



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.007
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.007
China Journal of General Surgery, 2023, 32(9):1341-1348.

· 基础研究 ·

circZMYM2/miR-29a/PUMA轴对急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响及作用机制

高明, 王琪, 孙远松, 李贺

(安徽医科大学第二附属医院 急诊外科, 安徽 合肥 230601)

摘要

背景与目的: 腺泡细胞凋亡在急性胰腺炎 (AP) 炎症反应和病情进展中发挥重要作用, 进一步了解腺泡细胞的凋亡机制及相关通路有助于为 AP 特异性治疗提供新思路。本研究探讨锌指蛋白基因 ZMYM2 转录环状核糖核酸 (circZMYM2)、微小 RNA-29a (miR-29a) 与 p53 上调凋亡调节因子 (PUMA) 在 AP 中的表达及其之间的潜在关系。

方法: 将大鼠胰腺腺泡细胞 AR42J 用雨蛙素诱导 AP 体外模型 (AP 组), 或先通过 pcDNA3.1-si-ZMYM2 转染, 敲低 circZMYM2 后再用雨蛙素诱导 AP 体外模型 (si-circZMYM2 组), 以无处理的 AR42J 细胞作为对照组。3 h 后分别用 ELISA 法检测细胞淀粉酶水平、CCK-8 法检测细胞活力、流式细胞术与 TUNEL 法检测细胞凋亡情况、Western blot 法检测细胞 PUMA 蛋白表达、qRT-PCR 检测细胞 circZMYM2 与 miR-29a 表达。

结果: 与对照组比较, AP 组与 si-circZMYM2 组淀粉酶水平均明显升高、细胞活力均明显降低、细胞凋亡率或凋亡细胞数均明显增加、PUMA 蛋白表达水平均明显升高, 但 si-circZMYM2 组以上指标的变化程度均明显低于 AP 组 (均 $P < 0.05$)。与对照组比较, circZMYM2 表达水平在 AP 组明显升高, 在 si-circZMYM2 组明显降低, 而 miR-29a 表达水平在 AP 组明显降低, 在 si-circZMYM2 组明显升高 (均 $P < 0.05$)。

结论: circZMYM2 在 AP 的腺泡细胞中表达升高, 其可能通过与 miR-29a 内源性竞争作用, 抑制 miR-29a 的表达, 从而上调 PUMA 表达水平, 促进腺泡细胞凋亡和 AP 进展。

关键词

胰腺炎; 腺泡细胞; 细胞凋亡; RNA, 环状; 微 RNAs

中图分类号: R657.5

Impact of the circZMYM2/miR-29a/PUMA axis on acinar cell apoptosis in acute pancreatitis and its action mechanism

GAO Ming, WANG Qi, SUN Yuansong, LI He

(Department of Emergency Surgery, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract

Background and Aims: Apoptosis of acinar cells plays a crucial role in the inflammatory response and progression of acute pancreatitis (AP). A better understanding of the apoptotic mechanisms and related pathways in acinar cells can provide new insights for AP-specific therapies. This study was conducted to

基金项目: 安徽医科大学校科学研究基金资助项目 (2020xkj192)。

收稿日期: 2023-08-22; **修订日期:** 2023-09-10。

作者简介: 高明, 安徽医科大学第二附属医院主任医师, 主要从事急诊医学方面的研究。

通信作者: 李贺, Email: lihe@ahmu.edu.cn

investigate the expressions of the zinc finger protein gene ZMYM2 transcribed circular RNA (circZMYM2), microRNA-29a (miR-29a), and p53 upregulated modulator of apoptosis (PUMA) in AP and their potential relationships.

Methods: Rat pancreatic acinar cells AR42J were induced to form an in vitro model of AP using cerulein (AP group) or were transfected with pcDNA3.1-si-ZMYM2 to knock down circZMYM2 expression before cerulein induction (si-circZMYM2 group), using untreated AR42J cells as a control group. After 3 h, the amylase level was determined by ELISA assay, the cell viability was assessed by CCK-8 assay, the apoptosis was measured by flow cytometry and TUNEL assay, and the PUMA protein expression was examined by Western blot analysis, and the circZMYM2 and miR-29a expression levels were detected by qRT-PCR method.

Results: Compared to the control group, the AP group and si-circZMYM2 group showed significantly increased amylase levels, decreased cell viability, increased apoptosis rates or apoptotic cell numbers, and elevated PUMA protein expression (all $P < 0.05$). However, the changes in the above indicators were significantly less pronounced in the si-circZMYM2 group than those in the AP group (all $P < 0.05$). The expression level of circZMYM2 was significantly increased in the AP group and significantly decreased in the si-circZMYM2 group, while the expression level of miR-29a was significantly downregulated in the AP group and significantly upregulated in the si-circZMYM2 group compared to the control group (all $P < 0.05$).

