

哮喘与咳嗽变异性哮喘基于气道微环境视角下的 miRNA 调控网络及中医药干预研究进展

芦丽莎¹, 秦雯¹, 杨茗舒¹, 王晓畅¹, 刘璐佳², 王有鹏^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学 附属第二医院, 哈尔滨 150001)

[摘要] 哮喘及咳嗽变异性哮喘(CVA)均属于以气道微环境稳态破坏为核心病理基础的慢性异质性疾病。近年来,微小核糖核酸(miRNA)作为转录后调控的核心分子,通过精细调控Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、转化生长因子- β /Smad(TGF- β /Smad)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等关键信号通路,以及气道上皮屏障修复、辅助型T细胞1(Th1)/Th2免疫平衡、巨噬细胞M1/M2极化、气道平滑肌细胞功能与气道高反应性等多个病理环节,在维持或破坏气道微环境稳态中发挥枢纽作用。该研究基于近年来国内外研究文献,围绕“气道微环境稳态破坏-miRNA调控-修复微环境”构建逻辑框架,旨在从气道微环境视角系统综述miRNA在哮喘与CVA中的治疗作用,阐明miRNA在全病程中的级联调控机制,发现枢纽性miRNA,并探讨中药干预策略的研究进展,分析现阶段RNA治疗学与中药学通过调控miRNA实现“多靶点、多通路”综合治疗的临床研究,同时总结miRNA作为生物标志物用于诊断、分型与预后评估的价值,以及miRNA模拟物/拮抗剂的精准治疗潜力与应用前景,以推动哮喘及CVA精准治疗的发展。

[关键词] 气道微环境; 哮喘; 咳嗽变异性哮喘(CVA); 微小核糖核酸(miRNA); 信号通路; 中医药

[中图分类号] R242;R256;R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)13-0282-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260265

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260311.1738.004>

[网络出版日期] 2026-03-12 10:57:29 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



miRNA Regulatory Network and Traditional Chinese Medicine Intervention in Asthma and Cough Variant Asthma from Perspective of Airway Microenvironment: A Review

LU Lisha¹, QIN Wen¹, YANG Mingshu¹, WANG Xiaochang¹, LIU Lujia², WANG Youpeng^{2*}

(1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China)

[Abstract] Asthma and cough variant asthma (CVA) are both chronic heterogeneous diseases characterized by airway microenvironment homeostasis disruption as their core pathological basis. In recent years, micro ribonucleic acid (miRNA), as core post-transcriptional regulators, have been shown to finely modulate multiple critical signaling pathways, including Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), nuclear factor- κ B (NF- κ B), transforming growth factor- β /Smad (TGF- β /Smad), and phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), as well as various pathological processes such as airway epithelial barrier restoration, type 1 helper T cell(Th1)/Th2 immune balance, M1/M2 macrophage polarization, airway smooth muscle cell function, and airway hyperresponsiveness. miRNAs play a pivotal role in maintaining and disrupting airway microenvironment homeostasis. Based on recent Chinese and international literature, a logical framework centered on "airway microenvironment homeostasis disruption, miRNA regulation, and microenvironment restoration" was constructed. From the perspective of the airway microenvironment, the therapeutic roles of miRNA in asthma and CVA were systematically summarized,

[收稿日期] 2025-12-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874485);黑龙江省自然科学基金项目(LH2021H088);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2024-305)

[第一作者] 芦丽莎,在读博士,从事中医药防治小儿呼吸系统疾病的研究,E-mail:lulisha1226@163.com

[通信作者] *王有鹏,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治小儿呼吸系统疾病的研究,E-mail:931369106@qq.com

and the cascade regulatory mechanisms of miRNA throughout the entire disease course were elucidated. The hub miRNA was identified, and research progress on traditional Chinese medicine intervention strategies was explored. Furthermore, current clinical studies on RNA therapeutics and traditional Chinese medicine in achieving multi-target and multi-pathway integrated treatment by modulating miRNA were analyzed. The value of miRNA as biomarkers for diagnosis, phenotyping, and prognosis assessment, as well as the potential and application prospects of miRNA mimics and antagonists in precision therapy, were summarized, with the ultimate goal of advancing precision therapy for asthma and CVA.

[Keywords] airway microenvironment; asthma; cough variant asthma (CVA); micro ribonucleic acid (miRNA); signaling pathway; traditional Chinese medicine

哮喘是慢性呼吸道疾病中的高患病率疾病,针对哮喘发病率的全球疾病负担预测研究表明,未来近30年全球哮喘发病率将仍然保持高位^[1]。根据全球哮喘倡议(GINA)最新指南,哮喘被明确定义为异质性慢性疾病^[2],咳嗽变异性哮喘(CVA)作为哮喘的特殊表型,以慢性咳嗽为唯一或主要症状,与典型哮喘同属慢性、异质性疾病谱^[3]。两者发病机制涉及遗传背景、宿主因素与环境暴露等因素,其中宿主因素涵盖肥胖、营养状态、感染、过敏致敏等^[4],环境刺激因素可驱动炎症级联反应^[5]。

1 气道微环境稳态失衡机制

哮喘与CVA均以气道炎症、气道重塑及气道高反应性(AHR)为三大核心病理特征,尽管CVA气道炎症和重塑程度相比典型哮喘程度较轻,但两者共享以气道微环境稳态失调为核心的病理本质。研究表明,过敏原暴露引起的炎症会增强自噬活性,并促进气道上皮细胞释放胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)及白细胞介素(IL)-25等辅助型T细胞2(Th2)细胞因子的释放^[6],并快速激活树突状细胞(DC)和2型固有淋巴细胞(ILC2),从而驱动Th2免疫应答。活化的免疫细胞释放大炎症介质,一方面直接刺激气道平滑肌细胞(ASMC)收缩,另一方面通过干扰神经调控途径引发神经

源性炎症,导致AHR^[7]。此外,IL-4、IL-13及转化生长因子- β (TGF- β)等炎症因子可激活成纤维细胞、诱导上皮-间质转化(EMT)并促进ASMC增殖与迁移^[8],进而驱动气道重塑,包含基底膜增厚、杯状细胞增生等结构性改变。这类改变不仅妨碍炎症清除,且因ASMC自身也可持续分泌促炎因子而令慢性炎症得以维持。另一方面,ASMC肥大、增生及纤维化导致的气道壁增厚会加重AHR,而AHR作为炎症与重塑交互作用的结果,又可反馈性加剧局部炎症与重塑过程,导致微环境进一步紊乱与恶化^[9]。

气道微环境作为由结构细胞、免疫细胞及其分泌介质共同构成的动态网络,上述三类病理变化均发生并相互作用于这一微环境之中^[10]。综上,哮喘及CVA的核心病理机制是气道微环境稳态失衡所驱动的炎症、AHR与重塑三者相互促进的恶性循环,维持或恢复微环境稳态平衡对于阻断疾病进展具有关键调控意义。因此,从整体上调控微环境而非仅针对单一环节进行干预,可能为临床治疗提供更有效的策略。气道微环境稳态失衡机制见图1。

近年来,非编码核糖核酸(ncRNA)在呼吸系统疾病中的调控作用已成为前沿热点^[11],其中微小RNA(miRNA)作为ncRNA家族中研究最广泛的类别,通过调控炎症信号转导,

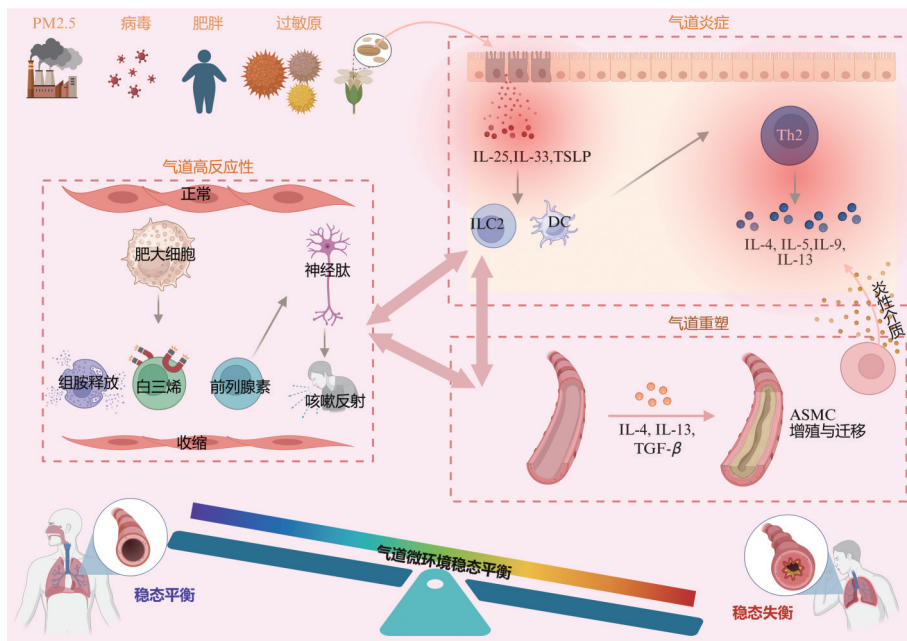


图1 气道微环境稳态失衡机制

Fig. 1 Schematic illustration of airway microenvironmental homeostatic imbalance

影响免疫细胞活化等功能,在维持免疫稳态、炎症反应、细胞增殖、凋亡及EMT等过程中都扮演着核心角色^[12],研究表明miRNA可参与并影响哮喘及CVA的全环节^[13]。根据在生物体中的不同位置分布,miRNA可大致区分为细胞内与细胞外,细胞外miRNA通过外泌体等囊泡进行细胞间通讯,介导局部或系统性免疫调节,细胞内miRNA则主要控制细胞内部稳定性与翻译^[14],并控制多种信号通路。基于上述机制,在临床转化方面靶向特定miRNA的干预策略可能为哮喘和CVA的治疗提供新的选择,改善患者的生活质量。因此,本文将从气道微环境的视角,系统阐述miRNA在哮喘与CVA中的调控网络及其临床意义。

