

武志慧,孙晓林,王慧. miRNA-125 家族与自身免疫性疾病关系的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 128-136.
Wu ZH, Sun XL, Wang H. Research progress on the relationship between miRNA-125 family and autoimmune diseases [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 128-136.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.018

miRNA-125 家族与自身免疫性疾病关系的研究进展

武志慧¹, 孙晓林¹, 王 慧^{2*}

(1. 包头医学院第一附属医院中心实验室(内蒙古自治区自体免疫学重点实验室), 内蒙古 包头 014010;
2. 包头医学院第一附属医院风湿免疫科, 内蒙古 包头 014010)

【摘要】 MicroRNAs(miRNAs)是一类内源性非编码小分子 RNA, 长度为 20~23 个核苷酸。MicroRNA-125(miR-125)是一个高度保守的 miRNA 家族, 由 miR-125a、miR-125b-1 和 miR-125b-2 组成。越来越多的证据表明 miR-125 参与体内的多种病理生理过程, 调节包括免疫细胞在内的多种细胞的稳态和分化, 与多种自身免疫性疾病密切相关, 有望成为新的治疗靶点。本文综述了 miR-125 家族与自身免疫性疾病、免疫细胞的关系及其最新研究进展。

【关键词】 miR-125b; 自身免疫性疾病; 免疫调节

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 09-0128-09

Research progress on the relationship between miRNA-125 family and autoimmune diseases

WU Zhihui¹, SUN Xiaolin¹, WANG Hui^{2*}

(1. Central Laboratory of Baotou Medical College, Key Laboratory of Autoimmunology, Baotou 014010, China.
2. Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010)

【Abstract】 MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous non coding small RNA, with a length of 20~23 nucleotides. MicroRNA-125 (miR-125) is a highly conserved miRNA family, which is composed of miR-125a, miR-125b-1 and miR-125b-2. More and more evidences show that miR-125 participates in a variety of pathophysiological processes *in vivo*, regulates the homeostasis and differentiation of a variety of cells, including immune cells, and is closely related to a variety of autoimmune diseases, which is expected to become a new therapeutic target. This paper reviews the relationship between miR-125 family and autoimmune diseases and immune cells.

【Keywords】 miR-125b; autoimmune diseases; immunoregulation

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是机体免疫功能紊乱、免疫细胞活化、自身抗体和免疫复合物大量产生导致多种组织器官功能受损为特征的一大类疾病, 主要包括类风湿性关节炎、系

统性红斑狼疮、干燥综合征等^[1]。近年来, AID 患病率呈上升趋势, 已成为危害人类健康的重要疾病之一^[2]。临床中通常以非甾体抗炎药^[3]、改善病情抗风湿药^[4]等药物治疗为主。虽然 AID 的诊断及治

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(81860294, 81860295); 内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2019MS08055, 2021MS08045); 内蒙古自治区科技计划项目(201802089, 2019GG052)。

【作者简介】 武志慧(1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向: miRNA 与自身免疫性疾病的关系。E-mail: 1183439326@qq.com

【通信作者】 王慧(1977—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 风湿免疫。E-mail: wanghui@126.com

疗已经取得了显著进展,但仍会出现胃肠道症状、造血系统异常、肝肾功能异常等不良反应^[5-6],患者预后不理想。近年来,国内外研究学者发现微小 RNA (microRNA, miRNA) 参与多种 AID 的病理过程^[7-8],其中 miRNA-125 在 AID 中的作用备受关注。Xiu 等^[9]发现 miRNA-125b-5p 对甲状腺功能减退有调控作用,还有研究发现 miRNA-125 家族(包括 miRNA-125a、miRNA-125b1、miRNA-125b2)在过表达时,通过促进细胞增殖、减少细胞凋亡对小鼠造血系统起到调控作用^[10],Vasu 等^[11]研究证实 I 型糖尿病患者血清中 miRNA-125 水平与胰岛自身抗体水平呈正相关。以上研究表明,miRNA-125 家族在 AID 中起到一定的调控作用,本文对 miRNA-125 家族与 AID 关系的研究进展作一综述,旨在为 AID 的研究和治疗提供新思路。

1 miRNA 的表达与功能

miRNA 是一类单链非编码小分子 RNA,在多种生物学过程中调控基因的表达^[12],包括细胞的增殖、分化和凋亡等生理过程^[13-15]。miRNA 通过 RNA 聚合酶 II 转录形成一条内部具有发夹结构的双链 miRNA (pri-miRNA)。细胞核内的 pri-miRNA 在 RNA 结合蛋白 Dgcr 8 和 RNase III DROSHA 共同作用下切割成一个长度约 60 nt 的前体 miRNA (pre-miRNA)。pre-miRNA 与核输出蛋白 Exportin-5 结合后共同出核转运至细胞质,在细胞质中被 RNase III Dicer 切割成一条长约 22 nt 的成熟的 miRNA^[16-17]。该双链 RNA 被整合形成 RNA 诱导沉默复合体 (RISC),RISC 通过引导链 miRNA 的 Argonaute (AGO) 蛋白与靶 miRNA 中的 3' 非翻译区 (UTR) 结合,抑制蛋白翻译或促进 mRNA 降解。以上为 miRNA 生物合成的经典途径。除典型途径外,还存在一些非经典途径,如部分 miRNA 可来源于 RNA 内含子^[18]。大多数 miRNA 对基因表达起下调作用,部分 miRNA 促进基因的表达^[19-21]。此外,miRNA 与其靶 mRNA 之间并非一一对应的关系,一种 miRNA 可能调控多个 mRNA 靶点,一个 mRNA 靶点也可以被多种 miRNA 调控^[22]。

