



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.013>

· 临床基础研究 ·

微小 RNA-29b 通过转化生长因子-β1/Smad 信号通路在间质性肺疾病 A549 细胞上皮-间质转化中的作用机制研究

郭亚利 卫蓓蕾 温跃培 李涛 张蕾

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA(miR)-29b 通过调控转化生长因子(TGF)-β1/Smad 信号通路对间质性肺疾病(ILD) A549 细胞增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化(EMT)的影响机制。**方法** 将 A549 细胞分为空白对照组、TGF-β1 诱导组(TGF-β1)、miR-29b 过表达组(TGF-β1 + 转染 miR-29b mimic)和 NC 组(TGF-β1 + 转染 miR-NC)。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-29b 及 TGF-β1 mRNA 表达水平;采用 CCK-8、划痕实验与 Transwell 检测细胞增殖活力、迁移和侵袭能力;采用 Western blot 检测 TGF-β/Smad 通路相关蛋白表达水平。**结果** 与空白对照组比较,TGF-β1 诱导组和 NC 组 miR-29b 表达水平、各时间点细胞增殖抑制率下降,TGF-β1 mRNA 表达水平、侵袭细胞数量、划痕愈合率、TGF-β1、p-Smad2、N-cadherin、Vimentin 蛋白相对表达水平均上升;与 TGF-β1 诱导组和 NC 组比较,miR-29b 过表达组 miR-29b 表达水平、细胞增殖抑制率均升高,TGF-β1 mRNA 表达水平、侵袭细胞数量和划痕愈合率、TGF-β1、p-Smad2、N-cadherin、Vimentin 蛋白相对表达水平均降低($P < 0.05$)。**结论** miR-29b 可通过调节 TGF-β1/Smad 信号通路阻止 EMT 进程而抑制 A549 细胞增殖、迁移、侵袭。

[关键词] 间质性肺疾病; 微小 RNA-29b; 转化生长因子-β1/Smad 信号通路; 上皮-间质转化

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A

Mechanistic studies on the role of microRNA-29b in epithelial-mesenchymal transition of A549 cells in interstitial lung disease through the transforming growth factor-β1/Smad signalling pathway Guo Yali, Wei Beilei, Wen Yuepei, Li Tao, Zhang Lei. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Pingdingshan No. 1 People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of microRNA(miR)-29b's effect on proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition(EMT) of A549 cells in interstitial lung disease(ILD) through the regulation of transforming growth factor(TGF)-β1/Smad signalling pathway.

Methods A549 cells were divided into blank control group, TGF-β1 induced group(TGF-β1), miR-29b overexpression group(TGF-β1 + transfected with miR-29b mimic) and NC group(TGF-β1 + transfected with miR-NC). Real-time fluorescence quantitative PCR(qRT-PCR) was used to detect miR-29b and TGF-β1 mRNA expression levels; CCK-8, scratch assay and Transwell were used to detect cell proliferation viability, migration and invasive ability; Western blot was used to detect the expression levels of TGF-β1/Smad pathway related proteins. **Results** Compared with the blank control group, miR-29b expression level and cell proliferation inhibition rate at all time points were decreased in TGF-β1 group and NC group, and TGF-β1 mRNA expression level, the number of invasive cells, the rate of scratch healing and the relative expression levels of TGF-β1, p-Smad2, N-cadherin, and Vimentin proteins increased($P < 0.05$). Compared with TGF-β1 group and NC group, miR-29b overexpression group had increased miR-29b expression levels and cell proliferation inhibition rate, TGF-β1 mRNA expression levels, the number of invading cells and scratch healing rate, TGF-β1, p-Smad2, N-cadherin, and Vimentin protein relative expression levels were decreased($P < 0.05$). **Conclusion** miR-29b can inhibit A549 cell proliferation, migration, and invasion by blocking the EMT process through regulating the TGF-β1/Smad signalling pathway.

