

• 论 著 •

血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 与支气管哮喘患儿气道炎症、重塑的关系及其预测价值分析^{*}

张陆强^{1,2}, 王丽雅³, 樊利春^{1△}

1. 海南医学院儿科学院, 海南海口 570206; 2. 海口市妇幼保健院感染与疾病控制科, 海南海口 570000;
3. 海口市妇幼保健院儿科, 海南海口 570000

摘 要:**目的** 分析血清长链非编码 RNA(lncRNA) ANRIL、微小 RNA(miR)-423-5p 与支气管哮喘患儿气道炎症、重塑的关系及其预测价值。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2022 年 12 月海口市妇幼保健院收治的 98 例支气管哮喘患儿, 其中 46 例急性发作期患儿作为发作期组, 52 例临床缓解期患儿作为缓解期组; 另选取同期于该院体检健康的 50 例儿童作为健康组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 相对表达量。采用酶联免疫吸附试验法检测血清炎症因子指标[白细胞介素 13(IL-13)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、血管内皮生长因子(VEGF)]; 测量气道重塑指标[支气管厚度(T/D)、管壁面积/支气管总横截面积(WA)]与肺功能指标[第一秒用力呼气量(FEV₁)、最高呼吸气流(PEF)、最大呼气中期流量(MMEF)]; 采用 Pearson 法分析血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 表达与气道炎症、重塑指标的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 诊断支气管哮喘的预测价值。**结果** 缓解期组与发作期组血清 lncRNA ANRIL 相对表达量高于健康组, 血清 miR-423-5p 相对表达量低于健康组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 发作期组血清 lncRNA ANRIL 相对表达量高于缓解期组, 血清 miR-423-5p 相对表达量低于缓解期组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。发作期组与缓解期组血清 VEGF、IL-13、TGF-β1 水平高于健康组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 发作期组血清 VEGF、IL-13、TGF-β1 水平高于缓解期组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。缓解期组与发作期组 T/D、WA 高于健康组, FEV₁、PEF、MMEF 水平低于健康组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 发作期组 T/D、WA 高于缓解期组, FEV₁、PEF、MMEF 水平低于缓解期组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 血清 lncRNA ANRIL 表达与气道炎症、重塑指标呈正相关, 与肺功能指标呈负相关($P<0.05$); miR-423-5p 表达与气道炎症、重塑指标呈负相关, 与肺功能指标呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, lncRNA ANRIL、miR-423-5p 单独及联合检测的曲线下面积分别为 0.772、0.707、0.865, 其中联合检测诊断支气管哮喘的预测价值较高。**结论** 血清 lncRNA ANRIL 相对表达量在支气管哮喘患儿中上升、miR-423-5p 下降, 促进气道炎症、重塑, 肺功能下降, 对支气管哮喘患儿具有较高的诊断效能。

关键词: 支气管哮喘; 长链非编码 RNA ANRIL; 微小 RNA-423-5p; 气道炎症; 气道重塑

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.010 **中图法分类号:**R725.6

文章编号:1673-4130(2024)03-0308-06 **文献标志码:**A

Analysis of the relationship between serum lncRNA ANRIL and miR-423-5p and airway inflammation and remodeling in children with bronchial asthma and their predictive value^{*}

ZHANG Luqiang^{1,2}, WANG Liya³, FAN Lichun^{1△}

1. School of Pediatrics, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570206, China;
2. Department of Infection and Disease Control, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou, Hainan 570000, China; 3. Department of Pediatrics, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou, Hainan 570000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum long chain non coding ribonucleic acid(lncRNA) ANRIL, microRNA (miR)-423-5p and airway inflammation and remodeling in children with bronchial asthma and its predictive value. **Methods** A total of 98 children with bronchial asthma treated in Haikou Maternal and Child Health Hospital from June 2020 to December 2022 were selected. 46 children with acute attack were selected as the attack group and 52 children with clinical remission were selected as the remission