Conclusion: The expression of circZMYM2 in acinar cells during AP is upregulated, and it may probably inhibit miR-29a expression through endogenous competition, thereby upregulate PUMA expression level and then promote acinar cell apoptosis and AP progression.

Key words

Pancreatitis; Acinar Cells; Apoptosis; RNA, Circular; MicroRNAs

CLC number: R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床上最常见的急腹症之一, 发病率在全球范围内正以每年 3.07% 的增长幅度逐年提升, 其总体病死率约为 1%^[1]。尽管 AP 患者大多数临床分类为轻度和中度 AP, 但仍有 1/5 的患者进展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 表现为持续性单个器官或多器官功能衰竭, 其病死率高达 20%^[2]。故在疾病早期进行及时有效的针对性干预治疗显得尤为重要, 目前临床治疗上多采用早期目标导向液体复苏、肠内外营养、镇痛等对症支持治疗, 尚缺乏特异性的治疗药物或干预方法^[3]。相关研究表明, 线粒体膜通透性改变引起线粒体功能障碍, 进而导致自噬受损、内质网应激是引起细胞凋亡和坏死的普遍机制^[4], 而胰腺腺泡细胞凋亡是介导 AP 发生发展的关键环节, 其在促进炎症反应和多器官继发损伤方面发挥重要作用^[5-6]。因此, 恢复腺泡细胞凋亡失调成为治疗 AP 的潜在靶点和方向之一。Wang 等^[7]表明, 敲除锌指蛋白基因 ZMYM2

转录环状核糖核酸 (zinc finger protein gene ZMYM2 transcribed circular RNA, circZMYM2) 可使表达乙型肝炎病毒 X 蛋白的肝细胞免于 DNA 损伤诱导的细胞凋亡; Wang 等^[8]发现上调微小 RNA-29a (miR-29a) 可改善糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 大鼠的心脏结构和功能、减轻心肌组织学异常和纤维化并降低心肌细胞凋亡; 何勇等^[9]通过对 AP 相关肺损伤的肺组织检测发现 p53 上调凋亡调节因子 (p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA) 上调可促进肺泡上皮细胞凋亡。因此, 本研究分析 AP 腺泡细胞中 circZMYM2、miR-29a、PUMA 表达水平的变化及其相互关系, 以期 AP 的治疗提供新靶点及新思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

大鼠胰腺腺泡细胞 AR42J 购自上海佰利莱生

物科技有限公司; DMEM-F12培养基购自武汉普诺赛生命科技有限公司; 雨蛙素购自北京索莱宝科技有限公司; pcDNA3.1-si-ZMYM2购自苏州吉玛基因股份有限公司; RAPI蛋白裂解液购自爱必信(上海)生物科技有限公司; BCA蛋白检测试剂盒购自合肥莱尔生物科技有限公司; 兔多克隆抗PUMA抗体、鼠单克隆 β -actin抗体、山羊抗兔IgG抗体、CCK-8检测试剂盒、膜联蛋白V-APC细胞凋亡检测试剂盒、TUNEL检测试剂盒均购自艾博抗(上海)贸易有限公司; Immobilon™ Western HRP底物试剂盒及电泳槽、TRIzol试剂、PrimeScript RT Master混合物、SYBR Premix Ex Taq™试剂及荧光定量PCR检测仪、细胞培养箱、全自动多功能酶标仪、FACS Caliber流式细胞分析仪均由安徽医科大学第二附属医院科研实验中心付费提供。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养与处理 将AR42J腺泡细胞种于含10%胎牛血清和1%青霉素的DMEM-F12培养基中, 再将培养基置于37℃条件下、5% CO₂浓度的细胞培养箱中保存培养。培养基每48 h更换1次, 细胞每周传代1次, 生长和适应4~6周后进行实验。将AR42J腺泡细胞分为对照组、AP组和si-circZMYM2组。对照组不作处理, AP组用10 nmol/L浓度的雨蛙素诱导AP体外模型, si-circZMYM2组使用pcDNA3.1-si-ZMYM2对AR42J腺泡细胞进行瞬时转染, 将转染后的AR42J腺泡细胞置于37℃条件下、5% CO₂浓度的2 mL正常培养基中继续培养24 h, 24 h后与AP组同时按照10 nmol/L浓度的雨蛙素诱导AP体外模型。3 h后检测相关指标。

