

· 临床研究 ·

不同证型特应性皮炎患者皮损 microRNAs 表达谱的研究

吴志洪*, 苏传丽, 钟江, 黄涛, 徐张杰, 岳天天

(广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要:目的 探讨特应性皮炎(AD)患者皮损中炎症相关 microRNAs 及趋化因子的表达水平与其中医证型的关联。方法 AD 患者 79 例辨证分型(湿热内蕴、脾虚湿盛、血虚风燥)后,分别采用 qPCR 和免疫组化法检测皮损标本中的 5 个炎症相关 microRNAs 及趋化因子的表达情况,并对不同证型皮损中 microRNAs 差异表达的免疫调节作用进行分析。结果 湿热内蕴组中 miR-21 相对表达量上调而 miR-125b 下降明显,两者与血虚风燥组及正常对照组相比差异均有显著性意义($P < 0.01$);此时 TARC/CCL17 表达量较高,阳性颗粒主要分布于基底层和真皮层。脾虚湿盛组中 miR-155 表达量较高,明显高于其他 2 组和正常对照组($P < 0.01$),miR-203 虽有所下调,但与其他几组相比差异均不具有统计学意义($P > 0.05$);此时皮损中表达最高的是 CTACK/CCL27 分子,散在分布于表皮与真皮,RANTES/CCL5 与湿热内蕴组相比亦表达上调。血虚风燥组中 miR-146a 的表达水平有所上调,与湿热内蕴组及正常对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$);RANTES/CCL5 表达增高,明显高于湿热内蕴组($P < 0.01$);TARC/CCL17 分子与脾虚湿盛组相比亦有所上调。结论 microRNAs 分子表达谱在 AD 不同证型患者皮损中存在差异表达,其介导的不同免疫炎症组织损伤可能是 AD 不同临床表现的物质基础。

关键词:特应性皮炎;microRNAs;表达谱;趋化因子

中图分类号:R246.7 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2017)01-0014-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0014

Researches on MicroRNAs Expression Profiles in Lesions of Atopic Dermatitis Patients with Different Syndromes

WU Zhi-hong*, SU Chuan-li, ZHONG Jiang, HUANG Tao, XU Zhang-jie, YUE Tian-tian

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, 530023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the relationship between expression profiles of microRNAs and chemokines and Chinese medicine syndromes in the skin lesions of patients with atopic dermatitis. **METHODS** 79 patients of AD were divided into three groups(group of internal damp-heat accumulation, group of excessive dampness due to spleen deficiency and group of blood deficiency and wind-dryness) according to syndrome differentiation. The qPCR and immunohistochemistry techniques were used to detect the expression characteristics of five microRNAs and three chemokines related to skin inflammations in AD. Immunoregulation of these differential expressions were statistically analyzed. **RESULTS** Increased expression levels of miR21 and decreased expression levels of miR125b were seen in the group of internal damp-heat accumulation, which were significantly different from the normal control group and the group of blood deficiency and wind-dryness($P < 0.01$). At the same time the higher expression of TARC/CCL17 was noticed and the positive molecules were seen located in the basal layer of the epidermis and dermis. The expression of miR-155 was significantly higher than the other two groups and the normal control group in the group($P < 0.01$). The expression of miR203 decreased, but no statistically significant difference were noticed when compared to the other groups($P > 0.05$). The highest expression of CTACK/CCL27 molecules were seen scattered in the epidermis and dermis. In the group of blood deficiency and wind-dryness, miR-146 expression has been raised, with significant statistical difference from the other groups($P < 0.01$). RANTES/CCL5 expression increased, higher than the group of internal damp-heat accumulation($P < 0.01$). The same change was seen for TARC/CCL17 expression. **CONCLUSION** The microRNA expression profiles differentially expressed in AD patients with different syndromes, leading to different inflammatory tis-

收稿日期:2016-08-17;修稿日期:2016-10-20

基金项目:国家自然科学基金(81360599);广西自然科学基金(2013GXNSFAA019148);广西壮族自治区卫生计生厅课题(GZZY13-17)

作者简介:吴志洪(1975-),男,湖北仙桃人,广西中医药大学第一附属医院副教授,副主任医师。*通信作者:wuzhihong_doc@163.com

sue damages. These findings reveal the pathogenesis molecular mechanisms of AD.

