

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.002

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210426.1822.021.html>(2021-04-27)

miR-21 通过激活 PI3K/Akt 信号通路对缺氧诱导的大鼠心肌细胞活性的作用机制^{*}

袁媛¹, 韩大鹏², 朱永新^{3△}

(1. 上海城建职业学院健康与社会关怀学院 201415; 2. 上海光华中西医结合医院关节外科 200000; 3. 安徽省池州市人民医院心血管内科 247000)

[摘要] **目的** 探讨 miRNA-21 通过调节磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路对缺氧诱导的大鼠心肌细胞活性的作用机制。**方法** 正常心肌细胞为 A 组, 缺氧心肌细胞分别分为 B 组, C 组(缺氧心肌细胞转染 miRNA-21mimics)及 D 组(缺氧心肌细胞转染 miRNA-21 inhibitor), PCR 检测 4 组细胞中 miRNA-21、PI3K、Akt mRNA 表达, MTT 检测心肌细胞活力, Hoechst 荧光及流式细胞仪检测凋亡, Western blot 检测 PI3K/Akt 蛋白及磷酸化表达。**结果** 与 B 组相比, C 组 miR-21 表达明显升高($t=15.693, P<0.001$), D 组表达明显降低($t=10.062, P<0.001$); 心肌细胞培养 24 h 后, B 组与 A 组相比活力明显降低($t=16.971, P<0.001$), C 组心肌细胞活力高于 B 组($t=14.310, P<0.001$), D 组心肌细胞活力低于 B 组($t=8.639, P<0.05$); B 组凋亡率较 A 组相比上升($t=14.470, P<0.001$), 与 B 组相比, C 组心肌细胞凋亡率降低($t=10.690, P<0.001$), D 组心肌细胞凋亡率升高($t=25.050, P<0.001$); 与 A 组相比, B 组心肌细胞中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白、mRNA 表达均下降($P<0.001$), C 组上述蛋白及 mRNA 表达高于 B 组($P<0.001$), D 组 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白、mRNA 表达均低于 B 组($P<0.001$)。**结论** 在缺氧心肌细胞中通过外源性增加 miRNA-21 表达能够提高心肌细胞活性, 其作用机制可能与激活 PI3K/Akt 信号及磷酸化有关。

[关键词] miRNA-21; PI3K/Akt; 缺氧; 心肌细胞; 细胞生物活性

[中图法分类号] R363.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2165-06

Role mechanism of miR-21 on hypoxia-induced rat cardiomyocyte activity by activating PI3K/Akt signaling pathway^{*}

YUAN Yuan¹, HAN Dapeng², ZHU Yongxin^{3△}

(1. College of Health and Social Concern, Shanghai Urban Construction Vocational College, Shanghai, 201415, China; 2. Department of Joint Surgery, Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai 200000, China; 3. Department of Cardiology, Chizhou Municipal Peoples Hospital, Chizhou, Anhui 247000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the role mechanism of miRNA-21 on hypoxia-induced rat cardiomyocyte activity by regulating PI3K/Akt signaling pathway. **Methods** Normal cardiomyocytes served as the group A, and the hypoxic cardiomyocytes were served as the group B, C (hypoxic cardiomyocytes transfected with miRNA-21mimics) and D (hypoxic cardiomyocytes transfected with miRNA-21 inhibitor). PCR was used to detect the expression levels of cellular miRNA-21, PI3K and Akt mRNA in 4 groups, the myocardial cell viability was detected by MTT, the Hoechst fluorescence and flow cytometry were used to detect the apoptosis, and the PI3K/Akt protein and phosphorylation expression levels were detected by Western blot. **Results** Compared with the group B, the expression level of miR-21 in the group C was significantly increased ($t=15.693, P<0.001$), which in the group D was significantly decreased ($t=10.062, P<0.001$); after the myocardial cells were cultured for 24 h, the activity of the group B was significantly decreased compared with the group A ($t=16.971, P<0.001$), the vitality of myocardial cells in the group C was higher than that in the group B ($t=14.310, P<0.001$), and the vitality of myocardial cells in the group D was lower than that in the

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81670232)。 作者简介: 袁媛(1982—), 高级讲师, 硕士, 主要从事老年心血管疾病的研究。 △ 通信作者, E-mail: 21553736@qq.com。

group B ($t=8.639, P<0.05$); compared with the group A, the apoptotic rate in the group B was increased ($t=14.470, P<0.001$), compared with the group B, the apoptotic rate in the group C was decreased ($t=10.690, P<0.001$), which in the group D was increased ($t=25.050, P<0.001$); compared with the group A, the expression levels of PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt protein and mRNA in the group B were decreased ($P<0.001$), and the levels of above-mentioned proteins and mRNA in the group C were higher than those in the group B ($P<0.001$), and the expression levels of PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt protein and mRNA in the group D were lower than those in the group B ($P<0.001$). **Conclusion** The exogenous increase of miRNA-21 expression levels in the ischemic cardiomyocytes can increase the cardiomyocyte activity, its action mechanism may be related with the activation of PI3K/Akt signal and phosphorylation.

