

# MicroRNA-155与结核分枝杆菌感染的相关研究进展

何定海<sup>1</sup>, 崔金霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月20日

## 摘要

结核病是人类面对的主要慢性传染病之一, 在诊断和治疗方面仍充满挑战。微小RNA (microRNA, miRNA) 是一类在转录后水平调节基因表达的非编码RNA分子。大量研究表明, miR-155作为一个多功能miRNA, 和结核病发生发展密切相关, 在结核感染后的凋亡、自噬、细胞极化等活动中发挥免疫调节作用。有可能成为新的诊断标记物和治疗靶点。

## 关键词

MicroRNA-155, 结核分枝杆菌, 诊断

# Research Progress on MicroRNA-155 Associated with *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Dinghai He<sup>1</sup>, Jinxia Cui<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qing University, Xining Qinghai

Received: May 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Tuberculosis remains one of the major chronic infectious diseases faced by humankind, and it is still full of challenges in diagnosis and treatment. MicroRNAs (miRNAs) are a class of noncoding

\*通讯作者 Email: [cui97213576@163.com](mailto:cui97213576@163.com)

文章引用: 何定海, 崔金霞. MicroRNA-155 与结核分枝杆菌感染的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5491-5499. DOI: [10.12677/acm.2022.126794](https://doi.org/10.12677/acm.2022.126794)

RNA molecules that regulate gene expression at the post transcriptional level. A large number of studies have demonstrated that miR-155, as a multifunctional miRNA, is closely related to the occurrence and development of tuberculosis, and plays an immunomodulatory role in apoptosis, autophagy, cell polarization and other activities after infection. It may become a new diagnostic marker and therapeutic target.

## Keywords

MicroRNA-155, *Mycobacterium tuberculosis*, Diagnosis

Copyright © 2022 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. 介绍

结核病由结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis* complex)引起, 是目前全球尤其是发展中国家危害最严重的慢性传染病之一。据报道[1], 2020年估计有990万人新感染结核, 结核病可能是仅次于COVID-19的第二大单一感染性疾病致死原因。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)通过在胞内定居和顽强增殖, 逃避固有免疫的清除, 延缓抗感染细胞免疫应答的建立, 引起炎症反应, 诱导机体产生迟发型超敏反应导致免疫病理损伤等。在疫苗策略方面, 卡介苗(Bacille Calmette Guérin, BCG)的作用和价值迄今仍有争议[2], 尚缺乏对成人结核病有充分免疫保护疫苗。更多的工作需要去理解MTB感染与机体免疫应答的相互作用, 进一步阐明结核病的发生发展机制, 探索新的诊断、治疗途径。

微小RNA (microRNA, miRNA)是一类在转录后水平调控基因表达的小分子非编码单链RNA (non-coding RNA, ncRNA)。miRNA可能调节了60%的人类蛋白质编码基因的表达[3], 广泛参与胚胎发育、组织分化、信号转导等生命活动以及诸多疾病。miRNA可以介导基因表达抑制, 这一作用被称为RNA干扰[4] (RNA interference, RNAi), miRNA-mRNA复合体导致靶mRNA结构不稳定、降解、翻译抑制[5]。miRNA水平的基因表达调控网络非常复杂, 每个miRNA可能控制数百个靶基因的表达, 一个mRNA可能有多个结合位点接受靶向调控, 不同的miRNAs调控靶基因可能具有协同作用[6]。另外, 因为许多调控靶点是转录因子, miRNA又被称为调控因子的调控因子[7]。miR-155 (microRNA-155)是一个多功能miRNA, 已被证明和炎症[8]、自身免疫疾病[9]、癌症[10]等密切相关。近年来, miRNA对抗结核病免疫应答的调节引起了众多研究者的兴趣, miRNA-155是最受关注的miRNA之一, 我们将就miRNA-155与分枝杆菌感染相关研究进展情况展开综述。

## 2. miRNA-155

miR-155与大多数miRNAs的经典生物发生过程类似[11], 在细胞核中, 编码miRNA的基因由RNA聚合酶II转录生成长度约几千个碱基的初级转录本pri-miRNA, 在细胞核内, pri-miRNA在由Drosha、RNaseIII蛋白和双链RNA结合蛋白组成的蛋白质复合体的作用下经过了第一次的加工。Pri-miRNA在Drosha的作用下被加工成含有60~70 nt具有发夹结构的miRNA前体(pre-miRNA)。经过Drosha处理后, pre-miRNA通过exportin-5 (XPO5)输出到细胞质。在细胞质中, pre-miRNA被RNaseIII, Dicer加工, 释放出21~24 nt的成熟的miRNA duplex。来自成熟miRNA duplex的两条链都能装载到Argonaute (AGO)蛋白家族形成RNA诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC) [12], 成熟miRNA形式的

名称是由 miRNA 链的方向性决定, 5p 链起源于 pre-miRNA 发夹的 5'端, 而 3p 链起源于 3'端。由于具有更好的热力学稳定性[13], 一般认为 miR-155 的 5p 链为引导链, 通过与其靶 mRNA 分子的 3'非翻译区域(3' UTR)互补匹配, 促使该 mRNA 分子的降解或抑制其翻译。然而也有 miR-155-3p 发挥生物学功能, 在相关样本中检出的报道[14]。