^{*} 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200143)。
作者简介: 张陆强, 男, 主治医师, 主要从事儿科研究。 [△] 通信作者, E-mail: flc007@hainmc.edu.cn。
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231124.1410.002.html\(2023-11-27\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231124.1410.002.html(2023-11-27))

group. Another 50 children who were healthy during physical examination in the same period were selected as the health group. The relative expression levels of serum lncRNA ANRIL and miR-423-5p were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The serum inflammatory factor indicators [interleukin-13 (IL-13), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF)] were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Airway remodeling indicators [bronchial thickness (T/D), pipe wall area/total cross-sectional area of gas pipeline (WA)] and lung function indicators [first second forced expiratory volume (FEV₁), peak expiratory flow (PEF), maximum mid expiratory flow (MMEF)] were measured. The correlation between expression of serum lncRNA ANRIL, miR-423-5p and airway inflammation and remodeling indicators were analyzed by the Pearson method. The predictive value of serum lncRNA ANRIL and miR-423-5p in the diagnosis of bronchial asthma was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The relative expression level of serum lncRNA ANRIL in remission and attack groups was higher than that in healthy group, and the relative expression level of serum miR-423-5p was lower than that in healthy group, with statistical significance ($P < 0.05$). The relative expression level of serum lncRNA ANRIL in the attack group was higher than that in the remission group, and the relative expression level of serum miR-423-5p was lower than that in the remission group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of serum VEGF, IL-13 and TGF- β 1 in attack and remission groups were higher than those in healthy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum VEGF, IL-13 and TGF- β 1 in attack group were higher than those in remission group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of T/D and WA in the remission and attack groups were higher than those in the healthy group, and the levels of FEV₁, PEF and MMEF were lower than those in the healthy group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of T/D and WA in the attack group were higher than those in the remission group, and the levels of FEV₁, PEF and MMEF were lower than those in the remission group, with statistical significance ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that serum lncRNA ANRIL expression was positively correlated with airway inflammation and remodeling indicators, and negatively correlated with lung function indicators ($P < 0.05$). The expression of miR-423-5p was negatively correlated with airway inflammation and remodeling indexes, and positively correlated with lung function indexes ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of lncRNA ANRIL and miR-423-5p alone and combined detection were 0.772, 0.707 and 0.865 respectively, the predictive value of combined detection in diagnosing bronchial asthma was higher. **Conclusion** The relative expression level of serum lncRNA ANRIL increase in children with bronchial asthma, and miR-423-5p decrease, which promote airway inflammation, remodeling, lung function decrease, and which has high diagnostic efficacy for children with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma; long chain non-coding RNA ANRIL; microRNA-423-5p; airway inflammation; airway remodeling

支气管哮喘是一种慢性呼吸道疾病,在儿童中较常见,近年来受遗传因素及环境污染加重的影响,儿童患病率呈上升趋势,该病主要特征为呼吸道高反应性,是由多种细胞与炎症细胞介质引发^[1-2]。支气管哮喘的炎症反应涉及多种活化细胞,其可促进炎症因子水平上升^[3-4]。炎症反应引发的不可逆性气道结构与功能变化,可演变为呼吸道结构性改变为气道重塑,引起气道高反应性与气道阻塞,导致患儿出现喘息、胸闷、呼吸困难等症状^[5]。尽管目前针对儿童支气管哮喘的诊治已取得较大进展,但整体治疗水平仍欠佳^[6]。故寻找与支气管哮喘疾病进展相关的生物标志物以评估患儿病情及指导治疗具有重要价值。相关研究显示,气道炎症是支气管哮喘发生、发展的

