

Research Progress of MicroRNA in Allergic Rhinitis

Ziyi Xu

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a nasal related non-infectious chronic inflammatory disease mediated by immunoglobulin E (IgE), mainly manifested by paroxysmal sneezing, runny nose, and nasal congestion, which can lead to sleep disorders, decreased attention, fatigue, and even depression. It affects people's quality of life and work efficiency to varying degrees. At present, great progress has been made in the treatment of AR, but there are still some patients whose symptoms have not been improved enough. Therefore, it is necessary to further study the pathogenesis of AR to further improve the diagnosis and treatment level of AR. MicroRNA(miRNA) is a class of short single-stranded non-coding RNA that can regulate the expression of post-transcriptional genes by inducing RNA degradation or blocking protein synthesis by binding to the 3'-terminal translation site on the target messenger RNA(mRNA), and is believed to be related to many inflammatory diseases, vascular diseases, cancer, etc. It is the research focus of many domestic and foreign scholars. This paper briefly reviews the research progress of miRNA closely related to AR, hoping to provide help for the research progress of AR diagnosis and treatment.

Keywords

allergic; microRNA; diagnostic treatment

MicroRNA 在变应性鼻炎中的研究进展

徐子祎

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

变应性鼻炎 (Allergic rhinitis, AR) 是免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻部相关的非感染性慢性炎症性疾病, 主要表现为阵发性喷嚏、流鼻涕、鼻塞, 可导致睡眠障碍、注意力下降、疲劳甚至是抑郁, 从不同程度上影响人们的生活质量和工作效率, 目前对于 AR 的治疗已取得极大进展, 但仍有部分患者的症状未得到足够改善。因此, 有必要更加深入研究 AR 发病机制从而进一步提升 AR 的诊疗水平。MicroRNA (miRNA) 是一类短单链非编码 RNA, 通过结合靶信使 RNA (mRNA) 上的 3'-末端翻译位点诱导 RNA 降解或阻断蛋白质合成, 可以调节转录后基因的表达, 被认为与许多炎症性疾病、血管疾病、癌症等相关, 是众多国内外学者的研究重点。论文与 AR 密切相关的 miRNA 研究进展作一简述, 希望对 AR 诊断与治疗方面的研究进展提供帮助。

关键词

变应性鼻炎; miRNA; 诊断治疗

1 引言

变应性鼻炎 (Allergic rhinitis, AR) 是特异性个体接触变应原后发生的由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻部相关的非感染性慢性炎症性疾病, 辅助性 T 型 1 (Th1) 细胞和辅助性 T 型 2 (Th2) 细胞的失衡被认为是 IgE 介导的过敏性炎症的主要机制^[1], 抗原提呈细胞将过敏原提交给 CD4 T 淋巴细胞, CD4 T 淋巴细胞释放细胞因子刺激 B 细胞分化为浆细胞, 最终促进 IgE 的产生, IgE 抗体与肥大细胞和嗜酸性粒细胞上的受体结合时, 会引起炎症细胞因子的释放诱导 Th2 反应而抑制 Th1 反应^[2]。Th1 介导细

胞免疫应答, Th2 介导体液免疫反应, 研究表明, 这两种反应相互拮抗。miRNA 通过影响 Th1/Th2 平衡促进上皮和组织的炎症反应, 激活先天免疫细胞^[3], 从而加速变应性疾病的进化, 当个体再次暴露于存在变应原的环境时, 变应原与上述两种细胞表面 IgE 结合, 诱导其释放多种炎症介质导致个体出现 AR 的症状^[4]。

2 miRNA 概述

大多数 miRNA 通过参与基因表达的调控发挥其生物学作用, 具体作用机制是与 mRNA 的 3' 非翻译区结合阻碍 mRNA 在转录后表达水平从而对蛋白质的翻译产生影响, 但该过程并不影响 mRNA 的稳定性, 故它们可以被用作生物标志物^[5]。有研究结果与上述机制相反, 认为少量 miRNA 亦可与 mRNA 的 5' 翻译区结合, 结合方式可以完

【作者简介】徐子祎 (1997-), 女, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事耳鼻咽喉研究。

全互补,也可以非完全互补,导致相应蛋白质翻译异常从而调控基因表达,前者是主要研究方向,近年来 miRN 已成为多种炎症和恶性疾病的生物标志物^[6]。

3 miRNA 与变应性鼻炎的关系

变应性鼻炎与炎症关系密切,由 IgE 介导肥大细胞脱颗粒释放以组胺为主的多种活性物质,这些活性物质作用靶点为鼻腔黏膜血管、腺体及神经末梢上的特异性受体,导致鼻腔局部发生病理改变,引起鼻腔黏膜血管收缩性及通透性增强、腺体分泌增多、敏感性增强等相应反应,相应的体征及临床表现为鼻腔黏膜苍白水肿、鼻塞、鼻腔分泌物增多,以清水样分泌物为主^[7,8]。目前临床实验及动物模型基础研究实验均证实 miRNA 对炎症因子具有正向或负向调节作用,可改善或加重 AR 症状^[9]。近年研究表明 miRNA 参与调控肥大细胞和嗜酸性粒细胞的发育、活化等生物学过程,并且能够靶向干预这些细胞内的 miRNA 表达,还有研究表明 miRNA 参与了 AR 疾病进展中 T 细胞的免疫应答,通过靶向 miRNA 对树突状细胞、Th1 细胞、Th2 细胞、Th2 细胞、调节性 T 细胞、单核细胞、肥大细胞等多个免疫步骤及调节网络进行调节而表现出与 AR 的相关性,这些研究成果对 AR 的早期诊断、治疗和疗效评价提供了巨大的帮助^[10]。

