

下调 Smad1 基因抑制 RA - FLS 侵袭和迁移

王 培 楚天舒 阎 磊 刘 冰 朱 清 邵凤民

摘 要 目的 探讨 Smad1 基因对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞侵袭和迁移的影响及机制。方法 将 Smad1 siRNA 转染 MH7A 细胞,实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)和蛋白免疫印迹(Western blot)法检测干涉效率。Western blot 法检测各组细胞中上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)和 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和 MMP-13 表达水平,Transwell 实验分析 MH7A 细胞侵袭和迁移能力。结果 转染 Smad1 siRNA 可有效抑制 MH7A 细胞中 Smad1 mRNA 和蛋白的表达。抑制 Smad1 的表达后, α -SMA 和 vimentin 表达水平显著下调,E-cadherin 的表达明显上调;MH7A 细胞上皮间质转化(EMT)过程受到阻碍,侵袭和迁移能力均受到抑制,MH7A 细胞中 MMP-3 和 MMP-13 表达降低。结论 下调 Smad1 基因表达,可降低 MMP-3 和 MMP-13 的表达水平,进而阻碍 EMT 的发生,抑制 MH7A 细胞的体外侵袭和迁移。

关键词 Smad1 基因 类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 上皮间质转化 侵袭 迁移

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.021

Down-regulation of Smad1 Gene Inhibits RA - FLS Invasion and Migration. Wang Pei, Chu Tianshu, Yan Lei, et al. Department of Immunology and Rheumatology, Henan Provincial People's Hospital, Henan 450003, China

Abstract Objective To investigate the effect and mechanism of Smad1 gene on the invasion and migration of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. **Methods** Smad1 siRNA was transfected into MH7A cells. The interference efficiency was detected by qRT-PCR and Western blot. Western blot was used to detect E-cadherin, vimentin and α -SMA, MMP-3 and MMP-13 expression levels. Transwell assay to detect cell invasion and migration ability. **Results** Smad1 siRNA can effectively inhibit the expression of Smad1 mRNA and protein in MH7A cells. After inhibiting the expression of Smad1, the expression levels of α -SMA and vimentin were significantly down-regulated, the expression of E-cadherin was significantly up-regulated, the process of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in MH7A cells is hindered. Invasion and migration capabilities were suppressed. MMP-3 and MMP-13 expression was decreased in MH7A cells. **Conclusion** Down-regulation of Smad1 gene expression can reduce the expression levels of MMP-3 and MMP-13, thereby impedes the occurrence of EMT and inhibites the invasion and migration of MH7A cells in vitro.

Key words Smad1 gene; Rheumatoid arthritis synovial fibroblasts; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion; Migration

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性系统性自身免疫性疾病^[1]。随着 RA 病情发展,关节软骨和骨可能遭到破坏,最终引发关节畸形及功能丧失,导致患者生活质量下降,给家庭和社会造成较大的经济负担^[2]。滑膜成纤维细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)是滑膜衬里层细胞,RA 的发生、发展与 FLS 侵袭和迁移密切相关。有研究表明,RA 患者滑膜组织中的 FLS 可以通过产生大量的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),通过降解细胞外基质中的成分促进上皮间质转化(epi-

thelial-mesenchymal transition, EMT)等过程,增强滑膜成纤维细胞的迁移和侵袭能力,进而加速 RA 疾病的进展^[3,4]。E-cadherin 属于跨膜蛋白,对维持上皮结构和极性方面具有重要作用,在 EMT 发生过程中上皮型标志蛋白 E-cadherin 的表达下调,而间质型标志蛋白 α -SMA、vimentin 的表达上调。Smad1 基因属于 Smads 家族成员之一,参与细胞信号转导。多项研究表明,Smad1 与晚期癌症分期和转移密切相关^[5,6]。多项研究表明,Smad1 与多种肿瘤细胞侵袭和转移密切相关,包括肝癌、头颈部鳞状细胞癌等^[7,8]。Zhang 等^[9]研究表明,RA 患者滑膜组织和 FLS 中 Smad1 的表达水平明显上调。然而,Smad1 是否可对滑膜成纤维细胞的侵袭及迁移能力产生影响及其在 RA 发生和进展中的作用尚未见报道。本研究通过在 RA-FLS(MH7A 细胞)中转染 Smad1 小干

基金项目:河南省医学科技攻关项目(201702180)

