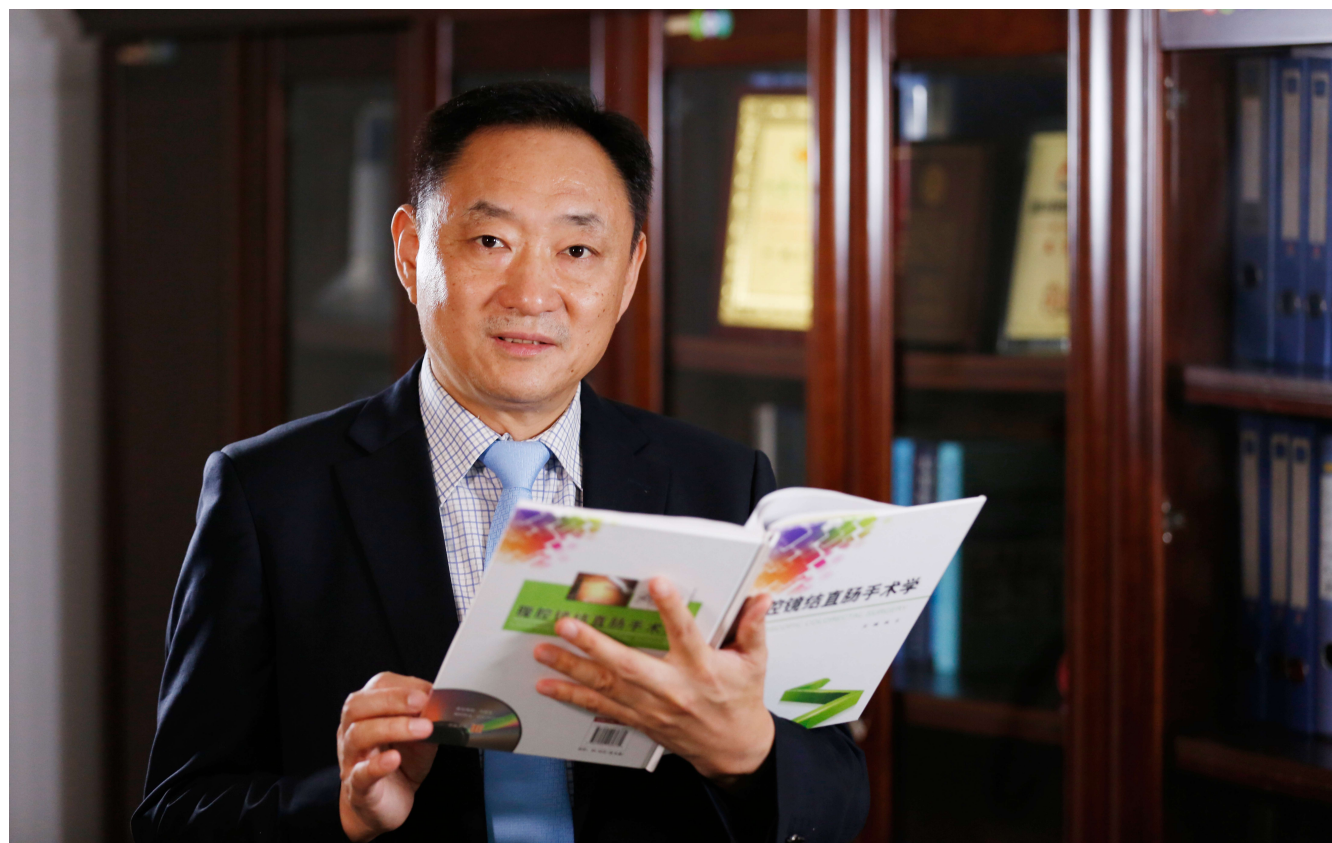


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 6 月 28 日 第 27 卷 第 12 期 (Volume 27 Number 12)



12/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

目次

2019年6月28日 第27卷 第12期 (总第632期)

述评

- 727 炎症性肠病与情绪障碍

李思慧, 吴巧凤

基础研究

- 734 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析
- KLF5*
- 在胃癌中的表达及其与患者预后相关性

冯福梅, 张磊

- 742 下调miRNA-214表达抑制胃癌SGC-7901/DDP细胞顺铂耐药、迁移和上皮间质转化

朱艳, 刘玮丽, 吴明东, 庄永卫, 叶淑芳, 施旭红

- 748 miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究

熊凯, 陈建, 傅庆洋

临床研究

- 756 腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石5年随访效果分析

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛

- 761 思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对炎症因子的影响

陈前安, 宁宏伟, 王燕霞

文献综述

- 767 食管微生态与食管疾病

马双, 王赛宇, 朱兰平, 陈鑫, 王邦茂

- 773 炎症性肠病患者自我管理的研究进展

曹丹, 朱秀琴

会议纪要

- 778 参加2018年欧洲消化疾病周(UEG Week 2018)约稿及当地旅游

李香

临床实践

- 790 原发性肝癌细胞癌抗血管生成治疗后血管内皮生长因子及血流灌注参数变化

仲康, 张亦青, 陈华

消 息

- 760 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
761 《世界华人消化杂志》参考文献要求
772 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

魏东, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 解放军联勤保障部队第九八九医院全军肛肠外科研究所主任, 享受国务院政府特殊津贴, 军队优秀人才二类岗位津贴. 现任中国医师协会理事, 中国医师协会肛肠医师分会副会长兼总干事, 全军结直肠病学专业委员会主任委员等. 长期从事胃肠疾病的临床和科研工作, 主要研究大肠癌的早期诊断、大肠癌肝肺转移机制的研究、中低位直肠癌保肛手术、胃结直肠肿瘤的腹腔镜微创手术、盆底影像和便秘的诊断与治疗等. 承担省部级以上科研基金7项, 获河南省和军队科技进步一等奖各1项, 河南省和军队科技进步二等奖14项; 发表论文60余篇, 其中SCI 28篇, 单篇最高影响因子22.56, 发明专利18项, 专著5部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 12 Jun 28, 2019

EDITORIAL

- 727 Emotional dysfunction and inflammatory bowel disease

Li SH, Wu QF

BASIC RESEARCH

- 734 Analysis of
- KLF5*
- expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomine and Kaplan-Meier Plotter

