

引用本文:冯之文,鲍胜华,张文君,等.微小RNA-378调控小鼠急性肝衰竭作用机制的研究[J].安徽医药,2021,25(9):1797-1800.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.023.



◇临床医学◇

## 微小RNA-378调控小鼠急性肝衰竭作用机制的研究

冯之文,鲍胜华,张文君,陈晓鹏

作者单位:皖南医学院弋矶山医院肝胆外科,安徽 芜湖 241001

通信作者:陈晓鹏,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为肝胆疾病临床与基础研究,Email: drcxp@qq.com

基金项目:皖南医学院中青年基金项目(KY24680368)

**摘要:** 目的 探究微小RNA-378(miR-378)调控小鼠急性肝衰竭的作用机制。方法 将36只雄性巴比塞小鼠以随机数字表法均分为实验组和对照组。实验组腹腔注射D-氨基半乳糖(D-GalN) 800 mg/kg联合脂多糖10 μg/kg诱导急性肝衰竭,对照组为腹腔内注射等量的生理盐水。两组在诱导后0、1、3、5、7、9 h处死小鼠取静脉血和肝组织,每个时间点有3只实验鼠。检测两组在各时间点血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)测定肝组织中的胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、TNF-α及IL-6 mRNA表达量,探针法确定肝组织中miR-378表达量,蛋白质印迹法(Western blotting)检测Caspase-3蛋白表达量。结果 实验组ALT/AST水平逐渐升高且在诱导后7 h达到峰值,对照组ALT/AST未见明显变化。相较对照组,实验组在诱导后1 h和7 h TNF-α/IL-6血清浓度及mRNA水平明显升高;实验组在诱导后5 h[(0.003 8±0.000 3)比(0.005 4±0.000 3), $P<0.05$ ]和7 h[(0.001 4±0.000 5)比(0.005 4±0.000 3), $P<0.05$ ]miR-378表达量明显降低,Caspase-3 mRNA[5 h(0.005 2±0.000 3),7 h(0.007 0±0.000 6)比(0.003 3±0.000 1),均 $P<0.05$ ]和蛋白[5 h(0.867±0.012),7 h(1.062±0.039)比(0.577±0.035),均 $P<0.05$ ]表达量升高。结论 在小鼠D-GalN联合脂多糖诱导的急性肝衰竭模型中,miR-378表达量的下调促进了Caspase-3的活化,增强了肝细胞凋亡活动,进而调控急性肝衰竭的发展。miR-378可作为治疗急性肝衰竭新靶点。

**关键词:** 肝功能衰竭,急性; 微小RNA-378; 胱天蛋白酶-3; 凋亡; 小鼠,近交BALB C

### Research on the mechanism underlying the regulation of miR-378 on acute liver failure in mice

FENG Zhiwen,BAO Shenghua,ZHANG Wenjun,CHEN Xiaopeng

Author Affiliation:Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of microRNA(miR)-378 on mouse acute liver failure. **Methods** Thirty-six male BALB/c mice were randomly divided into experimental group and control group according to the random number table method. Mice in the experimental were intraperitoneally injected with 800 mg/kg D-galactosamine (D-GalN) and 10 μg/kg lipopolysaccharide (LPS), while mice in the control group were injected with equal amount of saline. The mice of the two groups were sacrificed at different time points(0,1,3,5,7,9 h) for blood and liver tissue, with 3 mice at each time point. The levels of serum aminotransferase (ALT&AST) at different time points were measured. The levels of tumor necrosis factor (TNF)-α and interleukin (IL)-6 were measured by ELISA. The expression of Caspase-3, TNF-α and IL-6 mRNA in liver tissue were examined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The expression of miR-378 was measured by TaqMan Universal PCR Master Mix. We determined the expression of Caspase-3 by Western blotting. **Results** The enzyme levels (ALT/AST) in the experimental group elevated gradually, peaking at 7 h, while ALT/AST levels in the control group were not significantly changed. Compared with those in the control group, the mRNA levels and serum concentrations of TNF-α/IL-6 were higher at 1 h and 7 h in experimental group. In the experimental group, miR-378 was down-regulated at 5 h[(0.003 8±0.000 3) vs. (0.005 4±0.000 3)]( $P<0.05$ ) and 7 h[(0.001 4±0.000 5) vs. (0.005 4±0.000 3)]( $P<0.05$ ), while the mRNA [5 h(0.005 2±0.000 3),7 h(0.007 0±0.000 6) vs. (0.003 3±0.000 1), both  $P<0.05$ ] and protein[5 h(0.867±0.012), 7 h(1.062±0.039) vs. (0.577±0.035), both  $P<0.05$ ] of Caspase-3 were up-regulated. **Conclusions** In the mouse ALF model induced by D-GalN/LPS, the down-regulation of miR-378 promotes the activation of Caspase-3,enhances hepatocytes apoptosis in liver. MiR-378 may serve as a potential therapeutic target for the treatment of ALF.

