

DOI:10.13350/j.cjpb.251115

• 论著 •

# miR-383 调控 NLRP3 炎性体活性在类病原物尿酸盐晶体诱导炎症中的机制研究<sup>\*</sup>

刘博, 桂芳, 周莉宣, 杨其彬<sup>\*\*</sup>

(川北医学院附属医院风湿免疫科, 四川南充 637000)

**【摘要】 目的** 探讨 miR-383 在单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)诱导的非感染性类病原炎症反应中的调控作用,重点评估其在 NLRP3 炎性体活性调节及炎症自限性维持中的分子机制,为 DAMPs 介导的无菌性炎症调控提供理论基础。**方法** 构建 miR-383 基因敲除(miR-383<sup>-/-</sup>)及野生型(WT)小鼠的急性痛风性关节炎模型,分别于 MSU 注射后 0、6、12、24、48 h 测定足掌厚度。建立腹腔炎症模型并于刺激后 6 h 和 12 h 收集腹腔灌洗液,采用流式细胞术分析 Ly6G<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> 中性粒细胞与 F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> 巨噬细胞构成比,ELISA 检测 IL-1 $\beta$  与 IL-6 水平。另分离骨髓源性巨噬细胞(BMDMs),于 MSU 刺激(100  $\mu$ g/mL)后 0、4、8 h 收集 RNA,利用 RT-qPCR 检测 NLRP3、ASC、caspase-1 与 IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平。**结果** miR-383<sup>-/-</sup>小鼠在 MSU 注射后 6 h、12 h、24 h 的足掌厚度较 WT 组显著增高(2.81 $\pm$ 0.17 mm vs. 2.37 $\pm$ 0.14 mm, 3.08 $\pm$ 0.21 mm vs. 2.52 $\pm$ 0.19 mm, 2.67 $\pm$ 0.15 mm vs. 2.29 $\pm$ 0.12 mm, 均  $P$ <0.01)。12 h 时腹腔中 Ly6G<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> 中性粒细胞比例升高至 72.34% $\pm$ 4.26%,显著高于 WT 组的 60.91% $\pm$ 3.74% ( $P$ <0.01), F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> 巨噬细胞占比亦显著上升(18.46% $\pm$ 2.81% vs. 12.73% $\pm$ 2.57%,  $P$ <0.01)。ELISA 结果显示 miR-383<sup>-/-</sup>组 IL-1 $\beta$  和 IL-6 峰值分别达 641.5 $\pm$ 43.6 pg/mL 和 984.2 $\pm$ 51.8 pg/mL,均显著高于 WT 组(分别为 438.7 $\pm$ 39.4 pg/mL 和 732.4 $\pm$ 44.9 pg/mL, 均  $P$ <0.01)。BMDMs 中,miR-383<sup>-/-</sup>组在刺激 4 h 时 ASC mRNA 表达为 WT 组的 2.91 倍( $P$ <0.01),caspase-1 和 IL-1 $\beta$  表达分别升高至 2.26 倍( $P$ <0.01)与 3.42 倍( $P$ <0.01),NLRP3 表达差异无统计学意义( $P$ =0.117)。**结论** miR-383 通过负向调控 ASC 表达,从而限制 NLRP3 炎性体的激活及促炎因子的过度释放。其缺失导致炎症表型加重、免疫细胞过度募集及 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著升高,提示 miR-383 在 DAMPs 介导的无菌性炎症应答中发挥关键负调控功能。miR-383-ASC 信号轴的识别不仅丰富了炎性小体调控网络,也为痛风等炎症性疾病的分子干预提供潜在靶点。

**【关键词】** miR-383; NLRP3 炎性体; ASC; 尿酸盐晶体; 炎症小体

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2025)11-1458-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Nov.; 20(11):1458–1462.]

