

# 上调miR-203表达对肝星状细胞增殖及胶原合成的影响

胡丹平, 胡益冰, 徐旺旺, 徐婷燕, 倪顺兰, 付荣泉

胡丹平, 胡益冰, 徐旺旺, 徐婷燕, 付荣泉, 温州医科大学附属第三医院感染科 浙江省瑞安市 325200  
 倪顺兰, 温州医科大学附属第一医院感染科 浙江省温州市 325000

胡丹平, 在读硕士, 主要从事肝纤维化机制研究。

浙江省自然科学基金资助项目, No. Y14H030042

作者贡献分布: 此课题由付荣泉设计; 研究过程由胡丹平、胡益冰及徐旺旺操作完成; 实验数据整理分析由徐婷燕与倪顺兰完成; 论文由胡丹平与付荣泉撰写完成。

通讯作者: 付荣泉, 副主任医师, 博士, 325200, 浙江省瑞安市万松路108号, 温州医科大学附属第三医院感染科。  
 frq6688@126.com

收稿日期: 2015-06-22 修回日期: 2015-07-21

接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-18

## Impact of upregulation of miR-203 on cell proliferation and collagen synthesis in hepatic stellate cells

Dan-Ping Hu, Yi-Bing Hu, Wang-Wang Xu, Ting-Yan Xu, Shun-Lan Ni, Rong-Quan Fu

Dan-Ping Hu, Yi-Bing Hu, Wang-Wang Xu, Ting-Yan Xu, Rong-Quan Fu, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ruian 325200, Zhejiang Province, China  
 Shun-Lan Ni, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China  
 Supported by: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. Y14H030042

Correspondence to: Rong-Quan Fu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 108 Wansong Road, Ruian 325200, Zhejiang Province, China. frq6688@126.com

Received: 2015-06-22 Revised: 2015-07-21

Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the impact of upregulation of miR-203 on cell proliferation and collagen

synthesis in hepatic stellate cells.

**METHODS:** HSC-T6 cells were transfected with miR-203 mimic using Lipofectamine™ 2000, and propagated for 48 h. Total proteins and total RNAs were extracted from these cells. The mRNA and protein expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), type I collagen and type III collagen was measured by RT-qPCR and Western blot, respectively. The proliferation of HSC-T6 cells was assessed using MTT assay.

**RESULTS:** Compared with the negative control group,  $\alpha$ -SMA protein and mRNA expression in the miR-203 mimic group decreased by 75% and 80%, respectively ( $P < 0.01$ ); type I collagen protein and mRNA expression decreased by 56% ( $P < 0.01$ ) and 48% ( $P < 0.05$ ), respectively; type III collagen protein and mRNA expression decreased 45% and 60%, respectively ( $P < 0.05$ ); cellular proliferative activity decreased by  $20\% \pm 5\%$  ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Upregulation of miR-203 can significantly inhibit cell proliferation and collagen synthesis in hepatic stellate cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** miR-203; Hepatic stellate cells;  $\alpha$ -smooth muscle actin; Type I collagen; Type III collagen; Proliferation

Hu DP, Hu YB, Xu WW, Xu TY, Ni SL, Fu RQ. Impact of upregulation of miR-203 on cell proliferation and collagen synthesis in hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(23): 3749-3754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3749.asp> DOI:

## 背景资料

miRNA与肝纤维化发生发展的关系在全世界范围内已有大量研究, 显示肝纤维化组织与肝星状细胞内miR-203表达下调有关。在此基础上, 本文在细胞水平上调miR-203表达, 观察HSC-T6细胞增殖活性和胶原合成变化, 进一步完善miR-203在肝纤维化发生中的作用。

## 同行评议者

朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

## ■ 研发前沿

miRNA与肝纤维化发生发展是近几年肝纤维化研究领域的热点, 重点是miRNA影响肝纤维化机制研究, 目前尚未完全阐明, 仍需进一步深入研究.

<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i23.3749>

## 摘要

**目的:** 观察上调miR-203表达对肝星状细胞增殖活性及胶原合成的影响.

**方法:** 利用Lipofectamine™ 2000将miR-203模拟物(mimics)转染大鼠肝星状细胞(HSC-T6), 培养48 h后, 收集细胞提取总蛋白和总RNA, 分别行Western blot和RT-qPCR, 检测 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I型胶原和III型胶原表达; MTT(噻唑蓝)法检测细胞增殖活性.

