

· 论 著 ·

哮喘患儿外泌体中 miR-7b 水平及与肺功能的关系*

张艳萍, 李 娜

内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院/内蒙古自治区超声影像研究所儿科, 内蒙古鄂尔多斯 017010

摘 要:目的 探讨哮喘患儿外泌体中微小 RNA(miR)-7b 水平及与肺功能的关系,并分析 miR-7b 在评估患者病情中的临床价值。方法 选择 2016—2021 年该院收治的 101 例哮喘患儿为研究对象,并根据病情分为急性发作期组(40 例)和临床缓解期组(61 例),选择同期 101 例体检健康儿童为对照组。比较 3 组血清外泌体 miR-7b、白细胞介素(IL)-4、IL-6、 γ 干扰素(IFN- γ)、免疫球蛋白 E(IgE)、用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量(FEV₁)、FEV₁/FVC 水平。采用相关法分析哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平的相关性。比较治疗后哮喘患儿各指标水平变化情况。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平在患儿病情评估中的临床价值。结果 相较于对照组,急性发作期组及临床缓解期组 miR-7b、IL-4、IL-6、IgE 水平更高($P < 0.05$),而 IFN- γ 、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平更低($P < 0.05$);且相较于临床缓解期组,急性发作期组患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IgE 水平更高($P < 0.05$),而 IFN- γ 、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平更低($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IgE 水平呈正相关($r = 0.345, 0.392, 0.496, P < 0.05$),而与 IFN- γ 、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈负相关($r = -0.383, -0.416, -0.452, -0.392, P < 0.05$)。治疗后,哮喘患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IgE 水平有所下降,而 IFN- γ 水平有所上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平评估患者病情的曲线下面积(AUC)均 < 0.80 ,而 miR-7b 及联合检测评估患者病情的 AUC 均 > 0.80 。结论 哮喘患儿血清外泌体 miR-7b 水平显著上升,并与患儿炎性反应及肺功能密切相关。miR-7b 水平在辅助评估哮喘患儿病情中具有一定临床价值。

关键词:哮喘; 血清外泌体; 微小 RNA-7b; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.007 **中图法分类号:**R256.12

文章编号:1673-4130(2022)19-2337-05 **文献标志码:**A

The level of miR-7b in exosomes of children with asthma and its relationship with lung function*

ZHANG Yanping, LI Na

Department of Pediatric, Ordos Central Hospital/Inner Mongolia Ultrasonic Imaging Research Institute, Ordos, Inner Mongolia 017010, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the level of microRNA(miR-7b) in exosomes and lung function in children with asthma, and to analyze the clinical value of miR-7b in assessing the patient's condition. **Methods** A total of 101 children with asthma who were treated in the hospital from 2016 to 2021 were selected as the research subjects, and were divided into acute attack group(40 cases) and clinical remission group(61 cases) according to their conditions. During the same period, 101 healthy children were selected as control group. The levels of serum exosomal miR-7b, interleukin-4(IL-4), interleukin-6(IL-6), interferon gamma(IFN- γ), immunoglobulin E(IgE), forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in one second(FEV₁) and FEV₁/FVC among the three groups were compared. The correlation method was used to analyze the correlation between the level of miR-7b and the levels of IL-4, IL-6, IFN- γ , IgE, FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC in children with asthma. The changes of each index level in children with asthma after treatment were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analysis the clinical value of miR-7b, IL-4, IL-6, IFN- γ , and IgE levels in evaluating the condition of children. **Results** Compared with the control group, the levels of miR-7b, IL-4, IL-6, and IgE in the acute attack group and the clinical remission group were higher($P < 0.05$), while the levels of IFN- γ , FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC were lower($P < 0.05$), and

* 基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(JH20180086)。
作者简介:张艳萍,女,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统及过敏性疾病方面的研究。

compared with the clinical remission group, the acute attack group had higher levels of miR-7b, IL-4, IL-6 and IgE ($P<0.05$), while the levels of IFN- γ , FVC, FEV₁, FEV₁/FVC were lower ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that the level of miR-7b in children with asthma was positively correlated with the levels of IL-4, IL-6, and IgE ($r=0.345, 0.392, 0.496, P<0.05$), but negatively correlated with the levels of IFN- γ , FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC ($r=-0.383, -0.416, -0.452, -0.392, P<0.05$). After treatment, the levels of miR-7b, IL-4, IL-6, and IgE in children with asthma decreased, while the level of IFN- γ increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of the patient's condition assessed by the levels of IL-4, IL-6, IFN- γ and IgE alone were all <0.80 , while the AUC of the patient's condition assessed by miR-7b and combined detection were all greater than 0.80. **Conclusion** The level of serum exosomal miR-7b in children with asthma increases significantly, and is closely related to the children's inflammatory response and lung function. The level of miR-7b has certain clinical value in assisting the assessment of the condition of children with asthma.

