

- nomodulatory properties for bone regeneration[J]. J Mater Chem B, 2020,8(24):5280-5292.
- [33] Wu D, Chang X, Tian J, et al. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field; release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis[J]. J Nanobiotechnology, 2021,19(1):209.
- [34] Filippi M, Dasen B, Guerrero J, et al. Magnetic nanocomposite hydrogels and static magnetic field stimulate the osteoblastic and vasculogenic profile of adipose-derived cells[J]. Biomaterials, 2019,223:119468.
- [35] Silva AS, Santos LF, Mendes MC, et al. Multi-layer pre-vascularized magnetic cell sheets for bone regeneration[J]. Biomaterials, 2020, 231:119664.
- [36] Li X, Wei Z, Lv H, et al. Iron oxide nanoparticles promote the migration of mesenchymal stem cells to injury sites[J]. Int J Nanomedicine, 2019,14:573-589.
- [37] Xia Y, Guo Y, Yang Z, et al. Iron oxide nanoparticle-calcium phosphate cement enhanced the osteogenic activities of stem cells through WNT/ β -catenin signaling[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 104:109955.
- [38] Santos LF, Sofia Silva A, Mano JF. Complex-shaped magnetic 3D cell-based structures for tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2020, 118:18-31.
- [收稿日期 2022-03-16][本文编辑 韦 颖]
- 本文引用格式
苏之文,吴德光,李东泰,等. 磁响应纳米材料在骨组织工程中的应用[J]. 中国临床新医学,2022,15(6):557-562.

新进展综述

miR-155 对变应性鼻炎患者 ILC2 转录因子 GATA3 调控作用的研究进展

黄雪颖, 李荣荣, 张少杰, 唐凤珠(综述), 瞿申红(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81960816)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科(黄雪颖,李荣荣,张少杰,唐凤珠,瞿申红); 530021 南宁,广西医科大学研究生院(黄雪颖)

作者简介: 黄雪颖,在读硕士研究生,研究方向:变应性鼻炎发病机制的基础研究。E-mail:594477097@qq.com

通信作者: 瞿申红,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:变应性鼻炎发病机制的基础研究、耳鼻咽喉科疾病及侧颅底疾病临床研究。E-mail:qshdoctor@163.com

[摘要] II型固有免疫细胞(ILC2)受刺激后可产生Th2型细胞因子,促进变应性鼻炎(AR)迟发相反应。miR-155在免疫系统的发育、免疫细胞的成熟分化以及维持免疫功能中都发挥至关重要的作用。GATA结合蛋白3(GATA3)是能够促进ILC2发育成熟的转录因子,而在肿瘤研究中,GATA3是miR-155的靶基因。该文对参与AR鼻黏膜中的ILC2转录因子GATA3及可干扰其表达的miR-155作一综述。

[关键词] 变应性鼻炎; II型固有免疫细胞; GATA结合蛋白3; microRNA-155

[中图分类号] R 765.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)06-0562-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.06.20

Research progress in the regulation of miR-155 on the transcription factor GATA3 of ILC2 in allergic rhinitis patients HUANG Xue-ying, LI Rong-rong, ZHANG Shao-jie, et al. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Type II innate lymphoid cells(ILC2) are stimulated to produce T-helper lymphocyte type 2(Th2) cytokines, which promote late phase reaction in allergic rhinitis(AR). Micro ribonucleic acid-155(microRNA-155, miR-155) plays a crucial role in the development of the immune system, the maturation and differentiation of immune cells and the maintenance of immune function. GATA binding protein 3(GATA3) is a transcription factor that can promote

the development and maturation of ILC2, and in tumor research, GATA3 is the target gene of miR-155. In this paper, we mainly review the transcription factor GATA3 of ILC2 which is involved in AR in nasal mucosa and miR-155 which can interfere with GATA3 expression.