[Key words] Interstitial lung disease; microRNA-29b; transforming growth factor-β/Smad signalling pathway; Epithelial-mesenchymal transition

基金项目:河南医学科技攻关项目(LHG20220006)

作者单位:467000 河南省平顶山市第一人民医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:张蕾, E-mail: qhzpds@163.com

间质性肺疾病 (ILD) 源于慢性炎症性组织损伤与修复^[1-4]。上皮-间质转化 (EMT) 过程中, 上皮细胞转化为间质细胞^[5-6], 导致肺泡损伤、炎症及肺间质纤维化^[7-8], 其中转化生长因子 (TGF)- β 1 为主要诱导因子^[9-10]。尽管 EMT 非 ILD 唯一发病机制, 但二者密切相关^[11]。微小 RNA (miR) 尤其是 miR-29b 在纤维化调控中作用显著^[12-13], 但其在 ILD 细胞行为及 EMT 中的具体作用尚待研究。本研究旨在探究 miR-29b 通过 TGF- β 1/Smad 信号通路对 ILD A549 细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT 的影响机制, 为 ILD 治疗提供新方向。

材料与方法

1. 实验材料: A549 细胞 (上海赛百慷生物技术股份有限公司); 人重组 TGF- β 1 (rhTGF- β 1) (上海力敏实业有限公司); miR-29b mimic、miR-NC (上海吉玛生物有限公司); 八肽胆囊收缩素 (CCK-8) 溶液 (北京索莱宝科技有限公司); miR-29b 荧光定量 PCR 试剂盒、电化学发光 (ECL) 试剂盒 (江苏碧云天生物有限公司); 一抗稀释液、二抗稀释液、Smad2/3 抗体, 磷酸化 Smad2 抗体、磷酸化 Smad3 抗体 (美国 CST 公司); 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 抗体、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 抗体、E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 抗体、波形蛋白 (Vimentin) 抗体 (武汉博士德生物公司)。

2. 方法

(1) 细胞转染及分组: A549 细胞培养至对数生长期, 加入胰蛋白酶消化, 离心制成单细胞悬液, 接种于细胞培养板中。细胞分为 4 组: 空白对照组、TGF- β 1 诱导组 (9 pmol/LTGF- β 1)、miR-29b 过表达组 (9 pmol/L TGF- β 1 + 转染 miR-29b mimic 5 μ l) 和 NC 组 (9 pmol/L TGF- β 1 + 转染 miR-NC 5 μ l), 通过 6 孔板培养。在细胞生长融合至 70% ~ 80% 时, 根据试剂说明书转染, 再置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的恒温培养箱中培养 48 h。

(2) 检测 miR-29b 及 TGF- β 1 mRNA 表达水平: 应用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 测定目标基因 (U6 作为内参)。反应体系共 25 μ l, 包括 2.5 μ l RNA 模板, 正向引物和反向引物各 0.75 μ l (10 μ mol/L), 12.5 μ l 20 \times Eva Green, 6.25 μ l ddH₂O。扩增反应以 42 $^{\circ}$ C (30 min)、95 $^{\circ}$ C (30 s)、95 $^{\circ}$ C (5 s)、60 $^{\circ}$ C (40 s) 为一个循环, 共 40 个循环。样本目的基因相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

(3) CCK-8 检测细胞增殖抑制率: 将细胞接种于 96 孔板中, 恒温培养, 培养开始后每 24 h 加入 1 次 CCK-8 溶液, 并在 2 h 后于酶标仪 450 nm 波长处检测吸光度 (OD) 值, 共 3 次。抑制率 (%) = $[1 - \text{实验组 OD}(450) / \text{空白对照组 OD}(450)] \times 100\%$ 。

(4) 划痕实验: 使用无血清培养基培养细胞, 用无菌移液管尖端在各组细胞培养基上刮擦形成同宽度的伤口, 磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 洗涤, 于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的培养箱中培养 48 h, 显微镜下拍照观察。

(5) Transwell 检测细胞迁移和侵袭能力: 将细胞置于 Transwell 小室, 在无血清培养基中培养, 小室下层加入正常培养基, 常规培养 24 h 后拭去未迁移细胞, 4% 多聚甲醛固定、结晶紫染色, PBS 洗涤晾干后于倒置显微镜下拍照观察。