Key words: asthma; serum exosomes; microRNA-7b; lung function

哮喘是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的一类非特异性炎症, 主要临床特征为可逆性气道阻塞、气道高反应性及气道炎症^[1]。患者临床表现为反复咳嗽、气急、胸闷、喘息等, 严重威胁患者生命健康^[2-3]。流行病学资料显示, 哮喘高发于儿童, 且随着社会发展, 儿童发病率呈逐年上升趋势^[4-6]。目前, 哮喘的总体控制率并不佳, 探讨有效的生物标志物用于评估病情十分必要。微小 RNA (miRNA) 是一类内源性非编码小 RNA 分子, 主要通过抑制翻译或降解靶标信使 RNA 反应等过程从而调节机体基因表达。miRNA 在细胞增殖、凋亡、分化等过程中发挥着重要作用^[7-8]。研究证实, miRNA 可参与气道变应性炎症的发病过程, 在哮喘患儿支气管肺泡灌洗液中多种 miRNA 呈异常表达^[9]。miR-7b 是近年来引发关注的热点 miRNA 之一, 其在炎性反应过程中发挥着关键作用, 但关于哮喘患儿 miR-7b 表达的临床意义报道尚少。血清外泌体是一类直径为 30~200 nm 的脂质双层膜结构微小囊泡, 在炎症反应、免疫监视等过程中起着重要作用, 研究发现, 血清外泌体存在丰富的特异性 miRNA, 且稳定性好^[10]。基于此, 本研究探讨了哮喘患儿外泌体中 miR-7b 水平及与肺功能的关系, 并分析 miR-7b 在评估患者病情中的临床价值, 旨在为哮喘患儿的临床治疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016—2021 年本院收治的 101 例哮喘患儿为研究对象。哮喘诊断及分期参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[11]。根据患儿病情, 将 101 例患儿分为急性发作期组 (40 例) 和临床缓解期组 (61 例), 选择同期 101 例体检健康儿童为对照组。所有研究对象监护人知情且同意。本研究通过本院伦理委员会批准。哮喘患儿纳入标准: (1) 年龄

为 6~12 岁; (2) 初次患病; (3) 临床资料完整。哮喘患儿排除标准: (1) 合并其他呼吸系统疾病; (2) 合并心、肝、肾等其他器官组织疾病者; (3) 有过敏性疾病史或哮喘家族史者; (4) 近 3 个月内服用糖皮质激素等可能影响实验结局者。对照组纳入标准: (1) 年龄为 6~12 岁; (2) 近 1 个月内体检健康。

1.2 方法

1.2.1 外泌体提取 所有研究对象均于入组时空腹抽取静脉血 5 mL, 采用体液外泌体提取试剂盒 (北京鼎国生物科技有限公司) 提取血清外泌体: 室温下静置静脉血 30 min, 随后以 2 000×g 离心 10 min, 取上层血清, 经过 0.22 μ m 过滤器过滤后, 将 500 μ L 血清与 5 mL 磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 混匀, 以 100 000×g 离心 70 min, 弃上清液后用 PBS 洗涤重悬, 以 100 000×g 离心 70 min 后加入 100 μ L PBS 重悬外泌体。

1.2.2 RT-PCR 检测 采用 RNA 提取试剂盒 (美国 Abcam 公司) 提取外泌体 RNA, 并根据逆转录试剂盒 (美国 Abcam 公司) 进行逆转录反应, 根据 SYBR RT-PCR 试剂盒 (中国杭州博日科技有限公司) 说明书进行 RT-PCR (TC100 PCR 仪, 美国 Bio-Rad 公司) 实验。反应体系为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 循环 35 次。采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 法来测定各组 miR-7b 相对表达量, 内参为 U6, 每个样本重复 3 次, 取平均值。引物由中国北京鼎国生物科技有限公司合成, 序列见表 1。

表 1 引物序列	
引物	序列
miR-7b 上游	5'-AACCCGUAGAUCUUGGAUCCUG-3'
miR-7b 下游	5'-CAACAUCAUCUACGGUUUGGGU-3'
U6 上游	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
U6 下游	5'-AACGCTTCACGAATTGCGT-3'

