

miRNA在变应性鼻炎的发病机制中的作用

刘 艳

河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)耳鼻喉科, 河南 郑州

收稿日期: 2024年10月8日; 录用日期: 2024年11月2日; 发布日期: 2024年11月8日

摘 要

变应性鼻炎(AR)是耳鼻喉科的常见疾病, 其发病机制是以IgE介导的I型变态反应为主, 主要与Th1/Th2免疫炎症因子失衡有关。近年研究发现微小核糖核酸microRNA (miRNA)在AR的发病过程中起着重要的调控作用。目前大量研究证实miRNA与变应性疾病有密切的关系, 该文就miRNA在变应性鼻炎发病过程中的研究进行广泛整理作一综述, 以期临床变应性鼻炎治疗及预防提供借鉴与参考, 希望为后续探索miRNA在AR中的研究提供参考。

关键词

变应性鼻炎, miRNA, 发病机制, 研究进展

The Role of miRNA in the Pathogenesis of Allergic Rhinitis

Yan Liu

Department of Otolaryngology, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou Henan

Received: Oct. 8th, 2024; accepted: Nov. 2nd, 2024; published: Nov. 8th, 2024

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a common disease in otorhinolaryngology. Its pathogenesis is mainly IgE-mediated type I allergic reaction, which is mainly related to the imbalance of Th1/Th2 immune inflammatory factors. Recent studies have found that microRNA (miRNA) plays an important regulatory role in the pathogenesis of AR. At present, a large number of studies have confirmed that miRNA is closely related to allergic diseases. This article reviews the research on miRNA in the pathogenesis of allergic rhinitis, in order to provide reference for the treatment and prevention of clinical allergic rhinitis, hoping to provide reference for the follow-up study of miRNA in AR.

Keywords

Allergic Rhinitis, miRNA, Pathogenesis, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是特应性个体暴露于过敏原后主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏膜非感染性慢性炎性疾病。全球平均患病率高达 20%左右[1],国内的患病率约为 4%~38% [2]。主要特征是腺体过度分泌,其反复发作的鼻痒、喷嚏、流清涕等症状给患者带来困扰,已成为变态反应性疾病中最常见的上呼吸道疾病。其发病机制复杂,主要是过敏原暴露时,IgE 抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,启动这些细胞随后与过敏原的接触。再次暴露于过敏原时,肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 IgE 的交联会触发炎症介质的释放,从而引起 AR 的特征性症状,包括鼻塞、打喷嚏、瘙痒和流鼻涕。嗜酸性粒细胞释放各种促炎介质,细胞因子和趋化因子参与了炎症细胞的募集和激活,这些促炎分子也参与了 AR 的慢性炎症状态[3]。微小核糖核酸 microRNA (miRNA)是一种小的非编码单链 RNA,长度为 21~25 nt [4],参与细胞信号通路的转录后调控[5]。研究显示,miRNA 在免疫和炎症性疾病中发挥重要作用[6]。近年来,关于 miRNA 在 AR 中的表达得到越来越多的关注,本文主要对 miRNA 在 AR 发生发展过程中的作用进行总结概述。

2. miRNA 概述

MicroRNAs (miRNAs)是一种小的非编码 RNA 分子,在人类免疫系统中,已经发现了强大的 miRNA 和 miRNA 簇,在基因表达的调控中发挥着关键作用[7]。大量的研究已经确定了疾病中 miRNAs 的失调,一个单一的 miRNA 可以在复杂的调控网络中靶向不同的 mRNA 靶点,并且在控制免疫功能和炎症细胞通路方面具有巨大的潜力[8]。在生理和病理过程中,miRNAs 可以促进或抑制免疫反应,其中特定的 miRNAs 与疾病的解决或进展相关。

miRNAs 已被证明是 T 细胞反应的主调控因子。近年来,大量的 miRNAs 被发现参与了免疫关键过程的调节,它们在整个免疫系统的基因表达调控中发挥了关键作用。通过靶向细胞信号枢纽,这些所谓的免疫 miRs 在先天免疫细胞和适应性免疫细胞中都具有基本的调节作用[9] [10],现在被视为内稳态和疾病中调节网络的重要组成部分。最近的研究表明,特异性 miRNAs 在调节变应性炎症的基本致病机制中发挥了关键作用,且 miRNAs 与哮喘、变应性疾病、特应性皮炎和变应性鼻炎之间都有关系[6]。有望成为变应性疾病生物标志物,并且探索出新的治疗靶点。

