

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.08.002

# miRNA 在气道重构中的研究进展

裘晨晖 陈晔

**【摘要】** 气道重构是指气道组织由于反复慢性炎症刺激损伤及不全性修复所导致的结构功能变化，多见于哮喘、COPD等慢性气道炎症性疾病，是导致气道不可逆性狭窄和气流受限的重要原因。微RNA (miRNA) 参与人体几乎所有的病理生理过程，是功能优异的基因调控因子。近年，研究者发现 miRNA 通过不同的通路和靶点影响气道平滑肌细胞的增殖和迁移、上皮细胞的增殖和黏附、成纤维细胞增生、气道血管生成、杯状细胞的分泌和气道炎症的发生，从而影响气道重构。该文就 miRNA 在气道重构中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 微RNA；气道重构；哮喘；慢性阻塞性肺疾病

**Research progress on miRNA in airway remodeling** Qiu Chenhui<sup>△</sup>, Chen Ye. <sup>△</sup>The Second Clinical Medicine College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Corresponding author, Chen Ye, E-mail: sp831027@sina.com

**【Abstract】** Airway remodeling refers to the structural and functional changes of airway tissues caused by repeated chronic inflammatory stimulation injury and incomplete repair. It is commonly seen in chronic airway inflammatory diseases, such as asthma and COPD, which is an important cause of irreversible airway stenosis and restricted airflow. MicroRNA (miRNA) molecules are involved in almost all pathophysiological processes in the human body, and they are excellent functional gene regulators. Recent studies have found that miRNA affects airway smooth muscle cell proliferation and migration, epithelial cell proliferation and adhesion, fibroblast proliferation, airway angiogenesis, goblet cell secretion and airway inflammation through different pathways and targets, thus further affecting airway remodeling. In this article, the research progresses on miRNA in airway remodeling were reviewed.

**【Key words】** MicroRNA; Airway remodeling; Asthma; COPD

气道重构是指气道组织由于反复慢性炎症刺激损伤及不全性修复所导致的结构功能变化，其特征是细胞、分子组成和（或）组织学的变化，影响气道平滑肌、上皮、血管和细胞外基质（ECM）。其多见于哮喘、COPD、支气管扩张和囊性纤维化等慢性气道炎症性疾病，可以说是这些疾病中最棘手的问题之一，同时也是导致气道不可逆性狭窄和气流受限的重要原因。微RNA (miRNA 或 miR) 是一类具有 18~25 个核苷酸的小型非编码单链 RNA 分子。它们通过与目标 mRNA 中的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 结合形成沉默复合体，在转录后抑制目标 mRNA 表达或促进 mRNA 降解从而减少目标蛋白的表达<sup>[1]</sup>。miRNA 分子广泛存在于组织细胞和体液中，参与细胞增殖分化、组织损伤修复、器官纤维化等几乎所有的病理生理过程，是功能优异的基因调控因子，具有重要

的临床价值。近年，研究者发现 miRNA 通过不同的信号通路和靶点影响气道平滑肌细胞 (ASMC) 的增殖和迁移、上皮细胞的增殖和黏附、成纤维细胞的增生、气道血管的生成、杯状细胞的分泌和气道炎症的发生，从而影响气道重构。现就 miRNA 在气道重构中的研究进展做一综述，以探讨 miRNA 作为潜在生物标志物和治疗靶点抑制气道重构、治疗慢性炎症性气道疾病的机制。

## 一、miRNA 与 ASMC

ASMC 控制气道的收缩与舒张，是气道口径的效应器，也被证明是气道重构过程中的重要成员，ASMC 的异常改变包括过度增殖、迁移增强和凋亡减少是哮喘中气道重构的重要标志。同时，ECM 是由纤维蛋白、糖蛋白和蛋白多糖组成的一种高度动态的复合体，其过度沉积也可导致哮喘患者

基金项目：浙江省中医药科技计划项目 (2021ZA076)；浙江省医药卫生科技计划项目 (2021KY226)