1.2.2 生化检测 取上清液并以1 000 r/min离心5 min, 采用ELISA法检测淀粉酶水平。

1.2.3 细胞活力检测 用CCK-8检测试剂盒检测AR42J腺泡细胞活力, 加入CCK-8溶液10 μ L后在37℃条件下、5% CO₂浓度环境中孵育4 h, 通过酶标仪测定450 nm处的吸光度值。

1.2.4 细胞凋亡检测 (1)流式细胞术: AR42J腺泡细胞用磷酸缓冲溶液(PBS)洗涤2次, 使用膜联蛋白V-APC细胞凋亡检测试剂盒进行染色, 所有流式细胞术分析均使用FACS Caliber流式细胞分析仪进行。(2)TUNEL法: 加入原位细胞死亡检测试剂并在37℃条件下孵育1 h后检测AR42J腺泡细胞凋亡情况。

1.2.5 Western blot检测 在RAPI蛋白裂解液中裂解后, 通过BCA蛋白检测试剂盒完成总蛋白的定量检测, 再采用SDS-PAGE电泳2 h进行蛋白质分离, 并转移印迹到PVDF膜上。然后将膜浸泡在Tris缓冲盐水和5%脱脂牛奶中并在室温下封闭2 h, 最后与以下抗体混合并在4℃条件下培养过夜, 包括兔多克隆抗PUMA抗体以及鼠单克隆 β -actin抗体。用TBST缓冲液洗涤3次后再加入HRP标记的抗体山羊抗兔IgG并在室温下孵育2 h。最后, 使用Immobilon™ Western HRP底物试剂盒观察显色; 采用Quantity One version 4.6.9进行密度定量分析。以 β -actin作为内参对照。

1.2.6 qRT-PCR检测 使用TRIzol试剂裂解AR42J腺泡细胞后分离提取总RNA, 并用PrimeScript RT Master混合物逆转录成cDNA, 再使用SYBR Premix Ex Taq™试剂进行qRT-PCR检测, 使用GAPDH和U6作为内参对照, 采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法检测circZMYM2相对于GAPDH、miR-29a相对于U6的表达情况。qRT-PCR中使用的所有不同引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列
Table 1 Primers sequence for qRT-PCR

基因	序列
circZMYM2	5'端:TTA CCA CCT GTT TTT GGC GA 3'端:CTG GGA TAT ACA CAG GCA CAG G
miR-29a	5'端:GCG CAT AGC ACC ATC TGA AAT GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC G 3'端:AGG TAT TCG CAC TGG ATA CGA CTA ACC G
GAPDH	5'端:TTC AAC GGC ACA GTC AAG G 3'端:CTC AGC ACC AGC ATC ACC
U6	5'端:CTC GCT TCG GCA GCA CA 3'端:AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT

1.3 统计学处理

所有数据均使用Excel 2019记录，采用IBM SPSS 21.0软件进行统计分析，使用GraphPad Prism 8软件进行图形生成，服从正态分布的测量值以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示，组间差异对比使用单因素方差分析， $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淀粉酶水平比较

ELISA检测结果显示，与对照组比较，AP组和si-circZMYM2组淀粉酶水平均明显升高(均 $P < 0.01$)，表明AP细胞模型成功建立，但si-circZMYM2组淀粉酶水平明显低于AP组($P < 0.01$) (图1)。

2.2 细胞活力比较

CCK-8实验结果显示，AP组和si-circZMYM2组的细胞活力均明显低于对照组(均 $P < 0.01$)，而si-circZMYM2组细胞活力明显高于AP组($P < 0.01$) (图2)。

2.3 细胞凋亡情况比较

流式细胞术检测结果显示，AP组和si-circZMYM2组细胞凋亡率均显著高于对照组(均 $P < 0.01$)，而与AP组比较，si-circZMYM2组细胞凋亡率明显降低($P < 0.01$) (图3A)。TUNEL法检测结果显示，与对照组比较，AP组和si-circZMYM2组凋亡细胞数均明显增加(均 $P < 0.01$)，但

