

张帆,李思洋,丁军颖,等. MicroRNA在呼吸系统炎性疾病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 108-114.  
Zhang F, Li SY, Ding JY, et al. Research progress of microRNA in inflammatory diseases of the respiratory system [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 108-114.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.08.016

# MicroRNA在呼吸系统炎性疾病中的研究进展

张帆<sup>1</sup>, 李思洋<sup>2</sup>, 丁军颖<sup>1\*</sup>, 刘清泉<sup>1\*</sup>

(1.首都医科大学附属北京中医医院,北京市中医研究所,中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京 100010;  
2.北京中医药大学,北京 100029)

**【摘要】** MicroRNAs (miRNAs) 是一组高度保守的非蛋白编码核苷酸序列,长度约为 20~22 个核苷酸。miRNAs 最早在线虫体内被发现,此后,对 miRNAs 的功能及作用机制的研究逐渐成为热点。目前,研究表明 miRNAs 参与肺的生长发育、炎症反应及免疫调控等,与呼吸系统疾病的发生、发展及转归有着密切的联系。明确 miRNAs 的作用靶点、运用 miRNA 干扰技术探索相关信号转导通路将有助于加深对相关疾病的理解,为临床诊治提供新的依据和方向。本文将对 miRNAs 的研究背景、形成机制、生物学功能,以及在各种呼吸系统炎性疾病中的研究及应用进展进行综述。以期对呼吸系统炎性疾病的诊治提供新的思路。

**【关键词】** miRNA; 感染性肺炎; 创伤性肺炎; COPD

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0108-07

## Research progress of microRNA in inflammatory diseases of the respiratory system

ZHANG Fan<sup>1</sup>, LI Siyang<sup>2</sup>, DING Junying<sup>1\*</sup>, LIU Qingquan<sup>1\*</sup>

(1. Capital Medical University, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Beijing Institute of TCM, Beijing Key Laboratory of Basic Research with TCM on Infectious Diseases, Beijing 100010, China.  
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

**【Abstract】** MicroRNAs (miRNAs) are a group of highly conserved non-protein-coding nucleotide sequences with a length of approximately 20~22 nucleotides. miRNAs were first discovered in *Caenorhabditis elegans*. Since then, research on the function and mechanism of miRNAs has gradually increased. To date, studies have shown that miRNAs are involved in lung growth and development, inflammatory responses and immune regulation, and are closely related to the occurrence, development, and outcome of respiratory diseases. Identifying the targets of miRNAs and using miRNA interference technology to explore related signal transduction pathways will help enhance our understanding of related diseases and provide a basis for clinical diagnosis and treatment. This article reviews the research background, formation mechanism, and biological function of miRNAs, as well as research and application progress in various respiratory inflammatory diseases. This will provide new ideas for the diagnosis and treatment of respiratory inflammatory diseases.

**【Keywords】** miRNA; infectious pneumonia; traumatic pneumonia; COPD

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81503399,81373813);北京市自然科学基金(7182071)。

**【作者简介】** 张帆(1992—),女,硕士研究生,主要从事耐药菌感染及其防治机制研究。E-mail: zfanky@163.com

**【通信作者】** 刘清泉(1965—),男,教授,博士生导师,主要从事中西医结合危重病学研究。E-mail: liuqingquan2003@126.com

丁军颖(1977—),女,博士,副教授,主要从事耐药菌感染及其防治机制研究。E-mail: 1821197728@163.com

\* 共同通信作者

近年来,随着抗生素治疗产生的毒副作用、细菌谱耐药性的增加,加之空气质量下降、环境中粉尘颗粒等有害因子增多,与肺相关的疾病,尤其是炎症性疾病,已成为发达国家和发展中国家发病率和死亡率升高的主要原因<sup>[1]</sup>。为炎症性疾病寻找新的生物标志物和早期诊断方法引起了诸多学者的研究兴趣<sup>[2]</sup>。诸多证据表明,miRNAs 通过各种机制影响着呼吸系统炎症性疾病的发生和发展,且 miRNA 干扰技术在其中的应用更是发挥着重要的作用。miRNA 通过抑制 mRNA 的翻译广泛参与基因表达、细胞分化、信号转导、免疫应答、肿瘤的发生等多种生命活动<sup>[3]</sup>。miRNA 作为基因表达的关键调节剂,对呼吸系统疾病的预防、诊断和治疗起着重要的作用<sup>[4]</sup>。本文综合分析近年来 miRNA 与呼吸系统炎症性疾病相关的研究报道,总结 miRNAs 及 miRNA 干扰技术在呼吸系统炎症性疾病研究中的进展,能够为呼吸系统炎症性疾病的研究提供更多的思考,为难治性肺炎寻找更多的突破口。

