doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2411052

论著·临床研究

circRNA-miRNA-mRNA 免疫调控网络在儿童过敏性哮喘中的功能分析

黄赛花[1,2]　周锦涛[2]　王琰[2]　韩晓[2]

（1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院儿科研究院，上海　201102；
2. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心儿研所，广东广州　510000）

［摘要］**目的**　通过对数据集分析，探索儿童过敏性哮喘中潜在的环状 RNA（circular RNA, circRNA）-微小 RNA（microRNA, miRNA）-信使 RNA（messenger RNA, mRNA）免疫调控网络。**方法**　从 GEO 数据库获得儿童过敏性哮喘患者和健康对照者的 circRNA、miRNA 和 mRNA 数据集。利用 Limma 筛选出显著差异表达的 circRNA、miRNA 和 mRNA。应用 ENCORI 等预测并构建内源性 RNA 调控网络。使用 DAVID 进行 GO 和 KEGG 分析。利用 CIBERSORT 和 Pearson 分析与免疫细胞浸润相关的基因。**结果**　哮喘组与对照组之间共鉴定出差异表达的 130 个 circRNA、40 个 miRNA 和 802 个 mRNA，并建立由 12 个 circRNA、7 个 miRNA 和 75 个 mRNA 组成的调控网络。GO 分析发现差异基因主要调节生长发育等。KEGG 结果显示其主要参与 mTOR 信号通路等。CIBERSORT 分析发现哮喘组中的 $CD8^+$ T 细胞和静息 NK 细胞高于对照组，而静息 $CD4^+$ 记忆 T 细胞和活化肥大细胞低于对照组。Pearson 分析发现 6 个关键 mRNA 与免疫细胞浸润呈正相关性。**结论**　该研究构建的 ceRNA 免疫调控网络，可为儿童过敏性哮喘的机制研究及探索潜在的治疗靶点提供依据。　［中国当代儿科杂志，2025，27（8）：936-944］

［关键词］过敏性哮喘；环状 RNA；免疫浸润；生物信息学；儿童

The function of circular RNA-microRNA-messenger RNA immune regulatory network in childhood allergic asthma

HUANG Sai-Hua, ZHOU Jin-Tao, WANG Yan, HAN Xiao. Institute of Pediatrics, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China (Han X, Email: sqhx12@126.com)

Abstract: Objective　To investigate the potential circular RNA (circRNA)-microRNA (miRNA)-messenger RNA (mRNA) immune regulatory network in childhood allergic asthma by analyzing microarray datasets. **Methods**　GEO database was used to obtain the datasets of circRNA, miRNA, and mRNA from children with allergic asthma and healthy controls. The Limma package was used to identify differentially expressed circRNA (DEcircRNA), miRNA (DEmiRNA), and mRNA (DEmRNA). ENCORI and other tools were used to predict and construct the regulatory network of endogenous RNA. The DAVID database was used to perform GO and KEGG enrichment analyses, and CIBERSORT and Pearson were used to identify genes associated with immune cell infiltration. **Results**　A total of 130 DEcircRNAs, 40 DEmiRNAs, and 802 DEmRNAs were identified between the asthma and control groups, and a regulatory network consisting of 12 circRNAs, 7 miRNAs, and 75 mRNAs was established. The GO analysis showed that the differentially expressed genes were mainly involved in the regulation of growth and development, and the KEGG analysis showed that they were mainly involved in the mTOR signaling pathway. The CIBERSORT analysis showed that compared with the control group, the asthma group had higher percentages of $CD8^+$ T cells and resting NK cells and lower percentages of resting $CD4^+$ memory T cells and activated mast cells. In addition, the Pearson correlation analysis identified six key mRNAs that were positively correlated with immune cell infiltration. **Conclusions**　The ceRNA

［收稿日期］2024-11-11；［接受日期］2025-06-04
［基金项目］上海市卫生健康委员会科研项目（20214Y0440）；国家自然科学基金青年项目（82100033）；国家自然科学基金面上项目（82470029）。
［作者简介］黄赛花，女，硕士研究生，实验师。
［通信作者］韩晓，女，副研究员。Email：sqhx12@126.com。

immune regulatory network constructed in this study provides a basis for research on the mechanism of childhood allergic asthma and potential therapeutic targets.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(8): 936-944]

Key words: Allergic asthma; Circular RNA; Immune infiltration; Bioinformatics; Child

哮喘是一种慢性呼吸道疾病，主要表现为反复发作的咳嗽、喘息、胸闷和呼吸困难等症状，病理特征包括气道重塑和慢性炎症等。由于儿童的肺功能发育和免疫功能均尚不健全，因此儿童哮喘的发病率较高，并呈逐年上升的趋势[1-3]。过敏性哮喘是儿童哮喘的最主要类型，占儿童哮喘的 80% 以上[4]。尘螨、蟑螂和宠物毛发是儿童过敏性哮喘最常见的室内诱因[5]。儿童过敏性哮喘的发病机制十分复杂，目前认为主要与遗传、环境、免疫等因素有关[6]。因此，积极探索儿童过敏性哮喘的发病机制，寻找有效的治疗方法和预防策略，具有重要意义。

