

miR-125a-5p与肺结核关系的研究进展

刘荣¹, 久太^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月12日

摘要

肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)指的是由结核分枝杆菌引发的肺部感染性疾病, 是严重威胁人类健康的疾病。结核分枝杆菌感染后绝大多数感染者处于结核分枝杆菌潜伏感染(Latent tuberculosis infection, LTBI)状态, 5%~10%的LTBI者一生中会发展为活动性结核病。miR-125a-5p是一种微小RNA分子亚型, 研究显示miR-125a-5p对肺结核的发生发展及转归具有重要作用。本文介绍了miR-125a-5p调控巨噬细胞极化及炎症反应, 总结了miR-125a-5p与肺结核的关联性, 认为miR-125a-5p对肺结核患者的诊治有一定指导意义。

关键词

肺结核, 潜伏期肺结核, miR-125a-5p, 巨噬细胞, 炎症反应

Research Progress on the Relationship between miR-125a-5p and Pulmonary Tuberculosis

Rong Liu¹, Tai Jiu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 9th, 2023; accepted: May 3rd, 2023; published: May 12th, 2023

Abstract

Tuberculosis (pulmonary tuberculosis, PTB) refers to the pulmonary infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, which is a serious threat to human health disease. After mycobacte-

*通讯作者。

文章引用: 刘荣, 久太. miR-125a-5p与肺结核关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7410-7416.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351034

rium tuberculosis infection, the vast majority of infected people are in the latent mycobacterium tuberculosis infection (Latent tuberculosis infection, LTBI) status, and 5% to 10% of LTBI patients will develop active TB during their lifetime. As miR-125a-5p is a tiny RNA molecular subtype, studies showed that miR-125a-5p plays an important role in the development and outcome of pulmonary tuberculosis. This paper introduces the regulation of macrophage polarization by miR-125a-5p and inflammatory response, summarizes the association of miR-125a-5p and pulmonary tuberculosis, and believes that miR-125a-5p has some guidance for the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis patients.

Keywords

Tuberculosis, Latent Tuberculosis, miR-125a-5p, Macrophages, Inflammatory Response

Copyright © 2023 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

肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)是由结核分枝杆菌感染所导致的肺部感染性疾病,在世界范围内造成巨大的发病率和死亡率,据世界卫生组织(WHO)的估计,2021年全球新发结核病患者1060万名较2020年增加4.5%;全球160万人死于结核病,超过2020年和2019年死亡人数。中国2021年的肺结核新发病例数总计78.0万(2020年84.2万、2019年83.3万),发病率达55/10万(2020年59/10万),在世界30个结核病高负担国家中,中国的结核病发病率位居第3位,成为全球三大结核病高负担国家之一[1],仍然是一个主要的全球健康问题。其引起肺组织的病理改变主要包括炎性渗出、增生以及干酪样坏死,经过抗结核治疗后大多数患者能够治愈。肺结核的发病机制可能与机体免疫反应存在一定的相关性,能够引发多种细胞因子随着单核巨噬细胞、活化的淋巴细胞浸润不断扩大,诱发炎症级联反应[2][3]。因此,进一步研究炎症细胞因子水平变化,可为探讨肺结核感染发病机制提供新思路、新途径。此外,研究发现微小RNA(microRNA, miRNA)与多种疾病的形成和发展密切相关,如:肺结核、非典型性肺炎、乙型肝炎病毒性肝炎等[4]。miRNA与调控结核分枝杆菌感染炎症反应的致病机制具有密切关系[5]。miR-125a-5p是近年受到广泛关注的一个miRNA,其在肺癌、胃癌、食管癌等疾病中的作用机制已经日渐明朗,如miR-125a-5p和miR-125b水平在整个胃和食管致癌级联反应中均显著下调[6][7]。但miR-125a-5p在结核感染及结核发病过程中如何发挥作用尚无系统的报告,本文就miR-125a-5p与肺结核的关系进行汇总阐述。

