

基于 ceRNA 网络探讨 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化的分子机制



赵小宁¹, 郑洋¹, 陆亭庭¹, 张庆国¹, 王佳慧¹, 赵铁建¹, 汪磊^{1,2,*}

¹广西中医药大学赛恩斯新医药学院医学系, 广西南宁 530222

²广西中医药大学研究生学院, 广西南宁 530222

摘要: 目的: 借助生物信息学和实验验证分析 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化的分子机制, 希冀为肝纤维化的防治和药物研发提供新的思路。方法: 借助 Starbase 数据库筛选 lncRNA NEAT1 靶向 miRNA; 使用 miRDB 数据库筛选 miRNA 靶向 mRNA; 通过 OMIM、CTD、GeneCards 数据库获取肝纤维化相关靶点; 将 lncRNA NEAT1 调控靶点与肝纤维化靶点进行交互处理, 对关键靶点进行富集分析。用 LPS 活化肝星状细胞(HSC)将其分为空白组和模型组, 用 siNEAT1 和阴性对照对 HSC 进行转染, 将其分为 siNEAT1 NC+LPS、siNEAT1+LPS, MTT 法检测 HSC 增殖情况, 流式细胞术检测 HSC 的凋亡率; 使用分子生物学方法检测 α -SMA 和 Collagen I 的表达。结果: lncRNA NEAT1 靶向 miRNA 分子 26 个, miRNA 靶向 mRNA 564 个, 肝纤维化相关靶点 617 个, lncRNA NEAT1 调控肝纤维化关键靶点 20 个, lncRNA NEAT1 参与肝纤维化可能与其调控细胞衰老关系密切。HSC 活化时 NEAT1 表达显著增加, 沉默 NEAT1 后 HSC 细胞增殖率显著下降, 且凋亡率显著增加, α -SMA 和 Collagen I 表达也显著下降。结论: NEAT1 通过调控 HSC 增殖和凋亡参与肝纤维化的发生发展, 可能与其参与的 ceRNA 网络调控细胞衰老关系密切。

关键词: lncRNA NEAT1; ceRNA; 凋亡; 衰老; 肝星状细胞; 肝纤维化

DOI: 10.57237/j.life.2023.01.003

Exploring the Molecular Mechanism of lncRNA NEAT1 Regulation of Liver Fibrosis Based on ceRNA Network

Zhao Xiaoning¹, Zheng Yang¹, Lu Tinting¹, Zhang Qingguo¹, Wang Jiahui¹, Zhao Tiejian¹, Wang Lei^{1,2,*}

¹Department of Medicine, Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

²Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81960751); 广西自然科学基金青年基金项目 (2020GXNSFBA297094); 广西中青年教師科研基础能力提升项目(2022KY1667); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目 (编号: 2022MS008, 2022MS002, 2022QJ001); 广西中医药大学校级课题 (2022MS024, 2022QN008); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院大学生创新创业训练项目 (国家级) (项目编号: 202213643010).

*通信作者: 汪磊, 292910793@qq.com

收稿日期: 2023-02-24; 接受日期: 2023-04-12; 在线出版日期: 2023-04-25

<http://www.lifescitech.org>

Abstract: Objective: To analyze the molecular mechanism of lncRNA NEAT1 regulation of liver fibrosis with the help of bioinformatics and experimental validation, hoping to provide new ideas for the prevention and treatment of liver fibrosis and drug development. Methods: Screening lncRNA NEAT1 target miRNAs with the help of Starbase database; screening miRNA target mRNAs using miRDB database; obtaining liver fibrosis-related targets through OMIM, CTD and GeneCards databases; interacting lncRNA NEAT1 regulatory targets with liver fibrosis targets, and performing key target Enrichment analysis was performed. Hepatic stellate cells (HSC) were activated with LPS and divided into blank and model groups. HSC were transfected with siNEAT1 and negative control and divided into siNEAT1 NC+LPS and siNEAT1+LPS. MTT method was used to detect the proliferation of HSC and flow cytometry was used to detect the apoptosis rate of HSC; molecular biology was used to detect α -SMA and Collagen I expression. Results: lncRNA NEAT1 targeted 26 miRNA molecules, miRNA targeted 564 mRNAs, 617 liver fibrosis-related targets, lncRNA NEAT1 regulated 20 key targets of liver fibrosis, lncRNA NEAT1 involvement in liver fibrosis may be closely related to its regulation of cellular senescence. lncRNA NEAT1 expression increased significantly upon HSC activation. The proliferation rate of HSC cells was significantly decreased and apoptosis rate was significantly increased after NEAT1 silencing, and the expression of α -SMA and Collagen I was also significantly decreased. Conclusion: NEAT1 is involved in the development of liver fibrosis by regulating HSC proliferation and apoptosis, and may be closely related to its involvement in the ceRNA network that regulates cellular senescence.

