

基于 miR-218-5p/LIN28B 轴探讨中西医结合调控细胞凋亡抑制 COPD 气道炎症的研究进展

周波波 尚芳^(通讯作者) 孟丽红 张彦博

山西省中医院 山西 太原 030012

【摘要】：慢性阻塞性肺疾病（COPD，慢阻肺）属中医“肺胀”“喘证”范畴，核心病理为气道慢性炎症与进行性气流受限，发病与肺脾肾三脏亏虚、痰瘀毒互结密切相关。现代医学证实，miRNA 介导的基因调控网络在慢阻肺进展中起关键作用，其中 miR-218-5p/LIN28B 轴通过调控气道上皮细胞凋亡、自噬及炎症反应，与慢阻肺气道炎症加剧、肺功能下降密切相关。本文结合中医“本虚标实”病机特点，综述 miR-218-5p/LIN28B 轴调控慢阻肺气道炎症的分子机制，系统梳理中西医基于该轴及相关信号通路的干预研究进展，为中西医结合防治慢阻肺提供新的理论依据与临床思路。

【关键词】：慢性阻塞性肺疾病；miR-218-5p/LIN28B 轴；细胞凋亡

DOI:10.12417/2705-098X.26.12.100

慢性阻塞性肺疾病是全球危害公共健康的重大慢性疾病，我国 40 岁以上人群发病率达 13.7% 且呈逐年上升趋势，严重降低患者生活质量并加重社会医疗负担^[1]。现代医学认为，慢阻肺发病机制涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与自噬失衡、气道重塑等多方面，其中 miRNA 介导的基因调控网络是疾病进展的关键调控环节^[2]。miR-218-5p/LIN28B 轴作为调控气道上皮细胞功能与炎症反应的重要分子通路，其异常表达与慢阻肺气道炎症加剧密切相关，已成为该领域研究热点^[3]。中医对慢阻肺的认识历史悠久，《黄帝内经》提出“肺胀者，虚满而喘咳”，明确其核心病机为肺脾肾亏虚为本，痰浊、瘀血、热毒为标，急性加重期以标实为主，缓解期本虚标实并存。近年来，中医药在调控 miRNA 表达、干预炎症信号通路、改善脏腑功能等方面的独特优势逐渐显现，其多靶点、多途径的作用特点与慢阻肺复杂的病理机制高度契合。本文立足中西医结合视角，阐述 miR-218-5p/LIN28B 轴的分子调控机制，梳理中西医对该轴的干预研究进展，为慢阻肺的精准治疗提供参考。

1 miR-218-5p/LIN28B 轴在慢阻肺中的分子机制

(1) miR-218-5p 与 LIN28B 的靶向调控关系：微小 RNA (miRNA) 是一类由 19~25 个核苷酸组成的非编码小分子 RNA，通过与靶基因 mRNA 结合抑制翻译或促进降解，实现对基因表达的负性调节，参与细胞生长、分化、凋亡等多种生理病理过程^[5]。研究证实，miRNA 参与肺恶性肿瘤、哮喘、特发性肺纤维化及 COPD 等多种呼吸系统疾病的病理调控^[6-7]。Dang 等^[8]通过检测 COPD 患者外周血核细胞 miRNA 和 mRNA 表达谱，发现与对照组相比有 8 个 miRNA 上调、3 个 miRNA

下调；Campbell 等^[9]的微阵列分析显示，35 种 miRNA 表达量随肺气肿病程加重而增加，28 种则相应下降，均证实 miRNA 在 COPD 发生发展中的重要作用。miR-218-5p 是 miRNA 家族的关键成员，在慢阻肺患者气道上皮细胞及外周血中表达显著下调，且下调程度与气道阻塞严重程度呈正相关^[3]。研究发现，miR-218 可与肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR-1) 的 3'UTR 区结合，阻断 TNFR1 诱导的 IL-6、IL-8 释放及 NF-κB 活化，减轻 COPD 毛细支气管炎炎症反应^[10]。LIN28B 是进化高度保守的 RNA 结合蛋白，在多种恶性肿瘤中过表达，香烟烟雾提取物 (CSE) 可诱导人肺支气管上皮细胞 BEAS-2B 中 LIN28B 表达显著增加，抑制其表达则可减少细胞凋亡、减轻肺部炎症损伤^[11]。二者的靶向调控关系已被多项研究证实：miR-218-5p 可直接靶向 LIN28B 的 3'UTR 区抑制其表达，从而减少气道上皮细胞凋亡和炎症因子释放；在 CSE 诱导的气道上皮细胞模型中，过表达 miR-218-5p 可显著降低 LIN28B 水平，进而抑制 TNF-α、IL-6 等促炎因子释放^[11]。LIN28B 高表达时，可通过激活 NF-κB、MAPK 等下游信号通路，促进气道上皮细胞凋亡和炎症因子释放，而 miR-218-5p 的缺失会导致 LIN28B 异常积累，进一步加剧气道重塑和肺功能下降^[12]。

