疫治疗机制研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12): 1058-1062.
- [16] Abadja F, Sarraj B, Ansari MJ. Significance of T helper 17 immunity in transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17(1): 8-14.
- [17] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(4): 735-746.
- [18] 郭胤仕,卢慧. II 型固有淋巴细胞在变应性鼻炎发病机制中的作用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(1): 9-12.
- [19] Tang H, Jiang H, Zheng J, et al. MicroRNA-106b regulates pro-allergic properties of dendritic cells and Th2 polarisation by targeting early growth response-2 in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 866-874.
- [20] Lombardi V, Luce S, Moussu H, et al. Effector and regulatory dendritic cells display distinct patterns of miRNA expression[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2017, 5(3): 310-317.
- [21] Yu H, Sun H, Wang Z, et al. MicroRNA let-7a up-regulates OPN expression in a mouse model of allergic rhinitis[J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(11): 955-960.
- [22] Daniel E, Roff A, Hsu MH, et al. Effects of allergic stimulation and glucocorticoids on miR-155 in CD4(+) T-cells[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2018, 7(4): 57-66.
- [23] Zhu Y, Liu Y, Zhu X, et al. Upregulation of miR-155 regulates group 2 innate lymphoid cells by targeting c-maf in allergic rhinitis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173564.
- [24] Liu W, Zeng Q, Luo R. Correlation between Serum Osteopontin and miR-181a Levels in Allergic Rhinitis Children[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9471215.
- [25] Xiao L, Jiang L, Hu Q, et al. MicroRNA-133b ameliorates allergic inflammation and symptom in murine model of allergic rhinitis by targeting Nlrp3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 901-912.
- [26] Wang J, Cui Z, Liu L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(13): 1095-1105.
- [27] Wang L, Lv Q, Song X, et al. ADRB2 suppresses IL-13-induced allergic rhinitis inflammatory cytokine regulated by miR-15a-5p[J]. *Hum Cell*, 2019, 32(3): 306-315.
- [28] Chen Z, Deng Y, Li F, et al. MicroRNA-466a-3p attenuates allergic nasal inflammation in mice by targeting GATA3[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(3): 366-375.
- [29] Zhu X, Wang X, Wang Y, et al. The regulatory network among CircHIPK3, LncGAS5, and miR-495 promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 216.
- [30] Deng YQ, Yang YQ, Wang SB, et al. Intranasal administration of lentiviral miR-135a regulates mast cell and allergen-induced inflammation by targeting GATA-3[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139322.
- [31] Geng XR, Qiu SQ, Yang LT, et al. Allergen-specific immune response suppresses interleukin 10 expression in B cells via increas-

- ing micro-RNA-17-92 cluster[J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(6): 449–454.
- [32] Wang L, Liu X, Song X, et al. MiR-202-5p promotes M2 polarization in allergic rhinitis by targeting MATN2[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178(2): 119–127.
- [33] Wang L, Yang X, Li W, et al. MiR-202-5p/MATN2 are associated with regulatory T-cells differentiation and function in allergic rhinitis[J]. *Hum Cell*, 2019, 32(4): 411–417.
- [34] Zeng Q, Liu W, Luo R, et al. MicroRNA-181a and microRNA-155 are involved in the regulation of the differentiation and function of regulatory T cells in allergic rhinitis children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(4): 434–442.
- [35] Luo X, Han M, Liu J, et al. Epithelial cell-derived micro RNA-146a generates interleukin-10-producing monocytes to inhibit nasal allergy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15937.
- [36] 邓玉琴, 杨雅琪, 陶泽璋, 等. 微小RNA单核苷酸多态性与中国南方汉族人群变应性鼻炎易感性的研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(1): 1–4.
- [37] Xiao L, Jiang L, Hu Q, et al. MiR-302e attenuates allergic inflammation in vitro model by targeting RelA [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20180025.
- [38] Cui X, Guo Y, Wang Q, et al. MiR-199-3p-Dnmt3a-STAT3 signalling pathway in ovalbumin-induced allergic rhinitis [J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(8): 1286–1295.
- [39] Jia M, Chu C, Wang M. Correlation of microRNA profiles with disease risk and severity of allergic rhinitis [J]. *International J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(3): 1791–1802.
- [40] Wu G, Yang G, Zhang R, et al. Altered microRNA expression profiles of extracellular vesicles in nasal mucus from patients with allergic rhinitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(5): 449–457.
- [41] Gao Y, Yu Z. MicroRNA16 inhibits interleukin13 induced inflammatory cytokine secretion and mucus production in nasal epithelial cells by suppressing the IkkappaB kinase beta/nuclear factorkappaB pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 4042–4050.
- [42] Shi L, Yin W, Zhang Z, et al. Intestinal dysbacteriosis potentiates ovalbumin-induced allergic airway inflammation by inhibiting microRNA-130a to upregulate tumor necrosis factor alpha [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 34–40.
- [43] Wang T, Chen D, Wang P, et al. miR-375 prevents nasal mucosa cells from apoptosis and ameliorates allergic rhinitis via inhibiting JAK2/STAT3 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 621–627.
- [44] Liu HC, Liao Y, Liu CQ. miR-487b mitigates allergic rhinitis through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23): 8076–8083.
- [45] Hu D, Zhang Z, Ke X, et al. A functional variant of miRNA-149 confers risk for allergic rhinitis and comorbid asthma in Chinese children [J]. *Int J Immunogenet*, 2017, 44(2): 62–70.
- [46] Zhou F, Liu P, Lv H, et al. miR-31 attenuates murine allergic rhinitis by suppressing interleukin-13-induced nasal epithelial inflammatory responses [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 42.
- [47] Wang T, Wang P, Chen D, et al. circARRDC3 contributes to interleukin13 induced inflammatory cytokine and mucus production in nasal epithelial cells via the miR375/KLF4 axis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2): 141.
- [48] Zhou Y, Zhang T, Yan Y, et al. MicroRNA-223-3p regulates allergic inflammation by targeting INPP4A [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87(5): 591–600.
- [49] Yu ZJ, Zeng L, Luo XQ, et al. Vitamin D3 inhibits micro RNA-17-92 to promote specific immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 546.
- [50] Hou M, Li W, Xie Z, et al. Effects of anticholinergic agent on miRNA profiles and transcriptomes in a murine model of allergic rhinitis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6558–6569.
- [51] Huang Y, Guo ZQ, Zhang RX, et al. Effect of PM2.5 on microRNA expression and function in nasal mucosa of rats with allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(4): 543–553.

(收稿日期:2022-02-28;网络首发:2022-05-19)

本文引用格式:杨志强, 陈小婉, 张小兵. Micro-RNA 在变应性鼻炎中的作用及其研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(1): 123–128. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322057
Cite this article as: YANG Zhiqiang, CHEN Xiaowan, ZHANG Xiaobing. Role and research progress of micro-RNA in allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(1): 123–128. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322057