

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211028.1146.003.html\(2021-10-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211028.1146.003.html(2021-10-28))

## 微 RNA 调控 MDSCs 在疾病发展中作用的研究进展\*

李陈诚,杨礼丹,余浪波,冯建波 综述,彭笳宸 审校

(遵义医科大学附属医院关节外科/遵义医科大学-罗切斯特大学联合骨科研究中心,贵州遵义 563000)

**[摘要]** 髓源性抑制细胞(MDSCs)是一种来源于骨髓的未成熟的髓系抑制性群体细胞,对肿瘤、炎症、感染和自身免疫性疾病的免疫反应有抑制作用。MDSCs 在疾病中的分子机制、潜在的扩展和功能被认为是调控免疫反应的重要手段。微 RNA(miRNA)作为一种短链非编码 RNA,参与调控 MDSCs 细胞的增殖、分化和成熟。本文就 miRNA 通过不同的信号途径调控 MDSCs 在肿瘤、炎症、感染和自身免疫性疾病中的分化、扩展和抑制功能的研究作一综述,以期对上述疾病的免疫治疗提供一种新的可能。

**[关键词]** 微 RNA;骨髓来源的抑制细胞;肿瘤;炎症;感染;自身免疫性疾病

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0692-05

### Research progress on the role of microRNA regulating MDSCs in disease development\*

LI Chencheng, YANG Lidan, YU Langbo, FENG Jianbo, PENG Jiachen

(Department of Joint Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/Zunyi Medical University-University of Rochester Joint Orthopedic Research Center, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), a group of immature myeloid suppressor cells derived from bone marrow, have inhibitory effects on the immune response of tumors, inflammations, infections and autoimmune diseases. The molecular mechanism, potential expansion and function of MDSCs in diseases are considered to be important means to regulate the immune response. As a short non-coding RNA, microRNA (miRNA) is involved in regulating the proliferation, differentiation and maturation of MDSCs. This article reviewed the researches on miRNAs through different signal pathways that regulate the differentiation, expansion and suppression of MDSCs in tumors, inflammations, infections and autoimmune diseases, to provide a new possibility for the immunotherapy of the above diseases.

**[Key words]** microRNA; myeloid-derived suppressor cells; tumors; inflammation; infection; autoimmune diseases

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是具有免疫抑制功能的一类未成熟、异质性的细胞群体,其来源于骨髓祖细胞和未成熟髓系细胞,包括髓系前体细胞、不成熟的粒细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞(DC)等,该群细胞占髓系细胞的1%~5%,其中约1/3分化为成熟细胞。在正常体内,造血干细胞分化为未成熟髓系细胞(IMCs),IMCs进一步分化为成熟的中性粒细胞、巨噬细胞和DC。当机体发生肿瘤、炎症、感染等病理情况时,IMCs的正常分化可被炎性因子或肿瘤来源的细胞因子[如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子(VEGF)、前列腺素(PG)-E2和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等]所阻滞,诱导其成为

MDSCs,并在外周血、骨髓或病变部位募集、扩增、活化,参与免疫逃逸、免疫耐受、炎性反应等病理过程。因此,作为重要的免疫负调控细胞群体,MDSCs在肿瘤、感染性疾病等多种疾病中的作用正日益受到重视。目前研究表明,MDSCs只存在于癌症、肥胖、自身免疫性疾病或慢性感染等病理条件下。与大多数其他髓系细胞相比,MDSCs具有很强的免疫抑制作用。在癌症中,MDSCs来源于髓系祖细胞,根据肿瘤释放的信号在骨髓中积累,MDSCs的激活是由于持续刺激髓系细胞的低强度信号,导致吞噬细胞能力变差,以及活性氧(Ros)、一氧化氮(NO)和抗炎细胞因子的产生增加致使MDSCs的激活。目前在小鼠和人类身上都发现了两种MDSCs:形态与中性粒细胞相

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760400),贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2018]2760)。 作者简介:李陈诚(1995-),住院医师,硕士,主要从事骨感染防治研究。