(2) miR-218-5p/LIN28B 轴的分子调控网络与 COPD 病理关联：现代医学认为，慢阻肺气道炎症是中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润，伴随炎症因子释放、信号通路激活引发的慢性病理过程，持续炎症可导致气道上皮化生、杯状细胞肥大、平滑肌增生，最终形成气道阻塞^[13]。中医则认为，慢阻肺气道炎症的本质是痰瘀毒互结，肺脾肾三脏亏虚导致水液代谢

作者简介：周波波，主治医师，山西省中医院。

通讯作者：尚芳，主治医师，山西省中医院。

项目基金：山西省科技厅青年基金（202203021212069）、山西省科技厅青年项目（202203021222396）。

失常、气血运行不畅，痰浊瘀血内停，复感外邪后引动伏痰，郁而化热生毒，灼伤气道脉络，形成“痰—瘀—毒”恶性循环，贯穿疾病全程^[4]。miR-218-5p的低表达是慢阻肺气道炎症加剧的重要诱因，Conicx等^[3]发现慢阻肺患者支气管上皮细胞中miR-218-5p呈低表达，其表达水平与气道阻塞密切相关，过表达miR-218-5p可显著抑制气道炎症反应。LIN28B作为miR-218-5p的直接靶标，其3'UTR存在两个保守结合位点（387-393nt和1125-1131nt，结合自由能 $\Delta G = -28.6$ kcal/mol），当miR-218-5p下调时，LIN28B介导的气道损伤进一步加重^[11]。其具体机制一方面与转录后调控有关，LIN28B可结合并稳定Bax、Caspase-9等促凋亡基因mRNA，延长其半衰期（RNA免疫沉淀证实LIN28B-RNA结合量增加3.5倍）；另一方面与代谢重编程相关，通过抑制let-7家族增强HK2、LDHA等糖酵解酶表达，形成促炎代谢微环境（单细胞测序显示糖酵解通量升高67%）^[12]。此外，miR-218-5p/LIN28B轴还可通过调控自噬参与慢阻肺病理进程。自噬是细胞自身稳态调控的重要机制，慢阻肺中存在自噬过度激活现象，LIN28B可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制自噬平衡，而miR-218-5p可通过靶向LIN28B恢复自噬调控，减少气道上皮细胞损伤，这与中医“扶正祛邪”“调和阴阳”的治则理念高度契合^[14]。

2 西医调控 miR-218-5p/LIN28B 轴的研究进展

目前西医治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期（AECOPD）以吸入治疗为核心，合并感染时予经验性抗感染治疗，同时联用 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、茶碱类药物等^[15]，但此类药物副作用较多，miRNA作为基因表达调控的关键因子，多数与炎症反应相关，可通过调节信号蛋白水平、激活或抑制炎症信号通路，在COPD气道炎症和气道阻塞的发生发展中发挥关键作用^[2]。

miRNA与靶基因在体内形成复杂的调控网络，每个miRNA可同时作用于多个靶基因，多个miRNA也可共同调控同一靶基因^[16]。梅永添等^[17]研究显示，COPD患者血清miR-218表达水平显著低于健康体检者，且AECOPD患者显著低于稳定期患者，提示miR-218表达水平与COPD发生发展密切相关，可作为COPD辅助诊断及病情评估的潜在指标。Nadi等^[18]发现，上调miR-218表达可减少细胞凋亡、抑制炎症反应，并通过靶向调控基因转录影响疾病进程，是COPD治疗的潜在靶点。任敏等^[11]则明确miR-218-5p可通过靶向LIN28B，抑制CSE诱导的气道上皮细胞凋亡及炎症反应。在药物干预研究中，王梦迪等^[19]发现头孢他啶可通过上调miR-218-5p表达，调控Nrf2/HO-1信号通路，改善LPS诱导的慢性支气管炎大鼠模型气道炎症和阻塞，证实miR-218-5p可作为西医药物干预COPD的重要靶点。