关键机制,长链非编码核糖核酸(lncRNA)与微小RNA(miRNA)等非编码RNA均参与了气道炎症进展^[7]。lncRNA ANRIL是一种新近发现的lncRNA,其已被证实可以调节心血管和炎症疾病中的炎症反应,通过抑制核因子 κ B信号通路的激活提高气道上皮细胞紧密连接蛋白表达,从而下调lncRNA ANRIL表达,减少细胞分泌炎症因子^[8-9]。miR-423-5p作为下游miRNA之一,在人类气道上皮细胞中下调,且过表达miR-423-5p可以通过增强足细胞活力、抑制细胞凋亡和炎症反应来拮抗高糖诱导的足细胞损伤^[10]。本研究拟通过分析血清lncRNA ANRIL、miR-423-5p与支气管哮喘患儿气道炎症、重塑的关系及其预测价值,以期对支气管哮喘防治提供更多参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海口市妇幼保健院(简称本院)2020 年 6 月至 2022 年 12 月收治的支气管哮喘患儿 98 例作为研究对象,其中女 47 例,男 51 例;年龄为 5~12 岁,平均(8.40±1.42)岁;病程为 2~7 年,平均(5.52±0.63)年;病情严重程度:轻度 47 例、中度 42 例、重度 9 例。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》中支气管哮喘相关诊断标准^[1];(2)无胸廓病变;(3)临床资料完整且家属知情同意;(4)无其他呼吸系统疾病。排除标准:(1)过敏性鼻炎等气道内阻塞性疾病;(2)免疫性疾病、精神性疾病;(3)伴有心、肝、肾等重要脏器严重障碍;(4)先天性气道或肺组织发育异常;(5)近 3 个月内使用糖皮质激素或有呼吸道感染史。根据文献^[11]中的哮喘分期标准将研究对象分为急性发作期患儿 46 例(发作期组);临床缓解期患儿 52 例(缓解期组)。发作期组女 22 例,男 24 例;病程 3~8 年,平均(5.61±0.54)年,按病情严重程度分为轻度 21 例、中度 22 例、重度 3 例;年龄为 5~11 岁,平均(8.61±1.50)岁。缓解期组女 25 例,男 27 例;病程 3~7 年,平均(5.74±0.52)年,按病情严重程度分为轻度 26 例、中度 20 例、重度 6 例;年龄 6~12 岁,平均(8.22±1.36)岁。另选取同期于本院体检健康的 50 例儿童作为健康组,其中女 19 例,男 31 例;年龄为 4~12 岁,平均(8.36±1.37)岁。各组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 急性发作期患儿入院后给予祛痰给氧、纠正水电解质紊乱等常规治疗。采集支气管哮喘患儿入院后第 2 天清晨空腹静脉血 3 mL,健康组在体检时留血 3 mL 备用;以 3 000 r/min 速度离心 15 min,离心半径为 10 cm,取上层血清置于试管内,放于-80 ℃冰箱中冷冻保存。

1.2.2 血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 检测 使用 Trizol 试剂盒(来于张家口赛诺生物科技有限公司)提取血清总 RNA,用微量分光光度计[科纳美(上海)科学仪器有限公司,型号 F-320]验证其纯度与浓度,使用反转录试剂盒合成 cDNA。以 cDNA 作为模板,按 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒(来自上海赫果生物科技有限公司)行实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)扩增,反应条件为:95 ℃反应 90 s、95 ℃反应 30 s、62 ℃反应 30 s、72 ℃反应 15 s,共循环 40 次,收集其循环阈值。lncRNA ANRIL 正向引物为 5'-TGCTCTATCCGCCAATCAGG-3',反向引物为 5'-GGGCCTCAGTGGCACATACC-3'; miR-423-5p 正向引物为 5'-GCCCCAGCGCCCAAC-3',反向引物为 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3',内参

U6 的正向引物为 5'-ATTGGAACGATACAGAG AAGATT-3',反向引物为 5'-GGAACGCTTCACG AATTTC-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 相对表达量。

1.2.3 炎症因子检测 采用酶联免疫吸附试验法检测血清白细胞介素(IL)-13、转化生长因子(TGF)-β1、血管内皮生长因子(VEGF)水平,试剂盒购自上海奥威生物科技有限公司,操作严格按说明书进行。

1.2.4 气道重塑指标测定 通过高分辨率胸部 CT 检查,选择主动脉弓、气管分叉上下各 1 cm、右肺下静脉和横隔顶上 2 cm,于放大后的 CT 图上用电子标尺测量气道外直径(D)、内直径(L),连续测量 3 次取其平均值;支气管厚度(T/D)为气道外内外直径差与外直径比值,管壁面积/支气管总横截面积(WA)为 $(D^2-L^2)/D^2$ 。

