

MicroRNA在糖尿病诊断和胰岛移植监测中的研究进展

王西亮 蔡志明 牟丽莎

【摘要】 糖尿病已成为世界上继肿瘤、心脑血管疾病之后的严重慢性病，严重威胁人类健康。其发病原因是由于胰岛素分泌相对或绝对不足引发的糖代谢紊乱，并最终导致全身多器官损害。微小核糖核酸（miRNA）是在转录后水平调节基因表达的一类短小的非编码RNA，miRNA与糖尿病、胰岛β细胞功能以及胰岛素的分泌密切相关。miRNA稳定地存在于多种体液中，糖尿病患者血液中可检测到异常表达的miRNA，miRNA可应用于临床作为监测β细胞功能、糖尿病及胰岛移植功能的新标志物。

【关键词】 胰岛β细胞；微小核糖核酸（miRNA）；糖尿病；胰岛移植；胰岛素；分子标志物

【中图分类号】 R587.1, R322.5+7, R977.1+5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 01-0012-04

胰岛通过β细胞和α细胞分泌的胰岛素和胰高血糖素调节体内糖代谢的平衡。1型糖尿病是由于β细胞被破坏导致胰岛素分泌不足引起的^[1]；2型糖尿病则是由于肌肉和脂肪产生胰岛素抵抗而导致的，并伴随β细胞功能紊乱^[2]。研究β细胞的基因表达对于深入了解和治疗糖尿病是十分重要的。基因表达受多方面调控，其中微小核糖核酸（microRNA, miRNA, miR）是一种非常重要的调控物质。miRNA是一类广泛存在于动植物体内的短小的非编码RNA，通常被RNA聚合酶II转录^[3]。初级转录物被称为pri-miRNA，长度从几百到几千个碱基不等，带有发夹环结构。pri-miRNA经Drosha酶剪切产生约70个碱基的miRNA前体，即pre-miRNA。pre-miRNA出细胞核后，经Dicer酶进一步剪切形成长度约为22个碱基的成熟miRNA，最后组装成RNA诱导沉默复合物（RNA-induced silencing complexes, RISC）^[4]。miRNA通过种子区（第2~8个碱基）介导RISC特异性识别并结合目标mRNA的3'非编码区^[5]。RISC可抑制翻译起始或促进信使核糖核酸（mRNA）降解^[6-7]，从而调节靶基因的蛋白表达水平。miRNA作为新的分子标志物，可以指导糖尿病早诊断、治疗和预后方案，还可以在胰岛移植后监测移植物的功能。本文聚焦于胰岛β细胞

中miRNA的功能，以及血液中与糖尿病有关的可能作为分子标志物的miRNA。

1 胰岛细胞中的miRNA

研究miRNA调控胰岛β细胞功能的重要机制，将为诊断和治疗糖尿病提供新的途径和靶点。若一种miRNA在β细胞中高度表达，其可能在β细胞中发挥重要作用，比如调节或参与胰岛素分泌或β细胞凋亡。

miR-24和miR-34a能抑制Neurod1转录因子（insulin、SUR1等是其靶基因）的蛋白表达，在胰腺的发育分化及β细胞功能维持过程中发挥重要作用^[8]。miR-221和miR-222在β细胞中过表达之后，通过下调靶基因p27和p57等，可以促进β细胞增殖，增加β细胞的体积。同时，miR-221和miR-222可以通过抑制结合于Ins1启动子NFATC3的活性，下调Ins1的mRNA表达，从而抑制胰岛素的合成与分泌^[9]。miR-26a直接调节Sox6和Bhlhe22的表达以调控胰岛β细胞的发育，从而影响胰岛素分泌，导致糖尿病发生^[10]。miR-375在胰岛中的含量最高，它的表达受pdx-1和Neurod1等的调节，miR-375作为关键性的调节因子，通过调节靶基因HuD或Elavl4的表达，影响β细胞的数量和胰岛素的分泌^[11-12]；miR-375还可直接作用