由于高通量 RNA 测序的广泛应用和生物信息学的发展，在真核生物中越来越多的环状 RNA（circular RNA, circRNA）已被鉴定出来[7]。circRNA 是包含外显子和/或内含子序列的稳定闭合 RNA 结构[8]。研究发现，circRNA 能够作为内源竞争 RNA（competitive endogenous RNA, ceRNA），竞争性结合微小 RNA（microRNA, miRNA），间接调控下游靶基因的功能，从而参与多种生物学过程[9-10]。近年来已有研究表明，ceRNA 在哮喘的气道重塑、气道炎症等方面发挥了重要作用。Lin 等[11]发现 circHIPK3 能够作为 miR-326 的海绵，通过靶向 STIM1 调节气道平滑肌细胞的增殖、迁移及凋亡，从而参与哮喘的气道重塑。Huang 等[12]研究发现，has_circ_0005519 可能通过调节 $CD4^+$T 细胞中的 hsa-let-7a-5p 从而促进白细胞介素（interleukin, IL）-13 和 IL-6 的表达，进而参与哮喘气道炎症。而关于 ceRNA 机制在儿童过敏性哮喘中的研究仍处于初级阶段，有待进一步探索。

基于目前的研究基础和现状，本研究通过对基因表达数据库和生物信息学方法的探索，挖掘儿童过敏性哮喘患者与正常儿童血液中显著差异表达的 circRNA、miRNA 和信使 RNA（messenger RNA, mRNA），构建一个完整的 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络，为深入研究 circRNA 在儿童过敏性哮喘中的作用及其潜在机制并优化治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过 GEO 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/），以“asthma”“children”为关键词检索儿童哮喘相关的基因芯片数据集，对相关的数据集进一步筛选，筛选标准：（1）样本为过敏性哮喘患儿组和健康儿童对照组；（2）年龄 6~12 岁，根据筛选标准下载获得哮喘患儿的 3 组相关数据集：circRNA 数据集（GSE143192）、miRNA 数据集（GSE120172）和 mRNA 数据集（GSE40732）。

1.2 筛选准则

经处理确定数据可用于分析后，使用 R 软件中的“limma”数据包完成差异分析，鉴定过敏性哮喘患儿和健康儿童间的差异表达基因。在 GSE143192 中 adj.p.value<0.05 以及|log2FC|≥1.5 设置为阈值，鉴定 DEcircRNA。在 GSE120172 和 GSE40732 中，将 adj.p.value<0.05 以及|log2FC|≥0.25 设置为阈值，分别鉴定 DEmiRNA 和 DEmRNA。随后，使用“ggplot2”和“ComplexHeatmap”数据包将结果可视化为火山图和聚类图。

1.3 构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络

在 circRNA、miRNA 和 mRNA 数据集中提取出 DEcircRNA、DEmiRNA 和 DEmRNA。将 DEcircRNA 通过 ENCORI 和 circBank 预测出相应的靶标 miRNA，结合 DEmiRNA 进一步筛选目标 miRNA。随后，通过 miRDB、miRTarBase 和 TargetScan 预测出相应的 mRNA，再与 DEmRNA 通过 venn 图分析以识别目标 mRNA。根据 ceRNA 理论，通过 Cytoscape 3.9.0 软件构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络。

1.4 靶基因功能和通路富集分析

通过使用 DAVID（https://david.ncifcrf.gov/）对靶基因进行基因本体论（Gene Ontology, GO）的功能注释富集分析和京都基因和基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）通路富集分析，以此明确基因的功能，并筛选参与的相关生物学通路。

1.5 免疫细胞浸润及其与关键 mRNA 相关性的分析

利用CIBERSORT对样本中的22种免疫细胞浸润情况进行计算，筛选出P<0.05的样本进行后续分析。使用R软件及其“corrplot”“vioplot”数据包，进行Spearman相关性分析及绘制相关热图，并比较和可视化儿童过敏性哮喘患者与正常样本之间的22种免疫细胞浸润率。通过Pearson相关系数计算，分析关键mRNA与免疫细胞浸润之间的相关性，并借助R软件中的“ggpubr”数据包进行可视化。

1.6 研究对象

本研究选取就诊于复旦大学附属儿科医院的哮喘患儿20例，纳入标准参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》[13]，诊断标准为复旦大学附属儿科医院呼吸科门诊确诊为哮喘并排除其他呼吸道疾病（如肺炎）及其他系统疾病的患儿。对照组选取健康体检的儿童20例，排除存在过敏病史及家族史的儿童。收集哮喘组和对照组儿童的年龄、性别和体重等相关资料，并按照性别与年龄进行匹配。抽取每位受试者1~2 mL血液标本，进行外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cells, PBMC）的分离。本研究经复旦大学附属儿科医院伦理委员会批准（2020-81），研究对象监护人均签署知情同意书。

1.7 PBMC分离

将血液用PBS等体积稀释，缓慢加入等体积的Ficoll-Hypaque中，400 g缓升缓降离心30 min，吸取第2层单个核细胞悬浮液，用PBS洗2次，所获得的细胞即为PBMC。

1.8 RNA提取、逆转录和qPCR

采用Trizol法提取RNA，分别用Takara逆转录试剂盒和qPCR试剂盒进行RNA逆转录和实时定量PCR，引物序列见表1。以β-actin为内参，数据分析采用$2^{-\triangle\triangle CT}$法。

表1 引物序列

基因	正向序列	反向序列
ACTIN	CACCATTGGCAATGAGCGGTTC	AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT
hsa_circ_0047447	AATGGCCACCCTTTCTCTGG	AAGGTGAAGGTGTGCTGCTT
MTARC1	GCTTCCTGAAGTCACAGCCCTA	CAAGAATGGGCTGGTGTCTGAG
KIAA0930	TCTTTCAGGGCTCCATCCGCTA	GCGCACAAACTCCATGTTGCTG
PPARGC1B	TGAGCAGACCTTGACAGTGGAG	GACTATGCTTGATGTCTGGTTTGA
RAB5B	GGAGACTTCAGCCAAGACAGCT	ACACTGGCTCTTGTTCTGCTGG
SNTB2	CCACAGGTGTTGGCTGAACTCA	TGAGGACAGGTCTCCATTGCTG
TRIM5	CTGGAGATGCTGAGGCAGAAGC	GTCCAGGATGTCTCTCAGTTGC
USP28	GACCTGTCTTCAGAGATGGAGG	TGACGAAGGAGAGGATCGCAGT

