

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 07. 015

论著 · 临床

# miR-210、miR-143 在支气管哮喘患儿血清中的表达及与气道炎性反应的关系

周艳玲 周燕 胡丽丽 李军翠 范伟玲

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目( 2022301)

作者单位: 065000 河北省廊坊市人民医院儿科

通信作者: 周艳玲 E-mail: zyanlin1013@163. com



**【摘要】** 目的 分析 miR-210、miR-143 在支气管哮喘患儿血清中的表达及与气道炎性反应的关系。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 7 月廊坊市人民医院儿科收治的支气管哮喘患儿 186 例为支气管哮喘组,另收集同期体检健康儿童 100 例为健康对照组,qRT-PCR 法检测血清 miR-210、miR-143 水平,Pearson 法分析支气管哮喘患儿 miR-210、miR-143 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO、IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  间相关性;Logistic 回归分析儿童发生支气管哮喘的影响因素。结果 支气管哮喘患儿血清 miR-210 水平显著高于健康儿童,miR-143 水平显著低于健康儿童( $t=8.317, 9.545, P$  均 $<0.001$ )。轻度、中度、重度哮喘患儿血清 miR-210 水平依次升高,miR-143 水平依次降低( $F=7.566, 19.914, P$  均 $<0.001$ )。支气管哮喘患儿 FVC、FEV<sub>1</sub>、VE、PEF、IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  水平显著低于健康儿童,Raw、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 、EOS、FeNO 水平显著高于健康儿童( $P<0.05$ )。Pearson 法分析表明,血清 miR-210 与 miR-143 水平呈负相关( $r=-0.362, P<0.001$ ),血清 miR-210 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 呈正相关( $r=0.326, 0.359, 0.315, 0.334, 0.312, P$  均 $<0.001$ ),与 IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  呈负相关( $r=-0.406, -0.303, -0.317, -0.453, P$  均 $<0.001$ );miR-143 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 呈负相关( $r=-0.336, -0.324, -0.323, -0.424, -0.397, P$  均 $<0.001$ ),与 IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  呈正相关( $r=0.338, 0.338, 0.327, 0.467, P$  均 $<0.001$ );Logistic 回归分析结果表明,miR-210、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 升高均为儿童发生支气管哮喘的危险因素[OR(95% CI) = 1.025(1.015 ~ 1.035)、1.034(1.020 ~ 1.048)、1.136(1.059 ~ 1.219)、1.243(1.147 ~ 1.347)、1.349(1.151 ~ 1.581)、1.408(1.178 ~ 1.683)]而 miR-143、IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  升高均为其保护因素[OR(95% CI) = 0.857(0.788 ~ 0.932)、0.932(0.900 ~ 0.965)、0.473(0.312 ~ 0.718)、0.671(0.549 ~ 0.820)、0.583(0.437 ~ 0.778)]。结论 支气管哮喘患儿血清 miR-210 水平升高,miR-143 水平降低,与患儿气道炎性反应的进展具有密切关系。

**【关键词】** 支气管哮喘; 气道炎性反应; 微小 RNA-210; 微小 RNA-143; 相关性**【中图分类号】** R725.6**【文献标识码】** A

**Expression of miR-210 and miR-143 in serum of children with bronchial asthma and their relationship with airway inflammation** Zhou Yanling, Zhou Yan, Hu Lili, Li Juncui, Fan Weiling. Department of Pediatrics, Langfang People's Hospital, Hebei Province, Langfang 065000, China

Funding program: Research Plan Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2022301)

Corresponding author: Zhou Yanling E-mail: zyanlin1013@163. com

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of miR-210 and miR-143 in serum of children with bronchial asthma and their relationship with airway inflammation. **Methods** A total of 186 children with bronchial asthma admitted to Department of Pediatrics Langfang City People's Hospital from January 2020 to July 2022 were selected as Bronchial asthma group, 100 healthy children who underwent physical examinations during the same period were collected as Healthy control group, qRT-PCR method was applied to detect serum levels of miR-210 and miR-143, Pearson method was applied to analyze the correlation between miR-210, miR-143 levels and TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, EOS, FeNO, IL-10, IL-12, IgE, IFN- $\gamma$  in children with bronchial asthma; Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of bronchial asthma in children. **Results** The serum miR-210 level in children with bronchial asthma were obviously higher than those in healthy children, and the miR-143 level was obviously lower than those in healthy children ( $t=8.317, 9.545, P<0.001$ ), the serum miR-210 level in