Keywords: lncRNA NEAT1; ceRNA; Apoptosis; Senescence; Hepatic Stellate Cells; Hepatic Fibrosis

1 引言

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是在慢性肝损伤因素刺激下的应答修复反应, 以细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 大量沉积为主要的病理特点, 如果病理过程不能被及时逆转, 将进一步发展为肝硬化甚至肝癌严重影响了患者的生命健康[1-2]。活化的肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 是 ECM 的主要来源[3]。所以研究靶向 HSC 进而逆转 HF 是目前抗 HF 研究的热点问题[4]。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一种转录本长度超过 200 nt 的 RNA 分子, 结构与编码蛋白质的信使 RNA (mRNA) 类似, 但由于没有开放的阅读框, 所以不能编码蛋白质, 或者个别虽有开放阅读框, 但阅读框很小, 仅能编码 100 个氨基酸以内的小多肽[5]。lncRNA 可作为竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 与微 RNA (microRNA, miRNA) 结合进而调控下游靶基因的表达来影响 HSC 的活化, 参与肝纤维化的发生发展[6]。

lncRNA NEAT1 多发性内分泌肿瘤基因座转录形成的一种新型 lncRNA, 作为许多基因的转录调节因子, 也在各种肿瘤的细胞增殖、迁移和侵袭中发挥重要作用, 如乳腺癌、肺癌、胰腺癌及肝癌等[7]。研究发现, lncRNA NEAT1 可以靶向 miR-29b, 调节下游 Atg9a 靶基因的活动, 参与调控 HSC 活化和自噬, 从而揭示肝纤维化的发病机制[8]。本研究用生物信息学的研究方法阐明 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化的分子机制, 并且用 HSC 进行实

验验证, 以期为肝纤维化的防治工作提供新的靶位点。

2 材料和方法

2.1 lncRNA NEAT1 靶向 miRNA 的获取

借助 Starbase 数据库 (<https://starbase.sysu.edu.cn/starbase2/index.php>), 根据 lncRNA 和 miRNA 结合位点需要 AGO 蛋白的参与, 对 lncRNA NEAT1 的靶向 miRNA 进行预测, 设置筛选标准为: targetSites \geq 2, 使结果更加准确和可靠。

2.2 miRNA 靶向 mRNA 的获取

借助 miRDB 数据库 (<http://www.mirdb.org/>) 预测 miRNA 靶向的 mRNA, 同时为了预测结果的可靠性, 设置筛选标准为: Target Score \geq 95, 将预测得到的靶点进行后续生物信息学处理。

2.3 肝纤维化相关靶点数据库的建立

肝纤维化相关的靶点是从 OMIM (<https://omim.org/>)、CTD (<http://ctd.mdibl.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库检索肝纤维化相关靶点, 筛选并删除重复靶点基因, 构建肝纤维化靶点数据库。

2.4 网络构建和关键靶点的生物信息学分析

使用 Cytoscape3.6.0 对 lncRNA-miRNA-mRNA 网络进行可视化处理, 采用 Venny2.1 对 lncRNA NEAT1 作用靶点与肝纤维化相关靶点进行交互处理, 得到 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化的重要靶点, 然后使用基因本体论 (GO) 注释数据库网站 (<http://www.geneontology.org>), 京都基因与基因组百科全书 (KEG) 路径富集分析 (<http://www.genome.jp/kegg/>) 对这些靶点进行可视化和生物信息学分析。

