

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210622.1900.004.html\(2021-06-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210622.1900.004.html(2021-06-23))miR-146a-5p 靶向 IRAK-1 调控 DVT 患者
内皮祖细胞的增殖及炎症*杨 柳,党永康[△],乌 兰,姜学超,仝向阳,彭战利

(内蒙古自治区赤峰市医院血管外科 024000)

[摘要] **目的** 研究微 RNA(miR)-146a-5p 靶向白细胞介素-1 受体相关激酶 1(IRAK-1)调控深静脉血栓(DVT)患者内皮祖细胞(EPCs)的增殖及炎症。**方法** 选取 2018 年 7 月至 2019 年 6 月该院诊断为 DVT 的 10 例患者及 10 例体检的健康志愿者为研究对象,分离外周血 EPCs,检测 miR-146a-5p、IRAK-1 的表达水平;DVT 患者的 EPCs 分为 miR-阴性对照(NC)组、miR-146a-5p 组、miR-NC+NC 质粒组、miR-146a-5p+NC 质粒组、miR-146a-5p+IRAK-1 质粒组,检测细胞增殖活力及吸光度(A_{490})值、miR-146a-5p、IRAK-1、核因子- κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。**结果** DVT 患者 EPCs 中 miR-146-5p 相对表达水平低于健康志愿者,IRAK-1 相对表达水平高于健康志愿者($P<0.05$);miR-146a-5p 组 A_{490} 值、miR-146a-5p 相对表达水平高于 miR-NC 组,IRAK-1、NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 表达水平、野生型 IRAK-1 基因的荧光活力低于 miR-NC 组($P<0.05$);miR-146a-5p+IRAK-1 质粒组 A_{490} 值低于 miR-146a-5p+NC 质粒组,IRAK-1、NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 水平高于 miR-146a-5p+NC 质粒组($P<0.05$)。**结论** miR-146a-5p 靶向 IRAK-1 促进 DVT 患者的 EPCs 增殖并抑制炎症反应。

[关键词] 深静脉血栓;内皮祖细胞;miR-146a-5p;白细胞介素-1 受体相关激酶 1;增殖;炎症反应

[中图分类号] R654.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)17-2906-06

MiR-146a-5p regulating proliferation and inflammation of endothelial progenitor
cells of DVT patients by targeting IRAK-1*YANG Liu,DANG Yongkang[△],WU Lan,JIANG Xuechao,TONG Xiangyang,PENG Zhanli

(Department of Vascular Surgery,Chifeng Municipal Hospital,Chifeng,Inner Mongolia 024000,China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of microRNA (miR)-146a-5p on the proliferation and inflammation of endothelial progenitor cells (EPCs) of deep vein thrombosis (DVT) patients by targeting interleukin-1 receptor associated kinase 1 (IRAK-1). **Methods** A total of 10 patients with DVT and 10 healthy volunteers in hospital from July 2018 to June 2019 were selected. EPCs from peripheral blood were isolated and the expression levels of miR-146a-5p and IRAK-1 were detected. EPCs of DVT patients were divided into the miR-negative control (NC) group, the miR-146a-5p group, the miR-NC+NC plasmid group, the miR-146a-5p+NC plasmid group, the miR-146a-5p+IRAK-1 plasmid group. The proliferation viability A_{490} value, the expression levels of miR-146a-5p, IRAK-1, NF- κ B, the contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) were measured. **Results** The expression level of miR-146-5p in EPCs of DVT patients was lower than that of healthy volunteers, and the expression level of IRAK-1 was higher than that of healthy volunteers ($P<0.05$). A_{490} value and the expression level of the miR-146a-5p group and the miR-146a-5p group were higher than those of the miR-NC group, the expression levels of IRAK-1, NF- κ B, the contents of TNF- α , IL-1 β and fluorescence activity of wild-type IRAK-1 gene were lower than those of the miR-NC group ($P<0.05$). A_{490} value of miR-146a-5p+IRAK-1 plasmid group were lower than those of the miR-146a-5p+NC plasmid group, the expression levels of IRAK-1, NF- κ B, the contents of TNF- α , IL-1 β were higher than those of the miR-146a-5p+NC plasmid group ($P<0.05$). **Conclusion** MiR-146a-5p promotes proliferation and inhibits inflammation of EPCs of DVT patients by targeting IRAK-1.

