

miR-155 靶向 JAK/STAT3 通路促进 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症反应

谭仕廉 李艳丽 何永勋 郭 乐 申元英

摘 要 **目的** 探讨 miR-155 在 THP-1 巨噬细胞炎症反应中的作用及调控机制。**方法** 使用脂多糖(LPS)处理 THP-1 来源的巨噬细胞构建体外巨噬细胞炎症模型,分为 control 组、LPS 组、miR-155 mimics + LPS 组和 mimics NC + LPS 组;采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测上述各组中 miR-155、炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β) mRNA、STAT3 mRNA 表达水平,酶联免疫吸附法(ELISA)检测细胞上清中炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)含量,免疫印迹(Western blot)法检测细胞中 STAT3 蛋白及 STAT3 磷酸化(p-STAT3)蛋白水平。**结果** LPS 诱导 THP-1 巨噬细胞中 miR-155 表达增加,同时炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)的表达增加;转染 miR-155 mimics 组进一步促进 LPS 诱导的巨噬细胞中上述炎症细胞因子的表达;Western blot 法分析显示 miR-155 mimics + LPS 组中 p-STAT3 蛋白表达水平较 LPS 组进一步增加。**结论** miR-155 可上调 THP-1 巨噬细胞炎症中 TNF- α 、IL-1 β 的表达,其调控机制是增加转录因子 STAT3 的磷酸化活化,进而靶向 JAK/STAT3 信号通路促进 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症反应。

关键词 miR-155 脂多糖 巨噬细胞 炎症 JAK/STAT3 信号通路

中图分类号 364.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.011

miR-155 Targeting the JAK/STAT3 Pathway Promotes LPS-induced THP-1 Macrophage Inflammation. TAN Shilian, LI Yanli, HE Yongxun, et al. Department of Microbiology and Immunology, College of Basic Medicine, Dali University, Yunnan 671000, China

Abstract **Objective** To investigate the role and regulatory mechanism of miR-155 in THP-1 macrophage inflammation. **Methods** THP-1-derived macrophages were treated with lipopolysaccharide (LPS) to construct an in vitro macrophage inflammation model, which was divided into control group, LPS group, miR-155 mimics + LPS group and mimics NC + LPS group. Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-QPCR) was used to detect the mRNA expression levels of miR-155, inflammatory factors (TNF- α , IL-1 β) and STAT3 mRNA in the above groups, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the content of inflammatory factors (TNF- α , IL-1 β) in cell supernatant. The levels of STAT3 protein and STAT3 phosphorylation (P-STAT3) in cells were detected by Western blot. **Results** The expression of miR-155 and inflammatory factors (TNF- α and IL-1 β) were increased in THP-1 macrophages induced by LPS. Transfection of miR-155 mimics group further promoted the expression of the above inflammatory factors in LPS-induced macrophages. Western blot analysis showed that p-STAT3 protein expression level in miR-155 mimics + LPS group was further increased compared with that in LPS group. **Conclusion** miR-155 up-regulates the expression of TNF- α and IL-1 β in THP-1 macrophage inflammation by increasing the phosphorylation activation of transcription factor STAT3, and then targeting the JAK/STAT3 signaling pathway to promote LPS-induced THP-1 macrophage inflammation.

Key words miR-155; LPS; Macrophage; Inflammation; JAK/STAT3 pathway

炎症反应是生物组织在应对外界刺激时所发生的一种非常重要的防御反应,它可以限制炎症扩散、

清除坏死组织、恢复器官功能。然而炎症也是一把“双刃剑”,当炎症反应变得不可控时,会引起细胞发生严重的变性和坏死,影响受累组织和器官的功能,还会引起增生性反应,有潜在的致癌风险^[1]。巨噬细胞作为固有免疫细胞,其表面表达多种模式识别受体、趋化/活化相关细胞因子受体,具有很强的识别吞噬和杀伤清除病原体能力,同时作为专职抗原递呈细胞,还具有摄取、加工递呈抗原引发适应性免疫应答的能力,因此是最早对机体稳态紊乱做出反应的细胞

