

# p53 转录激活的 miR-192 在小鼠急性肝损伤发病过程中的表达变化\*

杨雅<sup>1</sup>, 王鸣<sup>1</sup>, 艾国<sup>2△</sup>

(华中科技大学同济医学院附属同济医院<sup>1</sup>感染科,<sup>2</sup>儿科, 湖北 武汉 430030)

**[摘要]** 目的: 探讨 p53 转录激活的微小 RNA-192(miR-192)在小鼠急性肝损伤发病过程中的表达变化及意义。方法: 采用 D-氨基半乳糖(D-GalN, 每只 20 mg)和脂多糖(LPS, 每只 0.5 mg)混合腹腔注射法制备 BALB/c 小鼠急性肝损伤模型。将 24 只雄性 BALB/c 小鼠分成注射后不同时点的肝损伤模型(1 h、3 h 和 6 h)组及对照(0 h)组。苏木素-伊红(HE)染色观察不同时点的小鼠肝组织病理损伤情况;检测血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平的变化;采用 RT-qPCR 法检测小鼠肝组织 miR-192 水平以及 p53 和 p21 mRNA 水平的变化, Western blot 检测肝组织中 p53 和 p21 的蛋白表达。结果: 小鼠肝损伤的程度在注射后逐渐加重;与对照组相比, 肝损伤小鼠肝组织 miR-192 的相对表达水平在注射后 1 h 显著升高随后逐渐下降( $P < 0.01$ );同时 p53 及其下游基因 p21 的 mRNA 和蛋白表达量均出现相似的明显改变。结论: miR-192 可能参与了急性肝衰竭的发生和发展过程, 其表达变化与应激蛋白 p53 的改变呈一定的相关性。

**[关键词]** 急性肝损伤; 微小 RNA-192; p53 蛋白; 小鼠

**[中图分类号]** R363.2; R575.1

**[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.10.023

## Expression changes of miR-192 transcriptionally activated by p53 in pathogenesis of acute liver injury

YANG Ya<sup>1</sup>, WANG Ming<sup>1</sup>, AI Guo<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Infectious Disease, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China. E-mail: aiguo@tj@ sina.com)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To investigate the expression of microRNA-192 (miR-192) transcriptionally activated by p53 in the pathogenesis of acute liver injury. **METHODS:** Male BALB/c mice ( $n = 24$ ) were randomly divided into experimental groups at different time points (1 h, 3 h and 6 h,  $n = 6$  in each group) and control group (0 h,  $n = 6$ ). The mouse acute liver injury model was established by intraperitoneal injection of D-galactosamine (D-GalN) at dose of 20 mg and lipopolysaccharide (LPS) at dose of 0.5 mg. The liver tissue injury was observed by HE staining, and the serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were also measured. The expression of miR-192, and mRNA expression of p53 and p21 were detected by RT-qPCR, and the protein expression of p53 and p21 in the liver tissues was determined by Western blot. **RESULTS:** At different time points, the degree of liver damage was different and gradually increased. Compared with control group, the relative level of miR-192 in the liver tissues of the mice with acute liver injury was significantly increased at 1 h and decreased at 3 h and 6 h after injection, while the expression of p53 and its downstream gene p21 at mRNA and protein levels had similar changes. **CONCLUSION:** miR-192 may be involved in the occurrence and development of acute liver failure, and its expression changes are correlated with the changes of p53.

**[KEY WORDS]** Acute liver injury; MicroRNA-192; p53 protein; Mice

急性肝损伤(acute liver injury, ALI)是临床上常见的一种疾病,病情发展迅速、凶险,临床典型特征表现为肝功能衰竭,肝组织中大量肝细胞坏死和凋

亡<sup>[1]</sup>,若未得到及时的诊断和治疗,将会发展为病死率非常高的重症肝炎和肝功能衰竭等不可逆性疾病。导致急性肝损伤的因素包括肝炎病毒、化学性

[收稿日期] 2019-01-02

[修回日期] 2019-04-19

\* [基金项目] 湖北省卫生计生委面上项目(No. WJ2017M068)