2 miRNA对气道微环境核心信号通路的调控作用

2.1 Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)信号通路 miRNA通过多条关键信号通路影响气道微环境稳态,其中JAK/STAT信号通路是调控多种免疫细胞功能的核心枢纽,该通路对于自然杀伤(NK)细胞的发育和功能维持具有重要作用,其激活可促使NK细胞释放 γ 干扰素(IFN- γ)等细胞因子,帮助调控免疫应答^[15-16]。IL-2、IL-12、IL-15、IL-21和IFN- γ 等因子共同调控该通路,因此JAK/STAT信号通路在Th2细胞分化、B细胞产生免疫球蛋白E(IgE)、嗜酸性粒细胞活化、黏液高分泌及AHR等哮喘核心病理过程中发挥核心作用^[17-18]。

从调控功能角度看,相关miRNA大致可分为促炎型调控因子与保护型调控因子两类,其中miR-21被认为是典型的促炎性miRNA。WU等^[19]发现miR-21可以调节IL-12和STAT4形成负反馈调控,从而影响下游炎症反应。此外,miR-155被认为是JAK/STAT信号通路的重要调控节点,通过抑制该通路的关键负调控蛋白,包含抑制细胞因子信号抑制因子1(SOCS1)及磷酸肌醇-5-磷酸酶D/含SH2结构域的肌醇多磷酸5-磷酸酶(INPP5D/SHIP1)的表达,削弱JAK/STAT信号的生理性负反馈,显著增强气道炎症^[20]。研究报告miR-155HG作为ceRNA与miR-6756竞争结合,抑制细胞因子诱导的JAK/STAT信号通路活化,同时STAT3因子可与miR155HG启动子产生互作,诱导miR155HG转录,进一步强化该信号通路的活化状态^[21]。miR-146a也被报道在调节性T细胞(Treg)中高表达,通过靶向STAT1抑制Treg功能^[22]。

与上述促炎性miRNA不同,一些miRNA则在维持气道免疫稳态中发挥保护作用。HUANG等^[23]证实miR-135a激动剂可以显著降低卵清蛋白(OVA)诱导哮喘小鼠的气道高反应性,并降低肺组织中JAK/STAT信号通路相关蛋白表达,减轻气道炎症。XIN等^[24]验证emu-miR-10a-5p可经JAK1/STAT3信号通路调节M2a型巨噬细胞极化,从而减轻气道炎症。此外,JI等^[25]通过双荧光素酶实验验证miR-375与JAK2的直接关系,通过抑制JAK2/STAT3信号通路减缓胎儿ASMC的增殖和迁移。综上,JAK/STAT信号通路中的miRNA调控呈现出明显的双向调节特征,通过影响免疫细胞活化、炎症水平及气道结构细胞功能,共同塑造哮喘及CVA的气道微环境。

2.2 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路 NF- κ B信号通路是机体先天免疫和炎症反应的重要调控通路,气道上皮细胞受损后,可释放高迁移率族蛋白B1(HMGB1),该分子与晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和Toll样受体4(TLR4)结合后可激活下游NF- κ B信号通路,从而放大炎症反应,因此NF- κ B信号通路被公认为哮喘及CVA发病的核心通路。近年来的研究显示,多种miRNA对该通路存在精密调控,其中miR-216a、miR20b、miR146a、miR181b研究较深入。miR-216a-5p被认为是重要的保护性miRNA,可在上皮损伤模型中下调,而靶向HMGB1蛋白表达显著升高,证明了该分子可抑制细胞损伤,对NF- κ B信号通路起到抑制作用^[26]。miR-20b则主要调节NF- κ B下游的促炎与血管反应相关基因从而减轻气道炎症^[27],并且团队还在后续研究中发现miR-20b的滴鼻剂可以诱导慢性哮喘小鼠肺部髓源性抑制细胞增加^[28],同时miR-20b还可以通过靶向STAT3阻碍ASMC增殖,缓解哮喘气道重塑进程^[29]。

在NF- κ B信号通路调控网络中,miR-146a被认为是典型的负反馈调节分子,作为NF- κ B依赖性miRNA,其表达可被NF- κ B激活后诱导上调,通过靶向IL-1受体相关激酶(IRAK1)和TNF受体相关因子6(TRAF6)限制过度炎症反应,并保护气道上皮细胞^[30]。此外,miR-181b也被认为是NF- κ B信号通路的重要调控因子,其下调可导致HMGB1表达升高、黏液分泌增强及炎症反应加重^[31],另外在临床研究中报道其水平与气道炎症程度呈“负相关”,尤其在嗜酸性粒细胞性哮喘患者中更为明显,因此提高表达量可能成为抑制哮喘炎症、改善疾病的新治疗策略^[32]。

2.3 TGF- β /Smad信号通路 TGF- β /Smad信号通路在典型哮喘和CVA中均有体现,是驱动气道重塑的核心机制。不仅促进EMT、加速细胞外基质沉积与纤维化,还可驱动ASMC增殖与迁移,并兼具免疫调节功能。大量研究证实miRNA通过作用于TGF- β /Smad信号通路的关键节点,形成对气道重塑过程的精细调控。在促重塑miRNA方面,miR-106b-5p被认为是重要的调控分子之一,该miRNA可通过miR-106b-5p/E2F转录因子1(E2F1)/SIX同源盒蛋白1(SIX1)信号轴激活TGF- β /Smad信号通路,从而增强EMT过程并促进哮喘小鼠气道重塑^[33]。在OVA哮喘模型中,miR-21/TGF- β /Smad7信号通路被验证参与气道炎症及重塑双重过程^[34]。此外,在人支气管成纤维细胞实验中亦发现miR-21上调可抑制Smad7表达,激活TGF- β /Smad信号通路促进重塑^[35]。

相较之下,多种保护性miRNA可对该通路形成负向调节。LADAK等^[36]发现miR-200b-3p可抑制TGF- β 诱导的EMT,验证了其在气道上皮损伤与重塑中的保护作用。SHIN等^[37]也在细胞实验中证实,miR-29b模拟物能够下调热休克蛋白47(HSP47)及多种EMT标志物,表明miR-29b在重塑病理进展中的重要性。另外,在严重哮喘儿童气道上皮样本中,miR-744表达变化与TGF- β /Smad3活性密切相关,可影响上皮细胞增殖^[38]。值得注意的是,在该通路中,部分miRNA不仅参与气道重塑,也与炎症反应调控密切相关,

如 miR-155 作为促炎因子可削弱 TGF- β /Smad 信号介导的 Treg 免疫抑制效应,从而放大炎症反应,并推动气道重塑与纤维化进程^[39]。

2.4 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是连接细胞增殖、存活与代谢调控的中心枢纽,在哮喘及 CVA 中主要通过影响上皮细胞修复、细胞外基质沉积及气道重塑而发挥作用^[40]。在 miRNA 调控网络中,多个 miRNA 已被证实作用于 PI3K/Akt 信号通路。miR-620 通过靶向 Akt 的负调控因子 PTEN 进而激活该通路,抑制 ASMCs 增殖和迁移^[41]。长链非编码 RNA (LnRNA) - 浆细胞瘤变异易位基因 1 (PVT1) 通过吸附 miR-15a-5p 和 miR-29c-3p,从而解除 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的抑制,使 ASMC 处于高增殖状态并加重辅助型 T 细胞 1 (Th1)/Th2 失衡,但该机制目前主要在臭氧暴露模型中得到证实^[42]。在上游受体层面,胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)是作用于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关键靶点,miR-133a 和 miR-223 均可通过抑制 IGF-1R 及其下游 Akt 磷酸化水平,降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达并限制 ASMC 纤维化^[43-44]。另外,过表达 miR-138 可以抑制 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PKD1) 的表达,从而抑制 ASMCs 的增殖^[45],同样 miR-18a 可以通过 PI3K/Akt 信号通路抑制血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB)诱导的 ASMCs 增殖、迁移和表型转化,从而改善气道重塑^[46]。

PI3K/Akt 还与 IgE 介导的肥大细胞(MC)激活密切相关,miR-221 在 IgE 诱导的 MC 活化中显著上调,通过 PI3K/Akt/磷脂酰肌醇磷脂酶 C γ (PLC γ)/Ca²⁺信号通路促进 MC 脱颗粒效应^[47]。且研究发现在哮喘模型中抑制 miR-221 表达可降低 AHR 与黏液化生情况,并可以调节 ASMC 在 ECM 中的胶原沉积^[48]。BAO 等^[49]发现 miR-126 同样通过促进钙离子内流加速 IgE 介导的 MC 脱颗粒,与 PI3K/Akt 信号通路具有协同作用。

除上述经典信号通路外,miRNA 网络还与其他信号通路具有相关性,如负责响应细胞应激和炎症信号的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族,研究发现 miR-149 可通过靶向瞬时受体电位阳离子通道 M 亚家族 7 型(TRPM7)调控下游 MAPK 信号,从而限制 TGF- β 诱导的 ASMC 迁移^[50]。miR-140-3p 下调与 p38 MAPK 和 NF- κ B 活化密切相关,并可参与 IL-13 诱导的 Ras 同源基因家族蛋白 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(RhoA/ROCK)信号通路调控,该通路直接调控气道平滑肌收缩力,被认为是 AHR 治疗的重要组成部分^[51]。miR-133a 被认为是 RhoA 的负调控因子,miR-140-3p 在若干研究中也报道能下调 RhoA 表达,两者表达下调进而增强平滑肌收缩,导致 RhoA 和分化簇 38(CD38)蛋白表达增加,协同作用增强钙离子释放和钙敏化,显著增强平滑肌收缩能力而加重 AHR^[52]。此外,Notch 信号在炎症与结构重塑中同样具有关键地位。miR-139 通过抑制 Notch 通路,降低 Th2 炎症反应,并促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)归巢至肺组织,借助其免疫调节功能改善炎症,这一机制在哮喘模型中

