

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.004

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.004>

## MiR-377 靶向调控 Egr1 在乙肝肝纤维化病理机制中的作用

李贻弘, 张宏, 侯波, 熊首先

(江汉油田总医院消化科, 湖北 潜江 433124)

**[摘要]** 目的: 研究miR-377靶向调控早期生长反应因子(early growth response 1, Egr1)在肝纤维化病理机制中的作用。方法: RT-qPCR检测肝纤维化患者血清中miR-377的表达; 用miR靶基因数据库进行筛选, 选择Egr1为miR-377的潜在靶基因; RT-qPCR和Western印迹法分别检测miR-377 mimics对Egr1的mRNA及蛋白表达的影响; CCK-8检测AngII诱导后HSC细胞和转染miR-377的HSC细胞增殖程度; RT-qPCR检测经AngII和AngII+miR-377刺激后与 $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), FSP1和Collagen I的表达量。结果: MiR-377可能与肝纤维化的发生及发展有关; miR-377可以通过结合Egr1的3'-UTR直接抑制Egr1的mRNA翻译及其蛋白表达; miR-377可抑制肝细胞经AngII诱导后的增殖活性; miR-377能抑制经AngII刺激后 $\alpha$ -SMA, FSP1和Collagen I的表达, 在肝纤维化的进程中发挥抑制作用。结论: MiR-377通过抑制Egr1的表达抑制肝细胞的增殖和病理进程。

**[关键词]** 肝纤维化; miR-377; 早期生长反应因子; AngII

## Role of miR-377 targeted regulation of EGR1 in the pathological mechanism of liver fibrosis in hepatitis B patient

LI Yihong, ZHANG Hong, HOU Bo, XIONG Shouxian

(Department of Gastroenterology, Jiangnan Oilfield General Hospital, Qianjiang Hubei 433124, China)

**Abstract** **Objective:** To study the role of miR-377 targeted regulation of EGR1 in the pathological mechanism of liver fibrosis. **Methods:** The expression of miR-377 in serum of patients with liver fibrosis were detected by RT-qPCR. Egr1 was selected as the potential target gene of miR-377 by screening with miR target gene database. The effect of miR-377mimics on the mRNA and protein expression of Egr1 was detected by RT-qPCR and Western blot, respectively. CCK-8 was used to detect the proliferation of HSC cells and HSC cells transfected with miR-377 which were induced by AngII. RT-qPCR was used to detect the expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), FSP1 and Collagen I after AngII and AngII + miR-377 stimulated. **Results:** MiR-377 may be related to the occurrence and development of liver fibrosis. miR-377 can directly inhibit the mRNA translation and protein expression of Egr1 by binding 3'-URT of Egr1. miR-377 could inhibit the proliferation of liver cells induced by AngII. miR-377 could inhibit the expression of  $\alpha$ -SMA, FSP1 and Collagen I after AngII stimulated and miR-

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-29

通信作者 (Corresponding author): 熊首先, Email: 616587532@qq.com

377 played an inhibitory role in the process of liver fibrosis. **Conclusion:** MiR-377 inhibits the proliferation and pathological process of liver cells by inhibiting the expression of Egr1.

