

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.031

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190809.1433.070.html>(2019-08-09)

## miRNA-21 及其相关靶基因在过敏性疾病中的研究进展

黄翔明 综述,田 理<sup>△</sup>审校

(成都中医药大学临床医学院,成都 610000)

**[摘要]** 过敏性疾病是一种常见的免疫性疾病,全球每年发病或死亡的人数较多,目前过敏性疾病诊断技术日趋成熟,但仍缺乏明确的过敏性疾病预测的生物标志物。研究表明,microRNA(miRNA)广泛表达于机体的各个组织和器官之中,其中 miRNA-21 在多种疾病中出现异常表达,并与过敏性疾病的发生、发展、预后相关,miRNA-21 作为一种生物标志物,有助于过敏性疾病的诊断和预测。miRNA-21 及其靶基因的挖掘对于过敏性疾病的诊断、治疗和预后监测具有广阔的前景,现主要阐述 miRNA-21 及其相关靶细胞在过敏性疾病中的研究进展,挖掘潜在的生物标志物。

**[关键词]** miRNA-21;靶基因;过敏反应

**[中图法分类号]** R392.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3367-04

### Advances in miRNA-21 and its related target genes in allergic diseases

HUANG Xiangming, TIAN Li<sup>△</sup>

(School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China)

**[Abstract]** Allergic disease is a common immune disease, there are many cases of disease or death in the world every year. At present, the diagnostic technology of allergic disease is maturing day by day, but there is still no definite biomarker for predicting allergic disease. Studies have shown that microRNA (miRNA) is widely expressed in various tissues and organs in the body, in which miRNA-21 is abnormally expressed in a variety of diseases, and it is related to the occurrence, development and prognosis of allergic diseases. MiRNA-21 is a biomarker, it is helpful for the diagnosis and prediction of allergic diseases. MiRNA-21 and its target gene has broad prospects for the diagnosis, treatment and prognosis monitoring of allergic diseases. Therefore, this paper mainly describes the research progress of miRNA-21 and its related target cells in allergic diseases, and excavates potential biomarkers.

**[Key words]** miRNA-21; target genes; anaphylaxis

过敏性疾病是由机体接触致敏原导致过敏反应的疾病,主要有过敏性皮炎、湿疹、过敏性结膜炎、过敏性肠炎、哮喘、过敏性鼻炎等。世界卫生组织推算,全世界约 3 亿人患哮喘,4 亿人患过敏性鼻炎,且每年有超过 18 万人死于哮喘,过敏性疾病已成为全球性的健康问题<sup>[1]</sup>。

microRNA(miRNA)配对识别靶位 mRNA 的 3' 非编码区,降解或抑制靶基因,再影响蛋白的翻译,最后致使生物学功能产生变化<sup>[2]</sup>。miRNA 广泛表达于机体的各个组织和器官之中,主要通过相关靶基因结合再转录后水平负性调控约 60% 的人类基因<sup>[3]</sup>。研究发现 miRNA-21 在心脑血管、肺、肝、肾等多系统疾病中出现异常表达,明确相关靶基因对阐明过敏性疾病中 miRNA-21 的功能和作用非常有意义。本文

就目前过敏性疾病 miRNA-21 及其靶基因的研究情况作一阐述。

### 1 miRNA-21 在过敏性疾病中的作用

**1.1 调节辅助性 T 细胞(Th)平衡** 正常情况下,机体中 Th1/Th2 细胞处于相对平衡的状态,但机体发生功能异常时,人体细胞因子网络的动态平衡被破坏,常表现出平衡偏向其中一方,进而引起许多过敏性疾病的发生和发展。在多个实验哮喘模型中 miRNA-21 上调,包括卵清蛋白(OVA)、烟曲霉菌、屋尘螨和特定肺白介素(IL)-13 诱导小鼠模型。虽然在这些系统中实验性哮喘感应的的方法是不同的,但所有这些表型都有相似性,包括气道嗜酸性粒细胞、Th2 介导炎症、黏液产生和气道高反应,在有炎症的肺组织中 miRNA-21 是 miRNA 中表达最明显的,这一发