已有初步证据支持^[53-54]。

综上,JAK/STAT、NF- κ B、TGF- β /Smad 及 PI3K/Akt 等信号通路并非在哮喘及 CVA 中孤立发挥作用,而是在 miRNA 介导的转录后调控网络中形成高度交叉、相互放大的复杂信号调控体系。多条通路在免疫炎症、气道重塑及 AHR 等关键病理环节中存在明显的协同调控,其动态平衡状态对气道微环境稳态的维持具有决定性意义。从调控层级来看,miRNA 通过多靶点作用于不同通路的关键节点,在免疫细胞、气道结构细胞及炎症介质之间构建网络结构,通过信号传输调节反馈至表型改善相互影响。例如,JAK/STAT 与 NF- κ B 信号通路在炎症因子诱导和炎症反应放大过程中存在显著交叉,而多种 miRNA,如 miR-146a、miR-21、miR-155 可同时作用于两条通路的上游受体或下游转录因子,协同调控炎症强度与持续时间。PI3K/Akt 信号通路不仅参与细胞增殖和存活调控,还与 NF- κ B、MAPK 等通路共同介导免疫细胞活化及肥大细胞脱颗粒反应,其功能同样受到多种 miRNA 的精细调节。在结构重塑层面,TGF- β /Smad 信号通路与 PI3K/Akt、MAPK 及 RhoA/ROCK 等信号通路之间存在互作,共同驱动 EMT 过程、ASMC 增殖及细胞外基质沉积。

从网络调控视角观察,部分 miRNA 并非单一通路的调控因子,而是贯穿多条信号通路的“枢纽型分子”。综合多个信号网络的交叉调控可见,miR-21、miR-155 和 miR-126 是贯穿核心通路的共同节点,属于典型哮喘的关键枢纽性 miRNA,miR-138 则更具备 CVA 特异性。因此,miRNA 介导的气道微环境调控本质上是一种多通路、多靶点、高度动态的网络调控过程。深入解析不同信号通路间的关键 miRNA 的协同作用机制,将有助于为后续开展靶向干预研究奠定理论基础。

3 miRNA 对气道微环境病理过程的级联调控作用

3.1 气道上皮屏障功能修复 气道上皮屏障功能障碍是哮喘及 CVA 发生与延续的关键环节,其破坏不仅可致黏液分泌异常和紧密连接结构受损,还通过警报素释放进一步放大大气道炎症,从而促进气道微环境失衡。miRNA 作为气道微环境的核心调控因子,可在黏液分泌调节、紧密连接稳定性维持及调节 EMT 过程等多个层面干预上皮屏障修复过程。在黏液分泌调控方面,多种 miRNA 通过靶向黏蛋白相关基因参与杯状细胞功能调节。例如 miR-141-3p 和 miR-92 均通过靶向黏蛋白 5AC(MUC5AC),调节杯状细胞增生,其中 miR-141 属于致病性因子,促进病理性黏液分泌^[55],而 miR-92 表现为保护性因子,可抑制病理性黏液生成^[56]。另外,miR-206 通过靶向分化簇 39-三磷酸腺苷(CD39-ATP)轴,上调警报素 IL-25 和 TSLP 的表达,缓解 2 型炎症反应,对炎症环境具有显著调节效应^[57]。其次在细胞紧密连接性方面,外泌体来源的 miR-129-2-3p 可靶向抑制 T 细胞淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1/Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1/p21 活化激酶 1(TIAM1/RAC1/PAK1)信号通路,下调紧密连接蛋白-1(ZO-1)表达,造成上皮紧密连接结构破坏与通透性升高,破坏气道上皮屏障功能,从而加重炎症和反复发作^[58]。除此之外,WU 等^[59]研究显示巨噬细胞外泌体中的 miR-30a-5p 表达

上调可抑制 EMT 进程,呈保护性调控作用。相反, miR-21-5p 在过敏性鼻炎与哮喘共病模型中呈上调,通过靶向 Smad7 激活 TGF- β 信号通路,促进 EMT 过程并加重上皮屏障损伤^[60]。

总体来看,不同 miRNA 在该过程中呈现出明显的功能分化,miR-141-3p、miR-129-2-3p 及 miR-21-5p 更倾向于促进上皮屏障损伤,而 miR-92、miR-206 及 miR-30a-5p 则在一定程度上发挥保护作用。由此可见,miRNA 介导的多节点调控网络在气道上皮屏障修复与炎症微环境重塑中具有重要意义,并可能成为未来哮喘及 CVA 治疗干预的潜在分子靶点。

3.2 调控气道炎症及免疫平衡 气道炎症是哮喘及 CVA 的核心病理基础,典型免疫学特征为 Th2 细胞过度活化,Th1 细胞表达减少,导致嗜酸性粒细胞在气道壁聚集并释放多种炎症介质,从而形成以 2 型免疫反应为主导的炎症微环境^[61]。miRNA 通过调控免疫细胞分化和关键细胞因子表达,在维持免疫平衡中发挥作用。在促进 Th2 型免疫反应方面,多种 miRNA 可通过影响 Th1/Th2 分化平衡推动炎症反应发展。miR-1248 与 miR-146b 可提高 Th2 细胞因子分泌,而 miR-513-5p 及 miR-625-5p 可令 Th1 细胞表达降低,从而共同推动免疫系统向 Th2 型偏移。另外 miR-21 与 miR-19a 还可促进 T 细胞向 Th2 细胞分化^[62],其中,miR-21 在过敏性气道炎症中显著上调,通过抑制 IL-12 p35 表达阻断 Th1 分化,干扰 Th1/Th2 平衡,并显著增强 Th2 效应功能,是哮喘炎症放大的关键分子之一^[63]。

在促进炎症的 miRNA 中,靶向转录因子 runt 相关转录因子 3(RUNX3)的 miRNA 调控网络尤为关键。RUNX3 是维持 Th1 功能并抑制 Th2 扩张的重要因子,CVA 患者外周血中 miR-138 显著升高,通过抑制 RUNX3 的表达,降低 Th1 因子中 IFN- γ 、IL-2 水平,同时提高 Th2 因子中 IL-4、IL-5、IL-13 水平,显著加重 Th2 型偏移^[64]。同样,miR-145 也在哮喘患者 CD4⁺T 细胞中呈上调趋势,亦靶向抑制 RUNX3,影响 Th1/Th2 平衡^[65],QIU 等^[66]进一步证明 miR-371、miR-138、miR-544、miR-145、miR-214 五者共同靶向 RUNX3,具有协同效应。

除 RUNX3 调控通路外,一些 miRNA 还通过调节炎症信号负反馈机制或固有免疫细胞功能参与气道炎症放大。其中,miR-126 和 miR-155 被认为是推动 2 型炎症反应的重要调控节点。miR-126 在哮喘模型中上调,可抑制 Myb1 靶标膜转运蛋白(TOM1)蛋白表达,削弱其对于炎症的负反馈调节,从而增强 Th2 反应,拮抗 miR-126 可有效降低气道嗜酸性粒细胞浸润,显著缓解炎症^[67-68]。miR-155 则作为典型促炎 miRNA,在过敏性气道炎症模型中显著上调,通过抑制嘌呤盒结合蛋白 1(PU.1)并解除其对 ILC2 分泌 IL-5 和 IL-13 的抑制,增强 Th2 型免疫反应^[69]。另外,临床研究进一步证实 miR-155 表达水平与炎症指标和肺功能密切相关,结果显示哮喘患儿 miR-155 表达显著增加,let-7a 则显著下降,提示 miR-155/let-7a 轴在 2 型炎症失衡中具有重要调控作用^[70]。

气道炎症的 miRNA 调控是由促炎与抗炎机制共同塑造

的动态过程,部分 miRNA 则表现出保护性作用。miR-221-3p 在哮喘患者中显著低于健康人群,其下调可以解除对 C-X-C 基序趋化因子配体 17(CXCL17)的抑制,从而保护气道免受嗜酸细胞主导的 2 型炎症侵袭^[71]。该研究提示 miR-221-3p 的表达下降并非单纯促病因子,更可能代表一种上皮保护响应。在儿童哮喘中,miR-196a2 表达有所降低,而其靶基因膜联蛋白 A1(ANXA1)水平则显著上升,抑制 miR-196a2 可降低 IL-6 和 TNF- α 表达,从而缓解哮喘炎症^[72]。此外,在评估衰老对哮喘患者血清 miRNA 表达的影响研究中发现 miR-146a、miR-126a、miR-106a 和 miR19b 的血清水平随年龄变化而改变,并与哮喘炎症程度相关,反映不同年龄段患者在 miRNA 调控网络中具有差异性^[73]。

3.3 调控巨噬细胞极化 上述研究多属于适应性免疫的调控,而巨噬细胞极化作为固有免疫的重要环节,在气道炎症与重塑过程中发挥关键作用,其极化方向可在炎症微环境中受到多种 miRNA 的精细调节。巨噬细胞可在不同微环境信号刺激下分化为促炎的 M1 型或促进组织修复与纤维化的 M2 型,在变应性疾病中,M2 型极化往往更为显著,其过度激活可促进 EMT 等重塑过程。如肺巨噬细胞极化过程中会分泌大量 TGF- β 与血小板衍生生长因子(PDGF)等促纤维化因子,而 miR-142-5p 和 miR-130a-3p 正是调控这一极化过程的关键分子,通过影响这些因子而驱动成纤维细胞活化、胶原沉积及 EMT 等重塑环节^[74]。