KEY WORDS: atopic dermatitis; microRNAs; expression profile; chemokines

特应性皮炎(AD)是一种儿童常见的遗传性和免疫性疾病,中医认为是由于脾肾亏虚,外加风、湿、热诸邪,相搏于皮肤而发病。AD 反复发作和缓解的过程,正是心火亢盛(湿热内蕴)和脾虚相互交替起主导作用的结果,长期病程导致血虚风燥。小 RNA(microRNAs, miRNAs)是近年来发现的能调节免疫靶基因表达的一组单链小分子 RNA,通过转录后水平抑制靶基因的表达,在 AD 免疫反应的各个阶段都可发挥重要的调控作用。SONKOLY E 发现 miR-155 主要表达在侵袭性的免疫细胞中,随着 T 细胞亚群的活化分化而上调,可通过靶基因 CTLA-4 分子直接负向调控 T 淋巴细胞免疫^[1]。LYU Y 等发现 miR-203 和 miR-483-5p 分子在 AD 患儿血清中表达增加,miR-203 上调与 sTNFRI 及 sTNFRII 分子相关;在部分血清 IgE 异常表达患儿尿液中 miR-203 分子明显下调,这种患者预后较差^[2]。Rebane A 则发现慢性 AD 患者 miR-146a 可抑制 IFN- γ 诱导的与 CCL5、CCL8、泛素 D 相关的众多前炎症因子;在 miR-146a 缺乏的小鼠真皮大量的炎症细胞浸润,CCL5 为 miR-146a 的直接靶分子之一,miR-146a 可通过核转录因子 kappa B 途径缓解慢性皮炎症状^[3],这些研究均表明 miRNAs 分子与趋化因子在 AD 病程中作用显著。目前国内外研究证据表明 miRNAs 分子与 AD 密切相关,其中有 5 个主要介导免疫炎症反应分子(miR-21、miR-155、miR-125b、miR-146a 和 miR-203)在 AD 病程中作用显著,但每个分子在 AD 不同病程中所起作用及相互关系尚不明了^[4-6]。为探明 AD 各证型 miRNAs 表达谱与与皮损中 CXC 和 CC 型趋化因子之间关系,本文运用 qPCR 和免疫组化法检测 79 例 AD 患者皮损中这 5 个分子和相应趋化分子的表达水平,并对其结果进行分析,现报道如下。

1 临床资料

入选患者均来自我科 2013 年 3 月—2015 年 5 月门诊 AD 病例 276 例,患者均符合 Willimans 1994 年提出的 AD 诊断标准^[7]。本实验排除资料不全以及合并有其他疾病等因素的患者后,实际研究对象 79 例分组为湿热内蕴证组 26 例、脾虚湿盛证组 28 例和血虚风燥证组 25 例(辨证分型标准参照《中医皮肤性病学(临床版)》^[8]及《中医皮肤科病

症诊断疗效标准》^[9]等),年纪 2~15 岁,病程 1 a 以上,每年缓解期 ≤ 3 月者;另外设立正常对照组 21 例。本研究经广西中医药大学附属第一医院医学伦理委员会审查后批准,并获得全部患者的知情同意。

2 方法

2.1 试剂

一抗 TARC/CCL17、CTACK/CCL27、RANTES/CCL5 与即用型 SABC 免疫组化染色试剂盒均购自武汉博士德和北京中杉金桥生物技术公司。TRizol 和反转录试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;qPCR 检测试剂盒和 Wizard DNA 纯化试剂盒购自美国 Promega 公司;所有引物均由中国北京赛百盛基因技术有限公司合成。