作者单位：310053 杭州，浙江中医药大学第二临床医学院 (裘晨晖)；310005 杭州，浙江中医药大学附属第二医院呼吸与危重症医学科 (陈晔)

通信作者，陈晔，E-mail: sp831027@sina.com

气道重构<sup>[2]</sup>。研究者发现, miRNA 针对不同的信号通路或靶点作用于 ASMC, 参与哮喘、COPD 等慢性气道炎症性疾病气道重构的过程, 如 miR-145 通过抑制锌指转录因子 4 (KLF4) 表达, miR-378 通过促进 I 型胶原 (COL-I) 和纤维连接蛋白 (FN) 的表达以及 miR-620、miR-181a、miR-21-5p 和 miR-19a 通过抑制第 10 号染色体缺失性磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 基因表达促进 ASMC 增殖、迁移, 而后三者也被发现具有促进 ECM 沉积的作用<sup>[38]</sup>。另外, miR-221 可以通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 通路来促进 ASMC 中 ECM 沉积<sup>[9]</sup>。miR-142、miR-216a、miR-375、miR-139-5p、miR-217、miR-182-5p、miR-155-5p、miR-590-5p、miR-20b-5p、miR-638、miR-200a、miR-192-5p、miR-326、miR-874 和 miR-204-5p 分别通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR)、酪氨酸激酶 2 (JAK2)、染色质重建因子 1 (BRG1)、E 盒结合锌指蛋白 1 (ZEB1)、三结构域蛋白 8 (TRIM8)、转化生长因子- $\beta$  活化激酶结合蛋白 2 (TAB2)、信号转导和转录激活因子 3/ 卵泡抑素样蛋白 1 (STAT3/FSTL1)、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) / 孤核受体 1 (ONR1)、叉头框蛋白 C1 (FOXC1)、基质金属蛋白酶-16/ 自噬相关蛋白 7 (MMP-16/ATG7)、TNF 配体超家族蛋白 14 (TNFSF14)、STAT3、同源异型蛋白 Six1 的表达抑制 ASMC 增殖和迁移, 同时后三者对 ECM 沉积也有抑制作用<sup>[1023]</sup>。miR-223 可抑制胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R) 表达而抑制 ECM 沉积, 且不影响 ASMC 增殖与凋亡<sup>[24]</sup>。

## 二、miRNA 与气道上皮细胞

气道上皮细胞包含基底细胞、纤毛细胞、克拉拉细胞和杯状细胞, 具有屏障防御功能、黏液纤毛清除功能和免疫功能, 保护机体免受吸入的环境颗粒和病原体的潜在危害。上皮细胞的损害和增殖也是气道重构的典型病理特征。Haj-Salem 等 (2015 年) 研究发现 miR-19a 通过靶向转化生长因子- $\beta$  受体 2 (TGF- $\beta$ R2) 促进重度哮喘支气管上皮细胞 (BEC) 增殖。此外, 抑制 miR-19a 表达可通过 TGF- $\beta$ 2 信号通路促进 Smad3 磷酸化, 从而抑制 BEC 增殖。Huang 等<sup>[25]</sup>通过细胞学研究发现, miR-744 通过调节 TGF- $\beta$ 1 介导 Smad3 途径抑制了 BEC 的增殖。Mei 等<sup>[26]</sup>通过体外试验发现长链非编码 RNA (lncRNA) NNT-AS1 通过海绵化 miR-582-

