

microRNA 在急性胰腺炎中的研究进展



高磊, 黄野, 陈亚峰, 李红昌, 奉典旭

上海中医药大学附属普陀医院普外科(上海 200062)

【摘要】 目的 总结 microRNA 在急性胰腺炎中的研究进展。方法 通过阅读近几年国内外的文献,对近年来 microRNA 在急性胰腺炎中的研究进展进行归纳总结。结果 近几年的研究发现, microRNA 可以作为急性胰腺炎的生物标志物,以预测并且判定急性胰腺炎的发生、发展、并发症发生等,还可以调控急性胰腺炎的程序性死亡,在调控急性胰腺炎的炎症发展、并发症发生等中都发挥着重要作用,并且可以作为急性胰腺炎的治疗靶点。结论 microRNA 在急性胰腺炎的发生和发展中扮演着十分重要的角色,研究 microRNA 在急性胰腺炎中的机制对于急性胰腺炎的治疗、预防等有一定的帮助。

【关键词】 急性胰腺炎; microRNA; 生物标志物; 程序性死亡; 综述

Research progress of microRNA in acute pancreatitis

GAO Lei, HUANG Ye, CHEN Yafeng, LI Hongchang, FENG Dianxu

Department of General Surgery, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, P. R. China

Corresponding author: FENG Dianxu, Email: fdianxu@sohu.com

【Abstract】 Objective To summarize the research progress of microRNA in acute pancreatitis. **Methods** By reading the domestic and international literatures published in recent years, to summarize the research progress of microRNA in acute pancreatitis. **Results** In recent years, researches had found that microRNA could be used as a biomarker for acute pancreatitis to predict and determine the occurrence, development, and complications of acute pancreatitis. microRNA could regulate the programmed death of acute pancreatitis, and played an important role in the development of inflammation and complications, it also could be used as a therapeutic target for acute pancreatitis. **Conclusions** microRNA plays an important role in the development of acute pancreatitis. Researching the mechanism of microRNA in acute pancreatitis is helpful for the treatment and prevention of acute pancreatitis.

【Keywords】 acute pancreatitis; microRNA; biomarker; programmed cell death; review

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是急腹症中最常见的胃肠道疾病之一^[1], 主要分为轻症急性胰腺炎 (MAP)、中度重症急性胰腺炎 (MSAP) 及重症急性胰腺炎 (SAP)^[2], 是多种病因导致的胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身的炎症反应, 总体病死率为 5%~10%^[3], 其中 SAP 占 36%~50%^[4]。急性胰腺炎主要由胆道疾病、胆管阻塞、胆道微结石、长期过量摄取乙醇、高脂血症、暴饮暴食、药物、手术和创伤、寄生虫感染等引发^[5], 而胆源性胰

腺炎是我国最主要的 AP^[6]。microRNA (miR) 是一种非编码 RNA, 其表达在许多重要的生理过程中具有重要的作用^[7]。研究证实, 成熟的 miRNA 通过互补碱基配对, 结合目标基因的 3'非翻译区, 降解靶 mRNA 或抑制靶 mRNA 的翻译, 以调控基因的表达^[8], 即 miR 在转录后水平调节基因表达^[9]。miR 在很多疾病当中具有十分重要的作用, 特别是在癌症中, miR 已经成为新型治疗方法的有工具和靶点^[10]。miR 在胰腺疾病中也发挥着重要作用^[11], 笔者现就 miR 在 AP 中的相关作用进行综述。

1 miR 是 AP 诊断和肺损伤预测的生物标志物

1.1 miR 是诊断 AP 的标志物

Lu 等^[12]通过检测 80 例 SAP 患者和 80 例 MAP

DOI: 10.7507/1007-9424.201804045

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(项目编号: 81673789); 上海市卫计委重点项目(项目编号: 201440027); 上海市科委医学引导项目(项目编号: 14411972300); 上海市普陀区临床重点专科(胆胰疾病)

