

[专题研究]

外周血单个核细胞中微小 RNA200c-3p、核因子 κ B mRNA 和膜联蛋白-5 mRNA 对儿童哮喘诊断价值的比较研究

王 静,程 亮,吴杰梅,田 玲,刘丹丹,赵怡然

(唐山市妇幼保健院儿科,河北 唐山 063000)

[摘要]目的 比较外周血单个核细胞(PBMCs)中微小 RNA200c-3p(miRNA-200c-3p)、核因子 κ B(NF- κ B)mRNA 和膜联蛋白-5(ANX-5)mRNA 对儿童哮喘的诊断价值。方法 纳入 2022 年 12 月至 2023 年 12 月间在唐山市妇幼保健院儿科就诊的 95 例哮喘儿童作为哮喘组,并分成轻度组(30 例),中度组(36 例),重度组(29 例),同期来该院体检健康儿童 40 例为对照组。使用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测单个核细胞中 miRNA-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 的表达量。测量肺功能、1s 用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)及 FEV₁/FVC 值。采用 Spearman 分析 miRNA-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 与肺功能的相关性。使用受试者工作特征(ROC)曲线比较 miRNA-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 对哮喘的诊断价值。结果 miRNA-200c-3p 和 NF- κ B mRNA 表达水平在重度组、中度组、轻度组及对照组间差异显著($F=12.58$ 和 14.81 , $P<0.01$),并依次降低。ANX-5 mRNA 表达水平在四组间差异显著($F=16.34$, $P<0.01$),并依次升高。哮喘患儿单个核细胞中 miR-200c-3p 和 NF- κ B mRNA,与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 均呈负相关(r 介于 $-0.80\sim-0.48$, $P<0.05$),ANX-5 mRNA 与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 呈正相关(r 介于 $0.48\sim0.83$, $P<0.001$)。ROC 曲线显示,外周血 PBMCs 中 miR-200c-3p 诊断儿童哮喘的 AUC 为 0.858,敏感度为 0.760,特异度为 0.893,截断值为 2.24,高于 NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 单独诊断儿童哮喘。结论 单个核细胞中 miRNA-200c-3p 对儿童哮喘的诊断效能优于 NF- κ B mRNA 及 ANX-5 mRNA 单独诊断,是儿童哮喘诊断的敏感分子标志物。

[关键词]儿童;哮喘;单个核细胞;微小 RNA-200c-3p;膜联蛋白-5;NF- κ B;诊断价值

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.01.008

[中图分类号]R179**[文献标识码]**A**[文章编号]**1673-5293(2025)01-0044-06

Comparative study on the diagnostic value of miRNA-200c-3p, NF- κ B mRNA and annexin 5 mRNA in peripheral blood mononuclear cells for childhood asthma

WANG Jing, CHENG Liang, WU Jiemei, TIAN Ling, LIU Dandan, ZHAO Yiran

(Department of Pediatrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the diagnostic value of miRNA-200c-3p, nuclear factor κ B (NF- κ B) mRNA and annexin 5 (ANX-5) mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) for childhood asthma. **Methods** A total of 95 children with asthma who visited the Department of Pediatrics at Tangshan Maternal and Child Health Hospital between December 2022 and December 2023 were included as the asthma group. This group was further divided into a mild group (30 cases), a moderate group (36 cases), and a severe group (29 cases). Concurrently, 40 healthy children who underwent physical examinations at the hospital were selected as the control group. The expression levels of miRNA-200c-3p, NF- κ B mRNA, and ANX-5 mRNA in PBMCs were measured using real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Pulmonary function was assessed by measuring forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow (PEF), and the FEV₁/FVC ratio. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationships between miRNA-200c-3p, NF- κ B mRNA, ANX-5 mRNA, and pulmonary function. The diagnostic value of miRNA-200c-3p, NF- κ B mRNA, and ANX-5 mRNA for asthma was