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.012

基金项目：国家重点研发计划（2017YFC1103704）；深圳市“医疗卫生三名工程”（SZSM201412020）；深圳市医学高水平学科建设（2016031638）；深圳市科技计划（JCY20160229204849975、GJHZ20170314171357556）；深圳市卫生计生系统科研项目（SZXJ2017021）

作者单位：510080 广州，中山大学中山医学院生物化学教研室（王西亮、牟丽莎）；深圳市第二人民医院转化医学研究院异种器官移植中心（蔡志明、牟丽莎）

作者简介：王西亮，男，1987年生，博士，博士后，研究方向为基因组学，Email: taigongyu 271203@163.com

通讯作者：牟丽莎，女，1983年生，博士，副研究员，研究方向为异种移植，Email: lishamou@gmail.com

于 PDK1, 降低 PDK1 蛋白的表达, 影响 β 细胞的增殖和凋亡^[13]。miR-9 的增加会抑制 Granuphilin 的表达, 后者是胰岛素分泌的负调节因子, 通过作用于转录因子 Onecut2 导致胰岛素分泌缺陷^[14]。miR-124a 可直接或间接地调节 β 细胞的胞吐作用, Foxa2 和 Pdx-1 可能是它的靶基因^[15]。miR-33a 调节 ABCA1 转运蛋白的表达, 过表达 miR-33 会抑制 ABCA1 的表达和胰岛素的分泌^[16]。过表达 miR-126 可能通过减少 XIAP 的表达, 从而促进 β 细胞的凋亡^[17]。miR-29a 可能是通过调控 Mcl-1 介导内质网应激影响胰岛 β 细胞凋亡^[18]。体外实验中抑制 miR-7 的表达也会导致 β 细胞凋亡, miR-7 对 β 细胞的形成具有重要作用^[19]。此外, miR-133a 和 miR-96 过表达都会抑制胰岛素的分泌, miR-30d、miR-148 和 miR-182 也都参与了胰岛素基因表达的调节^[20]。

2 miRNA 作为胰岛功能或糖尿病的标志物

糖尿病是由胰岛素分泌相对或绝对不足引发的糖代谢紊乱, 最终导致全身多器官的损害, 胰岛素应用亦无法阻止糖尿病各种并发症的发生及发展。胰岛移植具有操作简单、创伤小、并发症少等优点, 近年来逐渐受到医学界的重视, 有望通过在体内建立内源性的胰岛素分泌系统治愈糖尿病。目前血糖和 C 肽水平是监测胰岛移植或糖尿病状态的主要方法。然而, 血糖和 C 肽水平存在滞后性, 胰岛移植的功能监测和糖尿病的早期诊断都需要新的特异性分子标志物, 最终目的是实现个性化治疗, 也最大限度保护移植物的功能^[21]。

在疾病中稳定的变化(疾病发生后某些 miRNA 的表达量会显著的上升或下降)、可靠的检测手段[比如原位杂交和聚合酶链反应(PCR)等常规技术]、组织特异性的表达方式、以及结构上的低复杂度(成熟的 miRNA 没有复杂的三级结构)、没有后续加工修饰(没有 mRNA 转录后加帽和加尾的修饰), 这些特性使得 miRNA 成为理想的分子标志物^[22]。除了癌症诊断领域(例如 miR-410-5p 可作为诊断前列腺癌的标志物)^[23-24], 还可以作为器官移植术后监测的分子标志物(例如 miR-142-5p、miR-155 和 miR-223 都能以超过 90% 的灵敏度与特异度预测肾移植术后急性免疫排斥反应)^[25-26]。且 miRNA 稳定地存在于血清、血浆、尿液、唾液和其他体液中, 在临床上易于获取、危险性小、容易保存, 这使得 miRNA 成为理想的监测移植功能的无创型分子标志物^[27]。

