

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.001
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0001-06

肝疾病专题·论著

七氟醚诱导肝损伤大鼠模型 microRNA-214 的表达变化及其损伤机制探讨

马杰¹, 张琛²

(1. 银川市第一人民医院 麻醉科, 宁夏 银川 750004; 2. 铜川市人民医院 麻醉科, 陕西 铜川 727031)

摘要: **目的** 通过七氟醚诱导肝损伤大鼠模型探讨七氟醚对肝脏凋亡、炎症因子的影响及其可能作用机制。**方法** 将16只SD大鼠随机分为对照组和七氟醚组, 采用RT-PCR检测七氟醚组肝脏组织中microRNA-214(miR-214)的表达水平。应用Olympus自动化学分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平; 应用RT-PCR检测TNF- α 、IL-4、IL-6、MCP-1在肝脏组织中的表达。Western blotting检测Bax和Bcl-2的表达。应用生物信息学方法对miR-214进行靶基因预测及信号通路分析。**结果** 七氟醚组与对照组miR-214表达水平比较, 七氟醚组高于对照组($P < 0.05$); 与对照组比较, 七氟醚组的肝脏系数升高($P < 0.05$); 与对照组比较, 七氟醚组血清ALT和AST水平升高($P < 0.05$); 与对照组比较, 七氟醚组TNF- α 、IL-6 mRNA相对表达量升高而IL-4相对表达量降低($P < 0.05$), MCP-1相对表达量差异无统计学意义($P > 0.05$); 与对照组比较, 七氟醚处理组Bcl-2/Bax比值下降($P < 0.05$); 通过miRanda和TargetScan数据库预测miR-214的靶基因结果显示, 两数据库靶基因数量分别是4652和395个。通过韦恩图对2个数据库靶基因进行交集选取, 结果共有319个相同的基因开展后续研究; DAVID平台的KEGG通路数据库分析miR-214的靶基因信号通路预测, 利用P值进行排序选择, 结果排在首位的为Natural killer cell mediated cytotoxicity通路。**结论** 七氟醚处理会使肝脏出现一定程度的损伤, 而miR-214在这一过程中发挥着重要作用。

关键词: 肝损伤; 七氟醚; 微小RNA; 炎症因子; 凋亡蛋白

中图分类号: R657.3

文献标识码: A

Changes of miR-214 in sevoflurane-induced liver injury and its mechanism

Jie Ma¹, Chen Zhang²

(1. Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Yinchuan City, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Department of Anesthesiology, People's Hospital of Tongchuan, Tongchuan, Shaanxi 727031, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of hepatic apoptosis, inflammatory factors, and possible effects of sevoflurane with constructing an animal model of sevoflurane treatment. **Methods** Sixteen SD rats were randomly divided into control group and sevoflurane treatment group. RT-PCR was used to verify the expression of miR-214 in liver tissue after sevoflurane treatment. The levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured by Olympus automatic chemical analyzer. The key transcriptional gene TNF- α of inflammatory factors in liver tissue was detected by RT-PCR. The expression levels of IL-4, IL-6 and MCP-1 in liver tissues. Western blotting was used to detect the expression of apoptotic marker proteins Bax and Bcl-2. Target gene prediction and pathway analysis of miR-214 were performed with using

