

何山川,钱粉红. 竞争性内源 RNA 在支气管哮喘中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 113-119.
He SC, Qian FH. Research progress of competing endogenous RNA in bronchial asthma [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 113-119.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.01.017

竞争性内源 RNA 在支气管哮喘中的研究进展

何山川,钱粉红*

(江苏大学附属医院呼吸与危重症医学科,江苏 镇江 212000)

【摘要】 支气管哮喘是一种以气道炎症、气道高反应性和气道重塑为特征的慢性气道疾病,常表现为反复的喘息、咳嗽和胸闷。近期许多研究表明,lncRNA 和 circRNA 可通过与 microRNA 应答元件与靶 miRNA 分子发生相互作用,形成竞争性内源 RNA 调控网络,参与转录后水平基因表达的调控,影响哮喘发生发展过程。本文就 ceRNA 调控机制及其对哮喘的影响进行综述。

【关键词】 哮喘;竞争性内源 RNA;长链非编码 RNA;微小 RNA;环状 RNA

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 01-0113-07

Research progress of competing endogenous RNA in bronchial asthma

HE Shanchuan, QIAN Fenhong*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China)

【Abstract】 Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease characterized by airway inflammation, hyper-responsiveness, and remodeling, which are manifested as recurrent wheezing or coughing and chest distress. Recent studies indicate that lncRNAs and circRNAs competitively sponge miRNAs via microRNA response elements, form a competing endogenous RNA regulatory network, and therefore regulate post-transcriptional gene expression and play a major regulating role in the development and progression of asthma. This article reviews the mechanisms of ceRNA and its effects on asthma.

【Keywords】 asthma; competing endogenous RNA; long non-coding RNA; microRNA; circular RNA

支气管哮喘(简称哮喘)是一种遗传因素与环境因素共同参与的免疫学疾病,是最常见的慢性气道炎症性疾病之一,临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间及凌晨发作或加重,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解。哮喘涉及平滑肌细胞、气道上皮细胞、T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞等多种细胞及细胞组分,其特征是气道炎症、气道高反应性和气道重塑^[1]。据统计,中国20岁以上成人哮喘总体患病率为4.2%,其中71.2%的哮喘患者从未得到明确

诊断,只有5.6%的哮喘患者接受了吸入糖皮质激素治疗^[2]。因此,深入研究探索哮喘的发病机制,寻找辅助诊断标志物和治疗靶标,是目前研究的重要方向。竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 假说由 Salmena 等^[3] 提出,目前认为,参与 ceRNA 调控网络的 RNA 包括信使 RNA (message RNA, mRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA)、假基因 (pseudogene)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 等,其中 miRNA 是该网络的核心^[4]。

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81370119);镇江市科技支撑计划(SH2015044)。

【作者简介】 何山川(1993—),男,硕士研究生,研究方向:呼吸系统疾病。E-mail: hesc999@qq.com

【通信作者】 钱粉红(1971—),女,博士,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病。Email: zhaoqian604@126.com

研究表明, mRNA、假基因、lncRNA 和 circRNA 可作为内源性 miRNA 分子海绵, 通过 miRNA 结合位点竞争性结合相同的 miRNA, 从而调控基因表达^[5], 并在癌症、心血管疾病和糖尿病等多种疾病中发挥重要作用。本文现就 ceRNA 调控机制及其在哮喘中的研究进展进行综述。

1 ceRNA 调控机制概述

miRNA 是一类长度大约在 20~22 个核苷酸且具有在转录后水平调控基因表达功能的非编码 RNA。miRNA 可与其靶 mRNA 的 3' 端非翻译区 (untranslated region, UTR) 结合, 导致翻译抑制和 (或) mRNA 降解^[6]。miRNA 应答元件 (miRNA response element, MRE) 是指 mRNA、lncRNA、circRNA 等其他类型的 RNA 转录本上与 miRNA 互补性结合的一段序列, 这种结合通常会抑制目标基因的表达^[5]。在 ceRNA 调控机制中, MRE 是各种 RNA 转录本交流的媒介, mRNA、lncRNA、circRNA 等转录本均通过由 MRE 介导的“语言”进行通讯, 即具有相同 MRE 的 RNA 分子通过竞争性结合相同的 miRNA 来调控 miRNA 靶 mRNA 的表达水平, 从而构成庞大的调控网络。Ebert 等^[7]报道人工合成含有多个相同的 MRE 的 miRNA“海绵”能够特异且有效地抑制 miRNA 功能。而 ceRNA 作用机制与人工合成的 miRNA“海绵”大致相同, 可靶向结合 miRNA 并抑制 miRNA 的活性, 所以也被称为内源性 miRNA 海绵。

