

网络出版时间:2022-7-28 15:47 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220727.1756.014.html

miR-146a 通过调节 IRAK1 影响急性胰腺炎炎症自噬机制的研究

郑传明, 纪忠, 徐志鹏, 杜召辉, 窦贺贺, 姜海, 王振杰

摘要 目的 探究 miR-146a 在急性胰腺炎中的作用及机制。方法 用牛磺石胆酸 3 磷酸盐 (TLCs) 刺激 AR42J 细胞构建胰腺炎体外细胞模型, qPCR 及 ELISA 法检测细胞 miR-146a、白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 以及炎症因子白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达变化, Western blot 检测自噬相关分子 LC3 和 p62 的表达; 分别过表达 miR-146a 和 IRAK1, 检测 IL-6、TNF- α 、LC3 和 p62 等分子的表达变化; 设计 IRAK1 3' UTR 与 miR-146a 结合位点突变质粒, 通过荧光素酶报告基因实验探究 miR-146a 是否可以直接靶向 IRAK1。结果 TLCs 可以浓度依赖性地抑制 miR-146a 和诱导 IRAK1 表达, 并可促进 IL-6、TNF- α 、LC3 和抑制 p62 的表达。过表达 miR-146a 可在一定程度上阻断 TLCs 的作用; 荧光素酶报告基因结果显示, miR-146a 直接靶向并负性调控 IRAK1 分子。结论 miR-146a 通过靶向

IRAK1 抑制 TLCs 诱导的 AR42J 细胞炎症及自噬的发生。

关键词 miR-146a; IRAK1; 急性胰腺炎; 自噬

中图分类号 R 576

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1251-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.014

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种常见的急腹症, 其发病率和病死率都很高, 目前对其发病机制知之甚少, 也没有特异性或有效的治疗方法^[1-2]。多项研究^[3-4]表明, AP 的发病机制与自噬失调和持续的炎症密切相关。中文名小 RNA (microRNA, miRNA) 是长度为 18~25 nt 的单链非编码小分子 RNA, 近年来其在 AP 中的作用受到了广泛关注。相关研究^[5-7]表明, miR-146a 在炎症和先天性免疫应答中起着重要的调节作用, 且有个别报道^[8]显示 miR-146a 有作为 AP 预后标志物的潜力, 但其在 AP 中的具体作用机制尚未见研究。该研究利用牛磺石胆酸 3 磷酸盐 (tauro lithocholic acid 3-sulphate, TLCs) 处理 AR42J 细胞建立 AP 模型, 探究 miR-146a 在 AP 中的作用及机制, 为 AP 的机制研究提供新思路, 更为 AP 精准诊疗提供潜在靶点。

2022-05-25 接收

基金项目: 安徽省教育厅重点项目 (编号: KJ2019A0385); 睿 E (睿意) 急诊医学研究专项基金 (编号: R2019015); 蚌埠市科技创新指导项目 (编号: 20180319)

作者单位: 蚌埠医学院第一附属医院急诊外科, 蚌埠 233000

作者简介: 郑传明, 男, 副主任医师, 硕士;

王振杰, 男, 教授, 主任医师, 责任作者, E-mail: wangzhenjie2021@163.com

partial mechanism. **Methods** With informed consent, the articular cartilage of KOA patients was collected, shredded and treated with IL-1 β (10 ng/ml) to stimulate 96 h, and then different numbers of iPSC-MSCs (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6) cells were added and cultured for 3 d in a 37 °C, 5% CO₂ incubator. In addition, IL-1 β (10 ng/ml) induction group and culture medium control group were set up. Chondroitin sulfate assay method was used to detect glycosaminoglycan content in cartilage tissue, immunohistochemical method was used to detect the expression of type I collagen and type II collagen in the tissue, and ELISA method was used to detect the level of MMP13, IL-6 and IL-10 in the co-culture supernatant, HE staining was used to detect the pathological changes of cartilage tissue *in vitro*. **Results** Compared with the control group, IL-1 β could induce swelling and death of chondrocytes in the cartilage tissue of KOA, increase the proportion of inflammatory cells, increase the level of type I collagen, decrease the level of type II collagen, and the level of MMP-13 and IL-6 in the culture supernatant significantly increased ($P < 0.05$), and the content of IL-10 and glycosaminoglycan was significantly reduced ($P < 0.05$); compared with the IL-1 β induction group, the co-culture of iPSC-MSCs with different cell numbers could reduce the MMP-13, IL-6 level and type I collagen level in the supernatant, promote the expression of type II collagen, increase glycosaminoglycan content and IL-10 level in cartilage tissue. **Conclusion** iPSC-MSCs can regulate the level of inflammatory factors *in vitro*, inhibit the degradation of chondrocyte matrix, and have a protective effect on articular cartilage tissue.