children with mild , moderate , and severe asthma increased sequentially , while the miR-143 level decreased sequentially (  $F = 7.566, 19.914, P < 0.001$  ). The levels of FVC , FEV<sub>1</sub> , VE , PEF , IL-10 , IL-12 , IgE , IFN- $\gamma$  in children with bronchial asthma were obviously lower than those in healthy children , while the levels of Raw , IL-4 , IL-6 , TNF- $\alpha$  , EOS , and FeNO were obviously higher than those in healthy children (  $P < 0.05$  ). The serum levels of miR-210 and miR-143 in children with bronchial asthma were related to allergies , respiratory infections , and coughing (  $P < 0.05$  ). Pearson analysis showed there was a negative correlation between serum miR-210 and miR-143 levels (  $r = -0.362, P < 0.001$  ), the serum miR-210 level was positively correlated with TNF- $\alpha$  , IL-4 , IL-6 , EOS , and FeNO (  $r = 0.326, 0.359, 0.315, 0.334, 0.312, P < 0.001$  ), while negatively correlated with IL-10 , IL-12 , IgE , and IFN- $\gamma$  (  $r = -0.406, -0.303, -0.317, -0.453, P < 0.001$  ); the level of miR-143 was negatively correlated with TNF- $\alpha$  , IL-4 , IL-6 , EOS , and FeNO (  $r = -0.336, -0.324, -0.323, -0.424, -0.397, P < 0.001$  ), but positively correlated with IL-10 , IL-12 , IgE , and IFN- $\gamma$  (  $r = 0.338, 0.338, 0.327, 0.467, P < 0.001$  ); miR-210 , miR-143 , TNF- $\alpha$  , IL-4 , IL-6 , EOS , FeNO , IL-10 , IL-12 , IgE , and IFN- $\gamma$  were all influencing factors for the occurrence of bronchial asthma in children [OR (95% CI) = 1.025 (1.015 - 1.035) , 0.857 (0.788 - 0.932) , 1.034 (1.020 - 1.048) , 1.136 (1.059 - 1.219) , 1.243 (1.147 - 1.347) , 1.349 (1.151 - 1.581) , 1.408 (1.178 - 1.683) , 0.932 (0.900 - 0.965) , 0.473 (0.312 - 0.718) , 0.671 (0.549 - 0.820) , 0.583 (0.437 - 0.778) ]. **Conclusion** The in serum miR-210 level increases and the in miR-143 level decreases in children with bronchial asthma , they are closely related to the progression of airway inflammation.

**【Key words】** Bronchial asthma; Airway inflammation; Micro RNA-210; Micro RNA-143; Correlation

哮喘是一种慢性气道炎性疾病 , 临床表现为反复发作的喘息、胸闷或咳嗽; 气道炎性反应、平滑肌收缩、上皮脱落、黏液分泌过多、支气管高反应性和黏膜水肿均促进了哮喘潜在病理进展<sup>[1]</sup>。近年来 , 随着西方饮食模式越来越普遍 , 哮喘患病率持续上升<sup>[2]</sup> , 且患者气道上皮遇到过敏原时还会引发气道炎性反应<sup>[3]</sup>。miRNA 具有调节多个靶向基因的能力。其中 , miR-210 在缺氧下的各种细胞类型中上调 , 可促进血管内皮生长因子信号通路介导的血管生成 , 促进神经功能恢复<sup>[4-5]</sup>。研究表明 , miR-210 可能是预测儿童哮喘严重程度的危险因素 , 可作为一种敏感的标志物<sup>[6]</sup>。miR-143 在人类癌组织中表达降低 , 能负向调节缺氧诱导因子-1 $\alpha$  增加糖酵解 , 参与上皮一间充质转化过程 , 与癌症患者预后不良独立相关。其能增强血管生成能力 , 促进癌细胞转移 , 在肺癌发病机制中可能具有重要作用<sup>[7-8]</sup>。然而 , 目前关于 miR-210、miR-143 与气道炎性反应间的关系研究相对较少 , 因此 , 本研究主要分析支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 水平及与气道炎性反应的关系 , 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 7 月廊坊市人民医院儿科收治的支气管哮喘患儿 186 例为支气管哮喘组 , 其中男 103 例 , 女 83 例 , 年龄 2 ~ 12 (7.21  $\pm$  3.85) 岁。根据哮喘严重程度将患儿分为轻度亚组 50 例、中度亚组 94 例和重度亚组 42 例。另收集同期体检健康儿童 100 例为健康对照组 , 其中男 55 例 , 女 45 例 , 年龄 2 ~ 12 (7.35  $\pm$  3.93) 岁。体检健康者与支气管哮喘患儿的性别、年龄等资料比较差异无统计学意

