

miRNA-378a调控免疫反应和成骨成血管研究进展

王思凡^{1,2*}, 都曼别克·阿曼台^{1,2}, 何惠宇^{1,2#}

¹新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院), 口腔修复种植科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月26日

摘要

近年来, 微小RNA (microRNAs, miRNAs)的基因治疗成为了一个热点研究方向, 通过大量细胞实验、动物实验和临床实验证明了其可行性与可拓展性, 使用miRNAs调控各类干细胞分化和细胞因子已成为一个新方向。miRNAs在成骨、免疫等领域发挥广泛的生物学作用, 也可作为多种疾病进展的生物学标志物和预防治疗的靶标, 并在各类组织修复及炎症反应中发挥其调控作用。本文将阐述miRNAs中的miRNA-378a通过调控细胞因子和干细胞来调节免疫、成骨成血管的相关进展, 以期为miRNA-378a的基础研究和临床应用总结并拓展一些思路。

关键词

miRNA-378a, 免疫调节, 巨噬细胞极化, 成骨成血管

Progress in Research of miRNA-378a Regulating Immune Response and Osteogenic Angiogenesis

Sifan Wang^{1,2*}, Dumanbieke·Amantai^{1,2}, Huiyu He^{1,2#}

¹Department of Restoration, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Urumqi Xinjiang

²Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 26th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王思凡, 都曼别克·阿曼台, 何惠宇. miRNA-378a 调控免疫反应和成骨成血管研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1309-1316. DOI: 10.12677/acm.2024.143843

Abstract

In recent years, gene therapy of microRNAs (miRNAs) has become a hot research direction, through a large number of cell experiments, animal experiments and clinical experiments have proved its feasibility and scalability, and the use of miRNAs to regulate various kinds of stem cell differentiation and cytokines has become a new direction. miRNAs Play a wide range of biological roles in osteogenesis, immunity and other fields, and can also be used as a biological marker of various disease progression and a target of preventive therapy, and play its regulatory role in various tissue repair and inflammatory response. In this paper, we will explain the progress of miRNA-378a in miRNAs in regulating immunity and osteoangiogenesis by regulating cytokines and stem cells, in order to summarize and expand some ideas for the basic research and clinical application of miRNA-378a.

Keywords

miRNA-378a, Immune Regulation, Macrophage Polarization, Osteoangiogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微 RNA (microRNA)是由约 21~25 个核苷酸组成的微小非编码 RNA, 可通过抑制信使 RNA (mRNA) 翻译或促进 mRNA 降解, 在转录后水平调节基因表达。由于编码 miRNA 中 5~7 个核苷酸的种子序列碱基对不完整, 因此可以鉴定出许多 mRNA 序列; 这些 miRNA 已成为多细胞动物和植物基因表达的关键转录后调控因子, 通过结合 mRNA 3'非翻译区(UTR)的互补序列, 阻断蛋白质翻译和调节 mRNA 的稳定性, 可通过与靶基因 3'UTR 不完全的碱基互补配导致信使 RNA 降解或编码蛋白抑制在细胞增殖、分化、凋亡和侵袭等过程中发挥重要调控作用, 也可作为多种疾病进展的生物学标志物和预防治疗的靶标, 是目前基因疗法的研究热点[1] [2]。近年来, 利用 miRNA 调节干细胞的功能和分化是再生医学的一个极具吸引力的治疗模式[3]。许多生理过程和病理的结果, 包括癌症、心血管疾病和代谢性疾病, 高度依赖于 miRNA [4], 最近的研究发现在银屑病患者中 miR-22, miR-133a, miR-146a 和 miR-369 的水平降低。超重/肥胖和正常体重的银屑病患者中 miR-22 和 miR-146a 水平差异有统计学意义。体重正常的银屑病患者中 miR-22 和 miR-146a 水平与干癣性关节炎(psA)呈正相关, 超重/肥胖患者的 miR-133a 水平与 PsA 呈正相关。选择的 miRNA 水平的降低与在心血管疾病中观察到的水平一致, 表明它们对银屑病患者心血管疾病风险的影响。MiR-22 和 miR-146 可能被认为是肥胖 - 心血管疾病 - 银屑病网络的成因之一[5]。Li K 等人在生物信息学分析显示大肠癌(CRC)中 miR-378a-5p 水平显著下调, 细胞功能实验和肿瘤异种移植小鼠模型证实了 CRC 组织中 miR-378a-5p 的低表达, 这表明 miR-378a-5p 在 CRC 中的肿瘤抑制作用[6]。此外, 它们还可能与某种特定疾病的某些状态有关, 这种疾病是以最低侵袭性的方式为患者获得的, 并用临床实验室使用的基本分子方法进行分析。正因为如此, 它们有潜力成为非常有用的生物标志物和个体化医学方法的潜在工具[7]。