**Key words:** Liver failure, acute; MiR-378; Caspase-3; Apoptosis; Mice, inbred BALB C

急性肝衰竭常见诱因包括病毒性肝炎,药物摄入过量,特异性药物反应或药物毒性<sup>[1]</sup>。时至今日急性肝衰竭除了肝移植外尚无有效的治疗方法,但因供体短缺限制了肝移植的进行。因此我们迫切地需要寻找治疗急性肝衰竭的新方法。研究表明脂多糖诱导的急性肝衰竭大鼠的发病机制为刺激巨噬细胞释放大量炎症相关因子,进而诱导肝细胞坏死与凋亡<sup>[2]</sup>。因此研究出抗凋亡的方法可能成为治疗急性肝衰竭的新途径。

微小RNA(microRNAs)是一种长约21~25 nt的非编码RNA,它在转录水平调控靶基因的表达并参与机体多种病理生理过程<sup>[3-4]</sup>。大量研究表明改变特定microRNAs表达水平可调节急性肝衰竭的病理生理过程<sup>[5-6]</sup>。Su等<sup>[7]</sup>研究发现微小RNA-674-5P(miR-674-5P)表达水平下调加重伴刀豆球蛋白(ConA)诱导的急性肝损伤状态;Yang等<sup>[8]</sup>也发现微小RNA-125(miR-125)作为肝细胞凋亡重要调节因子,其表达量升高可减弱急性肝衰竭发展过程。但微小RNA-378(miR-378)在急性肝衰竭过程中的作用机制及是否和肝细胞凋亡过程存在联系尚不清楚。研究表明miR-378可以控制肝脏纤维化<sup>[9]</sup>和减弱脂肪肝的发展<sup>[10]</sup>。研究发现miR-378在很多疾病或肿瘤中伴有表达异常,如乳腺癌<sup>[11]</sup>,而且其是肝细胞肝癌早期诊断与发现的血清标志物<sup>[12]</sup>。本研究于2017年1月至2019年1月检测小鼠急性肝衰竭模型中miR-378是否有表达异常,进一步探究miR-378在急性肝衰竭中作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 雄性巴比塞(BALB/c)小鼠36只,6~8周,体质量(20±2)g,所有实验鼠由南京大学实验动物中心提供,医学实验动物合格证号:No.11400700135473,医学实验动物使用许可证号:SCXK(京)2012-0001。动物实验是根据中国实验动物保护协会发布的实验动物的护理和使用指南进行的。本研究符合一般动物实验伦理学原则。

**1.2 主要试剂和仪器** 高糖培养基(DMEM)、胎牛血清(美国Gibco公司),D-氨基半乳糖(D-GalN)、脂多糖(美国Sigma-aldrich公司),0.22 μm及0.45 μm聚偏二氟乙烯膜(PVDF膜)(上海吉玛制药技术有限公司),兔抗鼠胱天蛋白酶-3(Caspase-3)抗体(rabbit-anti-Caspase-3 antibody)、兔抗鼠β肌动蛋白(β-actin)抗体(英国Abcam公司),辣根过氧化物酶标记的山羊抗体及兔抗鼠二抗(碧云天生物技术有限公司),实验所需试剂盒为RNA逆转录试剂盒、Taq PCR反应试剂盒(日本TaKaRa公司),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)ELISA检测试