## 1 miRNA 的生物合成与调控

microRNAs (miRNAs) 是一组内源性非蛋白编码 RNA,长度约为 20~22 个核苷酸,其主要功能是参与基因转录后的调控。miRNA 可与其信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的 3' 端非翻译区 (universal binding site, UTR) 结合,引起靶 mRNA 在蛋白水平上的表达抑制 (不完全互补匹配) 或靶 mRNA 的降解 (完全互补匹配),通过负向调节 mRNA 转录后抑制调节多种信号通路并影响基因表达<sup>[5]</sup>。

miRNA 的生物合成过程主要分为以下三个阶段:① miRNA 在细胞核内经基因组 DNA 编码和 RNA 聚合酶 II 或 III 转录后,形成茎环结构的初级 miRNA (primary miRNA, pri-miRNA),随后被 RNA 聚合酶 III (RNase III) Droscha 和 DGCR8 切割形成茎环结构的前体 miRNA (precursor miRNA, pre-miRNA)。② Pre-miRNA 在转运蛋白 Exportin5 的协助下输出细胞核。③ Pre-miRNA 在细胞质中由 Dicer 酶切割成双链 miRNA,其中一条链即成熟 miRNA。成熟的 miRNA 结合 RNA 介导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 成为活性 miRNA。活性复合物通过碱基互补配对的方式特异性的识别靶 mRNA 的 3'-UTR 区,诱导降解或抑制靶 mRNA 的翻译,从而发挥转录后水平的调控,调节基因表达。

miRNA 发挥作用的途径主要有两种方式:①降解靶基因 mRNAs;②抑制靶基因 mRNAs 的翻译水平。两种途径的选择区别在于 miRNAs 与其靶 mRNAs 之间的互补匹配程度。如果 miRNAs 与靶 mRNAs 完全互补,miRNAs 会使对应的靶 mRNAs 完全降解;而当 miRNA 与其靶基因不完全互补匹配时,只会抑制靶基因 mRNAs 的翻译,而不会导致靶 mRNAs 的降解。在许多动物体内,miRNA 是和靶 mRNA 的 3'-UTR 区域进行非完全互补结合,以此来抑制靶 mRNAs 的翻译表达,从而影响靶基因对应的蛋白质表达<sup>[6]</sup>。

## 2 miRNA 与疾病的关系

目前,在植物、动物和病毒中已鉴定出数百种 miRNAs。其中,已报道并广泛研究的 miRNAs 超过 700 个<sup>[7]</sup>。miRNAs 可以控制多种作用途径并广泛参与机体多种重要的生理及病理过程,其中包括调控细胞生长、发育、分化、增殖及凋亡<sup>[4]</sup>。并且在调节免疫和抑制免疫反应中也发挥着重要的作用<sup>[8]</sup>。相当多的研究表明,miRNAs 在包括神经系统<sup>[9]</sup>、心血管系统<sup>[10]</sup>、泌尿系统<sup>[11]</sup>以及癌症<sup>[12]</sup>等诸多复杂疾病中成为疾病诊断的特征性标志物和治疗靶点。此外,miRNA 作为 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 途径中的重要分子,研究者利用其能够调节基因表达、调控细胞的生命活动的功能,结合 RNA 干扰的原理,在体外引入特定的突变,通过同型基因化或换位将突变基因导入宿主体内原来的位置,观察表型的改变,使 miRNA 成为以阻断方式反向验证通路节点的有效工具,为疾病的研究提供了一种新的手段,且已成为当前各系统疾病研究领域的重要方法。例如,在探索和验证 miR-451a 在 SiNPs 诱导的血管内皮功能障碍和血栓形成前状态中的作用的研究中,在 SiNPs 诱导下,miR-451a 的化学模拟物可以导致 IL6R/STAT/TF 信号通路在体内外表达减弱,miR-451a 的抑制剂增强了 IL6R/STAT/TF 信号通路的激活。证实了 miR-451a 通过负调控 IL6R/STAT/TF 信号通路,SiNPs 可以加速血管内皮功能障碍和凝血前状态<sup>[13]</sup>。在探讨 CXCR4 与神经性疼痛的关系时,在 pSNL 诱导下,鞘内注射 miR-23a 模拟物或慢病毒可导致 miR-23a 的过表达减少脊髓 CXCR4 分泌并预防 pSNL 诱导的神经性疼痛。鞘内注射 miR-23a 抑制剂或慢病毒可引起疼痛样行为。证实了 miR-23a 通过 CXCR4/