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08083)。 作者简介:杨柳(1982—),副主任医师,硕士,主要从事血管外科疾病

研究。 [△] 通信作者,E-mail:dangyongkang@163.com。

[Key words] deep vein thrombosis; endothelial progenitor cells; miR-146a-5p; interleukin-1 receptor associated kinase 1; proliferation; inflammation

下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 是临床常见的外周血管疾病, 临床治疗棘手, 即使接受正规抗凝治疗, 仍有 20%~50% 的 DVT 患者会发生血栓后综合征, 出现肢体肿胀及疼痛、皮肤难愈性溃疡等表现, 严重影响患者的生活质量^[1-2]。血管内皮是血管壁与血液循环间的屏障, 在生理状态下具有防止血栓形成的作用, 在不同病理因素作用下发生内皮损伤会造成血栓形成^[3-4]。因此, 促进内皮损伤修复是治疗 DVT 的重要靶点。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是血管内皮细胞的前体细胞, 具有修复损伤内皮、促进血管新生的生物学功能。促进 EPCs 动员及增殖、增强 EPCs 功能在 DVT 的治疗中具有积极意义^[5]。微小 RNA (miRNA, miR) 在心血管系统中具有广泛的生物学作用, 其中 miR-146a-5p 是一种具有内皮保护作用的 miR, 在急性脑梗死小鼠中能够增强 EPCs 的功能^[6], 在高糖诱导内皮细胞损伤过程中能够靶向抑制白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor associated kinase 1, IRAK-1) 并减轻炎症^[7]。但 miR-146a-5p 在 DVT 发病过程中表达的变化及对 EPCs 的调控作用尚不清楚。因此, 本研究将通过细胞实验探究 miR-146a-5p 靶向 IRAK-1 调控 DVT 患者 EPCs 增殖及炎症的作用, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床标本

选取 2018 年 7 月至 2019 年 6 月本院诊断为 DVT 的 10 例患者及同期体检的 10 例健康志愿者为研究对象, 抽取静脉血。纳入标准: (1) 符合 DVT 的诊断标准; (2) 留取实验所需的肘静脉血; (3) 取得知情同意。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤、结缔组织病等; (2) 既往有心肌梗死、脑梗死等血栓形成基本病史。DVT 患者中男 7 例、女 3 例, 年龄 (43.94±9.49) 岁; 健康志愿者中男 6 例、女 4 例, 年龄 (42.18±10.37) 岁。DVT 患者与健康志愿者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.1.2 试剂

淋巴细胞分离液 (美国 GE 公司); miR-146-5p 模拟物、阴性对照 (negative control, NC) 模拟物 (上海吉玛公司); MTS 细胞增殖活力检测试剂盒、双荧光素酶报告基因及检测系统 (美国 Promega 公司); miR 检测试剂盒 (北京天根公司); BCA 蛋白定量试剂盒 (上海碧云天公司); IRAK-1、核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 一抗 (美国 Abcam 公司); β -actin 一抗 (美国 Sigma 公司); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) ELISA 试剂盒 (上海西唐公司)。

1.2 方法

1.2.1 EPCs 的分离培养

取肘静脉血 5 mL, 肝素抗凝后按照 1:1 加入磷酸盐缓冲液, 混匀后加入淋巴细胞分离液中, 2 000 r/min 离心 20 min, 吸取悬浮的单个核细胞层, 用含有 10% 胎牛血清的培养基重悬, 接种在多聚赖氨酸包被的培养皿中, 培养 4 d 后弃去未贴壁的细胞, 剩余贴壁细胞继续培养、每 2 天更换 1 次培养基, 待细胞铺满培养皿底面 80%~90% 后用胰蛋白酶进行消化, 而后传代继续培养。

