

# 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

李颖<sup>1</sup>, 任炳臣<sup>2</sup>, 韩晓庆<sup>3</sup>, 王永红<sup>1</sup>, 赵京梅<sup>1</sup>, 李静<sup>1</sup>, 王海静<sup>1</sup>, 肖宁<sup>1</sup>, 何洪英<sup>1</sup>

(1. 邯郸市中心医院呼吸内科一病区, 河北邯郸 056001; 2. 邯郸市第一医院院前急救, 河北邯郸 056002; 3. 河北省华北理工大学附属医院呼吸内科, 河北唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨支气管哮喘(BA)患者血清微小核糖核酸-145(miR-145)表达水平与肺功能、气道重塑、辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(Th1/Th2)平衡的关系。方法 纳入邯郸市中心医院2018年7月~2020年7月收治的BA患者90例作为BA组,另选取同期于邯郸市中心医院体检的62例健康志愿者作为健康组。比较两组血清miR-145表达水平,肺功能指标[1秒用力呼气容积(FEV1),用力肺活量(FVC),FEV1/FVC,峰值呼气流速(PEF)和最大呼气中期流量(MMEF<sub>75/25</sub>)],气道重塑指标[气道总面积(Ao),气道腔面积(Ai),气道外径(D),气道内径(L),支气管管壁厚度与外径比值(T/D)和气道壁面积占气道总截面积百分比(WA%)],Th1和Th2,并计算二者比值Th1/Th2。比较两组Th1和Th2细胞生成的主要因子[干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),白介素-4(IL-4)]和T细胞亚群(Tc1,Tc2)水平,分析血清miR-145表达水平与肺功能、气道重塑及Th1,Th2细胞以及IFN- $\gamma$ ,IL-4,Tc1,Tc2水平的相关性。结果 BA组血清miR-145表达水平较健康组明显升高,而FEV1,FVC,PEF,MMEF<sub>75/25</sub>,FEV1/FVC较健康组明显下降,差异均有统计学意义( $t=7.252\sim56.696$ ,均 $P<0.05$ )。BA组D,Ao,T/D和WA%高于健康组,差异均有统计学意义( $t=5.687\sim21.897$ ,均 $P<0.05$ ),且BA组Th1,Th1/Th2,Tc1,Tc1/Tc2和IFN- $\gamma$ 较健康组显著降低,而Th2,Tc2,IL-4高于健康组( $t=8.054\sim25.194$ ,均 $P<0.05$ )。血清miR-145表达水平与FEV1,FVC,PEF,MMEF<sub>75/25</sub>,FEV1/FVC,Th1,Th1/Th2,IFN- $\gamma$ ,Tc1,Tc1/Tc2呈负相关( $r=-0.711\sim-0.403$ ,均 $P<0.05$ ),与D,Ao,T/D,WA%,Th2,IL-4和Tc2呈正相关( $r=0.409\sim0.624$ ,均 $P<0.05$ )。结论 BA患者的血清miR-145表达水平明显上调,其表达与患者肺功能、气道重塑以及Th1/Th2存在一定关系,临床可以考虑将其作为治疗支气管哮喘的新靶点。

**关键词:**支气管哮喘;微小核糖核酸-145;肺功能;气道重塑;辅助性T细胞1;辅助性T细胞2

**中图分类号:** R562.25; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2021)05-133-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.030

## Relationship between Serum MicroRNA-145 Expression with Lung Function, Airway Remodeling and Th1/Th2 Balance in Patients with Bronchial Asthma

LI Ying<sup>1</sup>, REN Bing-chen<sup>2</sup>, HAN Xiao-qing<sup>3</sup>, WANG Yong-hong<sup>1</sup>, ZHAO Jing-mei<sup>1</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, WANG Hai-jing<sup>1</sup>,  
XIAO Ning<sup>1</sup>, HE Hong-ying<sup>1</sup>