**结果:** 与阴性对照组相比, miR-203 mimics组 $\alpha$ -SMA蛋白和mRNA表达分别下降75%和80%(均 $P<0.01$ ); I型胶原蛋白表达下降56%( $P<0.01$ ), mRNA表达下降48%( $P<0.05$ ); III型胶原蛋白与mRNA表达分别下降45%和60%( $P<0.05$ ); HSC-T6细胞增殖活性下降20% $\pm$ 5%( $P<0.01$ ).

**结论:** 上调miR-203表达能显著抑制肝星状细胞增殖及胶原合成.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 微小RNA-203; 肝星状细胞;  $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白; I型胶原; III型胶原; 增殖

**核心提示:** 上调miR-203表达可以明显抑制肝星状细胞增殖活性, 降低胶原合成的能力, 根据本研究结果及以往世界范围内研究显示miR-203在肝纤维化形成过程中起到负调控的作用.

胡丹平, 胡益冰, 徐旺旺, 徐婷燕, 倪顺兰, 付荣泉. 上调miR-203表达对肝星状细胞增殖及胶原合成的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(23): 3749-3754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3749.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i23.3749>

## 0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis)是多种病因引起的肝脏慢性损伤修复过程中肝内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成与降解失衡的病理生理过程<sup>[1]</sup>. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活是肝纤维化形成过程中的关键环节, 激活的HSC分化转移, 拥有肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)表型, 成为ECM的

主要来源<sup>[2,3]</sup>. 微小RNA(microRNA, miRNA)是动物和植物细胞中自然产生的18-24 nt的非编码小RNA<sup>[4]</sup>, 参与调节多种纤维化信号通路和细胞外基质生成<sup>[5]</sup>. 目前已有大量研究<sup>[5-8]</sup>发现miRNAs参与肝纤维化发生. 关于miR-203与肝纤维化的关系, Song等<sup>[9]</sup>研究发现miR-203在肝纤维化组织和转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)处理的大鼠肝星状细胞(HSC-T6)中表达下调, 但miR-203对HSC胶原合成的影响尚不清楚, 本实验将通过上调miR-203表达观察HSC增殖能力及胶原合成的变化, 初步探索miR-203在肝纤维化发生胶原合成过程中的作用.

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 大鼠肝星状细胞株(HSC-T6)温州医科大学附属第一医院肝病中心实验室贮存. 高糖型DMEM和胎牛血清购自美国Gibco公司; Opti-MEM® I Reduced Serum Medium购自Gibco公司; Lipofectamine™ 2000购自美国Invitrogen公司; miR-203模拟物(mimics)和NC-miRNA由上海吉玛制药技术有限公司(GenePharma)合成; TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司; 逆转录试剂盒购自美国Thermo公司; 引物由上海吉玛制药技术有限公司(GenePharma)合成; 荧光实时定量PCR使用日本东洋纺(TOYOBO, Japan)SYBR® Green Real-time PCR Master Mix-Plus; 定量PCR仪使用美国APPLIED BIOSYSTEMS 7500; 内参GAPDH多克隆抗体购自杭州贤至生物科技有限公司(GOOD HERE);  $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和I型、III型胶原单克隆抗体购自美国abcam公司; 辣根过氧化物酶标记羊抗兔和羊抗小鼠二抗购自中国biosharp生物科技有限公司; BCA蛋白浓度检测试剂盒购自中国碧云天生物技术有限公司(Beyotime); MTT细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒购自凯基生物公司(KeyGEN BioTECH).

## 1.2 方法

**1.2.1 大鼠肝星状细胞(HSC-T6)的培养:** HSC-T6细胞接种于25 cm<sup>2</sup>的培养瓶中, 使用含10%胎牛血清(FBS)的高糖型DMEM培养基, 培养在37 °C, 50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱内. 贴壁生长, 24 h换液1次, 3-4 d细胞长满培养瓶底, 用0.25%胰

表 1 PCR引物列表

引物名称	引物序列	扩增大小(bp)
$\beta$ -actin	F: 5'-CGTAAAGACCTCTATGCCAACA-3' R: 5'-GGAGGAGCAATGATCTTGATCT-3'	131
$\alpha$ -SMA	F: 5'-GTGCTGTCCCTCTATGCCTCTGG-3' R: 5'-GGCACGTTGTGAGTCACACCATC-3'	77
Col1a1	F: 5'-GTACATCAGCCCAACCCCAAG-3' R: 5'-CGGAACCTTCGCTTCCATACTC-3'	95
Col3a1	F: 5'-GACTGCCCAACCCAGAGATC-3' R: 5'-TACCATCAGGAATGACAGGAGCAG-3'	88
Rno-miR-203	F: 5'-CGATGCTGTGAAATGTTTAGGGAC-3' R: 5'-TATGGTTTTGACGACTGTGTGAT-3'	67
U6	F: 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3' R: 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'	70

F: 上游引物; R: 下游引物.