[**Key words**] Allergic rhinitis(AR); Type II innate lymphoid cells(ILC2); GATA binding protein 3(GATA3); Micro ribonucleic acid-155 (microRNA-155, miR-155)

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是由免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,以阵发性喷嚏、流水样涕、鼻痒、鼻塞为鼻部主要症状,以眼痒、流泪及皮肤瘙痒为伴随症状。据报道约有 40% AR 患者伴有哮喘症状^[1]。研究显示,国内 AR 患病率为 4% ~ 38%^[2],呈上升趋势。AR 的免疫学发病机制通常被认为是由 Th1/Th2/Th17 细胞失衡引起的适应性免疫反应。作为最先接触空气中抗原的鼻黏膜,固有免疫是抵御酶活性过敏原入侵的第一道屏障^[3]。本文就固有免疫在启动 AR 的适应性免疫中的作用机制研究现状综述如下。

1 II 型固有免疫细胞(type II innate lymphoid cells, ILC2)在 AR 中的功能

1.1 固有免疫在 AR 中的研究进展 固有免疫由屏障结构、固有免疫分子和固有免疫细胞(innate lymphoid cells, ILCs)构成。参与 AR 中的 ILCs 主要包括单核吞噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、肥大细胞、嗜碱性粒细胞。在 AR 的致敏阶段,酶活性变应原可破坏鼻黏膜屏障,通过接触 DC 表面的 Toll 样受体启动适应性免疫反应。DC 诱导 T 淋巴细胞分化为 Th2 型细胞,促进 B 淋巴细胞分泌 IgE, IgE 结合肥大细胞、嗜碱性粒细胞及 DC 表面受体 FcεRI 形成 IgE-FcεRI 复合物,导致机体致敏。当机体再次接触变应原时, IgE-FcεRI 与变应原作用诱发以鼻部症状为主的速发相超敏反应。致敏的 ILCs 如肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放组胺、白三烯、前列腺素、血小板活化因子等炎性介质,使得 Th1/Th2 平衡向 Th2 优势方倾斜,放大并持续引起以鼻黏膜水肿为主的迟发相反应。

1.2 ILC2 在 AR 中的作用 ILCs 起源于骨髓中的共同淋巴样祖细胞,属于非 T 细胞、非 B 细胞、非 NK 细胞^[4-6]。ILCs 具有淋巴细胞的典型形态,与 T、B 淋巴细胞也有着共同的起源,但却没有抗原特异性受体,不经历受体基因重排和克隆选择,也不具有髓系细胞的标志物和形态特征^[7]。ILCs 可分泌多种与辅助性 T 细胞相关的细胞因子,根据表达的转录因子 DNA 结合抑制因子 2 的不同,分为 I 型、II 型、III 型。其中 II 型 ILCs 与 AR 最密切相关, ILC2 在骨髓中受转录因子孤核酸受体 α、自主生长因子 1、GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA3)、转录因子 1、

Bcl-2 的调控发育成熟,后定居于鼻黏膜固有层。当鼻黏膜上皮细胞受到抗原刺激后,分泌大量的白细胞介素(interleukin, IL)-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素。其中上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞以及肥大细胞产生的 IL-33 与 ILC2 生长刺激表达基因 2 结合后,能分泌 Th2 型细胞因子,包括大量的 IL-5、IL-13,少量的 IL-4、IL-9 和粒细胞集落因子。上皮细胞产生的 IL-25 并经由 IL-25R 诱导 ILC2,也可产生 Th2 型细胞因子。细胞因子 IL-5、IL-13 和 IL-4 为 Th2 细胞的重要调质,刺激 B 淋巴细胞分泌 IgE^[8]。它们的表达能刺激噬酸粒细胞浸润,促进杯状细胞黏液的分泌,参与组织修复,还能引起肥大细胞增多和肌肉收缩^[9],扩大局部由 Th2 驱使的变应性炎症^[8]。有研究证实,在肿瘤中 GATA3 是 miR-155 的靶基因^[9],而 GATA3 又是 ILC2 的分化调控因子^[10]。microRNA-155(miR-155)可能在变态反应性疾病的发病中也起着重要的作用,例如哮喘、过敏性鼻炎^[11]和特发性皮炎^[12]。ILC2 和 Th2 细胞具有共同的转录因子 GATA3。