2.5 实验验证

2.5.1 仪器与试剂

PCR 仪 (东胜创新生物科技有限公司, EDC-810)、流式细胞仪 (BECKMAN, CytoFLEX)。MTT (BIOSHARP, 0793)、LPS (北京索莱宝科技有限公司, 批号 L8880)、细胞凋亡检测试剂盒 (南京凯基生物, KGA1026)、Lip2000 (赛墨飞, 12566014)、siNEAT1 及其对照 (上海吉玛制药技术有限公司)。

2.5.2 细胞株

大鼠肝星状细胞 (HSC-T6) Procell 货号: CL-2317。

2.5.3 细胞培养以及处理

将 HSC-T6 进行复苏后接种于无菌培养瓶中, 加入含 10% FBS 和 1% 高糖 DMEM 培养液, 将其置于 37℃、

5% CO₂ 的培养箱中培养, 用 LPS 5μg/ml 处理 HSC 4h [9], 将其分为对照组和模型组, siNEAT1 或 siRNA-NC 配制成终浓度为 50 nM, 为了增加转染的成功率加入 Lipofec-tamine^{TM2000} 试剂, 将其配制为浓度 5 μL/mL, 而后加入相应的孔中每孔 1 mL。转染结束后将转染液替换成完全培养基用于后续实验。

2.5.4 MTT 检测细胞增殖情况

取对数生长期的 HSC-T6 细胞, 胰酶消化后, 用培养基调整细胞密度到 7×10^4 /mL, 接入 96 孔板, 对细胞进行转染, 方法见上述, 每组 3 个复孔, 于 37℃, 5% CO₂ 饱和湿度条件下培养三个时间段, 每孔加入 10 μL MTT, 37℃ 培养 4 h, 吸出培养基, 酶标仪测定吸光值。

2.5.5 细胞流式检测凋亡发生情况

取对数期的 HSC-T6 细胞, 胰酶消化后, 用培养基调整细胞密度到 7×10^4 /mL, 接入 96 孔板, 对细胞转染后继续培养 48 h, 用 PBS 将细胞洗 2 次, 1500 r/min, 3 min; 按照凋亡试剂盒操作说明进行, 然后检测。

2.5.6 RT-PCR 检测相应分子表达

在细胞中加入 1 mL Trizol 试剂, 提取总的 RNA。弃上清, 加入无 RNase 的 75% 乙醇 1 mL, 离心 5 min。弃上清, 干燥 RNA 沉淀 5~10 min, 将沉淀溶于 20 μL DEPC 水中。用逆转录试剂盒得到 cDNA, 用 RT-PCR 检测相应分子的表达, NEAT1、α-SMA、Collagen I 和 GAPDH 引物序列如表 1 所示。

表 1 引物序列表

Gene	Forward	Reverse
NEAT1	5'-CTTGTTCTGGGAGCATCATTCT-3'	5'-GCTGGATGGAGGCTTGTTTAG-3'
α-SMA	5'-CTGCTACTGGTTGTCTTGTGGC-3'	5'-GTTCTGTGCCTCTCCATTCTTAG-3'
Collagen I	5'-CCAGTGGCGGTTATGACTTC-3'	5'-GCTGCGGATGTTCTCAATCT-3'
GAPDH	5'-GGTTGTCTCCTGCGACTTCA-3'	5'-TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC-3'

2.6 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以平均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 方差齐时多组间比较采用单因素方差分析, 进一步组内比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 lncRNA NEAT1-miRNA-mRNA 网络的建立