4 miRNA 在 AR 患者鼻腔黏膜中的表达

Shaoqing^[11]等人采用微阵列实时定量逆转录 PCR 技术,比较了 8 例常年性变应性鼻炎患者和 8 例健康对照者鼻腔黏膜中 421 种 miRNA 的表达,实验结果显示许多 miRNA 在 AR 患者中的表达存在显著改变,包括在 AR 组中 2 个上调的 miRNA (miR-7 和 miR-1194) 和 7 个下调的 miRNA (miR-224、miR-498、miR-187、miR-874、miR-143、miR-886、miR-767)。Suojalehto^[12]等人调查了 159 名包括 AR 患者、AR 合并哮喘患者、非 AR 患者以及健康对照组,在鼻组织活检中分析的 35 个 miRNA 中,有 3 个 (miR-498、miR-155 和 miR-205) 在 AR 组中上调,1 个 (let-7e) 下调。这些变化与 Th2 细胞因子水平升高相关。非变应性鼻炎患者的 miRNA 表达与健康对照无差异。

4.1 miRNA375 在鼻腔黏膜中的表达

miR-375 被发现可以通过阻断 JAK2-STAT 通路抑制幽门螺杆菌诱导胃癌的发生^[13],J Yu J 等人发现晚期糖基化终产物可以通过 cxcl9 介导的 JAK2/STAT3 通路激活诱导小鼠足细胞凋亡^[14]。现已有研究证明在经过卵清蛋白(OVA)诱导的变应性鼻炎小鼠鼻腔黏膜上皮中,miR-375 和 JAK2 的表达分别为降低和升高,miR-375 上调或 JAK2 下调可以有效抑制鼻腔黏膜上皮细胞凋亡和炎症的增加^[15],这一实验同样在人鼻腔黏膜细胞中获得了与体外实验一致的结果,这也说明 miR-375 可以通过抑制 JAK2/STAT3 通路阻止鼻腔黏膜细胞凋亡,JAK2 被确定为鼻腔黏膜细胞 miR-375 的直接靶点^[16]。

4.2 miRNA224-5P 在鼻腔黏膜中的表达

GATA3 转录因子已经被证实是 Th2 分化的主要调节因子^[17],通过介导白介素-4 (interleukin-4, IL-4) IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子的表达调控 Th2 细胞的分化,已有实验证明介导 Th1 细胞分化的转录因子 T-bet 可与 GATA3 联合抑制 Th2 细胞分化^[18]。Chen 等人已证实 miR466a-3p 靶向 GATA3 缓解变应性鼻炎^[19]; miR-24 和 miR-27 通过靶向 IL-4 和 GATA 协同抑制 Th2 反应,即 GATA3 水平受 miRNA 调控^[20]。Li 等人预测 miR-224-5p 靶向抑制 GATA3 介导的 Th1 和 Th2 细胞分化,并在 CD4T 细胞中过表达 miR-224-5p 和 GATA3 从而减轻 AR 反应,实验结果显示 miR-224-5p 在 AR 组中的下调,并能够对 GATA3 靶向负调控。过表达 miR-224-5p 后,干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ) 升高,IL-4、IL-5、IL-13 降低,同时过表达 miR-224-5p 和 GATA3 后,IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-13 表达与上相反。此外,过表达 miR-224-5p 后,Th1 细胞分化明显升高、Th2 细胞分化明显减少,过表达 miR-224-5p 和 GATA3 后 Th1 细胞分化明显降低、Th2 细胞分化明显升高。在 AR 模型中,通过蛋白质印迹 (western blotting, Wb) 实验分析 miR-224-5p 在 GATA3 表达中的作用。结果显示,在 AR 模型中过表达 miR224-5p 后,GATA3 水平明显降低,以上实验结果均证实了 miR-224-5p 通过靶向抑制 GATA3 表达来促进 Th1 分化,抑制 Th2 分化,从而影响 AR 发生和发展^[21]。