5p 上调 FBXO11, 促进气道重构, 加速了由吸烟导致的 COPD 发展; miR-582-5p 抑制剂或 FBXO11 过表达则可抵消由 lncRNA NNT-AS1 沉默引起的 BEC 增殖、凋亡减少、炎症和气道重构的作用。Chi 等<sup>[27]</sup>研究发现, miR-29b 通过抑制 MMP-2 表达进而抑制气道上皮细胞增殖和迁移。Sheu 等 (2017 年) 通过下一代测序 (NGS) 数据和生物信息学方法得出 miR-203a 上调可能会抑制 MEF2C (一种转录因子), 从而导致上皮细胞增殖减少, 而 miR-3065-3p 上调可能会抑制细胞膜锚定蛋白 1 (MDGA1), 从而抑制哮喘 BEC 中的细胞黏附。上皮细胞-间充质转化 (EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型特征的细胞生物学过程, 也是气道重构的一个重要机制<sup>[28]</sup>。近年, 不少研究显示 miRNA 能够调节 EMT, 其中 miR-448-5p 的过表达使 Six1 表达下调, 进而抑制 TGF- $\beta$ 1 介导的 EMT 和纤维化; miR-515-5p 过表达可以通过抑制 FOXC1 mRNA 的转录, 拮抗香烟烟雾诱导的 EMT; miRNA-451a 通过靶向 II 型钙黏蛋白 11 (CDH11) 抑制了 TGF- $\beta$  诱导的 EMT。Huang 等<sup>[29]</sup>研究发现, 在卵清蛋白 (OVA) 诱导的哮喘小鼠模型肺组织中 miR-181b 下调, 而在小鼠中过表达 miR-181b 后, 小鼠气道组织内的 EMT、呼吸阻力、炎症浸润、黏液生成和纤维化均减弱。进一步研究显示 miR-181b 直接靶向抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1), 而 HMGB1 可促进 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 促进哮喘小鼠气道重构。

## 三、miRNA 与成纤维细胞

成纤维细胞是结缔组织的主要细胞成分, 可以合成并分泌胶原纤维, 与气道纤维化和胶原沉积密切相关。miR-27a-5p 通过靶向 PRDM1 参与转录负调控, 抑制 TGF- $\beta$  诱导的肺成纤维细胞增殖。miR-21 可以通过 TGF- $\beta$ /Smad 通路促人支气管成纤维细胞 (HBF) 增殖并抑制其凋亡<sup>[2]</sup>。另有研究显示在 HBF 中, miR-21 通过靶向 pVHL 引起缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 水平升高, 从而提高  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 和 COL-I 水平, 诱导肌成纤维细胞分化表型。研究还表明, 抑制 miR-21 表达可防止肺功能的恶化, 并减轻炎症和气道阻塞<sup>[30]</sup>。当成纤维细胞受到化学性或物理性伤害时, 会分泌胶原蛋白进行肺间质组织的修补, 造成肺脏纤维化。Wang 等<sup>[31]</sup>通过增加小鼠体内 miR-29c 的表达发现, 小鼠肺中  $\beta$ -catenin、MMP-2 和

MMP-9 的表达以及支气管肺泡灌洗液中 TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 的水平均降低, 结果表明 miR-29c 可能通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制二氧化硅诱导的肺纤维化进展。

#### 四、miRNA 与杯状细胞

杯状细胞是一种黏膜柱状上皮细胞之间的黏液分泌细胞, 其主要功能是合成并分泌黏蛋白, 形成黏膜屏障以润滑并保护气道。哮喘、COPD 及囊性纤维化患者体内杯状细胞数量明显增加, 导致患者痰液分泌过多而排出不畅, 进一步造成气道阻塞及气道重构。MUC5AC 和 MUC5B 是支气管杯状细胞产生最多的黏蛋白, 其中 MUC5AC 是辅助性 T 淋巴细胞 (Th2) 高型哮喘患者病理性黏液的主要成分。Siddiqui 等<sup>[32]</sup> 研究发现, miR-141 对 IL-13 刺激后气道上皮杯状细胞数量有调节作用, 使 MUC5AC 基因和黏蛋白表达升高以及上皮黏液产生增加。哮喘小鼠模型鼻内给予 mmu-miR-141-3p 特异性的拮抗剂后, 气道高反应性下降, 黏液产生减少, 而细胞炎症水平未见明显变化, 说明 miR-141 对上皮细胞具有直接作用, 而不是通过炎症细胞间接进行信号转导。该研究结果表明, 以 miR-141 为靶点能抑制 IL-13 诱导的黏液生成, 可以为 Th2 型重度哮喘中的病理性黏液产生和气流阻塞提供治疗的新策略。另有文献报道, miR-92a 在哮喘小鼠中通过抑制杯状细胞化生来减少 MUC5AC 分泌, 从而抑制气道重构<sup>[33]</sup>。miR-145 可通过负反馈调节 EGFR 从而下调 MUC5AC 的表达, 进而减轻气道重构<sup>[34]</sup>。