借助 Starbase 数据库, 以 targetSites≥2 为筛选条件, 筛选出 lncRNA NEAT1 靶向 miRNA26 个, 再利用

miRDB 数据库，以 Target Score≥95 为筛选条件，筛选出 miRNA 靶向 mRNA564 个，详见图 1。

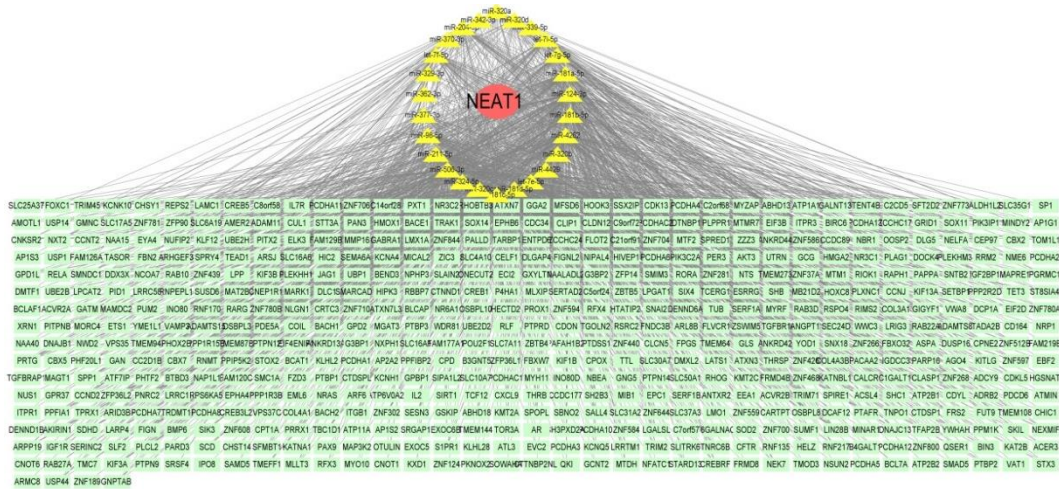


图 1 lncRNA NEAT1-miRNA-mRNA 调控网络

3.2 肝纤维化靶点数据库以及 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化的关键靶点筛选

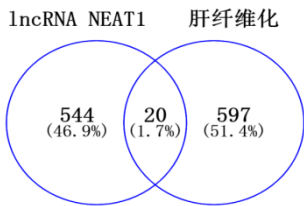


图 2 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化重要靶点

借助 OMIM、Genecards、CTD 数据库，以“liver fibrosis”和“hepatic fibrosis”为关键词，根据相关度以及去除重复靶点，共获得肝纤维化疾病相关靶点 617 个。然后将 lncRNA NEAT1 调控靶点与肝纤维化相关靶点

进行交互分析，得到 20 个共同靶点，表明其是 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化重要靶点，详见图 2。

3.3 关键靶点的基因功能和途径的富集分析

根据生物信息学的研究方法，获得了 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化的关键靶点 20 个，为了确定相关的途径和功能，对关键靶点进行 GO 功能和途径的富集分析。富集生物过程 21 个主要围绕在细胞增殖、生长、细胞过程等，富集细胞组分 14 个主要在细胞外区、细胞器以及突触等部位，富集分子功能 8 个主要围绕在转录调节活性、催化活性以及分子功能调节等。途径富集分析发现其主要在细胞衰老信号通路、cAMP 信号通路、PI3K/AKT 信号通路等，选择细胞衰老作为切入点进一步探究 NEAT1 与肝纤维化之间的关系，详见图 3。

