

LncRNA PVT1 通过调节 miR-214/STAT6 轴减轻哮喘模型小鼠气道炎性反应

黄华¹, 周龙¹, 姚迪¹, 许诣^{2*}

(1. 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院 呼吸与危重症医学科, 湖北 恩施 445000;
2. 湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院 儿科, 湖北 襄阳 441021)

摘要:目的 探究抑制 lncRNA PVT1 表达对支气管哮喘小鼠气道炎性反应的作用,以及对 miR-214/STAT6 轴的影响。方法 将小鼠随机分成对照组、模型组[用卵清蛋白(OVA)诱导哮喘]、lncRNA PVT1 抑制组和 lncRNA PVT1 NC 组(尾静脉注射 lncRNA PVT1 抑制物或其阴性对照),每组 12 只。血细胞计数仪计数支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎性细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数;ELISA 试剂盒检测 BALF 上清液中白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、白介素-13(IL-13)浓度;试剂盒检测血清中 IgE 水平;HE 染色观察肺组织炎性细胞浸润情况并进行评分;RT-qPCR 检测肺组织中 miR-214 和 STAT6 mRNA 水平;Western blot 检测肺组织中 STAT6 和 p-STAT6 蛋白表达;双荧光素酶报告基因检测分析 lncRNA PVT1 与 miR-214 靶向关系。结果 与对照组相比,模型组小鼠 BALF 中炎性细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数、IL-4、IL-5、IL-13 水平、血清中 IgE 水平及肺组织中炎性细胞浸润程度评分、STAT6 mRNA 和蛋白磷酸化水平均显著升高($P < 0.05$),而肺组织中 miR-214 水平显著降低($P < 0.05$)。与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比,lncRNA PVT1 抑制组 BALF 中炎性细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数、IL-4、IL-5、IL-13 水平、血清中 IgE 水平及肺组织中炎性细胞浸润程度评分、STAT6 mRNA 和蛋白磷酸化水平均显著降低($P < 0.05$),而肺组织中 miR-214 水平显著升高($P < 0.05$)。miR-214 与 lncRNA PVT1 具有明显的靶向关系($P < 0.05$)。结论 抑制 lncRNA PVT1 可能通过靶向提高 miR-214 表达水平,抑制 STAT6 磷酸化途径,减轻哮喘小鼠的气道炎性反应。

关键词: lncRNA PVT1;哮喘;气道炎性反应;miR-214/STAT6 轴

中图分类号:R726.1 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2022.09.1374

LncRNA PVT1 alleviates inflammation of airway via regulating miR-214/STAT6 axis in mouse models with asthma

HUANG Hua¹, ZHOU Long¹, YAO Di¹, XU Yi^{2*}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Central Hospital of Hubei Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000; 2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China)

Abstract: Objective To explore the effect of inhibiting the expression of lncRNA PVT1 on airway inflammation response and the effect on the miR-214/STAT6 axis in mice with bronchial asthma. **Methods** Mice were randomly divided into control group, model group [asthma induced by ovalbumin(OVA)], lncRNA PVT1 inhibitor group

收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-01-28

基金项目:湖北省自然科学基金(WZ2017Q039)

* 通信作者 (corresponding author): 15971039756@163.com

and lncRNA PVT1 NC group with 12 mice in each. Hemocytometer was used to count the total number of inflammatory cells, numbers of macrophages, neutrophils and lymphocytes in broncho-alveolar lavage fluid (BALF). ELISA kit was used to detect the concentration of interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5) and interleukin-13 (IL-13) in the BALF supernatant. The kit was used to detect the level of IgE in serum. HE staining was used to observe and score the infiltration of inflammatory cells in lung tissue. RT-qPCR was used to detect the levels of miR-214 and STAT6 mRNA in lung tissue. Western blot was used to detect the expression of STAT6 and p-STAT6 proteins in lung tissue. The dual luciferase reporter gene detection was used to analyze the targeting relationship between lncRNA PVT1 and miR-214. **Results** Compared with the control group, the cell counting of inflammatory cells, macrophages, neutrophils and lymphocytes, level of IL-4, IL-5, IL-13 in BALF, serum IgE, inflammatory cell infiltration, STAT6 mRNA and protein phosphorylation in lung tissues of mice in the model group were all significantly increased ($P < 0.05$). While the miR-214 level in lung tissue was significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the model group and the lncRNA PVT1 NC group, the total number of inflammatory cells, macrophages, neutrophils and lymphocytes, IL-4, IL-5, IL-13 levels in BALF, and serum IgE, inflammatory cell infiltration, STAT6 mRNA and protein phosphorylation in lung tissues in the lncRNA PVT1 inhibition group were all significantly reduced ($P < 0.05$). But the miR-214 expression in lung tissue was significantly increased ($P < 0.05$). miR-214 showed a significant targeting relationship with lncRNA PVT1 ($P < 0.05$). **Conclusions** Inhibiting lncRNA PVT1 may increase expression of miR-214, inhibit the STAT6 phosphorylation pathway and reduce airway inflammation response of mouse with asthma.