作者单位:450003 郑州,河南省人民医院风湿免疫科(王培、楚天舒),肾内科(阎磊、刘冰、朱清、邵凤民)

通讯作者:邵凤民,主任医师,电子邮箱:250478232@qq.com

扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 观察敲减 Smad1 对 MH7A 细胞侵袭和迁移的影响及可能的作用机制。

材料与方 法

1. 材料: 人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 (MH7A 细胞) 购自日本 Riken 生物资源中心; 胎牛血清购自美国 Gibco 公司; DMEM 培养基、胰蛋白酶均购自美国 Hyclone 公司; 实验所用引物购自上海生工生物工程有限公司; Smad1 siRNA 序列 (正向引物: 5' - AAUACUUUGCUACUUACACAU - 3'; 反向引物: 5' - GUGUAAGUAGCAAAGUAUUUG - 3') 及对照序列 (正向引物: 5' - UUCUCCGAACGUGUCACGUTT - 3'; 反向引物: 5' - ACGUGACACGUUCGGAGAATT - 3') 均购自上海吉玛制药技术有限公司; Trizol 试剂及 Lipofectamine 2000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司; 反转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; 2 × SYBR Green Master Mix 试剂盒购自北京中科瑞泰生物科技有限公司; Matrigel 基质胶购自美国 BD 公司; RIPA 细胞裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、结晶紫购自上海碧云天生物技术有限公司; E - cadherin 抗体、vimentin 抗体、 α - SMA 抗体、Smad1 抗体、GAPDH 抗体及辣根过氧化物酶标记的二抗购自美国 Cell Signal 公司; MMP - 3 抗体和 MMP - 13 抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; Transwell 小室购自美国 Corning 公司。

2. 细胞培养: MH7A 细胞培养在含 10% 灭活的胎牛血清的 DMEM 培养基中, 放置在 37℃、5% CO₂ 及饱和湿度的培养箱中常规培养, 隔天换液, 待细胞贴壁后进行传代, 取对数生长期的 MH7A 细胞进行后续实验。

3. 细胞转染和分组: 提前 1 天将对数增殖期的 MH7A 细胞种植到 6 孔板中, 种植密度为 4 × 10⁵ 个/孔, 在 37℃ 培养箱中继续培养, 待细胞生长融合度约 60% 时进行转染, 设置转染组 (转染 Smad1 siRNA 序列的 MH7A 细胞), 阴性对照组 (转染对照 siRNA 序列的 MH7A 细胞), 同时设置空白对照组 (不做转染处理的 MH7A 细胞), 具体转染步骤参照 Lipofectamine 2000 转染试剂说明书进行。将转染后各组细胞置于 37℃、CO₂ 培养箱中继续培养。

4. qRT - PCR 检测 Smad1 基因 mRNA 表达情况: 分别收集转染 48h 后转染组、阴性对照组和空白对照组 MH7A 细胞, Trizol 法提取总 RNA, 检测 RNA 的浓度和纯度, 使用反转录试剂盒合成 cDNA。以 cDNA

为模板, 使用 2 × SYBR Green Master Mix 试剂盒进行 PCR 扩增。反应体系采用 20 μ l, 以 GAPDH 为内参, 每个样品设置 3 个重复。Smad1 正向引物: 5' - TTGATGTGCTTTGTGTGCC - 3'; 反向引物: 5' - CCA - CAGCAAAATTCGCCAG - 3'; GAPDH 正向引物: 5' - AAGGGCCCTGACAACCT - 3'; 反向引物: 5' - CTC - CCCTCTTCAAGGGGTCT - 3'。反应程序: 94℃ 5min; 94℃ 30s, 60℃ 30s, 72℃ 15s, 40 个循环。以相对定量法 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 分析各组 MH7A 细胞中 Smad1 基因 mRNA 相对表达水平。实验重复 3 次, 取平均值。

5. Western blot 法检测 Smad1 蛋白表达情况: 分别收集转染 48h 后的各组 MH7A 细胞, 加入 RIPA 细胞裂解液在冰上裂解细胞提取蛋白。BCA 法测定蛋白浓度, 取 30 μ g 变性蛋白行 12% 的十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 将分离的蛋白电转至硝酸纤维素膜上, 随后封闭。分别加入 1:500 稀释的 Smad1 一抗和 1:8000 稀释的 GAPDH 一抗, 4℃ 过夜杂交。TBST 洗膜, 加入 1:5000 稀释的二抗, 室温孵育 1h。TBST 洗膜 3 次, 显色, 转移至暗室曝光, 标准化数值以 Smad1 条带和 GAPDH 内参条带的比值确定, 用凝胶成像系统采集图像, 用 Image J 软件对图像统计分析, 计算各组 MH7A 细胞中 Smad1 蛋白相对表达水平。实验重复 3 次, 取平均值。

