

Research on the Progress of Exercise-Mediated microRNA in Regulating Inflammatory Factors

Zhe Lu Lei Zhu

School of Sports Science, Qufu Normal University, Jining, Shandong, 273100, China

Abstract

MicroRNA (microRNA, miRNA) is a type of non-coding single-stranded RNA molecule, the endogenous gene encoding length is 21-25 nucleotides, miRNA is also an important regulator of proinflammatory cytokines. The inflammatory response is a complex mechanism that requires a gene-inducing regulatory program, and miRNAs become important regulators of the function and maintenance of various tissues and organs by regulating the gene expression of pro-inflammatory cytokines. Exercise includes aerobic exercise with different loads, anaerobic exercise, etc., through the form of exercise, found changes between miRNA and inflammatory factors. The paper systematically discusses the function of miRNA, miRNA expression and regulation mechanism in inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , the effect of exercise on inflammatory factors and miRNA, and exercise-mediated miRNA. The regulation of inflammatory factors provides a new target and treatment strategy for obesity and inflammatory diseases.

Keywords

miRNA; inflammatory factors; exercise-mediated

Fund Project

General Project of China Postdoctoral Science Foundation (Project No.: 2017M622161); Shandong Graduate Education Innovation Program (Project No.: SDYY16089).

运动介导 microRNA 调控炎症因子的研究进展

鲁哲 朱磊

曲阜师范大学体育科学学院, 中国·山东 济宁 273100

摘要

微 RNA(microRNA, miRNA) 是一类非编码的单链 RNA 分子, 内源性基因编码长度为 21-25 个核苷酸, miRNA 也是促炎细胞因子的重要调节因子。炎症反应是一个复杂的机制, 需要基因诱导调控程序, 而 miRNA 通过调节促炎细胞因子的基因表达, 成为各个组织与器官功能维持的重要调节因子。运动包含不同负荷的有氧运动、无氧运动等, 经过运动的形式, 发现 miRNA 与炎症因子之间产生的变化。论文系统地探讨了 miRNA 的功能、miRNA 在 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子中表达和调控机制、运动对炎症因子和 miRNA 的影响、以及运动介导的 miRNA 对炎症因子的调控, 为肥胖、炎症疾病提供了新的靶点和治疗策略。

关键词

miRNA; 炎症因子; 运动介导

基金项目

中国博士后科学基金面上项目(项目编号: 2017M622161); 山东省研究生教育创新计划(项目编号: SDYY16089)。

1 引言

炎症因子主要是指由单核/巨噬细胞或淋巴细胞产生的, 参与炎症反应的各种细胞因子, 在机体的炎症、感染和免疫性疾病中发挥重要的作用, 如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 是导致免疫细胞及白细胞活化并进一步加重炎症反应及器官损伤的重要原因^[1]。miRNA 是一种长度为 21~25 个

核苷酸, 参与炎症、免疫、肿瘤的发生。越来越多的研究表明, miRNA 不仅可以调节 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子的表达, 并且也可以被这些炎症因子所调控, 形成复杂的通路信号, 发挥重要的生物学功能, 而运动也可以调控 miRNA 和炎症因子的表达, 从而进一步探究运动介导的 miRNA 对炎症因子的调控作用, 对各种以 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子为主的炎症疾病的深入认识有很大

帮助,可以为相关疾病的鉴定、治疗、预后提供新的思路和方法。

2 miRNA 的概述

1993年Lee等人在线虫中发现了第一个miRNA—“lin-4”基因,它具有长度小、不编码任何蛋白质和转录为发夹前体RNA的特点,并且具有高度的保守性、时序性和组织特异性,但是我们对miRNA的探索相当缓慢,直到2000年我们才发现第二个miRNA—“let-7”。微RNA(mi-croRNA, miRNA)是一种长度约为22个核苷酸的短非编码RNA,通过与非翻译区(UTR)结合,在转录后水平上负调控蛋白质编码基因的表达,也可增加mRNA降解或阻断向蛋白质的翻译,其机制取决于RNA诱导沉默复合体(RISC)与mRNAs互补的程度。miRNA通过调控基因表达调控着许多真核细胞功能^[2],在人类中miRNA由1600多个基因编码,这些基因位于不同的染色体上。miRNA也是基因表达的重要调节因子,一种miRNA具有多个靶基因,一个基因同时受多个miRNA的调控。据估计,miRNA可能调控三分之一的人类基因的表达。

