

microRNA与支气管哮喘相关性及中药调控机制研究进展

李星, 李竹英, 田春燕, 张伟*

(黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 支气管哮喘是一种以气道高反应、黏液高分泌、气流受限为特征的慢性炎症反应性疾病,是一种症状多样的异质性疾病。在全球范围内哮喘的发病率逐年增高,我国约有4 570万成年人罹患哮喘,造成了严重的经济和社会负担。但是哮喘的发生机制尚不十分明确,目前研究表明气道内多种细胞和细胞组分参与到哮喘的发生发展过程中。微小非编码RNA(microRNA)通过调控基因表达,调节细胞生长、分化、发育等多种生物学过程。在哮喘发病中,microRNA能够通过调控免疫和非免疫细胞的生存、增殖、分化等多面活性,从而调控相关细胞的功能,进而诱发气道痉挛、黏液高分泌的发生而出现哮喘症状。中医药在预防和减轻哮喘症状发挥重要作用。近年大量研究发现,由于中药多组分、多靶点的特点,中药及其组分能够通过调控microRNA的表达,调节免疫平衡、有效改善气道炎症和气道重塑,达到治疗哮喘的作用。但目前尚缺乏关于中药调节哮喘相关microRNA表达的系统的、细致的综述。文章旨在通过对近年动物实验及临床试验中microRNA与哮喘相关性及中药调控microRNA治疗哮喘作用机制进行综述,意在为中医药治疗哮喘的基础研究及临床应用提供参考。

[关键词] 中药; 支气管哮喘; 微小非编码RNA(microRNA); 气道重塑; 基因调控

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0209-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221330

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220429.0929.002.html>

[网络出版日期] 2022-04-29 13:39

Correlation Between microRNA and Bronchial Asthma and Regulatory Mechanism of Chinese Medicine: A Review

LI Xing, LI ZhuYing, TIAN Chunyan, ZHANG Wei*

(First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Bronchial asthma is a common heterogeneous chronic inflammatory disorder of airways characterized by airway hyperreactivity, mucus hypersecretion, and airflow obstruction. The incidence of asthma has been on the rise worldwide, and about 45.7 million adults in China suffer from asthma. Asthma is considered a costly disease, resulting in a significant economic and social burden. microRNAs (miRNAs) are long noncoding RNAs that regulate gene expression. They play a role in asthma through their activity in multiple immune and non-immune cell subsets. They impact multiple facets of critical cell function including cell survival, proliferation, and differentiation, which in turn induce the occurrence of airway spasm, mucus hypersecretion, and asthma symptoms. Traditional Chinese medicine has a long history in the treatment of asthma. Over the past a few decades, a growing number of herbs have proven effective in treating asthma in clinical trials or asthma inflammation in animal models. Chinese medicine has the features of multiple components and multiple targets. Evidence suggests that Chinese medicine and components of Chinese medicine can regulate immune homeostasis, improve airway inflammation and airway remodeling by modulating

[收稿日期] 2022-01-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074365);国家自然科学基金青年科学基金项目(82104761);黑龙江省第二批省级中医专家传承工作室建设项目

[第一作者] 李星,博士,主治医师,从事中西医结合防治呼吸系统疾病,E-mail:st-l@live.cn

[通信作者] *张伟,硕士,主任医师,硕士生导师,从事中西医结合防治儿科呼吸系统疾病,E-mail:zw19620125@126.com

microRNA expression for asthma treatment. However, there is a lack of systematic and detailed reviews on the regulation of asthma-related microRNA expression by Chinese medicine. The article aims to review the correlation between microRNAs and asthma in animal experiments and clinical trials in recent years, as well as the mechanism of microRNA regulation by Chinese medicine in the treatment of asthma, with the intention of providing a reference for basic research and clinical application.