1.2.2 EPCs 分组

取 DVT 患者第 3~4 代 EPCs 进行分组, 共 5 组: miR-NC 组转染 NC 模拟物, miR-146a-5p 组转染 miR-146a-5p 模拟物, miR-NC+NC 质粒组转染 NC 模拟物及 NC 质粒, miR-146a-5p+NC 质粒组转染 miR-146a-5p 模拟物及 NC 质粒, miR-146a-5p+IRAK-1 质粒组转染 miR-146a-5p 模拟物及 IRAK-1 质粒。每组均连续转染 24 h。

1.2.3 细胞增殖活力检测

DVT 患者的 EPCs 在 96 孔板内培养, 2 000 个细胞/孔, 分组转染 24 h 后采用 MTS 细胞增殖活力试剂盒进行检测, 在酶标仪上检测 490 nm 波长的吸光度值 (A_{490} 值)。

1.2.4 miR-146a-5p 表达检测

DVT 患者的 EPCs 在 12 孔板内培养, 1×10^6 个细胞/孔, 分组转染 24 h 后采用 miR 提取试剂盒提取细胞中的 miR, 采用 miR cDNA 第一链合成试剂盒进行逆转录、以 miR 为模板合成 cDNA, 最后采用 miR 荧光定量 PCR 检测试剂盒检测 miR-146-5p 的表达, 分别使用目的基因 miR-146-5p 及内参基因 U6 的引物进行 PCR 反应, 反应程序为: 95℃ 预变性 3 min, 95℃ 15 s 及 60℃ 34 s 重复 40 个循环。反应完成后生成循环曲线及循环阈值 (Ct), 以 U6 为内参、根据公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-146a-5p 的相对表达水平。

1.2.5 IRAK-1、NF- κ B 表达检测

DVT 患者的 EPCs 在 12 孔板内培养, 1×10^6 个细胞/孔, 分组转染 24 h 后采用 RIPA 裂解液提取细胞内的蛋白, 蛋白定量后取含有 30 μ g 蛋白的标本进行 Western blot 实验。在十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶中电泳分离蛋白, 电转移至聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜后在 5% 脱脂牛奶中室温封闭 1 h, 在 1:1 000 稀释的 IRAK-1、NF- κ B 一抗或 1:3 000 稀释的 β -actin 一抗中 4℃ 孵育过夜。次日, PVDF 膜放入 1:2 000 稀释的二抗中, 室温孵育 1 h, 最后在凝胶成像系统中曝光得到蛋白条带计算 IRAK-1、NF- κ B 与 β -actin 灰度值的比值作为蛋白相对表达水平。

1.2.6 TNF- α 、IL-1 β 水平检测

DVT 患者的 EPCs 在 12 孔板内培养, 1×10^6 个细胞/孔, 分组转染 24 h 后采用 ELISA 试剂盒检测培

培养基中 TNF- α 、IL-1 β 水平,采用 BCA 试剂盒检测细胞中总蛋白水平,计算每毫克细胞蛋白对应的 TNF- α 、IL-1 β 水平。

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验

设计野生型 IRAK-1 双荧光素酶报告基因,对野生型基因第 40~47 位碱基进行突变,得到突变型 IRAK-1 双荧光素酶报告基因-1;对野生型基因第 56~63 位碱基进行突变,得到突变型 IRAK-1 双荧光素酶报告基因-2;将双荧光素酶报告基因与 NC 模拟物或 miR-146a-5p 模拟物共转染进入 DVT 患者的 EPCs,24 h 后采用双荧光素酶报告基因检测系统检测萤火虫荧光和海肾荧光,计算萤火虫荧光/海肾荧光比值作为双荧光素酶报告基因的荧光活力。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DVT 患者与健康志愿者 EPCs 中 miR-146a-5p 及 IRAK-1 相对表达水平比较

与健康志愿者比较,DVT 患者 miR-146a-5p 相对表达水平更低,IRAK-1 相对表达水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

