



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

## 《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 类风湿关节炎中巨噬细胞相关微小核糖核酸的研究进展  
作者： 蒋其江，罗成根，陈艳娟，田梅，陈永  
收稿日期： 2026-03-10  
网络首发日期： 2026-04-10  
引用格式： 蒋其江，罗成根，陈艳娟，田梅，陈永. 类风湿关节炎中巨噬细胞相关微小核糖核酸的研究进展[J/OL]. 安徽医科大学学报.  
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260409.1200.008>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 类风湿关节炎中巨噬细胞相关微小核糖核酸的研究进展

蒋其江<sup>1,2</sup>, 罗成根<sup>2</sup>, 陈艳娟<sup>3</sup>, 田梅<sup>1</sup>, 陈永<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>遵义医科大学附属医院风湿免疫科, 遵义 563000; <sup>2</sup>铜仁市人民医院肾内科, 铜仁 554300; <sup>3</sup>遵义医科大学附属医院贵州省细胞工程重点实验室, 遵义 563000)

**摘要** 类风湿关节炎 (RA) 是一种以慢性滑膜炎症和关节破坏为特征的自身免疫性疾病, 其发病机制复杂, 巨噬细胞极化在疾病进展中起着重要作用。近年来, 多项研究发现微小核糖核酸 (miRNA) 作为重要的转录后调控因子, 可以通过调节巨噬细胞的极化状态参与 RA 的炎症反应过程, 从而加重关节损伤。该文综述了各种 miRNA 在调控巨噬细胞极化过程中的作用机制, 重点探讨不同 miRNA 对巨噬细胞极化的调控作用及其在 RA 中的潜在应用价值。

**关键词** 类风湿关节炎; 微小核糖核酸; 巨噬细胞极化; 炎症反应; 信号通路

**中图分类号** R593.22

**文献标志码** A

## Research progress of macrophage-related microRNA in rheumatoid arthritis

Jiang Qijiang<sup>1,2</sup>, Luo Chenggen<sup>2</sup>, Chen Yanjuan<sup>3</sup>, Tian Mei<sup>1</sup>, Chen Yong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Tongren People's Hospital, Tongren 554300; <sup>3</sup>Guizhou Key Laboratory of Cell Engineering, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

**Abstract** Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic synovial inflammation and joint destruction, with a complex pathogenesis. Macrophage polarization plays a pivotal role in disease progression. Recent studies demonstrate that microRNA (miRNA), as critical post-transcriptional regulators, can participate in the inflammatory response process by regulating the polarization state of macrophages, thereby aggravating RA joint damage. This review summarizes the mechanism of action of various miRNA in regulating macrophage polarization, and emphasizes their potential therapeutic value in RA.

2026-03-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82460325)

作者简介: 蒋其江, 男, 硕士研究生;

陈永, 男, 博士, 副主任医师, 博士生导师, 通信作者, E-mail: sgcy88888888@qq.com

**Key words** rheumatoid arthritis; microRNA; macrophage polarization; inflammatory response; signaling pathways

**Fund program** National Natural Science Foundation of China (No. 82460325).

**Corresponding author** Chen Yong, E-mail: sgcy88888888@qq.com.

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的自身免疫病, 全球发病率为 0.5%~1%, 致残率高且随病程升高, 是我国人群残疾的重要原因<sup>[1]</sup>。尽管糖皮质激素、非甾体药物、免疫抑制剂和生物制剂等抗风湿药物广泛应用于临床, 但仍有部分患者疗效欠佳<sup>[2]</sup>, 亟需探寻更加高效安全的治疗策略。

