

# 溃疡性结肠炎患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 表达水平的变化及意义

刘会永 李彦 黄燕

**【摘要】** 目的 探究 miR-106a 和 miR-363-3p 在溃疡性结肠炎(UC)患者血浆中的表达及其临床意义。方法 选择 2015 年 3 月至 2018 年 7 月在重庆市开州区人民医院消化内科救治的 78 例 UC 患者(UC 组)、53 例 CD 患者(CD 组)及同期 46 例健康体检者(NC 组)作为研究对象。采用 RT-PCR 法检测 3 组受试者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 的表达水平。评估 miR-106a 和 miR-363-3p 表达水平鉴别 CD 和 UC 的效能。分析 miR-106a 和 miR-363-3p 表达水平与 UC 患者病情及预后的关系。结果 UC 组患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量低于 CD 组,但高于 NC 组,差异均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。ROC 曲线显示,miR-106a 和 miR-363-3p 鉴别 CD 和 UC 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.906 和 0.846。miR-106a 和 miR-363-3p 联合检测鉴别 CD 和 UC 的 AUC 大于各指标单独检测( $P<0.05$ )。活动期 UC 患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 的相对表达量均高于缓解期 UC 患者,差异均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。单因素和多因素 Logistic 回归分析影响活动期 UC 患者预后的相关因素,结果显示 miR-106a 和 miR-363-3p 与活动期 UC 患者预后密切相关。miR-106a $>1.14$ 、miR-363-3p $>1.05$  的活动期 UC 患者预后不良。ROC 曲线显示,miR-106a 和 miR-363-3p 及两者联合检测诊断活动期 UC 患者预后的 AUC 分别为 0.836、0.867 和 0.860,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 检测 miR-106a 和 miR-363-3p 表达水平可辅助鉴别 CD 和 UC。miR-106a 和 miR-363-3p 的表达水平可反映 UC 患者病情,并可评估 UC 患者预后。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎;miR-106a;miR-363-3p;病情;预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.05.008

**Changes and significance of plasma miR-106a and miR-363-3p expression in patients with ulcerative colitis** LIU Huiyong, LI Yan. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China; HUANG Yan. Department of Ultrasound, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China

**【Abstract】 Objective** This paper aims to investigate the expression and clinical significance of miR-106a and miR-363-3p in plasma of patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** 78 patients with UC (UC group), 53 patients with CD (CD group), and 46 health examiners (NC group) in the People's Hospital of Kaizhou District in Chongqing from March 2015 to July 2018 were selected. The expression of miR-106a and miR-363-3p in plasma of the three groups were detected by using the RT-PCR method. The efficacy of miR-106a and miR-363-3p to identify CD and UC was assessed. The relationship of the expression of miR-106a and miR-363-3p with the condition and prognosis of patients with UC was analyzed. **Results** The relative expression of miR-106a and miR-363-3p in the UC group was lower than that in the CD group, but higher than that in the NC group ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC of miR-106a and miR-363-3p discriminating CD and UC were 0.906 and 0.846 respectively.

The relative expression of miR-106a and miR-363-3p in active UC patients was significantly higher than that in remission UC patients ( $P < 0.05$ ). Univariate and multivariate logistic regression analysis suggested that miR-106a and miR-363-3p were closely related to the prognosis of active UC patients. Patients with active UC with miR-106a  $> 1.14$  and miR-363-3p  $> 1.05$  had a poor prognosis. ROC curves indicated that the AUC of miR-106a and miR-363-3p, and the combined detection of the two to diagnose the prognosis of active UC patients were 0.836, 0.867 and 0.860, respectively, with no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** miR-106a and miR-363-3p can help identify CD and UC. miR-106a and miR-363-3p reflect the condition of patients with UC and can assess the prognosis of patients with UC.