### 3. miR-155 介导对 MTB 感染的免疫调节

高感染率但发病率较低是人类 MTB 感染的一个特点, 表明先天免疫和适应性免疫在抗感染中发挥关键作用, 二者是一个连续且互相影响的过程。miR-155 不仅参与调节各种防御性固有免疫, 如自噬、凋亡和炎症小体的激活, 也在适应性免疫中扮演重要角色。

#### 3.1. 凋亡和自噬

凋亡启动感染细胞的程序性死亡, 在宿主抵抗 MTB 的防御中具有关键作用。另外, 凋亡参与一种非经典抗原提呈途径, 即交叉致敏, MTB 诱导感染的巨噬细胞凋亡后形成的凋亡小体携带大量抗原可供树突状细胞摄取、提呈[15]。miR-155 参与介导分枝杆菌感染的巨噬细胞凋亡, Ghorpade 等[16]报道, *M. bovis* BCG 触发 TLR2-PI3K-PKC-MAPK 信号通路调控 miR-155 的表达, miR-155 通过调节 PKA 信号通路激活 caspase-3, 巨噬细胞中凋亡效应分子上调表达。De Santis 等[17]发现 LPS-TLR4 激活的 RAW 264.7 巨噬细胞表达 miR-155, 证实 CASP-3 mRNA 的 3' UTR 是其调控巨噬细胞凋亡的结合位点。Rothchild 等[18]发现 MTB 感染早期, 相比野生型(WT)巨噬细胞, miR-155 基因敲除巨噬细胞中观察到 caspase-3 介导的凋亡得到强化, 细菌感染得到控制。另一项研究[19], 早期分泌抗原 6 (early secretory antigen-6, EAST-6)处理的 RAW 264.7 巨噬细胞中, miR-155 靶向抑制细胞因子信号抑制因子-1 (Suppressor of cytokine signaling-1, SOCS1)促进细胞凋亡, 在抑制 miR-155 后, 它们在 EAST-6、MTB、BCG 处理后的巨噬细胞中均观察到 caspase-3 活性的减低。最近的研究[20]显示 MTB 毒力因子 EsxA 处理的人单核细胞来源巨噬细胞(hMDM)中的 miR-155 表达呈时间依赖性上调, 而巨噬细胞活性随着刺激时间的延长而逐渐降低, 可能与 EsxA 诱导细胞凋亡有关。此外, BCG 感染的 THP-1 细胞模型中, miR-155 与 FOXO3 的 3' UTR 相互作用抑制其表达抑制单核细胞的凋亡[21], 这可能有利于保证单核巨噬细胞的连续分化。

体内和体外研究表明诱导自噬可以有效地增加 MTB 的细胞内杀伤[22], 自噬还可以增强分枝杆菌抗原(如 Ag85B)的提呈[23], 以诱导保护性 CD4+ T 淋巴细胞应答, 自噬可通过促进吞噬溶酶体的成熟控制胞内 MTB, 但毒力因子 ESX-1 可以阻断这一过程[24]。Wang 等人[25]利用 MTB 和 BCG 诱导小鼠骨髓来源巨噬细胞(BMDM)和 RAW264.7 巨噬细胞中表达 miR-155, miR-155 与自噬负性调节因子脑内富集同源物(Rheb)的 3' UTR 结合, 通过抑制 Rheb 的表达, 促进分枝杆菌自噬体形成, 自噬标记物 LC3-II 表达上调。在树突状细胞中, Etna [26]报道了 miRNA-155 抑制早期自噬进程中的关键酶 ATG3 表达破坏细胞自噬, 沉默 miRNA-155 基因促进自噬溶酶体融合, 自噬体数量增加。上述可见 miR-155 扮演促进、抑制自噬过程的双重角色可能与不同的细胞类型有关。

#### 3.2. 细菌存活

miR-155 的调控作用影响分枝杆菌的存活和感染结局。Kumar [27]等发现感染早期, miR-155 通过靶向抑制 Bach1 和 SHIP1 的表达促进了 MTB 在巨噬细胞中的生存。抑制 SHIP1 可促进 AKT 的激活而利于细菌存活, 有报道[28]称 Akt 可能是抗耐多药结核的治疗靶点, 其抑制剂可阻止包括耐多药结核在内的多种胞内菌生长。Rothchild 等人的研究[18]证实 miR-155 通过调节 ship1/akt 信号转导轴在感染早期维持了 MTB 感染巨噬细胞的生存, 细菌负载增加。而在感染后期, miR-155 促进了 MTB 抗原特异性 CD4+ T、

CD8<sup>+</sup> T 细胞的存活以发挥效应功能。Rv2346c 也是 6-kDa 早期分泌抗原靶蛋白家族的成员, Yao 等[29] 用 Rv2346c 处理 BCG 感染的巨噬细胞后发现细菌负荷和肺损伤增加。BCG 感染巨噬细胞后, NF- $\kappa$ B 诱导巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$  和 IL-6, 介导对 BCG 的杀伤。Rv2346c 可增强 p38 的磷酸化及 miR-155 的表达, 降低 NF- $\kappa$ B 激活, 促进了 BCG 在巨噬细胞中的存活。