[收稿日期]2024-02-20**[基金项目]**河北省医学科学研究课题(20221758)**[作者简介]**王 静(1985—),女,主治医师,主要从事儿科呼吸道疾病相关研究。**[通讯作者]**赵怡然,副主任医师。

compared using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The expression levels of miRNA-200c-3p and NF-κB mRNA differed significantly among the severe, moderate, mild, and control groups ($F=12.58$ and 14.81 , respectively, $P<0.01$), decreasing sequentially across the groups. In contrast, ANX-5 mRNA expression levels showed significant differences among the four groups ($F=16.34$, $P<0.01$), increasing sequentially. In children with asthma, miRNA-200c-3p and NF-κB mRNA were negatively correlated with FEV1, PEF, and FEV1/FVC (r ranging from -0.80 to -0.48 , $P<0.05$), while ANX-5 mRNA was positively correlated with FEV1, PEF, and FEV1/FVC (r ranging from 0.48 to 0.83 , $P<0.001$). The ROC curve analysis showed that miRNA-200c-3p in PBMCs had the highest diagnostic value for childhood asthma, with an area under the curve (AUC) of 0.858 , sensitivity of 0.760 , specificity of 0.893 , and a cutoff value of 2.24 , outperforming NF-κB mRNA and ANX-5 mRNA as standalone diagnostic markers. **Conclusion** miRNA-200c-3p in mononuclear cells demonstrates superior diagnostic performance for childhood asthma compared to NF-κB mRNA and ANX-5 mRNA alone, making it a sensitive molecular biomarker for the diagnosis of childhood asthma.

[Key words] child; asthma; peripheral blood mononuclear cell; miRNA-200c-3p; annexin 5; NF-κB; diagnostic value

哮喘是一种慢性呼吸道疾病,其特征是发作性和可逆性的喘息、胸闷、呼吸急促和咳嗽^[1]。根据美国疾病控制与预防中心的报告^[2],美国 18 岁以下儿童哮喘总患病率为 8.3%。与成人相比,患有严重哮喘的儿童嗜酸性粒细胞数量、过敏原敏感性和 IgE 水平明显更高^[3]。微小 RNA(microRNA, miRNA) 是人体组织内广泛存在的可参与炎症过程的 RNA 分子。最近研究发现哮喘患者血清中多种 miRNA 存在差异性表达,并参与哮喘气道慢性炎症进展^[4]。miRNA-200c-3p 是新近发现的 miRNA 分子,定位于 3 号染色体上,功能研究显示在急性呼吸窘迫综合征患者的肺泡灌洗液和血清中均发现 miRNA-200c-3p 浓度增加,是参与肺部炎症、免疫反应、肺泡损伤和修复的重要 miRNA 分子之一^[5]。膜联蛋白-5(annexin 5, ANX-5)是膜联蛋白家族中最小的成员,具有独特的膜结合和自组装成有序二维阵列的特性^[6],其可参与调节细胞自噬、肺纤维化^[7]等多种生理过程。文献^[8]报道 ANX-5 对儿童哮喘诊断也有一定的诊断价值。NF-κB 信号通路的激活与气道炎

症密切相关,在哮喘发病机制中也起着重要的作用^[9]。目前尚鲜见报道关于微小 RNA-200c-3p(microRNA-200c-3p, miRNA-200c-3p)、膜联蛋白-5 及核因子 κB(nuclear factor-κ-gene binding, NF-κB) 对儿童哮喘诊断价值的比较。本研究旨在分析 miRNA-200c-3p、ANX-5 及 NF-κB 在儿童哮喘外周血单个核细胞中的表达差异,并比较三者对儿童哮喘的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2022 年 12 月至 2023 年 12 月间在唐山市妇幼保健院儿科就诊的 95 例哮喘儿童,为哮喘组,其中男童 50 例、女童 45 例,年龄(8.3 ± 1.8)岁,根据哮喘严重程度标准指南^[10]分成轻度组(30 例),中度组(36 例),重度组(29 例)。另选取同期来该院体检健康儿童 40 例,为对照组,其中 22 例男童、18 例女童,年龄(8.3 ± 1.9)岁。四组一般资料比较差异不显著,见表 1。

表 1 四组儿童一般资料比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of general characteristics among four groups of children ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	心率(次/min)	血氧饱和度(%)
对照组	40	22/18	8.3 ± 1.9	35.98 ± 7.59	—	—
轻度组	30	16/14	8.2 ± 1.7	36.05 ± 8.56	93.45 ± 12.54	94.36 ± 4.87
中度组	36	19/17	8.4 ± 2.1	36.36 ± 8.03	95.76 ± 20.36	91.21 ± 8.48
重度组	29	15/14	8.3 ± 1.6	36.53 ± 7.49	105.42 ± 30.27	89.37 ± 10.36
χ^2/F	—	0.056	0.352	0.042	2.341	1.365
P 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①按《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》中的哮喘诊断标准^[10];②入选患儿在 72 小时内未使用抗胆碱能类、 β_2 受体激动剂、白三烯拮抗剂或糖皮质激素等哮喘治疗药物。排除标准:①不符合上述纳入标准者;②患者临床资料不全者;③患者家拒绝参与研究者。选择同期年龄和性别匹配的健康体检儿童作为对照组。本研究经我院医学伦理委员会批准(批号:2021-022-01),符合医学伦理规则和要求。