巨噬细胞属于免疫细胞, 有多种功能, 是研究细胞吞噬、细胞免疫[8]并成为分子免疫学的重要研究对象。M1 型巨噬细胞对肿瘤细胞具有很强的杀菌和致死功能。M2 型巨噬细胞有助于组织重建和伤口愈

合。M1 型为经典活化的巨噬细胞, 受脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和(或)干扰素(Interferon, IFN)- γ 等促炎因子刺激时, 巨噬细胞转化为 M1 型, M1 型巨噬细胞可被 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)-4、胶原样结构巨噬细胞受体(Macrophage Receptor with Collagenous structure, MARCO)、CD25、CD80 识别并分泌促炎介质肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)、白细胞介素 12 (Interleukin-12, IL-12)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6), 活性氮和氧中间体, 具有很强的杀菌、杀死肿瘤细胞的功能。这些促炎因子形成炎性微环境[9] [10] [11], 促进非极化巨噬细胞向 M1 型转化, 形成正性促炎反馈。当巨噬细胞受到白细胞介素 10 (Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素 13 (Interleukin-13, IL-13)或转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)等抗炎性细胞因子的刺激时, 巨噬细胞可以极化成 M2 型, 为替代性活化的巨噬细胞。M2 型巨噬细胞[12] [13]可被甘露醇受体、清道夫受体(SR-A)、CD163、CD209 和 FIZZ1 (found in inflammatory zone 1)识别[14] [15], M2 型巨噬细胞主要由巨噬细胞集落刺激因子(Macrophage Colony-Stimulating Factor, MCSF)、白细胞介素 4 (Interleukin-4, IL-4)、IL-13 等因子刺激活化产生。M2 型巨噬细胞分泌抗炎 IL-10、转化生长因子(TGF)、白细胞介素-1 受体拮抗剂(Interleukin-1 受体拮抗剂, IL-1ra)、趋化因子 CCL18, 表达精氨酸酶 1 (arginase1, Arg1)、Fizz1 等产物, 抑制 T 细胞增殖和活化, 调节 Th2 型免疫应答, 有助于组织重塑和创面愈合。同时, 这些抗炎因子进一步促进未极化的巨噬细胞向 M2 型转化, 从而形成一个抗炎反应的正反馈机制[15]。M2 型巨噬细胞包括 3 个亚型[16]: M2a, M2b, M2c。M2a 在 IL-4 或 IL-13 的刺激下产生, 高表达 CD206、精氨酸酶和 TGF- β , 促进组织修复。M2b 受体免疫复合物和 Toll 样受体联合刺激或 IL-1 受体刺激产生高表达 IL-10 和低表达 IL-12。M2c 由 IL-10 和 TGF- β 受体或糖皮质激素刺激产生, 高表达 IL-10 和低表达 IL-12 抑制炎症反应[17]。

Bo 等[18]研究发现, miRNA-378a 修饰的 BMSCs 具有更明显的骨形成和血管生成结合能力, 在细胞水平上验证了 miRNA-378a 可作为骨再生基因治疗的潜在工具。最新研究发现, microRNA-378a 被鉴定为成骨和血管生成的正调节因子, 促进 BMSCs 中的成骨 - 血管生成耦合以进行潜在的骨再生[19] [20] [21]。多项研究有说服力地表明, 巨噬细胞的炎症反应过度或减弱与 miRNA 的失调有关。研究发现 miRNAs 在调控巨噬细胞极化并对随后的炎症反应中发挥重要作用[22] [23] [24], 特别是一些 miRNAs 已被证明可调节各种衔接子蛋白和转录因子的表达, 认知了它们参与巨噬细胞极化[25] [26]。