巨噬细胞作为重要的免疫效应细胞, 主要分为促炎 M1 型和抑炎 M2 型, 其极化平衡受机体微环境调控, 在 RA 滑膜炎症微环境中, 巨噬细胞更倾向 M1 型极化, 这种不平衡的极化会打破免疫稳态, 导致慢性炎症持续存在、关节破坏及骨侵蚀<sup>[3]</sup>。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是长度约 20~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA, 通过结合 mRNA 的 3'非翻译区, 调控基因表达的转录后翻译过程, 参与细胞生长、凋亡及应激反应等多种生物学过程<sup>[4]</sup>。近年来研究<sup>[5]</sup>证实, miRNA 在 RA 炎症过程中发挥着重要的作用。鉴于 miRNA 及巨噬细胞极化对 RA 炎症反应发挥的重要作用, 该文综述 RA 中调控巨噬细胞极化相关 miRNA, 旨在深化对 miRNA-巨噬细胞极化轴作用机制的理解, 为开发靶向 miRNA 的抗风湿治疗策略提供启示。

## 1 调控 RA 中巨噬细胞的 miRNA

### 1.1 miR-155

miR-155 作为由 B 细胞整合簇基因转录的非编码 RNA, 定位于人类 21 号染色体, 其在活化状态的 B 细胞、T 细胞、单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞中高表达<sup>[6]</sup>。作为免疫稳态的重要调控因子, miR-155 通过精准调控免疫细胞分化、炎症应答及组织修复进程, 维持宿主防御功能与自身耐受机制的动态平衡<sup>[7]</sup>。

miR-155 在 RA 患者和关节炎模型中表达上调, 且其表达水平与疾病活动度 (DAS28 评分) 呈正相关<sup>[8]</sup>。有研究<sup>[9]</sup>提示, 在灭活的高毒力肺炎克雷伯菌诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型和小鼠急性肺损伤模型中显示, 抑制 miR-155 表达后可逆转 M1 极化和炎症反应; 而向健康供体单核细胞中导入 miR-155 后, 可模拟 RA 患者的巨噬细胞极化异常, 显著抑制 M2 型巨噬细胞标志物 (CD206、CD163) 的表达, 从而驱动细胞向 M1 型促炎表型极化<sup>[10]</sup>。

此外，静脉注射聚乙二醇修饰脂质体包裹的 antagomiR-155-5p，可缓解胶原诱导性关节炎（collagen-induced arthritis, CIA）小鼠模型的关节症状并诱导巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[11]</sup>。这些研究提示 miR-155 可能通过调控巨噬细胞极化，参与 RA 炎症的病理进程。

机制上，首先，miR-155 通过靶向抑制细胞因子信号抑制因子 1（suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1），进而解除其对核因子  $\kappa$ B（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B Cells, NF- $\kappa$ B）/酪氨酸激酶（janus kinase, JAK）/信号转导子与转录激活子（signal transducer and activator of transcription, STAT）等促炎信号通路的负反馈抑制，从而激活肿瘤坏死因子- $\alpha$ （tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素-8（interleukin-8, IL-8）等促炎因子的表达，推动巨噬细胞向 M1 型极化，并抑制 M2 型极化，增强炎症反应<sup>[12]</sup>。再者，miR-155 通过抑制含 Src 同源结构域的肌醇 5-磷酸酶 1（src homology 2-containing inositol 5-phosphatase 1, SHIP1）的表达，促进磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）通路的激活，强化 NF- $\kappa$ B 信号，增强巨噬细胞炎症反应和氧化应激，促进 M1 极化，加剧 RA 的炎症反应<sup>[13]</sup>。另有研究<sup>[14]</sup>表明，miR-155 可以通过抑制线粒体途径的凋亡蛋白酶激活因子 1（apoptotic protease activating factor 1, APAF1）及死亡受体途径的胱天蛋白酶-10（cysteine-dependent aspartate-directed protease 10, CASP10）等促凋亡通路，延长炎症部位巨噬细胞的存活时间，促进其持续分泌促炎因子，维持 M1 极化状态。

综上，miR-155 在 RA 的病理进程中扮演着重要的促炎调控角色，其通过多途径破坏巨噬细胞极化平衡，驱动并维持促炎的 M1 表型，抑制抗炎的 M2 分化，加剧炎症微环境失衡。因此，miR-155 可作为治疗 RA 的重要靶点之一。

