世界华人消化杂志
https://www.wjgnet.com
二零一九年八月八日
第二十七卷
第十五期

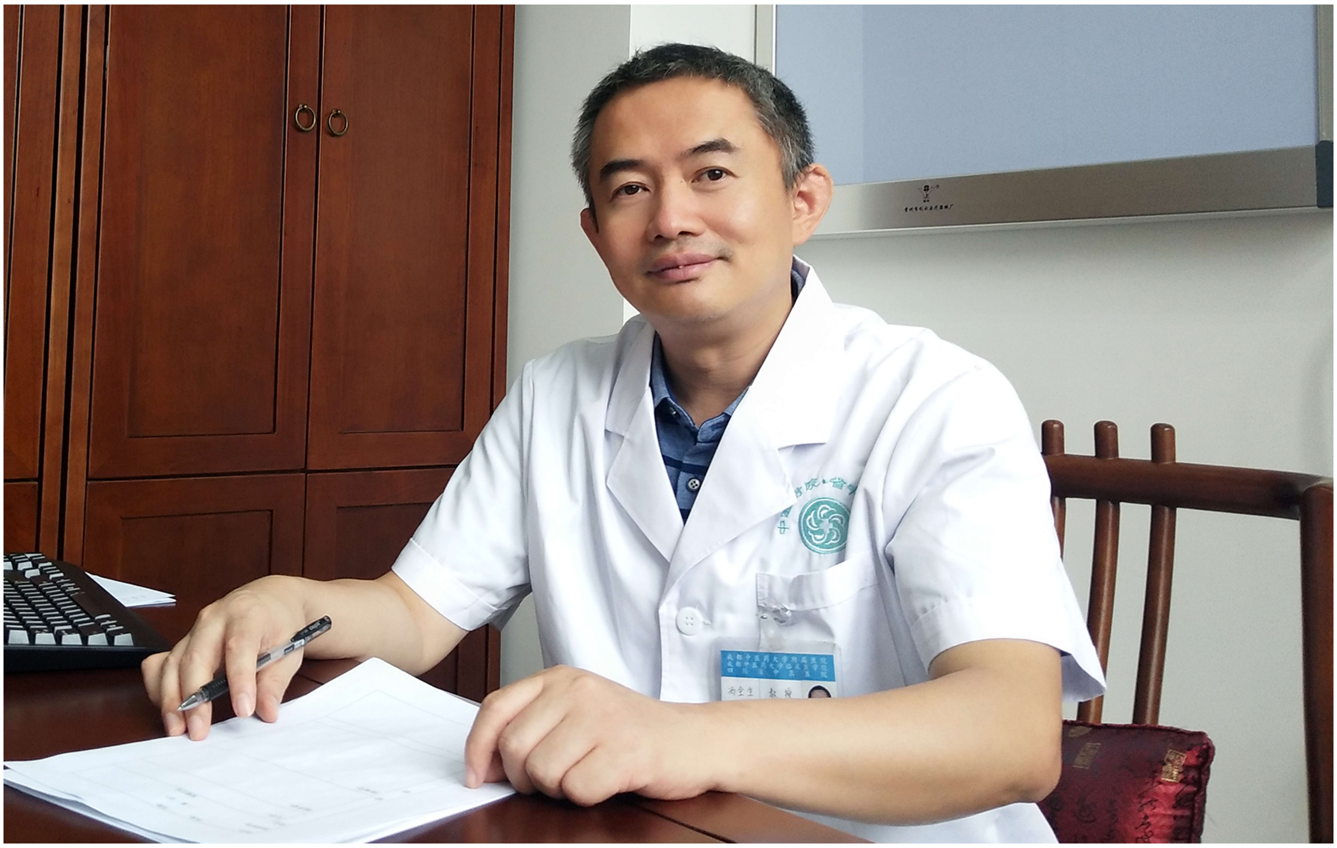
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 8 月 8 日　　第 27 卷　　第 15 期　　(Volume 27 Number 15)



15/2019

《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.

ISSN 1009-3079
15 >
9 771009 307056

WCJD 世界华人消化杂志®

目　　次

2019年8月8日 第27卷 第15期 (总第635期)

述评

913 胃癌耐药形成中微小RNA作用机制的研究进展

檀碧波, 李勇

基础研究

918 miR-216a-5p调控XIAP对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响

丁谦谦, 楼定进, 王海英

927 miR-181a-5p靶向PIAS1对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎腺泡细胞损伤的影响

王晓华, 陈铁江, 楼一波

临床研究

936 基于临床大数据对反流性食管炎相关影响因素的分析

陈思旭, 尚占民, 郝建宇, 赵前前, 孙晶, 魏玉娜

943 新发糖尿病与胰腺癌的相关临床研究

董文珠, 于海涛, 王群英, 田字彬

948 三间隙引流术在腺源性肛周脓肿治疗中有效性和安全性的前瞻性队列研究

张心怡, 金黑鹰, 王灿, 王俊, 张春霞, 叶晓瑞, 杨阳, 刘建磊, 朱雅

文献综述

954 5-羟色胺及其受体与肠易激综合征肠道动力异常的关系研究进展

王殷姝, 王恩康, 孟杨杨, 毕紫娟, 袁建业

临床实践

961 艾司奥美拉唑联合康复新治疗幽门螺杆菌阴性胃溃疡的疗效研究

马丽丽, 罗庆盛, 陶金红

病例报告

967 IgG4相关自身免疫性胰腺炎合并脾静脉血栓导致胃底静脉曲张破裂出血: 1例病例报告

梅雪灿, 王曦, 孔德润

972 以急性消化道大出血为表现的青年小肠多发间质瘤1例并文献复习

马兴彬, 刘丽娟, 牛琼, 尚炳英, 李扬扬, 刘成霞

消息

947 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
960 《世界华人消化杂志》栏目设置
971 《世界华人消化杂志》正文要求
976 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

冯全生, 成都中医药大学二级教授, 四川省名中医, 四川省学术技术带头人, 全国第三批名老中医药专家学术经验继承人. 现任中国中医药研究促进会温病分会会长, 中华中医药学会感染病分会、防治艾滋病分会、学术流派传承分会副主任委员, 世中联温病专业委员会副会长. 任全国"十三五"规划教材《温病学》主编. 长于慢性胃肠病、脂肪肝、肝硬化、消化道肿瘤等的治疗. 主持国家科技重大专项和国家重点研发计划、国家自然基金等多项国家级课题. 近5年公开发表SCI、中文核心等论文60余篇. 曾获四川省优秀教学成果、四川省和市科技进步奖等.