## ■ 相关报道

Song等发现大鼠肝纤维化组织与活化的肝星状细胞miR-203和瞬时受体阳离子通道亚家族V成员4(transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4, TRPV4)表达下调, 生物信息学预测TRPV4是miR-203的靶基因, 通过上调miR-203表达观察到肝星状细胞增殖活性下调; 双荧光素酶报告基因实验证实TRPV4与miR-203的靶向关系.

酶消化传代1次.

1.2.2 细胞转染: 6孔板接种细胞, 每孔接种细胞约 $(1.0-2.5) \times 10^5$ 个, 加入不含抗生素的完全培养基(含10%胎牛血清), 37 °C, 50 mL/L CO<sub>2</sub>培养24 h, 细胞融合度约70%, 换不完全培养基(不含胎牛血清的Opti-MEM培养基)继续培养约10-12 h. 根据Lipofectamine™ 2000说明书转染等量miR-203模拟物(mimics)和NC-miRNA, 继续培养4-6 h后换含2%胎牛血清培养基, 继续培养48 h提取总蛋白和总RNA.

1.2.3 RT-qPCR: HSC-T6细胞转染48 h后使用TRIzol试剂提取细胞总RNA, 用赛默飞(Thermo, USA)RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit试剂盒逆转录合成cDNA, 用日本东洋纺(TOYOBO, Japan)SYBR® Green Real-time PCR Master Mix-Plus试剂盒进行实时荧光定量PCR, PCR循环使用两步法: 95 °C 15 s; 60 °C 60 s, 扩增40个循环. 引物由上海吉玛制药技术有限公司(GenePharma)合成(表1).

1.2.4 总蛋白提取和Western blot法: HSC-T6细胞转染48 h, 弃旧培养基, 磷酸盐缓冲液(PBS液)冲洗, 每孔加入150-250  $\mu$ L RIPA(Radio Immunoprecipitation Assay)裂解液, 按组收集培养板内细胞与RIPA裂解液混合物至1.5 mL EP管中, 冰上裂解30 min, 4 °C 10000 r/min 10 min, 上清分装至新EP管中, BCA蛋白浓度检测试剂盒测蛋白浓度, -80 °C长期保存. 取10-20  $\mu$ g总蛋白进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 并使用PVDF膜转膜, 5%BSA

封闭90 min, 一抗4 °C孵育过夜, TBS-T(含0.2% Tween-20, 20 mmol/L Tris-HCl, 150 mmol/L NaCl)洗膜4次, 每次7 min; 二抗室温孵育1 h, TBS-T再次洗膜4次, 每次7 min, 应用Bio-Rad凝胶成像分析仪采集并分析结果. 一抗分别为兔抗大鼠GAPDH(1 : 1000), 兔抗大鼠 $\alpha$ -SMA单克隆抗体(1 : 1000); 小鼠抗大鼠I型胶原和III型胶原单克隆抗体(1 : 500). 二抗分别为辣根过氧化物酶标记羊抗兔和羊抗小鼠的抗体(1 : 8000).

1.2.5 细胞增殖与细胞毒性实验(MTT法): 采用噻唑蓝(MTT)比色法. 取对数生长期细胞约 $1 \times 10^4$ 个/孔加入96孔板, 分3组, 分置于37 °C, 50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱内培养24 h, 换无血清培养基继续培养10-12 h, 转染后6 h换液继续培养48 h, 每孔加入50  $\mu$ L  $1 \times$  MTT, 37 °C孵育4 h, 使MTT还原为甲臞. 去上清, 每孔加入150  $\mu$ L二甲亚砜(DMSO)溶解甲臞, 酶标仪490 nm处检测每孔的吸光度值(A值). 根据MTT试剂盒说明书计算细胞增殖活性.

