

论著·基础研究

miR-146a 对急性痛风性关节炎大鼠炎症反应的影响及其可能机制[▲]

樊丰夷 蓝天座 杨 旻 邓 超 张 春 罗安电
(贵州省贵阳市第一人民医院肾内科, 贵阳市 550004)

【摘要】 目的 探讨 miR-146a 对急性痛风性关节炎(GA)大鼠炎症反应的影响及其可能机制。方法 将40只健康SD大鼠随机分为空白组、模型组、agomiR-146a组、antagomiR-146a组,每组10只。除空白组外,其余各组采用踝关节腔注射尿酸钠晶体的方法构建急性GA模型,于造模当天及造模后3 d、5 d、7 d、10 d,agomiR-146a组、antagomiR-146a组分别给予注射10 μL agomiR-146a、10 μL antagomiR-146a,空白组、模型组给予注射等量生理盐水。造模后10 d,观察4组大鼠踝关节滑膜组织的病理变化;采用ELISA检测4组大鼠滑膜组织中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1、IL-6的表达水平;采用实时荧光定量PCR法检测4组大鼠滑膜组织中NALP3、TNF-α、IL-1β的mRNA表达量;采用Western blot检测4组大鼠滑膜组织中NALP3、白细胞介素前体1β(pro-IL-1β)的蛋白表达量。结果 模型组大鼠滑膜组织衬里下层有大量炎性细胞浸润,agomiR-146a组大鼠滑膜结构清晰完整,无炎性细胞浸润及纤维组织增生。与空白组相比,模型组滑膜组织TNF-α、IL-1、IL-6表达水平,NALP3、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平,NALP3、pro-IL-1β蛋白表达水平均升高(均 $P < 0.05$);与模型组比较,agomiR-146a组滑膜组织中TNF-α、IL-1、IL-6表达水平,NALP3、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平,NALP3、pro-IL-1β蛋白表达水平均降低(均 $P < 0.05$);与模型组相比,antagomiR-146a组滑膜组织中NALP3、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平及NALP3、pro-IL-1β蛋白表达水平均无明显变化(均 $P > 0.05$),但滑膜组织中TNF-α、IL-1、IL-6表达水平升高(均 $P < 0.05$)。结论 miR-146a高表达可降低急性GA模型大鼠踝关节滑膜组织的炎症因子水平,抑制踝关节滑膜组织NALP3的激活,其有望成为治疗急性GA的新靶点。

【关键词】 急性痛风性关节炎;微小RNA-146a;NALP3;炎症因子;大鼠

【中图分类号】 R 684.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2022)11-1260-04

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2022.11.15

Effects of miR-146a on inflammatory response in rats with acute gouty arthritis and its possible mechanism

FAN Feng-yi, LAN Tian-zuo, YANG Yang, DENG Chao, ZHANG Chun, LUO An-dian
(Department of Nephrology, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550004, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of miR-146a on inflammatory response in rats with acute gouty arthritis (GA) and its possible mechanism. **Methods** Forty healthy SD rats were randomly assigned to blank group, model group, agomiR-146a group, or antagomiR-146a group, with 10 rats in each group. Except for the blank group, the acute GA model was established by injecting monosodium urate monohydrate into the ankle joint cavity in the remaining groups. On the day of modeling and three, five, seven and 10 days after modeling, the agomiR-146a group and the antagomiR-146a group were given injections of 10 μL of agomiR-146a and 10 μL of antagomiR-146a, respectively, whereas the blank and model groups were given injections of equivalent volume of normal saline. The pathological changes of rats' ankle joint synovial tissues in the four groups were observed 10 days after modeling; ELISA was employed to detect the expression levels of the indices with respect to tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin (IL)-1, and IL-6, in rats' synovial tissues in the four groups; real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the mRNA expression of NALP3, TNF-α, and IL-1β in rats' synovial tissues in the four groups; Western blot was employed to detect the protein expression of NALP3 and precursor interleukin 1β (pro-IL-1β) in rats' synovial tissues in the four groups. **Results** A large number of inflammatory cells showed infiltration in the sublining layer of rats' synovial tissues in the model group, and rats in the agomiR-146a group exhibited a distinct and intact synovial

▲基金项目:贵州省贵阳市科技计划(2019-9-8)