si-circZMYM2组凋亡细胞数明显低于AP组($P < 0.01$) (图3B)。

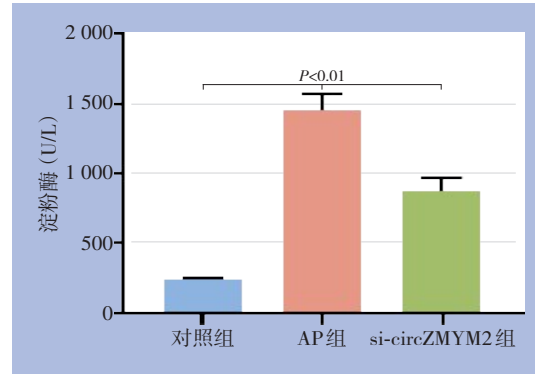


图1 各组细胞淀粉酶水平比较

Figure 1 Comparison of amylase levels among the groups of cells

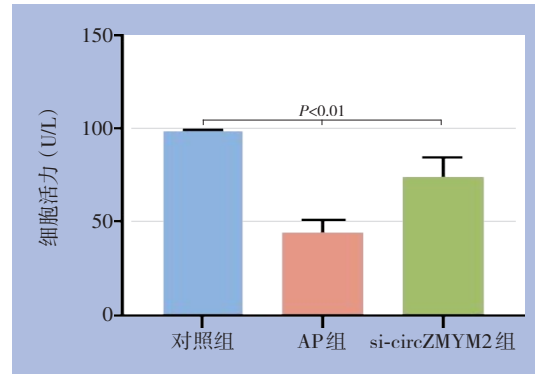


图2 各组细胞活力比较

Figure 2 Comparison of cell viability among the groups of cells

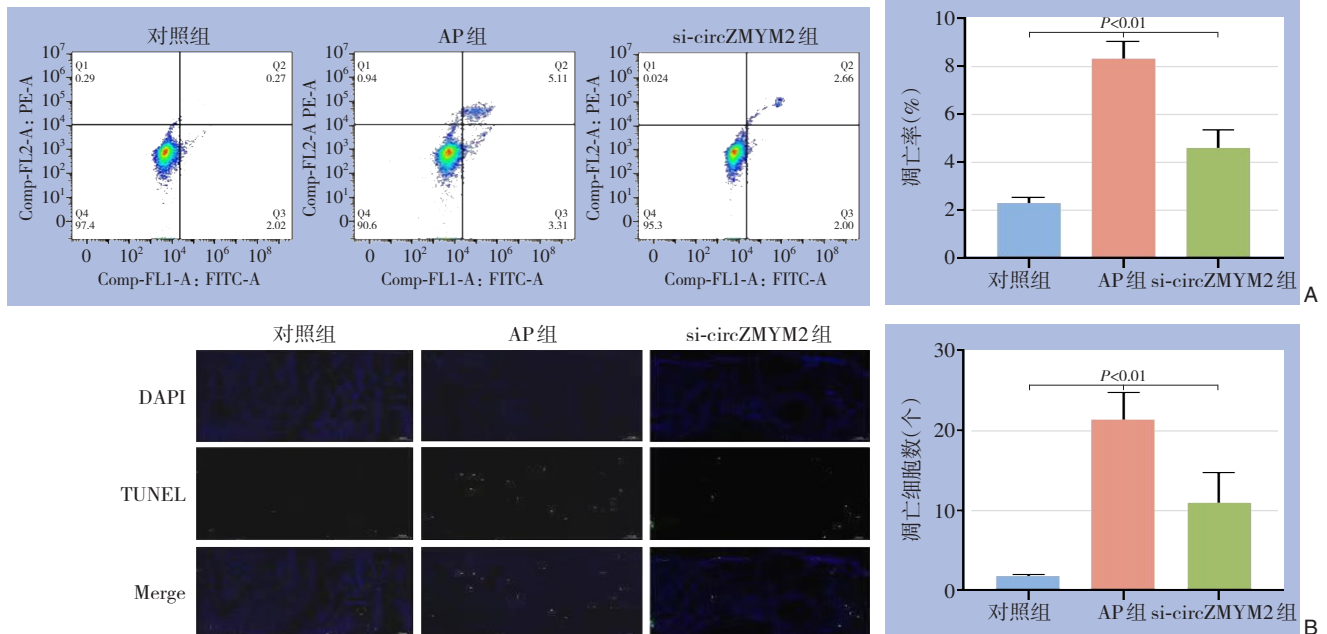


图3 各组细胞凋亡情况比较 A: 流式细胞术检测; B: TUNEL法检测

Figure 3 Comparison of cell apoptosis status among the groups A: Flow cytometry determination; B: TUNEL assay