Key words iPSC-MSCs; osteoarthritis; matrix protection

1 材料与方 法

1.1 材料 TLCs(美国 Sigma-Aldrich 公司), miR-146a mimic 及阴性对照(miR-ctrl)、si-IRAK1 及阴性对照(si-ctrl)(广州锐博生物技术有限公司),引物(苏州金唯智生物科技有限公司),IL-1 受体相关激酶 1(IRAK1)、actin 抗体(美国 Abcam 公司)、LC3、p62 抗体、兔二抗(美国 CST 公司),白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)试剂盒(杭州联科生物技术有限公司),Ham's F-12K 培养基、血清(美国 Gibco 公司)。逆转录试剂盒及 qPCR 试剂盒(日本 Takara 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及 AP 模型构建 细胞复苏于细胞培养瓶中,用含有 20% 的胎牛血清的 Ham's F-12K 培养基培养,细胞培养箱中设置的条件为 37℃、5% CO₂。细胞传 3 代后,在细胞处于对数生长期时进行细胞功能学实验。将细胞种于 6 孔板内,分别加入 100、200 μ mol/L TLCs,40 min 后收集细胞进行后续实验。

1.2.2 RNA 抽提及逆转录 将处理好的细胞均匀地铺在培养板内,培养适当时间后弃去培养基,用 PBS 洗 1 次,每孔加入 1 ml TRIzol,充分收集细胞,加入 200 μ l 氯仿,充分混匀后室温静置 5 min;4℃、12 500 r/min 离心 15 min;吸取上清液,转移至新的 1.5 ml 离心管中,加入等体积异丙醇,冰上静置 10 min,4℃、12 500 r/min 离心 10 min;弃上清液,加入 1 ml 预冷好的 75% 乙醇溶液,重悬沉淀,4℃、12 500 r/min 离心 5 min,弃上清液,待沉淀变成无色透明状,加入适量的 RNase-free 水溶解 RNA,并检测各组浓度。RNA 逆转录及荧光实时定量 PCR 的步骤参照试剂盒说明书。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列(5'-3')
GAPDH	F:TCCACTGGCGTCTTCACC
	R:GGCAGAGATGATGACCCTTTT
IL-6	F:ACTCACCTCTCAGAACGAATTG
	R:CCATCTTTGGAAGGTTACAGTTG
TNF- α	F:CCAGGCAGTCAGATCATCTTCTC
	R:AGCTGGTTATCTCTCAGCTCCAC
IRAK1	F:CACCTTCAGCTTTGGGGTGCTAGTG
	R:CCAGCCTCTCAGCCTCCTCT
TRAF6	F:GGCCCAGGCTGTTTCATAGTT
	R:CAGCTCCCGATTGATGGT

1.2.3 蛋白提取 将处理好的细胞均匀地铺在培养板内,培养适当时间后弃去培养基,用 PBS 洗 1 次,每孔加入 300 μ l 细胞裂解液,冰上静置 15 min,4℃、13 000 r/min 离心 15 min;吸取上清液,转移至新的 1.5 ml 离心管中,留取一部分用来测蛋白浓度,剩余液体按照比例加入 5 \times loading,煮 10 min,放入 -20℃ 储存备用。

1.2.4 细胞转染 细胞密度长至培养板孔的 80%~90%,进行转染操作。首先用 50 μ l opti-medium 稀释 1 μ l Lipofectamine 3000,再用 50 μ l opti-medium 稀释 500 ng 质粒,加入 1 μ l T3000;充分混匀后,将质粒和 T3000 混合物滴加到 Lipofectamine 3000 稀释液中,室温静置 15~20 min,滴加到 24 孔板培养基中。miRNA 的转染方法参照质粒转染方法。