#### 五、miRNA 与气道血管生成

气道血管生成被认为是一种特殊的血管结构变化, 与气道重构有关。一些早期的研究报道了 ASMC 具有促进气道血管生成的能力, Zhao 等<sup>[35]</sup> 创新性地观察到哮喘急性发作期组织和细胞中 miR-375 的表达降低, 并且 miR-375 可直接与 Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 的 3'-UTR 结合而参与 ASMC 的促血管生成过程。

#### 六、miRNA 与气道炎症

炎症细胞在气道的局部聚集、炎症介质和细胞因子的释放等是形成和维持气道炎症, 并进而引起组织损伤和气道功能障碍的主要原因。不同的气道炎症性疾病, 炎症性质也不同, 支气管哮

喘主要为变态反应性, 以嗜酸性粒细胞和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润为主; 而 COPD 以中性粒细胞和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润为主。Shi 等<sup>[36]</sup> 用 miR-142-5p 反义寡核苷酸或 miR-130a-3p 模拟物转染均可以抑制 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞因子表达, 从而抑制单核细胞促进气道重构的能力。Chung 等<sup>[37]</sup> 研究发现, miR-451 有助于肺中趋化因子 CCL17 的过敏性诱导, 并且在促进巨噬细胞活化中起关键作用, 从而促进气道重构。Ramelli 等<sup>[38]</sup> 使用 miR-145 拮抗剂进行小鼠实验, 发现其能够通过减少嗜酸性粒细胞和 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞的数量来减轻小鼠肺组织的炎症。Lee 等<sup>[39]</sup> 发现 miR-21 缺失可有效减轻 OVA 诱导的哮喘小鼠模型的气道嗜酸性炎症、气道高反应性和气道重构, 进一步研究显示 miR-21 缺失小鼠气道重构减少的机制可能与肺巨噬细胞的选择性 (M2) 极化被抑制以及 M2 型巨噬细胞与 Th2 的相互作用有关。Aripova 等<sup>[40]</sup> 研究发现, 中度哮喘患者的 miR-19b-3p 和 miR-320c 明显失调, 哮喘患者血浆中 miR-320c 的表达水平与 IL-4 的表达水平呈正相关。Malmhall 等 (2014 年) 研究显示, miR-155 通过转录因子 PU.1 调节 Th2 免疫反应, 有助于调节过敏气道炎症。Roffel 等<sup>[41]</sup> 研究发现, 较高水平的 miR-223 可能通过降低 NF- $\kappa$ B 通路的活性抑制小鼠肺部炎症。Shen 等<sup>[42]</sup> 研究发现, 使用 miR-943-3p 拮抗剂和 Ad-SFRP4 均可有效减轻炎症细胞的气道浸润以及气道重构程度, 进一步研究显示 miR-943-3p 通过 Wnt 信号通路抑制卷曲相关蛋白 4 (SFRP4) 在哮喘患者和 OVA 诱导的小鼠中的活性, 从而加速了过敏性哮喘中气道炎症和重构的进展。Ye 等 (2017 年) 所进行的研究显示, miR-19b 在小鼠哮喘模型中通过降低胸腺淋巴素 (TSLP) 抑制 STAT3 信号通路, 从而降低气道炎症、氧化应激程度和气道重构。

#### 七、miRNA 与自噬

自噬是一种存在于真核细胞中依赖溶酶体的自我降解途径, 能够使机体维持内环境稳态。近期有不少研究显示 miRNA 通过影响细胞自噬, 调节气道重构。Li 等<sup>[43]</sup> 发现, miR-30a 通过下调 ATG5 抑制 BEC 自噬, 并且观察到 miR-30a 的过表达抑制了 BEC 中 IL-33 介导的纤维增生和细胞自噬; 体内实验同时表明, miR-30a 过表达后自噬减少而气道重构减轻。Yu 等 (2017 年) 在体外实验发现, 经 OVA 处理的细胞中过表达 miR-20a-5p 降

