

哮喘儿童血清外泌体中 miR-7-5p 表达水平与短期预后的相关性研究

程亮¹, 王静², 高志华¹, 李一洁¹, 张润春² (1. 唐山职业技术学院附属医院儿科, 河北唐山 063000; 2. 唐山市妇幼保健院儿科, 河北唐山 063000)

摘要: 目的 分析哮喘儿童血清外泌体中微小 RNA (microRNA, miR) -7-5p 表达水平与短期预后的关系。方法 选取 2021 年 10 月 ~ 2023 年 5 月唐山职业技术学院附属医院的 132 例哮喘儿童 (哮喘组) 和 30 例健康儿童 (对照组) 作为研究对象。根据儿童哮喘控制测试结果将哮喘儿童分为预后不良组 ($n=41$) 和预后良好组 ($n=91$)。比较各组的过敏史、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 和血清外泌体 miR-7-5p 等水平。用 Logistic 回归分析哮喘儿童短期预后的风险因素。用 Kappa 检验、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和平均绝对误差 (mean absolute error, MAE) 值评价各指标判断哮喘儿童短期预后的价值。结果 哮喘组血清外泌体 miR-7-5p [0.53 (0.49, 0.64)] 水平低于对照组 [1.03 (0.97, 1.10)], 差异具有统计学意义 ($Z=8.548$, $P<0.001$)。预后不良组的过敏史占比 (68.29%) 和 FeNO [38 (36, 41) ppb] 水平高于预后良好组 [46.15%, 35 (30, 40) ppb], FVC [1.86 (1.84, 2.05) L] 和 miR-7-5p [0.47 (0.43, 0.52)] 水平低于预后良好组 [1.94 (1.87, 2.06) L, 0.60 (0.50, 0.68)], 差异具有统计学意义 ($\chi^2/Z=2.854 \sim 6.450$, 均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 过敏史 (OR=3.388, 95%CI: 1.328 ~ 8.643) 和高 FeNO (OR=1.161, 95%CI: 1.064 ~ 1.267) 水平是哮喘儿童短期预后的独立危险因素 ($P<0.01$), 高 miR-7-5p (OR=0.090, 95%CI: 0.033 ~ 0.248) 水平是哮喘儿童短期预后的独立保护因素 ($P<0.01$)。miR-7-5p+ 过敏史 + FeNO 判断哮喘儿童短期预后的 ROC 曲线下面积为 0.904, 大于 miR-7-5p (0.851, $Z=2.097$, $P=0.036$) 和过敏史 + FeNO (0.726, $Z=4.239$, $P<0.001$)。miR-7-5p+ 过敏史 + FeNO 的 Kappa 值为 0.67, 大于 miR-7-5p (0.44) 和过敏史 + FeNO (0.41); MAE 值为 0.022, 小于 miR-7-5p (0.067) 和过敏史 + FeNO (0.035)。结论 哮喘儿童血清外泌体中 miR-7-5p 表达水平高与其短期预后良好有关。miR-7-5p, 过敏史和 FeNO 联合对哮喘儿童短期预后评估有一定价值。

关键词: 外泌体; 微小 RNA-7-5p; 哮喘; 儿童

中图分类号: R562.25; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-058-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.011

Study on the Correlation between Serum Exosomal miR-7-5p Levels and Short-Term Prognostic Outcomes in Children with Asthma

CHENG Liang¹, WANG Jing², GAO Zhihua¹, LI Yijie¹, ZHANG Runchun²

(1. Department of Pediatrics, Tangshan Vocational & Technical College Affiliated Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Department of Pediatrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum exosomal microRNA (miR) -7-5p expression levels in children with asthma and their short-term prognosis. **Methods** A total of 132 asthmatic children (asthma group) and 30 healthy children (control group) from Tangshan Vocational & Technical College Affiliated Hospital between October 2021 and May 2023 were included as study subjects. These asthmatic children were categorized into a good prognosis group ($n=91$) and a poor prognosis group ($n=41$) based on their Childhood Asthma Control Test results. The levels of allergy history, forced vital capacity (FVC), fractional exhaled nitric oxide (FeNO), and miR-7-5p level among groups were compared, and logistic regression analysis was conducted to identify risk factors for the short-term prognosis of asthmatic children. The Kappa test, receiver operating characteristic (ROC) curve, and mean absolute error (MAE) value were used to evaluate indicators in predicting short-term prognosis in children with asthma. **Results** The level of miR-7-5p in the asthma group [0.53 (0.49, 0.64)] was lower than that in the control group [1.03 (0.97, 1.10)], with significant difference ($Z=8.548$, $P<0.001$). The poor prognosis group exhibited a higher proportion of allergy history (68.29%) and FeNO [38 (36, 41) ppb] levels, and lower FVC [1.86 (1.84, 2.05) L] and