1.2.5 荧光素酶报告基因实验 构建 pMIR-IRAK1 wt 3' UTR 及结合位点突变 pMIR-IRAK1 mut1 和 mut2 3' UTR 质粒。将上述 3 种质粒分别转染到 293T 细胞中,再次转染 miR-146a mimics 或阴性对照,检测荧光素酶活性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。两组数据资料之间的比较用 *t* 检验。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本之间的比较采用方差分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TLCs 诱导 AR42J 细胞炎症 采用不同浓度(0、100、200 μ mol/L)TLCs 诱导 AR42J 细胞,使细胞发生炎症反应,检测促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 及蛋白水平的变化。结果表明,在用不同浓度 TLCs 处理的 AR42J 细胞中,TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 表达水平升高(图 1A)。ELISA 分析显示,在不同浓度 TLCs 刺激的 AR42J 细胞培养上清液中,TNF- α 和 IL-6 的蛋白水平也显著增加(图 1B)。

2.2 TLCs 抑制 miR-146a 促进 IRAK1 表达并诱导 AR42J 细胞自噬 用不同浓度的 TLCs 处理 AR42J 细胞,通过 qPCR 和 Western blot 测定 miR-146a 和 IRAK1 的表达。结果显示:与对照组相比,用 100 μ mol/L TLCs 处理 AR42J 细胞,miR-146a 表达降低率为(40 \pm 1.22)%,用 200 μ mol/L TLCs 处理 AR42J 细胞,miR-146a 表达降低约(60 \pm 0.98)%(图 2A);但是,用 100、200 μ mol/L TLCs 处理 AR42J 细胞,IRAK1 mRNA 水平是对照组的(2.5 \pm 0.12)倍和(4 \pm 0.08)倍,蛋白水平也同样有上升(图 2B、C)。表明 miR-146a 和 IRAK1 可能在 AP 的

发展中起重要作用。此外,在用 TLCs 处理的 AR42J 细胞中,自噬相关标志物 LC3-II/I 比值和 p62 的表达水平也有所变化,即 LC3-II/I 比值增加、p62 减少(图 2D),提示 TLCs 可以抑制 miR-146a、促进 IRAK1 表达并诱导 AR42J 细胞发生自噬。

2.3 过表达 miR-146a 可以抑制 TLCs 诱导的炎症和自噬 为了研究 miR-146a 在 AP 中的功能作用,用 Lipofectamine 3000 分别向 AR42J 细胞转染 miR-146a mimic 和 miR-control,然后用 TLCs (200 $\mu\text{mol/L}$) 处理。qPCR 和 ELISA 分析结果表明,在未加 TLCs 处理的条件下,过表达 miR-146a 未引起显著的 IL-6 和 TNF- α 变化。在 TLCs 处理条件下,过表达 miR-146a 显著降低 IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 和蛋白水平(图 3A、B)。自噬试验结果显示,在转染 miR-control 的处理条件下,TLCs 引起 LC3-II/I 比值升高和 p62 表达下降,该结果与前述结果一致;与转染 miR-control 且添加 TLCs 处理相比,过表达 miR-146a,即转染 miR-146a mimic + TLCs 处理,显著降低 LC3-II/I 比值且上调 p62 表达(图 3C)。以上结果说明,上调 miR-146a 可以抑制由 TLCs 诱导的

炎症和自噬应答。

2.4 敲减 IRAK1 可以抑制 TLCs 诱导的炎症和自噬 为了进一步研究 IRAK1 在 AP 中的功能,在 AR42J 细胞中转染 si-IRAK1 或 siRNA-control,然后用 TLCs 处理(200 $\mu\text{mol/L}$)。Western blot 结果表明,与 siRNA-control 组相比,si-IRAK1 组中 IRAK1 的蛋白表达下降(图 4A)。敲减 IRAK1 显著降低了 TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 和蛋白水平(图 4B、C)。此外,敲减 IRAK1 减弱了 TLCs 诱导的 LC3-II/I 比值升高和 p62 表达降低(图 4D)。该部分结果显示,敲减 IRAK1 与上调 miR-146a 表达对 TLCs 诱导的 AP 细胞模型中具有相似的作用。