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81641095, 81960371);云南省科技厅青年项目(202001AU070014)

作者单位:671000 大理大学基础医学院医学微生物学与免疫学教研室(谭仕廉、李艳丽、郭乐、申元英);671000 大理州中心血站(何永勋)

通信作者:郭乐,电子信箱:guole0622@126.com;申元英,电子信箱:yuaningshen@163.com

之一,在机体炎症中起到非常重要的调控作用^[2]。

microRNAs (miRNAs) 是一类非编码单链小 RNA 分子,在转录后水平上调控基因表达,以控制细胞分化、发育和稳态,细胞外 miRNAs 还可在各种生理和病理过程中介导细胞间的通信^[3]。近年来,越来越多的证据表明,miRNAs 在炎症反应中发挥了重要的调控作用^[4, 5]。miR - 155 已被证实通过多种方式参与调控炎症反应,作为一个重要的“亲炎症”miRNAs 备受关注^[6, 7]。本实验使用 LPS 处理 THP - 1 巨噬细胞构建细胞炎症模型,检测 miR - 155 对炎症细胞因子及相关基因表达的影响,探讨 miR - 155 在 THP - 1 巨噬细胞炎症反应中的作用及其机制,为 miR - 155 调控炎症反应增添新的认识。

材料与方法

1. 细胞系和主要试剂:人单核细胞 THP - 1 (TCHu 57)由中国科学院上海细胞库提供。胎牛血清购自美国 Gibco 公司。RPMI1640 培养基购自美国 Corning 公司。佛波酯(phorbol 12 - myristate 13 - acetate, PMA) 购自大连美仑生物技术有限公司。LPS (055:B5) 购自爱必信(上海)生物科技有限公司。总 RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒及实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自诺唯赞公司。miRNA 外参、miRNA 反转录试剂盒及实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自天根生化科技(北京)有限公司。Lipofectamine 2000 脂质体购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。miR - 155 mimics 序列上游引物:5' - UUAAUGC-UAAUCGUGAUAGGGGUU - 3', 下游引物:5' - CCCCUAUCACGAUUAGCAUAAAU - 3'; mimics NC 序列上游引物:5' - UUGUACUACACAAAAGUACUG - 3', 下游引物:5' - GUACUUUUGUGUAGUACAAU - 3', 均设计合成于上海生工生物公司。TNF - α 和 IL - 1 β ELISA 试剂盒购自四正柏生物科技有限公司。BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。10 $\times$ 电转液、5 $\times$ Tris 电泳液和彩色预染蛋白均购自北京索莱宝科技有限公司。 β - actin 一抗、STAT3 一抗、p - STAT3 一抗、羊抗兔二抗均购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

2. THP - 1 细胞培养和分化:THP - 1 单核细胞培养在含有 10% 胎牛血清、1% 双抗、1% 非必需氨基酸的 RPMI1640 培养基中,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中孵育培养;在细胞处于对数生长期且状态良好时加入浓度为 100ng/ml 的 PMA 诱导 48h, THP - 1 单核细胞逐渐由悬浮的体积较小、透亮的圆形细胞变为贴壁

的体积较大、中心较暗的圆形或椭圆形细胞,且形状不规则,少数细胞伸出伪足成为梭型,呈现巨噬细胞形态,表明细胞已诱导分化为 THP - 1 巨噬细胞。

3. 毒性试验:用 CCK - 8 法检测 LPS 对 THP - 1 巨噬细胞活力的影响。在 96 孔板中加入 1×10^4 个 THP - 1 细胞,经 PMA 诱导 48h 后,再与不同浓度(1、10、100、1000、10000ng/ml) 的 LPS 孵育 24h。按体积比 1:10 混合 CCK - 8 溶液和 1640 培养基,每孔加入 100 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 4h,用全自动多功能酶标仪在波长 450nm 处测定吸光度(A)值。