2 GATA3

GATA3 是一种锌指蛋白,属于转录因子 GATA 家族的一员。GATA 家族对一致性序列(T/A)GATA(A/G)具有高度亲合性,是一类能识别 GATA 基序并与之结合的转录调节因子^[13-14]。目前研究表明, GATA3 在 Th2 细胞的分化过程中不可或缺,它通过调节 Th2 相关细胞因子基因的组蛋白修饰,如组蛋白 H3 赖氨酸 4 的甲基化,使染色质重构,利于转录因子结合,促进 Th0 向 Th2 细胞分化,是反映 Th2 型免疫反应的主要标志之一。GATA3 大量表达,不仅能够促进 Th2 分化,促进 Th2 相关细胞因子如 IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达^[15],还能抑制 Th1 分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-γ、IL-2。研究表明, GATA3 基因在 AR 患者和动物模型的血液单个核细胞中过度表达,在 AR 的发生发展中起关键作用^[16]。在 Th1/Th2 平衡中, GATA3 除了能够促进 Th2 优势分化,也可作为调控因子促进 ILC2 的分化,控制 IL-13 及人基质裂解素 2 的表达^[17]。有研究对 AR 患者鼻黏膜中转录因子 FOXP3、GATA3 和 T-bet 的表达数量进行研究,结果表明过敏患者产生 GATA3 的比例更高^[18-19]。T-bet 在 AR 患者外周血单核细胞中的表达下调^[20]。在

Nakamura 等^[19]的研究中,经抗原激发后的 AR 患者鼻黏膜中 GATA3、IL-5 和粒-巨细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的表达同时出现上调。

3 miR-155

microRNAs (miRNAs) 在总 RNA 中占比 2%, 是一类长度 19 ~ 22 个核苷酸, 具有调控作用的内源性非编码小 RNA 片段。miRNAs 通过结合目标 RNA 的 3 端非编码区, 进行分解或翻译抑制, 从而改变目标 RNA, 于基因转录后进行调节^[21]。miR-155 是与免疫炎症反应紧密相关的 miRNAs 之一, 它不仅参与获得性免疫应答反应, 还与天然免疫应答反应有关。在巨噬细胞中, 它可以被多种信号分子所诱导表达, 而高表达的 miR-155 也可进一步促进巨噬细胞发挥。也有研究认为 miR-155 参与调节巨噬细胞的凋亡^[22]。在 B 淋巴细胞的发育过程中 miR-155 可促进其生发中心的分化及成熟, 而抑制 miR-155 可使 B 淋巴细胞在生发中心的功能发生障碍^[23]。在 T 细胞中, 它主要诱导 Th1 细胞的分化, 而相对抑制 Th2 细胞的分化^[24]。miR-155 在大部分免疫炎症及自身免疫性疾病中的表达升高, 如类风湿性关节炎和胃炎等^[25-26]。但在某些免疫炎症及自身免疫性疾病中, miR-155 的表达则呈降低趋势。特发性皮炎患者与正常健康人相比, 其外周血中 Th17 细胞所占的比例显著增高; 皮损及外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中 miR-155 表达显著升高; 在外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞中 IL-17 mRNA 表达显著升高, 而细胞因子信号抑制物 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 的表达显著下降, 并且 miR-155 的升高与 SOCS1 的下降呈负相关, 与 IL-17 mRNA 的升高呈正相关^[12]。miR-155 敲除后哮喘小鼠在嗜酸粒细胞数目及黏液分泌状态较野生型小鼠均有所下降, 以及 Th2 和相关细胞因子也都有所下降, 表明 miR-155 缺失可削弱 Th2 的活化^[27]。由卵清白蛋白处理并经 miR-155 敲除的小鼠中显示出气道高反应性明显减弱, 提示 miRNAs 是气道高反应性疾病的潜在治疗靶点, 且通过构建慢病毒载体沉默 miR-155 的表达可以减轻哮喘小鼠的临床特征^[28]。已有研究使用 miR-155 的 RNA 干扰的慢病毒载体对哮喘模型小鼠进行干预, 小鼠的炎症及气道高反应性显著减轻^[12]。有学者在对 AR 的研究发现中 miRNA-181a 和 miR-155 与 AR 外周血 Treg 细胞的增殖和功能密切相关, Treg 细胞内这 2 个 miRNAs 水平降低, 且其在细胞内水平与 Treg 细胞的百分比、IL-10 和 TNF- β 的表达呈正相关, 而与 AR 鼻部症状