1.9 统计学分析

数据采用R软件进行统计分析。采用CIBERSORT软件计算免疫细胞浸润百分率，Pearson相关系数分析关键mRNA与免疫细胞浸润的相关性。数据采用GraphPad Prism 8软件进行处理。正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本t检验。P<0.05代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

共纳入哮喘患儿20例，其中男13例，女7例，年龄为（8.1±2.6）岁，体重指数（body mass index, BMI）为（17.5±2.9）kg/m^2。对照组20例，其中男12例，女8例，年龄为（7.2±2.7）岁，BMI为（17.7±3.4）kg/m^2。两组在性别、年龄和体重指数方面比较差异均无统计学意义（P>0.05）。

2.2 筛选儿童过敏性哮喘患者和对照者的DEcircRNA、DEmiRNA和DEmRNA

从GEO中下载儿童过敏性哮喘患者的circRNA、miRNA和mRNA表达谱数据。随后获取差异表达的circRNA、miRNA和mRNA。与对照样本相比，GSE143192共鉴定出130个DEcircRNA，包括81个上调和49个下调的circRNA；GSE120172共鉴定出40个DEmiRNA，包括16个上调和24个下调miRNA；GSE40732共鉴定出802个DEmRNA，包括602个上调和200个下调基因mRNA。为直观

反映差异基因的表达情况，对差异基因进行了分层聚类分析，绘制了热图，图中颜色深浅代表基因表达的高低，红色代表上调，蓝色代表下调。绘制的DEM火山图中，红点表示上调的基因，蓝点表示下调的基因，灰点表示无显著差异。具体见图1。

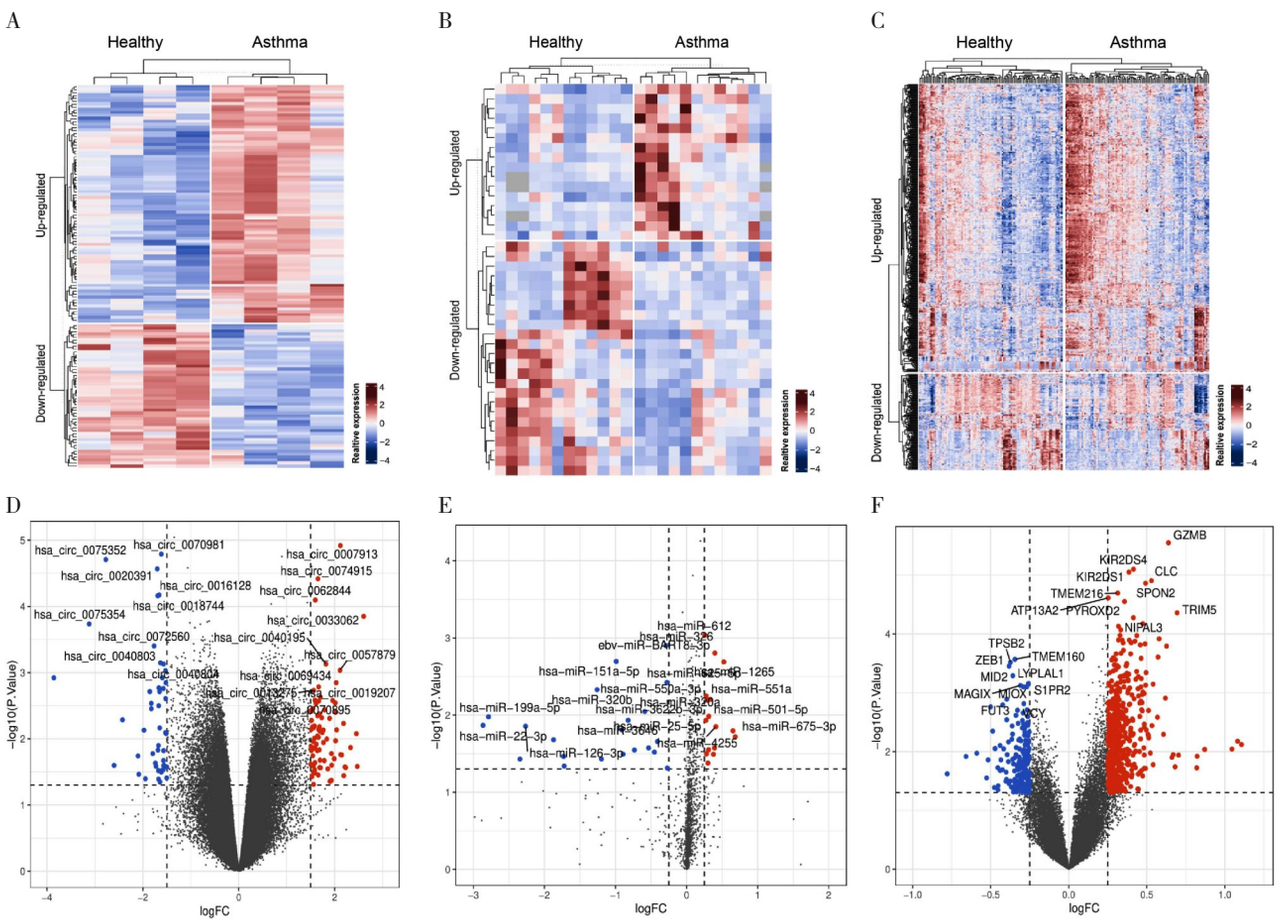


图1　各数据集差异表达基因的热图和火山图　A~C：DEcircRNA、DEmiRNA和DEmRNA的热图；D~F：DEcircRNA、DEmiRNA和DEmRNA的火山图。