## 1.2 miR-146a

miR-146a 是 miR-146 家族成员，由人类 5 号染色体 LOC285628 基因编码，除参与神经退行性疾病、细胞增殖与凋亡、心血管疾病及癌症等多个生理病理过程<sup>[15]</sup>，在先天免疫与炎症反应的调节中同样具有重要作用<sup>[16-17]</sup>。

在 RA 患者的外周血中，miR-146a 表达水平高于骨关节炎（osteoarthritis, OA）患者水平，且与疾病活动呈正相关<sup>[18]</sup>。大规模全基因组关联研究（genome-wide association study, GWASs）提示其基因遗传变异与 RA 发病风险相关<sup>[19]</sup>。动物实验研究提示，在 CIA 小鼠模型中上调 miR-146a 表达，可减少促炎细胞因子水平，同时抑制血管翳形成与软骨损伤<sup>[20]</sup>。这些结果提示，miR-146a 可能通过调节免疫细胞功能参与机体代偿性抗炎反应。

机制上,首先,miR-146a 主要通过靶向抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 和白细胞介素-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK1) 基因,阻断 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 信号传导,降低 NF- $\kappa$ B 通路的活化,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等促炎因子分泌,抑制 M1 型巨噬细胞极化,从而发挥抑制炎症功能<sup>[21]</sup>。其次,miR-146a 通过抑制 STAT1 增强调节性 T 细胞的免疫抑制能力,促进 IL-10、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等细胞因子分泌,推动巨噬细胞向 M2 型极化,从而发挥炎症抑制作用<sup>[22]</sup>。

综上所述,miR-146a 通过复杂的分子机制深度参与 RA 的炎症调控与病理进程,其不仅是 RA 发病机制研究中的重要分子靶点,也为 RA 的精准治疗与新型治疗策略的开发提供了极具潜力的研究方向。

### 1.3 miR-223

miR-223 是髓系细胞特异性表达且进化高度保守的 miRNA,其基因定位于 X 染色体的 q12 位点,主要参与单核细胞-巨噬细胞分化、中性粒细胞募集等生物学过程<sup>[23]</sup>。RA 患者外周血和滑膜组织中 miR-223 的表达水平高于健康人群,这一表达差异提示 miR-223 可能在 RA 的疾病进展中发挥作用<sup>[24]</sup>。有研究<sup>[25]</sup>提示,在 CIA 模型中 miR-223 表达上调,且通过沉默 miR-223 的表达可改善关节炎症状,进一步支持 miR-223 可能参与 RA 发病机制的调控。

机制层面,miR-223 通过多途径协同驱动巨噬细胞向 M1 型极化。首先,miR-223 能够下调芳香烃受体核转位子蛋白 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein, ARNT) 的表达水平,解除芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) /ARNT 通路对促炎因子的抑制,使促炎因子大量分泌;同时拮抗 AHR/ARNT 通路诱导的单核细胞神经源性位点 Notch 同源蛋白 3 (neurogenic locus notch homolog protein 3, Notch3) 上调 (Notch3 上调可抑制 M1 极化),进一步解除 M1 极化的约束,最终推动巨噬细胞向促炎的 M1 型极化<sup>[26]</sup>。再者,在滑膜成纤维细胞中 miR-223 可直接靶向抑制 IL-17 受体,解除其对 NF- $\kappa$ B 信号通路的负向调控,导致 IL-6 等促炎因子高表达,而 IL-6 不仅是滑膜炎症的重要介质,更进一步驱动 M1 型巨噬细胞极化,形成促炎正反馈循环<sup>[27]</sup>。此外,在 T 细胞中 miR-223 的上调可通过 IGF-1 介导减少 IL-10 生成,而 IL-10 是促进巨噬细胞 M2 型极化的重要分子,这种变化可能会削弱 M2 型巨噬细胞极化,导致机体抗炎作用减弱<sup>[28]</sup>。