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20221758)。

作者简介: 程亮 (1982-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 儿科疾病诊疗, E-mail: chengliang41223@163.com。

通讯作者: 王静 (1985-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 儿科疾病临床诊治, E-mail: wangjing_8505@163.com。

miR-7-5p levels [0.47(0.43, 0.52)] compared to the good prognosis group[46.15%, 35(30, 40) ppb, 1.94(1.87, 2.06) L, 0.60(0.50, 0.68)], and the differences were significant ($\chi^2/Z=2.854 \sim 6.450$, all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that a history of allergies (OR=3.388, 95% CI: 1.328 ~ 8.643, $P=0.011$) and high FeNO levels (OR=1.161, 95% CI: 1.064 ~ 1.267, $P=0.001$) were independent risk factors, while a high level of miR-7-5p (OR=0.090, 95% CI: 0.033 ~ 0.248, $P<0.001$) was an independent protective factor for the short-term prognosis of asthmatic children. The area under the ROC curve for miR-7-5p + allergy history + FeNO in predicting the short-term prognosis of asthmatic children was 0.851, which was higher than that for miR-7-5p alone (0.851, $Z=2.097$, $P=0.036$) and allergy history + FeNO (0.726, $Z=4.239$, $P<0.001$). The Kappa value for miR-7-5p + allergy history + FeNO was 0.67, which was higher than miR-7-5p (0.44) and allergy history + FeNO (0.41). The MAE for miR-7-5p + allergy history + FeNO was 0.022, which was lower than miR-7-5p alone (0.067) and the combination of allergy history + FeNO (0.035). **Conclusion** Elevated level of miR-7-5p in the serum exosomes of asthmatic children is linked to a favorable short-term prognosis. The combination of miR-7-5p, allergy history, and FeNO may have certain value in evaluating the short-term prognosis of asthmatic children.

Keywords: exosomes; microRNA-7-5p; asthma; children

哮喘是一种慢性呼吸道疾病,其特征为可变的气流受限和气道高反应性,严重影响着儿童的生活质量和生命安全^[1]。据报道,中国有高达20%的哮喘儿童并未得到有效控制^[2]。早期识别哮喘病情控制不佳风险较高的儿童,通过有效管理,可降低其急性发作风险,提高其生活质量。目前,临床关于早期识别哮喘控制不佳的证据十分有限。微小RNA(microRNA, miR)-7-5p是一种非编码RNA,已被证实哮喘患者血清中表达降低,并与气道重塑和哮喘频繁发作有关^[3-4]。外泌体主要负责细胞间信息传递,其内包含的核酸和蛋白质等能直接参与哮喘进展^[5-6]。此外,外泌体中miR-7-5p不受血清中酶降解的影响,更加稳定。目前,鲜有研究分析血清外泌体中miR-7-5p表达水平与哮喘儿童预后的关系。本研究旨在分析哮喘儿童血清外泌体miR-7-5p表达水平,分析其与短期预后的关系,并探究其评估哮喘儿童短期预后的价值,以期哮喘儿童的病情监控提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年10月~2023年5月唐山职业技术学院附属医院的132例哮喘儿童(哮喘组)作为研究对象。纳入标准:①哮喘诊断符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[7];②年龄5~11岁;③首次确诊哮喘;④哮喘急性期。排除标准:①先天性气道疾病;②并发其他呼吸道疾病;③心肝肾等脏器功能异常;④近三个月有免疫抑制剂或激素类药物治疗史;⑤自身免疫性疾病或血液系统疾病;⑥感染性及其他发作期过敏性疾病;⑦先天性心脏病或恶性肿瘤。选取同期体检的30例健康儿童作为对照组。哮喘组和对照组的年龄、男性占比、体重指数(body mass index, BMI)、哮喘家族史和过敏史占比差异均无统计学意义($z/\chi^2=0.001 \sim 0.901$, 均 $P>0.05$),具有可比性。本研究患者及家属知情同意,并签署知情同意书,符