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA) 所有研究对象均于入组时空腹抽取静脉血 5 mL,分离血清后采用 ELISA(Hamilton microlab star 多功能酶标仪,瑞士 Hamilton 公司)检测白细胞介素(IL)-4、IL-6、 γ 干扰素(IFN- γ)、免疫球蛋白 E(IgE)水平,试剂盒购于上海碧云天生物科技有限公司。

1.2.4 肺功能检测 所有研究对象均于入组时采用德国耶格 MasterScreen IOS 肺功能检测仪检测肺功能,包括第一秒用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC。

1.3 观察指标 主要指标:(1)比较急性发作期组、临床缓解期组及对照组血清外泌体 miR-7b、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平;(2)分析哮喘患儿 miR-7b 水平与 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 的相关性;(3)分析 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平在患儿病情评估中的临床价值。次要指标:(1)比较急性发作期组、临床缓解期组及对照组血清 IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平;(2)比较治疗前后哮喘患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平;(3)分析哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间计量资料比较采用方差分析;组间两两比较,若方差齐性,采用 LSD-*t* 检验,若方差不齐,采用 Dunnett-*t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。采用受试者工者特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外泌体鉴定结果 通过透射电子显微镜可观察

到血清外泌体呈圆形或椭圆形,见图 1。

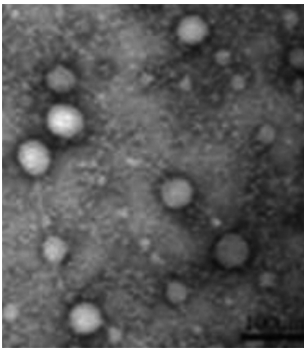


图 1 透射电子显微镜下外泌体(标尺=100 nm)

2.2 3 组一般资料比较 3 组在年龄、性别构成及体质量等一般资料上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 组一般资料比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质量(kg)
		男	女		
急性发作期组	40	24	16	8.3±2.1	23.56±5.14
临床缓解期组	61	39	22	8.6±2.7	23.24±4.53
对照组	101	75	36	8.3±3.3	23.20±4.82
χ^2/t		0.792		0.225	0.084
<i>P</i>		0.673		0.799	0.919

2.3 3 组 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平比较 相较于对照组,急性发作期组及临床缓解期组 miR-7b、IL-4、IL-6、IgE 水平更高,而 IFN- γ 水平更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与临床缓解期组比较,急性发作期组患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IgE 水平有所上升,而 IFN- γ 水平有所下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-7b	IL-4(ng/L)	IL-6(ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IgE(IU/mL)
急性发作期组	40	3.44±0.28 ^{ab}	187.26±22.32 ^{ab}	49.72±8.21 ^{ab}	44.93±5.47 ^{ab}	297.19±68.99 ^{ab}
临床缓解期组	61	3.09±0.33 ^a	109.59±14.21 ^a	36.49±7.05 ^a	56.39±4.51 ^a	203.94±51.85 ^a
对照组	101	1.42±0.17	71.11±10.14	11.92±2.35	71.38±6.38	30.52±4.61
<i>F</i>		1 340.440	922.640	792.742	345.625	696.835
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与临床缓解期组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 3 组肺功能水平比较 相较于对照组,急性发作期组及临床缓解期组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平更低($P < 0.05$);与临床缓解期组比较,急性发作期组患儿 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 有所下降($P < 0.05$),见表 4。

2.5 哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 及肺功能的相关性 相关性分析结果显示,哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IgE 水平呈正相关($r = 0.345、0.392、0.496, P < 0.05$),而与 IFN- γ 、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 呈负相关($r = -0.383、-0.416、$

-0.452、-0.392, $P<0.05$), 见表 5。

2.6 治疗前后哮喘患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平变化情况 治疗后, 哮喘患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IgE 水平有所下降, 而 IFN- γ 水平有所上升, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.7 ROC 曲线分析结果 IL-4 的曲线下面积(AUC)为 0.67, 截断值为 186.33 ng/L; IL-6 的 AUC 为 0.73, 截断值为 45.24 ng/L; INF- γ 的 AUC 为 0.77, 截断值为 48.37 ng/L; IgE 的 AUC 为 0.76, 截断值为 261.78 IU/mL; miR-7b 的 AUC 为 0.89, 截断值为 3.42; 联合检测的 AUC 最大, 为 0.92。见

表 7。

表 4 3 组肺功能水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	FEV ₁ (%)	FVC(%)	FEV ₁ /FVC (%)
急性发作期组	40	64.54±5.67 ^{ab}	79.42±6.13 ^{ab}	81.32±4.68 ^{ab}
临床缓解期组	61	80.18±6.79 ^a	86.16±7.89 ^a	93.17±3.43 ^a
对照组	101	94.94±7.67	94.22±4.51	101.22±3.34
<i>F</i>		282.160	95.048	431.107
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与临床缓解期组比较, ^b $P<0.05$ 。