2. miRNA 的分布、结构、生物学功能

miRNA可以从细胞、组织和体液中分离出来,如血清、血浆、眼泪或尿液[8]。miRNA是一类内源性非编码RNA,长度为21-24个核苷酸,来源于pri-miRNA和pre-miRNA[9][10]。miRNA作为转录后调节因子,通过与其3'-非翻译区(UTR)的特定序列的部分互补性,诱导靶基因的翻译抑制或降解来调节基因表达[11]。由于miRNA是基因表达的关键调节因子,也是生物标志物开发的有希望的候选者。因此,对miRNA的研究正在扩大。miRNA被证明参与各种病理过程,并在疾病发生发展中发挥积极作用。miRNA与动物机体的免疫和炎症反应密切相关[12][13]。Peng等[14]研究发现miRNA转录后可调控生物体内部分基因,其表达存在显著差异。同时,检测到肺结核患者血液中miRNA存在异常表达及具有寡核

昔酸多态性, 初步推测结核病与 miRNA 存在一定的关联。

3. miRNA 调节结核感染后的免疫应答

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)经巨噬细胞表面的识别受体介导吞噬, 当吞噬后, MTB 抗原成分可刺激巨噬细胞产生白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 12 (IL-12)和各种趋化因子等, 从而产生炎症反应[15]; 在细胞因子作用下, 树突状细胞和巨噬细胞被激活, 表达共刺激因子加强抗原递呈和活化 T 细胞, 启动适应性免疫。M1 型巨噬细胞强大的促炎和抗原提呈能力, 可诱导 Th1 细胞产生免疫反应, 是机体抗感染、杀伤肿瘤细胞的免疫细胞[16] [17], Sica 等[18]发现 M2 型巨噬细胞具有免疫调节功能, 诱导 Th2 细胞产生免疫反应。活化的 Th1 细胞通过分泌 TNF- α 和 γ 干扰素(IFN- γ)等细胞因子, 从而进一步活化巨噬细胞, 增加其杀菌的能力, 而 Th2 细胞分泌细胞因子如白细胞介素 4 (IL-4)和白细胞介素 10 (IL-10), 对抗结核免疫有负向调节作用[19]。病原体可通过调节几种 miRNA 下调炎症分子 IFN- γ 、TNF- α 和人白介素受体相关激酶 1 (IRAK1) [20] [21] [22]。Rodriguez 等[23] [24]认为 miR-181a 和 miR-155 对细胞活化后的免疫应答反应具有调节作用。因此, 我们推测 miR-125a-5p 可能对结核感染后的免疫应答也具有调节作用, 可抑制结核感染者肺泡巨噬细胞炎症反应。

4. miR-125a-5p 调控巨噬细胞极化

病原体结核分枝杆菌具有顽强的能力, 能够绕过宿主的免疫系统, 最终实现自身优势。巨噬细胞是对结核分枝杆菌免疫非常重要的吞噬细胞之一, 参与免疫系统识别吞噬并清除 MTB 的免疫应答过程。巨噬细胞具有异质性, 其表型和功能受周围微环境的调节。巨噬细胞通常存在于两个不同的亚群中: 1) M1 型巨噬细胞具有促炎性, 并被脂多糖(LPS)单独或与 Th1 细胞因子如 IFN- γ 、GM-CSF 联合极化, 并产生促炎细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-12、IL-23 和 TNF- α 。2) M2 型巨噬细胞, 其具有抗炎和免疫调节作用, 并被 Th2 细胞因子如 IL-4 和 IL-13 极化, 并产生抗炎细胞因子如 IL-10 和 TGF- β 。M1 和 M2 巨噬细胞具有不同的功能和转录谱, 它们具有破坏病原体或修复炎症相关损伤的独特能力[25]。M1/M2 巨噬细胞平衡极化决定了炎症或损伤中器官的命运。当感染或炎症严重到足以影响器官时, 巨噬细胞首先表现出 M1 表型, 释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IL-23 对抗刺激。但是, 如果 M1 期持续下去, 可能会导致组织损伤。因此, M2 巨噬细胞分泌大量的 IL-10 和 TGF- β 来抑制炎症, 有助于组织修复、重塑、血管生成, 并保持体内平衡。