2 miRNA-125 概述

1993 年在线虫中发现第一个 miRNA (lin-4 和 let-7)^[23-24],至今,人类基因组中已经发现 2000 个 miRNA,在过去 miRNA 的潜在作用被忽略,但已有

研究证实 miRNA 的异常表达在自身免疫性疾病的发病机制中具有至关重要的作用^[22],其中高度保守的 microRNA-125 (miR-125) 家族受到广泛关注。

2.1 miRNA-125 家族的染色体定位

在人类基因组中,miR-125 家族分为 hsa-miR-125a、hsa-miR-125b 亚家族,其中 hsa-miR-125b 亚家族又分为 miR-125b-1 和 miR-125b-2^[25]。转录 miR-125a 的基因位于靠近 Hsa-miR-99b 和 Hsa-let-7e 的 19 号染色体上。miR-125b 由位于 11 号染色体上的 Hsa-miR-100、Hsa-let-7a-2 和 21 号染色体上的 Hsa-miR-99a、Hsa-let-7c 分别转录,并形成 miR-125b-1 和 miR-125b-2^[26]。根据 pre-miRNA 剪切位点不同 (3' 端和 5' 端),每个 miR-125 家族成员都可进一步分为 pre-miRNA-3p 和 pre-miRNA-5p,其中 miR-125-5p 表达量更高^[27]。

2.2 miRNA-125 家族的表达调控

miR-125 家族的生物学作用受到多种因素调节。在染色体水平上,主要通过染色体异位的方式进行调控,例如,t(2;11)(p21;q23)和 t(11;14)(q24;q32)染色体易位导致骨髓增生异常综合征和急性淋巴细胞白血病中 miR-125b-1 的过度表达^[28-30]。在基因水平上,甲基化是一种普遍存在的 RNA 转录后修饰方式,RNA 甲基转移酶 NSun2 对 pre-miR-125b 1/2、miR-125b 1/2 的甲基化作用,可抑制 pre-miR-125b2 向 miR-125 的加工过程,减弱 miR-125 对 RISC 的招募,并可减弱 miR-125b 在沉默基因中的作用^[31]。在转录水平上,PPAR γ 通过与 miR-125b 启动子上游反应元件的直接结合,促进 miR-125b 的表达^[32]。此外,上调 miR-125a 和 miR-125b 的表达水平可抑制卵巢癌细胞的侵袭和迁移能力^[33]。

3 miRNA-125 家族与免疫细胞的关系

3.1 粒细胞

多能造血干细胞分化为髓系干细胞和淋巴系干细胞,其中髓系干细胞分化出粒细胞祖细胞,包括嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞^[34]。

miR-125a 在小鼠和人类造血干细胞 (HSCs) 中呈高表达,能够增强小鼠 HSCs 和祖细胞的迁移能力、生存能力以及更新能力^[35],其持续表达是诱导小鼠 HSCs 具有再生活性的必要条件^[36]。miR-125b 通过调节 CBF β 、ETS1、c-JUN 和 STAT3 等途径影响髓系干细胞的分化及转化^[28,37-38],miR-125 在中性

粒细胞、T 细胞、单核细胞、浆细胞样树突状细胞中均有特异性表达^[39],并对粒细胞的生成具有调节作用,miR-125a 能促进未成熟粒细胞的增殖^[40]。敲除小鼠的 miR-125a 基因会影响 G-CSF 信号传导,导致骨髓及循环系统中的中性粒细胞百分比降低,进一步研究发现,粒细胞生成的关键抑制因子 SOCS3 是 miR-125a 的直接靶基因^[41]。一项小鼠骨髓干细胞的体外研究发现,过表达 miR-125b 通过靶向 STAT3 辅助因子 c-JUN 和 Jund,阻断 G-CSF 诱导的粒细胞分化^[39]。在稳态条件下,粒细胞中过表达 miR-125b 可抑制粒细胞趋化性,而在炎症状态下,过表达 miR-125b 会导致小鼠存活率显著降低,总之,过表达 miR-125b 可能以炎症依赖的方式负调控粒细胞功能^[42]。

3.2 巨噬细胞

单核细胞分化为两种不同极化类型的巨噬细胞。经典活化途径是由 Toll 样受体 (TLR) 配体 (如 LPS、IFN- γ) 刺激巨噬细胞诱导产生具有促炎性的 M1 型巨噬细胞,替代活化途径是由 Th2 样细胞因子 (如 IL-4) 刺激巨噬细胞诱导产生具有抗炎性的 M2 型巨噬细胞^[43-44]。

miRNA 在巨噬细胞极化和炎症反应中发挥着重要的调节作用。miR-125a 在 M1 巨噬细胞中通过 Notch 信号通路与宿主基因 RBP-J 位点结合而表达水平上调^[45]。miR-125a-5p 在 M2 巨噬细胞中可能抑制了 TNFAIP3 编码的负调节因子 A20 的表达,增强了 NF- κ B 信号通路而表达上调^[46],并通过靶向 B7-H4 调节巨噬细胞的炎症状态^[47]。miR-125b 通过抑制促凋亡蛋白 BIK 和 MTP 18 的表达影响线粒体的功能,促进细胞凋亡,从而调节 M1 巨噬细胞对炎症的适应性^[48],其在巨噬细胞中的表达量高于其他免疫组织,并可促进 M1 巨噬细胞和 T 细胞活化、改善抗原呈递^[49]。在全身炎症反应中,miR-125b 可抑制 TNF- α mRNA 的翻译^[50],并在人巨噬细胞 NF- κ B 通路中起负调节作用^[51]。在小鼠巨噬细胞中,miR-125b 过表达增加了 IFN- γ 的表面激活标记物的表达,抑制 M1 型巨噬细胞活化的负性调控因子—IFN 调节因子 4 (IRF 4) 的表达,从而影响巨噬细胞的分化^[49],并通过靶向调控 STAT3 影响细胞的增殖与分化^[38]。miR-125b 还是单核细胞和 CD8⁺T 细胞内高表达的炎症趋化因子配体 4 (CCl4) 的负调节因子,参与了与年龄相关的免疫功能的改变^[52]。