**Keywords** hepatic fibrosis; miR-377; early growth response; AngII

肝硬化晚期常合并食管胃底静脉曲张、腹水及脾肿大, 以及上消化道出血、肝性脑病和肝肾综合症。肝硬化晚期并发症的治疗极为困难, 严重危害人类健康<sup>[1-2]</sup>。肝纤维化是肝硬化的前期病变, 是各种慢性肝病导致肝硬化所必经途径。目前肝硬化难以逆转, 但是肝纤维化是可以逆转的, 如果能够阻断或逆转肝纤维化, 就可以很大程度上改善及控制肝病的预后和预防肝硬化的发生。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化发生、发展的关键细胞, 静息型HSC激活转变为活化型HSC过程, 是肝纤维化发生的关键环节。因此, 抑制HSC增殖机制是现今肝纤维化的研究热点<sup>[3]</sup>。AngII是促进纤维化的重要因子, 通过促进HSC细胞的活化和增值, 促进肝细胞的纤维化<sup>[4]</sup>。实验中可以通过AngII刺激HSC来制作肝纤维化细胞模型。MiR是一类长约22 nt在生物体广泛存在的非编码小RNA, 通过与靶基因3'-UTR结合抑制其翻译而调控细胞的生物功能。在细胞分化、增殖、凋亡、代谢以及肿瘤发生等多种生物学过程发挥着重要的调节作用。MiR-377在人体骨骼生长发育<sup>[5]</sup>、肿瘤病变<sup>[6]</sup>过程中都发挥着非常重要的作用, 抑制肾透明细胞癌、胰腺癌和非小细胞肺癌等多种肿瘤的生长<sup>[7-9]</sup>。在肺成纤维细胞衰老模型中miR-377的表达增高<sup>[10]</sup>。本研究分析miR-377在肝纤维化病理机制发挥的作用, 并寻找miR-377在肝纤维化过程中的作用靶点, 为诊断与治疗肝纤维化提供新的研究方向, 改善肝病预后和预防肝硬化的发生。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2015年12月至2018年2月江汉油田总医院病理科收治的74例肝纤维化患者(设为肝纤维化组), 其中男48例, 女26例, 年龄(57.51±8.29)岁。对照组标本来自本院体检科健康志愿者, 其中男36例, 女31例, 年龄(51.94±9.13)岁。本实验经江汉油田总医院医学伦理委员会审批同意, 患者签署知情同意书。所有患者排除肝癌、自身免疫性肝炎、遗传代谢性肝病、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV), 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和丁型肝炎病毒(hepatitis D virus,

HDV)感染引起的急慢性肝病, 或合并不稳定的高血压、糖尿病及其他严重疾病和严重感染。受试者还需满足下列入组标准: 乙型肝炎患者经肝组织活检提示肝纤维化分期>S1。排除标准: 6个月内肝组织活检的纤维化评分>S3<sup>[11]</sup>。肝炎诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》<sup>[12]</sup>中的诊断标准。

### 1.2 外周血采集

采用一次性血清分离胶管, 于清晨空腹状况下抽取外周静脉血约3 mL; 待血清析出后以1 500 r/min离心10 min, 取上层血清保存至-80 °C冰箱待检测。

### 1.3 RT-qPCR

采用RT-qPCR检测各组中 $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), FSP1和Collagen I的mRNA表达量。按照TRIzol试剂盒(美国Promega公司)说明书中步骤提取血清中总RNA, 按照反转录试剂盒(美国Promega公司)的说明书将总RNA进行RNA反转录, 合成cDNA。以U6为内参, U6的引物序列: 正向引物5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 反向引物5'-CGCTTCACGAACCGGTGTCA-3'; miR-377的引物序列: 正向引物5'-ATCACACA-AAGGCAAC-3', 反向引物5'-GTGCAGGGTCC-GAGGT-3'。引物设计软件为Primer。95 °C预热30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 40次循环扩增,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 比较实验组与对照组的基因变化。

### 1.4 细胞培养和转染

#### 1.4.1 细胞培养

HSC-LX2细胞由湖北医科大学医学实验中心提供。HSC-LX2细胞在37 °C, 5%CO<sub>2</sub>条件下, 置于含10%胎牛血清, 100  $\mu$ g/mL青霉素、100  $\mu$ g/mL链霉素的DMEM培养基中培养, 每3天换液1次, 3~5 d传代1次, 按1:2传代, 每次实验均取指数生长期的细胞。

#### 1.4.2 转染

取对数生长期细胞(1~1.5) $\times 10^6$ 个分板, 接种于6孔板中, 置于37 °C, 5% CO<sub>2</sub>的培养箱中培养至细胞密度60%~70%之后, 再将细胞分为2

组: miRNA 的阴性对照转染组(miRNA-NC组)以及 miR-377 过表达 miRNA 转染组(miRNA-377组), 并将培养基换成每孔 1 mL 无血清无双抗的培养基, miRNA 及转染试剂 Lipofectamine 2000(美国 Invitrogen 公司)分别用 100  $\mu$ L DMEM 稀释后, 依照说明书所需比例混匀后静置 20 min 后, 逐滴加入并且轻晃混匀, 培养 6 h 后, 在换为含完全培养基, 待 48 h 后收集细胞进行下一步分析。