Feng FM, Zhang L

- 742 Downregulation of miRNA-214 inhibits cisplatin resistance, cell migration, and epithelial interstitial transformation in gastric cancer SGC-7901/DDP cells

Zhu Y, Liu YL, Wu MD, Zhuang YW, Ye SF, Shi XH

- 748 MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3

Xiong K, Chen J, Fu QY

CLINICAL RESEARCH

- 756 Five-year follow-up outcomes of laparoscopic choledochoscopy via the cystic duct for choledocholithiasis in patients with gallstones and common bile duct stones

Ding GQ, Zhu JG, Wang D, Guo W, Zhang ZT

- 761 Si Liankang for treatment of non-infectious diarrhea in children: Clinical efficacy and effect on inflammatory factors

Chen QA, Ning HW, Wang YX

REVIEW

- 767 Esophageal microbiota and esophageal diseases

Ma S, Wang SY, Zhu LP, Chen X, Wang BM

- 773 Advances in research on self-management model for patients with inflammatory bowel disease

Cao D, Zhu XQ

Conference Summary

- 778 Attending the United European Gastroenterology Week 2018 to invite manuscripts and local travel in Austria

Li X

CLINICAL PRACTICE

- 786 Changes of serum vascular endothelial growth factor and perfusion parameters in hepatocellular carcinoma after anti-angiogenic therapy

Zhong K, Zhang YQ, Chen H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 12 Jun 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Dong, Chief Physician, MD, Ph.D. Supervisor, 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, No. 2 Huaxia Road, Jianxi District, Luoyang 471000, Henan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究

熊凯, 陈建, 傅庆洋

熊凯, 傅庆洋, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

陈建, 义乌市中心医院胃肠外科 浙江省义乌市 322000

熊凯, 住院医师, 研究方向为急诊医学.

作者贡献分布: 实验设计由熊凯与傅庆洋完成; 研究过程由熊凯、陈建及傅庆洋完成; 研究所用试剂由陈建提供; 数据分析与写作由熊凯、陈建及傅庆洋共同完成.

通讯作者: 熊凯, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东街道江东中路699号, 义乌市中心医院急诊科. kailobao@163.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2019-03-29

修回日期: 2019-04-28

接受日期: 2019-06-10

在线出版日期: 2019-06-28

MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3

Kai Xiong, Jian Chen, Qing-Yang Fu

Kai Xiong, Qing-Yang Fu, Department of Emergency Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Jian Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Kai Xiong, Resident Physician, Department of Emergency Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Middle Road, Jiangdong Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. kailobao@163.com

Received: 2019-03-29

Revised: 2019-04-28

Accepted: 2019-06-10

Published online: 2019-06-28

Abstract BACKGROUND

Severe acute pancreatitis (AP) is a serious disease with acute onset, rapid progression, and high mortality. The etiology of AP is complicated. In recent years, studies have found that miRNAs play an important role in the occurrence and development of AP. Elucidating the mechanisms of miRNAs in AP is helpful for the treatment and prevention of AP. MiR-7 is associated with the progression of various tumors such as gastric cancer, lung cancer, breast cancer, and glioma, but few studies have been performed in AP.

AIM

To investigate the effect of miR-7 on proliferation and apoptosis of AP acinar cells and the potential mechanism involved.

METHODS

An AP model was constructed by treating pancreatic acinar AR42J cells with cerulein. AR42J cells were divided into different groups: normal control (NC) group, cerulein group, miR-con group (transfected with miR-con), miR-7 group (transfected with miR-7 mimics), anti-miR-con group (transfected with anti-miR-con), anti-miR-7 group (transfected with anti-miR-7), cerulein + anti-miR-con group (transfected anti-miR-con after cerulein treatment), cerulein + anti-miR-7 group (transfected with anti-miR-7 after cerulein treatment), cerulein + pcDNA group (transfected with pcDNA after cerulein treatment), cerulein + pcDNA-specific protein 3 (Sp3) group (transfected

with pcDNA-Sp3 after cerulein treatment), cerulein + anti-miR-7 + si-con group (co-transfected with anti-miR-7 and si-con after cerulein treatment), and cerulein + anti-miR-7 + si-Sp3 group (co-transfected with anti-miR-7 and si-Sp3 after cerulein treatment). Transfections were performed using the liposome method. The levels of amylase (AMY), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in AR42J cells treated with cerulein were detected by ELISA. qRT-PCR was used to detect miR-7 and Sp3 mRNA expression in AR42J cells treated with cerulein. Western blot was used to detect Sp3 protein expression. Flow cytometry was used to detect apoptosis, and dual luciferase reporter gene assay was used to detect fluorescence activity.

RESULTS

After treatment of AR42J cells with cerulein, the levels of AMY, TNF- α , and IL-6 all increased first, reaching the peak at 8 h, and then decreased, suggesting that the modeling was successful. Compared with the NC group, the expression of miR-7 in the cerulein group was significantly increased, while the expression of Sp3 mRNA and protein was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the cerulein + anti-miR-con group, the expression of miR-7 in the cerulein + anti-miR-7 group was significantly decreased, and the apoptosis rate was also significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the cerulein + pcDNA group, the expression of Sp3 protein in the cerulein + pcDNA-Sp3 group was significantly increased, and the apoptosis rate was significantly decreased ($P < 0.05$). MiR-7 negatively regulated the expression of Sp3, and inhibition of Sp3 expression reversed the inhibitory effect of miR-7 knockdown on the apoptosis of AR42J cells treated with cerulein.