1.2.5 肺功能检测 采用肺功能检测仪检测患儿第一秒用力呼气量(FEV₁)、最高呼吸气流(PEF)、最大呼气中期流量(MMEF)指标,肺功能检测仪由伟亚安医疗器械(上海)有限公司提供,型号 MasterScreen。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。计数资料用例数或百分率表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用 Pearson 法分析血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 与炎症、气道重塑指标的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 诊断支气管哮喘的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 相对表达量比较 缓解期组与发作期组血清 lncRNA ANRIL 相对表达量高于健康组,血清 miR-423-5p 相对表达量低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);发作期组血清 lncRNA ANRIL 相对表达量高于缓解期组,血清 miR-423-5p 相对表达量低于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA ANRIL	miR-423-5p
健康组	50	1.94±0.36	1.07±0.22
缓解期组	52	3.15±0.78 [*]	0.78±0.19 [*]
发作期组	46	4.07±0.84 ^{*#}	0.61±0.14 ^{*#}
<i>F</i>		114.808	74.616
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与健康组比较,^{*} $P<0.05$;与缓解期组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 各组血清炎症因子指标比较 发作期组与缓解期组血清 VEGF、IL-13、TGF-β1 水平高于健康组,差

异有统计学意义($P<0.05$);发作期组血清 VEGF、IL-13、TGF- β 1 水平高于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 各组气道重塑与肺功能指标比较 缓解期组与发作期组 T/D、WA 高于健康组,FEV₁、PEF、MMEF 水平低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);发作期组 T/D、WA 高于缓解期组,FEV₁、PEF、MMEF 水平低于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 表达与气道炎症与重塑指标相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,血清 lncRNA ANRIL 表达与炎症因子、气道

重塑指标呈正相关,与肺功能指标呈负相关($P<0.05$);miR-423-5p 表达与炎症因子、气道重塑指标呈负相关,与肺功能指标呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 2 各组血清炎症因子指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-13(pg/mL)	TGF- β 1(ng/L)	VEGF(pg/mL)
健康组	50	79.93 $\pm$ 2.57	103.17 $\pm$ 21.18	209.98 $\pm$ 21.19
缓解期组	52	143.69 $\pm$ 6.42 [*]	173.29 $\pm$ 24.06 [*]	307.22 $\pm$ 27.06 [*]
发作期组	46	233.74 $\pm$ 8.40 ^{*#}	211.42 $\pm$ 30.67 ^{*#}	429.53 $\pm$ 33.32 ^{*#}
<i>F</i>		375.358	225.584	767.453
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康组比较,^{*} $P<0.05$;与缓解期组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 各组气道重塑与肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	气道重塑指标		肺功能指标		
		T/D	WA(%)	FEV ₁ (L)	PEF(L/s)	MMEF(L/min)
健康组	50	0.19 $\pm$ 0.03	43.62 $\pm$ 5.00	3.09 $\pm$ 0.88	7.91 $\pm$ 2.27	269.54 $\pm$ 31.49
缓解期组	52	0.36 $\pm$ 0.12 [*]	59.64 $\pm$ 5.90 [*]	2.57 $\pm$ 0.64 [*]	5.36 $\pm$ 1.68 [*]	225.82 $\pm$ 27.53 [*]
发作期组	46	0.48 $\pm$ 0.16 ^{*#}	67.47 $\pm$ 5.72 ^{*#}	1.71 $\pm$ 0.44 ^{*#}	3.71 $\pm$ 1.17 ^{*#}	201.64 $\pm$ 28.65 ^{*#}
<i>F</i>		50.619	232.475	49.477	68.588	66.952
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康组比较,^{*} $P<0.05$;与缓解期组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 表达与气道炎症与重塑指标相关性分析

指标	lncRNA ANRIL		miR-423-5p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
炎症因子指标				
IL-13	0.512	<0.001	-0.408	<0.001
TGF- β 1	0.401	<0.001	-0.440	<0.001
VEGF	0.532	<0.001	-0.408	<0.001
气道重塑指标				
T/D	0.476	<0.001	-0.446	<0.001
WA	0.375	<0.001	-0.518	<0.001
肺功能指标				
FEV ₁	-0.381	<0.001	0.392	<0.001
PEF	-0.447	<0.001	0.462	<0.001
MMEF	-0.424	<0.001	0.427	<0.001

2.5 血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 诊断支气管哮喘的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 lncRNA