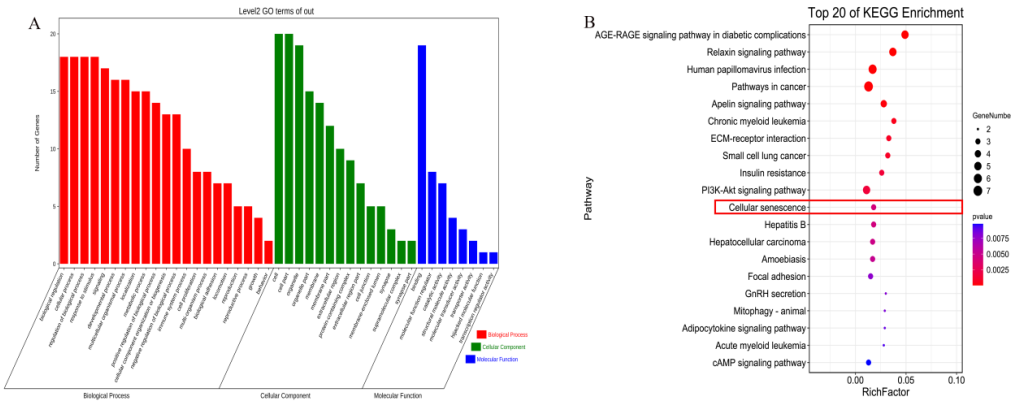


图 3 lncRNA NEAT1 调控肝纤维化关键靶点功能和途径的富集分析，A：基因功能的富集分析；B：基因途径的富集分析

3.4 HSC 活化时 NEAT1 的表达情况

HSC 活化后, NEAT1 的表达明显增加, 差异较空白对照组有统计学意义 ($P<0.05$), 详细见图 4。

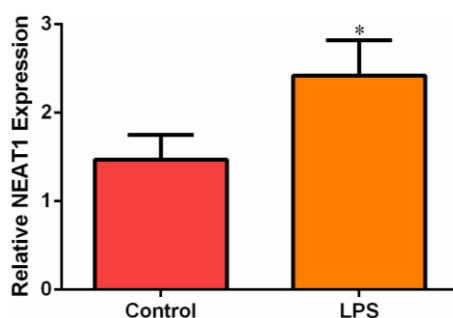


图 4 HSC 活化后 NEAT1 表达情况, 与空白对照组比较* $P<0.05$

3.5 沉默 NEAT1 后 HSC 增殖和凋亡的情况

沉默 NEAT1 后, 细胞增殖率明显下降, 差异较 si NEAT1NC 组有统计学意义 ($P<0.05$), 沉默 NEAT1 后, 细胞凋亡明显增加, 差异较 si NEAT1NC 组有统计学意义 ($P<0.05$), 详细见图 5。

