

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20233482

· 综述 ·

NF- κ B (p50/p65) 介导的促炎微小 RNA 信号转导在金黄色葡萄球菌感染中的作用

王天明^{1,2}, 车莹³, 崔岩¹, 付琦¹, 陈乾¹, 吴志航¹, 陈全鑫¹, 王波³, 易剑锋¹, 潘海邦⁴

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃中药新产品创制工程实验室, 甘肃 兰州 730000); 3. 甘肃中医药大学, 护理学院, 甘肃 兰州 730000; 4. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目前已经在金黄色葡萄球菌感染中鉴定并部分表征了 NF- κ B(p50/p65) 调节的微小 RNA (miRNA), miRNA 包括 miR-125b、miR-193b-5p、miR-128、miR-146a、miR155、bta-miR-223 和 miR-30a。试验结果显示, 在金黄色葡萄球菌感染性疾病中, 这种促炎性 miRNA 家族的上调协调了致病性基因表达, 为阐述金黄色葡萄球菌感染机制、疾病的传播和严重程度提供了新的可能。本文就当前研究领域涉及 NF- κ B 调节 miRNA 介导的信号传导途径, 以及针对 NF- κ B 和/或促炎性 miRNA 信号传导的治疗策略进行综述, 为后续相关研究提供参考。

[关键词] 金黄色葡萄菌; miRNA; NF- κ B 信号通路; 感染

[中图分类号] R378. 11

The role of NF- κ B (p50/p65)-mediated pro-inflammatory microRNAs signal transduction in *Staphylococcus aureus* infection

WANG Tian-ming^{1,2}, CHE Ying³, CUI Yan¹, FU Qi¹, CHEN Qian¹, WU Zhi-hang¹, CHEN Quan-xin¹, WANG Bo³, YI Jian-feng¹, PAN Hai-bang⁴ (1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Key Laboratory of Exploring, Innovation and Transformation of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province, Gansu Traditional Chinese Medicine New Product Creation Engineering Laboratory, Lanzhou 730000, China; 3. School of Nursing, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 4. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] NF- κ B (p50/p65)-regulated microRNA (miRNA) have been identified and partially characterized currently in *Staphylococcus aureus* (SA) infection, including miR-125b, miR-193b-5p, miR-128, miR-146a, miR155, bta-miR-223, and miR-30a. Experimental evidence reveals that upregulation of this pro-inflammatory miRNAs family coordinates the expression of pathogenic genes in SA infection, providing new possibilities for explaining the infection mechanism of SA infection, as well as the spread and severity of the disease. This article reviews NF- κ B regulation of miRNA-mediated signaling pathways, as well as the therapeutic strategies targeting NF- κ B and/or pro-inflammatory miRNA signaling involved in the current research fields, providing references for subsequent related research.

[收稿日期] 2022-10-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860850); 甘肃省教育厅: 优秀研究生“创新之星”项目(2021CXZX-734、2021CXZX-736); 甘肃省教育厅重大项目(LCCX2021002)

[作者简介] 王天明(1992-), 男(汉族), 甘肃省天祝县人, 硕士研究生, 主要从事外科感染及肿瘤研究。

[通信作者] 潘海邦 E-mail: phbwb@126.com

[Key words] *Staphylococcus aureus*; miRNA; NF- κ B signaling pathway; infection

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是导致皮肤和软组织感染的最常见病原菌,因抗菌药物的滥用,快速产生的耐药菌株严重危害人类健康。目前发现微小 RNA(miRNA)在 SA 感染性疾病中协调了致病性基因表达,本文就当前研究领域涉及 NF- κ B 调节的 miRNA 及其作用靶点,以及针对 NF- κ B 和/或促炎性 miRNA 信号传导的治疗策略进行综述,为后续相关研究提供参考。