在炎症型 M1 极化调控方面,部分 miRNA 通过影响炎症信号通路调节促炎因子释放。YANG 等^[75]在体外研究中发现,人肺泡巨噬细胞在炎症刺激下,miR-155 和 miR-146a 的表达水平均显著下降,这一变化促使巨噬细胞向 M1 型偏移,其中 miR-155 表达下降增强了 TNF- α 、IL-6 等促炎因子分泌,而 miR-146a 表达下降则解除其对 TRAF6/IRAK1 的抑制,持续放大 NF- κ B 信号并维持促炎表型。相较而言,部分 miRNA 则倾向于促进 M2 型极化并强化 Th2 型炎症反应。miR-21 不仅强化 TGF- β_1 信号,同时也可调节巨噬细胞促进 M2 极化以加强炎症微环境,通过靶向抑制 PTEN,驱动肺泡巨噬细胞向 M2 型极化,伴随 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子分泌增加和嗜酸性粒细胞浸润增强,从而构建更加偏向 Th2 型的炎症微环境^[76]。这些研究提示,miRNA 对巨噬细胞极化具有多层次、双方向的调控能力,深刻影响着气道炎症反应和重塑进程。

3.4 调控气道重塑功能 在气道重塑过程中,miRNA 通过协同调控 ASMCs 功能、上皮可塑性及基质沉积等关键环节参与结构性改变的形成。研究显示 miR-192-5p 上调可抑制基质金属蛋白酶-16(MMP-16)和自噬相关蛋白 7(ATG7)的表达,从而抑制 ASMC 增殖及异常自噬,减缓基质分解,进而减轻气道重塑表型^[77]。此外,氧化应激相关信号通路同样参与气道结构改变。miR-182-5p 在哮喘模型中下调,导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NOX4)表达升高,活性氧(ROS)产生增多,促进炎症反应及气道重塑进程,并且证明 miRNA-182-5p agomir 可抑制 NOX4-ROS 信号通路,减少支气管周围炎症细胞的浸润、杯状细胞增殖和胶原蛋白

沉积,从而减轻气道重塑^[78]。

此外,上皮相关的miR-34/449家族在维持气道上皮稳态和影响上皮可塑性方面具有重要作用,其中miR-34c-5p与miR-449a是关键调控因子,研究发现两者在哮喘模型中呈下调趋势,通过调控胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)/核受体亚家族4组A成员1(Nur77)轴介导的自噬活性,影响杯状细胞分化和上皮屏障修复。当恢复表达后,可抑制异常自噬并改善上皮修复,从而有效减轻气道重塑^[79]。同时,结构性重塑也涉及Wnt信号的调控,miR-943-3p下调可通过靶向分泌型卷曲相关蛋白4(SFRP4)从而抑制Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)途径活性,使成纤维细胞活化与ECM沉积增强,推动气道壁增厚和重塑进程^[80]。这些研究共同表明,多种miRNA通过不同信号通路协同影响平滑肌增殖、上皮可塑性和基质代谢,从而深度参与哮喘及CVA的重塑过程。

3.5 调控气道高反应性 miRNA除参与气道重塑调控功能外,还参与调控AHR环节。DO等^[81]在蟑螂提取物诱导型的小鼠哮喘模型中发现miR-511-3p表达显著下调,其靶向调控趋化因子配体2(CCL2)并影响巨噬细胞的浸润与M2极化。其下调导致CCL2上升,从而放大AHR,并进一步证明通过腺相关病毒恢复miR-511-3p表达时可以显著抑制CCL2,降低M2型巨噬细胞比例、减少嗜酸细胞浸润,改善气道高反应性。同时,miR-128-3p表达也呈下调趋势,通过体内给药miR-128-3p agomir,可减少小鼠气道周围的炎症细胞浸润并改善气道炎症,并在IL-13诱导的人支气管上皮细胞模型中证明,过表达miR-128-3p及实验敲低SIX1均可减轻线粒体断裂、恢复线粒体膜电位、降低线粒体ROS生成。表明miR-128-3p通过靶向SIX1对线粒体功能进行改善,最终减弱气道上皮炎症反应^[82]。

此外,miR-133a和miR-140-3p也是该环节的关键调控者,两者通过抑制钙敏化和钙离子释放过程,从而降低平滑肌收缩力。研究显示,miR-140-3p下调可引起哮喘患者ASMC中RhoA及CD38蛋白的表达增加^[51],另外,miR-133a下调可导致RhoA表达增加,进而导致小鼠过敏性哮喘模型中支气管平滑肌细胞收缩增强,促进AHR进程^[52]。这2个分子是直接调节ASMC收缩的关键执行者,而AHR主要受平滑肌收缩机制影响,因此也被作为AHR潜在治疗新靶点研究。综上,miRNA通过协同调控气道上皮屏障修复、免疫炎症反应、巨噬细胞极化、气道重塑及高反应性等关键病理环节,构建了贯穿哮喘与CVA发病全程的多层级调控网络,有关上述作用机制详见增强出版附加材料^[51-82]。

3.6 环境因素介导作用 环境因素也是哮喘及CVA的重要发展诱因,其机制部分可通过调控miRNA的表达而实现,形成环境-miRNA-哮喘/CVA的病理轴。据研究不同的环境因素可通过改变特定的miRNA表达进而影响气道炎症、免疫应答等过程,如病毒感染、空气污染物、烟草暴露及过敏原暴露因素等。病毒感染,如人类呼吸道病毒(RV)、人类呼吸道合胞病毒(RSV)和流感病毒可诱导miR-122和miR-146a、miR-146b表达上升。miR-146a/b在支气管上皮细胞及小鼠

肺组织中于病毒感染或炎症加剧时表达显著上调,上调的miR-146a/b能通过抑制NF- κ B通路介导的促炎趋化因子表达,从而显著缓解上皮层的炎症反应^[83]。

空气污染物,如柴油尾气、PM_{2.5}颗粒物和香烟烟雾可显著改变miRNA表达谱,影响miR-21、miR-144、miR-155、miR-223的上调表达,这些变化与氧化应激水平升高、抗氧化基因表达下降密切相关,并通过表观遗传机制影响子代哮喘风险。PM_{2.5}作为重要的空气污染物,与哮喘的诱发和加重密切相关。气道上皮细胞是机体抵抗外界过敏原和其他危险因素的第一道物理性防御屏障,该细胞的损伤往往是哮喘发生与加重的起始因素。张志红课题组^[58]发现外泌体miR-129-2-3p参与PM_{2.5}加重哮喘的机制与气道上皮屏障功能损伤有关,在哮喘小鼠的肺组织和血浆外泌体中miR-129-2-3p表达显著升高,哮喘患者和PM_{2.5}刺激的16HBE细胞中外泌体miR-129-2-3p也有所升高,经miR-129-2-3p antagomir干预后,可以修复受损的气道上皮屏障,从而抵抗炎症反应。在哮喘小鼠中,随着PM_{2.5}暴露剂量的增加,TIAM1、RAC1、磷酸化(p)-RAC1、PAK1和p-PAK1的表达水平逐渐降低,但经过抑制剂干预后,上述蛋白的表达显著上升。

另外研究发现,在尼古丁诱导的气道重塑中发现miR-98表达增高,可以通过抑制神经生长因子表达参与重塑进程^[84]。过敏原,如屋尘螨(HDM)暴露通过刺激上皮细胞,释放IL-33,激活2型固有淋巴细胞(ILC2s)。此外,季节性过敏原如桑树花粉可导致miR-328-3p和let-7d-3p表达随之发生季节性变化,并与季节性哮喘症状和季节性过敏显著相关,其中let-7d-3p起潜在的保护作用,而miR-328-3p在过敏儿童中呈现负反馈机制^[85]。综上,环境因素通过调控miRNA表达,参与哮喘的多环节病理生理过程。识别不同环境暴露特异的miRNA表达谱,不仅有助于阐明哮喘的分子机制,也为开发靶向干预策略提供了新思路。

4 中药通过调控miRNA网络重塑气道微环境

中药防治哮喘及CVA具有多成分、多靶点与多通路的整体调节优势,与疾病复杂异质性的病理本质高度契合。现代研究表明,中药及其活性成分可通过调控miRNA表达,干预气道微环境中的炎症、免疫、重塑等多重病理环节,通过构建“中药-miRNA调控网络”,中药能够在整体水平上重塑气道微环境稳态。

4.1 中药单体调控miRNA网络纠正微环境稳态 中药单体成分明确,作用机制相对清晰,常通过影响特定的miRNA-靶基因通路来发挥疗效。多项研究证实,中药单体可通过调控miRNA表达影响免疫细胞功能,调节免疫平衡,影响多种炎症和氧化应激通路。在免疫细胞功能调控方面,部分中药单体可通过miRNA调节T细胞免疫反应,例如冰片通过下调miR-26a和miR-142-3p表达,抑制CD4⁺T细胞增殖,减轻气道过敏反应^[86]。槲皮素通过抑制miR-155表达,调节Th17/Treg平衡,降低血清IgE、IL-4、IL-5和IL-17水平,同时升高IL-10水平,改善支气管病理损伤^[87]。部分中药单体通过miRNA介导的信号通路抑制炎症反应,研究表明异

钩藤碱可显著减轻TNF- α 诱导的人支气管上皮细胞凋亡及炎症反应,通过上调miR-192-5p抑制C-X-C趋化因子受体5(CXCR5)表达,从而阻断MAPKs/NF- κ B信号通路,降低凋亡率及炎症因子释放,发挥抗炎及抗凋亡作用^[88]。以上研究均是通过细胞实验进行验证,以下研究为动物实验类机制验证。

青蒿琥酯通过上调miR-503,进而抑制PI3K/Akt信号通路,降低支气管肺泡灌洗液(BALF)中TNF- α 、IL-6水平,降低TGF- β_1 、 α -SMA蛋白表达,有效减轻气道炎症、肺损伤并抑制肺纤维化^[89]。双氢青蒿素通过下调miR-183C表达,解除对靶基因的抑制作用,恢复叉头框蛋白O1(FoxO1)表达,抑制IL-6表达,介导JAK/STAT3信号通路,减少嗜酸性粒细胞浸润和气道重塑,最终在哮喘模型中展现出显著的抗炎作用^[90],研究表明双氢青蒿素和青蒿琥酯此类青蒿素类药物治疗哮喘具有多靶点、多通路的特点。