作者简介:樊丰夷(1983~),女,硕士,主治医师,研究方向:肾脏风湿病。

通信作者:蓝天座(1973~),女,硕士,副主任医师,研究方向:风湿疾病治疗。



structure, without infiltration of inflammatory cells or hyperplasia of fibrosis tissues. Compared with the blank group, the model groups depicted elevated expression levels of TNF- α , IL-1, and IL-6, elevated mRNA expression levels of NALP3, IL-1 β , and TNF- α , and elevated protein expression levels of NALP3 and pro-IL-1 β in synovial tissues (all $P < 0.05$); in comparison with the model group, the agomiR-146a group exhibited declines in TNF- α , IL-1, and IL-6 expression levels, declines in mRNA expression levels of NALP3, IL-1 β , and TNF- α , and declines in NALP3 and pro-IL-1 β protein expression levels in synovial tissues (all $P < 0.05$); compared with the model group, there were no significant changes in mRNA expression levels of NALP3, IL-1 β , and TNF- α , and protein expression levels of NALP3 and pro-IL-1 β in synovial tissues in the antagomiR-146a group (all $P > 0.05$); however, the expression levels of TNF- α , IL-1, and IL-6 in synovial tissues were elevated (all $P < 0.05$). **Conclusion** High expression of miR-146a can reduce the levels of inflammatory factors in ankle joint synovial tissues in the rat model of acute GA and inhibit the activation of NALP3 in ankle joint synovial tissues, which is expected to be a new therapeutic target of acute GA.

【Key words】 Acute gouty arthritis, MicroRNA-146a, NALP3, Inflammatory factor, Rat

急性痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是因尿酸沉积在关节囊韧带、滑膜、软骨等关节组织中而引起的一种急性风湿性病变。流行病学研究表明,进食饮料、啤酒及大量红肉、贝类、脂肪是急性 GA 发作的主要原因^[1]。近年来,急性 GA 在世界范围内的发病率呈上升趋势^[2]。在急性 GA 的发生和发展过程中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor 3, NALP3)起着重要作用,NALP3 炎性小体主要表达于中性粒细胞、单核巨噬细胞等初级免疫细胞,这些细胞主要位于皮肤、关节、眼睛、耳朵和胃肠上皮组织的内表面^[3]。尿酸钠晶体(monosodium urate, MSU)可诱导 NALP3 炎性小体的构象变化,一旦 NALP3 炎性小体被激活,可导致 Caspase-1 促进白细胞介素前体 1 β (precursor interleukin 1 β , pro-IL-1 β)的切割和成熟,释放激活的白细胞介素(interleukin, IL)-1 β ,引发下游中性粒细胞活化,导致炎症加剧^[4]。深入研究 NALP3 炎性小体的信号传导途径,或可为有效地治疗急性 GA 提供新的靶点。研究表明,miR-146a 可以调控大鼠的 1 195 个靶基因,包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和 IL-6^[5]。然而 miR-146a 是否可以通过调节 NALP3 炎性小体信号传导途径来影响急性 GA 的发生和发展尚不清楚。因此,本研究探讨 miR-146a 对急性 GA 大鼠模型炎症反应的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物:清洁级雄性 SD 大鼠 40 只,6~8 周龄,体重(200.0 \pm 20.0)g,由成都硕达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(川)2019-031。严格按照动物实验室的标准对所有大鼠进行喂养,大鼠自由进食和饮水。

1.1.2 主要试剂和仪器:MSU(批号:108K53098)购自美国 Sigma 公司;agomiR-146a(批号:miR40000830-4-5)、antagomiR-146a(批号:miR40000830-4-5)购自广州锐博公司;RNA 提取试剂盒(批号:vs18061730)购自合肥博美生物科技有限公司;实时荧光定量 PCR 试剂盒(批号:N116)购自南京建成公司;二喹啉甲酸蛋白定量试剂盒(货号:P0009)购自上海碧云天生物;GAPDH(批号:B661204)购自生工生物工程上海有限公司;IL-6(批号:ZC-36404)、IL-1 β (批号:ZC-36391)和 TNF- α (批号:ZC-37624)ELISA 试剂盒购自上海茁彩生物公司;一抗 pro-IL-1 β 抗体(批号:ab254360)、NALP3 抗体(批号:ab263899),内参 β -actin 抗体(批号:ab82226),以及二抗生物素化山羊抗兔 IgG(批号:ab6721)均购自英国 Abcam 公司。TB718 型生物组织包埋机购自湖北泰维电子有限公司;MK3 型酶标仪购自美国 Thermo 公司;Tanon-5200 Multi 型凝胶成像仪购自上海天能科技有限公司;BA210Digital 型数码三目摄像显微镜购自麦克奥迪实业集团有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组和急性 GA 大鼠模型建立:按随机数字表法将大鼠分为空白组、模型组、agomiR-146a 组、antagomiR-146a 组,每组 10 只。除空白组外,其余各组均采用单侧踝关节腔注射 200 μ L MSU 溶液(2.5 g/100 mL)的方法建立急性 GA 大鼠模型,以关节囊对侧鼓起为造模成功的标准^[6],造模过程无大鼠死亡。于造模当天及造模后 3 d、5 d、7 d、10 d,分别于 agomiR-146a 组、antagomiR-146a 组大鼠踝关节腔内注射 10 μ L agomiR-146a、10 μ L antagomiR-146a,于空白组、模型组大鼠踝关节腔内注射等量生理盐水。

