

## Th22 细胞及 miR-200a 在肝纤维化小鼠模型中的表达<sup>▲</sup>

卢东红 姜海行\* 胡榜利 周霞 陶霖 卢东诚 阮仙仙

(广西医科大学第一附属医院消化内科,广西南宁市 530021)

**【摘要】** 目的 研究辅助性 T 细胞 22 (Th22) 及微小 RNA-200a (miR-200a) 在四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>) 诱导肝纤维化小鼠模型中的表达及相互关系。方法 纳入雄性 BALB/c 小鼠 40 只,根据随机数字表法分为模型组 ( $n=20$ ) 和对照组 ( $n=20$ )。对照组腹腔内注射橄榄油,模型组腹腔内注射 CCl<sub>4</sub> 溶液建立肝纤维化模型。HE 和 Masson 染色观察小鼠肝脏病理改变,免疫组织化学染色检测肝脏组织中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 的表达,流式细胞术检测小鼠脾脏 Th22 细胞数变化,RT-PCR 检测肝脏组织 IL-22 和 miR-200a mRNA 的表达。结果 (1) 肝组织病理切片 HE 染色和 Masson 染色显示:CCl<sub>4</sub> 腹腔注射法成功建立肝纤维化小鼠模型。(2) 模型组  $\alpha$ -SMA 表达量明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。(3) 模型组小鼠脾脏 Th22 细胞亚群比例明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。(4) 模型组的肝组织 IL-22 mRNA 的表达量明显高于对照组,模型组的肝组织 miR-200a mRNA 的表达量低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。结论 CCl<sub>4</sub> 致肝纤维化模型小鼠 Th22 细胞呈现高表达,miR-200a mRNA 呈现低表达,Th22 细胞及 miR-200a 可能参与了肝纤维化的发生发展过程。

**【关键词】** Th22 细胞;miR-200a;白介素-22;肝纤维化

**【中图分类号】** R 332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2021)04-0449-05

DOI:10.11864/j.issn.1673.2021.04.02

### Expression of Th22 cells and miR-200a in the mouse model of hepatic fibrosis

LU Donghong, JIANG HaiXing, HU Bangli, ZHOU Xia, TAO Lin, LU Dongcheng, RUAN Xianxian

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

**【Abstract】 Objective** To study the expression and correlation of T helper cells 22 (Th22) and micro RNA 200a (miR-200a) in the mouse model of hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>). **Methods** A total of 40 male BALB/c mouse were enrolled, and they were assigned to model group ( $n=20$ ) and control group ( $n=20$ ) according to the random number table method. The control group was intraperitoneally injected with olive oil, whereas the model group was intraperitoneally injected with CCl<sub>4</sub> solution to establish hepatic fibrosis model. The HE and Masson staining were employed to observe hepatic pathological changes of mouse, the immunohistochemical staining to detect the expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) in hepatic tissues, the flow cytometry to measure changes of Th22 cells in mouse spleen, and the RT-PCR to examine the mRNA expressions of IL-22 and miR 200a in hepatic tissues. **Results** (1) The HE and Masson staining of pathological section of hepatic tissues revealed that the mouse model of hepatic fibrosis was successfully established by intraperitoneal injection with CCl<sub>4</sub>. (2) The model group yielded a significantly higher expression of  $\alpha$ -SMA as compared with the control group ( $P < 0.05$ ). (3) The model group yielded prominently higher proportion of Th22 cells subpopulation in mouse spleen as compared with the control group

**▲基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81960119);广西高校中青年教师基础能力提升项目(编号:2017KY0128)

\*通信作者

( $P < 0.05$ ). (4) The model group yielded a significantly higher expression of IL-22 mRNA, and a lower expression of miR-200a mRNA in hepatic tissues in the comparison of the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Th22 cells of the mouse model of hepatic fibrosis induced by  $CCl_4$  interpret high expressions, whereas miR-200a mRNA present lower expressions, and thus Th22 cells and miR-200a might participate in the occurrence and development of hepatic fibrosis.