## Mechanistic study of miR-383 regulation of NLRP3 inflammasome activation in monosodium urate crystal-induced pseudo-pathogenic inflammation

LIU Bo, GUI Fang, ZHOU Lixuan, YANG Qibin (Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China) <sup>\*\*\*</sup>

**【Abstract】 Objective** This study aimed to elucidate the regulatory role of microRNA-383 (miR-383) in monosodium urate (MSU)-induced non-infectious pathogen-mimicking inflammatory responses, with a particular focus on its molecular mechanism in modulating NLRP3 inflammasome activity and maintaining inflammatory resolution. The findings are intended to provide theoretical insights into the regulation of sterile inflammation mediated by danger-associated molecular patterns (DAMPs). **Methods** An acute gouty arthritis model was established using miR-383 knockout (miR-383<sup>-/-</sup>) and wild-type (WT) mice, and paw swelling was measured at 0, 6, 12, 24, and 48 hours post-intraperitoneal MSU injection. A peritonitis model was also constructed, and peritoneal lavage fluids were collected at 6 h and 12 h for analysis. The proportions of Ly6G<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> neutrophils and F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> macrophages were assessed by flow cytometry, while the levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) were quantified using ELISA. Bone marrow-derived macrophages (BMDMs) were isolated and stimulated with MSU (100  $\mu$ g/mL). Total RNA was harvested at 0, 4, and 8 hours, and the mRNA expression levels of NLRP3, ASC, caspase-1, and IL-1 $\beta$  were analyzed via RT-qPCR. **Results**

<sup>\*</sup> **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81800776);四川省科技项目(No. 2018JY0498);南充市科技局-市校科技战略合作项目(No. 20SXQT0167)。

<sup>\*\*</sup> **【通信作者】** 杨其彬, E-mail: yangqb\_001@163.com

**【作者简介】** 刘博(1998-),男,河南安阳人,硕士研究生,研究方向:内科学、风湿免疫。E-mail: brownstarcraft@163.com

Compared to WT controls, miR-383<sup>-/-</sup> mice exhibited significantly greater paw thickness at 6 h ( $2.81 \pm 0.17$  mm vs.  $2.37 \pm 0.14$  mm), 12 h ( $3.08 \pm 0.21$  mm vs.  $2.52 \pm 0.19$  mm), and 24 h ( $2.67 \pm 0.15$  mm vs.  $2.29 \pm 0.12$  mm) post-MSU injection (all  $P < 0.01$ ). At 12 h, the proportion of peritoneal Ly6G<sup>+</sup> CD11b<sup>+</sup> neutrophils increased to  $72.34\% \pm 4.26\%$  in the miR-383<sup>-/-</sup> group, significantly higher than that in the WT group ( $60.91\% \pm 3.74\%$ ,  $P < 0.01$ ); the proportion of F4/80<sup>+</sup> CD11b<sup>+</sup> macrophages also rose markedly ( $18.46\% \pm 2.81\%$  vs.  $12.73\% \pm 2.57\%$ ,  $P < 0.01$ ). ELISA revealed elevated peak levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in miR-383<sup>-/-</sup> mice ( $641.5 \pm 43.6$  pg/mL and  $984.2 \pm 51.8$  pg/mL, respectively), both significantly higher than in WT mice ( $438.7 \pm 39.4$  pg/mL and  $732.4 \pm 44.9$  pg/mL,  $P < 0.01$ ). In BMDMs, miR-383<sup>-/-</sup> cells showed a 2.91-fold increase in ASC mRNA expression at 4 h post-stimulation ( $P < 0.01$ ), accompanied by upregulation of caspase-1 (2.26-fold,  $P < 0.01$ ) and IL-1 $\beta$  (3.42-fold,  $P < 0.01$ ); however, NLRP3 mRNA levels did not differ significantly between groups ( $P = 0.117$ ). **Conclusion** miR-383 negatively regulates ASC expression, thereby restraining NLRP3 inflammasome activation and preventing excessive proinflammatory cytokine release. Loss of miR-383 results in aggravated inflammatory phenotypes, enhanced immune cell infiltration, and significantly elevated levels of IL-1 $\beta$  and IL-6, underscoring its critical inhibitory role in DAMPs-induced sterile inflammation. The identification of the miR-383 - ASC signaling axis enriches the current understanding of inflammasome regulation and offers a potential therapeutic target for inflammatory disorders such as gout.