1.2.2 大鼠滑膜组织病理学观察:造模后 10 d 踝关节腔内注射药物后 2 h,采用颈椎脱臼法处死各组大

鼠,取以受试踝关节为中心的上下1 cm 部位,快速分离出踝关节滑膜组织,一部分置于-80℃低温保存,另一部分置于4%多聚甲醛中固定。将置于4%多聚甲醛中固定的滑膜组织经全自动脱水机脱水后,行包埋、制作切片,苏木精染色10~20 min后,自来水冲洗1~3 min,然后用盐酸酒精分化5~10 s,自来水冲洗1~3 min后,放入50℃的温水中或用弱碱性水溶液返蓝,直到出现蓝色为止,自来水冲洗1~3 min,放入85%的酒精3~5 min,伊红染色3~5 min,水洗3~5 s,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封固,采用BA210Digital数码三目摄像显微镜观察组织的病理变化情况。

1.2.3 ELISA 检测滑膜组织中炎症细胞因子的表达水平:取于-80℃低温保存的滑膜组织(1 cm×1 cm)将其剪切成4 mm×4 mm大小,并置于EP管中,加入适量的组织裂解缓冲液,然后用研磨机充分粉碎。将组织置于冰上静置15 min,然后在4℃下以5 000 r/min离心5 min,将上清液转移到另一个新的EP管中,按照ELISA试剂盒的说明书检测滑膜组织中炎症因子TNF- α 、IL-1、IL-6的表达水平。

1.2.4 实时荧光定量PCR检测滑膜组织NALP3、TNF- α 、IL-1 β 的mRNA表达量:取于-80℃低温保存的滑膜组织50 mg,置于EP管中,用冰块研磨机研磨组织,加入TRIzol试剂,直至总体积为1 mL,孵育5 min后,加入氯仿,猛烈摇动15 s,孵育15 min后,将水层转移到另一根新的EP管中,然后加入异丙醇,4℃下以12 000 r/min离心15 min,弃上清,用75%乙醇洗涤RNA沉淀,4℃下以5 000 r/min离心3 min,弃上清,EP管底部的沉淀即为RNA。将RNA反转录成cDNA,通过实时荧光定量PCR检测mRNA的表达量。NALP3引物序列为5'-CGTGGTTTCCTCTTTTGTATT-3'(正向)、5'-CGACCTCTCTCTCTCTCTT-3'(反向);TNF- α 引物序列为5'-ACAAAGGTGCCGCTAACCCACATGT-3'(正向)、5'-ATGCTGCTGTTTCAGTCGAAGGCA-3'(反向);IL-1 β 引物序列为5'-GGGCTCAAAGGAAAGAATC-3'(正向)、5'-CTCTGCTTGTGAGGTGCTGA-3'(反向);GAPDH引物序列为5'-ACGGCAAGTTCAACGGCACAGTCA-3'(正向)、5'-CCAGCATACTCAGCACCAGCATCA-3'(反向)。PCR反应体系见表1。反应条件为94℃反应5 min,94℃反应30 s,57℃反应30 s,72℃反应30 s,共40个循环,72℃反应5 min。以GAPDH为对照基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。

表1 PCR反应体系

试剂	体积(μ L)
2×实时荧光定量PCR Easy™ Mix-SYBR	10.0
正向引物(10 μ M)	0.8
反向引物(10 μ M)	0.8
模板DNA	2.0
双蒸水	6.4
总计	20.0

