

• 综述 •

微小 RNA-155 在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展*

张丹萍¹ 陈建荣¹ 陈金亮² 张冬梅^{3△}

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征;微小 RNA;微小 RNA-155;炎症

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.12.016

[中图分类号] R459.7,R56 [文献标志码] A

Research progress of microRNA-155 in acute respiratory distress syndrome

Summary MicroRNA-155 (miR-155) is involved in the regulation of multiple inflammatory pathways, triggering inflammatory cascade reactions and then participating in the occurrence and development of inflammatory diseases. Studies have shown that the abnormal expression of miR-155 plays an important regulatory role in the occurrence and development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). This article reviews the research progress of miR-155 in ARDS.

Key words acute respiratory distress syndrome;microRNA;microRNA-155;inflammatory

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是临床上常见的危重症之一,其特点是起病急骤、病因复杂,易波及多个系统并可迅速进展成多脏器功能障碍,加之缺乏特异性的检测指标,致使该综合征病死率高达 35%~40%^[1],严重威胁着患者的生命安全。miR-155 作为 miRNA 的重要成员之一,参与调控人体内多种细胞的功能,在先天性和适应性免疫反应、炎症反应、T 细胞分化、细胞因子产生、致癌和造血等生物过程中均发挥复杂且重要的作用^[1-6]。大量研究证明 miR-155 在 ARDS 发病机制中发挥了关键调控作用,本文就 miR-155 在 ARDS 中的表达及分子机制展开综述。

1 miR-155 概述

1.1 微小 RNA 生物学特性

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种短链非编码 RNA,其主要通过诱导信使 RNA (messenger-ribonucleic acid, mRNA) 降解或抑制 mRNA 翻译,参与调控转录后的基因表达。单个 miRNA 可以同时调控多个靶基因的表达,多个不同的 miRNA 也可以同时调控同一个基因的表达^[2,7],据临床研究人员估计,大约 60% 以上的蛋白质编码基因是由 miRNA 调控的,平均每个 miRNA 有 200 个靶标^[8],说明 miRNA 在蛋白质和相关基因表达的调控中发挥着极为广泛且重要的作用。越来越多的研究表明 miRNA 不仅在机体正常发育

方面发挥着关键作用,而且与一些肺部炎症性疾病及恶性肿瘤的发生发展紧密相关^[3,9]。

1.2 miR-155 生物学特性

miR-155 由宿主基因 *miR155HG* 编码,该基因最初被确定为 B 细胞整合簇 (B-cell integration cluster, BIC) 基因。BIC 基因由 3 个外显子组成,而 miR-155 位于其第 3 个外显子处,其表达水平受 BIC 转录和 miRNA 加工过程中的各环节影响。一般来说,单个 miRNA 是保守的,即在小鼠和人类中发挥类似的作用^[2,7]。Chen 等^[10]研究表明人类的 BIC 基因与鸡和小鼠基因具有 78% 的同一性,并在脾脏和胸腺中强表达,在其他组织中弱表达。miR-155 的表达在不同的细胞类型和组织环境中有所不同,并受多种信号转导途径的调控^[8]。内源 pri-miR-155 在细胞核中被转录,且被加工成 65 个核苷酸长的茎环前体 miRNA,该茎环前体经过进一步加工、裂解后形成了成熟的 miR-155,miR-155 可被载入 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA induced silencing complex, RISC) 中,保存在 RISC 中的 miR-155 可通过结合靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'-UTR) 来抑制靶 mRNA 翻译,进而调控人体内细胞增殖、分化及凋亡等一般生命代谢活动^[8]。越来越多的研究表明 miR-155 的异常表达与多种炎症相关的疾病有关,并在小鼠模型中得到证明^[2,11-13]。由此深入探索 miR-155 在 ARDS 中的作用具有极重大意义。

2 miR-155 参与炎症反应的分子机制

miR-155 是一个与多种炎症疾病均有密切关系的多功能 miRNA,据相关研究表明,其在 ARDS^[3,14-20]、类风湿性关节炎^[4]、胃炎^[21]、哮喘^[22-23]、肝炎^[24]、胰腺炎^[25-27] 等多种炎症疾病中异