2.5 miR-146a 在 AR42J 细胞中靶向 IRAK1 为了进一步探索 AP 中 miR-146a 与 IRAK1 之间的关系,在 AR42J 细胞中过表达 miR-146a,再用 TLCs 处理细胞,Western blot 和 qPCR 检测 IRAK1 表达。结果显示:miR-146a 可以明显抑制 IRAK1 表达,TLCs 可以促进 IRAK1 表达,同时加入 miR-146a 和 TLCs,与只加 TLCs 组相比,IRAK1 表达量也显著降低(图 5A),这说明 miR-146a 可以抑制 IRAK1 的表达。为

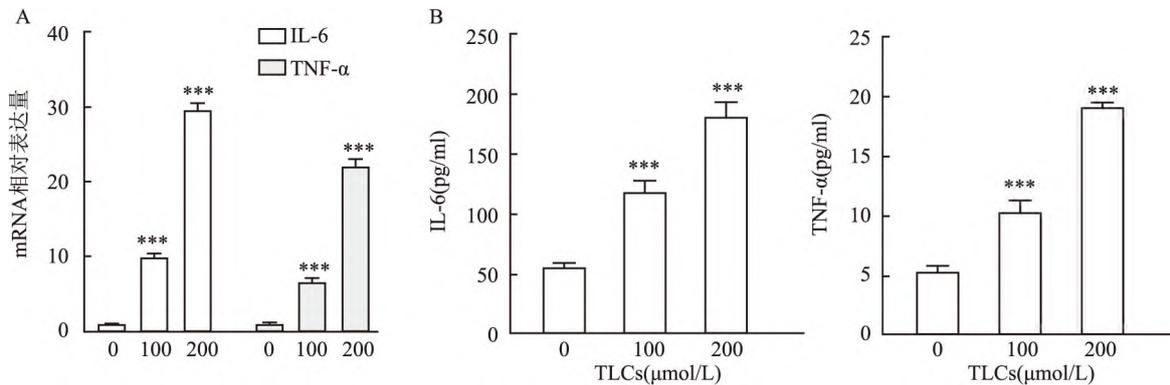


图 1 TLCs 诱导 AR42J 细胞炎症

A: qPCR 检测 IL-6 和 TNF- α mRNA 表达水平; B: ELISA 法检测 IL-6 和 TNF- α 蛋白表达水平; 与 0 $\mu\text{mol/L}$ TLCs 组比较; *** $P < 0.001$

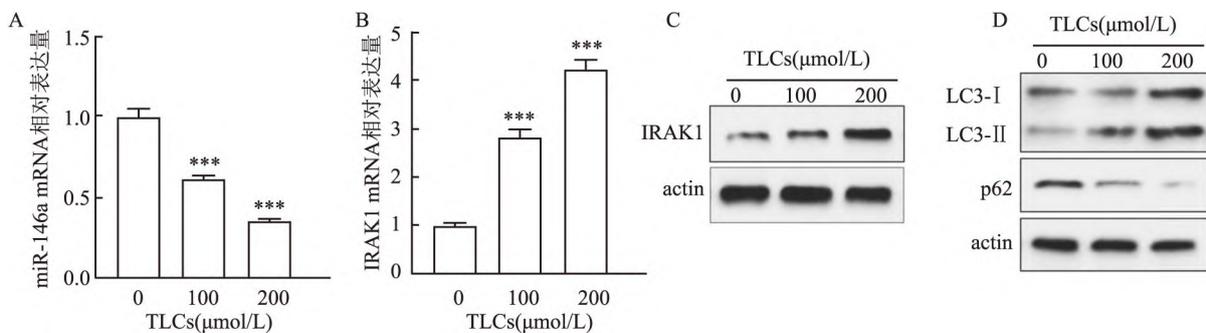


图 2 TLCs 抑制 miR-146a 促进 IRAK1 表达并诱导 AR42J 细胞自噬

A: qPCR 检测 miR-146a mRNA 水平变化; B: qPCR 检测 IRAK1 mRNA 水平变化; C: Western blot 检测 IRAK1 蛋白水平变化; D: Western blot 检测 LC3-II/I 比值和 p62 蛋白水平变化; 与 0 $\mu\text{mol/L}$ TLCs 组比较; *** $P < 0.001$

