

miR-429 及 AFF3 在胰腺癌中的潜在应用

师兆达 王 飞 靳君华 赵海平

摘 要 胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,由于发病隐匿,早期多无症状,被发现时多为疾病晚期,且部分患者已有周围组织侵犯及其他脏器转移,错过最佳手术时机,因此预后极差。胰腺癌诊断主要借助影像学及血清标志物检查,治疗方案是早期手术切除,术后行一系列辅助治疗,但临床效果显示胰腺癌患者生存期仍较短。有研究表明,miR-429 存在于胰腺癌组织及血液中,胰腺癌中还存在 XIST/miR-429 轴,在分子水平上,AFF3 与 X-非活性特异性转录本(X-inactive specific transcript, XIST)相关,但 AFF3 与胰腺癌相关的报道却十分罕见。本文对 miR-429 与 AFF3 进行介绍,预测它们可能是胰腺癌的治疗靶点,有望成为胰腺癌诊断及预后标志物。

关键词 胰腺癌 miR-429 AFF3 靶点 标志物

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.005

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的肿瘤,早期易发生转移扩散,由于治疗效果差,总体来说生存期较短。尽管目前积累了大量关于肿瘤生物学的知识,但在过去 10 年中,胰腺癌可用治疗策略的疗效基本保持不变,5 年生存率为 1%~4%^[1]。近年来研究数据显示,PC 的 5 年总生存率略有提高,但仍<10%^[2]。在 2020 年全球癌症发生率中,胰腺癌并未进入前 10 位,而胰腺癌患者死亡数约为 46.6 万,在所有恶性肿瘤中死亡占比约为 4.7%,成为全球癌症的第七大主要死因;中国胰腺癌发病例数约为 12.5 万,占全球比例为 25.2%,死亡病例数约为 12.2 万,占全球比例为 26.1%^[3]。从上述数据中不难看出,无论是中国胰腺癌的发病例数还是死亡例数,都占据了全球的 1/4。

目前 CA19-9 是诊断胰腺癌的敏感肿瘤标志物,但它在消化系统恶性肿瘤及良性疾病中都有不同程度的升高,不具有特异性,无法作为筛查工具。胰腺癌中其他有前景的生物学标志物包括 MIC-1、CEACAM-1、REG-4、OPN、siC3b、TPS 抗原等^[4]。伴随着胰腺癌各种标志物被发现,更早期的诊断及精准医学治疗方式将会被提上日程。本文基于 miR-429 及 AFF3 的相关研究现状及进展进行讨论,它们也许可以成为胰腺癌的肿瘤标志物,继而改善 PC 患

者的早期诊断、预后监测和个性化治疗。

一、miR-429 相关研究

microRNA(miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,通过与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区结合调控基因表达,miR-429 就属于其中的一种,它在多种癌细胞中上调或者下调,并通过其靶基因发挥不同的作用。

1. miR-429 与胰腺癌:miR-429 存在于 PC 患者癌组织及血液中,与非癌组织比较,miR-429 在胰腺癌组织中表达下调,血液中 miR-429 的表达水平与肿瘤直径、TNM 分期、周围组织浸润等相关^[5]。动物体内实验证实,miR-429 在胰腺癌中起到肿瘤抑制基因的作用,能降低胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的肿瘤细胞生长和转移扩散能力,并调节上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)关键调节因子的表达水平^[6]。过度表达的 miR-429 通过限制 EMT 来限制 PDAC 细胞的迁移和增殖,而沉默的 miR-429 则起到相反的作用,可能与 OIP5-AS1 负调节 miR-429 的表达有关, OIP5-AS1 通过调节 miR-429/FOXD1 轴导致 PDAC 中的细胞增殖和迁移^[7]。此外, TBK1 是 miR-429 的靶标, PDAC 中低水平的 miR-429 和高水平的 TBK1 蛋白促进了肿瘤细胞的生长,导致 PDAC 患者总体生存率明显降低,表明 miR-429 的减少与临床病理特征恶化和预后不良有关^[8,9]。与正常组织比较, miR-429 在 PDAC 组织中下调,神经营养因子 3 表达显著增加,与非神经旁侵袭的肿瘤比较,胰腺癌伴神经旁侵袭组织中 miR-429 表达显著降低,神经

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学技术重点研究项目(NJZZ22651);内蒙古医疗卫生科技计划项目(20201331)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院