**【Keywords】** miR-383; NLRP3 inflammasome; ASC; monosodium urate crystals; inflammasome

痛风是一类由嘌呤代谢紊乱所致高尿酸血症引发的无菌性炎症性疾病,其典型病理基础为单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体沉积于关节及其周围组织<sup>[1-2]</sup>。近年来,随着人口老龄化及饮食结构改变,痛风在中老年男性中发病率持续攀升,逐渐成为影响健康寿命的重要慢性疾病之一<sup>[3]</sup>。临床观察表明,痛风性关节炎通常起病急骤,表现为显著红肿热痛,虽多可在数日内自然缓解,惟部分患者呈现频繁复发或迁延不愈,其发病过程涉及的免疫调控机制尚未完全阐明<sup>[4]</sup>。现有研究已证实,MSU晶体作为一类内源性危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs),可被机体先天免疫系统识别并诱导炎症反应,进而激活NLRP3炎性小体,促进白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等关键细胞因子的成熟与释放<sup>[5]</sup>。NLRP3炎性小体主要由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)与caspase-1构成,作为重要炎症感应复合体,其过度激活已被认为是驱动组织损伤及炎症持续的关键因素<sup>[6-7]</sup>。尽管MSU诱导的炎症呈现典型的“急性—高峰—自限”动态过程,但其自限性调节的分子机制仍未被充分揭示。

近年来,非编码小分子RNA(microRNA, miRNA)在炎症过程中的时空调控作用受到广泛关注<sup>[8]</sup>。其中,miR-383作为一类在多组织中表达的miRNA,其在免疫细胞稳态维持及炎性通路调节中的潜在功能日益受到重视<sup>[9]</sup>。然而,miR-383是否靶向ASC并参与参与炎性小体活性调节尚缺乏动物水平和细胞层面的实验证据支持。本研究拟通过构建miR-383基因敲除小鼠模型,联合急性痛风性关节炎模型、腹腔炎症模型及骨髓源性巨噬细胞体外刺激实验,从细胞因子释放、炎症细胞浸润及信号分子表达等

多个维度,系统探讨miR-383在MSU诱导类病原炎症中的免疫调节功能,重点评估miR-383-ASC信号轴在NLRP3炎性体活性控制及炎症自限性中的潜在作用,为后续痛风等无菌性炎症疾病的分子干预提供理论依据与研究基础。

## 材料与方法

### 1 实验动物与基因敲除模型

选用C57BL/6背景miR-383基因敲除小鼠(miR-383<sup>-/-</sup>)及其野生型同源对照(WT),均购自成都达硕实验动物有限公司,动物清洁级别为SPF级,雌雄不限,体重在20~24 g之间,实验开始前均适应性饲养7 d。所有动物实验方案经川北医学院实验动物伦理委员会审批通过,受理编号NSMC伦理动物审[2025]053号。严格遵循3R原则(替代、减少、优化),确保动物福利及实验数据的科学性与可重复性。

### 2 方法

**2.1 急性痛风性关节炎模型建立** 将MSU晶体悬液(浓度为60 mg/mL)充分超声分散后,在无菌条件下取50  $\mu$ L注入双侧后足掌皮下,以诱导急性炎症反应。模型构建后分别于0、6、12、24、48 h使用游标卡尺测量足掌背部最宽处的厚度,连续测量3次取平均值。实验动物按基因型分为miR-383<sup>-/-</sup>组与WT组,每组各含8只,确保统计效能。观察动物局部红肿、活动度及一般行为变化,记录炎症持续时间及肿胀动态变化。

**2.2 皮下气囊与腹腔炎症模型构建与样本采集** 参照既往文献方法,于小鼠背部皮下注入5 mL无菌空气,连续注气3 d形成稳定气囊后,于第4天注入300  $\mu$ L MSU悬液诱导局部炎症反应。另于小鼠腹腔内

注射 3 mg MSU 悬液,分别于刺激后 6 h 与 12 h 采用注射器回收腹腔灌洗液及气囊渗出液。所有液体经 300 g 离心 10 min 分离细胞与上清,细胞用于流式细胞术检测炎症细胞亚群,上清液-80 ℃ 保存,用于炎症因子检测。每组动物不少于 6 只,确保数据稳定性。