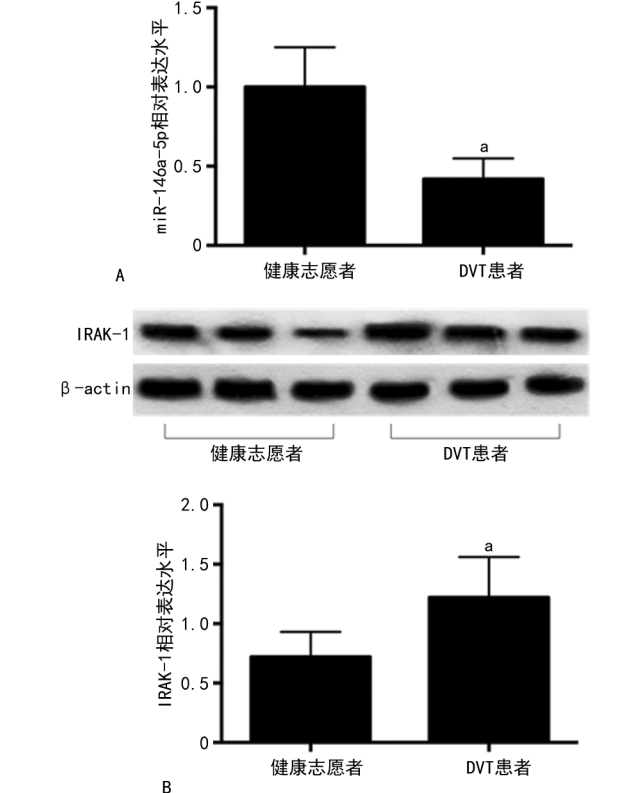
2.2 过表达 miR-146-5p 对 DVT 患者 EPCs 增殖活力及炎性反应的影响

与 miR-NC 组比较,miR-146-5p 组 miR-146-5p 相对表达水平、 A_{490} 值更高,NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 表达水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

2.3 miR-146-5p 靶向 DVT 患者 EPCs 中 IRAK-1

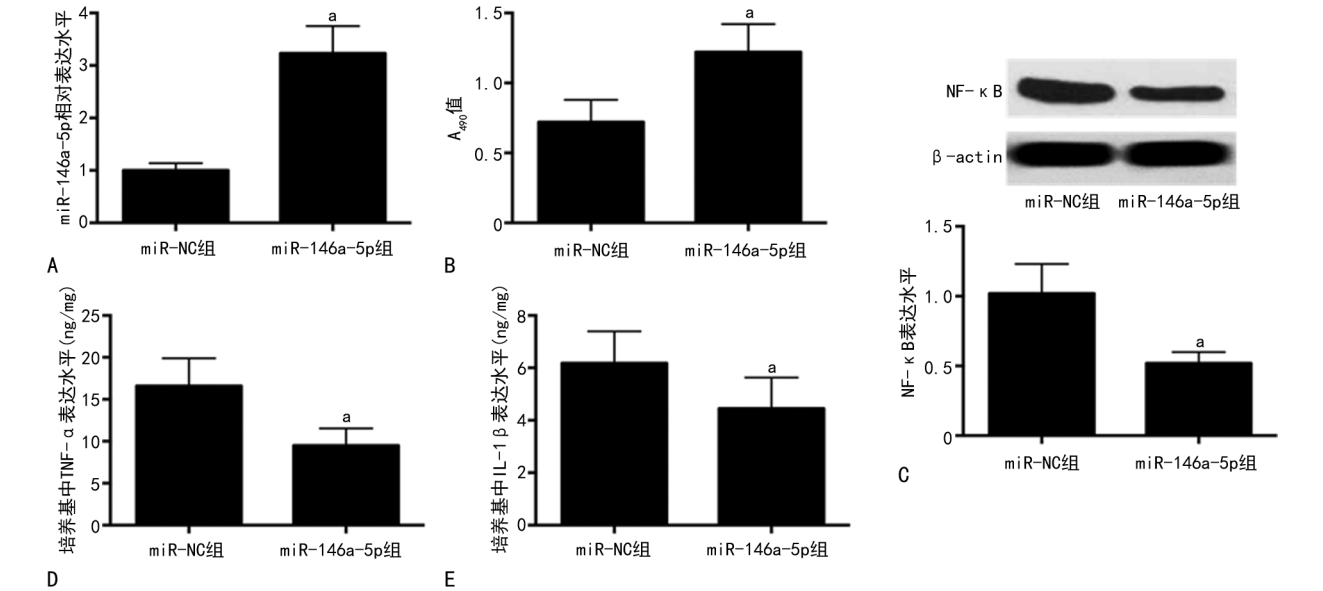
在 TargetScan 网站进行在线生物信息学分析,IRAK-1 基因 mRNA 3'UTR 中含有 miR-146-5p 的互补结合碱基;采用 Western blot 检测 IRAK-1 的表