4. 细胞转染:按照转染试剂说明书,分别将 Lipofectamine2000 脂质体与 miRNA - 155 mimics 或 mimics NC 以体积比 1:50 均匀混合,冰上静置融合 20min 后缓慢加入到已分化的 THP - 1 巨噬细胞中,摇晃均匀培养 6h,更换为 1640 完全培养基继续培养至 48h 后进行后续实验。

5. 总 RNA 提取、反转录及实时荧光定量 PCR (RT - qPCR):采用 TRIzol 法提取各组 THP - 1 巨噬细胞总 RNA 后,反转录为 cDNA,再用 RT - qPCR 试剂盒扩增上述 cDNA 并分析其对应的 mRNA 表达。引物均由上海生工生物公司合成,主要基因引物序列详见表 1。

表 1 主要基因的引物序列

基因名称	引物名称	引物序列(5'→3')
GAPDH	上游引物	GGTGGTCTCTCTGACTTCAACA
	下游引物	GTGTTGCTGTAGCCAAATTCGTT
IL - 1 β	上游引物	TTTCTCTGCTGAAGGACAG
	下游引物	GCTCATGATTCTGCTCTGACA
TNF - α	上游引物	TGTAGCCCATGTTGTAGCAAACC
	下游引物	GAGGACCTGGGAGTAGATGAGGTA
STAT3	上游引物	GGCCCTCGTCATCAAGA
	下游引物	TTTGACCAGCAACCTGACTTTAGT
U6	上游引物	CTCGCTTCGGCAGCACA
	下游引物	AACGCTTCACGAATTTGCGT
miR - 155	上游引物	CGCGCGCGCTTAATGCTAATCGTGA

6. ELISA 法检测细胞上清中炎症细胞因子的含量:收集各组 THP - 1 巨噬细胞上清,按照 TNF - α 、IL - 1 β ELISA 试剂盒操作步骤,检测细胞上清在 450nm 处的 A 值,根据吸光值绘制标准曲线,分别计算出细胞上清中 TNF - α 、IL - 1 β 的含量。

7. Western blot 法分析蛋白表达:将 2×10^6 个/孔接种于 6 孔细胞板,分组为 control 组(对照组)、LPS 组、miR - 155 mimics + LPS 组、miR - 155 mimics 组、mimics NC + LPS 组、mimics NC 组。RIPA 裂解细胞

以提取总蛋白,经 BCA 蛋白定量检测试剂盒进行定量。取含 20 μ g 蛋白的裂解液,经 12.5% SDS - PAGE 120V 电泳 2h,再转移至 PVDF 膜,以 5% 脱脂奶粉封闭 1h 后用 PBS 漂洗 3 次,每次 5min,加入特异性一抗于 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜。次日 PBST 漂洗 3 次,每次 5min,加入二抗室温孵育 1h 后,再用 PBST 漂洗 3 次,每次 5min,经 ECL 曝光成像。

8. 统计学方法:本研究的全部实验数据,均独立重复 3 次实验加以验证。采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. LPS 对 THP - 1 巨噬细胞的毒性作用:使用不同浓度 (1、10、100、1000、10000ng/ml) 的 LPS 处理已分化的 THP - 1 巨噬细胞 24h, CCK - 8 法检测细胞活性。LPS 处理后的细胞活力与未处理细胞比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1), 说明实验所用 LPS 最大浓度 (10000ng/ml) 对 THP - 1 巨噬细胞无毒性作用。

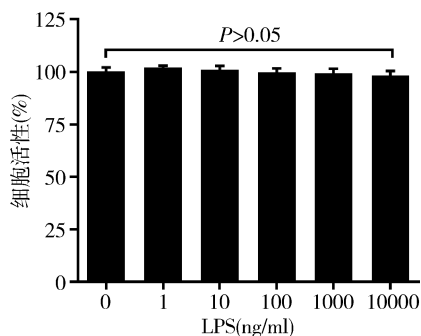


图 1 LPS 对 THP - 1 巨噬细胞的毒性作用

2. LPS 上调 THP - 1 巨噬细胞中 miR - 155 的表达: RT - qPCR 结果显示,不同浓度 LPS 处理 1.5h 后均上调了 THP - 1 巨噬细胞中 miR - 155 的表达,且呈浓度依赖性,在处理时表达最高 ($P < 0.001$, 图 2)。后续使用浓度为 100ng/ml 的 LPS,探究 miR - 155 在调控巨噬细胞炎症中发挥的作用。