(6) Western blot 检测: 待细胞培养结束后, 弃置培养液, 预冷 PBS 洗涤细胞 2 次, 裂解细胞提取总蛋白, 测定蛋白水平, 将蛋白加热变性、电泳转膜后, 加入 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 再加入一抗 TGF- β 1 (1:1 000)、Smad2/3 (1:5 000)、p-Smad2 (1:1 000)、p-Smad3 (1:1 000)、N-cadherin (1:1 000)、E-cadherin (1:1 000)、Vimentin (1:1 000) 及 GAPDH (1:10 000), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 洗涤 3 次, 加入封闭液稀释的二抗 (1:3 000) 室温孵育 2 h, ECL 法显影获取待测蛋白条带, 计算目的蛋白相对表达水平。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两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。

结 果

1.4 组细胞 miR-29b、TGF- β 1 mRNA 表达水平及增殖抑制率比较: 与空白对照组比较, TGF- β 1 诱导组和 NC 组 miR-29b 表达水平及各时间点细胞增殖抑制率均降低, TGF- β 1 mRNA 表达水平升高; 与 TGF- β 1 诱导组和 NC 组比较, miR-29b 过表达组 miR-29b 表达水平及各时间点细胞增殖抑制率均升高, TGF- β 1 mRNA 表达水平降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 组细胞迁移和侵袭能力比较: 与空白对照组比较, TGF- β 1 诱导组和 NC 组侵袭细胞数量、划痕愈合率均增加; 与 TGF- β 1 诱导组和 NC 组比较, miR-29b 过表达组侵袭细胞数量、划痕愈合率均减少 ($P < 0.05$)。见表 2、图 1、图 2。

表 2 4 组细胞迁移和侵袭能力比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	侵袭细胞数量 (个)	划痕愈合率 (%)
空白对照组	88.26 \pm 10.53	29.14 \pm 3.36
TGF- β 1 诱导组	148.86 \pm 16.74 ^a	65.59 \pm 5.58 ^a
NC 组	147.98 \pm 15.44 ^a	64.32 \pm 4.97 ^a
miR-29b 过表达组	101.14 \pm 8.86 ^{bc}	36.64 \pm 3.38 ^{bc}
F 值	16.775	53.830
P 值	<0.001	<0.001

注: 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 TGF- β 1 诱导组比较, ^b $P < 0.05$; 与 NC 组比较, ^c $P < 0.05$

表 1 4 组细胞 miR-29b、TGF-β1 mRNA 表达水平及增殖抑制率比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	miR-29b	TGF-β1 mRNA	细胞增殖抑制率(%)		
			24 h	48 h	72 h
空白对照组	1.00 ± 0.00	0.95 ± 0.22	49.56 ± 3.68	38.75 ± 3.37	29.96 ± 3.68
TGF-β1 诱导组	0.56 ± 0.06 ^a	6.75 ± 0.73 ^a	22.59 ± 3.32 ^a	23.39 ± 3.18 ^a	20.64 ± 2.99 ^a
NC 组	0.55 ± 0.07 ^a	6.73 ± 0.75 ^a	22.01 ± 2.98 ^a	22.37 ± 3.09 ^a	20.01 ± 3.12 ^a
miR-29b 过表达组	1.07 ± 0.31 ^{bc}	1.06 ± 0.34 ^{bc}	49.85 ± 4.74 ^{bc}	39.69 ± 3.65 ^{bc}	30.36 ± 3.57 ^{bc}
F 值	8.906	104.483	35.124	29.507	18.658
P 值	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与 TGF-β1 诱导组比较,^b $P < 0.05$;与 NC 组比较,^c $P < 0.05$

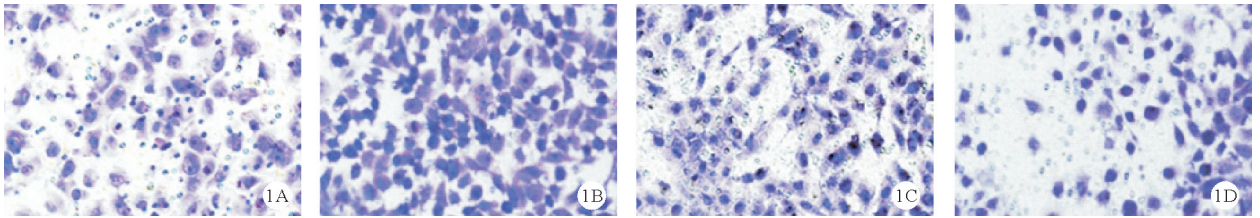


图 1 4 组细胞 transwell 检测结果(A:空白对照组;B:TGF-β1 诱导组;C:NC 组;D:miR-29b 过表达组;结晶紫染色, ×200)