Key words: lncRNA PVT1; asthma; airway inflammation response; miR-214/STAT6 axis

支气管哮喘 (bronchial asthma) 是一种涉及多种细胞和细胞因子的慢性炎性呼吸道疾病, 临床症状包括胸闷、气短、喘息和干咳。哮喘的特征是气道炎性反应和重塑, 导致气道高反应性和不可逆性气流阻塞^[1]。慢性炎性损伤是哮喘的主要病理改变, 也是哮喘发作的主要特征, 因此抑制炎性反应是缓解哮喘症状的重要靶点^[2]。已有研究发现, 长非编码 RNA PVT1 (long non-coding RNA PVT1, lncRNA PVT1) 与炎性疾病的发生发展密切相关。哮喘患者的原代气道平滑肌细胞中 lncRNA PVT1 的表达高于健康人, lncRNA PVT1 的表达可能影响气道平滑肌细胞的增殖和炎性因子的释放^[3]。这一发现表明, lncRNA PVT1 在支气管哮喘中起关键作用, 但需要进一步研究以阐明其下游分子及其相应机制。同样, 先前的研究表明 microRNAs (miRNAs) 的异常表达也可以调节炎性因子的水平。例如, 上调 miR-214 的表达可能降低信号转导子和转录激活子 6 (signal transducers and activators of transcription 6, STAT6) 的水平, 减轻溃疡性结肠炎的炎性反应^[4]。因此, 本研究拟通过构建哮喘小鼠模型, 以探究抑制 lncRNA PVT1 表达对支气管哮喘的影响, 以及对 miR-214/

STAT6 轴的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物: SPF 级雄性 Balb/c 小鼠, 体质量 18~22 g [河北医科大学, 许可证号: SYXK (冀) 2020-002]。实验动物在房间通风良好、温度 (24 ± 2) °C、相对湿度为 $60\% \pm 10\%$ 和 12:12 明暗周期的条件下饲养。动物自由采食饮水, 经过一周适应性饲养后用于实验。本研究经本院伦理委员会批准。

1.1.2 细胞与试剂: 人小气道上皮细胞系 (human small airway epithelial cells, HSAECs) (中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所)。lncRNA PVT1 抑制物及其阴性对照序列、miR-214 模拟物及其阴性对照序列 (广州锐博生物科技有限公司合成)。白介素-4 (Interleukin-4, IL-4) 试剂盒、IL-5 试剂盒、IL-13 试剂盒和卵清蛋白特异性 IgE (ovalbumin specific IgE, OVA-sIgE) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。RNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司)。荧光定量 PCR 试剂盒 [宝日医生物技术 (北京) 有限公司]。Anti-STAT6 抗体及

Anti-STAT6(phospho Y641) 抗体(Abcam 公司)。双荧光素酶报告基因检测试剂盒(北京索莱宝生物有限公司)。Lipofectamine 3000 试剂盒(Thermo Fisher Scientific 公司)。引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 动物的分组及处理:将小鼠随机分成对照组、模型组(于第 1、8、15 天腹腔注射 100 μ g OVA+1 mg 氢氧化铝致敏。最后一次致敏后,用 1% OVA 雾化吸入,每天 30 min,连续 7 d^[5])、lncRNA PVT1 抑制组和 lncRNA PVT1 NC 组(在 OVA 雾化吸入前,每天尾静脉注射 lncRNA PVT1 抑制物或其阴性对照,持续 7 d),每组 12 只。