1.2.5 Western blot 检测NALP3、pro-IL-1 β 蛋白的表达水平:取于-80℃低温保存的滑膜组织50 mg,加入RIPA裂解液(质量比为组织:裂解液=1:10),用灭菌剪刀将组织剪碎,置于碎冰上裂解10 min,收集裂解液,4℃下以12 000 r/min离心10 min后,取上清液,用二喹啉甲酸蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。然后进行SDS-PAGE,电泳结束后将蛋白转移到PVDF膜上,将膜在含5%脱脂牛奶的封闭液中室温封闭2 h后,在4℃下与pro-IL-1 β 、NALP3、 β -actin一抗(1:1 000)孵育过夜。用Tris缓冲盐溶液和TBST洗涤3次(5 min/次)后,将膜与相应的二抗(1:5 000)在室温下孵育1 h,通过增强化学发光显影,使用凝胶成像仪扫描及记录数据,以 β -actin为内参计算目的蛋白的相对表达水平。

1.3 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 4组大鼠滑膜组织的病理学变化 空白组大鼠滑膜组织结构清晰完整,未见明显病理改变。模型组大鼠滑膜组织衬里下层有大量炎性细胞浸润,可见大量淋巴细胞聚集成团,并有大量纤维组织增生,成纤维细胞核呈椭圆形。agomiR-146a组大鼠滑膜组织结构清晰完整,衬里层由单层或双层滑膜细胞组成,排列疏松且部分不连续,衬里下层结构疏松,可见较多的脂肪细胞、少量成纤维细胞、巨噬细胞和少量血管组成的结缔组织,无炎性细胞浸润及纤维组织增生。antagomiR-146a组滑膜组织衬里下层可见大量炎性细胞浸润,并有较多纤维组织增生,成纤维细胞核呈椭圆形。见图1。

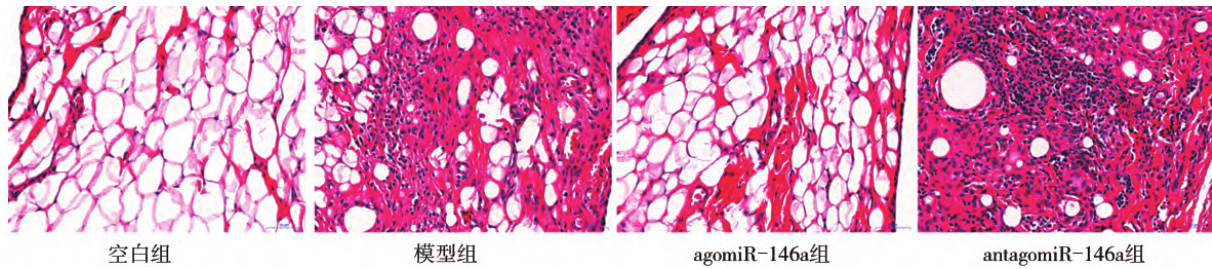


图 1 4 组大鼠滑膜组织病理变化(HE 染色, ×400)

2.2 4 组大鼠滑膜组织 TNF- α 、IL-1、IL-6 表达水平的比较 与空白组比较,模型组大鼠滑膜组织的 TNF- α 、IL-1、IL-6 表达水平均升高(均 $P < 0.05$);与模型组比较 agomiR-146a 组大鼠滑膜组织的 TNF- α 、IL-1、IL-6 表达水平均降低,而 antagomiR-146a 组上述指标升高(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组大鼠滑膜组织 TNF- α 、IL-1、IL-6 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mg)	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
空白组	10	28.28 ± 0.81	9.90 ± 0.50	6.58 ± 0.43
模型组	10	36.35 ± 3.06*	11.22 ± 1.02*	7.57 ± 0.36*
agomiR-146a 组	10	23.37 ± 2.23#	7.54 ± 0.81#	4.89 ± 0.31#
antagomiR-146a 组	10	32.46 ± 1.05#	10.21 ± 0.43#	6.52 ± 0.30#
F 值		77.238	45.502	5.099
P 值		<0.001	<0.001	0.037