6. Transwell 实验检测 MH7A 细胞侵袭和迁移能力: 分别取处于对数生长期的各组 MH7A 细胞, 以不含血清的 DMEM 培养基饥饿处理 12h, 收集细胞并制成 1 × 10⁶/ml 的细胞悬液, 取 200 μ l 细胞悬液接种于孔径为 8 μ m 的 Transwell 小室的上室, 在下室加入 600 μ l 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基, 于 37℃ 培养箱中继续培养 24h。取出 Transwell 小室, 擦去上室未穿膜的细胞, 以 4% 多聚甲醛固定 20min, 结晶紫中染色 10min, 洗去染液, 风干, 在显微镜下随机选取 5 个视野观察并计数迁移细胞数, 实验重复 3 次。Transwell 细胞侵袭实验与细胞迁移实验不同之处在于 Transwell 小室的上室预先以 100mg/L 的 Matrigel 基质胶包被, 其余步骤相同。

7. Western blot 法检测 E - cadherin、vimentin、 α - SMA、MMP - 3 和 MMP - 13 蛋白表达情况: E - cadherin、vimentin、 α - SMA、MMP - 3 和 MMP - 13 一抗均以 1:1000 稀释, 其余步骤同材料与方法 5。

8. 统计学方法: 采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以单因素方差分析比较多组间差异,

以 *SNK-q* 检验分析比较组间差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 转染 *Smad1* siRNA 对 MH7A 细胞 *Smad1* 表达的影响:转染 48h 后,qRT-PCR 和 Western blot 法实验结果显示,与阴性对照组比较,转染 *Smad1* siRNA 的 MH7A 细胞中 *Smad1* 的 mRNA 和蛋白表达显著降低($P < 0.05$);空白对照组和阴性对照组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图 1 和表 1。

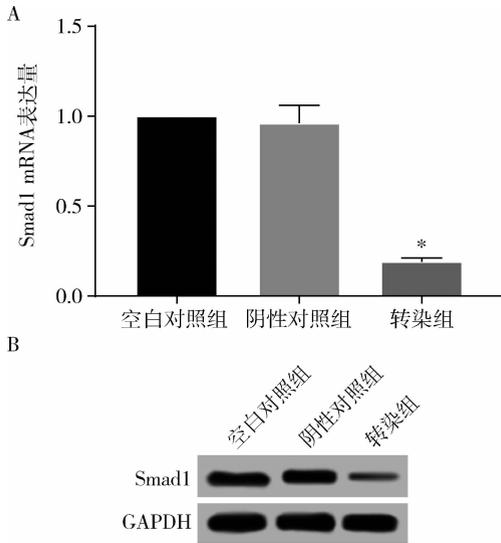


图 1 各组 MH7A 细胞中 *Smad1* mRNA 和蛋白表达量
A. *Smad1* mRNA 表达量;B. *Smad1* 蛋白表达量;
与阴性对照组比较,* $P < 0.05$

表 1 各组 MH7A 细胞中 *Smad1* mRNA 和蛋白表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>Smad1</i> 蛋白
空白对照组	1.02 ± 0.10
阴性对照组	1.00 ± 0.09
转染组	0.17 ± 0.02*
<i>F</i>	203.625
<i>P</i>	0.000

与阴性对照组比较,* $P < 0.05$

2. 抑制 *Smad1* 对 MH7A 细胞 EMT 的影响:Western blot 法检测结果显示,与阴性对照组比较,转染组 MH7A 细胞中 vimentin 和 α -SMA 表达水平均下调($P < 0.05$),E-cadherin 的表达水平上调($P < 0.05$);而空白对照组和阴性对照组间各蛋白表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图 2 和表 2。