(1. the First ward of Respiratory, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056001, China; 2. Prehospital Emergency Care, the First Hospital of Handan, Hebei Handan 056002, China; 3. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Hebei Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between serum MicroRNA-145 (miR-145) with lung function, airway remodeling and helper T cells 1/helper T cells 2 (Th1/Th2) in patients with bronchial asthma (BA). **Methods** 90 patients with BA admitted to Handan Central Hospital from July 2018 to July 2020 were included as the BA group, and 62 healthy volunteers who received physical examination in Handan Central Hospital during the same period were selected as the healthy group. The expression level of serum miR-145 and pulmonary function indexes [forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, peak expiratory flow (PEF), maximal mediate expiratory flow (MMEF<sub>75/25</sub>)], airway remodeling index [total airway crosssectional area(Ao), area of airway (Ai), external diameter (D), lumen diameter (L), airway wall thickness/external diameter (T/D), percentage of wall area (WA%)] and Th1, Th2 of two groups were compared, the ratio of

**基金项目:** 河北省2015年医学科学研究重点课题计划(编号20150535)。

**作者简介:** 李颖(1983-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:重症肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺癌等, E-mail: liying19830318@163.com.

the two Th1/Th2 was calculated. The levels of main factors [interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-4 (IL-4)] and T cell subsets (Tc1, Tc2) were compared between the two groups. The correlation between serum miR-145 expression and lung function, airway remodeling, Th1, Th2 cells, IFN- $\gamma$ , IL-4, Tc1, Tc2 levels were analyzed. **Results** The expression level of serum miR-145 in the BA group was significantly higher than that in the healthy group, while FEV1, FVC, PEF, MMEF<sub>75/25</sub>, FEV1/FVC were significantly lower than those in the healthy group, the difference were statistically significant ( $t=7.252\sim56.696$ , all  $P<0.05$ ). The levels of D, Ao, T/D and WA% in BA group were higher than those in healthy group, the difference were statistically significant ( $t=5.687\sim21.897$ , all  $P<0.05$ ), and the levels of Th1, Th1/Th2, Tc1, Tc1/Tc2 and IFN- $\gamma$  in BA group were significantly lower than those in healthy group, while the levels of Th2, Tc2 and IL-4 in BA group were higher than those in healthy group, the difference were statistically significant ( $t=8.054\sim25.194$ , all  $P<0.05$ ). The expression level of serum miR-145 were negatively correlated with FEV1, FVC, PEF, MMEF<sub>75/25</sub> and FEV1/FVC, Th1, Th1/Th2, IFN- $\gamma$ , Tc1, Tc1/Tc2 ( $r=-0.711\sim-0.403$ , all  $P<0.05$ ), and positively correlated with D, Ao, T/D, WA%, Th2, IL-4 and Tc2 ( $r=0.409\sim0.624$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression level of serum miR-145 in BA patients was significantly up-regulated, and its expression was correlated with lung function, airway remodeling and Th1/Th2. It can be considered as a new target for the treatment of bronchial asthma.

**Keywords:** bronchial asthma; miR-145; lung function; airway remodeling; helper T cells 1; helper T cells

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 的发生机制比较复杂, 临床认为是免疫因素、炎症介质等相互作用所致的结果, 而辅助性 T 细胞 1/ 辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 1/helper T cell 2, Th1/Th2) 失衡与炎症介质密切相关<sup>[1]</sup>。Th1 细胞能够分泌干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 等因子, 促使巨噬细胞活化, 对机体免疫、炎症有调节作用, Th2 细胞能够分泌白介素-4 (interleukin-4, IL-4), 白介素-13 (Interleukin-13, IL-13) 等因子, 具有促炎作用<sup>[2]</sup>。通常 Th1 和 Th2 细胞处于平衡状态, 一旦二者失衡, 易引起气道炎症疾病, 以 BA 最常见<sup>[3]</sup>。气道重塑在哮喘中呈进行性发展, 可加重气道壁形态异常, 致病情进展为重度哮喘, 随着哮喘程度加重, 对肺功能的影响也越大<sup>[4]</sup>。既往对这类患者给予激素治疗, 但部分病人治疗无效<sup>[5]</sup>, 因此临床需寻求可靠调控因子, 明确新的干预靶点。近年来, 有学者发现微小核糖核酸-145 (micro ribonucleic acid-145, microRNA-145, 简称 miR-145) 基因可能参与了肺损害气道高反应的病变过程, 与慢性阻塞性肺疾病有关<sup>[6]</sup>。而该病和哮喘有诸多相似之处, 因此 miR-145 可能也参与了哮喘进展过程, 但目前哮喘患者 miR-145 的表达水平及其在哮喘发生发展中的作用机制尚不清楚, 临床仍需大量研究对此予以论证, 鉴于此, 本研究拟探讨 BA 患者血清 miR-145 表达水平与肺功能、气道重塑、Th1/Th2 的关系。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入邯郸市中心医院 2018 年 7 月~2020 年 7 月收治的 BA 患者 90 例作为 BA 组, 另选取同期于邯郸市中心医院体检的 62 例健康志愿者作为健康组。研究方案获得邯郸市中心医院伦理委员会批准。纳入标准: ① BA 组: 满足中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防