3. AR 的发病机制

AR 是变应原作用于机体后,引发的 Th1/Th2 免疫失衡的鼻腔变态反应性疾病[11]。IgE 介导的超敏反应在激活 Th2 中起着至关重要的作用,Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子,这些细胞因子使炎症细胞招募到过敏原暴露部位,导致支气管高反应性、粘液分泌和其它促炎作用,导致了 AR 的慢性炎症状态[3]。Th2 细胞通过分泌 IL-5 促进嗜酸性粒细胞活化、浸润和存活,诱导鼻黏膜上皮增厚[12] [13]。同时,活化的肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺,诱导血管舒张,使鼻腔血管通透性增加,感觉神

经刺激和腺细胞过多分泌,导致 AR 的早期症状。嗜酸性粒细胞释放各种促炎介质,导致炎症症状与组织损伤。T 细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞相互作用,进一步加强炎症反应[3]。而且,变应性鼻炎与遗传、环境等因素之间有着密切的关系。相关研究发现表观遗传学在 AR 发病机制中发挥了重要作用,其中包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化(HDAC)和 miRNA 水平的改变,并且阐明了早期的生活环境可以显著影响免疫系统和组织细胞的遗传调控[14] [15]。

4. miRNA 与 AR

目前,在 AR 的临床研究中,发现了一些 miRNAs 的表达水平显著变化,近年来多项研究发现与 AR 发病机制相关的 miRNAs 种类不断增加,如 miR-155、miR-26a、miR-223、miR-498 和 miR-19a 表达呈上调趋势[16]-[20]。不同表达的 miRNA 家族都可以通过影响固有免疫和适应性免疫细胞的功能及调节炎症介质水平而参与 AR 的发展过程[21]。多种 miRNAs 均可通过影响 Th1/Th2 细胞比例促进鼻黏膜上皮细胞慢性炎症、组织重塑以及激活固有免疫细胞促进 AR 的发生发展[22]。总的来说,miRNAs 可能通过 Th1/Th2 极化、促进上皮细胞和组织重塑以及激活先天免疫细胞,参与变应性疾病的发生发展。

4.1. miR-223 与 AR

研究显示,miR-223-3p 参与 AR 的发生和发展,并在调节 AR 炎症反应中发挥重要作用[23] [24]。有研究[25]发现,AR 患者及小鼠鼻黏膜组织中 miR-223-3p 表达上调,miR-223-3p 能够促进卵清蛋白和氢氧化铝致 AR 小鼠鼻腔炎症反应。MiR-223-3p 通过增加血清特异性 IgE 浓度、嗜酸性粒细胞浸润和促炎细胞因子水平在过敏性气道炎症的发生和发展中起着核心作用,而下调 MiR-223-3p 则能产生抗炎作用。研究发现,变应性鼻炎患者鼻黏液胞外囊泡中 miR-223 表达上调,且与嗜酸性粒细胞和 t 细胞数量减少有关[26]。

Notch 信号通路对血清总 IgE 和特异性 IgE 有影响,在 T 细胞介导的免疫反应中发挥重要作用[27],并可抑制 Th2 免疫反应,有研究发现变应性鼻炎患者体内 Notch1 和 Jagged1 的表达明显升高,且与特异性 IgE 水平呈正相关[28]。相关研究显示,miR-223-3p 通过调控 Notch 通路增强 AR 小鼠鼻腔炎症反应,激活 miR-223-3p 表达能够激活 Notch1/Jagged1 通路,抑制 miR-223-3p 表达能够抑制 Notch1/Jagged1 通路[29]。

4.2. miR-125 与 AR

miR-125 家族参与免疫系统发展和免疫防御,包括调节免疫细胞的分化,通过不同的信号通路参与免疫系统。miR-125b 是已经发现的 miRNA 中的一种,miR-125b 可以干扰人 CD34 阳性细胞的分化过程,而且可以抑制单核细胞和粒细胞的分化,故在细胞基因表达调控中发挥重要作用。miR-125b 受 IL-4 和干扰素等细胞因子的调控,而且能够调节免疫系统相关信号的表达。研究表明,miR-125b 的表达上调可能增强嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者气道上皮细胞中 I 型 IFN 的表达[30]。这两种信号在免疫宿主防御中都起着至关重要的作用。Treg 细胞的数量级功能与 AR 的发生发展密切相关,IL-10 和 TGF- β 可以抑制效应 T 细胞介导的炎症并可能增强 Treg 反应。miR-125a 属于 miRNA-125 家族成员,研究发现 miR-125a 在 AR 患儿中呈低表达,miR-25 呈高表达,且与 Treg 细胞数量和功能密切相关[31],miR-125a 通过抑制巨噬细胞向 M1 的极化灭活过敏性炎症反应,且 miR-125a 表达与 AR 严重程度呈负相关[32]。

