

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20221428

· 综述 ·

## miR-146a 在黏膜免疫中的调控作用

李艳丽, 申元英, 郭乐

(大理大学基础医学院医学微生物学与免疫学教研室, 云南 大理 671000)

**[摘要]** 黏膜免疫是机体整个免疫网络的重要组成部分, 又是具有独特结构和功能的独特免疫体系, 其在抵抗感染方面起着极其重要的作用, 是机体抵抗感染的第一道免疫屏障。近年来, 越来越多的研究显示, 微小 RNA (miRNAs) 具有强大的免疫调控功能, 其中 miR-146a 作为协调免疫反应和炎症信号最重要的 miRNAs 之一, 在包括免疫反应在内的多种生物过程和途径中发挥关键作用。本文综述了 miR-146a 与黏膜免疫的相关研究进展。

**[关键词]** MicroRNAs; miR-146a; 黏膜免疫; 炎症

**[中图分类号]** R392.9 R593.2

### Regulation role of miR-146a in mucosal immunity

LI Yan-li, SHEN Yuan-ying, GUO Le (Department of Medical Microbiology and Immunology, College of Basic Medicine Sciences, Dali University, Dali 671000, China)

**[Abstract]** Mucosal immunity is a significant component of the whole immune network of the body, and it is also a unique immune system with unique structure and function, which plays an important role in resisting infection and is the first immune barrier for the body to resist infection. In recent years, more and more studies have reported that microRNAs (miRNAs) is important in the regulation of immune function, and miR-146a is one of the most important miRNAs that coordinates immune response and inflammatory signals, which plays a key role in a variety of biological processes and pathways, including immune response. This paper reviewed the research progress of miR-146a and mucosal immunity.

**[Key words]** microRNAs; miR-146a; mucosal immunity; inflammation

黏膜免疫是指机体与外界相通的胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道等黏膜组织及某些腺体的局部免疫, 由黏膜组织中的免疫组织、免疫细胞和免疫分子组成, 其主要功能是清除经黏膜表面入侵机体的病原微生物。人体黏膜表面积巨大, 是外界抗原直接接触的门户, 也是机体抗感染的第一道防线。大量病原微生物入侵黏膜, 触发宿主抗感染的固有免疫应答, 引起局部炎症反应, 导致黏膜屏障结构受损, 外界病原微生物通过受损的黏膜屏障进入黏膜组织, 激活大量固有免疫细胞, 释放一系列炎性细胞因子, 加重黏膜炎症反应, 黏膜炎症又进一步损伤屏障功能, 两者相互促进, 最终导致黏膜相关组织损伤性病

变。目前大部分感染性疾病的发生都与黏膜免疫失调密切相关, 黏膜免疫应答失调进而导致黏膜炎症反应异常。miR-146a 在黏膜免疫功能和炎症反应中发挥重要的调节作用。本文介绍 miR-146a 及其直接作用靶点, 并讨论 miR-146a 对黏膜免疫应答以及黏膜炎症性疾病的调控作用。

#### 1 miR-146a 及其直接作用靶点

miRNAs 是一类进化上高度保守且广泛存在于真核生物中的一类内源性小分子单链非编码 RNA, 长度为 19~25 nt, 通过与靶 mRNA 的特异性结合,

[收稿日期] 2021-05-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960371); 云南省科技厅青年项目(202001AU070014)

[作者简介] 李艳丽(1996-), 女(汉族), 河南省平顶山市人, 硕士研究生, 主要从事感染与免疫研究。

[通信作者] 郭乐 E-mail: guole0622@126.com

降解 mRNA 或阻碍其翻译,从而在转录后水平调控多种信号通路和生物过程<sup>[1]</sup>。miR-146a 是 miR-146 家族(包括 miR-146a 和 miR-146b)成员之一,miR-146a 与其靶蛋白发挥作用依赖核因子-κB(Nuclear Factor Kappa-B, NF-κB)信号通路的调控<sup>[2]</sup>,miR-146a 通过降低 NF-κB 和 TLR4 的活性,抑制

NF-κB 通路下游炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-1β 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等细胞因子的分泌<sup>[3]</sup>,在抑制炎症反应的加重和维持黏膜免疫稳态方面发挥重要作用。现有文献报道的 miR-146a 直接作用靶基因见表 1。