△通讯作者 Tel: 18507182450; E-mail: aiguo@tj@ sina.com

毒物或药物、酒精及放射性刺激因素等。虽然已有较多研究探讨了其致病机制,但目前尚未完全清楚。作为一种应激蛋白,肿瘤抑制因子 p53 在组织细胞受损时会出现反应性升高,转录激活下游 mRNA 引起细胞周期停滞及凋亡等,然而有研究表明 p53 的表达增加对受损细胞还能起到保护作用<sup>[2-3]</sup>,但尚未明确 p53 的这种作用是如何实现的。除了通过对下游 mRNA 的调控来发挥相应功能,转录因子 p53 还能转录激活或抑制下游的微小 RNA (microRNA, miRNA, miR) 的表达,从而在转录后水平行使其功能<sup>[4-5]</sup>。近年来,microRNA 在疾病的发生发展过程中的重要作用已受到越来越多的关注,其中 microRNA-192(miR-192)由 p53 蛋白转录激活<sup>[6]</sup>,并在肝组织中表达丰度高,具有一定的组织特异性,但在急性肝损伤中的作用及机制目前尚并不明确。因此,本实验通过建立细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 联合 D-氨基半乳糖 (D-galactose, D-GalN) 诱导的小鼠内毒素性急性肝损伤模型,以期发现 p53 转录激活的 miR-192 在肝损伤中的表达变化,以及 p53、p21 和 miR-192 在肝损伤过程中的对应关系。

## 材 料 和 方 法

### 1 动物和主要试剂

SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 24 只,6~8 周龄,体重 18~22 g,购自湖北省实验动物研究中心,许可证编号为 SYXK(鄂 2014-0049)。实验前 1 d 领取动物,分笼饲养,自由进食和饮水。D-GalN 和 LPS 均购自 Sigma-Aldrich; TRIzol 试剂购自 Invitrogen; PrimeScript™ RT Master Mix 试剂盒、TaqDNA 聚合酶和 SYBR Green I 荧光染料购自 TaKaRa; 小鼠引物由北京擎科生物有限公司合成; miR-192 及 U6 的引物由广州锐博生物合成; Western blot 相关抗体购自 Abcam。

### 2 主要方法

**2.1 急性肝衰竭小鼠模型的建立** 将小鼠随机分为对照(0 h)组及 3 个不同处理时间的模型(1 h、3 h 和 6 h)组,共 4 组,每组 6 只。模型组给予 D-GalN (每只 20 mg) 和 LPS (每只 0.5 mg) 混合后腹腔注射,对照组注射同等剂量的生理盐水。具体过程如下:对照组和 6 h 组分别给予生理盐水和药物腹腔注射,对于 3 h 和 1 h 组小鼠,分别间隔 3 h 和 5 h 后注射药物;最后同时摘掉此 24 只小鼠眼球取血并颈椎脱臼处死,解剖小鼠、取出肝脏。取部分肝组织固定于 4% 多聚甲醛溶液中,用于石蜡包埋及 HE 染色;剩余部分冻存在 -80 °C 冰箱中,用于组

