

微小 RNA-155-5p 通过靶向组蛋白去乙酰化酶 1 调控鼻黏膜上皮细胞上皮间质转化的实验研究

王忠巧, 高妍, 司峰志

(新疆医科大学第二附属医院 耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐, 830000)

摘要: 目的 观察微小 RNA(miR)-155-5p 对人鼻黏膜上皮细胞(HNEPC)上皮间质转化(EMT)的影响及其与组蛋白去乙酰化酶 1(*SIRT1*)的靶向关系。方法 选取 2019 年 5 月—2021 年 12 月行鼻内镜手术治疗的患者 50 例为研究对象。根据是否合并鼻息肉分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)组 36 例和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRSsNP)组 14 例,另选取同期行鼻中隔偏曲手术治疗的 20 例鼻中隔偏曲患者为对照组。将 miR-155-5p mimics、miR-155-5p inhibitor、miR-NC 及 Vector 质粒转染至细胞,分为 miR-155-5p 组、miR-155-5p inhibitor 组、miR-NC 组和 Vector 组。实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测细胞、组织 miR-155-5p 表达水平;Western blot、免疫荧光检测组织、细胞 SIRT1、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、纤黏蛋白(Fibronectin)表达;生物信息学工具、荧光素酶报告实验分析 miR-155-5p 与 *SIRT1* 的靶向关系。结果 CRSwNP 组鼻腔黏膜组织 miR-155-5p 表达水平高于 CRSsNP 组及对照组,CRSsNP 组鼻腔黏膜组织 miR-155-5p 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。CRSwNP 组鼻腔黏膜组织 E-cadherin、SIRT1 表达水平低于 CRSsNP 组及对照组,CRSsNP 组鼻腔黏膜组织 E-cadherin、SIRT1 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRSwNP 组鼻腔黏膜组织 Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 表达水平高于 CRSsNP 组及对照组,CRSsNP 组鼻腔黏膜组织 Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。上调 miR-155-5p 促进了 HNEPC 细胞 EMT,沉默 miR-155-5p 抑制了 HNEPC 细胞 EMT。miR-155-5p 负性靶向调控 *SIRT1*。结论 miR-155-5p、EMT 相关标记物在 CRSwNP 中表达升高,上调 miR-155-5p 可通过负性靶向调控 *SIRT1* 促进 HNEPC 的 EMT 过程。

关键词: 微小 RNA-155-5p; 组蛋白去乙酰化酶 1; 人鼻黏膜上皮细胞; 上皮间质转化

中图分类号: R 765.2; R361 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)21-014-06 DOI: 10.7619/jcmp.20221520

Experimental study of microRNA-155-5p regulating epithelial mesenchymal transformation of nasal mucosal epithelial cells by targeting histone deacetylase 1

WANG Zhongqiao, GAO Yan, SI Fengzhi

(Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000)

Abstract: Objective To observe the effect of microRNA(miR)-155-5p on epithelial mesenchymal transition (EMT) of human nasal epithelial cells (HNEPC) and its targeting relationship with histone deacetylase 1 (*SIRT1*). **Methods** A total of 50 patients who underwent endoscopic nasal surgery from May 2019 to December 2021 were selected as the research objects. According to whether nasal polyps were complicated or not, the patients were divided into chronic sinusitis with nasal polyps (CRSwNP) group ($n = 36$) and chronic sinusitis without nasal polyps (CRSsNP) group ($n = 14$). At the same time, 20 patients with nasal septum deviation who underwent nasal septum deviation surgery were selected as the control group. MiR-155-5p mimics, miR-155-5p inhibitor, miR-NC and vector plasmids were transfected into cells and divided into miR-155-5p group, miR-155-5p inhibitor group, miR-NC group and Vector group. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expression level of miR-155-5p in cells and tissues; western blot and immunofluorescence were used to detect tissue and cell SIRT1, E-cadherin, vimentin α smooth muscle actin (α -SMA), fibronectin expression; the bioinformatics tools and luciferase report experiment were used to analyze the targeting relationship between miR-155-5p and *SIRT1*. **Results** The expression level of

