

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0339

• 研究快报 •

miRNA-142-3p 对肺泡巨噬细胞炎症过程的负向调控及其机制

江伟伟,李文放*

第二军医大学长征医院急救科,上海 200003

[摘要] **目的** 探索 miRNA-142-3p (miR-142-3p)对脂多糖(LPS)诱导的大鼠肺泡巨噬细胞炎症反应的负向调控作用及其可能机制。**方法** 用 100 ng/mL LPS 诱导肺泡巨噬细胞 NR8383,实时定量 PCR(qPCR)和蛋白质印迹法分别检测诱导后 0、6、24、48 h 时细胞中 miR-142-3p 和高迁移率族蛋白(HMGB1)的表达。细胞体外转染 miR-142-3p 拟似物(miR-142-3p mimic), qPCR 检测转染后细胞中 miR-142-3p 及炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6、IL-1 β 和巨噬细胞炎症蛋白 2 β (MIP-2 β)]的表达,蛋白质印迹法检测细胞中 HMGB1 的表达,酶联免疫吸附(ELISA)法检测细胞培养液中 HMGB1 的含量。**结果** LPS 诱导 NR8383 细胞后,细胞中 miR-142-3p 在 48 h 时表达最高, HMGB1 在 24 h 时最高,与 0 h 时相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。过表达 miR-142-3p 后, NR8383 细胞中 miR-142-3p 的表达升高($P < 0.05$), HMGB1 mRNA 和蛋白及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 MIP-2 β mRNA 的表达均降低($P < 0.05$)。**结论** miR-142-3p 能介导 LPS 诱导的 NR8383 细胞的炎症反应过程,该效应可能是通过负向调控 HMGB1 的表达来实现的。

[关键词] 肺泡巨噬细胞;脂多糖类;miR-142-3p;HMGB1 蛋白质

[中图分类号] R 563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0339-06

Negative regulation of miRNA-142-3p in alveolar macrophage inflammatory response and its mechanisms

JIANG Wei-wei, LI Wen-fang*

Department of Emergency Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect and the regulatory mechanism of miRNA-142-3p (miR-142-3p) in rat alveolar macrophage inflammatory response stimulated with lipopolysaccharide (LPS). **Methods** The rat alveolar macrophages NR8383 were stimulated with 100 ng/mL LPS, and the mRNA and protein expressions of miR-142-3p and high-mobility group box 1 (HMGB1) were determined by qPCR and Western blotting analysis after stimulating for 0, 6, 24 and 48 h. We then transfected the macrophage with miR-142-3p mimic *in vitro* and used qPCR to measure the mRNA expressions of miR-142-3p, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β and macrophage inflammatory protein 2 β (MIP-2 β). Western blotting analysis was used to measure the protein expression of HMGB1, and ELISA was used to observe the concentration of HMGB1 in cell culture fluid. **Results** The highest expression of miR-142-3p was found in NR8383 cells when stimulated with LPS for 48 h and the highest concentration of HMGB1 was noticed at 24 h stimulation, and they were significantly different from those at 0 h ($P < 0.05$). After overexpression of miR-142-3p, the expression of miR-142-3p was significantly increased ($P < 0.05$), and the expressions of HMGB1 protein and mRNA of HMGB1, TNF- α , IL-6, IL-1 β and MIP-2 β were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-142-3p can mediate the NR8383 cell inflammatory response induced by LPS, which may be caused by negative regulation of HMGB1 expression.

[Key words] alveolar macrophages; lipopolysaccharides; miRNA-142-3p; HMGB1 protein

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 339-344]

肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)是由单核细胞迁移至肺组织中发育而成,是呼吸道防御致病微生物的第一道防线。作为一种重要的炎性细胞,

AM主要通过分泌炎性因子、趋化因子在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)中发挥其炎性效应^[1]。

[收稿日期] 2016-08-06 **[接受日期]** 2016-10-28

[基金项目] 国家自然科学基金(81171844). Supported by National Natural Science Foundation of China (81171844).