2. miR-378a 与成骨成血管

2.1. miR-378a 与成骨成血管相关性

随着研究的进一步发展, miRNA 在骨缺损修复和骨再生方面也得到了越来越多的研究。一些学者发现一些 miRNA 积极促进血管形成和骨形成。在这些 miRNA 中, miRNA-7b, -9, -21, -26a, -27a, -210, -378, -195~497 簇, -378 和-675 正向促进血管生成和成骨, 而 miRNA-10a, -222 和-494 抑制这两个过程。最常见的靶点是血管内皮生长因子的信号通路。近期研究结果提示, miRNA 积极参与血管成骨结合, 可能提高其在骨病治疗和骨再生方面的治疗潜力。然而, 仍然需要进一步的研究, 以揭示确切的机制[27]。本文阐述的 miR-378a 也是 miRNAs 中的一种。miR-378 与血管生成密切相关, 在骨骼肌中也具有促血管生成作用。miR-378a 修饰的脂肪干细胞促进血管生成和骨形成。

2.2. miR-378a 通过信号通路调控成骨成血管

骨组织再生与成骨和血管生成密切相关。成骨生长因子和血管生长因子的协调调节可以促进骨再生, 而这种调节的不平衡会导致局部过度的骨形成或外源性输送导致的血管团块。因此, 微小 RNA 被认为通过基因水平上的内源信号通路来调节多种代谢进程[28]。骨骼是高度血管化的组织, 其再生依赖于血管新生和骨形成之间的协调结合。结合生长因子的转移在一定程度上促进骨再生。然而, 刺激可能会中断骨

和血管重建的平衡,导致过度的骨形成或血管渗漏。微小 RNA 作为有效的分子管理者,可以同时调节多种内源性信号通路[29]。在这项工作中, Li P 等人同时鉴定了 microRNA 378 作为成骨和血管生成的阳性调节剂,并且在成骨细胞诱导后观察到人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)中的 microRNA 378 比对照增加。此外,茜素红染色和碱性磷酸酶(ALP)染色增强,血管内皮生长因子(VEGF)分泌增加。因此, Li P 等人认为 miR378 是骨再生成骨-血管新生耦合的理想靶点,为骨再生的基因治疗提供了一个潜在的工具[18]。

2.3. miR-378a 通过干细胞调控成骨成血管

利用人脂肪组织来源的间充质基质细胞(ASC)来治疗一系列炎症和再生条件的临床研究具有重要意义[30] [31]。ASC 生物学的各个方面,包括它们的再生潜力和旁分泌效应,可能部分受到 microRNA 的调节, microRNA 是嵌入在大多数生物学途径中作为基因表达调节剂的小 RNA 分子。然而,标准的分离和扩增方案对 ASC 中 microRNA 表达的影响还没有得到很好的探索。在这里,通过使用原代人 ASC 的未接触和丰富的群体,我们证明[32]当 ASC 经受标准的分离和扩增方法时,在 microRNA 表达中有快速和显著的变化。具体而言,我们发现 miR-378 水平升高显著促进了晚期 ASC 的脂肪形成。这些结果为最大限度地发挥 ASC 在各种临床应用中的潜力提供了信息,并且对于将 microRNAs 作为治疗肥胖或代谢疾病的治疗策略具有指导意义。

2.4. miR-378a 通过细胞因子调控成骨成血管

Hupkes M 等人研究结果,使用先前生成的 RNA 聚合酶 II (Pol-II) chIP 芯片数据集,我们显示了在 C2C12 肌源性成骨分化期间 6 种 miRNA 的启动子区域的 Pol-II 占据差异。在 BMP2 存在的情况下,miR-378 的过表达增加了 Alp 活性、钙沉积和骨形成标志基因 mRNA 的表达。Hupkes M 等人的研究[33]结果表明 miR-378a 通过促进 BMP2 的大量产生,产生了之前未有的成骨分化诱导作用。