2.3　构建ceRNA调控网络

利用数据库预测DEcircRNA、DEmiRNA和DEmRNA之间的相互作用，构建circRNA-miRNA-mRNA的调控网络。利用ENCORI和circBank预测出287个与DEcircRNA相互作用的miRNA，并将预测得到的miRNA与DEmiRNA通过veen图分析，取交集获得14个miRNA，采用TargetScan和miRDB数据库预测到4 090个DEmiRNA的靶基因，将预测得到的mRNA与DEmRNA取交集获得184个差异基因（图2A~B）。将上述得到的DEcircRNA和DEmiRNA相互作用对以及DEmiRNA和DEmRNA相互作用对导入Cytoscape3.9.0软件中，最终获得由12个circRNA、7个miRNA和75个mRNA组成的94个基因ceRNA调控网络，选取其中的hsa_circ_0047447、MTARC1、RICTOR和GK5进行RT-qPCR验证，发现hsa_circ_0047447和MTARC1在哮喘组PBMC中的表达量高于对照组，而RICTOR和GK5在哮喘组PBMC中的表达量低于对照组（图3）。

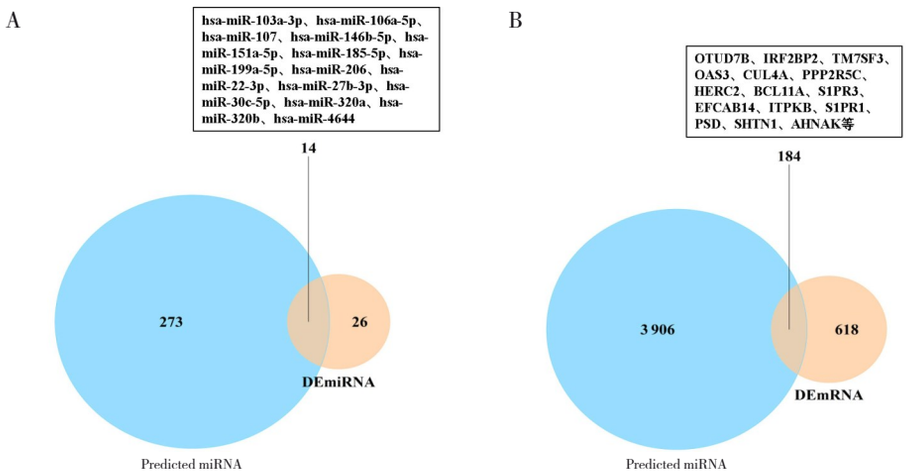


图 2　预测 DEcircRNA 下游的 miRNA 以及 DEmiRNA 下游的 mRNA　A：DEcircRNA 预测的 miRNA 与 DEmiRNA 取交集的韦恩图；B：DEmiRNA 预测的 mRNA 与 DEmRNA 取交集的韦恩图。

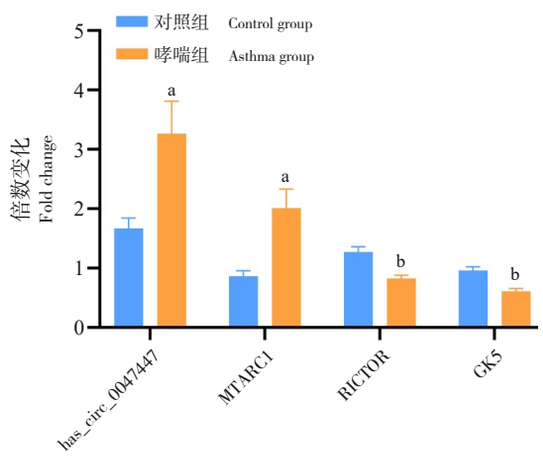


图 3　哮喘组与对照组候选基因的表达　hsa_circ_0047447、MTARC1、RICTOR 和 GK5 在哮喘组和对照组 PBMC 中的表达。a 示与对照组比较，$P<0.01$；b 示与对照组比较，$P<0.001$。

2.4　GO 和 KEGG 富集分析

为了探索 ceRNA 网络中差异表达 mRNA 的潜在生物学功能，采用 DAVID 进行 GO 和 KEGG 分析。GO 分析发现，生物学过程主要参与调节生长发育、调节细胞成分、与宿主相互作用、调节细胞极性、参与病毒的生命周期等；细胞组分主要包括：细胞迁移过程中形成的前沿区域、由细胞膜包围的细胞表面突出部分、轴突生长锥、细胞分裂等；分子功能主要为：结合胰岛素受体底物、结合外源蛋白、模式识别受体活性、转录辅抑制因子活性、核苷酸跨膜转运蛋白活性等（图 4A）。KEGG 结果显示，Nod 样受体信号通路、mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、肌醇磷酸代谢、内吞作用、hedgehog 信号通路等（图 4B）。