1 SA 流行病学和基本特征

SA 隶属于葡萄球菌属,是一种常见的致病微生物,既是一种共生细菌,也是一种人类病原体,大约 30% 的人被其定植^[1]。SA 是引起皮肤和软组织感染(SSTI)、血管内感染、肺炎、化脓性关节炎、心内膜炎、骨髓炎、异物感染和败血症的重要病原菌^[2]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)分离株作为 SA 中常见的耐药性菌株,曾主要局限于医院、其他医疗保健环境,以及经常使用这些设施的患者。然而,自二十世纪九十年代中期以来,社区人群中 MRSA 感染数量激增^[3]。SA 感染依赖于产生启动细菌黏附到宿主组织的表面蛋白,分泌破坏宿主细胞和组织的细胞外毒素和酶,宿主免疫系统避免或失活,以及细菌的增殖并侵入到宿主细胞和组织中^[4],凝固酶、透明质酸酶、脱氧核糖核酸酶和脂肪酶是 SA 合成以增强其致病性,并在宿主体内扩散的酶^[5]。此外,肠毒素、中毒性休克综合征毒素 1(TSST-1)、剥脱性毒素(ET)、溶血素、表皮细胞分化抑制剂(EDIN)和 Panton-Valentine 杀白细胞素(PVL)均已被鉴定为可增强 SA 致病性的细胞外蛋白毒素^[6]。

2 SA 感染中 NF- κ B 敏感的 miRNA 和炎症信号传导

转录因子 NF- κ B 于 1986 年由 David Baltimore

和 Ranjan Sen 报道,此后被确定为免疫系统中可诱导基因表达的关键调节因子^[7]。核因子-kappaB(NF-kappaB)/REL 转录因子家族在协调多种控制免疫反应的基因表达中发挥着核心作用^[8]。转录因子在清除细胞质中的废物分子、炎症信号传导、分化、细胞生长、肿瘤发生和神经退行性病变中发挥重要作用^[9-11]。人类先天免疫及后天免疫包含一个非常活跃的多效性 NF- κ B 信号系统,该系统在先天免疫和后天免疫都发挥作用^[11]。

在静息细胞中,预先形成的 NF- κ B(p50/p65)异二聚体与疏水性抑制性 kappaB 蛋白(IkB)结合,防止游离 NF- κ B 与启动子结合及基因反式激活。然而,通过使用促炎介质[包括白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和内毒素等]可诱导 IkB 激酶(IKK)复合物位点特异性磷酸化,触发 IkB 分解,然后通过泛素-蛋白酶系统降解,由多个 NF- κ B 敏感基因启动子快速激活 NF- κ B 转录^[12]。

近年来,miRNA 在各种生物过程中的独特调控引起了人们的关注。miRNA 是一类小的非编码 RNA,长度约为 19~25 个核苷酸,广泛存在于真核生物中,可通过抑制 mRNA 转录和翻译负调控靶基因,是细胞内信号转导的关键元件^[13-14]。miRNA 作为基因调控因子,已在炎症、糖尿病、细胞凋亡、肿瘤和自身免疫性疾病等多个领域的疾病诊断中获得检验^[15-21]。miRNA 在各种类型的炎症中,表现出特征性表达的特征,并且可以极大地影响炎症细胞的行为。激活的 NF- κ B 可上调疾病相关 miRNA,包括 miR-125b、miR-193b-5p、miR-128、miR-146a、miR-155、bta-miR-223、miR-30a,并参与 SA 感染后诱发的炎症反应^[22-27](见图 1)。所有 NF- κ B 敏感的 miRNA 基因在其直接的 5'-启动子区域中具有功能性 NF- κ B 结合位点,SA 感染后使得该 miRNA 基因家族对 NF- κ B 激活和 NF- κ B 介导的转录上调异常敏感^[27-34](见表 1)。