[作者简介] 江伟伟,硕士生. E-mail: 775249487@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886271, E-mail: 13501838919@163.com

MicroRNA (miRNA) 是一类长度约为 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 主要通过结合靶基因的 3'-UTR 抑制下游基因的转录, 是基因表达的重要调控者, 可以调控细胞生理过程的各个方面^[2-3]。有研究表明, miRNA 可以调节免疫、免疫细胞的增殖和分化及抗体生成, 是炎性介质发挥炎症作用的关键因子^[4-5]。作为 miRNA 的一员, miRNA-142-3p (miR-142-3p) 在炎性疾病的发生、发展中也起到了重要作用, IPA、TargetsScan 等网站预测 miR-142-3p 可调控高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1)。HMGB1 是一种新发现的晚期炎性细胞因子, 能刺激其他炎症因子如白介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-8 等的释放, 在炎症反应中具有重要作用。研究发现, 在非小细胞肺癌及神经母细胞瘤中, HMGB1 受 miR-142-3p 的调控^[6-7]; Kanaan 等^[8]在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠腹膜炎模型中发现, HMGB1 表达与 miR-142-3p 呈负相关; 而在 ARDS 的发生和发展中, 有关 miR-142-3p 与 HMGB1 调控关系的研究尚未见报道。本研究通过 LPS 体外诱导大鼠 AM 产生炎症反应, 在细胞内导入 miR-142-3p 拟似物 (miR-142-3p mimic) 上调 miR-142-3p 的表达, 采用实时定量 PCR (qPCR) 及酶联免疫吸附测定 (ELISA) 等方法检测 miR-142-3p 的表达量和 HMGB1 的含量, 进一步研究 LPS 体外诱导的大鼠 AM 的炎症反应模型中 miR-142-3p 对 HMGB1 表达的调控及其分子机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料 大鼠 AM NR8383 细胞(中国科学院上海细胞库), F12K 细胞培养液、Lipofectamine 2000、DMEM 培养液 (Life Technology), 胰酶(碧云天生物技术研究所), D-PBS (Life Science Products), 胎牛血清(FBS, Gibco), LPS (Sigma), 平底 6 孔、24 孔细胞培养板 (Corning), 鼠 HMGB1 ELISA 试剂盒(上海信然生物有限公司), qPCR 试剂 (Promega), miR-142-3p mimic (上海锐博生物有限公司, 序列: 5'-UGU AGU GUU UCC UAC UUU AUG GA-3', 编号 MIMAT0000848), 抗 HMGB1 抗体、抗 β -actin 抗体 (Abcam)。

1.2 LPS 体外诱导大鼠 AM 炎症反应 使用

F12K 完全培养液培养大鼠 AM NR8383 细胞, 收集对数生长期细胞, 将细胞以 1×10^6 /mL 的密度接种于 6 孔板, 每孔 2 mL, 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 1 h。分别用 100 ng/mL 的 LPS 刺激细胞 0、6、24、48 h 后收集上清液和细胞。每组设 3 个复孔。

1.3 qPCR 检测细胞中 miR-142-3p 和 HMGB1 的表达 细胞经相应处理后, PBS 漂洗 3 次, 按 QIAGEN 试剂盒说明书抽提细胞 miRNA, 并按反转录试剂盒(天晶生物)说明书进行 RNA 反转录; 反转录产物行 qPCR 扩增, U6 作为内参, 测定各基因的相对表达量。miR-142-3p 上游引物为: 5'-TGT AGT GTT TCC TAC TTT ATG GA-3', 下游引物为: 5'-CCA GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; HMGB1 上游引物为: 5'-GCC TCC TTC GGC CTT CTT CT-3', 下游引物为: 5'-TCA GCT TGG CGG CCT TCT TT-3'; U6 上游引物为: 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 下游引物为: 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.4 ELISA 法测定上清液中 HMGB1 的含量 细胞经相应处理后, 收集细胞培养液, 离心取上清, 按照 HMGB1 ELISA 试剂盒说明书检测上清液中 HMGB1 的含量。

1.5 蛋白质印迹法检测细胞中 HMGB1 蛋白的表达 细胞经相应的处理后, PBS 漂洗 3 次, 按文献^[9]所述方法操作, 多功能成像系统成像、拍照, 使用 Quantity One 软件进行结果分析。