收稿日期: 2020-11-14

[通信作者] 张琛, E-mail: mastar66@163.com

bioinformatics methods. **Results** The expression of miR-214 in liver tissues after sevoflurane treatment was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); compared with the control group, the liver coefficient in the sevoflurane treatment group was significantly increased ($P < 0.05$), which explained the phenomenon of increased liver compensation. Compared with the control group, the content of ALT and AST in serum of the sevoflurane-treated group increased significantly ($P < 0.05$), indicating that the liver appeared to a certain extent after sevoflurane treatment. Compared with the control group, the relative expression of TNF- α and IL-6 mRNA in the sevoflurane-treated group increased significantly while IL-4 decreased significantly ($P < 0.05$). Although MCP-1 showed an upward trend, the difference was not significant ($P > 0.05$). Compared with the control group, the ratio of Bcl-2/Bax in the sevoflurane treatment group decreased significantly ($P < 0.05$), indicating that the apoptosis after sevoflurane treatment increased significantly. The miRanda Predictive analysis of the target genes of miR-214 with the two prediction databases of Target Scan showed that the number of target genes in the two databases was 4652 and 395, respectively. The target genes of the two databases were selected through the intersection of Venn diagrams, and a total of 319 identical genes were used for follow-up research. In this study, the KEGG pathway analysis of the DAVID platform was used to predict the target gene Pathway of miR-214. The P value was used for sorting and selection, and the results showed that the natural killer cell mediated cytotoxicity pathway ranked first. **Conclusion** This study found that sevoflurane treatment can cause a certain degree of damage to the liver through the construction of animal models in vivo, and miR-214 plays an important role in this process. Therefore, the possibility of miR-214 as a biomarker of hepatic injury after sevoflurane treatment has been verified to a certain extent, providing a theoretical basis for early detection of liver injury.

Keywords: chemical and drug induced liver injury; sevoflurane; microrna; inflammatory factors; apoptosis regulatory proteins

肝脏是具有多种功能和独特再生能力的重要器官^[1], 在维持血糖稳态方面发挥重要作用^[2]。肝损伤是由各种肝脏疾病所产生的病变, 如缺血/再灌注和肝纤维化^[3]。肝纤维化最终导致肝硬化和肝衰竭, 通常是由慢性或不可逆性损伤引起^[4]。肝纤维化可导致肝硬化并最终导致肝细胞癌^[5], 而肝内胆管癌是中国最常见第2大恶性肝肿瘤, 其发病率和病死率均在上升^[6]。因此, 对肝损伤的研究越发受到人们的关注。

七氟醚作为最常用的挥发性麻醉剂之一, 在婴儿和儿童麻醉中应用较多, 因为它可以快速恢复并且对气道的刺激性较小^[7]。七氟醚预处理已被证实对缺血性损伤有保护作用^[8]。同时, 七氟醚的暴露还与特定激酶的激活和空间记忆缺陷引起的受体磷酸化增加有关^[9]。七氟醚可能影响细胞存活并加快细胞凋亡, 例如, 吸入麻醉药七氟醚能有效诱导细胞凋亡并导致肺泡巨噬细胞减少等^[10]。有研究^[11]表明七氟醚等麻醉剂会影响血流量, 进而影响氧气消耗和肝功能。与此同时, 麻醉剂处理会影响大鼠肝脏中许多基因的表达比例^[11]。目前七氟醚对肝脏的影响及对肝脏的作用机制尚不明确。

MicroRNA (miRNA) 是短链非编码 RNA, 通过

靶向 mRNA 的非翻译区产生作用。miRNA 作为多种人类疾病的生物标志物具有巨大研究潜力^[12]。与正常状态相比, 在肝脏疾病中 miRNA 的表达失调^[13]。据研究报道^[14], microRNA-27、microRNA-29 和 microRNA-19 在肝纤维化中的表达有改变。microRNA-122 是肝脏中最丰富的 miRNA, 可调节脂肪代谢^[6]。研究表明^[15], 七氟醚麻醉处理后 microRNA-214 (miR-214) 能够通过影响胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的表达而导致肝脏损伤。但七氟醚对肝细胞凋亡、肝脏功能及炎症因子的影响尚不明确。因此, 本研究通过七氟醚诱导肝损伤大鼠模型探讨七氟醚对肝脏凋亡、炎症因子的影响及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

无特定病原菌级 (SPF 级) 雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 16 只, 6 周龄, 体重 200 ~ 225 g, 购自北京维通利华动物有限公司 (实验动物生产许可证号: SCXK2015-0003)。研究前所有动物适应实验室环境 7 d。实验期间, 所有大鼠保持在笼中, 环境温度为 $(21 \pm 1)^\circ\text{C}$, 湿度为 $(60 \pm 10)\%$, 12 h 的昼夜循环照