血清 miRNA 的检测可能成为一种有效地筛查糖尿病易感性及早期诊断的生物学指标。miR-375 在胰岛 β 细胞中的表达量高, β 细胞死亡可向血液中释放出大量游离的 miR-375, 而 1 型糖尿病是以 β 细胞破坏为特征的一种疾病。因此, miR-375 是检测 β 细胞死亡和预测 1 型糖尿病发展的可靠分子标志物^[28]。其实早在 1 型糖尿病发病前 2 周, 血液循环的 miR-375 就已明显升高, 血液游离的

miR-375 可用于 1 型糖尿病的早期诊断^[29]。血清 miR-25 与 β 细胞的功能呈负相关, 也可作为 1 型糖尿病患者血糖检测的特异性 miRNA^[30]。此外, 1 型糖尿病患者的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的 miR-21a 和 miR-93 明显下降^[31]。研究发现, 与正常对照组相比, miR-1249 和 miR-486-5p 在 2 型糖尿病患者血浆中的表达显著降低, 说明 miR-1249 和 miR-486-5p 可能在 2 型糖尿病的发病过程中起着重要的作用, 也揭示了两者的有可能成为 2 型糖尿病新的诊断标志物和治疗靶点^[32]。miR-126 在患者血清中降低被认为是明确的 2 型糖尿病诊断标志物^[33]。

在 2 型糖尿病患者血浆中较之于正常对照组显著差异表达的 miRNAs (miR-1249 下调、miR-320b 上调和 miR-572 上调), 可在 2 型糖尿病的诊断中发挥重要作用, 并可能参与了 2 型糖尿病的发生发展^[34]。此外, 2 型糖尿病患者血浆中的 miR-146a 显著降低, 血清 miR-34a 和 miR-29a 则显著升高, 它们也可作为 2 型糖尿病患者的监测标志物^[35-37]。值得一提的是, 在患者出现明显症状前的几年内, 有些 miRNA 的表达量已发生了明显的变化, 例如 miR-15a、miR-126 和 miR-223 都出现下调, 它们可作为 2 型糖尿病的早期诊断标志物^[38]。 β 细胞功能的改善可能与血清中 miRNA 差异表达有关, miR-19a 在利拉鲁肽治疗后表达下调, 提示 miR-19a 可以作为一种利拉鲁肽治疗糖尿病的生物效应指标^[39]。与正常对照相比, 孕妇血清中差异表达的 miR-29a (升高)、miR-132 (下降) 和 miR-222 (升高) 是有效的预测标志物, 可以预测早、中期妊娠糖尿病^[40]。研究表明, 血液循环中的 miR-375 可作为临床胰岛移植后移植物损伤监测的标志物, 因为 β 细胞死亡的数量与血液游离 miR-375 的含量呈正相关^[22]。

3 展望

在本文中, 我们讨论了 miRNA 在 β 细胞中的功能及其可能的作用机制。miRNA 在胰岛素的合成和分泌过程中都有重要的调节作用。一个 miRNA 能作用于多个靶基因, 一个基因也可能被多个 miRNA 共同调节, 这说明了 miRNA 调节基因表达的复杂性。miRNA 作为一种非常重要的调节因子, 也可作为潜在的药物靶点, 一些 miRNA 拮抗物的临床试验已经展开。同时, miRNA 由于自身的优势, 可以作为疾病检测的无创标志物。无论作为糖尿病靶向治疗的靶点还是临床监测胰岛移植功能的标志物, miRNA 都有广阔的发展前景。

从正常胰腺组织分离纯化取得的胰岛虽可反映其实际生理功能, 但纯化后所得胰岛数量相对不足; 此外, 胰岛内血流丰富, 分离过程中常发生缺血缺氧的现象, 进而导致细胞(多数为 β 细胞)受损坏死^[41]。虽然 β 细胞的分离纯化还存在困难, 但为了更好地理解 miRNA 的生理功能, 最好能全面鉴定胰岛 β 细胞中所有表达的 miRNA 及其靶基因。随着生物信息学工具和算法的不断涌现与完善, miRNA 靶基因的预测将会越来越快捷和准确^[42-43]。