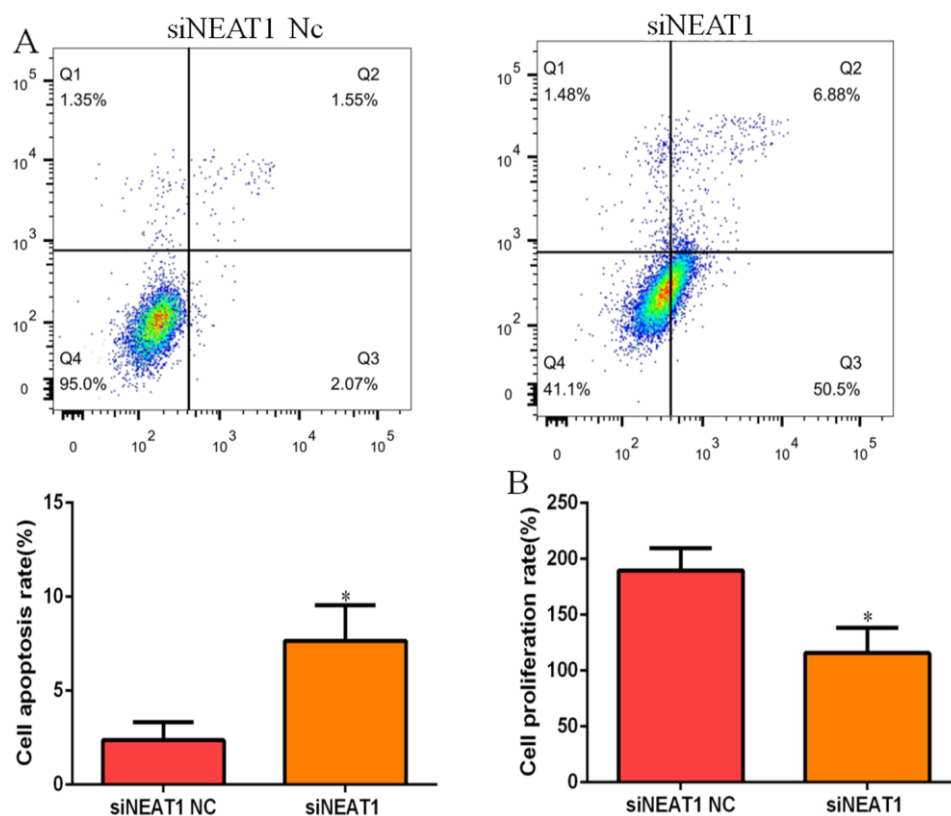


图 5 NEAT1 对 HSC 增殖和凋亡的影响, A:细胞凋亡情况, B:细胞增殖情况, 与 siNEAT1NC 组比较* $P<0.05$

3.6 沉默 NEAT1 后 α -SMA、Collagen I mRNA 表达情况

沉默 NEAT1 后, α -SMA、Collagen I mRNA 表达明显下降, 差异较 si NEAT1NC 组有统计学意义 ($P<0.05$), 详细见图 6。

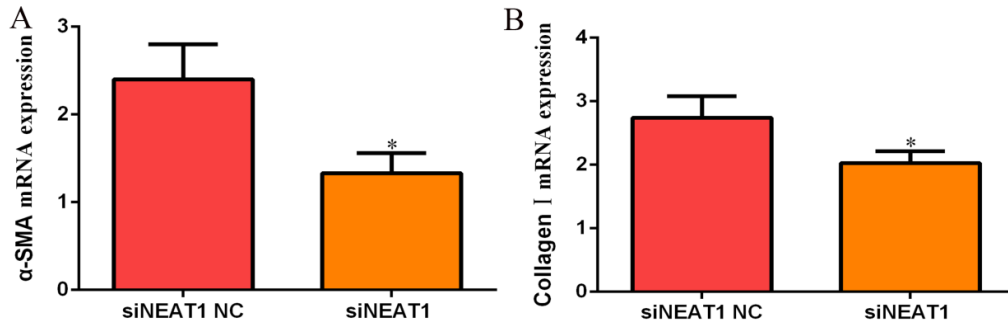


图 6 NEAT1 对 α -SMA、Collagen I mRNA 表达的影响, A: α -SMA mRNA 表达情况, B: Collagen I mRNA 表达情况, 与 siNEAT1NC 组比较 * $P < 0.05$

4 讨论

肝纤维化是由酒精滥用、肝炎病毒以及其他各种病因所致的肝内结缔组织异常增生的病理过程, HSC 活化从而导致大量 α 平滑肌动蛋白和 I 型胶原 $\alpha 1$ 的沉积是其主要病理特征[10]。

lncRNA NEAT1 是由 Pol II 从人类基因组 11q13 的 MEN1 位点转录而来。其有两个转录本, 分别是 3.7kb 的 NEAT1_1 和 23kb 的 NEAT1_2 [11]。NEAT1 主要分布于细胞核中, 是参与构成细胞核亚结构的重要 RNA 分子, 其对于维持结构完整性必不可少[12]。有研究表明 NEAT1 在 CCl₄ 诱导的小鼠纤维化肝组织中表达上调, 并且可以促进 HSC 活化导致 ECM 表达增加, 表明 NEAT1 与肝纤维化关系密切[13]。