织 mRNA 和蛋白的提取。本实验已通过本院动物伦理委员会批准。

**2.2 小鼠血浆丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平的检测** 各组小鼠经乙醚麻醉后摘取眼球采集外周血,离心后收集血清送本院检验科检测生化指标。

**2.3 肝组织病理学观察** 肝脏用 4% 多聚甲醛固定并石蜡包埋、切片,然后行 HE 染色,显微镜下观察肝组织病理变化。

**2.4 小鼠肝组织 miR-192、p53 mRNA 和 p21 mRNA 水平的检测** (1) RNA 提取:取肝组织约 50 mg 加入 TRIzol 1 mL,剪碎并用超声裂解仪充分裂解后,加入氯仿 0.2 mL,剧烈振荡 15 s 后静置 5 min,4 °C、12 000 × g 离心 15 min。取上层液,转移至另一新的离心管中,加入等体积异丙醇,上下颠倒充分混匀后,室温静置 10 min,4 °C、12 000 × g 离心 10 min;小心弃去上清,加入 75% 乙醇 1 mL,上下颠倒、洗涤管壁,4 °C、7 500 × g 离心 5 min 后,弃去上清;打开离心管盖,室温干燥沉淀。待沉淀干燥后,加入适量的无酶水溶解沉淀。置于 -80 °C 冰箱冻存。(2) RNA 反转录成 cDNA:按 PrimeScript™ RT Master Mix 试剂盒说明书配制 RT 反应液,反应液体系为 20 μL,轻柔混匀后进行反转录反应,条件:37 °C,15 min;85 °C,5 s。(3) 实时荧光定量 PCR:PCR 的反应体系为 10 μL,其中上、下游引物各 0.5 μL,cDNA 3 μL,DEPC 水 1 μL,SYBR Green 5 μL。PCR 仪型号为 StepOne Plus Real-Time PCR System。GAPDH 的上游引物序列为 5'-AGCTCGGTGTGAACGGATTTG-3',下游引物序列为 5'-GGGTCGTTGATGGCAACA-3'; p53 的上游引物序列为 5'-CCCCTGTCATCTTTTGTCCCT-3',下游引物序列为 5'-AGCTGGCAGAATAGCTTATTGAG-3'; p21 的上游引物序列为 5'-CCTGGTGATGTCCGACCTG-3',下游引物序列为 5'-CCATGAGCGCATCGCAATC-3'; miR-192 的上游引物序列为 5'-ACTCTGGCCCCCTATTGTCT-3',下游引物序列为 5'-CACCTTGTGTCTTTTGGTT-3'; U6 的上游引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物序列为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。PCR 扩增程序:热激活,95 °C 30 s;变性,95 °C 5 s,退火及延伸 60 °C 30 s,共 40 个循环。miR-192 及 U6 的引物由广州锐博生物提供,miRNA 的反转录及 PCR 操作均按照试剂盒说明书进行。

**2.5 Western blot 检测蛋白表达** 用 RIPA 提取组织总蛋白,并用 BCA 法测定蛋白浓度,绘制标准曲

线后,按每孔 30  $\mu\text{g}$  计算上样量。浓缩胶以恒压 80 V 电泳,待蛋白预染标记物完全分开后,120 V 继续电泳分离胶;充分分离后,恒流 250 mA 电转至 PVDF 膜上;膜在室温下用 5% 的脱脂牛奶在摇床上封闭 1 h,再孵育 I 抗(GAPDH、p53 和 p21 抗体均以 1:1 000 比例稀释),置于 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜;次日将膜放入 TBST 中洗 3 遍,每次 5 min,然后室温孵育 II 抗(1:3 000)1 h,之后再将膜用 TBST 洗 3 次;最后曝光显影。

### 3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件进行统计分析。计量

资料以均数  $\pm$  标准差(mean  $\pm$  SD)表示,组间比较采用双侧  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。GraphPad prism 5.0 作统计绘图。

## 结 果

### 1 小鼠肝脏组织病理变化的观察

模型组在给药 1 h 后,肝组织示轻度炎症反应;3 h 后炎症明显加重,可见大量炎性细胞浸润,部分肝细胞坏死;6 h 后肝小叶结构消失,大量肝细胞坏死,见图 1。