CONCLUSION

MiR-7 knockdown can inhibit apoptosis of acinar cells in AP via mechanisms possibly related to targeted regulation of SP3. These findings can provide new targets and ideas for the diagnosis and treatment of AP.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-7; Specific protein 3; Acute pancreatitis; Apoptosis

Xiong K, Chen J, Fu QY. MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 748-755

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/748.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.748>

摘要 背景

重症急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种发病急、进展快、死亡率高的严重疾病,其病因复杂,近年来研究发现,miRNA在AP的发生和发展中发挥重要作用,研究miRNA在AP中的机制对于AP的治疗、预防等有一定的帮助。而miR-7与胃癌、肺癌、乳腺癌、胶质瘤等多种肿瘤的进展相关,但在AP中研究鲜有报道。

目的

研究miR-7对AP腺泡细胞增殖、凋亡的影响及潜在的作用机制。

方法

用雨蛙素处理大鼠胰腺腺泡AR42J构建AP模型,设置NC组、Cerulein组、miR-con组(转染miR-con)、miR-7组(转染miR-7 mimics)、anti-miR-con组(转染anti-miR-con)、anti-miR-7组(转染anti-miR-7)、Cerulein+anti-miR-con组(Cerulein处理后转染anti-miR-con)、Cerulein+anti-miR-7组(Cerulein处理后转染anti-miR-7)、Cerulein+pcDNA组(Cerulein处理后转染pcDNA)、Cerulein+pcDNA-特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)组(Cerulein处理后转染pcDNA-Sp3)、Cerulein+anti-miR-7+si-con组(Cerulein处理后共转染anti-miR-7和si-con)、Cerulein+anti-miR-7+si-Sp3组(Cerulein处理后共转染anti-miR-7和si-Sp3),用脂质体法转染至AR42J细胞。ELISA法检测雨蛙素处理AR42J细胞的淀粉酶(Amylase, AMY)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)的表达; qRT-PCR检测雨蛙素处理AR42J细胞中miR-7、Sp3 mRNA的表达水平; Western Blot检测Sp3蛋白表达; 流式细胞术检测细胞凋亡; 双荧光素酶报告基因检测实验检测荧光活性。

结果

雨蛙素处理AR42J细胞后, AMY、TNF- α 、IL-6的表达均呈现先升高后下降的趋势,且均在8 h时达到最大,建模成功。相较于NC组, Cerulein组miR-7的表达水平显著升高; Sp3 mRNA和蛋白的表达水平显著降低($P < 0.01$)。相较于Cerulein+anti-miR-con组, Cerulein+anti-miR-7组miR-7的表达水平显著下降,细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$)。相较于Cerulein+pcDNA组, Cerulein+pcDNA-Sp3组Sp3蛋白的表达水平显著升高,细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$)。miR-7靶向负调控Sp3; 抑制Sp3表达逆转了敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的凋亡抑制作用。

结论

敲减miR-7表达可以抑制AP腺泡细胞凋亡,其机制可

能与靶向调控SP3有关. 可为AP诊断和治疗提供新靶点和新思路.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-7; 特异性蛋白3; 急性胰腺炎; 凋亡

核心提要: miR-7在雨蛙素构建的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)模型细胞中高表达, miR-7靶向负调控特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3), 敲减miR-7表达可以通过上调Sp3抑制AP腺泡细胞凋亡.

熊凯, 陈建, 傅庆洋. miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(12): 748-755

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/748.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.748>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的一种急腹症, 其发病率呈逐年上升趋势, 死亡率也一直较高^[1]. AP的致病因素很多, 发病机制尚未完全清楚, 有研究发现腺泡细胞凋亡和AP的严重程度呈负相关, 可以通过促进腺泡细胞的凋亡减轻AP的严重程度^[2]. 抑制GRP78可以促进胰腺腺泡细胞凋亡, 减轻雨蛙素诱导的胰腺炎症的严重程度^[3]. miR-7是miRNA家族的成员之一, 不仅参与多种组织器官的发育, 且与临床相关疾病的发生发展密切相关^[4]. miR-7在胃炎组织中miR-7低表达, 下调其表达可促进细胞增殖, 引起炎症促使癌症发生^[5]. 上调miR-7的表达能抑制人胰腺癌AsPC-1和BxPC-3细胞增殖和侵袭能力, 促进细胞凋亡^[6]. miR-7在小鼠急性肺损伤模型中上调表达, 通过调控KLF4可以改善急性肺损伤^[7]. miR-7在肾癌组织中高表达, 可作为肾癌早期诊断、治疗乃至预后判断的新的生物标记物^[8]. mmiR-7在口腔鳞状细胞癌中低表达, 与上皮间质转化过程高度相关^[9]. 此外miRNA也与AP的诊断和预后相关^[10]. 研究发现miR-494在AP条件下表达升高, 可以抑制胰腺腺泡细胞凋亡^[11]. miR-216a在AP中高表达, 可作为生物标记物用来早期诊断^[12]. 而miR-7在AP中的研究较少, 基于此, 本实验旨在研究miR-7对AP腺泡细胞增殖和凋亡的影响及相关机制, 为AP的早期诊断、治疗和预后提供新靶点和临床依据.

1 材料和方法

1.1 材料 大鼠胰腺腺泡AR42J购自中国科学院上海细胞库. 雨蛙素购自美国Sigma公司; 胎牛血清、RPMI 1640培养基均购自美国Gibco公司; RNA提取试剂盒、反转

录试剂盒和qPCR试剂盒购自日本Takara公司; 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自上海联科生物技术有限公司; Western Blot试剂盒购自上海信裕生物技术有限公司; BCA试剂盒、膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙啶(PI)试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; Lipofectamine™ 2000转染试剂盒购自美国Invitrogen公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国Promega公司; 细胞板、流式细胞仪购自赛默飞公司; 载体质粒均由金瑞斯生物科技公司构建.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及AP建模: 大鼠胰腺腺泡AR42J细胞常规培养于含10% FBS的RPMI 1640培养基, 置于37 °C, 含5%CO₂恒温箱培养. 每2-3 d传代一次. 造模前一天取AR42J细胞接种于6孔板上, 培养24 h后加入15 nmol/L的雨蛙素, 震荡混匀后继续培养, 取0 h、4 h、8 h、12 h、24 h时间点的细胞, 收集备用.

1.2.2 细胞分组和转染: 取常规培养的大鼠胰腺腺泡AR42J细胞消化后接种于96孔板中, 待细胞生长至80%融合进行相关实验, 分为NC组、Cerulein组(添加15 nmol/L雨蛙素)、miR-con组(转染miR-con)、miR-7组(转染miR-7 mimics)、anti-miR-con组(转染anti-miR-con组)、anti-miR-7组(转染anti-miR-7).