治指南 (2016 年版)》中的相关标准<sup>[7]</sup>, 年龄 $\geq 18$ 岁; 急性发作期病例; 初诊病例; 能配合完成相关检查; 精神状态、认知功能正常; 知情同意。②健康组: 性别、年龄等基线资料与 BA 组匹配; 身体健康状况良好; 能配合完成相关检查; 精神状态、认知功能正常; 知情同意。排除标准: 因肺炎、肺间质性疾病等其他因素所致的喘息、咳嗽等症状者; 自身免疫性疾病者; 恶性肿瘤者; 入院前三个月内有激素药物、解痉平喘治疗史者; 肝、肾、心等脏器严重受损者; 危重症者。BA 组男性 47 例, 女性 43 例, 年龄 23~45 岁, 平均年龄  $33.94 \pm 8.75$  岁; 并发过敏性鼻炎 4 例; 并发过敏史 3 例; 体质指数  $18\sim24\text{kg/m}^2$ , 平均年龄  $22.15 \pm 1.41\text{kg/m}^2$ ; 并发吸烟史 16 例; 并发饮酒史 18 例; 并发家族遗传史 15 例。健康组男性 34 例, 女性 28 例, 年龄 22~48 岁, 平均年龄  $31.65 \pm 9.02$  岁; 并发过敏性鼻炎 1 例; 并发过敏史 1 例; 体质指数  $18\sim24\text{kg/m}^2$ , 平均  $22.89 \pm 1.64\text{kg/m}^2$ ; 并发吸烟史 10 例; 并发饮酒史 13 例; 并发家族遗传史 9 例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

1.2 仪器与试剂 主要仪器为高速离心机 (山东博科集团, TG-16W), 恒温箱 (北京福意电器, FYL-YS-430L), 荧光 PCR 板 (Roche 罗氏, 4729692001 96 孔板), 电泳仪 (济南来宝医疗器械, DYY-6D), 紫外分光光度计 (上海屹谱仪器制造有限公司, U-T6A)。主要试剂为 Trizol 试剂盒 (无锡百泰克生物), 琼脂糖 (北京中科瑞泰生物)、引物 (经上海生物工程设计)。

1.3 方法 受试者在就诊或体检当日, 接受相关检查与指标检测。血清 miR-145: 在受试者空腹状态下, 采集肘静脉血 3ml, 行离心处理, 时间为 10min, 转速 3 000r/min, 分离血清, 存放于  $-70^\circ\text{C}$  环境待测。经实时荧光定量-聚合酶链

式反应 (real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测, 利用 Trizol 试剂盒提取总 RNA, 通过琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 纯度, 采用 Stem-loop 法行 miRNA 逆转录合成 cDNA, 将该反应液经 qRT-PCR 法予以检测, 扩增反应条件为 95℃ 预变性 10min, 95℃ 变性 10s、50℃ 退火 50s、72℃ 延伸 30s, 共 40 个循环, 以 U6 作为内参引物。引物序列: (1) miR-145: 正向引物为 5'-CCTCACGGTCCAGTTTCCC-3', 反向引物为 5'-GCAAATCCAGCTGTGAAACCA-3'; (2) U6: 正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 反向引物为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3', 引物经上海生物工程设计。待扩增反应完毕, 按照每间隔 5s 增加 1℃ 的条件, 继续加热至 99℃, 建熔解曲线, 经  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  表示血清 miR-145 相对表达量。肺功能检测: 利用涵飞医疗 (上海) S-980A I 肺功能检测仪测定 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1), 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 峰值呼气流速 (peak expiratory flow, PEF), 最大呼气中期流量 (maximal mediate expiratory flow 75/25, MMEF<sub>75/25</sub>), 并计算 FEV1 与 FVC 的比值, 即 FEV1/FVC。气道重塑指标: 经德国西门子 Sensation 64 高分辨率 CT 进行测定, 选用薄层技术, 层间距、层厚均为 1.0mm, 扫描电压、矩阵分别为 120MV, 512×512, 通过骨建法行重塑, 受试者均接受深吸气、深呼气末屏气相扫描, 各层面取两个清晰影像行气道测量, 各部位取均值作为最终结果, 内容包括气道总面积 (total