理论上, 任何包含 MRE 序列的 RNA 转录本 (包括 mRNA) 均可作为 ceRNA, 并通过竞争性结合同一种 miRNA 影响各自的表达水平^[5], 其中 lncRNA 和 circRNA 作为 ceRNA 已被实验证实。lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸、不具备编码蛋白质功能的 RNA 分子, 相当多的研究表明, lncRNA 在炎症反应、细胞恶性转化和肿瘤转移等病理生理过程中发挥调控基因表达的关键作用^[8-10]。在呼吸系统疾病研究领域, 有研究报道 lncRNA 在哮喘、非小细胞肺癌、特发性肺纤维化等疾病中作为 ceRNA 发挥调控作用, 导致疾病进展^[11-13]。circRNA 是一类闭环状非编码 RNA, 大量存在于真核细胞转录组中, 参与转录和转录后基因的表达调控^[14]。由于 circRNA 不易被核酸外切酶降解, 且单个分子可包含多个 MRE 序列, 故较线性 RNA 分子更高效、更持久地发挥 ceRNA 功能^[15]。Hansen 等^[16]鉴定了一

种称为 CDR1as (小脑变性相关蛋白 1 反义转录物, 或称 ciRS-7) 的 circRNA, 在其序列上有超过 60 个 miR-7 结合位点, 可吸附 miR-7 发挥其“内源性海绵”作用, 抑制 miR-7 的活性, 在斑马鱼实验中 CDR1as 以类似于“敲除 miR-7”的方式阻碍了中脑发育^[15]。还有研究发现, 转录自 Y 染色体性别决定区基因的 circRNA, 包含 16 个可结合 miR-138 的 MRE, 能够负调控 miR-138 的表达^[16]。目前 circRNA 已被证实存在于心肌纤维化^[17]、糖尿病^[18]和类风湿性关节炎^[19]等疾病中具有 miRNA 分子海绵的功能。

2 ceRNA 调控支气管哮喘的发生发展

2.1 ceRNA 调控气道平滑肌细胞增殖

气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cell, ASMC) 是呼吸道的重要组成部分, ASMC 过度增生和肥大, 会导致气道增厚和变窄甚至气道阻塞, 故 ASMC 在哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等慢性呼吸道疾病的气道重塑形成过程中的起关键作用。在病理状态下, ASMC 由于受到各类细胞因子的刺激, 处于细胞活性和增殖能力增加的状态^[20], 同时 ASMC 可以通过释放多种蛋白酶、各型炎症因子和趋化因子参与气道炎症反应^[21]。

目前已有多项研究揭示了相关 lncRNA 参与 ASMC 的增殖。Zhang 等^[22]发现 lncRNA BCYRN1 可通过上调瞬时感受器电位通道 1 的表达来促进哮喘模型大鼠 ASMC 的增殖和迁移。进一步研究发现卵清蛋白致敏大鼠的 ASMC 中 lncRNA BCYRN1 表达增加, miR-150 表达降低, 且 lncRNA BCYRN1 水平与 miR-150 负相关, RNA pull-down 实验证实 lncRNA BCYRN1 可与 miR-150 特异性结合, 促进 ASMC 的增殖和迁移, 而五味子乙素 (Schisandrin B) 可逆转这一过程^[23]。Lin 等^[24]发现 lncRNA TUG1 在哮喘模型大鼠 ASMC 中的表达增加, 同时伴有 miR-590-5p 表达降低, 经过表达及敲减实验证实, lncRNA TUG1 表达与 miR-590-5p 呈负相关, lncRNA TUG1 可作为 ceRNA 吸附 miR-590-5p, 调节 miR-590-5p 的靶基因成纤维细胞生长因子 1 (fibroblast growth factor 1, FGF1) 的表达水平。过表达的 lncRNA TUG1 通过 lncRNA TUG1/miR-590-5p/FGF1 轴促进 ASMC 的增殖和迁移, 并抑制 ASMC 凋亡。另一项研究显示^[25], lncRNA GAS5 在哮喘模型