2.2 皮损组织中 miR-21、miR-155、miR-125b、miR-146a 和 miR-203 表达水平检测

皮肤标本:留取 AD 患者四肢或颈部典型病变皮损边缘的标本,且 1 周内未应用药物外用治疗。环钻法取直径约 4 mm 的皮肤标本,同期 21 例正常的皮肤组织作为正常对照组。不同证型 AD 患者皮损组织标本无菌 PBS 溶液清洗后加入 Trizol 处理进行 RNA 抽提,然后使用分光光度计测量 RNA 的浓度和纯度。选取 D260/D280 >1.8 和 D260/D230 >2.0 的 RNA 用于 miRNAs 分析,以 U6 作为内参照,设计其特异性茎环反转录引物(引物序列见表 1),参照反转录试剂盒说明书加样,将 RNA 反转录成 cDNA。然后以 cDNA 为模板,利用 qPCR 检测试剂盒进行 PCR 扩增。根据每孔荧光信号达到阈值时经历的循环数作为 Ct 值,采用相对定量法($\Delta Ct = Ct_{miRNA} - Ct_{U6}$),以 $2^{-\Delta Ct}$ 表示目的基因相对表达量。

2.3 皮损中趋化因子 TARC/CCL17、CTACK/CCL27 和 RANTES/CCL5 分子的表达水平检测

取患者皮损部位组织分别经 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋后,用防脱片制成 4 μ m 石蜡切片,采用 SABC 免疫组化染色法,将石蜡组织切片裱于经多聚赖氨酸处理的清洁载玻片上,60 $^{\circ}$ C 烘烤 20 min;滴加一抗(抗体稀释浓度为 1:500),37 $^{\circ}$ C 60 min;滴加生物素标记的二抗,37 $^{\circ}$ C 30 min;滴加三抗(SABC),37 $^{\circ}$ C 30 min;DAB 显色,苏木素复染,1% 盐酸乙醇分化。以上步骤均用 0.01 mol/L PBS

(PH7.4)冲洗 3 次,每次 5 min,PBS 为空白对照。

表 1 miR-21、miR-203、miR-125b、miR-146a 和 miR-155 mRNA 引物序列

基因	引物序列(5'→3')
hsa-miR-146a	UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU
hsa-miR-146a RT	CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGAACCCATGGA
hsa-miR-146a F	ACACTCCAGCTGGGTGAGAAGTGAAT
hsa-miR-125b	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA
hsa-miR-125b RT	CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGTCACAAGTT
hsa-miR-125b F	ACACTCCAGCTGGGTCCCTGAGACCCCT
hsa-miR-21	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA
hsa-miR-21 RT	CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGTCAACATCA
hsa-miR-21 F	ACACTCCAGCTGGGTAGCTTATCAGACT
hsa-miR-155	UUAUAUGCUGAUCGUGAUAGGGGU
hsa-miR-155 RT	CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGACCCCTAT
hsa-miR-155 F	ACACTCCAGCTGGGTTAATGCTAATCGT
hsa-miR-203	GUGAAAUGUUUAGGACCACUAG
hsa-miR-203 RT	CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGCTAGTGGT
hsa-miR-203 F	ACACTCCAGCTGGGGTGAATGTTTA
All R	TGGTGTCTGGAGTCG
U6 F	CTCGCTTCGGCAGCACA
U6 R	AACGCTTCACGAATTTGCGT

高倍镜下随机选取 5 个视野(每视野细胞数不少于 200 个),按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行综合计分。按染色强弱计分:阴性为 0 分,淡黄色染色为 1 分,中度黄色染色为 2 分,棕褐色染色为 3 分。阳性细胞所占百分比≤10%记为 0 分,10%~25%(含 25%)为 1 分,25%~50%(含 50%)为 2 分,50%~75%(含 75%)为 3 分,>75%为 4 分。以上 2 项分值的乘积作为评定的最后得分;9~12 分为强阳性(3+),6~8 分为阳性(2+),1~4 分为弱阳性(+),0 分为阴性(-)。用显微成像系统采集相应的图像,应用 Image-Pro plus6.0 图像彩色分析系统进行图像半定量分析,测定每个视野内阳性表达区域的积分光密度值(IOD)。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较均采用配对 t 检