* 基金项目:南通市科技计划项目 (No:HS2018002)

¹ 南通大学第二附属医院急诊科 (江苏南通,226001)² 南通大学第二附属医院呼吸与危重症医学科³ 南通大学第二附属医院临床试验中心

△ 审校者

通信作者:陈建荣, E-mail: drchenjr@163.com

常表达。

2.1 长链非编码 RNA(long non-codingRNA, lncRNA)对 miR-155 的调控作用

lncRNA 是一种不参与蛋白质编码的功能性 RNA 分子^[28],其可通过“分子海绵”作用、介导 mRNA 降解、形成 miRNA 的前体物质等多种方式调控相关 miRNA 的功能^[29]。Wang 等^[30]研究发现在细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的急性肾损伤小鼠模型中,lncRNA 癌易感性候选基因 2(lncRNA cancer susceptibility 2, lncRNA CASC2)可以直接结合 miR-155 抑制 miR-155 的表达,并抑制经典核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路的激活,众所周知,NF- κ B 在炎症性疾病中起着关键作用,NF- κ B 的激活可以增加炎性细胞因子的分泌,加重败血症诱导的多器官组织损伤。lncRNA CASC2 可通过调节 miR-155 和 NF- κ B 信号通路改善脓毒症引起的急性肾损伤^[30]。

Liang 等^[23]研究证实 lncRNA 转移相关肺腺癌转录物 1(metastatic associated lung adenocarcinoma transcription 1, MALAT1)能够通过充当“海绵”作用来调节 CD4+ T 细胞中的 miR-155 表达,从而参与调节 CD4+ T 细胞内的 Th1/Th2 平衡,参与哮喘炎症的调控。此外,Chen 等^[31]发现 lncRNA 核富集转录体 1(lncRNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1, lncRNA NEAT1)可通过直接与 miR-155 结合调控 MyD88/NF- κ B 轴从而参与介导肺炎相关疾病中的细胞损伤和炎症反应。

2.2 miR-155 对 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)的作用

在 LPS 介导的脓毒症小鼠模型中,TLR4 可直接识别 LPS,并可通过 NF- κ B 或 JNK/SAPK 途径启动细胞内的信号转导从而在激活机体天然免疫的过程中起到关键作用^[6,32]。McCoy 等^[33]通过相关研究表明在 LPS 介导下,TLR4 可以通过激活 PI3K 导致 PIP3 的产生以及 MAPK 和 NF- κ B 炎性通路的激活诱导炎症反应,且表示 SHIP1 会抑制 TLR 信号转导从而起到抗炎的作用,而 miR-155 可通过负向调控 SHIP1 的表达促使 PIP2 转化为 PIP3 从而参与 TLR4 诱导 NF- κ B 炎性通路加重炎症反应,后 Simmonds 等^[32]已证实 miR-155 可被 TLR4 的配体、LPS 和 TNF 等不同程度诱导表达上调,且参与 TLR 信号通路下游因子 NF- κ B 途径的调控,从而参与脓毒症中进一步的炎症级联反应。除此,Simmonds 等^[32]也已证实 miR-155 可通过降低靶基因 SHIP1 的表达并促进 TLR4 参与识别、激活 MyD88-IRAK-4-TRAF6-NF- κ B 和 TRIF-TRAF3-IRF3 两条炎性信号通路,并诱导巨

噬细胞、树突状细胞和一些上皮细胞分泌促炎细胞因子,从而在脓毒症小鼠模型中起重要促炎作用,Chen 等^[6]表示 TLR4 对于启动全身炎症反应和导致脓毒症多器官功能障碍至关重要。