3.3 T 细胞

T 细胞需要经历一个多阶段的发育过程。HSC/MPP 细胞分化为共同淋巴前体 (CLP) 细胞,在胸腺中进一步分化为双阴性 (CD4⁻、CD8⁻)、双阳性 (CD4⁺、CD8⁺) 和单阳性 (CD4⁺ 为辅助性 T 细胞、CD8⁺ 为杀伤性 T 细胞) 胸腺细胞。并逐步发育为各种效应 T 细胞^[53]。T 细胞通过 T 细胞抗原受体 (TCR) 识别抗原,大多数 TCR 由 α 、 β 链或 γ 、 δ 链组成,分别定义为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞^[54]。

miR-125 家族在各种 T 细胞类型中具有不同的表达谱。在 $\gamma\delta$ T 细胞中 miR-125b-5p 的表达量低于 $\alpha\beta$ T 细胞,miR-125b-5p 过表达可抑制 $\gamma\delta$ T 细胞活化,并促进其凋亡,敲低 miR-125b-5p 可促进 $\gamma\delta$ T 细胞的体外细胞毒性^[55],miR-125b-5p 还可以调控白三烯合成的关键酶 5-脂氧合酶 (5-LO) 参与免疫炎症反应^[56]。Rossi 等^[57] 研究发现,miR-125b 通过调控分化过程中的多个编码基因来抑制 CD4⁺T 细胞分化,维持 CD4⁺T 细胞的初始状态。过表达 miR-125b 可通过靶向肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 3 (A20) 增加急性 T 淋巴细胞白血病 CD4⁺ 细胞的数量,增加 T 细胞的葡萄糖摄取和耗氧量^[58]。miR-125a 在 T 细胞中高表达,通过 IL-6-STAT3 信号通路调节 Treg 的功能^[59],微 RNA-125a 通过靶向 ETS-1 抑制炎症性肠病患者的肠黏膜炎症此外,通过抑制效应 T 细胞因子 (Stat3、IFN- γ 和 IL-13) 来稳定 Treg 细胞的免疫调节能力^[60]。一项纳入 30 例 ITP 患者的研究表明,miR-125a-5p 可以降低 ITP 患者血浆中 CD4⁺T 细胞 CXCL 1 的水平^[61],过表达 miR-125a-5p 可促进 Foxp 3 的表达,抑制 ROR γ t 的表达,参与诱导 ITP 中 Treg/Th17 的免疫失衡^[62]。在脓毒症小鼠中过表达 miR-125 可以增加 T 细胞、NK 细胞活性及免疫球蛋白的表达,并抑制炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 的释放和 T 细胞的凋亡^[63]。而 miR-125a 作为 Lnc-ITSN1-2 的海绵,可以刺激 IBD 患者血液中 Th1/Th17 细胞的分化^[64],通过靶向 ETS1 抑制 IBD 患者的肠黏膜炎症反应,促进了 IBD CD4⁺T 细胞向 Th1 细胞分化^[65]。

3.4 B 细胞

B 细胞经历发育和分化两个阶段,在骨髓中从 CLP 细胞发育为未成熟 B 细胞,进入循环系统后,在外周淋巴器官中,B 细胞在抗原的刺激下分化为免疫能力强的并可与特异抗原结合的成熟 B 细胞^[66]。

正常 B 细胞的发育需要 miR-125 表观沉默^[27], miR-125a 通过调节 NF- κ B 通路,抑制急性髓系白血病(AML) HL 60 细胞增殖和侵袭能力,阻断细胞 G2/M 期的周期^[67]。miR-125b 在骨髓细胞中表达明显,但在 B 淋巴细胞分化过程中表达沉默,过表达 miR-125b 导致骨髓窦内未成熟 B 细胞滞留并导致其凋亡增加,进一步研究发现,骨髓释放未成熟 B 细胞过程的关键调控因子 S1PR1 是 miR-125b 的直接作用靶点。强制表达 S1PR1 或采用 CRISPR/Cas9 介导的基因工程技术(在 S1PR1 3' UTR 中编辑 miR-125b 的结合位点),可以改善 B 细胞的滞留情况^[27]。在多发性骨髓瘤和自身免疫性疾病中 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1(BLIMP-1)和 IFN 调节蛋白-4(IRF-4)呈高表达,并且是浆细胞分化所必需的转录因子,miR-125a、miR-125b 在淋巴滤泡生发中心(GC)的 B 淋巴细胞中优先表达,miR-125b 的表达水平比 miR-125a 高 1000 倍,并可与 BLIMP-1、IRF-4 结合。miR-125b 过表达可抑制脂多糖(LPS)诱导的 B 淋巴细胞中 BLIMP-1 的表达和 IgM 的分泌,抑制了 B 细胞向浆细胞分化,而对 B 细胞活力无明显影响^[26]。以上结果表明,miR-125b 通过表观遗传调控影响 B 淋巴细胞的发育和分化。