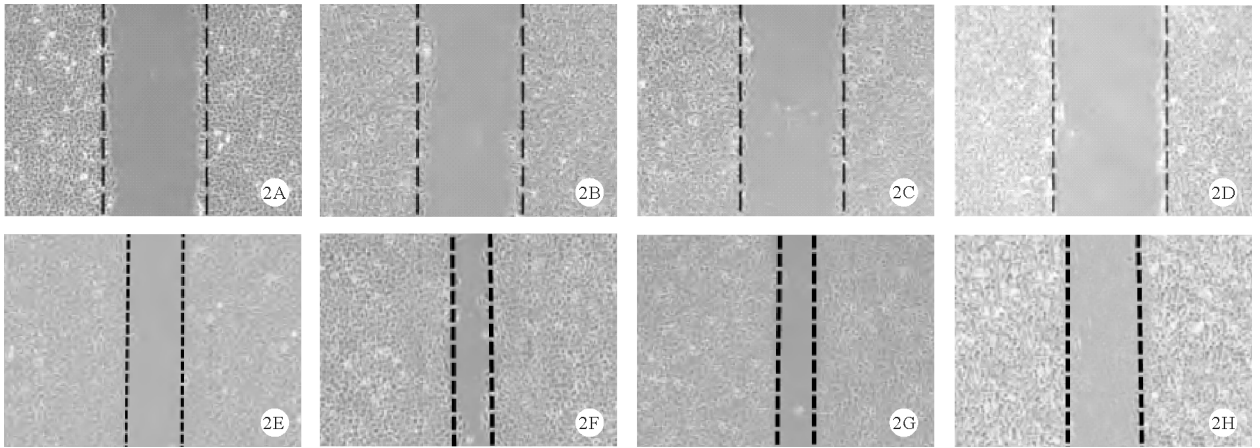


图 2 4 组细胞划痕实验结果(A、E:空白对照组;B、F:TGF-β1 诱导组;C、G:NC 组;D、H:miR-29b 过表达组;A、B、C、D:0 h;E、F、G、H:48 h; ×40)

表 3 4 组细胞 TGF-β1/Smad 信号通路相关蛋白相对表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	TGF-β1	Smad2	p-Smad2	Smad3	p-Smad3	N-cadherin	E-cadherin	Vimentin
空白对照组	1.12 ± 0.25	0.97 ± 0.26	1.05 ± 0.21	1.38 ± 0.32	1.05 ± 0.19	1.15 ± 0.23	1.06 ± 0.18	1.23 ± 0.19
TGF-β1 诱导组	6.89 ± 0.81 ^a	1.16 ± 0.32	3.35 ± 0.97 ^a	1.52 ± 0.35	1.22 ± 0.28	3.39 ± 0.41 ^a	1.12 ± 0.23 ^a	2.98 ± 0.34 ^a
NC 组	6.92 ± 0.86 ^a	1.12 ± 0.21	3.29 ± 0.84 ^a	1.49 ± 0.28	1.20 ± 0.18	3.42 ± 0.38 ^a	1.15 ± 0.25 ^a	3.01 ± 0.26 ^a
miR-29b 过表达组	1.17 ± 0.45 ^{bc}	1.06 ± 0.30	1.59 ± 0.39 ^{bc}	1.43 ± 0.37	1.14 ± 0.23	1.22 ± 0.27 ^{bc}	1.10 ± 0.32	1.34 ± 0.30 ^{bc}
F 值	73.491	0.269	8.435	0.106	0.350	45.004	0.068	37.900
P 值	<0.001	0.846	0.007	0.954	0.791	<0.001	0.975	<0.001

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与 TGF-β1 诱导组比较,^b $P < 0.05$;与 NC 组比较,^c $P < 0.05$