2.4 PUMA蛋白表达水平比较

Western blot结果显示,与对照组比较,PUMA蛋白表达水平在AP组和si-circZMYM2组中均明显

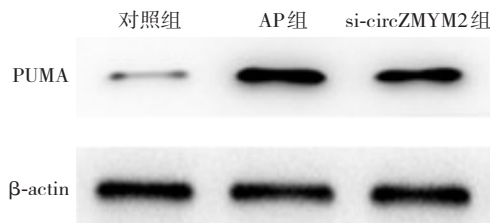
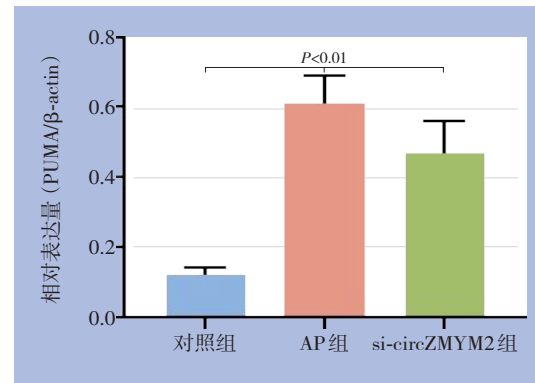


图4 各组细胞PUMA蛋白表达水平比较

Figure 4 Comparison of PUMA protein expression levels among the groups of cells

升高(均 $P<0.01$),但si-circZMYM2组PUMA水平明显低于AP组($P<0.01$)(图4)。



2.5 circZMYM2及miR-29a表达水平比较

qRT-PCR法检测结果显示,circZMYM2表达水平在AP组明显高于对照组,而在si-circZMYM2组明

显低于对照组和AP组(均 $P<0.01$);miR-29a表达水平在AP组明显低于对照组,而在si-circZMYM2组中明显高于对照组和AP组($P<0.01$)(图5)。

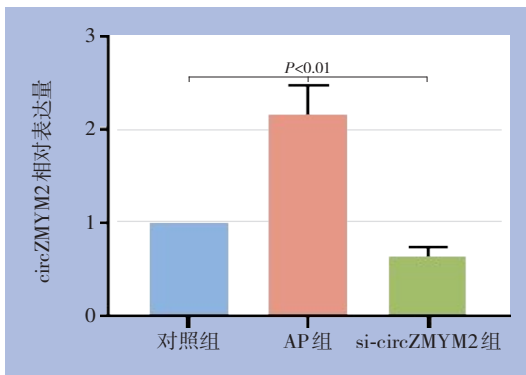
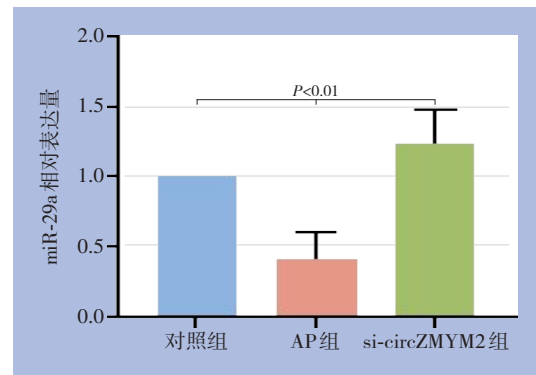


图5 各组细胞circZMYM2及miR-29a表达水平比较

Figure 5 Comparison of circZMYM2 and miR-29a expression levels among the groups of cells



3 讨论

AP是多种病因引起的胰酶过度激活释放、胰腺实质自身消化的急性炎症性疾病^[10],常见病因包括高脂血症、胆源性结石继发胆胰管梗阻、酒精、内镜逆行胰胆管造影以及药物等,上述病因触发胰腺腺泡细胞一系列病理通路和细胞器功能障碍,最终导致腺泡细胞凋亡坏死以及局部或全身性炎症反应^[11]。发生AP时,在严重或持续的内质网应激下,未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)破坏保护性细胞反应从而引起不可逆的细胞损伤,细胞凋亡信号通路被激活、细胞凋亡和炎症反应随之发生^[12]。细胞凋亡被认为

与AP的进展密切相关,AP中非胰腺器官的损伤主要即由细胞凋亡引起^[13-14]。因此,进一步探究凋亡机制及信号通路,通过对信号通路相关蛋白的调控来改善细胞凋亡途径,延缓甚至逆转AP的发展病程,成为了治疗AP潜在有吸引力的治疗靶点和思路。

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类非编码闭环RNA,具有结构高度稳定性、细胞组织特异性表达、物种间高度保守等特征^[15-16]。其中circZMYM2基因编码一种锌指蛋白,主要定位于细胞核,根据circBase收录信息,circZMYM2可通过反向剪接产生60个环状RNA。circRNA富含稳定的微小核糖核酸(microRNA, miRNA)应答元件,后