通信作者:赵海平,硕士生导师,主任医师,电子信箱:zhaohaiping00@aliyun.com

营养因子 3 表达水平更高;miR - 429 通过上调显著抑制癌细胞中的神经营养因子 3 分泌,减轻胰腺癌的神经周围侵袭^[10]。

EP300 被认为可能是 PDAC 中的转移抑制基因,在癌细胞转移过程中起重要作用,在高转移性 PDAC 细胞系中,miR - 429 上调可能导致靶基因 EP300 mRNA 的下调和 EP300 蛋白表达降低^[11]。Yao 等^[12]研究发现,miR - 429 可能在糖尿病相关的胰腺癌中起作用,CECR7/miR429/CTLA4 轴可能是糖尿病相关胰腺癌发生的重要机制。胰腺癌干细胞中有多个 miRNA 差异表达,包括 miR - 99a、miR - 100、miR - 125b、miR - 192 和 miR - 429^[13]。吉西他滨和卡培他滨是治疗胰腺癌的常用药物,miR - 429 高表达水平可使胰腺癌细胞对吉西他滨更敏感,miR - 429/PD-CD4 轴可能在吉西他滨治疗胰腺癌克服耐药性中有新的治疗靶点^[14]。miR - 429 靶向 PTEN 并通过 PI₃K/Akt 信号通路发挥作用,敲低 miR - 429 可显著抑制 PANC - 1 细胞增殖、促进细胞凋亡及下调细胞对卡培他滨的耐药性^[15]。Kim 等^[16]运用液体活检方法在 PDAC 衍生细胞外小泡中发现了丰富的 miRNA,其中 miR - 10b、miR - 16、miR - 155、miR - 429 和 miR - 1290 表达程度较高,它们可能是 PDAC 的潜在生物学标志物,而且这些 miRNA 和血清 CA19 - 9 的联合被证明是诊断胰腺癌的更好方法。

miR - 429 除了在胰腺癌中作为肿瘤抑制基因,在食管癌、胃癌、肝癌、肾癌、卵巢癌、乳腺癌、胶质瘤中也发挥了一定的抑癌作用^[17]。miR - 429 通过不同的靶向轴作用于靶基因,参与恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等过程,也与癌症治疗药物敏感度相关,miR - 429 及其靶基因可能作为某些恶性肿瘤潜在的诊断标志物和治疗靶点。

2. miR - 429 与 lncRNA XIST:长链非编码 RNA 基因 X - 非活性特异性转录本(X - inactive specific transcript, XIST)在雌性哺乳动物发育过程中对 X 染色体失活非常重要。近年来,XIST 被发现与多种恶性肿瘤相关,如胶质细胞瘤、胰腺癌、肝细胞癌、结直肠癌、食管癌、喉鳞状细胞癌、膀胱癌、乳腺癌、肺癌、鼻咽癌、宫颈癌等,XIST 的调控网络参与多种信号通路,如 TGF - β 信号通路、Wnt/ β - 连环蛋白信号通路、FOXO 信号通路、NF - κ B 信号通路、mTOR 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路、JAK/STAT 信号通路、T 淋巴细胞受体信号通路和 B 淋巴细胞受体信号通路^[18]。XIST 靶向 miR - 141 - 3p 并

通过 TGF - β 信号通路在 PC 组织中发挥致癌作用^[19]。与邻近正常组织比较,XIST 在人类 PC 组织及细胞系中上调,术前及肿瘤晚期的 PC 患者中 XIST 表达明显升高,在体外研究中证实 XIST 可以显著提高 PC 细胞的存活率、G₁ ~ G₀ 期阻滞、细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡,而 XIST 基因敲除起到相反的效果。体内研究表明,XIST 下调抑制肿瘤生长,在 PC 中发挥肿瘤促进基因的作用,它通过直接靶向和抑制肿瘤抑制因子 miR - 34a - 5p 促进 PC 中的细胞增殖和侵袭^[20]。

关于 miR - 429 与 lncRNA XIST 在癌症中的研究,最早报道 miR - 429 与 XIST 关系的肿瘤是神经胶质瘤,在胶质瘤细胞中,XIST 和 miR - 429 之间相互抑制,两者具有负调控关系,沉默 XIST 抑制胶质瘤细胞的致瘤性和血管生成^[21]。前面已经讨论到,miR - 429 在胰腺癌中起到抗肿瘤因子的作用。Shen 等^[22]研究发现,在胰腺癌中存在 XIST/miR - 429/ZEB1 轴,miR - 429 被预测有 3 个位点能与 XIST 结合,与配对正常组织比较,胰腺癌组织中 XIST 上调,而 miR - 429 却是下调的,且两者都参与 PC 细胞迁移、侵袭和 EMT。在 PC 细胞系中,XIST 被 miR - 429 抑制,通过抑制 XIST 也可以增加 miR - 429 的表达,证实 XIST 和 miR - 429 之间存在相互调控关系。另外,敲除 XIST 可上调上皮标志物(Ecadherin 和 Claudin - 1)的表达,并下调间充质标志物(β - catenin 和 Snai)的表达,表明 XIST 在体外是 PC 细胞迁移、侵袭和 EMT 的启动子,而 miR - 429 发挥相反的作用。因此,miR - 429 及 XIST 可能成为预防 PC 转移有希望的靶点。