miR-155-5p in nasal mucosa of the CRSwNP group was significantly higher than that of the CRSsNP group and control group, and the expression level of miR-155-5p in nasal mucosa of the CRSsNP group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). The expression levels of E-cadherin and SIRT1 in nasal mucosa of the CRSwNP group were significantly lower than those of the CRSsNP group and control group, and the expression levels of E-cadherin and SIRT1 in nasal mucosa of the CRSsNP group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The expression levels of Vimentin, α -SMA and Fibronectin in nasal mucosa of the CRSwNP group were significantly higher than those in the CRSsNP group and control group, and the expression levels of Vimentin, α -SMA and Fibronectin in nasal mucosa of the CRSsNP group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Up-regulation of miR-155-5p promoted the EMT process of HNEPC cells, while silencing miR-155-5p inhibited the EMT process of HNEPC cells. MiR-155-5p negatively targets *SIRT1*. **Conclusion** The expressions of miR-155-5p and EMT related markers are increased in CRSwNP. Up-regulation of miR-155-5p can promote the EMT process of HNEPC by negatively targeting *SIRT1*.

Key words: microRNA-155-5p; histone deacetylase 1; human nasal epithelial cells; epithelial mesenchymal transformation

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)是耳鼻喉科常见的慢性炎症性疾病,发病率逐年升高,治疗效果欠佳^[1]。CRSwNP病因复杂,机制尚不清楚,研究^[2]表明,鼻腔黏膜上皮细胞的上皮间质转化(EMT)在CRSwNP发生中发挥至关重要的作用,因此探索鼻腔黏膜上皮细胞EMT过程,对于防治CRSwNP具有一定意义。微小RNA(miRNA)是一类非编码RNA,在调控细胞新城代谢中扮演重要角色。多种miRNA在CRSwNP组织中差异表达,可调控鼻腔黏膜上皮细胞的生物学功能^[3-5]。miR-155-5p参与调控多种疾病的EMT过程^[6]。研究^[7]表明,miR-155-5p可通过靶向凋亡诱导因子促进肾癌细胞的转移及EMT过程。但miR-155-5p是否可调控鼻腔黏膜上皮的EMT过程尚不清楚。本研究通过临床组织标本、细胞学实验观察miR-155-5p对鼻腔黏膜细胞EMT的影响,分析其与组蛋白去乙酰化酶1(*SIRT1*)的关系,以期CRSwNP的防治提供新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年5月—2021年12月行鼻内镜手术治疗的患者50例为研究对象,其中男33例,女17例;年龄18~66岁,平均(41.58 ± 7.34)岁。纳入标准:年龄大于18周岁者;近2周内未使用抗生素、过敏药物、激素、免疫抑制剂等药物者;对研究知情同意者。排除标准:上颌窦后鼻息

肉、霉菌性鼻窦炎、鼻咽癌等患者;合并其他部位感染性疾病、败血症等疾病者;合并过敏性疾病者;合并自身免疫性疾病者;合并恶性肿瘤者。根据是否合并鼻息肉分为CRSwNP组36例,慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRSsNP)组14例。CRSwNP组患者男24例,女12例;年龄18~64岁,平均(42.34 ± 7.19)岁。CRSsNP组患者男9例,女5例;年龄18~67岁,平均(42.21 ± 6.83)岁。选取同期行鼻中隔偏曲手术治疗的20例鼻中隔偏曲患者为对照组,其中男11例,女9例;年龄18~66岁,平均(42.44 ± 8.74)岁。3组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。无菌条件下收集3组患者的鼻腔黏膜组织, -80℃保存待测。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 细胞、试剂及仪器

人鼻黏膜上皮细胞(HNEPC,长沙丰晖生物有限公司),RPMI-1640培养基(BI,以色列),miR-155-5p mimics、miR-155-5p inhibitor、阴性对照miR-NC、Vector质粒及引物(广州锐博生物有限公司),野生型*SIRT1*载体(*SIRT1*-WT)、突变型*SIRT1*载体(*SIRT1*-MUT)(天津擎科生物有限公司),Lipofectamine 3000、TRIzol(Thermo公司,美国),逆转录试剂盒、PCR试剂盒(Takara公司,日本),*SIRT1*、E-钙黏蛋白(*E-cadherin*)、波形蛋白(*Vimentin*)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、纤黏蛋白(*Fibronectin*)及 β -actin兔抗人抗体,Cy3标记