低了 ATG7 的表达水平, 并减轻了自噬引起的细胞凋亡、纤维化和炎症反应。体内实验进一步证明, 经 OVA 处理的小鼠中, miR-20a-5p 过表达与 ATG7 减少相关, 同时通过抑制胶原积累、细胞凋亡和炎症反应以减轻气道重构。该研究表明 miR-20a-5p 作为自噬抑制剂, 可抑制过敏性哮喘的发展。Lou 等<sup>[20]</sup>进行的体内及体外实验均显示, miR-192-5p 通过靶向 ATG7 和 MMP-16 抑制 ASMC 自噬。Yin 等 (2017 年) 通过细胞学研究发现 miR-34/449 过表达下调 IGFBP-3, 减轻了 IL-13 诱导的自噬相关的气道炎症和气道纤维化。Cheng 等 (2017 年) 通过生物信息学方法发现 miR-384 的迁移能够降低 ASMC 中 Belcin-1 蛋白的水平, 使 ASMC 自噬减少, 从而降低 OVA 引起的哮喘严重程度。

## 八、结 语

综上所述, miRNA 与气道重构关系密切且复杂, 同一 miRNA 能通过不同的靶点及通路影响不同的效应器官来调节气道重构 (如 miR-19a 对 ASMC、BEC 和气道炎症均产生影响); 不同的 miRNA 也可能通过相同的靶点及通路对气道重构产生相似的影响 (如 miR-216a 和 miR-375 均能通过靶向 JAK2 抑制 ASMC 增殖)。一般认为气道重构是不可逆的, 仅在少数动物实验中发现早期炎症刺激的气道重构可被逆转, 而 miRNA 是抑制气道重构药物的潜在研究方向。目前 miRNA 在气道重构中的研究取得了很大的进展, 但 miRNA 作为哮喘、COPD 等存在气道重构疾病的生物标志物或治疗靶点研究基本处于动物实验与体外细胞实验阶段, 若要将其用于临床实践还需进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Staedel C, Tran T P A, Giraud J, et al. Modulation of oncogenic miRNA biogenesis using functionalized polyamines. *Sci Rep*, 2018, 8 : 1667.
- [2] Yu Z W, Xu Y Q, Zhang X J, et al. Mutual regulation between miR-21 and the TGF $\beta$ /Smad signaling pathway in human bronchial fibroblasts promotes airway remodeling. *J Asthma*, 2019, 56 ( 4 ) : 341-349.
- [3] Liu Y, Sun X, Wu Y, et al. Effects of miRNA-145 on airway smooth muscle cells function. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409 ( 1-2 ) : 135-143.
- [4] Li P, Lang X, Xia S. Elevated expression of microRNA-378 in children with asthma aggravates airway remodeling by promoting the proliferation and apoptosis resistance of airway smooth muscle cells. *Exp Ther Med*, 2019, 17 ( 3 ) : 1529-1536.
- [5] Chen H, Guo S X, Zhang S, et al. MiRNA-620 promotes TGF- $\beta$  1-induced proliferation of airway smooth muscle cell through controlling PTEN/AKT signaling pathway. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36 ( 11 ) : 869-877.
- [6] Lv X, Li Y, Gong Q, et al. TGF- $\beta$  1 induces airway smooth muscle cell proliferation and remodeling in asthmatic mice by up-regulating miR-181a and suppressing PTEN. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12 ( 1 ) : 173-181.
- [7] Fang L, Wang X, Sun Q, et al. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 ( 4 ) : 875.
- [8] Hou C, Chen Y, Huang X, et al. MiR-19 targets PTEN and mediates high mobility group protein B1 ( HMGB1 ) -induced proliferation and migration of human airway smooth muscle cells. *PLoS One*, 2019, 14 ( 6 ) : e0219081.
- [9] Pan J, Yang Q, Zhou Y, et al. MicroRNA-221 modulates airway remodeling via the PI3K/AKT pathway in OVA-induced chronic murine asthma. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8 : 495.
- [10] Yan Y R, Luo Y, Zhong M, et al. MiR-216a inhibits proliferation and promotes apoptosis of human airway smooth muscle cells by targeting JAK2. *J Asthma*, 2019, 56 ( 9 ) : 938-946.
- [11] Ji Y, Yang X, Su H. Overexpression of microRNA-375 impedes platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of human fetal airway smooth muscle cells by targeting Janus kinase 2. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98 : 69-75.
- [12] Zhang H, Sun Z, Yu L, et al. MiR-139-5p inhibits proliferation and promoted apoptosis of human airway smooth muscle cells by downregulating the Brg1 gene. *Respir Physiol Neurobiol*, 2017, 246 : 9-16.
- [13] Gao Y, Wang B, Luo H, et al. MiR-217 represses TGF- $\beta$  1-induced airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting ZEB1. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108 : 27-35.
- [14] Dang X, He B, Ning Q, et al. Suppression of TRIM8 by microRNA-182-5p restricts tumor necrosis factor- $\alpha$  -induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells through inactivation of NF- $\kappa$ B. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83 : 106475.
- [15] Shi Y, Fu X, Cao Q, et al. Overexpression of miR-155-5p inhibits the proliferation and migration of IL-13-induced human bronchial smooth muscle cells by suppressing TGF- $\beta$  -activated kinase 1/3/7-binding protein 2. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10 ( 3 ) : 260-267.
- [16] Shi S, Jin L, Zhang S, et al. MicroRNA-590-5p represses proliferation of human fetal airway smooth muscle cells by targeting signal transducer and activator of transcription 3. *Arch Med Sci*, 2018, 14 ( 5 ) : 1093-1101.
- [17] Tang J, Luo L. MicroRNA-20b-5p inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation of human fetal airway smooth muscle cells by targeting signal transducer and activator of transcription 3. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102 : 34-40.