[Keywords] Chinese medicine; asthma; microRNA; airway remodeling; gene regulation

支气管哮喘是一种以气道高反应(AHR)、黏液高分泌、气流受限为特征的慢性炎症反应性疾病^[1],是常见的呼吸系统慢性疾病之一,该病的患病率在全球范围内有逐年增长的趋势^[2],同样在我国也在逐年上升。据流行病学调查显示,中国成人哮喘的总体患病率有4.2%,约4 570万成年人患有哮喘^[3]。哮喘是由免疫细胞、气道结构细胞等多种细胞和细胞组分参与异质性疾病,发病机制复杂^[1,4],因诊断不足、控制较差、反激素治疗等问题^[5],使整体的控制率较差,在影响患者生活质量的同时,还造成了严重的经济和社会负担^[6]。哮喘机制研究目前主要集中在固有免疫、适应性免疫及气道固有细胞的功能差异及上述细胞和调控通路的串扰调控^[7]。微小非编码RNA(microRNA, miRNA)由于其强大的基因调控功能,在疾病发生发展过程中发挥重要作用^[8],研究者逐渐揭示其在哮喘发病中的重要功能^[9-10]。中医药治疗哮喘历史悠久,研究表明中药能通过多途径干预哮喘发病^[11],从而缓解哮喘症状、改善肺功能、改善气道炎症^[12-13]。但当前尚缺乏关于哮喘相关miRNA表达的系统的、细致的综述,甚至在中药调控miRNA治疗支气管哮喘方面尚未发现整理。本文对近年动物实验及临床试验中miRNA与哮喘相关性及中药调控miRNA治疗哮喘作用机制进行综述,意在为中医药治疗哮喘的基础研究及临床应用提供参考。

1 miRNA概述

miRNA主要作用是抑制和阻止翻译过程来调节转录后基因的表达,能够调节细胞生长、分化、发育等多种生物学过程^[14],是细胞重要调节剂。成熟的miRNA经过初级Pri-miRNA转录、核Drosha介导加工、细胞质Dicer介导加工、Argonaute蛋白加载等步骤具备了生物学功能^[15],其发夹结构及加工成的5'端磷酸基和3'端羟基,使其具备多种形式,在序列互补性和募集核酸酶的作用下miRNA能够抑制mRNA的表达,一个miRNA可以靶向多个mRNA,从而调节数个基因^[8,16]。研究发现,miRNA在疾病发生发展中发挥重要作用,参与癌症^[17]、心

血管疾病^[18]、呼吸系统疾病^[10]及代谢疾病^[19]等在内的多种疾病的形成,其模拟物及抑制剂可作为治疗疾病的新型治疗剂^[20-21],为疾病治疗带来希望。

2 miRNA异常表达与哮喘

目前,关于miRNA与哮喘研究逐渐增多,miRNA能够对哮喘起到调控作用。并且从研究中发现,miRNA表达各异,有些miRNA只有在表达上调时引发哮喘,有些表达则需要下调。

2.1 miRNA上调 多项研究证实,miR-21、miR-126、miR-221、miR-3162-3p等miRNA表达上调与哮喘形成有关。例如在卵蛋白诱导的哮喘小鼠中观察到,miR-21、miR-3162-3p表达明显上调,并且对二者拮抗后表达显著下降,被干预后能够显著抑制哮喘气道重塑相关系数,减轻哮喘的典型特征^[22-23]。后续还有证实,暴露于屋尘螨的小鼠气道中miR-126明显上调,阻断miR-126后哮喘小鼠的AHR、气道炎症及辅助型T细胞2(Th2)细胞的效应功能被抑制^[24]。此外,还有研究在慢性哮喘模型小鼠中发现miR-221表达上调,应用miR-221腺病毒,小鼠的气道重塑改善,同时还用细胞实验证实了,过表达miR-221可增加气道平滑肌细胞外基质中胶原沉积^[25]。

2.2 miRNA下调 从已发表的相关文献中发现,miR-192-5p、miR-223、miR-375等下调参与了哮喘。哮喘小鼠体内miR-192-5p处于下调状态,通过实验证实,miR-192-5p高表达能够降低特异性免疫球蛋白(Ig)E及相关白细胞介素(IL)的水平改善气道炎症,降低成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9、MMP-16及胶原纤维I表达减轻气道重塑,同时还能降低自噬相关基因(LC3) II / I、Beclin-1和自噬相关蛋白7(Atg7)及p62改善自噬情况^[26]。除此之外,有实验发现miR-223也参与了哮喘,在转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)诱导平滑肌细胞增殖情况下miR-223表达显著降低,将miRNA-223模拟物转染细胞后,平滑肌细胞中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I型胶原蛋白、III型胶原蛋白的表达明显降低^[27]。血管生成是哮喘气道重塑重要过程,研究发现,哮喘模型中可

见 miR-375 低表达,并且 miR-375 通过作用信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 和内皮生长因子 (VEGF) 信号通路调节气道血管生成^[28]。