明。常规喂养标准大鼠饲料和水。将大鼠随机分为对照组和七氟醚组,每组8只。将七氟醚组大鼠放在塑料容器中,暴露于2%的七氟醚中90 min,1次/d,连续7 d。对照组大鼠不做任何处理。第7天处死所有大鼠并收集其肝脏组织迅速保存在-80℃和4%多聚甲醛中用于进一步实验。本研究大鼠的使用和实验方案已得到银川市第一人民医院动物护理和使用委员会的批准。

1.2 研究方法

1.2.1 肝脏系数测定 两组大鼠处死前腹主动脉取血,摘取大鼠肝脏,剥去周围结缔组织及脂肪组织,对肝脏称重,计算肝脏系数。肝脏系数=肝脏湿重(g)/体重(g)×100%。

1.2.2 代谢分析 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)是肝损伤检测的重要标志物^[2-3]。使用Olympus AU5400自动化学分析仪检测大鼠血清ALT和AST水平。

1.2.3 病理学检测 每组随机选取3只大鼠的肝脏,选择肝叶中部取材,大小为1.5 cm×1.5 cm×0.5 cm,置于4%多聚甲醛固定液中固定,1周后石蜡包埋切片,厚度3 μm,HE染色,光学显微镜下观察组织形态。

1.2.4 RT-PCR检测目标因子表达 采用总RNA提取分离试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]对肝脏标本(50 mg)进行总RNA的提取。将提取的miRNA通过miRcute miRNA第一链合成试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]进行cDNA的合成,根据逆转录试剂盒说明书合成mRNA。通过miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]检测miR-214相对表达量,内参基因为U6;用SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II试剂盒检测肝脏组织中TNF-α、IL-4、IL-6、MCP-1和TGF-β mRNA表达量,内参基因为β-actin,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算mRNA相对表达量。引物序列见表1。

表1 荧光定量PCR引物序列

基因	引物序列		引物长度/bp
TNF-α	正向:5'-GTGGAAGCTGGCAGAAGAG-3'	反向:5'-AATGAGAAGAGGCTGAGAC-3'	19
IL-4	正向:5'-CGGAGATGGATGTGCCAAAC-3'	反向:5'-GCACCTTGGGAAGCCCTACAG-3'	20
IL-6	正向:5'-CCGGAGAGGAGACTTCACAG-3'	反向:5'-TCCACGATTTCACAGAGAAC-3'	20
MCP-1	正向:5'-ATTGGGATCATCTTGCTGGT-3'	反向:5'-CCTGCTGTTCACAGTTGCC-3'	20
TGF-β	正向:5'-AACAATTCTGGCGTTACCTT-3'	反向:5'-CTGCCGTACAACCTCCAGTGA-3'	20
β-actin	正向:5'-GGACTTCGAGCAAGAGATGG-3'	反向:5'-AGCACTGTGTGGCGTACAG-3'	20
miR-214	正向:5'-TGGGACAGCAGGCACAGAC-3'	反向:5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'	20
U6	正向:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	反向:5'-AACGCTTCACGAATTTGCCT-3'	20

1.2.5 Western blotting检测Bax和Bcl-2蛋白相对表达量 通过凋亡标志蛋白Bax和Bcl-2判断七氟醚对肝组织凋亡的影响。按照蛋白提取试剂盒说明书提取组织蛋白,用BCA法测定蛋白浓度,Western blotting测定β-actin(内参)、Bax和Bcl-2蛋白表达情况,使用12%的Tris-HCl凝胶进行上样,电泳后,将样品转移到硝酸纤维素膜上,用封闭缓冲液处理后,将膜与一抗在4℃下孵育一夜,之后再在室温下与二抗孵育1 h。将结果按内参蛋白β-actin标准化后,通过National Institutes of Health Image 1.41软件分析结果。