**统计学处理** 用SPSS20.0统计软件进行统计学分析, 实验数据均采用mean  $\pm$  SD表示, 两样本均数比较采用t检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 HSC-T6细胞转染miR-203 mimics后miR-203表达的变化 荧光显微镜观察转染HSC-T6细胞的转染效率达80%以上, 如图1A, B; RT-qPCR结

### 创新盘点

miR-203在肝纤维化发生中的作用研究尚少, Song等研究发现上调miR-203表达抑制肝星状细胞增殖活性, 本文通过实验进一步发现上调miR-203表达抑制肝星状细胞胶原的合成。

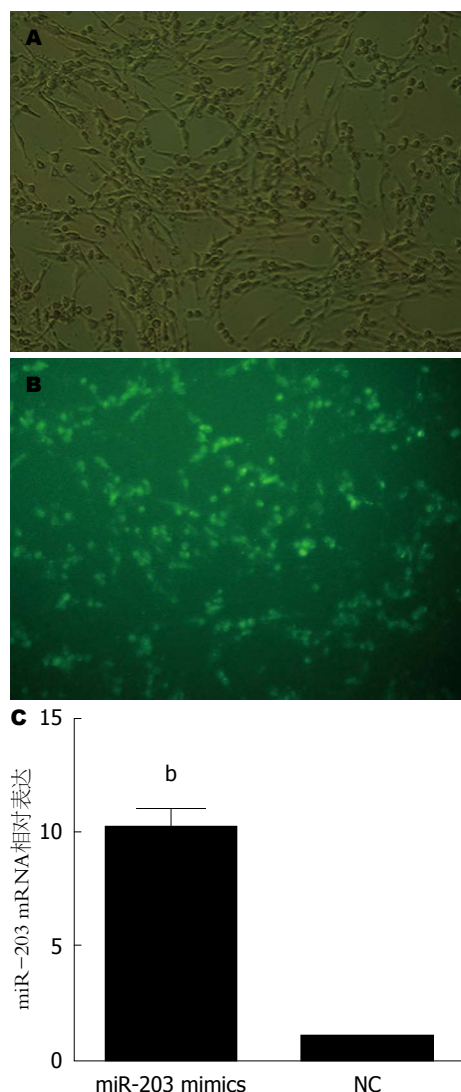


图1 miR-203 mimics 转染HSC-T6. A: 荧光显微镜白光观察( $\times 200$ ); B: 荧光显微镜荧光观察( $\times 200$ ); C: RT-qPCR检测转染后miR-203表达水平。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs NC组。

果提示miR-203 mimics和阴性对照组(NC组)相比miR-203表达明显上升, miR-203 mimics组是阴性对照组的10倍( $P < 0.01$ )(图1C)。

2.2 上调miR-203对HSC-T6细胞 $\alpha$ -SMA表达的影响 与阴性对照组相比, Western blot结果显示miR-203组较NC组 $\alpha$ -SMA蛋白相对表达减少约75%( $P < 0.01$ )(图2A, B); RT-qPCR结果显示miR-203 mimics较NC组 $\alpha$ -SMA mRNA相对表达量减少约80%( $P < 0.01$ )(图2C)。结果提示上调miR-203表达可抑制HSC-T6表达 $\alpha$ -SMA。

2.3 上调miR-203表达对HSC-T6细胞胶原合成的影响 与阴性对照组(NC组)相比, Western blot结果显示miR-203 mimics组较阴性对照组III型胶原蛋白相对表达量减少约45%( $P < 0.05$ ), I型胶原蛋白相对表达量减少约56%( $P < 0.01$ )(图

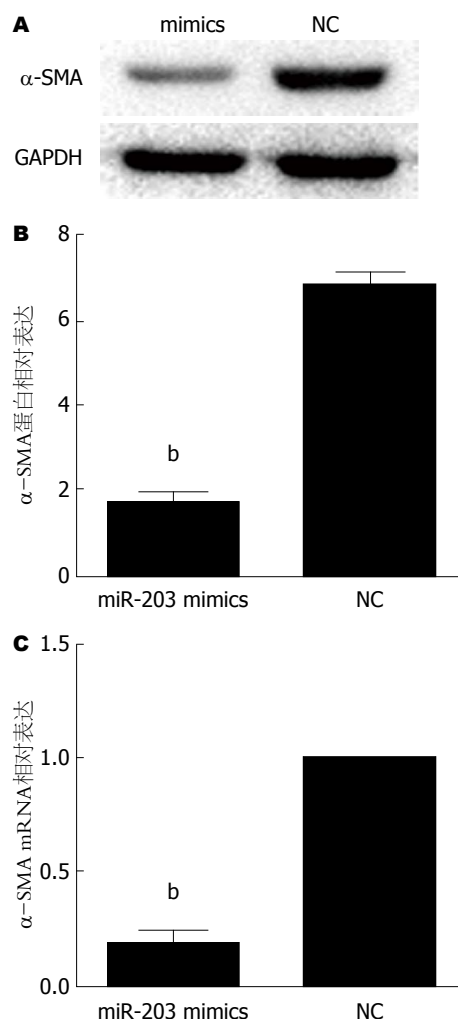


图2 Western blot与RT-qPCR检测 $\alpha$ -SMA表达变化. A: Western blot检测; B:  $\alpha$ -SMA蛋白的相对表达量; C: RT-qPCR检测 $\alpha$ -SMA mRNA的相对表达量。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs NC组。 $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白。