表 1 文献报道的 miR-146a 靶基因情况

靶基因	细胞系或组织标本	种属	验证方式	疾病	参考文献
TRAF6	HNECs, IEC-6, BEAS-2B	人、大鼠	qRT-PCR, Luc, WB, microarray	上呼吸道疾病、缺血再灌注损伤、心肺疾病	[4-7]
Notch1	Primary human chondrocytes Mouse articular chondrocytes	人、小鼠	qRT-PCR, Luc, WB	骨关节炎	[8]
ZNRF3	MG-63, HOS cell lines	人、小鼠	qRT-PCR, Luc, WB	骨肉瘤	[9]
IRAK1	DICs, A549, BMSCs	人、小鼠	qRT-PCR, WB, FACS, ELISA, microarray	自然流产、哮喘、痛风关节炎、脑内出血	[10-13]
Hab18G	mouse Huh-7 cell, HEK 293 T, mice SMMC-7721 cells, human HCC cell lines	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc	肝癌	[14]
RelB	Ly6C high monocytes, Ly6Clow monocytes bone marrow-derived progenitor cells	小鼠	qRT-PCR, microarray hybridization	关节炎	[15]
Camk2d	HEK293T cells, mouse primary articular chondrocytes	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc, mRNA microarray	骨关节炎	[16]
Ppp3r	HEK293T cells, mouse primary articular chondrocytes	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc, mRNA microarray	骨关节炎	[16]
Tgifl	HEK293T cells, mouse primary articular chondrocytes	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc, mRNA microarray	骨关节炎	[16]
TLR4	human RA-FLSs, rat RA-FLSs	人、大鼠	qRT-PCR, WB, Luc, FACS, ELISA	类风湿性关节炎	[17]
WASF2	human gastric cancer cell lines, HEK293 cells	人	qRT-PCR, WB	胃癌	[18]
CARD10	SNU638 cells, HEK293 cells	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc, ISH	胃癌	[19]
COPS8	SNU638 cells, HEK293 cells	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc, ISH	胃癌	[19]
EGFR	HNECs, AsPC-1	人、小鼠	qRT-PCR, WB, ELISA, Luc, RNAi	慢性鼻窦炎、胰腺癌	[20-21]
IRAK2	colonic mucosa tissue	人	qRT-PCR	炎症性肠病	[22]
OX40L	condylar chondrocytes	大鼠	WB	骨关节炎	[23]
JAM-A	HNECs	人	qRT-PCR, WB, ELISA	上呼吸道疾病	[4]
IRF5	PBMCs, 293T cells, SMMC-7721 cells, 293T/ISRE cells	人	qRT-PCR, WB, Luc	系统性红斑狼疮	[24]
STAT1	PBMCs, 293T cells, SMMC-7721 cells, 293T/ISRE cells, Treg cells	人、小鼠	qRT-PCR, WB, Luc, FACS	自身免疫性疾病	[24-25]
Smad4	BMSCs	人	qRT-PCR, WB, Luc, FACS	骨质疏松症	[26]
Plk2	lin-BMCs, EPCs	小鼠	microarray, qRT-PCR, Luc	动脉粥样硬化	[27]
LICAM	MKN-45 cells	人	qRT-PCR, WB, Luc	胃癌	[28]
CCL8/MCP2	U937 cell line, primary human fetal microglia	人	qRT-PCR, Luc, ISH, ELISA	HIV 脑炎	[29]

续表 1

靶基因	细胞系或组织样本	种属	验证方式	疾病	参考文献
FADD	human breast cancer cell lines	人	qRT-PCR, WB	乳腺癌	[30]
MIF	珍珠牡蛎	软骨动物	qRT-PCR		[31]
ROCK1	AIPC cell lines(DU145, PC3)	人	qRT-PCR, Luc, WB, FACS	前列腺癌	[31]
CXCR4	human breast cell lines (MCF- 7, HBL-100), HEK 293T cells	人	qRT-PCR, WB, Luc, ELISA	乳腺癌	[32]
KLF4	vascular smooth muscle cells, 293A cells	人	qRT-PCR, CHIP	血管增生性疾病	[33]
JAM-C	HUVECs	人	microarray, qRT-PCR, WB, FACS, RNA	梅毒	[34]
ICOS-ICOSL	HEK293T cells, tonsillar cells	人, 小鼠	qRT-PCR, Luc, FACS microarray	炎症综合征	[35]
PTGS2	GES-1, HEK-293	人	qRT-PCR, WB, Luc, FACS	胃炎	[36]
COX-2	hASMCs	人	qRT-PCR, WB	哮喘	[37]
CCL5	DICs	人	qRT-PCR, WB, ELISA, FACS	自然流产	[12, 38]
CD80	DICs	人	qRT-PCR, WB, ELISA, FACS	自然流产	[12]
c-REL	BM cells	小鼠	FACS, qRT-PCR, Luc, WB, ELISA	自身免疫性疾病	[39]
NFAT5	BMSCs	大鼠	qRT-PCR, WB, Luc	脑内出血	[10]
FAS	B cells, T cells	小鼠	FACS, Luc	自身免疫性淋巴细胞增生性综合征	[40]

注: Luc 为双荧光素酶报告基因检测; FACS 为流式细胞分选; qRT-PCR 为实时荧光定量 PCR; WB 为蛋白质印迹; microarray 为基因芯片; RNAi RNA 为干扰; ISH 为原位杂交; IHC 为免疫组织化学; microarray hybridization 为微阵列杂交; mRNA microarray mRNA 为微阵列; ELISA 为酶联免疫吸附试验; CHIP 为染色质免疫沉淀。

## 2 miR-146a 与黏膜免疫

黏膜免疫具有固有免疫特性和适应性免疫特性, 发生于黏膜表面和黏膜淋巴组织中的固有免疫应答不仅起到屏障保护和抑炎作用, 还可启动适应性免疫应答。适应性免疫应答指机体受抗原刺激后, 抗原特异性淋巴细胞识别抗原, 发生活化、增殖、分化或失能、凋亡, 进而显示生物学效应的全过程, 可通过调控固有免疫细胞和分子在黏膜固有免疫应答中发挥重要作用, miR-146a 在黏膜固有免疫应答和适应性免疫应答中均发挥重要调控作用。