TXNIP/NLRP3 轴调节脊髓神经胶质细胞的神经性疼痛<sup>[14]</sup>。

近年来由于环境污染以及医疗实践对呼吸系统疾病造成的不可避免的副作用,加之今年新冠病毒在全球肆虐<sup>[15]</sup>,严重威胁人类健康与社会稳定,使得分子生物学层面对呼吸系统疾病发病机制的研究热度大增,尤其是在重症呼吸感染性疾病中的研究更是备受关注。而 miRNA 干扰技术凭借高效特异的抑制靶基因表达的优势,更是成为研究者们关注的焦点。

### 3 呼吸系统炎性疾病中 miRNA 的研究

#### 3.1 感染性肺炎中的 miRNA

感染性肺炎是指机体受微生物感染而产生的肺炎。主要由细菌、病毒及真菌等引起并发感染。研究表明,miRNA 能够调节宿主对细菌<sup>[16]</sup>、病毒<sup>[17]</sup>和真菌<sup>[18]</sup>病原体感染的反应。miRNA 与肺部感染的发生发展、诊断及预后关系密切<sup>[19]</sup>。运用 miRNA 干扰技术证实关键 miRNA 分子的作用将会对肺部感染性疾病的发病机制、临床诊断、治疗及预后评估产生重大影响。

##### 3.1.1 miRNA 参与细菌性肺炎发生发展

细菌性肺炎是最常见的感染性肺炎的类型,是社区获得性肺炎的主要病原体。其中,常见的病原体包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎支原体、肺炎衣原体等。抗感染治疗是细菌性肺炎的主要治疗措施。尽管现代医学治疗感染性肺炎的方法不断发展,肺炎病原学诊断仍然存在诸多困难。近年来随着抗生素治疗产生毒副作用、细菌谱耐药性增加,细菌性肺炎的预防和治疗遭遇瓶颈。研究发现 miRNA 能够调节细菌诱发炎症的分子机制,且 miRNA 干扰技术广泛应用于其分子机制的研究中,miRNA 作为新思路新方法能够为细菌性肺炎的研究提供更多的可能。

##### (1) miRNA 参与调控铜绿假单胞菌肺炎

铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)是临床最常见的革兰氏阴性杆菌,可存在于人体的皮肤黏膜、呼吸道及消化道。PA 感染是囊性纤维化、支气管扩张和慢性支气管炎等患者慢性气道感染的主要病因<sup>[20]</sup>。随着抗菌药物的滥用,抗 PA 抗生素的敏感性不断下降,以及 PA 抗性的产生,致使 PA 肺炎患者病情严重,治疗困难,病死率较高<sup>[21]</sup>。目前已有多项研究利用 miRNA 干扰反向验证了相

关 miRNA 参与调节 PA 肺炎的炎症反应过程。

miR-301b 通过影响嗜中性粒细胞向肺部的募集,调节宿主防御功能的发挥。Li 等<sup>[22]</sup>研究发现在 PA 感染肺炎的炎症反应中,miR-301b 的表达水平升高。他们利用 miRNA 干扰技术将 miR-301b 模拟物和抑制剂分别转染至 PA 感染的细胞中,证实了 PA 感染通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 途径诱导 miR-301b 的表达。进一步研究发现咖啡因能够通过 cAMP/PKA/NF- $\kappa$ B 轴的负调控来降低 miR-301b 表达水平,而抑制 miR-301b 导致其靶基因 c-Myb 转录增加,使得嗜中性粒细胞浸润水平升高,引起抗炎细胞因子的释放,进而减轻了小鼠的感染症状。

miR-466i-5p 通过影响巨噬细胞的吞噬能力以及炎症因子和抑炎因子的表达,调节肺组织中的细菌负荷及病理损伤。石萌萌等<sup>[23]</sup>研究发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)释放的微粒(micro vesicles, MV)对多重耐药铜绿假单胞菌(multiple-drug resistant *pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)肺炎具有治疗作用。同时发现 MSC 释放的 MV 中 miR-466i-5p 表达水平较高。将 miR-466i-5p 模拟物转染至 MSC 中构建 miR-466i-5p 过表达的 MSC MV,显著降低了肺泡灌洗液中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、MIP-2 及抑炎因子 IL-10 的表达水平,增强巨噬细胞的吞噬功能,降低了炎症水平及细菌负荷,改善肺组织病理损伤。证实了 MSC MV 对 MDR-PA 肺炎的治疗作用与其携带的 miR-466i-5p 有关。