4.3. miR-149 家族与 AR

TLR 属于 1 型跨膜蛋白,可识别 IL-1 受体相关激酶、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子 6 等并与其配体结合激活 NF- κ B 或 p38MAPK 信号通路,参与 Th1/Th2 免疫反应平衡的调控。miR-149-5p 是一种炎

症调节因子,在TLR介导的气道炎症上皮细胞中表达下调。研究发现,miR-149-5p在AR患者血清中表达下调,miR-149-5p表达与血清IL-10、TGF- β 1水平呈正相关,与血清IL-6、IL-17、IL-22、IL-23水平呈负相关[33]。miR-149-5p可能通过调控Treg/Th17参与AR发病过程,miR-149-5p低表达可能与Treg/Th17失衡、Th17过度分化有关。miR-149-5p表达与Notch1 mRNA表达呈负相关。闫智永等[34]研究显示,miR-149-5p可通过抑制其下游靶基因Notch1的表达影响Treg/Th17细胞的免疫平衡,促使Treg细胞增殖,恢复Treg/Th17平衡,改善AR鼻部过敏症状。

4.4. 155 家族

miR-155参与了免疫细胞的发育,免疫器官的分化以及免疫功能的调节。在AR的发生发展过程中,CD4+T淋巴细胞辅助增强细胞免疫Th1细胞和有利于增强体液免疫的Th2细胞调节免疫反应[35]。李荣荣等[36]研究发现AR患者和AR小鼠的鼻黏膜组织中miRNA-155和Th2型细胞因子的表达水平升高,从而通过调控CD4+T细胞向Th2淋巴细胞分化,释放Th2细胞因子,促进AR的发展[37]。维甲酸相关核孤儿受体 γ t(Retinoic acid-related orphan receptor γ t, ROR γ t)认为是Th17细胞的关键转录因子,有研究显示,miR-155过表达后会使得Th17细胞和ROR γ t表达水平升高,使得miRNA-155与其他转录因子GATA3、STAT6等,CD4+T细胞和2型固有淋巴细胞(ILC2)细胞密切联系起来,相互促进,共同调控AR的发生和发展[38]。许美华研究发现miRNA-155-5p在儿童AR患者中的表达上调,而且其表达水平与临床症状严重程度呈正相关[39]。ZHONG等人在研究中发现阻断Notch通路可以调节AR中的免疫稳态来减轻miR-155介导的炎症反应[40]。

4.5. 其他 miRNA 家族

miR-124-3p是一种具有调节炎症相关作用的miRNA,与机体炎症反应的发生密切相关。刘凤杰等[41]通过临床研究发现AR患者血清miR-124-3p水平表达较低且与患者鼻塞、鼻痒、TNSS评分均呈负相关,而miR-202-5p水平在AR患者血清中呈中高表达状态且与这些指标均呈正相关,miR-124-3p与miR-202-5p的水平高低能反应AR患者病情严重程度,有望成为AR患者预测病情严重程度的有效指标。

miR-21直接抑制树突状细胞上IL-12的表达,导致Th1细胞增殖和存活,同时也能调控IL-4的释放,研究发现,来自体外刺激的miR-21缺陷小鼠的CD4+T细胞产生更少的IL-4[42]。杜慧慧等[43]研究发现,变应性鼻炎患儿血清miRNA-21和miRNA-192相对表达量高于健康儿童,由此可见变应性鼻炎患儿血清miRNA-21和miRNA-192呈高表达,且与疗效密切相关。