**2.3 炎症细胞亚群流式细胞术检测** 取气囊及腹腔渗出液细胞,用 PBS 洗涤 2 次,重悬后用抗鼠 Ly6G-PE-Cy7、CD11b-APC 和 F4/80-FITC 单克隆抗体(均购自 eBioscience)进行 30 min 室温避光孵育。随后用 FACS Lysing Solution 裂解红细胞并固定处理,经 PBS 洗涤后上机检测。采用 Agilent NovoCyte 流式细胞仪采集数据,NovoExpress 软件进行数据分析,分别获取中性粒细胞(Ly6G<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>)及巨噬细胞(F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>)的占比。

**2.4 炎症因子浓度测定** 采用商用 ELISA 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的蛋白水平。分别取腹腔液与气囊液上清 200  $\mu$ L,根据试剂盒说明书操作,采用酶标仪(Bio-Rad iMark)在 450 nm 波长下读取吸光度。所有样品均设置三重孔,并绘制标准曲线,计算各样本中细胞因子浓度。检测灵敏度均低于 10 pg/mL,组内变异系数小于 7%。

**2.5 骨髓源性巨噬细胞培养及刺激实验** 采用标准方法分离 miR-383<sup>-/-</sup>与 WT 小鼠股骨及胫骨骨髓细胞,红细胞裂解后以 10% FBS 补充 RPMI 1640 培养液重悬,并在含 M-CSF(10 ng/mL)条件下于 6 孔板中贴壁培养。培养 7 d 后所得 BMDMs 细胞融合度大于 85%。分别给予 100  $\mu$ g/mL MSU 刺激,于 0、4、8 h 时间点收集细胞用于 RNA 提取。每组实验设三重孔。

**2.6 qPCR 检测相关基因表达** 采用 TRIzol 法提取 BMDMs 总 RNA,经 NanoDrop 测定纯度与浓度,反转录为 cDNA 后使用 SYBR Green 法进行 qPCR 反应。引物序列由上海生工生物工程有限公司合成,靶基因包括 NLRP3、ASC、caspase-1 及 IL-1 $\beta$ ,内参为 GAPDH。扩增条件设定为 95 ℃ 预变性 5 min,95 ℃ 变性 15 s,60 ℃ 退火延伸 30 s,40 个循环。使用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算相对表达量,所有样品均进行技术重复。

### 3 统计分析

数据采用 SPSS 26.0 与 GraphPad Prism 9.0 进行分析,连续性变量经 Shapiro-Wilk 法检验正态性。两组间比较使用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验,多个时间点比较采用重复测量方差分析。计数数据以百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。所有 *P* 值均为双侧检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 miR-383 缺失对 MSU 诱导小鼠急性关节肿胀程度的影响

MSU 诱导关节炎模型建立后,各组小鼠足掌厚度随时间推移逐渐增加,至 12 h 时达到峰值。与 WT 组相比,miR-383<sup>-/-</sup>组足掌肿胀程度显著加重,其中以 6 h(*P* < 0.01)、12 h(*P* < 0.01)及 24 h(*P* < 0.01)差异尤为显著(表 1)。观察发现,miR-383<sup>-/-</sup>组小鼠肿胀消退时间明显延迟,提示 miR-383 在炎症自限性过程中发挥重要作用。

表 1 MSU 注射后不同时间点小鼠足掌厚度变化( $\bar{x} \pm s$ , mm)  
Table 1 Changes in paw thickness of mice at different time points after MSU injection

| 时间点  | WT 组<br>(n=8)   | miR-383 <sup>-/-</sup> 组<br>(n=8) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|------|-----------------|-----------------------------------|----------|----------|
| 0 h  | 2.16 $\pm$ 0.12 | 2.19 $\pm$ 0.13                   | 0.57     | 0.577    |
| 6 h  | 2.37 $\pm$ 0.14 | 2.81 $\pm$ 0.17                   | 5.761    | <0.01    |
| 12 h | 2.52 $\pm$ 0.19 | 3.08 $\pm$ 0.21                   | 6.359    | <0.01    |
| 24 h | 2.29 $\pm$ 0.12 | 2.67 $\pm$ 0.15                   | 4.921    | <0.01    |
| 48 h | 2.20 $\pm$ 0.11 | 2.38 $\pm$ 0.14                   | 3.042    | 0.019    |