的山羊抗兔二抗(武汉博士德生物有限公司,天津天裔生物有限公司),双荧光素酶报告基因检测试剂盒(北京 Solarbio 公司),酶标仪(南京贝灯医疗器械有限公司),PCR 仪(ABI 公司,美国)。

1.3 细胞培养、转染及分组

HNEPC 细胞使用 RPMI-1640 完全培养基培养。将 miR-155-5p mimics、miR-155-5p inhibitor、miR-NC 及 Vector 质粒分别转染至细胞记为 miR-155-5p 组、miR-155-5p inhibitor 组、miR-NC 组、Vector 组。

1.4 免疫荧光检测鼻腔黏膜组织、细胞

E-cadherin、*Vimentin*、 α -SMA、*Fibronectin* 表达

将组织制备成 5 μ m 的切片,70 $^{\circ}$ C 烤箱过夜,依次通过二甲苯、梯度酒精进行脱蜡,将切片放在柠檬酸或乙二胺四乙酸(EDTA)中,高压进行热修复抗原,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,5% 山羊血清封闭,室温下 1 h,加入一抗,4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,第 2 天,PBS 洗涤 3 次,加入荧光二抗,室温避光孵育 1 h,PBS 洗涤 3 次,二脒基苯基吡啶(DAPI)室温孵育 15 min,PBS 洗涤 3 次,封片,荧光显微镜下观察。制备细胞爬片,4% 多聚甲醛固定 10 min,PBS 洗涤 3 次,其他步骤同上。

1.5 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)

检测细胞、组织 miR-155-5p、*SIRT1* mRNA 表达水平

将各组组织从冰箱中取出,在液氮中研磨。取对数生长期的细胞,胰酶消化,离心。加入 1 mL Trizol,利用一步法提取总 RNA,检测 RNA 浓度、纯度,逆转录合成 cDNA,反应条件为:30 $^{\circ}$ C 10 min,42 $^{\circ}$ C 30 min,99 $^{\circ}$ C 5 min,4 $^{\circ}$ C 5 min。按照荧光定量试剂盒说明进行 PCR,循环条件:95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 34 s,共 40 个循环,构建溶解曲线,相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。内参使用 *U6*。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物	序列
miR-155-5p	上游 5'-CGAGGATCCGGAGGCAAG-3'
	下游 5'-CCGAATCCAGCTGTCCGG-3'
<i>U6</i>	上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3'
	下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.6 Western blot 检测组织、细胞 *SIRT1*、

E-cadherin、*Vimentin*、 α -SMA、*Fibronectin* 的蛋白表达

收集各组细胞或组织,加入蛋白裂解液提取总蛋白,二喹啉甲酸(BCA)测蛋白浓度。配制

5% 浓缩胶及 10% 分离胶,每孔中加入 20 μ g 蛋白,70 V 电压下将蛋白转移到聚氟乙烯(PVDF)膜上,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入 *SIRT1* (1:1 000)、*E-cadherin* (1:1 000)、*Vimentin* (1:1 000)、 α -SMA (1:1 000)、*Fibronectin* 及 β -actin(1:1 000),4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,第 2 天 PVDF 膜洗涤 3 次,加入对应的二抗室温孵育 1 h,洗涤 3 次,加入发光液,上机曝光,使用 Image J 软件分析条带灰度值,用目的蛋白/ β -actin 的比值表示蛋白的相对表达量。

1.7 在线网站预测 miR-142-3p 与 *SIRT1* 的靶向关系

使用 TargetScan 在线网站(<http://www.targetscan.org/>)预测 miR-142-3p 与 *SIRT1* 的靶向关系。

1.8 荧光素酶报告实验

将 Vector、miR-155-5p mimics 质粒分别与 *SIRT1*-WT、*SIRT1*-MUT 载体共转染至 293T 细胞,继续培养 48 h 后,检测各组细胞荧光素酶相对活性。