### 2.1 miR-146a 与黏膜固有免疫应答

2.1.1 miR-146a 与黏膜屏障 黏膜屏障由上皮层、黏液层、免疫活性物质及黏膜表面特征性分布的共生菌群等组成, 完整的黏膜组织构成机体防御病原微生物入侵的第一道屏障, 强大的屏障功能保护机体内表面, 维持机体黏膜免疫稳态。

miR-146a 在维持黏膜完整性和调控黏膜屏障

功能方面发挥重要作用。Miyata 等<sup>[4]</sup>研究发现, 人鼻腔上皮细胞受聚肌苷酸-聚胞苷酸 [polyinosinic-polycytidylic acid, Poly(I:C)] 的刺激, 通过 TLR3 介导的磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路促使 miR-146a 表达升高, miR-146a 靶向调控 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 促进紧密连接蛋白 1 (claudin 1) 和连接黏附分子 A (junctional adhesion molecule A, JAM-A) 的表达, 改善黏膜屏障的紧密连接。Hu 等<sup>[34]</sup>研究表明经梅毒螺旋体刺激的巨噬细胞分泌包含 miR-146a-5p 的外泌体, 靶向作用于连接黏附分子 C (junctional adhesion molecule C, JAM-C), 从而降低人脐静脉内皮细胞通透性和单核细胞跨内皮迁移, 保护黏膜屏障的完整性。He 等<sup>[5]</sup>通过对大鼠缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 模型的研究, 确定 miR-146a 通过下调 TLR4/TRAF6/NF- $\kappa$ B 通路, 改善大鼠小肠 I/R 损伤, 保护肠黏膜屏障和黏膜组织免受

炎症的破坏和损伤。以上数据表明 miR-146a 可促进紧密连接蛋白和连接黏附分子的高表达,降低黏膜通透性,维持屏障的完整性,从而抵御病原体入侵。

2.1.2 miR-146a 与黏膜固有免疫细胞和分子 免疫细胞和分子是固有免疫应答的主要成分,免疫分子还是抑菌、杀菌、启动和参与固有免疫应答的效应分子。

由 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子介导的炎症反应促使 miR-146a 表达升高,miR-146a 主要参与先天免疫,是协调免疫和炎症信号的最重要的一种 miRNAs,在抑制炎症反应的加重和维持免疫稳态中发挥重要作用<sup>[41]</sup>。一旦 miR-146a 的表达水平失调,则导致机体对低剂量炎症刺激的免疫反应耐受,进而发展为慢性炎症<sup>[42]</sup>。大鼠肺泡巨噬细胞(NR8383)中,曲古抑素 A(trichostatin A, TSA)通过上调 miR-146a 的表达在体外急性肺损伤模型中发挥抑炎功能<sup>[43]</sup>。Vergadi 等<sup>[44]</sup>研究表明在 Akt2 基因敲除的无菌性肺损伤的小鼠模型中,小鼠巨噬细胞通过 miR-146a 过表达抑制 TLR4 信号通路,从而促使其向 M2 抗炎表型分化,进而对肺损伤发挥显著保护作用。Duan 等<sup>[10]</sup>研究表明骨髓间充质干细胞中富含 miR-146a-5p 的外泌体通过下调 IRAK1 和活化 T 细胞 5 的核因子(nuclear factor of activated T cell 5, NFAT5)的表达,降低神经元的凋亡以及促炎介质诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)等的释放量,抑制小胶质细胞 M1 或巨噬细胞极化相关的炎症反应,在脑出血后提供神经保护和功能改善。OVA 诱导的小鼠骨髓来源性树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cell, BMDC)过敏性炎症模型中,过表达的 miR-146a 通过靶向 Notch1 信号,抑制 DCs 表面成熟标志物 CD80 和 CD86 的表达,减少促炎细胞因子 IL-12 的分泌,增加抗炎性细胞因子 TGF- $\beta$ 1 和 IL-10 以及 CD4 + Th 细胞中 Foxp3 的表达,从而诱导 BMDCs 的免疫耐受<sup>[45]</sup>。另外受 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  联合诱导的踝状突软骨细胞炎症模型中,炎症反应的保护因子 miR-146a 和肿瘤坏死因子受体 OX40 的同源配体 OX40L 在炎症环境中表达显著增加,骨关节炎中表达升高的 miR-146a 通过靶向调控 OX40L 抑制 OX40 的表达,减少 MMP9、MMP13、COX2 和 ADAMTS5 等炎症因子的表达,从而抑制炎症反应<sup>[23]</sup>。在胶质母细胞衍生的细胞系 OCCM-30 中,IL-1 $\beta$  诱导高表达的 miR-146a-5p 抑制炎症因子 IL-6 和 L-1 $\beta$  的表达,缓解牙周炎症<sup>[46]</sup>。以上研究表明 miR-146a 不论是在固有免