3 miRNA 通过不同途径引发哮喘

3.1 miRNA 调控相关细胞 哮喘是由多种细胞参与的慢性气道炎症性疾病,miRNA 能够对参与哮喘的相关细胞进行调控,阻止哮喘发生发展。在调控中性粒细胞方面,有研究发现,miR-146a 与哮喘患者 BALF 中性粒细胞数呈负相关,人支气管上皮中的 miR-146a 表达降低会改变中性粒细胞的迁移,导致哮喘向中性粒细胞表型的发展^[29]。在 miRNA 能够调控气道平滑肌细胞和气道上皮细胞方面,实验显示,气道平滑肌细胞被 TGF- β_1 处理后细胞中检测到 miR-620,将 miR-620 抑制后,发现 TGF- β_1 处理后的平滑肌细胞增殖下降,细胞凋亡增加^[30]。除此,在重症哮喘患者的支气管上皮细胞中还发现了 miR-744,在 TGF- β_1 诱导气道上皮细胞增殖的情况下,miR-744 模拟物可降低增殖情况^[31]。在调控巨噬细胞方面,研究证实了,miR-21 拮抗剂可抑制肺泡巨噬细胞 M2 极化,不仅减少 Th2 嗜酸性气道炎症,还减少 AHR 和气道重塑过程^[32]。在调控肥大细胞方面,另有实验发现,microR-211-3p 在哮喘模型和肥大细胞中表达升高,microR-211-3p 的上调能够刺激肥大细胞中 IL-4 的分泌^[33]。以上阐述证明了 miRNA 调控相关细胞参与哮喘。

3.2 miRNA 调控相关通路 信号通路能够使细胞内外信息得到传递,当诱发因素刺激后相关通路被激活,细胞则会产生免疫应答,致使下游基因、细胞内活性酶、细胞因子等发生改变,从而引发哮喘。而某些 miRNA 能够通过的调控 JAK/STAT、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/STAT1 等通路缓解哮喘。JAK/STAT 是与哮喘紧密相关的经典通路,参与 AHR、炎症反应、气道重塑等发病机制的调节。曾有研究表明,miR-135a 在调节 JAK/STAT 信号通路发挥作用,能够抑制哮喘小鼠气道炎症因子水平,从而减轻气道炎症反应^[34]。PI3K/Akt 也是参与哮喘相关机制发生的经典通路,很早之前就被证实了,PI3K/Akt 能够被 miR-211 调节,能够减轻卵蛋白诱导的慢性哮喘气道重塑^[25]。STAT1 的激活依赖于 MAPK 诱导的丝氨酸磷酸化,MAPK/STAT1 能够参与细胞的免疫调节、氧化应激等。研究发现,M2 Φ -Exos 携带 miR-370 通过 MAPK/STAT1 信号通路来缓解哮喘进展^[35]。气道平滑肌细胞增殖是哮喘气道重塑的特

征之一。张力蛋白同源基因 (PTEN)/Akt 在细胞的增殖和凋亡发挥作用,有研究显示,miR-620 通过调控 PTEN/Akt 信号通路促进 TGF- β_1 诱导的平滑肌细胞增殖而引发哮喘气道重塑^[30]。研究得出,miR-29a-3p 能够通过调节 SPARC/ERK 信号通路调节上皮间质转化。总的来说 miRNA 能够调控相关通路参与哮喘^[36]。

3.3 miRNA 调控相关因子及受体 哮喘疾病发生发展离不开相关因子及受体的参与。趋化因子配体 (CXCL)17 是 CXC 家族的成员之一,主要起到募集免疫细胞,引发气道 Th2 反应。实验证实,减少哮喘上皮 miR-211-3p 的表达来防止气道嗜酸性粒细胞的炎症,其作用可能抑制 miR-211-3p 上调抗炎组化因子 CXCL17 来实现的^[37]。IL-13、IL-4 及 IL-33 等是致使气道炎症的重要细胞因子,IL-13、IL-4 被 miR-410 的靶向调节^[38],IL-33 被 miRNA-200b 及 200c 调节^[39],通过相应 miRNA 可有效抑制哮喘气道炎症。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 是重要的免疫复合物,当其被激活后释放下游的促炎因子 IL-1 β 炎性小体,参与哮喘相关发病机制,而 miR-223 却通过抑制中性粒细胞哮喘中 NLRP3、IL-1 β 的表达来调节免疫炎症反应^[40]。还有参与哮喘发病重要的趋化因子 CCR3,其表达于嗜酸性粒细胞中,对嗜酸性粒细胞募集、增殖及黏液分泌有一定影响。研究显示,miR-30a-3p 模拟物会导致嗜酸性粒细胞的活性、迁移及凋亡降低,CCR3 及 Eotaxin-1 下调,CCR3 过表达上述结果会发生逆转,miR-30a-3p 可靶向调控 CCR3 参与哮喘^[41]。