现表明 miRNA-21 可能通过调节 IL-12 p35 表达调节 Th1 和 Th2 平衡<sup>[4-5]</sup>。在 miRNA-21 缺陷的老鼠肺组织中,IL-12/ $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )途径是最显著的影响途径,经全基因组基因芯片分析,在建立免疫过敏反应中,有可能 miRNA-21 是调节免疫极化的主要因素之一<sup>[6]</sup>。XIAO 等<sup>[7]</sup>将妊娠 6~19 d 的 BALB/c 小鼠暴露于二手烟(SHS)或高效粒子空气(HEPA)过滤器环境中,所有后代用 OVA 致敏和激发 19~23 周,处死小鼠后发现显著上调的 miRNA-21-3p 与 Th2 细胞因子水平具有高度的相关性。LU 等<sup>[6]</sup>研究靶基因敲除致敏小鼠的 miRNA-21 诱导肺部嗜酸性细胞的减少,进行免疫重组并使 Th1 及 IFN- $\gamma$  的水平显著增加,实验结果表明 miRNA-21 是 Th1 与 Th2 反应的校准器,限定用于调整极化免疫反应的新机制。

SIDO 等<sup>[8]</sup>发现迟发型超敏反应(DTH)期间的  $\Delta$ (9)-四氢大麻酚(THC)治疗可以通过调节 miRNA 表达同时抑制 Th1/Th17 活化。虽然 DTH 引起 miRNA-21 的过度表达,其通过 SMAD7 抑制增加 Th17 分化,并且下调 miR-29b(IFN- $\gamma$  抑制剂),但 THC 处理反转了这种 miRNA 失调,从侧面可以看出,miRNA-21 的表达与 Th 平衡有密切的相关性。WANG 等<sup>[9]</sup>研究发现嗜酸乳杆菌调节 miRNA-21 表达和预防 Th17 主导的  $\beta$ -乳球蛋白( $\beta$ -Lg)过敏的能力之间存在相关性。

**1.2 与嗜酸性粒细胞数量呈正相关** 嗜酸性粒细胞是一类人体固有的免疫细胞,具有多种功能,常见于过敏性疾病。LU 等<sup>[6]</sup>通过制作 OVA 诱导哮喘的 miRNA-21 缺陷模型,观察到小鼠支气管肺泡灌洗液的嗜酸性粒细胞减少,而 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$  水平增加,Th2 细胞因子 IL-4 水平降低,提示 miRNA-21 为 Th1 与 Th2 反应的调节因子。JIANG 等<sup>[10]</sup>用反转录 PCR 定量检测抗原诱发肺炎反复喘息的儿童和大鼠血浆和细胞内的 miRNA-21,结果发现血浆 miRNA-21 水平上调,比较不同年龄和性别 miRNA-21 的表达水平,发现 miRNA-21 比 IgE 更具有诊断意义,且循环的 miRNA-21 与抗原诱导肺炎大鼠的支气管肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞数量呈高度正相关。

ELBEHIDY 等<sup>[11]</sup>通过实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)测定哮喘患儿的 miRNA-21 表达水平和嗜酸性粒细胞,发现其 miRNA-21 的表达水平显著高于对照组,血清 miRNA-21 表达水平和血液嗜酸性粒细胞呈正相关,miRNA-21 成为诊断哮喘潜在生物标志物。

**1.3 抑制气道高反应性和恢复气道敏感性** 气道高反应性指因气道存在炎症且处于过度反应状态,表现出敏感而过强的支气管平滑肌收缩反应,引起气道狭

窄和气道阻力增加,从而引发咳嗽、胸闷、呼吸困难和喘息等症状。KIM 等<sup>[12]</sup>对衣原体、流感嗜血杆菌、流感病毒、呼吸道合胞病毒感染和 OVA 诱导的严重类固醇激素不敏感的过敏性气道疾病(SSIAAD) BALB/c 小鼠模型进行研究,发现肺组织 miRNA-21 表达水平上调,然而同源性磷酸酶和张力蛋白表达水平下调,用 miRNA-21 拮抗剂治疗可上调同源性磷酸酶和张力蛋白表达水平,这样可以抑制气道高反应性和恢复类固醇过敏性气道疾病的敏感性。LEE 等<sup>[13]</sup>通过 BALB/c 小鼠 OVA 致敏和激发,并于致敏当天经鼻吸入 miRNA-21 拮抗剂,发现用 miRNA-21 拮抗剂抑制了气道高反应性,同时还降低了支气管肺泡灌洗液的嗜酸性粒细胞、Th2 细胞因子水平(包括 IL-4、IL-5 和 IL-13)和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 的比例。