剂盒(碧云天生物技术有限公司)。

**1.3 方法** (1)急性肝衰竭动物模型的建立。将小鼠以随机数字表法平均分成两组,实验组用D-GalN 800 mg/kg联合脂多糖10 μg/kg小鼠体质量的剂量腹腔注射诱导急性肝衰竭,对照组为腹腔注射等剂量的生理盐水;每组分为6个时间点分别为诱导后0、1、3、5、7、9 h,每个时间点有3只实验鼠。在相应时间点断颈法处死小鼠后取静脉血和肝组织。

(2)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)测定。摘除造模成功的小鼠眼球后取静脉血,室温放置2 h后经2 000 r/min离心20 min,血清送至皖南医学院弋矶山医院检验科进行生化指标测定。

(3)血清细胞因子TNF-α/IL-6水平测定。血液标本离心15 min(3 000 r/min)后取血清,使用ELISA检测IL-6、TNF-α水平,具体方法参考试剂盒说明进行。每组实验重复3遍。

(4)逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)。取肝脏组织,根据RNA提取试剂(Trizol)操作说明测定总RNA量。提取总RNA量后,用逆转录试剂盒(日本TAKARA公司)进行RNA逆转录合成互补DNA(cDNA),使用适量的cDNA作为PCR模板,RT-PCR扩增仪进行PCR反应。我们以β-actin作为RT-PCR内参,以U6作为microRNAs内参,反应体系为20 μL,2<sup>-ΔΔCt</sup>方法分析miR-378、TNF-α、IL-6及Caspase-3 mRNA的表达情况。

(5)蛋白质印迹法(Western blotting)检测Caspase-3表达量。组织蛋白溶于细胞裂解液中制备蛋白。用β-actin作为内参,使用10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),电转印将蛋白质转印到PVDF膜上。转膜完成后室温密闭90 min,加入稀释浓度为1:1 000的抗Caspase-3单克隆抗体4℃过夜。次日洗一抗,每次10 min,洗3次。后室温孵育二抗2 h,洗二抗,每次10 min,洗3次,曝光显影,计算各条带的灰度值,以β-actin为内参。

**1.4 统计学方法** 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析或者用Student's *t* 检验,采用SPSS 22.0进行处理。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 急性肝衰竭模型中血清ALT/AST及细胞因子水平的变化** 血清中的ALT/AST是评估肝脏损伤的金标准,实验组在药物诱导后血清中的ALT/AST逐渐上升,而对照组生理盐水诱导后ALT/AST水平未见明显变化,见表1。相比对照组,实验组TNF-α的mRNA水平在诱导后1 h( $P<0.05$ )和7 h( $P<0.05$ )明显升高;同时血清中的TNF-α水平在诱导后1 h

( $P < 0.05$ )和7 h( $P < 0.05$ )也明显升高。而且IL-6在血清水平和 mRNA 水平与 TNF- $\alpha$  有相似的趋势。见表2。