**【Key words】** T helper 22 cells; Micro RNA-200a; Interleukin-22; Hepatic fibrosis

肝纤维化是各种慢性致病因素所致慢性肝损伤后,由于组织发生修复反应时外基质合成、降解和沉积不平衡而引起的病理过程。辅助性 T 细胞 22 (T helper cells 22, Th22) 是新发现的效应  $CD4^+$  T 细胞亚群,参与多种免疫疾病的发生发展,它为治疗慢性皮肤炎症以及哮喘等提供了新的思路。有研究发现微小RNA-200a (micro RNA-200a, miR-200a) 在肝纤维化、肝硬化及肝癌中的表达下调,但关于 miR-200a 与 Th22 细胞相互关系的报道甚少。本研究通过建立四氯化碳 (carbon tetrachloride,  $CCl_4$ ) 诱导肝纤维化模型,并检测肝纤维化小鼠脾脏 Th22 细胞表达水平及肝纤维化小鼠肝组织 IL-22 和 miR-200a 的表达量,初步探讨 Th22 细胞及 miR-200a 在肝纤维化发病过程中的作用。

## 1 材料与方 法

1.1 材料 无特定病原体的雄性 BALB/c 小鼠 (8 周龄),体重约 25 g,由广西医科大学实验动物中心提供; $CCl_4$  和橄榄油购自上海国药集团化学试剂有限公司;RPMI 1640 培养基购自美国 Hyclone 公司;胎牛血清购自美国 GIBCO 公司;乙酸肉豆蔻佛波醇和离子霉素购自美国 Sigma 公司;大鼠抗小鼠 CD4 单克隆抗体购自美国 BD Pharmingen 公司。

### 1.2 方 法

1.2.1 动物分组及模型的建立 将 40 只雄性 BALB/c 小鼠按随机数字表法分为对照组和模型组,每组 20 只。采用  $CCl_4$  腹腔注射法建立小鼠肝纤维化模型。对照组腹腔内注射橄榄油,2 mg/kg,2 次/周;模型组腹腔内注射  $CCl_4$  溶液 (橄榄油配制),浓度 20%,2 mg/kg,2 次/周。两组小鼠分别于 8 周后处死,留取脾和肝脏。

1.2.2 肝组织 HE 和 Masson 染色 取肝脏后立即放入 4% 甲醛溶液中固定,24 h 内制成蜡块。蜡块切片,常规 HE 和 Masson 染色,光学显微镜下观察。

1.2.3 肝脏组织中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达的检测 采用免疫组化 SP 法:切片、脱蜡、水化、抗原修复、一抗 4  $^{\circ}C$  过夜、二抗温育、DAB 显色、苏木精复染、脱

水、透明、封片、镜检。使用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统半定量测定  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 的表达,计算平均光密度值,取同一标本三张切片测量值的均值。

1.2.4 流式细胞术检测小鼠脾脏 Th22 细胞 取下小鼠脾脏置于 PBS 缓冲液中剪碎、研磨,制成脾单细胞悬液。用红细胞裂解液裂解红细胞,用 RPMI 1640 完全培养基 (含 10% 胎牛血清) 调整淋巴细胞浓度为  $1 \times 10^6$  /mL,以 24 孔板作培养载体,加入 PMA (25 ng/mL)、离子霉素 (1  $\mu$ g/mL) 和蛋白质转运抑制剂 (1.7  $\mu$ g/mL),于 37  $^{\circ}C$ 、5%  $CO_2$  培养箱中孵育 5 h。收集细胞,进行细胞表面 CD4 分子染色,破膜剂破膜后加 AF488-IFN- $\gamma$  抗体、APC-IL-17 抗体和 PE-IL-22 抗体,向相应对照管内加同型对照抗体,4  $^{\circ}C$  避光孵育 30 min,用 1% 多聚甲醛避光固定,24 h 内用 BD FACSCalibur 流式细胞仪进行检测。结果采用 Flowjo 7. 6. 1 软件进行分析。IL-22 $^+$  IL-17 $^-$  IFN- $\gamma$  $^-$  CD4 $^+$  定义为 Th22 细胞。

