

## 微小核糖核酸-146a 与心血管疾病关系研究进展

夏炳辉, 林士云 综述, 马国添 审校

(广西医科大学第一附属医院老年心内科, 广西省南宁市 530021)

[关键词] 微小核糖核酸-146a; AU 碱基富集区 RNA 结合因子 1; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

[摘要] 微小核糖核酸-146a 是微小核糖核酸的一员, 其具有调节免疫应答、炎症、肿瘤、细胞增殖分化以及凋亡的作用, 并在心血管疾病的病理生理过程中扮演着重要角色。应用微小核糖核酸-146a 抑制动脉粥样硬化炎症, 将成为治疗动脉粥样硬化新靶点。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Research Progress of Relationship Between MicroRNA-146a and Cardiovascular Disease

XIA Bing-Hui, LIN Shi-Yun, and MA Guo-Tian

(Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[KEY WORDS] MicroRNA-146a; AU-rich Element RNA-binding Factor 1; Cardiovascular Disease; Atherosclerosis

[ABSTRACT] MicroRNA-146a is a member of the microRNAs. It regulates immune response, inflammation, tumor, cell proliferation, differentiation and apoptosis. In addition, It plays an important role in the process of pathophysiology of cardiovascular disease. It will be a new therapeutic target of atherosclerosis by using microRNA-146a to suppress the inflammation of atherosclerosis.

微小核糖核酸(microRNAs)是一组广泛分布于多种生物体内,长度约 22 个碱基,在生物进化过程中高度保守的非编码小 RNA<sup>[1]</sup>。其能通过碱基互补与特定 mRNA 3'非翻译区(3'untranslated region, 3'UTRs)结合,使特定 mRNA 降解或抑制特定 mRNA 的翻译,实现基因表达的转录后水平调节。microRNAs 广泛地参与到多种生物学过程的调控<sup>[1-2]</sup>。microRNA-146a(miR-146a)作为微小核糖核酸成员之一,大量证据表明其参与到肿瘤、炎症、免疫等多个生物过程,并扮演着重要角色<sup>[3-5]</sup>。而其与动脉粥样硬化的关系受到广泛地关注<sup>[6-7]</sup>。下面就 miR-146a 的生成与调控、功能与作用机制及其与心血管疾病的关系的最新研究进展做一综述。

### 1 miR-146a 生物学特点与功能

#### 1.1 miR-146a 的生成与调控

miR-146a 是 microRNAs 成员之一。人类的 miR-146a 基因位于五号染色体<sup>[8]</sup>。动物成熟 microRNAs 通常经由初始 microRNAs 加工成前体 microRNAs 后,再经过相关酶切割而成。成熟的 microRNAs 再参与形成 RNA 诱导沉默复合体<sup>[1]</sup>。miR-146a 在免疫组织的表达明显较高<sup>[4]</sup>。而丝裂原活化蛋白激酶/早期生长反应蛋白(motigen-activated protein kinase/early growth response, MAPK/EGR)信号通路的激活参与了初始 miR-146a 表达调控<sup>[9]</sup>。与初始 miR-146a 表达调控不同,成熟 miR-146a 表达受到转录后水平调控,并且两者表达调控所涉及的通路亦有不同。成熟 miR-146a 的表达经

[收稿日期] 2015-07-08

[修回日期] 2015-10-05

[基金项目] 广西医疗卫生适宜技术与开发课题(S201303-01),广西医科大学青年科学基金(GXMUYSF201213)

[作者简介] 夏炳辉,硕士研究生,研究方向为原发性高血压、慢性心力衰竭诊治, E-mail 为 xbh55555@qq.com。通讯作者马国添,博士,副主任医师,研究方向为冠状动脉介入诊疗,原发性高血压、慢性心力衰竭诊治, E-mail 为 drguotianma@163.com。