1.3 方法

1.3.1 标本采集和处理

采集轻度、中度及重度哮喘患儿和对照组儿童体检期间空腹静脉血 5mL,先使用人淋巴细胞分离液(cytiva * HyClone 公司,货号:17-5442-02)分离出静脉血中的淋巴细胞,并按 4 000r/min 的标准离心处理 30min,试管底部即人单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMCs),经漂洗后以 1×10^5 /mL 细胞计数加至 12 孔板,并在 37℃、5%CO₂ 条件下培养于 RPMI1640 培养基中,并孵育 2h,收集细胞待下一步实验。

1.3.2 外周血单个核细胞中 miR-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 表达量的检测

提取单个核细胞总 RNA 后,采用反转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司,货号 11756500)进行反转录,获得 cDNA,采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcription PCR, qRT-PCR)法测定 miR-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 的表达量。miR-200c-3p 采用 U6 作为内参, NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 的测定采用 β -actin 作为内参。引物序列见表 2,反应体系:20 μ L:10 μ L SYBR premix Ex Taq™(2x)、2 μ L PCR Forward Primer(5 μ mol/L)、2 μ L PCR Reverse Primer(5 μ mol/L)、2 μ L 逆转录产物和 4 μ L RNA 聚合酶水。反应条件:95℃变性 30s、55℃退火 30s、72℃延伸 30s,共进行 45 个循环。 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法用于确定目标基因的相对表达水平。

1.3.3 肺功能检测

使用儿科肺量计(德国 MS-IOS JAEGER 型)检测哮喘组及对照组儿童肺功能,气压计测量 1s 用力呼气量(forced expiratory volume in the first second,

FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF),并计算 FEV₁/FVC 比值。

表 2 miR-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA PCR 引物序列

Table 2 PCR primer sequence for miR-200c-3p, NF- κ B mRNA, and ANX-5 mRNA in PCR

引物名称	引物序列
目的基因	
miRNA-200c-3p	上游 5'-GAGTGCTGAAATGTAAGGAAG-3' 下游 5'-GCAGGGTCCGAGGTATTC-3'
NF- κ B mRNA	上游 5'-CAGCACTGCCTCTAAAAAAA-3' 下游 5'-GTCCCGTCTGCTGTATCTCG-3'
ANX-5 mRNA	上游 5'-GCGAGAGGAGCACAGATACC-3' 下游 5'-GGGGTTGTTGTTGGTCTGGA-3'
内参基因	
β -actin	上游 5'-CACGAACTACCTCAACTCC-3' 下游 5'-CATACTCCTGCTTGCTGATCT-3'
U6	上游 5'-GAGAACCCCAAGATGCACAA-3' 下游 5'-GGCAGCGTGTACTTATCCTT-3'

1.4 统计学分析

采用 graphpad 17.0 行统计学分析,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,Levene 检验用于检验方差齐性,多组间的比较采用单因素方差分析,在有统计学意义的基础上用 LSD-*t* 检验行两组间的比较,相关性分析采用 Spearman 分析,对哮喘诊断的分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。

2 结果

2.1 四组间外周血单个核细胞 miRNA-200c-3p、NF- κ B mRNA 和 ANX-5 mRNA 表达水平比较

miRNA-200c-3p 表达水平在重度组、中度组、轻度组及对照组间差异显著($F = 12.58, P < 0.01$),重度组、中度组、轻度组和对照组依次降低;NF- κ B mRNA 表达水平在四组间存在显著差异($F = 14.81, P < 0.01$),重度组、中度组、轻度组和对照组依次降低;ANX-5 mRNA 表达水平在四组间存在显著差异($F = 16.34, P < 0.01$),重度组、中度组、轻度组和对照组依次升高,见表 3。