通信作者: 奉典旭, Email: fdianxu@sohu.com

患者血清中的 miR-7、miR-9、miR-122 和 miR-141 的表达水平,发现 4 种 miRs 的表达水平显著升高,有效治疗后这些 miRs 的水平显著下降,提示这 4 种 miRs 可作为 AP 诊断和预后的生物标志物。Liu 等^[13]检测了 12 例不同疾病严重程度 AP 患者和 3 例健康者血清中的 miR 的表达水平,发现 AP 患者血清中 miR-92b、miR-10a 和 miR-7 的表达水平可用于 AP 的早期诊断,miR-551b-5p 可用于预测 AP 的严重程度。Zhang 等^[14]则进一步开展了研究,分析测量了 MAP、SAP 和健康对照者的血清 miR-551b-5p 的表达水平,以评估其对炎症的影响,发现 MAP 和 SAP 患者血清中 miR-551b-5p 的表达水平升高,miR-551b-5p 参与炎症反应的调节,故认为 miR-551b-5p 可能是评估 SAP 严重程度的有用的生物标志物。而 Zhang 等^[15]研究了血清 miR-216 作为胰腺炎严重程度标志物的价值,通过动物实验和对患者血浆样本的检测,得出血清中 miR-216a 的表达水平与胰腺组织的病理学评分呈正相关,与胰腺 miR-216a 的表达水平呈负相关 ($r=-0.483$, $P=0.009$); 而与 MAP/MSAP 患者相比, SAP 患者的血清中 miR-216a 的表达水平显著上调 (SAP 比 MAP, $P=0.04$; SAP 比 MSAP, $P=0.00$), 但 MAP 患者和 MSAP/SAP 患者比较差异没有统计学意义 ($P=0.73$), 因此循环 miR-216a 可能是早期识别 SAP 的潜在的生物标志物。孙涛^[16]为研究 SAP 与 MAP 和 MSAP 患者之间循环血中 miRs 的表达差异,以寻找早期诊断 SAP 的 miR 标志物,抽取了 107 例 AP 患者的循环血,采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 的方法,检测了患者循环血中特定 miRs 的表达水平,并分析各组间的差异,结果有 12 种 miRs (miR-1208、miR-3127-5p、miR-3180-3p、miR-3187-3p、miR-4265、miR-4294、miR-4513、miR-4725-3p、miR-4776-5p、miR-516a-3p、miR-6083 和 miR-770-5p) 在 SAP 患者血浆中的表达水平显著升高,与 MAP 和 MSAP 组患者相比,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 miR-120、miR-3180-3p、miR-4265 和 miR-4776-5p 用于判断 AP 病情严重程度分级的效果较好,具有较高的敏感性和特异性。

1.2 miR 是预测 AP 肺损伤 (LI) 的标志物

Shi 等^[17]通过对大鼠给予逆行胰胆管造影注射 0.5% 或 3.5% 牛磺胆酸钠的方法,诱导 AP 轻度或重度 LI, 通过相关实验发现,发生严重 LI 的 AP 大鼠中,于处理后 6 h 和 24 h 均检测到大鼠肺内 miR-127 表达的上调。同时他们还发现,在 AP-LI 患者中,血浆 miR-127 的表达水平显著下调,故认为

miR-127 可作为预测 AP-LI 的潜在标志物。Lu 等^[18]通过收集 24 份血清样本,采用微阵列分析确定 miR 表达谱,结果发现,有急性肺损伤 (ALI) 的 SAP 患者和 ALI 患者比较,有 12 种 miRs 存在差异表达: hsa-miR-1260b、miR-762、hsa-miR-22-3p、hsa-miR-23b 和 hsa-miR-23a 的表达有不同程度地上调, hsa-miR-550a、hsa-miR-324-5p、hsa-miR-484、hsa-miR-331-3p、hsa-miR-140-3p、hsa-miR-342-3p 和 hsa-miR-150 的表达有不同程度地下调; 与没有 ALI 的 SAP 患者相比,患有 ALI 的 SAP 患者的这些 miRs 更易受到调节,提示这些 miRs 是预测 SAP 后 ALI 的生物标志物。