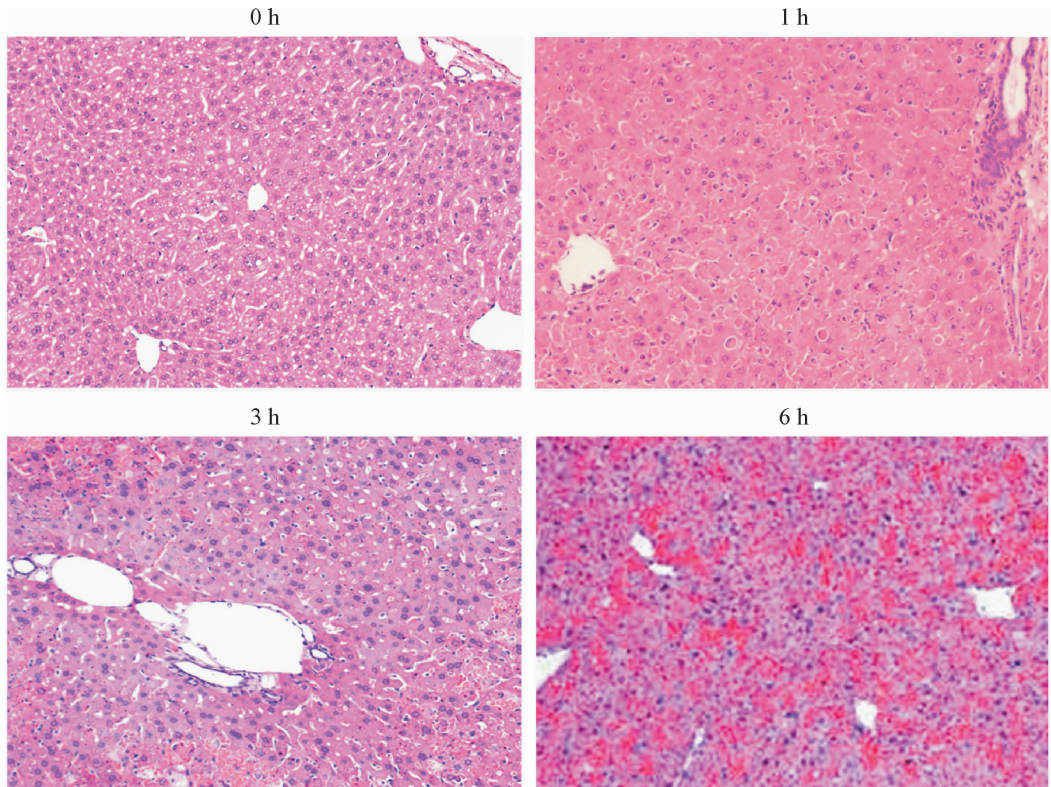


Figure 1. The pathological changes of liver tissues in the mice at different time points after injection (HE staining,  $\times 200$ ).

图 1 各组小鼠肝组织的病理学变化

### 2 小鼠血浆 ALT 和 AST 水平的变化

模型组小鼠在给药 1 h 后,ALT 和 AST 无明显变化;3 h 后其血浆中水平出现明显增加;6 h 后,血浆 ALT 和 AST 水平进一步增加( $P < 0.01$ ),见图 2。从以上肝组织学检查和血浆 ALT 和 AST 水平变化证实造模成功。

### 3 肝组织 miR-192 相对表达水平的变化

RT-qPCR 检测肝组织 miR-192 的表达,在反应体系中 miR-192 都能有效扩增。小鼠肝组织 miR-192 在给药 1 h 后表达明显增加,随后的 3 h 和 6 h 出现了进行性下调。对比 ALT 和 AST 水平发现,miR-192 在反映肝细胞损伤方面更加敏感,见图 3。

### 4 肝损伤小鼠肝组织中 p53 和 p21 的 mRNA 及蛋白表达

在给药 1 h 后,作为应激蛋白 p53 的 mRNA 表达出现反应性升高,在 3 h 及 6 h 后又出现了下降;p21 的 mRNA 表达出现更为明显的改变,见图 4A。如图 4B 所示,p53 蛋白在给药 1 h 后较对照组明显增高,结合 mRNA 的结果(p53 的 mRNA 升高不明显)推测这种情况主要是应激后 p53 蛋白的降解减少造成的,在此之后 p53 蛋白量再次降低;p21 作为调控细胞周期的关键蛋白,给药 1 h 后,p21 蛋白无明显改变,然而随后出现了上升,这与 mRNA 的结果并不一致,可能是由于存在转录后的调控。

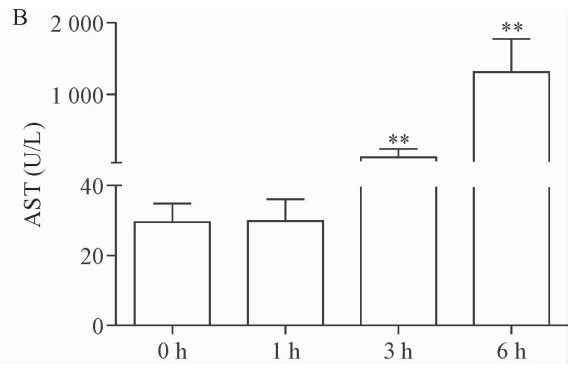
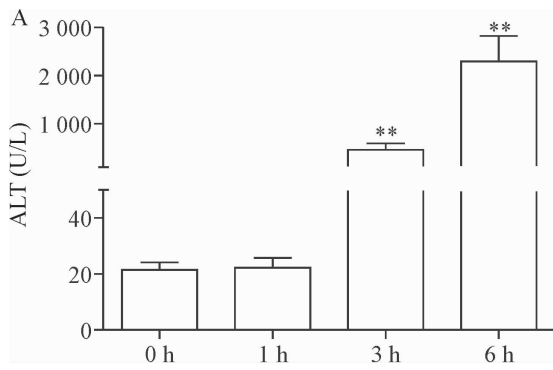


Figure 2. The change of plasma ALT (A) and AST (B) levels of the mice at different time points. Mean  $\pm$  SD.  $n = 6$ . \*\*  $P < 0.01$  vs 0 h group.