3.5 其它免疫细胞

miRNA 转录起始位点 H3K4me3 和 H3K27 me3 的修饰可调控树突状细胞(DC)中 miRNA 的表达水平^[68],miR-125b 和 miR-99a 在 DC 中优先表达^[69],当用 TGF- β 处理单核细胞来源的 DC 时,miR-125b-1 的转录起始点会富集 H3K27me3,从而导致 miR-125b-1 表达减少^[68]。一项采用盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症小鼠模型中观察到外源性转染 miR-125 后,可提高 NK 细胞活性,并抑制炎症因子的释放和 T 淋巴细胞的凋亡^[63]。

4 miRNA-125 家族与 AID 的关系

4.1 miRNA-125 家族与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,以进行性滑膜炎及关节软骨破坏并伴有全身炎症反应和自身抗体产生为特征,发病率接近总人口的 0.5%~1%^[70-71]。Murata 等^[72]对 102 例 RA 患者和 102 例健康者的血液样品采用综合阵列法对血浆中 miRNA 进行分析,结果发现,即使 RA 患者抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)阴性,其血浆中 miR-125a-5p 水平仍高于健康对照组两

倍,提示 miR-125a-5p 可能是 RA 的潜在诊断指标。Liu 等^[73]发现 miR-125 在 RA 模型大鼠滑膜组织和滑膜细胞中表达下调,而 PARP 2 表达上调,进一步研究发现,miR-125 可能通过调节 PARP 2 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性来抑制 RA 的进展。

4.2 miRNA-125 家族与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种全身炎症性自身免疫性疾病,其特点是产生特异性抗体导致皮肤、关节、肾和中枢神经系统等多器官损害^[74]。MiRNA 是 SLE 相关信号通路和基因表达的重要调节因子^[75],有研究学者发现 SLE 患者 miR-125a 表达降低,进一步研究发现,miR-125a 通过靶向活化 T 细胞中的 KLF13,对炎症趋化因子 RANTES 的表达起负调控作用,miR-125a 的低表达可能是 SLE 患者 RANTES 表达升高的原因之一^[76]。通过纳米给药技术,将 miR-125a 导入狼疮小鼠脾脏 T 细胞中,发现 miR-125a 通过逆转效应 T 细胞与 Treg 细胞的失衡,显著减轻 SLE 疾病的进展^[77]。一项由 50 名 SLE 患者和 26 名健康对照者参加的基于微阵列分析的研究显示,SLE 患者中有 37 个 miRNAs 调控异常,其中 miR-125b 的表达下调并与狼疮性肾炎呈负相关,miR-125b 通过调节 ETS1 和 STAT3 水平参与 SLE 的发展^[78],高通量测序分析表明,miR-125b 可能是 SLE 的潜在生物标记物^[72]。雷公藤内酯醇可诱导 miR-125a-5p 的表达上调,降低 MRL/LPR 小鼠血清抗 dsDNA 水平、尿蛋白含量,改善肾组织的病理变化,提高 Treg 细胞比例^[79]。紫外线 B 辐射通过下调 SLE 患者 PBMCs 中 miR-125b-5p 的表达,上调 miR-125b-5p 靶基因 UVRAG 的表达来增强自噬活性^[80]。CircRNA 与 miR-125 的相互作用在 SLE 的发生发展中起着重要作用。Has-circ-0010957 通过调控 CD4⁺T 细胞中 miR-125b/STAT3 信号通路参与 SLE 的发病^[81],而 has-circ-0012919 作为 miR-125a-3p 的海绵,对系统性红斑狼疮 CD4⁺T 细胞中 CD11a 和 CD70 的甲基化有一定的抑制作用^[82]。在狼疮小鼠中,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDI)选择性上调 miR-125b 的表达,使 B 细胞 AID 或 Blimp-1 的表达沉默,通过有效抑制类开关 DNA 重组(CSR)、体细胞高突变(SHM)和浆细胞分化来抑制 ANA、抗 dsDNA、IgG1、IgG2a 等自身抗体的产生,可以显著降低疾病活动度并延长了狼疮小鼠的寿命^[83]。

表 1 miR-125 在免疫细胞及自身免疫性疾病中的作用
Table 1 Role of miR-125 in immune cells and autoimmune diseases