3. 转染 miR - 155 mimics 明显促进 THP - 1 巨噬细胞中 miR - 155 的表达: RT - qPCR 结果显示,转染 miR - 155 mimics 后 THP - 1 巨噬细胞中 miR - 155 表达显著上调 ($P < 0.001$, 图 3), 成功构建过表达 miR - 155 细胞系。

4. 过表达 miR - 155 促进 LPS 诱导的 THP - 1 巨噬细胞中 TNF - α 和 IL - 1 β 表达: RT - qPCR 结果

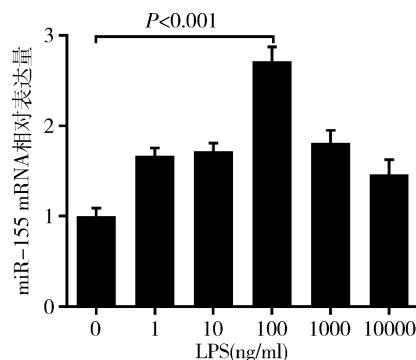


图 2 不同浓度 LPS 诱导 THP - 1 巨噬细胞 miR - 155 的表达

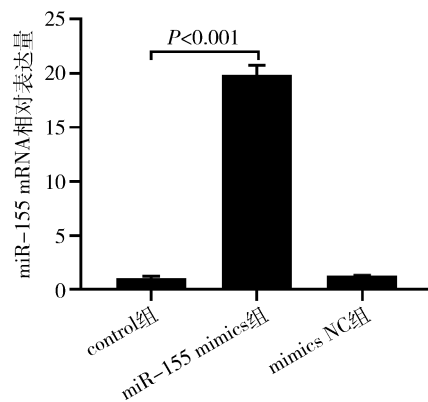


图 3 构建 miR - 155 过表达的 THP - 1 巨噬细胞

显示,100ng/ml LPS 处理 1.5h 显著上调了 THP - 1 巨噬细胞中 TNF - α 和 IL - 1 β mRNA 的表达 ($P < 0.001$, 图 4 中 A 和 B), 过表达 miR - 155 促进了 LPS 诱导的 TNF - α 和 IL - 1 β mRNA 的表达 ($P < 0.001$, 图 4 中 A 和 B); ELISA 结果显示,100ng/ml LPS 处理 1.5h 后,THP - 1 巨噬细胞上清中 TNF - α 和 IL - 1 β 分泌增加 ($P < 0.001$, 图 4 中 C 和 D), 过表达 miR - 155 进一步增加了 LPS 诱导的 TNF - α 和 IL - 1 β 分泌 ($P < 0.001$, 图 4 中 C 和 D)。分泌水平和 mRNA 水平结果一致。

5. 过表达 miR - 155 对 LPS 诱导的 JAK/STAT3 信号通路蛋白的影响: RT - qPCR 结果显示, LPS 上调 THP - 1 巨噬细胞中 STAT3 mRNA 水平表达 ($P < 0.05$), 过表达 miR - 155 后进一步增加了 STAT3 mRNA 水平的表达 ($P < 0.01$, 图 5A); Western blot 分析显示, LPS 升高 THP - 1 巨噬细胞中 JAK/STAT3 信号通路蛋白 p - STAT3 蛋白表达, 过表达 miR - 155 后也进一步增加 p - STAT3 蛋白表达 (图 5B)。蛋白水平结果与基因水平结果一致。