3.4 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用 lncRNA、miRNA、mRNA 相互作用形成基因网络。近年,其相互之间潜在的关系被发掘,已有实验探索并验证了,lncRNA、miRNA、mRNA 相互作用与哮喘发病相关。lncRNA MALAT1 与 Th1/Th2 平衡呈负相关,miR-155 与 Th1/Th2 呈正相关,而 CTLA-4 能干扰 lncRNA MALAT1 与 miR-155 对 Th1/Th2 的平衡^[42]。lncRNA NEAT1 与哮喘发作严重程度、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-1 β 和 IL-17 呈正相关,与 IL-10 预测值呈负相关,同时与 miR-124 呈负相关,lncRNA NEAT1、miR-124 在判断恶化风险和严重程度上显示出重要作用^[43]。研究还有 lncRNA H19 通过 miR-21/PTEN/Akt 轴抑制血小板生长因子-BB (PDGF-BB) 诱导的气道平滑肌细胞的增殖和迁移^[44]、lncRNA TUG1 通过靶向 miR-138-5p/E2F3 轴加速哮喘患者气道平滑肌的异常增生^[45]及 lncRNA 影响哮

喘Th17/Treg的平衡^[46]等都能证实 lncRNA-miRNA-mRNA 之间密切相关进而影响哮喘。

miRNA 与哮喘相关性见表 1。

表 1 miRNA 在哮喘中的功能作用

Table 1 miRNAs function in asthma

主要作用结果	miRNA	文献
促进气道重塑	miR-21	[21, 46]
	miR-3162-3p	[22]
	miR-221	[24]
	miR-620	[28]
	miR-29a-3p	[35]
	miR-223	[26]
抑制气道重塑	miR-150	[51]
	miR-155	[53]
	miR-23b	[54]
	miR-744	[29]
	miR-140-5P	[55]
	miR-192-5p	[25]
	miR-375	[27]
促进气道炎症	miR-126	[23, 47-48]
	miR-410	[37]
	miRNA-200b	[38]
	miRNA-200c	[38]
	miR-146a	[46]
	miR-486-5p	[49]
	miR-120	[48]
	miR-135a	[33]
抑制气道炎症	miR-223	[39]
	miR-211-3p	[36]
促进嗜酸性粒细胞活化	miR-30a-3p	[40]
抑制嗜酸性粒细胞活化	miR-146a	[30]
抑制中性粒细胞活化	miR-146a	[30]
促进肥大细胞活化	microR-211-3p	[32]
促进巨噬细胞活化	miR-21	[31]
抑制巨噬细胞活化	miR-370	[34]

4 中药调控 miRNA 治疗哮喘的作用机制

4.1 减轻气道炎症 哮喘以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,受炎症细胞、促炎因子、炎症介质等浸润破坏气道屏障而引发哮喘,哮喘控制水平与气道炎症水平有关。六君子汤由党参、白术、茯苓、陈皮等中药组成,有益气健脾、燥湿化痰之功。XU 等^[47]发现六君子汤降低了 miR-21 和 miR-146a 的表达并抑制核转录因子(NF)- κ B 通路的激活,降低气道相关细胞因子的表达,发挥治疗哮喘过敏性炎症和 Th2 免疫反应的作用。平喘方由麻黄、苦杏仁、紫

苏子、桃仁等中药组成,有化痰、祛瘀、平喘之功。刘斐等^[48]研究发现,平喘方可有效降低 miR-126,负向调控 GATA-3,从而减轻小鼠气道炎症。玉屏风散由防风、黄芪、白术组成,有益气、固表、止汗之功。丁肖媛等^[49]发现玉屏风散通过影响 miR-120 及 miR-126 表达,调节 Th 细胞,发挥治疗气道炎症的作用。五苓散和小柴胡汤由两个经典方剂组成,具有温阳化气、利湿行水、和解少阳之功。XUE 等^[50]发现五苓散和小柴胡汤可通过降低 miR-486-5p,升高水通道蛋白-5(AQP5),抑制炎症因子分泌,改善气道炎症。