在氧化应激调控方面,黄芩总黄酮可通过上调miR-133a-3p表达,抑制NOX4的过度激活,进而阻断核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体组装和IL-1 β 产生,通过miR-133a-3p/NOX4/NLRP3信号调控轴调节气道炎症与氧化应激^[91]。张冰等^[92]通过动物实验发现,大鼠经口服苍耳亭处理后,miR-27a-3p水平部分恢复并伴随TSLP表达下降,炎症与氧化应激指标显著改善,研究结果显示苍耳亭可以通过上调miR-27a-3p并负向调控TSLP,从而抑制上皮源性炎症通路并缓解哮喘表型。王盟等^[93]应用钩藤碱固体脂质纳米粒作为干预,发现可显著提升肺组织内miR-155的表达,同时显著降低p-p38 MAPK、 α -SMA、胶原I、肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞数、血清IgE和IL-13水平。表明钩藤碱可以通过恢复miR-155表达进而抑制p38MAPK信号通路活性,从而减轻气道炎症与重塑。灯盏花素可以通过下调核旁斑组装转录本1(lncRNANEAT1),解除其对miR-9-5p的抑制作用,使miR-9-5p上调并靶向SLC26A2,令肺组织炎症细胞浸润水平降低,该研究表明其可以通过调节lncRNANEAT1/miR-9-5p/SLC26A2轴抑制哮喘小鼠气道炎症^[94]。

另外,植物源miRNA具有直接调控作用,例如黄芪来源的miR-396可通过转染方式在哮喘小鼠脾脏、外周血和肺组织中高表达,抑制Th2细胞炎症因子IL-5和IL-13,降低Th2细胞主要转录因子GATA结合蛋白3(GATA-3),纠正Th1/Th2免疫失衡,减轻Th2型免疫反应和气道炎症^[95]。此研究揭示了植物自身的miRNA可以被提取并直接作为药物,在动物体内跨物种调控免疫细胞功能,为哮喘治疗提供了新思路。总体而言,中药单体通过调控miRNA表达,可在免疫调节、炎症信号抑制、氧化应激调控及气道重塑干预等多个层面发挥作用,并形成复杂的调控网络,为阐释中药调控气道微环境稳态提供了新的分子学依据。

4.2 中药复方协同调控miRNA网络恢复微环境稳态 中药复方遵循“君臣佐使”配伍原则,通过多组分协同作用,同时调控复杂的miRNA网络,实现对气道微环境的系统调节,恢复稳态平衡。研究发现在炎症信号通路调控方面,五虎汤

能够有效改善幼龄哮喘大鼠气道重塑,抑制miRNA-146a表达,降低MMP-9、组织金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)表达,以及降低 α -SMA、TGF- β_1 水平^[96]。六君子汤能够显著下调在哮喘模型中异常表达的miR-21和miR-146a,抑制其下游的NF- κ B信号通路,令关键蛋白p-NF- κ B和p-NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)的水平降低,最终有效缓解了气道炎症、气道高反应性和肺组织损伤^[97]。天贝止喘汤通过降低miR-146、TLR4和NF- κ B表达量,影响支气管哮喘慢性气道炎症^[98]。JIANG等^[99]发现温阳平喘方可以通过影响JAK/STAT和NF- κ B信号通路下调miR-19a,恢复Th1/Th2平衡,缓解气道炎症。

另外,定喘汤可以通过下调miR-130a-3p抑制TGF- β_1 通路,降低BALF中TGF- β_1 、血管内皮生长因子(VEGF)、IL-13水平和肺组织Ⅲ型胶原含量,抑制EMT,减轻气道重塑^[100]。三子养亲汤同钩藤碱一样,都可以下调miR-155-5p表达,通过调节Th17/Treg平衡失调,上调IL-10、叉头框蛋白P3(FoxP3)蛋白表达,下调维甲酸相关孤核受体 γ t(ROR γ t)、IL-17蛋白表达^[101]。通窍平喘方也是通过抑制miR-155表达,抑制NF- κ B-缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路异常激活,纠正Th1/Th2免疫失衡^[102]。三者共同证明了miR-155是哮喘治疗中的一个核心靶点,但可以通过影响不同的下游通路从不同层面共同发挥作用,充分体现了中药治疗的多靶点特性。

近年来研究还发现中药复方可以通过强化归巢能力达到改善气道炎症的作用,例如补肾活血调营化痰方可促进哮喘大鼠miR139-5p表达,影响下游Notch信号通路关键靶点Notch1,调节基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/CXCR4表达,能够改善BMSCs向哮喘肺组织“归巢”的能力,促进组织修复,强化其改善哮喘气道炎症的作用^[103]。朱慧志等^[104]发现阳和平喘颗粒可通过上调miR-139-5p,下调Notch1/发状分裂相关增强子1(Hes1)通路,强化骨髓源性间充质干细胞归巢对Th2炎症反应的抑制作用。另外该团队发现阳和平喘颗粒还能够提升miR328-3p的表达水平,降低细胞外HMGB1的高水平,抑制气道上皮细胞的自噬流量,并增加细胞凋亡率,从而减少胶原合成和纤维化的增加。同时,该颗粒还增强了Th1相关因子的表达,促进了Th2向Th1的分化,降低了 α -SMA的表达,并改善了气道重塑。毛旭等^[105]验证了平喘颗粒含药血清主要通过甲基转移酶样蛋白3(METTL3)增强miR-29a-3p的N⁶-甲基腺嘌呤(m⁶A)修饰水平,抑制气道上皮细胞泛凋亡,改善气道炎症。综上,中药单体/复方-miRNA-调控网络这种多层级调控模式体现了中药多通路、多靶点协同作用的特性,具体研究证据详见增强出版附加材料^[86-105]。

5 miRNA的临床转化潜力:从生物标志物到治疗靶点

随着对miRNA在哮喘发病机制中作用认识的深入,由于miRNA表达具有高度的组织特异性和疾病特异性,以及具备稳定性与可检测性,其在临床转化中的应用前景日益明晰。miRNA在哮喘及CVA临床实践中的转化应用主要围绕两个方面,第一可作为具有高度价值的生物标志物用于诊

断、分型和预后预测,第二可作为创新的治疗靶点开发靶点干预策略。

5.1 作为疾病诊断与分型的生物标志物 诊断标志物的研究已取得显著进展,循环 miRNA 作为无创诊断工具展现出巨大潜力,现有研究多以外周血血清或血浆样本为主要研究对象,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)作为核心检测手段,部分研究在筛选阶段结合高通量测序或 miRNA 芯片技术,以提高候选 miRNA 的可靠性和特异性。例如,在针对中度哮喘患者的中等样本量临床观察研究中发现,经 TRIzol 法提取后采用 Real-time PCR 定量分析,在统计分析中将 miR-223-3p 与 miR-191-5p 和 miR-197-3p 进行联合分析,AUC 值约为 0.813,提示具有较高的诊断区分能力^[106]。研究发现 miR-15b-5p 作为鉴定哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS)患者的潜在标志物,通过 Real-time PCR 定量 miR-15b-5p 水平,当 miR-15b-5p 与血清骨膜素、壳多糖酶 3 样蛋白 1(YKL-40)联合使用时,联合模型在鉴别 ACOS 患者中获得 AUC 值接近 0.90,可明显提高 ACOS 的诊断准确性^[107]。此外,在炎症表型鉴别上,miR-122-5p 因其在淋巴细胞分化和功能中的预测作用,能够区分不同哮喘炎症表型,如中性粒细胞性哮喘和嗜酸性粒细胞性哮喘^[108]。miR-21 和 miR-155 也被认为是诊断嗜酸性表型的生物标志物。

5.2 miRNA 模拟物与拮抗剂的微环境干预前景 基于 miRNA 的治疗策略主要包括补充保护性 miRNA 的模拟物或激动剂和抑制致病性 miRNA 的拮抗剂,miRNA 模拟物策略针对在哮喘中表达下调且起保护作用的 miRNA,如起到抗炎效果的 miR-146a、抑制 HMGB1/NF- κ B 轴的 miR-181b^[31]和控制黏液分泌的 miR-141-3p^[55],可通过合成其模拟物进行补充治疗。研究表明,miR-511-3p 模拟物通过甘露糖修饰的外泌体纳米颗粒递送,能有效靶向肺巨噬细胞,显著减轻过敏性气道炎症^[109]。

miRNA 抑制剂策略针对致病性 miRNA 的阻断,如具有促炎、促 Th2 反应作用的 miR-155、促进重塑和 M2 极化的 miR-21 和促进 Th2 反应的 miR-126,可使用抑制剂进行拮抗作用。如 miR-126 antagomir 在 HDM 诱导的哮喘小鼠模型中成功消除了气道高反应性,抑制了 Th2 反应并减轻了过敏性炎症。然而,miR-155 相关抑制剂治疗面临挑战,因其在不同细胞类型中的效率差异和潜在副作用,需要进一步优化递送系统和明确靶向特异性。综上所述,基于 miRNA 的治疗策略有待于在哮喘及 CVA 的精准医疗领域作出贡献。

6 小结与展望

本研究从基础机制到临床转化路径系统性综述了 miRNA 在哮喘及咳嗽变异性哮喘气道微环境调控网络中的核心作用。揭示了 miRNA 通过精细调控 JAK/STAT、NF- κ B、TGF- β /Smad、PI3K/Akt/mTOR 等核心信号通路,深度参与哮喘的炎症免疫反应、气道重塑、高反应性及上皮屏障功能障碍等多个病理过程。这些 miRNA-信号轴不仅提供了对疾病机制的新见解,也提供了潜在的干预靶点。其次展示了 miRNA 作为生物标志物在哮喘诊断、炎症表型鉴别和预后预测中的巨大潜力。全文总结了诸多 miRNA 激动剂