airway crosssectional area, Ao)、气道腔面积 (area of airway, Ai)、气道外径 (external diameter, D), 气道内径 (lumen diameter, L), 从而计算支气管管壁厚度与外径比值 (airway wall thickness/External diameter, T/D), 气道壁面积占气道总截面积百分比 (Percentage of wall area, WA%)。T/D=[(D-L)/2]/D, WA%=(Ao-Ai)/Ao×100%。Th1, Th2, T 细胞亚群 [T cell subsets1 (Tc1), T cell subsets2 (Tc2)] 及 IFN- $\gamma$ , IL-4 检测: 在受试者空腹下, 取 4ml 肘静脉血, 分装于两管, 每管各 2ml, 一管经美国贝克曼库尔特 CytoFLEX 流式细胞仪检测外周血 Th1, Th2 细胞以及 Tc1, Tc2 细胞, 另一管行离心处理, 2 500 r/min 离心 15min, 离心半径 8cm, 取血清存放于低温冰箱待测, 经酶联免疫吸附试剂盒 (上海仁捷生物) 测定血清 IFN- $\gamma$ , IL-4 水平。

1.4 统计学分析 使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。观测资料中的计量数据, 均通过正态性检验, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述。两组间的比较, 方差齐同为成组  $t$  检验, 方差不齐同为校正  $t$  检验 (统计量为  $t'$ )。计数资料以例数及率描述。两组间比较为卡方检验或校正卡方检验 (统计量为  $\chi^2$ )。各指标间的相关分析为 Pearson 相关检验。统计推断的检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组血清 miR-145 表达水平及肺功能指标比较 见表 1。BA 组血清 miR-145 表达水平高于健康组, 而 FEV1, FVC, PEF, MMEF<sub>75/25</sub> 和 FEV1/FVC 均低于健康组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 两组血清 miR-145 表达水平及肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	BA 组 (n=90)	健康组 (n=62)	$t$	$P$
miR-145 ( $2^{-\Delta\Delta C_t}$ )	2.98 $\pm$ 0.49	1.32 $\pm$ 0.25	27.380	0.000
FEV1 (L)	1.66 $\pm$ 0.28	2.37 $\pm$ 0.31	14.704	0.000
FVC (L)	2.65 $\pm$ 0.47	3.38 $\pm$ 0.69	7.762	0.000
PEF (L/s)	5.34 $\pm$ 1.26	6.45 $\pm$ 1.02	7.252	0.000
MMEF75/25 (L/s)	0.43 $\pm$ 0.07	1.39 $\pm$ 0.12	56.696	0.000
FEV1/FVC (%)	62.64 $\pm$ 3.97	70.12 $\pm$ 6.51	8.072	0.000

2.2 两组气道重塑指标比较 见表 2。BA 组 D, Ao, T/D, WA% 均显著高于健康组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 两组 L, Ai 比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 2 两组气道重塑指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	BA 组 (n=90)	健康组 (n=62)	$t$	$P$
L (mm)	2.64 $\pm$ 0.51	2.66 $\pm$ 0.46	0.247	0.805
D (mm)	4.84 $\pm$ 0.41	4.47 $\pm$ 0.37	5.687	0.000
Ao (mm <sup>2</sup> )	22.39 $\pm$ 5.35	14.62 $\pm$ 3.64	10.656	0.000
Ai (mm <sup>2</sup> )	5.43 $\pm$ 1.19	5.01 $\pm$ 1.88	1.557	0.123
T/D (%)	22.73 $\pm$ 0.71	20.25 $\pm$ 0.65	21.897	0.000
WA (%)	75.75 $\pm$ 7.54	65.73 $\pm$ 6.38	8.561	0.000



2.3 两组 Th1, Th2, Tc1, Tc2 细胞及血清 IFN- $\gamma$ , IL-4 比较 见表 3。BA 组 Th1, Th1/Th2, Tc1, Tc1/