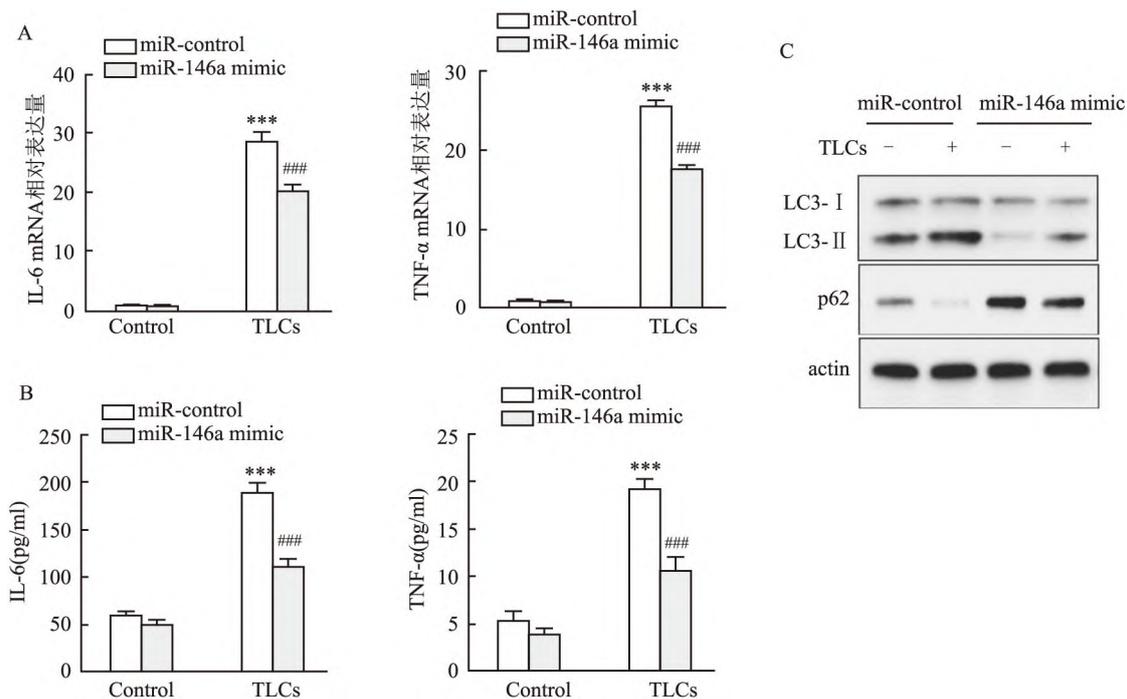


图3 过表达 miR-146a 抑制 TLCs 诱导的炎症和自噬

A: qPCR 检测 IL-6 和 TNF-α mRNA 表达水平; B: ELISA 检测 IL-6 和 TNF-α 蛋白表达水平; C: Western blot 检测 LC3-II/I 比值和 p62 蛋白水平; 与 miR-control 组比较: *** $P < 0.001$; 与 miR-control + TLCs 组比较: ### $P < 0.001$