3.4 组细胞 TGF-β1/Smad 信号通路相关蛋白相对表达水平比较:与空白对照组比较,TGF-β1 诱导组和 NC 组 TGF-β1、p-Smad2、N-cadherin、Vimentin 蛋白相对表达水平均上升;与 TGF-β1 诱导组和 NC 组比较,miR-29b 过表达组 TGF-β1、p-Smad2、N-cadherin、Vimentin 蛋白相对表达水平均降低($P < 0.05$)。见表 3。

讨 论

本研究结果显示,miR-29b 表达上调可降低 TGF-

β1 mRNA 水平,抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭,抑制 TGF-β1、p-Smad2 及 N-cadherin、Vimentin 蛋白表达,说明 miR-29b 可能通过抑制 TGF-β1/Smad 信号通路介导的 EMT 而阻止 A549 细胞增殖、迁移和侵袭。

TGF-β1/Smad 信号通路是 EMT 过程中的关键信号通路,其作用机制主要包括以下几个方面:(1)促进 EMT:TGF-β1 与细胞表面受体结合后,通过激活 Smad 信号通路,促进上皮细胞向间充质细胞转化,在这个过程中,TGF-β1/Smad 信号通路可诱导一系列 EMT 相关

基因表达,促使上皮细胞失去上皮特征,获得间充质特征^[14-15]。(2)抑制上皮细胞分化:在某些情况下,TGF- β 1/Smad 信号通路可抑制上皮细胞正常分化,当上皮细胞受到损伤或刺激时,TGF- β 1/Smad 信号通路被激活,促使细胞进入 EMT 过程,从而逃避损伤或刺激^[16-17]。(3)调控细胞迁移和侵袭:在 EMT 过程中,TGF- β 1/Smad 信号通路可调控细胞迁移和侵袭能力,激活的 TGF- β 1/Smad 信号通路可诱导一些与细胞迁移和侵袭相关的基因和蛋白表达,从而促进细胞迁移和侵袭^[18-19]。有研究发现,阻断 TGF- β 1/Smad 信号通路即可抑制 EMT 过程,从而减轻肺纤维化^[20]。

miR-29b 已被证实与 EMT 密切相关。在上皮细胞中,miR-29b 表达上调,其功能主要是通过靶向调控 EMT 相关基因,进而影响上皮细胞向间充质细胞的转化过程^[21-22]。miR-29b 的主要作用机制包括:(1)抑制 EMT 过程:miR-29b 可靶向作用于一些关键的 EMT 调节因子,抑制其表达,减少上皮细胞向间充质细胞的转化^[23]。(2)促进上皮细胞分化:miR-29b 可通过靶向调控一些促进上皮细胞分化的基因,如 *E-cadherin* 等,进而促进上皮细胞的正常分化^[24]。(3)影响细胞迁移和侵袭:miR-29b 可影响细胞迁移和侵袭相关的基因和蛋白的表达,进而调控细胞行为^[25]。Chioccioli 等^[26]研究发现,特发性肺纤维化患者外周血 miR-29 水平下降,其水平降低与患者死亡率增加有关。此外,在该项研究中,研究人员研发了新一代 miR-29 模拟物 MRG-229,在经 TGF- β 1 处理的人肺成纤维细胞、人精密切片肺和体内博莱霉素研究中均表现出良好抗纤维化效果。在大鼠和非人灵长类动物体内,多肽结合的 MRG-229 模拟物在临床相关剂量下耐受性良好,均未发现任何不良反应。结合本研究,未来可基于 miR-29b 开发针对 TGF- β 1/Smad 的靶向治疗药物。

综上所述,miR-29b 表达上调可能通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路介导的 EMT 而阻止 A549 细胞增殖、迁移和侵袭。但本研究仍存在一些局限性:(1)未观察 miR-29b 对 A549 细胞凋亡的影响,也未进行动物模型实验,特别是在细胞模型的选择上,尽管 A549 细胞作为肺癌上皮细胞在研究肺部疾病特别是 EMT 过程中具有其价值,但无法全面反映 ILD 特有的病理过程;(2)研究缺乏体内实验来进一步验证和拓展细胞实验的发现。后续可开展相关方面的研究,进一步验证 miR-29b 调控 TGF- β 1/Smad 信号通路对 A549 细胞的分子机制。

参 考 文 献

[1] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases[J]. *Lancet*, 2022, 400(10354):769-786.