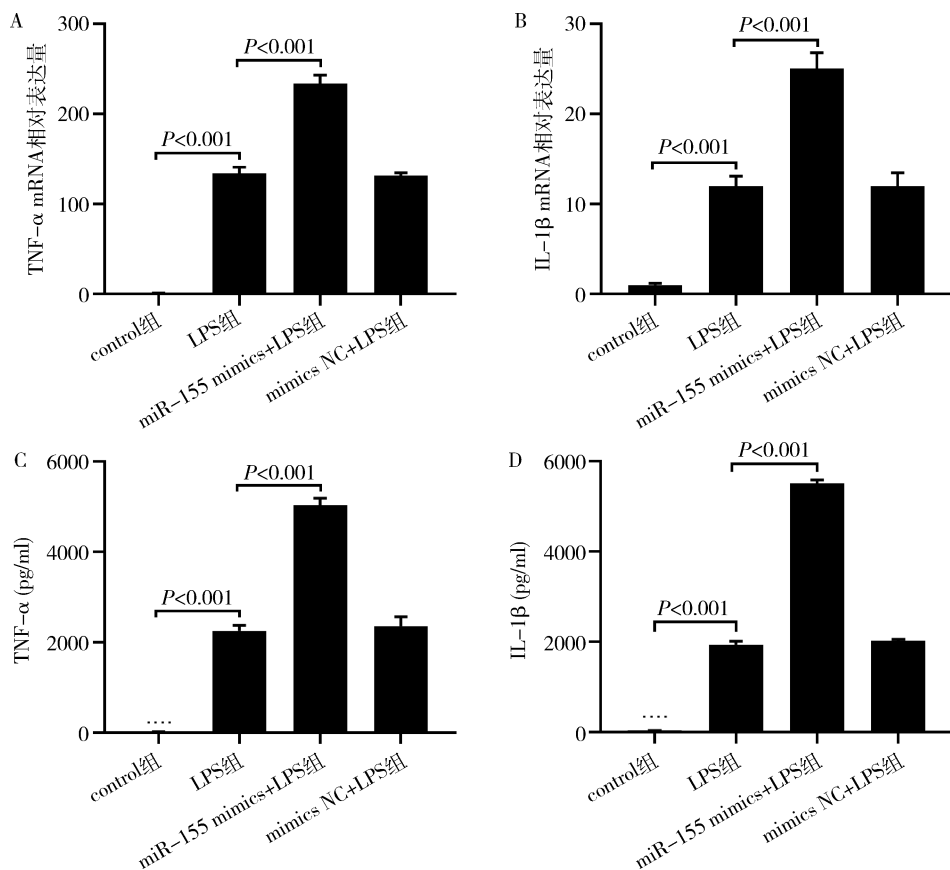


图4 过表达 miR-155 对 THP-1 巨噬细胞炎症因子表达的影响

A. miR-155 对 THP-1 巨噬细胞中 TNF-α mRNA 表达的影响; B. miR-155 对 THP-1 巨噬细胞中 IL-1β mRNA 表达的影响; C. miR-155 对 THP-1 巨噬细胞上清中 TNF-α 分泌的影响; D. miR-155 对 THP-1 巨噬细胞上清中 IL-1β 分泌的影响

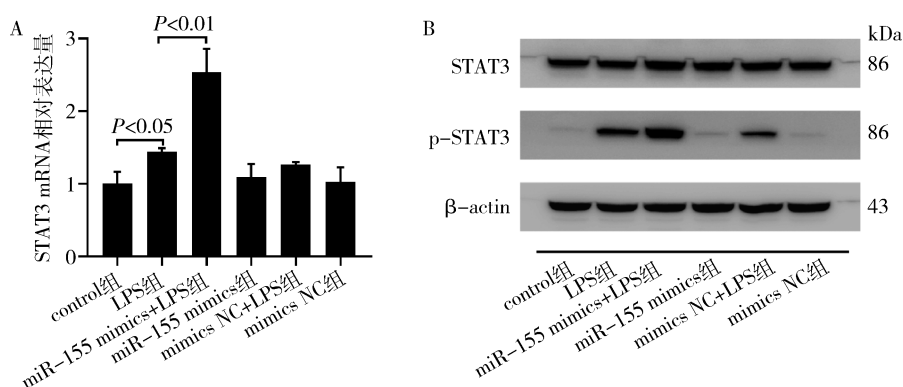


图5 miR-155 对 JAK/STAT3 信号通路蛋白的影响

A. miR-155 对 THP-1 巨噬细胞中 STAT3 mRNA 表达的影响; B. miR-155 对 THP-1 巨噬细胞中 STAT3 蛋白和 p-STAT3 蛋白表达的影响

讨 论

大量证据表明炎症反应的发生、发展与 miRNAs 的失调紧密相关。有研究者分析发现炎症结肠组织中存在多种 miRNAs 异常表达,例如 miR-21、miR-30b、miR-34c-5p、miR-146a、miR-155、miR-