## 2 miRNA-21 靶基因在过敏性疾病中的作用

**2.1 早期预测** TGFBR2 基因定位在 3p22 区域,编码 1 个  $70 \times 10^3 \sim 80 \times 10^3$  的蛋白。CHEN 等<sup>[14]</sup>筛选了新生儿脐带血样本,发现有 8 个 miRNA 表达下调并伴随 IgE 上调,其中表达下调的 miRNA-21 与重组人转化生长因子 B 受体 2(TGFBR2)的升高有关。研究继续对变应性鼻炎患儿的外周血单核细胞进行观测,发现 miRNA-21 表达明显下调,可见外周血中 miRNA-21 的低表达可能是从新生儿阶段一直持续到儿童阶段,并可成为早期预测变应性鼻炎的潜在指标。

**2.2 提高气道平滑肌细胞的增殖和迁移** 磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)基因定位于染色体 10q23.3,全长约 200 kb,其表达产物 PTEN 蛋白有 403 个氨基酸,是 1 个双特异性磷酸酶。研究发现 PTEN 基因缺失的小鼠肥大细胞表现的超敏反应及血管通透性增加<sup>[15]</sup>。在气道上皮细胞抗原致敏的小鼠身上,PTEN 基因表达同样减少,这可能是 PTEN 基因介导的嗜酸性粒细胞脱颗粒和抑制 IL-4 和 IL-5 所诱导<sup>[16]</sup>。LIU 等<sup>[17]</sup>发现慢病毒介导的 miRNA-21 呈高表达时显著提高气道平滑肌细胞的增殖和迁移,基因敲除 miRNA-21 则显著减少气道平滑肌细胞的增殖和迁移,同时还发现 miRNA-21 显著高表达减少了 PTEN 基因的表达,当基因敲除 PTEN 基因则显著提高了气道平滑肌细胞的增殖和迁移。

**2.3 降低炎症反应** 人细胞间黏附分子-1(ICAM-1)基因定位于染色体 19p13.2~13.3,其相对分子质量为  $80 \times 10^3 \sim 100 \times 10^3$ ,现命名为 CD54。LEE 等<sup>[18]</sup>研究地肤果实的乙醇提取物对过敏性气道炎症在哮喘小鼠模型的作用,模型表现为嗜酸性粒细胞增多、黏液分泌过度、细胞因子、趋化因子、免疫蛋白水

平增高,且 ICAM-1 蛋白表达上调,乙醇提取物灌胃后显著抑制了 ICAM-1 蛋白表达,说明该提取物具有抗气道炎症的作用。石榴汁对前列腺癌抗细胞转移作用的研究发现 ICAM-1 蛋白上调和 miRNA-21 下调,且显著减少了促炎细胞因子、趋化因子的分泌水平,具有抑制炎症可能性<sup>[19]</sup>。

**2.4 抑制气道黏膜黏液分泌** 肉豆蔻基富含丙氨酸 C 激酶基质(MARCKS)的相对分子质量为  $32 \times 10^3$ , 包含 3 个高度保守区域:豆蔻酰化的 N 端、MH2、磷酸化位点结构域,也称效应域(effector domain, ED)。AGRAWAL 等<sup>[20]</sup>研究 MARCKS 蛋白肽(NH<sub>2</sub>)-末端序列(MANS),证明其在过敏性哮喘小鼠模型中能够抑制乙酰胆碱诱导的气道黏液细胞黏蛋白分泌超过 90%。

**2.5 预测发展** 人凋亡相关因子配体(FasL)是能够结合死亡受体 TNFRSF6/Fas 的细胞因子,介导 T 细胞引起的凋亡。ZAKRZEWSKA 等<sup>[21]</sup>对 60 例腺样体切除慢性变应性鼻炎患者的组织进行免疫组织化学染色,FasL 表达显著增加,经过判别分析 FasL 的表达能被充分识别,其可能是变应性鼻炎发展的预测因子。