2.5　分析免疫细胞浸润及其与关键 mRNA 的相关性

利用 CIBERSORT 对免疫细胞浸润水平进行分析，发现哮喘组的 $CD8^+$ T 细胞和静息 NK 细胞高于对照组，而对照组中的静息 $CD4^+$ 记忆 T 细胞和活化肥大细胞高于哮喘组（图 5A）。免疫细胞之间的相关分析表明，在上调的免疫细胞中，$CD8^+$ T 细胞与静息肥大细胞、活化 $CD4^+$ 记忆 T 细胞呈较强的正相关性，而与静息 $CD4^+$ 记忆 T 细胞、活化肥大细胞、浆细胞呈较强的负相关性。静息 NK 细胞与单核细胞、活化的树突状细胞、活化的 $CD4^+$ 记忆 T 细胞呈较强的正相关性，与嗜酸性粒细胞、活化的 NK 细胞、静息树突状细胞呈较强的负相关性。下调免疫细胞中，静息 $CD4^+$ 记忆 T 细胞与记忆 B 细胞、调节性 T 细胞、初始 T 细胞、M2 巨噬细胞、$CD8^+$ T 细胞呈较强的负相关性，活化肥大细胞与嗜酸性粒细胞、中性粒细胞呈较强的正相关性，与单核细胞、初始 T 细胞、$CD8^+$ T 细胞呈较强的负相关性（图 5B）。通过对 ceRNA 调控网络中的 75 个 mRNA 与 22 种免疫细胞浸润的相关性分析，根据在上调免疫细胞 $CD8^+$ T 细胞、静息 NK 细胞中显著高表达，而在下调免疫细胞静息 $CD4^+$ 记忆 T 细胞、活化肥大细胞中显著低表达，共筛选出 KIAA0930、PPARGC1B、RAB5B、SNTB2、TRIM5 和 USP28 这 6 个关键 mRNA，进一步地，通过 RT-qPCR 检测发现 KIAA0930、PPARGC1B 和 TRIM5 在哮喘患儿 PBMC 中高表达，SNTB2 低表达，而 RAB5B 和 USP28 在 2 组之间差异无统计学意义（图 6）。

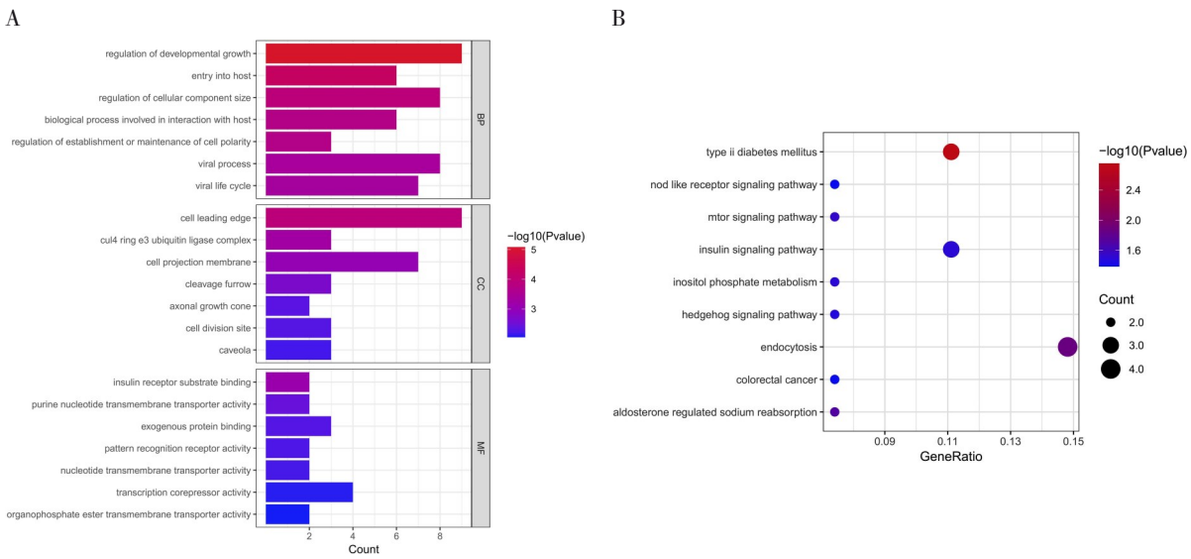


图 4　GO 和 KEGG 富集分析　A：差异表达 mRNA 的 GO 富集分析图；B：差异表达 mRNA 的 KEGG 富集分析图。颜色由蓝到红表示富集显著性增加。