1.2.6 miR-214靶基因预测 通过miRanda和TargetScan数据库对miR-214的靶基因进行预测并通过韦恩图(<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)筛选后开展后续研究^[16]。

1.2.7 信号通路(Pathway)分析 利用DAVID平台(<https://david.ncifcrf.gov>)的KEGG数据库对miR-214的靶基因进行相关信号通路富集分析^[17]。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠miR-214相对表达量比较

七氟醚组与对照组miR-214相对表达量分别为(2.24±0.18)和(1.13±0.21),两组比较,经t检验,差异有统计学意义($t=2.640, P=0.030$)。见图1。

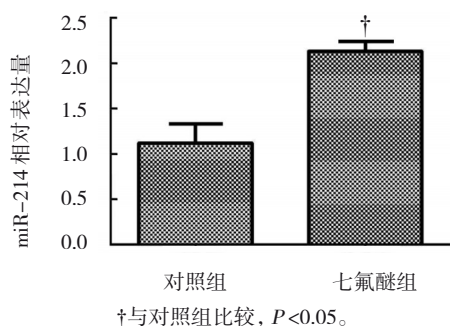


图 1 两组 miR-214 相对表达量的比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

2.2 两组大鼠肝脏系数变化情况

七氟醚组与对照组肝脏系数分别为 (0.064 2 ± 0.001 2) 和 (0.051 8 ± 0.003 3) g/100 g, 两组比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (t=3.710, P=0.024), 七氟醚组肝脏系数高。

2.3 两组大鼠血清 ALT 和 AST 水平

七氟醚组与对照组 ALT 和 AST 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 七氟醚组 ALT 和 AST 水平升高, 七氟醚处理后大鼠肝脏出现一定程度的损伤。见表 2 和图 2。

表 2 两组血清 ALT 和 AST 水平比较 (n=8, u/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	ALT	AST
对照组	51.23 ± 12.87	29.32 ± 8.94
七氟醚组	100.24 ± 15.98	49.87 ± 7.98
t 值	2.570	2.430
P 值	0.030	0.040

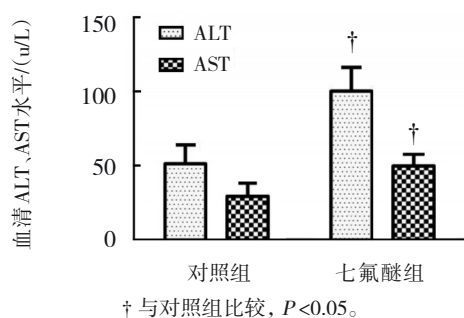


图 2 两组血清 ALT 和 AST 水平比较 (n=8, u/L, $\bar{x} \pm s$)

2.4 两组大鼠血清炎症因子表达情况

两组大鼠血清 TNF- α 、IL-4 和 IL-6 mRNA 相对表达量比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 七氟醚组 TNF- α 和 IL-6 mRNA 相对表达量升高, IL-4 mRNA 相对表达量下降。两组大鼠血清 MCP-1 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3 和图 3。

表 3 两组 TNF- α 、IL-4、IL-6 和 MCP-1 mRNA 相对表达量的比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α mRNA	IL-4 mRNA	IL-6 mRNA	MCP-1 mRNA
对照组	1.05 ± 0.18	1.02 ± 0.11	1.07 ± 0.18	0.98 ± 0.23
七氟醚组	2.24 ± 0.37 [†]	0.42 ± 0.09 [†]	2.86 ± 0.34 [†]	1.38 ± 0.21
t 值	2.472	3.721	2.394	5.745
P 值	0.042	0.014	0.021	0.060