Wang等[44]通过动物实验研究结果发现,miRNA-224在动物AR模型鼻黏膜组织中的表达下调,而且miRNA-224的表达对减弱鼻黏膜中炎症细胞的浸润和腺体的过度分泌有相关作用,Long等发现在AR患者的黏膜组织中miRNA-181a-5p的表达显著下调,miRNA-150-5p的表达升高,且通过miRNA-150-5p的高表达可以抑制ILC2的分化和功能,从而减轻AR患者鼻塞、流涕等高分泌的过敏状态[45]。

miR-181存在于四种不同的成熟miRNA亚型中,它们由三个独立的簇编码。miR-181a在未成熟的T细胞中表达升高,而在Th1和Th2细胞中表达降低。Neilson等[46]研究发现miR-181a可以抑制T细胞成熟有效的基因的表达,限制T细胞激活。AR患儿中Treg细胞的百分比较低,且Treg细胞中miR-155和miR-181a的表达也显著降低。Blevins等[47]研究发现miR-181a与血清骨桥蛋白水平、IL-4/IL-5和总鼻部症状评分呈负相关,但与IFN- γ /IL-12呈正相关,过敏原季节miR-181a水平的增加被认为是由于细胞的抗炎反应抑制Th2炎症。

5. 结语

综上所述,AR发病机制复杂,受到年龄、环境、变应原、遗传等多种因素的影响,T细胞、肥大细

胞和嗜酸性粒细胞等各影响因素互相促进或抑制。目前针对 AR 的治疗方案主要是抗组胺药、减充血剂和鼻用糖皮质激素类药物,部分患者鼻塞、打喷嚏和流鼻涕等症状可以得到有效缓解,但仍有部分患者症状改善不明显。目前的治疗方法虽然对症状部分有效,但有不足之处。面对 AR 患者日益增长的问题,我们仍需要寻找更多元化的治疗方案,开发针对特定分子途径的新干预措施。目前,在 AR 的发病过程中,miRNA 的作用得到越来越多的关注,在 AR 的诊断和治疗中具有较高的临床应用前景,通过调控 miRNA 的表达,可能成为治疗变应性鼻炎的新靶点,但目前对于 miRNA 在变应性疾病中的研究仍然较少,缺乏大量的动物实验及临床试验,未来应加强在 AR 基因层面的研究,为临床 AR 患者更好地防治此疾病。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [2] 王孟, 郑铭, 王向东, 等. 中国过敏性鼻炎流行病学研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(8): 415-420.
- [3] Sharma, A., Deshmukh, P., Jain, S., Gaurkar, S. and Sharma, A. (2024) Unraveling the Molecular Threads: A Comprehensive Review of the Pathogenesis and Therapeutic Insights into Allergic Rhinitis. *Cureus*, **16**, e64410. <https://doi.org/10.7759/cureus.64410>
- [4] Guan, Y., Ma, Y., Tang, Y., Liu, X., Zhao, Y. and An, L. (2021) MiRNA-221-5p Suppressed the Th17/Treg Ratio in Asthma via ROR γ t/Foxp3 by Targeting SOCS1. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **17**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00620-8>
- [5] Benavides-Aguilar, J.A., Morales-Rodríguez, J.I., Ambriz-González, H., Ruiz-Manriquez, L.M., Banerjee, A., Pathak, S., et al. (2023) The Regulatory Role of microRNAs in Common Eye Diseases: A Brief Review. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article ID: 1152110. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1152110>
- [6] Tunçer, F., Şahiner, Ü.M., Ocak, M., Ünsal, H., Soyer, Ö., Şekerel, B.E., et al. (2022) Comparison of miRNA Expression in Patients with Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis and Non-Atopic Asthma. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **64**, 859-868. <https://doi.org/10.24953/turkijped.2022.410>
- [7] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
- [8] Adams, B.D., Parsons, C., Walker, L., Zhang, W.C. and Slack, F.J. (2017) Targeting Noncoding RNAs in Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 761-771. <https://doi.org/10.1172/jci84424>
- [9] Mehta, A. and Baltimore, D. (2016) Erratum: MicroRNAs as Regulatory Elements in Immune System Logic. *Nature Reviews Immunology*, **16**, Article No. 400. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.65>
- [10] Hoefig, K.P. and Heissmeyer, V. (2008) MicroRNAs Grow up in the Immune System. *Current Opinion in Immunology*, **20**, 281-287. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.05.005>
- [11] Song, J., Liu, D. and Yin, W. (2022) lnc-THRIL and miR-125b Relate to Disease Risk, Severity, and Imbalance of Th1 Cells/Th2 Cells in Allergic Rhinitis. *Allergologia et Immunopathologia*, **50**, 15-23. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i3.528>
- [12] 罗红平, 田理. 中医药调节 Th1/Th2 免疫失衡治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2023, 13(4): 210-212, 220.
- [13] 杨雪华, 马文新, 谭亚洲, 等. 熊果酸对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 平衡等功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 80-85.
- [14] 权少敏, 周长明, 刘涛. 变应性鼻炎发病相关危险因素分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2024, 32(3): 234-238.
- [15] Meng, Y., Wang, C. and Zhang, L. (2019) Recent Developments and Highlights in Allergic Rhinitis. *Allergy*, **74**, 2320-2328. <https://doi.org/10.1111/all.14067>
- [16] Xia, G., Bao, L., Gao, W., Liu, S., Ji, K. and Li, J. (2015) Differentially Expressed miRNA in Inflammatory Mucosa of Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **15**, 2132-2139. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9161>
- [17] 杨好喜, 龚淑敏, 王虹. 变应性鼻炎患者血清 let-7e、miR-155-5p 表达及其与 Treg/Th17 细胞平衡的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(22): 32-36.