##### (2) miRNA 参与调控肺炎链球菌肺炎

肺炎链球菌(*streptococcus pneumoniae*, Sp)属于革兰氏阳性细菌,是上呼吸道常见的定植菌。由于肺炎链球菌肺炎在社区获得性肺炎中的发病比率较高,加之当前所用的荚膜血清型疫苗存在缺点以及抗生素的耐药日趋严重<sup>[24]</sup>,迫切需要明确其免疫信号传导机制,以为其提供新的预防和治疗手段。

miR-155 参与调节宿主对 Sp 感染的防御反应,且能够增强巨噬细胞的吞噬能力。肺炎链球菌内肽酶 O(endopeptidase O, PepO)是一种新发现并广泛表达的肺炎球菌毒力蛋白,能通过腹膜渗出的巨噬细胞(peritoneal exudate macrophage, PEMs)增强 Sp 的吞噬作用<sup>[25]</sup>。Yao 等<sup>[26]</sup>研究发现 miR-155 在 PepO 诱导的 PEMs 中表达上调。借助 miRNA 干扰技术,证实了 PepO 诱导的 PEMs 吞噬作用在用 miR-155 抑制剂转染的细胞中减弱,而在用 miR-155

模拟物转染的细胞中增强。同时验证了 miR-155 的上调是由 TLR2/NF- $\kappa$ B 信号通路介导的。这些结果证实了 miR-155 在 PepO 诱导的 PEMs 中有助于增强巨噬细胞的吞噬作用以及宿主对 Sp 的防御反应。

miRNA-302 参与调节肺泡上皮细胞的增殖,调控 Sp 感染小鼠的肺功能。Sp 感染的小鼠对肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AEC)的损害是一个“损害-再生”的过程<sup>[27]</sup>。Sp 对 AEC 先是造成了实质性损害,随后引起 AEC 的缓慢再生。Wang 等<sup>[28]</sup>研究发现在 AEC 再生的同时,miRNA-302 在 AEC 中的表达升高。他们采用 miR-302 模拟物模拟的再生疗法治疗 Sp 感染小鼠,成功促进肺泡上皮祖细胞的增殖使 AEC 再生并修复受损的肺泡上皮,改善了 Sp 感染小鼠的肺功能,提高存活率。这些发现表明,基于 miRNA 模拟物的疗法可以用作促进 AEC 再生并增强宿主从细菌性肺炎恢复的有效疗法。为开发再生医学治疗微生物感染的疗法开辟了一个领域。

### 3.1.2 miRNA 参与病毒性肺炎的发生发展

病毒是导致社区获得性肺炎的另一个重要原因,包括腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒等都是易引起病毒性肺炎的病毒。另外,目前正在流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19),以前流行的严重急性呼吸系统综合征(SARS)、中东呼吸系统综合征(MERS)都属于病毒性肺炎的范畴。由于病毒一般为 RNA 结构,容易变异,病毒性肺炎的治疗效果往往不如细菌性肺炎。当下爆发流行的新冠肺炎,再次提醒呼吸道病毒同样是重症肺炎病因的重要来源。目前,抗病毒药物、免疫调节剂以及特定疫苗等是较为普遍的治疗手段。除了针对病毒蛋白的抗病毒治疗外,针对病毒感染所需的宿主编码因子的治疗,能够有效降低病毒突变的几率<sup>[29]</sup>。McCaskill 等<sup>[30]</sup>在所有筛选的呼吸道病毒中,将多种 miRNA 模拟物或抑制剂转染到 A549 细胞中,鉴定出了几种能够抑制病毒复制的 miRNA。其中,miR-744, miR-124a 和 miR-24 具有广谱抗病毒活性,表明宿主体内的的抗病毒 miRNA 可以为控制病毒感染提供补充策略。

#### (1)miRNA 参与调控腺病毒肺炎

腺病毒(adenovirus, Ad)感染是大多数婴幼儿社区获得性肺炎的病因,到目前为止,尚无有效的抗病毒药物可用于 Ad 肺炎的治疗,且 Ad 感染的诊断方式也十分有限<sup>[31]</sup>。miRNA 与腺病毒复制和宿

主免疫反应有关<sup>[32]</sup>。应用 miRNA 技术明确 miRNA 作用靶点有助于明确 miRNA 在调节宿主对腺病毒感染的反应中的作用,并丰富腺病毒感染致肺炎的诊断方式及治疗方法。

miR-27a/b 能够通过抑制人突触小体相关蛋白(SNAP25)和重组人硫氧还蛋白(TXN2)的表达抑制 Ad 感染。Machitani 等<sup>[33]</sup>利用 miRNA 干扰技术在 miR-27a/b 模拟物转染的细胞中,发现 Ad 基因组拷贝数减少了约 80%,而用 miR-27a/b 抑制剂转染后,Ad 基因组的拷贝数大约增加了 2.5~5 倍。紧接着证实了 SNAP25 和 TXN2 是 miR-27a/b 的靶基因。这些结果表明,miR-27a/b 通过转录后基因沉默抑制 SNAP25 和 TXN2 表达,进而抑制 Ad 进入细胞并引起细胞生长周期的停滞,从而实现对 Ad 感染的有效抑制,为 Ad 感染的治疗提供了重要线索。