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 2019-08-08
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: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 15 Aug 8, 2019

EDITORIAL

913 Role of microRNAs in drug resistance of gastric cancer cells
Tan BB, Li Y

BASIC RESEARCH

918 Regulatory effect of miR-216a-5p on XIAP-mediated differentiation, proliferation, and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis
Ding QQ, Lou DJ, Hai-Ying Wang HY

927 Effect of miR-181a-5p targeting PIAS1 on cerulein-induced acute pancreatitis-induced acinar cell injury
Wang XH, Chen TT, Lou YB

CLINICAL RESEARCH

936 Analysis of risk factors for reflux esophagitis based on clinical big data platform
Chen SX, Shang ZM, Hao JY, Zhao QQ, Sun X, Wei YN

943 Temporal patterns of new-onset diabetes in pancreatic cancer
Dong WZ, Yu HT, Wang QY, Tian ZB

948 A prospective cohort study of safety and efficacy of three-cavity clearance in treatment of perianal cryptoglandular abscess
Zhang XY, Jin HY, Wang C, Wang J, Zhang CX, Ye XR, Yang Y, Liu JL, Zhu Y

REVIEW

954 Advances in understanding relationship between 5-hydroxytryptamine and its receptors and intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome
Wang YS, Wang EK, Meng YY, Bi ZJ, Yuan JY

CLINICAL PRACTICE

961 Esomeprazole combined with Kangfuxin for treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric ulcer: Efficacy and impact on inflammatory factor expression
Ma LL, Luo SQ, Tao HJ

CASE REPORT

967 IgG4-related autoimmune pancreatitis combined with splenic vein thrombosis leading to variceal bleeding of the fundus: A case report
Mei XC, Wang X, Kong DR

972 Multiple intestinal stromal tumors in a young patient with acute gastrointestinal hemorrhage: A case report and literature review
Ma XB, Liu LJ, Niu Q, Shang BY, Li YY, Liu CX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 15 Aug 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng Quan-sheng, Professor of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, No.1166, Liutai Avenue, Wenjiang District, Chengdu 611137, Sichuan 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 August 8, 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: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
DOI: 10.11569/wcjd.v27.i15.918

世界华人消化杂志 2019年8月8日; 27(15): 918-926
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-216a-5p调控XIAP对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响

丁谦谦, 楼定进, 王海英

丁谦谦, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

楼定进, 义乌市中心医院全科医学 浙江省义乌市 322000

王海英, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

丁谦谦, 本科, 主治医师, 研究方向为急诊治疗.

作者贡献分布: 丁谦谦与王海英对此文所作贡献两均等; 此课题由丁谦谦与王海英设计; 研究过程由丁谦谦、楼定进与王海英操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由楼定进提供; 数据分析由丁谦谦、楼定进完成; 本论文写作由丁谦谦、楼定进与王海英完成.

通讯作者: 丁谦谦, 主治医师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道四季一区21栋1单元501, 义乌市中心医院急诊科. hedw0022605hexi@163.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2019-04-29
修回日期: 2019-05-29
接受日期: 2019-07-26
在线出版日期: 2019-08-08

Regulatory effect of miR-216a-5p on XIAP-mediated differentiation, proliferation, and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis

Qian-Qian Ding, Ding-Jin Lou, Hai-Ying Wang

Qian-Qian Ding, General Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Ding-Jin Lou, Department of Emergency Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Hai-Ying Wang, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qian-Qian Ding, Department of Emergency Medicine, Chief Physician, No. 501, Building 21, Sijiyi District, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. hedw0022605hexi@163.com

Received: 2019-04-29
Revised: 2019-05-29
Accepted: 2019-07-26
Published online: 2019-08-08

Abstract

BACKGROUND
Severe acute pancreatitis (AP) is a common critical illness in the digestive system. It is difficult to treat clinically and has a high mortality rate, which seriously endangers patients' lives. In recent years, the differential expression of multiple miRNAs has been found to be closely related to the development, diagnosis, and prognosis of AP. Further exploration of the role of miRNAs in the development, complications, and other aspects of AP may provide new clues to the diagnosis and treatment of AP. It has been found that miR-216a-5p can inhibit the invasion of lung cancer cells by down-regulating MMP16; miR-216a-5p can inhibit the proliferation of bladder cancer cells and promote their apoptosis by targeting the *PAK2* gene. In addition, miR-216a-5p can inhibit the malignant progression of small cell lung cancer and affect the proliferation, migration, and tumorigenesis of prostate cancer cells. Although it has been found that miR-216a is highly expressed in peripheral blood of patients with AP, the effect and mechanism of miR-216a-5p in the proliferation and apoptosis of AP cells are still unclear.

AIM
To investigate the effects of miR-216a-5p on proliferation and apoptosis of AP acinar cells and the potential mechanism involved.

METHODS
Pancreatic acinar AR42J cells were treated with cerulein to construct an AP model. The cells were then transfected with miR-NC, miR-216a-5p mimic, anti-miR-NC, anti-miR-216a-5p, pcDNA3.1, pcDNA3.1-XIAP, anti-miR-216a-5p + si-NC, and anti-miR-216a-5p + si-XIAP by the liposome method. The expression of miR-216a-5p in AR42J cells was detected by qRT-PCR, and protein expression was detected by Western blot. MTT assay was used to detect cell viability, flow cytometry was used to detect apoptosis, and dual luciferase reporter gene assay was used to detect fluorescence activity.

Results
The expression of miR-216a-5p was significantly increased after treatment of AR42J cells with cerulein (P < 0.05). Cell viability was significantly increased and the apoptosis rate was significantly decreased by inhibiting the expression of miR-216a-5p and overexpressing XIAP; the expression levels of Cyclin D1 and Bcl-2 proteins were significantly increased, and the expression levels of P21 and Bax proteins were significantly decreased (P < 0.05). MiR-216a-5p negatively regulated the expression of XIAP, and inhibition of XIAP expression reversed the inhibitory effect of miR-216a-5p in proliferation promotion and apoptosis inhibition of cerulein-treated AR42J cells.

Conclusion
Inhibition of miR-216a-5p expression can inhibit the apoptosis of pancreatic acinar cells and promote their proliferation via mechanisms that may be related to the targeted regulation of XIAP. Our findings may provide new targets and new ideas for the diagnosis and treatment of AP.

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

Key words: MiR-216a-5p; XIAP; Acute pancreatitis; Proliferation; Apoptosis

Ding QQ, Lou DJ, Hai-Ying Wang HY. Regulatory effect of miR-216a-5p on XIAP-mediated differentiation, proliferation, and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(15): 918-926
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i15/918.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i15.918

摘要

背景
重症急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见的危重急症, 临床救治难度大, 病死率高, 严重危及患者生命. 近几年来多种miRNA在AP中的差异表达, 与其发生发展及诊断和预后密切相关, 进一步探索其在AP发生发展、并发症等各环节的作用有助于为AP的诊断和治疗提供新的思路和方法. 研究发现miR-216a-5p通过下调MMP16可抑制肺癌细胞的侵袭; miR-216a-5p通过靶向抑制*PAK2*基因可抑制膀胱癌细胞的增殖能力, 促进细胞凋亡. miR-216a-5p可抑制小细胞肺癌的恶性进展, 影响前列腺癌细胞的增殖、迁移和宫颈癌细胞的肿瘤发生. 仅发现miR-216a在AP患者外周血中高表达, 但miR-216a-5p在AP的增殖凋亡中的影响及作用机制尚不清楚.