大鼠 ASMC 中表达水平升高并可促进 ASMC 增殖, lncRNA GAS5 能作为 miRNA 海绵吸附 miR-10a, 调节脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达。miR-10a 能直接结合 BDNF 的 3' 端 UTR 区, 抑制 BDNF 表达。过度表达的 miR-10a 可使有丝裂原诱导的 ASMC 增殖减少 50%, 而抑制 miR-10a 使 ASMC 增殖能力增加 40%。敲低 lncRNA GAS5 能提高 miR-10a 的表达水平并显著降低其靶基因 BDNF 的表达, 抑制 ASMC 的增殖, 敲低 lncRNA GAS5 基因的哮喘小鼠气道反应性明显降低^[26]。

在人来源的 ASMC 中同样存在 ceRNA 调控机制。Perry 等^[27]报道在体外用地塞米松和胎牛血清培养人 ASMC 后, 其 mRNA、miRNA 和 lncRNA 的表达谱发生改变, 有 4 种 lncRNA (RP11-46A10.4、LINC00883、BCYRN1 和 LINC00882) 表达上调, 推测这些 lncRNA 可作为目标 miRNA 分子 (miR-150、miR-371-5p、miR-940 和 miR-1207-5p) 的分子海绵发挥调控作用, 其中 lncRNA BCYRN1 和 miR-150 的相互作用关系已在动物模型中被证实。血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等有丝分裂原通过诱导 ASMC 过度增殖, 促进哮喘气道重塑^[28]。Lin 等^[29]用 PDGF-BB 处理人 ASMC 后, 发现 lncRNA MALAT1 表达量增加, 并促使 ASMC 发生增殖和迁移。荧光素酶报告实验证实 lncRNA MALAT1 与 miR-150 存在靶向结合作用, 而 miR-150 则靶向翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 调节信号蛋白 Akt 的磷酸化水平。敲低 lncRNA MALAT1 可通过 miR-150/eIF4E 通路抑制 ASMC 增殖和迁移。Liu 等^[30]发现 lncRNA LINC00882 在 PDGF 处理的人 ASMC 中呈高表达, lncRNA LINC00882 可与 miR-3619-5p 结合并负性调节 miR-3619-5p 的表达。miR-3619-5p 靶向 β -连环蛋白 (β -catenin) 调节 ASMC 的增殖。敲减 lncRNA LINC00882 则显著地抑制了 ASMC 的增殖。这表明 lncRNA LINC00882 通过吸附 miR-3619-5p 促进 ASMC 增殖。

2.2 ceRNA 调控 CD4⁺T 细胞免疫反应

目前认为 CD4⁺T 细胞是哮喘气道炎症的重要参与者^[31]。根据表型和功能的不同可将 CD4⁺T 细胞分为辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 和调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 等。Th 细胞可进一步细分为 Th1 细胞、Th2 细胞和 Th17 细胞等亚群, 可分泌各型细胞因子

参与哮喘发病。

Th2 型细胞因子 (如 IL-4、IL-5、IL-13 等) 在哮喘气道炎症中的重要性已被广泛接受。研究显示^[32], Th 细胞向 Th2 细胞的转化导致 Th1 型和 Th2 型细胞因子失衡, Th2 细胞过度激活, 从而促进哮喘的发生和发展, 抑制 Th2 型细胞因子释放或提高 Th1/Th2 比值可能有助于缓解哮喘相关炎症。一项来自 Liang 等^[33]的研究纳入了 772 例哮喘患者和 441 例健康对照者。在哮喘组患者外周血 CD4⁺T 细胞中检测到高表达的 lncRNA MALAT1 和低表达的 miR-155。lncRNA MALAT1 表达水平与 Th1/Th2 比值及转录因子 T-bet/GATA3 比值呈负相关关系, 而 miR-155 表达水平与 Th1/Th2 比值和 T-bet/GATA3 比值呈正相关。lncRNA MALAT1 与 miR-155 互补结合, 负向调控 Th2 炎性因子的表达, 参与调节 Th1/Th2 平衡。