3 中医药调控 miR-218-5p/LIN28B 轴的研究进展

AECOPD属中医“咳嗽”“肺胀”“喘证”范畴，《金匮要略》记载“咳而上气，此为肺胀，其人喘，目如脱状”“咳

逆倚息，短气不得卧，其形如肿”，精准描述了肺胀发作的典型症状^[4]；《症因脉治》将病因归结为痰浊水饮积聚、复感外邪；《诸病源候论》则提出肺气虚损、气息壅滞是核心病机，为中医药治疗慢阻肺奠定了理论基础^[20]。

现代研究证实，中药及其复方制剂可通过减轻氧化应激、抑制异常蛋白表达、减少炎症因子释放，减轻气道黏液高分泌状态，延缓COPD疾病进展，且具有安全有效、多靶点作用的独特优势^[21]。miR-218-5p与NF- κ B、MAPK等炎症信号通路密切相关，而中医药对上述通路的调控作用已被多项研究证实。NF- κ B几乎存在于所有细胞中，介导免疫、炎症、细胞增殖分化及凋亡等过程，COPD患者体内NF- κ B活性增高，炎症反应显著增强^[12]。ZHANG等^[22]研究发现，黄芩苷可通过调节HDAC2/NF- κ B/PAI-1信号通路，降低NF- κ B、PAI-1表达，增强HDAC2表达，减少TNF- α 、IL-1 β 释放，实现抗炎治疗COPD的作用。MAPK信号通路与COPD炎症因子释放呈正相关，杨晓敏等^[23]应用银杏叶提取物治疗COPD大鼠发现，中高剂量银杏叶提取物可显著抑制p-p38 MAPK蛋白表达，阻止p38 MAPK信号途径诱导的免疫炎症反应、气道黏液高分泌及肺血管重塑。在复方制剂研究中，周波波等^[24]发现调补肾气方可通过上调miRNA-140-5p表达，靶向调节小窝蛋白1和MAPK p38信号通路，降低MMP13、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平；张高等^[25]证实肺康颗粒可通过干预miR21、miR27表达，调控TGF- β /Wnt5a通路，显著降低COPD大鼠血清、肺泡灌洗液中TGF- β 、IL-8、IL-17A表达，减轻体内炎症反应。上述研究均证实，中医药可通过调控miRNA表达及下游炎症信号通路，发挥抑制COPD气道炎症的作用，而基于miR-218-5p/LIN28B轴的中医药干预研究，也成为中西医结合防治COPD的重要探索方向。

4 总结与展望

慢阻肺的病理机制复杂，单一靶点的治疗手段难以取得理想疗效，miR-218-5p/LIN28B轴作为调控气道上皮细胞凋亡、自噬及炎症反应的关键通路，其异常表达与慢阻肺气道炎症加剧、肺功能下降密切相关，已成为中西医共通的治疗靶点。西医对该轴的研究多聚焦于分子机制阐释及单一药物的靶向调控，而中医以“肺脾肾亏虚、痰瘀毒互结”的病机理论为指导，通过中药单味药、复方实现对miRNA及下游炎症信号通路的多靶点调控，与西医形成互补。

中西医结合防治慢阻肺的核心，在于将中医“整体观念、辨证论治”的理论优势与西医“精准靶向、分子调控”的技术优势相结合，深入探究中医药调控miR-218-5p/LIN28B轴的具体机制，筛选出可靶向调控该轴的中药有效成分及复方，研发兼具中医病机特色和西医分子靶向特点的治疗方案。未来，可通过多中心、大样本的临床研究及动物实验，进一步明确miR-218-5p/LIN28B轴在中西医结合治疗中的调控靶点及作用

规律,为慢阻肺的精准防治提供新的思路与方法,推动中西医结合在呼吸疾病领域的创新发展。

参考文献:

- [1] 中国慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)工作组.中国慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [2] Booton R,Lindsay M A.Emerging role of microRNAs and long noncoding RNAs in respiratory disease[J].Chest,2014,146(1):193-204.
- [3] Conicck G,Mestdagh P,Avila Cobos F,et al.MicroRNA Profiling Reveals a Role for MicroRNA-218-5p in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Am J Respir Crit Care Med,2017,195(1):43-56.
- [4] 林琳,殷明刚,张念志.慢性阻塞性肺疾病中医病机及辨证论治研究进展[J].中医药临床杂志,2022,34(7):1339-1343.
- [5] 焦伟,李艳,张庆莲.miRNA在呼吸系统疾病中的研究进展[J].中国老年学杂志,2020,40(24):5360-5364.
- [6] Pietrusińska M,Pajak A,Górski P,et al.Differences in microRNA expression in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J].Postepy Dermatol Alergol,2016,33(4):276-280.
- [7] 李想,王辰.非编码RNA在肺发育与肺部疾病中的作用[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):479-483.
- [8] Dang X,Qu X,Wang W,et al.Bioinformatic analysis of microRNA and mRNA regulation in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Respir Res,2017,18(1):4.
- [9] Campbell J D,McDonough J E,Zeskind J E,et al.A gene expression signature of emphysema-related lung destruction and its reversal by the tripeptide GHK[J].Genome Med,2012,4(8):67.
- [10] Xu H,Sun Q,Lu L,et al.MicroRNA-218 acts by repressing TNFR1-mediated activation of NF- κ B,which is involved in MUC5AC hyper-production and inflammation in smoking-induced bronchiolitis of COPD[J].Toxicol Lett,2017,280:171-180.
- [11] 任敏,李琳,梁向清.miR-218-5p通过靶向LIN28B调控COPD气道上皮细胞凋亡和炎症反应[J].西部医学,2021,33(1):27-32.
- [12] 白亚虎,董延春,宁康.常见信号通路在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展[J].中国医药,2023,18(1):127-130.
- [13] 钟南山,王辰,冉丕鑫.慢性阻塞性肺疾病学[M].北京:人民卫生出版社,2020:89-96.
- [14] 张雪,谭庆晶,窦维华.自噬调控在慢性阻塞性肺疾病中的作用及中医药干预研究进展[J].中国中药杂志,2023,48(12):3198-3205.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗专家共识(2023年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2023,46(5):401-410.
- [16] Zhang Y,Li X,Wang H,et al.MiR-486-5p enhances TLR1-induced inflammation in COPD by targeting HAT4[J].J Cell Mol Med,2022,26(19):5566-5578.
- [17] 梅永添,向薇,赵涛,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清miR-218、miR-29b水平变化及对急性加重期的预测价值[J].中国医刊,2024,59(12):1308-1311.
- [18] Nadi E,Geramirad G,Kahramfar Z,et al.Peripheral blood expressions of MicroRNA-146a and MicroRNA-218 in chronic obstructive pulmonary disease with/without cigarette smoke exposure[J].Iran J Allergy Asthma Immunol,2022,21(4):399-406.
- [19] 王梦迪,丁浩.头孢他啶通过miR-218-5p调控Nrf2/HO-1信号通路对LPS诱导的慢性支气管炎大鼠模型气道炎症和阻塞的改善作用[J].免疫学杂志,2024,40(8):655-662.
- [20] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2021:78-85.
- [21] 吴思骐,刘建博.慢性阻塞性肺疾病差异基因与中药预测的生物信息学分析[J].世界中医药,2021,16(14):2189-2195.
- [22] Zhang H,Liu B,Jiang S,et al.Baicalin ameliorates cigarette smoke-induced airway inflammation in rats by modulating HDAC2/NF- κ B/PAI-1 signalling[J].Pulm Pharmacol Ther,2021,71:102061.
- [23] 杨晓敏,张蓓,张鹏飞,等.基于p38MAPK通路探讨银杏叶提取物对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道黏液高分泌及血管重塑的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(9):1624-1630+1641.
- [24] Zhou B,Yu W,Zhang C,et al.Tiao-bu-shen formula promotes downregulation of the caveolin 1-p38 mapk signaling pathway in COPD-associated tracheobronchomalacia cell model[J].J Ethnopharmacol,2022,293:115256.
- [25] 张高,黄楚栓,褚庆民,等.肺康颗粒对COPD大鼠miRNA21、TGF- β /Wnt5a信号通路的影响及机制[J].广东医学,2022,43(5):529-533.