及拮抗剂的治疗效果,除 RNA 治疗学外,还总结了目前中药学通过调节 miRNA 网络发挥的治疗作用,为哮喘及 CVA 的精准治疗提供了新的方向。

然而该领域仍面临诸多挑战,miRNA 抑制剂和模拟物给药方式可以进一步优化,目前主要应用的注射方式有尾静脉注射、腹腔注射、鼻腔滴注等,但给药方式的不同也会影响实验结果,递送方法和递送终点确认仍需深入研究。第二,在机制研究中,可以进一步探索环境因素,如过敏原、污染物、病毒感染与 miRNA 表达的相互作用,以及这种相互作用如何影响哮喘的易感性和严重程度,尤其在过敏性疾病患者日益增加的背景下,特别值得研究 miRNA 如何影响 Th2 极化、Treg 的抑制能力及 B 细胞的免疫球蛋白类转换,作为过敏性疾病的个性化治疗手段加以应用。第三,尽管典型哮喘与 CVA 均源于气道微环境稳态失衡,但两者在 miRNA 表达谱及核心调控网络上呈现一定差异。研究显示 CVA 更具有炎症轻中度、持续性咳嗽占主导的特点,其 miRNA 调控网络更偏向免疫轻度偏移与上皮轻度损伤相关通路,特征性表达的 miRNA 如 miR-138、miR-328-3p、let-7d-3p 等,可能与神经源性咳嗽、轻度气道炎症更相关。与之相比,典型哮喘具有更广泛的 miRNA 调控异常,其中 miR-21、miR-155、miR-126、miR-146a、miR-181b 等在调控 JAK/STAT、NF- κ B、TGF- β /Smad 及 EMT 过程中高度参与,其表达波动范围及作用强度均显著大于 CVA,与强度炎症、气道重塑相关性更强。因此,两者在 miRNA 功能网络中呈现差异,这些差异也有利于进一步研究从 CVA 演变成典型哮喘的治疗思路。

另外通过总结发现,针对 CVA 这一特殊亚型,中医药通过调控 miRNA 干预 CVA 的系统研究仍明显不足。目前明确报道中医药通过调控 miRNA 治疗 CVA 的文献较少,主要集中在支气管哮喘或气道炎症模型上,或者中医药治疗 CVA 但未涉及具体 miRNA 分子机制,这在一定程度上限制了中医药治疗 CVA 分子机制的深入阐释。miRNA 具有表达稳定、调控精细及组织特异性较强等特点,在揭示 CVA 潜在炎症机制及早期分子异常方面具有独特优势。未来研究有望通过高通量测序及生物信息学分析,系统筛选 CVA 患者血清、诱导痰或气道上皮组织中的差异表达 miRNA,明确其在疾病发生、进展及表型转化中的关键调控作用。将 CVA、过敏性鼻炎-哮喘综合征等作为独立研究对象,系统探讨中医药干预前后 miRNA 表达谱的变化特征,揭示不同证型 CVA 患者在 miRNA 调控层面的潜在差异。

此外,进一步结合免疫学与分子生物学研究方法,深入探讨 miRNA 对免疫细胞功能、炎症信号通路及气道微环境稳态的调控机制,有助于构建 CVA 从分子异常到临床症状形成的完整病理链条。未来还可通过纵向随访研究,动态观察 miRNA 表达变化与 CVA 预后及疾病转归之间的关系,为疾病分型及风险评估提供新的生物学依据。综上,miRNA 及其调控网络代表了哮喘精准医学的新前沿,通过深入了解这些微小分子在复杂气道微环境中的重要作用有望改善患者的临床管理结局。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] YUAN L, TAO J, WANG J, et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: A systematic analysis of the global burden of disease study 2021[J]. *E Clin Med*, 2025, 80: 103051.
- [2] LEVY M L, BACHARIER L B, BATEMAN E, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 global initiative for asthma (GINA) update [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2023, 33(1):7.
- [3] COX J K, LOCKEY R, CARDET J C. Cough-variant asthma: A review of clinical characteristics, diagnosis, and pathophysiology [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2025, 13(3):490-498.
- [4] CUSACK R P, SATIA I, O'BYRNE P M. Asthma maintenance and reliever therapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125(2):150-155.
- [5] WHETSTONE C E, RANJBAR M, OMER H, et al. The role of airway epithelial cell alarmins in asthma [J]. *Cells*, 2022, 11(7):1105.
- [6] LI W, WU Y, ZHAO Y, et al. MTOR suppresses autophagy-mediated production of IL25 in allergic airway inflammation [J]. *Thorax*, 2020, 75(12):1047-1057.
- [7] KHALFAOUI L, PABELICK C M. Airway smooth muscle in contractility and remodeling of asthma: Potential drug target mechanisms [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(1):19-29.
- [8] HOUGH K P, CURTISS M L, BLAIN T J, et al. Airway remodeling in asthma [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:191.
- [9] BRADDING P, PORSEBJERG C, CÔTÉ A, et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(5):1181-1193.
- [10] KAN L L Y, LI P, HON S S M, et al. Deciphering the interplay between the epithelial barrier, immune cells, and metabolic mediators in allergic disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):6913.
- [11] WANG X, CHEN H, LIU J, et al. Emerging advances of non-coding RNAs and competitive endogenous RNA regulatory networks in asthma [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7820-7836.
- [12] BOOTON R, LINDSAY M A. Emerging role of MicroRNAs and long noncoding RNAs in respiratory disease [J]. *Chest*, 2014, 146(1):193-204.
- [13] SHARMA R, MENDEZ K, BEGUM S, et al. miRNAome-metabolome wide association study reveals effects of miRNA regulation in eosinophilia and airflow obstruction in childhood asthma [J]. *E Bio Med*, 2025, 112:105534.
- [14] RODRIGO-MUÑOZ J M, CAÑAS J A, SASTRE B, et al. Asthma diagnosis using integrated analysis of eosinophil microRNAs [J]. *Allergy*, 2019, 74(3):507-517.
- [15] BJÖRKSTRÖM N K, STRUNZ B, LJUNGGREN H G. Natural killer cells in antiviral immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2):112-123.
- [16] FORTELYNY N, FARLIK M, FIFE V, et al. JAK-STAT signaling maintains homeostasis in T cells and macrophages [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(5):847-859.
- [17] SCARNO G, PIETROPAOLO G, DI CENSO C, et al. Transcriptional, epigenetic and pharmacological control of JAK/STAT pathway in NK cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2456.
- [18] GOTTHARDT D, TRIFINOPOULOS J, SEXL V, et al. JAK/STAT cytokine signaling at the crossroad of NK cell development and maturation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2590.
- [19] WU S Q, WANG G L, LI L Y, et al. Effects of microRNA-21 on the interleukin 12/signal transducer and activator of transcription 4 signaling pathway in asthmatic mice [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2014, 39(1):40-45.
- [20] TROTTA R, CHEN L, CIARLARIELLO D, et al. miR-155 regulates IFN- γ production in natural killer cells [J]. *Blood*, 2012, 119(15):3478-3485.
- [21] LI S, LIU Y, YIN X, et al. Identification of a JAK-STAT-miR155HG positive feedback loop in regulating natural killer (NK) cells proliferation and effector functions [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(4):1922-1937.
- [22] SABA R, SORENSEN D L, BOOTH S A. MicroRNA-146a: A dominant, negative regulator of the innate immune response [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:578.
- [23] HUANG X P, QIN C Y, GAO Y M. miR-135a inhibits airway inflammatory response in asthmatic mice via regulating JAK/STAT signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(3):e10023.
- [24] XIN Y, WEN R, SONG D, et al. Emu-miR-10a-5p in *Echinococcus multilocularis*-derived-extracellular vesicles alleviates airway inflammation in mice with allergic asthma by inhibiting macrophage M2a polarization through LIF-mediated JAK1-STAT3 signaling [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1577349.
- [25] JI Y, YANG X, SU H. Overexpression of microRNA-375 impedes platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of human fetal airway smooth muscle cells by targeting Janus kinase 2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98:69-75.
- [26] CHAOYANG Y, QINGFENG B, JINXING F. MiR-216a-5p protects 16HBE cells from H₂O₂-induced oxidative stress through targeting HMGB1/NF- κ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2):416-420.
- [27] MA H, LUO Y L, GUO S J, et al. Inhibitory effect of miR-20b on airway inflammation in asthmatic mice [J]. *J South Med Univ*, 2015, 35(10):1463-1466.
- [28] MA H, WANG H, LUO Y, et al. Mir-20b-induced increase in myeloid-derived suppressor cells in the lungs of mice with