亦有研究报道 circRNA 可作为 ceRNA 参与哮喘 Th2 型炎症。Huang 等^[34]发现哮喘患者外周血 CD4⁺T 细胞中的 circRNA has_circ_0005519 较健康人表达增加, 且 has_circ_0005519 表达水平与 hsa-let-7a-5p 表达水平负相关, 实验证实 has_circ_0005519 竞争性结合 hsa-let-7a-5p 并促进 IL-13 和 IL-6 表达, 从而影响哮喘发展。另外, 在哮喘患者的外周血单个核细胞中也检测到 has_circ_0005519 表达升高。

Th17 细胞是 Th0 细胞在 TGF- β 、IL-6、IL-23 作用下分化产生的表达孤核受体 γ t (nuclear orphan receptor γ t, ROR γ t) 的 CD4⁺T 细胞亚群, Th17 细胞可通过分泌 IL-17 等细胞因子发挥强大的促炎作用。Treg 细胞是具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群, 具有限制 T 细胞免疫反应的功能。在正常机体状态下, Treg 和 Th17 细胞相互拮抗, 处于平衡状态, 而 Treg/Th17 的失衡在哮喘的发展中起着重要作用^[35]。Qiu 等^[36]报道, 在人外周血 CD4⁺T 细胞中, lncRNA MEG3 可作为 ceRNA 吸附 has-miR-17 调节 ROR γ t 表达, 从而影响哮喘患者的 Treg/Th17 平衡。其研究发现, 严重哮喘患者 CD4⁺T 细胞中 lncRNA MEG3 水平较正常人显著升高, 而 miR-17 水平较正常人降低。lncRNA MEG3 表达水平与 Th17 占 CD4⁺T 细胞百分比、IL-17 水平、IL-22 水平及 ROR γ t 的 mRNA 和蛋白水平正相关。miR-17 通过靶向 ROR γ t 调节 Treg/Th17 比值。敲低 lncRNA MEG3 可增加 miR-17 的表达水平, 并相应地降低 ROR γ t

表达水平,从而调控 Th17 细胞功能。

2.3 ceRNA 调控巨噬细胞极化

肺巨噬细胞存在于肺泡腔和肺间质中,发挥吞噬呈递抗原、分泌炎症介质及参与免疫应答的功能。巨噬细胞有 3 种表型,M1 型巨噬细胞具有促炎作用,M2 型巨噬细胞具有抗炎和免疫调节作用,调节性巨噬细胞(也称为 M2 样巨噬细胞)可在免疫反应后限制炎症进展。巨噬细胞极化可能与哮喘关系密切,研究发现巨噬细胞的活化以及向 M1 表型转化在哮喘的发展过程中起着重要作用^[37]。

Zhong 等^[38]报告 PM2.5 能诱导巨噬细胞向 M1 表型转化,并释放 IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种促炎因子^[39],在暴露于 PM2.5 的小鼠肺组织中,885 个 lncRNA 分子和 142 个 circRNA 分子的表达水平发生改变。其中 lncRNA NONMMUT065867, lncRNA NONMMUT064312, lncRNA NONMMUT018123 的表达显著上调, circRNA CBT15_circR_1011, circRNA mm9_circ_005915 的表达显著下调,进一步分析显示这些非编码 RNA 与 TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子和 NLRP3 炎性小体相关。

Shang 等^[40]对小鼠哮喘模型的研究发现, circRNA mmu_circ_0001359 作为 miR-183-5p 的内源性 miRNA 海绵,增强了转录因子 FoxO1 信号介导的 M2 样巨噬细胞活化作用。体外实验和在体实验中均发现富含 mmu_circ_0001359 的外泌体通过 mmu_circ_000135/miR-183-5p/FoxO1 轴减少 M1 表型相关的细胞因子(iNOS、TNF- α 、IFN- γ)表达,降低炎症水平并减缓气道重塑。这项研究提示,可以利用 lncRNA 或 circRNA 修饰的外泌体以 ceRNA 调控网络为靶点开发哮喘新型疗法。

2.4 ceRNA 调控气道上皮细胞炎症反应

气道上皮细胞作为肺与外界环境接触的第一道屏障,在维持气道结构和功能完整性及参与气道免疫反应中起到重要作用。应激状态下的气道上皮细胞分泌的炎性介质作用于自身、抗原提呈细胞和其他气道支持细胞等,参与气道炎症的发生。Dai 等^[41]发现气管内滴注脂多糖诱导的炎症模型大鼠肺组织 lncRNA MALAT1 表达量升高, miR-146a 表达量下降,在用脂多糖诱导大鼠发生肺部炎症前注射小干扰 RNA 敲减 MALAT1 可降低大鼠肺损伤评分和 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达,同时 miR-146a