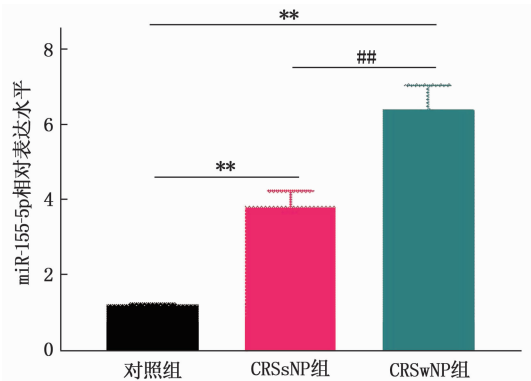
1.9 统计学分析

采用 SPSS 20.00 进行统计学分析。首先对数据进行正态分布检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRSwNP、CRSsNP 及正常鼻腔黏膜组织 miR-155-5p 表达

CRSwNP 组鼻腔黏膜组织 miR-155-5p 表达水平高于 CRSsNP 组及对照组,CRSsNP 组鼻腔黏膜组织 miR-155-5p 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。



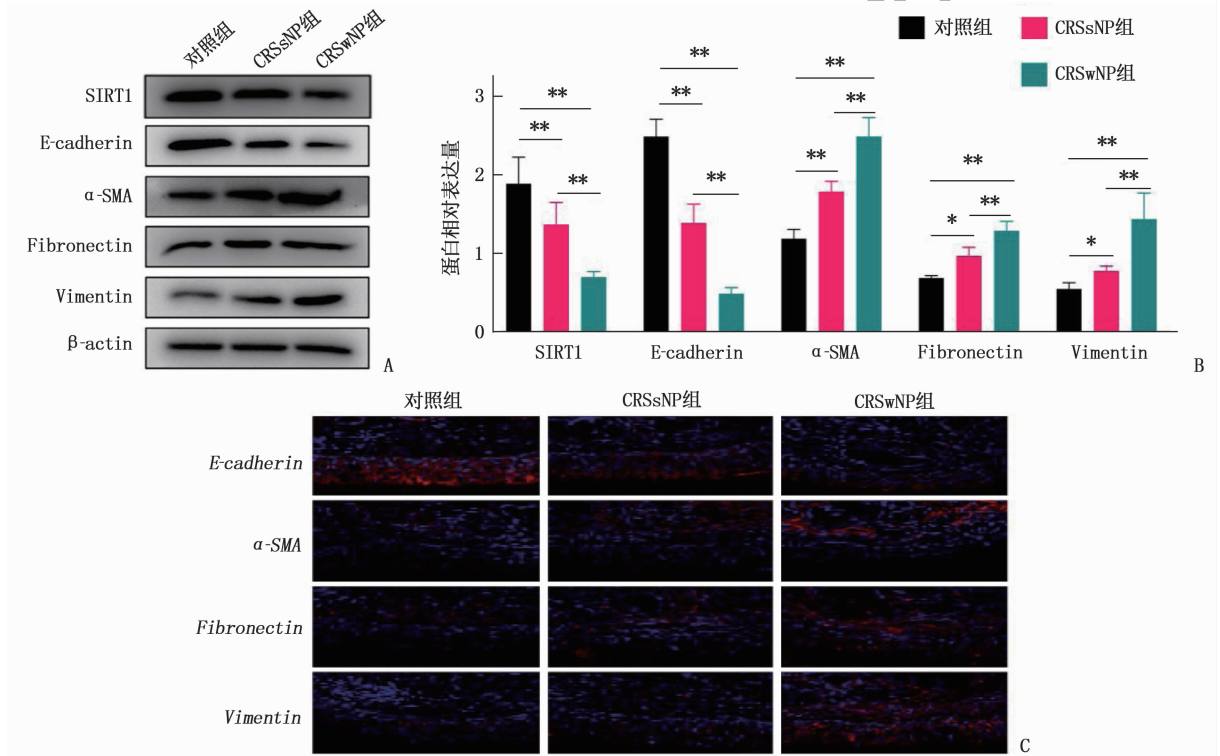
与对照组比较, ** $P < 0.01$;
与 CRSsNP 组比较, ## $P < 0.01$ 。