1.6 细胞转染 miR-142-3p mimic 取对数生长期细胞, 用 F12K 完全培养液调整细胞密度为 2×10^6 /mL, 接种于 24 孔板中, 每孔 0.5 mL。37 °C 培养箱中孵育 1 h, 将 lipo2000 混合液 (lipofectamine 2000 2 μ L + OMEM 48 μ L) 和 mimic 混合液 (miR-142-3p mimic 2.5 μ L + OMEM 47.5 μ L, miR-142-3p mimic 0 μ L + OMEM 47.5 μ L) 混合均匀后加入到 24 孔板中, 每孔 50 μ L, 37 °C 培养箱中孵育 24 h, 用 100 ng/mL 的 LPS 刺激细胞 0、6、24、48 h 后分别收集上清液和细胞。

1.7 qPCR 检测 AM 中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6、IL-1 β 和巨噬细胞炎症蛋白 2 β (macrophage inflammatory protein-2 β , MIP-2 β) mRNA 的表达 按照 1.3 项下方法测定各炎症因子的表达水平。TNF- α 上游引物为: 5'-ACC AGC AGA TGG GCT GTA CC-3', 下游引物

为:5'-TGG GCT CAT ACC AGG GCT TG-3'; *IL-6* 上游引物为:5'-GCC ACT CAC CTC TTC AGA ACG-3',下游引物为:5'-CAG TGC CTC TTT GCT GCT TTC-3'; *IL-1 β* 上游引物为:5'-GGG AAG AAT CTA TAC CTG TCC-3',下游引物为:5'-TGC TCT GCT TGA GAG GTG CT-3'; *MIP-2 β* 上游引物为:5'-CCA CTC GCC AGC TCC TCA AT-3',下游引物为:5'-CCC TGT ACC CTG ATG GTT GGT-3'。

1.8 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,实验重复 3 次。所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

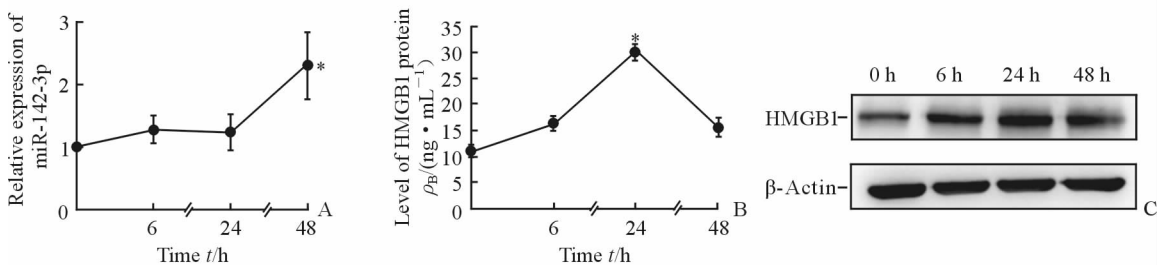


图 1 LPS 处理后 AM NR8383 细胞中 miR-142-3p(A) 和 HMGB1(B,C) 的表达水平及与时间的效应关系

Fig 1 Relationship between time effect and expressions of miR-142-3p (A) and HMGB1 (B, C) in AM NR8383 cells stimulated with LPS

LPS: Lipopolysaccharide; AM: Alveolar macrophage; HMGB1: High-mobility group box 1. * $P < 0.05$ vs 0 h. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

2.2 miR-142-3p 下调 HMGB1 的表达 在大鼠 AM NR8383 细胞中转染 miR-142-3p mimic 后,检测 NR8383 细胞中 *HMGB1* mRNA 的表达水平和细胞培养液及细胞中 HMGB1 蛋白的表达水平。结

两组间比较采用 t 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 LPS 诱导 miR-142-3p 及 HMGB1 的表达 与 0 h 时相比, LPS 刺激后 6、24、48 h 时 miR-142-3p 在 AM NR8383 细胞中的表达均升高; 在 48 h 时达到高峰, 与 0 h 时相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 1A)。HMGB1 的表达随 LPS 刺激时间的延长而逐渐升高, 在 24 h 时达到高峰, 与 0 h 时相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 1B、1C), 而在 48 h 时又下降到一定水平。