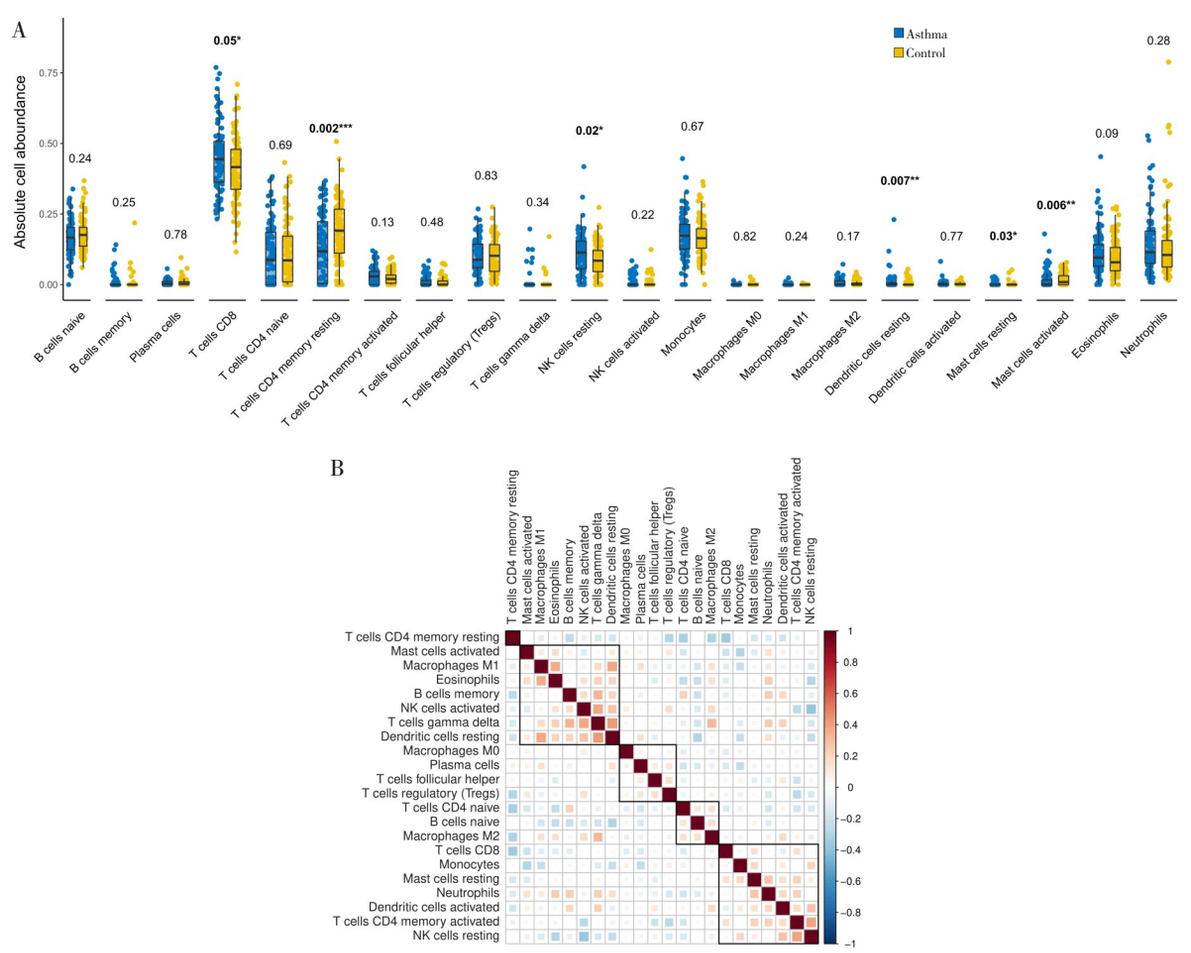


图 5　儿童过敏性哮喘的免疫细胞浸润分析　A：哮喘组与对照组间的免疫浸润分析差异箱线图；B：免疫细胞之间的相关性分析。

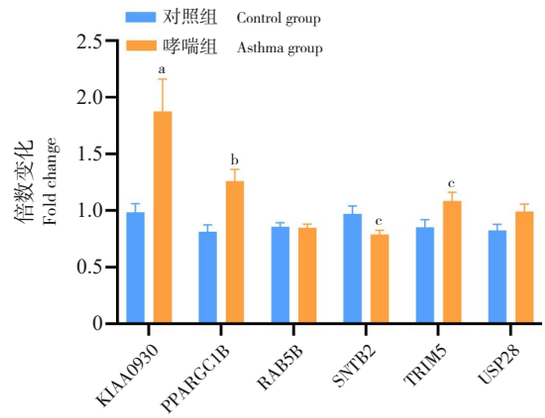


图 6　ceRNA 调控网络中关键 mRNA 在哮喘患儿组和对照组 PBMC 中的表达　RT-qPCR 检测 KIAA0930、PPARGC1B、RAB5B、SNTB2、TRIM5 和 USP28 在 PBMC 中的表达。a 示与对照组比较，*P*<0.01，b 示与对照组比较，*P*<0.001，c 示与对照组比较，*P*<0.05。

3　讨论

哮喘是一种高异质性的常见慢性炎症性疾病[14]。已有研究证实，儿童哮喘与过敏有关，并且受到遗传和环境因素的影响，这些因素决定了哮喘的易感性和严重程度[15-16]。过敏性哮喘是儿童哮喘的最主要类型。近年来本课题组及其他学者的研究表明，circS100A11、LncRNA *PTPRE-AS1* 等非编码 RNA 在儿童过敏性哮喘中发挥重要作用，可能成为治疗的靶点[17-19]。因此本研究通过构建 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络，进一步探讨非编码 RNA 在儿童过敏性哮喘中的作用，具有重要的意义。

本研究通过生物信息学分析，构建了哮喘患儿的 ceRNA 调控网络，并揭示了其在免疫浸润中的特征。我们从数据集中筛选出儿童过敏性哮喘和健康儿童之间的 130 个 DEcircRNA、40 个 DEmiRNA 和 802 个 DEmRNA。基于 RNA 之间的相互作用，构建了包含 12 个 circRNA、7 个 miRNA 和 75 个 mRNA 的 ceRNA 网络。随后，通过 RT-qPCR 验证发现 hsa_circ_0047447、MTARC1、RICTOR 与预测结果一致，在哮喘患儿 PBMC 中的表达量高于正常儿童，而 GK5 与预测结果相反，在哮喘患儿 PBMC 中的表达量低于对照组，后续将通过扩大样本量进行进一步验证。我们对差异表达的 mRNA 进行了功能和通路富集分析，探索其潜在的生物学功能。GO 结果表明，差异基因主要富集于细胞极性、细胞分裂和模式识别受体活性等。KEGG 分析发现，ceRNA 网络中的差异基因主要参与了 mTOR 信号通路、Nod 样受体信号通路以及肌醇磷酸代谢等通路。在 circRNA 相关研究中，ceRNA 机制被认为是 circRNA 发挥功能的最重要途径之一。Su 等[20]研究发现，哮喘患者血浆中高表达的 circVPS33A，能够通过吸附 miR-192-5p 调节下游 HMGB1 的表达，从而发挥作用。Wang 等[21]发现哮喘儿童肺泡灌洗液中高表达的 circZNF652 吸附 miR-452-5p 调节下游 JAK2/STAT6 信号通路，从而促进杯状细胞的分化。circERBB2 通过调控 miR-98-5p/IGF1R 轴参与哮喘的气道重塑[22]。在小鼠哮喘模型中发现，mmu_circ_0001359 可吸附 miR-183-5p，促进 FoxO1 信号介导的 M2 型巨噬细胞活化；利用体内、外实验发现人工制备包含 mmu_circ_0001359 的外泌体可以降低炎症水平并减缓气道重塑[23]。该研究提示我们，可以利用外泌体包裹 circRNA，以 ceRNA 调控网络为靶点开发儿童过敏性哮喘的新型疗法。