由此说明 miR-155 可能参与调控 TLR4 的表达及功能,从而起到炎症反应中的主开关的作用,并影响脓毒症的病理生理过程^[32]。

2.3 miR-155 对沉默调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)的作用

通过控制炎症细胞因子的产生,SIRT1 在抑制炎症反应中发挥重要作用^[34-35]。Tuerdi 等^[35]研究发现 miR-155 在多发伤诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)小鼠模型和 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型中均表达上调,并抑制 SIRT1 的表达。体内及体外实验研究表明,过表达的 miR-155 可通过负性调控 SIRT1 显著加重脓毒症和多发伤诱导的细胞凋亡和炎症反应,并且促进肺损伤的进一步发展。

除此,Wang 等^[36]研究发现在糖尿病肾病患者(diabetic kidney disease, DKD)中,miR-155 表达水平明显升高,其后通过构建 DKD 小鼠模型进行相关研究发现肾小管上皮细胞(human renal tubular epithelial cells, HK-2)中的 miR-155 上调可通过抑制 SIRT1,激活 P53 并形成正反馈回路,从而表明 p53/miR-155/SIRT1 的信号轴可能参与肾损伤及相关炎症反应的发生^[36]。

3 miR-155 与 ARDS

3.1 miR-155 与 ARDS 的临床相关性

在 ARDS 中,细胞毒性介质和炎症性介质等的激活和释放以及肺泡上皮细胞的受损,会造成肺组织不同程度的损伤^[37-39],导致 ARDS 的发病和进展。miR-155 在 ARDS 患者血清中表达上调^[14-16],并可通过激活和释放 IL-1 β 、TNF- α 等多个炎症介质发挥促炎作用从而加重 ARDS 的肺部损伤和炎症反应。Wang 等^[1]通过研究发现 miR-155 表达水平与炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平及 ARDS 的严重程度呈正相关,与氧合指数(PaO₂/FiO₂)呈负相关,并证实血浆中 miR-155、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平对于 ARDS 早期诊断具有较高的敏感度和特异度^[1,19,40]。另外,Liu 等^[18]研究证实在新生猪 ARDS 模型中抑制 miR-155 表达后,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达水平明显降低,而抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的表达水平显著升高,ARDS 模型组中的肺部炎症和损伤也得到改善。由此我们可以推测 miR-155 的高表达不仅对 ARDS 相关病情的严重程度有一定预警作用,而且还可能成为 ARDS 的治疗靶标,这与 Peck 等^[20]得出来的研究结论基本一致。总之,这些研究均表明,miR-155 在促进肺部炎症中发挥了重要作用,

由此推测靶向抑制 miR-155 应是可以改善甚至治愈 ARDS 等炎症疾病的一个重要治疗措施。

3.2 miR-155 调控 ARDS 的分子机制

3.2.1 miR-155 与炎症因子 产生 ARDS 的最常见原因是脓毒症,虽然脓毒症相关的 ARDS 的发病机制尚未完全清楚,但很明显,炎症细胞介导的不受控制的炎症反应是其发病的关键。Chen 等^[6]表明 miR-155 可以靶向多种炎症介质,包括 TNF- α 和干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ),后其表明在脓毒症中 miR-155 可通过靶向抑制肌醇 5'磷酸酶 1 (SH2 domain-containing inositol 5'-phosphatase 1, SHIP1) 和细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS1) 的表达,促进巨噬细胞增殖和 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的分泌,并参与调控 IFN- γ 诱导的 JAK2/STAT1 通路和 TLR/NF- κ B 信号传导通路,从而促进并加重脓毒症的炎症反应。另外,miR-155 通过下调靶基因 SHIP1 的表达,促进 PI3K/AKT 信号通路的激活和促炎细胞因子的分泌^[6]。Gong 等^[41]表明 M2 型巨噬细胞主要通过 IL-4/IL-13/STAT6 信号通路发挥抗炎功能。而 Chen 等^[6]表明 miR-155 可通过直接靶向 IL-13 受体 α_1 , 导致 STAT6 的激活减弱并抑制巨噬细胞向 M2 型极化,使 miR-155 的过表达导致巨噬细胞表型向具有促炎作用的 M1 型极化但抑制其向具有抗炎作用的 M2 型极化,除此,在脓毒症中 miR-155 会抑制抗炎因子 IL-10 的产生,介导炎症反应的失调,从而具有促炎和细胞毒性功能^[6]。