本次研究借助生物信息学的方法, 获得了 NEAT1 靶向 miRNA 26 个, miRNA 靶向 mRNA 564 个, 肝纤维化相关靶点 617 个, 通过交互处理得到 NEAT1 通过 ITGB1、SPP1、TGFB1、STARD13、NPHP3、NRAS、DLC1、ADRB2、COL3A1、CFTR、JAG1、HMOX1、AP1S2、BMP6、CPT1A、SLC17A5、CHSY1、RELA、PPP1R3B、COL4A1 关键靶点调控肝纤维化, 对关键靶点进行功能途径富集分析, 发现主要在细胞增殖、生长、细胞过程, 在转录调节活性、催化活性等方面发挥调控作用, 途径富集分析发现其主要在细胞衰老等信号通路上。我们对富集在细胞衰老上的三个关键靶点 TGFB1、RELA 和 NRAS 的 ceRNA 网络进行了构建, 详细见图 7。活化型 HSC 特异性高表达 α -SMA 和 Collagen I 等细胞外基质成分, 过度沉积于肝细胞坏死区, 同时, 活化型 HSC 的运动与收缩能力显著增强, 导致肝血窦发生病理性重构[14]。有研究发现[15], 大黄素可以通过调控 HSC 谷氨酰胺代谢促进 HSC 衰老,

从而发挥抗肝纤维化的作用。衰老细胞常被阻滞在 G0/G1 期, 伴随着 β -半乳糖苷酶的表达和 p16、p21 基因的产生, 使细胞不再具有增殖活性[16]。研究发现细胞凋亡通过清除已经受损的和功能障碍的衰老细胞, 以维持内环境稳定, HSC 凋亡即通过该方式对 HSC 衰老发挥作用[17]。RELA 核转位可以促进 Kupffer 细胞中 Fas/FasL 的上调, 从而导致细胞凋亡[18]。

MiR-130a-3p 通过直接靶向 TGFB1 和 TGFB2 抑制非酒精性纤维化脂肪性肝炎肝星状细胞的活化并诱导其凋亡[19]。miR-148a-3p 可能通过靶向 NRAS 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖, 促进细胞凋亡[20]。因此, 促进活化的 HSC 衰老和凋亡可阻断其增殖活化, 对预防和治疗肝纤维化有着重要意义。

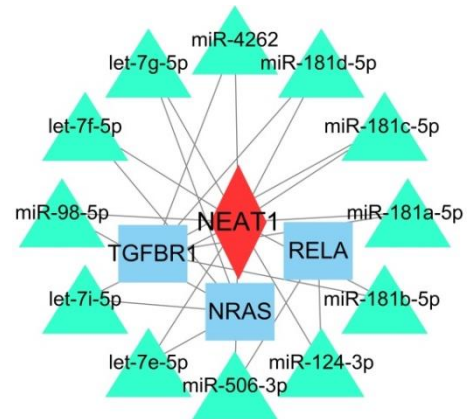


图 7 NEAT1 调控细胞衰老 ceRNA 网络

与此同时我们用实验验证了 NEAT1 与肝纤维化之间的关系, 当 LPS 活化 HSC 后, NEAT1 的表达显著增加, 表明其与肝纤维化的发生关系密切, 沉默 NEAT1 的表达后, HSC 的增殖率显著下降并且凋亡率明显增加, 同时 α -SMA 和 Collagen I 表达明显下降。综上所述, NEAT1 通过靶向 ceRNA 对 HSC 衰老进行调控, 从而影响 HSC 增殖和凋亡, 参与肝纤维化的发生发展。