表 5 哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 及肺功能水平的相关性

项目	IgE	IL-4	IL-6	IFN- γ	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC
<i>r</i>	0.496	0.345	0.392	-0.383	-0.452	-0.416	-0.392
<i>P</i>	0.022	0.031	0.025	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 治疗前后哮喘患儿 miR-7b、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平变化情况($\bar{x}\pm s$)

时间	miR-7b	IL-4(ng/L)	IL-6(ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IgE(IU/mL)
治疗前	3.24±0.67	154.96±22.87	41.27±8.84	51.33±7.62	251.94±77.06
治疗后	2.14±0.47	96.21±13.05	26.05±5.52	64.73±6.21	89.22±13.45
<i>t</i>	13.508	22.423	14.677	13.701	20.905
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 7 ROC 曲线分析结果

指标	截断值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度
IL-4	186.33 ng/L	0.67	0.62~0.75	0.65	0.74
IL-6	45.24 ng/L	0.73	0.67~0.84	0.71	0.77
IFN- γ	48.37 ng/L	0.77	0.72~0.85	0.78	0.82
IgE	261.78 IU/mL	0.76	0.71~0.82	0.72	0.84
miR-7b	3.42	0.89	0.76~0.94	0.88	0.85
联合检测	—	0.92	0.79~0.96	0.89	0.86

注: —表示该项无数据。

3 讨 论

哮喘是我国常见的儿童慢性疾病之一, 随着环境污染问题日益严重, 我国哮喘患儿发病率快速上升, 及时诊断及评估患儿病情十分重要^[12-14]。目前, 关于哮喘的发病机制尚不明确, 有学者认为, 辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 失衡在哮喘发生、发展过程中起着关键作用^[1]。哮喘患儿免疫功能下降、外源性致敏原被抗原递呈细胞吞噬并促进 T 细胞的激活, 导致大量炎症因子的释放, 进而促使气道平滑肌收缩、气道壁细胞分泌物增多, 最终引发临床症状^[15]。此外, 免疫功能下降还可促进 Th2 细胞活化, 进而激活免疫细胞聚集, 吞噬炎症细胞, 同时释放大量炎症因子。本研究结果显示, 相较于健康儿童, 临床缓解期及急性发

作期哮喘患儿 IL-4、IL-6、IgE 水平均有所上升, 而 IFN- γ 水平有所下降, 且急性发作期患儿 IL-4、IL-6、IgE 水平显著高于临床缓解期患儿, 而 IFN- γ 水平显著低于临床缓解期患儿, 且通过治疗后各指标水平均有所改善。这与既往研究结果较为一致, 说明哮喘患儿存在炎症因子水平异常, 且病情越严重患儿炎症因子表达异常程度也有所增加。

miRNAs 是一类长度为 17~25 个核苷酸的非编码 RNA, 其不能编码蛋白质, 主要作用机制为通过与靶基因的 3'非翻译区相结合从而对靶基因的表达进行负反馈。近年来, 随着研究的深入, 已有大量研究证实 miRNA 在多种疾病的发生、发展过程中发挥着关键作用^[16-17]。研究报道, miR-125b 在哮喘患儿中呈异常表达, 并与患儿病情严重程度密切相关, 提示 miRNA 可作为诊断及鉴别哮喘的生物标志物之一^[18]。miR-7b 是近年来研究较为广泛的 miRNA 之一, 在生物进化过程中高度保守, 并高表达于血液系统。有研究发现, miR-7b 可通过促进或抑制炎症因子的表达进而参与肺部炎症反应损伤及修复过程, 因此推测 miR-7b 可能参与哮喘的发病过程^[19]。血清外泌体可由免疫细胞、癌细胞等多种细胞分泌, 包含蛋白质、核酸、脂质等成分。研究表明, 外周血中的核酸序列容易受到外源物、核酶等物质的影响, 导致

RNA 难以稳定存在于外周血中,而相较于外周血,外泌体的核酸序列具有较高的稳定性,且不易受到外界物质的干扰,已被医学研究者认为是诊断疾病的理想生物标志物之一^[20]。本研究结果显示,相较于健康儿童,哮喘患儿血清外泌体 miR-7b 水平显著上升,且急性发作期患儿 miR-7b 水平显著高于临床缓解期患儿,而通过治疗后哮喘患儿 miR-7b 表达水平有所下降,这提示哮喘患儿存在 miR-7b 异常。肺功能指标 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 是评价哮喘严重程度及疗效的指标之一,研究发现,哮喘患儿存在 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 异常。而相关性分析结果显示,哮喘患儿 miR-7b 水平与 IL-4、IL-6、IgE 水平呈正相关,而与 IFN- γ 、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈负相关。这也进一步说明 miR-7b 与哮喘患儿肺功能及炎性反应密切相关。