4.2 抑制气道重塑 气道重塑是哮喘长期控制较差,病情迁延所形成的哮喘重要的病理特征,常表现为上皮细胞黏液化生、平滑肌肥大/增生、上皮下胶原沉积等,其重塑程度和哮喘严重程度有关。五味子乙素是中药五味子的有效成分,现代研究发现,该成分具有保肝、抗炎、抗氧化等功效^[51]。ZHANG 等^[52]通过实验发现,五味子乙素可通过上调 miR-150 的表达,降低气道平滑肌细胞 BCYRN1 的表达,进而抑制气道平滑肌细胞的增殖和迁移。钩藤碱是中药钩藤的有效成分,现代研究发现,该成分具有抗炎、平喘、保护神经等功效^[53]。王盟等^[54]研究得出,钩藤碱固体脂质纳米粒可降低哮喘小鼠肺组织 α -SMA、I 型胶原蛋白及羟脯氨酸的表达,其机制可能与调节 miR-155/p38 MAPK 轴有关。平喘颗粒由淫羊藿、炙麻黄、太子参、黄芪等 9 味中药组成,有温阳益气、化痰平喘之功。研究发现,平喘颗粒能够促进外泌体中 miR-23b 的表达,从而下调气道平滑肌细胞中 T β R II 的表达,调控该细胞的增殖和凋亡,起抑制气道重塑的作用,该方还可促进 miR-140-5P 和 VEGFA 结合,抑制血管新生^[55-56]。

4.3 免疫调节 Th1/Th2 与 Th17/Treg 免疫失衡能够影响特异性 IgE 形成和炎症细胞浸润,在影响哮喘气道炎症和气道重塑中有着至关重要的作用。双氢青蒿素是中药青蒿重要的衍生物,现代研究发现,双氢青蒿素具有抗疟、调节免疫功能等作用^[57]。ZHU 等^[58]对双氢青蒿素治疗效果和潜在药理机制进行发掘显示,该成分可通过降低 miR-183C 表达,增加 Foxo1 的表达,改善 Th17 介导的免疫调节。阳和平喘颗粒由熟地黄、当归、巴戟天、五味子等中药组成,有温阳纳气、化痰平喘之功。朱慧志等^[59]发现阳和平喘颗粒通过上调 miR-139-5p,下调 Notch1/Hes1 通路,强化骨髓间充质干细胞归巢,调整相应转录因子水平,纠正 Th1/Th2 失衡。三子养亲汤由

莱菔子、白芥子及紫苏子组成,有祛风化痰、降气平喘之功。杨昆等^[60]研究发现三子养亲汤能够有效抑制哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖,其作用可能与下调 miR-155 表达,进而调节 Th17/Treg 失衡有关。

中药通过 miRNA 治疗哮喘机制见表 2。

表 2 中药及活性成分的靶目标 miRNA 及作用机制

Table 2 Target microRNA and mechanism of traditional Chinese medicine and active substance

中药/活性成分	micro-RNA	作用机制	文献
六君子汤	miR-21	抑制 NF-κB 通路	[46]
	miR-146a		
平喘方	miR-126	负向调控 GATA-3	[47]
玉屏风散	miR-120	调节 Th 细胞	[48]
	miR-126		
五苓散和小柴胡汤	miR-486-5p	AQP-5	[49]
五味子乙素	miR-150	降低 BCYRN1 的表达	[51]
钩藤碱	miR-155	p38 MAPK	[53]
平喘颗粒	miR-23b	下调 TβR II	[54]
	miR-140-5	结合 VEGFA	[55]
双氢青蒿素	miR-183C	增加 Foxo1 表达	[57]
阳和平喘颗粒	miR-139-5p	下调 Notch1/Hes1 通路	[58]
三子养亲汤	miR-155	调节 Th17/Treg 失衡	[59]