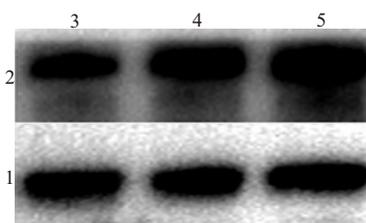
**表1** 两组小鼠在药物诱导后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)变化/(U/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	ALT	AST
对照组			
0 h	3	55.00 $\pm$ 5.00	55.00 $\pm$ 10.00
1 h	3	55.00 $\pm$ 13.23	51.67 $\pm$ 5.77
3 h	3	55.00 $\pm$ 8.66	58.33 $\pm$ 2.89
5 h	3	56.67 $\pm$ 7.64	60.00 $\pm$ 5.00
7 h	3	55.00 $\pm$ 5.00	50.00 $\pm$ 5.00
9 h	3	61.67 $\pm$ 7.64	58.33 $\pm$ 5.77
实验组			
0 h	3	58.33 $\pm$ 2.89	56.67 $\pm$ 2.89
1 h	3	101.67 $\pm$ 7.64	113.33 $\pm$ 11.55
3 h	3	188.33 $\pm$ 10.41	180.00 $\pm$ 20.00
5 h	3	320.00 $\pm$ 26.46 <sup>①</sup>	466.67 $\pm$ 76.38 <sup>①</sup>
7 h	3	1 566.67 $\pm$ 208.10 <sup>①②</sup>	2 200.00 $\pm$ 264.50 <sup>①②</sup>
9 h	3	1 266.67 $\pm$ 115.47	1 466.67 $\pm$ 152.75
整体 HF 系数		0.278	0.639
组间 $F, P$ 值		164.222, <0.001	263.117, <0.001
时间 $F, P$ 值		64.269, 0.001	173.882, <0.001
交互 $F, P$ 值		63.696, 0.001	174.962, <0.001

注:①与对照组同时点比较,  $P < 0.05$ 。②与实验组 5 h 比较,  $P < 0.05$ 。

**2.2 急性肝衰竭 miR-378 及 Caspase-3 表达量变化** 相较对照组,实验组小鼠在给药后 5 h 和 7 h miR-378 表达量明显降低(均  $P < 0.05$ )。相反,实验组小鼠给药后 5 h 和 7 h Caspase-3 mRNA 表达量明显升高(均  $P < 0.05$ )。同时我们发现在实验组中小鼠给药后 5 h 和 7 h Caspase-3 蛋白水平的表达量也

明显升高(均  $P < 0.05$ )。见表3,图1。



注:1— $\beta$ 肌动蛋白;2—Caspase-3(胱天蛋白酶-3)蛋白;3—对照组;4—实验组诱导后 5 h;5—实验组诱导后 7 h。

**图1** 蛋白质印迹法检测两组小鼠在药物诱导后 5 h 和 7 h Caspase-3 蛋白表达结果

**3 讨论**

急性肝衰竭临床表现主要是凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等,其进展迅速,死亡率极高。用 D-GalN/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭模型的方法目前广泛应用于研究人类急性肝衰竭机制的实验中<sup>[13]</sup>。我们用 D-GalN/脂多糖联合诱导建立小鼠急性肝衰竭模型。既往研究表明 TNF- $\alpha$  和 IL-6 在急性肝损伤中可直接反应体内炎症程度<sup>[14]</sup>。我们研究中也发现急性肝衰竭模型中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 在 mRNA 和血清浓度均明显升高,可见 TNF- $\alpha$  和 IL-6 确实直接参与了急性肝损伤过程。同时我们在急性肝衰竭模型中发现血清 ALT/AST 水平逐渐升高,最终在诱导后 7 h 达到峰值,之后随着诱导时间延长其水平降低,这和临床病人特点相符合。以上血清学研究结果可为本实验提供可靠的急性肝衰竭模型。

微小 RNA 是近年来备受关注的一类分子,它是一类内源性非编码单链小分子 RNA,研究发现它参与了生物体多种生理过程。大量研究表明改变特定 microRNA 表达水平可调节急性肝衰竭的病理生