ANRIL、miR-423-5p 单独及联合检测诊断支气管哮喘的曲线下面积(AUC)及其 95%CI 分别为 0.772(0.569~0.954)、0.707(0.451~0.965)、0.865(0.727~0.977),联合检测诊断支气管哮喘的预测价值较高。见表 5 和图 1。

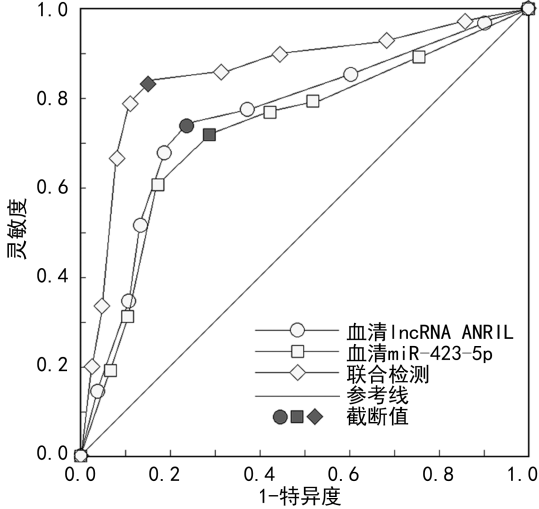


图 1 ROC 曲线分析

表 5 ROC 曲线分析

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
血清 lncRNA ANRIL	0.772(0.569~0.954)	3.60	0.739	0.769	0.508	0.755
血清 miR-423-5p	0.707(0.451~0.965)	0.70	0.717	0.712	0.429	0.714
联合检测	0.865(0.727~0.977)	-0.21	0.826	0.846	0.672	0.837

3 讨 论

支气管哮喘患儿早期表现为短暂性呼吸困难、胸闷咳嗽等症状,若不能及时治疗可发展为急性发作期,表现为症状突然且持续加重,目前支气管哮喘只能通过药物缓解或自行缓解,无法完全治愈^[12]。支气管哮喘主要为嗜酸性粒细胞浸润,参与慢性气道炎症病变,该炎症反应增加了气道高反应性^[13]。炎症细胞因子在支气管哮喘患儿气道组织中发生浸润、聚集、激活和释放,且各炎症细胞因子在气道重塑中也发挥重要作用^[14]。非编码 RNA 是丰富的 RNA 分子,翻译蛋白质的能力有限,人体内非编码 RNA 的失衡与多种人类疾病的病理学有关^[15]。lncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,不能编码蛋白质,被认为是包括炎症、血管生成和致癌在内的各种生物生理、病理过程的关键参与者^[16]。miRNA 是一种约 22 个核苷酸长的非编码 RNA 小分子,作为信号分子可与信使 RNA 结合形成复合物,并调节下游信号通路^[16]。

有研究显示,lncRNA 生长阻滞特异性转录异常对气道平滑肌细胞与气道上皮细胞炎症产生影响,能促进支气管哮喘等慢性气道疾病发生发展^[17]。lncRNA ANRIL 因其在冠状动脉疾病和尿酸肾病等炎症性疾病中的遗传意义而被熟知,其在肺部疾病发病机制中的作用通过促进非小细胞肺癌疾病进展而得到证明^[18]。本研究结果显示,缓解期组与发作期组血清 lncRNA ANRIL 相对表达量高于健康组,发作期组血清 lncRNA ANRIL 相对表达量高于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。lncRNA ANRIL 可能通过促进淋巴细胞、嗜酸性粒细胞增长等过程释放炎症介质,由于急性发作期患者体内炎症反应更重,因此 lncRNA ANRIL 表达上调。miRNA 为非编码 RNA 分子,经靶向结合 mRNA 抑制转录与转录后的翻译过程,还参与多种病理生理过程,引起 mRNA 降解,并通过多信号通路参与哮喘等疾病气道重塑过程^[19]。本研究结果显示,缓解期组与发作期组血清 miR-423-5p 相对表达量低于健康组,发作期组血清 miR-423-5p 相对表达量低于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析原因可能是 miR-423-5p 下调可引起缺氧导致心肌细胞凋亡、线粒体功能障碍等,急性期患者炎症、免疫反应紊乱程度更高^[20]。