1.2.2 支气管肺泡灌洗液(BALF)的分析:末次干扰 24 h 后,腹腔注射麻醉处死小鼠,然后暴露气管切开,注入 PBS 3 mL 后抽出 2 mL 支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),4 $^{\circ}$ C 下 400 \times g 离心 10 min,上清液保存在-80 $^{\circ}$ C 中备用。使用血细胞计数仪计数 BALF 中炎性细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数。采用 ELISA 试剂盒对 BALF 上清液中白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、白介素-13(IL-13)浓度进行检测。

1.2.3 OVA 特异性免疫球蛋白 E(IgE)的测定:使用 OVA 特异性 IgE 试剂盒对各组小鼠血清中 IgE 含量进行检测,具体操作根据试剂盒说明书进行。

1.2.4 肺组织病理学检测:取各组小鼠的右肺组织常规制片染色后,于光学显微镜下观察炎性细胞浸润情况,并对肺组织的炎性细胞浸润情况进行评分。评分标准为:0 分(无)为肺组织无明显炎性细胞浸润;1 分(轻度)为轻度炎性细胞浸润;2 分(中度)为中度炎性细胞浸润;3 分(重度)为重度炎性细胞浸润^[6]。

1.2.5 RT-qPCR 检测肺组织中 miR-214 和 STAT6 mRNA 水平:采用 Trizol 试剂从左肺组织匀浆中提取总 RNA。使用 PrimeScript RT 试剂盒进行反转录合成 cDNA。使用 Bio-Rad CFX96 Touch q-PCR 系统进行 RT-qPCR 检测。反应混合物包括引物, Taq DNA 聚合酶,PCR 缓冲液,cDNA 模板溶液和 DEPC 水。扩增过程为:95 $^{\circ}$ C 预变性 60 s;95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,65 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 120s,共 40 个循环。以 U6 或 Gapdh 为内参基因,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-214

和 STAT6 mRNA 的相对表达量。本研究使用的引物序列(表 1)。

表 1 RT-qPCR 引物序列
Table 1 Primers of RT-qPCR

gene	primer sequence(5'-3')
miR-214	F:ACAGCAGGCACAGACAGG
miR-214	R:GTGCAGGGTCCGAGGT
Stat6	F:CCTCGTCACCAGTTGCTT R:TCCAGTGCTTTCTGCTCC
U6	F:CTCGCTTCGGCAGCACA R:AACGCTTCACGAATTTGCGT
Gapdh	F:GAAGGTGAAGGTCGGAGT R:GAAGATGCTGATGGGATTTTC

1.2.6 Western blot 检测肺组织中 STAT6 和 p-STAT6 蛋白表达:将肺组织用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的冰冷 RIPA 裂解缓冲液匀浆化,提取肺组织中总蛋白并检测含量。使用 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离总蛋白,然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。在含有 5% 牛血清白蛋白的缓冲液中封闭 1.5 h,然后在 4 $^{\circ}$ C 下与抗 STAT6(1:1 000)和 p-STAT6(1:500)的一抗过夜孵育。用辣根过氧化物酶标记的抗兔 IgG 二抗在室温下孵育 1.5 h 后洗膜。膜经增强型化学发光系统试剂处理后,用全自动化学发光图像分析系统显示特异性抗体的结合情况,并用 Image J 软件分析蛋白的相对表达水平。

1.2.7 双荧光素酶报告基因的检测:构建 PVT1 野生型和 PVT1 突变型的目标片段,并将其克隆到 pGL3 载体中,分别构建了 pGL3-PVT1 野生型(PVT1-wt)和 pGL3-PVT1 突变型(PVT1-mut)报告基因。将 PVT1-wt 或 PVT1-mut 与 miR-214 模拟物或其阴性对照共转染到 HSAEC 细胞中。转染 48 h 后,用双荧光素酶报告基因系统检测荧光素酶活性。

1.3 统计学分析

所有数据分析均使用 SPSS 22.0 软件进行,统计数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,单因素方差分析用于多组间比较。