3. 抑制 *Smad1* 的表达对 MH7A 细胞侵袭和迁移的影响:Transwell 实验检测结果显示,与阴性对照组

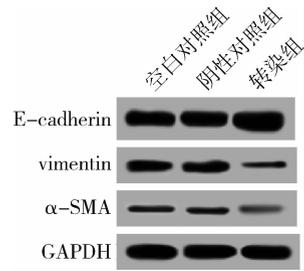


图 2 Western blot 法检测各组 MH7A 细胞中 E-cadherin、vimentin 和 α -SMA 的表达

表 2 抑制 *Smad1* 基因对 MH7A 细胞 EMT 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	E-cadherin	vimentin	α -SMA
空白对照组	1.03 ± 0.09	0.98 ± 0.09	1.02 ± 0.09
阴性对照组	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.11
转染组	1.65 ± 0.17*	0.31 ± 0.03*	0.18 ± 0.02*
<i>F</i>	32.749	154.233	243.247
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

与阴性对照组比较,* $P < 0.05$

比较,转染组侵袭和迁移细胞数明显减少($P < 0.05$);而空白对照组和阴性对照组间侵袭和迁移细胞数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图 3 和表 3。

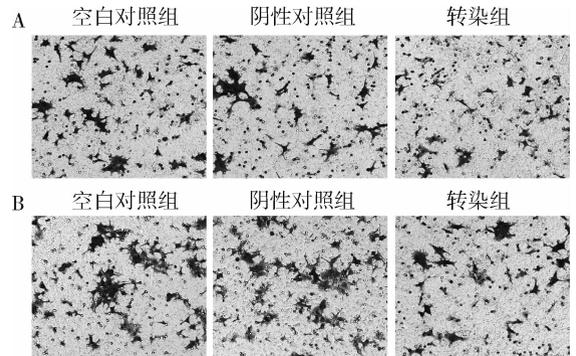


图 3 Transwell 实验检测 MH7A 细胞
A. 侵袭能力;B. 迁移能力

表 3 抑制 *Smad1* 基因对 MH7A 细胞侵袭和迁移能力的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	侵袭细胞数	迁移细胞数
空白对照组	43.82 ± 5.66	64.04 ± 6.13
阴性对照组	44.02 ± 6.14	62.93 ± 5.98
转染组	19.85 ± 3.12*	31.02 ± 3.13*
<i>F</i>	21.872	38.067
<i>P</i>	0.002	0.000

与阴性对照组比较,* $P < 0.05$

4. 抑制 *Smad1* 的表达对 MH7A 细胞中 MMP-3 和 MMP-13 表达影响:Western blot 法检测结果显

示,与阴性对照组比较,转染组 MH7A 细胞中 MMP - 3 和 MMP - 13 的表达明显下调 ($P < 0.05$);而空白对照组和阴性对照组细胞中 MMP - 3 和 MMP - 13 的表达比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见图 4 和表 4。

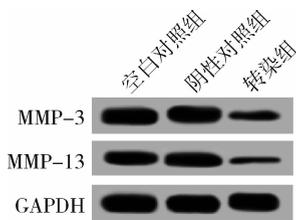


图 4 各组 MH7A 细胞中 MMP - 3 和 MMP - 13 的表达

表 4 抑制 Smad1 基因对 MH7A 细胞中 MMP - 3 和 MMP - 13 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP - 3	MMP - 13
空白对照组	0.96 ± 0.11	0.79 ± 0.08
阴性对照组	0.99 ± 0.10	0.81 ± 0.09
转染组	0.31 ± 0.04*	0.19 ± 0.03*
F	56.063	72.546
P	0.000	0.000

与阴性对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

RA 是一种全身自身免疫性疾病,长期以来,普遍认为 T 细胞和其他免疫细胞及其细胞因子在 RA 的发生和发展中起关键作用^[10]。然而,近年来,从 RA 患者中分离的滑膜成纤维细胞的多项研究对这一概念提出了强烈的质疑^[11]。国内外研究者从信号通路、细胞凋亡、细胞侵袭和迁移等多个方面研究了滑膜成纤维细胞,结果显示滑膜成纤维细胞在发育过程中起主导作用^[12-14]。Smads 蛋白是生物体内转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor - $\beta 1$, TGF - $\beta 1$) 信号转导和调节的重要因子,当 Smads 表达异常时会影响 TGF - $\beta 1$ 信号转导,导致疾病的发生^[15]。Smad1 是 Smads 蛋白家族重要成员之一,Chen 等^[16]的研究指出 miR - 345 可通过靶向下调 Smad1 蛋白来抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。目前,关于 Smad1 是否可以抑制滑膜成纤维细胞的侵袭及迁移,进而阐述其在 RA 发生、发展中的作用研究较少。本研究通过在 MH7A 细胞中转染 Smad1 siRNA 抑制 Smad1 基因的表达,通过 Transwell 实验发现,抑制 Smad1 的表达后 MH7A 细胞侵袭和迁移能力均明显受到抑制,Yong 等^[7]研究也表明,抑制 Smad1 蛋白的表达可以抑制肝癌细胞的侵袭和迁移。