目的
研究miR-216a-5p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(caerulein, CAE)处理大鼠胰腺腺泡AR42J构建AP模型, 设置miR-NC组(转染miR-NC)、miR-216a-5p组(miR-216a-5p mimics)、anti-miR-NC组(转染anti-miR-NC)、anti-miR-216a-5p组(转染anti-miR-216a-5p)、pcDNA3.1组(转染pcDNA3.1)、pcDNA3.1-XIAP组(转染pcDNA3.1-XIAP)、anti-miR-216a-5p+si-NC组(共转染anti-miR-216a-5p和si-NC)、anti-miR-216a-5p+si-XIAP(共转染anti-miR-216a-5p和si-XIAP)组, 均用脂质体法转染. qRT-PCR检测AR42J细胞中miR-216a-5p的表达水平; Western Blot检测蛋白表达; MTT法检测细胞活性; 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
CAE处理AR42J细胞后, miR-216a-5p的表达水平显著升高(P<0.05). 抑制表达miR-216a-5p和过表达XIAP细胞活性显著升高, 细胞凋亡率显著降低, Cyclin D1、Bcl-2蛋白的表达水平显著升高, P21、Bax蛋白的表达水平显著下降(P<0.05). miR-216a-5p靶向负调控XIAP; 抑制XIAP表达逆转了抑制miR-216a-5p对CAE处理的AR42J细胞增殖促进、凋亡抑制的作用.

结论
抑制miR-216a-5p表达可以抑制胰腺炎腺泡细胞凋亡, 促进细胞增殖, 其机制可能与靶向调控XIAP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-216a-5p; XIAP; **急性胰腺炎**; **增殖**; **凋亡**

核心提要: miR-216a-5p在急性胰腺炎模型细胞中高表达, miR-216a-5p靶向负调控XIAP, 抑制miR-216a-5p表达可以通过上调XIAP的表达抑制胰腺炎腺泡细胞凋亡, 促进细胞增殖.

丁谦谦, 楼定进, 王海英. miR-216a-5p调控XIAP对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(15): 918-926
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i15/918.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i15.918

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床常见的急腹症, 发病急, 进展快, 其发病机制复杂[1]. 细胞凋亡是AP的一个重要病理特征, 参与其发病过程, 是胰腺炎发病后对机体有利的一种反应, 凋亡能减轻炎症反[2,3]. 微小RNA(microRNA, miRNA)具有组织特异性且涉及调控转录后的基因表达, 在AP中的作用机制及临床实用性的研究有助于为AP的诊断和治疗提供新的思路和方法[4]. 已有研究表明AP患者血清miR-216a表达水平明显升高, 可作为AP辅助诊断及预后监测的生物标志物[5]. miR-216a-5p是致癌基因, miR-216-5p有助于宫颈癌细胞的肿瘤发生[6], 在胃癌中miR-216a-5p促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡[7]. miR-216a-5p通过下调MMP16表达抑制人肺癌细胞的侵袭能力[8]. X-连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 是凋亡抑制基因家族中重要的成员之一, 可通过抑制caspase-3, caspase-7和caspase-9, 并参与其他途径来抑制细胞的凋亡, 与肿瘤的发生、发展和预后密切相关[9]. 但miR-216a-5p及XIAP在AP表达及对其分化、增殖、凋亡的影响和作用机制等尚未清楚, 本文旨在研究miR-216a-5p对XIAP的调控机制及对AP腺泡细胞分化、增殖、凋亡的影响. 为AP的诊断和治疗提供一定的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 胰腺腺泡细胞株AR42J购自中国科学院上海细胞库. 雨蛙素(caerulein, CAE)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; Western Blot试剂盒购自上海信裕生物技术有限公司; BCA试剂盒、MTT试剂盒、膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙锭(PI)试剂盒购自碧云天生物技术研究所; 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; 兔抗人Bax多克隆抗体、兔抗人Bcl-2多克隆抗体、兔抗人Cyclin D1多克隆抗体、兔抗人p21多克隆抗体、兔抗人XIAP多克隆抗体、兔抗人GAPDH 多克隆抗体、山羊抗兔IgG-辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase，HRP)的均购自上海煊翎生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及CAE处理构建AP模型: 胰腺腺泡AR42J细胞常规培养于含10% FBS的RPMI 1640培养基, 置于37 ℃, 含5%CO_2恒温箱培养. 每2-3 d传代一次. 取正常AR42J细胞接种于6孔板上, 培养24 h后加入10 nmol/L的CAE, 震荡混匀后继续培养, 即AP细胞, 记为AR42J+CAE组.

1.2.2 细胞分组和转染: 将miR-NC、miR-216a-5p、anti-miR-NC、anti-miR-216a-5p转染至正常培养的AR42J细胞中记为miR-NC组、miR-216a-5p组、anti-miR-NC组、anti-miR-216a-5p组; 将anti-miR-NC、anti-miR-216a-5p、pcDNA3.1、pcDNA3.1-XIAP分别转染至CAE处理后的胰腺腺泡AR42J细胞中, 记为AR42J+CAE+anti-miR-NC组、AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组、AR42J+CAE+pcDNA3.1组、AR42J+CAE+pcDNA3.1-XIAP组; 将anti-miR-216a-5p分别和si-NC、si-XIAP共转染至CAE处理后的胰腺腺泡AR42J细胞中, 分别记为AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-NC组、AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-XIAP组, 转染按照Lipofectamine™ 2000试剂盒进行操作.

1.2.3 qRT-PCR分析miR-216a-5p的表达水平: 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 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s; 72 ℃ 30 s, 共40个循环; 60 ℃延长5 min. 相对表达量采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算.

1.2.4 Western Blot检测蛋白表达: 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: 兔抗人Bax多克隆抗体、兔抗人Bcl-2多克隆抗体、兔抗人Cyclin D1多克隆抗体、兔抗人p21多克隆抗体、兔抗人XIAP多克隆抗体、兔抗人GAPDH多克隆抗体, 4 ℃孵育过夜, PBS洗涤3次, 每次5 min; 再加入相对应的二抗HRP, 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GAPDH条带的比值作为蛋白表达水平.

1.2.5 MTT检测细胞增殖活性: 在各组细胞培养至24 h、48 h、72 h时加入20 µL(5 g/L)的MTT溶液, 继续孵育4 h; 弃去多余培养基并加入150 µL DMSO振荡反应10 min, 酶标仪检测490 nm处吸光度(OD)值. 细胞增殖活力(%) = 实验组OD值/空白对照组OD值×100%.