- chronic asthma[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(1): 76-82.
- [29] TANG J, LUO L. MicroRNA-20b-5p inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation of human fetal airway smooth muscle cells by targeting signal transducer and activator of transcription 3[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:34-40.
- [30] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12481-12486.
- [31] HUANG W, YU C, LIANG S, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes airway remodeling and mucus production in asthmatic mice through the microRNA-181b/HMGB1 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94:107488.
- [32] HUO X, ZHANG K, YI L, et al. Decreased epithelial and plasma miR-181b-5p expression associates with airway eosinophilic inflammation in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(10):1281-1290.
- [33] LIU S, CHEN X, ZHANG S, et al. miR-106b-5p targeting SIX1 inhibits TGF- β_1 -induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition in asthma through regulation of E2F1[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3):04855.
- [34] HUR J, RHEE C K, LEE S Y, et al. MicroRNA-21 inhibition attenuates airway inflammation and remodelling by modulating the transforming growth factor β -Smad7 pathway[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(3): 706-720.
- [35] YU Z W, XU Y Q, ZHANG X J, et al. Mutual regulation between miR-21 and the TGF β /smad signaling pathway in human bronchial fibroblasts promotes airway remodeling[J]. *J Asthma*, 2019, 56(4): 341-349.
- [36] LADAK S S, ROEBUCK E, POWELL J, et al. The role of miR-200b-3p in modulating TGF- β_1 -induced injury in human bronchial epithelial cells[J]. *Transplantation*, 2019, 103(11): 2275-2286.
- [37] SHIN J M, PARK J H, YANG H W, et al. miR-29b regulates TGF- β_1 -induced epithelial-mesenchymal transition by inhibiting heat shock protein 47 expression in airway epithelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11535.
- [38] HUANG H, LU H, LIANG L, et al. MicroRNA-744 inhibits proliferation of bronchial epithelial cells by regulating Smad3 pathway via targeting transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in severe asthma[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:2159-2168.
- [39] LOUAFI F, MARTINEZ-NUNEZ R T, SANCHEZ-ELSNER T. MicroRNA-155 targets SMAD2 and modulates the response of macrophages to transforming growth factor-beta[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(53):41328-41336.
- [40] JEONG J S, KIM J S, KIM S R, et al. Defining bronchial asthma with phosphoinositide 3-kinase delta activation: Towards endotype-driven management[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3525.
- [41] CHEN H, GUO S X, ZHANG S, et al. MiRNA-620 promotes TGF- β_1 -induced proliferation of airway smooth muscle cell through controlling PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(11):869-877.
- [42] WEI Y, HAN B, DAI W, et al. Exposure to ozone impacted Th1/TH2 imbalance of CD4⁺ T cells and apoptosis of ASMCS underlying asthmatic progression by activating lncRNA PVT1-miR-15a-5p/miR-29c-3p signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24):25229-25255.
- [43] LIU D, PAN J, ZHAO D, et al. MicroRNA-223 inhibits deposition of the extracellular matrix by airway smooth muscle cells through targeting IGF-1R in the PI3K/Akt pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3):744-752.
- [44] SHAO Y, CHONG L, LIN P, et al. MicroRNA-133a alleviates airway remodeling in asthma through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by targeting IGF1R[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4068-4080.
- [45] LIU Y, YANG K, SUN X, et al. MiR-138 suppresses airway smooth muscle cell proliferation through the PI3K/Akt signaling pathway by targeting PDK1[J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(7):363-369.
- [46] YANG W, CHEN Y, HUANG C, et al. MiR-18a inhibits PI3K/Akt signaling pathway to regulate PDGF BB-induced airway smooth muscle cell proliferation and phenotypic transformation[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(6):883-892.
- [47] XU H, GU L N, YANG Q Y, et al. MiR-221 promotes IgE-mediated activation of mast cells degranulation by PI3K/Akt/PLC γ /Ca²⁺ pathway[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2016, 48(3): 293-299.
- [48] PAN J, YANG Q, ZHOU Y, et al. MicroRNA-221 modulates airway remodeling via the PI3K/Akt pathway in OVA-induced chronic murine asthma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:495.
- [49] BAO Y, WANG S, GAO Y, et al. MicroRNA-126 accelerates IgE-mediated mast cell degranulation associated with the PI3K/Akt signaling pathway by promoting Ca²⁺ influx[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3):2763-2769.
- [50] ZHU Z, ZHANG L, JIANG T, et al. MiR-149 attenuates the proliferation and migration of TGF- β_1 -induced airway smooth muscle cells by targeting TRPM7 and affecting downstream MAPK signal pathway[J]. *Acta Biochim Pol*, 2020, 67(4): 453-460.
- [51] CHIBA Y, ANDO Y, KATO Y, et al. Down-regulation of miR-140-3p is a cause of the interleukin-13-induced up-regulation of RhoA protein in bronchial smooth muscle cells[J]. *Small GTPases*, 2022, 13(1):1-6.
- [52] CHIBA Y, MISAWA M. MicroRNAs and their therapeutic potential for human diseases: MiR-133a and bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in asthma[J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 114(3):264-268.
- [53] WANG K, FANG H, CAO X, et al. MiR-139-5p regulates the notch/RBP-J/Hes1 axis to promote homing of bone mesenchymal stem cells in bronchial asthma[J]. *Acta Univ Med Nanjing*, 2024, 44(12):2283-2290.

- [54] WANG K, ZHU H, YANG L, et al. miR-139 promotes homing of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) to lung tissues of asthmatic rats to inhibit inflammatory response of TH2 cells by down-regulating Notch1/Hes1 pathway[J]. *J Cell Mol Immunol*, 2021, 37(2):97-104.
- [55] SIDDIQUI S, JOHANSSON K, JOO A, et al. Epithelial miR-141 regulates IL-13-induced airway mucus production [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(5):e139019.
- [56] DAI J, MA B, WEN X, et al. Upregulation of miR-92a contributes to blocking goblet cell metaplasia by targeting MUC5AC in asthma [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(6):613-619.
- [57] ZHANG K, FENG Y, LIANG Y, et al. Epithelial miR-206 targets CD39/extracellular ATP to upregulate airway IL-25 and TSLP in type 2-high asthma[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(11):e148103.
- [58] WANG C, NIU Z, ZHANG Y, et al. Exosomal miR-129-2-3p promotes airway epithelial barrier disruption in PM_{2.5}-aggravated asthma[J]. *J Environ Manage*, 2024, 370:123053.
- [59] WU B, LI D, WANG Y, et al. Macrophage-derived exosomes carrying miR-30a-5p alleviates IL-13/IL4-induced epithelial-mesenchymal transition in mouse bronchial epithelial cells via Runx1[J]. *BMC Pulm Med*, 2025, 25(1):496.
- [60] MAO Z, DING Z, LIU Z, et al. miR-21-5p modulates airway inflammation and epithelial-mesenchymal transition processes in a mouse model of combined allergic rhinitis and asthma syndrome [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2024, 185 (8) : 775-785.
- [61] MANUEL A M, VAN DE WETERING C, MACPHERSON M, et al. Dysregulation of pyruvate kinase M2 promotes inflammation in a mouse model of obese allergic asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(6):709-721.
- [62] SPECJALSKI K, JASSEM E. MicroRNAs: Potential biomarkers and targets of therapy in allergic diseases? [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2019, 67(4):213-223.
- [63] 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.
- [64] WANG Z G, SHEN G Q, HUANG Y H. Regulatory effects of miR-138 and RUNX3 on Th1/TH2 balance in peripheral blood of children with cough variant asthma [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2021, 23(10):1044-1049.
- [65] FAN L, WANG X, FAN L, et al. MicroRNA-145 influences the balance of Th1/TH2 via regulating RUNX3 in asthma patients[J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(8/10):417-424.
- [66] QIU Y Y, ZHANG Y W, QIAN X F, et al. miR-371, miR-138, miR-544, miR-145, and miR-214 could modulate Th1/TH2 balance in asthma through the combinatorial regulation of Runx3[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7):3184-3199.
- [67] COLLISON A, HERBERT C, SIEGLE J S, et al. Altered expression of microRNA in the airway wall in chronic asthma: MiR-126 as a potential therapeutic target [J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11:29.
- [68] 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 USA*, 2009, 106(44):18704-18709.
- [69] JOHANSSON K, MALMHÄLL C, RAMOS-RAMÍREZ P, et al. MicroRNA-155 is a critical regulator of type 2 innate lymphoid cells and IL-33 signaling in experimental models of allergic airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3):1007-1016. e9.
- [70] KARAM R A, ABD ELRAHMAN D M. Differential expression of miR-155 and let-7a in the plasma of childhood asthma: Potential biomarkers for diagnosis and severity [J]. *Clin Biochem*, 2019, 68:30-36.
- [71] ZHANG K, LIANG Y, FENG Y, et al. Decreased epithelial and sputum miR-221-3p associates with airway eosinophilic inflammation and CXCL17 expression in asthma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(2):L253-L264.
- [72] IBRAHIM A A, RAMADAN A, WAHBY A A, et al. Evaluation of miR-196a2 expression and annexin A1 level in children with bronchial asthma [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(5):458-464.
- [73] WARDZYŃSKA A, PAWEŁCZYK M, RYWANIAK J, et al. Circulating miRNA expression in asthmatics is age-related and associated with clinical asthma parameters, respiratory function and systemic inflammation [J]. *Respir Res*, 2021, 22 (1):177.
- [74] SHI J, CHEN M, OUYANG L, et al. miR-142-5p and miR-130a-3p regulate pulmonary macrophage polarization and asthma airway remodeling [J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98(9):715-725.
- [75] YANG Y, WU B Q, WANG Y H, et al. Regulatory effects of miR-155 and miR-146a on repolarization and inflammatory cytokine secretion in human alveolar macrophages *in vitro* [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38 (6) : 502-509.
- [76] LEE H Y, HUR J, KANG J Y, et al. MicroRNA-21 inhibition suppresses alveolar M2 macrophages in an ovalbumin-induced allergic asthma mice model [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(2):312-329.
- [77] LOU L, TIAN M, CHANG J, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109692.
- [78] WANG Z, SONG Y, JIANG J, et al. MicroRNA-182-5p attenuates asthmatic airway inflammation by targeting NOX4 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:853848.
- [79] YIN H, ZHANG S, SUN Y, et al. MicroRNA-34/449 targets IGFBP-3 and attenuates airway remodeling by suppressing Nur77-mediated autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8) : e2998.