5 结论

CeRNA 调控网络在慢性肝病中的作用逐渐被揭示, 为慢性肝病的防治提供了新的视野。lncRNA NEAT1 通过调控肝星状细胞增殖与凋亡发挥抗肝纤维化的作用。

参考文献

- [1] 江静, 李虎, 彭宗根. 肝内巨噬细胞在肝纤维化发展中的双重作用及其靶向治疗研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56 (23): 1869-1873.
- [2] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives [J]. Cells. 2020; 9 (4): 875.
- [3] Jiang Y, Xiang C, Zhong F, Zhang Y, Wang L, Zhao Y, Wang J, Ding C, Jin L, He F, Wang H. Histone H3K27 methyltransferase EZH2 and demethylase JMJD3 regulate hepatic stellate cells activation and liver fibrosis [J]. Theranostics. 2021; 11 (1): 361-378.
- [4] Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets [J]. World J Gastroenterol. 2016; 22 (48): 10512-10522.
- [5] 李冉, 王恬, 朱鸿亮. 长链非编码 RNA 的生物学功能和研究方法 [J]. 中国生物工程杂志, 2015, 35 (9): 66-70.
- [6] 王元, 郭涛, 李靖华, 赵继森, 周元龙, 杨季红. 上皮-间质转化相关长链非编码 RNA 在肝癌中的生物学功能及调控机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (3): 656-660.
- [7] 张泽凤, 李晖, 邓秀秀, 辜群利. 非编码 RNA 与肝纤维化相关性研究进展 [J]. 广东医学, 2019, 40 (17): 2547-2553.
- [8] Kong Y, Huang T, Zhang H, Zhang Q, Ren J, Guo X, Fan H, Liu L. The lncRNA NEAT1/miR-29b/Atg9a axis regulates IGF1R-induced autophagy and activation of mouse hepatic stellate cells [J]. Life Sci. 2019; 237: 116902.
- [9] 郑洋, 王嘉儒, 刘露露, 王佳慧, 赵铁建. 基于 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路研究莪术醇抗肝纤维化的分子机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (7): 1508-1513.
- [10] 许文萱, 张自力, 赵士峰, 张峰, 吴丽, 陆茵, 郑仕中. 法尼酯衍生物 X 受体在慢性肝病中的作用及机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32 (3): 314-319.
- [11] Sasaki YT, Ideue T, Sano M, Mituyama T, Hirose T. MENepsilon/beta noncoding RNAs are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles [J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106 (8): 2525-2530.
- [12] Ling ZA, Xiong DD, Meng RM, Cen JM, Zhao N, Chen G, Li RL, Dang YW. LncRNA NEAT1 Promotes Deterioration of Hepatocellular Carcinoma Based on In Vitro Experiments, Data Mining, and RT-qPCR Analysis [J]. Cell Physiol Biochem. 2018; 48 (2): 540-555.
- [13] Yu F, Jiang Z, Chen B, Dong P, Zheng J. NEAT1 accelerates the progression of liver fibrosis via regulation of microRNA-122 and Kruppel-like factor 6 [J]. J Mol Med (Berl). 2017; 95 (11): 1191-1202.
- [14] Ye Q, Zhou Y, Zhao C, Xu L, Ping J. Salidroside Inhibits CCl4-Induced Liver Fibrosis in Mice by Reducing Activation and Migration of HSC Induced by Liver Sinusoidal Endothelial Cell-Derived Exosomal SphK1 [J]. Front Pharmacol. 2021; 12: 677810.
- [15] 张峰, 陈利, 梁宝瑜, 王飞虾, 李章昊, 杨婷, 郑仕中. 大黄素通过核受体 Nur77 诱导肝星状细胞衰老并减轻肝纤维化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35 (10): 755.
- [16] 唐艳芬, 阳学风. 肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25 (16): 1469-1474.
- [17] Abate M, Festa A, Falco M, Lombardi A, Luce A, Grimaldi A, Zappavigna S, Sperlongano P, Irace C, Caraglia M, Misso G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence [J]. Semin Cell Dev Biol. 2020; 98: 139-153.
- [18] 刘航, 麦刚. p65NF- κ B/RelA 在胰腺炎中诱导 Kupffer 细胞凋亡的机制 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39 (7): 3355-3361.
- [19] Wang Y, Du J, Niu X, Fu N, Wang R, Zhang Y, Zhao S, Sun D, Nan Y. MiR-130a-3p attenuates activation and induces apoptosis of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis by directly targeting TGFBR1 and TGFBR2 [J]. Cell Death Dis. 2017; 8 (5): e2792.
- [20] 李杨, 张季, 杨思原, 谢琳. miR-148a-3p 抑制 NRAS 表达调控乳腺癌细胞增殖与凋亡的机制 [J]. 重庆医学, 2018, 47 (23): 3028-3031.

作者简介

赵小宁

2001 年生, 研究方向为民族药防治慢性肝病。

E-mail: 2935314402@qq.com

汪磊

1984 年生, 副教授. 研究方向为民族药防治慢性肝病。

E-mail: 292910793@qq.com