5 展望

过敏性疾病至今仍是一大世界性难题,影响着工业化国家 25% 以上的人群,近年来发病率在发展中国家逐渐上升^[21],成人的 AR 患病率为 20%~30%,在儿童中则高达 40%,给社会带来了巨大的经济负担,环境污染、气候变化、生物多样性的减少、生活方式和饮食习惯等诸多因素都被认为是过敏性疾病发病率增加的重要原因^[22]。尽管众多学者对 miRNA 在过敏性疾病中的作用机制研究进展颇大,但仍有几个领域需要进一步探索研究。值得关注的是,除了少数早期对人类哮喘或鼻炎的研究外,多数关于 miRNA 在过敏性疾病中的作用机制研究都是基于细胞培养和小鼠模型。因此,未来的研究应该更多地关注人类环境,考虑到 miRNA 与基因之间的复杂关系,Th1/Th2 平衡受众多 miRNA 调控,并且体外实验研究结果并不能等同于临床,几种 miRNA 组合靶向关键 RNA 将是未来研究的一个有前途的领域,但目前大部分研究仅限于单个或是单条 miRNA 与 AR 的相关性,同时研究多个 miRNA 或多个 miRNA 介导的信号通路,建立完善的 miRNA 调控系统,将使 AR 诊断的灵敏度、特异度大幅增加,为 AR 患者提供优化的诊断与治疗,这将会是 AR 研究领域的重大突破。

参考文献

- [1] 张芳,刘海,张建辉.外泌体在变应性鼻炎中的研究进展[J].医学研究与战创伤救治,2023,36(2):209-213.

- [2] Jingyan H, Songli H, Xiaoli L, et al. miR-155: An Important Role in Inflammation Response[J]. *Journal of Immunology Research*,2022,20227437281-7437281.
- [3] M N H, Fedaa N, M E E, et al. Role of MicroRNA-155 as a Potential Biomarker for Allergic Rhinitis in Children[J]. *Canadian respiratory journal*,2021,20215554461-5554461.
- [4] Li Y, An R, Wu M, et al. miR-224-5p Attenuates Allergic Responses in Mice with Allergic Rhinitis by Modulating the Th1/Th2 Response[J]. *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*,2024,20245531970-5531970.
- [5] 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.
- [6] Lu S, Kong H, Hou Y, et al. Two Plasma MicroRNA Panels for Diagnosis and Subtype Discrimination of Lung Cancer[J]. *Lung Cancer*,2018,12344-12351.
- [7] 曾祥英,秦晨光,聂国明.武汉市4-14岁儿童过敏性鼻炎的危险因素分析[J].*中国儿童保健杂志*,2018,26(5):551-554.
- [8] 姚红斌,鲁建凤.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的长期疗效及安全性观察[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2017,31(5):377-381.
- [9] Tao L, Ha M L, Bruce H, et al. MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker[J]. *World journal of gastroenterology*,2013,19(34):5615-5621.
- [10] 杨志强,陈小婉,张小兵.Micro-RNA在变应性鼻炎中的作用及其研究进展[J].*中国耳鼻咽喉颌底外科杂志*,2023,29(1):123-128.
- [11] Shaoqing Y, Ruxin Z, Guojun L, et al. Microarray Analysis of Differentially Expressed microRNAs in Allergic Rhinitis[J]. *American Journal of Rhinology & Allergy*,2011,25(6):e242-e246.
- [12] Hille S, Elina T, Maritta K, et al. MicroRNA profiles in nasal mucosa of patients with allergic and nonallergic rhinitis and asthma[J]. *International forum of allergy & rhinology*,2013,3(8):612-620.
- [13] Lin M, Kunmei L, Meijuan X, et al. miR-375 inhibits Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis by blocking JAK2-STAT3 signaling[J]. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*,2014,63(7):699-711.
- [14] Jing Y, Hao W, Zi-Yu L, et al. Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation[J]. *International journal of molecular medicine*,2017,40(4):1185-1193.
- [15] Wang T, Chen D, Wang P, et al. miR-375 prevents nasal mucosa cells from apoptosis and ameliorates allergic rhinitis via inhibiting JAK2/STAT3 pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2018,103621-10627.
- [16] Wang T, Chen D, Wang P, et al. miR-375 prevents nasal mucosa cells from apoptosis and ameliorates allergic rhinitis via inhibiting JAK2/STAT3 pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2018,103621-10627.
- [17] Xiaoyuan Z, Xueping W, Ying W, et al. The regulatory network among CircHIPK3, LncGAS5, and miR-495 promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis[J]. *Cell death & disease*, 2020,11(4):216.
- [18] Xiaoyuan Z, Xueping W, Ying W, et al. The regulatory network among CircHIPK3, LncGAS5, and miR-495 promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis[J]. *Cell death & disease*,2020,11(4):216.
- [19] Z C, Y D, F L, et al. MicroRNA-466a-3p attenuates allergic nasal inflammation in mice by targeting GATA3[J]. *Clinical and experimental immunology*,2019,197(3):366-375.
- [20] S. Cho, C. J. Wu, T. Yasuda et al. miR-23-27-24 clusters control effector T cell differentiation and function[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2013(2):235-249.
- [21] Li Y, An R, Wu M, et al. miR-224-5p Attenuates Allergic Responses in Mice with Allergic Rhinitis by Modulating the Th1/Th2 Response[J]. *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*,2024,20245531970-5531970.
- [22] Ismail O, Yagiz P, Ozge A, et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases[J].*Allergy*,2021,76(12):3659-3686.