3 miRNA 与炎症因子的调控作用

在众多炎症细胞因子中,起主要作用的是IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF- α 等并且起着诱导T细胞活化增殖、分化等作用。近年来,越来越多的实验证明miRNA通过直接降解和沉默靶基因的转录,积极参与炎症反应,因此miRNA是促炎细胞因子的重要调节因子,miRNA不仅可以广泛参与调节IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子的分泌,还能被这些炎症因子调控,并在免疫、炎症反应和癌症等疾病中起着关键的作用。然而,miRNA在细胞活化中的作用及其对炎症因子表达和蛋白作用的影响仍是一个未知数。因此,进一步探讨miRNA对IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 炎症因子在不同类型疾病和不同组织中的表达和调控机制,为组织血液疾病、细胞炎症、肥胖、癌症等疾病提供理论依据。

3.1 miRNA 与 IL-1 β 的调控作用

IL-1 β 与miRNA的相互作用可以影响软骨细胞的发育和稳态,参与骨关节炎的进程以及上皮细胞的产生。

IL-1 β 与miRNA的相互作用可以保护软骨细胞免受凋

亡,并且在软骨组织中起保护作用。在软骨细胞研究中,孙佳栋研究表明^[3],IL-1 β 刺激后软骨细胞活性明显减低,下调miRNA-24后细胞活性升高,而过表达miRNA-24后软骨细胞活性降低更加明显,并且miRNA-24能促进IL-1 β 引起的软骨细胞内胱天冬酶-3的活化,IL-1 β 可以上调Bax蛋白的表达,而下调Bcl-2的表达,敲低miRNA-24后能逆转Bax和Bcl-2的表达变化。同时,IL-1 β 能引起MYC表达量升高,而敲低miRNA-24后可以降低MYC的表达。因此,miRNA-24通过激活MYC,在IL-1 β 引起的颞下颌关节软骨细胞的凋亡中起着至关重要的作用,是治疗颞下颌关节骨关节炎的潜在靶点。XindieZhou等人首次在miRNA-7在OA患者血浆中的表达进行了定量研究,提示miRNA-7表达上调可促进炎症细胞因子的释放,并且miRNA-7对10ng/mLIL-1 β 诱导的OA软骨细胞凋亡和炎症有调节作用。miRNA-7的上调促进了OA软骨细胞的炎症和凋亡,表明miRNA-7可能在软骨组织中起保护作用。miRNA-146通过IL-1 β 通过核因子 κ B(nuclearfactor κ B, NF- κ B)蛋白激活,其作用靶点是肿瘤坏死因子受体相关家族(TRAF6)和白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK1),提示是单核细胞和巨噬细胞活化的负调节因子^[4]。

综上所述,IL-1 β 刺激后软骨细胞活性明显减低和软骨细胞的凋亡,因此通过miRNA-24、miRNA-7、miRNA-146对IL-1 β 的调控,进而抑制关节软骨细胞凋亡和炎症的发生,是治疗骨关节炎的潜在靶点。因此,miRNA对IL-1 β 的调控的机制为骨关节炎炎症等相关疾病提供理论依据。