二、AFF3 相关研究

1. AFF3 简介:AFF(AF4/FMR2)是一个由 4 个基因组成的家族,包括 AFF1(AF4)、AFF2(FMR2)、AFF3[也称与 AF4 相关的淋巴核蛋白(LAF4)]和 AFF4(MCEF),它们具有相似性:转录本的大小、约 1300 个氨基酸的蛋白质大小以及蛋白质的核定位^[23]。Ma 等^[24]研究发现,AFF3/LAF4 最初在淋巴细胞中高度表达,它在前 B 淋巴细胞中表达最高,成熟 B 淋巴细胞中居中,浆细胞中低表达或不表达,在胸腺中高度表达,成熟 T 淋巴细胞系中表达水平低或检测不到,表明 AFF3 在未成熟 B 淋巴细胞和胸腺中的表达水平最高,可能参与调节淋巴细胞分化的早期步骤。而在浆细胞瘤中 AFF3 表达是下调的。AFF3 有两个可分离的转录激活结构域:一个位于氨基末

端,另一个位于富含脯氨酸、丝氨酸和酸性残基的蛋白质中心区域,在该中心区域内有一段长约 260 个氨基酸的结构,AFF3 和 AFF1 在这些氨基酸上高度相关(58% 相似性),而 AFF1 的反式激活结构域可能有助于融合癌蛋白的致癌作用。AFF3 可能在细胞核内的离散位点起作用,或仅作用于染色体基因座的一个子集,通过研究与其他蛋白质结合的潜力可能有助于破译 AFF3 在转录调控中的确切作用。AFF3 和 AFF4 与 AFF2 蛋白一样,参与分子水平选择性剪接的调节,它们定位于核斑点中,将 AFF3 的表达载体转染 HeLa 细胞,结果表明,AFF3 的 C 端结构域包含必需氨基酸序列,将蛋白质导入核斑点,AFF3 过度表达会影响某些结构的动力学或生物学改变,导致核斑点的分解^[25]。此外,AFF3 还能够与双链 DNA 纤维素非特异性结合,这是 AFF3 核蛋白的另一个特征^[24]。

2. AFF3 与 lncRNA XIST:长链非编码 RNA XIST 在人类癌症中存在失调,XIST 可以在许多癌症中充当肿瘤抑制剂或激活剂,参与重要的生理和病理过程。Zhang 等^[26]和 Luo 等^[27]报道了 AFF3 与 XIST 的关系,AFF3 富集于印迹位点的配子差异甲基化区(differentially methylated region,DMR),并调节印迹基因的表达。XIST 差异甲基化区的调节需要 AFF3 参与,AFF3 对 XIST 启动子 DMR 的招募及与其结合依赖于 XIST DMR 甲基化状态,两者结合后会抑制 XIST 在终末分化细胞中的表达,另外,DNA 低甲基化可以激活 XIST 基因的表达。不同的 AFF 家族成员在体内控制着不同的基因靶标亚群,AFF3 被报道是组成 SEC - L3 的重要因子,SEC - L3 在体内可能具有不同的功能性基因靶向特异性。ENL 和 AF9 是含 AFF3 复合物 SEC - L3 的亚单位,ENL 或 AF9 的敲除导致 XIST RNA 水平升高,AF9 能够与 XIST DMR 直接结合,AFF3 可能与 AF9 共同调节 XIST 在终末分化细胞中的表达。XIST 在人类早期胚胎发育中的 X 染色体中起着转录作用,人类胚胎肾 HEK293T 细胞中 XIST 的上调依赖于 AFF3 敲低,在肺源性人类 IMR - 90 细胞中,使用针对 AFF3 的 shRNA 敲低 IMR - 90 中的 AFF3 也会导致 XIST 转录物的增加。在 IMR - 90 和 HEK293T 细胞中,AFF3 对 XIST DMR 的募集是独立的,从上述两个案例中看出,AFF3 与 IMR - 90 细胞和 HEK293T 细胞中的 XIST 相关,AFF3 是 XIST 的一种新型抑制剂,抑制 XIST 转录,AFF3 是人类细胞系中维持单等位基因表达的新角色^[28]。