表达量增加;体外实验证实,在鼠肺上皮细胞和鼠肺泡巨噬细胞中, lncRNA MALAT1 通过吸附 miR-146a 调控炎性细胞因子分泌。另一项涉及 COPD 发病机制的研究指出,在经香烟烟气提取物处理的人支气管上皮细胞中, lncRNA TUG1 表达升高, lncRNA TUG1 通过特异性结合 miR-145-5p 促进双特异性磷酸酶 6 (dual-specificity phosphatase 6, DUSP6)的表达,促进气道炎症和气道重塑^[42]。考虑到气道上皮细胞在 Th2 型免疫反应和气道黏液细胞化生中的重要作用,推测 lncRNA TUG1 在哮喘气道上皮细胞中也可作为 ceRNA 发挥调控作用。

2.5 ceRNA 与糖皮质激素抵抗

临床上部分哮喘患者给予大剂量糖皮质激素后仍不能得到理想的治疗效果,此类哮喘被定义为激素抵抗型哮喘。ASMC 中的 ceRNA 调控机制可能与糖皮质激素抵抗相关。既往研究发现 lncRNA PVT1 在非重症哮喘患者 ASMC 中表达降低,在糖皮质激素抵抗的严重哮喘患者中表达升高,且 lncRNA PVT1 与 ASMC 的增殖和 IL-6 合成释放相关^[43]。Yu 等^[44]利用大鼠哮喘模型证实 lncRNA PVT1 可作为 miR-203a 的分子海绵发挥作用,负向调节 miR-203a 表达水平并正向调节其下游转录因子 E2F3 的表达,从而促进 ASMC 的增殖和迁移,而 α -细辛脑则通过 lncRNA PVT1/miR-203a/E2F3 轴抑制 ASMC 的增殖。另有研究发现 lncRNA CASC7 可能是与糖皮质激素敏感性相关的转录本。Liu 等^[45]在严重哮喘患者的 ASMC 中检测到低表达的 lncRNA CASC7,而 miR-21 表达水平升高、Akt 活性上调。过表达 lncRNA CASC7 通过靶向结合 miR-21 抑制了 PI3K/Akt 信号通路,促进糖皮质激素受体磷酸化,从而增加了糖皮质激素的敏感性。

2.6 生物信息学预测哮喘相关的 ceRNA

Chen 等^[46]通过高通量测序技术获得了来自非重症哮喘患者、严重哮喘患者和健康人群的 mRNA、miRNA 和 lncRNA 表达谱数据,初步确定 has-miR-133a-3p、has-miR-3613-3p 和 has-miR-93-5p 是哮喘病情进展相关的 miRNA-mRNA-lncRNA 网络的关键 miRNA。在另一项研究中,Liao 等^[47]利用 Gene Expression Omnibus、StarBase、DrugBank 等在线数据库及生物信息学工具构建哮喘相关的 ceRNA 网络,确定了 5 个关键 lncRNA (MALAT1, MIR17HG, CASC2, MAGI2-AS3, DAPK1-IT1),并针对对应的 ceRNA 靶点预测了 8 种潜在靶向药(他莫昔芬,鲁

索替尼, 维甲酸, 槲皮素, 达沙替尼, 左卡尼汀, 尼氟酸, 格列本脲)。目前利用一些非编码 RNA 数据库可以预测与哮喘相关的 ceRNA 网络, 但是不同的预测算法得到的结果不尽相同, 且有关研究涉及的样本量普遍较少, 故这种相关关系仍需要实验验证和临床大样本的检验。

3 ceRNA 与哮喘临床诊疗

Li 等^[48] 利用 RT-qPCR 检测哮喘急性发作患者、缓解期哮喘患者、健康人血浆中 lncRNA NEAT1 和 miRNA-124 的表达, 发现哮喘急性发作患者的 lncRNA NEAT1 表达量高于另外两组, 且与 TNF- α 、IL-1 和 IL-17 水平及病情严重程度呈正相关, 与 IL-10 水平及肺功能负相关; 而 miR-124 表达量与致炎因子水平及严重程度负相关, 与肺功能呈正相关, 尤其是在哮喘急性发作患者中。依据 lncRNA NEAT1 与 miR-124 的负相关关系, 推测 lncRNA NEAT1 可能是通过吸附 miR-124 来调节基因表达,