达水平,miR-146-5p 组细胞中 IRAK-1 的表达水平低于 miR-NC 组($P < 0.05$);采用双荧光素酶报告基因实验进行验证,miR-146-5p 组细胞中野生型 IRAK-1 基因的荧光活力低于 miR-NC 组($P < 0.05$),两种突变型 IRAK-1 基因的荧光活力与 NC 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。



A: 荧光定量 PCR 法检测 miR-146a-5p 相对表达水平;B: Western blot 检测 IRAK-1 相对表达水平;^a: $P < 0.05$,与健康志愿者比较。

图 1 DVT 患者与健康志愿者 miR-146a-5p 及 IRAK-1 相对表达水平比较



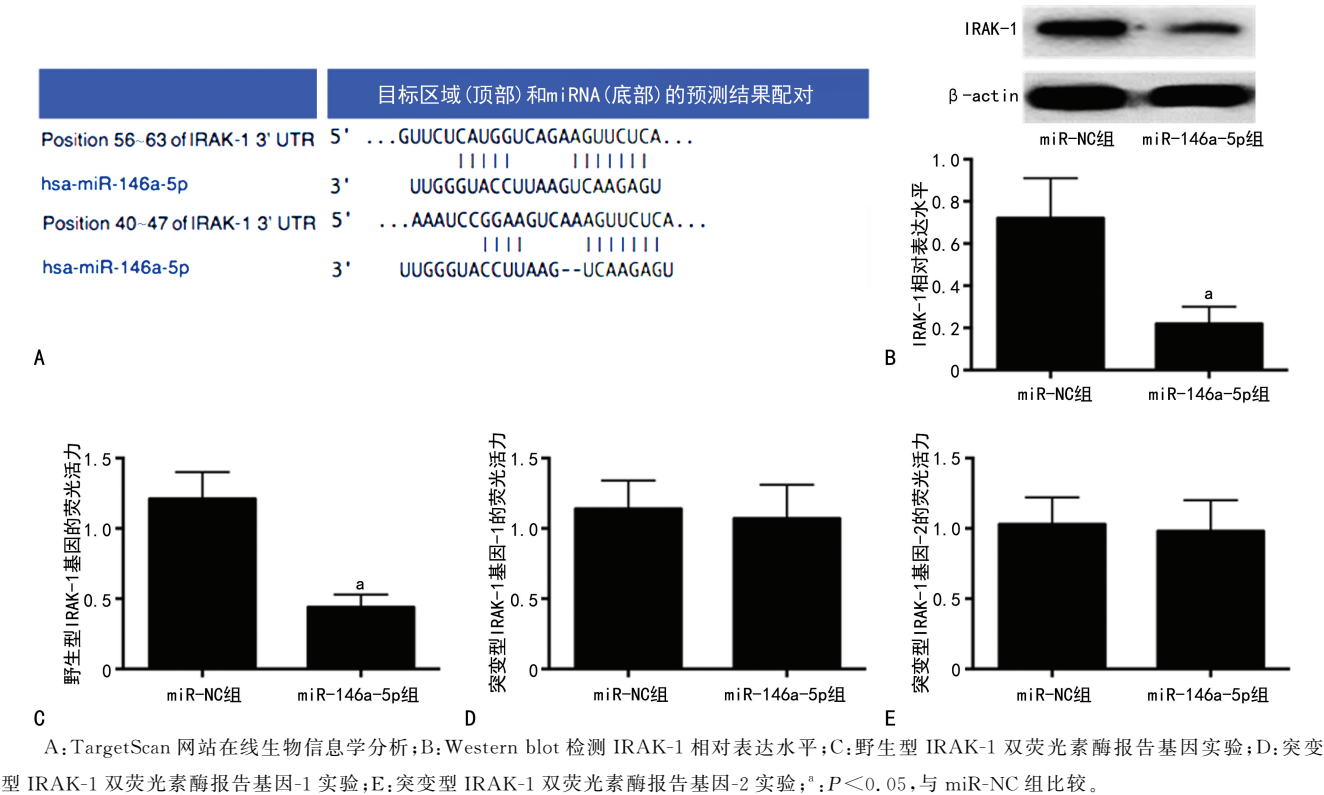
A: 荧光定量 PCR 检测 miR-146-5p 相对表达水平;B: MTS 法检测细胞增殖活力 A_{490} 值;C: Western blot 检测 NF- κ B 表达水平;D: ELISA 法检测 TNF- α 表达水平;E: ELISA 法检测 IL-1 β 表达水平;^a: $P < 0.05$,与 miR-NC 组比较。