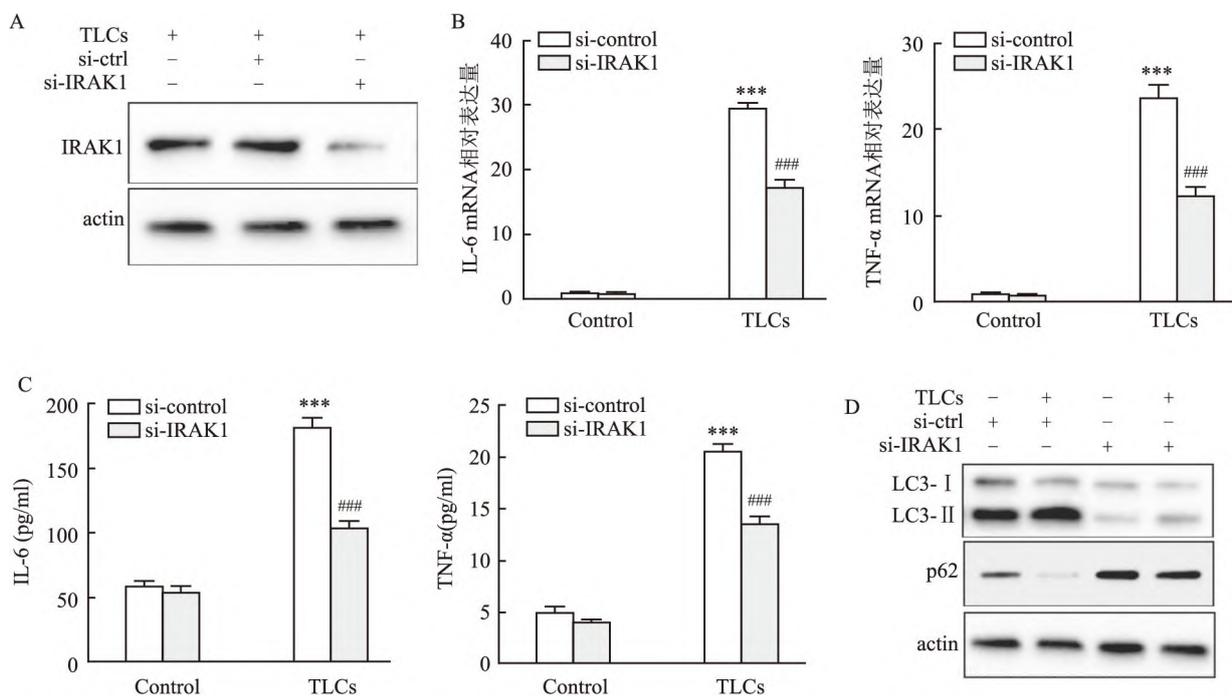


图4 敲减 IRAK1 可以抑制 TLCs 诱导的炎症和自噬

A: Western blot 检测 IRAK1 表达水平; B: qPCR 检测 IL-6 和 TNF-α mRNA 表达水平; C: ELISA 检测 IL-6 和 TNF-α 蛋白表达水平; D: Western blot 检测 LC3-II/I 比值和 p62 蛋白水平变化; 与 siRNA-control 组比较: *** $P < 0.001$; 与 siRNA-control + TLCs 组比较: ### $P < 0.001$