综上所述,miR-223 通过调控多条信号通路破坏巨噬细胞极化平衡,促使促炎效应,加剧 RA 炎症与组织损伤,是 RA 发病机制中的重要分子靶点。

## 1.4 miR-21

miR-21 定位于第 17 号染色体的液泡膜蛋白 1 基因内部，参与细胞生存、迁移、炎症及纤维化等生物学过程<sup>[29]</sup>。其在 RA 中的表达存在异质性：部分研究<sup>[18]</sup>显示 RA 患者的 miR-21 表达上调，且与疾病活动评分、红细胞沉降率及 IL-6 水平呈正相关；然而，另有研究<sup>[30]</sup>发现其血浆及滑膜液水平低于健康对照组，且与 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的表达呈负相关。值得注意的是，在接受糖皮质激素治疗的 RA 患者血浆样本中，miR-21 表达呈下调趋势，提示其表达水平的动态变化与抗炎治疗响应存在密切关联<sup>[31]</sup>。

机制研究层面，miR-21 呈现双向调控特征。抗炎方面，miR-21 与 IL-27 联合作用时，可增强 STAT1 活性，下调破骨细胞生成相关信号，减少活化巨噬细胞中的炎症信号，并促进巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[32]</sup>。在 RA 小鼠模型中，骨髓间充质干细胞来源的外泌体可通过传递 miR-21，抑制十-十一易位甲基胞嘧啶双加氧酶 1 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1, TET1) / Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 通路，减少 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的释放，从而推动巨噬细胞向 M2 型极化抑制炎症<sup>[33]</sup>。促炎方面，miR-21 可通过靶向抑制磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)，解除对 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 通路的抑制，进而诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子分泌，促进巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[34]</sup>。

miR-21 对免疫反应的调控具有双重性，且该作用受细胞类型、疾病阶段、调控通路及微环境影响，其作用模式需结合具体背景分析。而在不同研究中 miR-21 表达水平不一致，原因可能是样本类型特异性、miR-21 亚型差异、疾病状态与病程异质性、实验对象差异及治疗干预影响。因此，miR-21 不仅是 RA 炎症与免疫失衡网络中一个重要且多面的调控节点，其功能的可塑性也使其成为揭示疾病动态进程和开发精准干预策略的重要分子之一。

## 1.5 miR-124a

miR-124a 属于高度保守的 miRNA 家族，人类 miR-124 由 3 个基因组位点 miR-124a-1/2/3 编码，除参与神经系统的发育与维持外<sup>[35]</sup>，在炎症、代谢性疾病、肿瘤等病理过程中亦发挥着重要作用<sup>[36]</sup>。在 RA 患者中 miR-124a 表达低于 OA 患者及健康人群，提示 miR-124a 可能在 RA 病理过程中发挥作用<sup>[37]</sup>。

机制层面，miR-124a 直接靶向 TRAF6/NF- $\kappa$ B p65 信号轴，抑制 STAT3 介导的 IL-6 信号传导；同时可靶向锌指 E 盒结合同源框蛋白 1 (zinc finger e-box binding homeobox 1, ZEB1) 转录因子，阻断巨噬细胞迁移及抑制向 M1 型极化<sup>[38]</sup>。另有研究<sup>[39]</sup>发现，上调 miR-124a 后，

IL-1、IL-6 和 IL-17A 等炎症因子表达下降，而 IL-10 和 TGF- $\beta$  等抑炎因子表达上调，从而抑制 M1 型极化，促进 M2 型极化。值得关注的是，研究<sup>[40]</sup>报道奥非法齐莫德通过上调 miR-124a 生物合成，有效抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、STAT3 等多靶点，调节单核/巨噬细胞活化，从而减轻炎症反应，这项研究也体现了 miR-124a 的临床转化潜力。