注: [†]与对照组比较, P < 0.05。

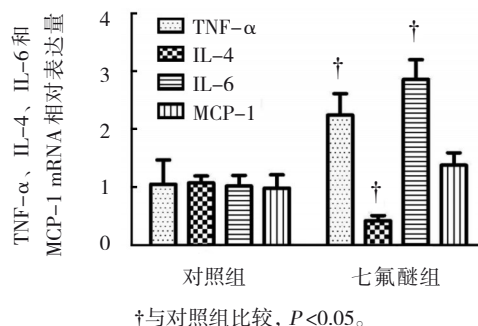


图 3 两组 TNF- α 、IL-4、IL-6 和 MCP-1 mRNA 相对表达量的比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

2.5 两组大鼠凋亡蛋白表达水平比较

七氟醚组与对照组 Bcl-2/Bax 表达比值分别为 (5.11 ± 0.79) 和 (10.02 ± 0.13), 两组比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (t=2.120, P=0.000), 七氟醚组 Bcl-2/Bax 表达比值升高, 经七氟醚处理后肝脏组织凋亡细胞增加。见图 4。

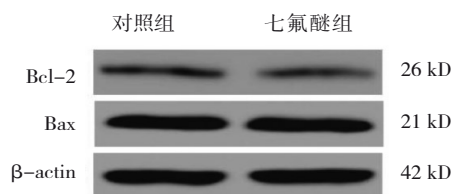


图 4 两组大鼠凋亡蛋白的表达

2.6 两组大鼠肝脏形态学改变

对照组大鼠肝脏呈鲜红色, 表面光滑; 七氟醚组大鼠肝小叶结构不清, 出现明显的肝细胞坏死、肝索紊乱及炎症细胞浸润。见图 5。

2.7 miR-214 靶基因预测结果

通过 miRanda 和 Target Scan 数据库预测 miR-214 的靶基因, 结果显示, 两数据库靶基因数量分别是 4 652 和 395 个。通过韦恩图对两个数据库靶基因进行交集选取, 结果共有 319 个相同的基因开展后续研究。见图 6。

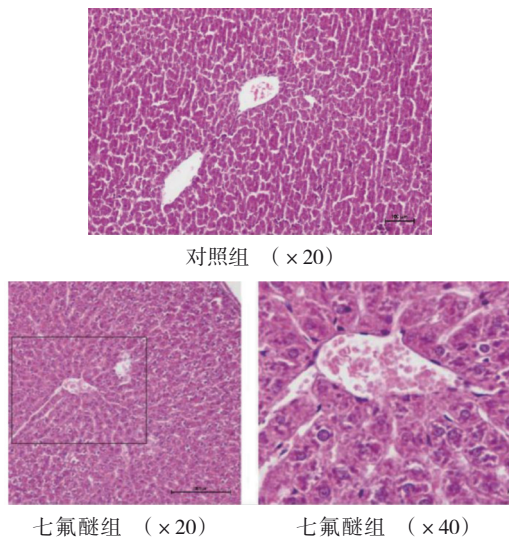


图 5 两组大鼠肝脏组织病理切片图 (HE 染色)

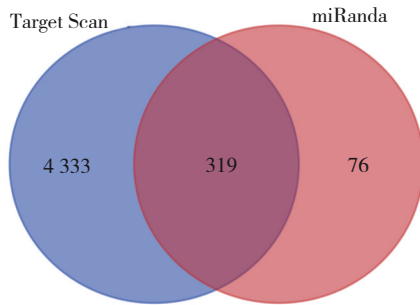


图 6 两数据库靶基因选取情况

2.8 miR-214 靶基因信号通路预测分析情况

DAVID 平台的 KEGG 通路数据库 miR-214 的靶基因信号通路预测, 利用 P 值进行排序选择, 结果显示, 排在首位的为 Natural killer cell mediated cytotoxicity 通路。见图 7。