- [18] Chen, Z., Deng, Y., Li, F., Xiao, B., Zhou, X. and Tao, Z. (2019) MicroRNA-466a-3p Attenuates Allergic Nasal Inflammation in Mice by Targeting GA-TA3. *Clinical and Experimental Immunology*, **197**, 366-375. <https://doi.org/10.1111/cei.13312>
- [19] Suojalehto, H., Toskala, E., Kilpeläinen, M., Majuri, M., Mitts, C., Lindström, I., *et al.* (2013) MicroRNA Profiles in Nasal Mucosa of Patients with Allergic and Nonallergic Rhinitis and Asthma. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **3**, 612-620. <https://doi.org/10.1002/alr.21179>
- [20] 陈艳春, 梅显伟, 徐世影, 等. 变应性鼻炎患者鼻黏膜组织的 miR-223 表达水平及其临床意义[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2021, 29(3): 179-183.
- [21] Ogulur, I., Pat, Y., Ardicli, O., Barletta, E., Cevhertas, L., Fernandez-Santamaria, R., *et al.* (2021) Advances and Highlights in Biomarkers of Allergic Diseases. *Allergy*, **76**, 3659-3686. <https://doi.org/10.1111/all.15089>
- [22] Specjalski, K. and Jassem, E. (2019) MicroRNAs: Potential Biomarkers and Targets of Therapy in Allergic Diseases? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **67**, 213-223. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00547-4>
- [23] Ruan, G., Wen, X. and Yuan, Z. (2020) Correlation between miR-223 and IL-35 and Their Regulatory Effect in Children with Allergic Rhinitis. *Clinical Immunology*, **214**, Article ID: 108383. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108383>
- [24] Li, B., Yu, X. and Pang, F. (2023) LncRNA FGD5-AS1 Alleviates Inflammation in Allergic Rhinitis through the miR-223-3p/COX11 Axis. *International Archives of Allergy and Immunology*, **185**, 201-211. <https://doi.org/10.1159/000534985>
- [25] Zhou, Y., Zhang, T., Yan, Y., You, B., You, Y., Zhang, W., *et al.* (2021) MicroRNA-223-3p Regulates Allergic Inflammation by Targeting INPP4A. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, **87**, 591-600. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.020>
- [26] Wu, G., Yang, G., Zhang, R., Xu, G., Zhang, L., Wen, W., *et al.* (2015) Altered MicroRNA Expression Profiles of Extracellular Vesicles in Nasal Mucus from Patients with Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **7**, Article No. 449. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.5.449>
- [27] Brandstadter, J.D. and Maillard, I. (2019) Notch Signalling in T Cell Homeostasis and Differentiation. *Open Biology*, **9**, Article ID: 190187. <https://doi.org/10.1098/rsob.190187>
- [28] Jiao, W., Wei, J., Kong, Y., Xu, Y., Tao, Z. and Chen, S. (2018) Notch Signaling Promotes Development of Allergic Rhinitis by Suppressing Foxp3 Expression and Treg Cell Differentiation. *International Archives of Allergy and Immunology*, **178**, 33-44. <https://doi.org/10.1159/000493328>
- [29] 汪奕龙, 宋杰, 吴湘明. 微小 RNA-223-3p 调控 Notch 通路对屋尘螨所致过敏性鼻炎小鼠鼻腔炎症反应的影响实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(5): 598-603+609.
- [30] Zhang, X., Zhang, Y., Li, H., Hu, C., Wang, N., Cao, P., *et al.* (2012) Overexpression of miR-125b, a Novel Regulator of Innate Immunity, in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 140-151. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0456oc>
- [31] 张锦堂, 范小帆. 血清 miR-125a 和 miR-25 与变应性鼻炎儿童调节性 T 细胞数量和功能的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(19): 3617-3620.
- [32] Wu, X., Zhao, S., Huang, W., Huang, L., Huang, M., Luo, X., *et al.* (2022) Aberrant Expressions of Circulating lncRNA NEAT1 and MicroRNA-125a Are Linked with Th2 Cells and Symptom Severity in Pediatric Allergic Rhinitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24235. <https://doi.org/10.1002/jcla.24235>
- [33] 吕峰, 刘娟, 孙锋, 等. 变应性鼻炎患者血清 miR-149-5p、Notch1 mRNA 表达与 Treg/Th17 平衡的关系[J]. 山东医药, 2024, 64(22): 37-41.
- [34] 闫智永, 张爽, 唐桥斐. miR-149-5p 对变应性鼻炎小鼠 Notch1 表达和 Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(6): 660-667.
- [35] Yu, X., Wang, M. and Cao, Z. (2020) Reduced CD4+T Cell CXCR3 Expression in Patients with Allergic Rhinitis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 581180. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.581180>
- [36] 李荣荣, 瞿申红, 张少杰, 等. miR-155/GATA3/CD4~+T 细胞通路对变应性鼻炎发病机制的调控[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(3): 629-635.
- [37] 李荣荣. MicroRNA-155 基因敲除对变应性鼻炎发病机制中 GATA3 以及 Th1/Th2 和 ILC2 细胞的影响[D]: [硕士学位论文]. 百色: 右江民族医学院, 2022.
- [38] Zheng, Y., Dong, C., Yang, J., Jin, Y., Zheng, W., Zhou, Q., *et al.* (2019) Exosomal microRNA-155-5p from PDLSCs Regulated Th17/Treg Balance by Targeting Sirtuin-1 in Chronic Periodontitis. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 20662-20674. <https://doi.org/10.1002/jcp.28671>
- [39] 许美华. 变应性鼻炎患儿血清中 miRNA-155-5p 和 IL-4、IL-5 及 IL-17 的表达及相关性研究[D]: [硕士学位论文].