Engelmann 等^[29]研究发现,与未感染的对照细胞

比较,持续感染柯萨奇 B4 病毒的 PANC - 1 细胞中有 81 个 microRNA 失调,AFF3 是其中 24 个失调 microRNA 的预测靶点,其表达水平在持续感染的细胞和未感染细胞之间存在显著差异,证实 AFF3 参与 PANC - 1 细胞的调控。

三、展 望

本文综述了 miR - 429 与 AFF3 的研究进展,miR - 429 在胰腺癌中存在表达,miR - 429 与 lncRNA XIST 共同参与胰腺癌的迁移、侵袭和 EMT,分子水平上,XIST 表达又与 AFF3 有一定的关联,可以推测出在胰腺癌中 AFF3 与某些 lncRNA 及 miRNA 存在联系,但是目前关于 AFF3 在胰腺癌中的作用罕见报道,这可能是未来胰腺癌分子水平上一个新的研究方向。伴随分子水平技术的不断进步,研究人员已经发现了许多胰腺癌治疗的新靶点,靶向治疗取得的临床成功,标志着癌症治疗的新时代,因此基因和蛋白质组学分析在胰腺癌的检测中有很大的应用前景,对胰腺癌进行更多深入的研究,寻找更敏感和特异的肿瘤标志物,研究清楚它们的作用机制,从而提供更实用的临床筛查和诊断工具,为治疗提供研究方向。

参考文献

- Liu PF, Jiang WH, Han YT, *et al.* Integrated microRNA - mRNA analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 10288 - 10297
- Li Q, Jin M, Liu Y, *et al.* Gut microbiota: its potential roles in pancreatic cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 572492
- 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1 - 14
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Biomarkers for pancreatic cancer: promising new markers and options beyond CA 19 - 9[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6): 3279 - 3292
- 刘棣, 宋玲琴, 张寅斌, 等. 胰腺癌患者血循环 miR - 429 的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(15): 2389 - 2392
- Diaz - Riascos ZV, Ginesta MM, Fabregat J, *et al.* Expression and role of microRNAs from the miR - 200 family in the tumor formation and metastatic propensity of pancreatic cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 491 - 503
- Wu L, Liu Y, Guo C, *et al.* LncRNA OIP5 - AS1 promotes the malignancy of pancreatic ductal adenocarcinoma via regulating miR - 429/FOXO1/ERK pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 296
- Song B, Zheng K, Ma H, *et al.* miR - 429 determines poor outcome and inhibits pancreatic ductal adenocarcinoma growth by targeting TBK1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5): 1846 - 1856
- Chen D, Zhao H. The inhibiting effects of microRNA - 429 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by inhibiting epithelial mesenchymal transition[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3286 - 3293

(下转第 22 页)

2018, 132(Supplement 1): 1821

- 21 Vanhaesebroeck B, Perry MWD, Brown JR, *et al.* PI₃K inhibitors are finally coming of age[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10): 741 – 769
- 22 Villaume MT, Arrate MP, Ramsey HE, *et al.* The delta isoform of phosphatidylinositol – 3 – kinase predominates in chronic myelomonocytic leukemia and can be targeted effectively with umbralisib and ruxolitinib[J]. *Exp Hematol*, 2021, 97: 57 – 65
- 23 Akutagawa J, Huang TQ, Epstein I, *et al.* Targeting the PI₃K/Akt pathway in murine MDS/MPN driven by hyperactive ras[J]. *Leukemia*, 2016, 30(6): 1335 – 1343
- 24 Perini GF, Ribeiro GN, Pinto NJ, *et al.* BCL – 2 as therapeutic target for hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 65
- 25 Zhang Q, Riley – Gillis B, Han L, *et al.* Activation of RAS/MAPK pathway confers MCL – 1 mediated acquired resistance to BCL – 2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 51
- 26 Sevin M, Debeurme F, Laplane L, *et al.* Cytokine – like protein 1 – induced survival of monocytes suggests a combined strategy targeting

- MCL1 and MAPK in CMML[J]. *Blood*, 2021, 137(24): 3390 – 3402
- 27 Rankin EB, Narla A, Park JK, *et al.* Biology of the bone marrow microenvironment and myelodysplastic syndromes [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1 – 2): 24 – 28
- 28 Xia C, Wang T, Cheng H, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress leukemia via macrophage – mediated functional restoration of bone marrow microenvironment [J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2375 – 2383
- 29 徐若豪, 李超, 吴萍, 等. 慢性粒单核细胞白血病患者骨髓成纤维集落形成单位功能及意义[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(21): 3398 – 3403
- 30 Ricard L, Hirsch P, Largeaud L, *et al.* Clonal haematopoiesis is increased in early onset in systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(11): 3499 – 3504
- 31 Weeks LD, Marinac CR, Redd RA, *et al.* Age – related diseases of inflammation in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1246 – 1250