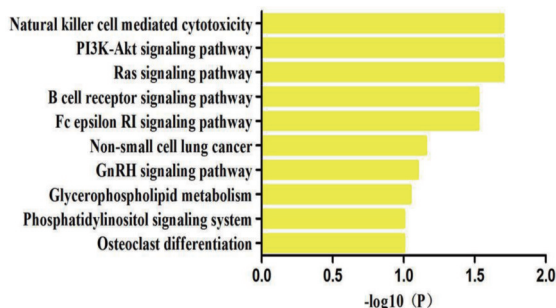


图 7 差异表达的信号通路情况

3 讨论

目前研究显示实验动物暴露于七氟醚后会引

起肝坏死和细胞凋亡, 这表明七氟醚可以刺激肝损伤^[6]。本研究结果表明, 七氟醚处理后大鼠的肝脏系数升高, 炎症因子水平、肝功能及肝细胞凋亡率提高。进一步形态学检测发现七氟醚一定程度上导致肝脏损伤, 而且会诱导 miR-214 表达水平的提高。本研究对七氟醚与 miR-214 潜在关系的研究揭示七氟醚可能是肝损伤的重要诱发因素。

七氟醚一直是临床应用中重要的吸入麻醉药。研究表明^[7], 七氟醚对重要器官的缺血或缺氧损伤具有保护作用。七氟醚全身麻醉也可能引起认知障碍^[6]。七氟醚可能通过抑制 IGF-1 mRNA 表达来诱导大鼠认知功能下降。给予七氟醚处理, 升高的 IGF-1 mRNA 水平可能诱导 CA1 损伤^[18], 还有研究发现七氟醚能降低循环 IGF-1 水平^[19]。这些研究表明, 七氟醚可能通过影响 IGF 的表达而引起肝损伤。随着表观遗传学的兴起, 越来越多的证据证明七氟醚可诱导 miRNA 的差异表达。例如, 在早期神经发育过程中接触七氟醚会改变海马相关的 miRNA 表达, 从而诱发行为障碍^[14]。经七氟醚处理后的大鼠海马中, miR-125b 和 miR-181a 表达上调^[6]。七氟醚麻醉会影响健康大鼠肝脏中 miRNA 的表达。因此, 本研究提出七氟醚可能通过调节某些 miRNA 引起肝损伤。本研究结果显示七氟醚处理过的肝细胞中 miR-214 的表达水平上调, 表明 miR-214 是七氟醚引起的肝损伤的生物标志物。

本研究选取 2 个权威的 miRNA 靶基因预测数据库^[16-17]对 miR-214 的靶基因情况进行预测并通过韦恩图进行取舍, 从而开展下一步的机制探讨。利用 DAVID 平台的 KEGG 数据库进行分析, 结果显示 Natural killer cell mediated cytotoxicity 信号通路排在所影响信号通路的第 1 位。排在第 2 位的为 PI3K-Akt 信号通路。已有研究显示, PI3K-Akt 信号通路炎症因子的表达存在联系^[20-21], 炎症反应是肝损伤早期的主要诱因, 因此其可能是 miR-214 所影响的信号通路。这也为进一步深入研究提供了一个可行的方向。

综上所述, 本研究通过七氟醚诱导肝损伤大鼠模型发现七氟醚处理后能够导致肝脏出现一定程度的损伤, 而 miR-214 在这一过程发挥着重要作用。对 miR-214 作为七氟醚处理后肝损伤的生物标志物的可能性进行了一定程度的验证, 为肝损伤的早期发现提供理论依据。