#### (2)miRNA 参与调控合胞病毒肺炎

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是最常见的呼吸道病毒。研究发现,miRNAs 参与调控免疫细胞极化和白三烯(LTs)的合成,而改善免疫耐受可以显著缓解 RSV 引起的气道炎症和支气管痉挛<sup>[34]</sup>。miRNA 可能成为检测 RSV 感染的潜在生物标志物,甚至成为与 RSV 感染相关的反复性喘息或早期哮喘的干预及治疗策略的新靶标。

miRNA 参与调控 RSV 对宿主的持续性感染反应。许多病毒可以在宿主细胞中建立非溶细胞性慢性感染,这种病毒与宿主的长期寄生,使得宿主细胞持续性的产生感染性病毒,但却可以逃避机体的防御,没有感染的表征<sup>[35]</sup>。RSV 也可以在其宿主细胞中建立持续性感染,且 miRNA 参与病毒调节宿主细胞对持续性感染的反应。Eilam-Frenke 等<sup>[36]</sup>为了研究病毒与宿主细胞长期共存中 miRNA 的作用,建立了 RSV 持续感染的 HEp-2+RSV-GFP 细胞系,发现在 Hep-2+RSV-GFP 细胞中,miR-146a-5p 的表达明显上调,miR-345-5p, let-7c-5p 和 miR-221 表达下调。因此,RSV 持续性病毒感染诱导 miRNA 差异表达,miR-146-5p, miR-let-7c-5p, miR-221 和 miR-345-5p 与病毒如何调节宿主细胞对感染的反应有关。

### 3.2 急性肺损伤/急性呼吸系统窘迫综合征中的 miRNA

急性肺损伤(ALI)/急性呼吸系统窘迫综合征(ARDS)是继发于非心源性疾病的严重呼吸系统疾

病<sup>[37]</sup>。由于现代复苏技术和危重疾病早期抢救水平的提高,虽然危重病患者的早期死亡率降低,但是 ALI/ARDS 的发病率却随之增加。ALI/ARDS 以弥漫性肺细胞损伤为基础,以肺血管损伤所致的肺水肿和肺组织炎性细胞浸润为其病理特征<sup>[38]</sup>。其发病机制复杂,尚未完全明确。目前认为巨噬细胞活化释放大量炎症因子是发病机制的关键<sup>[38]</sup>。当前临床上尚无特效治疗手段。

已有多项研究通过 miRNA 干扰技术反向验证了相关 miRNA 参与 ALI/ARDS 炎症反应过程,找到了相关炎症信号转导通路,进一步明确了其发病机制。miR-34b-5p 在 ALI 的炎症反应和细胞凋亡中起关键作用。Xie 等<sup>[39]</sup>研究发现 miR-34b-5p 能通过靶向向前颗粒蛋白(PGRN)来减轻 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型中的肺损伤。通过体内静脉注射 miR-34b-5p 拮抗剂可明显抑制 miR-34b-5p 的上调,降低炎症细胞因子的释放,减少肺泡上皮细胞的凋亡,减轻肺部炎症。进一步研究证实了 miR-34b-5p/PGRN 轴在 ALI 发病机理中的作用。此外,同样利用 miRNA 干扰技术证实,miR-297 通过靶向 CDK8 表达来影响 NF- $\kappa$ B 通路,减轻 LPS 诱导的小鼠肺部损伤<sup>[40]</sup>;miR-216a 通过调节 JAK2/STAT3 和 NF- $\kappa$ B 信号传导减轻 LPS 诱导的炎症损伤<sup>[41]</sup>。

### 3.3 慢性阻塞性肺疾病中的 miRNA

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是以进行性的气流受限为主要特征的疾病,与气道和肺组织对有害气体或有害颗粒的异常慢性炎症反应有关。其中,吸烟、环境中的有毒颗粒或气体等是其发病的主要危险因素。作为一种典型的慢性气道炎性疾病,对 COPD 的研究始终是该领域的热点,而 miRNA 及 miRNA 干扰技术在 COPD 研究中的重要性更是得到了学者的认可。

香烟烟雾(cigarette smoke, CS)作为一种强烈的炎症反应诱导剂可以通过许多机制来促进 COPD 的发生<sup>[42]</sup>。长期接触香烟烟雾会引起支气管上皮氧化应激和凋亡,这种持续存在的炎症反应,是 COPD 重要的致病机制之一。