Graff 等[26]在人巨噬细胞中发现 miRNA 在 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞中存在显著差异, miR-29b 和 miR-125a-5p 这两个 miRNA 靶向抑制肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (TNF- α -induced protein 3, TNFAIP3)的表达从而使 M1 型巨噬细胞的标志物表达升高。因此, 该研究表明 miRNA 影响巨噬细胞极化通路相关蛋白的表达水平, 参与调控巨噬细胞极化过程。久太等[27]研究通过基因芯片 PCR 阵列检测结果显示: 结核组较对照组高表达的基因有 1 种, 低表达的基因有 6 种。感染组较对照组基因高表达有 6 种, 低表达 1 种。按照数据分析所得的差异表达结果发现 miR-125a-5p 在肺结核活动期患者外周血中低表达, 而在潜伏感染期患者外周血中高表达, 提示其表达变化可能会影响巨噬细胞极化进而影响患者疾病状态。Cho 等[28]研究发现, 肺结核的多药耐药性与 M2 型巨噬细胞相关。刘艳华等[29]研究发现活动性肺结核患者单核巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化能力减弱, 而向 M2 型巨噬细胞极化能力增强。因此, 若能选择性激活 M1 型巨噬细胞会激活机体免疫功能, 从而杀伤结核分枝杆菌。总之, 在肺结核的发生发展过程中, 巨噬细胞发挥着关键性作用, miR-125a-5p 可能调控巨噬细胞向 M1 型极化进而影响肺结核感染发病过程。

5. miR-125a-5p 通过 TLR-NF κ B 信号通路调控巨噬细胞炎症反应

机体感染 MTB 时诱导巨噬细胞产生炎症反应, 巨噬细胞与结核分枝杆菌相互作用所致的炎症反应对结核病发生发展及转归具有重要作用。但该过程十分复杂, 并受到多种信号调控。Sly 等[30]研究表明, 信号通路对多种感染性疾病的发生发展具有重要的调控作用, 但其对结核分枝杆菌与巨噬细胞相互作用过程中导致的巨噬细胞炎症反应的调控机制尚未完全阐明。结核分枝杆菌感染巨噬细胞时首先通过与 Toll 样受体(TLR)结合, 并与 CD14 和 MD-2 形成复合物。TLR 的胞内部分有 Toll/IL-1 受体区域和肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF), 这两个结构域能够结合信号通路的其它蛋白, 最终激活 NF κ B 信号通路, 导致 TNF- α 、IL-1、IL-6、和 IL-8 等炎症因子的表达[31]。结核分枝杆菌感染巨噬细胞后通过结核分枝杆菌表面配体激活 Toll 样受体将信号传至髓样分化因子 88 (MyD88)并经 TRAF6 激活 NF κ B 通路, 从而诱导巨噬细胞产生大量 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子[30]。当炎症因子过度分泌会引起机体的强烈炎症反应, 从而诱导机体细胞与组织的坏死, 这时结核分枝杆菌会扩散并感染其他细胞。NF κ B 是一种转录因子, 是参与调节免疫、炎症反应和细胞分化相关的基因, 在炎症反应中具有重要作用[32] [33]。因此, 炎症反应对结核分枝杆菌与巨噬细胞相互作用过程中, 机体对结核分枝杆菌的免疫杀伤及巨噬细胞及结核分枝杆菌的命运均有重要的作用。炎症反应调控过程涉及多条信号通路, 近年来研究发现 NF κ B 信号通路在多种病原菌诱发的炎症反应过程中具有重要调控作用, 但是目前关于这一重要过程的调控机制尚未完全阐明。