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡: 用不含EDTA的胰酶

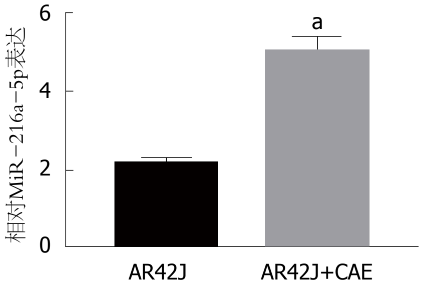


图 1 miR-216a-5p在细胞AR42J及CAE作用的细胞AR42J中的表达. [a]$P<0.05$, *vs* AR42J组.

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-216a-5p对XIAP的靶向调控: TargetScan数据库显示XIAP 3′UTR区域有miR-7结合位点. 构建野生型和突变型基因靶点XIAP的3′UTR-荧光素酶表达载体(WT-XIAP和MUT-XIAP), 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-XIAP和MUT-XIAP组细胞分别转染miR-NC和miR-216a-5p. 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mean±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$P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-216a-5p在AP腺泡细胞中的表达 qRT-PCR检测结果(图1)显示, 与正常的AR42J细胞相比, CAE处理后的AR42J细胞中miR-216a-5p的表达水平显著升高($P<0.05$). 可见, CAE处理可以提高miR-216a-5p的表达水平.

2.2 抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞增殖的影响 qRT-PCR检测结果(图2A)显示, 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组miR-216a-5p的表达水平显著降低($P<0.05$). MTT法检测结果(图2B)显示, 与AR42J组相比, AR42J+CAE组细胞活性显著降低, 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组细胞活性显著升高($P<0.05$). Western Blot检测结果(图2C, D)显示, 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组Cyclin D1蛋白的表达水平显著升高, P21蛋白的表达水平显著下降($P<0.05$). 可见, 抑制miR-216a-5p可促进AP腺泡细胞增殖.

2.3 抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞凋亡的影响 流式细胞仪检测结果(图3A, B)显示, 与AR42J组相比, AR42J+CAE组细胞凋亡率显著升高; 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组CAE作用的AR42J细胞的凋亡率显著降低($P<0.05$). Western Blot检测结果(图3C, D)显示, 与AR42J组相比, AR42J+CAE组Bcl-2蛋白的表达水平显著降低, Bax蛋白的表达水平显著升高; 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组Bcl-2蛋白的表达水平显著升高, Bax蛋白的表达水平显著下降($P<0.05$). 可见, 抑制miR-216a-5p可抑制AP腺泡细胞凋亡.

2.4 miR-216a-5p靶向、调控XIAP的表达 通过TargetScan数据库预测到XIAP与miR-216a-5p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XIAP基因表达载体WT-XIAP后, 相较于miR-NC组, miR-216a-5p组AR42J细胞的荧光素酶活性显著降低($P<0.05$); 而转染突变型XIAP基因表达载体MUT-XIAP后, 相较于miR-NC组, miR-216a-5p组AR42J细胞的荧光素酶活性差异不显著. qRT-PCR检测结果(图4C)显示, 相较于miR-NC组, miR-216a-5p组AR42J细胞中XIAP mRNA的表达水平显著降低; 而相较于anti-miR-NC组, anti-miR-216a-5p组AR42J细胞中XIAP mRNA的表达水平显著升高($P<0.05$). Western Blot检测结果(图4D)显示, 相较于miR-NC组, miR-216a-5p组AR42J细胞中XIAP蛋白的表达水平显著降低; 而相较于anti-miR-NC组, anti-miR-216a-5p组AR42J细胞中XIAP蛋白的表达水平显著升高($P<0.05$). 可见, miR-216a-5p可以靶向调控XIAP.

2.5 过表达XIAP对AP腺泡细胞增殖、凋亡的影响 MTT法检测结果(图5A)显示, 与AR42J组相比, AR42J+CAE组细胞活性显著降低; 与AR42J+CAE+pcDNA3.1组相比, AR42J+CAE+pcDNA3.1-XIAP组细胞活性显著升高($P<0.05$). 流式细胞仪检测结果(图5B)显示, 与AR42J组相比, AR42J+CAE组细胞的凋亡率显著升高; 与AR42J+CAE+pcDNA3.1组相比, AR42J+CAE+pcDNA3.1-XIAP组细胞的凋亡率显著降低($P<0.05$). Western Blot检测结果(图5C, D)显示, 与AR42J组相比, AR42J+CAE组XIAP、Cyclin D1、Bcl-2蛋白的表达水平显著下降, P21、Bax蛋白的表达水平显著升高; 与AR42J+CAE+pcDNA3.1组相比, AR42J+CAE+pcDNA3.1-XIAP组中XIAP、Cyclin D1、Bcl-2蛋白的表达水平显著升高, P21、Bax蛋白的表达水平显著下降($P<0.05$). 可见, 过表达XIAP促进AP腺泡细胞增殖, 抑制其凋亡.