微小 RNA MicroRNA	细胞/疾病 Cells/disease	功能 Function	参考文献 References
miR-125	NK 细胞 Natural killer cells	提高 NK 细胞活性,抑制炎症因子释放 Improve the activity of natural killer cells, inhibit the release of inflammatory factors	[63]
	巨噬细胞 Macrophage	巨噬细胞极化 Macrophage polarization	[45]
miR-125a	Treg 细胞 Regulatory T lymphocyte	抑制效应 T 细胞因子 (STAT3, IFN- γ 和 IL-13) 来稳定 Treg 细胞的免疫调节能力 Suppresses T cytokines (STAT3, IFN- γ and IL-13) to stabilize the immunoregulatory capacity of Treg cells	[59-60]
	粒细胞 Granulocyte	促进未成熟粒细胞增殖 Promote the proliferation of immature granulocytes	[40]
miR-125a-5p	巨噬细胞 Macrophage	巨噬细胞活化和炎症状态 Macrophage activation and inflammatory status	[46-47]
	巨噬细胞 Macrophage	巨噬细胞极化 Macrophage polarization	[46]
	单核细胞 Monocyte	减少线粒体呼吸 Reduced mitochondrial respiration	[48]
	初始 CD4 ⁺ T 细胞 Initial CD4 ⁺ T cells	初始 T 细胞状态的保存 Preserve the initial state of T cells	[57]
	巨噬细胞 Macrophage	巨噬细胞活化 Macrophage activation	[48-49]
miR-125b	单核细胞 Monocyte	促进线粒体延长导致细胞凋亡 Promote mitochondrial elongation and lead to apoptosis	[48]
	粒细胞 Granulocyte	阻断 G-CSF 诱导的粒细胞分化 Blocking G-CSF-induced granulocyte differentiation	[39]
	T 细胞 T lymphocyte	增加 T 细胞的葡萄糖摄取和耗氧量 Increase glucose uptake and oxygen consumption of T cells	[58]
	B 细胞 B lymphocyte	导致骨髓窦内未成熟 B 细胞滞留及增加其凋亡 Resulting in the retention of immature B cells in the bone marrow sinuses and increased apoptosis	[27]
	B 细胞 B lymphocyte	抑制 B 细胞向浆细胞分化 Inhibit the differentiation of B cells into plasma cells	[26]
miR-125a-5p	RA Rheumatoid arthritis	潜在诊断指标 Potential diagnostic indicators	[72]
miR-125	RA Rheumatoid arthritis	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性 Inhibit the activity of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway	[73]
miR-125a	SLE Systemic lupus erythematosus	逆转效应 T 细胞与 Treg 细胞的失衡 Reverse the imbalance between effector T cells and Treg cells	[77]
	SLE Systemic lupus erythematosus	调节 ETS1 和 STAT3 水平 Adjust ETS1 and STAT3 levels	[78]
miR-125b	SLE Systemic lupus erythematosus	抑制 CSR、SHM 和浆细胞分化来抑制 ANA、 抗 dsDNA、IgG1、IgG2a 等自身抗体的产生 Inhibit the differentiation of CSR, SHM and plasma cell to inhibit the production of ANA, anti dsDNA, IgG1, IgG2a	[83]
	银屑病 Psoriasis	调控 FGFR2 和 USP 2 来调节 HaCaT 的增殖和分化 Regulation of FGFR2 and USP2 to regulate the proliferation and differentiation of HaCaT	[88-89]
	银屑病 Psoriasis	抑制银屑病患者 HaCaT 的增殖 Inhibiting the proliferation of HaCaT in patients with psoriasis	[90]
miR-125a-5p	HT Hashimoto thyroiditis	潜在的生物标志物 Potential biomarkers	[95]
miR-125b	结肠炎 Colitis	抑制 Th17 细胞分化,提高 Treg 细胞比例 Inhibit Th17 cell differentiation and increase the proportion of Treg cells	[99]

4.3 miRNA-125 家族与银屑病

银屑病是常见的慢性炎症性皮肤病,在成年人中的发病率约在 0.14%~6.60%,存在地域和种族差异^[84],具体发病机制尚不明确,认为与遗传、环境及免疫异常调节等有关^[85]。与正常人相比,银屑病患者血清中 miR-125a、miR-125b 水平显著降低^[86-87],miR-125b 通过靶向调控成纤维细胞生长因子受体 2(FGFR2)和泛素特异性肽酶 2(USP2)来调节角质形成细胞(HaCaT)的增殖和分化^[88-89]。过表达 miR-125b 可抑制 USP2 的表达,并导致 NF- κ B 依赖的细胞因子减少,减轻皮肤炎症^[50]。miR-125b 还能抑制 Notch 信号通路上游蛋白 BRD 4 和配体 Jagged-1 的表达,通过激活 BRD4/Notch 信号通路来抑制银屑病患者 HaCaT 的增殖^[90]。AKT3 是 miR-125b 的另一个靶基因,过表达 miR-125b 可阻断 AKT 通路,抑制 HaCaT 的增殖^[91]。在 HaCaT 中 p63 是 miR-125b 的作用靶点,p63 通过介导 IKK 和 Jagged-1 复合物的激活,在 NF- κ B 和 Notch 信号通路中发挥重要作用^[92-93]。EZH 2 对 HaCaT 的增殖具有抑制作用,SFMBT1 和 EZH2 在银屑病皮肤组织中的表达显著增加,而 miR-125a-5p 的表达水平与 SFMBT1 的表达水平呈负相关,miR-125a-5p 可通过转化生长因子 β /smad 途径降低 IL-17A 水平,从而减轻银屑病的皮肤炎症^[94]。一项关于 miR-125a 水平与银屑病严重程度及治疗效果的研究发现,应用依那西普治疗的银屑病患者血浆中 miR-125a 水平升高,提示血清 miRNA-125a 的测定可以评估银屑病患者治疗效果^[87]。

4.4 miRNA-125 家族与其它

在桥本甲状腺炎(HT)患者中,miR-125a-5p 通过直接靶向 MAF 调节 Th1 细胞,参与 HT 的发病,是 HT 潜在的生物标志物^[95],而 PBMCs 中 miR-125a 的表达与自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的发病及预后有关^[96]。原发性干燥综合征(PSS)患者 CD4⁺T 细胞中 miRNA-125b-5p 的表达水平与疾病活动性有关^[97]。miR-125b-5p 通过靶向骨性关节炎(OA)软骨细胞的 TRAF6/MAPKs/NF- κ B 通路,对包括 MMP-13 在内的炎症基因起负调控作用^[98]。IFN- γ 预处理骨髓间充质干细胞,可通过增加与 STAT3 3' UTR 结合的 miR-125a 和 miR-125b 水平来抑制 Th17 细胞分化,提高 Treg 细胞比例,从而抑制结肠炎的发生^[99]。