Lee D 等人表明[34] miR-378a 的表达增强细胞存活,降低半胱天冬酶-3 的活性,并促进肿瘤生长和血管生成。蛋白质组学分析表明,miR-378a 的潜在靶点融合抑制因子(Sufu)的表达降低,这在体外和体内都得到了证实。miR-378a 共转染时,具有小复性靶位点的荧光素酶构建体的表达受到抑制。转染素修复结构体逆转 miR-378 的作用,提示 miR-378 在肿瘤细胞存活中起重要作用。还发现 miR-378 目标指向 Fus-1。具有 Fus1 靶点的荧光酶构建体的表达受到 miR-378a 的抑制。还生成了具有或不具有 3'UTR 的 Fus1 构建体。共转染实验表明 miR-378 的存在抑制了 Fus-1 的表达。SiRNA 抑制 Fus1 表达,提高细胞存活率。转染 Fus1 基因逆转了 miR-378 在细胞存活中的作用。结果表明,miR-378a 转染通过抑制 Sufu 和 Fus1 这两种肿瘤抑制因子的表达来改善细胞存活、肿瘤生长和血管生成。

3. miR-378a 与免疫调节

3.1. miR-378a 与巨噬细胞极化及免疫调节

机体中的各类炎症反应及免疫调节的过程离不开巨噬细胞的参与,而巨噬细胞的 M1 型促炎和 M2 型抑制炎症促进组织修复的调控则是关键点。通过 miRNAs 阵列研究对巨噬细胞进行了分析,从鼠骨髓细胞中取巨噬细胞,分析发现 miRNA-378, miR-let-7c 等在 M2 巨噬细胞中表达的含量明显较高[35] [36]。Damani T 等[37] [38]用 40 nM 的 miRNA-378 转染鼠腹膜巨噬细胞可将 TNF- α 和 IL-6 的产生减半,同样 LPS 诱导的 miRNA-378 通过下调 NF- κ B 蛋白发挥作用,同时加倍了抗炎细胞因子 IL-10 的表达,IL-10 具有直接的抗炎作用,且可促进巨噬细胞的 M2 极化。

3.2. miRNA-378a 调节巨噬细胞极化与脂肪组织炎症

巨噬细胞产生许多由脂肪组织释放的促炎症分子,并与肥胖诱导的脂肪组织炎症的发展有关[30]

[31]。单核细胞趋化蛋白(MCPs)及其受体在炎症反应的发展过程中起着关键作用,并且对于免疫细胞向炎症部位的募集起着至关重要的作用。至少1个MCP, C-C基序趋化因子配体-2(CCL2或MCP1)的脂肪组织表达与肥胖成比例增加。C-C基序趋化因子受体-2(CCR2)调节单核细胞和巨噬细胞的募集,是巨噬细胞依赖性炎症反应和动脉粥样硬化发展所必需的。由于CCR2调节单核细胞和巨噬细胞的趋化性和局部炎症反应,因此推测单核细胞趋化分子通过CCR2作用可能调节肥胖诱导的脂肪组织炎症。Song L等人[39]的研究集中在脂肪组织中募集和保留巨噬细胞的分子和遗传机制。肥胖导致脂肪组织、肝脏和肌肉处于胰岛素抵抗状态,是2型糖尿病发育的一个重要危险因素。在肥胖情况下,胰岛素抵抗是胰岛素靶细胞功能改变和分泌促炎介质的巨噬细胞积累的结果。在分子水平上,胰岛素抵抗通过巨噬细胞极化从STAT6和PPARs维持的替代M2活化状态转变为由NF- κ B, AP1和在先天免疫中起关键作用的其他信号依赖性转录因子驱动的经典M1活化状态来促进。集中在抑制炎症/胰岛素抵抗轴的策略,否则可能保持必要的先天性免疫功能可能有希望的治疗干预。巨噬细胞极化导致肥胖诱导的胰岛素抵抗。研究发现表明GRP94是M1巨噬细胞极化和胰岛素抵抗及炎症的一个新的调节因子。

通过在ApoE基因敲除小鼠体内证实miRNA-378a通过直接或间接方式调节SIRP α 介导的吞噬作用和巨噬细胞极化。Spexin(SPX)是一种新型的脂肪因子,与胃肠运动、胰岛素和葡萄糖稳态、脂质代谢和能量平衡等多种代谢效应有关。评价了SPX在改善富含果糖饮食肥胖小鼠的代谢和炎症状态中的作用[31]。研究表明,SPX降低了体重,改善了脂肪细胞的代谢和肥大。炎症Ly6C(-)巨噬细胞减少,炎症标志物表达减少。体外研究表明,SPX直接或通过成熟脂肪细胞诱导M1巨噬细胞极化减弱[34]。