疫细胞还是免疫分子中都发挥重要的抑炎作用。

2.2 miR-146a 与黏膜适应性免疫应答 适应性免疫应答根据参与免疫应答、介导的免疫效应和细胞种类的不同可分为 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫。近来有研究显示 T 细胞<sup>[47]</sup>和 B 细胞<sup>[35]</sup>介导的免疫应答激活皆与 miR-146a 表达的变化有关,表明 miR-146a 在机体适应性免疫调节中同样发挥重要调控作用。

T 细胞介导的细胞免疫应答与 miR-146a 表达变化密切相关。Curtale 等<sup>[47]</sup>发现 miR-146a 在初始 T 细胞中表达较低,而在记忆 T 细胞中大量表达,miR-146a 通过靶向 Fas 相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain, FADD)减少 IL-2 的分泌,进而调节活化诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD),减少 T 细胞的凋亡,从而有助于调节适应性免疫反应。Lu 等<sup>[25]</sup>研究表明 miR-146a 在调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)中差异性表达,miR-146a 靶向作用于干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )受体信号下游的信号转导与转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1),控制 IFN- $\gamma$  介导的 Th1 免疫应答,而 miR-146a 缺失会导致免疫反应失调,使得 Treg 细胞无法抑制过度的免疫反应,从而导致严重的自身免疫性疾病。miR-146a 作为一种重要的分子制动器,负向调控由自反应性 CD4 + T 细胞分泌的 IL-6 和 IL-21 所诱导的 Th17 分化途径,抑制自身免疫性疾病的发生和发展<sup>[48]</sup>。Zhou 等<sup>[49]</sup>的研究同样肯定了 miR-146a 在调控 Treg 细胞功能中的作用,miR-146a 在活动期类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者中表达减少,导致 Treg 细胞表型改变,从而使 RA 患者出现异常的免疫反应和炎症反应,说明 miR-146a 在维持适度免疫反应中起重要作用。Emming 等<sup>[50]</sup>研究表明初级 T 细胞中转录因子 BHLHE40 通过靶向抑制 ZC3H12D 等抑炎基因的表达,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,而高表达的 miR-146a 抑制 NF- $\kappa$ B 激活。Yang 等<sup>[51]</sup>的研究成果与此结果一致,miR-146a 通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制 CD4(+ )CD25(-)T(Tcons)细胞中 IL-5 和 IL-13 的表达,有效改善豚草花粉诱导的试验性小鼠过敏性结膜炎症状。另外 RA 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞中表达显著上调的 miR-146a,通过下调 Fas 相关因子 1(Fas-associated factor 1, FAF1)的表达,有效抑制 T 细胞的凋亡<sup>[52]</sup>。

B 细胞介导的体液免疫应答同样受 miR-146a

表达变化的调控。Pratama 等<sup>[35]</sup>研究表明 miR-146a 靶向作用于 ICOS-ICOSL 信号,限制 T 滤泡辅助(T follicular helper, Tfh)细胞和生发中心(germinal centre, GC)细胞的积累,限制 GCs 中的 Tfh 细胞数有利于 GC 中 B 细胞的选择和免疫耐受的维持,miR-146a 主要通过调节 GC B 细胞中的 CD40 信号通路来控制 GC 反应,以产生针对广泛入侵微生物的强烈且持久的免疫反应,并防止不必要的自身免疫性疾病。另外 Amrouche 等<sup>[53]</sup>在肾小球肾炎为特征的自身免疫综合征的研究中发现,miR-146a-/-小鼠在衰老过程中产生自身免疫性疾病,这与小鼠肾脏和免疫细胞跨膜蛋白 Kim1/Tim1 表达缺陷而解除对调节性 B 细胞(Bregs)的管制有关。小鼠哮喘模型 B 细胞中过表达的 miR-146a 上调 B 细胞中免疫球蛋白类转换 DNA 重组的一个关键因素 14-3-3 $\sigma$  的表达,进而增强 B 细胞抗体分泌和 IgE 类别转换,这表明 miR-146a 有助于抑制过敏性哮喘和其他 IgE 介导的过敏条件下的炎症<sup>[54]</sup>。以上研究虽表明了 miR-146a 在调控适应性免疫中的重要作用,但具体机制或许还需要进一步的研究。黏膜免疫在机体维持针对有害抗原的保护性免疫应答与免疫稳态之间的平衡中发挥重要作用,而异常的免疫应答可导致黏膜炎症和黏膜相关的自身免疫性疾病。