表 3 四组间单个核细胞中 miRNA-200c-3p、NF-κB mRNA 和 ANX-5 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of miRNA-200c-3p, NF-κB mRNA, and ANX-5 mRNA expression levels in mononuclear cells among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miRNA-200c-3p	NF-κB mRNA	ANX-5 mRNA
重度组	30	3.52±0.47 ^{a,b}	2.60±0.76 ^{a,b}	1.06±1.16 ^{a,b}
中度组	36	2.59±0.34	1.61±0.46	2.07±1.07
轻度组	29	2.23±0.29	1.48±0.35	2.26±0.95
对照组	40	2.01±0.62	1.25±0.42	2.57±1.26
F 值	—	12.58	14.81	16.34
P 值	—	<0.01	<0.01	<0.01

注:^a与中度组比较,^b与轻度组比较, $P<0.05$ 。

2.2 哮喘患儿 PBMCs 中 miRNA-200c-3p、NF-κB 和 ANX-5 及肺功能的相关性

哮喘患儿外周血 PBMCs 中 miRNA-200c-3p 表达水平与 NF-κB mRNA 表达水平呈正相关($r=0.66, P<0.01$), miRNA-200c-3p 与 ANX-5 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.36, P<0.01$), ANX-5

mRNA 和 NF-κB mRNA 相对表达水平之间呈负相关($r=-0.34, P<0.01$)。

哮喘患儿 PBMCs 中 miR-200c-3p 与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 呈负相关(r 介于 $-0.59 \sim -0.48, P<0.01$), NF-κB 与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 呈负相关(r 介于 $-0.80 \sim -0.51, P<0.05$), ANX-5 mRNA 与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 呈正相关(r 介于 $0.48 \sim 0.83, P<0.01$), 见表 4。

2.3 PBMCs 中 miRNA-200c-3p、NF-κB 和 ANX-5 表达水平对哮喘的诊断价值

ROC 曲线示,外周循环中 PBMCs NF-κB mRNA 表达水平诊断儿童哮喘的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.658, 95%CI 为 0.609~0.717, 敏感度为 0.619, 特异度为 0.603, 截断值为 1.21; PBMCs 中 ANX-5 mRNA 表达水平诊断儿童哮喘的 AUC 为 0.731, 95%CI 为 0.633~0.789, 敏感度为 0.745, 特异度为 0.779, 截断值为 2.27; 外周血 PBMCs 中 miR-200c-3p 诊断儿童哮喘的 AUC 为 0.858, 95%CI 为 0.761~0.877, 敏感度为 0.760, 特异度为 0.893, 截断值为 2.24, 见表 5 和图 1。

表 4 哮喘稳定期患儿 PBMCs 中 miRNA-200c-3p、NF-κB 和 ANX-5 mRNA 表达水平与肺功能的相关性

Table 4 Correlation between miRNA-200c-3p, NF-κB, and ANX-5 mRNA expression levels and pulmonary function in PBMCs of children with stable asthma

指标	miR-200c-3p		NF-κB mRNA		ANX-5 mRNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
NF-κB mRNA	0.66	<0.01 *	—	—	-0.34	<0.01 *
ANX-5 mRNA	-0.36	<0.01 *	-0.34	<0.01 *	—	—
FEV ₁	-0.59	<0.01 *	-0.51	<0.05 *	0.48	<0.01 *
PEF, %	-0.48	<0.01 *	-0.80	<0.05 *	0.72	<0.01 *
FEV ₁ /FVC	-0.52	<0.01 *	-0.65	<0.05 *	0.83	<0.01 *

注: * $P<0.05$ 。

表 5 PBMCs 中 miRNA-200c-3p、NF-κB 和 ANX-5 表达水平对哮喘的诊断价值

Table 5 Diagnostic value of miRNA-200c-3p, NF-κB, and ANX-5 expression levels in PBMCs for asthma

指标	ROC(95%CI)	截断值	敏感度	特异度	约登指数
NF-κB mRNA	0.658(0.609~0.717)	1.21	0.619	0.603	0.222
ANX-5 mRNA	0.731(0.633~0.789)	2.27	0.745	0.779	0.524
miR-200c-3p	0.858(0.761~0.877)	2.24	0.760	0.893	0.653