本研究进一步采用 ROC 曲线分析相关指标在患者病情评估中的临床价值,结果显示,IL-4、IL-6、IFN- γ 、IgE 水平单独评估患者病情的 AUC 均<0.80,且灵敏度及特异度不高。而 miR-7b 及联合检测评估患者病情的 AUC 均>0.80,且均具有较高的灵敏度及特异度,提示具有一定的临床价值。

但本研究也存在一定不足,如样本来源于单中心,导致样本量较小,可能导致结果出现一定偏倚。因此,仍需后续研究进一步加以探讨。

综上所述,哮喘患儿血清外泌体 miR-7b 水平显著上升,并与患儿炎性反应及肺功能密切相关。miR-7b 水平在辅助评估哮喘患儿病情中具有一定的临床价值。

参考文献

- [1] LAMBRECHT B N, HAMMAD H, FAHY J V. The cytokines of asthma[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 975-991.
- [2] ROTHERS J, STERN D A, LOHMAN I C, et al. Maternal cytokine profiles during pregnancy predict asthma in children of mothers without asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(5): 592-600.
- [3] NANDA A, WASAN A N. Asthma in adults[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(1): 95-108.
- [4] NYENHUIS S M, AKKOYUNE, LIU L, et al. Real-world assessment of asthma control and severity in children, adolescents, and adults with asthma; relationships to care settings and comorbidities [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(3): 989-996.
- [5] AINSWORTH B, GREENWELL K, STUART B, et al. Feasibility trial of a digital self-management intervention 'My Breathing Matters' to improve asthma-related quality of life for UK primary care patients with asthma[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e032465.
- [6] BOONPIYATHAD T, SÖZENER Z C, SATITSUKSA NOA P, et al. Immunologic mechanisms in asthma[J]. *Semin Immunol*, 2019, 46: 101333.
- [7] MARTENS C R, BANSAL S S, ACCORNERO F. Cardiovascular inflammation: RNA takes the lead [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129: 247-256.
- [8] OJHA R, NANDANI R, PANDEY R K, et al. Emerging role of circulating microRNA in the diagnosis of human infectious diseases [J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1030-1043.
- [9] KHO A T, MCGEACHIE M J, MOORE K G, et al. Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 128.
- [10] SHENG Z, LU W, ZUO Z, et al. MicroRNA-7b attenuates ischemia/reperfusion-induced H9C2 cardiomyocyte apoptosis via the hypoxia inducible factor-1/p-p38 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9947-9955.
- [11] 吴嘉婴, 洪建国. 儿童支气管哮喘诊断和防治指南(2016年版)更新要点[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(8): 512-517.
- [12] 马宇廷. 支气管哮喘易患基因研究的新进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(6): 415-418.
- [13] BUSH A. Preventing asthma deaths; above all, do no harm[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(9): 732-733.
- [14] CHOI Y J, LEE H Y, YOON D, et al. Trabecular bone score is more sensitive to asthma severity and glucocorticoid treatment than bone mineral density in asthmatics [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(3): 343-356.
- [15] 李小波, 张蓉映, 王斌梁, 等. 哮喘小鼠 CD34⁺ 祖细胞和嗜酸性粒细胞的动态变化及其与 CCR3/eotaxin 表达的关系[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1261-1264.
- [16] YANG C X, SEDHOM W, SONG J, et al. The role of microRNAs in recurrence and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2019, 11(3): 30901831.
- [17] HUANG X, WANG L, LIU W, et al. MicroRNA-497-5p inhibits proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by regulating FGF2 [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3425-3431.
- [18] ZHAO M Z, LI J J, FAN W J, et al. Expression levels of microRNA-125b in serum exosomes of patients with asthma of different severity and its diagnostic significance [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(10): 781-784.
- [19] GURUNATHAN S, KANG M H, JEYARAJ M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes [J]. *Cells*, 2019, 8(4): 307.
- [20] ROLLET-COHEN V, BOURDERIOUX M, LIPECKA J, et al. Comparative proteomics of respiratory exosomes in cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and asthma [J]. *J Proteomics*, 2018, 185: 1-7.