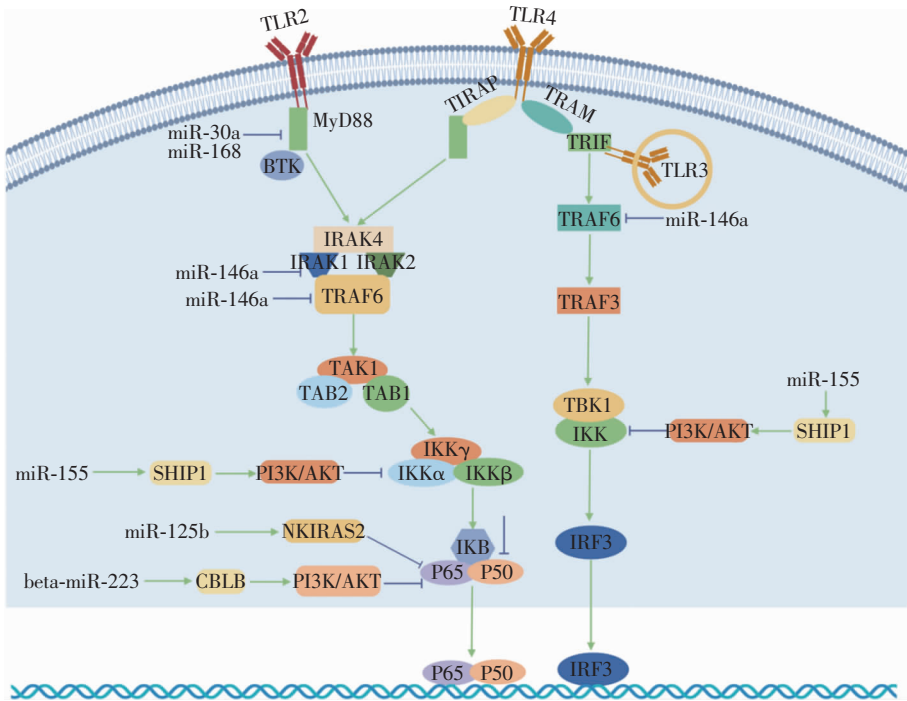


图 1 NF-κB 信号通路中 miRNA 作用示意图

表 1 NF-κB 诱导的 miRNA 在 SA 感染后的靶标和功能

人类 miRNA	mRNA 靶点	mRNA 功能	参考文献
miR-125b	NF-kappa-B 抑制剂相互作用的 Ras 样蛋白 2(NKIRAS2)	NF-κB-inhibitor-interacting Ras-like proteins(NKIRAS2)作为 NF-kappa-B 活性的有效调节剂的非典型 Ras 样蛋白,以阻止大多数信号对 NF-kappa-B 抑制剂 β(NFKBIB)的降解	28
miR-128	髓样分化初级反应 88(MyD88)	衔接蛋白参与先天免疫反应中的 Toll 样受体和 IL-1 受体信号通路。通过 IRAK1、IRAK2、IRF7 和 TRAF6 起作用,导致 NF-kappa-B 激活、细胞因子分泌和炎症反应	29 - 30
miR-30a	肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 相关因子 6 (TRAF6)	E3 泛素连接酶,与 UBE2N 和 UBE2V1 一起介导与 IKBKG、IRAK1、AKT1 和 AKT2 等蛋白质结合的 'Lys-63'-linked-polyubiquitin 链的合成,导致 NF-kappa-B 和 JUN 的激活	31 - 32
miR-146a	IL-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)	在启动针对外来病原体的先天免疫反应中起关键作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与 Toll 样受体 (TLR) 和 IL-1R 信号通路。在 TLR 激活后被 MYD88 迅速招募到受体信号复合体,与 MYD88 结合导致 IRAK4 对 IRAK1 的磷酸化以及随后的自磷酸化和激酶激活	33
miR-155	磷脂酰肌醇 3,4,5 - 三磷酸 5 - 磷酸酶 1 (SHIP1)	磷脂酰肌醇(PtdIns)磷酸酶可特异性水解磷脂酰肌醇 - 3,4,5 - 三磷酸 [PtdIns(3,4,5)P3] 的 5 - 磷酸酯,产生 PtdIns(3,4)P2,从而负调控 PI3K (磷酸肌醇 3 - 激酶)途径	34
bta-miR-223	E3 泛素蛋白连接酶 (CBLB)	接受来自特定 E2 泛素结合酶的泛素,并将其转移到底物上,通常促进蛋白酶体降解。负向调节 TCR(T 细胞受体)、BCR(B 细胞受体)和 FCER1(高亲和力和免疫球蛋白 e 受体)信号转导途径	35

在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 MAC-T 细胞中, miR-125b 表达显著下调; 削弱 LPS 对 NKIRAS2 基因表达的抑制作用, 并降低 NF-κB 的活性; 下调炎症因子 IL-6 和 TNF-α

的表达, 减轻 MAC-T 细胞的整体炎症反应^[35]。通过荧光素酶验证 MyD88-miR-128 相互作用, miR-128 的表达导致 IκBα 和 NF-κB p65 磷酸化减少, 并导致炎症细胞因子分泌显著减少, 与巨噬细胞中 MyD88