骨髓分化因子 88/核转录因子  $\kappa$ B (myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- $\kappa$ B, MyD88/NF- $\kappa$ B)、MAPK/EGR 激酶 1/2、NF- $\kappa$ B 抑制蛋白激酶 2、磷脂酰肌醇-3-激酶依赖通路被调控,而反式激活应答元件 RNA 结合蛋白可能参与了初始 miR-146a 加工为成熟 miR-146a<sup>[10]</sup>。在大多数细胞类型中,成熟 miR-146a 调控具有 NF- $\kappa$ B 依赖性<sup>[8,10-11]</sup>。另外,Sheppard 等<sup>[12]</sup>在 CD8<sup>+</sup>T 细胞体外实验发现,miR-146a 的表达强烈地受到周围细胞因子环境的影响。即使没有 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 刺激,细胞暴露在白细胞介素 2 或白细胞介素 15 环境中,miR-146a 的表达均上调。

## 1.2 miR-146a 功能及其作用机制

1.2.1 miR-146a 与其靶基因 成熟 miR-146a 通过与目的基因 mRNA 的 3' UTRs 结合,导致目的基因 mRNA 降解或翻译受到抑制,从而使目的基因 mRNA 及蛋白水平表达下调。MiR-146a 拥有许多靶基因。Taganov 等<sup>[8]</sup>验证了白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor associated kinase-1, IRAK1) 及肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor-6, TRAF6) 基因是 miR-146a 参与 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 及细胞因子受体信号转导通路调节的靶基因。

通过 miRNA 生物信息库可以发现,AU 碱基富集区 RNA 结合因子 1 (AU-rich element RNA-binding factor 1, AUF1) 是 miR-146a 的靶基因。AUF1 能与含有 AU 碱基富集区的 mRNAs 结合,并加速目标 mRNA 降解<sup>[13]</sup>。有证据表明 AUF1 可以通过抑制促炎因子表达,发挥重要的抗炎作用<sup>[14]</sup>。相反的,另一种 RNA 结合蛋白 HuR, Cheng 等<sup>[9]</sup>的研究表明 HuR 通过抑制内皮细胞一氧化氮合酶表达,增强淋巴细胞黏附作用,从而促进炎症。而 miR-146a 能以 HuR 为靶基因抑制这一作用,从而削弱内皮激活作用。AUF1 与 miR-146a 在控制炎症方面有相似的作用,而两者之间相互作用及关系尚缺乏文献报道,仍需进一步实验探究。而随着 miR-146a 的研究深入,未来越来越多靶基因将被发现,对 miR-146a 的作用谱也将得到更好地揭示,同时有助于发现一些疾病的新治疗靶点。

1.2.2 miR-146a 调节免疫应答及炎症反应 机体的免疫应答受到密切的调控,而 miR-146a 在受到刺激后能够维持较长时间的高表达,通过负反馈调节机制,抑制机体免疫应答的过度表达,参与到微生物脂蛋白耐受、TLR 配体诱导交叉耐受以及炎症

的消退<sup>[9,15-17]</sup>。miR-146a 参与固有免疫应答的负反馈机制为:Toll 样受体及细胞因子受体激活后,通过 MyD88 依赖信号通路诱导 NF- $\kappa$ B 生成,随之刺激 miR-146a 表达上调,上调后的 miR-146a 直接与靶基因 IRAK1、TRAF6 的 mRNA 的 3'UTRs 结合,使靶基因 mRNA 及蛋白水平表达下调,抑制其下游 NF- $\kappa$ B 及 MAPK 的激活,使促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素 6、白细胞介素 8 等的表达下调<sup>[8,18-19]</sup>。为了探究 miR-146a 的作用,Yang 等<sup>[17]</sup>做了 miR-146a 敲除的研究,发现 miR-146a 敲除小鼠与对照组比较其对急性抗原刺激呈高应答,并且促进 T 细胞相关的自身免疫病的发展。而且刺激 TCR 后,表达上调的 miR-146a 能下调 NF- $\kappa$ B 的激活。但也有研究发现 TCR 受刺激后并不是直接使 miR-146a 表达上调,而是可能通过产生的细胞因子经由细胞因子受体信号转导通路上调 miR-146a<sup>[12]</sup>。这些都说明了 miR-146a 在免疫应答与炎症方面的调控的重要性,同时也为过表达 miR-146a 来抑制炎症、治疗败血症提供了依据<sup>[20]</sup>。