验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

辨证分型 79 例 AD 患者皮损组织中 miR-21、miR-155、miR-146a 和 miR-203 表达水平检测结果如表 2 所示。qPCR 检测结果显示,以 U6 为内参照,湿热内蕴组中 miR-21 相对表达量与血虚风燥组相比上调显著,差异有统计学意义($P < 0.01$);同时亦高于正常对照组。miR-125b 则是在湿热内蕴组中下调明显,与正常对照组和血虚风燥组相比差异均有统计学意义($P < 0.01$)。脾虚湿盛组中 miR-155 表达量较高,明显高于其他两组和正常对照组($P < 0.01$);而血虚风燥组中 miR-146a 的表达水平有所上调,与湿热内蕴组及正常对照组相比差异有统计学意义。miR-203 虽在脾虚湿盛组中有所下调,但与其他几组相比差异均不具有统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组 miR-21、miR-203、miR-125b、miR-146a 和 miR-155mRNAs 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-21	miR-155	miR-125b	miR-146a	miR-203
湿热内蕴	26	3.64±0.98	2.07±0.85	0.38±0.22	0.62±0.37	0.83±0.38
脾虚湿盛	28	1.75±0.66**	9.18±1.70**	0.72±0.41**	0.81±0.35	0.54±0.36**
血虚风燥	25	0.64±0.30##	4.32±0.96##	0.94±0.46**	1.56±0.82##	0.90±0.45##
正常对照	21	0.62±0.29##	1.57±0.38##△	1.34±0.65△△	0.85±0.39△△	0.89±0.34##

注:与湿热内蕴组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与脾虚湿盛组比较,## $P < 0.01$;与血虚风燥组比较,△△ $P < 0.01$ 。

不同证型 AD 病例皮损中趋化因子 TARC/CCL17、CTACK/CCL27 和 RANTES/CCL5 分子

的表达水平检测结果如下:79 例 AD 标本中不同证型皮损中趋化因子表达水平和表达部位存在明显差

异。CTACK/CCL27 的表达以胞质和胞浆内出现棕黄至棕褐色颗粒者为阳性细胞, TARC/CCL17、和 RANTES/CCL5 则为胞膜、胞浆呈黄色颗粒状(见图 1), 其中 RANTES/CCL5 成片或灶状分布于皮损的中上部, 呈棕黄或深棕色。不同证型 AD 病例皮损中各组趋化因子的阳性表达量用积分光密度

表 3 各组皮损中趋化因子表达水平的检测($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TARC/CCL17	CTACK/CCL27	RANTES/CCL5
湿热内蕴组	26	70.28±13.65	25.13±3.90	11.24±3.57
脾虚湿盛组	28	69.84±14.21	48.71±9.37**	43.57±8.90**
血虚风燥组	25	32.15±6.04**#	43.95±11.27**	3.17±0.86**#