### 2 miR-383 缺失对 MSU 诱导炎症细胞浸润程度的影响

MSU 刺激后,miR-383<sup>-/-</sup>组腹腔液中 Ly6G<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>中性粒细胞与 F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>巨噬细胞比例均显著升高(均 *P* < 0.05)。流式分析结果显示,miR-383 缺失导致炎症局部中性粒细胞与巨噬细胞募集增强,提示其对炎症细胞浸润具有调控作用(表 2)。

表 2 MSU 刺激后各组腹腔渗出液炎症细胞构成比( $\bar{x} \pm s$ , %)  
Table 2 Inflammatory cell composition in peritoneal exudate after MSU stimulation in each group

| 时间点  | 细胞类型  | WT 组<br>(n=6)    | miR-383 <sup>-/-</sup> 组<br>(n=6) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|------|-------|------------------|-----------------------------------|----------|----------|
| 6 h  | 中性粒细胞 | 52.45 $\pm$ 3.68 | 65.27 $\pm$ 4.02                  | 5.417    | <0.01    |
|      | 巨噬细胞  | 10.81 $\pm$ 1.72 | 15.64 $\pm$ 2.04                  | 4.311    | <0.01    |
| 12 h | 中性粒细胞 | 60.91 $\pm$ 3.74 | 72.34 $\pm$ 4.26                  | 5.179    | <0.01    |
|      | 巨噬细胞  | 12.73 $\pm$ 2.57 | 18.46 $\pm$ 2.81                  | 4.363    | <0.01    |

### 3 miR-383 缺失对炎症因子 IL-1 $\beta$ 和 IL-6 释放水平的影响

ELISA 检测显示,MSU 刺激 12 h 时,miR-383<sup>-/-</sup>组腹腔渗出液中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的浓度均明显高于 WT 组(均 *P* < 0.05)。在 6 h 时同样存在显著差异(均 *P* < 0.05),显示 miR-383 缺失促进了炎症因子的释放(表 3)。

### 4 miR-383 缺失对 BMDMs 炎性体相关基因表达的影响

RT-qPCR 结果显示,MSU 刺激后 miR-383<sup>-/-</sup>组 BMDMs 的 ASC、caspase-1、IL-1 $\beta$  基因表达水平均显著升高,其中 4 h 时差异最明显(均 *P* < 0.05)。而

NLRP3 基因表达在两组间无明显差异(表 4),表明 miR-383 主要通过 ASC 调控炎性体活性。

表 3 MSU 刺激后各组腹腔渗出液中炎症因子浓度变化( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)  
Table 3 Changes in inflammatory factor concentrations in peritoneal exudate after MSU stimulation in each group

| 时间点  | 因子           | WT 组<br>(n=6)    | miR-383-/-组<br>(n=6) | t     | P     |
|------|--------------|------------------|----------------------|-------|-------|
| 6 h  | IL-1 $\beta$ | 312.4 $\pm$ 28.6 | 465.8 $\pm$ 32.7     | 6.921 | <0.01 |
|      | IL-6         | 521.3 $\pm$ 36.8 | 701.5 $\pm$ 42.3     | 6.278 | <0.01 |
| 12 h | IL-1 $\beta$ | 438.7 $\pm$ 39.4 | 641.5 $\pm$ 43.6     | 7.302 | <0.01 |
|      | IL-6         | 732.4 $\pm$ 44.9 | 984.2 $\pm$ 51.8     | 7.719 | <0.01 |