与肥胖和代谢症候群相关的全身性低度炎症是糖尿病和相关心血管并发症发展的一个强烈危险因素。这种炎症状态是由巨噬细胞释放促炎细胞因子引起的,特别是在脂肪组织中。长的非编码RNA调节巨噬细胞活化和炎症基因网络,但它们在饮食诱导肥胖期间巨噬细胞功能障碍中的作用在很大程度上尚未被探索。Mist是一种新型的保护性长非编码RNA,其在肥胖过程中的丢失导致巨噬细胞vi的代谢功能障碍和促炎症表型[30]。

3.3. miR-378a 促巨噬细胞 M2 极化调节免疫和成骨成血管

纳米颗粒处理的巨噬细胞在体外增强间叶干细胞(mSC)成骨,并且以IL-10依赖的方式发生,证明了这种细胞因子的直接促成骨作用。BMnPs也能够驱动人巨噬细胞和HUVEC中的巨噬细胞向M2型极化可诱导前成骨细胞分化并增加骨矿化[40][41][42]促血管生成反应。在将功能化的支架掺入大鼠股骨缺损模型后,免疫细胞亚群的角色塑造显示出类似的特征,微米大小的羟基磷灰石功能化支架引起促炎反应,与BMnP功能化支架相比,浸润性T细胞和M1巨噬细胞标志物的表达升高,促进了M2巨噬细胞极化,组织血管化和骨量增加。综上所述,这些结果表明纳米羟基磷灰石具有免疫调节潜力,并且能够指导与组织修复和再生相关的抗炎先天免疫介导的应答。另外,M2型巨噬细胞也可以和其他细胞协同促进成骨,Li Y等人的研究表明,脂肪干细胞和M2型巨噬细胞协同促进骨损伤的修复[34]。

已有研究发现,miR-378可能在巨噬细胞M2型极化的过程中起重要作用许多研究已经确定了M1和M2极化的人和小鼠巨噬细胞中miRNAs表达谱,并且证实了一些miRNAs参与了巨噬细胞极化的调控。促炎性M1巨噬细胞最初被招募到损伤部位,但是,如果它们的影响被延长,它们可能导致阻止正常组织修复的慢性炎症。相反,抗炎M2巨噬细胞减少炎症和帮助伤口愈合。因此,适当的M1/M2比例对于组织内稳态至关重要。炎症和再生过程可能伴随着巨噬细胞M1/M2极化的改变以适应细胞外信号。Liu J等人[43]结论表明,PDLSCs可诱导巨噬细胞向细胞极化。巨噬细胞通过分化成M1(促炎症)和M2(抗炎)异质群体并调节其平衡,在健康和疾病的各种生理背景下,在宿主免疫应答过程中发挥关键作用。除了调节先天性和适应性免疫能力,巨噬细胞也决定性地参与组织内稳态。然而,组织损伤后驻留巨噬

细胞是如何调节的,目前还远未阐明。在 Li Y 等人[44]的研究中发现脂肪源性干细胞(ADSCs)通过骨髓源性巨噬细胞(BMDMs)向抗炎 M2 巨噬细胞的倾斜分化,在体内明显促进骨缺损的修复。体外数据显示,虽然 ADSCs 有潜力通过使用标准的组织培养分化条件分化成成骨细胞和脂肪细胞,但是这些间充质祖细胞主要被调节以分化成具有过表达的 runt 相关转录因子 2, 骨保护素, osterix 和下调的受体激活剂的核因子 κ B 配体在 BMDMs 条件培养基的存在下。而骨髓基质细胞极化为 M2 巨噬细胞,具有较高水平的精氨酸酶 1 和甘露糖受体,但与 ADSCs 共培养时,诱导型一氧化氮合酶和肿瘤坏死因子- α 水平较低。总之,所有这些发现共同表明,ADSCs 和驻留宿主细胞可以通过相互调节其分化和细胞因子分泌协同促进骨修复。