氧依赖性杀菌系统是巨噬细胞杀伤摄取的病原体的途径之一, 包括反应性氧中间物和反应性氮中间物介导的杀伤作用。Wang 等人的研究[30]发现 miRNA-155 抑制 SHIP1, 显著增加了活性氧(ROS)产量而促进杀伤, 而对一氧化氮合酶的表达以及 NO 产量没有影响。另一项研究[31]显示, 在海洋分枝杆菌 (*Mycobacterium marinum*)感染后的巨噬细胞中, miR-155 直接作用于 C/EBP $\beta$ , 减少了巨噬细胞中的 NO 产量进而损害清除细菌的能力, C/EBP $\beta$  被认为可增加一氧化氮合酶的产生。然后在 IFN- $\gamma$  激活的巨噬细胞中, 转染 miR-155 拮抗剂可增强一氧化氮(NO)的合成, 降低分枝杆菌载量。

#### 4. 免疫系统稳态

miR-155 调节先天性和适应性免疫细胞群的发育和功能, 包括单核巨噬细胞、树突状细胞和各种淋巴细胞亚群[32], 这对于抗 MTB 的免疫应答十分重要。报道[33]称, miR-155 与另外 3 个 miRNA 联合调控促进单核细胞分化。树突状细胞机体适应性免疫应答的始动者, miR-155 通过 C-FOS、SHIP1、KPC1、SOCS1、PU-1、TAB2 等靶点影响 DC 成熟和功能[34]。因为 MTB 为兼性胞内寄生菌, 抗感染免疫主要依靠细胞免疫, 显然, miR-155 调节 DC 成熟直接影响到抗原特异性 T 细胞的激活和适应性免疫应答。此外, miR-155 下调 SOCS1、SHIP1 促进促进 Th1 细胞极化[34]。Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ , 它能进一步促进 Th1 增殖, 以加强 Th1 细胞免疫[35]。CD4<sup>+</sup> T 细胞通过 miR-155-SHIP1/Akt 路径在 MTB 感染晚期存活以维持效应功能[18]。Iwai 等[36]用静脉注射 M.tb Erdman 株感染 C57BL/6 小鼠后在肺部、肝脏观察到上调表达的 miRNA-155。感染后野生型小鼠、miRNA-155 缺陷的 C57BL/6 小鼠的细胞因子和趋化因子表达谱显著不同, 缺陷型小鼠肺组织细菌负载量更多, CD4<sup>+</sup> T 细胞数量更少和 IFN- $\gamma$  浓度更低提示对 MTB 的清除能力受损, 更易发生感染而出现更早死亡。miR-155 在促进 Th1 分化同时还能抑制 Th2 增殖, 离体实验中观察到, miR-155 缺陷小鼠 T 细胞向 Th2 表型极化, B 细胞发育和体液免疫受损[37]。另外, 也有许多证据表明 miR-155 同时调节 Th1 和 Th17 反应, 在自身免疫病[38]的发生、发展中起重要作用。调节性 T 细胞(Tregs)具有下调免疫应答等作用, miR-155 可靶向 SOCS1 调节 Tregs 分化, 体外实验拮抗 miR-155 后能够增加 SOCS1 表达水平和体外抑制功能[39]。

#### 5. 巨噬细胞极化

MTB 感染后的巨噬细胞表型具有可塑性的特点, 可以极化为经典激活/促炎症型(M1)或选择性激活/抗炎型(M2), 两种表型作用相反, 在体内可动态转换。M1/M2 极化是基于巨噬细胞中基因的差异, 不同的转录因子、细胞因子似乎可以区分两种表型[40]。miRNAs 可以通过调节转录因子影响其表型, 因为转录因子表达及其修饰调节导致相应的基因产物数量的变化。miR-155 对于 M1 十分重要, 参与巨噬细胞极化相关信号通路如 JAK、STAT、JNK、PI3K、AKT 等的功能活动, miR-155 表达和固有免疫、炎症密切相关, 被认为是潜在的标志物。广泛的刺激因素如损伤相关分子模式(DAMP)、病原相关分子模式(PAMP)、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL1A、IL1B 导致 miR-155 在感染的巨噬细胞中迅速上调, 导致 M1 极化特异性转录因子的沉积[13]。AP1 和 NF- $\kappa$ B 是促进 M1 型巨噬细胞反应的重要调节因子, 受到病原体刺激后, TLR 信号和促炎症细胞因子激活转录因子 AP1 和 NF- $\kappa$ B 使 miR-155、miR-146a 转录增加, miR-155 靶向作用于 SOCS1、SHIP1 和 miR-146a 共同调控 NF- $\kappa$ B 活性, 在巨噬细胞炎症反应中构建足以清除病原体, 同时避免过度损伤的反馈调节环路[41]。结核细胞壁成分脂阿拉伯甘露糖(LAM)、脂阿拉伯甘露糖(ManLAM)、