**【Key words】** Ulcerative colitis; miR-106a; miR-363-3p; Condition; Prognosis

溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)均属于炎症性肠病,具有相似的临床表现及特征<sup>[1]</sup>。近年来关于 UC 和 CD 的分子病理学研究表明,UC 和 CD 在基因表达、免疫学特征方面存在差异<sup>[2-4]</sup>。UC 和 CD 的临床表现及特征较为相似,因此临床鉴别两者具有一定难度。微 RNA(miRNA)是动植物体内长度为 20~25 个核苷酸的单链非编码 RNA,可广泛参与机体内的病理生理过程<sup>[5]</sup>。目前大量 miRNA 已成为疾病发生、发展的潜在生物标志物<sup>[6]</sup>。有研究显示,miR-106a 和 miR-363-3p 在 UC 和 CD 患者血浆中表达存在差异,有可能成为鉴别 UC 和 CD 的潜在生物标志物<sup>[7]</sup>。本研究选取 78 例 UC 患者、53 例 CD 患者及 46 例健康体检者作为研究对象,评估 miR-106a 和 miR-363-3p 鉴别 CD 和 UC 的效能,并分析 miR-106a 和 miR-363-3p 表达水平与 UC 患者病情及预后的关系,以期对 UC 的临床诊断及治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 3 月至 2018 年 7 月在重庆市开州区人民医院消化内科救治的 78 例 UC 患者(UC 组)、53 例 CD 患者(CD 组)及同期 46 例健康体检者(NC 组)作为研究对象。根据中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)》<sup>[8]</sup>对 UC 和 CD 进行诊断和治疗。UC 组男性 43 例,女性 35 例,平均年龄( $46.08 \pm 11.32$ )岁;CD 组男性 25 例,女性 28 例,平均年龄( $44.85 \pm 9.91$ )岁;NC 组男性 26 例,女性 20 例,平均年龄( $45.72 \pm 10.24$ )岁。排除标准:(1)合并糖尿病;(2)合并严重感染;(3)伴有严重心、肝、肾等脏器疾病;(4)伴有自身免疫性疾病;(5)妊娠期或哺乳期妇女。本研究所有受试者及家属均对研究内容及目的了解,签署了知情同意书,且本研究经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 RT-PCR 法检测 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量

抽取受试者空腹肘部静脉血,3 500 r/min 离心 15 min,提取上层清液。采用总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,试剂盒购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。采用定量聚合链反应合成 cDNA。将合成的 cDNA 进行 PCR 扩增,反应条件为 95 °C 预变性 10 min,然后 95 °C 5 s,60 °C 20 s,72 °C 30 s,40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  表示 miR-106a 和 miR-363-3p 的相对表达量<sup>[9]</sup>。

### 1.3 预后评估

根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)》<sup>[8]</sup>对 UC 患者进行标准化治疗。治疗 2 个月后,内镜复查黏膜愈合情况,并根据黏膜愈合情况将接受治疗的活动期 UC 患者分为预后良好组和预后不良组<sup>[10]</sup>。

### 1.4 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件和 MedCalc 15.2.2 软件进行数据分析。首先行正态性检验,服从正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较先行方差齐性检验,对方差齐性的资料采用单因素方差分析,组间比较采用 S-N-K 检验,对方差不齐的资料采用 Kruskal-Wallis 检验;两组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用秩和检验。采用 Logistic 回归分析模型分析影响活动期 UC 患者预后的相关因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标的诊断效能。将  $P < 0.05$  定义为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组受试者的基线资料比较

3 组受试者在性别、年龄方面的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CD 组和 UC 组患者在炎性状态方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1。

表 1 3 组受试者基线资料比较

指标	NC 组( <i>n</i> = 46)	CD 组( <i>n</i> = 53)	UC 组( <i>n</i> = 78)	统计值	<i>P</i> 值
年龄/岁	45. 72 ± 10. 24	44. 85 ± 9. 91	46. 08 ± 11. 32	<i>F</i> = 0. 211	0. 808
性别/例(%)				$\chi^2$ = 1. 094	0. 579
男	26(56. 52)	25(47. 17)	43(55. 13)		
女	20(43. 48)	28(52. 83)	35(44. 87)		
炎症状态/例(%)				$\chi^2$ = 0. 543	0. 461
活动期	—	32(60. 38)	52(66. 67)		
缓解期	—	21(39. 62)	26(33. 33)		