4. 结论

综上所述,目前关于 miRNAs 家族的研究是一大方向,其中的 miRNA-378a 是其中的一个热点,它参与各类细胞和细胞因子的调控并干预信号通路的传递,以此来调节免疫、成骨成血管、组织修复、细胞凋亡和增殖,从而在各类疾病中起到影响进程的作用。本文中主要阐述的是 miRNA-378a 对免疫反应和骨组织及血管中影响、调控和干预的部分,并重点讲述了 miRNA-378a 对巨噬细胞极化 M1/M2 型的调控,从而抑制或者促进免疫反应和成骨成血管。由此可见,miRNA-378a 主要通过靶向各类蛋白酶、细胞因子及干预信号通路来直接或间接抑制炎症因子,并促进组织修复,如骨组织的生成和矿化及新生血管的机化。这为人类对免疫反应和成骨成血管的发生机制和治疗手段拓宽了新的思路。现今,对于 miRNAs 及 miRNA-378a 的实验数量、研究思路还未成熟,很多实验依旧停留在细胞和动物实验,其效果和机制仍需进一步深入探讨,但其研究方向和价值有目共睹。因此,现目前需大量进行相关实验并予以总结,以期各类炎症和骨组织工程的治疗提供新的有效手段。

参考文献

- [1] Li, T., Peng, M., Yang, Z., *et al.* (2018) 3D-Printed IFN-Gamma-Loading Calcium Silicate-Beta-Tricalcium Phosphate Scaffold Sequentially Activates M1 and M2 Polarization of Macrophages to Promote Vascularization of Tissue Engineering Bone. *Acta Biomaterialia*, **71**, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.012>
- [2] Chu, C., Liu, L., Wang, Y., *et al.* (2018) Macrophage Phenotype in the Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG)-Modified Collagen Determines Foreign Body Reaction. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, 1499-1507. <https://doi.org/10.1002/term.2687>
- [3] Sun, J., Zhang, J., Li, K., *et al.* (2020) Photobiomodulation Therapy Inhibit the Activation and Secretory of Astrocytes by Altering Macrophage Polarization. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **40**, 141-152. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00728-x>
- [4] Correia, D.S.M., Gjorgjieva, M., Dolicka, D., *et al.* (2019) Deciphering MiRNAs' Action through MiRNA Editing. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 6249. <https://doi.org/10.3390/ijms20246249>
- [5] Michalak-Stoma, A., Walczak, K., Adamczyk, M., *et al.* (2023) Selected MiRNA and Psoriasis-Cardiovascular Disease (CVD)-Overweight/Obesity Network—A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 13916. <https://doi.org/10.3390/ijms241813916>
- [6] Li, K., Zhang, J., Zhang, M., *et al.* (2021) MiR-378a-5p Inhibits the Proliferation of Colorectal Cancer Cells by Down-regulating CDK1. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02166-w>
- [7] Matulic, M., Grskovic, P., Petrovic, A., *et al.* (2022) MiRNA in Molecular Diagnostics. *Bioengineering (Basel)*, **9**, Article No. 459. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9090459>
- [8] Huang, Y.J., Hung, K.C., Hung, H.S., *et al.* (2018) Modulation of Macrophage Phenotype by Biodegradable Polyurethane Nanoparticles: Possible Relation between Macrophage Polarization and Immune Response of Nanoparticles. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 19436-19448. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b04718>
- [9] Wu, C. and Ren, C. (2023) Bioinformatic Analysis of Molecular Mechanism of IL-17 in Regulating Ulcerative Colitis. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **39**, 21-25.