参考文献：

- [1] WERNER W, SALLMON H, LEDER A, et al. Independent effects of sham laparotomy and anesthesia on hepatic microRNA expression in rats[J]. BMC Research Notes, 2014, 7: 702.
- [2] LI K, ZHANG J, YU J J, et al. MicroRNA-214 suppresses gluconeogenesis by targeting activating transcriptional factor[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(13): 8185-8195.
- [3] PELLICORO A, RAMACHANDRAN P, IREDALE J P. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ[J]. Nature Reviews Immunology, 2014, 14(3): 181-194.
- [4] DONG X, LIU H, CHEN F. miR-214 promotes the alcohol-induced oxidative stress via down-regulation of glutathione reductase and cytochrome P450 oxidoreductase in liver cells[J]. Alcoholism Clinical And Experimental Research, 2014, 38(1): 68-77.
- [5] IZAWA T, HORIUCHI T, ATARASHI M, et al. Anti-fibrotic Role of miR-214 in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats[J]. Toxicologic Pathology, 2015, 43(6): 844-851.
- [6] LI Y P, GOTTSWEIN J M, SCHEEL T K, et al. MicroRNA-122 antagonism against hepatitis C virus genotypes 1-6 and reduced efficacy by host RNA insertion or mutations in the HCV 5'-UTR[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(12): 4991-4996.
- [7] ZHOU X, SONG F H, HE W, et al. Neonatal exposure to sevoflurane causes apoptosis and reduces nNOS protein expression in rat hippocampus[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 6(3): 543-546.
- [8] ZHANG D, CHIU K M, WANG W. Effects of conditioning with sevoflurane before reperfusion on hippocampal ischemic injury and insulin-like growth factor-1 expression in rats[J]. The Chinese Journal of Physiology, 2016, 56(4): 236-242.
- [9] JIANG J, LV X, WU X, et al. Downregulation of circulating insulin-like growth factor 1 contributes to memory impairment in aged mice after sevoflurane anesthesia[J]. Behavioural Pharmacology, 2017, 28(2 and 3 - Spec Issue): 238-243.
- [10] KVOLIK S, DOBROSEVIC B, MARCZI S. Different apoptosis ratios and gene expressions in two human cell lines after sevoflurane anaesthesia[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2019, 53(9): 1192-1199.
- [11] XU Z, YU J, WU J, et al. The effects of two anesthetics, propofol and sevoflurane, on liver ischemia/reperfusion injury. cellular physiology and biochemistry[J]. International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, 2016, 38(4): 1631-1642.
- [12] 江海波, 葛瑞祥, 钱冬喜, 等. miRNA-204与肿瘤关系的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2016, 18(6): 479-482.
- [13] SZABO G, BALA S. MicroRNAs in liver disease[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2003, 10(9): 542-552.
- [14] RODERBURG C, URBAN G W, BETTERMANN K, et al. MicroRNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 209-218.
- [15] MA L, ZHAO J, XIE X. Sevoflurane induces liver injury by modulating the expression of insulin-like growth factor 1 via miR-214[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6742-6749.
- [16] 马林, 李丹, 李昀谦, 等. 双酚A对小鼠睾丸间质细胞毒性及miR-203-3p表达的影响[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(5): 484-489.
- [17] 马林. 孕期双酚A暴露对子代雄性大鼠生殖系统的影响及miRNA调控机制研究[D]. 大连: 沈阳医学院, 2019.
- [18] JENG S, ZHANG Y, SUN D P, et al. The effect of sevoflurane anesthesia on cognitive function and the expression of insulin-like growth factor-1 in CA1 region of hippocampus in old rats[J]. Molecular Biology Reports, 2017, 38(2): 1195-1199.
- [19] JIANG J, CHEN Z, YANG Y, et al. Sevoflurane downregulates IGF1 via microRNA98[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 15(4): 1863-1868.
- [20] 张济, 李光泽, 俞慎林, 等. 腔内治疗腹主动脉瘤对血清T淋巴细胞亚群、IL-6、RANTES、PI3K因子水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2019(10): 1158-1163.
- [21] 杨延龙, 涂明利, 谢明水. PI3K抑制剂对甲型流感病毒FM1感染诱导病毒性肺炎小鼠肺组织中NO生成及炎症反应的影响[J/OL]. 病毒学报, 2019(5): 713-720.

(张蕾 编辑)

本文引用格式：马杰, 张琛. 七氟醚诱导肝损伤大鼠模型microRNA-214的表达变化及其损伤机制探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(7): 1-6.

Cite this article as: MA J, ZHANG C. Changes of miR-214 in sevoflurane-induced liver injury and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(7): 1-6.