**2.6 调节肥大细胞功能** Ras 蛋白特异鸟嘌呤核苷酸释放因子 1(RasGRP1)是一个家庭成员为基因特征的 RAS 鸟嘌呤核苷酸交换因子域,其激活 Erk/MAP 激酶级联,调节 T 细胞和 B 细胞发育、体内平衡和分化。LIU 等<sup>[22]</sup>研究 RasGRP1 缺陷的小鼠未能表现出过敏反应,RasGRP1-肥大细胞脱颗粒和细胞因子的产生有明显的降低,RasGRP1 为肥大细胞功能的重要调节器。

**2.7 诱导树突状细胞作用** Jagged-1 蛋白属于 Notch 信号通路的配体之一,而 Notch 信号通路是介导细胞与细胞间接触的主要信号通路之一。XIA 等<sup>[23]</sup>用基因表达谱分析体外培养实验和小鼠过敏性气道炎症模型,发现 Notch 信号通路尤其是 Jagged-1 基因是人类单核细胞和小鼠树突状细胞诱导靶点,小鼠在 Jagged-1 和 Notch 介导下,PM 超细颗粒上调 Th 细胞因子、IgE 水平与气道高反应。

### 3 miRNA-21 潜在的作用靶点在过敏性疾病中的作用

**3.1 免疫调节作用** ACVR2A 基因编码激活素 II 型受体,苯丙氨酸二聚的生长和分化的因素属于转化生长因子(及)结构的超家族相关信号蛋白。TANG 等<sup>[24]</sup>诱导小鼠哮喘模型进行骨髓间充质干细胞移植,靶基因分析显示 mmu-miRNA-21a-3p 和免疫调节剂激活素 II A 型受体有关。此外,has-miRNA-21a 抑制剂显著提高支气管上皮细胞在脂多糖刺

激 ACVR2A 基因 mRNA 的表达,哮喘和 miRNA-21/ACVR2A 轴是哮喘炎症诱导的重要机制。

**3.2 调节嗜酸性粒细胞和激活肥大细胞** Bcl-2 是一种原癌基因,其具有抑制凋亡的作用。HU 等<sup>[25]</sup>研究白藜芦醇对来自哮喘患者的嗜酸性粒细胞调节作用时发现,一定浓度和时间下白藜芦醇能有效抑制嗜酸性粒细胞增殖的哮喘患者,白藜芦醇通过 Bcl-2 蛋白表达下调能诱导嗜酸性粒细胞凋亡。OTTINA 等<sup>[26]</sup>提出抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白 Bcl-2a1/Bfl-1/A1 在激活肥大细胞的生存上起着至关重要的作用。

### 4 总结与展望

过敏性疾病受环境和基因的影响,免疫调控的失衡是其主要发病机制。Th 细胞在机体免疫调节中起着重要的作用,miRNA-21 对过敏性疾病中 Th1/Th2 平衡和细胞因子的影响已有较多报道<sup>[27]</sup>,其在调节免疫进程中的作用越来越受到关注,从病理机制上提示了 miRNA-21 的重要调节作用,miRNA-21 正逐渐成为过敏性疾病的研究热点。本课题组致力于 miRNA-21 及其相关靶基因对变应性鼻炎的机制调控与中医药防治的研究,通过中医药防治观察 miRNA-21 调控变应性鼻炎的发生、发展,发现 miRNA-21 及其靶基因 PTEN 与 Th1 和 Th2 平衡有一定的相关性,miRNA-21 及其靶基因可能是分子层面上诊断过敏性疾病的重要标志之一,其对揭示病理生理机制及发现药物治疗新靶点具有重要意义。

### 参考文献

- [1] PAWANKAR R, CANONICA G W, HOLGATE S T, et al. Allergic diseases and asthma: a major global health concern[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12 (1):39-41.
- [2] 江明金,李婵,林莹波,等. miRNAs 在苯丙胺类兴奋剂成瘾中作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31 (10):1352-1355.
- [3] VAN K M, KEDDE M, AGAMI R. MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(9):644-656.
- [4] LU T X, MUNITZ A, ROTHENBERG M E. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression[J]. *J Immunol*, 2009, 182 (8):4994-5002.
- [5] MATTES J, COLLISON A, PLANK M, et al. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (44): 18704-18709.
- [6] LU T X, HARTNER J, LIM E J, et al. MicroRNA-21 limits in vivo immune response-mediated activation of the