综上，miRNA-124a 在 RA 病理进程中扮演重要调控角色，其特征性低表达不仅作为潜在生物标志物区分 RA 与其他关节疾病，更通过多层次分子网络参与 RA 病理过程。基于其在 RA 病理环节中的重要调控作用，miRNA-124a 有望成为 RA 靶向治疗的重要潜在靶点。

### 1.6 其他调控 RA 中巨噬细胞的 miRNA

近年来不断深入的研究，揭示了多种 miRNA 通过调控巨噬细胞极化参与 RA 病理进程的分子机制。例如，miR-33 作为 NLRP3 炎症小体的正向调节因子，通过促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌驱动 M1 极化，加重炎症反应<sup>[41]</sup>。miRNA-486-5p 在 RA 患者中高表达，通过抑制 E26 转录因子 1 (e26 transformation specific 1, ETS1) 而促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6 分泌，加重了炎症反应<sup>[42]</sup>。miR-23b 通过抑制 TAK1 结合蛋白 2 (TGF- $\beta$  activated kinase 1 binding protein 2, TAB2)、TAB3 和 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  (I $\kappa$ B kinase alpha, IKKA) 的表达水平，促进 TNF、IL-1 $\beta$  和 IL-6 细胞因子的分泌，从而抑制了 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活，除此之外还能够通过激活线粒体依赖的凋亡途径诱导巨噬细胞凋亡，从而抑制炎症，但其在 RA 关节中的表达下调，从而导致炎症加剧<sup>[43]</sup>。上述研究结果提示多种 miRNA 分子可能通过影响相关炎症因子分泌，间接抑制巨噬细胞向 M1 型极化，促进向 M2 型极化，进而调控 RA 滑膜炎症反应。

在 RA 的病理进程中，miRNA 通过多维度、多层次的复杂调控网络参与 RA 巨噬细胞极化进程。从促炎与抗炎信号通路的精准靶向，到不同极化表型的动态平衡调控，miRNA 的差异化表达与功能呈现出的时空特异性与交互作用特征，它们共同形成复杂的调控网络共同推动 RA 病理进程。

## 2 未来展望

巨噬细胞 M1/M2 极化失衡是 RA 病理进程的重要环节，其功能特性随炎症微环境动态改变，而 miRNA 通过多靶点调控参与巨噬细胞炎症表型转化，这些 miRNA 通过靶向炎症信号通路、转录因子等，动态调节 M1/M2 极化平衡，这种对极化状态的干预，影响了巨噬细胞的效应功能，导致促炎因子的暴发式释放或抑炎因子的分泌受限，从而打破免疫稳态，加剧慢性滑膜炎、血管翳形成及骨侵蚀。本综述系统梳理了 RA 中巨噬细胞相关 miRNA 的研究进展，重点探讨了 miR-155、miR-146a、miR-223、miR-21、miR-124a 等多种 miRNA

通过调控巨噬细胞 M1/M2 极化平衡, 参与 RA 炎症反应及关节破坏的分子机制。现有研究主要集中在 miR-155 和 miR-146a, 综合它们作用机制、临床关联紧密性及干预潜力显著性分析, 认为 miR-155 可能是其中最重要的分子, 其通过双重核心通路从分化导向和存活维持层面破坏极化平衡, 在 RA 患者中高表达且与疾病活动度、骨侵蚀程度密切相关, 靶向干预效果明确。尽管针对单个 miRNA 调控 NF- $\kappa$ B 通路的机制已开展较多探索, 但这些调控 NF- $\kappa$ B 通路的 miRNA 之间, 在 RA 巨噬细胞极化过程中是否存在协同激活、效应叠加或相互拮抗的分子互作模式, 目前仍缺乏系统性探究。

此外, 基于 miRNA 的靶向治疗策略已展现出潜在临床价值。然而, 当前研究仍存在局限性, 首先, RA 不同阶段巨噬细胞极化状态及 miRNA 表达谱的动态变化尚未完全阐明; 其次, miRNA 的细胞特异性表达及多靶点特性可能导致脱靶效应, 需进一步优化递送系统的组织靶向性; 最后, 多数机制研究基于细胞或动物模型, 与人类 RA 病理生理的差异可能影响结果转化。未来需要深入的研究来解析不同 RA 疾病模型及病人中时空特异性的 miRNA 调控网络。