在吸烟引起毛细支气管炎导致的 COPD 患者中,调节相关 miRNA 的表达水平可能是治疗 COPD 的重要策略。有研究发现 miR-218 具有抗炎作用,抑制 miR-218 导致炎症细胞计数上调。Xu 等<sup>[43]</sup>利用 miRNA 干扰技术反向验证了 miR-218 通过靶向

TNFR1 介导的 NF- $\kappa$ B 活化,调节 CSE 诱导的人黏蛋白 5AC(human mucin 5 subtype AC, MUC5AC)过度生产而引起的炎症反应。同样 Song 等<sup>[44]</sup>证实了 miR-218-5p 通过调节 BRD4 信号通路减轻香烟提取物(cigarette smoke extract, CSE)诱导的人肺微血管内皮细胞(human lung microvascular endothelial cells, HPMEC)损伤。此外,Sun 等<sup>[45]</sup>证实了 miR-206 通过调节 Notch3 和 VEGFA 信号通路关键蛋白 caspase-3, caspase-9 和 Bcl-2。miR-206 抑制剂可使通路关键蛋白活性降低,显著逆转 CSE 诱导的 HPMEC 细胞凋亡。

流行病学证据表明, COPD 患者更易感受 PM<sub>2.5</sub> 的影响,吸入 PM<sub>2.5</sub> 后, COPD 患者会出现严重的呼吸困难和肺功能下降<sup>[46]</sup>。在 PM<sub>2.5</sub> 引起的支气管上皮损伤加重的 COPD 患者中,调节相关 miRNA 的表达水平可能是治疗该 COPD 的潜在治疗策略。Zhou 等<sup>[47]</sup>发现在 PM<sub>2.5</sub>-CSS 处理的 HBE 中 miR-194-3p 表达水平显著下降。miR-194-3p 模拟物降低了 DAPK1 和 caspase 3 的裂解,从而抑制了暴露于 PM<sub>2.5</sub> 香烟烟雾中的 HBEpiCs 的凋亡。证明了 PM<sub>2.5</sub> 通过直接靶向 DAPK1 来下调 miR-194-3p 并加速香烟烟雾引发的支气管上皮细胞的凋亡。

## 4 总结与展望

miRNA 作为近年的研究热点,在感染性肺炎、创伤性肺炎、慢阻肺等多种呼吸系统炎性疾病的发生发展、诊断治疗以及预后判断中起着不同作用,且 miRNA 干扰技术在特定炎症信号传导通路研究中更是发挥着不可或缺的作用。在以往的研究中 miRNA 更多的作为诊断或预后的生物标志物和治疗靶点。随着研究的深入,miRNA 不仅作为疾病研究的关键分子,而且将作为研究关键通路节点的有力工具,以反向验证的思路揭示系列科学问题,为肺炎信号转导通路的机制研究提供更多的可能。也将为当下肆虐的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)提供研究及治疗的突破口<sup>[15]</sup>。

### 参考文献:

- [1] El-Gamal FM, Alserihi AM, Alhasawi AO, et al. Early effects of smoking and environmental pollution on lung function, respiratory symptoms and allergic disorders [J]. World Family Med, 2020, 18(9): 115-123.
- [2] Gon Y, Shimizu T, Mizumura K, et al. Molecular techniques for