既往研究发现，ceRNA 网络在免疫浸润、免疫逃逸、免疫治疗等调节免疫反应中具有重要作用[24-26]。在儿童过敏性哮喘中，免疫系统也扮演着重要的角色，因此，探讨 ceRNA 网络与免疫细胞之间的潜在关系具有重要的意义。免疫浸润分析显示，儿童过敏性哮喘患者 $CD8^+$ T 细胞和静息 NK 细胞高于对照组，而 $CD4^+$记忆 T 细胞和活化肥大细胞低于对照组。ceRNA 调控网络在 T 细胞中发挥重要作用，在哮喘患者 $CD4^+$T 细胞中 circ_0005519 表达上调，并可能与 hsa-let-7a-5p 结合，从而减轻对 $CD4^+$ T 细胞中 IL-13/IL-6 的抑制作用[12]。circUBAP2 介导的 ceRNA 系统通过调控 $CD8^+$ T 细胞的浸润调节胰腺癌[27]。NK 细胞是机体重要的免疫细胞，能够参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生[28]。Carpio-Pedroza 等[29]研究发现，哮喘患儿外周血 NK 细胞较健康对照组升高，并且分泌较多的 IL-4 和较少的 γ 干扰素，表明 NK 细胞能促进哮喘的炎症反应。肥大细胞是过敏性哮喘的主要效应细胞之一，在哮喘的炎症中具有重要作用。在严重哮喘患儿支气管活检样本中发现，黏膜下肥大细胞的数量增多[30]。而本研究显示，哮喘患儿活化的肥大细胞浸润率较对照组低，这可能与哮喘患儿的不同发病阶段有关。

值得注意的是，通过对 ceRNA 网络中的 75 个 mRNA 与免疫细胞进行相关性分析，筛选出 KIAA0930、PPARGC1B、RAB5B、SNTB2、TRIM5

和USP28这6个关键mRNA。PPARGC1B是一种核激素受体，参与细胞激活、分化、增殖和凋亡，PPARGC1B基因中的遗传变异可能会影响PPAR的功能，进而可能导致患者的气道炎症和重塑[31]。已有研究揭示，在大多数癌症中，USP28与NK T细胞浸润呈显著正相关，在非小细胞肺癌中，USP28在$CD8^+$ T细胞中高表达[32]。Jimenez-Moyano等[33]发现了非人类TRIM5变异在细胞免疫中的功能，TRIM5可以将先天病毒感应和$CD8^+$ T细胞激活结合起来，以削弱物种对逆转录病毒的感染能力。上述研究表明，TRIM5和USP28在一些疾病的细胞免疫中扮演了重要角色。本研究发现KIAA0930、PPARGC1B和TRIM5在哮喘患儿PBMC中显著高表达，SNTB2显著低表达，而RAB5B和USP28在两组之间没有显著性差异，后续我们将通过扩大样本量进一步验证，为儿童过敏性哮喘的治疗提供更加有力的证据。

综上所述，本研究通过生物信息学分析，筛选出儿童过敏性哮喘患者中差异表达的circRNA、miRNA和mRNA，构建了circRNA-miRNA-mRNA免疫相关的调控网络，并分析了ceRNA网络中差异表达基因的生物学功能和调控通路，为进一步探究儿童过敏性哮喘的ceRNA机制和免疫治疗提供更多的可能性。然而，本研究得出的结论需要通过体内、体外实验进一步验证，实验完善后有望为治疗儿童过敏性哮喘提供更可靠的依据。

作者贡献声明：黄赛花负责选题、文章构思及论文撰写；周锦涛负责论文修改；王琰负责指导选题；韩晓负责文章内容的审阅和指导。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Weinberger M. Pediatric bronchial hyperresponsiveness and asthma phenotypes[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121 (4): 387-388. PMID: 30290892. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.035.

[2] 张志英, 靳秀红, 张小宁, 等. TRPV1在小儿支气管哮喘中的表达以及与B7-H3和miR-29c相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(5): 668-671. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.05.008.

[3] Zhang W, Xiang Y, Lu C, et al. Numerical modeling of particle deposition in the conducting airways of asthmatic children[J]. Med Eng Phys, 2020, 76: 40-46. PMID: 31879223. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.10.014.

[4] Nicole AG, Thomas C, Adnan C, et al. Allergic endotypes and phenotypes of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2):429-440. PMID: 32037107. PMCID: PMC7569362. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.

[5] Beck AF, Huang B, Kercsmar CM, et al. Allergen sensitization profiles in a population-based cohort of children hospitalized for asthma[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(3): 376-384. PMID: 25594255. PMCID: PMC4418318. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-376OC.

[6] 王湘云, 李莎, 白冲, 等. 支气管哮喘的表观遗传学研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(3): 533-536. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.03.041.

[7] Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21 (8): 475-490. PMID: 32366901. DOI: 10.1038/s41580-020-0243-y.

[8] Liu CX, Chen LL. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications[J]. Cell, 2022, 185(13): 2390. PMID: 35750036. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.001.

[9] Li R, Wang Y, Song X, et al. Potential regulatory role of circular RNA in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(6): 3256-3268. PMID: 30272257. PMCID: PMC6202105. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3892.

[10] Wu P, Mo Y, Peng M, et al. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 22. PMID: 32019587. PMCID: PMC6998289. DOI: 10.1186/s12943-020-1147-3.

[11] Lin J, Feng X, Zhang J. Circular RNA circHIPK3 modulates the proliferation of airway smooth muscle cells by miR-326/STIM1 axis[J]. Life Sci, 2020, 255: 117835. PMID: 32450169. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117835.