者作为一种重要的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 与 miRNA 结合, 发挥 miRNA 海绵作用, 常通过负调控 miRNA 调节下游靶基因表达水平^[17]。An 等^[18]的研究发现, circZMYM2 可以通过对其靶点 miR-335-5p 的海绵作用来抑制 miR-335-5p 的表达, 调节下游致癌基因 JMJD2C 的表达水平并调控细胞凋亡, 从而延缓胰腺癌的进展。吴明浩等^[19]的研究表明 circKIF4A 可与 miR-515-5p 结合发挥海绵作用并靶向下游 SLC7A11 的表达, 在结直肠癌的生长与侵袭中可能发挥重要作用。本研究首次发现, circZMYM2 表达水平在 AP 组中显著高于对照组、miR-29a 表达水平显著低于对照组, 而通过对 circZMYM2 进行转染抑制表达后, 与 AP 组相比, circZMYM2 表达水平显著降低、miR-29a 表达水平显著升高, 腺泡细胞活力显著增加、细胞凋亡率及凋亡细胞数显著降低, 初步表明 circZMYM2 可能同样包含有相应竞争性内源 ceRNA 并与 miR-29a 结合发挥 miRNA 海绵作用, 并通过负调控来下调 miR-29a 水平, 从而在 AP 中调控腺泡细胞凋亡。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种长度约为 18 到 25 个核苷酸的小型非编码 RNA, 这些小分子 RNA 可以在翻译或转录后水平调控 mRNA 及靶基因的表达, 从而在细胞多种生理和病理过程如增殖、转移、分化和凋亡中发挥重要作用^[20]。miR-29 家族是疾病中最常见的关联 miRNA 之一, 在多种疾病如骨关节炎^[21]、骨质疏松症^[22]和恶性肿瘤^[23]中均有异常表达, 是上述疾病的病因学和发病机制的核心, 其中以 miR-29a 表达最为丰富^[24]。相关研究^[25]表明, 在炎症刺激诱导的信号级联反应中, 促炎细胞因子可激活相关转录因子并导致包括 miR-29a 在内的多种 miRNA 的上调。Hsu 等^[26]虽已在糖尿病肾小球功能障碍中证实过表达 miR-29a 可以通过 DKK1/Wnt/ β -catenin 信号通路挽救高糖诱导的小鼠系膜细胞凋亡并具有保护作用, 但在 AP 等急性炎症性疾病中尚无研究。本研究通过建立 AP 细胞模型发现, AP 组中 miR-29a 表达水平显著低于对照组, 而通过对 circZMYM2 进行表达抑制后, 与 AP 组相比, si-circZMYM2 组的 miR-29a 表达水平显著升高, 而 PUMA 水平显著下降、细胞凋亡率及凋亡细胞数明显减少, 本研究初步表明 miR-29a 在 AP 中可能具有抗凋亡作用, 其表达水平可能受 circZMYM2 调控, 亦可调控下游 PUMA 的表达而参

与腺泡细胞凋亡。

PUMA 作为 B 淋巴细胞瘤 -2 基因 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 家族中促凋亡的 BCL-2 同源 3 (BH3) 成员, 是各种刺激诱导细胞凋亡的最有效介质之一^[27]。其中只有 PUMA- α 和 PUMA- β 编码蛋白显示出促凋亡活性, 它们与线粒体膜中的 BCL-2 家族成员相互作用, 直接激活促凋亡载体 BCL-2 相关 X 蛋白 (BCL-2-associated X protein, BAX) 和/或 BCL-2 拮抗剂 (BCL-2 antagonist/killer, BAK), 从而导致线粒体外膜通透 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 及线粒体功能障碍、凋亡分子释放以及 caspase 级联激活, 最终诱导细胞凋亡坏死^[28]。目前已有研究^[29]表明 miR-29a 可调控 Bax 和 PUMA 的表达、Caspase-3 的激活以及细胞凋亡。Wei 等^[30]通过萤光素酶报告基因实验和 Western blot 分析进一步证明了 miR-29a 在成熟交感神经元中能够靶向调控促凋亡 BCL-2 家族成员 PUMA 的表达。本研究发现在 AP 组中 PUMA 表达水平显著升高, 细胞活力下降、细胞凋亡率及凋亡细胞数明显增加, 而通过对 circZMYM2 进行表达抑制后, 腺泡细胞 miR-29a 表达水平显著升高, 而 PUMA 水平显著下降、细胞凋亡率及凋亡细胞数明显减少, 表明 miR-29a 对促凋亡基因 PUMA 可能起负调控作用并抑制其表达, 从而调控腺泡细胞凋亡。