- IL-12/IFN- $\gamma$  pathway, Th1 polarization, and the severity of delayed-type hypersensitivity [J]. *J Immunol*, 2011, 187(6):3362-3373.
- [7] XIAO R, NOEL A, PERVEEN Z, et al. In utero exposure to second-hand smoke activates pro-asthmatic and oncogenic miRNAs in adult asthmatic mice [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2016, 57(3):190-199.
- [8] SIDO J M, JACKSON A R, NAGARKATTI P S, et al. Marijuana-derived  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol suppresses Th1/Th17 cell-mediated delayed-type hypersensitivity through microRNA regulation [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(9):1039-1051.
- [9] WANG J J, LI S H, LI A L, et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* KLDS 1. 0738 on miRNA expression in vitro and in vivo models of  $\beta$ -lactoglobulin allergy [J]. *Bio-sci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(11):1955-1963.
- [10] JIANG C, YU H, SUN Q, et al. Extracellular microRNA-21 and microRNA-26a increase in body fluids from rats with antigen induced pulmonary inflammation and children with recurrent wheezing [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16:50.
- [11] ELBEHIDY R M, YOUSSEF D M, EL-SHAL A S, et al. MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children [J]. *Mol Immunol*, 2016, 71:107-114.
- [12] KIM R Y, HORVAT J C, PINKERTON J W, et al. MicroRNA-21 drives severe, steroid-insensitive experimental asthma by amplifying phosphoinositide 3-kinase-mediated suppression of histone deacetylase 2 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2):519-532.
- [13] LEE H Y, LEE H Y, CHOI J Y, et al. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma [J]. *Exp Lung Res*, 2017, 139(2):519-532.
- [14] CHEN R F, HUANG H C, OU C Y, et al. MicroRNA-21 expression in neonatal blood associated with antenatal immunoglobulin E production and development of allergic rhinitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(10):1482-1490.
- [15] FURUMOTO Y, CHARLES N, OLIVERA A, et al. PTEN deficiency in mast cells causes a mastocytosis-like proliferative disease that heightens allergic responses and vascular permeability [J]. *Blood*, 2011, 118(20):5466-5475.
- [16] LEE Y C. The role of PTEN in allergic inflammation [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2004, 52(4):250-254.
- [17] LIU Y, YANG K, SHI H, et al. miRNA-21 modulates human airway smooth muscle cell proliferation and migration in asthma through regulation of PTEN expression [J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(10):535-545.
- [18] LEE M Y, SHIN I S, LIM H S, et al. *Kochia scoparia* fruit attenuates allergic airway inflammation in ovalbumin (OVA)-induced murine asthma model [J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(14):938-946.
- [19] WANG L, ALCON A, YUAN H, et al. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells [J]. *Integr Biol (Camb)*, 2011, 3(7):742-754.
- [20] AGRAWAL A, RENGARAJAN S, ALDER K B, et al. Inhibition of mucin secretion with MARCKS-related peptide improves airway obstruction in a mouse model of asthma [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 102(1):399-405.
- [21] ZAKRZEWSKA A, RYCZYNSKA D, KOBOS J, et al. GExpression of Fas ligand and CTLA4 in adenoids has a predictive value for allergic rhinitis development in children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2006, 140(3):223-230.
- [22] LIU Y, ZHU M, NISHIDA K, et al. An essential role for RasGRP1 in mast cell function and IgE-mediated allergic response [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(1):93-103.
- [23] XIA M, VIERA-HUTCHINS L, GARCIA-LLORET M, et al. Vehicular exhaust particles promote allergic airway inflammation through an aryl hydrocarbon receptor-notch signaling cascade [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2):441-453.
- [24] TANG G N, LI CL, YAO Y, et al. MicroRNAs involved in asthma after mesenchymal stem cells treatment [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(12):883-896.
- [25] HU X, WANG J, XIA Y, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest and apoptosis in human eosinophils from asthmatic individuals [J]. *Mol Med Report*, 2016, 14(6):5231-5236.
- [26] OTTINA E, LYBERG K, SOCHALSKA M, et al. Knockdown of the antiapoptotic Bcl-2 family member A1/Bfl-1 protects mice from anaphylaxis [J]. *J Immunol*, 2015, 194(3):1316-1322.
- [27] FINOTTO S. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet [J]. *Science*, 2002, 295(5553):336-338.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-05-18)