5 总结及展望

哮喘发病机制复杂,涉及多细胞、多通路、多基因之间的交叉调控。大量文献中证实了 miRNA 与哮喘有关。本文详细分析了 miRNA 与哮喘相关性及中药通过 miRNA 治疗哮喘机制,发现 miR-21、miR-126、miR-221、miR-223、miR-375 等多个异常表达 miRNA 参与哮喘发病,其途径与其调控相关细胞、通路、因子等有关,并且中药能够通过调控 miRNA 调节哮喘气道炎症、气道重塑及免疫调节,研究取得了较大进步,为中药抗哮喘机制研究提供实验基础。接下来需明确 miRNA 靶点之间相互关系及成方中药物彼此之间药效影响,继续探索中药通过 miRNA 治疗哮喘的潜在机制。

[参考文献]

[1] BOONPIYATHAD T, SÖZENER Z C, SATITSUKSANOVA P, et al. Immunologic mechanisms in asthma [J]. *Semin Immunol*, 2019, doi: 10.1016/j.smim.2019.101333.

[2] DHARMAGE S C, PERRET J L, CUSTOVIC A. Epidemiology of asthma in children and adults [J]. *Front Pediatr*, 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00246.

[3] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.

[4] BUSH A. Pathophysiological mechanisms of asthma [J]. *Front Pediatr*, 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00068.

[5] MENZIES-GOW A, MOORE W C, WECHSLER M E. Difficult-to-control asthma management in adults [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(2): 378-384.

[6] NUNES C, PEREIRA A M, MORAIS-ALMEIDA M. Asthma costs and social impact [J]. *Asthma Res Pract*, 2017, 3(1): 1.

[7] AGACHE I, EGUILUZ-GRACIA I, COJANU C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021 [J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3390-3407.

[8] FAN R, XIAO C, WAN X, et al. Small molecules with big roles in microRNA chemical biology and microRNA-targeted therapeutics [J]. *RNA Biol*, 2019, 16(6): 707-718.

[9] WEIDNER J, BARTEL S, KILIÇ A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma [J]. *Allergy*, 2021, 76(6): 1661-1678.

[10] GON Y, SHIMIZU T, MIZUMURA K, et al. Molecular techniques for respiratory diseases: microRNA and extracellular vesicles [J]. *Respirology*, 2020, 25(2): 149-160.

[11] WANG W, YAO Q, TENG F, et al. Active ingredients from Chinese medicine plants as therapeutic strategies for asthma: Overview and challenges [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111383.

[12] LIU J X, ZHANG Y, YUAN H Y, et al. The treatment of asthma using the Chinese Materia Medica [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2020.113558.

[13] WANG J, WU Q, DING L, et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of bioactive compounds against respiratory diseases: Traditional Chinese medicine theory and high-frequency use [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.734450.

[14] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.