Simmonds 等^[32]研究发现 miR-155 可被多种炎症因子诱导使其表达上调,包括 LPS 和 TNF- α 。Jiang 等^[17]研究表明上调的 miR-155 可显著增加 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子的表达水平。这些均表明 miR-155 表达的增加与炎症细胞因子产生的增加紧密相关,均可进一步引起并加重 ARDS 中的炎症反应,促使 ARDS 患者病情进一步恶化。

3.2.2 miR-155 对肺泡 II 型上皮细胞 (alveolar type II epithelial cell, AT II) 的作用 骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMSC) 是一类起源于中胚层的成体干细胞。BMSC 可以分化成多种细胞,包括 AT II 细胞^[42-43]。Jiang 等^[17]证实 miR-155 可通过抑制 Wnt 信号通路中蛋白质的表达水平,减弱 BMSC 向 AT II 细胞的分化,从而参与并促进 ARDS 的发生发展。Woods 等^[2]构建甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 诱导的 ARDS 小鼠模型,并通过相关研究发现 miR-155 与 AT II 细胞离子转运、表面活性蛋白合成及磷脂合成的受损相关,并表明 AT II 细胞中的 miR-155 在 IAV 诱导的 ARDS 发病中有重要的作用。后证实

miR-155 在 AT II 细胞的表达水平与肺损伤及肺水肿的严重程度紧密相关,且表明 AT II 细胞中 miR-155 的敲除可显著缓解 ARDS 中的炎症反应及表示 miR-155 可能作为 IAV 诱导的 ARDS 的新疗法的重要靶点,由此猜测 miR-155 可能是 AT II 细胞转录和翻译的遗传调控因子,并对 ARDS 的发生发展有重要影响^[2]。

3.2.3 miR-155/NF- κ B 信号通路 NF- κ B 指一类转录因子家族,这些因子参与调节多种生物反应,比如细胞增殖、迁移和细胞凋亡,并且已在许多炎症疾病中检测到异常 NF- κ B 的激活^[44]。Xin 等^[45]研究发现 miR-155 可直接与糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) mRNA 的 3'-UTR 结合抑制 GSK-3 β 表达,并通过抑制 GSK-3 β 的表达来激活 NF- κ B 途径,从而参与细胞增殖和凋亡,并证实抑制 miR-155/GSK-3 β -NF- κ B 信号通路后具有显著的抗炎作用。由此推测 miR-155 可能通过 GSK-3 β 和 NF- κ B 信号通路在巨噬细胞活化以及炎症反应加重方面发挥关键作用。

除此之外,Liu 等^[18]研究发现在新生猪 ARDS 模型中,miR-155 可以通过靶向抑制 κ B Ras1, 促进 NF- κ B 通路的激活,上调炎症因子,诱导持续炎症状态和导致炎症性疾病,并指出抑制 miR-155/NF- κ B 信号通路能明显缓解炎症反应及可显著削弱促炎细胞因子的表达。Simmonds 等^[32]也已证明了 miR-155/NF- κ B 信号在炎症级联反应的开始中起着重要作用。由此说明 miR-155/NF- κ B 信号通路在 ARDS 的发生发展中起重要调控作用。

4 总结与展望

总之,当前研究表明,ARDS 患者的血清中可观察到更高水平的 miR-155,并证明 miR-155 可加重小鼠和细胞模型中脓毒症肺损伤的炎症反应。当然,已有研究还有许多局限性,还需要解决一些问题,比如:虽然 miR-155 在 ARDS 中上调,但目前还不清楚其是否具有足够的特异度和敏感度,可以被用作临床生物标志物;且 ARDS 是一种全身性炎症综合征疾病,通常涉及多种脏器损伤造成多脏器功能障碍,miR-155 是否在不同组织或器官中呈现不同程度的促炎效果,以及 miR-155 在 ARDS 的众多并发症中是否发挥了特定作用也尚不清楚,抑制 miR-155 表达或者抑制其与靶基因结合被认为具有一定的抗炎作用,但其中的治疗价值仍值得深入研究。