2.6 抑制XIAP表达能逆转抑制miR-216a-5p对AP腺泡

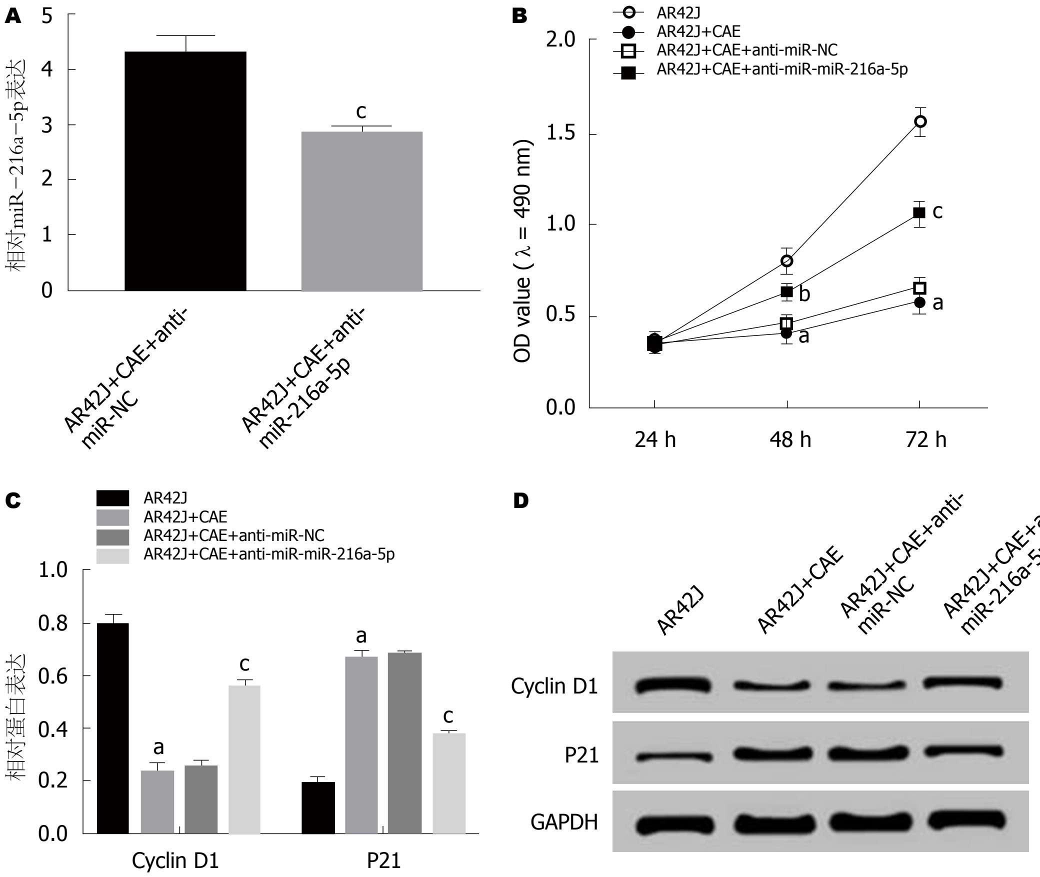


图 2 抑制miR-216a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞增殖的影响. A: miR-216a-5p的表达; B: 抑制miR-216a-5p对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)腺泡细胞增殖的影响; C, D: 抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞增殖蛋白表达的影响. [a]P<0.05, *vs* AR42J组; [c]P<0.05, *vs* AR42J+CAE+anti-miR-NC

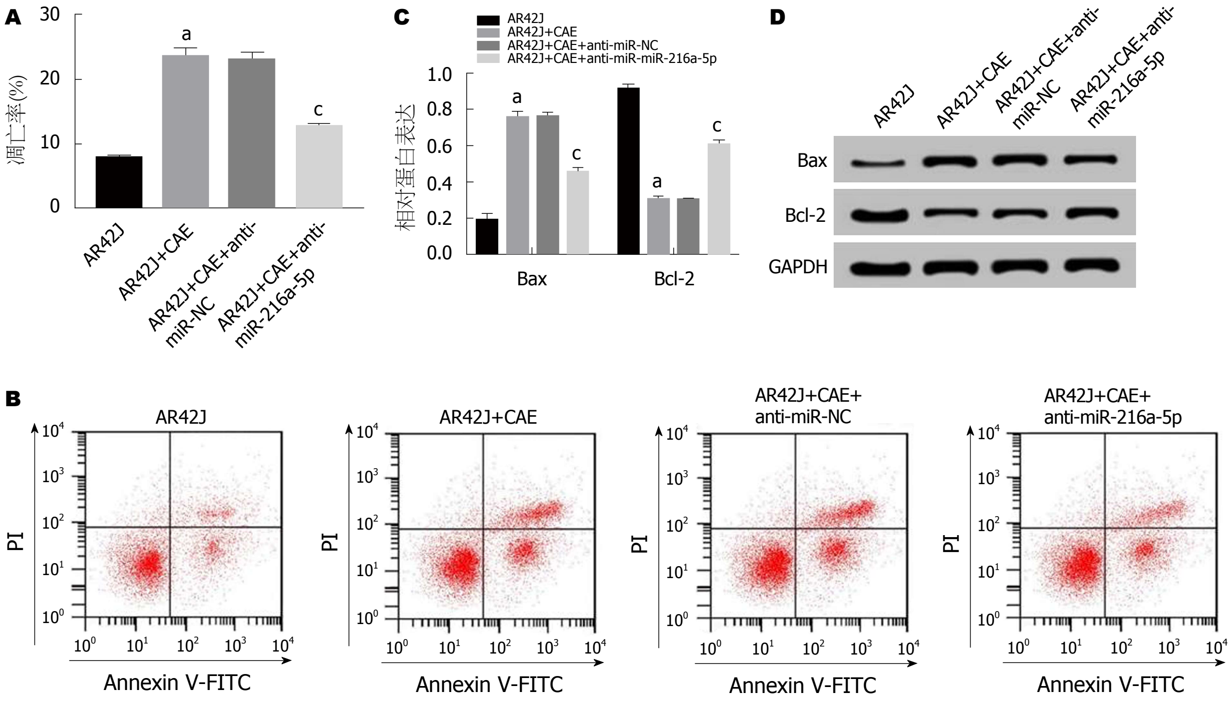


图 3 抑制miR-216a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响. A、B: 抑制miR-216a-5p对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)腺泡细胞凋亡的影响; C, D: 抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞凋亡蛋白表达的影响. [a]P<0.05, *vs* AR42J组; [c]P<0.05, *vs* AR42J+CAE+anti-miR-NC组.

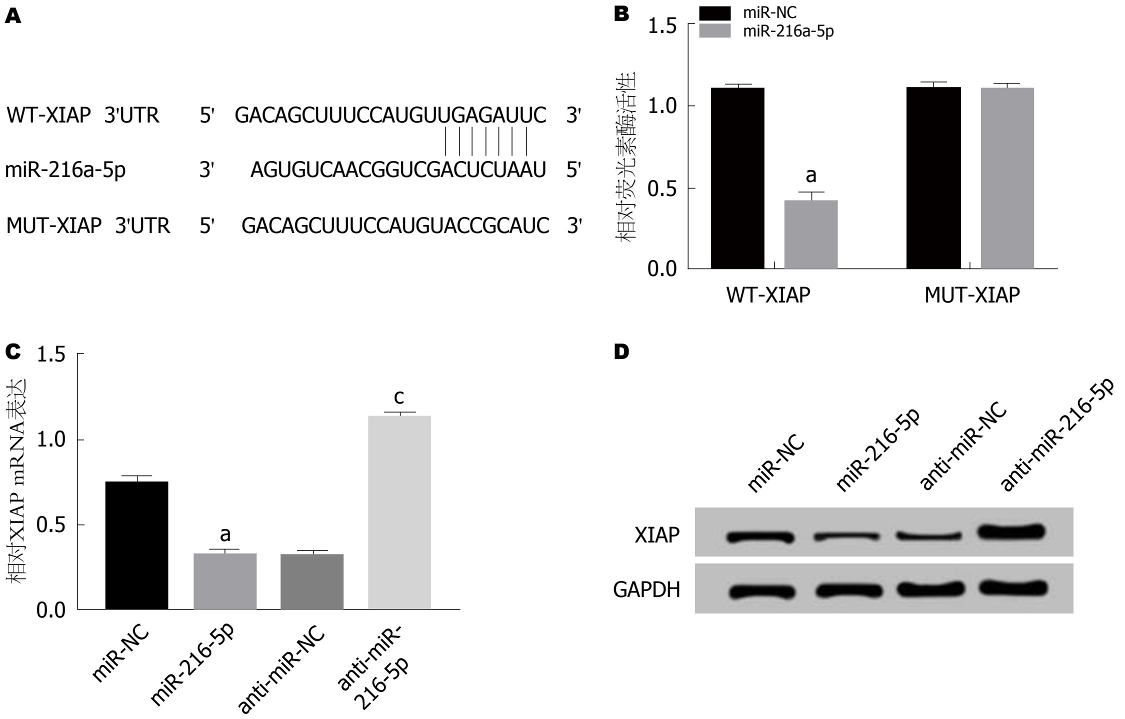


图 4 **miR-216a-5p靶向、调控XIAP的表达.** A: XIAP的3'UTR含有miR-216a-5p互补序列; B: 双分子荧光素酶实验; C: miR-216a-5p调控XIAP mRNA的表达; D: XIAP蛋白的表达. ^{a}*P*<0.05, *vs* miR-NC组; ^{c}*P*<0.05, *vs* anti-miR-NC组.