似的多形核 MDSCs (PMN-MDSC) 和与单核细胞相似的单核 MDSC (M-MDSC)。MDSCs 在人类外周血单个核细胞 (PBMC) 中被称为早期 MDSC (EMDSC)。MDSCs 通过分泌或表达包括精氨酸酶 (Arg)-1、NO、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和环氧合酶 (COX)-2 在内的免疫调节因子来抑制抗肿瘤 T 淋巴细胞活性。如 Arg-1 耗尽了作为 T 淋巴细胞增殖和激活的必需氨基酸精氨酸, MDSCs 产生的 Ros 通过诱导氧化应激杀死靶细胞<sup>[1]</sup>。临床上, MDSCs 被认为是预测疾病结局的生物标志物, 因为癌症治疗前大量循环的 MDSCs 对癌症患者的生存有负面影响, 提示应该考虑从循环 MDSCs 来进行预后评估<sup>[2]</sup>。其也具有很强的免疫抑制特性, 可调节抑制免疫反应从而阻碍炎症反应, 在癌症中会导致肿瘤免疫逃避和疾病进展, 在感染中会加重感染性疾病的恶化<sup>[3]</sup>。在小鼠中 MDSCs 的特征标记细胞为 Gr1<sup>+</sup>、CD11b<sup>+</sup>, 表型为典型的中性粒细胞, 但在一些实验模型中, PMN-MDSC 也可表达不存在于中性粒细胞上的标记。例如, 来自小鼠的 PMN-MDSC 表达 CD224 和 CD115, 而中性粒细胞不表达这些分子。在人类, M-MDSC 以 CD14 的表达为特征, PMN-MDSC 以 CD15 和 CD66b 的表达为特征, 这两种细胞均不表达淋巴细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的谱系标志, 而表达一般的髓系抗原, 即 CD33。经典单核细胞, 炎性单核细胞 CD16<sup>-</sup>、CD14 主要组织相容性复合体 (MHC) II 类分子的表达可以分离出 M-MDSC。MDSCs 有 CD33<sup>+</sup>、CD11b<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup>、CD15<sup>-</sup> 及人白细胞抗原 (HLA)-DR 表型, 而经典单核细胞和炎症单核细胞为 HLA-DR<sup>[4]</sup>。这些细胞在肿瘤、炎症、感染和自身免疫性疾病方面均表现出大量聚集和增多的现象。

目前, MDSCs 扩展的基础机制尚不清楚, 但现有观点认为包括炎性细胞因子和生长因子在内的不同介质可在各种炎症条件下驱动 MDSCs 扩增。有学者发现, 在小鼠脓毒症模型中, 脓毒症发病后诱导了微 RNA (microRNA, miRNA) 的表达从而调节 MDSCs 的数量, 且在肿瘤、自身免疫性疾病等有类似发现, 均证实 miRNA 在调控 MDSCs 方面起着举足轻重的作用<sup>[5]</sup>。miRNA 是一种大小为 19~25 个核苷酸的短链 RNA 分子, 主要调控靶基因的转录后沉默。单个 miRNA 可针对数百个基因, 并影响许多基因的表达, 这些基因通常涉及多个功能相互作用的途径。miRNA 可从细胞、组织和体液中分离, 如血清、血浆、眼泪或尿液。早期采用传统的酚氯仿萃取, 再进行 RNA 沉淀, 然而使用这种方法时常存在大量的污染物。此外, 学者发现在从少量细胞中提取酚氯仿时, 会选择性地丢失 GC 含量的 miRNA, 这是由于与长核酸相比, 沉淀小核酸的效率低下。在 miRNA 提取过程中, 采用柱基 RNA 吸附法可避免这些问题。miRNA 参与正常和失调的骨髓造血调控, 骨髓发生

改变是骨髓源性抑制细胞扩张的基础。越来越多的间接和直接证据表明 miRNA 在骨髓源性抑制细胞生物学中的作用, 在骨髓增生性疾病中伴随着祖细胞和未成熟细胞的分化和积累阻滞, miRNA 参与调控 MDSCs 的增殖、分化和成熟<sup>[6]</sup>。本文就 miRNA 调控 MDSCs 在肿瘤、感染、免疫等方面的作用进行综述。