图2 不同时点各组小鼠血浆 ALT 和 AST 的变化

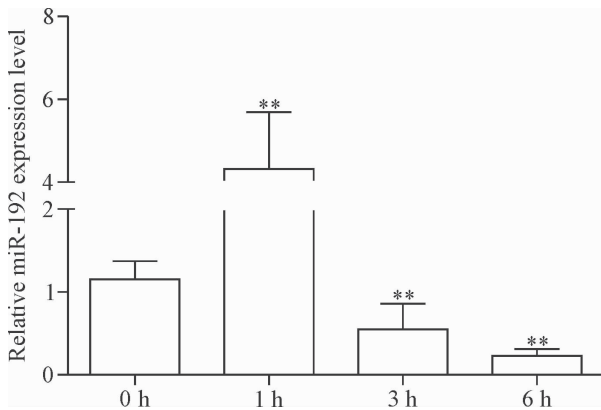


Figure 3. The expression of miR-192 in the mouse liver tissues at different time points. Mean  $\pm$  SD.  $n = 6$ . \*\*  $P < 0.01$  vs 0 h group.

图3 各组小鼠肝组织 miR-192 相对表达量的变化

### 讨 论

肝脏是人体最大的解毒器官，有毒物质(包括药物)绝大部分在肝脏被处理后变得无毒或低毒，因此肝脏也极易受到外界因素的入侵，导致肝脏损伤；然而目前对于肝细胞损伤程度的判断尚缺乏较为敏感、特异的指标。ALT 和 AST 作为当前评估肝细胞功能的常用指标，由于其自身的缺点，其变化并不能完全反映肝细胞损伤的程度。近年来，随着对 miRNA 生物学功能研究的开展，学者们发现 miRNA 参与正常的生理活动如细胞的增殖和分化等，其表达失调还与肿瘤等疾病的发生、发展密切相关。此外，由于 miRNA 是具有 20 个碱基左右的单链 RNA，这使得其在血液及其它体液中比较稳定，不易被降解，因此它还可作为预测肝癌、结肠癌和心肌梗死等疾病的新的生物学标志物<sup>[7-8]</sup>。miR-122 与 miR-192 均在肝组织中丰度高，已有许多研究结果显示 miR-122 的表达变化与众多肝脏疾病密切相关，如病毒性肝炎、肝细胞癌和酒精性肝炎等，并发现 miR-122 的

变化可反映药物性肝损伤的程度，可作为判断药物性肝损伤的生物学标志物<sup>[9-11]</sup>，相较而言，miR-192 在这些方面的研究尚少；再者，miR-192 的特殊性在于其受抑癌基因 p53 转录调控，细胞受损伤时 p53 蛋白将反应性升高，miR-192 也会有相应的改变，那么 miR-192 只是单纯增高并不发挥某些功能吗？在急性肾损伤时已有研究发现肾组织 p53 蛋白表达增加并可能参与介导细胞凋亡<sup>[12]</sup>，而在急性肝损伤时 p53 及 miR-192 的表达和作用仍不明确。