IL-13 能单独介导哮喘发生,通过使嗜酸性粒细胞在体内聚集,增加黏液分泌而引起炎症,于气道重塑中发挥作用^[21];TGF- β 1 可降低肺功能、增加气道反应性等,可促进支气管周围胶原沉积并加重病情^[22];VEGF 在肺组织中广泛分布,属于促内皮细胞有丝分裂剂,对组织纤维化有诱导作用,对平滑肌细胞的基质金属蛋白酶生成具有促进作用,进而增加细胞外基质以促进血管内皮细胞纤维增生^[23]。本研究

结果显示,发作期组与缓解期组血清 VEGF、IL-13、TGF- β 1 水平高于健康组,发作期组血清 VEGF、IL-13、TGF- β 1 水平高于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明炎症因子指标在支气管哮喘发病机制中发挥协同作用,降低以上炎症因子水平能有效缓解患儿病情。本研究结果显示,缓解期组与发作期组 T/D、WA 高于健康组,FEV₁、PEF、MMEF 水平低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);发作期组 T/D、WA 高于缓解期组,FEV₁、PEF、MMEF 水平低于缓解期组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明支气管哮喘患儿存在不同程度气道重塑与肺功能损伤,病情越严重,其气道重塑和肺功能下降也越严重。

Pearson 相关性分析结果显示,血清 lncRNA ANRIL 表达与气道炎症、重塑指标呈正相关,与肺功能指标呈负相关;miR-423-5p 表达与气道炎症、重塑指标呈负相关,与肺功能指标呈正相关。提示血清 lncRNA ANRIL 可能通过上调炎症因子表达以促进支气管哮喘患儿气道重塑并导致肺功能损伤;miR-423-5p 是参与调控血管形成、炎症反应等过程的 miRNA,对炎症反应具有抑制作用,miR-423-5p 表达下调可促进机体炎症形成,加重病情^[24]。ROC 曲线分析显示,lncRNA ANRIL、miR-423-5p 单独及联合检测的 AUC 分别为 0.772、0.707、0.865,其中联合检测的诊断价值较高,说明血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 联合检测诊断支气管哮喘具有较好的预测价值,分析原因为血清 lncRNA ANRIL、miR-423-5p 诊断支气管哮喘的预测互为补充,发挥协同作用以提高诊断支气管哮喘的预测效能。

综上所述,支气管哮喘患儿血清 lncRNA ANRIL 相对表达量上升、miR-423-5p 相对表达量下降,与气道肺功能、炎症因子及气道重塑指标密切相关,联合检测诊断支气管哮喘的预测效能较高。

参考文献

[1] 王宇璠,刘传合. 儿童支气管哮喘管理的新策略:2020 全球哮喘创议解读[J]. 中国医刊,2020,55(10):1065-1068.

[2] 刘利,鲜蓉华,沈玉会,等. 142 例学龄前儿童支气管哮喘发病特点及危险因素分析[J]. 中国儿童保健杂志,2021,29(5):569-572.

[3] 禹阳明,王丹,张亚莉. 支气管哮喘患者血清 lncRNA PVT1 表达与气道炎症、重塑的相关性[J]. 海南医学,2021,32(24):3144-3148.

[4] 肖云丹,杨丽娜,方睿,等. 支气管哮喘患儿血清中 miR-192-3p 表达水平与气道炎症的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(2):172-175.

[5] CORCUERA-ELOSEGUI P, SARDÓN-PRADO O, AL-DASORO-RUIZ A, et al. Inflammatory patterns in asthmatic children based on alveolar nitric oxide determination[J]. Arch Bronconeumol,2015,51(6):279-284.