(收稿日期: 2022 – 04 – 12)

(修回日期: 2022 – 04 – 22)

(上接第 17 页)

- 10 Liu D, Song L, Dai Z, *et al.* MiR – 429 suppresses neurotrophin – 3 to alleviate perineural invasion of pancreatic cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 1077 – 1083
- 11 Mees ST, Mardin WA, Wendel C, *et al.* EP300—a miRNA – regulated metastasis suppressor gene in ductal adenocarcinomas of the pancreas[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1): 114 – 124
- 12 Yao K, Wang Q, Jia J, *et al.* A competing endogenous RNA network identifies novel mRNA, miRNA and lncRNA markers for the prognosis of diabetic pancreatic cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317707882
- 13 Jung DE, Wen J, Oh T, *et al.* Differentially expressed microRNAs in pancreatic cancer stem cells[J]. *Pancreas*, 2011, 40(8): 1180 – 1187
- 14 Yu G, Jia B, Cheng Y, *et al.* MicroRNA – 429 sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine through regulation of PDCD4[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5048 – 5055
- 15 何平, 王平, 熊隆信. miR – 429 通过下调 PTEN 并激活 PI₃K/AKT 信号通路促进胰腺癌 PANC – 1 细胞对卡培他滨耐药[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12): 1251 – 1258
- 16 Kim MW, Koh H, Kim JY, *et al.* Tumor – specific miRNA signatures in combination with CA19 – 9 for liquid biopsy – based detection of PDAC[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13621
- 17 郭春梅, 刘淑清, 孙明忠. miR – 429 与肿瘤[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(8): 826 – 832
- 18 Wang W, Min L, Qiu X, *et al.* Biological function of long non – coding RNA (LncRNA) xist[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647
- 19 Ghafouri – Fard S, Fathi M, Zhai T, *et al.* LncRNAs: novel biomarkers for pancreatic cancer[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1665
- 20 Sun Z, Zhang B, Cui T. Long non – coding RNA XIST exerts oncogenic functions in pancreatic cancer via miR – 34a – 5p[J]. *Oncol*

Rep, 2018, 39(4): 1591 – 1600

- 21 Cheng Z, Li Z, Ma K, *et al.* Long non – coding RNA XIST promotes glioma tumorigenicity and angiogenesis by acting as a molecular sponge of miR – 429[J]. *J Cancer*, 2017, 8(19): 4106 – 4116
- 22 Shen J, Hong L, Yu D, *et al.* LncRNA XIST promotes pancreatic cancer migration, invasion and EMT by sponging miR – 429 to modulate ZEB1 expression[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113: 17 – 26
- 23 Impera L, Albano F, Lo Consolo C, *et al.* A novel fusion 5′AFF3/3′ BCL2 originated from a t(2;18)(q11.2;q21.33) translocation in follicular lymphoma[J]. *Oncogene*, 2008, 27(47): 6187 – 6190
- 24 Ma C, Staudt LM. LAF – 4 encodes a lymphoid nuclear protein with transactivation potential that is homologous to AF – 4, the gene fused to MLL in t(4;11) leukemias[J]. *Blood*, 1996, 87(2): 734 – 745
- 25 Melko M, Douguet D, Bensaid M, *et al.* Functional characterization of the AFF (AF4/FMR2) family of RNA – binding proteins: insights into the molecular pathology of FRAXE intellectual disability [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(10): 1873 – 1885
- 26 Zhang Y, Wang C, Liu X, *et al.* AFF3 – DNA methylation interplay in maintaining the mono – allelic expression pattern of XIST in terminally differentiated cells[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(9): 761 – 769
- 27 Luo Z, Lin C, Guest E, *et al.* The super elongation complex family of RNA polymerase II elongation factors: gene target specificity and transcriptional output[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(13): 2608 – 2617
- 28 Veitia RA. AFF3: a new player in maintaining XIST monoallelic expression[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(9): 723 – 724
- 29 Engelmann I, Alidjinou EK, Bertin A, *et al.* Persistent coxsackievirus B4 infection induces microRNA dysregulation in human pancreatic cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(20): 3851 – 3861

(收稿日期: 2022 – 04 – 21)

(修回日期: 2022 – 05 – 05)