## 1.2.3 miR-146a 调节细胞增殖分化成熟及凋亡

先前已经有研究报道,淋巴细胞及骨髓细胞的活化或成熟可导致 miR-146a 的表达上调。并且上调的 miR-146a 对这一进程起到阻碍作用,以此来维持淋巴细胞及骨髓细胞系的稳态<sup>[4]</sup>。在氧化修饰低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导树突状细胞 (dendritic cell, DC) 观察到,上调的 miR-146a 能下调 CD40 配体表达,参与负性调节 DC 的成熟进程<sup>[21]</sup>。MiR-146 亦可通过负反馈调节 TRAF6/IRAK1-NF- $\kappa$ B 轴促进 DC 凋亡<sup>[22]</sup>。miR-146a 通过下调靶基因蛋白激酶 C epsilon,还参与到 Th1 细胞分化的负性调节<sup>[23]</sup>。而过表达 miR-146a 能通过调控 Fas 关联因子-1 抑制人外周血白血病 T 细胞凋亡<sup>[24]</sup>。另外有研究发现在血管平滑肌细胞中 miR-146a 起到关键的促增殖及细胞迁移的作用,并参与调控其成熟与分化<sup>[25]</sup>。miR-146a 在不同细胞类型功能不同,可能具有细胞类型特异性。但无疑说明 miR-146a 在细胞增殖分化成熟及凋亡的调节扮演了重要角色。

1.2.4 miR-146a 具有抑制肿瘤的功能 miR-146a 被认为具有潜在的抑制肿瘤的作用<sup>[26]</sup>。Boldin 等<sup>[4]</sup>发现老化的 miR-146a 敲除小鼠除了自身免疫病外,还易发展为淋巴瘤。有研究表明 miR-146a 在肝癌组织及细胞中表达明显下调,并且过表达 miR-146a 能通过两条通路抑制血管内皮生

长因子表达,从而抑制肝癌细胞转移及浸润<sup>[3]</sup>。miR-146a 的潜在性抑制肿瘤的作用,为未来对抗肿瘤拓宽了新思路。

## 2 miR-146a 与心血管疾病关系

### 2.1 miR-146a 作为心血管疾病的生物标记物

在我国心血管疾病仍是首要致死原因,并且其发病率与死亡率仍在持续上升<sup>[27]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种心血管疾病的病理基础。一项有关动脉粥样斑块 microRNAs 表达谱的研究发现,疾病组主动脉及股动脉的斑块组织 miR-146a 表达明显高于对照组<sup>[6]</sup>。Takahashi 等研究发现冠状动脉疾病患者外周血单核细胞的 miR-146a, IRAK1 的 mRNA, TRAF6 的 mRNA 以及 TLR4 的 mRNA 及蛋白水平较非冠状动脉疾病患者明显增高,经过肾素血管紧张素系统抑制剂联合他汀类药物治疗 12 个月后,冠状动脉疾病患者 miR-146a 和 TLR4 表达较治疗前均显著下调,并且在之后的 12 个月随访研究中发现高水平的 miR-146a 和 TLR4 的 mRNA 及蛋白表达是心脏事件有效的独立预测因子<sup>[7]</sup>。也有研究发现,汉族人 miR-146a 的基因多态型 miR-146a rs2910164 与患冠状动脉疾病风险增加相关<sup>[28]</sup>。miR-146a 可作为 As 的生物标记物,对 AS 临床早期诊断、预防及预后具有一定的意义。