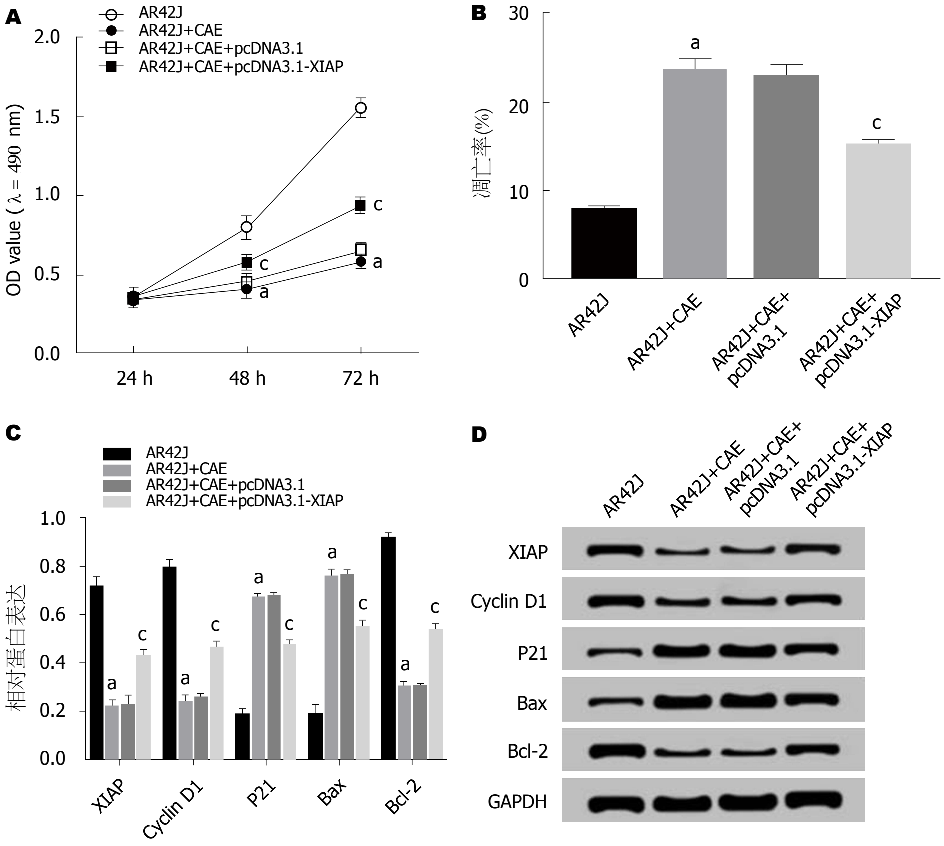


图 5 **过表达XIAP对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响.** A: 过表达XIAP对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)腺泡细胞增殖的影响; B: 过表达XIAP对AP腺泡细胞凋亡的影响; C、D: 过表达XIAP对AP腺泡细胞增殖、凋亡蛋白表达的影响. ^{a}*P*<0.05, *vs* AR42J组; ^{c}*P*<0.05, *vs* AR42J+CAE+pcDNA3.1组.

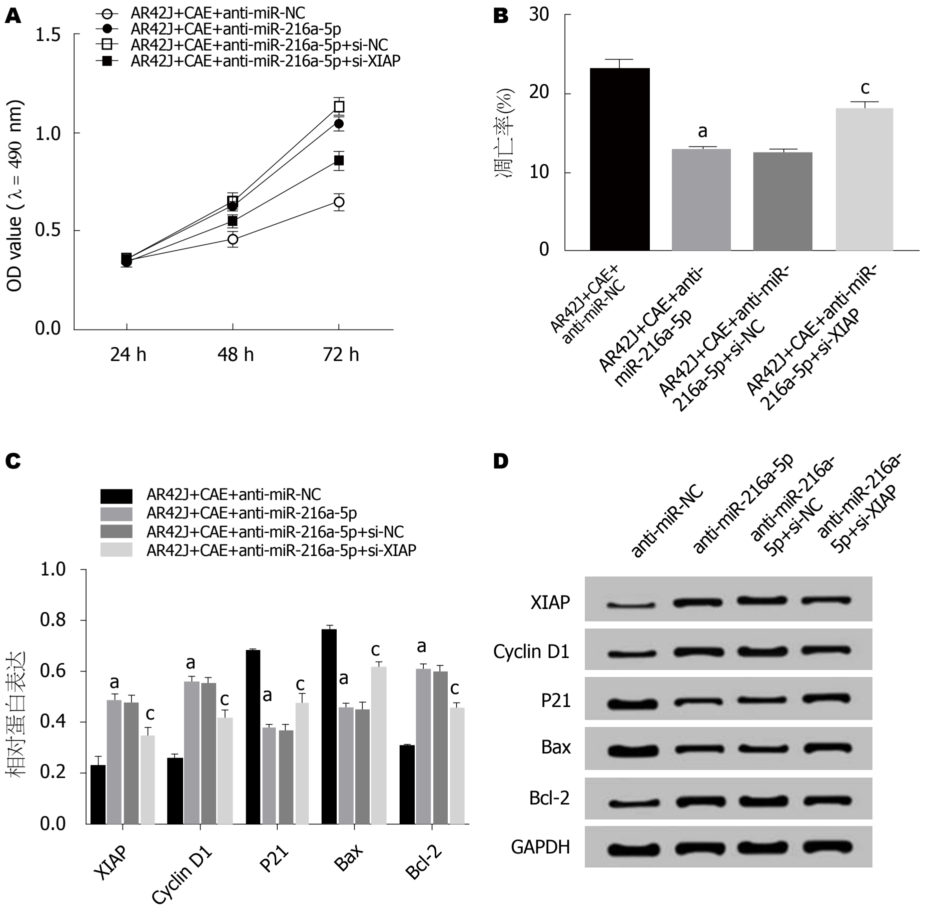


图 6 抑制XIAP表达能逆转抑制miR-216a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的作用. A: 抑制XIAP表达能逆转抑制miR-216a-5p对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)腺泡细胞增殖的促进作用; B: 抑制XIAP表达能逆转抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞凋亡的抑制作用; C、D: 抑制XIAP表达能逆转抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞增殖、凋亡蛋白表达的作用. ^aP<0.05, *vs* AR42J+CAE+anti-miR-NC组; ^cP<0.05, *vs* AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-NC组.