磷脂酰肌醇甘露糖苷(PIM)能结合巨噬细胞甘露糖受体, 激活 MAPK/P38/Akt 途径导致促炎症介质的产生[42]。特异性抗原 ESAT-6 也具有促进 M1 极化的作用[40]。ESAT-6 在 MTB 感染的 C57BL/6 小鼠中通过 TLR-4/MyD88 信号通路促进 miR-155 的表达, TLR4/MyD88 信号通路的激活导致炎症反应增加, 诱导肾损伤[43]。另外, miR-155 还可以通过抑制 C/EBP 可阻止 M2 极化[13]。

MTB 感染进展并最终形成结核肉芽肿, 在缺氧环境和巨噬细胞细胞毒作用下, 促使巨噬细胞泡沫化, 形成干酪样坏死。肉芽肿具有分层结构, 不同区域具有不同的转录因子特征[44]。肉芽肿和巨噬细胞极化相关, 在感染初期, M1 型巨噬细胞占主导地位, M2 型巨噬细胞随着感染的进展获得优势[45]。泡沫巨噬细胞富含脂质和胆固醇, 倾向于促进细菌存活, MTB 处于静止休眠状态[46]。miR-155 调节脂质代谢, 参与 M2 细胞向泡沫巨噬细胞的过渡。感染后期 MTB 利用 miR-155 结合 ABCA1 来阻止胆固醇外流[47], 保证细菌在泡沫细胞内的胆固醇需求。转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- $\gamma$  是 M2 细胞重要标志物, 参与 ABCA1 介导的巨噬细胞胆固醇外流[48]。此外, miR-155 还可以通过直接抑制 HBP1 的表达, 进而促进脂质摄取[49]。巨噬细胞极化在动脉粥样硬化病理过程与炎症反应、脂质积聚、泡沫细胞形成、斑块进展密切相关, 有研究[50]发现促炎症巨噬细胞中 miR-155 的表达增加直接抑制了转录因子 BCL6 的表达, 进而升高 CCL2 水平, 在动脉粥样硬化巨噬细胞炎症激活中充当重要角色, 而 miR-155 缺陷巨噬细胞减少 CCL2 表达而限制斑块的形成。也有报道在小鼠模型中抑制 miR-155 表达可减小斑块, 延缓斑块进展, 可能在未来具有治疗意义[13] [51]。

## 6. miR-155 是潜在的诊断标记物和治疗靶点

大量研究评估了 miR-155 在作为诊断标记物方面的价值。Malardo 等人[52]的研究分析了 MTB H37Rv 株感染组小鼠和对照组小鼠肺组织 miRNA 表达谱, 发现 miR-155 表达在感染的早期和晚期均增加。Golby 等人[53]发现牛 MTB (*M. bovis*) 在感染未接种 BCG 的牛后, miR-155 在 PBMC 中明显表达, 且患有牛结核、具有明显结核病灶的牛的 miR-155 表达高于感染但无进展病灶的实验组, 诱导程度和病理情况显著相关。提示 miR-155 可以从感染动物中识别出接种过疫苗的群体, 可以作为诊断和预后的标记物。证据表明大部分感染者体内的 MTB 可以处于静止状态持续存活, 处于结核潜伏感染状态。有文献报道[54], 活动性肺结核组外周血 miR-155-5p 表达水平明显高于健康对照组和潜伏性肺结核组, 潜伏组 miR-155-5p 明显高于健康对照组。诊断活动性肺结核的 ROC 曲线下面积为 0.914。陈雪芳等[55]发现活动性肺结核组的血清 miR-155-5p 显著高于健康对照组且在抗结核治疗后表达下调, 提示可用于诊断和疗效评价。一项调查 miR-155 对结核病的诊断准确性的荟萃分析[56]显示 miRNA-155 具有较高的诊断准确性和疗效, AUC 大于 0.93, 特异性为 0.85, 敏感性为 0.87, 使用 miR-155 对活动性肺结核的整体诊断具有中等水平的检测性能。另外 Kathirvel 等人[57]的研究显示 miR-155 可以作为有效诊断儿童活动性肺结核的标记物, ROC 曲线下面积高于 0.95。我们也调查了一些其他体液标本的情况, 袁秀丽等[58]发现结核性脑膜炎观察组患者的血浆和脑脊液中的 miR-155 含量明显高于对照组。Ying 等[59]的研究中, 痰 miR-155 检测诊断活动性 PTB 的敏感性和特异性分别为 94.1%和 87.7%, 痰液 miR-155 阳性率为 94.1%, 高于痰涂片阳性率(22.1%)和抗结核抗体阳性率(83.8%), 并且痰涂片 - 尼染色涂片的分级与痰中 miR-155 的表达水平呈正相关, 痰 miR-155 具有作为无创诊断标记物的潜力。

鉴于 miR-155 在 MTB 感染中的失调表达以及与结核发病机制的相关性, 将其视为有希望的治疗靶点是合理的, 可利用 miR-155 模拟/替代物和阻断剂纠正其在结核病中的异常表达。在实验中, Li 等[60]报道了 MTB 相关长链非编码 RNA (lncRNA) PCED1B-AS1 可作为内源性海绵发挥作用, 通过直接结合 miR-155 阻断巨噬细胞中 miR-155/FOXO3/Rheb 介导的凋亡和自噬。Yang [19]等人用慢病毒载体编码的 miR-155 海绵充分沉默 miR-155 解除其对靶蛋白 SOCS1 表达的抑制, 从而阻止 EAST-6 介导的巨噬细胞