2 miR 调控 AP 的程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD)

PCD 是由细胞内程序介导的任何形式的细胞死亡^[19]。PCD 是在生物过程中进行的,通常在生物体的生命周期中赋予其优势。研究^[20]发现,PCD 主要包括程序性坏死、凋亡、自噬等,而在之前的研究中细胞凋亡通常被认为是 PCD 的唯一形式。近年来研究^[21]发现,miR 在 PCD 中有着很重要的作用。胰腺腺泡细胞损伤在 AP 的发病机制中具有重要作用,而胰腺腺泡细胞死亡主要通过细胞凋亡、自噬或坏死发生^[22]。

2.1 miR 调控 AP 时胰腺腺泡细胞的凋亡

有实验^[23]证实,miR 可以通过调控细胞的凋亡而影响疾病。Qin 等^[24]证实,在急性水肿性胰腺炎 (AEP) 体内和体外模型中,与正常组相比,miR-22 和 miR-135a 的表达水平均显著升高,其通过在胰腺腺泡细胞中抑制其靶基因表皮生长因子受体 3 (ErbB3) 和蛋白酪氨酸激酶 2 (Ptk2) 的表达来促进胰腺腺泡细胞凋亡。Fu 等^[25]也是通过 AEP 的体内体外模型,发现与对照组相比,miR-29a 的表达显著上调;此外,通过后续实验证实,miR-29a 可能通过上调靶基因 TNFRSF1A 基因的表达来促进胰腺炎的 AR42J 细胞凋亡。

2.2 miR 调控 AP 时胰腺腺泡细胞的程序性坏死

然而,miR 具有两面性^[26],凋亡和程序性坏死正是 2 个相反的方面^[27]。之前的观点认为,程序性细胞死亡只有凋亡,而坏死则是不受细胞内外信号调控的细胞在极端条件下发生的被动死亡方式。但近年来研究显示,细胞坏死也可以由相关分子调控,其中就有程序性细胞坏死^[28]。Zhang 等^[29]将研究受体相关蛋白 3 (RIP3) 作为肿瘤坏死因子 (TNF) 诱导的 NIH 3T3 细胞凋亡和坏死之间的转换因子

的作用,发现 RIP3 是其他细胞坏死所必需的,且 RIP3 不影响 RIP1 介导的凋亡。在此理论上, Ma 等^[30]证明, miR-21 在涉及 RIP3 调节程序性坏死的 AP 鼠模型中是过表达的,并且使用锁定核酸修饰寡核苷酸抑制 miR-21 的方法有效降低了胰腺炎的严重程度,故认为 miR 是程序性坏死的关键参与者, miR-21 通过负调节与死亡受体介导的内在凋亡途径相关的肿瘤抑制基因来增强细胞坏死,可作为预防病理性坏死的治疗靶点。Hu 等^[31]研究了 miR-19b 在急性坏死性胰腺炎中的表达,及其在 SD 大鼠腺泡细胞坏死中的功能,通过动物实验发现, ANP 组大鼠的 miR-19b 的表达水平明显高于对照组;在体外诱导 AR42J 细胞坏死后,与对照组相比, miR-19b 的表达水平显著增加;此外, miR-19b 的上调可促进胰腺腺泡细胞的坏死, miR-19b 缺陷可能降低胰腺腺泡细胞的坏死率。