- respiratory diseases: MicroRNA and extracellular vesicles [J]. *Respirology*, 2020, 25(2): 149-160.
- [ 3 ] Kabekkodu SP, Shukla V, Varghese VK, et al. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2018, 93(4): 1955-1986.
- [ 4 ] Stolzenburg LR, Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights [J]. *Biol Chem*, 2018, 399(3): 219-234.
- [ 5 ] Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2019, 20(1): 21-37.
- [ 6 ] 许鹏. miRNA 表达谱深度分析方法与应用 [D]. 南京: 东南大学, 2018.
- [ 7 ] Xu H, Wu Y, Li L, et al. MiR-344b-1-3p targets TLR2 and negatively regulates TLR2 signaling pathway [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 627-638.
- [ 8 ] Yao Q, Song Z, Wang B, et al. Emerging roles of microRNAs in the metabolic control of immune cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 10-17.
- [ 9 ] Channakkar AS, Singh T, Pattnaik B, et al. MiRNA-137 - mediated modulation of mitochondrial dynamics regulates human neural stem cell fate [J]. *Stem Cells*, 2020, 38(5): 683-697.
- [ 10 ] Silva DCPD, Carneiro FD, Almeida KCD, et al. Role of miRNAs on the pathophysiology of cardiovascular diseases [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(5): 738-746.
- [ 11 ] Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. miR-223 and other miRNA's evaluation in chronic kidney disease: Innovative biomarkers and therapeutic tools [J]. *Noncoding RNA Res*, 2019, 4(1): 30-35.
- [ 12 ] Saikia M, Paul S, Chakraborty S. Role of microRNA in forming breast carcinoma [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118256.
- [ 13 ] Feng L, Yang X, Liang S, et al. Silica nanoparticles trigger the vascular endothelial dysfunction and prethrombotic state via miR-451 directly regulating the IL6R signaling pathway [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2019, 16(1): 16.
- [ 14 ] Pan Z, Shan Q, Gu P, et al. miRNA-23a/CXCR4 regulates neuropathic pain via directly targeting TXNIP/NLRP3 inflammasome axis [J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 29.
- [ 15 ] Guterres A, de Azeredo Lima CH, Miranda RL, et al. What is the potential function of microRNAs as biomarkers and therapeutic targets in COVID-19? [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 85: 104417.
- [ 16 ] Zhou X, Li X, Wu M. miRNAs reshape immunity and inflammatory responses in bacterial infection [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3(1): 14.
- [ 17 ] Chen L, Zhou Y, Li H. LncRNA, miRNA and lncRNA-miRNA interaction in viral infection [J]. *Virus Res*, 2018, 257: 25-32.
- [ 18 ] 王一霖, 滕亮, 王中志, 等. miRNA 与真菌感染免疫反应相关性的研究进展 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2019, 12(6): 359-362.
- [ 19 ] Poore GD, Ko ER, Valente A, et al. A miRNA host response signature accurately discriminates acute respiratory infection etiologies [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2957.
- [ 20 ] Fesen K, Silveyra P, Fuentes N, et al. The role of microRNAs in chronic pseudomonas lung infection in Cystic fibrosis [J]. *Respir Med*, 2019, 151: 133-138.
- [ 21 ] 胡雪君. 老年铜绿假单胞菌血流感染诊治进展 [J]. *实用老年医学*, 2019, 33(3): 215-218.
- [ 22 ] Li X, He S, Li R, et al. Pseudomonas aeruginosa infection augments inflammation through miR-301b repression of c-Myb-mediated immune activation and infiltration [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16132.
- [ 23 ] 石萌萌. MSC 的微粒通过 microRNA466i-5p 治疗铜绿假单胞菌肺炎的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [ 24 ] Bahy RH, Hamouda HM, Shahat AS, et al. Development and evaluation of a novel vaccine against prevalent invasive multi-drug resistant strains of Streptococcus pneumoniae [J]. *PeerJ*, 2016, 4: e2737.
- [ 25 ] Agarwal V, Sroka M, Fulde M, et al. Binding of streptococcus pneumoniae endopeptidase O (PepO) to complement component C1q modulates the complement attack and promotes host cell adherence [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(22): 15833-15844.
- [ 26 ] Yao H, Zhang H, Lan K, et al. Purified streptococcus pneumoniae endopeptidase O (PepO) enhances particle uptake by macrophages in a toll-like receptor 2 - and miR-155 - dependent manner [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(4): e01012-e01016.
- [ 27 ] Yang J, Hernandez BJ, Martinez Alanis D, et al. The development and plasticity of alveolar type I cells [J]. *Development*, 2016, 143(1): 54-65.
- [ 28 ] Wang Y, Li Y, Zhang P, et al. Regenerative therapy based on miRNA-302 mimics for enhancing host recovery from pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(17): 8493-8498.
- [ 29 ] Ostermann E, Tuddenham L, Macquin C, et al. Dereglulation of type I IFN-dependent genes correlates with increased susceptibility to cytomegalovirus acute infection of dicer mutant mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43744.
- [ 30 ] McCaskill JL, Ressel S, Alber A, et al. Broad-spectrum inhibition of respiratory virus infection by microrna mimics targeting p38 MAPK signaling [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 256-266.
- [ 31 ] Huang F, Zhang J, Yang D, et al. MicroRNA expression profile of whole blood is altered in adenovirus-infected pneumonia children [J]. *Mediat Inflamm*, 2018, 2018: 2320640.
- [ 32 ] Wakabayashi K, Machitani M, Tachibana M, et al. A microRNA derived from adenovirus virus-associated RNAII promotes virus infection via post-transcriptional gene silencing [J]. *J Virol*, 2019, 93(2): e01265-e01318.
- [ 33 ] Machitani M, Sakurai F, Wakabayashi K, et al. MicroRNA miR-27 inhibits adenovirus infection by suppressing the expression of SNAP25 and TXN2 [J]. *J Virol*, 2017, 91(12): e00159-e00217.
- [ 34 ] Feng S, Zeng D, Zheng J, et al. MicroRNAs: mediators and therapeutic targets to airway hyper reactivity after respiratory