- 承德: 承德医学院, 2023.
- [40] Zhong, Z., Huang, X., Zhang, S., Zheng, S., Cheng, X., Li, R., *et al.* (2023) Blocking Notch Signalling Reverses miR-155-Mediated Inflammation in Allergic Rhinitis. *International Immunopharmacology*, **116**, Article ID: 109832. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109832>
- [41] 刘凤杰, 王步权, 毛承刚. 变应性鼻炎患者血清 miR-124-3p 和 miR-202-5p 的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2024, 31(8): 515-518.
- [42] Lu, T.X., Hartner, J., Lim, E., Fabry, V., Mingler, M.K., Cole, E.T., *et al.* (2011) 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. *The Journal of Immunology*, **187**, 3362-3373. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101235>
- [43] 杜慧慧, 麻琼钊, 郑国君, 等. 血清 miRNA-21 和 miRNA-192 与儿童变应性鼻炎的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(4): 665-668.
- [44] Wang, S., Wang, L., Hu, H. and Dong, P. (2021) MiR-224 Ameliorates Inflammation and Symptoms in Mouse Model of Allergic Rhinitis by Targeting CDK9. *Allergologia et Immunopathologia*, **49**, 80-88. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i6.451>
- [45] Long, S. and Zhang, H. (2021) MIR-181A-5P Attenuates Ovalbumin-Induced Allergic Inflammation in Nasal Epithelial Cells by Targeting IL-33/P38 MAPK Pathway. *Clinical and Investigative Medicine*, **44**, E31-38. <https://doi.org/10.25011/cim.v44i4.37327>
- [46] Neilson, J.R., Zheng, G.X.Y., Burge, C.B. and Sharp, P.A. (2007) Dynamic Regulation of miRNA Expression in Ordered Stages of Cellular Development. *Genes & Development*, **21**, 578-589. <https://doi.org/10.1101/gad.1522907>
- [47] Blevins, R., Bruno, L., Carroll, T., Elliott, J., Marçais, A., Loh, C., *et al.* (2015) microRNAs Regulate Cell-to-Cell Variability of Endogenous Target Gene Expression in Developing Mouse Thymocytes. *PLOS Genetics*, **11**, e1005020. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005020>