取造模成功的AR42J细胞消化后接种于96孔板中, 待细胞生长至80%融合, 更换为无血清培养基同步化12 h, 随后进行转染. 转染分为转染分为Cerulein+anti-miR-con组(转染anti-miR-con)、Cerulein+anti-miR-7组(转染anti-miR-7)、Cerulein+pcDNA(转染pcDNA)、Cerulein+pcDNA-特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)组(转染pcDNA-Sp3 mimics)、anti-miR-7+si-con组(共转染anti-miR-7和si-con)、anti-miR-7+si-Sp3(共转染anti-miR-7和si-Sp3)组, 转染按照Lipofectamine™ 2000试剂盒进行操作.

1.2.3 ELISA法检测淀粉酶(amylase, AMY)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达: 取雨蛙素处理后各个时间点的细胞, 离心取上清, 按ELISA试剂盒说明书进行检测.

1.2.4 qRT-PCR分析miR-7和Sp3 mRNA表达水平: 按照Trizol说明书提取总RNA, 用反转录试剂盒逆转录成cDNA, 按照AceQ qPCR SYBR® Green Mix说明书进行qRT-PCR方法扩增. 循环条件为95 °C 30 s, 60 °C 30 s; 72 °C 30 s, 共40个循环; 60 °C延长5 min. 相对表达量采用2^{-ΔΔCt}法计算.

1.2.5 Western Blot检测Sp3蛋白表达: 提取各组细胞蛋白, 用BCA蛋白定量试剂盒进行蛋白定量. 各组蛋白上样量60 μg, SDS-PAGE后, 经电转将蛋白转移至PVDF膜

上. 用5%脱脂牛奶室温封闭90 min, 分别加入相应的一抗, 4℃孵育过夜, PBS洗涤3次, 每次5 min; 再加入相对应的二抗室温孵育2 h, PBS洗涤3次, 每次10 min, 后在暗室中曝光显影, 再浸入定影, 最后洗去残液晾干, 将胶片用Quantity One凝胶分析软件处理, 测定各组蛋白条带的吸光度, 以目的条带和 β -actin条带的比值作为蛋白表达水平.

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡: 用不含EDTA的胰酶消化细胞, 离心收集各组细胞, PBS漂洗2次, 加结合缓冲液重悬细胞. 依据试剂盒说明书, 先后加入Annexin V-FITC和PI避光孵育. 流式细胞仪检测激发波长488 nm和发射波长530 nm处的荧光强度. 实验重复3次.

1.2.7 荧光素酶报告基因检测实验检测miR-7对Sp3的靶向调控: TargetScan数据库显示Sp3 3'UTR区域有miR-7结合位点. 构建野生型和突变型基因靶点Sp3的3'UTR-荧光素酶表达载体(WT-Sp3和MUT-Sp3), 取对数生长期大鼠胰腺腺泡AR42J细胞接种于24孔板(5×10^4 个/孔), 待细胞生长至80%融合时, 用Lipofectamine™ 2000将WT-Sp3和MUT-Sp3组细胞分别转染miR-con和miR-7. 依据说明书要求, 使用荧光素酶报告基因检测仪进行双荧光素酶报告实验测定. 实验结果以荧光素酶活性和Renilla活性的比值进行统计学分析. 实验重复3次.

统计学处理 采用SPSS 20.00进行统计学分析. 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组比较行 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 检测雨蛙素处理AMY, TNF- α 和IL-6的表达 酶联免疫吸附(ELISA)法检测结果(图1)显示, 与0 h相比, 雨蛙素处理4 h、8 h、12 h、24 h后AMY、TNF- α 、IL-6的表达均呈现先升高后下降的趋势, 且均在8 h时达到最大.

2.2 雨蛙素处理AR42J后miR-7和Sp3的表达 qRT-PCR检测结果(图2A和B)显示, 雨蛙素处理AR42J后miR-7的表达水平显著升高, Sp3 mRNA的表达水平显著下降($P < 0.01$). Western Blot检测结果(图2C和D)显示, 与对照组相比, 雨蛙素处理后Sp3蛋白的表达水平显著下降($P < 0.01$). 可见, 雨蛙素处理AR42J促进miR-7的表达, 抑制Sp3的表达.

2.3 敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞凋亡的影响 qRT-PCR检测结果(图3A)显示, 雨蛙素处理AR42J后miR-7的表达水平显著升高, 相较于Cerulein+anti-miR-con组, Cerulein+anti-miR-7组miR-7的表达水平显著下降($P < 0.05$). 流式细胞仪检测结果(图3B)显示, 雨蛙素处理AR42J后细胞凋亡率显著升高, Cerulein+anti-miR-7组于Cerulein+anti-miR-con组, AR42J细胞的凋亡率显著降低

($P < 0.01$). 可见, 敲减miR-7可以抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡.

2.4 miR-7靶向Sp3 通过TargetScan数据库预测到Sp3与miR-7存在结合位点(图4A). 荧光素酶报告基因检测实验结果(图4B)显示, 转染野生型Sp3基因表达载体WT-Sp3后, 相较于miR-con组, miR-7组AR42J细胞的荧光素酶活性显著降低($P < 0.01$); 而转染突变型Sp3基因表达载体MUT-Sp3后, 相较于miR-con组, miR-7组AR42J细胞的荧光素酶活性差异不显著. Western Blot检测结果(图4C)显示, 相较于miR-con组, miR-7组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著降低; 而相较于anti-miR-con组, anti-miR-7组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著升高($P < 0.01$). 可见, miR-7可以靶向调控Sp3.

2.5 过表达Sp3抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡 Western Blot检测结果(图5A)显示, 相较于NC组, Cerulein组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著降低; 相较于Cerulein+pcDNA组, Cerulein+pcDNA-Sp3组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著升高($P < 0.01$). 流式细胞仪检测结果(图5B)显示, 相较于NC组, Cerulein组AR42J细胞凋亡率显著升高; 相较于Cerulein+pcDNA组, Cerulein+pcDNA-Sp3组AR42J细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$). 可见, 过表达Sp3抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡.