Tc2 和 IFN- $\gamma$  均低于健康组, 而 Th2, Tc2 和 IL-4 较健康组显著升高, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表 3 两组 Th1, Th2, Tc1, Tc2 细胞及血清 IFN- $\gamma$ , IL-4 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	BA 组 (n=90)	健康组 (n=62)	t	P
Th1 (%)	0.50 $\pm$ 0.11	0.79 $\pm$ 0.15	13.004	0.000
Th2 (%)	0.84 $\pm$ 0.27	0.58 $\pm$ 0.12	8.054	0.000
Th1/Th2	0.59 $\pm$ 0.08	1.36 $\pm$ 0.31	19.124	0.000
Tc1 (%)	14.04 $\pm$ 1.76	30.61 $\pm$ 6.57	22.799	0.000
Tc2 (%)	10.06 $\pm$ 3.25	3.48 $\pm$ 0.45	15.822	0.000
Tc1/Tc2	1.40 $\pm$ 0.32	8.79 $\pm$ 2.76	25.194	0.000
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	19.97 $\pm$ 4.45	33.43 $\pm$ 5.52	16.598	0.000
IL-4 (ng/ml)	18.41 $\pm$ 4.89	7.31 $\pm$ 1.54	20.134	0.000

2.4 BA 患者血清 miR-145 表达水平与肺功能、气道重塑及 Th1, Th2, Tc1, Tc2 的相关性 经 Pearson 线性相关分析显示, 血清 miR-145 表达水平与 FEV1, FVC, PEF, MMEF<sub>75/25</sub>, FEV1/FVC, Th1, Th1/Th2, IFN- $\gamma$ , Tc1 和 Tc1/Tc2 呈负相关 ( $r = -0.612, -0.403, -0.490, -0.534, -0.558, -0.537, -0.619, -0.591, -0.711$  和  $-0.619$ , 均  $P < 0.05$ ), 而其与 D, Ao, T/D, WA%, Th2, IL-4 和 Tc2 呈正相关 ( $r = 0.577, 0.556, 0.416, 0.409, 0.542, 0.508$  和  $0.624$ , 均  $P < 0.05$ ), 血清 miR-145 与 L, Ai 无相关性 ( $r = 0.305, 0.319$ , 均  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

BA 是由肥大细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞等多种细胞因子参与的一种呼吸系统疾病, 大部分患者既往有哮喘家族史<sup>[8]</sup>。研究表明在哮喘发病过程中, CD<sup>4+</sup>T 细胞发挥了重要作用, 其受抗原刺激后, 可分化 Th1 和 Th2 细胞亚群, 而 Th1 和 Th2 细胞亚群失衡可能参与了哮喘炎症的进展过程<sup>[9]</sup>。近年来, 研究发现 BA 发病可能与 miRNA 表达有关, 其可能通过影响炎症因子释放参与 BA 的病理改变<sup>[10]</sup>。哮喘患者伴有明显的气道病理改变, 具体表现为气道上皮增厚、支气管腺体肥大、气道平滑肌细胞增殖等, 能引起气道高反应<sup>[11]</sup>。研究认为 miRNA-145 与气道高反应性发生有关, 但作用机制不明确<sup>[12]</sup>。鉴于此, 临床可考虑观察 BA 患者血清 miR-145 表达水平变化, 以便进一步了解病情, 提出针对性治疗方案。

本结果显示 BA 患者的血清 miR-145 表达水平增高。炎症反应促进了 BA 进展, 例如 IL-4, IL-13 等炎症介质大量释放, 能通过对 B 细胞进行刺激, 致抗体免疫球蛋白 M 与免疫球蛋白 E 生成, 加重气道高反应<sup>[13]</sup>。miR-145 是高度保守的一种 miRNA, 小鼠实验<sup>[14]</sup>提示其能调控细胞免疫以及炎症进展, 对 IL-1, IL-6 等因子有调控作用, 表明 miR-145 可能通过调控炎症因子水平参与疾病进展,