义 (  $P > 0.05$  ) , 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准 ( 1922513 ) 。全部受试儿童及家属均知情同意 , 并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合哮喘相关诊断标准<sup>[9]</sup>; ②病历资料完整; ③近期未曾服用相关药物治疗。(2) 排除标准: ①合并免疫系统疾病或过敏性疾病; ②合并鼻炎或肺部严重疾病; ③合并心血管疾病; ④合并肝肾等严重疾病; ⑤合并恶性肿瘤。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清 miR-210、miR-143 表达水平检测: 支气管哮喘患儿入院时及健康儿童体检时抽取空腹静脉血 5 ml 3 000 r/min 离心 15 min , 取血清于 -80  $^{\circ}$ C 保存 , Trizol 试剂提取总 RNA , RR037Q 逆转录试剂盒 ( 日本 takara 公司 ) 合成 cDNA , Applied Biosystems PCR 仪进行 qRT-PCR ( 赛默飞世尔科技公司 ) , 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 15 min , 94  $^{\circ}$ C 20 s , 60  $^{\circ}$ C 34 s , 循环 40 次  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-210、miR-143 水平。以 U6 作为内参 , 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Tab. 1 qRT PCR primer sequences

基因	上游引物	下游引物
miR-210	5'-ATGGTTCGTGGGAGC- CCCTGCCACCGCA-3'	5'-GTGCAGGGTCCCGAGGT-3'
miR-143	5'-GCGCGCTACAGTATA- GATGATG-3'	5'-GCTGTCAACGATACGCTA- CG-3'
U6	5'-CATCCGATAAAATTG- GAACGA-3'	5'-TTTGTGCGTGTTCATCCTTG- CG-3'

1.3.2 血清炎性反应指标检测: 取上述血清 , 采用酶

联免疫吸附法分析肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素 (IL)-4、IL-6、IL-10、IL-12、干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、免疫球蛋白 E (IgE) 水平 (试剂盒购自赛默飞世尔科技公司), Hemaray-86 血细胞分析仪 (上海涵飞医疗器械有限公司) 检测嗜酸性粒细胞计数 (EOS) 等。

1.3.3 肺功能相关指标检测: 采用 S-980A II 肺功能仪 (上海荟翎医疗科技有限公司) 分析用力肺活量 (FVC)、1s 内用力呼气量 (FEV<sub>1</sub>)、峰值呼气流量 (PEF)、每分钟静息通气量 (VE)、特定气道阻力 (Raw) 等。42i 型一氧化氮分析仪 (赛默飞世尔科技公司) 检测呼出一氧化氮水平 (FeNO)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件处理数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验 (2 组比较) 或单因素方差分析 (多组比较); Pearson 法分析 miR-210、miR-143 水平及其与气道炎性指标间相关性; Logistic 回归分析儿童发生支气管哮喘的影响因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 支气管哮喘患儿及健康儿童血清 miR-210、miR-143 表达水平比较 支气管哮喘患儿血清 miR-210 水平显著高于健康儿童, miR-143 水平显著低于健康儿童 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 支气管哮喘患儿及健康儿童血清 miR-210、miR-143 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum miR-210 and miR-143 expression levels in children with bronchial asthma and healthy children