2.6 抑制Sp3表达逆转敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞凋亡的影响 Western Blot检测结果(图6A)显示, 雨蛙素处理AR42J细胞后, 相较于anti-miR-con组, anti-miR-7组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著升高; 相较于anti-miR-7+si-con组, anti-miR-7+si-Sp3组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著降低($P < 0.01$). 流式细胞仪检测结果(图6B)显示, 相较于anti-miR-con组, anti-miR-7组AR42J细胞凋亡率显著降低; 相较于anti-miR-7+si-con组, anti-miR-7+si-Sp3组AR42J细胞凋亡率显著升高($P < 0.01$). 可见, 抑制Sp3表达可以逆转敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的抑制凋亡作用.

3 讨论

AP是胰腺的急性炎症性病变, 可分为轻症、中度重症和重症三类, 越严重预后效果越差, 死亡率越高, 严重影响人类身体和生命健康^[13]. 重症AP常伴有休克、腹膜炎、败血症、肠道功能障碍、凝血功能异常、全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭, 还会并发糖尿病等^[14]. 近年来研究发现miRNA在AP中扮演着重要的角色, 参与AP的发生发展^[15]. 如miR-9在AP中高表达^[16]; 在急性水肿性胰腺炎中上调miR-92b表达, 胰腺腺泡细胞的凋亡率增加^[17]; 下调miR-383的表达可以提高AP时细

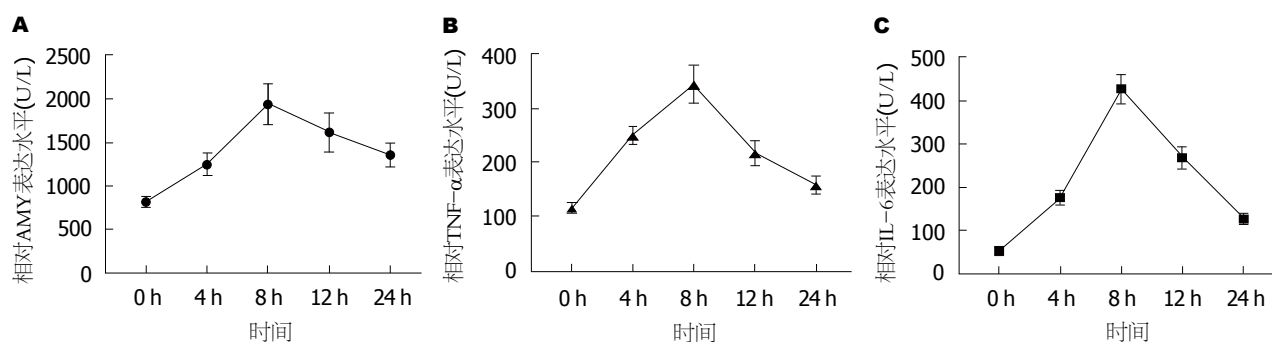


图 1 雨蛙素处理AR42J后AMY、TNF- α 和IL-6表达的影响. A: ELISA检测AR42J细胞上清液中AMY的含量; B: ELISA检测AR42J细胞上清液中TNF- α 的含量; C: ELISA检测AR42J细胞上清液中IL-6的含量.

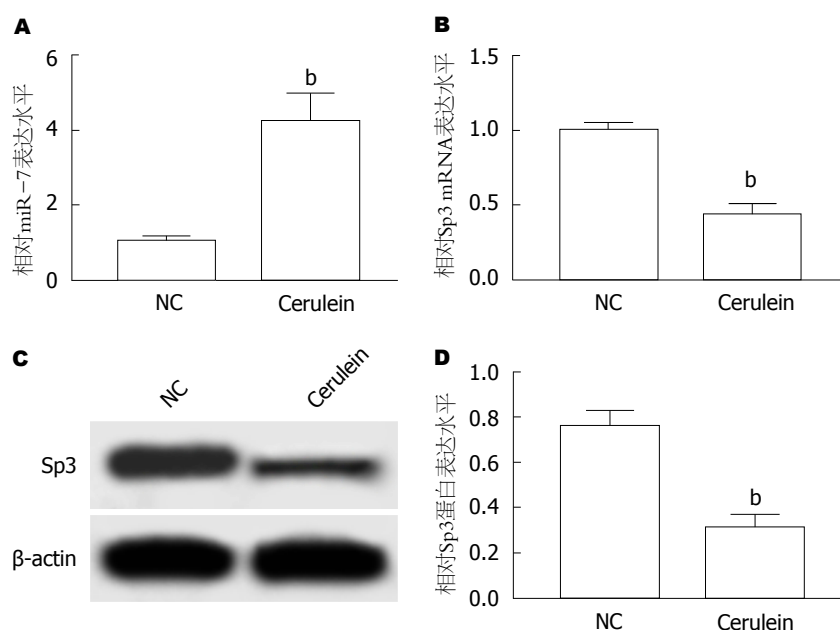


图 2 雨蛙素处理AR42J细胞后miR-7和Sp3的表达. A: qPCR检测AR42J细胞中miR-7的表达; B: qPCR检测AR42J细胞中Sp3 mRNA的表达; C和D: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达. ^b $P < 0.01$, 与NC组相比较.

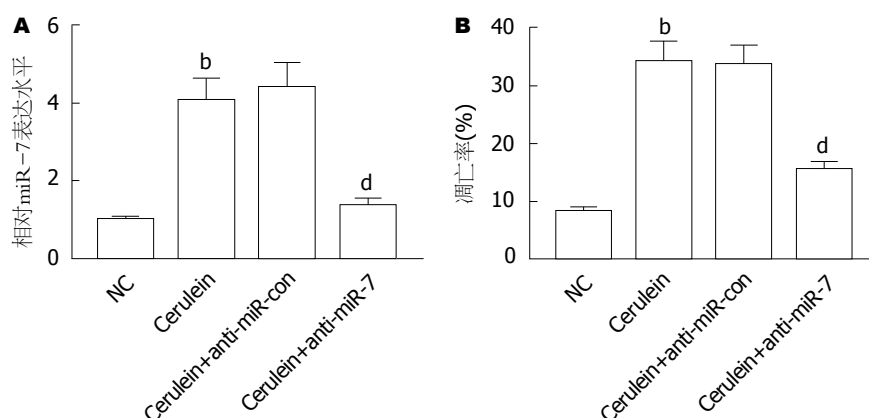


图 3 敲减miR-7抑制雨蛙素处理AR42J细胞诱导细胞凋亡. A: qPCR检测AR42J细胞中miR-7的表达; B: 流式细胞术检测AR42J细胞凋亡率. ^b $P < 0.01$, 与NC组相比较; ^d $P < 0.01$, 与Cerulein+anti-miR-con组相比较.