2 结果

2.1 小鼠 BALF 中炎性细胞分析

与对照组相比,模型组 BALF 中炎性细胞总

数、巨噬细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数显著增加 ($P < 0.05$)；与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比, lncRNA PVT1 抑制组 BALF 中炎性细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数和淋巴细胞数显著回降 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.2 小鼠 BALF 中炎性因子水平变化

与对照组相比, 模型组小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平显著升高 ($P < 0.05$)；与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比, lncRNA PVT1 抑制组小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平显著降低 ($P < 0.05$) (表 3)。

2.3 小鼠血清中 IgE 水平变化

与对照组相比, 模型组小鼠血清中 IgE 水平显

著升高 ($P < 0.05$)；与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比, lncRNA PVT1 抑制组小鼠血清中 IgE 水平显著降低 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.4 小鼠肺组织形态学变化

对照组小鼠肺组织结构清晰, 气道周围或血管周围无明显炎性细胞浸润。模型组和 lncRNA PVT1 NC 组小鼠肺组织结构不规则, 气道上皮不完整, 气道黏膜水肿, 黏膜下层和血管组织周围可见炎性细胞浸润。与对照组相比, 模型组小鼠肺组织中炎性细胞浸润程度评分显著升高 ($P < 0.05$)；与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比, lncRNA PVT1 抑制组小鼠肺组织中炎性细胞浸润程度评分显著降低 ($P < 0.05$) (图 1, 表 5)。

表 2 小鼠 BALF 中炎性细胞分析比较

Table 2 Comparison of inflammatory cells in BALF of mice ($\bar{x} \pm s, \times 10^4$ cells/mL, $n = 12$)

group	inflammatory cell count	macrophages count	neutrophil count	lymphocyte count
control	28.51 ± 5.31	2.84 ± 1.02	0.73 ± 0.26	4.49 ± 1.33
model	102.43 ± 8.85*	13.16 ± 4.05*	6.49 ± 1.18*	25.18 ± 3.72*
lncRNA PVT1 inhibition	43.59 ± 4.31 ^{#Δ}	3.75 ± 0.91 ^{#Δ}	3.09 ± 1.03 ^{#Δ}	7.75 ± 1.57 ^{#Δ}
lncRNA PVT1 NC	100.82 ± 9.04	13.28 ± 3.82	6.31 ± 1.21	23.97 ± 4.60

* $P < 0.05$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with model; Δ $P < 0.05$ compared with lncRNA PVT1 NC.

表 3 小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平的比较

Table 3 Comparison of IL-4, IL-5 and IL-13 levels in BALF of mice ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}, n = 12$)

group	IL-4	IL-5	IL-13
control	6.29 ± 1.62	52.37 ± 15.43	4.75 ± 1.65
model	18.02 ± 3.46*	212.45 ± 23.71*	16.64 ± 3.27*
lncRNA PVT1 inhibition	9.11 ± 1.89 ^{#Δ}	102.41 ± 17.66 ^{#Δ}	8.17 ± 1.96 ^{#Δ}
lncRNA PVT1 NC	17.35 ± 2.83	213.15 ± 20.74	16.32 ± 2.99

* $P < 0.05$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with model; Δ $P < 0.05$ compared with lncRNA PVT1 NC.

表 4 小鼠血清中 IgE 水平的比较

Table 4 Comparison of IgE levels in serum of mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	IgE (IU/mL)
control	1.05 ± 0.58
model	3.86 ± 0.82*
lncRNA PVT1 inhibition	1.87 ± 0.46 ^{#Δ}
lncRNA PVT1 NC	3.51 ± 0.79

* $P < 0.05$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with model; Δ $P < 0.05$ compared with lncRNA PVT1 NC.

表 5 小鼠肺组织炎性细胞浸润程度评分的比较

Table 5 Comparison of scores of inflammatory cell infiltration degree in lung tissues of mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	inflammatory cell infiltration degree score
control	0.27 ± 0.09
model	2.79 ± 0.42*
lncRNA PVT1 inhibition	1.48 ± 0.27 ^{#Δ}
lncRNA PVT1 NC	2.65 ± 0.39

* $P < 0.05$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with model; Δ $P < 0.05$ compared with lncRNA PVT1 NC.