但该研究发现 miR-145 对炎症反应有抑制作用, 与本次结论相悖。该研究主要探讨 miR-145 与动脉粥样硬化的关系, 与本研究所讨论的疾病类型不同, 提示 miR-145 在不同疾病中的表达与作用存在特异性。孙海霞等<sup>[15]</sup>发现 BA 患者的血清 miR-145 表达水平较体检者增高, 与本次结论吻合。本研究还提示 BA 患者存在肺损害。肺损害在哮喘中较常见, 在哮喘发作过程中有炎症介质参与, 可引起气道高反应, 致黏膜充血、气道分泌物增加, 削弱气道上皮屏障功能, 从而致病菌侵袭肺部, 导致肺功能下降, 哮喘严重程度与肺损害程度、气道高反应严重度密切相关<sup>[16]</sup>。因此, 临床必须重视对 BA 患者进行肺功能检测。

气道重塑是 BA 患者的常见表现, 本次结果提示 BA 患者的 D, Ao, T/D 和 WA% 均增高, 表明其存在明显气道重塑。BA 患者的气道重塑主要集中于肌层以及外膜气道壁, 可引起形态学、组织学改变, 致气道狭窄, 且具有不可逆性, 尽早发现、评估气道重塑, 对改善预后有益。D, Ao, T/D 和 WA% 是评估气道重塑的常用指标, 其中 WA% 能对气道重构给予直观、准确判断, 尤其在判断气道狭窄中敏感度高, 哮喘程度越重, 则 WA% 值越高, D, Ao 和 T/D 对气道重塑的评估敏感性均较高, 能反映气道反应性程度, 气道反应性越重, 则 D, Ao 和 T/D 值越高<sup>[17]</sup>。本研究还发现 BA 患者的 Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 处于失衡状态。IL-4 是 Th2 和 Tc2 的生成因子, 它可促进 B 细胞分化、增殖, 有效抑制这类细胞的凋亡, 还可对嗜酸性粒细胞凋亡进行抑制, 致该类细胞数目增多, 使炎症机制启动, 发挥促炎作用<sup>[18]</sup>。IFN- $\gamma$  则是 Th1 和 Tc1 的生成因子, 它对 Th2 和 Tc2 释放促炎因子有抑制作用, 可抑制炎性浸润<sup>[19]</sup>。一旦 Th1, Tc1 细胞受抑制, Th2, Tc2 细胞过度活跃, 则会导致促炎因子大量释放, 而抑炎介质的释放减少, 促进 BA 进展。

血清 miR-145 表达水平与 FEV1, FVC,

PEF, MMEF<sub>75/25</sub>, FEV1/FVC, Th1, Th1/Th2, IFN- $\gamma$ , Tc1 和 Tc1/Tc2 呈负相关, 与 D, Ao, T/D, WA%, Th2, IL-4 和 Tc2 呈正相关。其中 IL-4 过表达能使 Th2 细胞直接活化, 加重气道高反应与肺损害, 而 miR-145 能调控 IL-4 的表达, 其过表达可致炎症程度更重, miR-145 过表达可能通过上调 IL-4 促进 BA 患者的肺损害。蓝英等<sup>[20]</sup>研究提示哮喘患儿的 Runt 相关转录因子 3 (RUNX3) mRNA 表达水平下降。而另有学者指出, miR-145 有促炎作用, Th2 生成的促炎因子能刺激 miR-145 表达, 且 miR-145 表达能通过靶向调控 RUNX3 而调节哮喘病人的 Th1/Th2 失衡状态, 在 miR-145 表达受到抑制后, 则可纠正该失衡现象<sup>[21]</sup>。由此可见, miR-145 靶向调节 RUNX3 可能是参与哮喘病情进展的重要机制。Tc2 有促炎作用, Tc1 有炎症抑制作用, 而 miR-145 与 Tc2 作用相似, 也具有促炎作用, 其可能通过共同作用, 参与 BA 患者病情进展。

综上所述, BA 患者的血清 miR-145 表达水平增高, 其过表达对患者肺功能、气道重塑、Th1/Th2 细胞影响较大, 可促进 Th1/Th2 失衡, 临床可通过测定血清 miR-145 表达进一步了解 BA 患者病情。本研究的局限性为选取样本较少, 且未分析不同 BA 严重程度患者血清 miR-145 水平的变化, 未来还需增加样本量, 进一步分析 BA 严重度与 miR-145 的关系, 更加深入阐述 miR-145 对 BA 的影响。