了更深入探究 miR-146a 与 IRAK1 靶向关系, 通过 Targetscan 在线网站预测了 miR-146a 与 IRAK1

3'UTR 的潜在结合位, 并构建野生型和结合位点突变型质粒, 通过荧光素酶实验进一步验证 miR-146a

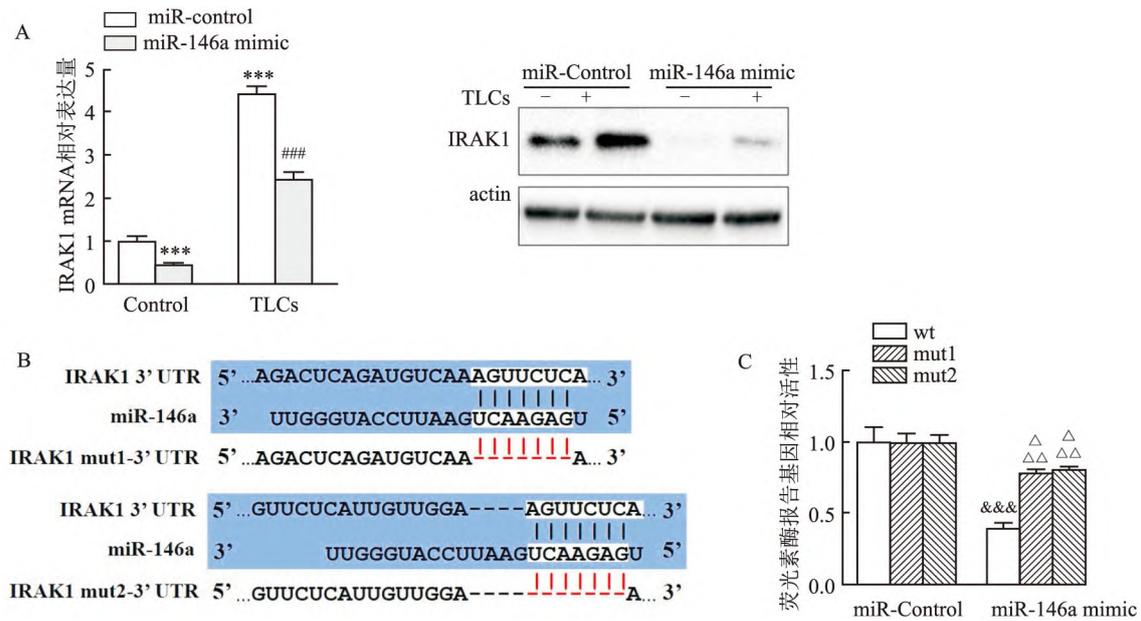


图5 miR-146a在AR42J细胞中靶向IRAK1

A: qPCR 检测 IRAK1 mRNA 表达水平; B: miR-146a 和 IRAK1 3' UTR 结合位点; C: 构建质粒后检测荧光素酶活性; 与 miR-control 组比较: *** $P < 0.001$; 与 miR-control + TLCs 组比较: ### $P < 0.001$; 与 miR-control-wt 组比较: &&& $P < 0.001$; 与 miR-146a mimic-wt 组比较: △△△ $P < 0.001$

与 IRAK1 靶向关系。结果表明, miR-146a 的过表达强烈降低了 IRAK1-wt 的荧光素酶活性, 而转染 miR-146a 后, IRAK1-mut 的荧光素酶活性未受到明显影响(图 5B、C)。综上所述, 这些结果表明 miR-146a 可以直接靶向 IRAK1。

3 讨论

AP 具有不同的临床病程。大多数患者表现为轻度 AP, 具有自限性, 通常在 1 周内消退。大约 20% 的患者发展为中度或重度 AP, 伴有胰腺或胰周组织坏死, 或是器官衰竭, 亦或两者兼有, 病死率高达 20% ~ 40%^[1-2]。更为重要的是, 目前, 临床尚无可以改变 AP 疾病进程的药物。因此, 深入研究 AP 的发病机制, 可能为 AP 的机制研究提供新思路, 更可能为其治疗提供新的靶点。

有研究^[3]显示, AP 会导致腺泡细胞的细胞器(内质网、线粒体和溶酶体-自噬系统)受损, 并使细胞器功能紊乱, 进而导致胰蛋白酶原和炎症通路的激活。自噬是细胞内主要的分解代谢过程, 细胞通过该过程消除受损、有缺陷或不需要的细胞器、蛋白质和脂质等, 并产生能量满足细胞代谢需要。相关研究^[9]显示, 在转基因 GFP-LC3 小鼠中, GFP-LC3 的表达对肝、肺和脾的自噬影响很小或没有影响, 但

可以显著增加胰腺腺泡细胞中的自噬体形成。另一项研究^[10]显示, 抑制 AP 小鼠的自噬可以改善小鼠的预后。本研究也表明, 在 AP 的细胞模型中, 随着 TLCs 浓度的逐渐增加, LC3-II / I 比值逐渐升高、p62 逐渐降低, 同时, 在炎症和先天性免疫应答中起着重要负性调节作用的 miR-146a 表达量也逐渐降低。上调 miR-146a 可以显著抑制 TLCs 诱导的 AR42J 细胞自噬。说明 miR-146a 可调控 TLCs 诱导的 AR42J 细胞自噬, 且 miR-146a 的表达与 AP 的进展密切相关。

众所周知, 巨噬细胞在炎症反应中起重要作用。巨噬细胞产生各种细胞因子和炎症介质, 如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α , 它们可损伤附近组织和远处器官。抑制胰腺炎相关巨噬细胞的活化不仅减轻了胰腺本身的病理损伤, 而且在一定程度上减少了全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭的发生^[11]。研究^[12]显示通过腹腔灌洗清除巨噬细胞后 AP 小鼠的 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 血清水平降低。本研究显示, TLCs 可以促进炎症因子 IL-6 和 TNF- α 分泌, 且随着 TLCs 的浓度逐渐增加, IL-6 和 TNF- α 的表达量也逐渐增加。同时, TLCs 可抑制 AR42J 细胞内 miR-146a 的表达, 促进 IRAK1 表达。IRAK1 是介导的 NF- κ B 活化途径的重要元件, NF- κ B 对于炎症反