表 4 MSU 刺激后 BMDMs 中相关基因 mRNA 相对表达水平( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 4 Relative mRNA expression levels of related genes in BMDMs after MSU stimulation

| 时间点 | 基因           | WT 组<br>(n=3)   | miR-383-/-组<br>(n=3) | t      | P     |
|-----|--------------|-----------------|----------------------|--------|-------|
| 4 h | ASC          | 2.01 $\pm$ 0.17 | 5.85 $\pm$ 0.41      | 10.127 | <0.01 |
|     | caspase-1    | 1.88 $\pm$ 0.14 | 4.24 $\pm$ 0.29      | 9.572  | <0.01 |
|     | IL-1 $\beta$ | 2.47 $\pm$ 0.21 | 8.44 $\pm$ 0.57      | 13.306 | <0.01 |
|     | NLRP3        | 2.85 $\pm$ 0.25 | 3.12 $\pm$ 0.29      | 1.329  | 0.117 |
| 8 h | ASC          | 1.65 $\pm$ 0.14 | 4.12 $\pm$ 0.32      | 9.216  | <0.01 |
|     | caspase-1    | 1.52 $\pm$ 0.13 | 3.33 $\pm$ 0.27      | 8.811  | <0.01 |
|     | IL-1 $\beta$ | 1.93 $\pm$ 0.17 | 5.61 $\pm$ 0.41      | 10.486 | <0.01 |
|     | NLRP3        | 2.32 $\pm$ 0.19 | 2.46 $\pm$ 0.21      | 0.962  | 0.378 |

讨 论

在本研究构建的急性痛风性关节炎小鼠模型中,观察到 miR-383-/-小鼠在 MSU 晶体注射后 6 h、12 h 及 24 h 均表现出更为显著的足掌肿胀,与野生型小鼠相比,其炎症程度和持续时间明显延长。该现象表明,miR-383 可能作为一种关键的内源性调控因子,参与调节非感染性炎症反应的启动与终止,尤其在 MSU 诱导的“自限性”炎症中发挥负向调节作用。从机制角度来看,痛风急性发作的病理进程常常呈现“速发-缓解”特征,这种现象的免疫基础尚未完全阐明<sup>[10]</sup>。现有研究指出,部分 miRNA 可通过限制促炎通路活性,在炎症达到峰值后促进反应的自然终止<sup>[11]</sup>。miR-383 的缺失或可破坏这一平衡,使促炎效应持续存在,最终延迟组织恢复。需要强调的是,本研究发现 miR-383 与炎症终止之间存在明确的时间相关性,支持其具有时序性调节潜力。从临床角度而言,痛风发作虽多数可自然缓解,但在部分患者中表现为迁延性发作、反复复发甚至慢性化<sup>[12]</sup>。推测 miR-383 表达水平的个体差异可能是影响这些临床表现的重要分子基础。若后续研究可证实其在患者体内具有一致的负调控功能,则有望为识别高风险患者提供分子分型依据,并为新型靶向干预策略提供理论支持。目前,关于 miR-383 在无菌性关节炎或类风湿性疾病模型中的研究还相对较少。本研究基于基因敲除小鼠模型系统观察到 miR-383 缺失与痛风炎症加重之间的明确关联,初步

构建了其功能通路,丰富了炎症调控 miRNA 的机制网络。

进一步分析发现,miR-383 缺失不仅增强了局部炎症,还显著影响了炎症细胞成分的构成及关键因子的表达水平。12 h 时,miR-383-/-小鼠腹腔灌洗液中中性粒细胞占比升高至 72.34%,巨噬细胞比例也明显上调,伴随 IL-1 $\beta$  与 IL-6 浓度的同步升高。这一系列变化指向一个可能的机制链:miR-383 缺失→ASC 上调→炎性体增强→IL-1 $\beta$  增加→免疫细胞募集增强。在调控机制上,IL-1 $\beta$  已被证实可通过自身反馈进一步招募中性粒细胞,而 IL-6 则与局部炎症向系统反应转化密切相关<sup>[13-14]</sup>。miR-383 作为调节上游炎性体激活的分子,可能通过干预此路径从而实现“双重放大”的效应限制。此外,考虑到中性粒细胞的过度募集是痛风局部组织损伤与剧烈疼痛的主要诱因,miR-383 可能在避免炎症“过激”反应中起到生理保护作用<sup>[15]</sup>。就临床意义而言,对于频繁发作或对传统药物治疗反应不佳的患者群体,寻找内源性炎症调控分子是实现精准治疗的关键路径之一。miR-383 的特性在于其作用于 IL-1 $\beta$  通路上游,理论上可避免因直接阻断 IL-1 $\beta$  带来的免疫副作用,并可能在降低细胞因子水平的同时缓解免疫细胞浸润强度,从而实现“微干预、大缓解”的治疗目标。与之相比,miR-146a、miR-155 等已知炎症 miRNA 主要参与慢性免疫调节过程,而 miR-383 的作用窗口更集中于炎症早期激活阶段<sup>[16-17]</sup>。本研究提出其“介于启动与限制之间”的功能定位,为炎症过程中时空分布的干预策略提供了理论基础。