果(图 2)显示, 转染 miR-142-3p mimic 后, NR8383 细胞中 miR-142-3p 的表达升高 ($P < 0.05$), 而 HMGB1 mRNA 及蛋白的表达均降低 ($P < 0.05$)。

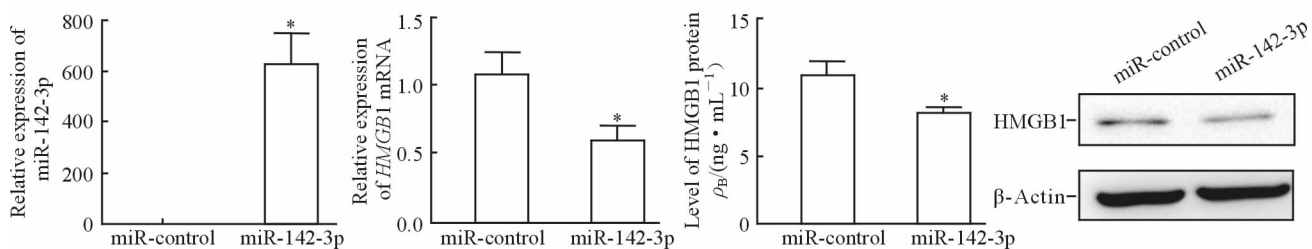


图 2 miR-142-3p 对 AM NR8383 细胞 HMGB1 表达的影响

Fig 2 Effect of miR-142-3p on HMGB1 expression in AM NR8383 cells

AM: Alveolar macrophage; HMGB1: High-mobility group box 1. * $P < 0.05$ vs miR-control group. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

2.3 LPS 诱导的 AM 中 miR-142-3p 负向调控 HMGB1 的表达 转染 miR-142-3p mimic 24 h 后, 加入 LPS 分别诱导 AM 0、6、24、48 h, 用 ELISA 试剂盒检测转染组和未转染组上清中 HMGB1 的含量。结果(图 3)显示, 培养 0、6、24 h 时 miR-142-3p mimic 转染组中 HMGB1 的含量均低于未转染组 ($P < 0.05$)。表明过表达 miR-142-3p 能够负向调控 HMGB1 的表达水平。

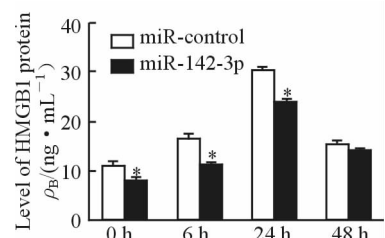


图 3 miRNA-142-3p 负向调控 HMGB1 的表达

Fig 3 miRNA-142-3p downregulates expression of HMGB1 protein HMGB1: High-mobility group box 1. * $P < 0.05$ vs miR-control group. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

2.4 LPS 诱导的 AM 中 miR-142-3p 下调炎症因子 mRNA 的表达 大鼠 AM 转染 miR-142-3p mimic 后,分别加入 LPS 诱导 AM 0、6、24、48 h,qPCR 检测 AM 中 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 和 *MIP-2β* mRNA 的

表达水平。结果(图 4)显示,与未转染组相比,转染 miR-142-3p mimic 后 NR8383 细胞中 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 以及 *MIP-2β* mRNA 的表达水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

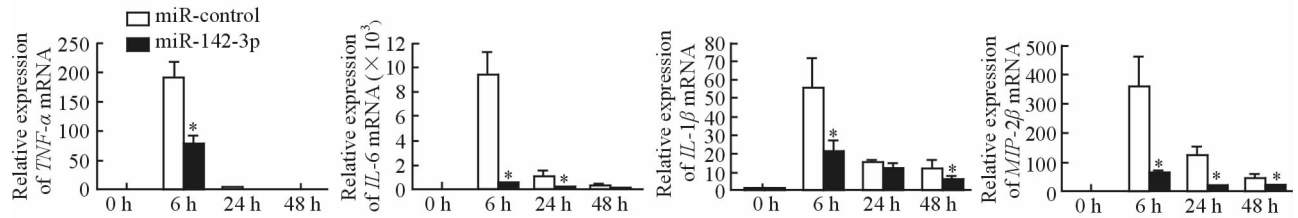


图 4 过表达 miR-142-3p 对 LPS 诱导的 AM NR8383 细胞炎症因子表达的影响

Fig 4 Influence of miR-142-3p overexpression on inflammatory factors in AM NR8383 cells stimulated with LPS