196a 等表达增加,是炎症反应和纤维化过程中重要的调节因子,有望作为克罗恩病的生物学标志物^[8]。Pathak 等^[9]研究揭示 miR-155 在溃疡性结肠炎患者的肌成纤维细胞(intestinal myelofibrosis, IMF)中显著上调,通过靶向抑制 SOCS-1 蛋白的

表达,激活 IMF 炎症表型,增加 IL-6 和 IL-8 的释放,从而加重了患者肠道炎症反应。孙广等^[10]研究发现,miR-155 在类风湿性关节炎患者血清外泌体中表达上调,并且与类风湿性关节炎疾病发生和严重程度有关。

巨噬细胞存在于所有组织中,几乎参与调控机体生物学的各个方面,从发育、稳态到组织修复,以及作为免疫细胞在调节免疫、炎症反应中也发挥核心作用^[11]。近年来有研究发现,激活表型多样性是巨噬细胞生物学中与疾病评估最密切相关的指标,可用于预测疾病的炎症状态以及癌症的生存率^[12]。另外有研究显示,动脉粥样硬化中炎症的主要解决办法是使炎症性巨噬细胞的表型转化为抑制炎症和促进愈合的巨噬细胞,突出了维持巨噬细胞稳态在炎症性疾病防治中的重要性^[13]。一项基于 miRNAs 调控巨噬细胞炎症反应研究发现,miR-155 和 miR-146a 能够严格调节巨噬细胞炎症反应的“开启”和“关闭”,miR-155 表达升高导致了 miR-146a 缺陷小鼠出现过度的炎症反应,从而强调了 miR-155 在促进巨噬细胞炎症中的主导功能^[14]。本研究结果同样证实,miR-155 在 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症反应中表达上调,通过影响相关信号通路转导及炎症细胞因子的表达,促进了 THP-1 巨噬细胞的炎症反应。

研究表明促炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 在许多炎症性疾病的发病机制及疾病进展中起重要的推动作用^[15,16],同时与体内外炎症和巨噬细胞活化的严重程度紧密相关^[17]。实验者发现 miR-155 转基因小鼠在暴露于 LPS 时产生更高水平的 TNF- α ,推测 miR-155 很可能是直接靶向参与调控 LPS 信号转导蛋白的 mRNA 表达,如 fas 相关的死亡结构域蛋白、I κ B 激酶 ϵ 和受体相互作用的丝氨酸-苏氨酸激酶 1,同时增强 TNF- α 的翻译^[18]。在本研究中,TNF- α 、IL-1 β 的表达量指示 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞中炎症的严重程度。通过 RT-qPCR 和 ELISA 两种方法测定 miR-155 对 TNF- α 、IL-1 β 表达的影响,实验结果表明 miR-155 在基因水平和蛋白水平上均表现出对 TNF- α 、IL-1 β 产生的促进作用(图 4)。

JAK/STAT 信号通路是多种细胞因子和生长因子在细胞内传递信号的共同途径,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及炎症等多种生理过程^[19]。研究已证实 JAK/STAT 信号通路失调可导致多种炎症反应的

发生^[20]。p-STAT3 作为炎症反应的响应因子之一,是 STAT3 与受体结合后实现其磷酸化活化,然后形成同/异二聚体并入核,与相应的靶基因启动子结合而激活相应的基因转录和表达^[21-23]。在本实验中,miR-155 在 LPS 诱导 THP-1 巨噬细胞中可以有效促进转录因子 STAT3 的磷酸化活化,进而调控 JAK/STAT3 信号通路发挥促炎作用。