在分子机制层面,miR-383 对炎性体通路的负向调控作用得到了 BMDMs 体外刺激实验的证实。在 MSU 作用下,miR-383-/-组中 ASC 的 mRNA 表达显著升高,caspase-1 与 IL-1 $\beta$  转录水平均明显增强,而 NLRP3 本身无显著改变,提示调控靶点集中于炎性体的“核心连接环节”ASC。ASC 作为 NLRP3 炎性体组装的桥梁,其水平变化对整个复合物的形成效率具有决定性影响<sup>[18-19]</sup>。miR-383 通过靶向 ASC mRNA 3' UTR 区域,有可能抑制其翻译或促进其降解。相较于直接作用于 NLRP3 或 caspase-1,miR-383 所呈现的“上游制动”特征,具备更高的调节稳定性与下游多靶效应。从疾病干预角度考虑,目前已有 NLRP3 抑制剂如 MCC950 进入临床研究,但普遍存在免疫抑制风险与选择性不足问题<sup>[20]</sup>。与外源性抑制剂不同,miR-383 作为宿主来源的生物调节因子,理论上具有更优的组织兼容性与负面效应可控性。其干预炎性体活性的机制明确、靶点集中,有望作为 RNA 干预策略在自身免疫与无菌炎症性疾病中开展初步临床应用探索。

本研究结合小鼠基因敲除与细胞模型验证,提出了“miR-383-ASC-caspase-1-IL-1 $\beta$ ”这一完整功能通路,拓展了炎性小体调控网络的边界。

综上所述,miR-383在MSU诱导的类病原性炎症中,通过靶向ASC,参与调控炎性体激活、炎症细胞募集与因子释放的全过程。本研究提供了较为系统的体内外证据,确立了miR-383作为非感染性急性炎症负反馈分子之一的关键地位,构建了其调控炎症反应的机制链条。尽管本研究具有一定创新性,但亦存在若干局限。其一,目前尚未通过双荧光素酶实验直接确认miR-383与ASC的结合位点,分子结合层面的精确证据仍待补充。其二,研究缺乏临床样本,尚不能判断该通路在患者体内的普遍性与表达差异。其三,miR-383过表达的动物模型尚未建立,导致调控方向性研究尚不完整。未来研究应重点关注:(1)联合单细胞测序与空间转录组技术,进一步明确miR-383在免疫细胞亚群中的表达谱及其作用范围;(2)基于miR-383模拟物设计,开展痛风或其他无菌性炎症模型中的干预实验;(3)延展至其它DAMPs诱导疾病模型,如晶体肾病、动脉炎等,验证其跨疾病的调控共性。总的来看,miR-383-ASC信号轴在急性非感染性炎症中可能构成一种“自限性控制环”,不仅有助于深入理解炎性体活性调节机制,也为未来发展RNA靶向干预策略提供理论基础与应用前景。