miRNA 是小的非编码 RNA 分子, 已成为巨噬细胞转录后调节的关键成分。这些分子可以通过与 RNA 分子内互补序列的碱基配对来沉默 mRNA 的翻译。据报道, 该 miRNA 通过靶向 Traf6、Irak1、Irak2、NF κ B、Stat1 和 Ap1 的 mRNA, 通过抑制 TLR、NF- κ B 和 STAT 信号通路, 抑制巨噬细胞的促炎反应[34] [35] [36] [37]。Rajasekaran 等[38]研究证实, miRNA 在减轻脓毒症肺损伤方面发挥至关重要的作用, 例如: miR-146a 能阻断肺泡巨噬细胞中 TLRs/NF- κ B 通路上的人白介素受体相关激酶 1 (IRAK-1)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF-6)基因, 它减少炎症因子如 TNF-a 的产生, 并对脓毒症小鼠具有肺保护作用[39]。miR-132 增强胆碱能抗炎通路并抑制肺泡巨噬细胞炎症反应[40]。Li 等[41]发现 miR-223 可以靶向 IKK-a 抑制核因子 κ B (NF- κ B)并抑制巨噬细胞炎症反应。越来越多的证据表明, 一些 miRNA 在结核分枝杆菌感染过程中发挥重要作用, 主要通过调节免疫信号通路的输出。在这些途径中, NF κ B 途径是非常重要的和经常参与的, TNF- α 是 NF κ B 途径的重要上游分子[42]。相关研究表明, miRNA-125a-5p 能抑制 NF- κ B 信号通路, 降低炎症反应和细胞凋亡[43]。据报道, miR-125a-5p 在 TLR2/4 信号传导后增加, 并通过靶向 NF- κ B 和 KLF4 信号传导途径在减少炎症细胞因子(IL-6、IL-12 和 TNF- α)的产生中发挥关键作用[44] [45] [46] [47]。Cai 等[48]研究表明, 过表达 miR-125a-5p 会降低 TGF- β 1 和 IL-6 的产生, 以及其下游靶点 STAT3 和 Smad2/3 的表达; 相比之下, 下调 miR-125a-5p 增加了 TGF- β 1 和 IL-6 的产生。因此, 深入研究 TLR-NF κ B 信号通路对结核分枝杆菌与巨噬细胞相互作用过程中的炎症反应调控机制将可能对结核病的靶向药物研制均具有重要理论意义。

6. 小结及展望

综上所述, miRNA 调控结核分枝杆菌感染后的免疫系统产生免疫应答, 从而发挥相应的免疫调节功能。我们推测 miR-125a-5p 表达水平升高可能会调控了巨噬细胞 M1 型极化分泌促炎细胞因子, 会激活机体免疫功能, 从而杀伤结核分枝杆菌。miR-125a-5p 调节巨噬细胞极化在炎症相关疾病中有治疗潜力, 其可能成为潜伏期肺结核诊断和治疗靶点。同时, miR-125a-5p 也可能通过靶向 TLR-NF κ B 信号通路减少炎症细胞因子的产生, 减轻炎症反应, 避免了活动性肺结核的发生, 为临床肺结核诊治提供新思路、新方向, 值得进一步深入探究, 但目前尚缺乏相关临床数据资料支持。未来应进一步探讨 miR-125a-5p