组别	例数	miR-210	miR-143
健康对照组	100	1.02 ± 0.14	1.05 ± 0.11
支气管哮喘组	186	1.47 ± 0.48	0.79 ± 0.26
<i>t</i> 值		8.317	9.545
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 表达水平比较 轻度、中度、重度亚组哮喘患儿血清 miR-210 水平依次升高, miR-143 水平依次降低 (P < 0.01), 见表 3。

2.3 支气管哮喘患儿与健康儿童的肺功能指标及气道炎性指标比较 支气管哮喘组患儿 FVC、FEV<sub>1</sub>、VE、PEF、IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  水平显著低于健康对照组, Raw、IL-6、EOS、FeNO、TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平显著高于健康对照组 (P < 0.05), 见表 4。

表 3 不同严重程度支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum miR-210 and miR-143 expression levels in children with different severity levels of bronchial asthma

组别	例数	miR-210	miR-143
轻度亚组	50	1.28 ± 0.48	0.95 ± 0.27
中度亚组	94	1.49 ± 0.48 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.26 <sup>a</sup>
重度亚组	42	1.67 ± 0.49 <sup>ab</sup>	0.60 ± 0.27 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		7.566	19.914
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与轻度亚组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与中度亚组比较, <sup>b</sup>P < 0.05。

表 4 支气管哮喘患儿与健康儿童肺功能指标及气道炎性指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of lung function indicators and airway inflammatory indicators between children with bronchial asthma and healthy children

项目	健康对照组 (n = 100)	支气管哮喘组 (n = 186)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FVC (L)	3.02 ± 0.81	2.79 ± 0.75	2.404	0.017
FEV <sub>1</sub> (L)	2.10 ± 0.70	1.89 ± 0.62	2.609	0.010
PEF (L/s)	8.12 ± 2.76	7.28 ± 2.54	2.587	0.010
Raw (cmH <sub>2</sub> O · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	2.86 ± 0.84	3.15 ± 0.97	2.524	0.012
VE (L)	5.19 ± 1.25	4.85 ± 1.23	2.217	0.027
TNF- $\alpha$ (ng/L)	112.97 ± 24.85	154.12 ± 27.16	12.581	<0.001
IL-4 (ng/L)	70.85 ± 7.53	87.11 ± 8.69	15.791	<0.001
IL-6 (ng/L)	81.62 ± 6.72	93.68 ± 6.85	14.292	<0.001
IL-10 (ng/L)	15.02 ± 3.14	9.14 ± 2.58	17.008	<0.001
IL-12 (ng/L)	75.63 ± 7.18	65.87 ± 6.76	11.392	<0.001
IgE (kU/L)	184.76 ± 24.83	152.43 ± 21.75	11.400	<0.001
EOS (10 <sup>9</sup> /L)	0.35 ± 0.12	1.13 ± 0.37	20.495	<0.001
FeNO (ppb)	10.02 ± 3.25	19.45 ± 5.74	15.166	<0.001
IFN- $\gamma$ (ng/L)	102.13 ± 11.58	75.92 ± 7.34	23.365	<0.001

2.4 支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 水平与临床资料间的关系 支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 水平与性别、年龄、家族哮喘史、剧烈运动、BMI、胃酸反流无关 (P > 0.05), 与过敏、呼吸道感染、咳嗽有关 (P < 0.05), 见表 5。

2.5 血清 miR-210、miR-143 水平与气道炎性指标相关性分析 血清 miR-210 与 miR-143 水平呈负相关 ( $r = -0.362, P < 0.001$ ), 血清 miR-210 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 呈正相关, 与 IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  呈负相关 (P < 0.05); miR-143 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 呈负相关, 与 IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  呈正相关 (P < 0.05), 见表 6。

表 5 支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 水平与临床资料间的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Relationship between serum miR-210 , miR-143 levels and clinical data in children with bronchial asthma