2.3 miR 调控 AP 时胰腺腺泡细胞的自噬

miR 可以通过调节细胞的自噬而对疾病产生影响^[32]。Gao 等^[8]使用 AR42J 饥饿诱导的胰腺腺泡细胞系建立了体外胰腺腺泡细胞自噬模型,使用 miR 微阵列方法鉴定了 20 种差异表达的 miRs,结果表明,有 593 种目标基因的表达具有统计学意义 ($P < 0.05$),其中 10 种基因与自噬相关,这为自噬促进 AP 和 AP 治疗的机制研究提供了新的方向。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 可以减轻胰腺炎的全身炎症反应^[33],而有实验^[34]证实, HMGB1 是在自噬调节中起着亚细胞定位依赖性作用的保守的核蛋白。在此基础上, Zhu 等^[35]探讨了 miR-141 在体内中对 AP 的治疗潜力,通过小鼠实验发现, miR-141 通过抑制 HMGB1 可能使 HMGB1/Beclin-1 途径形成自噬体的过程被阻断,故而 miR-141 似乎是 AP 基因治疗的候选靶点之一。Yu 等^[36]也发现,在急性坏死性胰腺炎模型中, HMGB1 最初在细胞核中的表达水平增加以引发自噬,随后进入细胞质,与 Beclin 1 相互作用以增强自噬,引起血液中 HMGB1 的表达水平升高,导致急性坏死性胰腺炎的恶化。

3 miR 调控 AP 的炎症及其并发症

3.1 miR 调控 AP 的炎症

Wang 等^[37]通过对 AP 患者临床样品的研究发现, miR-155 的抑制显著逆转了应激诱导的 Th17/Treg 比率的增加,还发现 miR-155 通过靶向细胞因子信号抑制物 1 (SOCS1) 增加 Th17 介导的炎症反应,后期通过抑制 miR-155 在小鼠中的表达,而显著改善了小鼠胰腺的病理学。Qian 等^[38]发现, miR-

9 修饰的骨髓间充质干细胞 BMSCs (pri-miR-9-BMSCs) 可以显著减轻胰腺水肿、浸润、出血及坏死,以及减少淀粉酶和脂肪酶的释放,既降低局部/全身炎症反应,还促进了受损胰腺的再生。骨髓间充质干细胞向损伤的胰腺或外周血单核细胞 (PBMC) 递送 miR-9 和 NF- κ B1/p50 基因,可以靶向 NF- κ B 信号通路,表明 miR-9 是骨髓间充质干细胞靶向 NF- κ B1/p50 基因并抑制 NF- κ B 信号通路、进而抑制 SAP 炎症过程中的关键旁分泌因子。Zhang 等^[39]建立了雨蛙素诱导的 AP 小鼠模型,并用转化生长因子- β (TGF- β) 抑制剂 SB431542 进行预处理,通过一系列检测,结果发现, TGF- β 通过诱导 miR-216a 靶向第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (PTEN) 和转化生长因子 β 超家族细胞因子 7 (Smad7),从而通过胞磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 和 TGF- β 反馈途径促进 AP,这是 miR 在 AP 发病过程中的一种潜在机制。

3.2 miR 调控 AP 的并发症

Tian 等^[40]将 24 只雄性 BALB/c 小鼠随机分为 SAP 组和对照组,发现与对照组相比, miR-155 在 SAP 小鼠的肠上皮细胞中显著高表达, TNF- α 调节的 miR-155 过表达,抑制了紧密连接蛋白-1 (ZO-1) 和 E-钙黏蛋白的顶端连接复合体 (AJC) 组分蛋白质合成,并破坏 SAP 小鼠的肠上皮屏障,引发 AP 肠损伤。Wu 等^[41]通过小鼠研究发现, miR-339-3p 在重症急性胰腺炎急性肺损伤 (SAP-ALI) 小鼠的肺组织中的表达水平较低,而膜联蛋白 A3 (Anxa3) 的表达水平则相反;并且 miR-339-3p 是靶向 Anxa3,通过后续实验证实,过表达的 miR-339-3p 可抑制 Anxa3 和蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路,从而减轻 SAP-ALI 小鼠的组织水肿、炎症等,还减轻 SAP-ALI 程度。

4 miR 在 AP 中的其他作用

此外, Song 等^[42]发现,在经牛磺胆酸盐处理的 AR42J (胰腺细胞系) 细胞诱导的胰蛋白酶原激活过程中,过表达的 miR-352 可下调溶酶体相关膜蛋白 2 (LAMP2) 和组织蛋白酶 L1 (CTSL1) 基因的表达,导致自噬溶酶体功能障碍,使胰蛋白酶原激活增强。Ye 等^[43]在研究靶向 FGL2 (Ad-FGL2-miR) 的腺病毒介导的人工 miR 在牛磺胆酸盐诱导的小鼠胰腺炎模型中的作用中发现, Ad-FGL2-miR 显著抑制 FGL2 的表达,减轻胰腺损伤,同时促进 TNF- α 和白介素-1 β (IL-1 β) 活化的增加,并且改善 SAP 早期的细胞凋亡。从而证实, GL2 可能是减轻 SAP 严重