在肺结核发生过程中的具体机制, 以期为肺结核的诊治提供更精确的方案。

基金项目

国家自然科学基金(2022-0301-ZJC-0108)。

参考文献

- [1] Bagcchi, S. (2023) WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *The Lancet Microbe*, **4**, e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
- [2] Asgharzadeh, M., Ghorghanlu, S., Rashedi, J., *et al.* (2016) Association of Promoter Polymorphisms of Interleukin-10 and Interferon-Gamma Genes with Tuberculosis in Azeri Population of Iran. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, **15**, 167-173.
- [3] Gupta, N., Singh, G.C. and Rana, M.K. (2015) Histopathological Yield in Different Types of Bronchoscopic Biopsies in Proven Cases of Pulmonary Tuberculosis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **58**, 439-442. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.168881>
- [4] Zhou, X., Fang, S., Wang, M., *et al.* (2019) Diagnostic Value of Circulating miRNA-122 for Hepatitis B Virus and/or Hepatitis C Virus-Associated Chronic Viral Hepatitis. *Bioscience Reports*, **39**, Article ID: BSR20190900. <https://doi.org/10.1042/BSR20190900>
- [5] Ma, F., Xu, S., Liu, X., *et al.* (2011) The microRNA miR-29 Controls Innate and Adaptive Immune Responses to Intracellular Bacterial Infection by Targeting Interferon- γ . *Nature Immunology*, **12**, 861-869. <https://doi.org/10.1038/ni.2073>
- [6] Zhu, W.-Y., Luo, B., An, J.-Y., *et al.* (2014) Differential Expression of miR-125a-5p and let-7e Predicts the Progression and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, **32**, 394-401. <https://doi.org/10.3109/07357907.2014.922569>
- [7] Fassan, M., Pizzi, M., Realdon, S., *et al.* (2013) The HER2-miR125a5p/miR125b Loop in Gastric and Esophageal Carcinogenesis. *Human Pathology*, **44**, 1804-1810. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.01.023>
- [8] Weber, J.A., Baxter, D.H., Zhang, S., *et al.* (2010) The microRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clinical Chemistry*, **56**, 1733-1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
- [9] Kong, W., Zhao, J.-J., He, L. and Cheng, J.Q. (2009) Strategies for Profiling MicroRNA Expression. *Journal of Cellular Physiology*, **218**, 22-25. <https://doi.org/10.1002/jcp.21577>
- [10] Kaikkonen, M.U., Lam, M.T. and Glass, C.K. (2011) Non-Coding RNAs as Regulators of Gene Expression and Epigenetics. *Cardiovascular Research*, **90**, 430-440. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr097>
- [11] Janga, S.C. and Vallabhaneni, S. (2011) MicroRNAs as Post-Transcriptional Machines and their Interplay with Cellular Networks. In: Collins, L.J., Ed., *RNA Infrastructure and Networks. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 722, Springer, New York, 59-74. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0332-6_4
- [12] Wang, S., Wen, X., Han, X.-R., *et al.* (2018) Repression of microRNA-382 Inhibits Glomerular Mesangial Cell Proliferation and Extracellular Matrix Accumulation via FoxO1 in Mice with Diabetic Nephropathy. *Cell Proliferation*, **51**, e12462. <https://doi.org/10.1111/cpr.12462>
- [13] Yan, H., Li, J., Ying, Y., *et al.* (2018) MIR-300 in the Imprinted DLK1-DIO3 Domain Suppresses the Migration of Bladder Cancer by Regulating the SP1/MMP9 Pathway. *Cell Cycle*, **17**, 2790-2801. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1557490>
- [14] Peng, Z., Chen, L. and Zhang, H. (2020) Serum Proteomic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Antigens for Discriminating Active Tuberculosis from Latent Infection. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article ID: 0300060520910042. <https://doi.org/10.1177/0300060520910042>
- [15] Flynn, J.L. and Chan, J. (2001) Immunology of Tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, **19**, 93-129. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.93>
- [16] Dominguez-Soto, A., de Las, C.M., Bragado, R., *et al.* (2014) Intravenous Immunoglobulin Promotes Antitumor Responses by Modulating Macrophage Polarization. *The Journal of Immunology*, **193**, 5181-5189. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303375>
- [17] Ying, W., Cheruku, P.S., Bazer, F.W., Safe, S.H. and Zhou, B. (2013) Investigation of Macrophage Polarization Using Bone Marrow Derived Macrophages. *Journal of Visualized Experiments*, **76**, e50323. <https://doi.org/10.3791/50323-v>
- [18] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: in Vivo Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>