凋亡, 而同样用慢病毒载体介导的 miR-155 过表达能够模拟内源性 miR-155 诱导凋亡。miRNA、干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circular RNA) 均属于调控性非编码 RNA 的成员, 都具有降解靶 mRNA, 阻断翻译过程, 还有抑制转录的功能。近年来, 众多研究者[61][62][63]注意到了 miRNA 在结核病宿导向治疗(HDT)中的潜在临床价值, 但是尚处于起步阶段, miRNA 靶点具有多样性、非特异性, miRNA 的递送载体技术、体内代谢过程, 对其它调控环节的影响, 以及可能的效应“脱靶”(off-target)[61]均是面对的挑战。随着这些问题的解决, 未来可能看到基于 miRNA 的 HDT 治疗与 miR-155 失调表达的相关疾病, 包括 MTB 感染。

## 7. 结语

大量研究数据表明, miR-155 是有希望的诊断标记物和治疗靶点, MTB 感染诱导 miR-155 的表达变化证明了其在结核病发病机制中重要作用。但是 miRNA 乃至整个非编码调控 RNA 是一个庞大的家族, 仍有许多结核病相关 miRNA 的功能等待揭示, 我们没有分析 miR-155 与其他 miRNA 调控抗结核免疫应答的协同作用及相互影响, 需要设计合理的实验深入研究调控网络的全貌。另外, miR-155 和其他 miRNA、诊断标记物的联合诊断效果也有待探讨。

## 参考文献

- [1] (2021) Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization, Geneva.
- [2] Nasser Eddine, A. and Kaufmann, S.H. (2005) Improved Protection by Recombinant BCG. *Microbes and Infection*, **7**, 939-946. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.03.012>
- [3] Friedman, R.C., Farh, K.K., Burge, C.B. and Bartel, D.P. (2009) Most Mammalian mRNAs Are Conserved Targets of microRNAs. *Genome Research*, **19**, 92-105. <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>
- [4] Han, H. (2018) RNA Interference to Knock Down Gene Expression. *Methods in Molecular Biology*, **1706**, 293-302. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7471-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7471-9_16)
- [5] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- [6] Dombkowski, A.A., Sultana, Z., Craig, D.B. and Jamil, H. (2011) *In Silico* Analysis of Combinatorial microRNA Activity Reveals Target Genes and Pathways Associated with Breast Cancer Metastasis. *Cancer Informatics*, **10**, 13-29. <https://doi.org/10.4137/CIN.S6631>
- [7] Fabian, M.R., Sonenberg, N. and Filipowicz, W. (2010) Regulation of mRNA Translation and Stability by microRNAs. *Annual Review of Biochemistry*, **79**, 351-379. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060308-103103>
- [8] Mahesh, G. and Biswas, R. (2019) MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **39**, 321-330. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0155>
- [9] Pashangzadeh, S., Motallebnezhad, M., Vafashoar, F., Khalvandi, A. and Mojtavavi, N. (2021) Implications the Role of miR-155 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 669382. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669382>
- [10] Ali Syeda, Z., Langden, S.S.S., Munkhzul, C., Lee, M. and Song, S.J. (2020) Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1723. <https://doi.org/10.3390/ijms21051723>
- [11] O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y. and Peng, C. (2018) Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **9**, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- [12] Matsuyama, H. and Suzuki, H.I. (2019) Systems and Synthetic microRNA Biology: From Biogenesis to Disease Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 132. <https://doi.org/10.3390/ijms21010132>
- [13] Pasca, S., Jurj, A., Petrushev, B., Tomuleasa, C. and Matei, D. (2020) MicroRNA-155 Implication in M1 Polarization and the Impact in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 625. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00625>
- [14] Wu, J., Lu, C., Diao, N., Zhang, S., Wang, S., Wang, F., Gao, Y., Chen, J., Shao, L., Lu, J., Zhang, X., Weng, X., Wang, H., Zhang, W. and Huang, Y. (2012) Analysis of microRNA Expression Profiling Identifies miR-155 and miR-155\* as Potential Diagnostic Markers for Active Tuberculosis: A Preliminary Study. *Human Immunology*, **73**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.10.003>