- [18] Wang H, Yao H, Yi B, et al. MicroRNA-638 inhibits human airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting Cyclin D1 and NOR1. *J Cell Physiol*, 2018, 234 ( 1 ) : 369-381.
- [19] Liu Y, Miao Y, Gao X, et al. MicroRNA-200a affects the proliferation of airway smooth muscle cells and airway remodeling by targeting FOXC1 *via* the PI3K/AKT signaling pathway in ovalbumin-induced asthmatic mice. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50 ( 6 ) : 2365-2389.
- [20] Lou L, Tian M, Chang J, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122 : 109692.
- [21] Zhang H, Yan H L, Li X Y, et al. TNFSF14, a novel target of miR-326, facilitates airway remodeling in airway smooth muscle cells *via* inducing extracellular matrix protein deposition and proliferation. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36 ( 7 ) : 508-514.
- [22] Sun M, Huang Y, Li F, et al. MicroRNA-874 inhibits TNF- $\alpha$ -induced remodeling in human fetal airway smooth muscle cells by targeting STAT3. *Respir Physiol Neurobiol*, 2018, 251 : 34-40.
- [23] Yang Z, Qu Z, Yi M, et al. MiR-204-5p inhibits transforming growth factor- $\beta$  1-induced proliferation and extracellular matrix production of airway smooth muscle cells by regulating Six1 in asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, 181 ( 4 ) : 239-248.
- [24] Liu D, Pan J, Zhao D, et al. MicroRNA-223 inhibits deposition of the extracellular matrix by airway smooth muscle cells through targeting IGF-1R in the PI3K/Akt pathway. *Am J Transl Res*, 2018, 10 ( 3 ) : 744-752.
- [25] Huang H, Lu H, Liang L, et al. MicroRNA-744 inhibits proliferation of bronchial epithelial cells by regulating Smad3 pathway *via* targeting transforming growth factor- $\beta$  1 ( TGF- $\beta$  1 ) in severe asthma. *Med Sci Monit*, 2019, 25 : 2159-2168.
- [26] Mei J, Zhang Y, Lu S, et al. Long non-coding RNA NNT-AS1 regulates proliferation, apoptosis, inflammation and airway remodeling of chronic obstructive pulmonary disease *via* targeting miR-582-5p/FBXO11 axis. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129 : 110326.
- [27] Chi Y, Di Q, Han G, et al. MiR-29b mediates the regulation of Nrf2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26 ( 8 ) : 1915-1921.
- [28] Eapen M S, Sharma P, Gaikwad A V, et al. Epithelial-mesenchymal transition is driven by transcriptional and post transcriptional modulations in COPD: implications for disease progression and new therapeutics. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14 : 1603-1610.
- [29] Huang W, Yu C, Liang S, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes airway remodeling and mucus production in asthmatic mice through the microRNA-181b/HMGB1 axis. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94 : 107488.