图 1 各组鼻腔黏膜组织 miR-155-5p 表达水平

2.2 CRSwNP、CRSsNP 及正常鼻腔黏膜组织 E-cadherin、Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 及 SIRT1 表达

CRSwNP 组鼻腔黏膜组织 E-cadherin、SIRT1 表达水平低于 CRSsNP 组及对照组, CRSsNP 组鼻腔黏膜组织 E-cadherin、SIRT1 表达水平低于对

照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRSwNP 组鼻腔黏膜组织 Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 表达水平高于 CRSsNP 组及对照组, CRSsNP 组鼻腔黏膜组织 Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图 2。



A、B: Western blot 结果; C: 免疫荧光结果。两者比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 各组鼻腔黏膜组织 E-cadherin、Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 及 SIRT1 表达

2.3 各组细胞 miR-155-5p 表达水平

miR-155-5p 组细胞 miR-155-5p 表达水平为 (4.73 ± 0.23), 高于 Vector 组的 (1.03 ± 0.03), miR-155-5p inhibitor 组 miR-155-5p 表达水平为 (0.32 ± 0.02), 低于 miR-NC 组的 (1.02 ± 0.04), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 miR-155-5p 对细胞 EMT 过程的影响

miR-155-5p 组细胞 E-cadherin 表达水平低于 Vector 组, Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 表达水平高于 Vector 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。miR-155-5p inhibitor 组细胞 E-cadherin 表达水平高于 miR-NC 组, Vimentin、 α -SMA、Fibronectin 表达水平低于 miR-NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 3。