有研究发现,围产期心肌病患者循环血及心肌组织的 miR-146a 表达水平均较心衰程度相近的扩张型心肌病组高。并且在随后的研究中发现,经标准治疗后的围产期心肌病组循环 miR-146a 表达水平可降至正常对照组水平<sup>[29]</sup>。类似的研究发现,miR-146a 在扩张型心肌病致心衰患者的循环表达水平较之对照组没有明显差异,其与扩张型心肌病无明显相关性<sup>[30]</sup>。相信随着未来更多 miR-146a 研究地深入,其作为一些心血管疾病生物标记物的价值将得到更多的体现。

### 2.2 miR-146a 可作为治疗心血管疾病新靶点

As 目前被认为是一种复杂多基因慢性炎症疾病,多种可能的危险因素致动脉内皮功能紊乱与激活被认为是 As 的开始<sup>[31]</sup>。而控制贯穿整个 As 进程的炎症,成了近来治疗 As 新的研究热点<sup>[32]</sup>。TLRs 是生物进化上保守的一类在固有免疫中主要的识别病原体相关分子模式的受体家族<sup>[33]</sup>,其中 TLR4 被认为与 As 有密切联系,并且在 As 的发展中扮演重要角色<sup>[34-35]</sup>。Michelsen 等<sup>[36]</sup>发现 TLR4 或其下游 MyD88 基因敲除小鼠,在高脂血症模型中与

对照组比较,斑块的形成及严重程度明显较低,并且循环促炎细胞因子及单核细胞趋化蛋白-1 也明显减少。糖尿病是 As 的一大危险因素。国外一项基于大鼠的糖尿病模型中,糖尿病组大鼠的主动脉组织的 NF- $\kappa$ B 及 TLR4 信号通路下游因子 IRAK1、TRAF6 的表达均显著高于对照组<sup>[37]</sup>。之前的研究证实 miR-146a 能通过转录后水平调控单核细胞 TLR4 下游 TRAF6/IRAK1 两个靶基因的表达,负性调控 NF- $\kappa$ B,下调下游促炎症因子表达,同时 miR-146a 的表达也受到 TLR4 下游 MyD88/NF- $\kappa$ B 通路的调节<sup>[8]</sup>。通过过表达 miR-146a,从而抑制 TLR4 信号转导通路的激活将能成为治疗 As 的新方法。

有研究表明,过表达 miR-146a 能通过直接抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞的 TLR4 及 TLR4 依赖信号通路,抑制 ox-LDL 堆积及炎症应答<sup>[38]</sup>。除此之外,在糖尿病动脉粥样硬化血栓形成模型中,过表达内皮细胞 miR-146a 能下调靶基因 NADPH 氧化酶 4 的表达,明显抑制血管内皮炎症及白细胞黏附<sup>[39]</sup>。过表达 miR-146a 亦能直接抑制 HuR 表达,提高内皮细胞一氧化氮合酶,抑制内皮细胞的激活<sup>[9]</sup>。近来有文献报道了通过人工向高脂血症模型小鼠静脉注射 miR-146a 模拟物,能增强小鼠巨噬细胞及单核细胞 miR-146a 的表达,并能显著减少小鼠巨噬细胞、单核细胞的激活以及小鼠动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[40]</sup>。以上体内外实验表明,miR-146a 与 As 的发生及进展有密切的联系,过表达 miR-146a 能抑制巨噬细胞炎症因子分泌及 ox-LDL 堆积所致的巨噬细胞源性泡沫细胞形成及内皮细胞炎症应答。通过增加人巨噬细胞、单核细胞 miR-146a 的表达,或许能成为未来治疗 As 的新方法。