### 1.5 CCK-8 检测细胞增殖

参照 CCK-8 试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)说明书步骤进行, 将 miR-377 mimics 和阴性对照 miRNA mimics 分别转染进 HSC 细胞中, 用 AngII 进行刺激, 分别设为 AngII+miR-377 组和 AngII 组, 将阴性对照 miRNA mimics 转染进 HSC 细胞中, 不用 AngII 刺激, 设为 NC 组。转染 24 h 后, 接种于 96 孔培养板, 每孔加 10  $\mu$ L CCK-8, 37  $^{\circ}$ C 培养 2 h, 酶标仪上测定 480 nm 波长处 OD 值。

### 1.6 荧光素酶报告分析

通过 TargetScanHuman 数据库(<http://www.targetscan.org/vert>)搜索和 miR-377 种子区域匹配的保守的 8mer 和 7mer 位点来预测靶基因。预测 Egr1 为 miR-377 的潜在靶基因, 构建早期生长反应因子(early growth response 1, Egr1)野生型 3'-UTR 荧光素酶报告基因质粒 pMIR-Egr1-wt, 并以 pMIR-Egr1-wt 质粒为模板, 利用 PCR 搭桥法构建其潜在结合位点突变型报告基因质粒 pMIR-Egr1-Mut。将 miR-377 mimics, 阴性对照 miRNA mimics 内参海肾荧光素酶以及

pMIR-Egr1-wt 和 pMIR-Egr1-Mut 报告基因质粒共转染进 HSC 细胞中, 在细胞培养箱中培养 36 h 后收取细胞液, 使用双荧光素酶报告基因试剂盒(美国 Amboin 公司)测定荧光素酶活性, miR-377 结合位点为 3'-UGUUUCAACGGAAACACACU-5'。

### 1.7 Western 印迹法监测 Egr1 蛋白表达

采用含 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4), 150 mmol/L NaCl, 0.5% 脱氧胆酸钠, 0.1% SDS 和蛋白酶抑制剂及 1 mmol/L 苯甲基磺酰氟的 RIPA 裂解液分离蛋白质。酶标仪测量蛋白浓度, 每孔 20  $\mu$ g 点样至 SDS-PAGE 凝胶上样孔中, 200 V 电泳 40 min, 300 mA 恒流转膜 1.5 h, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 加入一抗 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBS 漂洗 3 次, 二抗 37  $^{\circ}$ C 孵育 2 h, TBS 漂洗 3 次, ECL 化学发光法显色, 凝胶成像仪中拍照分析。

### 1.8 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组样本均数比较采用 *t* 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝纤维化患者血清中 miR-377 的表达及病理分期趋势

RT-qPCR 检测肝纤维化患者较对照组血清中 miR-377 的表达量显著降低(P<0.01, 图 1A, 表 1)。随着肝纤维化病理分期严重程度升高, miR-377 的表达显著降低(P<0.01, 图 1B, 表 2)。

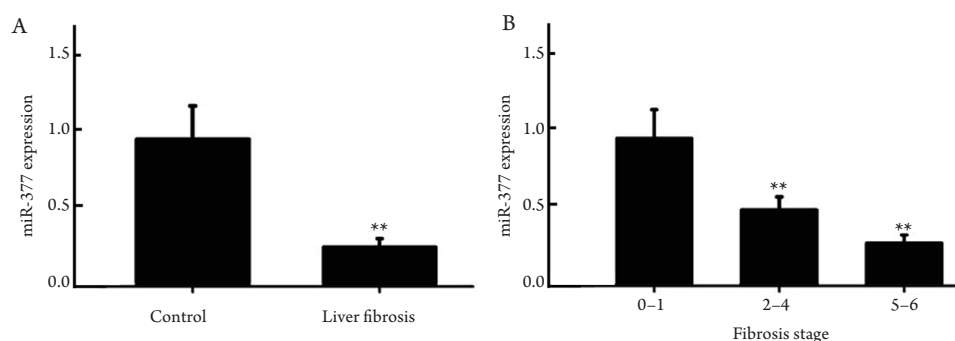


图1 肝纤维化患者血清中 miR-377 的表达(A)及病理分期趋势(B)

Figure 1 Expression of miR-377 in serum (A) and pathological staging (B) of patients with liver fibrosis

\*\*P<0.01.