的缺失一致,表明 miR-128 通过 MyD88 下调,特异性地阻止炎症的进一步发展^[36]。miR-30a 过表达,通过 miR-30a 与 MyD88 mRNA 的 3'-UTR 结合来抑制其翻译,从而阻止 NF- κ B 的激活;减弱 SA 诱导的氧化应激和炎症反应^[37]。通过 3'-UTR 荧光素酶报告基因试验发现,NF- κ B 信号通路关键蛋白 TRAF 6 和 IRAK 1 是 miR-146 潜在的分子靶点,表明 miR-146a 可作为新的负调节因子,有助于调节免疫应答^[38]。在炎症反应前 12 h 内,miR-155 被 NF- κ B 快速上调后靶向 SHIP1,miR-155 以 PI3K/Akt 依赖性方式激活 IKK 信号体复合物,形成信号放大所需的正反馈环放大炎症反应^[39]。双荧光素酶报告试验^[40] 验证结果显示,beta-miR-223 与 CBLB 启动子的直接结合;SA 来源的脂磷壁酸刺激 MAC-T 细胞中 CBLB 的过表达,显著上调 PI3K、AKT 和磷酸化的 NF- κ B p65,而 CBLB 敲除具有相反的作用,证明 bta-miR-223 可通过靶向 CBLB 并抑制下游 PI3K/AKT/NF- κ B 途径来减轻炎症进展。

3 针对 NF- κ B 和/或促炎性 miRNA 信号传导的治疗策略

NF- κ B 信号通路主要参与癌症发生、免疫、炎症相关的人类疾病,因此已经设计和发现了大量天然和合成的 NF- κ B 抑制剂,抑制 NF- κ B 信号通路的激活。寻找能够干扰和/或阻断导致 NF- κ B 激活的特定信号通路而没有多个脱靶的具有生物活性的抑制分子变得极有挑战性,许多 NF- κ B 调节剂和阻断策略已在实验室研究和临床环境中采用或正在接受严格的评估。通常治疗性 NF- κ B 抑制剂可能包含的基本机制、策略有:(1)阻断驱动 NF- κ B 激活的原始生理刺激信号^[41]。瑞沙托维(TAK-242)是 Toll 样受体 4(TLR4)信号传导的小分子抑制剂,可选择性结合 TLR4 并干扰 TLR4 与其衔接分子之间的相互作用,从而阻断下游 NF- κ B 的激活^[42]。(2)靶向与 NF- κ B 激活相关的磷酸化途径。NF- κ B 磷酸化以基因特异性方式控制转录^[43];C25 - 140 可靶向 TRAF6 E3 连接酶活性,抑制下游 NF- κ B 磷酸化^[44]。(3)调节或激活 I κ B 复合物或其他 NF- κ B 亚基^[45]。BAY 11 - 7082 是一种 I κ B α 磷酸化和 NF- κ B 抑制剂,通过 TNF- α 诱导的 I κ B α 磷酸化起作用,导致核因子- κ B 降低和黏附分子表达减少^[46]。(4)阻断 NF- κ B 易位,DNA 序列识别,以及影响其活性或靶特异性的 NF- κ B 的结合和/或修饰^[47]。

JSH-23 抑制 NF- κ B p65 的核易位,而不影响 I κ B α 降解^[48]。(5)可以使用化学稳定的抗 miRNA 策略或靶向 miRNA 加工酶来阻断或调节特异性上调的 miRNA 丰度和物种形成,从而防止产生完全活跃的和/或生物学上可用的 miRNA 物种^[49]。在 SA 感染的小鼠乳腺炎模型中,硒通过诱导 miRNA-146a 的增加和减少 TLR2/6,以及来自感染小鼠和乳腺上皮细胞的乳腺组织中的 NF- κ B 和 MAPK 信号通路来减轻炎症^[49]。(6)长期全身摄入低剂量 NF- κ B 抑制剂,包括膳食给予的木脂素、二萜和倍半萜、皂甙、多糖、多酚、生物纤维等普遍有益作用的天然产物,通过慢性抑制 NF- κ B 活性引起的炎症信号传导、致癌作用^[50-52]。(7)这些治疗策略的任何组合。