1.2.5 RT-PCR 检测肝组织 IL-22 和 miR-200a mRNA 的表达 肝脏组织取材后保存于 - 80  $^{\circ}C$  冰箱。以 TRIZOL 试剂提取肝组织总 RNA,应用逆转录试剂盒合成 cDNA,放 - 20  $^{\circ}C$  冰箱保存。实时荧光定量 PCR 扩增 IL-22 和 miR-200a mRNA,以  $\beta$ -肌动蛋白作为内参照基因。IL-22 引物序列:F-CGA TTG GGG AAC TGG ACC TG, R-GGA CGT TAG CTT CTC ACT TT; miR-200a 引物序列:F-CCT ACG CCA CCA TTA ACA AGC C, R-GCC GTC TAA CAC TGT CTG GTA; $\beta$ -肌动蛋白引物序列:F-AAT TCC ATC ATG AAG TGT GA, R-ACT CCT GCT TGC TGA TCC AC。所有数据应用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  相对定量分析法,三个复孔求得平均值。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 肝纤维化小鼠模型的建立情况 HE 染色镜下

所见:对照组肝小叶结构正常,无变性、坏死;模型组肝细胞索排列紊乱,胶原纤维增生,肝小叶结构破坏,假小叶形成。模型组 Masson 染色所见与 HE 染色中纤维化基本一致,纤维沉积显色为淡绿色,提示肝纤维化模型成功建立(图 1)。

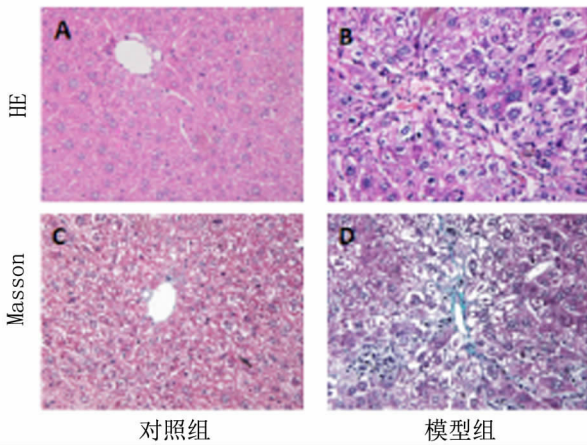


图 1 两组小鼠肝脏 HE 和 Masson 染色( $\times 400$ )

注:A. 对照组 HE 染色;B. 模型组 HE 染色;C. 对照组 Masson 染色;D. 模型组 Masson 染色。

2.2 肝脏组织中  $\alpha$ -SMA 的表达 两组小鼠的肝组织可见  $\alpha$ -SMA 大量表达(图 2),模型组的  $\alpha$ -SMA 表达( $0.48 \pm 0.02$ )明显高于对照组( $0.08 \pm 0.01$ ),差异有统计学意义( $t = 76.461, P < 0.001$ )。

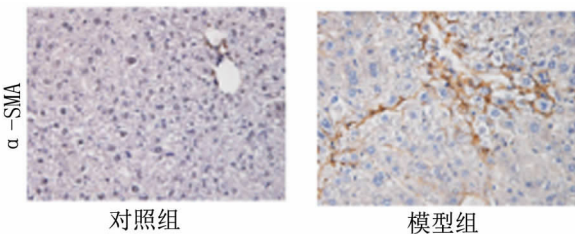


图 2 两组小鼠肝组织  $\alpha$ -SMA 免疫组织化学染色( $\times 400$ )

2.3 小鼠脾脏的 Th22 细胞亚群比例 两组小鼠的 Th22 细胞亚群比例明显升高(图 3),模型组的小鼠脾脏 Th22 细胞亚群比例( $12.83 \pm 1.04$ )高于对照组( $1.98 \pm 0.05$ ),差异有统计学意义( $t = 46.740, P < 0.001$ )。