导致哮喘病情加重。同样地, Ye 等^[49] 发现血浆中 lncRNA ANRIL 表达水平与 miR-125a 表达水平负相关, lncRNA ANRIL 与 miR-125a 比值与炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17) 水平、肺功能及病情严重程度相关, 且哮喘发作患者的 lncRNA ANRIL/miR-125a 比值高于缓解期患者。可以设想的是, 在未来的研究中如能确定哮喘中具有特异性的 ceRNA 调控网络, 那么只需检测其中的非编码 RNA 表达水平就可将哮喘患者和其他症状类似的非哮喘患者区分开来, 这将有助于哮喘早期诊断和干预, 以及哮喘疑似病人的明确诊断。

4 总结与展望

目前哮喘中已知的 ceRNA 见表 1。随着核酸功能研究和检测技术的不断发展, lncRNA 和 circRNA 已经成为国内外研究的热点, 但是不可忽视的是, 目前在 ceRNA 研究领域仍存在一些问题和难点, 比如生理条件下单个转录本的表达变化不足以抑制

表 1 参与支气管哮喘病理机制的竞争性内源性 RNA
Table 1 ceRNAs involved in the pathogenesis of bronchial asthma

竞争性内源性 RNA ceRNAs	吸附的 miRNA miRNA sponge	目标基因 Target genes	物种/细胞 Species/Cells	功能 Functions	参考文献 References
lncRNA					
lncRNA BCYRN1	miR-150	?	大鼠/气道平滑肌细胞 Rat/ASMC	ASMC 增殖和迁移 The proliferation and migration of ASMC	[23]
lncRNA TUG1	miR-590-5p	FGF1	大鼠/平滑肌细胞 Rat/ASMC	ASMC 增殖和迁移 The proliferation and migration of ASMC	[24]
lncRNA GAS5	miR-10a	BDNF	大鼠/气道平滑肌细胞 Rat/ASMC	ASMC 增殖 The proliferation of ASMC	[26]
lncRNA MALAT1	miR-150	eIF4E	人/气道平滑肌细胞 Human/ASMC	ASMC 增殖和迁移 The proliferation and migration of ASMC	[29]
lncRNA00882	miR-3619-5p	β -catenin	人/胚胎气道平滑肌细胞 Human/fetal ASMC	ASMC 细胞增殖 The proliferation of ASMC	[30]
lncRNA PVT1	miR-203a	E2F3	大鼠/气道平滑肌细胞 Rat/ASMC	ASMC 增殖和迁移 The proliferation and migration of ASMC	[44]
lncRNA CASC7	miR-21	PTEN	人/气道平滑肌细胞 Human/ASMC	调控 PI3K/AKT 信号传导通路、 糖皮质激素抵抗相关 Regulating PI3K/AKT signaling pathway; corticosteroid resistance	[45]
lncRNA MALAT1	miR-155	T-bet, GATA-3	人/CD4 ⁺ T 细胞 Human/CD4 ⁺ T cell	Th1/Th2 平衡 Th1/Th2 balance	[33]
lncRNA MEG3	miR-17	ROR γ t	人/CD4 ⁺ T 细胞 Human/CD4 ⁺ T cell	IL-17 分泌、Treg/Th17 平衡 IL-17 secretion; Treg/Th17 balance	[36]
circRNA					
hsa_circ_0005519	has-let-7a-5p	IL-13, IL-6	人/CD4 ⁺ T 细胞 Human/CD4 ⁺ T cell	IL-13 和 IL-6 表达 IL-13 and IL-6 expression	[34]
mmu_circ_0001359	miR-183-5p	FoxO1	小鼠/巨噬细胞 Mice/macrophage	M2 巨噬细胞活化 M2 macrophage activation	[40]

注:“?”;参考文献未明确报道。

Note: ‘?’; The corresponding reference do not point out the specific target.

miRNA 的活性,只有当 ceRNA 的丰度接近于靶 miRNA 的丰度时才能抑制 miRNA 靶标;实验中人为操控基因表达容易过量,并不能真实反应体内常态下的 ceRNA 作用;由于实验设计的可行性和实验条件的限制,ceRNA 直接互作的研究往往局限于单个基因;目前多数研究仍停留在细胞功能研究水平,需要在动物模型和临床实践中得到验证。此外 mRNA 可通过 ceRNA 机制隔离 miRNA 发挥调控作用,但在哮喘研究领域尚无涉及。