注:“—”表示无数据

2.2 3 组受试者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 的相对表达量比较

3 组受试者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量比较,差异均有统计学意义(*P* 均<0. 001)。UC 组患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量低于 CD 组,但高于 NC 组,差异均有统计学意义(*P* 均<0. 05)。详见表 2。

表 2 3 组受试者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	miR-106a	miR-363-3p
NC 组	46	0. 56 ± 0. 13	0. 58 ± 0. 14
CD 组	53	1. 59 ± 0. 32 <sup>a</sup>	1. 38 ± 0. 33 <sup>a</sup>
UC 组	78	1. 03 ± 0. 25 <sup>ab</sup>	0. 94 ± 0. 29 <sup>ab</sup>
<i>H</i> 值		128. 235	105. 056
<i>P</i> 值		<0. 001	<0. 001

注:与 NC 组比较,<sup>a</sup>*P*<0. 05;与 CD 组比较,<sup>b</sup>*P*<0. 05

2.3 血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 鉴别 CD 和 UC 的效能

单指标鉴别 CD 和 UC 时,miR-106a 的 ROC

曲线下面积(AUC)大于 miR-363-3p,但差异无统计学意义(*Z* = 1. 402, *P* = 0. 161)。血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 联合检测鉴别 CD 和 UC 的 Logistic 回归方程:*F* = 12. 880 - 6. 157 × miR-106a - 3. 987 × miR-363-3p。联合检测鉴别 CD 和 UC 的 AUC 为 0. 943, 大于 miR-106a、miR-363-3p 单独检测的 AUC(*Z* = 2. 587, *P* = 0. 010; *Z* = 2. 926, *P* = 0. 003)。详见图 1、表 3。

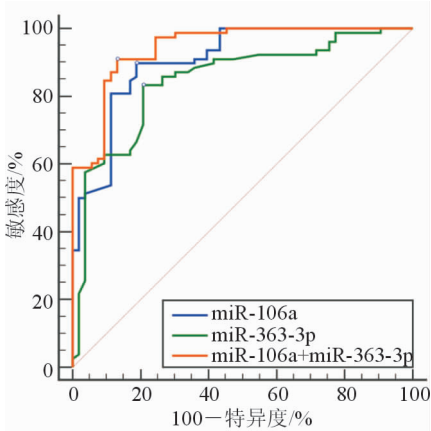


图 1 miR-106a、miR-363-3p 及联合检测鉴别 CD 和 UC 的 ROC 曲线

表 3 miR-106a、miR-363-3p 及联合检测鉴别 CD 和 UC 的效能

	AUC	标准误	95% <i>CI</i>	约登指数	截断点	敏感度/%	特异度/%
miR-106a	0. 906	0. 026	0. 842~0. 950	0. 709	1. 34	89. 74	81. 13
miR-363-3p	0. 846	0. 035	0. 773~0. 903	0. 626	1. 16	83. 33	79. 25
联合检测	0. 943	0. 019	0. 889~0. 976	0. 778	—	91. 03	86. 79

注:“—”表示无数据

2.4 不同炎症状态的 UC 患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量比较

活动期 UC 患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量均高于缓解期 UC 患者,差异均有统计

学意义(*P*<0. 05)。详见表 4。

2.5 影响活动期 UC 患者预后的相关因素分析

单因素分析影响活动期 UC 患者预后的相关因素,结果显示年龄、性别、内镜下活动度分级、病理

组织分级和病变位置与活动期 UC 患者预后无关 ( $P>0.05$ ); miR-106a 和 miR-363-3p 与活动期 UC 患者预后相关 ( $P<0.05$ )。详见表 5。将活动期 UC 患者预后作为因变量,将 miR-106a 和 miR-363-3p 作为自变量,纳入 Logistic 回归分析,结果显示  $\text{miR-106a}>1.14$  ( $OR: 2.043, 95\% CI: 1.245 \sim 2.674$ ) 和  $\text{miR-363-3p}>1.05$  ( $OR: 1.287, 95\% CI: 1.098 \sim 1.775$ ) 的活动期 UC 患者预后不良。