细胞增殖、凋亡的作用 MTT法检测结果(图6A)显示, 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组细胞活性显著升高, 与AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-XIAP组细胞活性显著降低(*P*<0.05). 流式细胞仪检测结果(图6B)显示, 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组细胞的凋亡率显著降低, 与AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-XIAP组细胞的凋亡率显著升高(*P*<0.05). Western Blot检测结果(图6C, D)显示, 与AR42J+CAE+anti-miR-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p组中XIAP、Cyclin D1、Bcl-2蛋白的表达水平显著升高, P21、Bax蛋白的表达水平显著下降; 与AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-NC组相比, AR42J+CAE+anti-miR-216a-5p+si-XIAP组中XIAP、Cyclin D1、Bcl-2蛋白的表达水平显著下降, P21、Bax蛋白的表达水平显著升高(*P*<0.05). 可见, 抑制XIAP表达能逆转抑制miR-216a-5p对AP腺泡细胞增殖促进、凋亡抑制的作用.

3 讨论

AP是由多种病因诱发的一种急腹病, 发病率及病死率高, 严重影响人们生命健康[10]. 近些年来的研究发现多种miRNA在AP中异常表达, 在其诊断、预后和发病机制中具有重要作用[11]. miR-216a为急性胰腺损伤的标志物, 在AP大鼠模型中上调表达[12]. Kuśnierz等[13]研究发现miR-216a-5p在AP患者表达升高, 可以预测AP的严重程度. 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β诱导的miR-216a-5p通过Akt和TGF-β通路加重小鼠AP[14]. miR-216a-5p在膀胱癌中低表达, 可抑制膀胱癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡[15]. miR-216a-5p通过Bcl-2家族蛋白抑制小细胞肺癌的恶性进展[16]. 上调miR-216a-5p也能抑制前列腺癌细胞的增殖, 迁移和侵袭[17]; 还可通过靶向RUNX1激活NF-κB信号通路抑制人胃癌细胞的增殖, 迁移和侵袭[18]. 本研究结果显示, miR-216a-5p在CAE处理的AR42J细胞中表达水平显著升高, 抑制表达miR-

216a-5p可提高细胞活性, 降低细胞凋亡率. miR-216a-5p靶向负调控XIAP表达.

XIAP是凋亡抑制蛋白家族中最强的内源性的抑制因子, 可通过不同的信号转导通路及调控相关凋亡蛋白酶的表达产生抗凋亡作用, 与肿瘤的发生、发展有密切关系[19]. XIAP下调可以促进肿瘤细胞的凋亡, 逆转肿瘤细胞耐药, 增强肿瘤细胞化疗的敏感性[20]. 研究发现AP病情轻重程度与XIAP蛋白表达有关, AP病情越重XIAP表达越高[21], XIAP参与细胞凋亡的调节[22]. 李富龙等[23]研究发现清下化瘀方可通过下调Survivin、XIAP的表达而起到治疗AP的作用. XIAP的下调与大鼠中CAE诱导的AP中的细胞凋亡相关[24]. XIAP会导致严重的AP[25], 而XIAP的缺失则能降低AP的严重程度[26]. XIAP在CAE刺激的大鼠胰腺腺泡细胞中负向调控AR42J细胞的凋亡[27]. 本研究结果显示, 过表达XIAP促进CAE处理的AR42J细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 促进Cyclin D1、Bcl-2蛋白的表达, 抑制P21、Bax蛋白的表达. 抑制XIAP表达可逆转抑制miR-216a-5p对CAE处理的AR42J细胞增殖促进、凋亡抑制的作用.

综上所述, 抑制miR-216a-5p表达可以抑制胰腺炎腺泡细胞凋亡, 促进细胞增殖, 其机制可能与靶向调控XIAP有关. 可为AP诊断和治疗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)的发病机制复杂, 并发症较多, 对人生命健康危害加大. 根据其严重程度的不同, 可分为轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). MAP较容易治愈, 但SAP因为早期病情隐匿, 后期发展快, 发现时已很严重, 所以死亡率较高. 早诊断、早发现、早治疗是对SAP具有重要意义. AP主要病因有胆源性, 高脂血症性, 酒精性, 暴饮暴食性等. 早期主要采用非手术个体化治疗, 包括液体复苏、抗生素的使用、早期肠内营养、特效药物和我国的传统医学治疗等. 更为精准高效的治疗需要清楚其进展机制, 研究miRNA可以作为AP的生物标志物, 预测并且判定AP的发生、发展、并发症发生等, 还可以调控AP的程序性细胞死亡, 并且可以作为AP的治疗靶点. 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.

实验动机

本研究的主题是miR-216a-5p对AP增殖凋亡的影响, 拟解决的关键问题是了解miR-216a-5p是如何影响AP细胞的增殖和凋亡, 以及其和XIAP之间的关系及它们对AP的影响, 在AP中的发生发展机制, 为以后临床上的诊断治疗等提供新思路和新靶点.

实验目标

研究的主要目标即miR-216a-5p, XIAP, AP之间的关系, 研究得到miR-216a-5p和XIAP均在AP中异常表达, 抑制miR-216a-5p表达和过表达XIAP均可抑制雨蛙素(caerulein, CAE)处理AR42J细胞凋亡, 且miR-216a-5p靶向负调控XIAP. 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CAE处理大鼠胰腺腺泡来构建AP的模型. 转染miR-216a-5p抑制表达和XIAP过表达的载体质粒, MTT检测细胞增殖活性, 流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot检测XIAP蛋白表达, qRT-PCR检测miR-216a-5p和XIAP mRNA表达水平, 荧光素酶报告基因检测实验检测miR-216a-5p与XIAP之间的靶向关系.

实验结果

本实验的结果是在CAE构建的AP模型细胞中, miR-216a-5p的表达水平升高. 抑制miR-216a-5p表达、过表达XIAP腺泡细胞凋亡率降低. miR-216a-5p靶向负调控XIAP, 抑制XIAP表达逆转了抑制miR-216a-5p对CAE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的发病进展机制又增加了相关的理论依据, 以后可以进一步在临床方面进行研究应用.

实验结论

miR-216a-5p靶向负调控XIAP; 抑制miR-216a-5p表达、过表达XIAP抑制腺泡细胞凋亡. 可以通过调控XIAP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, 更多的miRNA影响AP的进展, 增加了可治疗的靶点. 不同的miRNA在AP中的表达不同, 可通过研究不同的miRNA及其不同的靶基因影响AP的进展进而拓展研究思路. miR-216a-5p可以调控XIAP影响腺泡细胞凋亡. 通过上调或下调miRNA可以影响AP的细胞的凋亡及其严重程度. 对未来临床实践提供了新的靶点和思路.

展望前景

只是在理论层面上对小鼠模型的研究, 到临床上的研究和应用还相差甚远. 进一步深入的研究调控miR-216a-5p和XIAP对治疗AP小鼠的影响及其可能会产生的现象以及进一步往临床方向进行相关研究. 寻找更接近于真

实AP的小鼠或者与人AP更为相似的受体, 再次基础上进行治疗, 同时观察其后期的反应和状况.