程度的靶点之一,并且靶向 FGL2 的腺病毒介导的人工 miR 是一种治疗 SAP 的潜在治疗方法。

5 小结

综上所述,miR 既能诊断 AP,同时也辅助鉴别 AP 的严重程度,即诊断患者是属于 MAP、MSAP 还是 SAP。这对 AP 治疗策略的规划、病情转归及预后判断都有很大帮助,并且也可作为诊断 AP-LI 的标志物。但作为胰腺炎的标志物,尚没有特异性较强的某一类 miR 被明确。此外,虽然 miR 通过调节程序性细胞死亡来调控胰腺炎,特别是调控 AP 的发展,但其调控程序性死亡的具体机制尚不清楚。此外,miR 在 AP 的炎症和并发症方面也发挥着重要作用,但相关研究均无法彻底阐明其机理。如何通过深入研究,找到能够作为药物靶点来治疗 AP 的 miR,并阐明其作用机制,是我们努力的方向。

参考文献

- van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, *et al.* Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*, 2017, 66(11): 2024-2032.
- Kinns H. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Ann Clin Biochemistry An International Journal of Biochemistry Laboratory Medicine*, 2013, 50(2): 182.
- 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等.中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海).*中华胰腺病杂志*,2013,13(2):73-78.
- Vege SS, Gardner TB, Chari ST, *et al.* Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 710-715.
- da Silva S, Rocha M, Pinto-de-Sousa J. Acute pancreatitis etiology investigation: a workup algorithm proposal. *GE Port J Gastroenterol*, 2017, 24(3): 129-136.
- Bai Y, Liu Y, Jia L, *et al.* Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas*, 2007, 35(3): 232-237.
- Su Y, Wu H, Pavlosky A, *et al.* Regulatory non-coding RNA: new instruments in the orchestration of cell death. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8): e2333.
- Gao B, Wang D, Sun W, *et al.* Differentially expressed microRNA identification and target gene function analysis in starvation-induced autophagy of AR42J pancreatic acinar cells. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 590-598.
- Ambros V. MicroRNAs and developmental timing. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(4): 511-517.
- Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222.
- Zheng J, Huang X, Tan W, *et al.* Pancreatic cancer risk variant in LINC00673 creates a miR-1231 binding site and interferes with PTPN11 degradation. *Nat Genet*, 2016, 48(7): 747-757.
- Lu P, Wang F, Wu J, *et al.* Elevated serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 are noninvasive biomarkers of acute pancreatitis. *Dis Markers*, 2017, 2017: 7293459-7293466.
- Liu P, Xia L, Zhang WL, *et al.* Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2014, 14(3): 159-166.
- Zhang Y, Yan L, Han W. Elevated level of miR-551b-5p is associated with inflammation and disease progression in patients with severe acute pancreatitis. *Ther Apher Dial*, 2018, [Epub ahead of print].
- Zhang XX, Deng LH, Chen WW, *et al.* Circulating microRNA 216 as a marker for the early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Med Sci*, 2017, 353(2): 178-186.
- 孙涛.急性胰腺炎血浆 miRNAs 表达及 miR-494 调节胰腺腺泡细胞凋亡的机制研究.上海:第二军医大学,2016.
- Shi N, Deng L, Chen W, *et al.* Is microRNA-127 a novel biomarker for acute pancreatitis with lung injury? *Dis Markers*, 2017, 2017: 1204295-1204304.
- Lu XG, Kang X, Zhan LB, *et al.* Circulating miRNAs as biomarkers for severe acute pancreatitis associated with acute lung injury. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(41): 7440-7449.
- Su Z, Yang Z, Xu Y, *et al.* MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 8474-8490.
- 李广博,张淑君,姚婕,等.程序性细胞死亡机制的研究进展.现代生物医学进展,2017,17(35):6992-6996.
- Engelberg-Kulka H, Amitai S, Kolodkin-Gal I, *et al.* Bacterial programmed cell death and multicellular behavior in bacteria. *PLoS Genet*, 2006, 2(10): 1518-1526.
- Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, *et al.* Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 2011, 140(7): 2116-2125.
- Nucera S, Giustacchini A, Boccalatte F, *et al.* miRNA-126 orchestrates an oncogenic program in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 905-921.
- Qin T, Fu Q, Pan YF, *et al.* Expressions of miR-22 and miR-135a in acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(2): 225-233.
- Fu Q, Qin T, Chen L, *et al.* miR-29a up-regulation in AR42J cells contributes to apoptosis via targeting TNFRSF1A gene. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(20): 4881-4890.
- Buchan JR, Parker R. Molecular biology. The two faces of miRNA. *Science*, 2007, 318(5858): 1877-1878.
- Peter ME. Programmed cell death: Apoptosis meets necrosis. *Nature*, 2011, 471(7338): 310-312.
- Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S, *et al.* Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 35: 24-32.
- Zhang DW, Shao J, Lin J, *et al.* RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*, 2009, 325(5938): 332-336.
- Ma X, Conklin DJ, Li F, *et al.* The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun*, 2015, 6: 7151-7163.
- Hu MX, Zhang HW, Fu Q, *et al.* Functional role of MicroRNA-19b in acinar cell necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2016, 36(2): 221-225.