项 目	例数	miR-210	t 值	P 值	miR-143	t 值	P 值	
性别	男	103	1.48 ± 0.48	0.280	0.780	0.76 ± 0.27	0.980	0.329
	女	83	1.46 ± 0.49			0.83 ± 0.25		
年龄(岁)	>7	93	1.43 ± 0.47	1.136	0.257	0.82 ± 0.27	1.572	0.118
	≤7	93	1.51 ± 0.49			0.76 ± 0.25		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	>16	85	1.52 ± 0.51	1.265	0.208	0.76 ± 0.24	1.553	0.122
	≤16	101	1.43 ± 0.46			0.82 ± 0.28		
哮喘家族史	有	78	1.53 ± 0.52	1.400	0.163	0.77 ± 0.23	1.010	0.314
	无	108	1.43 ± 0.45			0.81 ± 0.29		
剧烈运动	有	105	1.52 ± 0.51	1.534	0.127	0.76 ± 0.25	1.765	0.079
	无	81	1.41 ± 0.45			0.83 ± 0.29		
过敏	有	102	1.54 ± 0.50	2.111	0.036	0.75 ± 0.24	2.316	0.022
	无	84	1.39 ± 0.46			0.84 ± 0.29		
呼吸道感染	有	100	1.55 ± 0.52	2.385	0.018	0.75 ± 0.26	2.354	0.020
	无	86	1.38 ± 0.44			0.84 ± 0.26		
胃酸反流	有	97	1.53 ± 0.49	1.701	0.091	0.76 ± 0.25	0.992	0.322
	无	89	1.41 ± 0.47			0.83 ± 0.28		
咳嗽	有	95	1.55 ± 0.48	2.273	0.024	0.75 ± 0.25	2.098	0.037
	无	91	1.39 ± 0.48			0.83 ± 0.27		

表 6 血清 miR-210、miR-143 水平与气道炎性反应指标相关性分析

Tab. 6 Correlation analysis between serum miR-210 , miR-143 levels and airway inflammatory response indicators

气道炎性指标	miR-210		miR-143	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF-α	0.326	<0.001	-0.336	<0.001
IL-4	0.359	<0.001	-0.324	<0.001
IL-6	0.315	<0.001	-0.323	<0.001
IL-10	-0.406	<0.001	0.368	<0.001
IL-12	-0.303	<0.001	0.338	<0.001
IgE	-0.317	<0.001	0.327	<0.001
EOS	0.334	<0.001	-0.424	<0.001
FeNO	0.312	<0.001	-0.397	<0.001
IFN-γ	-0.453	<0.001	0.467	<0.001

表 7 儿童发生支气管哮喘的影响因素分析

Tab. 7 Analysis of influencing factors for the development of bronchial asthma in children

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
miR-210 高	0.025	0.005	24.389	<0.001	1.025	1.015 ~ 1.035
miR-143 高	-0.154	0.043	12.879	<0.001	0.857	0.788 ~ 0.932
TNF-α 高	0.033	0.007	22.814	<0.001	1.034	1.020 ~ 1.048
IL-4 高	0.128	0.036	12.546	<0.001	1.136	1.059 ~ 1.219
IL-6 高	0.218	0.041	28.149	<0.001	1.243	1.147 ~ 1.347
IL-10 高	-0.070	0.018	15.307	<0.001	0.932	0.900 ~ 0.965
IL-12 高	-0.749	0.213	12.354	<0.001	0.473	0.312 ~ 0.718
IgE 高	-0.399	0.102	15.301	<0.001	0.671	0.549 ~ 0.820
EOS 高	0.299	0.081	13.659	<0.001	1.349	1.151 ~ 1.581
FeNO 高	0.342	0.091	14.138	<0.001	1.408	1.178 ~ 1.683
IFN-γ 高	-0.540	0.147	13.473	<0.001	0.583	0.437 ~ 0.778

2.6 儿童发生支气管哮喘影响因素分析 以儿童是否发生支气管哮喘为因变量(是 = 1, 否 = 0), miR-210、miR-143、TNF-α、IL-4、IL-6、EOS、FeNO、IL-10、IL-12、IgE、IFN-γ 为自变量(均为实测值); Logistic 回归分析结果表明, miR-210、TNF-α、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 升高均为儿童发生支气管哮喘的危险因素( $P < 0.01$ ), 而 miR-143、IL-10、IL-12、IgE、IFN-γ 升高均为其保护因素( $P < 0.01$ ), 见表 7。

### 3 讨论

哮喘病程多变, 可导致咳嗽、喘息、呼吸急促; 由气道炎性反应驱动, 会引发黏液产生、气道壁重塑和支气管高反应性等过程; 其主要标志是反复喘息和气流阻塞, 哮喘个体的其他相关特征及临床病程差异很大, 包