4 参考文献

1 冯小萌, 王原. 急性胰腺炎发病机制及治疗研究进展. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2017; 17: 26-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2017.40.011]

2 张喜平, 林谦. 急性胰腺炎时炎症介质与细胞凋亡关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2773-2777 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.23.012]

3 张美凤, 金相任. 腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3067-3071 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i34.3067]

4 罗斌阳, 马一菡, 陈薇, 杨锦林. miRNA对急性胰腺炎的诊断及预后判断价值. 中华胰腺病杂志 2017; 17: 347-349 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.05.017]

5 陆攀, 宋佳希, 王锋, 闫静, 万淑君, 汪俊军. 血清miR-216a检测在急性胰腺炎诊断及预后监测中的价值. 临床检验杂志 2017; 35: 579-582 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2017.08.05]

6 Zhu H, Zeng Y, Zhou CC, Ye W. SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells. *Arch Biochem Biophys* 2018; 637: 1-8 [PMID: 29126969 DOI: 10.1016/j.abb.2017.11.003]

7 Chen P, Quan J, Jin L, Lin C, Xu W, Xu J, Guan X, Chen Z, Ni L, Yang S, Chen Y, Lai Y. miR-216a-5p acts as an oncogene in renal cell carcinoma. *Exp Ther Med* 2018; 15: 4039-4046 [PMID: 29556270 DOI: 10.3892/etm.2018.5881]

8 安宁, 李宏敏, 于瑞莲, 罗树春, 张明, 兰海涛. miR-216a-5p通过下调MMP16表达抑制肺癌细胞的侵袭. 中国癌症杂志 2015; 25: 588-594 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.08.005]

9 张曙光, 刘芝华, 张林. 凋亡抑制基因XIAP在肿瘤治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2626-2631 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.26.011]

10 汤华, 桑卫东. 重症急性胰腺炎微创治疗研究进展. 安徽医学 2018; 39: 367-369 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2018.03.037]

11 贾重阳, 张辰龙, 张小强. micro RNAs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]

12 Endo K, Weng H, Kito N, Fukushima Y, Iwai N. MiR-216a and miR-216b as markers for acute phased pancreatic injury. *Biomed Res* 2013; 34: 179-188 [PMID: 23995054 DOI: 10.2220/biomedres.34.179]

13 Kuśnierz-Cabala B, Nowak E, Sporek M, Kowalik A, Kuźniewski M, Enguita FJ, Stępień E. Serum levels of unique miR-551-5p and endothelial-specific miR-126a-5p allow discrimination of patients in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015; 15: 344-351 [PMID: 26094040 DOI: 10.1016/j.pan.2015.05.475]

14 Zhang J, Ning X, Cui W, Bi M, Zhang D, Zhang J. Transforming growth factor (TGF)-β-induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF-β pathway in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 127-135 [PMID: 25501921 DOI: 10.1007/s10620-014-3261-9]

15 邵焕军, 赵振伶, 郝丽娜, 朱家红, 孙峰. miR-216a-5p靶向作用于PAK2对膀胱癌细胞增殖和凋亡影响的体外研究. 医学研究杂志 2018; 47: 151-156 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.035]

16 Sun Y, Hu B, Wang Y, Li Z, Wu J, Yang Y, Wei Y, Peng X, Chen H, Chen R, Jiang P, Fang S, Yu Z, Guo L. miR-216a-5p inhibits malignant progression in small cell lung cancer: involvement of the Bcl-2 family proteins. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 4735-4745 [PMID: 30425570 DOI: 10.2147/CMAR.S178380]

17 Yang B, Gao G, Wang Z, Sun D, Wei X, Ma Y, Ding Y. Long non-coding RNA HOTTIP promotes prostate cancer cells proliferation and migration by sponging *miR-216a-5p*. *Biosci Rep* 2018; 38 [PMID: 29884766 DOI: 10.1042/BSR20180566]

18 Wu Y, Zhang J, Zheng Y, Ma C, Liu XE, Sun X. miR-216a-3p Inhibits the Proliferation, Migration, and Invasion of Human Gastric Cancer Cells via Targeting RUNX1 and Activating the NF-κB Signaling Pathway. *Oncol Res* 2018; 26: 157-171 [PMID: 28835317 DOI: 10.3727/096504017X15031557924150]

19 王振冉. X连锁凋亡抑制蛋白与肿瘤关系的研究进展. 中国医药指南 2017; 15: 34-35 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.10.023]

20 龚芳, 祁小飞, 张日. 凋亡抑制蛋白XIAP在白血病中的研究进展. 临床血液学杂志 2017; 30: 73-75 [DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.021]

21 张梦然, 吴建胜, 高道键, 王旦, 贾国葆. 急性胰腺炎大鼠胰腺泡细胞中XIAP和Smac蛋白的表达. 新医学 2010; 41: 570-574 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2010.09.003]

22 王培培, 吴建胜, 高道键, 周蒙滔, 方佩佩, 贾国葆, 孙学成, 王旦. 急性胰腺炎大鼠胰腺组织中Smac/DIABLO、XIAP mRNA的表达及其意义. 中华胰腺病杂志 2010; 10: 177-179 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2010.03.010]

23 李富龙, 王晓素, 周莉, 汤瑾, 孙吉. 清下化瘀方对急性胰腺炎大鼠胰腺细胞Survivin、XIAP及Smac的影响. 上海中医药大学学报 2016; 30: 67-71 [DOI: 10.16306/j.1008-861x.2016.02.016]

24 Liu Y, Zhou ZG, Zhou B, Wang R, Yan H, Li Y. Downregulation of GRP78 and XIAP is correlated with apoptosis during cerulein-induced acute pancreatitis in rats via regulation of caspase activation. *Mol Med Rep* 2013; 7: 725-730 [PMID: 23254244 DOI: 10.3892/mmr.2012.1241]

25 Moon K, Zhou SY, Lee SH, Owyang C, DiMagno MJ. HSP70 and XIAP are potential key molecular mechanisms causing impaired apoptosis and severe acute pancreatitis (AP) in cf mice. *Pancreas* 2007; 35: 417 [DOI: 10.1097/01.mpa.0000297750.50175.d9]

26 Liu Y, Chen XD, Yu J, Chi JL, Long FW, Yang HW, Chen KL, Lv ZY, Zhou B, Peng ZH, Sun XF, Li Y, Zhou ZG. Deletion Of XIAP reduces the severity of acute pancreatitis via regulation of cell death and nuclear factor-κB activity. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2685 [PMID: 28300832 DOI: 10.1038/cddis.2017.70]

27 姜晶晶, 周总光, 王玲, 陈利辉, 李园, 晏会, 周斌, 刘勇, 陈珂玲. 雨蛙素刺激大鼠胰腺腺泡细胞AR42J后对XIAP表达及细胞凋亡的影响. 生物医学工程学杂志 2011; 28: 332-336

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红

Baishideng®

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
15 >
9 771009 307056

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.