胞自噬水平^[18]; miR-21在AP腺泡细胞中低表达, 抑制其表达可抑制雨蛙素诱导的细胞凋亡, 进而加重胰腺炎的

发展^[19]. 而miR-7在AP病人中高表达, 可作为AP病变的诊断和预后生物标志物^[20]. 本研究结果显示, 在雨蛙素

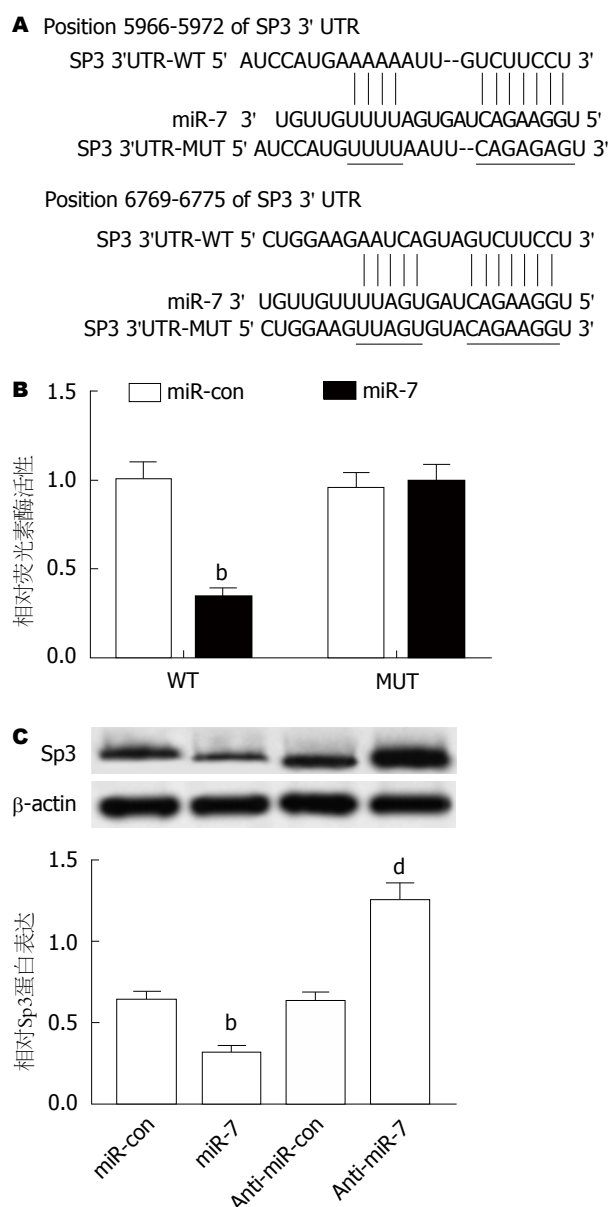


图4 miR-7靶向调控Sp3的表达. A: miR-7与Sp3 mRNA的3'UTR互补序列; B: miR-7与Sp3的双荧光素酶报告实验; C: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达. ^b $P < 0.01$, 与miR-con组相比较; ^d $P < 0.01$, 与anti-miR-con组相比较.

处理后的AR42J细胞中miR-7的表达水平显著升高, 而敲减miR-7抑制雨蛙素处理的AR42J细胞凋亡.

Sp3是Sp蛋白家族中的一员, 多数情况下是转录抑制因子^[21]. 研究发现Sp3通过调控其下游增殖相关的基因的表达调控肿瘤的增殖和凋亡^[22]. 转录因子Sp3在肝癌^[23]、胰腺癌^[24]中高表达, 与肿瘤恶性程度和患者术后复发率相关. Sp3可以增强胃癌细胞的增殖、凋亡、迁移及侵袭能力^[25]. Sp3在乳腺癌中高表达, 参与其发生发展及复发转移过程^[26]. Sp3可以抑制白血病细胞增殖、促进其凋亡及增强化疗药物的耐药性^[27]. miR-223通过靶向调控Sp3可促进ATP结合盒转运蛋白A1表达进而增

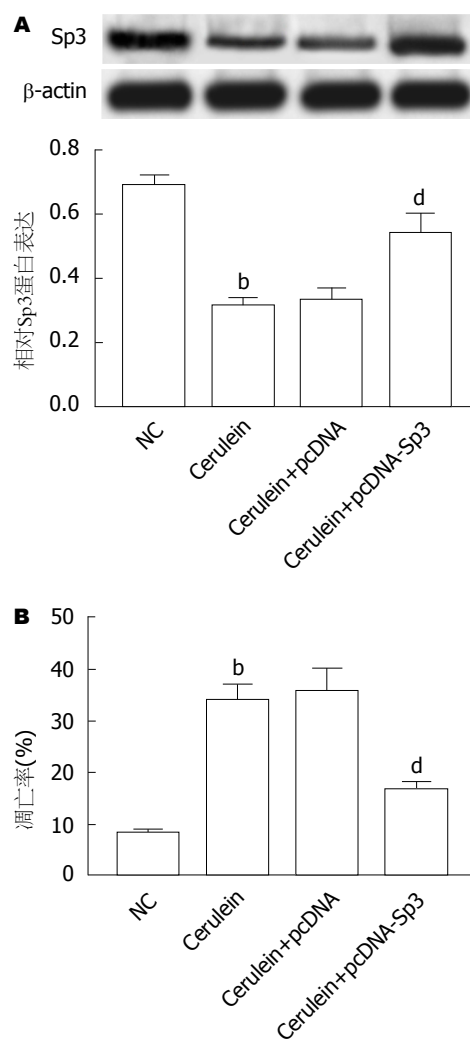


图5 过表达Sp3抑制雨蛙素处理AR42J细胞诱导细胞凋亡. A: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达; B: 流式细胞术检测AR42J细胞凋亡率. ^b $P < 0.01$, 与NC组相比较; ^d $P < 0.01$, 与Cerulein+pcDNA组相比较.