5 小结

在过去的几年里,我们对 miRNAs 在自身免疫性疾病中的研究逐渐深入。根据最近的研究数据可以得出 miR-125 家族是自身免疫反应中重要的调节因子,可调控自身免疫反应中复杂的信号通路,可能成为潜在的诊断标记物(表 1)。深入研究 miR125 在自身免疫疾病的作用机制,对开发出潜在而有效的治疗方法是十分重要的,并可为自身免疫性疾病制定新的诊断标准和治疗策略。

参考文献:

- [1] Kiang MV, Chin ET, Huynh BQ, et al. Correction to Lancet Infect Dis 2021: Routine asymptomatic testing strategies for airline travel during the COVID-19 pandemic: a simulation study [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(8): e208.
- [2] 潘海峰,冷瑞雪,吴国翠,等.重大自身免疫性疾病的流行病学研究进展[J].中华疾病控制杂志,2018,22(11): 1093-1095, 1105.
- [3] Patil K, Mahajan U, Unger B, et al. Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4367.
- [4] Geurts-Voerman G, Verhoef L, van den Bemt B, et al. The pharmacological and clinical aspects behind dose loading of biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) in auto-immune rheumatic diseases (AIRDs): rationale and systematic narrative review of clinical evidence [J]. BMC Rheumatol, 2020, 4: 37.
- [5] Yoshikawa A, Yoshida S, Kimura Y, et al. Add-on iguratimod as a therapeutic strategy to achieve remission in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to biological DMARDs: A retrospective study [J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(2): 227-234.
- [6] Millrine D, Kishimoto T. A brighter side to thalidomide: its potential use in immunological disorders [J]. Trends Mol Med, 2017, 23(4): 348-361.
- [7] Schell S, Rahman Z. miRNA-mediated control of B cell responses in immunity and SLE [J]. Front Immunol, 2021, 12: 683710.
- [8] Bi X, Guo X, Mo B, et al. LncRNA PICSAR promotes cell proliferation, migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by sponging miRNA-4701-5p in rheumatoid arthritis [J]. EBioMedicine, 2019, 50: 408-420.
- [9] Xiu L, Xing Q, Mao J, et al. miRNA-125b-5p suppresses hypothyroidism development by targeting signal transducer and activator of transcription 3 [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5041-5049.
- [10] Wojtowicz E, Walasek M, Broekhuis M, et al. MicroRNA-125

- family members exert a similar role in the regulation of murine hematopoiesis [J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(10): 909-918.
- [11] Vasu S, Kumano K, Darden C, et al. MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1533.
- [12] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-355.
- [13] Ait-Aissa K, Nguyen Q, Gabani M, et al. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 136.
- [14] Gomase V, Parundekar A. MicroRNA: human disease and development [J]. *Int J Bioinform Res Appl*, 2009, 5(5): 479-500.
- [15] Bushati N, Cohen S. MicroRNA functions [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 175-205.
- [16] Starega-Roslan J, Kosciarska E, Kozłowski P, et al. The role of the precursor structure in the biogenesis of microRNA [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(17): 2859-2871.
- [17] Finnegan E, Pasquinelli A. MicroRNA biogenesis: regulating the regulators [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(1): 51-68.
- [18] Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 5-20.
- [19] Ørom U, Nielsen F, Lund A. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 460-471.
- [20] Place R, Li L, Pookot D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(5): 1608-1613.
- [21] Vasudevan S, Tong Y, Steitz J. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation [J]. *Science*, 2007, 318(5858): 1931-1934.
- [22] Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(5): 279-294.
- [23] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [24] Reinhart B, Slack F, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-906.
- [25] Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst J, et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units [J]. *Genome Res*, 2004, 14: 1902-1910.
- [26] Gururajan M, Haga C, Das S, et al. MicroRNA 125b inhibition of B cell differentiation in germinal centers [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(7): 583-592.
- [27] Li G, So A, Sookram R, et al. Epigenetic silencing of miR-125b is required for normal B-cell development [J]. *Blood*, 2018, 131(17): 1920-1930.
- [28] Bousquet M, Quelen C, Rosati R, et al. Myeloid cell differentiation arrest by miR-125b-1 in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with the T(2;11)(p21;q23) translocation [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(11): 2499-2506.
- [29] Chapiro E, Russell L, Struski S, et al. A new recurrent translocation T(11;14)(q24;q32) involving IGH@ and miR-125b-1 in B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2010, 24(7): 1362-1364.
- [30] Tassano E, Acquila M, Tavella E, et al. MicroRNA-125b-1 and BLID upregulation resulting from a novel IGH translocation in childhood B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49(8): 682-687.
- [31] Yuan S, Tang H, Xing J, et al. Methylation by NSun2 represses the levels and function of microRNA 125b [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(19): 3630-3641.
- [32] Luo S, Wang J, Ma Y, et al. PPAR γ inhibits ovarian cancer cells proliferation through upregulation of miR-125b [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(2): 85-90.
- [33] Lee M, Kim E, Jeon M. MicroRNAs 125a and 125b inhibit ovarian cancer cells through post-transcriptional inactivation of EIF4EBP1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8726-8742.
- [34] Bardeol BW, Kenny EF, Sollberger G, et al. The balancing act of neutrophils [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(5): 526-536.
- [35] Wojtowicz EE, Broekhuis MJC, Weersing E, et al. MiR-125a enhances self-renewal, lifespan, and migration of murine hematopoietic stem and progenitor cell clones [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4785.
- [36] Luinburg DG, Dinitzen AB, Flohr Svendsen A, et al. Persistent expression of microRNA-125a targets is required to induce murine hematopoietic stem cell repopulating activity [J]. *Exp Hematol*, 2021, 94: 47-59.
- [37] Bousquet M, Nguyen D, Chen C, et al. MicroRNA-125b transforms myeloid cell lines by repressing multiple mRNA [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11): 1713-1721.
- [38] Surdziel E, Cabanski M, Dallmann I, et al. Enforced expression of miR-125b affects myelopoiesis by targeting multiple signaling pathways [J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4338-4348.
- [39] Allantaz F, Cheng DT, Bergauer T, et al. Expression profiling of human immune cell subsets identifies miRNA-mRNA regulatory relationships correlated with cell type specific expression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29979.
- [40] Wojtowicz EE, Lechman ER, Hermans KG, et al. Ectopic miR-125a expression induces long-term repopulating stem cell capacity in mouse and human hematopoietic progenitors [J]. *Cell stem cell*, 2016, 19(3): 383-396.
- [41] Qin Y, Wu L, Ouyang Y, et al. MiR-125a Is a critical modulator for neutrophil development [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(10): e1007027.
- [42] Lee CW, Schoenherr C, Battmer K, et al. miR-125b regulates chemotaxis and survival of bone marrow derived granulocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204942.