- [15] Albert, M.L., Sauter, B. and Bhardwaj, N. (1998) Dendritic Cells Acquire Antigen from Apoptotic Cells and Induce Class I-Restricted CTLs. *Nature*, **392**, 86-89. <https://doi.org/10.1038/32183>
- [16] Ghorpade, D.S., Leyland, R., Kurowska-Stolarska, M., Patil, S.A. and Balaji, K.N. (2012) MicroRNA-155 Is Required for *Mycobacterium bovis* BCG-Mediated Apoptosis of Macrophages. *Molecular and Cellular Biology*, **32**, 2239-2253. <https://doi.org/10.1128/MCB.06597-11>
- [17] De Santis, R., Liepelt, A., Mossanen, J.C., et al. (2016) miR-155 Targets Caspase-3 mRNA in Activated Macrophages. *RNA Biology*, **13**, 43-58. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1109768>
- [18] Rothchild, A.C., Sissons, J.R., Shafiani, S., Plaisier, C., Min, D., Mai, D., Gilchrist, M., Peschon, J., Larson, R.P., Bergthaler, A., Baliga, N.S., Urdahl, K.B. and Aderem, A. (2016) MiR-155-Regulated Molecular Network Orchestrates Cell Fate in the Innate and Adaptive Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E6172-E6181. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608255113>
- [19] Yang, S., Li, F., Jia, S., Zhang, K., Jiang, W., Shang, Y., Chang, K., Deng, S. and Chen, M. (2015) Early Secreted Antigen ESAT-6 of *Mycobacterium tuberculosis* Promotes Apoptosis of Macrophages via Targeting the microRNA155-SOCS1 Interaction. *Cellular Physiology & Biochemistry*, **35**, 1276-1288. <https://doi.org/10.1159/000373950>
- [20] GBonilla-Muro, M.G., Hernández de la Cruz, O.N., Gonzalez-Barrios, J.A., Alcaráz-Estrada, S.L. and Castañón-Arreola, M. (2021) EsxA Mainly Contributes to the miR-155 Overexpression in Human Monocyte-Derived Macrophages and Potentially Affect the Immune Mechanism of Macrophages through miRNA Dysregulation. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.07.007>
- [21] Huang, J., Jiao, J., Xu, W., Zhao, H., Zhang, C., Shi, Y. and Xiao, Z. (2015) MiR-155 Is Upregulated in Patients with Active Tuberculosis and Inhibits Apoptosis of Monocytes by Targeting FOXO3. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 7102-7108. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4250>
- [22] Kim, J.J., Lee, H.M., Shin, D.M., Kim, W., Yuk, J.M., Jin, H.S., Lee, S.H., Cha, G.H., Kim, J.M., Lee, Z.W., Shin, S.J., Yoo, H., Park, Y.K., Park, J.B., Chung, J., Yoshimori, T. and Jo, E.K. (2012) Host Cell Autophagy Activated by Antibiotics Is Required for Their Effective Antimycobacterial Drug Action. *Cell Host & Microbe*, **11**, 457-468. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.03.008>
- [23] Jagannath, C., Lindsey, D.R., Dhandayuthapani, S., Xu, Y., Hunter, R.L. and Eissa, N.T. (2009) Autophagy Enhances the Efficacy of BCG Vaccine by Increasing Peptide Presentation in Mouse Dendritic Cells. *Nature Medicine*, **15**, 267-276. <https://doi.org/10.1038/nm.1928>
- [24] Romagnoli, A., Etna, M.P., Giacomini, E., Pardini, M., Remoli, M.E., Corazzari, M., Falasca, L., Goletti, D., Gafa, V., Simeone, R., Delogu, G., Piacentini, M., Brosch, R., Fimia, G.M. and Coccia, E.M. (2012) ESX-1 Dependent Impairment of Autophagic Flux by *Mycobacterium tuberculosis* in Human Dendritic Cells. *Autophagy*, **8**, 1357-1370. <https://doi.org/10.4161/auto.20881>
- [25] Wang, J., Yang, K., Zhou, L., Minhaowu, Wu, Y., Zhu, M., Lai, X., Chen, T., Feng, L., Li, M., Huang, C., Zhong, Q. and Huang, X. (2013) MicroRNA-155 Promotes Autophagy to Eliminate Intracellular Mycobacteria by Targeting Rheb. *PLOS Pathogens*, **9**, e1003697. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003697>
- [26] Etna, M.P., Sinigaglia, A., Grassi, A., Giacomini, E., Romagnoli, A., Pardini, M., Severa, M., Cruciani, M., Rizzo, F., Anastasiadou, E., Di Camillo, B., Barzon, L., Fimia, G.M., Manganelli, R. and Coccia, E.M. (2018) *Mycobacterium tuberculosis*-Induced miR-155 Subverts Autophagy by Targeting ATG3 in Human Dendritic Cells. *PLOS Pathogens*, **14**, e1006790. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006790>
- [27] Kumar, R., Halder, P., Sahu, S.K., Kumar, M., Kumari, M., Jana, K., Ghosh, Z., Sharma, P., Kundu, M. and Basu, J. (2012) Identification of a Novel Role of ESAT-6-Dependent miR-155 Induction during Infection of Macrophages with *Mycobacterium tuberculosis*. *Cellular Microbiology*, **14**, 1620-1631. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01827.x>
- [28] Kuijl, C., Savage, N.D., Marsman, M., Tuin, A.W., Janssen, L., Egan, D.A., Ketema, M., van den Nieuwendijk, R., van den Eeden, S.J., Geluk, A., Poot, A., van der Marel, G., Beijersbergen, R.L., Overkleeft, H., Ottenhoff, T.H. and Neeffjes, J. (2007) Intracellular Bacterial Growth Is Controlled by a Kinase Network around PKB/AKT1. *Nature*, **450**, 725-730. <https://doi.org/10.1038/nature06345>
- [29] Yao, J., Du, X., Chen, S., Shao, Y., Deng, K., Jiang, M., Liu, J., Shen, Z., Chen, X. and Feng, G. (2018) Rv2346c Enhances Mycobacterial Survival within Macrophages by Inhibiting TNF- $\alpha$  and IL-6 Production via the p38/miRNA/NF- $\kappa$ B Pathway. *Emerging Microbes & Infections*, **7**, 158. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0162-6>
- [30] Wang, J., Wu, M., Wen, J., Yang, K., Li, M., Zhan, X., Feng, L., Li, M. and Huang, X. (2014) MicroRNA-155 Induction by *Mycobacterium bovis* BCG Enhances ROS Production through Targeting SHIP1. *Molecular Immunology*, **62**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.05.012>
- [31] Qin, Y., Wang, Q., Zhou, Y., Duan, Y. and Gao, Q. (2016) Inhibition of IFN- $\gamma$ -Induced Nitric Oxide Dependent Antimycobacterial Activity by miR-155 and C/EBP $\beta$ . *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 535. <https://doi.org/10.3390/ijms17040535>