合《赫尔辛基宣言》,获唐山职业技术学院附属医院医学伦理委员会批准(伦理批件编号[2023]033)。

1.2 仪器与试剂 紫外分光光度计(上海光学仪器五厂有限公司),PCR仪(美国ABI公司),外泌体RNA提取试剂盒(德国Qiagen公司),逆转录试剂盒[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],miR-7-5p及内参U6引物(上海吉玛制药技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集:收集儿童年龄、性别、BMI,哮喘家族史、过敏史、治疗前的一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO),并计算FEV₁/FVC。

1.3.2 血清外泌体中miR-7-5p水平检测:用实时荧光定量PCR法^[8]检测miR-7-5p水平。抽取儿童空腹肘部静脉血10 ml,用外泌体RNA提取试剂盒提取血清外泌体中总RNA,检测纯度后用逆转录试剂盒将其逆转录为cDNA,扩增产物,反应条件为95℃ 5min, 95℃ 15s, 60℃ 20s, 72℃ 40s, 40个循环。miR-7-5p序列上游引物:5'-GCGCGTGGAAGACTAGTGATTT-3',下游引物:5'-AGTGCAGGGTCGAGGTATT-3';U6序列上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。用2^{-ΔΔCt}法计算miR-7-5p相对内参U6的表达水平。

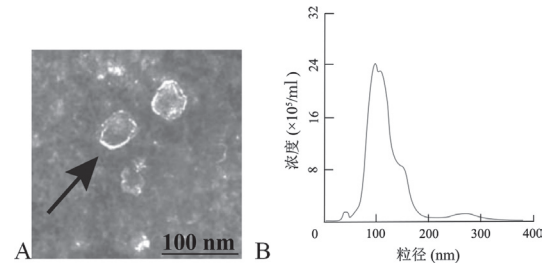
1.3.3 短期预后评价标准及分组:用儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test, C-ACT)量表^[9]评价短期预后,该量表评分5~27分,≤19分提示控制不佳。于出院后一个月进行评估,每月评估1次,共评估6次,期间任意一次评分≤19分,判定为短期预后不良。根据评分将哮喘儿童分为预后良好组($n=91$)和预后不良组($n=41$)。

1.4 统计学分析 用R4.3.1软件进行统计学分析。非正态分布的连续性资料用中位数（四分位数）[M（ Q_1 , Q_3 ）]表示，两组间比较采用秩和检验。计数资料用例或率表示，组间差异比较用 χ^2 检验。哮喘儿童短期预后的风险因素用 Logistic 回归分析。用 Kappa 检验（Kappa 值越高提示一致性越高）、受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线和平均绝对误差（mean absolute error, MAE; MAE 值越高提示精准度越低）值评价各指标判断哮喘儿童短期预后的价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 外泌体的鉴定结果及 miR-7-5p 水平 见图 1。提取物在电镜下呈盘状囊泡，粒径在 100 nm 左右。哮喘组的 miR-7-5p 水平为 0.53（0.49, 0.64），低于对照组 [1.03（0.97, 1.10）]，差异具有统计学意

义（ $Z=8.548$, $P < 0.001$ ）。



电镜下外泌体形态（A）；粒径分析结果（B）

图 1 外泌体鉴定结果

2.2 预后不良组和预后良好组的临床资料比较 见表 1。预后不良组和预后良好组的年龄、性别构成、BMI，哮喘家族史、FEV1 和 FEV1/FVC 水平差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。预后不良组的过敏史占比、FeNO 水平高于预后良好组，FVC，miR-7-5p 水平低于预后良好组，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 1 预后不良组和预后良好组的临床资料比较结果 [M（ Q_1 , Q_3 ），n（%）]