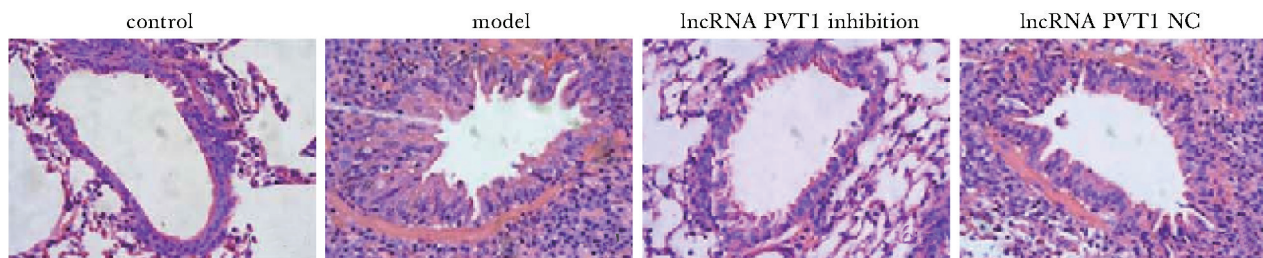


图1 小鼠肺组织形态学变化

Fig 1 Morphological changes of mouse lung tissue($\times 200$)

2.5 小鼠肺组织中 miR-214 水平变化

与对照组相比,模型组小鼠肺组织中 miR-214 水平显著降低($P < 0.05$);与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比,lncRNA PVT1 抑制组小鼠肺组织中 miR-214 水平显著升高($P < 0.05$)(表 6)。

表 6 小鼠肺组织中 miR-214 水平的比较

Table 6 Comparison of miR-214 levels in lung tissues of mice($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	miR-214
control	1.00 \pm 0.08
model	0.54 \pm 0.05 [*]
lncRNA PVT1 inhibition	0.89 \pm 0.09 ^{#Δ}
lncRNA PVT1 NC	0.51 \pm 0.06

^{*} $P < 0.05$ compared with control; [#] $P < 0.05$ compared with model; ^{Δ} $P < 0.05$ compared with lncRNA PVT1 NC.

2.6 小鼠肺组织中 STAT6 的 mRNA 和蛋白表达水平变化

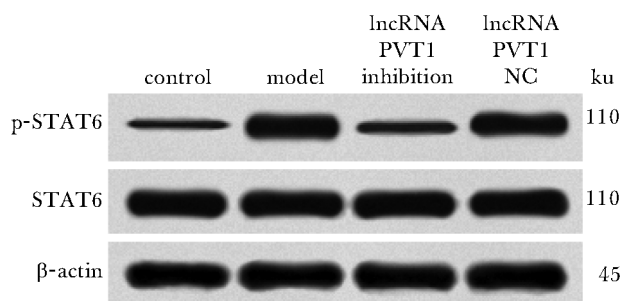
与对照组相比,模型组小鼠肺组织中 STAT6 mRNA 和蛋白磷酸化水平显著升高($P < 0.05$);与模型组和 lncRNA PVT1 NC 组相比,lncRNA PVT1 抑制组小鼠肺组织中 STAT6 mRNA 和蛋白磷酸化水平显著降低($P < 0.05$)(图 2,表 7)。

表 7 小鼠肺组织中 STAT6 的 mRNA 和蛋白表达水平的比较

Table 7 Comparison of STAT6 mRNA and protein expression levels in lung tissues of mice($\bar{x} \pm s, n = 12$)

group	STAT6 mRNA	p-STAT6/STAT6
control	1.00 \pm 0.11	0.25 \pm 0.06
model	2.10 \pm 0.18 [*]	0.98 \pm 0.09 [*]
lncRNA PVT1 inhibition	1.37 \pm 0.09 ^{#Δ}	0.41 \pm 0.07 ^{#Δ}
lncRNA PVT1 NC	2.05 \pm 0.15	1.01 \pm 0.10

^{*} $P < 0.05$ compared with control; [#] $P < 0.05$ compared with model; ^{Δ} $P < 0.05$ compared with lncRNA PVT1 NC.