### 1 miRNA 介导 MDSCs 在肿瘤中的作用

MDSCs 是有效免疫治疗的主要障碍, 在癌症患者中 miRNA 负责将单核细胞转化为 MDSCs, 与 MDSCs 相关的 miRNA 的表达是癌症患者 MDSCs 活性的指标, 并且是免疫治疗结果不佳的潜在血液标志物<sup>[7]</sup>。目前有相关研究通过对 miRNA 的分析发现至少有 6 对 miRNA 与 MDSCs 相关, 因此可以推测 miRNA 可能通过调控靶基因来调控 MDSCs 的分化和成熟。研究显示, 在肿瘤疾病中, miRNA-494 诱导 MDSCs 的表达是由肿瘤衍生因子如 TGF- $\beta$ 1 调控的, 通过靶向磷酸酶和张力素同源物, 激活丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 途径来调节 MDSCs 的蓄积和活性<sup>[8]</sup>。在乳腺癌中, miRNA-10a 激活腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路促进 MDSCs 的扩增和活化。而 miRNA-6991-3p 可直接靶向免疫检查点基因 LGALS9, miRNA-6991-3p 模拟转染可通过抑制 LGALS9 介导的 Janus 激酶 (JAK2) 信号转导及转录活化因子 3 (STAT3) 的激活而抑制 MDSCs 的增殖和促进凋亡<sup>[9]</sup>。同样, miRNA 也可介导肿瘤疾病中 MDSCs 的分化和活性降低。miRNA-17 家族成员 miRNA-17-5p 和 miRNA-20a 也通过 STAT3 通路对 MDSCs 进行抑制, 其通过抑制抗原特性的 CD4 和 CD8 细胞的功能从而抑制其免疫反应。因此, 抑制 miRNA-17-5p 和 miRNA-20a 等重要免疫调节因子的表达可能是改善现有免疫治疗策略的一种选择<sup>[10]</sup>。除此之外, miRNA-21 和 miRNA-155 在单核细胞和粒细胞亚群中均与 MDSCs 的扩增密切相关。用高水平的 miRNA-155 和 miRNA-21 可从荷瘤小鼠中分离出骨髓和脾脏 MDSCs。通过减少 MDSCs 中 miRNA-155 和 miRNA-21 的表达从而抑制肿瘤生长<sup>[11]</sup>。miRNA-494 是细胞周期从 G2 期到有丝分裂 M 期的主要调控因子, miRNA-494 可诱导胆管癌细胞 G2/M 期阻滞, 而 miRNA-494 的上调与炎症有关, 然而荷瘤小鼠的 MDSCs 中 miRNA-494 的表达增加, 其中骨髓源性 MDSCs 中 miRNA-494 的上调起着重要作用, 对 miRNA-494 的操纵影响了 MDSCs 的凋亡和迁移<sup>[12]</sup>。此外, miRNA-494 诱导的 MDSCs 激活是通过张力蛋白同源等位基因 (PTEN) 介导, PTEN 是磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/Akt 信号通路的主要负调控因子。因此, 对 miRNA-494 的上调导致 PTEN 表达减少, 从而导致 Akt 活性增加和随后功能性 MDSCs 积累<sup>[12]</sup>。进一步支持这一研究的是 miRNA-494 基因敲除抑制了原发肿瘤的生长和转移, 减少了 MD-

SCs 的积累。除此之外还有众多 miRNA 通过对 MDSCs 的诱导进而调控肿瘤疾病的免疫反应,为癌症治疗提供了一个新的靶点。

## 2 miRNA 介导 MDSCs 在炎症中的作用

支气管哮喘是由多种细胞和炎性因子引起的气道慢性炎症。气道高反应性、慢性炎症和气道重塑是哮喘的特征。流行病学研究发现,哮喘的发病率和死亡率逐年上升,但其发病机制目前尚不清楚<sup>[13]</sup>。越来越多的研究发现,许多 miRNA 可能参与了哮喘的发病。在哮喘小鼠模型中,miRNA-221 和 miRNA-485-3p 的上调可能通过下调结构域(Spre)-2 的表达在哮喘发病机制中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。研究表明,转录因子环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)能在上游水平调控 miRNA-20b 的表达<sup>[15]</sup>。miRNA-20b 在哮喘发病机制中可诱导 CD11b<sup>+</sup> Ly6G<sup>+</sup> Ly6C 的积累,这可能是 miRNA-20b 抑制哮喘小鼠气道炎症的机制之一<sup>[16]</sup>。由于哮喘的发病机制与 miRNA 密切相关,因此有关 miRNA 调控的研究可为哮喘新的治疗方法提供理论依据。但目前 miRNA 调控 MDSCs 在炎症中的研究较少,值得进一步探索。