参考文献 :

- [1] ROEP BO, PEAKMAN M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(4): a007781. DOI: 10.1101/cshperspect.a007781.
- [2] KAHN SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46(1): 3-19. DOI: 10.1007/s00125-002-1009-0.
- [3] KIM VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(5): 376-385. DOI: 10.1038/nrm1644.
- [4] BARTEL DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [5] PILLAI RS, ARTUS CG, FILIPOWICZ W. Tethering of human ago proteins to mRNA mimics the miRNA-mediated repression of protein synthesis[J]. RNA, 2004, 10(10): 1518-1525. DOI: 10.1261/rna.7131604.
- [6] DING XC, GROSSHANS H. Repression of *C. elegans* microRNA targets at the initiation level of translation requires GW182 proteins[J]. EMBO J, 2009, 28(3): 213-222. DOI: 10.1038/emboj.2008.275.
- [7] BEHM-ANSMANT I, REHWINKEL J, DOERKS T, et al. mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4: not deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes[J]. Genes Dev, 2006, 20(14): 1885-1898. DOI: 10.1101/gad.1424106.
- [8] 张许, 朱云霞, 韩晓, 等. MiRNA-24、miRNA-34 a 和 miRNA-375 抑制小鼠胰岛 β 细胞系 MIN6 细胞中 Neurod1/BETA2 的蛋白表达 [J]. 医学分子生物学杂志, 2015, 12(4): 197-201. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2015.04.003.
- [9] ZHANG X, ZHU YX, HAN X, et al. MiRNA-24、miRNA-34 a and miRNA-375 repress Neurod1/BETA2 protein expression in MIN6 cells[J]. J Med Mol Biol, 2015, 12(4): 197-201. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2015.04.003.
- [9] 程玉龙. MiR-221/222 调控胰岛 β 细胞增殖和功能的机制研究 [D]. 中国科学院大学, 2015.
- [10] 柳岚, 桑丹, 曾玲, 等. MiR-26a 调控 Sox6 和 Bhlhe22 表达对胰岛素分泌的影响 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(34): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.34.1.
- [11] LIU L, SANG D, ZENG L, et al. Effects of Sox6 and Bhlhe22 expression controlled by miR-26a on insulin secretion[J]. Chin Community Doc, 2016, 32(34): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.34.1.
- [11] KELLER DM, MCWEENEY S, ARSENLIS A, et al. Characterization of pancreatic transcription factor pdx-1 binding sites using promoter microarray and serial analysis of chromatin occupancy[J]. J Biol Chem, 2007, 282(44): 32084-32092. DOI: 10.1074/jbc.M700899200.
- [12] DUMORTIER O, VAN OBERGHEEN E. MicroRNAs in pancreas development[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14 (Suppl 3): 22-28. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01656.x.
- [13] SONG SD, ZHOU J, ZHOU J, et al. MicroRNA-375 targets the 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 gene in pancreatic carcinoma[J]. Oncol Lett, 2013, 6(4): 953-959. DOI: 10.3892/ol.2013.1510.
- [14] PLAISANCE V, ABDERRAHMANI A, PERRET-MENOUD V, et al. MicroRNA-9 controls the expression of granuphilin/slp4 and the secretory response of insulin-producing cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(37): 26932-26942. DOI: 10.1074/jbc.M601225200.
- [15] LOVIS P, GATTESCO S, REGAZZI R. Regulation of the expression of components of the exocytotic machinery of insulin-secreting cells by microRNAs[J]. Biol Chem, 2008, 389(3): 305-312. DOI: 10.1515/BC.2008.026.
- [16] WIJESEKARA N, ZHANG LH, KANG MH, et al. MiR-33a modulates ABCA1 expression, cholesterol accumulation, and insulin secretion in pancreatic islets[J]. Diabetes, 2012, 61(3): 653-658. DOI: 10.2337/db11-0944.
- [17] 姬海玉. 高表达 microRNA-126 诱导 INS-1 细胞凋亡的研究 [D]. 宁夏医科大学, 2014. DOI: 10.7666/d.D585970.
- [18] 陈玮. MiR-29a 调控 Mcl-1 介导内质网应激对胰岛 β 细胞凋亡的影响 [D]. 南京医科大学, 2015.
- [19] NIETO M, HEVIA P, GARCIA E, et al. Antisense miR-7 impairs insulin expression in developing pancreas and in cultured pancreatic buds[J]. Cell Transplant, 2012, 21(8): 1761-1774. DOI: 10.3727/096368911X612521.
- [20] MELKMAN-ZEHAVID T, OREN R, KREDO-RUSSO S, et al. MiRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors[J]. EMBO J, 2011, 30(5): 835-845. DOI: 10.1038/emboj.2010.361.
- [21] MAS VR, DUMUR CI, SCIAN MJ, et al. MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(1): 11-19. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04313.x.
- [22] KANAK MA, TAKITA M, SHAHBAZOV R, et al. Evaluation of microRNA375 as a novel biomarker for graft damage in clinical islet transplantation[J]. Transplantation, 2015, 99(8): 1568-1573. DOI: 10.1097/TP.0000000000000625.
- [23] WANG J, YE H, ZHANG D, et al. MicroRNA-410-5p as a potential serum biomarker for the diagnosis of prostate cancer[J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 12. DOI: 10.1186/s12935-016-0285-6.
- [24] WIDODO, DJATI MS, RIFA'I M. Role of microRNAs in carcinogenesis that potential for biomarker of endometrial cancer[J]. Ann Med Surg (Lond), 2016, 7:9-13. DOI: 10.1016/j.amsu.2016.01.091.
- [25] SHAN J, FENG L, LUO L, et al. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation[J]. Transpl Immunol, 2011, 24(4): 210-215. DOI: 10.1016/j.trim.2011.03.004.
- [26] ANGLICHEAU D, SHARMA VK, DING R, et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(13): 5330-5335. DOI: 10.1073/pnas.0813121106.
- [27] BHATT K, MI QS, DONG Z. MicroRNAs in kidneys: biogenesis, regulation, and pathophysiological roles[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(3): F602-F610. DOI: 10.1152/ajprenal.00727.2010.
- [28] 伍仙凤, 李书国, 盛德乔, 等. MiRNA 与糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(7): 1036-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.07.009.
- [29] WU XF, LI SG, SHENG DQ, et al. Research progress of miRNA and diabetes mellitus and its complications[J]. J Pract Med, 2014, 30(7): 1036-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.07.009.
- [29] ERENER S, MOJIBIAN M, FOX JK, et al. Circulating miR-375 as a biomarker of β -cell death and diabetes in mice[J]. Endocrinology, 2013, 154(2): 603-608. DOI: 10.1210/en.2012-1744.
- [30] NIELSEN LB, WANG C, SØRENSEN K, et al. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression[J]. Exp Diabetes Res, 2012: 896362. DOI: 10.1155/2012/896362.
- [31] SALAS-PÉREZ F, CODNER E, VALENCIA E, et al. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes[J]. Immunobiology, 2013, 218(5): 733-737. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.08.276.