括年龄、合并症等<sup>[10-11]</sup>。随着支气管哮喘患病率的不断增加, 持续缺乏新疗法和疾病预防效率低下, 对过敏性鼻炎和哮喘的预测性生物标志物的需求正在稳步增加<sup>[12]</sup>。气道炎性反应和重塑是哮喘的基本因素, 它们可诱发气道结构组织学改变, 包括气道基底膜增厚、平滑肌增生和纤维化增加, 从而导致肺功能下降<sup>[13]</sup>。因此, 抑制气道炎性反应对支气管哮喘患儿的诊断和治疗具有重要意义。

miR-210 是缺氧反应的主要 miRNA, 在各种细胞和组织中受到缺氧的强烈诱导; 可以调节包括免疫反应在内的各种细胞过程, 在炎性反应中可能具有重要作用<sup>[14]</sup>。有研究表明, 重度呼吸窘迫综合征患儿血清 miR-210 水平显著较高, 其水平升高与病情严重程度

及预后密切相关<sup>[15]</sup>。Eldosoky 等<sup>[6]</sup>研究表明,重度哮喘患儿 miR-210 水平显著上调,是哮喘严重程度的危险因素。Kyyaly 等<sup>[16]</sup>研究表明,重度、中度、轻度哮喘患儿及健康儿童 miR-210 水平存在显著差异。这与本研究结论基本一致,支气管哮喘患儿血清 miR-210 水平显著高于健康儿童,轻度、中度、重度哮喘患儿血清 miR-210 水平依次升高。

miR-143-3p 具有阻碍气道平滑肌细胞增殖和细胞外基质沉积的能力,其在哮喘患者中表达较低,其能通过下调 Smad3 抑制人支气管上皮细胞迁移,并减轻 EMT,可能减少哮喘气道重塑<sup>[17]</sup>。此外,miR-143 能减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 分泌,通过靶向 HMGB1 减少炎症反应和细胞凋亡<sup>[18]</sup>。在本研究中,支气管哮喘患儿 miR-143 水平显著低于健康儿童;轻度、中度、重度哮喘患儿 miR-143 水平依次降低。支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 水平与过敏、呼吸道感染、咳嗽有关。提示 miR-210、miR-143 水平可能与哮喘及气道炎症反应发生具有一定关系。

研究表明,哮喘患儿 FVC、FEV<sub>1</sub>、IFN- $\gamma$  水平降低,IL-4、IL-17 水平增加,其中 IL-4 水平升高、IFN- $\gamma$  水平降低与哮喘的发病机制有关<sup>[19-21]</sup>。此外,IL-6 可以放大大气道炎症反应并导致气道上皮细胞功能障碍,在哮喘患儿中通常高表达<sup>[22-24]</sup>。还有报道,EOS、FeNO 可识别哮喘发作风险,是预测儿童哮喘发生及预后的重要标志物<sup>[25-26]</sup>。在本研究中,支气管哮喘患儿 FVC、FEV<sub>1</sub>、VE、PEF、IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  水平显著低于健康儿童,Raw、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 、EOS、FeNO 水平显著高于健康儿童,miR-210、miR-143、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO、IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  均为儿童发生支气管哮喘的影响因素;血清 miR-210 与 miR-143 水平呈负相关;血清 miR-210 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 呈正相关,与 IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  呈负相关;miR-143 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、EOS、FeNO 呈负相关,与 IL-10、IL-12、IgE、IFN- $\gamma$  呈正相关,提示支气管哮喘患儿血清 miR-210、miR-143 水平可能在评估患儿气道炎症反应方面具有重要意义。Patra 等<sup>[27]</sup>和 Wang 等<sup>[28]</sup>研究表明,miR-210、miR-143 均能通过 NF- $\kappa$ B 途径参与机体炎症反应。因此推测,miR-210 和 miR-143 可能通过 NF- $\kappa$ B 途径调节机体炎症反应进而参与哮喘患者气道炎症反应的发展。