表1 两组血清中miR-377的表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison of expression levels of miR-377 in serum of the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-377表达
对照组	67	1.00 ± 0.75
肝纤维化组	74	0.29 ± 0.10
t		8.181
P		<0.001

表2 肝纤维化患者不同病理分期血清中miR-377的表达水平( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Expression levels of miR-377 in serum of patients with liver fibrosis at different pathological stages ( $\bar{x} \pm s$ )

病理分期	n	miR-377 表达
0~1	24	1.00 ± 0.69
2~4	25	0.52 ± 0.16
5~6	25	0.39 ± 0.09
F/P		10.326/<0.001
t/P <sub>(2-4 vs 0-1)</sub>		3.386/0.001
t/P <sub>(5-6 vs 0-1)</sub>		4.384/<0.001
t/P <sub>(5-6 vs 2-4)</sub>		3.524/0.001

## 2.2 MiR-377 结合 Egr1 的 3'-UTR 调控 Egr1 的 mRNA 翻译及其蛋白

Egr1与miR-377的区域匹配情况见图2A。双荧光素酶检测结果显示: miR-377 mimics可明显抑制pMIR-Egr1-wt质粒荧光素酶活性( $P<0.01$ ); 而对pMIR-Egr1-Mut荧光素酶活性无明显影响( $P>0.05$ , 图2B)。

Western印迹法检测结果显示: 与对照组比较, miR-377 mimics转染组中Egr1蛋白表达量明显降低(图2C)。

## 2.3 MiR-377 可调控经 AngII 刺激后肝细胞增殖

AngII刺激HSC细胞后, miR-377的表达量显著低于对照组( $P<0.01$ , 图3A)。AngII处理组细胞增殖数显著高于对照组( $P<0.01$ ), 而AngII刺激后的miR-377 mimics转染组显著低于AngII处理组( $P<0.01$ , 图3B)。

## 2.4 MiR-377 抑制纤维化因子 mRNA 的表达量

与AngII处理组比较, AngII+miR-377 mimics组中 $\alpha$ -SMA, FSP1和Collagen I的mRNA表达水平明显降低( $P<0.01$ , 图4)。

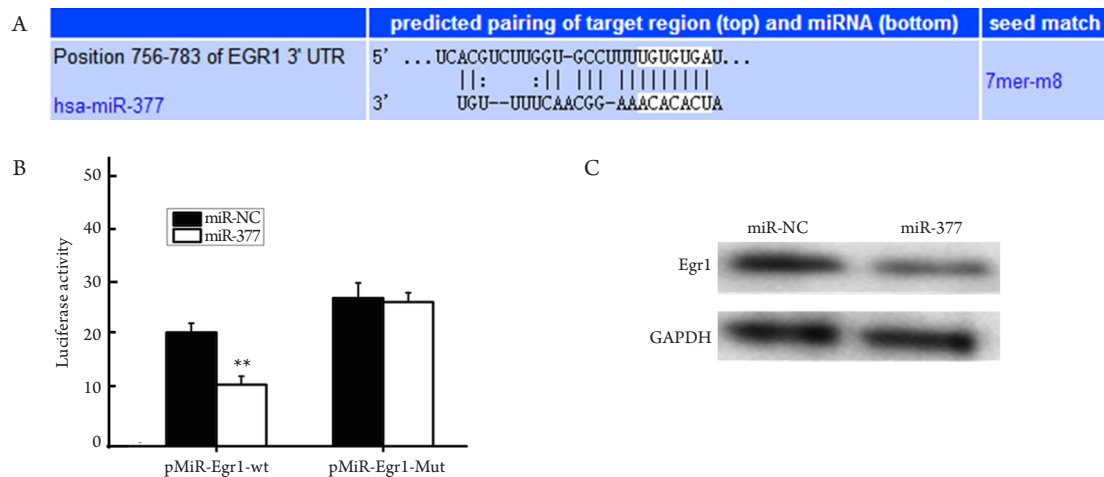


图2 miR-377结合Egr1的3'-UTR调控Egr1的mRNA及其蛋白表达

Figure 2 Expression of Egr1 mRNA and protein regulated by miR-377 binds to the 3'-UTR