- syncytial virus infection [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2177.
- [35] Wang YX, Niklasch M, Liu T, et al. Interferon-inducible MX2 is a host restriction factor of hepatitis B virus replication [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 865-876.
- [36] Eilam-Frenkel B, Naaman H, Berkic G, et al. MicroRNA 146-5p, miR-let-7c-5p, miR-221 and miR-345-5p are differentially expressed in Respiratory Syncytial Virus (RSV) persistently infected HEp-2 cells [J]. *Virus Res*, 2018, 251: 34-39.
- [37] Abedi F, Hayes AW, Reiter R, et al. Acute lung injury: The therapeutic role of Rho kinase inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104736.
- [38] Huang X, Xiu H, Zhang S, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS [J]. *Mediat Inflamm*, 2018, 2018: 1264913.
- [39] Xie W, Lu Q, Wang K, et al. miR-34b-5p inhibition attenuates lung inflammation and apoptosis in an LPS-induced acute lung injury mouse model by targeting progranulin [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6615-6631.
- [40] Xi X, Yao Y, Liu N, et al. MiR-297 alleviates LPS-induced A549 cell and mice lung injury via targeting cyclin dependent kinase 8 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106197.
- [41] Kong F, Sun Y, Song W, et al. MiR-216a alleviates LPS-induced acute lung injury via regulating JAK2/STAT3 and NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(1): 67-78.
- [42] Araya J, Tsubouchi K, Sato N, et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis [J]. *Autophagy*, 2019, 15(3): 510-526.
- [43] Xu H, Sun Q, Lu L, et al. MicroRNA-218 acts by repressing TNFR1-mediated activation of NF- $\kappa$ B, which is involved in MUC5AC hyper-production and inflammation in smoking-induced bronchiolitis of COPD [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 280: 171-180.
- [44] Song J, Wang Q, Zong L. LncRNA MIR155HG contributes to smoke-related chronic obstructive pulmonary disease by targeting miR-128-5p/BRD4 axis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20192567.
- [45] Sun Y, An N, Li J, et al. miRNA-206 regulates human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via targeting in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6223-6236.
- [46] Huang HC, Lin FC, Wu MF, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and PM2.5 in Taiwanese nonsmokers [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222(5): 884-888.
- [47] Zhou T, Zhong Y, Hu Y, et al. PM2.5 downregulates miR-194-3p and accelerates apoptosis in cigarette-inflamed bronchial epithelium by targeting death-associated protein kinase 1 [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2339-2349.

[收稿日期]2020-12-05

## (上接第 75 页)

- [12] Wallner M, Duran JM, Mohsin S, et al. Acute catecholamine exposure causes reversible myocyte injury without cardiac regeneration [J]. *Circ Res*, 2016, 119(7): 865-879.
- [13] 张岩, 孙寒松, 胡盛寿, 等. 在超负荷诱导的心脏疾病中心肌细胞自噬 [J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(2): 77-78, 82.
- [14] Zacicragić A, Nakas-ićindić E, Hadzović A, et al. Average values of electrocardiograph parameters in healthy adult Wistar rats [J]. *Med Arh*, 2004, 58(5): 268-270.
- [15] 王波, 李庆志, 阎德民, 等. 不同 2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色方式对心肌梗死面积检测的对比 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(2): 179-180.
- [16] Gunata M, Parlakpınar H. A review of myocardial ischaemia/reperfusion injury: Pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment [J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(2): 190-217.
- [17] 贾丹丹, 许亚平, 常玉巧, 等. 提高大鼠急性心肌梗死模型成活率的一种方法 [J]. *解剖学研究*, 2019, 41(6): 548-549.
- [18] 沈明, 郭志福, 鲍礼智, 等. 大鼠心梗后心衰模型的制备及心功能评价 [J]. *实验动物科学*, 2017, 34(2): 66-70.
- [19] Wagenaar A, Wiegerinck RF, Heijnen VV, et al. Percutaneous microembolization of the left coronary artery to model ischemic heart disease in rats [J]. *Lab Anim (NY)*, 2016, 45(1): 20-27.
- [20] 张淑莹, 武晓峰, 郭丽敏, 等. 两种阿霉素心力衰竭模型及心功能进展的评估 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(12): 1-7.
- [21] 叶婷, 张梦, 张宇, 等. 阿霉素慢性心力衰竭大鼠模型不同方案的比较 [J]. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)*, 2016, 32(2): 154-156.
- [22] Lobo Filho HG, Ferreira NL, Sousa RB, et al. Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2011, 26(3): 469-476.

[收稿日期]2020-09-26