- [30] Xu H, Ling M, Xue J, et al. Exosomal microRNA-21 derived from bronchial epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast cross-talk in COPD induced by cigarette smoking. *Theranostics*, 2018, 8 ( 19 ) : 5419-5433.
- [31] Wang X, Xu K, Yang X Y, et al. Upregulated miR-29c suppresses silica-induced lung fibrosis through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in mice. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37 ( 9 ) : 944-952.
- [32] Siddiqui S, Johansson K, Joo A, et al. Epithelial miR-141 regulates IL-13-induced airway mucus production. *JCI Insight*, 2021, 6 ( 5 ) : e139019.
- [33] Dai J, Ma B, Wen X, et al. Upregulation of miR-92a contributes to blocking goblet cell metaplasia by targeting MUC5AC in asthma. *J Recept Signal Transduct*, 2020, 40 ( 6 ) : 613-619.
- [34] Cheng Z, Dai L L, Wang X, et al. MicroRNA-145 down-regulates mucin 5AC to alleviate airway remodeling and targets EGFR to inhibit cytokine expression. *Oncotarget*, 2017, 8( 28 ) : 46312-46325.
- [35] Zhao L, Shi X, Wang N, et al. YAP1, targeted by miR-375, enhanced the pro-angiogenesis of airway smooth muscle cells in asthma *via* STAT3 activation. *Cell Cycle*, 2020, 19 ( 11 ) : 1275-1284.
- [36] Shi J, Chen M, Ouyang L, et al. MiR-142-5p and miR-130a-3p regulate pulmonary macrophage polarization and asthma airway remodeling. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98 ( 9 ) : 715-725.
- [37] Chung S, Lee Y G, Karpurapu M, et al. Depletion of microRNA-451 in response to allergen exposure accentuates asthmatic inflammation by regulating Sirtuin2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318 ( 5 ) : L921-L930.
- [38] Ramelli S C, Comer B S, McLendon J M, et al. Nanoparticle delivery of anti-inflammatory LNA oligonucleotides prevents airway inflammation in a HDM model of asthma. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19 : 1000-1014.
- [39] Lee H Y, Hur J, Kang J Y, et al. MicroRNA-21 inhibition suppresses alveolar M2 macrophages in an ovalbumin-induced allergic asthma mice model. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13 ( 2 ) : 312-329.
- [40] Aripova A, Akparova A, Bersimbaev R. Moderate bronchial asthma. *Microna*, 2020, 9 ( 5 ) : 373-377.
- [41] Roffel M P, Bracke K R, Heijink I H, et al. MiR-223 : a key regulator in the innate immune response in asthma and COPD. *Front Med ( Lausanne )*, 2020, 7 : 196.
- [42] Shen J, Zhao J, Ye Q Y, et al. Interference of miR-943-3p with secreted frizzled-related proteins4 ( SFRP4 ) in an asthma mouse model. *Cell Tissue Res*, 2019, 378 ( 1 ) : 67-80.
- [43] Li B B, Chen Y L, Pang F. MicroRNA-30a targets ATG5 and attenuates airway fibrosis in asthma by suppressing autophagy. *Inflammation*, 2020, 43 ( 1 ) : 44-53.

( 收稿日期: 2021-12-02 )

( 本文编辑: 林燕薇 )