3A, B); RT-qPCR结果显示miR-203 mimics组较阴性对照组III型胶原mRNA相对表达下降约60%( $P < 0.05$ ), I型胶原mRNA相对表达下降约48%( $P < 0.05$ )(图3C)。结果提示上调miR-203表达可抑制HSC-T6合成I型和III型胶原。

2.4 上调miR-203表达对HSC增殖活性的影响 MTT比色法结果分析显示miR-203 mimics组A值为 $0.86 \pm 0.05$ , NC组为 $0.65 \pm 0.07$ , miR-203 mimics组增殖活性较NC组下降约20% $\pm$ 5%( $P < 0.01$ )。结果提示上调miR-203表达可抑制HSC-T6增殖活性。

### 3 讨论

肝纤维化是慢性肝脏疾病进展为肝硬化的中心环节, 目前有动物实验和临床研究<sup>[10]</sup>发现肝纤维化存在逆转可能, 如果能阻止、减弱甚至

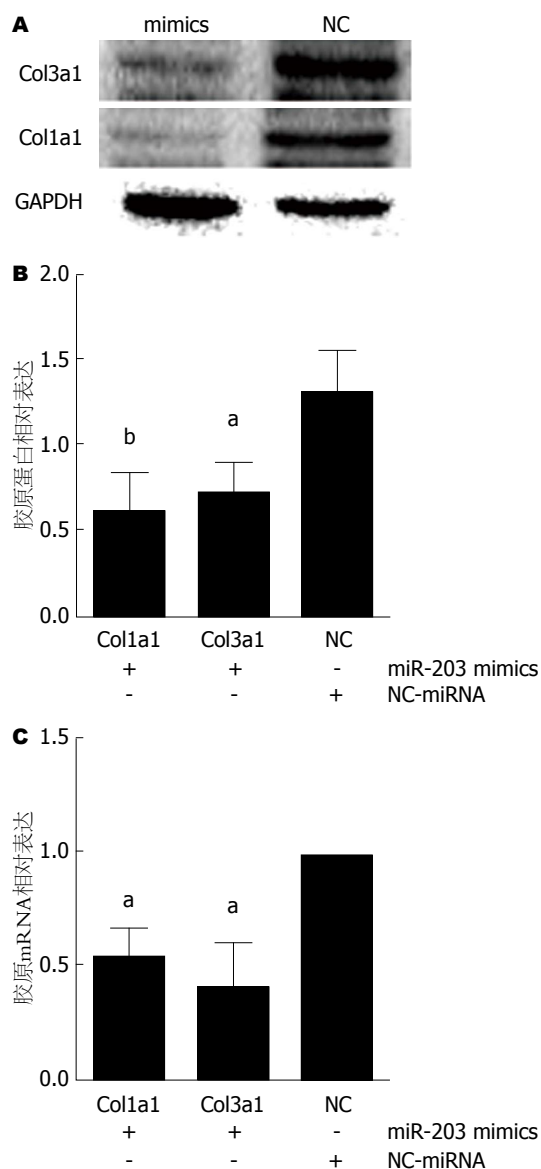


图3 Western blot与RT-qPCR检测胶原I型和胶原III型表达变化。A: Western blot结果; B: 蛋白的相对表达量; C: Col1a1与Col3a1 mRNA的相对表达量。\* $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs NC组。

逆转肝纤维化发生发展,将会很大程度上改善慢性肝脏疾病预后。近年来肝纤维化一直是肝病研究领域的重点,目前为止尚无有效治疗肝纤维化的方法<sup>[11]</sup>。