- [10] Boshagh, M.A., Foroutan, P., Moloudi, M.R., *et al.* (2019) ELR Positive CXCL Chemokines Are Highly Expressed in an Animal Model of Ulcerative Colitis. *Journal of Inflammation Research*, **12**, 167-174. <https://doi.org/10.2147/JIR.S203714>
- [11] Elia, G. and Guglielmi, G. (2018) CXCL9 Chemokine in Ulcerative Colitis. *Clinical Therapeutics*, **169**, E235-E241.
- [12] Li, S., Zhou, B., Xue, M., *et al.* (2023) Macrophage-Specific FGF12 Promotes Liver Fibrosis Progression in Mice. *Hepatology*, **77**, 816-833. <https://doi.org/10.1002/hep.32640>
- [13] Kozicky, L.K. and Sly, L.M. (2019) Depletion and Reconstitution of Macrophages in Mice. *Methods in Molecular Biology*, **1960**, 101-112. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9167-9_9
- [14] Moore, E.M. and West, J.L. (2019) Harnessing Macrophages for Vascularization in Tissue Engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, **47**, 354-365. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02170-4>
- [15] Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., *et al.* (2018) Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- [16] Acord, M.R. (2023) Editorial Comment: Ferumoxytol—Is It Worth Adopting in Pediatric Radiology? *AJR American Journal of Roentgenology*, **220**, 603. <https://doi.org/10.2214/AJR.22.28635>
- [17] Qian, Y., Chen, C., Ma, L., *et al.* (2018) CD38 Deficiency Promotes Inflammatory Response through Activating Sirt1/NF-KappaB-Mediated Inhibition of TLR2 Expression in Macrophages. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 8736949. <https://doi.org/10.1155/2018/8736949>
- [18] Zhang, B., Li, Y., Yu, Y., *et al.* (2018) MicroRNA-378 Promotes Osteogenesis-Angiogenesis Coupling in BMMSCs for Potential Bone Regeneration. *Analytical Cellular Pathology (Amst)*, **2018**, Article ID: 8402390. <https://doi.org/10.1155/2018/8402390>
- [19] Li, P., Ou, Q., Shi, S., *et al.* (2023) Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells/Dental Stem Cells and Their Therapeutic Applications. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 558-569. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00998-y>
- [20] Huang, Y., Wu, Q. and Tam, P. (2022) Immunomodulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells and Their Potential Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 10023. <https://doi.org/10.3390/ijms231710023>
- [21] Wang, Y., Fang, J., Liu, B., *et al.* (2022) Reciprocal Regulation of Mesenchymal Stem Cells and Immune Responses. *Cell Stem Cell*, **29**, 1515-1530. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.10.001>
- [22] Ji, X., Yuan, X., Ma, L., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cell-Loaded Thermosensitive Hydroxypropyl Chitin Hydrogel Combined with a Three-Dimensional-Printed Poly(Epsilon-Caprolactone)/Nano-Hydroxyapatite Scaffold to Repair Bone Defects via Osteogenesis, Angiogenesis and Immunomodulation. *Theranostics*, **10**, 725-740. <https://doi.org/10.7150/thno.39167>
- [23] Wang, Y., Guo, X., Jiao, G., *et al.* (2019) Splenectomy Promotes Macrophage Polarization in a Mouse Model of Concanavalin A-(ConA-) Induced Liver Fibrosis. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 5756189. <https://doi.org/10.1155/2019/5756189>
- [24] Moreira, A.P., Cavassani, K.A., Hullinger, R., *et al.* (2010) Serum Amyloid P Attenuates M2 Macrophage Activation and Protects against Fungal Spore-Induced Allergic Airway Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **126**, 712-721. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.010>
- [25] Li, R., Shang, Y., Hu, X., *et al.* (2020) ATP/P2X7r Axis Mediates the Pathological Process of Allergic Asthma by Inducing M2 Polarization of Alveolar Macrophages. *Experimental Cell Research*, **386**, Article ID: 111708. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111708>
- [26] Cui, Z., Feng, Y., Li, D., *et al.* (2020) Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in Mesenchymal Stem Cells Modulates Macrophage Polarization in Asthma. *Journal of Immunotoxicology*, **17**, 21-30. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2019.1706671>
- [27] Hosseinpour, S., He, Y., Nanda, A., *et al.* (2019) MicroRNAs Involved in the Regulation of Angiogenesis in Bone Regeneration. *Calcified Tissue International*, **105**, 223-238. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00571-8>
- [28] Jin, L., Long, Y., Zhang, Q., *et al.* (2023) MiRNAs Regulate Cell Communication in Osteogenesis-Angiogenesis Coupling during Bone Regeneration. *Molecular Biology Reports*, **50**, 8715-8728. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08709-6>
- [29] Li, Y., Fan, L., Liu, S., *et al.* (2013) The Promotion of Bone Regeneration through Positive Regulation of Angiogenic-Osteogenic Coupling Using MicroRNA-26a. *Biomaterials*, **34**, 5048-5058. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.03.052>
- [30] Stapleton, K., Das, S., Reddy, M.A., *et al.* (2020) Novel Long Noncoding RNA, Macrophage Inflammation-Suppressing Transcript (MIST), Regulates Macrophage Activation during Obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis,*