3.2 miRNA 与 IL-6 的调控作用

白细胞介素-6(IL-6)是一种多向性细胞因子,与肥胖^[5]、癌症、内皮细胞炎症和血液疾病密切相关,并由多种不同的细胞类型产生,具有复杂的细胞特异性机制。

肥胖已成为全球性的问题,如果脂质平衡被打破,就会出现一系列的疾病,如肥胖和脂代谢紊乱等,并且肥胖是一种慢性炎症已经得到了证实^[6]。XuLL等人采用IL-6诱导人前脂肪细胞分化后并对成熟的人脂肪细胞进行处理发现:IL-6上调了miRNA-378的表达,提示miRNA-378可能是与肥胖相关的胰岛素抵抗的一种新的介导因子。ZhangN等人研究发现^[7],在人体单核巨噬细胞中,IL-6处理后miRNA-101产生了显著的过度表达,使其靶标ATP结合盒转运子A1(ATP-bindingcassettetransporterA1, ABCA1)表达下调,

从而促进细胞内胆固醇滞留。

IL-6 对肿瘤的发展和血管生成有重要联系,并且影响细胞的增殖、迁移和侵袭,保护细胞不受药物治疗和凋亡的影响。ServaisFA 等人在肝细胞癌细胞(Hep3B)研究发现,白细胞介素-6(IL-6)型细胞因子具有共同的受体糖蛋白130(gp130),它激活涉及 Janus 激酶(JAKs)和信号转导子和转录激活因子(STAT),并且发现了 miRNA-3677-5p 是一种影响 STAT3 和 JAK1 蛋白表达的新型 miRNA,而 miRNA-16-1-3p、miRNA-4473 和 miRNA-520f-3p 降低了 gp130 的表达,因此 IL-6 与 miRNA-3677-5p、miRNA-16-1-3p、miRNA-4473 和 miRNA-520f-3p 直接针对在 IL 信号通路,并且能抑制炎症信号转导。

激活的内皮细胞促进 IL-6 促炎细胞因子的表达,启动细胞粘附分子的表达,促进白细胞从血液中进入血管外组织^[8],从而发挥抗炎作用。PfeifferD 等人用 10ng/ml LPS 刺激人脐静脉内皮细胞(HUVEC)或人肺微血管内皮细胞(HPMEC)16h,观察 miRNA-146a, miRNA-146b, 和 miRNA-155 在内皮炎症通路中的作用发现:抑制 miRNA-146a 可使 IL-6 的释放分别减少 68% 和 55%($P < 0.001$),因此刺激 HUVEC 后 IL-6 的表达受 miRNA-146a、miRNA-146b 和 miRNA-155 的影响。因此,这种刺激对 HUVEC 和 HPMEC 有较强的促进作用,能显著增加 IL-6 的表达。

败血症仍然是婴儿的主要威胁,越来越多的证据表明,败血症这一疾病是由促炎细胞因子(如 IL-1、IL-6 和 TNF- α)的作用所介导的。HuangHC 等人在新生儿多形核白细胞(PMN)中研究发现,脂多糖(LPS)诱导的 miRNA-142-3p 对新生儿 PMN 有明显的抑制作用,并且 let-7g 能显著抑制 LPS 刺激后脐带和成人 PMN 中 IL-6 蛋白的表达,而转染 miRNA-26b 并不能抑制 IL-6 mRNA 和蛋白的表达。

综上所述,IL-6 上调了 miRNA-378、miRNA-101 的表达,可能与脂代谢相关疾病密切相关。IL-6 与 miRNA-3677-5p、miR-16-1-3p、miR-4473 和 miR-520f-3p 的调控作用,能抑制肝癌细胞中炎症信号转导,并且在大鼠胰岛细胞瘤细胞(INS-1 细胞)中,IL-6 下调 miR-181c 的表达。因此,miRNA 和 IL-6 的调控表达与肥胖、癌症、血液疾病和内皮细胞炎症等疾病密切相关,以期对相关疾病的干预治疗提供理论依据。