综上所述,ceRNA 假说的提出拓展了转录后水平基因表达调控的机制,对于 ceRNA 调控网络的研究揭示了其在疾病的发生、发展重要作用。目前的研究已经提示以 lncRNA BCYRN1、lncRNA MALAT1 等为代表的非编码 RNA 在哮喘中的重要作用,但相较于癌症研究领域,在支气管哮喘机制研究中涉及 ceRNA 的研究相对较少。随着对非编码 RNA 相关研究的深入,越来越多的 miRNA、lncRNA、circRNA 将被发现可作为评判哮喘病情预后的指标或者治疗的靶点。以 ceRNA 调控网络为靶标的治疗策略有望成为治疗哮喘的新途径、新方法。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [3] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [4] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.
- [5] Thomson DW, Dinger ME. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(5): 272-283.
- [6] Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 351-379.
- [7] Ebert MS, Neilson JR, Sharp PA. microRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells [J]. *Nat Methods*, 2007, 4(9): 721-726.
- [8] Wei MM, Zhou GB. Long non-coding RNAs and their roles in non-small-cell lung cancer [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(5): 280-288.
- [9] Mathy NW, Chen XM. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(30): 12375-12382.
- [10] Sun R, Wang R, Chang S, et al. Long non-coding RNA in drug resistance of non-small cell lung cancer: a mini review [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1457.
- [11] Yu W, Li D, Ding X, et al. LINC00702 suppresses proliferation and invasion in non-small cell lung cancer through regulating miR-510/PTEN axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(5): 1471-1485.
- [12] Wu F, Mo Q, Wan X, et al. NEAT1/hsa-mir-98-5p/MAPK6 axis is involved in non-small-cell lung cancer development [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2836-2846.
- [13] Zhao X, Sun J, Chen Y, et al. lncRNA PFAR promotes lung fibroblast activation and fibrosis by targeting miR-138 to regulate the YAP1-twist axis [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(9): 2206-2217.
- [14] Kulcheski FR, Christoff AP, Margis R. Circular RNAs are miRNA sponges and can be used as a new class of biomarker [J]. *J Biotechnol*, 2016, 238: 42-51.
- [15] Memczak S, Jens M, Elefimioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [16] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- [17] Tang CM, Zhang M, Huang L, et al. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40342.
- [18] Jiang G, Ma Y, An T, et al. Relationships of circular RNA with diabetes and depression [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7285.
- [19] Zheng F, Yu X, Huang J, Dai Y. Circular RNA expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis patients, based on microarray chip technology [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8029-8036.
- [20] Halayko AJ, Amrani Y. Mechanisms of inflammation-mediated airway smooth muscle plasticity and airways remodeling in asthma [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003, 137(2-3): 209-222.
- [21] Perry MM, Baker JE, Gibeon DS, et al. Airway smooth muscle hyperproliferation is regulated by microRNA-221 in severe asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(1): 7-17.
- [22] Zhang XY, Zhang LX, Tian CJ, et al. LncRNAs BCYRN1 promoted the proliferation and migration of rat airway smooth muscle cells in asthma via upregulating the expression of transient receptor potential 1 [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8): 3409-3418.
- [23] Zhang XY, Tang XY, Ma LJ, et al. Schisandrin B down-regulated lncRNA BCYRN1 expression of airway smooth muscle cells by improving miR-150 expression to inhibit the proliferation and migration of ASMC in asthmatic rats [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6): e12382.
- [24] Lin J, Feng X, Zhang J, et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes airway smooth muscle cells proliferation and migration via sponging miR-590-5p/FGF1 in asthma [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 2237-2244.