### 3 miR-146a 对黏膜炎症性疾病的调控作用

近来研究表明促炎细胞因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的混合物可诱导人视网膜上皮细胞(HRPE)、人气道平滑肌细胞(hASMCs)和血浆中 miR-146a 高表达,升高的 miR-146a 靶向作用于 IRAK1 负向调控 NF- $\kappa$ B 通路,进而抑制视网膜退行性疾病的炎症反应<sup>[11, 37, 55]</sup>。此外 miR-146a 对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)<sup>[56]</sup>和 I/R 损伤<sup>[38]</sup>也有一定的预防和治疗潜力。Mirzakhani 等<sup>[57]</sup>研究显示 miR-146a 与 IBD 疾病活性指数呈负相关,miR-146a 在人 IBD 外周血单个核细胞中表达降低,而在狗 IBD 的结肠黏膜和血清中表达反而显著增加<sup>[58]</sup>,这表明 miR-146a 在患有 IBD 的不同物种体内差异性表达。Guz 等<sup>[22]</sup>深入研究发现,由于霍乱弧菌衍生的膜外囊泡富含 miR-146a,结肠癌上皮细胞系 T84 细胞在霍乱弧菌溶细胞素的刺激下,高表达的 miR-146a 靶向下调 IRAK2,降低 IL-8、TNF- $\alpha$ 、CCL20 和 IL-1 $\beta$  的表达,降低先天免疫防御反应的强度,从而缓解结肠黏膜炎症反应。miR-146a 在慢性

胃炎中同样发挥重要调控作用。2010 年 Liu 等<sup>[59]</sup>研究首次发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染正常胃上皮细胞系 GES-1 细胞所引起的炎症反应中,miR-146a 作为新的负调节因子通过靶向下调 IRAK1 和 TRAF6 的表达,降低 NF- $\kappa$ B 活性,从而减少 IL-8、GRO- $\alpha$  和 MIP-3 $\alpha$  的分泌。受 *H. pylori* 感染的人胃癌细胞系 SGC7901 细胞中,高表达的 miR-146a 以同样的方式抑制由 IL-17A 所引发的炎症反应<sup>[60]</sup>。Liu 等<sup>[36]</sup>的研究进一步发现受 *H. pylori* 感染的 GES-1 细胞中,miR-146a 通过靶向结合并降解其另外一个靶基因前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2),降低 *H. pylori* 感染诱导的胃黏膜上皮细胞中 PTGS2 蛋白的表达,从而缓解炎症。以上研究均表明 miR-146a 在 *H. pylori* 感染导致的慢性胃炎中发挥抑炎作用,同时也提示 miR-146a 在不同细胞系中可靶向调控相同的蛋白发挥相似的生物作用,亦可在相同的细胞系中靶向调控不同蛋白发挥相同的生物作用。

miR-146a 除了在以上眼部和胃肠道黏膜炎症中发挥重要作用外,还可调控多种呼吸道和泌尿生殖系统黏膜炎症。Yan 等<sup>[20]</sup>利用中性粒细胞弹性蛋白酶刺激人鼻窦上皮细胞建立的慢性鼻窦炎细胞模型中,miR-146a 可通过靶向抑制表皮生长因子受体(EGFR)的激活,逆转鼻窦炎患者黏蛋白 MUC5AC 分泌过多的现象。暴露于颗粒物(PM)可导致多种心肺疾病,PM 1 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导人肺支气管上皮细胞(BEAS-2B)<sup>[6]</sup>的炎症反应,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者在人工通气过程中产生的振荡压力引起人原代肺上皮细胞(HSAEpCs)<sup>[7]</sup>的炎症,这两种细胞受炎症刺激高表达的 miR-146a 靶向调控 IRAK1 和 TRAF6,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,从而缓解肺部炎症和损伤。除 HSAEpCs, COPD 患者的成纤维细胞的炎症反应同样受 miR-146a 的调控,miR-146a 靶向降低 COX-2 的表达,减少促炎细胞因子和前列腺素(PG) E2 的产生,有利于成纤维细胞修复功能的恢复和肺部炎症的缓解<sup>[61]</sup>。哮喘患者人气道平滑肌细胞(HASMCs)中 miR-146a 同样靶向作用于 COX-2,负向调节 IL-1 $\beta$  和 RNA 结合蛋白 HuR 的表达,缓解哮喘症状<sup>[37]</sup>。以上研究表明 miR-146a 在肺部不同的细胞中发挥相同的抑炎作用。此外,miR-146a 还参与泌尿生殖系统黏膜炎症的调控,子宫内膜炎性病变引起的蜕膜细胞因子微环境的不平衡与自然流产(spontaneous

abortion, SA) 的发病机制密切相关, miR-146a-5p 可靶向下调 TRAF6、IRAK1、CCL5 和 CD80 表达, 进而改善蜕膜细胞因子的微环境<sup>[12]</sup>, 为 SA 的治疗提供了新的治疗靶点。

miR-146a 不仅调控多种黏膜炎症性疾病, 对系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等黏膜相关的自身免疫性疾病中也同样发挥重要的抑炎作用。Qu 等<sup>[62]</sup> 在 I 型 IFN 和 LPS 诱导 THP-1 细胞建立的 SLE 细胞炎症模型中发现, I 型 IFN 促进了 LPS 诱导的 MCP-1 的产生, 在转录后水平抑制 miR-146a 的表达, 进而导致 SLE 患者免疫耐受的丧失和炎症反应的过度激活。Karrich 等<sup>[63]</sup> 研究发现在受 TLR7/9 刺激的浆细胞样树突细胞 (plasmacytoid dendritic cell, PDC) 中 miR-146a 的高表达抑制促炎细胞因子的产生, 降低了 pDCs 的存活率, 从而减少 IFN- $\alpha/\beta$  的分泌, 缓解 SLE 的自身免疫状况。干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor-5, IRF5) 和 STAT1 作为影响 SLE 病程的另外两个重要因素, miR-146a 不仅可靶向作用于 IRF5 和 STAT1 影响 IFN 信号转导, 还可靶向下调巨噬细胞中 TRAF6、IRAK1 和 IRAK2 的表达, 进而抑制 I 型 IFN 的产生, 缓解 SLE 的病程发展<sup>[64]</sup>。