3.3 miRNA 对 IL-8 的调控作用

白细胞介素-8(IL-8)是巨噬细胞和上皮细胞等分泌的细胞因子,其作用机制之一就是与其特异性受体结合而发挥作用。

miRNA-200c 可能具有促进成骨分化和抑制牙周炎相关促炎细胞因子的分子功能,减少促炎症因子和骨代谢介质的表达和激活,从而激活破骨发生和骨吸收,此外促炎症介质通过减少成骨细胞的分化而损害骨形成^[9]。研究发现,IL-8 在脂多糖(LPS)刺激下 miRNA-200c 的表达下调,这些细胞中的骨保护素(OPG)增加,并且 miRNA-200c 能直接调节 IL-8 转录本的表达,并与其结合,而 3'UTRs 以质粒为基础的 miRNA-200c 抑制剂有效地降低了它们的结合活性。此外,miRNA-200c 聚乙烯亚胺纳米粒能有效抑制人牙周膜成纤维细胞 IL-8 的表达,增加骨髓间充质干细胞(MSCs)成骨分化,包括钙含量、碱性磷酸酶(ALP)和骨发育过程中重要的转录因子(Runx2),这些数据表明,miRNA-200c 能抑制 IL-8 的表达,促进成骨分化。miRNA-200c 可作为预防牙周炎相关骨丢失的有效手段,通过阻止炎症和破骨发生,促进骨再生。

综上所述,IL-8 与 miRNA-200c 之间的表达使细胞中的骨保护素(OPG)增加,并且 miRNA-200c 能抑制 IL-8 的表达,能起到预防炎症的作用。

3.4 miRNA 对 TNF- α 的调控作用

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种促炎细胞因子,通过细胞表面受体1(TNFR1)和肿瘤坏死因子受体2(TNFR2)介导,TNFR1 在细胞质区有一个死亡区域。TNFR1 相关凋亡因子,如 tnfr1 相关死亡结构域蛋白(Tradd)、带死亡结构域的 Fas 相关蛋白(Fdd)和 Fdd 样白细胞介素-1 β (IL-1 β)转换酶参与肿瘤坏死因子- α 诱导的 β 细胞凋亡。

糖尿病是临床上的常见病、多发病,近年来呈现出爆炸式增长的趋势。RoggliE 等人研究发现,IL-1 β 和 TNF- α 均能诱导小鼠胰岛 β 细胞(MIN6)和人胰岛中 miRNA-21、miRNA-34a 和 miRNA-146a 的表达,并且进一步显示 NOD 小鼠在糖尿病前期滑膜炎发展过程中胰岛中这些 miRNA 的增加,用反义分子阻断 miRNA-21、miR-34a 或 miRNA-146a 功能并不能恢复胰岛素启动子的活性,但能阻止 IL-1 β 、TNF- α 暴露后葡萄糖诱导的胰岛素分泌减少。而抗 miRNA-34a 和抗 miRNA-146a 处理可保护 MIN6 细胞免受细胞因子诱导细胞死亡。

类风湿性关节炎 (RA) 的潜在诱因包括细胞因子和细胞因子网络失调, 可导致不受控制的炎症以及类风湿关节炎。MigitaK 等人采用 miRNA 阵列筛选技术, 在 TNF- α 刺激下, miRNA-155 能抑制 IL-6 介导的 JAK2/STAT3 在 RASFs 中的激活, 提示 miRNA-155 参与了 TNF- α 与 IL-6 介导的类风湿滑膜成纤维细胞 (RASFs) 炎症通路的交叉调节。

综上所述, IL-1 β 和 TNF- α 均能诱导小鼠胰岛 β 细胞 (MIN6) 和人胰岛中 miRNA-21、miRNA-34a 和 miRNA-146a 的表达, 在糖尿病等代谢疾病中起到关键的作用。在多种骨组织疾病的炎症反应过程中, miRNA-23b 参与了肿瘤坏死因子 - α 介导的减少骨髓间充质干细胞的成骨作用, 并且 miRNA-155、miRNA-30b 与 TNF- α 存在着相互调控, 与骨关节炎等炎症性疾病有着密切的关系。