[15] MATSUYAMA H, SUZUKI H I. Systems and

- synthetic microRNA biology: From biogenesis to disease pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 132.
- [16] SEITZ H. Issues in current microRNA target identification methods [J]. *RNA Biol*, 2017, 14(7): 831-834.
- [17] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1723.
- [18] MELLIS D, CAPORALI A. microRNA-based therapeutics in cardiovascular disease: Screening and delivery to the target [J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(1): 11-21.
- [19] NAVEED A, UR-RAHMAN S, ABDULLAH S, et al. A concise review of microRNA exploring the insights of microRNA regulations in bacterial, viral and metabolic diseases [J]. *Mol Biotechnol*, 2017, 59(11/12): 518-529.
- [20] LU T X, ROTHENBERG M E. microRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [21] FOROUHARI S, MAHMOUDI E, SAFDARIAN E, et al. microRNA: A potential diagnosis for male infertility [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(10): 1226-1236.
- [22] LIU J, CHEN Y, ZHANG F, et al. Divergent roles of miR-3162-3p in pulmonary inflammation in normal and asthmatic mice as well as antagonism of miR-3162-3p in asthma treatment [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, 181(8): 594-605.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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, doi: 10.3389/fcell.2020.00495.
- [26] 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, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109692.
- [27] 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.
- [28] ZHAO L, SHI X, WANG N, et al. YAP1, targeted by miR-375, enhanced the pro-angiogenesis of airway smooth muscle cells in asthma via STAT3 activation [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(11): 1275-1284.
- [29] KIVIHALL A, AAB A, SOJA J, et al. Reduced expression of miR-146a in human bronchial epithelial cells alters neutrophil migration [J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, doi: 10.1186/s13601-019-0301-8.
- [30] 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.
- [31] 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, doi: 10.12659/MSM.912412.
- [32] 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.
- [33] ZHOU Y, YANG Q, XU H, et al. miRNA-221-3p enhances the secretion of interleukin-4 in mast cells through the phosphatase and tensin homolog/p38/nuclear factor-kappaB pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148821.
- [34] 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.
- [35] LI C, DENG C, ZHOU T, et al. microRNA-370 carried by M2 macrophage-derived exosomes alleviates asthma progression through inhibiting the FGF1/MAPK/STAT1 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1795-1807.
- [36] ZHANG X, XIE J, SUN H, et al. miR-29a-3p regulates the epithelial-mesenchymal transition via the SPARC/ERK signaling pathway in human bronchial epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(3): 171.
- [37] 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.
- [38] JIN R, HU S, LIU X, et al. Intranasal instillation of miR-410 targeting IL-4/IL-13 attenuates airway inflammation in OVA-induced asthmatic mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 895-900.
- [39] TANG X, WU F, FAN J, et al. Posttranscriptional regulation of interleukin-33 expression by microRNA-200 in bronchial asthma [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7): 1808-1817.
- [40] XU W, WANG Y, MA Y, et al. MiR-223 plays a protecting role in neutrophilic asthmatic mice through the inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 116.
- [41] LI X, WANG B, HUANG M, et al. miR-30a-3p participates in the development of asthma by targeting CCR3 [J]. *Open Med (Wars)*, 2020, 15(1): 483-491.
- [42] LIANG Z, TANG F. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering Th1/Th2 balance of asthma [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20190397.
- [43] LI X, YE S, LU Y. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression associates with increased exacerbation risk, severity, and inflammation, as well as decreased lung function through the interaction with microRNA-124 in asthma [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23023.
- [44] YU H, QI N, ZHOU Q. LncRNA H19 inhibits proliferation and migration of airway smooth muscle cells induced by PDGF-BB through miR-21/PTEN/Akt axis [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, doi: 10.2147/JAA.S291333.
- [45] ZHOU H, LONG C, LIU P, et al. Long non-coding RNA TUG1 accelerates abnormal growth of airway smooth muscle cells in asthma by targeting the miR-138-5p/E2F3 axis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1229.
- [46] QIU Y Y, WU Y, LIN M J, et al. LncRNA-MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate Treg/Th17 balance in patients with asthma by targeting microRNA-17/ ROR γ t [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 386-394.
- [47] 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, doi: 10.1155/2021/6406295.
- [48] 刘斐, 虞坚尔, 白莉. 平喘方对支气管哮喘小鼠肺组织 microRNA126 与 GATA-3 表达的影响 [J]. *中成药*, 2013, 35(11): 2324-2328.
- [49] 丁肖媛, 蔡红, 王嵩, 等. 玉屏风散对支气管哮喘小鼠微小 RNA 表达的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(4): 284-287.
- [50] XUE X, LIU X, WEI S, et al. Wuling San and Xiao Chaihu decoction affect airway inflammatory response and airway smooth muscle cell proliferation in mice with allergic asthma via miR-486-5p/AQP5 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11341-11352.
- [51] 梁婧, 侯海燕, 兰晓霞, 等. 五味子乙素的药理作用及其分子机制的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(4): 506-510.
- [52] ZHANG X Y, TANG X Y, MA L J, et al. Schisandrin B down-regulated lncRNA BCYRN1 expression of airway smooth muscle cells by improving miR-150 expression to inhibit the proliferation and migration of ASMC in asthmatic rats [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6): e12382.
- [53] 柳威, 邓林华, 赵英强. 钩藤提取物及钩藤碱的药理研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(6): 899-904.
- [54] 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.
- [55] 袁星星, 田春燕, 师留杰, 等. 平喘颗粒对哮喘小鼠肺泡灌洗液中外泌体的分泌及 miR-23b 介导的气道平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2007-2011.
- [56] 袁星星, 王雪慧, 王瑶, 等. 平喘颗粒通过 lncRNA MALAT1/miR-140-5p/VEGFA 抑制哮喘气道血管新生的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 2006-2012.
- [57] 占敏霞, 黄崇刚, 杜伟. 等. 双氢青蒿素与火把花配伍的免疫抑制作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6): 92-96.
- [58] ZHU H, JI W. Dihydroartemisinin ameliorated ovalbumin-induced asthma in mice via regulation of miR-183C [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3804-3814.
- [59] 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.
- [60] 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.

[责任编辑 张丰丰]