越来越多的证据表明 miR-146a 可作为 As 的新治疗靶点。而在其他心血管疾病方面,Wang 等<sup>[41]</sup>的实验再次验证了 miR-146a 对 TRAF6/IRAK1 两个靶基因的负性调节作用,并在随后的动物实验中首次发现了过表达小鼠心肌 miR-146a 能显著减少心肌的缺血再灌注损伤,表明了 miR-146a 在防治心肌的缺血再灌注损伤方面的潜力。Halkein<sup>[29]</sup>等研究发现,抑制围产期心肌病模型小鼠 miR-146a 的表达,能减弱围产期心肌病,且不阻碍哺乳,说明了 miR-146a 可作为围产期心肌病新治疗靶点。miR-146a 广泛地参与多种生物进程的调控,目前虽然 miR-146a 与其他心血管疾病的治疗方面的研究仍较少,但其仍具有较大研究意义,值得更多的研究深入探讨。

### 3 结 语

miR-146a 通过与多种靶基因 mRNA 的 3'UTRs 结合,下调其 mRNA 及蛋白质的表达,实现对靶基因的转录后水平调控,参与多种复杂的生物进程的调控作用。在肿瘤、自身免疫性疾病、心血管疾病发生和发展方面,miR-146a 扮演了重要角色。而 miR-146a 在预测动脉粥样硬化严重程度及治疗方面受到广泛关注。特别是为动脉粥样硬化的治疗开拓了一个新思路。未来更多的研究将会倾向于如何使组织细胞稳定过表达 miR-146a,从而抑制相关细胞激活后一系列炎症应答。但 miR-146a 参与心血管疾病更为详尽的分子基础还需未来更多研究探明,其更多功能相关的靶基因仍需验证。未来 miR-146a 应用于临床还需要更多实验研究去完善。

#### [参考文献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116 (2): 281-297.
- [2] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431 (7 006): 350-355.
- [3] Zhang Z, Zhang Y, Sun XX, et al. microRNA-146a inhibits cancer metastasis by downregulating VEGF through dual pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14 (1): 5.
- [4] Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (6): 1 189- 201.
- [5] Xu WD, Lu MM, Pan HF, et al. Association of MicroRNA-146a with autoimmune diseases [J]. *Inflammation*, 2012, 35 (4): 1 525- 529.
- [6] Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (1): 211-217.
- [7] Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, et al. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119 (9): 395-405.
- [8] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (33): 12 481- 486.
- [9] Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2013, 5 (7): 1 017-034.
- [10] Jiang X. Different signal pathways regulate IL-1beta-induced mature and primary miRNA-146a expression in human alveolar epithelial cells [J]. *Acta Physiol Hung*, 2014, 101 (3): 282-290.
- [11] Rau CS, Yang JC, Chen YC, et al. Lipopolysaccharide-induced microRNA-146a targets CARD10 and regulates angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 140 (2): 315-326.
- [12] Sheppard HM, Verdon D, Brooks A, et al. MicroRNA regulation in human CD8+ T cell subsets inverted question mark cytokine exposure alone drives miR-146a expression [J]. *J Transl Med*, 2014, 12 (1): 292.
- [13] White EJ, Brewer G, Wilson GM. Post-transcriptional control of gene expression by AUF1: mechanisms, physiological targets, and regulation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1 829 (6-7): 680-688.
- [14] Lu JY, Sadri N, Schneider RJ. Endotoxic shock in AUF1 knockout mice mediated by failure to degrade proinflammatory cytokine mRNAs [J]. *Genes & Development*, 2006, 20 (22): 3 174-184.
- [15] Quinn EM, Wang JH, O'Callaghan G, et al. MicroRNA-146a is upregulated by and negatively regulates TLR2 signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e62 232.
- [16] Chan EK, Ceribelli A, Satoh M. MicroRNA-146a in autoimmunity and innate immune responses [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 Suppl 2 : ii90-95.
- [17] Yang L, Boldin MP, Yu Y, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice [J]. *J Exp Med*, 2012, 209 (9): 1 655-670.
- [18] Brudecki L, Ferguson DA, McCall CE, et al. MicroRNA-146a and RBM4 form a negative feed-forward loop that disrupts cytokine mRNA translation following TLR4 responses in human THP-1 monocytes [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91 (8): 532-540.
- [19] Meisgen F, Xu Landen N, Wang A, et al. MiR-146a negatively regulates TLR2-induced inflammatory responses in keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134 (7): 1 931-940.
- [20] Zeng Z, Gong H, Li Y, et al. Upregulation of miR-146a contributes to the suppression of inflammatory responses in LPS-induced acute lung injury [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39 (7): 275-282.
- [21] Chen T, Li Z, Jing T, et al. MicroRNA-146a regulates the