4 运动对炎症因子的影响

运动可提高健康人血浆中各种趋化因子和细胞因子的水平, 其中包括 IL-1 β 、IL-8、IL-6 和 TNF- α 。黎妮等人研究发现, 8 周耐力运动能够降低心肌 NLRP3 炎症小体以及 IL-1 β 的激活, 减轻心肌炎症反应, 从而改善心肌损伤。HennigarSR 等人研究发现, IL-6 是通过收缩骨骼肌合成的, 并释放到循环中。循环中的 IL-6 被认为是在运动作为收缩肌肉和刺激葡萄糖产生的能量传感器, 如果发生组织损伤, 免疫细胞浸润并分泌 IL-6, 运动会引起的 IL-6 增加。证据表明, 充足的能量摄入之前运动是衰减的一个重要因素, 运动能诱导 IL-6 维持肌肉中肌肉糖原的含量。CappelliK 等人研究发现, IL-8 在一次耐力运动中受到强烈的上调, 并且在运动后 24h 被下调, 这些结果表明 IL-8 参与了运动引起的应激反应。SunQY 等人发现运动的干预可以减少大鼠体内 TNF- α 在胰岛素的表达。DingYH 等人研究发现, 运动可减轻大鼠脑卒中模型的缺血再灌注损伤, 从而减少了脑损伤。运动预处理后缺血大鼠脑损伤的减轻可能与 TNF- α 受体表达减少有关。

综上所述, 运动调控着 IL-1 β 、IL-8、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达, 在改善心肌炎症, 肌肉中肌糖原的含量、胰岛素的表达, 应激反应中起到关键的作用。

5 运动对 miRNA 的影响

研究表明, 运动训练可以改变心肌、骨骼肌、外周血单

核细胞、中性粒细胞和其他组织和器官中 miRNA 的表达。结果表明, 20min75% 的最大氧浓度运动能改变 94 个 miRNA 在外周血单个核细胞中的表达。运动 15m/min 和 90min 可显著增加 C57BL/6J 小鼠骨骼肌中 miRNA-181、1 和 107 的表达, miRNA-23 的表达下降, 表明 miRNA 介导的转录后调控可能参与骨骼肌对耐力训练适应的复杂调控, 因此有氧运动是治疗肥胖的重要手段。Fernandes 等人研究发现肥胖 Zucker 大鼠体内 miRNA-208a 的表达比正常大鼠高 57%, med13 的表达比正常大鼠低 39%, 每日 60min 的游泳, 10 周后肥胖 Zucker 大鼠体重下降 59%, 内脏脂肪下降 20%, 总胆固醇下降 57%, 低密度脂蛋白下降 61%, 高密度脂蛋白升高 42%, 尾部增重 4%, miRNA-208a 和 med13 的正常表达表明, 运动训练可以通过减少 miRNA-208a 的表达和增加 med13 的水平来调节能量平衡和脂质代谢。

这些研究表明, 运动训练可以改变人体各组织中 miRNA 的表达, 并且能起到保护心肌和抑制体重增加, 并且是治疗肥胖的重要手段。

6 运动介导 microRNA 对炎症因子的影响

运动训练可以改变人体各组织中 miRNA 的表达, 也调控着 IL-1 β 、IL-8、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达。有关文献报道, 运动介导的 miRNA 能刺激其中 IL-8、IL-1 β 、TNF- α 、IL-15、IL-6 的表达, 这些细胞因子在运动中表达的机制还不尚清楚。

肥胖是遗传、生活环境、饮食、体力活动、病毒感染、社会心理因素等多因素综合导致的体内脂肪积聚过多而造成体重异常、代谢紊乱从而引发的一种慢性炎症的状态。据报道, 体育运动是预防肥胖及其并发症的一项关键措施, 也可影响 miRNA 的表达, 而 miRNA 又是促炎细胞因子的重要调节因子, 因此运动介导的 miRNA 对炎症因子的调控作用, 以期减肥干预和脂代谢相关炎症疾病的防治提供理论依据。Angelo-Russo 等人研究发现, 在运动和脂多糖 (LPS) 刺激的人单个核白细胞中, miRNA-146a-5p 的表达与炎症基因 TLR4、NF- κ B、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的表达一起增加, 因此, 炎症 miRNA-146a-5p 可以作为肥胖患者进入体力活动减肥计划的临床结果的个性化预测指标。Saloua 等人在有氧运动对肥胖患者炎症和血管功能调节作用中研究发现: 运动可以有效降

