

miR-155-5p在变应性鼻炎中的研究进展

许美华 张宇丽

承德医学院附属医院 河北 承德 067000

【摘要】：变应性鼻炎是全球常见的Th2型免疫反应为主的非传染性慢性上呼吸道疾病之一，病情反复并且会严重影响患者生活和工作。最关键的是，变应性鼻炎会引起较多并发症，还会诱发哮喘，威胁患者生命安全。miRNA可以通过调节免疫细胞功能影响变应性鼻炎，给治疗提供了全新思路。miRNA中，miR-155和免疫调节关系较密切。miR-155-5p是miR-155家族成员，来源于B细胞整合簇，B细胞整合簇通过miR-155二级结构实现。miR-155在人胸腺、肺部等含高的免疫细胞器官中高表达，在Th细胞中呈分化、细胞因子生成、免疫监管等中具有重要作用^[1]。miR-155-5p在免疫系统发育、免疫细胞成熟分化和维持免疫功能中也能够发挥重要作用。

【关键词】：MiR-155-5p；变应性鼻炎；免疫细胞

Research Progress of miR-155-5p in Allergic Rhinitis

Meihua Xu Yuli Zhang

Affiliated Hospital of Chengde Medical College Hebei Chengde 067000

Abstract: Allergic rhinitis is one of the world's common non infectious chronic upper respiratory diseases with Th2 type immune response, which is recurrent and will seriously affect the life and work of patients. The most important thing is that allergic rhinitis will cause more complications, and also induce asthma, threatening the life safety of patients. MiRNA can affect allergic rhinitis by regulating the function of immune cells, providing a new idea for treatment. In miRNA, miR-155 is closely related to immune regulation. The miR-155-5p is a member of the miR-155 family and comes from the B-cell integration cluster, which is realized through the secondary structure of miR-155. MiR-155 is highly expressed in human thymus, lung and other high immune cell organs, and plays an important role in Th cell differentiation, cytokine generation, immune regulation, etc. ^[1]. MiR-155-5p also plays an important role in the development of immune system, the maturation and differentiation of immune cells and the maintenance of immune function.

Keywords: MiR-155-5p; Allergic rhinitis; Immune cell

前言

变应性鼻炎又被称为过敏性鼻炎，即特应的个体触碰后导致致敏原从IgE介导组胺等介质释放的鼻黏膜变态反应性疾病。变应性鼻炎发病期间有很多免疫活性细胞和细胞因子参与。有研究发现，变应性鼻炎发病期间存在miRNA有差异表达。miRNA对变应性鼻炎细胞成熟、分化、增殖和免疫应答等过程中具有十分重要的调控效果。通过影响辅助性T细胞二分之一细胞极化、促进上皮慢性炎症和组织重塑以及激活固定存在的免疫细胞而抑制过敏性疾病发展，并且还在变应性鼻炎中发现了特异性miRNA表达谱^[2]。miRNA（字母大小写）分子较短，在进化过程中具有高度保守等特征，可能为变应性鼻炎特异性生物标志物和潜在治疗靶点。miR-155是人们第一个进行miRNA敲除的基因。miR-155-5p是miR-155家族成员，位于染色体上21q21上，在变应性鼻炎组织中为高表达，在疾病发生、发展过程中扮演着重要的角色。本文则分析miR-155-5p在变应性鼻炎中作用，为变应性鼻炎治疗提供参考依据，不断提高临床治疗效果。

1 变应性鼻炎发病机制进展

变应性鼻炎一般称为过敏性鼻炎，但不能单纯的将变应性鼻炎等同为过敏性鼻炎。变应性鼻炎即在接触到过敏原之后，鼻粘膜就会发生慢性炎症，形成一种变态反应性疾病。它的主要特点就是鼻痒、打喷嚏、流鼻涕、鼻粘膜肿胀等，在临床上它分为常年性变应性鼻炎和季节性变应性鼻炎。变应性鼻炎是以2型辅助性T细胞免疫反应为主的慢性炎症性疾病。鼻黏膜主要表现为黏液分泌亢进、鼻黏膜高反应和黏膜上皮重塑等。变应性鼻炎发生是遗传和环节因素共同作用导致的结果，在病理生理学中主要包括两种，一种为全身性致敏，一种为局部刺激诱发。全身性致敏即机体暴露在变应原后，树突状细胞将摄取并呈现Th0细胞，然后分化为Th2细胞，然后结合为IL-4诱导B细胞成熟，从而形成特异性IgE，但是这个过程患者不会出现有关症状。第二种局部刺激诱发是指气道或者皮肤再次接触同类变应原时，过敏原桥连引起效应细胞脱颗粒释放炎症递质引起速发有关的症状，比如：喷嚏、鼻痒等。并且Th2细胞和IL-5等诱导嗜酸粒细胞趋化，