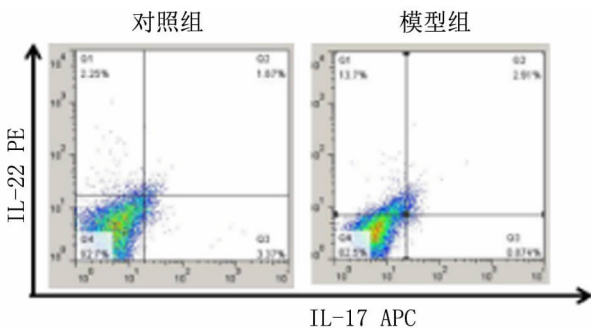


图 3 两组小鼠 Th22 细胞代表性的图像

2.4 RT-PCR 检测肝组织 IL-22 和 miR-200a mRNA 的表达 模型组小鼠肝脏 IL-22 mRNA 相对表达量高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );模型组小鼠肝脏 miR-200a mRNA 相对表达量明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组小鼠肝组织 IL-22、miR-200a mRNA 的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-22 mRNA	miR-200a mRNA
模型组	20	$3.63 \pm 0.26$	$0.41 \pm 0.01$
对照组	20	$1.06 \pm 0.09$	$1.87 \pm 0.13$
t 值		41.598	42.619
P 值		$< 0.001$	0.036

### 3 讨论

肝纤维化是继发于各种慢性致病因素(如病毒性肝炎、酒精性肝病、某些代谢性疾病等)引起的肝脏损伤和炎症后组织修复过程中的代偿反应,是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变,其主要以细胞外基质的过度产生和沉积为特点。本研究采用  $CCl_4$  建立肝纤维化模型,HE 及 Masson 染色显示模型组的肝细胞索排列紊乱,胶原纤维增生,肝小叶结构破坏,假小叶形成;模型组肝组织  $\alpha$ -SMA 的表达明显高于对照组( $P < 0.05$ )。提示本研究采用  $CCl_4$  建立肝纤维化模型成功。

Th22 细胞属于  $CD4^+$  T 细胞功能亚群,表达 CCR6、CCR4 和 CCR10,分泌 IL-22 和  $TNF-\alpha$ ,不分泌  $IFN-\gamma$ 、IL-4、IL-17,是独立于 Th1、Th2 和 Th17 的细胞亚群。Th22 细胞参与了自身免疫性疾病和炎症性疾病的发生发展过程,例如在银屑病<sup>[1]</sup>、狼疮性肾炎<sup>[2]</sup>、病毒性心肌炎<sup>[3]</sup>、幽门螺杆菌相关胃疾病<sup>[4]</sup>、药物性肝炎<sup>[5]</sup>及急性肝衰竭<sup>[6]</sup>中发挥重要的作用。我们前期对 Th22 细胞及其效应因子 IL-22 在肝纤维化发生作用机制的研究发现:乙型肝炎(乙肝)肝纤维化患者外周血 Th22 细胞占  $CD4^+$  淋巴细胞比例明显高于慢性乙肝患者和健康对照人群;乙肝肝纤维化患者  $CCR4^+$  Th22、 $CCR6^+$  Th22、 $CCR10^+$  Th22 细胞占 Th22 细胞比例显著高于慢性乙肝患者和健康对照人群。Th22 主要分泌 IL-22,这是一种特殊的免疫调节因子,属于白介素 10 家族细胞因子。IL-22 参与多种疾病的病理生理过程,它通过受体激活下游信号通路发挥生物学作用。IL-22 的受体复合物是 IL-10R2 与 IL-22R1 构成的异源二聚体,IL-22 与其受体结合后,激活 JAK/STAT 通路,通过 STAT3 活化发挥作用。我

们前期的研究发现,肝纤维化小鼠体内 IL-22 及其特异性受体 IL-22R1 和 IL-10R2 明显升高,提示肝星状细胞中 IL-10R2 和 IL-22R1 呈高表达。肝组织中除了肝细胞,肝星状细胞也是 IL-22 的靶细胞。研究表明,IL-22 治疗可阻止 T 细胞性肝炎的发展、刺激肝脏再生<sup>[7]</sup>,延缓脂肪肝的进展<sup>[8-9]</sup>,诱导肝星状细胞的衰老,从而改善肝纤维化发生<sup>[10]</sup>。本研究中模型组小鼠第 8 周可检测到脾脏 Th22 细胞比例升高及肝脏组织的 IL-22 mRNA 水平升高,提示 Th22 细胞和 IL-22 参与了肝纤维化的发病过程,Th22 细胞分化可能与肝纤维化发病过程中肝脏的自身免疫反应有关。