- and Vascular Biology*, **40**, 914-928. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313359>
- [31] Gambaro, S.E., Zubiria, M.G., Giordano, A.P., *et al.* (2020) Spexin Improves Adipose Tissue Inflammation and Macrophage Recruitment in Obese Mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1865**, Article ID: 158700. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158700>
- [32] Iminittoff, M., Damani, T., Williams, E., *et al.* (2020) MicroRNAs in *ex Vivo* Human Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells (ASC) Undergo Rapid Culture-Induced Changes in Expression, Including MiR-378 Which Promotes Adipogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1492. <https://doi.org/10.3390/ijms21041492>
- [33] Hupkes, M., Sotoca, A.M., Hendriks, J.M., *et al.* (2014) MicroRNA MiR-378 Promotes BMP2-Induced Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Progenitor Cells. *BMC Molecular Biology*, **15**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2199-15-1>
- [34] Lee, D.Y., Deng, Z., Wang, C.H., *et al.* (2007) MicroRNA-378 Promotes Cell Survival, Tumor Growth, and Angiogenesis by Targeting SuFu and Fus-1 Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 20350-20355. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706901104>
- [35] Huang, P., Wei, S., Huang, W., *et al.* (2022) Corrigendum to “Hydrogen Gas Inhalation Enhances Alveolar Macrophage Phagocytosis in an Ovalbumin-Induced Asthma Model” [Int. Immunopharmacol. 74 (2019) 105646]. *International Immunopharmacology*, **112**, Article ID: 109124. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109124>
- [36] Huang, P., Wei, S., Huang, W., *et al.* (2019) Hydrogen Gas Inhalation Enhances Alveolar Macrophage Phagocytosis in an Ovalbumin-Induced Asthma Model. *International Immunopharmacology*, **74**, Article ID: 105646. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.031>
- [37] Olefsky, J.M. and Glass, C.K. (2010) Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, **72**, 219-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
- [38] Bastarrachea, R.A., Lopez-Alvarenga, J.C., Bolado-Garcia, V.E., *et al.* (2007) Macrophages, Inflammation, Adipose Tissue, Obesity and Insulin Resistance. *Gaceta Médica de México*, **143**, 505-512.
- [39] Song, L., Kim, D.S., Gou, W., *et al.* (2020) GRP94 Regulates M1 Macrophage Polarization and Insulin Resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **318**, E1004-E1013. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00542.2019>
- [40] Cheng, Z., Wang, L., Wu, C., *et al.* (2021) Tumor-Derived Exosomes Induced M2 Macrophage Polarization and Promoted the Metastasis of Osteosarcoma Cells through Tim-3. *Archives of Medical Research*, **52**, 200-210. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.018>
- [41] Mahon, O.R., Browe, D.C., Gonzalez-Fernandez, T., *et al.* (2020) Nano-Particle Mediated M2 Macrophage Polarization Enhances Bone Formation and MSC Osteogenesis in an IL-10 Dependent Manner. *Biomaterials*, **239**, Article ID: 119833. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119833>
- [42] Ruixin, L., Cheng, X., Yingjie, L., *et al.* (2017) Degradation Behavior and Compatibility of Micro, NanoHA/Chitosan Scaffolds with Interconnected Spherical Macropores. *International Journal of Biological Macromolecules*, **103**, 385-394. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.175>
- [43] Liu, J., Chen, B., Bao, J., *et al.* (2019) Macrophage Polarization in Periodontal Ligament Stem Cells Enhanced Periodontal Regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, 320. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1409-4>
- [44] Li, Y., Kong, N., Li, Z., *et al.* (2019) Bone Marrow Macrophage M2 Polarization and Adipose-Derived Stem Cells Osteogenic Differentiation Synergistically Promote Rehabilitation of Bone Damage. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 19891-19901. <https://doi.org/10.1002/jcb.29297>