聚集会产生有关症状。DCs提取为过敏原诱导Th2细胞主导的免疫环境，这种形成已经被认为是最为关键的环节。所以，Th2类细胞因子，比如：IL-4、IL-5等是治疗变应性疾病的重要靶点。

2 miR-155-5p概述

MicroRNA (miRNA) 是一类内生的、长度约为20-24个核苷酸的小RNA，其在细胞内具有多种重要的调节作用。每个miRNA可以有多个靶基因，而几个miRNA也可以调节同一个基因。这种复杂的调节网络既可以通过一个miRNA来调控多个基因的表达，也可以通过几个miRNA的组合来精细调控某个基因的表达。推测miRNA调节着人类三分之一的基因。最近的研究表明大约70%的哺乳动物miRNA是位于TUs区 (transcription units, TUs) (Rodriguez et al, 2004)，且其中大部分是位于内含子区 (Kim & Nam, 2006)。一些内含子miRNA的位置在不同的物种中是高度保守的。miRNA不仅在基因位置上保守，序列上也呈现出高度的同源性 (Pasquinelli et al, 2000; Ruvkun et al, 2001; Lee & Ambros, 2001)。miRNA高度的保守性与其功能的重要性有着密切的关系^[3]。miRNA与其靶基因的进化有着密切的联系，研究其进化历史有助于进一步了解其作用机制和功能。miR-155是miRNAs家族重要的成员，位于人类21号染色体非编码转录本Bic的第三个外显子，最初被命名为B细胞整合簇。miR-155是由23个核苷酸组成的短链非编码RNA，其表达水平受到BIC转录和miRNA加工环节影响。miR-155-5p是miR-155家族成员，是位于染色体21q21上，表达水平和肺癌、胃癌以及乳腺癌、宫颈癌等恶性肿瘤发生、发展和预后密切相关。miR-155-5p在许多肿瘤组织上调表达，这提示我们它可能在肿瘤诊断和治疗中具有重要意义。有研究监测机体组织或者体液中miR-155-5p的表达水平，或许可作为肿瘤诊断和预后的分子标记。研究中脓毒症患者血清中miR-155-5p表达上调，可作为影响脓毒症诊断和预后判断的标志物。肺结核患者中miR-155-5p呈现高表达，miR-155-5p可能是肺结核感染者的生物诊断标志物。

3 miR-155-5p在其他疾病中表达情况

miRNA为一种长度为22到25个核苷酸内源性非编码单链小RNA，在生长发育、增殖、凋亡和炎症、肿瘤以及多种系统性疾病等生理病理过程中气道调节作用。多种miRNAs在子痫前期患者妊娠胎盘组织中差异表达，可能通过调控多种基因表达介导促使细胞功能产生的一定变化，从而说明miRNA在子痫前期发生阶段发挥一定作用。也有研究发现，通过miRNA表达分析在miR-155-5p中子痫前期患者胎盘组织存在失调，说明miR-155-5p极可能在子痫前期发挥较大

作用。曹丹^[4]等人检测子痫前期胎盘组织中miR-155-5p表达水平，分析miR-155-5p在子痫前期发病过程中调控机制，从而为子痫前期临床治疗开发新的思路。研究结果发现，和正常的患者相比较，子痫前期患者胎盘中miR-155-5p表达明显升高。曹丹等人研究中从滋养细胞异常侵袭角度考虑，分析miR-155-5p调控滋养细胞侵袭、迁移潜在变化。miR-155-5p能够通过调控多种靶基因表达，破坏胎盘正常的发育和功能，参与子痫前期发病过程中。miR-155-5p可作为子痫前期诊断和预后的潜在标志物。通过分析miR-155-5p在其他疾病中表达情况，证实miR-155-5p可能通过抑制Sirt1表达调节滋养细胞的迁移和侵袭，直接影响疾病前期发病进程。除外，疾病中miR-155-5p高表达可以作为前期诊断，治疗以及预后的潜在标志物。