- [19] 宋艳华, 高孟秋. 肿瘤坏死因子- α 在抗结核免疫中的作用研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(4): 254-258.
- [20] Rajaram, M.V.S., Ni, B., Morris, J.D., *et al.* (2011) *Mycobacterium tuberculosis* Lipomannan Blocks TNF Biosynthesis by Regulating Macrophage MAPK-Activated Protein Kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 17408-17413. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112660108>
- [21] Xu, G., Zhang, Z., Wei, J., *et al.* (2013) MicroR-142-3p Down-Regulates IRAK-1 in Response to *Mycobacterium bovis* BCG Infection in Macrophages. *Tuberculosis*, **93**, 606-611. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.08.006>
- [22] Ni, B., Rajaram, M.V., Lafuse, W.P., Landes, M.B. and Schlesinger, L.S. (2014) *Mycobacterium tuberculosis* Decreases Human Macrophage IFN- γ Responsiveness through miR-132 and miR-26a. *The Journal of Immunology*, **193**, 4537-4547. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400124>
- [23] Rodriguez, A., Vigorito, E., Clare, S., *et al.* (2007) Requirement of *bic/microRNA-155* for Normal Immune Function. *Science*, **316**, 608-611. <https://doi.org/10.1126/science.1139253>
- [24] Li, Q.-J., Chau, J., Ebert, P.J., *et al.* (2007) MiR-181a Is an Intrinsic Modulator of T Cell Sensitivity and Selection. *Cell*, **129**, 147-161. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.008>
- [25] 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>
- [26] Graff, J.W., Dickson, A.M., Clay, G., *et al.* (2012) Identifying Functional MicroRNAs in Macrophages with Polarized Phenotypes. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 21816-21825. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.327031>
- [27] 久太, 颜然然, 冯喜英, 等. 差异表达的 miR-181a-5p、miR-141-3p 在青海藏族肺结核诊断中作用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(6): 702-707.
- [28] Cho, H.J., Lim, Y.-J., Kim, J., *et al.* (2020) Different Macrophage Polarization between Drug-Susceptible and Multi-drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4802-9>
- [29] 刘艳华, 王若, 俞珊, 程小星. 活动性肺结核患者单核来源巨噬细胞极化能力的研究[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(24): 1841-1845.
- [30] Sly, L.M., Hingley-Wilson, S.M., Reiner, N.E. and McMaster, W.R. (2003) Survival of *Mycobacterium tuberculosis* in Host Macrophages Involves Resistance to Apoptosis Dependent upon Induction of Antiapoptotic Bcl-2 Family Member Mcl-1. *The Journal of Immunology*, **170**, 430-437. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.430>
- [31] Jayaraman, J., Jesudoss, V.A., Menon, V.P. and Namasivayam, N. (2012) Anti-Inflammatory Role of Naringenin in Rats with Ethanol Induced Liver Injury. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **22**, 568-576. <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.707255>
- [32] Liu, Z., Yao, X., Jiang, W., *et al.* (2020) Advanced Oxidation Protein Products Induce Microglia-Mediated Neuroinflammation via MAPKs-NF- κ B Signaling Pathway and Pyroptosis after Secondary Spinal Cord Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01751-2>
- [33] Zhou, W., Yuan, T., Gao, Y., *et al.* (2017) IL-1 β -Induces NF- κ B and Upregulates microRNA-372 to Inhibit Spinal Cord Injury Recovery. *Journal of Neurophysiology*, **117**, 2282-2291. <https://doi.org/10.1152/jn.00936.2016>
- [34] Perry, C.G., Heigenhauser, G.J., Bonen, A. and Spriet, L.L. (2008) High-Intensity Aerobic Interval Training Increases Fat and Carbohydrate Metabolic Capacities in Human Skeletal Muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **33**, 1112-1123. <https://doi.org/10.1139/H08-097>
- [35] Taganov, K.D., Boldin, M.P., Chang, K.-J. and Baltimore, D. (2006) NF- κ B-Dependent Induction of MicroRNA miR-146, an Inhibitor Targeted to Signaling Proteins of Innate Immune Responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 12481-12486. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605298103>
- [36] Perske, C., Lahat, N., Sheffy, L.S., *et al.* (2010) Loss of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in the Mouse Renal Cell Carcinoma Cell Line RENCA Is Mediated by MicroRNA miR-146a. *The American Journal of Pathology*, **177**, 2046-2054. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.091111>
- [37] Naqvi, A.R., Zhong, S., Dang, H., *et al.* (2016) Expression Profiling of LPS Responsive miRNA in Primary Human Macrophages. *Journal of Microbial & Biochemical Technology*, **8**, 136-143.
- [38] Rajasekaran, S., Pattarayan, D., Rajaguru, P., Sudhakar Gandhi, P.S. and Thimmulappa, R.K. (2016) MicroRNA Regulation of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Cellular Physiology*, **231**, 2097-2106. <https://doi.org/10.1002/jcp.25316>
- [39] Zeng, Z., Gong, H., Li, Y., *et al.* (2013) Upregulation of miR-146a Contributes to the Suppression of Inflammatory Responses in LPS-Induced Acute Lung Injury. *Experimental Lung Research*, **39**, 275-282. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.808285>