我们用 D-GalN 和 LPS 建立急性肝损伤模型，观察在不同时点下肝脏损伤情况以及对应肝组织 miR-192 的表达情况，初步探讨了肝组织中 miR-192 和肝损伤之间的关系。由于所采集的小鼠血样只够用于 ALT 和 AST 的生化检测，本实验并未检测血清中 miR-192 的变化，但仍然能够为以后研究肝损伤血清中 miR-192 的变化奠定一定的基础。我们的研究结果显示，在肝损伤过程中伴随着 miR-192 表达水平的变化。正常小鼠肝脏内 miR-192 含量丰富，D-GalN/LPS 给药 1 h 后 miR-192 即出现了明显的表达上调，可能为药物刺激后的一个反应性变化，这与 p53 蛋白的变化一致；之后其表达进行性下调，推测可能为 miR-192 由受损肝细胞释放到外周血中；而 ALT 和 AST 于给药 1 h 后无明显变化，说明 ALT 和 AST 的变化并不能及时反映肝细胞损伤。有学者发现 p53 的表达增加对受损细胞还能起到保护作用，当细胞损伤出现时，p53 会激活下游基因 p21 的转录从而使细胞周期出现停滞，以便于损伤修复；一旦损伤不可修复时便会通过对凋亡相关基因的转录调控促进细胞凋亡。这种保护作用可能是通过 p53 转录调控下游 mRNA 来实现的，结合本实验结果，推测 p53 转录激活的 miR-192 和其它 miRNA 可能参与其中。亦有学者发现在氧化应激引起的肝损伤中，miR-192 下调能够起到肝脏保护作用<sup>[13]</sup>。然而 p53



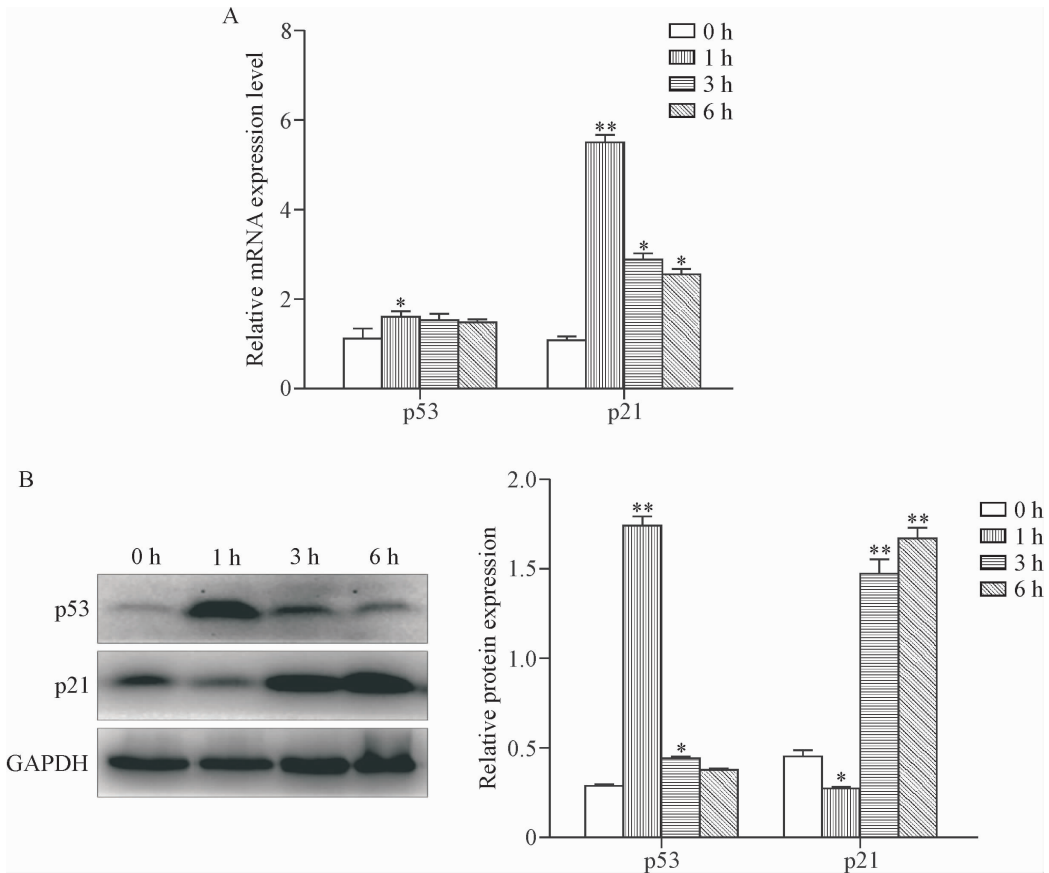


Figure 4. The expression of p53 and p21 at mRNA (A) and protein (B) levels. Mean ± SD. n = 6. \* P < 0.05, \*\* P < 0.01 vs 0 h group.