图 2 小鼠肺组织 STAT6 与 p-STAT6 蛋白条带
Fig 2 Protein bands of STAT6 and P-STAT6 in lung tissues of mice

2.7 miR-214 与 lncRNA PVT1 靶向关系的预测与验证

通过 Starbase 数据库的预测,发现 miR-214 与 lncRNA PVT1 3' UTR 存在连续结合位点。miR-214 模拟物的转染显著抑制了 PVT1-wt 载体的荧光素酶活性($P < 0.05$),但对 PVT1-mut 载体的荧光素酶活性没有显著影响($P < 0.05$)(图 3,表 8)。

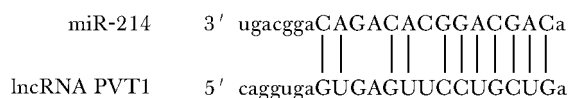


图 3 生物信息学预测 miR-214 与 lncRNA PVT1 3' UTR 结合位点

Fig 3 Bioinformatics prediction of miR-214 and lncRNA PVT1 3'UTR binding site

3 讨论

支气管哮喘是一种慢性炎性气道疾病,主要表现为气道炎性、气道高反应性和气道重塑。以肥大细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润为主要特征的气道炎性反应是哮喘最关键的病理过程^[7]。减轻气道炎性反应和减轻气道上皮损伤是哮喘治疗不可

表 8 荧光素酶报告基因实验检测 miR-214 与 lncRNA PVT1 的靶向关系

Table 8 Targeting relationship between miR-214 and lncRNA PVT1 detected by luciferase report gene assay ($\bar{x}\pm s, n=6$)

group	luciferase activity
miR-214 mimics+PVT1-wt	0.39±0.05*
miR-214 mimics+PVT1-mut	1.02±0.10
miR-214 NC+PVT1-wt	0.98±0.07
miR-214 NC+PVT1-mut	1.00±0.08

* $P<0.05$ compared with miR-214 NC+PVT1-wt group.

缺少的。从辅助性 T 细胞分泌的 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子参与哮喘的发生发展,并可促进 IgE 的产生^[8]。在本研究中,OVA 诱导哮喘小鼠后发现,小鼠炎性反应明显,肺组织损伤严重,揭示小鼠哮喘模型构建成功。

LncRNAs 是指长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,越来越多的研究表明,lncRNAs 在调节呼吸道炎性反应和气道重塑中具有重要作用^[9]。哮喘的发病机制涉及炎性因子的释放和气道细胞屏障的损伤,lncRNA 也可能参与调节哮喘的发生和发展。作为免疫调节因子的 lncRNA MALAT1 可以调节气道树突状细胞的成熟以及促炎细胞因子的分泌,从而促进炎性免疫的特定气道微环境的形成,并加剧气道炎性反应^[10]。有研究发现^[11],lncRNA PVT1 的过表达可以增加炎性细胞因子

IL-1 β ,IL-6 和 TNF- α 的分泌,并促进气道上皮细胞的凋亡。在本研究中,lncRNA PVT1 抑制物干扰哮喘小鼠后发现,炎性因子及 IgE 水平降低,肺组织中气道炎性反应减轻,表明 lncRNA PVT1 调节哮喘的炎性反应。

据报道,miRNAs 与哮喘的发病机制有关。miR-146b、miR-206 和 miR-720 可能参与 NF- κ B 和 GSK3/AKT 信号通路的激活,并作为预测儿童哮喘恶化的生物标志物^[12]。根据之前的实验,lncRNAs 可以与 miRNAs 相互作用来调控其表达和功能。LncRNA PVT1 与 miR-214 存在连续结合位点^[13]。因此,本研究推测 PVT1 可能通过调节 miR-214 的表达影响哮喘进展。已有研究表明,Stat6 是 miR-214 的一个潜在的靶基因。作为在体内外诱导巨噬细胞组织蛋白酶活性的关键因子,STAT6 在过敏性气道疾病动物模型的黏液生成和气道炎性反应的进展过程中具有重要意义^[14]。研究结果发现,哮喘小鼠在 lncRNA PVT1 抑制物干扰后,miR-214 水平升高,STAT6 磷酸化降低。LncRNA PVT1 可能通过调节 miR-214/STAT6 轴减轻哮喘小鼠的炎性反应。