综上所述, circZMYM2 在 AP 的腺泡细胞中表达水平显著升高, 其可能通过内源竞争性作用与 miR-29a 结合并抑制 miR-29 的表达, 从而上调下游靶基因 PUMA 的表达水平并诱导腺泡细胞凋亡, 而通过抑制 circZMYM2 表达可上调 miR-29a 表达水平并抑制下游 PUMA 表达水平, 进而减少腺泡细胞凋亡, 据此笔者推测 circZMYM2/miR-29a/PUMA 轴可能在 AP 的腺泡细胞凋亡调控中发挥重要作用, 为 AP 的特异性治疗方面提供新靶点及新思路。然而, 本研究也存在一定局限性, 如未在临床水平检测正常患者和 AP 患者 circZMYM2、miR-29a 及 PUMA 的表达水平变化, 也未在细胞实验中过表达或沉默 miR-29a 进一步验证 circZMYM2/miR-29a/PUMA 轴的靶向作用机制, 本课题组将在后续实验中进一步完善来加以佐证。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 高明负责实验设计与实施以及论

文撰写,王琪负责数据的收集与统计学分析,孙远松负责技术、材料支持,李贺负责指导实验、审核和修改论文。

参考文献

- [1] Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
- [2] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(4): 382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317.
- [3] Gardner TB. Acute pancreatitis[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(2): ITC17-ITC32. doi: 10.7326/aitc202102160.
- [4] 周佳,莫梦军,刘苏来,等.自噬在急性胰腺炎中的研究新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9):1134-1140. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.015.
Zhou J, Mo MJ, Liu SL, et al. New research progress of autophagy in acute pancreatitis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(9):1134-1140. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.015.
- [5] Tan JH, Cao RC, Zhou L, et al. EMC6 regulates acinar apoptosis via APAF1 in acute and chronic pancreatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):966. doi: 10.1038/s41419-020-03177-3.
- [6] 韩明,周军,雷霆.乳脂球表皮生长因子8在急性胰腺炎中的作用研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(9):1108-1115. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.014.
Han M, Zhou J, Lei T. Research progress on the role of epidermal growth factor-8 in acute pancreatitis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(9): 1108-1115. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.014.
- [7] Wang WH, Studach LL, Andrisani OM. Proteins ZNF198 and SUZ12 are down-regulated in hepatitis B virus (HBV) X protein-mediated hepatocyte transformation and in HBV replication[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4):1137-1147. doi: 10.1002/hep.24163.
- [8] Wang X, Zhang Z, Wang M. miR-29a regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bak1 in diabetic cardiomyopathy[J]. *J Biochem*, 2022, 171(6):663-671. doi: 10.1093/jb/mvac025.
- [9] 何勇,崔海宁,林晶,等.肺组织NF-kB和PUMA与SAP-ALI的关系及PDTC的干扰作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(9):988-992. doi: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.89.018.
He Y, Cui HN, Lin J, et al. The relationship between NF-kB and PUMA in lung tissue and SAP-ALI and the interference of PDTC[J]. *China Journal of General Surgery*, 2010, 19(9):988-992. doi: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.89.018.
- [10] 饶靓雯,赖添明,何文华,等.2021年国际急性胰腺炎研究进展[J]. *中华胰腺病杂志*, 2022, 22(5):392-396. doi:10.3760/cma.j.cn115667-20220412-00049.
- [11] Rao LW, Lai TM, He WH, et al. Advances in International Acute Pancreatitis Research in 2021[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2022, 22(5): 392-396. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20220412-00049.
- [12] Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2.
- [13] Jiang L, Wang C, Shen X. LncRNA GAS5 suppresses ER stress-induced apoptosis and inflammation by regulating SERCA2b in HG-treated retinal epithelial cell[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1072-1080. doi: 10.3892/mmr.2020.11163.
- [14] Yang X, Liu Y, Zhong C, et al. Total flavonoids of *Chrysanthemum indicum* L inhibit acute pancreatitis through suppressing apoptosis and inflammation[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):23. doi: 10.1186/s12906-023-03851-x.
- [15] Zhou Q, Xiang H, Liu H, et al. Emodin alleviates intestinal barrier dysfunction by inhibiting apoptosis and regulating the immune response in severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2021, 50(8): 1202-1211. doi: 10.1097/MPA.0000000000001894.
- [16] Huang Z, Ma W, Xiao J, et al. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis[J]. *J Biochem*, 2021, 169(4):467-475. doi: 10.1093/jb/mvaa119.
- [17] Chen G, Liu T, Yu B, et al. CircRNA-UBE2G1 regulates LPS-induced osteoarthritis through miR-373/HIF-1 α axis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(13):1696-1705. doi: 10.1080/15384101.2020.1772545.
- [18] 吕婷婷,于浩滢,任淑月,等. circRNA作为ceRNA调控miRNA在肺动脉高压中的作用与机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(9): 1193-1199. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2020.09.003.
Lu TT, Yu HY, Ren SY, et al. Role and mechanism of circRNA as ceRNA in regulating miRNA in pulmonary artery hypertension[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2020, 36(9): 1193-1199. doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.09.003.
- [19] An Y, Cai H, Zhang Y, et al. circZMYM2 competed endogenously with miR-335-5p to regulate JMJD2C in pancreatic cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5):2224-2236. doi: 10.1159/000495868.
- [20] 吴明浩,夏绿洲,张渝.环状RNA KIF4A在结直肠癌中表达与功能及其作用机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(4):538-547. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.008.
Wu MH, Xia LZ, Zhang Y. Expression and function of circular RNA KIF4A in colorectal cancer and its action mechanism[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(4): 538-547. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.008.
- [20] Colaianni D, De Pittà C. The role of microRNAs in the *Drosophila*