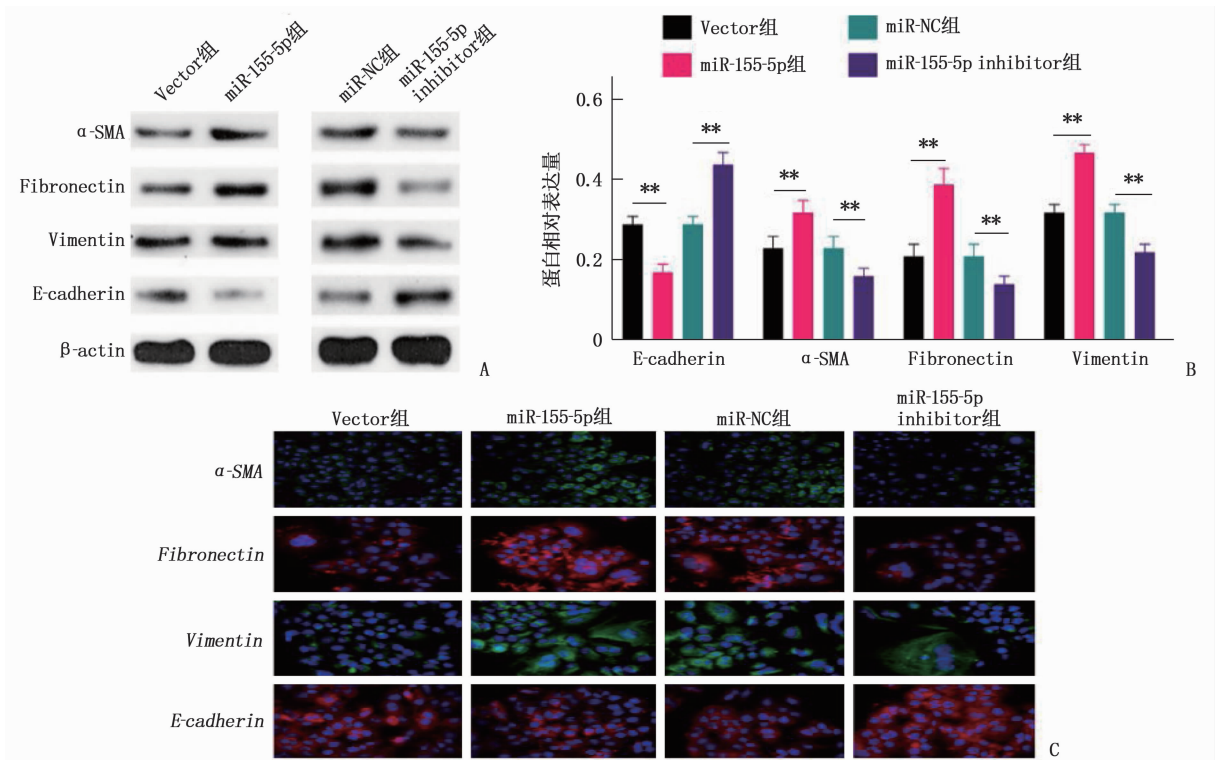
2.5 miR-155-5p 与 SIRT1 的靶向关系

生物信息学分析发现, miR-155-5p 与 SIRT1 mRNA 3'-UTR 存在结合位点。miR-155-5p +

SIRT1-WT 组细胞 SIRT1 表达水平低于 Vector + SIRT1-WT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。miR-155-5p 组细胞 SIRT1 表达水平低于 Vector 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。miR-155-5p inhibitor 组细胞 SIRT1 表达水平高于 miR-NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 4。

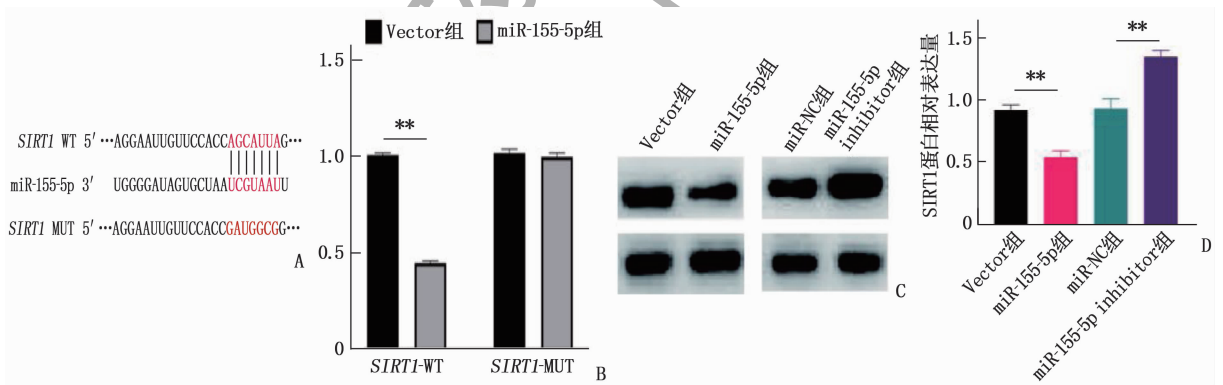
3 讨论

慢性鼻窦炎是鼻腔黏膜慢性炎症为特征的疾病, 根据是否合并息肉可分为 CRSwNP、CRSsNP。近年来, CRSwNP 发病率逐年升高, 且治疗效果不佳, 给患者的生活质量造成严重影响, 因此探讨其分子机制迫在眉睫。EMT 是指上皮细胞在各种刺激下发生向间质细胞表型转化的过程, 在细胞增殖、侵袭及迁移中扮演重要角色。鼻腔上皮黏膜细胞受到炎症因子的刺激后会发生 EMT 过程, 轻度 EMT 是上皮细胞正常、必要的过程, 有利于抵



A、B: Western blot 结果; C: 免疫荧光结果。两者比较, ** $P < 0.01$ 。

图 3 miR-155-5p 对细胞 EMT 过程的影响



A: miR-155-5p 与 SIRT1 的结合位点; B: 荧光素酶实验结果; C、D: Western blot 结果。两者比较, ** $P < 0.01$ 。