综上所述,支气管哮喘患儿血清 miR-210 水平升高,miR-143 水平降低,与患儿气道炎症反应相关指标具有密切关系,可能促进气道炎症反应进展。但目前关于 miR-210、miR-143 与气道炎症反应间的关系研究

相对较少,miR-210、miR-143 参与支气管哮喘的致病机制还需深入研究,同时需加大样本量对 miR-210、miR-143 与气道炎症反应指标间的关系加以验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周艳玲:文章的构思布局、论文撰写;周燕、胡丽丽:可行性分析、试验操作;李军翠:数据整理、统计学处理、论文修订;范伟玲:研究指导、监督管理

参考文献

- [1] Padem N, Saltoun C. Classification of asthma [J]. *Allergy Asthma Proc* 2019, 40(6): 385-388. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4253.
- [2] Alwarith J, Kahleova H, Crosby L, et al. The role of nutrition in asthma prevention and treatment [J]. *Nutr Rev* 2020, 78(11): 928-938. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa005.
- [3] Huang MT, Chiu CJ, Chiang BL. Multi-faceted notch in allergic airway inflammation [J]. *Int J Mol Sci* 2019, 20(14): 3508. DOI: 10.3390/ijms20143508.
- [4] Zaccagnini G, Greco S, Voellenklee C, et al. miR-210 hypoxamiR in angiogenesis and diabetes [J]. *Antioxid Redox Signal* 2022, 36(10-12): 685-706. DOI: 10.1089/ars.2021.0200.
- [5] Zhang H, Wu J, Wu J, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice [J]. *J Nanobiotechnology* 2019, 17(1): 29. DOI: 10.1186/s12951-019-0461-7.
- [6] Eldosoky MA, Hammad R, Rushdi A, et al. MicroRNA-146a-5p and microRNA-210-3p correlate with T regulatory cells frequency and predict asthma severity in Egyptian pediatric population [J]. *J Asthma Allergy* 2023, 16(1): 107-121. DOI: 10.2147/JAA.S398494.
- [7] Xu J, Li X, Zhang P, et al. miR-143-5p suppresses breast cancer progression by targeting the HIF-1 $\alpha$ -related GLUT1 pathway [J]. *Oncol Lett* 2022, 23(5): 147. DOI: 10.3892/ol.2022.13268.
- [8] Wang H, Deng Q, Lv Z, et al. N6-methyladenosine induced miR-143-3p promotes the brain metastasis of lung cancer via regulation of VASH1 [J]. *Mol Cancer* 2019, 18(1): 181. DOI: 10.1186/s12943-019-1108-x.
- [9] Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020 [J]. *Allergol Int* 2020, 69(4): 519-548. DOI: 10.1016/j.alit.2020.08.001.
- [10] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma [J]. *Cell* 2021, 184(6): 1469-1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.
- [11] Schoettler N, Streck ME. Recent advances in severe asthma: From phenotypes to personalized medicine [J]. *Chest* 2020, 157(3): 516-528. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
- [12] Kunc P, Fabry J, Lucanska M, et al. Biomarkers of bronchial asthma [J]. *Physiol Res* 2020, 69(Suppl 1): S29-S34. DOI: 10.33549/physiolres.934398.
- [13] Dong L, Wang Y, Zheng T, et al. Hypoxic hUCMSC-derived extracellular vesicles attenuate allergic airway inflammation and airway remodeling in chronic asthma mice [J]. *Stem Cell Res Ther* 2021, 12(1): 4. DOI: 10.1186/s13287-020-02072-0.