表 5 影响活动期 UC 患者预后的单因素分析

项目	预后良好组( $n=30$ )	预后不良组( $n=22$ )	统计值	$P$ 值
年龄/岁	44.25±8.75	45.26±7.78	$t=0.431$	0.669
性别/例(%)			$\chi^2=0.071$	0.790
男	18(60.00)	14(63.64)		
女	12(40.00)	8(36.36)		
内镜下活动度分级/例(%)			$\chi^2=1.980$	0.159
I 级	0	0		
II 级	0	0		
III 级	8(26.67)	10(45.45)		
IV 级	22(73.33)	12(54.55)		
病理组织分级/例(%)			$Z=0.935$	0.350
I 级	5(16.67)	5(22.73)		
II 级	5(16.67)	6(27.27)		
III 级	8(26.67)	4(18.18)		
IV 级	12(40.00)	7(31.82)		
miR-106a	1.02±0.15	1.30±0.21	$t=5.614$	<0.001
miR-363-3p	0.88±0.22	1.28±0.18	$t=6.980$	<0.001
病变位置/例(%)			$\chi^2=0.210$	0.901
直肠	3(10.00)	3(13.64)		
左侧结肠	5(16.67)	4(18.18)		
广泛结肠	22(73.33)	15(68.18)		

2.6 血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 在活动期 UC 患者预后评估中的价值

单指标诊断活动期 UC 患者预后时,miR-106a 诊断活动期 UC 患者预后的 AUC 小于 miR-363-3p,差异无统计学意义 ( $Z=0.823, P=0.411$ )。血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 联合检测诊断活动期 UC 患者预后的 Logistic 回归方程:  $F=-7.565+3.017\times\text{miR-106a}+5.259\times\text{miR-363-3p}$ 。联合检测诊断活动期 UC 患者预后的 AUC 为 0.860,与 miR-106a、miR-363-3p 单独诊断活动期 UC 患者预后的 AUC 比较,差异均无统计学意义 ( $Z=0.759, P=0.448; Z=0.875, P=0.382$ )。详见图 2、表 6。

表 4 活动期与缓解期 UC 患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量比较( $\bar{x}\pm s$ )

	例数	miR-106a	miR-363-3p
活动期	52	1.14±0.20	1.05±0.26
缓解期	26	0.81±0.19 <sup>a</sup>	0.71±0.18 <sup>a</sup>
$t$ 值		-6.896	-5.814
$P$ 值		<0.001	<0.001

注:与活动期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

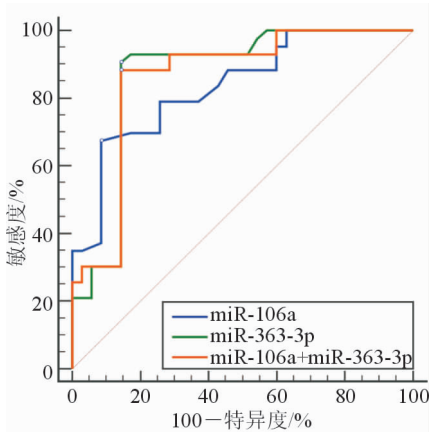


图 2 miR-106a、miR-363-3p 及联合检测诊断 UC 患者预后的 ROC 曲线

表 6 miR-106a、miR-363-3p 及联合检测诊断 UC 患者预后的效能

	AUC	标准误	95%CI	约登指数	截断点	敏感度/%	特异度/%
miR-106a	0.836	0.045	0.734~0.910	0.589	1.08	67.44	91.43
miR-363-3p	0.867	0.047	0.771~0.933	0.764	0.82	90.70	85.71
联合检测	0.860	0.046	0.763~0.929	0.741	—	88.37	85.71