### 3 总结

RA 中巨噬细胞极化失衡是驱动慢性炎症和关节破坏的重要因素, 而 miRNA 作为转录后调控的重要分子, 通过精细调控炎症信号通路和转录因子网络, 影响 M1/M2 极化平衡。本文综述中的 miRNA 不仅为理解 RA 发病机制提供了新视角, 也为开发靶向治疗策略提供线索。基于 miRNA 的干预手段(如模拟物、抑制剂及外泌体递送系统)在临床前研究中已显示出疗效, 但其临床转化仍需克服递送效率、靶向特异性及安全性等挑战。未来研究应结合多组学技术和动态病理模型, 深入解析 miRNA-巨噬细胞极化轴在 RA 不同阶段的调控特征, 以推动 RA 的精准治疗和个体化干预策略的优化。通过深入理解 miRNA 的作用机制, 有望为 RA 患者带来新的治疗选择, 降低致残率、改善患者生活质量及预后。

### 参考文献

- [1] Jiang N, Tian X P, Zeng X F. Interpretation on the 2024 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2025, 16(1): 28-34.
- [2] Brown P, Pratt A G, Hyrich K L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis[J]. BMJ, 2024, 384: e070856. doi:10.1136/bmj-2022-070856.
- [3] Ross E A, Devitt A, Johnson J R. Macrophages: the good, the bad, and the gluttony[J]. Front Immunol, 2021, 12: 708186. doi:10.3389/fimmu.2021.708186.

- [4] Shang R, Lee S, Senavirathne G, et al. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(12): 816-33. doi:10.1038/s41576-023-00611-y.
- [5] Pascual-García S, Martínez-Peinado P, Pujalte-Satorre C, et al. Exosomal osteoclast-derived miRNA in rheumatoid arthritis: from their pathogenesis in bone erosion to new therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1506. doi:10.3390/ijms25031506.
- [6] Hu J, Huang S, Liu X, et al. miR-155: an important role in inflammation response[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7437281. doi:10.1155/2022/7437281.
- [7] Pashangzadeh S, Motalebnezhad M, Vafashoar F, et al. Implications the role of miR-155 in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 669382. doi:10.3389/fimmu.2021.669382.
- [8] Olsson A M, Povoleri G A M, Somma D, et al. miR-155-overexpressing monocytes resemble HLAhighISG15+ synovial tissue macrophages from patients with rheumatoid arthritis and induce polyfunctional CD4<sup>+</sup> T-cell activation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(2): 188-98. doi:10.1093/cei/uxab016.
- [9] Xu Y, Zhang C, Cai D, et al. Exosomal miR-155-5p drives widespread macrophage M1 polarization in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-induced acute lung injury via the MSK1/p38-MAPK axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 92. doi:10.1186/s11658-023-00505-1.
- [10] Paoletti A, Ly B, Bitoun S, et al. Restoration of default blood monocyte-derived macrophage polarization with adalimumab but not etanercept in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 832117. doi:10.3389/fimmu.2022.832117.
- [11] Paoletti A, Ly B, Cailleau C, et al. Liposomal AntagomiR-155-5p restores anti-inflammatory macrophages and improves arthritis in preclinical models of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(1): 18-31. doi:10.1002/art.42665.
- [12] 谭仕廉, 李艳丽, 郭乐, 等. miR-155 调控 THP-1 巨噬细胞炎症的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(6): 575-80. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.06.003.
- [12] Tan S L, Li Y L, Guo L, et al. The role and mechanism of miRNA-155 in the inflammation of THP-1-derived macrophages[J]. *J Med Postgrad*, 2022, 35(6): 575-80. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.06.003.