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 4 组大鼠滑膜组织 NALP3、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平的比较 与空白组比较 模型组大鼠滑膜组织的 NALP3、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平均高于空白组(均 $P < 0.05$);与模型组比较 agomiR-146a 组大鼠滑膜组织的 NALP3、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平均降低(均 $P < 0.05$);而 antagomiR-146a 组大鼠滑膜组织的 NALP3、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平与模型组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 3 4 组大鼠滑膜组织 NALP3、TNF- α 、IL-1 β mRNA 相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NALP3	TNF- α	IL-1 β
空白组	10	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.14	1.00 ± 0.09
模型组	10	1.36 ± 0.07*	1.45 ± 0.06*	1.51 ± 0.12*
agomiR-146a 组	10	0.75 ± 0.03#	0.76 ± 0.04#	0.80 ± 0.08#
antagomiR-146a 组	10	1.30 ± 0.12	1.41 ± 0.13	1.48 ± 0.05
F 值		19.233	10.150	17.974
P 值		0.001	0.004	0.002

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 4 组大鼠滑膜组织 NALP3、pro-IL-1 β 蛋白表达水平的比较 与空白组比较,模型组大鼠滑膜组织的 NALP3、pro-IL-1 β 蛋白表达水平均高于空白组(均 $P < 0.05$);与模型组比较 agomiR-146a 组大鼠滑膜组织的 NALP3、pro-IL-1 β 蛋白表达水平均降

低(均 $P < 0.05$);而 antagomiR-146a 组大鼠滑膜组织的 NALP3、pro-IL-1 β 蛋白表达水平与模型组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 4、图 2。

表 4 4 组大鼠滑膜组织 NALP3、pro-IL-1 β 蛋白表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NALP3	pro-IL-1 β
空白组	10	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.04
模型组	10	1.41 ± 0.08*	1.44 ± 0.15*
agomiR-146a 组	10	0.81 ± 0.19#	0.86 ± 0.14#
antagomiR-146a 组	10	1.43 ± 0.22	1.46 ± 0.17
F 值		3.609	15.260
P 值		0.002	0.001

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来,急性 GA 的发病率明显升高,已成为中国最常见的炎症性关节疾病,且男性的急性 GA 发病率远远高于女性^[6]。因此,寻找有效治疗急性 GA 的新靶点具有重要意义。研究表明,miR-146a 在经脂多糖刺激的人单核/巨噬细胞中表达上调;在 MSU 作用 4 h 后,miR-146a 在骨髓源性巨噬细胞中的表达也上调^[7-8]。在类风湿性关节炎滑膜组织中 miR-146a 的水平显著降低,并且负向调节炎症^[9]。此外,miR-146a 的表达与 IL-1 β 的基因表达平行,提示 miR-146a 在 MSU 诱导的炎症反应中起关键作用,其作用可能与 IL-1 β 密切相关^[10]。IL-1 β 可将中性粒细胞招募到滑膜和关节中^[11]。pro-IL-1 β 是在 Toll 样受体(toll-like receptors,TLR)途径激活的基础上合成的,NALP3 炎性小体可促进其成熟^[12]。有学者认为,肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6,TRAF6)和白细胞介素 1 受体相关激酶 1(interleukin 1 receptor-associated kinase 1,IRAK1)是 TLR 信号通路中公认的两个关键靶基因,而 miR-146a 作为 TLR4/IRAK1/TRAF6/核因子 κ B 信号通路的显性负调控因子,其被敲除后,对 TRAF6 和 IRAK1 功能的抑制作用减弱,从而促进促炎细胞因子的产生,加重 MSU 诱导的 GA^[13]。此外,研究表明,MSU 可

以触发 NALP3 炎性小体的激活,最终导致 IL-1 β 的产生^[14]。Zhang 等^[15]研究发现,在 miR-146a 基因敲除小鼠的巨噬细胞中,NALP3 炎性小体的 mRNA 表达水平升高。然而,miR-146a 调节急性 GA 发生的机制尚不清楚。此外,在体内干预 miR-146a 的表达是否能延缓急性 GA 的进展尚未明确。