- [14] Li B ,Dasgupta C ,Huang L ,et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Cell Mol Immunol* , 2020 ,17( 9) : 976-991. DOI: 10. 1038 /s41423-019-0257-6.
- [15] 杜志云 ,史亦男 ,许海娟 ,等. 血清 miR-210 与新生儿呼吸窘迫综合征严重程度和预后的关系 [J]. *河北医科大学学报* ,2022 ,43( 11) : 1277-1281. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3205. 2022. 11. 008
- [16] Kyyaly MA ,Sanchez-Elsner T ,He P ,et al. Circulating miRNAs-A potential tool to identify severe asthma risk [J]. *Clin Transl Allergy* , 2021 ,11( 4) : e12040. DOI: 10. 1002/ct12. 12040.
- [17] Wang J ,Jian Q ,Yan K ,et al. m6A-modified miR-143-3p inhibits epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells and extracellular matrix production in lung fibroblasts by targeting Smad3 [J]. *Pulm Pharmacol Ther* ,2023 ,83: 102251. DOI: 10. 1016/j. pupt. 2023. 102251.
- [18] Cai XJ ,Huang LH ,Zhu YK ,et al. LncRNA OIP5-AS1 aggravates house dust mite-induced inflammatory responses in human bronchial epithelial cells via the miR-143-3p/HMGB1 axis [J]. *Mol Med Rep* ,2020 ,22( 6) : 4509-4518. DOI: 10. 3892/mmr. 2020. 11536.
- [19] Hu J ,Wang Z ,Han S ,et al. Expression of LINC00847 in peripheral blood mononuclear cells of children with asthma and its prediction between asthma exacerbation and remission [J]. *Genet Res ( Camb)* ,2022 ,2022: 5678257. DOI: 10. 1155/2022/5678257.
- [20] 罗淑娟 ,徐畅 ,杨婷 ,等. 支气管舒张试验联合 T 淋巴细胞亚群检测对小儿哮喘的诊断价值 [J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21( 2) : 151-156. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 009.
- [21] 李惠娟 ,许淑娟 ,杨洋 ,等. 支气管哮喘急性发作期患儿血清 CRP 水平及与 C-ACT 评分、肺功能相关性 [J]. *临床误诊误治* , 2023 ,36( 6) : 53-56. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2023. 06. 013.
- [22] 陈垣 ,陈华妹 ,肖一佳 ,等. 特布他林联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘患者效果及对炎性因子和呼吸力学的影响 [J]. *疑难病杂志* ,2020 ,19( 1) : 26-29 ,35. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 01. 007.
- [23] 吴新竹 ,查琳 ,马旺生 ,等. 哮喘儿童血清维生素 D 水平改变与炎性因子、免疫功能及肺功能相关性分析 [J]. *疑难病杂志* ,2020 ,19( 6) : 591-594. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 06. 013.
- [24] Wang Y ,Gu LF ,Zhao X ,et al. TFR1 expression in induced sputum is associated with asthma severity [J]. *Peer J* ,2022 ,10: e13474. DOI: 10. 7717/peerj. 13474.
- [25] Bacharier LB ,Pavord ID ,Maspero JF ,et al. Blood eosinophils and FeNO are prognostic and predictive biomarkers in childhood asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol* ,2024. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2023. 09. 044.
- [26] 王菲 ,钱萌 ,欧阳怡 ,等. 支气管哮喘急性发作期患者呼吸道菌群特征及血清 MD-2 水平、EOS% 变化 [J]. *疑难病杂志* ,2023 ,22( 2) : 132-137. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 02. 004.
- [27] Patra D ,Roy S ,Arora L ,et al. miR-210-3p promotes obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by targeting SOCS1-mediated NF-κB pathway [J]. *Diabetes* , 2023 ,72( 3) : 375-388. DOI: 10. 2337/db22-0284.
- [28] Wang Y ,Zhang X ,Wang J ,et al. Inflammatory periodontal ligament stem cells drive M1 macrophage polarization via exosomal miR-143-3p-mediated regulation of PI3K/AKT/NF-κB signaling [J]. *Stem Cells* ,2023 ,41( 2) : 184-199. DOI: 10. 1093/stmcls/sxac087.

( 收稿日期: 2024 - 03 - 07)

作者 · 编者 · 读者

## 《疑难病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

作者提供的形态学图片既应用于论文的出版 ,也应用于论文的评审和编辑 ,除图片要足够的大小外 ,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰 ,对比度好 ,色彩正常。基本要求如下:

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片 ,图像要能显示出形态特征 ,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。
2. 数码照片的图像分辨率调整为 300 dpi 或以上 ,总像素至少要在 150 万 ~ 200 万像素或以上 ,图像文件用 tif 格式。
3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述 ,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。
4. 大体标本图片上应有标尺 ,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数 ,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。
5. 插入到文本文件中的图片 ,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 Shift 键 ,再进行缩放操作)。