图 4 miR-155-5p 与 SIRT1 的靶向关系

御炎症反应,但炎症持续刺激引起的 EMT 可导致组织病理改变,最终形成 CRSwNP。目前,多数学者认为,CRSwNP 中存在 EMT 现象^[8]。研究^[9-11]发现,CRSwNP 黏膜组织高表达 EMT 相关标记物。本研究结果显示,正常鼻腔黏膜组织、CRSsNP 及 CRSwNP 中 EMT 过程越来越显著,提示 EMT 参与了 CRSwNP 发生发展过程,再次验证了其他人的研究结果。

miRNA 是一类非编码 RNA,调控细胞的多种生物学功能。研究^[12-14]表明,多种 miRNA 在 CRSwNP 鼻黏膜组织中差异表达。miR-155-5p 是最近发现的一种 miRNA,参与调控细胞的增殖、凋亡,促进肿瘤细胞 EMT 过程及转移。研究^[15]发

现,miR-155-5p 通过靶向 GSK-3β 抑制放疗诱导的肺纤维化的 EMT 过程。此外,miR-155-5p 可通过调控 EMT 过程,促进口腔癌进展。但关于 miR-155-5p 在 CRSwNP 中的功能及作用机制仍不清楚。HNEPC 是鼻腔抵御病原体、过敏原等各种有害刺激的重要屏障,在 CRSwNP 的炎症反应和鼻息肉的形成中扮演着重要角色,同时 HNEPC 过度增殖是鼻息肉形成的关键。本研究通过临床标本观察了 miR-155-5p 表达情况,结果显示,CRSwNP 组织中 miR-155-5p 表达水平显著高于正常鼻腔黏膜组织及 CRSsNP 组,提示 miR-155-5p 参与了 CRSsNP 的发生发展过程。为进一步验证 miR-155-5p 与 EMT 的关系,本研究构建了过表达、敲低 miR-155-5p

质粒,并转染至 HNEPC 细胞,结果显示,上调 miR-155-5p 可促进细胞的 EMT 过程;反之,沉默 miR-155-5p 可抑制细胞的 EMT 过程,提示 miR-155-5p 可能通过调控鼻腔上皮黏膜细胞的 EMT 过程,参与鼻息肉的发生。

miRNA 一般通过与下游的靶基因 3'-UTR 结合,调控靶基因的表达进而发挥作用。为进一步探讨 miR-155-5p 调控 CRSwNP 炎症反应的可能机制,本研究首先通过生物信息学预测了 miR-155-5p 靶基因,发现 *SIRT1* 基因 mRNA 3'-UTR 与 miR-155-5p 存在互补的碱基对。*SIRT1* 属于 Sirtuin 蛋白家族中的明星分子,在呼吸道炎症性疾病、肺纤维化疾病中发挥重要作用^[16-17]。研究^[18]发现,*SIRT1* 与 TGF- β_1 诱导 EMT 过程密切相关,TGF- β_1 可抑制细胞 *SIRT1* 表达,而上调 *SIRT1* 可抑制 TGF- β_1 诱导的 EMT 过程。研究^[9]发现,CRSsNP 组织中低表达 *SIRT1*,*SIRT1* 可抑制鼻黏膜上皮的 EMT 过程。本研究结果显示,CRSwNP 组织中 *SIRT1* 表达水平显著低于正常鼻腔黏膜组织及 CRSsNP 组,提示 *SIRT1* 在 CRSwNP 发生发展中发挥作用。LEE M Y 等^[19]发现,*SIRT1* 在 CRSwNP 中低表达,*SIRT1* 可通过下调缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的活性抑制 EMT,从而抑制鼻息肉的形成。研究^[20-21]发现,多种 miRNAs 可靶向 *SIRT1* 调控细胞的 EMT 过程。因此,本研究采用荧光素酶实验进一步验证 miR-155-5p 对 *SIRT1* 的直接调节作用。结果表明,miR-155-5p 与 *SIRT1* 具有负性靶向调控关系。上述结果证实,*SIRT1* 是 miR-155-5p 靶基因,miR-155-5p 可靶向抑制 *SIRT1* 表达,进而促进鼻腔黏膜上皮细胞的 EMT 过程。但本研究存在一定的局限性,首先本研究入选病例数较少,有待进一步增加样本量,以进一步验证 miR-155-5p、*SIRT1* 的表达情况。其次,对于 miR-155-5p 调控 EMT 过程的信号通路需要进一步探讨。

总之,miR-155-5p、EMT 相关标记物在 CRSwNP 中表达升高,上调 miR-155-5p 可通过负性靶向调控 *SIRT1* 促进 HNEPC 的 EMT 过程。

参考文献

[1] HELLINGS P W, VERHOEVEN E, FOKKENS W J. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP[J]. *Rhinology*, 2021, 59(2): 151-163.