注：“—”表示无数据

3 讨论

UC 是一种慢性非特异性肠道炎性疾病，病情较为凶险，且并发症较多，严重时可危及患者生命<sup>[11-12]</sup>。近年来，中国 UC 患者逐年增加<sup>[13]</sup>。及时对 UC 患者进行诊断并加以治疗，可有效控制 UC 病情发展，降低并发症的发生率及患者病死率<sup>[14]</sup>。有研究表明，大量 miRNA 在炎症性肠病的发生、发展中发挥作用，参与组织稳态、肠细胞增殖、分化及维持肠道屏障功能等<sup>[15-17]</sup>。目前中国较少有关于 miR-106a、miR-363-3p 与 UC 关系的研究报道。国外虽有研究报道了 miR-106a、miR-363-3p 在 UC 患者中特异性表达，但并未验证两者诊断 UC 的效能，且未深入研究 miR-106a、miR-363-3p 与 UC 患者病情及预后的关系。本研究拟探究 miR-106a、miR-363-3p 与 UC 患者临床病理、病情进展及预后的关系，为 UC 患者病情严重程度及治疗效果评估提供更多参考。

本研究结果显示，UC 组患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 相对表达量低于 CD 组，但高于 NC 组，与 Omidbakhsh 等<sup>[7]</sup>的研究结果一致。提示 miR-106a 和 miR-363-3p 在 UC 患者血浆中特异性表达，有可能成为鉴别 UC 的潜在生物标志物。本研究进一步发现，miR-106a、miR-363-3p 及两者联合检测的 AUC 均大于 0.8，表明 miR-106a 和 miR-363-3p 在鉴别 CD 和 UC 方面具有较高价值，可作为鉴别 CD 和 UC 的生物标志物。

本研究比较了不同炎症状态的 UC 患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 的相对表达量，发现活动期 UC 患者血浆 miR-106a 和 miR-363-3p 的相对表达量显著高于缓解期患者，表明 miR-106a 和 miR-363-3p 表达水平与 UC 患者的炎症状态相关，可反映 UC 患者的病情。本研究结果显示，miR-106a 和 miR-363-3p 与活动期 UC 患者的预后密切相关。miR-106a>1.14、miR-363-3p>1.05 提示活动期 UC 患者预后不良，相关机制还需进行基础研究进一步阐明。本研究采用 ROC 评价 miR-106a 和

miR-363-3p 诊断活动期 UC 患者预后的效能，发现 miR-106a、miR-363-3p 及两者联合检测的 AUC 均大于 0.8，表明 miR-106a 和 miR-363-3p 对于活动期 UC 患者预后评估具有较高价值，可作为评估活动期 UC 患者预后的重要参考指标。

综上所述，miR-106a 和 miR-363-3p 不仅在鉴别 CD 和 UC 方面具有较高价值，而且还可反映 UC 患者的病情及预后情况。由于条件有限，本研究未能纳入更多样本，因此结果可能存在一定偶然性和随机性，今后还需进行大样本、多中心研究进一步验证。

参 考 文 献

- 1 汪洋, 邵建国, 卞兆连, 等. 白细胞介素-34 及其在炎症性肠病中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(5): 264-268.
- 2 Wu F, Dassopoulos T, Cope L, et al. Genome-wide gene expression differences in Crohn’s disease and ulcerative colitis from endoscopic pinch biopsies: insights into distinctive pathogenesis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(7): 807-821.
- 3 Basturk A, Artan R, Yilmaz A, et al. Gastritis associated with initially pediatric crohn’s disease and ulcerative colitis [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2018, 21(3): 163-169.
- 4 Tao GZ, Strnad P, Zhou Q, et al. Analysis of keratin polypeptides 8 and 19 variants in inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(7): 857-864.
- 5 Chang ZX, Akinyemi IA, Guo DY, et al. Characterization and comparative analysis of microRNAs in the rice pest Sogatella furcifera[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204517.
- 6 He X, Du C, Zou Y, et al. Downregulation of microRNA-4463 attenuates high-glucose- and hypoxia-induced endothelial cell injury by targeting PNUTS[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(5): 2073-2087.
- 7 Omidbakhsh A, Saeedi M, Khoshnia M, et al. Micro-RNAs-106a and -362-3p in peripheral blood of inflammatory bowel disease patients[J]. Open Biochem J, 2018, 12: 78-86.
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-831.
- 9 Chen Y, Wu Y, Yao H, et al. miRNA expression profile of saliva in subjects of yang deficiency constitution and yin deficiency constitution[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(5):