**表2** 两组小鼠在药物诱导后 1 h 和 7 h 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)mRNA 和血清浓度表达变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	TNF- $\alpha$ mRNA	TNF- $\alpha$ /(ng/L)	IL-6 mRNA	IL-6/(ng/L)
对照组	3	1.33 $\pm$ 0.09	34.67 $\pm$ 2.91	1.70 $\pm$ 0.10	25.67 $\pm$ 1.20
实验组 1 h	3	19.17 $\pm$ 1.68 <sup>①</sup>	303.30 $\pm$ 8.82 <sup>①</sup>	25.40 $\pm$ 3.21 <sup>①</sup>	646.70 $\pm$ 28.48 <sup>①</sup>
实验组 7 h	3	22.63 $\pm$ 1.57 <sup>①②</sup>	433.30 $\pm$ 25.87 <sup>①②</sup>	16.60 $\pm$ 1.18 <sup>①②</sup>	436.70 $\pm$ 27.28 <sup>①②</sup>
$F$ 值		74.077	164.105	36.895	192.249
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①与对照组比较,  $P < 0.05$ 。②与实验组 1 h 比较,  $P < 0.05$ 。

**表3** 两组小鼠在药物诱导后 5 h 和 7 h miR-378 和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	miR-378	Caspase-3 mRNA	Caspase-3 蛋白
对照组	3	0.005 4 $\pm$ 0.000 3	0.003 3 $\pm$ 0.000 1	0.577 $\pm$ 0.035
实验组 5 h	3	0.003 8 $\pm$ 0.000 3 <sup>①</sup>	0.005 2 $\pm$ 0.000 3 <sup>①</sup>	0.867 $\pm$ 0.012 <sup>①</sup>
实验组 7 h	3	0.001 4 $\pm$ 0.000 5 <sup>①②</sup>	0.007 0 $\pm$ 0.000 6 <sup>①②</sup>	1.062 $\pm$ 0.039 <sup>①②</sup>
$F$ 值		26.376	23.974	62.881
$P$ 值		0.001	0.001	<0.001

注:①与对照组比较,  $P < 0.05$ 。②与实验组 5 h 比较,  $P < 0.05$ 。

理过程。急性肝衰竭组织中检测 miR-378 表达量明显降低,因此我们推测 miR-378 可能参与急性肝衰竭发病过程的调控。D-GalN/脂多糖处理后诱导大量肝细胞损伤,且伴随肝脏凋亡和坏死性改变<sup>[15]</sup>。研究表明 microRNAs 可调控死亡受体、凋亡及凋亡前基因<sup>[16]</sup>,然而在小鼠急性肝衰竭模型中 microRNAs 与细胞凋亡的相互作用机制尚未阐述。因此我们猜测 microRNAs 可调控肝细胞凋亡进而影响急性肝衰竭过程。

肿瘤坏死因子是肝细胞凋亡的重要诱导因素,它与相应配体结合可触发一系列的细胞内活动的发生,最终触发 caspase-3、8、9 的活动而引起凋亡的发生<sup>[17]</sup>。实验中我们发现血清学 TNF- $\alpha$  水平明显升高,这些结果表明凋亡通路在急性肝衰竭发展过程中具有重要意义。Caspase-3 激活可引起 PARP 底物裂解活化进而使细胞凋亡发生<sup>[18]</sup>。实验证实急性肝衰竭过程中,caspase-3 蛋白水平在肝衰竭发生过程中增加。综上所述:在急性肝衰竭发生过程中肝细胞凋亡增加。

我们发现在小鼠肝衰竭模型 miR-378 表达量明显降低而 caspase-3 表达明显升高。TargetScan 预测 caspase-3 是 miR-378 可能作用的靶点,据此我们推测在急性肝衰竭中 miR-378 低表达可增加 caspase-3 的表达,最终促进肝细胞凋亡。之前的研究也证实在小肠缺血再灌注损伤<sup>[19]</sup>和大脑缺血损伤中<sup>[20]</sup>miR-378 可通过靶点 caspase-3 调控细胞凋亡。后续试验我们需要进一步做细胞功能试验以期验证 miR-378 对肝细胞凋亡的调控作用。总之,我们的研究证实了在急性肝衰竭过程中 miR-378 低表达可促进肝细胞凋亡,成果可以为急性肝衰竭的治疗提供新的治疗方法。