本研究还发现 Smad1 基因表达的抑制可以下调 MH7A 细胞中 MMP - 3 和 MMP - 13 蛋白的表达。MMPs 蛋白质是一系列酶,其降解细胞外基质的所有组分,可增强细胞的迁移和侵袭^[17]。其中,MMP - 3 和 MMP - 13 是 RA 滑膜组织中两种高表达蛋白^[18]。MMP - 3 可以切割 E - cadherin 的生物活性片段,促进上皮细胞溶解和释放,促进 EMT 的发生,诱导细胞运动,在骨的破坏和软骨各种组分的降解中起关键作用;MMP - 13 促进 RA 的骨质破坏^[19]。本研究通过 Western blot 法检测各组 MH7A 细胞中 EMT 标志物 E - cadherin、vimentin 和 α - SMA 的表达水平,结果显示,抑制 Smad1 的表达可下调 vimentin 和 α - SMA 的表达,上调 E - cadherin 的表达,抑制 EMT 的发生。多项研究表明,EMT 过程是肿瘤发生侵袭和转移的关键步骤,同样可能影响 RA 侵袭和迁移过程^[20,21]。Xiong 等^[22]发现 RA 患者滑膜成纤维细胞中 miR - 21 表达的抑制可通过 TGF - $\beta 1$ /Smad4/7 信号通路抑制 MMPs 蛋白的表达,从而降低滑膜成纤维细胞的侵袭力。结合本研究结果,干扰 Smad1 基因后 MH7A 细胞中 MMP - 3 和 MMP - 13 表达降低,推测 Smad1 基因在 RA 滑膜组织中的高表达可能通过上调 MMP - 3 和 MMP - 13 蛋白的表达,促进 EMT 过程,从而促进滑膜成纤维细胞的侵袭和迁移能力。

综上所述,抑制 Smad1 基因表达后,MH7A 细胞中侵袭和迁移能力显著减弱,其作用机制可能与下调细胞中 MMP - 3、MMP - 13 蛋白表达进而阻碍 EMT 过程有关。然而,Smad1 基因通过调控 MMPs 的表达影响 EMT 过程,而 EMT 进一步对 RA - FLS 侵袭和迁移影响的机制需进一步探究,后续将在 RA 动物模型中进行深入探究。随着 Smad1 基因的深入探究,其可能成为类风湿关节炎基因治疗的作用靶点。

参考文献

- 1 Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, et al. Secular changes in clinical features at presentation of rheumatoid arthritis: Increase in comorbidity but improved inflammatory states[J]. Arthritis Care Res, 2017, 69(1):21 - 27
- 2 Fazal SA, Khan M, Nishi SE, et al. A clinical update and global economic burden of rheumatoid arthritis[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2017, 18(2):98 - 109
- 3 Araki Y, Mimura T. Matrix metalloproteinase gene activation resulting from disordered epigenetic mechanisms in rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5):905 - 925
- 4 Huang T, Nan M, Gu J, et al. DDR2 - CYR61 - MMP1 signaling pathway promotes bone erosion in rheumatoid arthritis through regula-

ting migration and invasion of fibroblast - like synoviocytes [J]. J Bone Mineral Res, 2017, 32(2):407 - 418

5 Yang D, Hou T, Li L, *et al.* Smad1 promotes colorectal cancer cell migration through Ajuba transactivation [J]. Oncotarget, 2017, 8(66):110415 - 110425

6 Gao YQ, Liu M, Zhang H. Expression profiles of SMAD1 protein in lung cancer tissues and normal tissues and its effect on lung cancer incidence[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(1):165 - 171

7 Yong W, Sun B, Zhao X, *et al.* Twist1 - related miR - 26b - 5p suppresses epithelial - mesenchymal transition, migration and invasion by targeting SMAD1 in hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(17):24383 - 24401