(A)靶区(上)和miRNA(下)的预测配对; (B)荧光素酶活性检测结果; (C)Western印迹法检测结果。与AngII比较, \*\* $P<0.01$ 。

(A) Predicted pairing of target region (top) and miRNA (bottom); (B) detection results of Luciferase activity result; (C) Western blot result). Compared with the AngII group, \*\* $P<0.01$ .

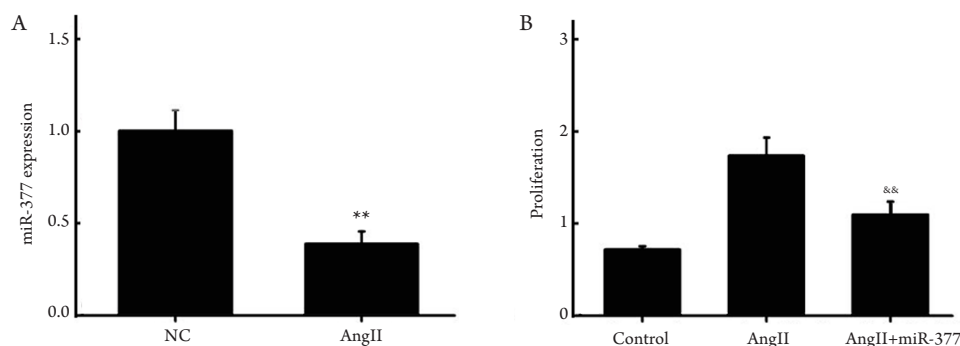


图3 miR-377可调控经AngII刺激后肝脏细胞的增殖

Figure 3 miR-377 regulated the proliferation of liver cells stimulated by AngII

(A) RT-qPCR检测miR-377的表达量; (B) CCK-8检测细胞增殖结果。与NC组比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与AngII比较, && $P < 0.01$ 。

(A) Expression of mir-377 was detected by RT-qPCR; (B) Cell proliferation was detected by CCK-8. Compared with the NC group, \*\* $P < 0.01$ ; Compared with the AngII group, && $P < 0.01$ .

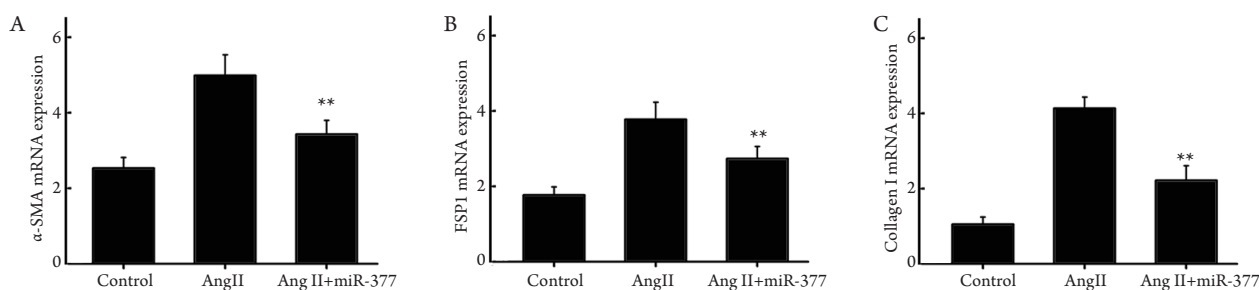


图4 RT-qPCR检测 $\alpha$ -SMA(A), FSP1(B)和Collagen I(C) mRNA的表达

Figure 4 Expression of  $\alpha$ -SMA (A), FSP1 (B) and Collagen I (C) mRNA detected by RT-qPCR

与AngII比较, \*\* $P < 0.01$ 。

Compared with the AngII group, \*\* $P < 0.01$ .