- Res, 2019, 11(5): 3159–3166.
- [25] Hu R, Pan W, Fedulov AV, et al. microRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation via direct targeting of the PI3 kinase pathway [J]. *FASEB J*, 2014, 28(5): 2347–2357.
- [26] Zhang XY, Tang XY, Li N, et al. GAS5 promotes airway smooth muscle cell proliferation in asthma via controlling miR-10a/BDNF signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 212: 93–101.
- [27] Perry MM, Tsitsiou E, Austin PJ, et al. Role of non-coding RNAs in maintaining primary airway smooth muscle cells [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 58.
- [28] Ingram JL, Bonner JC. EGF and PDGF receptor tyrosine kinases as therapeutic targets for chronic lung diseases [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(4): 409–421.
- [29] Lin L, Li Q, Hao W, et al. Upregulation of lncRNA malat1 induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells via miR-150-eIF4E/Akt signaling [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1337.
- [30] Liu Z, Mei L, He Z. Long non-coding RNA00882 contributes to platelet-derived growth factor-induced proliferation of human fetal airway smooth muscle cells by enhancing Wnt/ β -catenin signaling via sponging miR-3619–5p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 9–15.
- [31] Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4⁺ T cells in patients with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1523–1540.
- [32] Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 975–991.
- [33] Liang Z, Tang F. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering Th1/Th2 balance of asthma [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20190397.
- [34] Huang Z, Cao Y, Zhou M, et al. Hsa_circ_0005519 increases IL-13/IL-6 by regulating hsa-let-7a-5p in CD4⁺ T cells to affect asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(8): 1116–1127.
- [35] Ding F, Fu Z, Liu B. Lipopolysaccharide exposure alleviates asthma in mice by regulating Th1/Th2 and Treg/Th17 balance [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3220–3229.
- [36] Qiu YY, Wu Y, Lin MJ, et al. LncRNA-MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate Treg/Th17 balance in patients with asthma by targeting microRNA-17/ROR γ t [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 386–394.
- [37] Korf JE, Pynaert G, Tournoy K, et al. Macrophage reprogramming by mycolic acid promotes a tolerogenic response in experimental asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 152–160.
- [38] Zhong Y, Wang Y, Zhang C, et al. Identification of long non-coding RNA and circular RNA in mice after intra-tracheal instillation with fine particulate matter [J]. *Chemosphere*, 2019, 235: 519–526.
- [39] Zhong Y, Liao J, Hu Y, et al. PM2.5 upregulates microRNA-146a–3p and induces m1 polarization in RAW264.7 cells by targeting sirtuin1 [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 384–393.
- [40] Shang Y, Sun Y, Xu J, et al. Exosomes from mmu_circ_0001359-Modified ADSCs attenuate airway remodeling by enhancing FoxO1 signaling-mediated M2-like macrophage activation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 951–960.
- [41] Dai L, Zhang G, Cheng Z, et al. Knockdown of lncRNA MALAT1 contributes to the suppression of inflammatory responses by up-regulating miR-146a in LPS-induced acute lung injury [J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(6): 581–592.
- [42] Gu W, Yuan Y, Wang L, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes airway remodelling by suppressing the miR-145–5p/DUSP6 axis in cigarette smoke-induced COPD [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7200–7209.
- [43] Austin PJ, Tsitsiou E, Boardman C, et al. Transcriptional profiling identifies the long noncoding RNA plasmacytoma variant translocation (PVT1) as a novel regulator of the asthmatic phenotype in human airway smooth muscle [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3): 780–789.
- [44] Yu X, Zhe Z, Tang B, et al. α -Asarone suppresses the proliferation and migration of ASMCs through targeting the lncRNA-PVT1/miR-203a/E2F3 signal pathway in RSV-infected rats [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(7): 598–608.
- [45] Liu JH, Li C, Zhang CH, et al. LncRNA-CASC7 enhances corticosteroid sensitivity via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway by targeting miR-21 in severe asthma [J]. *Pulmonology*, 2020, 26(1): 18–26.
- [46] Chen Y, Mao ZD, Shi YJ, et al. Comprehensive analysis of miRNA-mRNA-lncRNA networks in severe asthma [J]. *Epigenomics*, 2019, 11(2): 115–131.
- [47] Liao Y, Li P, Wang Y, et al. Construction of asthma related competing endogenous RNA network revealed novel long non-coding RNAs and potential new drugs [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 14.
- [48] Li X, Ye S, Lu Y. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression associates with increased exacerbation risk, severity, and inflammation, as well as decreased lung function through the interaction with microRNA-124 in asthma [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23023.
- [49] Ye S, Zhu S, Feng L. LncRNA ANRIL/miR-125a axis exhibits potential as a biomarker for disease exacerbation, severity, and inflammation in bronchial asthma [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 34(3): e23092.