应和介导炎症因子(例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的释放是重要的,并可加剧炎症损伤^[13]。NF- κ B 在 AP 相关巨噬细胞激活过程中起重要作用^[14]。本研究在 AR42J 细胞中过表达 miR-146a,显著抑制 TLCs 诱导的炎症及 IRAK1 的表达。结合荧光素酶报告基因实验,进一步证明了 miR-146a 可以靶向调控 IRAK1 的表达。这些结果提示 miR-146a 和 IRAK1 极可能是 AP 治疗的潜在靶点。

参考文献

- [1] Boxhoorn L, Voermans R P, Bouwense S A, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*,2020,396(10252):726-34.
- [2] Lee P J, Papachristou G I. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(8):479-96.
- [3] Gukovskaya A S, Gukovsky I, Algül H, et al. Autophagy, inflammation, and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*,2017,153(5):1212-26.
- [4] 郑智,曲元旭,丁乙轩,等. 急性胰腺炎发病机制的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2021,27(2):152-5.
- [5] Su Y L, Wang X, Mann M, et al. Myeloid cell-targeted miR-146a mimic inhibits NF- κ B-driven inflammation and leukemia progression *in vivo*[J]. *Blood*,2020,135(3):167-80.
- [6] Shi Z G, Sun Y, Wang K S, et al. Effects of miR-26a/miR-146a/miR-31 on airway inflammation of asthma mice and asthma children[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(12):5432-40.
- [7] Szebeni G J, Vizler C, Kitajka K, et al. Inflammation and cancer; Extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters[J]. *Mediators Inflamm*,2017,2017:9294018.
- [8] Li X Y, Wang Y F, Li N. Circulating microRNA-146a and microRNA-146b exhibit potential to serve as markers for acute pancreatitis management and prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(24):12770-80.
- [9] Mareninova O A, Jia W, Gretler S R, et al. Transgenic expression of GFP-LC3 perturbs autophagy in exocrine pancreas and acute pancreatitis responses in mice[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11):2084-97.
- [10] Wan J, Yang X, Ren Y, et al. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(4):303.
- [11] Ni Q, Zhang W, Sun K, et al. *In vitro* effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome[J]. *Biomed Rep*,2014,2(1):63-8.
- [12] Souza L J, Coelho A M M A, Sampietre S N M, et al. Anti-inflammatory effects of peritoneal lavage in acute pancreatitis[J]. *Pancreas*,2010,39(8):1180-4.
- [13] Belinga V F, Wu G J, Yan F L, et al. Splenectomy following MCAO inhibits the TLR4 - NF- κ B signaling pathway and protects the brain from neurodegeneration in rats[J]. *J Neuroimmunol*, 2016,293:105-13.
- [14] Zhang Y, Wang Y, Lu M, et al. Modular analysis of bioinformatics demonstrates a critical role for NF- κ B in macrophage activation[J]. *Inflammation*,2014,37(4):1240-53.

MiR-146a ameliorates inflammation and autophagy by targeting IRAK1 in TLCs-induced AR42J cells

Zheng Chuanming, Ji Zhong, Xu Zhipeng, Du Zhaohui, Dou Hehe, Jiang Hai, Wang Zhenjie
(Dept of Emergency Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000)

Abstract Objective To explore the role and mechanism of miR-146a in acute pancreatitis. **Methods** The expression of miR-146a, interleukin-1 receptor associated kinase 1 (IRAK1), inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) was detected by qPCR and ELISA, and the expression of autophagy related molecules LC3 and p62 was detected by Western blot. miR-146a and IRAK1 were overexpressed to detect the expression changes of IL-6, TNF- α , LC3 and p62. A mutant plasmid at the binding site of IRAK1 3' UTR and through luciferase reporter gene assay. **Results** The results showed that taurochenodeoxycholic acid 3-sulphate (TLCs) inhibited miR-146a and IRAK1 expression in a concentration-dependent manner, promoted the expression of IL-6, TNF- α and LC3, and inhibited the expression of p62. Overexpression of miR-146a could block the effect of TLCs to a certain extent. The luciferase reporter gene results showed that miR-146a directly targeted IRAK1 and negatively regulated it. **Conclusion** These results suggested that miR-146a inhibited inflammation and autophagy in TLCs-induced AR42J cells by targeting IRAK1.

Key words miR-146a; IRAK1; acute pancreatitis; autophagy