### 3 讨论

肝纤维化是各种致病因子导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉积的病理过程, 是各种慢性肝病发展至肝硬化必经的病理过程。目前研究<sup>[13]</sup>认为: 肝纤维化可以逆转, 但肝硬化无法逆转。正如Popper等<sup>[14]</sup>所说: “谁能阻止或减缓肝纤维化的发生, 谁就将会治愈大多数慢性肝病”。因此, 对肝纤维化发病机制进行深入研究, 对于肝硬化的防治具有极为重要的意义。

HSC是位于肝板和肝窦内皮细胞之间的Disse间隙内的一种肝非实质性细胞, 约占整个肝细胞数的15%。正常肝中HSC处于静息状态, 主要参与维生素A的代谢和脂肪存储。当肝受到炎症或机械刺激等损伤时, 由于炎性因子、氧自由基、生长因子的趋化作用下, HSC被激活, 表达 $\alpha$ -SMA和细胞外基质成分如I型胶原蛋白(types I collagen, COLI)显著增加, 其增殖能力、迁移能力、收缩能

力明显增强。研究<sup>[15-17]</sup>发现miR在HSC的活化以及肝纤维化过程中起非常重要的作用。

本研究使用RT-qPCR检测肝纤维化患者比正常人对照组血清中miR-377的表达量显著降低; 分析肝纤维化病理分期严重程度随升高呈下降趋势。结果表明: miR-377可能与肝纤维化的发生及发展存在相关性。

Egr1也被称为神经生长因子可诱导因子。属于立早基因家族(immediate early genes, IEGs)中的一员, 该家族基因的共同特点是在受到一系列外界刺激后能迅速在短时间内激活。Egr1在正常体细胞中几乎不表达或者表达量很低, 当细胞受到多种细胞外信号刺激时, 机体可通过一个或多个信号转导通路激活Egr1的转录。活化的Egr1与靶基因启动子上特异的结合位点结合后, 可调节细胞功能, 发挥各种生物学效应。缺血缺氧作为外源性刺激, 可诱导细胞快速过表达Egr1。作为重要的核转录因子, Egr1在调控细胞生长、分化、发育、

增殖、炎性反应等方面都发挥着重要作用<sup>[18-22]</sup>。Egr1与HSC的增殖密切相关, Egr1的下游调控基因PDGF-B是HSC强有力的有丝分裂原和胶原合成刺激因子<sup>[23]</sup>。

本研究经过miR靶基因数据库预测Egr1是miR-377的潜在靶基因, 利用双荧光素酶检测发现miR-377可通过结合Egr1的3'-UTR进而抑制Egr1的表达。再通过Western印迹法确定miR-377可以抑制Egr1的mRNA和蛋白的表达量, 验证了miR-377对Egr1的靶向调控作用。

本研究结果显示: miR-377可以结合Egr1的3'-UTR并抑制Egr1的表达抑制肝纤维化的进程, 而miR-377可抑制经AngII诱导后肝细胞的增殖活性, 同时miR-377能抑制经AngII刺激后 $\alpha$ -SMA, FSP1和Collagen I的表达, 在肝纤维化的进程中发挥抑制作用。因此, miR-377可能成为肝纤维化诊断及治疗的新靶点。