## 3 miRNA 介导 MDSCs 在感染中的作用

在脓毒血症的小鼠模型中,miRNA-375 和 miRNA-21 呈负相关,miRNA-375 水平的上调或下调可以降低或增加 miRNA-21 水平。实验证明,miRNA-375 可通过阻碍 JAK2 通道从而调整 MDSCs 的扩增和聚集,可在一定程度上控制炎症的发展<sup>[17]</sup>。MC-CLURE 等<sup>[18]</sup>研究发现,miRNA-21 和 miRNA-181b 在脓毒症早期表达上调,晚期时呈现持续表达,且在脓毒症发病后通过注射 antagomiRNA(一种化学修饰的 miRNA 抑制剂)于脓毒症小鼠模型中可同时阻断体内两种 miRNA 以减少 MDSCs 数量,改善细菌清除率,使晚期脓毒症小鼠的死亡率降低了 74%,并减少免疫抑制介质的产生。因此,临床上可能通过下调 miRNA-21 和 miRNA-181b 的表达来逆转这一过程,以改善晚期脓毒血症的生存率。某些 miRNA 的过度表达是由于 STAT3 和 CAAT 区/增强子结合蛋白  $\beta$ (C/EBP $\beta$ ) 在脓毒症发生后激活 miRNA-21 和 miRNA-181b 启动子的协同作用而引起的。最新研究表明,S100A9 通过诱导 miRNA-21 和 miRNA-181b 表达,促进了 MDSCs 的扩增和免疫抑制<sup>[19]</sup>。在病毒感染中,相关研究表明,MDSCs 和 Tregs 在慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染过程中发展转化而来,miRNA-124 下调 MDSCs 中过表达的 STAT3 和 TGF- $\beta$ ,从而降低 MDSCs 和 Tregs 的表达频率,揭示 HCV 感染时 MDSCs 和 Tregs 扩增也同样受到 miRNA 的调控<sup>[20]</sup>。在包虫病感染的小鼠模型中,通过对失调的 miRNA 进行 GO 和 KEGG 富集分析,发现有 6 条与血管生成相关的信号通路。其中 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号

通路和/或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路可促进 VEGF 分泌<sup>[21]</sup>,而这些信号通路是 miRNA 通过 MDSCs 来调控的<sup>[22]</sup>。在部分学者关于金黄色葡萄球菌骨感染生物膜形成的相关研究中,MDSCs 被认为是生物膜感染和形成的促进因子,也是致使金黄色葡萄球菌感染所致慢性骨髓炎迁延不愈的重要原因<sup>[23]</sup>,但其调控机制有待进一步发掘。

## 4 miRNA 介导 MDSCs 在自身免疫性疾病中的作用

### 4.1 多发性硬化症(MS)

MS 是一种复杂疾病,目前发病机制不明,现有研究发现可能涉及中枢神经系统炎症、脱髓鞘和轴突损伤。在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)中,MDSCs 可抑制 T 淋巴细胞活性,其中 miRNA-223 通过 STAT3 下调 MDSCs 的数量并抑制其功能。在 miRNA-223 基因敲除的小鼠模型中,MDSCs 对 T 淋巴细胞增殖的抑制作用大于野生型 MDSCs,揭示了 miRNA-223 在 EAE 和 MS 中具有调节 MDSCs 生物学功能的作用<sup>[24]</sup>。

### 4.2 炎症性肠病(IBD)

IBD 为累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病,临床表现为腹泻、腹痛,甚至可有血便。IBD 包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),目前其病因和发病机制尚未完全明确,已知肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎性反应在 IBD 发病中起重要作用。在 IBD 的小鼠模型中可检测到 MDSCs,将 CL4-TCR 转基因 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞转移至 VILLIN-HA 转基因小鼠体内,可在脾脏和肠道内检测到大量 MDSCs 的存在<sup>[25]</sup>。MDSCs 可抑制 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞增殖,通过一种需要 NO 的机制诱导 T 淋巴细胞凋亡。此外,在 IBD 患者的外周血中发现表面表型为 CD14 的细胞群体大量增加<sup>[26]</sup>。

### 4.3 自身免疫性肝炎(ALD)

ALD 是一种肝特异性自身免疫性疾病,肝细胞特异性的 gp130/STAT3 信号在小鼠体内可防止过度炎症。由 gp130 介导的三磷酸腺苷(APP)产生血清淀粉样蛋白 A(SAA)和 CXCL 趋化因子 KC 可促进 MDSCs 的动员和积累,反过来起到抑制病理性炎症的作用<sup>[27]</sup>。在生理条件下,miRNA-146 家族(miRNA-146a、miRNA-146b)和 miRNA-155 对天然免疫有积极的控制作用,而在癌症中 miRNA-146 家族和 miRNA-155 二者均由核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)转录调控,但功能却截然相反,miRNA-146 家族表现出抗炎作用,miRNA-155 有促炎作用。miRNA-146a/b 通过下调 TNF- $\alpha$  受体相关因子 6(TRAF6)和 IL-1 受体相关激酶(IRAK1)抑制促炎因子的产生<sup>[28]</sup>。另一方面,miRNA-146b 也通过 IL-10 介导的 STAT3 及干扰素调节因子 5(IRF5)抑制巨噬细胞活化,miRNA-146a 是免疫细胞活化和恶性转化的重要调节因子<sup>[29]</sup>。在肝癌的临床模型中,miRNA-146a 抑制改变了