综上所述,miR-155 作为一种促炎因子在 ARDS 中发挥了重要作用是毋庸置疑的,并可能通过检测 miR-155 的表达水平来评估临床上 ARDS 患者的严重程度,有望成为 ARDS 早期诊断标志物和潜在治疗靶标。我们对 miR-155 在 ARDS 中

发挥作用的认知也在逐渐深入,但 miR-155 在 ARDS 的发生发展中具体的调节分子机制及在适当的细胞或组织中 miR-155 的最佳浓度仍需进一步确定和探讨,且在当今 ARDS 早期诊断和治疗标准有限的情况下,对 miR-155 展开深入研究或许会为 ARDS 的临床诊疗提供新的思路和科学依据。

参考文献

- [1] Wang ZF, Yang YM, Fan H. Diagnostic value of miR-155 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(7):300060520943070.
- [2] Woods PS, Doolittle LM, Rosas LE, et al. Increased expression of microRNA-155-5p by alveolar type II cells contributes to development of lethal ARDS in H1N1 influenza A virus-infected mice[J]. *Virology*, 2020, 545:40-52.
- [3] De Smet EG, Van Eeckhoutte HP, Avila Cobos F, et al. The role of miR-155 in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD[J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(3):423-436.
- [4] Li H, Liu P, Gong Y, et al. Expression and function of miR-155 in rat synovial fibroblast model of rheumatoid arthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1):786-792.
- [5] Michaille JJ, Awad H, Fortman EC, et al. miR-155 expression in antitumor immunity: The higher the better? [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(4):208-218.
- [6] Chen M, Wang F, Xia H, et al. MicroRNA-155: Regulation of Immune Cells in Sepsis[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:8874854.
- [7] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1202-1207.
- [8] Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(6):321-330.
- [9] Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, et al. Pulmonary infections complicating ARDS[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12):2168-2183.
- [10] Chen L, Gao D, Shao Z, et al. miR-155 indicates the fate of CD4+ T cells[J]. *Immunol Lett*, 2020, 224:40-49.
- [11] Yadav H, Thompson BT, Gajic O. Fifty Years of Research in ARDS. Is Acute Respiratory Distress Syndrome a Preventable Disease? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(6):725-736.
- [12] D'Alessio FR. Mouse Models of Acute Lung Injury and ARDS [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1809:341-350.
- [13] McNicholas BA, Rooney GM, Laffey JG. Lessons to learn from epidemiologic studies in ARDS[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(1):41-48.
- [14] Liu F, Nie C, Zhao N, et al. MiR-155 Alleviates Septic Lung Injury by Inducing Autophagy Via Inhibition of Transforming Growth Factor- β -Activated Binding Protein 2[J]. *Shock*, 2017, 48(1):61-68.
- [15] Zheng Y, Liu SQ, Sun Q, et al. Plasma microRNAs levels are different between pulmonary and extrapulmonary ARDS patients; a clinical observational study [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):23.
- [16] Jiang K, Yang J, Guo S, et al. Peripheral Circulating Exosome-Mediated Delivery of miR-155 as a Novel Mechanism for Acute Lung Inflammation[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10):1758-1771.
- [17] Jiang J, Song Z, Zhang L. miR-155-5p Promotes Progression of Acute Respiratory Distress Syndrome by Inhibiting Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Alveolar Type II Epithelial Cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:4330-4338.
- [18] Liu ZQ, Feng J, Shi LL, et al. Influences of miR-155/NF- κ B signaling pathway on inflammatory factors in ARDS in neonatal pigs[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(16):7042-7048.
- [19] Pattarayan D, Thimmulappa RK, Ravikumar V, et al. Diagnostic Potential of Extracellular MicroRNA in Respiratory Diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(3):480-492.
- [20] Peck TJ, Hibbert KA. Recent advances in the understanding and management of ARDS [J]. *F1000Res*, 2019, 8:F1000 Faculty Rev-1959.
- [21] Prinz C, Weber D. MicroRNA (miR) dysregulation during *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and cancer development: critical importance of miR-155[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(10):894-904.
- [22] Zhou H, Li J, Gao P, et al. miR-155: A Novel Target in Allergic Asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):1773.
- [23] Liang Z, Tang F. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering Th1/Th2 balance of asthma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2):BSR20190397.
- [24] 欧阳奕, 符小玉, 谭德明, 等. 慢性乙型肝炎患者体内不同来源标本中 miR-146a 和 miR-155 的表达 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(8):845-849.
- [25] Wan J, Yang X, Ren Y, et al. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4):303.
- [26] Zhang X, Chu J, Sun H, et al. MiR-155 aggravates impaired autophagy of pancreatic acinar cells through targeting Rictor [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(2):192-199.
- [27] Gong R, Jiang Y. Non-coding RNAs in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:309.
- [28] Han Y, Liu Y, Yang C, et al. LncRNA CASC2 inhibits hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell

- proliferation and migration by regulating the miR-222/ING5 axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 21.
- [29] Chen L, Zhou Y, Li H. LncRNA, miRNA and lncRNA-miRNA interaction in viral infection[J]. *Virus Res*, 2018, 257: 25-32.
- [30] Wang M, Wei J, Shang F, et al. Long noncoding RNA CASC2 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by regulating the miR155 and NF κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(5): 1554-1562.
- [31] Chen LJ, Li JM, Zhang WD, et al. LncRNA NEAT1 activates MyD88/NF- κ B pathway in bronchopneumonia through targeting miR-155-5p[J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(2): 104-113.
- [32] Simmonds RE. Transient up-regulation of miR-155-3p by lipopolysaccharide in primary human monocyte-derived macrophages results in RISC incorporation but does not alter TNF expression[J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 43.
- [33] McCoy CE, Sheedy FJ, Qualls JE, et al. IL-10 inhibits miR-155 induction by toll-like receptors[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(27): 20492-20498.
- [34] Chen C, Zhou M, Ge Y, et al. SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187: 111215.
- [35] Tuerdi B, Zuo L, Ma Y, et al. Downregulation of miR-155 attenuates sepsis-induced acute lung injury by targeting SIRT1[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(9): 4483-4492.
- [36] Wang Y, Zheng ZJ, Jia YJ, et al. Role of p53/miR-155-5p/sirt1 loop in renal tubular injury of diabetic kidney disease[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 146.
- [37] Rajasekaran S, Pattarayan D, Rajaguru P, et al. MicroRNA Regulation of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(10): 2097-2106.
- [38] Umbrello M, Formenti P, Bolgiaghi L, et al. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1): 64.
- [39] Neto AS, Dessap AM, Papazian L. Focus on ARDS[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10): 1495-1497.
- [40] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment[J]. *JAMA*, 2018, 319(7): 698-710.
- [41] Gong M, Zhuo X, Ma A. STAT6 Upregulation Promotes M2 Macrophage Polarization to Suppress Atherosclerosis[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2017, 23: 240-249.
- [42] Zhu Z, Zhang R, Liang L, et al. Whole blood microRNAs as a prognostic classifier for acute respiratory distress syndrome 28-day mortality[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11): 1824-1825.
- [43] Liu H, Li D, Zhang Y, et al. Inflammation, mesenchymal stem cells and bone regeneration[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 393-404.
- [44] Khongthong P, Roseweir AK, Edwards J. The NF-KB pathway and endocrine therapy resistance in breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(6): R369-R380.
- [45] Xin Y, Yuan Q, Liu C, et al. MiR-155/GSK-3 β mediates anti-inflammatory effect of Chikusetsusaponin IVa by inhibiting NF- κ B signaling pathway in LPS-induced RAW264.7 cell[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18303.

(收稿日期: 2021-09-21)