#### 4 总结与展望

本综述强调了 miR-146a 对黏膜免疫应答反应以及黏膜炎症的调控作用, 以及对黏膜炎症性疾病的潜在治疗作用。体外和体内试验均表明, 受 miR-146a 调控的黏膜炎症和黏膜相关的自身免疫病, 大部分以 miR-146a 作用靶点及其调控机制作为切入点以达到治疗目的, 当前这一疗法已被广泛用于药物研究。最新报道<sup>[65-66]</sup> 显示 IRAK1、IRAK4 或 IRAK1/4 抑制剂是 SLE 和 RA 治疗的必要手段, 不仅能减轻疾病的症状, 还能降低微生物感染的风险。另外一种选择性抗 IRAK1 活性的药物 SB1578, 在小鼠胶原诱导的关节炎模型中已被证明具有显著的抑炎作用<sup>[67]</sup>。对于目前的研究现状, 针对发病机制采取局部用药或是针对 miR-146a 靶蛋白的上游进行控制或许是个很好的思路。未来的研究可能会揭示更多新的 miR-146a 治疗靶点, 为新疗法的开发提供更充分的理论依据, 使 miR-146a 有望成为预防、检测、治疗、监控和诊断黏膜免疫相关疾病及判断疾病预后的生物标志物, 为各种发病机制、靶向特异性治疗及改善预后等提供新的探索方向。

#### [参 考 文 献]

- Neudecker V, Yuan XY, Bowser JL, et al. MicroRNAs in mucosal inflammation[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(9): 935-949.
- Venuti A, Musarra-Pizzo M, Pennisi R, et al. HSV-1\EGFP stimulates miR-146a expression in a NF- $\kappa$ B-dependent manner in monocytic THP-1 cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5157.
- Chen YH, Zeng ZC, Shen XY, et al. MicroRNA-146a-5p negatively regulates pro-inflammatory cytokine secretion and cell activation in lipopolysaccharide stimulated human hepatic stellate cells through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1076.
- Miyata R, Kakuki T, Nomura K, et al. Poly(I:C) induced microRNA-146a regulates epithelial barrier and secretion of proinflammatory cytokines in human nasal epithelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 375-382.
- He XM, Zheng YQ, Liu SZ, et al. MiR-146a protects small intestine against ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/TRAF6/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2476-2488.
- Liu LM, Wan C, Zhang W, et al. MiR-146a regulates PM1-induced inflammation via NF- $\kappa$ B signaling pathway in BEAS-2B cells[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(7): 743-751.
- Huang Y, Crawford M, Higuera-Castro N, et al. miR-146a regulates mechanotransduction and pressure-induced inflammation in small airway epithelium[J]. *FASEB J*, 2012, 26(8): 3351-3364.
- Guan YJ, Li J, Yang X, et al. Evidence that miR-146a attenuates aging- and trauma-induced osteoarthritis by inhibiting Notch1, IL-6, and IL-1 mediated catabolism[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(3): e12752.
- Zhou C, Jiang CQ, Zong Z, et al. miR-146a promotes growth of osteosarcoma cells by targeting ZNRF3/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74276-74286.
- Duan SR, Wang F, Cao JW, et al. Exosomes derived from MicroRNA-146a-5p-enriched bone marrow mesenchymal stem cells alleviate intracerebral hemorrhage by inhibiting neuronal apoptosis and microglial M1 polarization[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3143-3158.
- Lambert KA, Roff AN, Panganiban RP, et al. MicroRNA-146a is induced by inflammatory stimuli in airway epithelial cells and augments the anti-inflammatory effects of glucocorticoids[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205434.
- Ye HX, Li L, Dong YJ, et al. miR-146a-5p improves the decidual cytokine microenvironment by regulating the toll-like receptor signaling pathway in unexplained spontaneous abortion [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Part B): 107066.
- Zhang QB, Qing YF, Yin CC, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome[J]. *Arthritis*