- [32] 聂培培, 宫雅南. Hsa-miR-1249 和 hsa-miR-486-5p 与 II 型糖尿病的相关性研究 [J]. 激光生物学报, 2016, 25(3): 240-243. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7146.2016.03.009.
- NIE PP, GONG YN. Relationship between hsa-miR-1249 and has-miR-486-5p and type 2 diabetes[J]. Acta Laser Biol Sinica, 2016, 25(3): 240-243. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7146.2016.03.009.
- [33] 徐志伟, 孙晓彤. 检测血清 microRNA 对糖尿病诊断的潜在价值 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30(9): 656-658. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2012.09.007.
- XU ZW, SUN XT. The potential value of detection of serum microRNA for diagnosis of diabetes[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2012, 30(9): 656-658. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2012.09.007.
- [34] 晏少颖. 糖尿病前期和 2 型糖尿病患者血浆中差异表达 microRNAs 的筛选及临床诊断价值研究 [D]. 贵州医科大学, 2016.
- [35] KONG L, ZHU J, HAN W, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study[J]. Acta Diabetol, 2011, 48(1):61-69. DOI: 10.1007/s00592-010-0226-0.
- [36] 梁国威, 宋燕, 邵冬华, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血清中 miR-29a 和 miR-375 表达变化及其与糖、脂标志物相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(3): 475-478. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.03.018.
- LIANG GW, SONG Y, SHAO DH, et al. The change of serum miR-375 and miR-29a and their correlation with glycemic control and lipid profile in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Chin J Lab Diagn, 2013, 17(3): 475-478. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.03.018.
- [37] RONG Y, BAO W, SHAN Z, et al. Increased microRNA-146a levels in plasma of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73272. DOI: 10.1371/journal.pone.0073272.
- [38] ZAMPETAKI A, KIECHL S, DROZDOV I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of end othelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes[J]. Circ Res, 2010, 107(6): 810-817. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226357.
- [39] 胥娟. 利拉鲁肽对初诊 2 型糖尿病患者血清 miRNA 表达谱的影响 [D]. 东南大学, 2016.
- [40] ZHAO C, DONG J, JIANG T, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23925. DOI: 10.1371/journal.pone.0023925.
- [41] 王维. 异种胰岛移植研究现状和走向临床的关键科学问题 [J]. 器官移植, 2017, 8(6): 413-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.06.001.
- WANG W. Research status of islet xenotransplantation and key scientific problems toward clinic[J]. Organ Transplant, 2017, 8(6): 413-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.06.001.
- [42] ZHAO W, LIU W, TIAN D, et al. WapRNA: a web-based application for the processing of RNA sequences[J]. Bioinformatics, 2011, 27(21): 3076-3077. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr504.
- [43] KOZOMARA A, GRIFFITHS-JONES S. MiRBase:annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42: D68-D73. DOI: 10.1093/nar/gkt1181.