#### 参考文献:

- [1] 朱飞, 赵铭山. 支气管哮喘与 Th1/Th2/Th17 的相关性分析 [J]. 国际免疫学杂志, 2017,40(2):225-228.  
ZHU Fei, ZHAO Mingshan. The correlation analysis about bronchial asthma and Th1/Th2/Th17 [J]. International Journal of Immunology, 2017,40(2):225-228.
- [2] 郭靖, 刘亚楠, 郝明明, 等. 哮喘患儿合并肺炎支原体感染免疫状态及 Th1/Th2 平衡的变化 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9):1412-1416.  
GUO Jing, LIU Yanan, HAO Mingming, et al. Changes of immune status and Th1/Th2 balance in asthma children complicated with *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(9):1412-1416.
- [3] 刘凤娟, 马爱国, 陈璐璐, 等. 青岛地区支气管哮喘合并老龄结核病患者 Th1/Th2 细胞因子水平及危险因素分析 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(6):528-530.  
LIU Fengjuan, MA Aiguo, CHEN Lulu, et al. Analysis of Th1/Th2 cytokine levels and risk factors in bronchial asthma patients with senile tuberculosis in Qingdao area [J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2019, 21(6):528-530.
- [4] 王萍, 张熊. 血清  $\beta$ 2-AR mRNA 和 NGF mRNA 水平检测在儿童支气管哮喘气道重塑中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(5):69-73.  
WANG Ping, ZHANG Xiong. Clinic application of levels of serum  $\beta$ 2-AR mRNA and NGF mRNA for children with the bronchial asthma in airway remodeling [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(5):69-73.
- [5] 王圆方, 林江涛. 重症支气管哮喘糖皮质激素敏感性降低的治疗策略 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(18):1453-1456.  
WANG Yuanfang, LIN Jiangtao. Treatment strategy of severe bronchial asthma with reduced glucocorticoid sensitivity [J]. National Medical Journal of China, 2018, 98(18):1453-1456.
- [6] DANG Xiaomin, YANG Lan, GUO Jianxin, et al. miR-145-5p is associated with smoke-related chronic obstructive pulmonary disease via targeting KLF5 [J]. Chemico-Biological Interactions, 2019, 300: 82-90.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016,39(9):675-697.  
Asthma Group of Chinese Thoracic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2016 edition) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016,39(9):675-697.
- [8] 常兴, 张恬, 隋雨言, 等. 支气管哮喘病理机制研究及中西医临床治疗进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(3):272-275.  
CHANG Xing, ZHANG Tian, SUI Yuyan, et al. Research progress on pathological mechanism of bronchial asthma and clinical treatment of traditional Chinese and Western Medicine [J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 42(3):272-275.
- [9] 朱智全, 时新慧, 刘红升, 等. Th17 及 Th1 相关细胞因子与支气管哮喘的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017,17(20):3932-3935.  
ZHU Zhiquan, SHI Xinhui, LIU Hongsheng, et al. Study on relationship between Th17 and Th1 related cytokines and bronchial asthma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017,17(20):3932-3935.
- [10] 李勇, 高春彪, 盛伟武, 等. 儿童支气管哮喘患者血浆中 miRNA-125b 及 miRNA-133b 的表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(3):59-62.  
LI Yong, GAO Chunbiao, SHENG Weiwu, et al. Expression and its significance of microRNA-125b and microRNA-133b in plasma in children with asthma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3):59-62.
- [11] 何玥薇, 邓胜勇, 蒲向阳, 等. 哮喘气道平滑肌细胞对糖皮质激素反应的关键基因筛选和生物信息学分析 [J]. 重庆医学, 2020,49(11):1841-1845.  
HE Yuewei, DENG Shengyong, PU Xiangyang, et al. Screening and bioinformatics analysis of key genes for glucocorticoid response of asthma airway smooth muscle cells [J]. Chongqing Medicine, 2020, 49(11):1841-1845.
- [12] 曾宗鼎, 邢崇浩, 郑辉才, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆 miR-145/miR-183 表达及临床意义 [J]. 中国急救医学, 2020,40(1):44-48.  
ZENG Zongding, XING Chonghao, ZHENG Huicai, et al. Expression and clinical significance of plasma miR-145 and miR-183 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2020, 40(1):44-48.