图 2 过表达 miR-146-5p 对 DVT 患者 EPCs 增殖活力及炎性反应的影响

2.4 过表达 IRAK-1 对 miR-146-5p 调控 DVT 患者 EPCs 增殖活力及炎症反应的影响

miR-146a-5p + NC 质粒组 IRAK-1、NF-κB、TNF-α、IL-1β 表达水平低于 miR-NC+NC 质粒组，miR-146a-5p+ IRAK-1 质粒组 IRAK-1、NF-κB、

TNF-α、IL-1β 表达水平高于 miR-146a-5p+NC 质粒组 ($P<0.05$)。miR-146a-5p+NC 质粒组 A_{490} 值高于 miR-NC+NC 质粒组，miR-146a-5p+ IRAK-1 质粒组 A_{490} 值低于 miR-146a-5p+NC 质粒组 ($P<0.05$)，见图 4。



3 讨 论

血管内皮对维持正常血流状态、防止血栓形成具有重要意义。在 DVT 的发病过程中,血管内皮受损有利于血栓形成,因此,防止内皮损伤、促进内皮修复是治疗 DVT 的关键环节之一。EPCs 是一种多功能干细胞,在内皮损伤、缺血缺氧等病理因素的刺激下,骨髓中的 EPCs 开始动员并迁移至损伤部位,参与内皮损伤修复、新生血管形成^[8]。多项基础研究表明,在 DVT 的发病过程中,EPCs 存在增殖及迁移活力减弱、炎性反应增强,进而影响 EPCs 对内皮损伤的修复、有利于血栓形成^[9-10]。

目前,DVT 发病过程中 EPCs 功能的调控机制尚不十分清楚。miR 是一类在转录后水平调节基因表达并发挥生物学作用的非编码小分子 RNA,多种 miR 在心血管系统中发挥心肌保护、内皮保护等作用。miR-146a-5p 的心血管保护作用在阿霉素诱导心肌损伤^[11]、脓毒症诱导心肌损伤^[12]、心肌梗死模型^[13]中均得到证实。另有血管内皮相关的研究证实,miR-146a-5p 对高糖诱导的内皮细胞损伤及炎症具有改善作用^[7]。本研究对外周血中 EPCs 进行了分离,检测 miR-146a-5p 的表达并分析发现 DVT 患者 EPCs 中 miR-146a-5p 的表达水平低于健康体检者,表明 EPCs 中 miR-146a-5p 低表达可能与 DVT 的发病有关,进而推测与之相关的分子机制可能是 miR-146a-5p 表达降低后内皮保护作用减弱,进而影响了 EPCs 的功能。