- [13] Kmiołek T, Rzeszotarska E, Wajda A, et al. The interplay between transcriptional factors and microRNAs as an important factor for Th17/treg balance in RA patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7169. doi:10.3390/ijms21197169.
- [14] Rajasekhar M, Olsson A M, Steel K J A, et al. microRNA-155 contributes to enhanced resistance to apoptosis in monocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2017, 79: 53-62. doi:10.1016/j.jaut.2017.01.002.
- [15] Gilyazova I, Asadullina D, Kagirova E, et al. MiRNA-146a-a key player in immunity and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12767. doi:10.3390/ijms241612767.
- [16] Wang S, Yang Y, Suen A, et al. Role of extracellular microRNA-146a-5p in host innate immunity and bacterial sepsis[J]. *iScience*, 2021, 24(12): 103441. doi:10.1016/j.isci.2021.103441.
- [17] 郑传明, 纪忠, 徐志鹏, 等. miR-146a 通过调节 IRAK1 影响急性胰腺炎炎症自噬机制的研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(8): 1251-6. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.014.
- [17] Zheng C M, Ji Z, Xu Z P, et al. miR-146a ameliorates inflammation and autophagy by targeting IRAK1 in TLCs-induced AR42J cells[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(8): 1251-6. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.014.
- [18] Sarhan R S, El-Hammady A M, Marei Y M, et al. Plasma levels of miR-21b and miR-146a can discriminate rheumatoid arthritis diagnosis and severity[J]. *Biomedicine*, 2025, 15(1): 30-41. doi:10.37796/2211-8039.1637.
- [19] Zhang L L, Wu X X, Wang X F, et al. Genetic variant in microRNA-146a gene is associated with risk of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 824-9. doi:10.1080/07853890.2021.1933163.
- [20] Sun W, Ma J, Zhao H, et al. Resolvin D1 suppresses *Pannus* formation via decreasing connective tissue growth factor caused by upregulation of miRNA-146a-5p in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 61. doi:10.1186/s13075-020-2133-2.
- [21] 蒋承焯, 倪明明, 孙尧, 等. miR-146a 通过抑制 TRAF6 减轻缺氧诱导的巨噬细胞炎症反应 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2024, 44(12): 1657-61, 1689. doi:10.7655/NYDXBNSN240832.

- [21] Jiang C Y, Ni M M, Sun Y, et al. miR-146a mitigates hypoxia-induced inflammatory responses in macrophages by suppressing TRAF6[J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci*, 2024, 44(12): 1657-61, 1689. doi:10.7655/NYDXBNSN240832.
- [22] Tavasolian F, Hosseini A Z, Soudi S, et al. miRNA-146a improves immunomodulatory effects of MSC-derived exosomes in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Gene Ther*, 2020, 20(4): 297-312. doi:10.2174/1566523220666200916120708.
- [23] Shi M, Lu Q, Zhao Y, et al. miR-223: a key regulator of pulmonary inflammation[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1187557. doi:10.3389/fmed.2023.1187557.
- [24] 桑成晨, 钱 龙. 类风湿关节炎患者血浆外泌体 miR-16-5p 和 miR-223-3p 的表达及临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(10): 1628-32. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.030.
- [24] Sang C C, Qian L. Expression and clinical significance of miR-16-5p and miR-223-3p in plasma exosomes of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2020, 55(10): 1628-32. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.030.
- [25] Chen S Y, Tsai T C, Li Y T, et al. Interleukin-23 mediates osteoclastogenesis in collagen-induced arthritis by modulating microRNA-223[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9718. doi:10.3390/ijms23179718.
- [26] Jiao P, Wang X P, Luoreng Z M, et al. miR-223: an effective regulator of immune cell differentiation and inflammation[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2308-22. doi:10.7150/ijbs.59876.
- [27] Moriya N, Shibasaki S, Karasaki M, et al. The impact of microRNA-223-3p on IL-17 receptor D expression in synovial cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169702. doi:10.1371/journal.pone.0169702.
- [28] Sharma A R, Sharma G, Lee S S, et al. miRNA-regulated key components of cytokine signaling pathways and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(3): 425-39. doi:10.1002/med.21384.
- [29] Jenike A E, Halushka M K. miR-21: a non-specific biomarker of all maladies[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 18. doi:10.1186/s40364-021-00272-1.