4 miR-155-5p在变应性鼻炎中表达和临床意义

免疫反应是变应性鼻炎发病的病理基础，辅助性T细胞12，调节性T细胞互相拮抗维持机体免疫状态相对稳定。辅助性T细胞17失衡被证实可参与变应性鼻炎发生。微小RNA是多种疾病发病调控因子，参与哮喘、变应性鼻炎发病过程。其中miR-155-5p会参与免疫、炎症反应以及细胞分化发育，在辅助性T细胞17平衡调节中发挥重要作用。有研究分析，变应性鼻炎患者血清let-7c、miR-155-5p表达及其与Treg/Th17细胞平衡的关系。研究中分析了变应性鼻炎和miR-155-5p表达关系。通过采集患者静脉血，注入抗凝管混匀，离心后，采取上层血清在EP管放置在零下80摄氏度超低温冰箱中保存。通过RT-PCR法检测miR-155-5p表达情况。结果发现，变应性鼻炎患者miR-155-5p呈现高表达。研究中观察miR-155-5p在变应性鼻炎患者外周血中也出现了表达上调情况。说明miR-155-5p高表达会加重鼻炎症状，促进Th17、IgE相关细胞因子表达，抑制Treg相关细胞因子表达。miR-155-5p调控Treg/Th17平衡机制并没有完全规定。miR-155-5p通过抑制靶基因富含AT结合结构，促进Th17细胞功能^[5]。miR-155-5p通过SOCS1负向调控IL-2受体信号通路，调控Treg细胞分化。除外杨好喜等人研究还发现，miR-155-5p表达和变应性鼻炎疾病严重程度、IgE表达以及是否存在哮喘具有一定关系^[6]。说明miR-155-5p表达水平能够反应变应性鼻炎病情状况，为病情评估提供一定参考依据。IgE介导I型变态反应是变应性鼻炎发病的核心机制，IgE水平越高，则变应性鼻炎发作程度则越高，病情则越严重^[7-8]。变应性鼻炎伴随哮喘的患者局部气道、全身炎症反应则更加严重，Th17失衡则更加明显，miR-155-5p表达水平则更高。miR-155-5p表达改变可以导致遗传信息表达的改变，导致一定的病理状态，从而促使一定病理状态组织伴随特定的

miR-155-5p表达。IL-10 能够抑制炎性细胞激活, 迁移和黏附, 发挥抗炎效果^[9]。IL-6 能够促进CD4⁺T细胞朝Th17 细胞分化, IL-17、IL-22、IL-23 是Th17 细胞有关因子。在Th17 反应为主的变应性鼻炎患者中IL-6、IL-17、IL-22 等水平会增高。let-7e和IL-10、TGF- β 为正相关, miR-155-5p呈负相关。let-7e和IL-6、IL-17、IL-23、IL-22 呈现负相关, miR-155-5p呈正相关。能够说明miR-155-5p、let-7e在变应性鼻炎患者Treg/Th17 平衡调节阶段相互调节, 相互控制^[10-11]。

miR-155-5p在变应性鼻炎中具有特定的表达模式, 这为变应性鼻炎诊断和治疗开拓了一条新思路。miR-155-5p表达随着临床病理进展而发生改变, 从而更加全面诊断疾病, 并更加准确监测变应性鼻炎病程变化。

5 结语

综上所述, 通过分析miR-155-5p在变应性鼻炎表达情况, 证实miR-155-5p高表达可以作为变应性鼻炎前期诊断, 治疗以及预后的潜在标志物。

参考文献:

- [1] 陈益丹, 盛吉莅, 刘菁等. 基于miRNA表达谱的针刺治疗中重度变应性鼻炎疗效预测研究[J]. 中国针灸, 2022, 42(08): 891-898.
- [2] 柴璐璐, 田宋新, 袁俐等. miR-125b、miR-29a和miR-155-5p作为诊断结核性脑膜炎生物标志的研究[J]. 天津医药, 2015, 43(06): 674-677.
- [3] 杨好喜, 龚淑敏, 王虹. 变应性鼻炎患者血清let-7e、miR-155-5p表达及其与Treg/Th17 细胞平衡的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(22): 32-36.
- [4] 曹丹, 汤小芳, 李敏慧. miR-155-5p通过靶向抑制Sirt1 影响子痫前期发生的机制[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(04): 451-457.
- [5] 王益玲, 王留珍, 冯海燕. 生物信息学分析长链非编码RNA在变应性鼻炎中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(01): 51-57.
- [6] 赵磊, 赵岩, 段文超, 武珂等. 微小RNA在变应性鼻炎中的作用机制及其研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(05): 298-301.
- [7] 顾挺, 刘晓庆, 曹凤, 张峰波. 变应性鼻炎患儿外周血miRNA-21 表达水平及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 13-17+21.
- [8] 姜辉, 王嘉玺, 刘大新等. MicroRNA与变应性鼻炎关系的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(15): 2952-2956.
- [9] 王宇婷, 王嘉玺. microRNA在过敏性鼻炎发病机制中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(05): 98-104.
- [10] 冯娟, 张秀利, 阳玉萍等. 变应性鼻炎患者鼻黏膜微小RNA的表达谱及其意义[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(10): 1284-1289.
- [11] 李占东, 孙宇, 王倩等. 微小RNA与变应性鼻炎病理机制相关性研究进展[J]. 吉林工程技术师范学院学报, 2018, 34(08): 91-94.