(收稿日期: 2017-10-10)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

(上接第 50 页 from page 50)

- [58] YANG H, ZHOU H, ZHUANG L, et al. Plasma membrane-bound G protein-coupled bile acid receptor attenuates liver ischemia/reperfusion injury via the inhibition of toll-like receptor 4 signaling in mice[J]. Liver Transpl, 2017, 23(1): 63-74. DOI: 10.1002/lt.24628.
- [59] ZAOUALI MA, PANISELLO A, LOPEZ A, et al. GSK3 β and VDAC involvement in er stress and apoptosis modulation during orthotopic liver transplantation[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): E591. DOI: 10.3390/ijms18030591.
- [60] SELTEN JW, VERHOEVEN CJ, HEEDFELD V, et al. The release of microRNA-122 during liver preservation is associated with early allograft dysfunction and graft survival after transplantation[J]. Liver Transpl, 2017, 23(7): 946-956. DOI: 10.1002/lt.24766.
- [61] SHEN ZY, WU B, LIU T, et al. Immunomodulatory effects of bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing heme oxygenase-1: protective effects on acute rejection following reduced-size liver transplantation in a rat model[J]. Cell Immunol, 2017, 313: 10-24. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.12.006.
- [62] XIE Y, WU Y, XIN K, et al. Delayed donor bone marrow infusion induces liver transplant tolerance[J]. Transplantation, 2017, 101(5): 1056-1066. DOI: 10.1097/tp.0000000000001684.
- [63] SENDRA GISBERT L, MIGUEL MATAS A, SABATER ORTÍ L, et al. Efficacy of hydrodynamic interleukin 10 gene transfer in human liver segments with interest in transplantation[J]. Liver Transpl, 2017, 23(1): 50-62. DOI: 10.1002/lt.24667.

(收稿日期: 2017-11-29)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)