为了验证上述推测,本研究以 DVT 患者的 EPCs 进行了实验,在转染 miR-146a-5p 模拟物使 miR-146a-5p 过表达后,EPCs 的增殖活力明显增强,表明 miR-146a 对 DVT 患者 EPCs 的增殖具有促进作用。miR-146a 对心肌细胞及内皮细胞的保护作用均与其抑制炎性反应有关,NF- κ B 是介导炎性反应的关键转录因子,通过促进 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子的表达及释放来激活炎性反应^[14-15]。本研究在过表达 miR-146a-5p 后观察到 DVT 患者的 EPCs 中 NF- κ B 的表达水平及 TNF- α 、IL-1 β 水平均明显降低,表明 miR-146a 对 DVT 患者 EPCs 的炎性反应具有抑制作用。以上 miR-146a-5p 过表达的实验结果验证了 miR-146a 在 EPCs 中促进增殖、抑制炎症的作用,进而表明 DVT 患者 EPCs 中 miR-146a-5p 低表达可能与增殖活力减弱、炎性反应激活有关。

miR 发挥生物学作用的方式是与靶基因 mRNA 的 3'UTR 结合并使基因表达下调,根据 LO 等^[7]及 AN 等^[12]在内皮细胞、心肌细胞中的实验结果,IRAK-1 是 miR-146a-5p 的靶基因。IRAK-1 是 Toll 样受体 4 信号转导途径中的关键分子,能够起到信号传导作用并引起下游 TRAF6 激活,最终导致 NF- κ B 激活及 TNF- α 、IL-1 β 大量释放^[16]。本研究已经证实 miR-146a-5p 抑制 NF- κ B 的表达及 TNF- α 、IL-1 β 的

释放,进一步分析 IRAK-1 的表达发现过表达 miR-146a-5p 后 DVT 患者 EPCs 中 IRAK-1 表达水平降低。同时,本研究还通过生物信息学分析及双荧光素酶报告基因实验确认了 miR-146a-5p 在 EPCs 中靶向结合 IRAK-1 基因 mRNA 3'UTR 的第 40~47 位碱基及第 56~63 位碱基,与 miR-146a-5p 在心肌细胞及内皮细胞中靶向 IRAK-1 的结果一致。最后,通过转染 IRAK-1 质粒的方式进行 IRAK-1 过表达,在过表达 miR-146a-5p 的同时过表达 IRAK-1 后,miR-146a-5p 促进 EPCs 增殖、抑制 EPCs 炎性反应的作用发生逆转。

综上所述,DVT 患者 EPCs 中 miR-146a-5p 呈低表达趋势,过表达 miR-146a-5p 促进 DVT 患者 EPCs 的增殖、抑制炎性反应,靶向抑制 IRAK-1 是 miR-146a-5p 发挥上述作用的相关分子机制之一。本实验的以上结果有助于阐明 DVT 的发病机制并发现新的治疗靶点,EPCs 中 miR-146a-5p 低表达可能通过抑制细胞增殖、促进炎症激活的途径参与 DVT 的发生,过表达 miR-146a-5p 可能改善 EPCs 的功能并成为未来治疗疾病的新靶点。

参考文献

- [1] LI R, YUAN M, CHENG J, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus vitamin-K antagonists: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2020, 17(196): 340-348.
- [2] OBLITAS C M, GARCÍA-GARCÍA A, GALEANO-VALLE F, et al. Long-term anticoagulant treatment in patients with inferior vena cava agenesis and deep vein thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2020, 6(196): 305-307.
- [3] BITTAR L F, SILVA L Q D, ORSI F L A, et al. Increased inflammation and endothelial markers in patients with late severe post-thrombotic syndrome[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227150.
- [4] YANG S, ZHENG Y, HOU X. Lipoxin A4 restores oxidative stress-induced vascular endothelial cell injury and thrombosis-related factor expression by its receptor-mediated activation of Nrf2-HO-1 axis[J]. *Cell Signal*, 2019, 60: 146-153.
- [5] NOSAKA M, ISHIDA Y, KIMURA A, et al. Detection of intrathrombotic endothelial progenitor cells and its application to thrombus age estimation in a murine deep vein thrombosis model[J]. *Int J Legal Med*, 2017, 131(6): 1633-1638.