- maturation process and pro-inflammatory cytokine secretion by targeting CD40L in oxLDL-stimulated dendritic cells [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585 (3): 567-573.
- [22] Park H, Huang X, Lu C, et al. MicroRNA-146a and microRNA-146b regulate human dendritic cell apoptosis and cytokine production by targeting TRAF6 and IRAK1 proteins [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (5): 2 831-841.
- [23] Mohnle P, Schutz SV, van der Heide V, et al. MicroRNA-146a controls Th1-cell differentiation of human CD4<sup>+</sup> T lymphocytes by targeting PRKCepsilon [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45 (1): 260-272.
- [24] Li J, Wan Y, Guo Q, et al. Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4<sup>+</sup> T cells from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2010, 12 (3): R81.
- [25] Dong S, Xiong W, Yuan J, et al. MiRNA-146a regulates the maturation and differentiation of vascular smooth muscle cells by targeting NF-kappaB expression [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8 (2): 407-412.
- [26] Kumaraswamy E, Wendt KL, Augustine LA, et al. BRCA1 regulation of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human breast cancer cells involves microRNA-146a and is critical for its tumor suppressor function [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (33): 4 333-346.
- [27] Hu SS, Kong LZ, Gao RL, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010 [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25 (3): 251-256.
- [28] Xiong XD, Cho M, Cai XP, et al. A common variant in pre-miR-146 is associated with coronary artery disease risk and its mature miRNA expression [J]. *Mutat Res*, 2014, 761: 15-20.
- [29] Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (5): 2 143-154.
- [30] Fan KL, Zhang HF, Shen J, et al. Circulating microRNAs levels in Chinese heart failure patients caused by dilated cardiomyopathy [J]. *Indian Heart J*, 2013, 65 (1): 12-16.
- [31] Park KHPark WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30 (9): 1 213-225.
- [32] Verweij SL, van der Valk FM, Stroes ES. Novel directions in inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015: Epub ahead of print.
- [33] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124 (4): 783-801.
- [34] Tang YL, Jiang JH, Wang S, et al. TLR4/NF-kappaB signaling contributes to chronic unpredictable mild stress-induced atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0 123 685.
- [35] Xing S, Zheng F, Zhang W, et al. Relationship between toll-like receptor 4 levels in aorta and severity of atherosclerosis [J]. *J Int Med Res*, 2014, 42 (4): 958-965.
- [36] Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (29): 10 679-684.
- [37] Emadi SS, Soufi FG, Khamaneh AM, et al. MicroRNA-146a expression and its intervention in NF-kB signaling pathway in diabetic rat aorta [J]. *Endocrine Regulations*, 2014, 48 (2): 103-108.
- [38] Yang K, He YS, Wang XQ, et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4 [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585 (6): 854-860.
- [39] Wang H-J, Huang Y-L, Shih Y-Y, et al. MicroRNA-146a Decreases High Glucose/Thrombin-Induced Endothelial Inflammation by Inhibiting NADPH Oxidase 4 Expression [J]. *Mediators of Inflammation*, 2014, 2014: 1-12.
- [40] Li K, Ching D, Luk FS, et al. Apolipoprotein E enhances microRNA-146a in monocytes and macrophages to suppress nuclear factor-kappaB-driven inflammation and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2015, 117 (1): e1-e11.
- [41] Wang X, Ha T, Liu L, et al. Increased expression of microRNA-146a decreases myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97 (3): 432-442.
- (此文编辑 李小玲)