miR-200 主要参与蛋白磷酸化、DNA 结合、RNA 代谢调控、小泡碎片过程。有研究发现,miR-200a 在肝纤维化、肝硬化及肝癌中的表达下调,且随着肝纤维化进展及其程度加深,miR-200a 的表达会更低<sup>[11-15]</sup>。肝癌患者 miR-200a 表达降低,且 miR-200a 低表达者的预后较高表达者好,机理是 miR-200a 经靶基因 MACC1 发挥了抑制肿瘤生长和转移的作用<sup>[16]</sup>。另外有研究发现在大鼠肝纤维化模型中,miR-200a 可以通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 TGF- $\beta$  通路降低肝星状细胞活性,从而减缓肝纤维化的发展<sup>[17]</sup>。miRNAs 在不同疾病中对辅助 T 细胞有一定的调控作用。对实验性自身免疫性脑脊髓炎模型的研究表明,miR-20b 的异位表达可抑制 Th17 细胞在体外的分化,体内过表达 miR-20b 可导致 Th17 细胞数量下降,并减轻自身免疫性脑脊髓炎的严重程度<sup>[18]</sup>。在小鼠肝炎模型中,使用 miR-let-7a 预处理后,小鼠肝组织中的 Th17 细胞显著下降,而调节性 T 细胞数量明显上升<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,小鼠模型组肝脏组织的 miR-200a mRNA 的相对表达量明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示 miR-200a 参与了肝纤维化的发生发展,但是肝纤维化免疫微环境中的 miR-200a 对 Th22 细胞的调控机制尚未明确,需要进一步研究。

综上所述,肝纤维化小鼠的脾脏 Th22 细胞亚群比例明显升高,肝纤维化小鼠肝脏组织中 IL-22 呈高表达,但是肝纤维化小鼠肝脏组织中 miR-200a 呈低表达,Th22 细胞和 miR-200a mRNA 是否存在交互作用协同参与肝纤维化的进展还有待进一步的研究证实。

## 参 考 文 献

[1] Fu D, Song X, Hu H, et al. Downregulation of RUNX3 moderates the frequency of Th17 and Th22 cells in patients with psoriasis [J]. Mol Med Rep, 2016,

13(6): 4606-4612.

- [2] Luk CC, Tam LS, Kwan BC, et al. Intrarenal and Urinary Th9 and Th22 Cytokine Gene Expression in Lupus Nephritis [J]. J Rheumatol, 2015, 42(7): 1150-1155.
- [3] Guo Y, Wu W, Cen Z, et al. IL-22-producing Th22 cells play a protective role in CVB3-induced chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy by inhibiting myocardial fibrosis[J]. Virol J, 2014, 11: 230.
- [4] Shamsdin SA, Alborzi A, Rasouli M, et al. The importance of TH22 and TC22 cells in the pathogenesis of Helicobacter pylori-associated gastric diseases [J]. Helicobacter, 2017, 22(3).
- [5] Lai R, Xiang X, Mo R, et al. Protective effect of Th22 cells and intrahepatic IL-22 in drug induced hepatocellular injury[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 148-155.
- [6] Mo R, Wang P, Lai R, et al. Persistently elevated circulating Th22 reversely correlates with prognosis in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3): 677-686.
- [7] Ren X, Hu B, Colletti LM. IL-22 is involved in liver regeneration after hepatectomy [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298(1): G74-G80.
- [8] Yang L, Zhang Y, Wang L, et al. Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22[J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 339-347.
- [9] Rolla S, Alchera E, Imarisio C, et al. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(3): 193-203.
- [10] Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice [J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1150-1159.
- [11] Ogawa T, Iizuka M, Sekiya Y, et al. Suppression of type I collagen production by microRNA-29b in cultured human stellate cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1): 316-321.
- [12] Dhayat SA, Mardin WA, Köhler G, et al. The microRNA-200 family--a potential diagnostic marker in hepatocellular carcinoma? [J]. J Surg Oncol, 2014, 110(4): 430-438.
- [13] Sinigaglia A, Lavezzo E, Trevisan M, et al. Changes in microRNA expression during disease progression in patients with chronic viral hepatitis [J]. Liver Int, 2015, 35(4): 1324-1333.