本研究采用踝关节腔注射 MSU 的方法建立急性 GA 大鼠模型,并进行 miR-146a 表达的干预,随后检测 GA 大鼠滑膜组织中 NALP3、炎症因子的表达水平。结果显示,miR-146a 高表达明显抑制急性 GA 大鼠滑膜组织中 TNF- α mRNA、IL-1 β mRNA 和 pro-IL-1 β 蛋白表达水平,以及炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的表达水平。这提示 miR-146a 可能参与急性 GA 炎症的负反馈调节。目前尚无研究表明 miR-146a 可直接靶向 NALP3 炎性小体成分,但有生物信息学研究表明 NALP3 不包含 miR-146a 的结合位点^[16]。本研究结果提示 miR-146a 高表达可抑制急性 GA 大鼠滑膜组织中 NALP3 mRNA 和蛋白的表达水平。由此推测,miR-146a 可能通过间接靶向 NALP3 炎性小体来促进 IL-1 β 的激活,从而参与急性 GA 的发生。但本研究中,抑制 miR-146a 的表达后 NALP3 的表达水平并无明显变化,或许还存在一些未知的调节机制,今后仍需深入研究以探讨其作用。

综上所述,miR-146a 高表达可降低急性 GA 模型大鼠踝关节滑膜组织的炎症因子水平,抑制其踝关节滑膜组织 NALP3 的激活,其有望成为治疗急性 GA 的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Sidari A, Hill E. Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice [J]. *Prim Care* 2018 45(2): 213-236.
- [2] Hay CA, Prior JA, Belcher J, et al. Mortality in patients with gout treated with allopurinol: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021 73(7): 1049-1054.
- [3] Wang LF, Ding YJ, Zhao Q, et al. Investigation on the association between NLRP3 gene polymorphisms and susceptibility to primary gout [J]. *Genet Mol Res* 2015 14(4): 16410-16414.
- [4] Hoffman HM, Wanderer AA. Inflammasome and IL-1 β mediated disorders [J]. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010 10(4): 229-235.
- [5] Zhang QB, Qing YF, Yin CC, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF6, IRAK1 and NALP3 inflammasome [J]. *Arthritis Res Ther* 2018 20(1): 45.
- [6] 蔡唐彦,王旭,何涓,等.急性痛风性关节炎大鼠模型的建立及模型维持时间观察 [J]. *中国实验动物学报* 2017 25(5): 494-499.
- [7] 王敏,汲泓.四妙散合藤类药治疗急性痛风性关节炎的体会与应用 [J]. *风湿病与关节炎* 2020 9(1): 57-59,75.
- [8] Wang L, Zhu L, Duan C, et al. Total saponin of *Dioscorea collettii* attenuates MSU crystal-induced inflammation via inhibiting the activation of the NALP3 inflammasome and caspase-1 in THP-1 macrophages [J]. *Mol Med Rep* 2020 21(6): 2466-2474.
- [9] 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.
- [10] Kong R, Gao J, Ji L, et al. Igaratimod ameliorates rheumatoid arthritis progression through regulating miR-146a mediated IRAK1 expression and TRAF6/JNK1 pathway: an *in vivo* and *in vitro* study [J]. *Clin Exp Rheumatol* 2021 39(2): 289-303.
- [11] Ibrahim RR, Amer RA, Abozeid AA, et al. Micro RNA 146a gene variant/TNF- α /IL-6/IL-1 β ; a cross-link axis in between oxidative stress, endothelial dysfunction and neuro-inflammation in acute ischemic stroke and chronic schizophrenic patients [J]. *Arch Biochem Biophys* 2020 679: 108193.
- [12] 李玲琴,青玉凤,张全波,等.原发性痛风性关节炎患者白介素-1 β 的变化及其临床意义 [J]. *中华全科医师杂志* 2015 14(1): 29-32.
- [13] Liu GJ, Zhang QR, Gao X, et al. MiR-146a ameliorates hemoglobin-induced microglial inflammatory response via TLR4/IRAK1/TRAF6 associated pathways [J]. *Front Neurosci* 2020 14: 311.
- [14] Hong W, Hu S, Zou J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ prevents the production of NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome and interleukin 1 β in HK-2 renal tubular epithelial cells stimulated by monosodium urate crystals [J]. *Mol Med Rep* 2015 12(4): 6221-6226.
- [15] Zhang QB, Qing YF, Yin CC, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF6, IRAK1 and NALP3 inflammasome [J]. *Arthritis Res Ther* 2018 20(1): 45.
- [16] Shao J, Ding Z, Peng J, et al. MiR-146a-5p promotes IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis through the TRAF6-mediated NF- κ B pathway [J]. *Inflamm Res* 2020 69(6): 619-630.

(收稿日期: 2022-01-14 修回日期: 2022-03-21)