- Res Ther, 2018, 20(1): 45.
- [14] Zhang Z, Zhang Y, Sun XX, et al. microRNA-146a inhibits cancer metastasis by downregulating VEGF through dual pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2015, 14: 5.
- [15] Ammari M, Presumey J, Ponsolles C, et al. Delivery of miR-146a to Ly6C<sup>high</sup> monocytes inhibits pathogenic bone erosion in inflammatory arthritis[J]. Theranostics, 2018, 8(21): 5972 - 5985.
- [16] Zhang XD, Wang CD, Zhao JY, et al. miR-146a facilitates osteoarthritis by regulating cartilage homeostasis via targeting Camk2d and Ppp3r2[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(4): e2734.
- [17] Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. MicroRNA-146a suppresses rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes proliferation and inflammatory responses by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling[J]. Oncotarget, 2018, 9(35): 23944 - 23959.
- [18] Yao QY, Cao ZW, Tu CT, et al. MicroRNA-146a acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting WASF2 [J]. Cancer Lett, 2013, 335(1): 219 - 224.
- [19] Crone SG, Jacobsen A, Federspiel B, et al. microRNA-146a inhibits G protein-coupled receptor-mediated activation of NF- $\kappa$ B by targeting CARD10 and COPS8 in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2012, 11: 71.
- [20] Yan DQ, Ye Y, Zhang J, et al. Human neutrophil elastase induces MUC5AC overexpression in chronic rhinosinusitis through miR-146a[J]. Am J Rhinol Allergy, 2020, 34(1): 59 - 69.
- [21] Ali S, Ahmad A, Aboukameel A, et al. Deregulation of miR-146a expression in a mouse model of pancreatic cancer affecting EGFR signaling[J]. Cancer Lett, 2014, 351(1): 134 - 142.
- [22] Guz M, Dworzański T, Jeleniewicz W, et al. Elevated miRNA inversely correlates with *E-cadherin* gene expression in tissue biopsies from crohn disease patients in contrast to ulcerative colitis patients[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4250329.
- [23] Ding Y, Wang W, Yang HF, et al. Upregulated ox40l can be inhibited by miR-146a-5p in condylar chondrocytes induced by IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ : a possible regulatory mechanism in osteoarthritis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(5): 408 - 416.
- [24] Tang YJ, Luo XB, Cui HJ, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(4): 1065 - 1075.
- [25] Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses [J]. Cell, 2010, 142(6): 914 - 929.
- [26] Kuang W, Zheng LW, Xu X, et al. Dysregulation of the miR-146a-Smad4 axis impairs osteogenesis of bone mesenchymal stem cells under inflammation[J]. Bone Res, 2017, 5: 17037.
- [27] Deng SM, Wang HL, Jia CL, et al. MicroRNA-146a induces lineage-negative bone marrow cell apoptosis and senescence by targeting polo-like kinase 2 expression [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(2): 280 - 290.
- [28] Hou ZB, Yin HT, Chen C, et al. microRNA-146a targets the L1 cell adhesion molecule and suppresses the metastatic potential of gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(3): 501 - 506.
- [29] Rom S, Rom I, Passiatore G, et al. CCL8/MCP-2 is a target for mir-146a in HIV-1-infected human microglial cells[J]. FASEB J, 2010, 24(7): 2292 - 2300.
- [30] Sandhu R, Rein J, D'Arcy M, et al. Overexpression of miR-146a in basal-like breast cancer cells confers enhanced tumorigenic potential in association with altered p53 status[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(11): 2567 - 2575.
- [31] Zheng Z, Liang JL, Huang RL, et al. Identification of a novel miR-146a from *Pinctada martensii* involved in the regulation of the inflammatory response [J]. Fish Shellfish Immunol, 2016, 54: 40 - 45.
- [32] Zheng TJ, Chou JJ, Zhang F, et al. CXCR4 3'UTR functions as a ceRNA in promoting metastasis, proliferation and survival of MCF-7 cells by regulating miR-146a activity[J]. Eur J Cell Biol, 2015, 94(10): 458 - 469.
- [33] Joshi SR, Comer BS, McLendon JM, et al. MicroRNA regulation of smooth muscle phenotype[J]. Mol Cell Pharmacol, 2012, 4(1): 1 - 16.
- [34] Hu WL, Xu BF, Zhang JP, et al. Exosomal miR-146a-5p from *Treponema pallidum*-stimulated macrophages reduces endothelial cells permeability and monocyte transendothelial migration by targeting JAM-C[J]. Exp Cell Res, 2020, 388(1): 111823.
- [35] Pratama A, Srivastava M, Williams NJ, et al. MicroRNA-146a regulates ICOS - ICOSL signalling to limit accumulation of T follicular helper cells and germinal centres[J]. Nat Commun, 2015, 6(1): 6436.
- [36] Liu Z, Wang D, Hu YL, et al. MicroRNA-146a negatively regulates PTGS2 expression induced by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(1): 86 - 92.
- [37] Comer BS, Camoretti-Mercado B, Kogut PC, et al. MicroRNA-146a and microRNA-146b expression and anti-inflammatory function in human airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(9): L727 - L734.
- [38] Chassin C, Hempel C, Stockinger S, et al. MicroRNA-146a-mediated downregulation of IRAK1 protects mouse and human small intestine against ischemia/reperfusion injury[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(12): 1308 - 1319.
- [39] Cho S, Lee HM, Yu IS, et al. Differential cell-intrinsic regulations of germinal center B and T cells by miR-146a and miR-146b[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2757.
- [40] Guo QY, Zhang JJ, Li JY, et al. Forced miR-146a expression causes autoimmune lymphoproliferative syndrome in mice via downregulation of Fas in germinal center B cells[J]. Blood, 2013, 121(24): 4875 - 4883.
- [41] Saba R, Sorensen DL, Booth SA. MicroRNA-146a: a dominant, negative regulator of the innate immune response[J]. Front Immunol, 2014, 5: 578.
- [42] Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. An NF- $\kappa$ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 851.