- [2] Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding interstitial lung diseases associated with connective tissue disease (CTD-ILD): Genetics, cellular pathophysiology, and biologic drivers[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2405.
- [3] 杨丹榕, 任涛. 间质性肺疾病概述[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(10):649-652.
- [4] 于娜, 王玮. 间质性肺疾病的治疗进展[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(10):656-658.
- [5] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) 2021[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10):5848.
- [6] Debnath P, Huiem RS, Dutta P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1):BSR20211754.
- [7] 邓玲玲, 欧阳博书, 魏巍, 等. 上皮间质转化在特发性肺纤维化及其信号通路中的研究进展[J]. *复旦学报:医学版*, 2022, 49(4):614-619, 627.
- [8] 张宇豪. 上皮-间质转化参与肺纤维化过程的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(5):519-523.
- [9] Li G, Shen C, Wei D, et al. Deficiency of HtrA3 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *Lung*, 2023, 201(2):235-242.
- [10] 周静, 张维, 何杰. 敲减烟酰胺磷酸核糖转移酶基因促进转化生长因子 β 1 诱导的人胚肺成纤维细胞自噬功能的观察[J]. *中国医药*, 2022, 17(3):443-447.
- [11] Becerril C, Montaño M, Cisneros J, et al. Mesenchymal-epithelial transition in fibroblasts of human normal lungs and interstitial lung diseases[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3):378.
- [12] Fang S, Wang T, Weng L, et al. Lung cancer-derived exosomal miR-132-3p contributed to interstitial lung disease development[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1):205.
- [13] Hu S, Hu H, Wang R, et al. microRNA-29b prevents renal fibrosis by attenuating renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition through targeting the PI3K/AKT pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(9):1941-1950.
- [14] 牛俊豪, 张君. 隐丹参酮调节 TGF- β 1/Smad3 介导的上皮间质转化对抑制前列腺癌小鼠肿瘤生长的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(4):529-533.
- [15] Zhang L, Liu X, Liang J, et al. Lefty-1 inhibits renal epithelial-mesenchymal transition by antagonizing the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(1):77-87.
- [16] Dinesh Babu V, Suresh Kumar A, Sudhandiran G. Diosgenin inhibits TGF- β 1/Smad signaling and regulates epithelial mesenchymal transition in experimental pulmonary fibrosis[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(3):1264-1275.
- [17] Sun Z, Ning Q, Li H, et al. Transmembrane protein 88 inhibits transforming growth factor- β 1-induced-extracellular matrix accumulation and epithelial-mesenchymal transition program in human pleural mesothelial cells through modulating TGF- β 1/Smad pathway[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(1):60-66.
- [18] 王勇, 吴运桥, 邓任强, 等. 白藜芦醇阻断 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制脑胶质瘤细胞迁移侵袭及上皮间质转化[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(10):614-620.
- [19] Li X, Wang Y, Liang J, et al. Bergenin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via inhibiting TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10):5808-5822.
- [20] 黄莺, 徐芳. 虎杖总黄酮对肺间质纤维化大鼠上皮间质转化过程中 TGF β 1-smad 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(1):204-207.
- [21] Yuan J, Yang H, Liu C, et al. Microneedle patch loaded with exosomes containing MicroRNA-29b prevents cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(13):e2202959.
- [22] Ji D, Wang Q, Zhao Q, et al. Co-delivery of miR-29b and germacone based on cyclic RGD-modified nanoparticles for liver fibrosis therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):86.
- [23] 郭小雷. 黄连素调节 miR-29b 抑制高糖诱导的 MPC-5 足细胞上皮-间质转化研究[J]. *天津中医药*, 2021, 38(1):113-118.
- [24] Han X, Wang S, Yong Z, et al. miR-29b ameliorates atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation by targeting TGF β 1RI and inhibiting the activation of Smad-2/3 pathway[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2022, 54(2):81-91.
- [25] Zhang JH, Li J, Ye Y, et al. rAAV9-mediated supplementation of miR-29b improve angiotensin-II induced renal fibrosis in mice[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):89.
- [26] Chioccioli M, Roy S, Newell R, et al. A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 85(85):104304.

(收稿日期:2024-01-25)

(本文编辑:李昊阳)