总评分呈负相关^[29]。一项研究分析了 159 例成人受试者鼻黏膜组织中的 miRNAs 差异表达, 观察到 AR 患者鼻黏膜中 miR-155 显著升高^[30]。Li 等^[9]对前列腺癌的研究报道中, 在 5 348 个差异表达的基因中, GATA3 最有可能是 miR-155 的靶基因之一, 且在构建的 miR-155 沉默细胞株中发现 miR-155 过表达可抑制 GATA3 表达水平。经研究证实, 在肿瘤中 GATA3 是 miR-155 的下游靶基因。而 GATA3 又是 ILC2 的分化调控因子^[31]。miR-155 为变态反应性炎症中 ILC2 细胞增殖分化所必需的, 而抑制 miR-155 可明显减弱过敏性呼吸道疾病。已有研究证实, AR 患者鼻黏膜中 miR-155 表达升高^[10]。在小鼠气道变应性炎症模型中, IL-33 可诱导 ILC2 高表达 miR-155, 而 miR-155 可介导 IL-33 诱导 ILC2 的促 Th2 免疫应答功能^[32]。有研究发现 miR-155 可以通过保护 ILC2 免受凋亡从而促进 Th2 型免疫反应^[33]。这表明 miR-155 和 ILC2 在 AR 发病中相互联系, 共同作用。目前研究证实 miR-155 敲除小鼠在 IL-33 刺激后 ILC2 细胞增殖、GATA3 的表达受到抑制^[32], 这表明 miR-155 可以正性调控 GATA3 的表达。通过干预 AR 小鼠外周血 miRNA-181 α 和 miRNA-155 水平可调节外周血 Treg 细胞百分比^[15]。

4 结语

AR 是环境因素和遗传易感性互相作用, 酶活性变应原反复刺激鼻黏膜所致。目前关于过敏性疾病的研究多始于适应性免疫中的辅助性 T 淋巴细胞及其之间的相互影响。作为机体免疫的重要组成部分, 固有淋巴细胞的研究层面多集中于激活 ILC2 的递质于 IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素及其受体人基质裂解素 2、特异转录调控因子 GATA3 的单核苷酸多态性研究。AR 的表观遗传学机制主要包括组蛋白的乙酰化/去乙酰化、DNA 的甲基化/去甲基化以及 miRNAs 水平的变化等^[34]。目前在生命体中检测到的 miRNAs 有 2 万多个分子类型, 其中与 AR 鼻黏膜 ILC2 细胞最密切的仅有 miR-155。目前作为成熟体的 miR-155 在 ILC2 中的研究多集中在分子水平, 而对 miR-155 基因的 pri-miRNA 转录本及其表达谱的研究仍较少。因此, 需要进一步研究明确 AR 中是否存在 miR-155/GATA3 信号轴对固有淋巴细胞进行调节作用, 有助于更全面了解 AR 的发生, 为 AR 寻找合适的治疗靶点提供坚实基础。

参考文献

- [1] Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(5):456-463.
- [2] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(2):105-113.