- [43] Chen YN, Hu MR, Wang L, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [44] Italiani P, Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 514.
- [45] Zhao JL, Huang F, He F, et al. Forced activation of notch in macrophages represses tumor growth by upregulating miR-125a and disabling tumor-associated macrophages [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1403–1415.
- [46] Graff JW, Dickson AM, Clay G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(26): 21816–21825.
- [47] Diao W, Lu L, Li S, et al. MicroRNA-125b-5p modulates the inflammatory state of macrophages via targeting B7-H4 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 912–918.
- [48] Duroux-Richard I, Roubert C, Ammari M, et al. miR-125b controls monocyte adaptation to inflammation through mitochondrial metabolism and dynamics [J]. *Blood*, 2016, 128(26): 3125–3136.
- [49] Chaudhuri AA, So AY, Sinha N, et al. MicroRNA-125b potentiates macrophage activation [J]. *J Immunol*, 2011, 187(10): 5062–5068.
- [50] El Gazzar M, McCall CE. MicroRNAs distinguish translational from transcriptional silencing during endotoxin tolerance [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(27): 20940–20951.
- [51] Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF- κ B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5029–5037.
- [52] Cheng NL, Chen X, Kim J, et al. MicroRNA-125b modulates inflammatory chemokine CCL₄ expression in immune cells and its reduction causes CCL₄ increase with age [J]. *Aging cell*, 2015, 14(2): 200–208.
- [53] Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(8): 666–673.
- [54] Samelson LE. Signal transduction mediated by the T cell antigen receptor: the role of adapter proteins [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 371–394.
- [55] Zhu Y, Zhang S, Li Z, et al. miR-125b-5p and miR-99a-5p downregulate human $\gamma\delta$ T-cell activation and cytotoxicity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(2): 112–125.
- [56] Busch S, Auth E, Scholl F, et al. 5-lipoxygenase is a direct target of miR-19a-3p and miR-125b-5p [J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1646–1653.
- [57] Rossi RL, Rossetti G, Wenandy L, et al. Distinct microRNA signatures in human lymphocyte subsets and enforcement of the naive state in CD4⁺T cells by the microRNA miR-125b [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 796–803.
- [58] Liu Z, Smith KR, Khong HT, et al. miR-125b regulates differentiation and metabolic reprogramming of T cell acute lymphoblastic leukemia by directly targeting A20 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78667–78679.
- [59] Li D, Kong C, Tsun A, et al. MiR-125a-5p decreases the sensitivity of treg cells toward IL-6-mediated conversion by inhibiting IL-6R and STAT3 expression [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14615.
- [60] Pan W, Zhu S, Dai D, et al. MiR-125a targets effector programs to stabilize Treg-mediated immune homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7096.
- [61] Li JQ, Hu SY, Wang ZY, et al. MicroRNA-125-5p targeted CXCL₁₃: a potential biomarker associated with immune thrombocytopenia [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(4): 772–780.
- [62] Li JQ, Hu SY, Wang ZY, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits microRNA-125a-5p expression and induces immune imbalance of Treg/Th17 in immune thrombocytopenic purpura [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 905–911.
- [63] Chen JX, Xu X, Zhang S. Silence of long noncoding RNA NEAT1 exerts suppressive effects on immunity during sepsis by promoting microRNA-125-dependent MCEP1 downregulation [J]. *IUBMB life*, 2019, 71(7): 956–968.
- [64] Nie J, Zhao Q. Lnc-ITSN1-2, derived from rna sequencing, correlates with increased disease risk, activity and promotes CD4⁺ T cell activation, proliferation and Th1/Th17 cell differentiation by serving as a ceRNA for IL-23R via sponging miR-125a in inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 852.
- [65] Ge Y, Sun M, Wu W, et al. MicroRNA-125a suppresses intestinal mucosal inflammation through targeting ETS-1 in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *J Autoimmun*, 2019, 101: 109–120.
- [66] Zan H, Casali P. Epigenetics of peripheral B-cell differentiation and the antibody response [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 631.
- [67] Shen MY, Wang Y, Cui SY, et al. MicroRNA-125a regulates proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia through targeting NF- κ B pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3594–3601.
- [68] Mei S, Liu Y, Bao Y, et al. Dendritic cell-associated miRNAs are modulated via chromatin remodeling in response to different environments [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e90231.
- [69] Tserel L, Runnel T, Kisand K, et al. MicroRNA expression profiles of human blood monocyte-derived dendritic cells and macrophages reveal miR-511 as putative positive regulator of Toll-like receptor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26487–26495.
- [70] Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, et al. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? [J]. *Immunogenetics*, 2011, 63(8): 459–466.
- [71] Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4: S265–S272.
- [72] Murata K, Furu M, Yoshitomi H, et al. Comprehensive microRNA analysis identifies miR-24 and miR-125a-5p as plasma biomarkers for rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69118.

