

网络出版时间:2026-04-10 10:57:57 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260409.1200.008

# 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>综述 陈永<sup>1</sup>审校

(<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** R 593.22

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2026)05-0955-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.05.022

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,是中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,该文综述了RA中调控巨噬细胞极化的相关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,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κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-

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:sgcy8888888@qq.com

$\kappa$ 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。

综上所述,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IL-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的上调可通过胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, 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。

综上所述,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>。miR-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)促进TNF- $\alpha$ 、IL-6分泌,加重炎症反应<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,共同形成复杂的

调控网络推动RA病理进程。

## 2 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 的精准治疗和个性化干预策略的优化。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] 姜楠,田新平,曾小峰.《2024中国类风湿关节炎诊疗指南》解读[J].协和医学杂志,2025,16(1):28-34. doi:10.12290/xhyxzz.2024-1018.
- [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. doi:10.12290/xhyxzz.2024-1018.
- [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, Motallebnezhad 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, Povolieri 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] Kmiolek 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, Kagirowa 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] 蒋承烨, 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分泌体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.

## 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.

**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