注:与湿热内蕴组比较, ** $P < 0.01$; 与脾虚湿盛组比较, # $P < 0.01$ 。

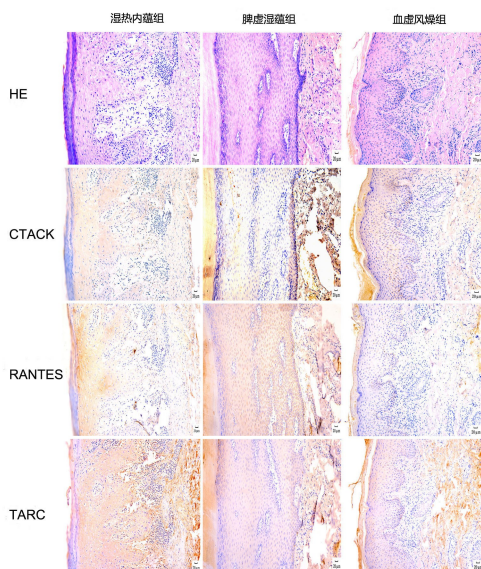


图 1 趋化因子在不同证型皮损中的表达

4 讨论

本研究表明, 5 个炎症相关 microRNA 分子和趋化因子在 AD 不同证型皮损和正常对照组中表达水平存在明显差异。TARC/CCL17 在湿热内蕴组中表达较高, 皮损标本内 miR-125b 下降明显而 miR-21 相对表达量上调, 患者皮损多为潮红肿胀, 脂水淋漓等湿热内蕴之表现。SONKOLY E 认为 TNF- α 通路 with miR-125b 在 AD 中表达下调相关, 而另一个相关分子则是 miR-146a。TNF- α 可协同 Th2 型细胞趋化因子 TARC/CCL17 诱导扩大炎症反应, 引起 CTACK/CCL27 的表达增强^[10]。MACHURA E 等也发现在 AD 患者血清中 TARC/CCL17 和 CTACK/CCL27 表达水平明显高于荨麻疹或过敏性哮喘患者, 炎症倾向于迁延不愈^[11]。综上分析, 我们认为湿热内蕴组 miR-125b 下降可能通过 TNF- α 相关通路诱导 TARC/CCL17 分子的

值计算, 湿热内蕴组 TARC/CCL17 表达量较高, 主要见于在基底层和真皮层阳性表达。脾虚湿盛组中表达最高的是 CTACK/CCL27 分子, 散在分布于表皮与真皮。RANTES/CCL5 分子则是在脾虚湿盛组和血虚风燥组中表达量明显上调。结果见表 3。

表达, 从而引起真皮炎症细胞的浸润(湿毒和热邪蕴结在真皮层)。此时 miR-21 有所上调, 但其调节机制及与 miR-125b 的关系目前尚不明了。Staedel C 认为 miR-125 和 miR-21 等分子均共同参与机体对抗细菌感染的免疫应答反应中, miR-21 可能与细菌感染相关^[12]。

AD 脾虚湿盛组中 miR-203 相对表达量有所下调, 而 miR-155 上调显著, 此时 CTACK/CCL27 表达水平明显高于其他 2 组, RANTES 亦有部分表达。miR-203 是皮肤特异性的 microRNA 分子, 在许多黏膜病毒感染性疾病如卵巢癌和鼻咽癌等肿瘤组织中高表达^[13]。miR-203 同时也是表达有组织特异性的发育调控因子, 在增殖细胞中低表达, 其高表达抑制增殖, 诱导并促进细胞分化。CTACK/CCL27 主要由皮肤角质形成细胞产生, 它是表皮表现出正常生长周期的重要分子。Simka 认为如果 CTACK/CCL27 功能障碍将导致骨髓衍生角化细胞前体向表皮创面聚集受限, 最终引起皮肤慢性创面的难愈合^[14]。因此我们推测 miR-203 相对表达量下调可能与表皮角质细胞抑制细胞异常过度增殖分化相关, 而 CTACK/CCL27 的上调则是促进表皮细胞的正常角化, 但 miR-203 是否通过 CTACK/CCL27 介导免疫调控作用尚不得而知。此外, miR-155 是一个典型的多功能 miRNA, 它参与了血细胞生成、炎症和免疫等多种生物学过程^[15]。YANG LL 发现伤口部位的 miR-155 表达急性下调可减弱炎症反应和纤维化反应, miR-155 拮抗剂可引起前炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 释放减少而抗炎因子 IL-10 表达增加^[16]。MALMHALL C 在呼吸道过敏性炎症小鼠模型中发现 miR-155 可以修改 Th2 性免疫反应, 介导嗜酸性粒细胞浸润的炎症反应^[17]。嗜

酸性粒细胞浸润意味着病程的慢性化和表皮角化失常,因此 miR-155 可能和 RANTES/CCL5 协同作用引起皮疹的向慢性化发展。概括来说,在脾虚湿盛组皮损中,正常角化(miR-203 和 CTACK/CCL27 的调节)和慢性化发展(miR-155 和 RANTES/CCL5 的介导)两种趋化因素同时存在,疾病可向两个不同方向进展。