强细胞胆固醇流出^[28]. 而Sp3关于在胰腺炎中的作用极其机制的研究较少, 付强等^[29]发现Sp3通过被miR-135a抑制其表达而促进大鼠AP中AR42J细胞的凋亡. 本研究的结果显示, 雨蛙素处理AR42J后Sp3的表达水平显著下降, 过表达Sp3可以抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡. miR-7靶向负调控Sp3, 抑制Sp3表达可以逆转敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的抑制凋亡作用.

总之, miR-7可通过靶向调控SP3影响AP腺泡细胞的凋亡. 研究miR-7在AP发病机制中的作用及临床价值, 为诊断和治疗AP提供新靶点和新思路.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因较多且机制较为

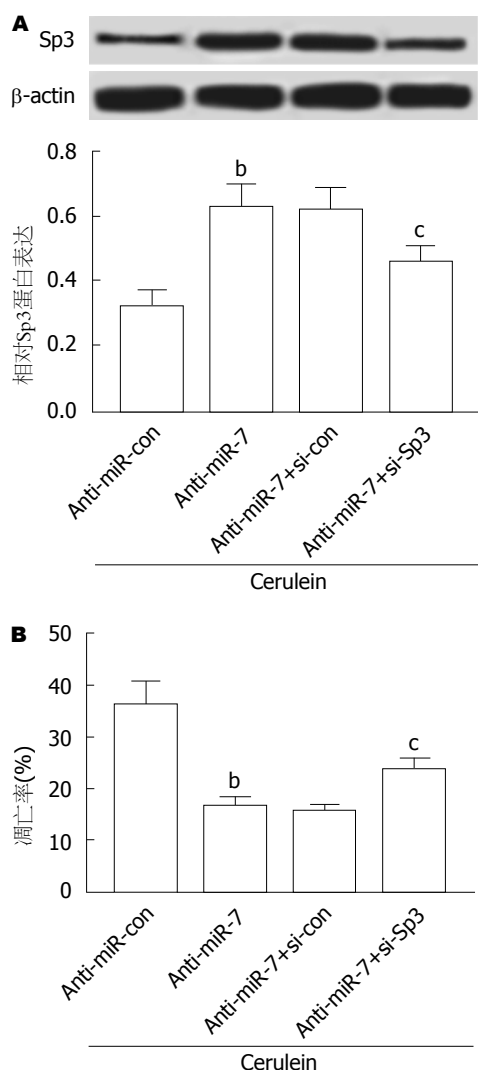


图6 敲减miR-7和抑制Sp3表达对雨蛙素处理AR42J细胞凋亡的影响。A: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达; B: 流式细胞术检测AR42J细胞凋亡率。^b $P<0.01$, 与anti-miR-con组相比较; ^c $P<0.01$, 与anti-miR-7+si-con组相比较。

复杂, 并发症较多, 根据其严重程度主要分为轻型AP和重症AP。轻型经治疗后恢复较好, 但重症AP早期症状不典型, 且发展迅速, 后期恶化严重可导致多器官功能衰竭, 致死率高。早诊断重症AP, 及时治疗, 提高治愈率是现阶段临床工作的重点。我国目前AP主要病因胆道疾病, 高脂血症, 过度酒精, 暴饮暴食等。治疗方式有内科治疗和手术治疗。而要准确、恰当、及时的治疗需要对其机制更为了解, 腺泡细胞死亡方式是AP的研究的一个重点, 主要包括凋亡、坏死、程序性凋亡、自噬和焦亡等, 部分研究证明腺泡细胞死亡方式影响AP病情转归, 凋亡能减轻炎症反应, 而坏死加重炎症反应。而本文主要是从miRNA方面研究其对AP凋亡的影响及其可能的作用机制。从一个更小的分子层面进行研究以期以后的临床治疗提供理论基础和依据。

实验动机

本研究的主题是miRNA-7对AP增殖凋亡的影响, 拟解决的关键问题是了解miRNA-7是如何影响AP细胞的增殖和凋亡, 以及其和特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)之间的关系及他们对AP的影响, 拓展AP的发生发展机制, 为以后临床上的诊断治疗等提供新思路 and 依据。

实验目标

研究的主要目标即miRNA-7, Sp3, AP之间的联系, 研究得到miRNA-7和Sp3均在AP中异常表达, 敲减miRNA-7和过表达Sp3均可抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡, 且miR-7靶向负调控Sp3。可以从调控AP凋亡的途径来调控其进展, 为其治疗提供新思路。

实验方法

本研究首先是用雨蛙素处理大鼠胰腺腺泡来构建AP的模型, 通过ELISA法检测淀粉酶(amylase, AMY)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的水平变化检验模型构建成功。转染miRNA-7和Sp3的过表达和抑制表达载体质粒, 通过流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot检测Sp3蛋白表达, qRT-PCR检测miRNA-7和Sp3 mRNA表达水平, 荧光素酶报告基因检测实验检测miR-7与Sp3之间的靶向关系。

实验结果

本实验的结果是在雨蛙素构建的AP模型细胞中, miR-7的表达水平显著升高; Sp3的表达水平显著降低($P<0.01$)。敲减miR-7、过表达Sp3腺泡细胞凋亡率降低。miR-7靶向负调控Sp3; 抑制Sp3表达逆转了敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的凋亡抑制作用。达到了本实验的目的, 对该领域AP的发病进展机制又多了一份理论依据。以后可以进一步从临床方面进行应用。

实验结论

miR-7靶向负调控Sp3; 敲减miR-7、过表达Sp3抑制腺泡细胞凋亡。可以通过调控miR-7影响AP的进展。从miRNA角度去研究其对AP的影响拓宽了研究的范围, 可更深层次多角度的去了解AP。

展望前景

本研究仅是在实验的小鼠上进行研究, 有一定的局限性, 仅限于理论层面, 对于到人的影响还有一定的距离。本研究未来研究的方向是进一步深入的研究调控miR-7和Sp3对治疗AP小鼠的影响及其可能会产生的现象等。最佳方法是寻找更接近于真实AP的小鼠或者与人AP更