- 2088-2098.
- 10 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 763-786.
- 11 冯显清, 梁川, 刘然, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(2): 144-147.
- 12 Ramos A, Vergara M, Melcarne L, et al. Validation of a self-reported work disability questionnaire for ulcerative colitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12486.
- 13 林安娜, 李雨晴, 钟慕晓, 等. 炎症细胞因子在溃疡性结肠炎患者中的表达及其对预后的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(12): 1712-1717, 1731.
- 14 Li Z, Wang Y, Zhu Y. Association of miRNA-146a rs2910164 and miRNA-196 rs11614913 polymorphisms in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis and review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12294.
- 15 McKenna LB, Schug J, Vourekas A, et al. MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1654-1664. e1.
- 16 Chen WX, Ren LH, Shi RH. Implication of miRNAs for inflammatory bowel disease treatment: Systematic review[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(2): 63-70.
- 17 Coskun M, Bjerrum JT, Seidelin JB, et al. MicroRNAs in inflammatory bowel disease—pathogenesis, diagnostics and therapeutics[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (34): 4629-4634.
- (收稿日期:2018-10-22)  
(本文编辑:周骏)
- 
- (上接第 315 页)
- 20 Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, et al. 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(7): 1781-1789.
- 21 Kostadinova R, Boess F, Applegate D, et al. A long-term three dimensional liver co-culture system for improved prediction of clinically relevant drug-induced hepatotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268(1): 1-16.
- 22 Khetani SR, Kanchagar C, Ukairo O, et al. Use of micropatterned cocultures to detect compounds that cause drug-induced liver injury in humans[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 132(1): 107-117.
- 23 Wang WW, Khetani SR, Krzyzewski S, et al. Assessment of a micropatterned hepatocyte coculture system to generate major human excretory and circulating drug metabolites[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(10): 1900-1905.
- 24 Rose KA, Holman NS, Green AM, et al. Co-culture of hepatocytes and kupffer cells as an in vitro model of inflammation and drug-induced hepatotoxicity[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(2): 950-964.
- 25 Chen M, Zhang J, Wang Y, et al. The liver toxicity knowledge base: a systems approach to a complex end point [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(5): 409-412.
- 26 Novik E, Maguire TJ, Chao P, et al. A microfluidic hepatic coculture platform for cell-based drug metabolism studies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(7): 1036-1044.
- 27 Skardal A, Devarasetty M, Soker S, et al. In situ patterned micro 3D liver constructs for parallel toxicology testing in a fluidic device[J]. *Biofabrication*, 2015, 7(3): 031001.
- 28 Bell CC, Hendriks DF, Moro SM, et al. Characterization of primary human hepatocyte spheroids as a model system for drug-induced liver injury, liver function and disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25187.
- 29 Krzyzewski S, Khetani SR, Barros S. Assessing chronic toxicity of fialuridine in a micropatterned hepatocyte co-culture model [J]. *The Toxicologist: Supplement to Toxicological Sciences*, 2011, 120(2): 2523.
- 30 Hadi M, Chen Y, Starokozhko V, et al. Mouse precision-cut liver slices as an *ex vivo* model to study idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(9): 1938-1947.
- 31 Hadi M, Westra IM, Starokozhko V, et al. Human precision-cut liver slices as an *ex vivo* model to study idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Chem Res Toxicol*, 2013, 26 (5): 710-720.
- 32 van Midwoud PM, Merema MT, Verweij N, et al. Hydrogel embedding of precision-cut liver slices in a microfluidic device improves drug metabolic activity[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2011, 108(6): 1404-1412.
- 33 Xu D, Nishimura T, Nishimura S, et al. Fialuridine induces acute liver failure in chimeric TK-NOG mice: a model for detecting hepatic drug toxicity prior to human testing[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(4): e1001628.
- (收稿日期:2018-09-17)  
(本文编辑:周骏)