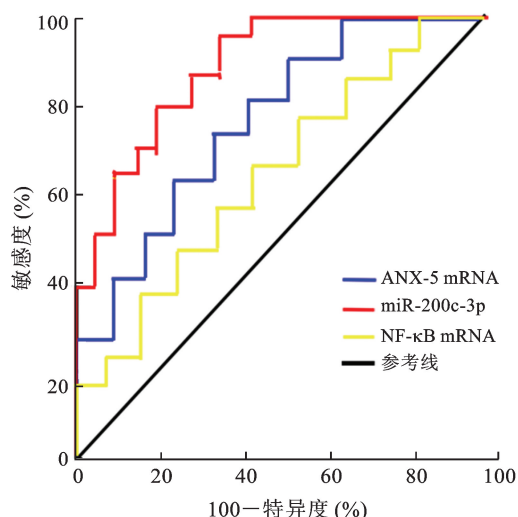


图1 PBMCs 中 miRNA-200c-3p、NF-κB mRNA 和 ANX-5 mRNA 诊断哮喘的 ROC 曲线比较

Fig.1 ROC curve comparison for miRNA-200c-3p, NF-κB mRNA, and ANX-5 mRNA in PBMCs for diagnosing asthma

3 讨论

3.1 miRNA 在儿童哮喘发病中的作用

儿童哮喘的发病机制复杂,涉及嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞等多种炎症细胞介导的气道变态反应性和重塑^[11]。及时诊断和规范治疗对于减少哮喘反复急性发作、预防气道重塑和肺功能不可逆损害至关重要^[12]。因此,寻找与儿童哮喘诊断和预后相关的分子标志物是临床急需解决的难题。

miRNA 在支气管哮喘发病过程中发挥了重要的调控作用^[13]。研究发现^[14],与健康对照者相比,支气管哮喘患者血清中含有 53 种差异表达(其中 18 种表达下调,35 种表达上调)miRNA。另外,循环中的 miR-223-5p、miR-339-3p 和 miR-454-3p 被认为是预测儿童哮喘急性发作的重要标志物^[15]。在本研究中发现哮喘患儿外周血单个核细胞中 miRNA-200c-3p 表达水平在重度组、中度组、轻度组及对照组间差异显著,且重度组中最高,提示 miRNA-200c-3p 可能参与了哮喘的急性发作过程。此外,本研究显示哮喘患儿外周血单个核细胞 miRNA-200c-3p 表达水平与肺功能指标呈负相关,提示其可能反映哮喘患儿肺功能受损程度。

3.2 ANX-5 与哮喘发病的关系

ANX-5 是 Annexin 家族中最小的成员,在膜表

面具有独特的膜结合和自组装成有序二维阵列的特性^[7]。作为一种在多种细胞类型中普遍表达的细胞内蛋白,ANX-5 对磷脂酰丝氨酸具有特定的结合亲和力,且会干扰巨噬细胞对凋亡细胞的识别,减弱胞吞作用^[16],从而发挥抑制炎症和炎症因子释放的作用。本研究发现 ANX-5 mRNA 表达水平在重度组、中度组、轻度组及对照组间差异显著,且重度组中最低,提示 ANX-5 可能参与了哮喘的急性发作的过程。本研究后续研究还显示,哮喘患者外周血单个核细胞 ANX-5 mRNA 与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 呈正相关,表明 ANX-5 mRNA 表达水平越低,肺功能受损程度越重。

3.3 细胞因子与哮喘发病的关系

哮喘发病机制涉及多种细胞和细胞因子的参与,其中 NF-κB 激活途径是目前研究较为深入的领域。NF-κB 激活可诱导的多种细胞因子[肿瘤坏死因子 α、白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-13]、生长因子、粘附因子及其受体均参与哮喘发病的分子机制^[17]。在本研究中,重度组哮喘患儿外周血单个核细胞中 NF-κB mRNA 表达较中度及轻度组显著升高,同时发现其与 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 呈负相关,与过去研究一致,显示 NF-κB 激活是参与哮喘发生和进展的重要分子机制^[18]。

在本研究中,NF-κB mRNA 表达水平与 Annexin A5 表达水平呈负相关,同时 miRNA-200c-3p 表达水平与 NF-κB mRNA 表达水平呈正相关,miRNA-200c-3p 与二者是否存在调控关系是未来的研究重点。