LPS: Lipopolysaccharide; AM: Alveolar macrophage; *TNF-α*: Tumor necrosis factor-α; *IL-6*: Interleukin-6; *IL-1β*: Interleukin-1β; *MIP-2β*: Macrophage inflammatory protein-2β. * $P<0.05$ vs miR-control group. $n=3, \bar{x} \pm s$

3 讨论

ARDS 是由肺内外因素引起的毛细血管内皮细胞弥漫性受损,可出现肺水肿及肺不张等不良表现^[10],表现为顽固性低氧血症,进而出现多器官功能衰竭。ARDS 临床病死率高,且发生和发展过程复杂,发病机制尚未完全阐明。有研究表明,ARDS 的发生和发展与炎症反应、水通道蛋白、凝血/纤溶系统失衡、肺细胞(AM、肺泡上皮细胞等)凋亡等有关^[11-14],而在众多机制中,炎性反应可能是其发病机制的“中心环节”^[11]。研究发现,miRNA 在炎症反应中具有重要的生物学功能,其中 miR-142-3p 已经被证实小鼠的基底膜、脾脏及胸腺中均有表达,特别是在 B 细胞亚群和 T 细胞亚群中高表达^[15-16]。此外,在 LPS 诱导树突细胞建立的炎症模型中,miR-142-3p 的表达明显上升^[17],提示 miR-142-3p 在炎症发展中可能具有重要作用,但其对炎症因子的影响机制尚不明确。有研究发现,在感染牛结核杆菌的巨噬细胞中,miR-142-3p 可通过调控 *IRAK-1* 基因的表达抑制炎症因子(*TNF-α*、*IL-1*、*IL-8*)的表达^[18]。HMGB1 是一种非组蛋白核蛋白,可在大多数真核细胞的胞质、胞核中表达,而在 AM 胞核中的表达仅维持在基础水平;在炎症反应过程中,HMGB1 可作为一种重要的炎症介质促进免疫细胞(淋巴细胞、树突细胞、单核巨噬细胞等)分泌炎症因子(*TNF-α*、*IL-1*、*IL-8* 等)^[19-20]。Li 等^[21]发现在呼吸机及脓毒症引起的肺损伤中,HMGB1 可通

过诱导线粒体氧化性损伤和增加肺内皮细胞通透性加重肺损伤。Jiang 等^[22]发现,在 LPS 诱导的小鼠 ALI/ARDS 模型中,HMGB1 的表达明显增加,表明 HMGB1 可能参与 LPS 诱导的 ALI/ARDS 的发病机制。

本研究通过 LPS 体外诱导大鼠 AM 产生炎症反应,并检测了 miR-142-3p 的表达情况,结果显示 LPS 刺激后 miR-142-3p 的表达上升,且在 48 h 时达到高峰。在 LPS 诱导的大鼠 AM 中转染 miR-142-3p mimic 上调 miR-142-3p 的表达后,与未转染组相比,miR-142-3p 过表达组细胞中各种炎症细胞因子(*TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 和 *MIP-2β*) mRNA 的表达均显著下降,表明 miR-142-3p 参与了 LPS 诱导的 AM 的炎症反应过程。Kanaan 等^[8]研究发现,在 LPS 诱导的小鼠腹膜炎模型中,刺激 24 h 和 48 h 后 miR-142-3p 的表达均升高,而 HMGB1 的表达降低,表明 HMGB1 与 miR-142-3p 呈负相关。为探究 miR-142-3p 调控 LPS 诱导的 AM 炎症反应过程的具体机制,本实验检测了 LPS 处理后不同时间点 HMGB1 蛋白的表达情况,结果显示,LPS 刺激 6 h 后 HMGB1 的表达略微增加,至 24 h 时达到高峰,而至 48 h 时又下降到一定水平,表明 miR-142-3p 可能负向调控 HMGB1 的表达。为验证这一推测,本研究在大鼠 AM 中转染 miR-142-3p mimic 上调细胞中 miR-142-3p 表达,然后使用 LPS 分别诱导转染组和非转染组,检测 LPS 诱导的大鼠 AM 中过表达 miR-142-3p 对 HMGB1 mRNA 和蛋白的调控