- [6] SU Z F, SUN Z W, ZHANG Y, et al. Regulatory effects of miR-146a/b on the function of endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke in mice[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(8):369-378.
- [7] LO W Y, PENG C T, WANG H J. MicroRNA-146a-5p mediates high glucose-induced endothelial inflammation via targeting interleukin-1 receptor-associated kinase 1 expression [J]. *Front Physiol*, 2017, 2(8):551.
- [8] LI W D, LI X Q. Endothelial progenitor cells accelerate the resolution of deep vein thrombosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 83:10-16.
- [9] LIANG H, CHEN Y, LI H, et al. MiR-22-3p suppresses endothelial progenitor cell proliferation and migration via inhibiting onecut 1 (OC1)/vascular endothelial growth factor A (VEGFA) signaling pathway and its clinical significance in venous thrombosis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 2(26):e925482.
- [10] DU B, WANG J, ZANG S, et al. Long non-coding RNA MALAT1 suppresses the proliferation and migration of endothelial progenitor cells in deep vein thrombosis by regulating the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3138-3146.
- [11] PAN J A, TANG Y, YU J Y, et al. MiR-146a attenuates apoptosis and modulates autophagy by targeting TAF9b/P53 pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9):668.
- [12] AN R, FENG J, XI C, et al. MiR-146a attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction by suppressing IRAK1 and TRAF6 via targeting ErbB4 expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7163057.
- [13] HUANG W, TIAN S S, HANG P Z, et al. Combination of microRNA-21 and microRNA-146a attenuates cardiac dysfunction and apoptosis during acute myocardial infarction in mice[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(3):e296.
- [14] FAN X, HE L, DAI Q, et al. Interleukin-1beta augments the angiogenesis of endothelial progenitor cells in an NF-kappaB/CXCR7-dependent manner[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10):5605-5614.
- [15] KIM J H, KIM J Y, PARK M, et al. NF-kappaB-dependent miR-31/155 biogenesis is essential for TNF-alpha-induced impairment of endothelial progenitor cell function[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(8):1298-1309.
- [16] LEE K H, JEONG J, WOO J, et al. Globular adiponectin exerts a pro-inflammatory effect via IkappaB/NF-kappaB pathway activation and anti-inflammatory effect by IRAK-1 down-regulation[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(8):762-770.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-03-08)

(上接第 2905 页)

- [20] HUANG Y J, HUANG T H, YADAV V K, et al. Preclinical investigation of ovatodiolide as a potential inhibitor of colon cancer stem cells via downregulating sphere-derived exosomal β -catenin/STAT3/miR-1246 cargoes [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(8):2337-2354.
- [21] 张蕴蕴, 周宪, 吴永忠. 红景天苷调节 Nrf2/ROS 通路增强 U-251MG 的放射敏感性[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(12):1463-1468.
- [22] WU D P, ZHANG J L, WANG J Y, et al. MiR-1246 promotes LPS-induced inflammatory injury in chondrogenic cells ATDC5 by targeting HNF4 γ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5):2010-2021.
- [23] CHEN Q, LIN H, DENG X, et al. MiR-1246 promotes anti-apoptotic effect of mini- α A in oxidative stress-induced apoptosis in retinal pigment epithelial cells[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48(5):682-688.
- [24] FANG Y, GAO F, HAO J, et al. MicroRNA-1246 mediates lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial cell apoptosis and acute lung injury by targeting angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Am J Transl Res*. 2017, 9(3):1287-1296.

(收稿日期:2020-12-25 修回日期:2021-04-16)