#### 【参考文献】

- [1] Manigold T. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease—more than just “pseudogout”[J]. *Therapeutische Umschau Revue thérapeutique*, 2024, 81(5): 156-159.
- [2] Heng SH, Yan LY, Chang Y. The landscape of pathophysiology guided therapeutic strategies for gout treatment[J]. *Exp Opin Pharmacother*, 2023, 24(18): 1993-2003.
- [3] Kim Y C, Ha W J, Jung I, et al. Risk of gout among patients with tuberculosis: A nationwide cohort study in South Korea [J]. *Internat J Rheumat Dis*, 2025, 28(3): e70197
- [4] Korchnoy I, Garcia JGJ, Pretel IG. Acute onset of mesoamerican nephropathy in a patient with chronic gout and occupational exposure: A case report[J]. *Cureus*, 2025, 17(3): e80820.
- [5] Eva-Maria B, Nathalie R, A M K, et al. X-ray dark-field radiography: potential for visualization of monosodium urate deposition[J]. *Invest Radiol*, 2020, 55(8): 494-498.
- [6] Ying J, Yao L, Lei X, et al. Novel role for caspase 1 inhibitor VX765 in suppressing NLRP3 inflammasome assembly and atherosclerosis via promoting mitophagy and efferocytosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 512.
- [7] Galvez CBA, Valverde GAJ, Molina PM, et al. Cross-talk between NLRP3 and AIM2 inflammasomes in macrophage activation by LPS and titanium ions[J]. *Mol Med (Cambridge, Mass.)*, 2025, 31(1): 223.
- [8] Zhang Z, Liu L, Ti H, et al. Synovial fibroblast derived small extracellular vesicles miRNA15-29148 promotes articular chondrocyte apoptosis in rheumatoid arthritis [J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 61.
- [9] Chaorui X, Zhuowen J, Xuefei C, et al. Hsacirc0007059 promotes apoptosis and inflammation in cardiomyocytes during ischemia by targeting microRNA-378 and microRNA-383 [J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 2022, 21(10): 11-17.
- [10] Huang X, Li Z, Weng Q. Clinicopathological features and prognostic significance of site-specific metastasis in gastric cancer: a population-based, propensity score-matched analysis [J]. *Dis Oncol*, 2025, 16(1): 1164.
- [11] Kristina J, DJ G, K S Z, et al. An essential role for miR-15/16 in Treg suppression and restriction of proliferation [J]. *Cell reports*, 2023, 42(10): 113298.
- [12] Haddadj R, Nordstoga LA, Nilsen LIT, et al. Volume and intensity of walking and risk of chronic low back pain [J]. *JAMA Network Open*, 2025, 8(6): e2515592.
- [13] Lovins V, Amorim FC, Robles N, et al. *Staphylococcus aureus* promotes strain-dependent immunopathology during cutaneous leishmaniasis through induction of IL-1 $\beta$  [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(5): 115624.
- [14] Wei Z, Bao L, Li B, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes anastomotic leakage by activating epithelial cells through the NOD1/RIPK2/ERK signalling pathway to drive IL-1 $\beta$ -induced neutrophil chemotaxis and collagen degradation [J]. *Clin Translat Med*, 2025, 15(3): e70262.
- [15] Qin YY, Qin YZ, Liang T, et al. Phellodendrine chloride alleviates gouty arthritis through IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Immunobiology*, 2025, 230(4): 152918.
- [16] Tan J, Tan L, Huang H, et al. Expression of miR-146a in Th17 cells from rheumatoid arthritis patients and its correlation with inflammatory cytokines [J]. *Immunobiology*, 2025, 230(3): 152916.
- [17] Lu Q, Shen Q, Su J, et al. Inhibition of mir-155-5p alleviates cardiomyocyte pyroptosis induced by hypoxia/reoxygenation via targeting SIRT1-mediated activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Cardiothorac Sur*, 2025, 20(1): 135.
- [18] Cyr B, Vontell TR, Hadad R, et al. IC100 blocks inflammasome activation induced by  $\alpha$ -synuclein aggregates and ASC specks [J]. *npj Parkinson Dis*, 2025, 11(1): 92.
- [19] Arrico MFC, Salvador PM, Reyes FM, et al. Gingival inflammation modulates NLRP3 inflammasome signalling in peripheral blood mononuclear cells of PCOS patients: A case-control study [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(5): 507.
- [20] Li L, Zha H, Miao W, et al. LncRNA MEG3 promotes pyroptosis via miR-145-5p/TLR4/NLRP3 axis and aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(5): 201.

【收稿日期】 2025-07-04 【修回日期】 2025-09-10