- [73] Liu K, Zhang Y, Liu L, et al. miR-125 regulates PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rheumatoid arthritis rats via PARP2 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180890.
- [74] Miyagawa-Hayashino A, Yoshifuji H, Kitagori K, et al. Increase of MZB1 in B cells in systemic lupus erythematosus: proteomic analysis of biopsied lymph nodes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 13.
- [75] Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2007, 16(12): 939–946.
- [76] Zhao X, Tang Y, Qu B, et al. MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3425–3435.
- [77] Zhang J, Chen C, Fu H, et al. MicroRNA-125a-loaded polymeric nanoparticles alleviate systemic lupus erythematosus by restoring effector/regulatory T cells balance [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4): 4414–4429.
- [78] Luo X, Zhang L, Li M, et al. The role of miR-125b in T lymphocytes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(2): 263–271.
- [79] Zhao X, Tang X, Yan Q, et al. Triptolide ameliorates lupus via the induction of miR-125a-5p mediating Treg upregulation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 14–21.
- [80] Cao W, Qian G, Luo W, et al. miR-125b is downregulated in systemic lupus erythematosus patients and inhibits autophagy by targeting UVRAG [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 791–797.
- [81] He S, Du H, Wang Y, et al. Hsa_circ_0010957 level is increased and sponges microRNA-125b in CD4⁺T cells of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 469.
- [82] Zhang C, Wang X, Chen Y, et al. The down-regulation of hsa_circ_0012919, the sponge for miR-125a-3p, contributes to DNA methylation of CD11a and CD70 in CD4⁺T cells of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(21): 2285–2298.
- [83] White CA, Pone EJ, Lam T, et al. Histone deacetylase inhibitors upregulate B cell microRNAs that silence AID and Blimp-1 expression for epigenetic modulation of antibody and autoantibody responses [J]. *J Immunol*, 2014, 193(12): 5933–5950.
- [84] Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m1590.
- [85] Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 227–255.
- [86] Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, et al. The role of microRNA-146a (miR-146a) and its target IL-1R-associated kinase (IRAK1) in psoriatic arthritis susceptibility [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 71(5): 382–385.
- [87] Pei D, Cao J, Qin G, et al. Measurement of circulating miRNA-125a exhibits good value in the management of etanercept-treated psoriatic patients [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(2): 140–146.
- [88] Xu N, Brodin P, Wei T, et al. MiR-125b, a microRNA downregulated in psoriasis, modulates keratinocyte proliferation by targeting FGFR2 [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(7): 1521–1529.
- [89] Wei T, Folkersen L, Biskup E, et al. Ubiquitin-specific peptidase 2 as a potential link between microRNA-125b and psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(3): 723–731.
- [90] Pan M, Huang Y, Zhu X, et al. miR-125b-mediated regulation of cell proliferation through the Jagged-1/Notch signaling pathway by inhibiting BRD4 expression in psoriasis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 5227–5236.
- [91] Zheng Y, Cai B, Li X, et al. MiR-125b-5p and miR-181b-5p inhibit keratinocyte proliferation in skin by targeting Akt3 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172659.
- [92] Candi E, Amelio I, Agostini M, et al. MicroRNAs and p63 in epithelial stemness [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(1): 12–21.
- [93] Wang MJ, Xu YY, Huang RY, et al. Role of an imbalanced miRNAs axis in pathogenesis of psoriasis: novel perspectives based on review of the literature [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 5498–5507.
- [94] Qu S, Liu Z, Wang B. EZH2 is involved in psoriasis progression by impairing miR-125a-5p inhibition of SFMBT1 and leading to inhibition of the TGFβ/SMAD pathway [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021, 12: 2040622320987348.
- [95] Liu Y, Ding X, Xiong S, et al. Circulating microRNA expression profiling identifies miR-125a-5p promoting T helper 1 cells response in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1195.
- [96] Inoue Y, Watanabe M, Inoue N, et al. Associations of single nucleotide polymorphisms in precursor-microRNA (miR)-125a and the expression of mature miR-125a with the development and prognosis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2): 229–235.
- [97] Gong B, Zheng L, Lu Z, et al. Mesenchymal stem cells negatively regulate CD4⁺ T cell activation in patients with primary Sjögren syndrome through the miRNA-125b and miRNA-155 TCR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 43.
- [98] Rasheed Z, Rasheed N, Abdulmonem WA, et al. MicroRNA-125b-5p regulates IL-1β induced inflammatory genes via targeting TRAF6-mediated MAPKs and NF-κB signaling in human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6882.
- [99] Yang R, Huang H, Cui S, et al. IFN-γ promoted exosomes from mesenchymal stem cells to attenuate colitis via miR-125a and miR-125b [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 603.

[收稿日期]2021-11-23