本研究表明血虚风燥组 miR-146a 相对表达量明显上调,与湿热内蕴组及正常对照组相比差异有统计学意义。miR-146a 是一个具有抗炎特性的 NF- κ B 通道依赖型 miRNA。PERRY MM 等发现在人肺泡 A549 上皮细胞中 IL-1 β 诱导的 miR-146a 和 miR-146b 分子可负向调节 IL-8 和 RANTES/CCL5 的表达释放;miR-146a、IL-8 和 RANTES 的作用主要是通过 NF- κ B 和 JNK-1/2 通路^[18]。RANTES/CCL5 高表达可导致表皮重塑引起慢性苔藓样改变,而 TARC/CCL17 分子表达亦有部分表达,可能与 Th17 细胞介导免疫相关,具体作用机制尚不明了。

从上述结果可以看出,microRNA 分子和趋化因子在不同证型 AD 患者皮损中存在明显的差异表达,这可能是不同 AD 临床表现的物质基础。miRNAs 表达谱在 AD 皮肤黏膜免疫中起着至关重要的作用,下一步将对分析患者血液和尿液中 miRNAs 及相关因子的表达情况,以期为 AD 的中医辨证分型的规范化及治疗提供有价值的分子靶点。

参考文献:

[1] SONKOLY E, JANSON P, MAJURI ML, et al. miR155 is over expressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 581-589.

[2] LYU Y, QI R, XU J, et al. Profiling of serum and urinary miRNAs in children with atopic dermatitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115448.

[3] REBANE A, RUNNEL T, AAB A, et al. MicroRNA146 alleviates chronic skin inflammation in a topic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 836-847.

[4] REBANA A. MicroRNA and allergy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 888:331-352.

[5] ROZALSKI M, RUDNICKA L, SAMOCHOCKI Z. MiRNA in atopic dermatitis[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2016, 33(3): 157-162.

[6] RALFKIAER U, LINDAHL LM, LITMAN T, et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12): 7207-7217.

[7] WILLIAMS HC, BURNEY PG, STRACHAN D, et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 1994, 131(3): 383-396.

[8] 范瑞强, 邓丙戌, 杨志波. 中医皮肤性病学(临床版)[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 314-325.

FAN RQ, DENG BX, YANG ZB. *Dermatovenerology of Traditional Chinese Medicine(Clinical Version)*[M]. Beijing: Scientific and technical documentation press, 2010: 314-325.

[9] 国家中医药管理局. 中医皮肤科病症诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药出版社, 2012: 207.

State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Standards of Chinese Traditional Medicine Industry for Chinese Syndromes Diagnosis in the People's Republic of China*[M]. Beijing: China medical science press, 2012: 207.

[10] SONKOLY E, STTAHLE M, PIVARCSI A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2008, 33(3): 312-315.

[11] MACHURA E, RUSEK ZYCHMA M, JACHIMOWICZ M, et al. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(3): 278-284.

[12] STAEDDEL C, DARFEUILLE F. MicroRNAs and bacterial infection[J]. *Cell Microbiol*. 2013, 15(9): 1496-1507.

[13] GREITHER T, GROCHOLA LF, UDELNOW A, et al. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1): 73-80.

[14] SIMKA M. Delayed healing of chronic leg ulcers can result from impaired trafficking of bone marrow derived precursors of keratinocytes to the skin[J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(3): 637-641.

[15] SORIANO JB, RODRIGUEZ-ROISIN R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(4): 363-367.

[16] YANG LL, LIU JQ, BAI XZ, et al. Acute down regulation of miR155 at wound sites leads to a reduced fibrosis through attenuating inflammatory response[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(1): 153-159.

[17] MALMHALL C, ALAWIEH S, LU Y, et al. MicroRNA 155 is essential for T(H)2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1429-1438.

[18] PERRY MM, WILLIAM AE, TSITSIO E, et al. Divergent intracellular pathways regulate interleukin-1-beta-induced miR146a and miR146b expression and chemokine release in human alveolar epithelial cells[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(20): 3349-3355.

(编辑:周建英)