- [43] Ling T, Xie J, Shen YS, et al. Trichostatin A exerts anti-inflammatory functions in LPS-induced acute lung injury model through inhibiting TNF- $\alpha$  and upregulating microRNA-146a expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 3935 - 3942.
- [44] Vergadi E, Vaporidi K, Theodorakis EE, et al. Akt2 deficiency protects from acute lung injury via alternative macrophage activation and miR-146a induction in mice[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 394 - 406.
- [45] Tang HC, Lai YY, Zheng J, et al. MiR-146a promotes tolerogenic properties of dendritic cells and through targeting notch1 signaling[J]. *Immunol Invest*, 2020, 49(5): 555 - 570.
- [46] Pan JW, Du MY, Cao ZG, et al. miR-146a-5p attenuates IL-1 $\beta$ -induced IL-6 and IL-1 $\beta$  expression in a cementoblast-derived cell line[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(6): 1308 - 1317.
- [47] Curtale G, Citarella F, Carissimi C, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes[J]. *Blood*, 2010, 115(2): 265 - 273.
- [48] Li B, Wang X, Choi IY, et al. miR-146a modulates autoreactive Th17 cell differentiation and regulates organ-specific autoimmunity[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3702 - 3716.
- [49] Zhou QH, Haupt S, Kreuzer JT, et al. Decreased expression of miR-146a and miR-155 contributes to an abnormal Treg phenotype in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1265 - 1274.
- [50] Emming S, Bianchi N, Polletti S, et al. A molecular network regulating the proinflammatory phenotype of human memory T lymphocytes[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(4): 388 - 399.
- [51] Yang Y, Yin XL, Yi JL, et al. MiR-146a overexpression effectively improves experimental allergic conjunctivitis through regulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 937 - 943.
- [52] Li JY, Wan Y, Guo QY, et al. Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4<sup>+</sup> T cells from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R81.
- [53] Amrouche L, You S, Sauvaget V, et al. MicroRNA-146a-deficient mice develop immune complex glomerulonephritis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15597.
- [54] Li F, Huang Y, Huang YY, et al. MicroRNA-146a promotes IgE class switch in B cells via upregulating 14-3-3 $\sigma$  expression [J]. *Mol Immunol*, 2017, 92: 180 - 189.
- [55] Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, et al. Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interferon- $\gamma$ [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 737 - 750.
- [56] Wu H, Fan H, Shou ZX, et al. Extracellular vesicles containing miR-146a attenuate experimental colitis by targeting TRAF6 and IRAK1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 204 - 212.
- [57] Mirzakhani M, Khalili A, Shahbazi M, et al. Under-expression of microRNA-146a and 21 and their association with Crohn's disease[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2020, 39(4): 405 - 410.
- [58] Konstantinidis AO, Pardali D, Adamama-Moraitou KK, et al. Colonic mucosal and serum expression of microRNAs in canine large intestinal inflammatory bowel disease[J]. *BMC Vet Res*, 2020, 16(1): 69.
- [59] Liu Z, Xiao B, Tang B, et al. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells[J]. *Microbes Infect*, 2010, 12(11): 854 - 863.
- [60] Li N, Wang JL, Yu WQ, et al. MicroRNA-146a inhibits the inflammatory responses induced by interleukin-17A during the infection of *Helicobacter pylori* [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1388 - 1395.
- [61] Sato T, Liu XD, Nelson A, et al. Reduced miR-146a increases prostaglandin E2 in chronic obstructive pulmonary disease fibroblasts[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(8): 1020 - 1029.
- [62] Qu B, Cao JC, Zhang FF, et al. Type I interferon inhibition of MicroRNA-146a maturation through up-regulation of monocyte chemotactic protein-induced protein 1 in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12): 3209 - 3218.
- [63] Karrich JJ, Jachimowski LCM, Libouban M, et al. MicroRNA-146a regulates survival and maturation of human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Blood*, 2013, 122(17): 3001 - 3009.
- [64] Hou J, Wang P, Lin L, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2 [J]. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2150 - 2158.
- [65] Nanda SK, Lopez-Pelaez M, Arthur JSC, et al. Suppression of IRAK1 or IRAK4 catalytic activity, but not type 1 IFN signaling, prevents lupus nephritis in mice expressing a ubiquitin binding-defective mutant of ABIN1 [J]. *J Immunol*, 2016, 197(11): 4266 - 4273.
- [66] Singer JW, Fleischman A, Al-Fayoumi S, et al. Inhibition of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) as a therapeutic strategy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(70): 33416 - 33439.
- [67] Madan B, Goh KC, Hart S, et al. SB1578, a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2012, 189(8): 4123 - 4134.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**李艳丽,申元英,郭乐. miR-146a 在黏膜免疫中的调控作用[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(3): 297 - 304. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20221428.

**Cite this article as:** LI Yan-li, SHEN Yuan-ying, GUO Le. Regulation role of miR-146a in mucosal immunity[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(3): 297 - 304. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20221428.