4 展望

多效同源或异源二聚体转录因子 NF- κ B 是先天免疫系统、炎症反应的主要调节剂。NF- κ B 复合物的一个极其重要的调节作用是促进炎症反应中的一小群致病性 miRNA,进而靶向并下调一组 mRNA,在 SA 感染中起促进炎症反应的决定性作用。这些 NF- κ B 调节的 miRNA-mRNA 相关病理的相互作用将为治疗和疾病干预提供丰富的靶点。试验和人体临床试验的结合将在 NF- κ B 和 NF- κ B-miRNA 诱导的调节剂和药物的战略设计和应用中起决定性作用,这些调节剂和药物可更有效地治疗当前的 SA 感染,有望解决抗菌药物耐药及超级细菌出现的问题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10(3): 505 - 520.
- [2] Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2018, 31(4): e00020 - 18.
- [3] David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 616 - 687.
- [4] Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, et al. *Staphylococcus*

- aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3): 603–661.
- [5] Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2): 10. 1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.
- [6] Oliveira D, Borges A, Simões M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(6): 252.
- [7] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. *Cell*, 1986, 46(5): 705–716.
- [8] Li QT, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 725–734.
- [9] Kaltschmidt B, Baeuerle PA, Kaltschmidt C. Potential involvement of the transcription factor NF- κ B in neurological disorders [J]. *Mol Aspects Med*, 1993, 14(3): 171–190.
- [10] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12481–12486.
- [11] Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3): 227–241.
- [12] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545–558.
- [13] Yao H, Sun YP, Song SS, et al. Protective effects of dioscin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 120.
- [14] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597–610.
- [15] Meisgen F, Xu Landén N, Wang AX, et al. MiR-146a negatively regulates TLR2-induced inflammatory responses in keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1931–1940.
- [16] Xiao B, Liu Z, Li BS, et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(6): 916–925.
- [17] Tang XQ, Tang GL, Ozcan S. Role of microRNAs in diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1779(11): 697–701.
- [18] Liu RH, Liu C, Chen DQ, et al. FOXP3 controls an miR-146/NF- κ B negative feedback loop that inhibits apoptosis in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1703–1713.
- [19] Peng Y, Zhang XJ, Feng XL, et al. The crosstalk between microRNAs and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 14089–14106.
- [20] Pauley KM, Cha S, Chan EKL. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases [J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3/4): 189–194.
- [21] Luoreng ZM, Wei DW, Wang XP. MiR-125b regulates inflammation in bovine mammary epithelial cells by targeting the NKIRAS2 gene [J]. *Vet Res*, 2021, 52(1): 122.
- [22] Ma XF, Guo S, Jiang KF, et al. MiR-128 mediates negative regulation in *Staphylococcus aureus* induced inflammation by targeting MyD88 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 135–146.
- [23] Wang XP, Luoreng ZM, Zan LS, et al. Bovine miR-146a regulates inflammatory cytokines of bovine mammary epithelial cells via targeting the TRAF6 gene [J]. *J Dairy Sci*, 2017, 100(9): 7648–7658.
- [24] Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. An NF- κ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 851.
- [25] Han S, Li XL, Liu J, et al. Bta-miR-223 targeting CBLB contributes to resistance to *Staphylococcus aureus* mastitis through the PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 529.
- [26] Jiang KF, Ye WQ, Bai Q, et al. Therapeutic role of miR-30a in lipoteichoic acid-induced endometritis via targeting the MyD88/Nox2/ROS signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5042048.
- [27] Fenwick C, Na SY, Voll RE, et al. A subclass of Ras proteins that regulate the degradation of I κ B [J]. *Science*, 2000, 287(5454): 869–873.
- [28] Hanke ML, Angle A, Kielian T. MyD88-dependent signaling influences fibrosis and alternative macrophage activation during *Staphylococcus aureus* biofilm infection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42476.
- [29] Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, et al. Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(25): 10260–10265.
- [30] Yin Q, Lin SC, Lamothe B, et al. E2 interaction and dimerization in the crystal structure of TRAF6 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(6): 658–666.
- [31] Lamothe B, Besse A, Campos AD, et al. Site-specific Lys-63-linked tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 auto-ubiquitination is a critical determinant of I κ B kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 4102–4112.
- [32] Jensen LE, Whitehead AS. IRAK1b, a novel alternative splice variant of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK), mediates interleukin-1 signaling and has prolonged stability [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 29037–29044.
- [33] Drayer AL, Pesesse X, De Smedt F, et al. Cloning and expression of a human placenta inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate and phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 225(1): 243–249.
- [34] Xiao Y, Tang J, Guo H, et al. Targeting CBLB as a potential therapeutic approach for disseminated candidiasis [J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 906–914.