3.4 儿童哮喘的诊断标志物

儿童哮喘缺乏特异性的诊断标志物,本研究发现外周血单个核细胞中 miRNA-200c-3p 水平诊断儿童哮喘的 AUC 为 0.858,95% CI 为 0.761 ~ 0.877,敏感度为 76.0%,特异度为 89.3%,其诊断效能高于 NF-κB mRNA 及 ANX-5 mRNA。相关文献^[19]报道 miR-21、miR-55、miR-106a 表达水平在哮喘和过敏性鼻炎中存在显著差异,可能作为哮喘的诊断标志物。近期研究^[20]选取血清中 5 种不同的 miRNA 诊断哮喘和非哮喘的患者,结果 AUC 为 0.92,显示出其作为标志物的潜力,上述研究结果均

表明,检测患者循环或外周血单个核细胞中 miRNA 表达可能为哮喘诊断的非侵入性的分子标志物。

综上所述,本研究发现重度哮喘患儿外周血单个核细胞中 miRNA-200c-3p、NF- κ B mRNA 表达水平显著高于轻度及中度哮喘患儿,ANX-5 mRNA 表达水平随着哮喘程度加重而显著降低,单个核细胞中 miRNA-200c-3p 对儿童哮喘的诊断效能优于 NF- κ B mRNA 及 ANX-5 mRNA,是儿童哮喘诊断的潜在分子标志物。

[参考文献]

- [1]蒋萍影,唐国英.外周血 EETs 水平与咳嗽变异性哮喘患儿 Th1 和 Th2 及其细胞因子、小气道功能的相关性分析[J].中国妇幼健康研究,2024,35(2):38-43.
- [2]Zahran H S, Bailey C M, Damon S A, et al. Vital signs: asthma in children-United States, 2001-2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018, 67(5):149-155.
- [3]路黎娟,徐梅佳,董焱,等.支气管哮喘患儿血清骨膜蛋白、IL-13 和 miR-155 水平相关性的研究[J].中国妇幼健康研究,2022,33(5):41-46.
- [4]Kho A T, McGeachie M J, Moore K G, et al. Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma[J]. Respir Res, 2018, 19(1):128.
- [5]Liu Q, Du J, Yu X, et al. MiRNA-200c-3p is crucial in acute respiratory distress syndrome [J]. Cell Discov, 2017, 3:17021.
- [6]Bouter A, Carmeille R, Gounou C, et al. Review: annexin-A5 and cell membrane repair[J]. Placenta, 2015, 36 Suppl 1:S43-49.
- [7]Luo C, Ji X, Fan J, et al. Annexin A5 promotes macrophage activation and contributes to pulmonary fibrosis induced by silica particles[J]. Toxicol Ind Health, 2016, 32(9):1628-1638.
- [8]Tahan F, Akar H H, Saraymen B. Exhaled breath condensate annexin A5 levels in exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a preliminary study[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2015, 43(6):538-542.
- [9]Hoesel B, Schmid J A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. Mol Cancer, 2013, 12:86.
- [10]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)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [11]Saglan S, Custovic A. Childhood asthma: advances using machine learning and mechanistic studies [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(4):414-422.
- [12]Pavord I D, Afzalnia S, Menzies-Gow A, et al. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management [J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(2):148-160.
- [13]McGeachie M J, Davis J S, Kho A T, et al. Asthma remission: predicting future airways responsiveness using an miRNA network[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(2):598-600.
- [14]Chen Y, Mao Z D, Shi Y J, et al. Comprehensive analysis of miRNA - mRNA - lncRNA networks in severe asthma[J]. Epigenomics, 2018, 11(2):115-131.
- [15]Kho A T, McGeachie M J, Moore K G, et al. Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma[J]. Respir Res, 2018, 19(1):128.
- [16]Ghislat G, Aguado C, Knecht E. Annexin A5 stimulates autophagy and inhibits endocytosis[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt1):92-107.
- [17]Park M H, Hong J T. Roles of NF- κ B in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches [J]. Cells, 2016, 5(2):15.
- [18]Panda L, Gheware A, Rehman R, et al. Linoleic acid metabolite leads to steroid resistant asthma features partially through NF- κ B[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):9565.
- [19]Panganiban R P, Lambert K A, Hsu M H, et al. Isolation and profiling of plasma microRNAs: biomarkers for asthma and allergic rhinitis[J]. Methods, 2019, 152:48-54.
- [20]Milger K, Götschke J, Krause L, et al. Identification of a plasma mi RNA biomarker signature for allergic asthma: a translational approach[J]. Allergy, 2017, 72(12):1962-1971.

[专业责任编辑:侯 伟]

[中文编辑:牛 惠;英文编辑:李晓雪]