## 参考文献

- 李松蔚, 张捷, 李迎春. 经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(9): 844-848.  
LI Songwei, ZHANG Jie, LI Yingchun. Research progress of intrahepatic portal vein shunt through jugular vein in the treatment of portal hypertension in cirrhosis[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2014, 14(9): 844-848.
- 徐明洲. TIPSS治疗肝硬化门脉高压上消化道出血和顽固性腹水的体会[J]. 中国临床研究, 2014, 27(3): 295-296.  
XU Mingzhou. Experience of TIPSS in the treatment of portal hypertension upper gastrointestinal bleeding and refractory ascites in cirrhosis[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2014, 27(3): 295-296.
- 占书箱, 黄成, 马陶陶, 等. 抑制p70S6K对HSC-T6增殖活化的作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(8): 1062-1067.  
ZHANG Shuxiang, HUANG Cheng, MA Taotao, et al. The study on the effect of silencing p70S6K on the proliferation and activation of HSC-T6[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2014, 49(8): 1062-1067.
- Tsakamoto H, Zhu NL, Asahina K. Epigenetic cell fate regulation of hepatic stellate cells[J]. Hepatol Res, 2011, 41(7): 675-682.
- Annalisa P, Furio P, Ilaria Z, et al. Anorganic bovine bone and a silicate-based synthetic bone activate different microRNAs[J]. Oral Sci, 2008, 50(3): 1343-4934.
- Yao Y, Suo AL, Li ZF, et al. MicroRNA profiling of human gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2009, 2(6): 963-970.
- Wang R, Ma Y, Yu D, et al. miR-377 functions as a tumor suppressor in human clear cell renal cell carcinoma by targeting ETS1[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 70: 64-71.
- Chang W, Liu M, Xu J, et al. MiR-377 inhibits the proliferation of pancreatic cancer by targeting Pim-3[J]. Tumour Biol, 2016, 37(11): 14813-14824.
- Zhang J, Zhao M, Xue ZQ, et al. miR-377 inhibites timorous behaviors of non-small cell lung cancer through directly targeting CDK6[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(21): 4494-4499.
- Maes OC, Sarojini H, Wang E. Stepwise up-regulation of microRNA expression levels from replicating to reversible and irreversible growth arrest states in WI-38 human fibroblasts[J]. J Cell Physiol, 2009, 221(1): 109-119.
- Mesnage R, Aron M, Costanzo M, et al. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure[J]. Environ Health, 2015, 14(1): 70.
- 中华医学会肝病分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5(1): 79-100.  
Liver disease branch of Chinese medical association, Chinese society of infectious diseases. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases. Electronic Version, 2011, 5(1): 79-100.
- Atta HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(17): 5138-5148.
- Popper H, Kent G. Fibrosis in chronic liver disease[J]. Clin Gastroenterol, 1975, 4(2): 315-332.
- Laterza OF, Scott MG, Garrett-Engle PW, et al. Circulating miR-122 as a potential biomarker of liver disease[J]. Biomark Med, 2013, 7(2): 205-210.
- Ramachandran S, Ilias BH, Sarma NJ, et al. Hepatitis C virus induced miR200c down modulates FAP-1, a negative regulator of Src signaling and promotes hepatic fibrosis[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70744.
- Bandiera S, Pfeffer S, Baumert TF, et al. miR-122—a key factor and therapeutic target in liver disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(2): 448-457.
- Li Y, Hu F, Xue M, et al. Klotho down-regulates Egr-1 by inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling in high glucose treated human mesangial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(2): 216-222.
- Guo X, Zhang H, Zhang Q, et al. Screening for and validation of a hepatic fibrosis-related pathway induced by insulin-like growth factor-binding protein-related protein 1[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(7): 762-772.
- Li TZ, Kim SM, Hur W, et al. Elk-3 contributes to the progression of

- liver fibrosis by regulating the epithelial-mesenchymal transition[J]. Gut Liver, 2017, 11(1): 102-111.
21. Zhang Y, Bonzo JA, Gonzalez FJ, et al. Diurnal regulation of the early growth response 1 (Egr-1) protein expression by hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4alpha) and small heterodimer partner (SHP) cross-talk in liver fibrosis[J]. J Biol Chem, 2015, 286(34): 29635-29643.
  22. Ibrahim S, Dayoub R, Melter M, et al. Antiapoptotic and antioxidative protein ALR in cholestatic liver diseases – do bile acids regulate ALR expression via Egr1?[J]. Z Gastroenterol, 2015, 53(12): A3\_7.
  23. Zhou Y, Jia X, Zhou M, et al. Egr-1 is involved in the inhibitory effect of leptin on PPARgamma expression in hepatic stellate cell in vitro[J]. Life Sci, 2009, 84(15/16): 544-551.

**本文引用:** 李贻弘, 张宏, 侯波, 熊首先. MiR-377靶向调控Egr1在乙肝肝硬化病理机制中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 479-485. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.004

**Cite this article as:** LI Yihong, ZHANG Hong, HOU Bo, XIONG Shouxian. Role of miR-377 targeted regulation of EGR1 in the pathological mechanism of liver fibrosis in hepatitis B patient[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 479-485. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.004