综上所述,miR-155 促进 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症反应,其机制与引起 p-STAT3 磷酸化,促进 JAK/STAT3 信号通路激活,导致炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 高表达有关。本研究证明了 miR-155 的促炎作用,为 miR-155 在巨噬细胞炎症网络中发挥的作用增添新的认识,给靶向巨噬细胞炎症以防治炎症性疾病提供了新的视角,miRNA 治疗也有望开启炎症治疗的新时代。

参考文献

- Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, *et al.* The interplay among miRNAs, major cytokines, and cancer-related inflammation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 606-620
- Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496 (7446): 445-455
- 李婉雁,相雪莲,曹楠,等. 外泌体及其 miR-155 参与免疫细胞之间的通讯 [J]. *仲恺农业工程学院学报*, 2021, 34(3): 17-22
- Wu YL, Li HF, Chen HH, *et al.* MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets in inflammation- and ischemia-reperfusion-related acute Renal injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6738
- Shi Y, Dai S, Qiu C, *et al.* MicroRNA-219a-5p suppresses intestinal inflammation through inhibiting Th1/Th17-mediated immune responses in inflammatory bowel disease [J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(2): 303-312
- 李聪聪,赵金艳,吴姣,等. miR-155 研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2018, 34(11): 70-82
- Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(6): 321-330
- Lewis A, Nijhuis A, Mehta S, *et al.* Intestinal fibrosis in Crohn's disease: role of microRNAs as fibrogenic modulators, serum biomarkers, and therapeutic targets [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(5): 1141-1150
- Pathak S, Grillo AR, Scarpa M, *et al.* MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e164
- 孙广,候贻莉,吴辉,等. 类风湿关节炎患者血清外泌体 miR-223、miR-155 表达水平及临床意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21): 2644-2647
- Sreejit G, Fleetwood AJ, Murphy AJ, *et al.* Origins and diversity of macrophages in health and disease [J]. *Clin Transl Immunol*, 2020, 9(12): e1222

IFIT3 (ISG60)和 IFIT5 (ISG58),它们均位于人类的10号染色体上^[8]。其中,IFIT5是一种相对分子质量约为58000的蛋白质,在机体的抗病毒过程中起着重要的作用^[9]。IFIT5可通过协同干扰素调节因子3(IRF3)和核因子- κ B(NF- κ B)介导的基因表达,增强机体的固有免疫,从而增强机体的抗病毒反应^[10]。近年来有研究表明,IFIT5可通过调节mRNA的降解,促进上皮间质转化(EMT),导致前列腺癌、肾癌的转移^[11,12]。Huang等^[13]研究表明IFIT5在膀胱癌中高表达,并与生存期相关,同时IFIT5能够通过下调miR-99a表达增加细胞间黏附分子1(ICAM1)的表达,从而促进膀胱癌的EMT和侵袭转移。此外,IFIT5蛋白在肝癌组织中与TNM分期、血管浸润、生存期相关,且IFIT5蛋白的表达显著高于癌旁组织,同时,IFIT5蛋白能够调控肝癌细胞的EMT,促进肝癌细胞的侵袭转移^[14]。

本研究结果显示,IFIT5在子宫内膜癌组织中的表达水平高于正常子宫内膜组织,且其表达与子宫内膜癌的临床分期、肌层浸润深度及淋巴结转移等临床病理特征相关。通过转染特异性的siRNA抑制内膜癌细胞IFIT5的表达后,CCK-8法、Transwell实验、划痕实验等方法验证其增殖、侵袭、迁移能力均较阴性对照组受到了明显的抑制,其表明IFIT5在子宫内膜癌进展中具有重要的作用。

综上所述,IFIT5在子宫内膜癌组织中发挥一定的作用,抑制其表达可降低内膜癌细胞侵袭、增殖、迁移能力,IFIT5有潜力成为子宫内膜癌诊断的生物学标志物及防治新靶点,其相关机制尚待进一步研究。

(上接第45页)