为相似的受体。

4 参考文献

- 张芬, 杨柳, 王浩, 邹江, 刘可, 王慷慨, 王念. 急性胰腺炎的研究进展. 现代生物医学进展 2016; 16: 2983-2986 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.15.049]
- 陈婧华, 陈昱, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2478-2483 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.24.008]
- Liu Y, Yang L, Chen KL, Zhou B, Yan H, Zhou ZG, Li Y. Knockdown of GRP78 promotes apoptosis in pancreatic acinar cells and attenuates the severity of cerulein and LPS induced pancreatic inflammation. *PLoS One* 2014; 9: e92389 [PMID: 24643222 DOI: 10.1371/journal.pone.0092389]
- 褚风云, 郭萌萌, 陈超, 徐林. 微小RNA-7的研究进展. 现代免疫学 2016; 36: 345-349
- 叶晶, 孙沛林, 朴英实. 炎症下调的miR-7促进胃癌发生. 中国病理生理杂志 2015; 10: 1845-1846 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.10.184]
- 方斌斌. 姜黄素通过上调miR-7抑制人胰腺癌细胞生长的机制研究. 蚌埠医学院 2015
- Zhao J, Chen C, Guo M, Tao Y, Cui P, Zhou Y, Qin N, Zheng J, Zhang J, Xu L. MicroRNA-7 Deficiency Ameliorates the Pathologies of Acute Lung Injury through Elevating KLF4. *Front Immunol* 2016; 7: 389 [PMID: 27774091 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00389]
- 周宝永, 陈独群, 余祖虎, 张强, 任瑞, 池泽萍, 王亚东, 李彩玲, 秦洁. miR-7在肾癌中的表达及临床意义研究. 中国煤炭工业医学杂志 2014; 17: 517-521 [DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564.201404001]
- 裴浩, 黄莹莹, 李海朋, 芮航, 夏冬景. miR-7在口腔鳞状细胞癌中的表达及潜在临床意义. 安徽医科大学学报 2018; 53: 1048-1052 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.012]
- 贾重阳, 张辰龙, 张小强. microRNAs在急性胰腺炎中的研究新进展. 中华卫生应急电子杂志 2017; 3: 180-182 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2017.03.015]
- 孙涛. 急性胰腺炎血清miRNAs表达及miR-494调节胰腺腺泡细胞凋亡的机制研究. 第二军医大学 2016
- 谢沛. 血浆miR-216a高表达在急性胰腺炎中的临床意义. 第二军医大学 2013
- 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. 中国实用内科杂志 2004; 24: 706-708 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2004.12.002]
- 许承, 苏江林, 汤礼军. 重症急性胰腺炎并发急性肾衰竭的危险因素研究进展. 西南国防医药 2018; 28: 98-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2018.05.039]
- 吴金雁, 金士毛, 王小云, 孙辉. 急性胰腺炎相关microRNA研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 386-388 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.06.008]
- 韩非, 王春友, 章孟, 詹苏东, 田葵, 阳历, 刘颖. 血浆miR-9在小鼠急性胰腺炎向慢性胰腺炎转化过程中的表达及意义. 中华实验外科杂志 2012; 29: 560 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2012.03.082]
- 付强, 张宏伟, 秦涛, 刘传江, 胡明星, 唐强, 王玉柱, 薛飞, 张莉. 微小RNA-92b在大鼠急性胰腺炎中对腺泡细胞凋亡的影响. 中华实验外科杂志 2013; 30: 1672-1675 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.08.037]
- 郑绍越, 黄永明, 杨正鹏, 苗壮, 薛东波. miRNA-383对急性胰腺炎腺泡细胞自噬的影响作用. 现代生物医学进展 2017; 17: 66-69 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.016]
- 刘娜, 姚艳粉, 原双. miR-21对急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响及机制. 中国老年学杂志 2018; 38: 147-149 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.059]
- Lu P, Wang F, Wu J, Wang C, Yan J, Li ZL, Song JX, Wang JJ. Elevated Serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 Are Noninvasive Biomarkers of Acute Pancreatitis. *Dis Markers* 2017; 2017: 7293459 [PMID: 29332987 DOI: 10.1155/2017/7293459]
- 薛丽香, 翁默, 吴军峰, 张宗玉, 童坦君. Sp1和Sp3介导的转录调控. 中国生物化学与分子生物学报 2006; 22: 106-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2006.02.004]
- Chadalapaka G, Jutooru I, Chintharlapalli S, Papineni S, Smith R 3rd, Li X, Safe S. Curcumin decreases specificity protein expression in bladder cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 5345-5354 [PMID: 18593936 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6805]
- 莫伟嘉, 李佳, 陆会平, 冯振博. 转录因子Sp3在肝细胞癌中的表达意义. 重庆医学 2016; 45: 356-361 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.022]
- 李翀, 唐纯娜. 转录因子Sp3表达与胰腺癌临床病理特征及预后的关系. 中国现代医学杂志 2015; 25: 12-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.18.003]
- 蔡芝玲. TFF2与转录因子Sp3相互作用及在胃癌细胞中的功能学研究. 厦门大学 2012
- 陈南东, 莫伟嘉, 冯振博. Sp3在乳腺癌中的表达意义. 广西医科大学学报 2014; 31: 393-396 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2014.03.061]
- 马卫东. 转录因子Sp1、Sp3对K562白血病细胞增殖、凋亡及耐药性影响的研究. 河北医科大学 2006
- Vickers KC, Landstreet SR, Levin MG, Shoucri BM, Toth CL, Taylor RC, Palmisano BT, Tabet F, Cui HL, Rye KA, Sethupathy P, Remaley AT. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14518-14523 [PMID: 25246565 DOI: 10.1073/pnas.1215767111]
- 付强, 秦涛, 刘传江, 陈琳, 楚皓源, 胡明星, 王玉柱, 张宏伟. 微小RNA-135a通过抑制其靶基因Sp3的表达促进大鼠胰腺腺泡细胞凋亡. 中华实验外科杂志 2016; 33: 666-669 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.03.035]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