项目	预后不良组（n=41）	预后良好组（n=91）	Z/χ^2	P
年龄（岁）	8（6, 10）	9（7, 10）	0.635	0.525
男性	25（60.98）	52（57.14）	0.171	0.679
BMI（kg/m ² ）	17.79（16.70, 19.89）	18.26（16.60, 20.08）	0.361	0.718
哮喘家族史	12（29.27）	34（37.36）	0.816	0.366
过敏史	28（68.29）	42（46.15）	5.562	0.018
FEV1（L）	1.34（1.21, 1.47）	1.31（1.21, 1.42）	0.795	0.426
FVC（L）	1.86（1.84, 2.05）	1.94（1.87, 2.06）	2.854	0.004
FEV1/FVC	0.70（0.65, 0.77）	0.67（0.63, 0.72）	1.915	0.055
FeNO（ppb）	38（36, 41）	35（30, 40）	3.130	0.002
miR-7-5p	0.47（0.43, 0.52）	0.60（0.50, 0.68）	6.450	< 0.001

2.3 哮喘儿童短期预后的风险因素分析 见表 2。将哮喘儿童短期预后作为因变量（预后良好=0，预后不良=1），将过敏史（无=0，有=1）、FVC（原始值）、FEV1/FVC（原始值）、FeNO（原始值）和 miR-7-5p[≤ 0.53 （中位数）=0， > 0.53 =1]

作为自变量（纳入标准为 $P < 0.10$ ）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，过敏史和高 FeNO 水平是哮喘儿童短期预后的独立危险因素，高 miR-7-5p 水平是哮喘儿童短期预后的独立保护因素（ $P < 0.05$ ）。

表 2 哮喘儿童短期预后的风险因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
过敏史	1.220	0.478	6.524	0.011	3.388	1.328 ~ 8.643
FeNO	0.149	0.045	11.170	0.001	1.161	1.064 ~ 1.267
miR-7-5p	-2.410	0.518	21.668	< 0.001	0.090	0.033 ~ 0.248
常数项	-6.001	1.687	12.655	< 0.001	0.002	-

注：Foward:LR 法，校正 FVC 和 FEV1/FVC。

2.4 各指标判断哮喘儿童短期预后的价值分析 见表 3 和图 2。miR-7-5p+ 过敏史 +FeNO 判断哮喘儿童短期预后的 ROC 曲线下面积（area under the curve, AUC）大于 miR-7-5p（ $Z=2.097$, $P=0.036$ ）

和过敏史 +FeNO（ $Z=4.239$, $P < 0.001$ ）。miR-7-5p+ 过敏史 +FeNO 的 Kappa 值大于 miR-7-5p 和过敏史 +FeNO，MAE 值小于 miR-7-5p 和过敏史 +FeNO。

表 3

各指标判断哮喘儿童短期预后的结果

项目	AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	Kappa 值	MAE 值
miR-7-5p	0.851 (0.784 ~ 0.917)	90.24	62.64	0.44	0.067
过敏史 +FeNO	0.726 (0.632 ~ 0.819)	70.73	73.63	0.41	0.035
miR-7-5p+ 过敏史 +FeNO	0.904 (0.853 ~ 0.954)	82.93	86.81	0.67	0.022

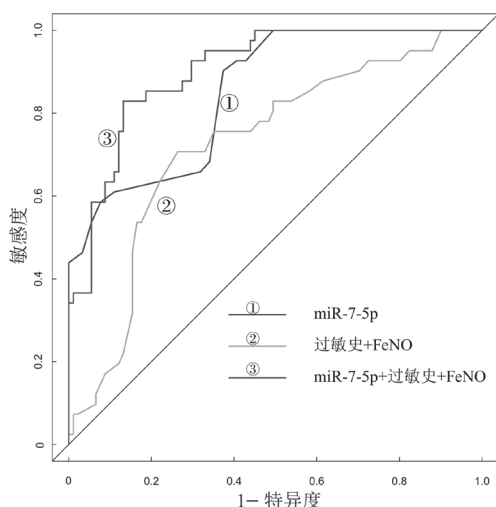


图 2 各指标判断哮喘儿童短期预后的 ROC 曲线

3 讨论

目前,中国儿童的哮喘发病率较高,而有效控制率较低^[10-12]。早期识别哮喘病情控制不佳的儿童,及时给予针对性干预,可降低哮喘急性发作风险,提高生存质量。本研究主要分析哮喘儿童血清外泌体中 miR-7-5p 表达水平,及其与短期预后的关系,并探究其评估哮喘儿童短期预后的价值。