- melanogaster visual system[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 889677. doi: 10.3389/fcell.2022.889677.
- [21] Liu W, Yang H, Feng X, et al. Circular RNA circCTNNA1 is downregulated in osteoarthritis and sponges miR-29a to suppress LPS-induced apoptosis of synoviocytes[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(1): 1-6. doi: 10.1080/08923973.2021.1988103.
- [22] Lu GD, Cheng P, Liu T, et al. BMSC-derived exosomal miR-29a promotes angiogenesis and osteogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:608521. doi: 10.3389/fcell.2020.608521.
- [23] Tokumaru Y, Oshi M, Huyser MR, et al. Low expression of miR-29a is associated with aggressive biology and worse survival in gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):14134. doi: 10.1038/s41598-021-93681-z.
- [24] Horita M, Farquharson C, Stephen LA. The role of miR-29 family in disease[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(7):696-715. doi: 10.1002/jcb.29896.
- [25] Maucher D, Schmidt B, Schumann J. Loss of endothelial barrier function in the inflammatory setting: indication for a cytokine-mediated post-transcriptional mechanism by virtue of upregulation of miRNAs miR-29a-3p, miR-29b-3p, and miR-155-5p[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2843. doi: 10.3390/cells10112843.
- [26] Hsu YC, Chang PJ, Ho C, et al. Protective effects of miR-29a on diabetic glomerular dysfunction by modulation of DKK1/Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30575. doi: 10.1038/srep30575.
- [27] Tan S, Liu X, Chen L, et al. Fas/FasL mediates NF- κ Bp65/PUMA-modulated hepatocytes apoptosis via autophagy to drive liver fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 474. doi: 10.1038/s41419-021-03749-x.
- [28] Li M. The role of P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) in ovarian development, cardiovascular and neurodegenerative diseases[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(5/6):235-247. doi: 10.1007/s10495-021-01667-z.
- [29] Miao G, Zang X, Hou H, et al. Bax targeted by miR-29a regulates chondrocyte apoptosis in osteoarthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:1434538. doi: 10.1155/2019/1434538.
- [30] Wei R, Zhang R, Li H, et al. miR-29 targets PUMA to suppress oxygen and glucose deprivation/reperfusion (OGD/R)-induced cell death in hippocampal neurons[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(1): 47-54. doi: 10.2174/1567202615666180403170902.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 高明, 王琪, 孙远松, 等. circZMYM2/miR-29a/PUMA轴对急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响及作用机制[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(9): 1341-1348. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.007

Cite this article as: Gao M, Wang Q, Sun YS, et al. Impact of the circZMYM2/miR-29a/PUMA axis on acinar cell apoptosis in acute pancreatitis and its action mechanism[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(9): 1341-1348. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.007

本刊2024年各期重点内容安排

本刊2024年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|--------------|------|-----------------|
| 第1期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 | 第7期 | 肝脏外科临床与实验研究 |
| 第2期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第8期 | 胆道外科临床与实验研究 |
| 第3期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 | 第9期 | 胰腺外科临床与实验研究 |
| 第4期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第10期 | 胃肠外科临床与实验研究 |
| 第5期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 | 第11期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 |
| 第6期 | 主动脉疾病基础与临床研究 | 第12期 | 血管外科临床与实验研究 |

中国普通外科杂志编辑部