[2] BAE J S, RYU G, KIM J H, et al. Effects of Wnt signaling on epithelial to mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyp[J]. *Thorax*, 2020, 75(11): 982-993.

[3] ZHANG W, ZHANG T, YAN Y B, et al. Exosomal miR-22-3p derived from chronic rhinosinusitis with nasal polyps regu-

lates vascular permeability by targeting VE-cadherin[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1237678.

- [4] JIANG W, ZHOU C, MA C, et al. TGF- β_1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps through microRNA-182[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2021: 2021Dec26.
- [5] LIU Z H, LIU H Y, YU D S, et al. Downregulation of miR-29b-3p promotes α -tubulin deacetylation by targeting the interaction of matrix metalloproteinase-9 with integrin β_1 in nasal polyps[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 126.
- [6] BEN Q W, SUN Y W, LIU J, et al. Nicotine promotes tumor progression and epithelial-mesenchymal transition by regulating the miR-155-5p/NDFI1 axis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreatology*, 2020, 20(4): 698-708.
- [7] LEI Q Q, HUANG Y, LI B, et al. miR-155-5p promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma by targeting apoptosis-inducing factor[J]. *Int J Biol Markers*, 2021, 36(1): 20-27.
- [8] 高云博,张媛,张罗. 上皮-间质转化与慢性鼻窦炎的进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(3): 231-236.
- [9] 蒋迪,王仙仁,林正权,等. 组蛋白去乙酰化酶 1 在慢性鼻窦炎上皮细胞中的表达及其对鼻黏膜上皮间质转化的影响[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(10): 1089-1094.
- [10] 官宁悦. 结合蛋白质组学研究 S100A4 对慢性鼻-鼻窦炎中上皮间质转化的调控作用[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [11] 李淑燕. BRD4 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉上皮-间质转化调控机制中的研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [12] SILVEIRA M L C, TAMASHIRO E, SANTOS A R D, et al. miRNA-205-5p can be related to T2-polarity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps[J]. *Rhinology*, 2021, 59(6): 567-576.
- [13] BU X T, WANG M, LUAN G, et al. Integrated miRNA and mRNA expression profiling reveals dysregulated miRNA-mRNA regulatory networks in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(8): 1207-1219.
- [14] LIU R W, DU J T, ZHOU J, et al. Elevated microRNA-21 is a brake of inflammation involved in the development of nasal polyps[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 530488.
- [15] WANG D, LIU Z, YAN Z Y, et al. MiRNA-155-5p inhibits epithelium-to-mesenchymal transition (EMT) by targeting GSK-3 β during radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 697: 108699.
- [16] 徐盼盼,郑诚,张楚明,等. 脓毒症患者血清 NAMPT、*SIRT1* 表达与急性肺损伤的相关性研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(3): 231-234.
- [17] 何远芬,谢婷婷,闵香玉,等. *SIRT1* 在特发性肺纤维化发病机制中的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(17): 3371-3375.
- [18] HWANG K E, KIM H J, SONG I S, et al. Salinomycin suppresses TGF- β_1 -induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/*SIRT1* pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 715-726.
- [19] LEE M Y, KIM D W, YOON H, et al. Sirtuin 1 attenuates nasal polypogenesis by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 87-98, e7.
- [20] SUN Z Q, MA Y L, CHEN F, et al. miR-133b and miR-199b knockdown attenuate TGF- β_1 -induced epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting *SIRT1* in diabetic nephropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 96-104.
- [21] QI H F, WANG H F, PANG D B. miR-448 promotes progression of non-small-cell lung cancer via targeting *SIRT1* [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1907-1913.

(本文编辑:周娟)