- [32] O'Connell, R.M., Rao, D.S., Chaudhuri, A.A. and Baltimore, D. (2010) Physiological and Pathological Roles for microRNAs in the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **10**, 111-122. <https://doi.org/10.1038/nri2708>
- [33] Forrest, A.R.R., Kanamori-Katayama, M., Tomaru, Y., Lassmann, T., Ninomiya, N., *et al.* (2010) Induction of microRNAs, mir-155, mir-222, mir-424 and mir-503, Promotes Monocytic Differentiation through Combinatorial Regulation. *Leukemia*, **24**, 460-466. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.246>
- [34] Chen, L., Gao, D., Shao, Z., Zheng, Q. and Yu, Q. (2020) miR-155 Indicates the Fate of CD4+ T Cells. *Immunology Letters*, **224**, 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.05.003>
- [35] Gein, S.V. and Sharavieva, I.L. (2014) Effect of Rotation and Immobilization Stress on IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, and IFN- $\gamma$  Production by Splenocytes under Opiate Receptor Blockade *in Vivo*. *Doklady Biological Sciences*, **454**, 69-71. <https://doi.org/10.1134/S0012496614010141>
- [36] Iwai, H., Funatogawa, K., Matsumura, K., Kato-Miyazawa, M., Kirikae, F., Kiga, K., Sasakawa, C., Miyoshi-Akiyama, T. and Kirikae, T. (2015) MicroRNA-155 Knockout Mice Are Susceptible to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Tuberculosis (Edinb)*, **95**, 246-250. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.03.006>
- [37] Rodriguez, A., Vigorito, E., Clare, S., Warren, M.V., Couttet, P., Soond, D.R., van Dongen, S., Grocock, R.J., Das, P.P., Miska, E.A., Vetrie, D., Okkenhaug, K., Enright, A.J., Dougan, G., Turner, M. and Bradley, A. (2007) Requirement of bic/microRNA-155 for Normal Immune Function. *Science*, **316**, 608-611. <https://doi.org/10.1126/science.1139253>
- [38] Basak, J. and Majsterek, I. (2021) miRNA-Dependent CD4+ T Cell Differentiation in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, **2021**, Article ID: 8825588. <https://doi.org/10.1155/2021/8825588>
- [39] 范焯, 陆云杰, 鲁皓, 等. miRNA-155 对调节性 T 细胞表型和功能的影响[J]. 器官移植, 2014, 5(5): 277-282.
- [40] 于佳佳, 唐神结. 巨噬细胞极化在结核病中的作用研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 229-235.
- [41] Mann, M., Mehta, A., Zhao, J.L., Lee, K., Marinov, G.K., Garcia-Flores, Y., *et al.* (2017) An NF-kB-microRNA Regulatory Network Tunes Macrophage Inflammatory Responses. *Nature Communications*, **8**, Article No. 851. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00972-z>
- [42] Basler, T., Holtmann, H., Abel, J., Eckstein, T., Baumer, W., Valentin-Weigand, P. and Goethe, R. (2010) Reduced Transcript Stabilization Restricts TNF-alpha Expression in RAW264.7 Macrophages Infected with Pathogenic Mycobacteria: Evidence for an Involvement of Lipomannan. *Journal of Leukocyte Biology*, **87**, 173-183. <https://doi.org/10.1189/jlb.0309207>
- [43] (2020) Retraction: Role of EAST-6 in Renal Injury by Regulating microRNA-155 Expression via TLR4/MyD88 Signaling Pathway in Mice with *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Bioscience Reports*, **40**, BSR-20170021\_RET.
- [44] Kim, M.J., Wainwright, H.C., Locketz, M., Bekker, L.G., Walther, G.B., Dittrich, C., Visser, A., Wang, W., Hsu, F.F., Wiehart, U., Tsenova, L., Kaplan, G. and Russell, D.G. (2010) Caseation of Human Tuberculosis Granulomas Correlates with Elevated Host Lipid Metabolism. *EMBO Molecular Medicine*, **2**, 258-274. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000079>
- [45] Huang, Z., Luo, Q., Guo, Y., Chen, J., Xiong, G., Peng, Y., Ye, J. and Li, J. (2015) *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Polarization of Human Macrophage Orchestrates the Formation and Development of Tuberculous Granulomas *in Vitro*. *PLOS ONE*, **10**, e0129744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129744>
- [46] Huang, L., Nazarova, E.V. and Russell, D.G. (2019) *Mycobacterium tuberculosis*: Bacterial Fitness within the Host Macrophage. *Microbiology Spectrum*, **7**. <https://doi.org/10.1128/9781683670261.ch9>
- [47] Ahluwalia, P.K., Pandey, R.K., Sehajpal, P.K. and Prajapati, V.K. (2017) Perturbed microRNA Expression by *Mycobacterium tuberculosis* Promotes Macrophage Polarization Leading to Pro-Survival Foam Cell. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00107>
- [48] Chinetti, G., Lestavel, S., Bocher, V., Remaley, A.T., Neve, B., Torra, I.P., Teissier, E., Minnich, A., Jaye, M., Duverger, N., Brewer, H.B., Fruchart, J.C., Clavey, V. and Staels, B. (2001) PPAR-Alpha and PPAR-Gamma Activators Induce Cholesterol Removal from Human Macrophage Foam Cells through Stimulation of the ABCA1 Pathway. *Nature Medicine*, **7**, 53-58. <https://doi.org/10.1038/83348>
- [49] Tian, F.J., An, L.N., Wang, G.K., Zhu, J.Q., Li, Q., Zhang, Y.Y., *et al.* (2014) Elevated microRNA-155 Promotes Foam Cell Formation by Targeting HBP1 in Atherogenesis. *Cardiovascular Research*, **103**, 100-110. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu070>
- [50] Nazari-Jahantigh, M., Wei, Y., Noels, H., Akhtar, S., Zhou, Z., Koenen, R.R., Heyll, K., Gremse, F., Kiessling, F., Grommes, J., Weber, C. and Schober, A. (2012) MicroRNA-155 Promotes Atherosclerosis by Repressing Bcl6 in Macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4190-4202. <https://doi.org/10.1172/JCI61716>
- [51] Du, F., Yu, F., Wang, Y., Hui, Y., Carnevale, K., Fu, M., Lu, H. and Fan, D. (2014) MicroRNA-155 Deficiency Results in Decreased Macrophage Inflammation and Attenuated Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 100-107. <https://doi.org/10.1161/ATV.113.2271>



- riosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 759-767. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302701>
- [52] Malardo, T., Gardinassi, L.G., Moreira, B., Padilha, É., Lorenzi, J.C., Soares, L.S., Gembre, A.F., Fontoura, I.C., de Almeida, L.P., de Miranda Santos, I.K., Silva, C.L. and Coelho-Castelo, A.A. (2016) MicroRNA Expression Signatures in Lungs of Mice Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*, **101**, 151-159. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.09.003>
- [53] Golby, P., Villarreal-Ramos, B., Dean, G., Jones, G.J. and Vordermeier, M. (2014) MicroRNA Expression Profiling of PPD-B Stimulated PBMC from *M. bovis*-Challenged Unvaccinated and BCG Vaccinated Cattle. *Vaccine*, **32**, 5839-5844. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.034>
- [54] 蔡青山, 陈园园, 夏强, 等. 肺结核患者外周血 miRNA 分子表达及临床意义研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(4): 546-548, 588.
- [55] 陈雪芳, 许文芳, 王建华. 循环 miRNA 在活动性肺结核中的表达及其在疾病治疗中的诊疗价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1941-1943, 1996.
- [56] Li, X., He, J., Wang, G. and Sun, J. (2021) Diagnostic Value of microRNA-155 in Active Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e27869. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027869>
- [57] Kathirvel, M., *et al.* (2020) Expression Levels of Candidate Circulating microRNAs in Pediatric Tuberculosis. *Pathogens and Global Health*, **114**, 262-270. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1761140>
- [58] 袁秀丽. 结核性脑膜炎患者血浆和脑脊液中 miRNAs 含量检测及其临床价值评估[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(31): 22-25.
- [59] Hua, Y., *et al.* (2020) MicroRNA-155 from Sputum as Noninvasive Biomarker for Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **23**, 1419-1425.
- [60] Li, M., Cui, J., Niu, W., Huang, J., Feng, T., Sun, B. and Yao, H. (2019) Long Non-Coding PCED1B-AS1 Regulates Macrophage Apoptosis and Autophagy by Sponging miR-155 in Active Tuberculosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **509**, 803-809. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.01.005>
- [61] Singh, A.K., Ghosh, M., Kumar, V., Aggarwal, S. and Patil, S.A. (2021) Interplay between miRNAs and *Mycobacterium tuberculosis*: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Drug Discovery Today*, **26**, 1245-1255. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.021>
- [62] 强锐, 徐俊驰, 宋华峰, 等. 宿主导向疗法治疗结核病的应用机制[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(6): 475-478.
- [63] Sampath, P., Periyasamy, K.M., Ranganathan, U.D. and Bethunaickan, R. (2021) Monocyte and Macrophage miRNA: Potent Biomarker and Target for Host-Directed Therapy for Tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 667206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667206>