图 4 各组小鼠肝组织 p53 及 p21 的 mRNA 和蛋白的表达

在细胞受到氧化应激时表达升高,同时受 p53 转录激活的 miR-192 的表达也会相应上调,究竟 miR-192 扮演何种角色有待进一步研究确认。

综上所述,miR-192 的表达水平不仅可以作为肝损伤的标志物,随着相关研究的深入,越来越多的 miR-192 下游靶基因将会被发现,miR-192 在肝脏损伤时“主动”发挥的功能会得到更多的验证。

[参 考 文 献]

[1] 时红波,时红林,张向颖,等. 细胞自噬在 D-氨基半乳糖/脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤模型中的保护作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(2):329-333.

[2] Liu G, Park YJ, Tsuruta Y, et al. p53 Attenuates lipopolysaccharide-induced NF-κB activation and acute lung injury[J]. J Immunol, 2009, 182(8):5063-5071.

[3] Borude P, Bhushan B, Gunewardena S, et al. Pleiotropic role of p53 in injury and liver regeneration after acetaminophen overdose[J]. Am J Pathol, 2018, 188(6):1406-1418.

[4] Jain AK, Allton K, Iacovino M, et al. p53 regulates cell cycle and microRNAs to promote differentiation of human embryonic stem cells[J]. PLoS Biol, 2012, 10(2):

e1001268.

[5] Sachdeva M, Zhu S, Wu F, et al. p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(9): 3207-3212.

[6] Pichiorri F, Suh SS, Rocci A, et al. Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development[J]. Cancer Cell, 2010, 18(4):367-381.

[7] Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease; from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis[J]. Gut, 2015, 64(5):800-812.

[8] Lin X, Guo ZW, Xie C, et al. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7):804-815.

[9] Church RJ, Otieno M, McDuffie JE, et al. Beyond miR-122: identification of microRNA alterations in blood during a time course of hepatobiliary injury and biliary hyperplasia in rats[J]. Toxicol Sci, 2016, 150(1):3-14.

[参 考 文 献]

[1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7):489-491.

[2] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study [J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.

[3] 钟光珍. 心房颤动诊治的现状与展望[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(6):872-875.

[4] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22):2335-2345.

[5] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management[J]. *Circulation*, 2011, 124(20):2264-2274.

[6] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4):230-243.

[7] Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, et al. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Cytokine*, 2018, 103:63-68.

[8] Hori Y, Yoshioka K, Kanai K, et al. Spironolactone decreases isoproterenol-induced ventricular fibrosis and matrix metalloproteinase-2 in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(1):61-65.

[9] Zhao J, Li J, Li W, et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(8):1584-1594.

[10] 杨倩, 容春莉, 王立立, 等. MPO、MMP-2、MMP-9 在

兔房颤模型心房肌中的表达水平变化[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(11):1934-1938.

[11] Fu H, Liu C, Li J, et al. Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(1):59-67.

[12] Zhao Y, Gu TX, Zhang GW, et al. Losartan affects the substrate for atrial fibrillation maintenance in a rabbit model[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(5):383-388.

[13] Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(3):214-221.

[14] Geuzebroek GS, van Amersfoorth SC, Hoogendijk MG, et al. Increased amount of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation secondary to mitral valve disease [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(2):327-333.

[15] de Jong S, van Veen TA, de Bakker JM, et al. Biomarkers of myocardial fibrosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(5):522-535.

[16] Gai X, Lan X, Luo Z, et al. Association of *MMP-9* gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 408(1-2):105-109.

[17] Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(9):987-993.

(责任编辑: 林白霜, 余小慧)

(上接第 1883 页)

[10] 朱华丽, 汪保灿, 潘勤, 等. MicroRNA-122 表达与大鼠慢性肝损伤的相关性[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2009, 29(4):381-384.

[11] Lagos-Quintana, M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue specific microRNAs from mouse[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9):735-739.

[12] 郭晓芳, 顾勤, 刘宁, 等. P53 在急性肾损伤小鼠

肾脏的表达及其与细胞凋亡的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(11):1971-1975.

[13] Roy S, Benz F, Alder J, et al. Down-regulation of miR-192-5p protects from oxidative stress-induced acute liver injury [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(14):1197-1207.

(责任编辑: 林白霜, 罗森)