(下转第 465 页)

primary total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head in patients with human immunodeficiency virus in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(15): 2059 – 2064.

- [11] Brown TT, McComsey GA, King MS, et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(5): 554 – 61.
- [12] Weitzmann MN. Bone and the immune system [J]. *Toxicol Pathol*, 2017, 45(7): 911 – 924.
- [13] Grant PM, Kitch D, McComsey GA, et al. Low baseline CD4<sup>+</sup> count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(10): 1483 – 1488.
- [14] Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: a contemporary review [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(6): 446 – 451.
- [15] 杨勇, 郭庆华, 陈志辉, 等. 全髋与半髋关节置换术治疗老年移位型股骨颈骨折 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(6): 560 – 562.
- [16] 韦林华, 张彤, 吴锋耀, 等. HAART 时代 HIV/AIDS 住院病人机会性感染疾病谱分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(5): 454 – 457.
- [17] Yoo JJ, Chun SH, Kwon YS, et al. Operations about hip in human immunodeficiency virus-positive patients [J]. *Clin Orthop Surg*, 2010, 2(1): 22 – 27.
- [18] Graham SM, Lubega N, Mkandawire N, et al. Total hip replacement in HIV-positive patients [J]. *Bone Joint J*, 2014(4): 462 – 466.
- [19] Tornero E, García S, Larrousse M, et al. Total hip arthroplasty in HIV-infected patients: a retrospective, controlled study [J]. *HIV Med*, 2012, 13(10): 623 – 629.
- [20] Le Manach Y, Collins G, Bhandari M, et al. Outcomes after hip fracture surgery compared with elective total hip replacement [J]. *JAMA*, 2015, 314(11): 1159 – 1166.
- [21] Chang CH, Tsai SW, Chen CF, et al. Optimal timing for elective total hip replacement in HIV-positive patients [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2018, 104(5): 671 – 674.
- [22] Chalmers BP, Abdel MP, Taunton MJ, et al. Mid-term results of total hip and total knee arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus [J]. *Orthopedics*, 2017, 40(4): e699 – e702.
- [23] Wang C, Xu GJ, Han Z, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2015, 15: 134 – 139.
- [24] Lin CA, Takemoto S, Kandemir U, et al. Mid-term outcomes in HIV-positive patients after primary total hip or knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(2): 277 – 282.
- [25] Naziri Q, Boylan MR, Issa K, et al. Does HIV infection increase the risk of perioperative complications after THA? A nationwide database study [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(2): 581 – 586.

(收稿日期:2021-04-19 修回日期:2021-06-27)

(上接第 452 页)

- [14] Wang Y, Gao Y, Shi W, et al. Profiles of differential expression of circulating microRNAs in hepatitis B virus-positive small hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15(2): 171 – 180.
- [15] 夏宁, 高媛, 王兴, 等. 血清及肝组织 miR-200a 在大鼠肝癌发生过程中的动态表达分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(6): 440 – 444.
- [16] Feng J, Wang J, Chen M, et al. miR-200a suppresses cell growth and migration by targeting MACC1 and predicts prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 713 – 720.
- [17] Sun X, He Y, Ma TT, et al. Participation of miR-200a in TGF- $\beta$ 1-mediated hepatic stellate cell activation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 388(1–2): 11 – 23.
- [18] Zhu E, Wang X, Zheng B, et al. miR-20b suppresses Th17 differentiation and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting ROR $\gamma$ t and STAT3 [J]. *J Immunol*, 2014, 192(12): 5599 – 5609.
- [19] Zhang Y, Wang X, Zhong M, et al. MicroRNA let-7a ameliorates con A-induced hepatitis by inhibiting IL-6-dependent Th17 cell differentiation [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(3): 630 – 639.

(收稿日期:2021-04-20 修回日期:2021-06-27)