STAT3 激活相关的细胞因子谱,改善了淋巴细胞的抗肿瘤作用。在 MASTROIANNI 等<sup>[30]</sup> 研究中, miRNA-146a 是 STAT1/ $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 轴的中枢负调节因子,影响迁移、增殖并诱导程序性死亡因子配体-1 (PD-L1) 的表达,且抗 PD-L1 与抗 miRNA-146a 药物的联合应用可提高黑色素瘤小鼠的存活率。目前,免疫疗法 (ICI) 已显示出对各种癌症及自身免疫性疾病的治疗有着显著益处。然而,免疫相关不良事件 (irAEs) 经常发生,并可能导致 ICI 终止。MAR-SCHNER 等<sup>[31]</sup> 发现, miR-146a 在免疫细胞中具有调节功能,且在两种不同的小鼠模型中,缺乏 miR-146a 小鼠的部分 irAE 靶器官受损更为严重。在上述疾病中 MDSCs 直接或间接参与了疾病的发展变化,通过 miRNA 调控 MDSCs 从而治疗自身免疫性疾病具有一定的发展前景。

## 5 小 结

大量研究表明, miRNA 在各种疾病领域都存在关联,特别在人类癌症中研究较为深入,特定的 miRNA 与人类部分癌症有关。miRNA 检测有助于癌症的早期诊断、患者分层和疗效评估。而 MDSCs 参与肿瘤、感染、自身免疫性疾病等众多疾病,且主要起免疫抑制作用,可能成为疾病免疫治疗新的突破靶点<sup>[32-33]</sup>。MDSCs 的扩增和功能在肿瘤、感染方面已经得到广泛研究,但还未找到合适的 MDSCs 调控方案,通过作用于 MDSCs 来调整疾病发展方向将是疾病治疗的关键。目前 miRNA 在调控 MDSCs 方面起着重要作用,且 MDSCs 的分化和功能通常不由单一 miRNA 调控,而是由多个 miRNA 共同协调作用<sup>[34]</sup>。通过 miRNA 对 MDSCs 的调控可为免疫治疗提供新途径,且在某些疾病 (如慢性骨髓炎) 中 MDSCs 的调控机制还有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] OSTRAND-ROSENBERG S, FENSELAU C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment [J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 422-431.
- [2] WANG P F, SONG S Y, WANG T J, et al. Prognostic role of pretreatment circulating MDSCs in patients with solid malignancies: a meta-analysis of 40 studies [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(10): e1494113.
- [3] ADAH D, YANG Y J, LIU Q, et al. Plasmodium infection inhibits the expansion and activation of MDSCs and Tregs in the tumor microenvironment in a murine Lewis lung cancer model [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 32.
- [4] CASSETTA L, BAEKKEVOLD E S, BRAND-AU S, et al. Deciphering myeloid-derived suppressor cells: isolation and markers in humans, mice and non-human primates [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(4): 687-697.
- [5] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19: 108-119.
- [6] SU Y, QIU Y, QIU Z, et al. MicroRNA networks regulate the differentiation, expansion and suppression function of myeloid-derived suppressor cells in tumor microenvironment [J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4350-4356.
- [7] HUBER V, VALLACCHI V, FLEMING V, et al. Tumor-derived microRNAs induce myeloid suppressor cells and predict immunotherapy resistance in melanoma [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12): 5505-5516.
- [8] RONG Y, YUAN C H, QU Z, et al. Doxorubicin resistant cancer cells activate myeloid-derived suppressor cells by releasing PGE2 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23824.
- [9] SUN J P, GE Q X, REN Z, et al. MiR-6991-3p is identified as a novel suppressor in the expansion and activation of myeloid-derived suppressor cells in hepatoma-bearing mice [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 12: 309-317.
- [10] ZHANG M, LIU Q, MI S, et al. Both miR-17-5p and miR-20a alleviate suppressive potential of myeloid-derived suppressor cells by modulating STAT3 expression [J]. *J Immunol*, 2011, 186(8): 4716-4724.
- [11] LI L, ZHANG J, DIAO W, et al. MicroRNA-155 and microRNA-21 promote the expansion of functional myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 1034-1043.
- [12] YAMANAKA S, CAMPBELL N R, AN F, et al. Coordinated effects of microRNA-494 induce G<sub>2</sub>/M arrest in human cholangiocarcinoma [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(14): 2729-2738.
- [13] STERN J, PIER J, LITONJUA A A. Asthma epidemiology and risk factors [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 5-15.
- [14] LIU F, QIN H B, XU B, et al. Profiling of miRNAs in pediatric asthma: upregulation of miRNA-221 and miRNA-485-3p [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5): 1178-1182.
- [15] KAI W, QIAN X U, QUN W U. MicroRNAs and asthma regulation [J]. *Iran J Allergy Asth-*