- 32 Frankel LB, Di Malta C, Wen J, *et al.* A non-conserved miRNA regulates lysosomal function and impacts on a human lysosomal storage disorder. *Nat Commun*, 2014, 5: 5840-5850.
- 33 Kang R, Zhang Q, Hou W, *et al.* Intracellular Hmgb1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 1097-1107.
- 34 Tang D, Kang R, Coyne CB, *et al.* PAMPs and DAMPs: signal 0 s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*, 2012, 249(1): 158-175.
- 35 Zhu H, Huang L, Zhu S, *et al.* Regulation of autophagy by systemic admission of microRNA-141 to target HMGB1 in l-arginine-induced acute pancreatitis *in vivo*. *Pancreatology*, 2016, 16(3): 337-346.
- 36 Yu C, Yu X, Zhu HW, *et al.* Expression pattern of HMGB1 and its association with autophagy in acute necrotizing pancreatitis. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5507-5513.
- 37 Wang D, Tang M, Zong P, *et al.* MiRNA-155 regulates the Th17/Treg ratio by targeting SOCS1 in severe acute pancreatitis. *Front Physiol*, 2018, 9: 686-695.
- 38 Qian D, Wei G, Xu C, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) repair acute necrotized pancreatitis by secreting microRNA-9 to target the NF- κ B1/p50 gene in rats. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 581-597.
- 39 Zhang J, Ning X, Cui W, *et al.* Transforming growth factor (TGF)- β -induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF- β pathway in mice. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(1): 127-135.
- 40 Tian R, Wang RL, Xie H, *et al.* Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(45): 8282-8291.
- 41 Wu XM, Ji KQ, Wang HY, *et al.* MicroRNA-339-3p alleviates inflammation and edema and suppresses pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in mice with severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by regulating Anxa3 via the Akt/mTOR signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6704-6714.
- 42 Song Z, Huang Y, Liu C, *et al.* miR-352 participates in the regulation of trypsinogen activation in pancreatic acinar cells by influencing the function of autophagic lysosomes. *Oncotarget*, 2018, 9(13): 10868-10879.
- 43 Ye X, Ding J, Chen Y, *et al.* Adenovirus-mediated artificial miRNA targeting fibrinogen-like protein 2 attenuates the severity of acute pancreatitis in mice. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20170964.

收稿日期: 2018-04-14 修回日期: 2018-07-30

本文编辑: 罗云梅