- 12 Buscher K, Ehinger E, Gupta P, *et al.* Natural variation of macrophage activation as disease - relevant phenotype predictive of inflammation and cancer survival[J]. *Nat Commun*, 2017,8:16041
- 13 Back M, Yurdagul AJ, Tabas I, *et al.* Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019,16(7):389-406
- 14 Mann M, Mehta A, Zhao JL, *et al.* An NF- κ B - microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses[J]. *Nat Commun*, 2017,8(1):851
- 15 Yamanaka H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015,15(2):129-134
- 16 Cai Y, Xue F, Quan C, *et al.* A critical role of the IL-1 β - IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2019,139(1):146-156
- 17 Ipseiz N, Pickering RJ, Rosas M, *et al.* Tissue - resident macrophages actively suppress IL-1 β release via a reactive prostanoid/IL-10 pathway[J]. *EMBO J*, 2020,39(14):e103454
- 18 Tili E, Michaille JJ, Cimino A, *et al.* Modulation of miR-155 and

参考文献

- 1 王娟, 马莉, 陈静, 等. RNA干扰抑制 EZH2 基因表达对子宫内 膜癌细胞上皮 - 间质转化的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(2): 99-103
- 2 Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2053-2064
- 3 Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, *et al.* Current recommendations and recent progress in endometrial cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 258-279
- 4 Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2): 157-165
- 5 George WY, Chen QF, Hua SH, *et al.* Roles of interferon induced protein with tetratricopeptide repeats (IFIT) family in cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(25): 5034-5047
- 6 Pidugu VK, Pidugu HB, Wu MM, *et al.* Emerging functions of human ifit proteins in cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 148
- 7 尹香琳, 王馨悦, 韩安娜, 等. 子宫内 膜癌中 Mortalin 蛋白的表达及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(1): 15-20
- 8 Fensterl V, Sen GC. The ISG56/IFIT1 gene family[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(1): 71-78
- 9 Miedziak B, Dobieżyńska A, Darzyńkiewicz ZM, *et al.* Kinetic analysis of IFIT1 and IFIT5 interactions with different native and engineered RNAs and its consequences for designing mRNA - based therapeutics[J]. *RNA*, 2020, 26(1): 58-68
- 10 Zhang BH, Liu XY, Chen W, *et al.* IFIT5 potentiates anti - viral response through enhancing innate immune signaling pathways[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(10): 867-874
- 11 Lo UG, Pong RC, Yang D, *et al.* IFN γ - induced IFIT5 promotes epithelial - to - mesenchymal transition in prostate cancer via miRNA processing[J]. *Cancer Res*, 2018, 79(6): 2207
- 12 Lo UG, Bao JM, Cen JJ, *et al.* Interferon - induced IFIT5 promotes epithelial - to - mesenchymal transition leading to renal cancer invasion[J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2019, 7(1): 31-45
- 13 Huang J, Lo UG, Wu S, *et al.* The roles and mechanism of IFIT5 in bladder cancer epithelial - mesenchymal transition and progression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 437
- 14 杨楠, 陈天翔, 刘润坤, 等. IFIT5 在肝细胞癌中表达上调并促进肝癌细胞侵袭和迁移[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(21): 2093-2099

(收稿日期: 2021-10-12)

(修回日期: 2021-11-07)

- miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF- α stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock[J]. *J Immunol*, 2007,179(8):5082-5089
- 19 Xin P, Xu X, Deng C, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106210
- 20 Coskun M, Salem M, Pedersen J, *et al.* Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Pharmacol Res*, 2013,76:1-8
- 21 Banerjee S, Biehl A, Gadina M, *et al.* JAK - STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. *Drugs*, 2017,77(5):521-546
- 22 Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017,16(3):203-222
- 23 秦合伟, 李彦杰, 郭宁, 等. 冠心康调控巨噬细胞 miRNA-155 与 SOCS1-STAT3-PDCD4 生物轴抗动脉粥样硬化研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020,26(10):1466-1469

(收稿日期:2021-10-28)

(修回日期:2021-11-02)