既往关于 miR-7-5p 的报道多集中在恶性肿瘤方面,如肺癌、结直肠癌及膀胱癌等^[13-15],关于其在哮喘方面的研究较少。气道平滑肌细胞的异常增殖和迁移与气道重塑发生和进展过程密切相关,miR-7-5p 在血小板衍生因子 BB 诱导的人气道平滑肌细胞及哮喘患者血清中表达均降低,上调其表达可靶向早期生长反应因子 3 抑制气道平滑肌细胞增殖和迁移^[3]。此外,还有研究^[16]显示上调 miR-7-5p 表达可抑制脂多糖诱导的支气管上皮细胞炎症反应及凋亡,而抑制其表达可激活丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B 信号通路加重呼吸道炎症性损伤,促进气道重塑和气道超反应性^[4]。上述证据提示 miR-7-5p 参与气道炎症和重塑过程,或可反映哮喘预后。本研究结果显示哮喘组的 miR-7-5p 水平低于对照组,该结果提示 miR-7-5p 与哮喘发病有关,其或许可作为评估哮喘控制情况的潜在生物标志物。本研究中预后不良组的 miR-7-5p 水平低于预后良好组,该结果提示哮喘儿童 miR-7-5p 水平低与其短期预后不良有关。为避免混杂因素影响分析结果,本研究校正了过敏史、

FVC, FEV1/FVC 和 FeNO,结果显示高 miR-7-5p 水平是哮喘儿童短期预后的独立保护因素。推测其原因是 miR-7-5p 表达上调可抑制气道重塑、呼吸道炎症性损伤及气道超反应性^[3-4,16]。上述过程均可加重哮喘患者喘气、咳嗽及呼吸困难等症状,增加病情控制难度。miR-7-5p 表达水平与气道炎症及重塑有关,故可反映哮喘儿童短期预后情况。本研究 Logistic 回归分析还显示过敏史和高 FeNO 水平是哮喘儿童短期预后的独立危险因素,该结果提示有过敏史或基线 FeNO 水平高的哮喘儿童后续哮喘控制不良风险增加。有过敏史的哮喘儿童,其对环境中的过敏原更加敏感,接触过敏原后可触发过敏反应,诱发气道炎症,进而导致哮喘频繁发作^[17-19]。FeNO 是反映气道炎症的主要指标,其基线水平高与哮喘后续发作风险增加有关^[20-21]。本研究结果与上述研究报道结果一致。

现阶段,临床缺乏可用于预警哮喘控制不佳的证据。本研究分析了上述风险因素在判断哮喘儿童短期预后方面的价值,结果显示,miR-7-5p+ 过敏史 +FeNO 判断哮喘儿童短期预后的 ROC 曲线下面积大于 miR-7-5p 和过敏史 +FeNO,该结果提示 miR-7-5p,过敏史和 FeNO 联合检测可提高判断哮喘儿童短期预后的区分度。miR-7-5p+ 过敏史 +FeNO 的 Kappa 值大于 miR-7-5p 和过敏史 +FeNO,该结果提示 miR-7-5p,过敏史和 FeNO 联合判断哮喘儿童短期预后的结果与实际哮喘儿童短期预后的一致性高。miR-7-5p+ 过敏史 +FeNO 的 MAE 值小于 miR-7-5p 和过敏史 +FeNO,该结果提示 miR-7-5p,过敏史和 FeNO 联合可提高判断哮喘儿童短期预后的精准度。上述内容提示增加 miR-7-5p 可提高判断哮喘儿童短期预后的区分度和精准度。

综上所述,哮喘儿童血清外泌体中 miR-7-5p 表达水平高与其短期预后良好有关。miR-7-5p,过敏史和 FeNO 联合对哮喘儿童短期预后评估有一定价值。本研究尚存在一定不足:①单中心研究,纳入研究的样本量较少,分析结果可能存在一定偶然性;②导致哮喘短期预后不良的因素较多,如生活环境、治疗方案等,后续将增加样本量,纳入更多因素进一步分析,以充实本研究内容。

参考文献:

[1] SHIPP C L, GERGEN P J, GERN J E, et al. Asthma

- management in children[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2023, 11(1): 9-18.
- [2] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 708-717.
- The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Children's Respiratory Professional Committee, the Society of Pediatrics of Chinese Medical Doctor Association. Recommendations for diagnosis and management of bronchial asthma in children (2020)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020, 58(9): 708-717.
- [3] WANG Liyan, LIU Xueru. Long noncoding RNA antisense noncoding RNA in the INK4 locus inhibition alleviates airway remodeling in asthma through the regulation of the microRNA-7-5p/early growth response factor 3 axis[J]. *Immunity Inflammation and Disease*, 2023, 11(4): e823.
- [4] TIWARI A, HOBBS B D, LI Jiang, et al. Blood miRNAs are linked to frequent asthma exacerbations in childhood asthma and adult COPD[J]. *Non-coding RNA*, 2022, 8(2): 27.
- [5] PILETTE C. Role of exosomes in allergic asthma: signaling platforms between the epithelium and type 2 immunity[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 148(6): 1478-1480.
- [6] VÁZQUEZ-MERA S, MARTELO-VIDAL L, MIGUÉNS-SUÁREZ P, et al. Serum exosome inflammatory miRNAs are surrogate biomarkers for asthma phenotype and severity[J]. *Allergy*, 2023, 78(1): 141-155.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- The Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Guidelines for the diagnosis and prevention of bronchial asthma in children(2016 Edition)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2016, 54(3): 167-181.
- [8] ZHUANG Shaowei, MA Yan, ZENG Yuxiao, et al. METTL14 promotes doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis by regulating the KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC axis[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2023, 39(3): 1015-1035.
- [9] CHU F, KAPPEL N, AKEL M, et al. Validity of the childhood asthma control test in diverse populations: a systematic review[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2023, 58(5): 1322-1336.
- [10] 余文博, 杨磊. 学龄前期儿童哮喘的诊断与治疗研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(11): 1091-1096.
- YU Wenbo, YANG Lei. Research progress on diagnosis and treatment of asthma in pre-school children[J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2023, 40(11): 1091-1096.
- [11] LI Xue, SONG Peige, ZHU Yongjian, et al. The disease burden of childhood asthma in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Global Health*, 2020, 10(1): 010801.
- [12] WU Chuansha, ZHANG Yunquan, WEI Jing, et al. Associations of early-life exposure to submicron particulate matter with childhood asthma and wheeze in China[J]. *JAMA Network Open*, 2022, 5(10): e2236003.
- [13] LIU Sile, WANG Weiyuan, NING Yue, et al. Exosome-mediated miR-7-5p delivery enhances the anticancer effect of Everolimus via blocking MNK/eIF4E axis in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(2): 129.
- [14] SHANG Yuanyuan, ZHU Zhe, ZHANG Yuanyuan, et al. MiR-7-5p/KLF4 signaling inhibits stemness and radioresistance in colorectal cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9(1): 42.
- [15] WANG Chong, TANG Zhao, ZHANG Ze, et al. MiR-7-5p suppresses invasion via downregulation of the autophagy-related gene ATG7 and increases chemoresistance to cisplatin in BCa[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7328-7339.
- [16] 王立芹, 陈红营, 隋英, 等. LncRNA OIP5-AS1 靶向 miR-7-5p 对 LPS 诱导的人支气管上皮细胞损伤的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(2): 287-290.
- WANG Liqin, CHEN Hongying, SUI Ying, et al. The effect of lncRNA OIP5-AS1 targeting miR-7-5p on LPS-induced human bronchial epithelial cell injury[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2023, 39(2): 287-290.
- [17] MILLER R L, GRAYSON M H, STROTHMAN K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 148(6): 1430-1441.
- [18] AKAR-GHIBRIL N, CASALE T, CUSTOVIC A, et al. Allergic endotypes and phenotypes of asthma[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2020, 8(2): 429-440.
- [19] KOUMPAGIOTI D, BOUTOPOULOU B, MORIKI D, et al. Does adherence to the mediterranean diet have a protective effect against asthma and allergies in children? a systematic review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(8): 1618.
- [20] 王述红, 邱容, 罗晓斌, 等. 慢性阻塞性肺病患者血气分析指标, FeNO, EOS% 水平变化与 CAT 评分的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4): 156-161.
- WANG Shuhong, QIU Rong, LUO Xiaobin, et al. Correlation between changes of blood gas analysis indexes, FeNO, Eos% and CAT score in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(4): 156-161.
- [21] BUSSE W W, WENZEL S E, CASALE T B, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis[J]. *Lancet. Respiratory Medicine*, 2021, 9(10): 1165-1173.

收稿日期: 2024-01-02

修回日期: 2024-02-29