### 参考文献

- [1] ZHAN Y, WANG Z, YANG P, et al. Adenosine 5'-monophosphate ameliorates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury through an adenosine receptor-independent mechanism in mice [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(1): e985. DOI: 10.1038/cddis.2013.516.
- [2] 刘茵,王明刚,毛德文,等.解毒化瘀颗粒对肝衰竭大鼠外周 CTL、Treg 细胞的影响研究[J].*时珍国医国药*, 2018, 29(6): 1290-1293.
- [3] KACPERSKA MJ, WALENCZAK J, TOMASIK B. Plasmatic microRNA as potential biomarkers of multiple sclerosis: literature review[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(4): 775-779.
- [4] MAHESH G, BISWAS R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(6): 321-330.
- [5] CHEN W, HAN C, ZHANG J, et al. MiR-150 deficiency protects against FAS-induced acute liver injury in mice through regulation of AKT[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132734. DOI: 10.1371/journal.pone.0132734.
- [6] QADIR XV, CHEN W, HAN C, et al. MiR-223 deficiency protects against Fas-induced hepatocyte apoptosis and liver injury through targeting insulin-like growth factor 1 receptor [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(12): 3141-3151.
- [7] SU K, WAILG Q, QI L, et al. MicroRNA-674-5p / 5-L0 ax is involved in autoimmune reaction of Concanavalin A induced acute mouse liver injury[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 258(6): 101-107.
- [8] YANG D, YUAN Q, BALAKRISHNAN A, et al. MicroRNA-125b-5p mimic inhibits acute liver failure [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11916. DOI: 10.1038/ncomms11916.
- [9] HYUN J, WANG S, KIM J, et al. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10993.
- [10] LIU W, CAO H, YE C, et al. Hepatic miR-378 targets p110alpha and controls glucose and lipid homeostasis by modulating hepatic insulin signalling[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5684.
- [11] BROWNE G, DRAGON JA, HONG D, et al. MicroRNA-378-mediated suppression of Runx1 alleviates the aggressive phenotype of triple-negative MDA-MB-231 human breast cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8825-8839.
- [12] AN J, LIU J, LIU L, et al. A genetic variant in primary miR-378 is associated with risk and prognosis of hepatocellular carcinoma in a Chinese population [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93707. DOI: 10.1371/journal.pone.0093707.
- [13] WANG X, WU L, ZHANG Q, et al. Methyl 3,4-dihydroxybenzoate protects against d-galN/LPS-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1082-1088.
- [14] DENG L, KONG X, LIU G, et al. Transplantation of Adipose-derived mesenchymal stem cells efficiently rescues thioacetamide-induced acute liver failure in mice [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(6): 2208-2215.
- [15] CHEN LV, YANG BS, ZHOU L, et al. Promotion of mitochondrial energy metabolism during hepatocyte apoptosis in a rat model of acute liver failure [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5035-5041.
- [16] GAROFALO M, CONDORELLI G L, CROCE C M, et al. MicroRNAs as regulators of death receptors signaling [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2010, 17(2): 200-208.
- [17] SINGHAL S, JAIN S, KOHAAR I, et al. Apoptotic mechanisms in fulminant hepatic failure: potential therapeutic target [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17(4): 282-285.
- [18] HUANG K, ZHANG J, O'NEILL KL, et al. Cleavage by caspase 8 and mitochondrial membrane association activate the BH3-only protein bid during TRAIL-induced Apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(22): 11843-11851.
- [19] LI Y, WEN S, YAO X, et al. MicroRNA-378 protects against intestinal ischemia/reperfusion injury via a mechanism involving the inhibition of intestinal mucosal cell apoptosis [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3127. DOI: 10.1038/cddis.2017.508.
- [20] ZHANG N, ZHONG J, HAN S, et al. MicroRNA-378 alleviates cerebral ischemic injury by negatively regulating apoptosis executioner caspase-3 [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 17091427. DOI: 10.3390/ijms17091427.

(收稿日期:2019-11-11,修回日期:2019-12-24)