[12] Huang Z, Cao Y, Zhou M, et al. Hsa_circ_0005519 increases IL-13/IL-6 by regulating hsa-let-7a-5p in $CD4^+$ T cells to affect asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(8): 1116-1127. PMID: 31148290. DOI: 10.1111/cea.13445.

[13] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）[C]//第二十次全国儿科中西医结合学术会议论文集. 西安: 中国中西医结合学会, 2016: 47-61.

[14] Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, et al. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms [J]. Drug Discov Today, 2017, 22(2): 388-396. PMID: 27867084. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.11.008.

[15] Lee E, Lee SH, Kwon JW, et al. Persistent asthma phenotype related with late-onset, high atopy, and low socioeconomic status in school-aged Korean children[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17 (1): 45. PMID: 28231776. PMCID: PMC5324247. DOI: 10.1186/s12890-017-0387-5.

[16] Tang HH, Teo SM, Belgrave DC, et al. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy[J]. Elife, 2018, 7: e35856. PMID: 30320550. PMCID: PMC6221547. DOI: 10.7554/eLife.35856.

[17] Liang Q, Fu J, Wang X, et al. circS100A11 enhances M2a

macrophage activation and lung inflammation in children with asthma[J]. Allergy, 2023, 78(6): 1459-1472. PMID: 36104951. DOI: 10.1111/all.15515.

[18] Han X, Huang S, Xue P, et al. LncRNA PTPRE-AS1 modulates M2 macrophage activation and inflammatory diseases by epigenetic promotion of PTPRE[J]. Sci Adv, 2019, 5(12): eaax9230. PMID: 31844669. PMCID: PMC6905863. DOI: 10.1126/sciadv.aax9230.

[19] Zhang X, Zhang X, Feng S, et al. The specific microRNA profile and functional networks for children with allergic asthma[J]. J Asthma Allergy, 2022, 15: 1179-1194. PMID: 36059920. PMCID: PMC9439701. DOI: 10.2147/JAA.S378547.

[20] Su Y, Geng L, Ma Y, et al. Identification of circular RNA circVPS33A as a modulator in house dust mite-induced injury in human bronchial epithelial cells[J]. Exp Lung Res, 2021, 47(8): 368-381. PMID: 34511010. DOI: 10.1080/01902148.2021.1974125.

[21] 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. PMID: 35120971. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.041.

[22] Huang JQ, Wang F, Wang LT, et al. Circular RNA ERBB2 contributes to proliferation and migration of airway smooth muscle cells via miR-98-5p/IGF1R signaling in asthma[J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 1197-1207. PMID: 34616159. PMCID: PMC8488044. DOI: 10.2147/JAA.S326058.

[23] Shang Y, Sun Y, Xu J, et al. Exosomes from mmu_circ_0001359-modified ADSCs attenuate airway remodeling by enhancing *FOXO1* signaling-mediated M2-like macrophage activation[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 951-960. PMID: 32018116. PMCID: PMC6997502. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.049.

[24] Ying K, Chen J, Fu Z, et al. FAS-mediated circRNA-miRNA-mRNA crosstalk network regulates immune cell infiltration in cerebral infarction[J]. J Mol Neurosci, 2023, 73(2-3): 117-128. PMID: 36656441. DOI: 10.1007/s12031-023-02100-7.

[25] Zhong G, Lin Y, Huang Z. Identification of a novel circRNA–miRNA–mRNA regulatory axis in hepatocellular carcinoma based on bioinformatics analysis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 3728. PMID: 36878930. PMCID: PMC9988886. DOI: 10.1038/s41598-023-30567-2.

[26] Hu D, Cai Y, He L, et al. Identification of a CircRNA-miRNA-mRNA network and integrated analysis of immune infiltration in oral squamous cell carcinoma[J]. J Cancer, 2023, 14(2): 250-261. PMID: 36741263. PMCID: PMC9891867. DOI: 10.7150/jca.79967.

[27] Zhao R, Ni J, Lu S, et al. CircUBAP2-mediated competing endogenous RNA network modulates tumorigenesis in pancreatic adenocarcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11 (19): 8484-8501. PMID: 31584877. PMCID: PMC6814619. DOI: 10.18632/aging.102334.

[28] 闫巧霞, 高阳, 李艳春, 等. 支气管哮喘儿童外周血中NK细胞与NK样细胞水平检测[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(16): 2547-2549. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.16.25.

[29] Carpio-Pedroza JC, Vaughan G, del Rio-Navarro BE, et al. Participation of CD161(+) and invariant natural killer T cells in pediatric asthma exacerbations[J]. Allergy Asthma Proc, 2013, 34 (1): 84-92. PMID: 23406941. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3619.

[30] 杜毅, 赵德育. 生物制剂在儿童哮喘治疗中的应用及研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(7): 58-63. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.016.

[31] Temesi G, Virág V, Hadadi E, et al. Novel genes in human asthma based on a mouse model of allergic airway inflammation and human investigations[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(6): 496-503. PMID: 25374748. PMCID: PMC4214969. DOI: 10.4168/aair.2014.6.6.496.

[32] Zhou W, Chen J, Wang J. Comprehensive prognostic and immunological analysis of Ubiquitin Specific Peptidase 28 in pan-cancers and identification of its role in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(13): 6545-6576. PMID: 37450415. PMCID: PMC10373984. DOI: 10.18632/aging.204869.

[33] Jimenez-Moyano E, Ruiz A, Kløverpris HN, et al. Nonhuman TRIM5 variants enhance recognition of HIV-1-infected cells by $CD8^+$ T cells[J]. J Virol, 2016, 90(19): 8552-8562. PMID: 27440884. PMCID: PMC5021395. DOI: 10.1128/JVI.00819-16.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）