作用,结果显示与未转染组相比,miR-142-3p 过表达组细胞中 HMGB1 mRNA 和蛋白的表达均显著下降。但 miR-142-3p 对 HMGB1 的影响机制尚不明确。有研究发现,miRNA 可通过调控 TRAF6 和 IRAK1 等激活 TLR4 下游信号,从而促进 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子大量释放,导致炎症反应加重^[23]。Qi 等^[24]发现,在鼠巨噬细胞体外实验中,上调 miRNA 的表达可负向调控 NF- κ B 的表达,减少炎症因子分泌,而下调 miRNA 的表达可正向调控 NF- κ B 表达,增加炎症因子分泌。研究表明,在缺氧/复氧诱导的小鼠心肌细胞中过表达 miR-142-3p 和抑制 HMGB1 基因的表达都可以抑制 TGF- β_1 /Smad3 信号通路,表明 miR-142-3p 可能通过 TGF- β_1 /Smad3 信号通路负向调控 HMGB1^[25]。Wang 等^[26]研究发现,在小鼠骨关节炎模型中,miR-142-3p 抑制 HMGB1 的表达后,NF- κ B 通道信号减弱,提示 miR-142-3p 通过 TGF- β_1 /Smad3 信号通路负向调控 HMGB1。miRNA 调控基因表达及信号传导通路的机制复杂,单个 miRNA 可能调控多个靶基因,单个靶基因可能需要多个 miRNA 调控;同时,同一 miRNA 在不同细胞中也可能调控不同靶基因。

综上所述,本研究表明在利用有效浓度的 LPS 体外诱导大鼠 AM 的炎症反应过程中,miR-142-3p 可能是通过负向调控 HMGB1 的表达发挥对炎症反应的干预作用。因此,miR-142-3p 有可能成为 ARDS 的治疗靶点。但是本实验还存在不足之处,即 miR-142-3p 负向调控 HMGB1 的具体机制尚不明确,还需进一步的探讨和研究。

[参考文献]

- [1] GORDON S, PLÜDDEMANN A, MARTINEZ ESTRADA F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262: 36-55.
- [2] TOCHIGI H, KAJIHARA T, MIZUNO Y, MIZUNO Y, TAMARU S, KAMEI Y, et al. Loss of miR-542-3p enhances IGFBP-1 expression in decidualizing human endometrial stromal cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40001.
- [3] GUPTA S, VERMA S, MANTRI S, BERMAN N E, SANDHIR R. Targeting microRNAs in prevention and treatment of neurodegenerative disorders [J]. *Drug Develop Res*, 2015, 76: 397-418.
- [4] TANG S T, WANG F, SHAO M, WANG Y, ZHU H Q. MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1 [J]. *Vasc Pharmacol*, 2016, 88: 48-55.
- [5] YU A, ZHANG T, ZHONG W, DUAN H, WANG S, YE P, et al. MiRNA-144 induces microglial autophagy and inflammation following intracerebral hemorrhage [J]. *Immunol Lett*, 2017, 182: 18-23.
- [6] XIAO P, LIU W L. MiR-142-3p functions as a potential tumor suppressor directly targeting HMGB1 in non-small-cell lung carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 10800-10807.
- [7] 周显军,陈军,沈峰,段于河,耿耿,李晓,等. miR-142-3p 调控高迁移率族蛋白 1 及对神经母细胞瘤顺铂化疗敏感性的影响 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36: 466-471.
- [8] KANAAN Z, BARNETT R, GARDNER S, KESKEY B, DRUEN D, BILLETER A, et al. Differential microRNA (miRNA) expression could explain microbial tolerance in a novel chronic peritonitis model [J]. *Innate Immun*, 2013, 19: 203-212.
- [9] HUANG L, WANG H, ZHOU Y, NI D, HU Y, LONG Y, et al. Apobec-1 complementation factor (AICF) inhibits epithelial-mesenchymal transition and migration of normal rat kidney proximal tubular epithelial cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17. pii: E197. doi: 10.3390/ijms17020197.
- [10] GRIFFITHS M, PROUDFOOT A. ARDS, up close and personal [J]. *Thorax*, 2016, 71: 1130-1136.
- [11] JIANG Y, ZENG Y, HUANG X, QIN Y, LUO W, XIANG S, et al. Nur77 attenuates endothelin-1 expression via downregulation of NF- κ B and p38 MAPK in A549 cells and in an ARDS rat model [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311: L1023-L1035.
- [12] SEBAG S C, BASTARACHE J A, WARE L B. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12: 1481-1496.
- [13] Z'GRAGGEN B R, TORNIC J, MÜLLER-EDENBORN B, REYES L, BOOY C, BECK-SCHIMMER B. Acute lung injury: apoptosis in