8 Xu T, Yu C, Sun J, *et al.* Bone morphogenetic protein - 4 - induced epithelial - mesenchymal transition and invasiveness through smad1 - mediated signal pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Arch Med Res, 2011, 42(2):128 - 137

9 Zhang W, Chen L, Jiang Y, *et al.* miR - 26a - 5p regulates synovial fibroblast invasion in patients with rheumatoid arthritis by targeting Smad1[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:5178 - 5184

10 Nguyen DX, Cotton A, Attipoe L, *et al.* Regulatory T cells as a biomarker for response to adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(3):978 - 980

11 Turner JD, Filer A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(2):175 - 182

12 Jones DS, Jenney AP, Joughin BA, *et al.* Inflammatory but not mitogenic contexts prime synovial fibroblasts for compensatory signaling responses to p38 inhibition[J]. Sci Signal, 2018, 11(520):eaal1601

13 Zhai Y, Wu B, Li J, *et al.* CD147 promotes IKK/I κ B/NF - κ B pathway to resist TNF - induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. J Mol Med, 2016, 94(1):71 - 82

14 Lefèvre S, Schwarz M, Meier FMP, *et al.* Disease - specific effects of matrix and growth factors on adhesion and migration of rheumatoid synovial fibroblasts[J]. J Immunol, 2017, 198(12):4588 - 4595

15 Yan X, Liao H, Cheng M, *et al.* Smad7 protein interacts with receptor - regulated Smads (R - Smads) to inhibit transforming growth factor - β (TGF - β)/Smad signaling[J]. J Biol Chem, 2016, 291(1):382 - 392

16 Chen QG, Zhou W, Han T, *et al.* MiR - 345 suppresses proliferation, migration and invasion by targeting Smad1 in human prostate cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(1):213 - 224

17 Xian J, Shao H, Chen X, *et al.* Nucleophosmin mutants promote adhesion, migration and invasion of human leukemia THP - 1 cells through MMPs up - regulation via Ras/ERK MAPK signaling[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(2):144

18 Ruan G, Xu J, Wang K, *et al.* Associations between knee structural measures, circulating inflammatory factors and MMP13 in patients with knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartil, 2018, 26(8):1063 - 1069

19 王维山, 史晨辉, 李长俊, 等. 骨关节炎患者关节镜清理术前后关节液中 uPA、MMP - 3、MMP - 9、MMP - 13 和 MMP - 14 表达水平的检测及其意义[J]. 吉林大学学报:医学版, 2014, 40(3):650 - 654

20 Zuo J, Wen J, Lei M, *et al.* Hypoxia promotes the invasion and metastasis of laryngeal cancer cells via EMT[J]. Med Oncol, 2016, 33(2):15 - 24

21 Wang S, Yan Y, Cheng Z, *et al.* Sotetsuflavone suppresses invasion and metastasis in non - small - cell lung cancer A549 cells by reversing EMT via the TNF - α /NF - κ B and PI $_3$ K/AKT signaling pathway [J]. Cell Death Discov, 2018, 4(1):26 - 37

22 Xiong G, Huang Z, Jiang H, *et al.* Inhibition of microRNA - 21 decreases the invasiveness of fibroblast - like synoviocytes in rheumatoid arthritis via TGF β /Smads signaling pathway [J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(7):787 - 793

(收稿日期:2019 - 06 - 18)

(修回日期:2019 - 07 - 17)

腹腔镜与开腹右肝切除治疗肝恶性肿瘤疗效比较的 Meta 分析

张明雄 冯 艳 郑梦秋 刘立鑫 张小文 邹 浩

摘 要 **目的** 系统评价腹腔镜右肝切除术(laparoscopic right hepatectomy,LRH)与开腹右肝切除术(open right hepatectomy, ORH)治疗肝脏恶性肿瘤的手术有效性及安全性。**方法** 计算机系统检索 PubMed,Embase,the Cochrane Library、CBM、CNKI 及 VANFUN 数据库,收集 LRH 与 ORH 疗效比较的随机或非随机同期对照试验。按 Cochrane 系统评价方法筛选文献、提取资料并评价质量后,使用 Review Manager 5.3 版进行统计分析。连续变量通过均数差(MD)和 95% 置信区间(CI)计算,而二分类变量通

基金项目:云南省卫生技术人才后备人才项目(H - 201604)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科二病区

通讯作者:邹浩,电子信箱:newzouhao@163.com