- [3] Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, et al. IL-33-responsive lineage-CD25⁺ CD44^{hi} lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs[J]. *J Immunol*, 2012,188(3):1503–1513.
- [4] Ho J, Bailey M, Zaunders J, et al. Group 2 innate lymphoid cells(ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015,45(2):394–403.
- [5] Wisniewski JA, Borish L. Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2011,32(2):83–94.
- [6] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity[J]. *Nature*, 2010,464(7293):1367–1370.
- [7] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members[J]. *Immunity*, 2011,34(2):149–162.
- [8] Fan D, Wang X, Wang M, et al. Allergen-dependent differences in ILC2s frequencies in patients with allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016,8(3):216–222.
- [9] Li B, Jin X, Meng H, et al. Morin promotes prostate cancer cells chemosensitivity to paclitaxel through miR-155/GATA3 axis[J]. *Oncotarget*, 2017,8(29):47849–47860.
- [10] Suojalehto H, Toskala E, Kilpeläinen M, et al. MicroRNA profiles in nasal mucosa of patients with allergic and nonallergic rhinitis and asthma[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013,3(8):612–620.
- [11] Suojalehto H, Lindström I, Majuri ML, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014,163(3):168–178.
- [12] Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, et al. MiR-155 is overexpressed 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. e1–e20.
- [13] Yagi R, Junttila IS, Wei G, et al. The transcription factor GATA3 actively represses RUNX3 protein-regulated production of interferon-gamma[J]. *Immunity*, 2010,32(4):507–517.
- [14] Zhou M, Ouyang W. The function role of GATA-3 in Th1 and Th2 differentiation[J]. *Immunol Res*, 2003,28(1):25–37.
- [15] Gagliani N, Huber S. Basic aspects of T helper cell differentiation[J]. *Methods Mol Biol*, 2017,1514:19–30.
- [16] Liu F, Zhang J, Liu Y, et al. Inflammatory profiles in nasal mucosa of patients with persistent vs intermittent allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2010,65(9):1149–1157.
- [17] Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2012,37(4):649–659.
- [18] Malmhäll C, Bossios A, Pullerits T, et al. Effects of pollen and nasal glucocorticoid on FOXP3⁺, GATA-3⁺ and T-bet⁺ cells in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2007,62(9):1007–1013.
- [19] Nakamura Y, Christodoulouopoulos P, Cameron L, et al. Upregulation of the transcription factor GATA-3 in upper airway mucosa after in vivo and in vitro allergen challenge[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000,105(6 Pt 1):1146–1152.
- [20] 瞿申红,李添应,欧志英,等. 变应性鼻炎患者外周血 T-bet 及 CD19/CD23 对标准化变应原体内刺激的反应[J]. *中国临床新医学*, 2011,4(1):9–13.
- [21] Zhou Y, Zhang L, Guan J, et al. Improvement of lung ischemia-reperfusion injury by inhibition of microRNA-155 via reductions in neuroinflammation and oxidative stress of vagal afferent nerve[J]. *Pulm Circ*, 2020,10(2):2045894020922125.
- [22] Ghorpade DS, Leyland R, Kurowska-Stolarska M, et al. MicroRNA-155 is required for Mycobacterium bovis BCG-mediated apoptosis of macrophages[J]. *Mol Cell Biol*, 2012,32(12):2239–2253.
- [23] Vigorito E, Perks KL, Abreu-Goodger C, et al. MicroRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells[J]. *Immunity*, 2007,27(6):847–859.
- [24] Thai TH, Calado DP, Casola S, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155[J]. *Science*, 2007,316(5824):604–608.
- [25] Oerli M, Engler DB, Kohler E, et al. MicroRNA-155 is essential for the T cell-mediated control of Helicobacter pylori infection and for the induction of chronic gastritis and colitis[J]. *J Immunol*, 2011,187(7):3578–3586.
- [26] Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of microRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008,58(4):1001–1009.
- [27] Malmhäll C, Alawieh S, Lu Y, et al. MicroRNA-155 is essential for Th2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,133(5):1429–1438.
- [28] Chen H, Xu X, Cheng S, et al. Small interfering RNA directed against microRNA-155 delivered by a lentiviral vector attenuates asthmatic features in a mouse model of allergic asthma[J]. *Exp Ther Med*, 2017,14(5):4391–4396.
- [29] Gao Y, Yu Z. MicroRNA-16 inhibits interleukin-13-induced inflammatory cytokine secretion and mucus production in nasal epithelial cells by suppressing the IκB kinase β/nuclear factor-κB pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018,18(4):4042–4050.
- [30] Drake LY, Iijima K, Kita H. Group 2 innate lymphoid cells and CD4⁺ T cells cooperate to mediate type 2 immune response in mice[J]. *Allergy*, 2014,69(10):1300–1307.
- [31] Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2014,41(3):354–365.
- [32] Johansson K, Malmhäll C, Ramos-Ramírez P, et al. MicroRNA-155 is a critical regulator of type 2 innate lymphoid cells and IL-33 signaling in experimental models of allergic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,139(3):1007–1016. e9.
- [33] Knolle MD, Chin SB, Rana BMJ, et al. MicroRNA-155 protects group 2 innate lymphoid cells from apoptosis to promote type-2 immunity[J]. *Front Immunol*, 2018,9:2232.
- [34] Yang J, Zhong W, Xue K, et al. Epigenetic changes: an emerging potential pharmacological target in allergic rhinitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,71:76–83.

[收稿日期 2021-07-21][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

黄雪颖,李荣荣,张少杰,等. miR-155 对变应性鼻炎患者 ILC2 转录因子 GATA3 调控作用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(6):562–565.