- ma Immunol, 2015, 14(2):120-125.
- [16] MA H, GUO S, LUO Y, et al. MicroRNA-20b promotes the accumulation of CD11b<sup>+</sup> Ly6G<sup>+</sup> Ly6Clow myeloid-derived suppressor cells in asthmatic mice[J]. Cent Eur J Immunol, 2017, 42(1):30-38.
- [17] SHENG B, ZHAO L, ZANG X, et al. miR-375 ameliorates sepsis by downregulating miR-21 level via inhibiting JAK2-STAT3 signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 86:254-261.
- [18] MCCLURE C, BRUDECKI L, FERGUSON D, et al. MicroRNA 21 (miR-21) and miR-181b couple with NFI-A to generate myeloid-derived suppressor cells and promote immunosuppression in late sepsis[J]. Infect Immun, 2014, 82(9):3816-3825.
- [19] ALKHATEEB T, KUMBHARE A, BAH I, et al. S100A9 maintains myeloid-derived suppressor cells in chronic sepsis by inducing miR-21 and miR-181b[J]. Mol Immunol, 2019, 112:72-81.
- [20] REN J P, WANG L, ZHAO J, et al. Decline of miR-124 in myeloid cells promotes regulatory T-cell development in hepatitis C virus infection[J]. Immunology, 2017, 150(2):213-220.
- [21] LUANGDILOK S, BOX C, HARRINGTON K, et al. MAPK and PI3K signalling differentially regulate angiogenic and lymphangiogenic cytokine secretion in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(4):520-529.
- [22] YIN J H, LIU C S, YU A P, et al. Pro-Angiogenic activity of monocytic-type myeloid-derived suppressor cells from Balb/C mice infected with echinococcus granulosus and the regulatory role of miRNAs[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3):1207-1220.
- [23] HEIM C E, VIDLAK D, SCHERR T D, et al. Myeloid-derived suppressor cells contribute to Staphylococcus aureus orthopedic biofilm infection[J]. J Immunol, 2014, 192(8):3778-3792.
- [24] CANTONI C, CIGNARELLA F, GHEZZI L, et al. Mir-223 regulates the number and function of myeloid-derived suppressor cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(1):61-77.
- [25] WESTENDORF A M, FLEISSNER D, DEP-PENMEIER S, et al. Autoimmune-mediated intestinal inflammation-impact and regulation of antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells[J]. Gastroenterology, 2006, 131(2):510-524.
- [26] HAILE L A, VON WASIELEWSKI R, GAM-REKELASHVILI J, et al. Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway[J]. Gastroenterology, 2008, 135(3):871-881.
- [27] SANDER L E, SACKETT S D, DIERSSEN U, et al. Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function[J]. J Exp Med, 2010, 207(7):1453-1464.
- [28] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, 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.
- [29] ZHAO J L, RAO D S, BOLDIN M P, et al. NF-kappaB dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(22):9184-9189.
- [30] MASTROIANNI J, STICKEL N, ANDRLOVA H, et al. miR-146a controls immune response in the melanoma microenvironment [J]. Cancer Res, 2019, 79(1):183-195.
- [31] MARSCHNER D, FALK M, JAVORNICZKY N R, et al. MicroRNA-146a regulates immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors[J]. JCI Insight, 2020, 5(6):e132334.
- [32] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the inflammaging process[J]. Ageing Res Rev, 2018, 48:1-10.
- [33] TCYGANOV E, MASTIO J, CHEN E, et al. Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer [J]. Curr Opin Immunol, 2018, 51:76-82.
- [34] GEIS-ASTEGGIANTE L, BELEW A T, CLEMENTS V K, et al. Differential content of proteins, mRNAs, and miRNAs suggests that MDSC and their exosomes May mediate distinct immune suppressive functions[J]. J Proteome Res, 2018, 17(1):486-498.