- [35] Luoreng ZM, Wei DW, Wang XP. MiR-125b regulates inflammation in bovine mammary epithelial cells by targeting the NKIRAS2 gene[J]. Vet Res, 2021, 52(1): 122.
- [36] Ma XF, Guo S, Jiang KF, et al. MiR-128 mediates negative regulation in *Staphylococcus aureus* induced inflammation by targeting MyD88[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 135 - 146.
- [37] Jiang KF, Ye WQ, Bai Q, et al. Therapeutic role of miR-30a in lipoteichoic acid-induced endometritis via targeting the MyD88/Nox2/ROS signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5042048.
- [38] 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 U S A, 2006, 103(33): 12481 - 12486.
- [39] Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. An NF-kappaB-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 851.
- [40] Han S, Li XL, Liu J, et al. Bta-miR-223 targeting CBLB contributes to resistance to *Staphylococcus aureus* mastitis through the PI3K/AKT/NF-kappaB pathway[J]. Front Vet Sci, 2020, 7: 529.
- [41] Mempel M, Voelcker V, Köllisch G, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent [J]. J Invest Dermatol, 2003, 121(6): 1389 - 1396.
- [42] Matsunaga N, Tsuchimori N, Matsumoto T, et al. TAK-242 (resatorvid), a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor (TLR) 4 signaling, binds selectively to TLR4 and interferes with interactions between TLR4 and its adaptor molecules[J]. Mol Pharmacol, 2011, 79(1): 34 - 41.
- [43] Christian F, Smith EL, Carmody RJ. The regulation of NF-kappaB subunits by phosphorylation[J]. Cells, 2016, 5(1): 12.
- [44] Brenke JK, Popowicz GM, Schorpp K, et al. Targeting TRAF6 E3 ligase activity with a small-molecule inhibitor combats autoimmunity[J]. J Biol Chem, 2018, 293(34): 13191 - 13203.
- [45] Dai W, Wu J, Wang DY, et al. Cancer gene therapy by NF-kappaB-activated cancer cell-specific expression of CRISPR/Cas9 targeting telomeres[J]. Gene Ther, 2020, 27(6): 266 - 280.
- [46] Nasu K, Nishida M, Ueda T, et al. Application of the nuclear factor-kappaB inhibitor BAY 11 - 7085 for the treatment of endometriosis: an in vitro study[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(1): E16 - E23.
- [47] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF-kappaB: at the borders of autoimmunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469.
- [48] Shin HM, Kim MH, Kim BH, et al. Inhibitory action of novel aromatic diamine compound on lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of NF-kappaB without affecting IkappaB degradation[J]. FEBS Lett, 2004, 571(1/3): 50 - 54.
- [49] Sun WJ, Wang Q, Guo YF, et al. Selenium suppresses inflammation by inducing microRNA-146a in *Staphylococcus aureus*-infected mouse mastitis model[J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 110949 - 110964.
- [50] Alghetaa H, Mohammed A, Sultan M, et al. Resveratrol protects mice against SEB-induced acute lung injury and mortality by miR-193a modulation that targets TGF-beta signalling[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(5): 2644 - 2655.
- [51] Gilmore TD, Herscovitch M. Inhibitors of NF-kappaB signaling: 785 and counting[J]. Oncogene, 2006, 25(51): 6887 - 6899.
- [52] Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review [J]. Molecules, 2022, 27(9): 2901.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:王天明,车莹,崔岩,等. NF- κ B (p50/p65)介导的促炎微小RNA信号转导在金黄色葡萄球菌感染中的作用[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(10): 1260 - 1265. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233482.

Cite this article as: WANG Tian-ming, CHE Ying, CUI Yan, et al. The role of NF- κ B (p50/p65)-mediated pro-inflammatory microRNAs signal transduction in *Staphylococcus aureus* infection [J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(10): 1260 - 1265. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233482.