- [6] 林江涛,王文巧,周新,等.我国 30 个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(7):494-498.
- [7] 蒋沈华,虞坚尔,薛征,等.哮喘发病机制中起调控作用的 miRNA 研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(17):1913-1918.
- [8] 陈淑娟,周丽明,李明政,等. LncRNA ANRIL/miR-122-5p 轴在高糖诱导足细胞炎症及氧化应激中的作用及机制[J].国际免疫学杂志,2022,45(5):464-469.
- [9] 董善武,陈咏丽,陈玲,等.长链非编码 RNA INK4 位点反义非编码 RNA 与微 RNA-125a 在支气管哮喘患儿血浆中的表达及临床意义[J].第二军医大学学报,2020,41(5):540-545.
- [10] 周芳,谭小武,蔡佳,等. LncRNA PVT1 靶向 miR-423-5p 对 LPS 诱导的支气管上皮细胞凋亡和哮喘相关炎症因子分泌的影响[J].免疫学杂志,2021,37(12):1086-1093.
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [12] BERGMANN K C. Bronchial asthma-many types, different therapies[J]. Dtsch Med Wochenschr,2016,141(10):687-692.
- [13] VAN HULST G, BUREAU F, DESMET C J. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: endotypes or plasticity? [J]. Int J Mol Sci,2021,22(18):10150.
- [14] 李晓娜,赵和萌,周进进,等.支气管哮喘患儿血清 lncRNA TUG1,miR-326 水平与气道炎症的关系[J].山东医药,2022,62(34):31-35.
- [15] HOMBACH S, KRETZ M. Non-coding RNAs: classification, biology and functioning [J]. Adv Exp Med Biol, 2016,50(937):3-17.
- [16] WANG W L, LUO X M, ZHANG Q, et al. The lncRNA PVT1/miR-590-5p/FSTL1 axis modulates the proliferation and migration of airway smooth muscle cells in asthma[J]. Autoimmunity,2021,54(3):138-147.
- [17] 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,2020,34(3):e23092.
- [18] NIE F Q, SUN M, YANG J S, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by silencing KLF2 and P21 expression[J]. Mol Cancer Ther,2015,14(1):268-277.
- [19] QIU J, ZHANG K, LIU J, et al. The lncRNA PVT1/miR-423-5p axis is positively correlated with the severity of bronchial asthma[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2022,50(1):108-115.
- [20] CHENG J, HAO J, JIANG X, et al. Ameliorative effects of miR-423-5p against polarization of microglial cells of the M1 phenotype by targeting a NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 21(99):108006.
- [21] 李晓霞,杨春,高光强,等. IL-13 在支气管哮喘中的作用机制及治疗靶点[J].现代生物医学进展,2017,17(5):971-974.
- [22] YUAN J, ZHANG W. Expression and significance of TGF- β 1 in infant asthma model [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022,68(7):51-55.
- [23] ZHANG Y, LIN J, REN Z, et al. Predictive effect of exhaled NO and VEGF expression levels on the severity of bronchial asthma and airway inflammation [J]. Int J Clin Exp Pathol,2018,11(11):5401-5406.
- [24] 李骞,李秀研,林丽丽,等. LncRNA DANCER 靶向 miR-423-5p 调控 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡、炎症反应[J].中国免疫学杂志,2021,37(18):2187-2193.
- (收稿日期:2023-06-14 修回日期:2023-11-10)
- (上接第 307 页)
- 组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶在肿瘤中作用的研究进展[J].中国医药导报,2022,19(19):34-40.
- [23] LIN J X, LIAN N Z, GAO Y X, et al. m6A methylation mediates LHPP acetylation as a tumour aerobic glycolysis suppressor to improve the prognosis of gastric cancer[J]. Cell Death Dis,2022,13(5):463.
- [24] LIU Z J, ZHENG L S, LI C Z, et al. Correlated with better prognosis, CSTA inhibits metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells via suppressing AKT signaling through promoting METTL3 degradation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2023,1869(5):166696.
- [25] YANG X, MENG L, ZHONG Y, et al. The long intergenic noncoding RNA GAS5 reduces cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer through the miR-217/LHPP axis[J]. Aging (Albany NY),2021,13(2):2864-2884.
- [26] 李娟,高青山,牟成金,等. lncRNA GAS5 通过抑制 MAPK/ERK 信号通路阻断乳腺癌细胞的上皮-间质转化过程[J].中国免疫学杂志,2020,36(11):1343-1348.
- [27] MA L, SUN H, XU X, et al. Tumor suppressor LHPP suppresses cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cell lines [J]. J Physiol Biochem,2022,78(4):807-817.
- (收稿日期:2023-07-12 修回日期:2023-12-01)