- [30] Haroon M M, Hegazy G A, Hassanien M A, et al. Expression of lncRNA NEAT1, miR-21, and IL17 in rheumatoid arthritis patients[J]. *Biologics*, 2025, 19: 201-11. doi:10.2147/BTT.S519558.
- [31] Sekar D. Implications of microRNA 21 and its involvement in the treatment of different type of arthritis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 941-7. doi:10.1007/s11010-020-03960-y.
- [32] Figueiredo Neto M, Figueiredo M L. Combination of interleukin-27 and microRNA for enhancing expression of anti-inflammatory and proosteogenic genes[J]. *Arthritis*, 2017, 2017: 6365857. doi:10.1155/2017/6365857.
- [33] Li G Q, Fang Y X, Liu Y, et al. microRNA-21 from bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles targets TET1 to suppress KLF4 and alleviate rheumatoid arthritis[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021, 12: 20406223211007369. doi:10.1177/20406223211007369.
- [34] Wu S, Wang J, Li J, et al. microRNA-21 aggravates lipopolysaccharide-induced inflammation in MH7A cells through targeting SNF5[J]. *Inflammation*, 2020, 43(2): 441-54. doi:10.1007/s10753-019-01117-8.
- [35] Chaya T, Maeda Y, Sugimura R, et al. Multiple knockout mouse and embryonic stem cell models reveal the role of miR-124a in neuronal maturation[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(9): 102293. doi:10.1016/j.jbc.2022.102293.
- [36] Mahjoob G, Ahmadi Y, Fatima Rajani H, et al. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24380. doi:10.1002/jcla.24380.
- [37] 葛燕, 阳璧玲, 许素清, 等. miR-124a 对胶原诱导性关节炎小鼠的影响及其机制[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(4): 453-61. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210444.
- [37] Ge Y, Yang B L, Xu S Q, et al. Effect of miR-124a on collagen-induced arthritis in mice and the underlying mechanisms[J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2022, 47(4): 453-61. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210444.
- [38] Nakamachi Y, Uto K, Hayashi S, et al. Exosomes derived from synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis promote macrophage migration that can be suppressed by miR-124-3p[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14986. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14986.

- [39] Xu Q, Shi M F, Han Y F, et al. Kunduan Yimu Decoction affected Th17/Treg balance through microRNA-124 to improve rheumatoid arthritis pathology[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156129. doi:10.1016/j.phymed.2024.156129.
- [40] Daien C, Krogulec M, Gineste P, et al. Safety and efficacy of the miR-124 upregulator ABX464 (obefazimod, 50 and 100 Mg per day) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate and/or anti-TNF $\alpha$  therapy: a placebo-controlled phase II study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(8): 1076-84. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222228.
- [41] Liu M, Meng X, Xuan Z, et al. Effect of Er Miao San on peritoneal macrophage polarisation through the miRNA-33/NLRP3 signalling pathway in a rat model of adjuvant arthritis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 846-53. doi:10.1080/13880209.2022.2066700.
- [42] Wan L, Liu J, Huang C, et al. Role of m6A modification and novel circ\_0066715/miR-486-5p/ETS1 axis in rheumatoid arthritis macrophage polarization progression[J]. *Aging*, 2022, 14(24): 10009-26. doi:10.18632/aging.204439.
- [43] Han H, Xing J, Chen W, et al. Fluorinated polyamidoamine dendrimer-mediated miR-23b delivery for the treatment of experimental rheumatoid arthritis in rats[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 944. doi:10.1038/s41467-023-36625-7.