- [40] Liu, F., Li, Y., Jiang, R., *et al.* (2015) MiR-132 Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Alveolar Macrophages by the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *Experimental Lung Research*, **41**, 261-269. <https://doi.org/10.3109/01902148.2015.1004206>
- [41] Li, T., Morgan, M.J., Choksi, S., *et al.* (2010) MicroRNAs Modulate the Noncanonical Transcription Factor NF- κ B Pathway by Regulating Expression of the Kinase IKK α during Macrophage Differentiation. *Nature Immunology*, **11**, 799-805. <https://doi.org/10.1038/ni.1918>
- [42] Singh, Y., Kaul, V., Mehra, A., *et al.* (2013) *Mycobacterium tuberculosis* Controls MicroRNA-99b (miR-99b) Expression in Infected Murine Dendritic Cells to Modulate Host Immunity. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 5056-5061. <https://doi.org/10.1074/jbc.C112.439778>
- [43] 孙天宇, 鲁学良, 段利颖, 等. MiRNA-125a-5p 对于脊髓损伤后炎症反应、细胞凋亡及促进神经再生的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(6): 1018-1023.
- [44] Banerjee, S., Cui, H., Xie, N., *et al.* (2013) MiR-125a-5p Regulates Differential Activation of Macrophages and Inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 35428-35436. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.426866>
- [45] Zhao, X., Tang, Y., Qu, B., *et al.* (2010) MicroRNA-125a Contributes to Elevated Inflammatory Chemokine RANTES Levels via Targeting KLF13 in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 3425-3435. <https://doi.org/10.1002/art.27632>
- [46] Chen, T., Huang, Z., Wang, L., *et al.* (2009) MicroRNA-125a-5p Partly Regulates the Inflammatory Response, Lipid uptake, and ORP9 Expression in oxLDL-Stimulated Monocyte/Macrophages. *Cardiovascular Research*, **83**, 131-139. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp121>
- [47] Melton, D.W., Lei, X., Gelfond, J.A. and Shireman, P.K. (2016) Dynamic Macrophage Polarization-Specific miRNA Patterns Reveal Increased Soluble VEGF Receptor 1 by miR-125a-5p Inhibition. *Physiological Genomics*, **48**, 345-360. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00098.2015>
- [48] Cai, Z., Li, J., Zhuang, Q., *et al.* (2018) MiR-125a-5p Ameliorates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by Targeting the TGF- β 1 and IL-6/STAT3 Signaling Pathways. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0068-3>