ECM合成与降解失衡,并在肝内沉积是肝纤维化发生的关键环节<sup>[12]</sup>。抑制、降解ECM是目前研究肝纤维化治疗策略重点方向之一<sup>[12,13]</sup>。I型胶原和III型胶原是ECM的主要成分,是研究肝纤维化的重要标志<sup>[1]</sup>。 $\alpha$ -SMA具有收缩功能,HSC活化后大量分泌,是研究肝纤维化发生发展灵敏的指标之一<sup>[14]</sup>。

miRNAs是内源性小分子非编码RNA,目

前已有较多研究<sup>[7,8,15-17]</sup>显示miRNAs参与肝纤维化发生发展,研究通过调节miRNAs表达观察对肝纤维化发生的影响,从而探索miRNA对肝纤维化潜在的治疗作用。Song等<sup>[9]</sup>通过研究发现肝纤维化发生时miR-203表达下调,但该研究中miR-203对HSC胶原合成的影响尚不清楚,本实验通过转染miR-203 mimics上调miR-203表达时观察到HSC-T6细胞I型胶原、III型胶原及 $\alpha$ -SMA表达明显下降;细胞增殖试验(MTT法)观察到上调miR-203表达后HSC-T6增殖能力明显下降,本次研究结果显示miR-203对HSC胶原合成具有负向调节作用,进一步完善了对miR-203在肝纤维化发生中作用的研究,然而,本实验尚未涉及miR-203影响HSC胶原合成的调节机制,需要进一步研究阐明。本实验设计限于细胞水平研究,有待于更广泛的研究进一步阐明miR-203在肝纤维化发生发展中的作用,为将来研究肝纤维化治疗策略提供帮助。

#### 应用要点

此文章进一步完善了miR-203在肝纤维化发生中的作用,为将来研究深入肝纤维化治疗策略提供帮助。

#### 参考文献

- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229 [PMID: 19396960]
- Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 618-633 [PMID: 10440206]
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- Vettori S, Gay S, Distler O. Role of MicroRNAs in Fibrosis. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 130-139 [PMID: 22802911 DOI: 10.2174/1874312901206010130]
- He X, Xie J, Zhang D, Su Q, Sai X, Bai R, Chen C, Luo X, Gao G, Pan W. Recombinant adeno-associated virus-mediated inhibition of microRNA-21 protects mice against the lethal schistosome infection by repressing both IL-13 and transforming growth factor beta 1 pathways. *Hepatology* 2015; 61: 2008-2017 [PMID: 25546547 DOI: 10.1002/hep.27671]
- Yu F, Guo Y, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p activates hepatic stellate cells through targeting of Smad7. *Lab Invest* 2015; 95: 781-789 [PMID: 25915722 DOI: 10.1038/labinvest.2015.58]
- Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]

# 同行评价

本文在细胞水平上研究了上调miR-203表达对肝星状细胞增殖活性及胶原合成的影响, 研究在设计、方法上有自己的特点, 有一定意义。

- 9 Song Y, Zhan L, Yu M, Huang C, Meng X, Ma T, Zhang L, Li J. TRPV4 channel inhibits TGF- $\beta$ 1-induced proliferation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2014; 9: e101179 [PMID: 25013893 DOI: 10.1371/journal.pone.0101179]
- 10 Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM* 2012; 105: 813-817 [PMID: 22647759 DOI: 10.1093/qjmed/hcs069]
- 11 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436 [PMID: 20585339 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97]
- 12 Kawada N. Evolution of hepatic fibrosis research. *Hepatol Res* 2011; 41: 199-208 [PMID: 21338451 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00776.x]
- 13 Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 265-280 [PMID: 17261089 DOI: 10.1042/CS20060242]
- 14 Russo MW, Firpi RJ, Nelson DR, Schoonhoven R, Shrestha R, Fried MW. Early hepatic stellate cell activation is associated with advanced fibrosis after liver transplantation in recipients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2005; 11: 1235-1241 [PMID: 16184580 DOI: 10.1002/lt.20432]
- 15 Wang XW, Heegaard NH, Orum H. MicroRNAs in liver disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 1431-1443 [PMID: 22504185 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.007]
- 16 Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, Li Y, Wang SS, Torok NJ, Wu J, Zern MA. Liver fibrosis causes downregulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G101-G106 [PMID: 19892940 DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2009]
- 17 Feng X, Tan W, Cheng S, Wang H, Ye S, Yu C, He Y, Zeng J, Cen J, Hu J, Zheng R, Zhou Y. Upregulation of microRNA-126 in Hepatic Stellate Cells May Affect Pathogenesis of Liver Fibrosis Through the NF- $\kappa$ B Pathway. *DNA Cell Biol* 2015; 34: 470-480 [PMID: 25974152 DOI: 10.1089/dna.2014.2760]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