综上所述,抑制 lncRNA PVT1 表达可减轻哮喘小鼠的气道炎性反应,其作用机制可能是通过 miR-214/STAT6 轴发挥作用。本研究有助于阐明哮喘的发病机制,为哮喘的治疗提供新的靶点,但其作用机制仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Guo X, Zheng M, Pan R, *et al.* Hydroxysafflor yellow a suppresses platelet activating factor-induced activation of human small airway epithelial cells[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1-11.
- [2] Zheng M, Guo X, Pan R, *et al.* Hydroxysafflor yellow a alleviates ovalbumin-induced asthma in a guinea pig model by attenuating the expression of inflammatory cytokines and signal transduction[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1-12.
- [3] Austin PJ, Tsitsiou E, Boardman C, *et al.* Transcriptional profiling identifies the long noncoding RNA plasmacytoma variant translocation (PVT1) as a novel regulator of the asthmatic phenotype in human airway smooth muscle[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139:780-789.
- [4] Li JA, Wang YD, Wang K, *et al.* Downregulation of miR-214-3p may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via targeting STAT6[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8524972. doi:10.1155/2017/8524972.
- [5] Huang C, Zhang Z, Wang L, *et al.* ML-7 attenuates airway inflammation and remodeling via inhibiting the secretion of Th2 cytokines in mice model of asthma[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17:6293-6300.
- [6] Yang X, Wang F. The effect of astragaloside IV on JAK2-STAT6 signalling pathway in mouse model of ovalbumin-

- induced asthma[J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2019, 103:1578-1584.
- [7] Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5:918-927.
- [8] Hou L, Zhu L, Zhang M, *et al.* Participation of antidiuretic hormone (ADH) in asthma exacerbations induced by psychological stress via PKA/PKC signal pathway in airway-related vagal preganglionic neurons (AVPNs)[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41:2230-2241.
- [9] Zhang J, Zhu Y, Wang R. Long noncoding RNAs in respiratory diseases [J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33:747-756.
- [10] Li Z, Zhang Q, Wu Y, *et al.* LncRNA Malat1 modulates the maturation process, cytokine secretion and apoptosis in airway epithelial cell-conditioned dendritic cells [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16:3951-3958.
- [11] Ma L, Zhang Q, Hao J, *et al.* LncRNA PVT1 exacerbates the inflammation and cell-barrier injury during asthma by regulating miR-149 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34:e22563. doi:10.1002/jbt.22563.
- [12] Kho AT, McGeachie MJ, Moore KG, *et al.* Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma [J]. *Respir Res*, 2018, 19:128-133.
- [13] Xiong X, Yuan J, Zhang N, *et al.* Silencing of lncRNA PVT1 by miR-214 inhibits the oncogenic GDF15 signaling and suppresses hepatocarcinogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521:478-484.
- [14] Yang R, Wang G, Li L, *et al.* Tespa1 plays a role in the modulation of airway hyperreactivity through the IL-4/STAT6 pathway [J]. *J Transl Med*, 2020, 18:444-456.

本刊稿件格式要求(1)

1.1 题名:应与内容相符,言简意赅,体现创新点或主要结论,避免过大、空泛,一般不超过 20 个汉字,不用副标题。英文题名应与中文一致,除专有名词外,只第 1 个词的首字母大写,其他均小写。

1.2 基金:在首页页脚标注所受资助的基金项目及编号。

例:基金项目:国家自然科学基金(39470325)。

1.3 作者:应是对文章做出贡献、能对内容负责者,一般 ≤ 7 个。如有不同单位作者,在右上角标注不同数字以区别。通信作者以“*”标注。作者英文的“姓”需用全称并且大写,“名”的第 1 个字拼音的首字母大写,后面均用小写,两字之间用连字符。

例:WANG Xiao-san。

1.4 作者单位:

1.4.1 中文:写标准全称(由大单位到小单位,中间用空格隔开)、所在省份、城市及邮编。如有不同单位,以作者右上角标的数字对应标注单位。

例:华中科技大学 同济医学院 1. 免疫学系;2. 病理生理学系,湖北 武汉 430022

1.4.2 英文:由小单位到大单位,中间用“,”隔开,省份略去。每个实义词的首字母大写。

例:1. Department of Immunology; 2. Department of Pathophysiology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China