- effector and target cells of the upper and lower airway compartment[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161: 324-331.
- [14] 陈春玲,李涛平,朱丽华. MAPKs 信号阻断剂 U0126 对油酸致急性肺损伤大鼠肺泡 II 型上皮细胞中 AQP4 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29: 1525-1528.
- [15] LU X, LI X, HE Q, GAO J, GAO Y, LIU B, et al. MiR-142-3p regulates the formation and differentiation of hematopoietic stem cells in vertebrates[J]. *Cell Res*, 2013, 23: 1356-1368.
- [16] WANG X S, GONG J N, YU J, WANG F, ZHANG X H, YIN X L, et al. MicroRNA-29a and microRNA-142-3p are regulators of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119: 4992-5004.
- [17] SUN Y, VARAMBALLY S, MAHER C A, CAO Q, CHOCKLEY P, TOUBAI T, et al. Targeting of microRNA-142-3p in dendritic cells regulates endotoxin-induced mortality[J]. *Blood*, 2011, 117: 6172-6183.
- [18] XU G, ZHANG Z, WEI J, ZHANG Y, ZHANG Y, GUO L, et al. MicroR-142-3p down-regulates IRAK-1 in response to *Mycobacterium bovis*, BCG infection in macrophages[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93: 606-611.
- [19] YANG Q W, LU F L, ZHOU Y, WANG L, ZHONG Q, LIN S, et al. HMGB1 mediates ischemia-reperfusion injury by TRIF-adaptor independent Toll-like receptor 4 signaling[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2011, 31: 593-605.
- [20] THINSCHMIDT J S, COLON-PEREZ L M, FEBO M, CABALLERO S, KING M A, WHITE F A, et al. Depressed basal hypothalamic neuronal activity in type-1 diabetic mice is correlated with proinflammatory secretion of HMGB1[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 615: 21-27.
- [21] LI K, YANG J, HAN X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34: 114-128.
- [22] JIANG Z L, ZHOU Q L, GU C L, LI D D, ZHU L. Depletion of circulating monocytes suppresses IL-17 and HMGB1 expression in mice with LPS-induced acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312: L231-L242.
- [23] SABA R, GUSHUE S, HUZAREWICH R L, MANGUIAT K, MEDINA S, ROBERTSON C, et al. MicroRNA 146a (miR-146a) is over-expressed during prion disease and modulates the innate immune response and the microglial activation state[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7: e30832. doi: 10.1371/journal.pone.0030832.
- [24] QI J, QIAO Y, WANG P, LI S Q, ZHAO W, GAO C. MicroRNA-210 negatively regulates LPS-induced production of proinflammatory cytokines by targeting NF- κ B1 in murine macrophages[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586: 1201-1207.
- [25] WANG Y, OUYANG M, WANG Q, JIAN Z J. MicroRNA-142-3p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and fibrosis of cardiomyocytes by targeting high mobility group box 1[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38: 1377-1386.
- [26] WANG X Q, GUO Y Q, WANG C Y, YU H, YU X X, YU H. MicroRNA-142-3p inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting HMGB1 [J]. *Inflammation*, 2016, 39: 1718-1728.