- [80] SHEN J, ZHAO J, YE Q Y, et al. Interference of miR-943-3p with secreted frizzled-related proteins4 (SFRP4) in an asthma mouse model[J]. Cell Tissue Res, 2019, 378(1):67-80.
- [81] DO D C, MU J, KE X, et al. miR-511-3p protects against cockroach allergen-induced lung inflammation by antagonizing CCL2[J]. JCI Insight, 2019, 4(20):e126832.
- [82] LIU X, CUI H, BAI Q, et al. miR-128-3p alleviates airway inflammation in asthma by targeting SIX1 to regulate mitochondrial fission and fusion[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130:111703.
- [83] LAANESOO A, URGARD E, PERIYAAMY K, et al. Dual role of the miR-146 family in rhinovirus-induced airway inflammation and allergic asthma exacerbation [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6):e427.
- [84] VRIJENS K, BOLLATI V, NAWROT T S. MicroRNAs as potential signatures of environmental exposure or effect: A systematic review [J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(5):399-411.
- [85] TIWARI A, WANG A L, LI J, et al. Seasonal variation in miR-328-3p and let-7d-3p are associated with seasonal allergies and asthma symptoms in children [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(4):576-588.
- [86] WANG X, XU C, CAI Y, et al. CircZNF652 promotes the goblet cell metaplasia by targeting the miR-452-5p/JAK2 signaling pathway in allergic airway epithelia [J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(1):192-203.
- [87] 杨昊若, 杨斌. 榭皮素通过抑制支气管哮喘大鼠 miR-155 表达重塑 Th17/treg 细胞平衡的机制研究[J]. 中国中医急症, 2023, 32(9):1514-1519.
- YANG H R, YANG B. Mechanism of quercetin in reshaping Th17/Treg cell balance by inhibiting miR-155 expression in rats with bronchial asthma [J]. Chin J Emerg Tradit Chin Med, 2023, 32(9):1514-1519.
- [88] 侯从岭, 芦晓帆, 雷小婷, 等. 异钩藤碱上调 miR-192-5p 对 TNF- α 诱导的人支气管上皮细胞凋亡和炎症因子释放的作用及其机制[J]. 吉林大学学报:医学版, 2021, 47(3):595-607.
- HOU C L, LU X F, LEI X T, et al. Effects and mechanisms of isorhynchophylline up-regulating miR-192-5p on TNF- α -induced apoptosis and inflammatory cytokine release in human bronchial epithelial cells[J]. J Jilin Univ:Med Ed, 2021, 47(3):595-607.
- [89] 王丽艳, 倪文昌, 边俊梅. 青蒿琥酯对哮喘小鼠 miR-503 及 PI3K/Akt 通路的影响[J]. 中药材, 2024, 47(10):2620-2623.
- WANG L Y, NI W C, BIAN J M. Effects of artesunate on miR-503 and PI3K/Akt signaling pathway in asthmatic mice [J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(10):2620-2623.
- [90] 朱慧. 双氢青蒿素对小鼠哮喘模型气道炎症的作用及机制研究[D]. 苏州:苏州大学, 2023.
- ZHU H. Effects and mechanisms of dihydroartemisinin on airway inflammation in a mouse model of asthma [D]. Suzhou:Soochow University, 2023.
- [91] 王立琼, 黄娟, 张芳霞, 等. 黄芩总黄酮对支气管哮喘大鼠的治疗作用及 miR133a-3-p/NOX4/NLRP3 信号轴表达的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(10):1436-1442.
- WANG L Q, HUANG J, ZHANG F X, et al. Therapeutic effects of total flavonoids of *Scutellaria baicalensis* on rats with bronchial asthma and its influence on the miR-133a-3p/NOX4/NLRP3 signaling axis [J]. Lab Med Clin, 2024, 21(10):1436-1442.
- [92] 张冰, 张燕霞, 姚向东. 苍耳亭治疗过敏性鼻炎合并哮喘大鼠的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(2):203-208.
- ZHANG B, ZHANG Y X, YAO X D. Therapeutic effects of Cangerting on rats with allergic rhinitis complicated with asthma [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2025, 41(2):203-208.
- [93] 王盟, 帕力姑·买买提力, 李慧, 等. 钩藤碱固体脂质纳米粒对哮喘小鼠 miR-155/p38MAPK 轴的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(11):1154-1158.
- WANG M, PALIGU M, LI H, et al. Effects of rhynchophylline solid lipid nanoparticles on the miR-155/p38 MAPK axis in asthmatic mice [J]. Tianjin Med J, 2021, 49(11):1154-1158.
- [94] 王香英, 魏金凤, 田小辉, 等. 灯盏花素调节 lncRNA NEAT1/miR-9-5p/SLC26A2 轴抑制哮喘模型小鼠气道炎症[J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(2):112-117, 134.
- WANG X Y, WEI J F, TIAN X H, et al. Breviscapine suppresses airway inflammation in asthmatic model mice by regulating the lncRNA NEAT1/miR-9-5p/SLC26A2 axis [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2024, 34(2):112-117, 134.
- [95] 沈朝斌, 郁兰, 顾燕妮, 等. 体内转染黄芩来源 miR-396 可抑制哮喘小鼠 TH2 细胞的 GATA-3 表达[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24):3001-3007.
- SHEN C B, YU L, GU Y N, et al. *In vivo* transfection of *Astragalus*-derived miR-396 inhibits GATA-3 expression in Th2 cells of asthmatic mice [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(24):3001-3007.
- [96] 邓羿骏, 王孟清, 谢静, 等. 五虎汤通过调控 miRNA-146a 改善幼龄哮喘大鼠气道重塑[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(5):799-806.
- DENG Y J, WANG M Q, XIE J, et al. Wuhu decoction improves airway remodeling in juvenile asthmatic rats by regulating miRNA-146a [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2023, 43(5):799-806.
- [97] XU W, ZHAO R, YUAN B. The therapeutic effect of traditional LiuJunzi decoction on ovalbumin-induced asthma in balb/C mice [J]. Can Respir J, 2021, 2021:6406295.
- [98] 徐丽, 宁一宁, 张雅凤, 等. 天贝止喘汤对支气管哮喘慢性气道炎症小鼠基因蛋白的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5):1067-1069.
- XU L, NING Y N, ZHANG Y F, et al. Effects of Tianbei Zhichuan decoction on gene and protein expression in chronic airway inflammation mice with bronchial asthma [J]. Shizhen Guoyi Guoyao, 2019, 30(5):1067-1069.

- [99] JIANG S H, PIAO X, YU J E, et al. The "time-response" effect of wenyang pingchuan formula on miR-19a in asthmatic mice experiment [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(5): 129-137.
- [100] 冉秦杰, 黄娇娇, 孟泳. 定喘汤通过 miR-130a-3p 调控 TGF- β_1 通路减轻支气管哮喘大鼠气道重塑机制研究[J]. *陕西中医*, 2025, 46(4): 456-461.
- RAN Q J, HUANG J J, MENG Y. Mechanistic study of Dingchuan decoction alleviating airway remodeling in rats with bronchial asthma by regulating the TGF- β_1 pathway via miR-130a-3p [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2025, 46(4): 456-461.
- [101] 杨昆, 龚新月, 董滢, 等. 三子养亲汤通过抑制 miR-155-5p 调控 Th17/treg 平衡失调对支气管哮喘的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4): 65-69.
- YANG K, GONG X Y, DONG Y, et al. Mechanistic study of Sanzi Yangqin decoction on bronchial asthma by regulating Th17/Treg imbalance via inhibition of miR-155-5p [J]. *Chin J Pharmacol Clin*, 2020, 36(4): 65-69.
- [102] 赵晓曼, 沈世平, 王追越, 等. 通窍平喘方对过敏性鼻炎-哮喘综合征小鼠 miR-155 及 NF- κ B-HIF-1 α 信号通路的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(10): 80-86.
- ZHAO X M, SHEN S P, WANG Z Y, et al. Effects of Tongqiao Pingchuan formula on miR-155 and the NF- κ B-HIF-1 α signaling pathway in mice with allergic rhinitis-asthma syndrome [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2025, 32(10): 80-86.
- [103] 王坤. 基于 miRNA139-5p 调控 Notch 通路研究补肾活血调营化痰方对哮喘骨髓间充质干细胞归巢的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- WANG K. Effects of Bushen Huoxue Tiaoying Huatan formula on homing of bone marrow mesenchymal stem cells in asthma via miRNA-139-5p-mediated regulation of the Notch pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2022.
- [104] 朱慧志, 王坤, 杨磊, 等. 阳和平喘颗粒通过上调 miR-139-5p 和下调 Notch1/Hes1 通路促进哮喘大鼠 BMSCs 归巢 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(12): 1703-1711.
- ZHU H Z, WANG K, YANG L, et al. Yanghe Pingchuan granules promote homing of BMSCs in asthmatic rats by upregulating miR-139-5p and downregulating the Notch1/Hes1 pathway [J]. *J Southern Med Univ*, 2020, 40(12): 1703-1711.
- [105] 毛旭, 杨柳欣, 高佳炜, 等. 基于 METTL3 介导的 miR-29a-3p 的 m6A 修饰探讨平喘颗粒抑制气道上皮细胞泛凋亡治疗哮喘的机制研究 [J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(15): 1139-1146.
- MAO X, YANG L X, GAO J W, et al. Mechanistic study of Pingchuan granules in treating asthma by inhibiting pan-apoptosis of airway epithelial cells via METTL3-mediated m6A modification of miR-29a-3p [J]. *J Hainan Med Univ*, 2024, 30(15): 1139-1146.
- [106] VOROBEOVA E V, KYVALY M A, SONES C L, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic tools for asthma and for indicating severe asthma risk [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14): 6676.
- [107] HIRAI K, SHIRAI T, SHIMOSHIKIRYO T, et al. Circulating microRNA-15b-5p as a biomarker for asthma-COPD overlap [J]. *Allergy*, 2021, 76(3): 766-774.
- [108] BAHMER T, KRAUSS-ETSCHMANN S, BUSCHMANN D, et al. RNA-seq-based profiling of extracellular vesicles in plasma reveals a potential role of miR-122-5p in asthma [J]. *Allergy*, 2021, 76(1): 366-371.
- [109] TU W, HU X, WAN R, et al. Effective delivery of miR-511-3p with mannose-decorated exosomes with RNA nanoparticles confers protection against asthma [J]. *J Control Release*, 2024, 365: 602-616.

[责任编辑 吕冬梅]