低肥胖患者的 BMI 和炎症,也显著改善健康者的内皮依赖性反应(乙酰胆碱皮肤血管传导),运动后 miRNA 表达在肥胖与健康人群中均有不同程度的调节。分析显示,miRNA-124a 和 miRNA-150 与 ADPN(脂联素)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)或白介素-6(IL-6)水平相关。

运动训练具有抗肿瘤作用,能抑制肿瘤生长,但其保护作用的确切机制尚不清楚。Khoriv 等人在小鼠乳腺癌细胞研究发现,miRNA-21 是乳腺癌生存的预测因子,在乳腺癌治疗中有潜在的应用价值。运动训练与他莫昔芬介导的 miRNA-21 能下调 IL-6, NF- κ B 信号通路和 STAT3 的表达,上调 TPM1 和 PDCD4 的表达。并且运动和他莫昔芬能降低 miRNA-122 和 Bcl-2 的表达、上调 PDCD4 的表达,结果表明运动训练可能通过 miRNA 下调 IL-6 的表达来抑制小鼠乳腺肿瘤生长。

综上所述,运动介导的 miRNA 调控着 IL-1 β 、IL-8、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达,并且在肥胖、肿瘤等疾病中也得到了证实,但其中的机制还尚不明了,有待进一步研究。

7 展望

随着对 miRNA 的深入了解,再次证实机体调控网络的复杂和精密,miRNA 的调控与被调控是一个复杂的过程。在运动环境下,miRNA 既可以调控炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的表达,又可以被它们调控。miRNA 与炎症因子的相互调节交织成一张复杂的调控网络,在机体的各种疾病发生、发展中发挥着重要的作用。亟需对上述类型的 miRNA 展开系统研究,从而为治愈与之有联系的炎症疾病的鉴定、治疗、预后提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Ran M, Fang Y, Shaoxuan W, et al. Calycosin alleviates cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting the inflammatory response and oxidativestress via the p38 MAPK and NF- κ B signal pathways in mice [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018(105):599-605.
- [2] Ambros, Victor. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004(7006):350-355.
- [3] 孙佳栋. MiR-24 通过激活 MYC 促进 IL-1 β 引起的颞下颌关节软骨细胞凋亡 [A]. 中华口腔医学会颞下颌关节病学及牙合学专业委员会. 中华口腔医学会第十五次全国颞下颌关节病学及牙合学学术研讨会论文汇编 [C]. 中华口腔医学会颞下颌关节病学及牙合学专业委员会: 中华口腔医学会, 2018:1.
- [4] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006(33):12481.
- [5] Inge TH, King WC, Jenkins TM, et al. The Effect of Obesity in Adolescence on Adult Health Status [J]. *PEDIATRICS*, 2013(06):1098-1104.
- [6] MicroRNA-101 overexpression by IL-6 and TNF- α inhibits cholesterol efflux by suppressing ATP-binding cassette transporter A1 expression [J]. *Experimental Cell Research*, 2015(01):33-42.
- [7] Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock and resuscitation. [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2015(02):jap.00298.2015.
- [8] Yang N, Wang G, Hu C, et al. Tumor necrosis factor α suppresses the mesenchymal stem cell osteogenesis promoter miR-21 in estrogen deficiency-induced osteoporosis [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013(03):559-573.
- [9] 黎妮. 不同运动对糖尿病大鼠心肌 NLRP3 炎症小体及 IL-1 β 的影响 [D]. 成都: 成都体育学院, 2018.