[Key words] miRNA-21; PI3K/Akt; hypoxic; myocardial cell; cell biological activity

缺氧缺血性心脏病是血管动脉狭窄或阻塞导致局部心肌组织血氧供应不足而产生心脏功能障碍的临床疾病^[1]。研究表明,缺血缺氧性心脏病发病率、病死率逐年升高,机体动脉血流中断,局部损伤的心肌组织细胞出现凋亡,可促进心肌梗死^[2]。目前,临床采用支架置入进行扩张血管,增加血氧供应,但是也增加心肌缺血再灌注概率,损伤心肌细胞。磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路是机体重要信号通路,磷酸化过程中产生转导蛋白,可调节心肌细胞生物活性^[3]。以往文献研究表明,PI3K/Akt 能够抑制线粒体凋亡,降低 Bax 活性,从而减少细胞凋亡,改善病情^[4]。

近些年随着生物分子靶向技术的发展,已经了解 miRNAs 与缺氧缺血性心脏病存在关联性,可以根据 miRNAs 在疾病中表达水平的差异,发现其表达与心肌细胞凋亡及新生血管关系密切。文献证实,在缺血心肌梗死大鼠心肌组织中检测出多种 miRNA 水平异常,其中 miR-214、miR-233 表达升高,而 miR-21 水平降低,说明低表达 miR-21 对缺血缺氧心肌保护作用降低^[5]。miR-21 起初被认为具有加快癌细胞增殖扩散的作用,目前已经证实在心脏、肝脾及肠道组织中均有表达。研究证实,miR-21 是心脏特异性小分子 RNA,在成人心脏中表达较高,具有维持心脏生物功能的作用^[6]。以往关于 PI3K/Akt 信号通路在缺血缺氧心肌细胞中的研究结果无一致性,并与 miR-21 之间的关系尚少见研究。因此,本文进行体外实验,观察 miR-21 调节 PI3K/Akt 对缺氧小鼠心肌细胞活性的作用机制,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 鼠龄 1~3 d 的雌雄混合的小鼠购自上海弘顺生物,体重 200~300 g,许可证号:SCXK(沪)2020-0002,在常温下湿度为 55%,模拟黑白交替无菌饮食 2 周,实验要求符合《实验动物管理条例》规定管理规定,本次实验经复旦大学动物伦理委员会批准。

1.1.2 主要试剂及仪器

miR-21 拟似物(mimics)和阴性对照(negative control, NC)、miR-21 抑制物(inhibitor)均购自百奥生物技术(南通)有限公司;PI3K、P-PI3K、Akt、p-Akt 均购自美国 Cell Signaling Technology 公司;Lipofectamine2000 购自美国 Invitrogen 公司;MTT、二甲基亚砷(DMSO)购自上海研谨生物科技有限公司;电泳仪购自北京由莱普特科学仪器公司;流式细胞仪购自北京德利卡生物技术公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠原代心肌细胞培养

15 只鼠龄 1~3 日小鼠,75%乙醇消毒后放入超净台,逐层分离皮肤后分离心脏,放入胎牛血清培养基,最大程度上排除心脏积血,剪去多余的血管组织,更换培养基后采用 PBS 清洗 3 次,将心脏剪成 1 mm³ 体积大小放入 EP 管中,加入 1.5 mL 消化酶,放入培养箱中消化组织,振荡 5 min,提取上清液保留于 EP 管,上述过程重复 8 次后,采用 200 目过滤网分离细胞,制成细胞悬液,取对数心肌细胞进行实验。

1.2.2 细胞缺氧模型构建

将正常心肌细胞培养基植入低氧环境中,后通入 5% N₂ + 5% CO₂ 混合气体 4 h,流速为 2 L/min,与低糖培养基重复混合后,加入饱和和无血清培养基,后将细胞放入 37 °C 无氧环境下继续培养 4 h 备用。

1.2.3 分组及转染方法

正常心肌细胞为 A 组,在 37 °C、5% 二氧化碳环境中正常培养;缺氧心肌细胞分别分为 B 组(缺氧心肌细胞)、C 组(缺氧心肌细胞转染 miR-21 mimics)及 D 组(缺氧心肌细胞转染 miR-21 inhibitor)。应用羧基荧光素(FAM)荧光标记 miR-21 mimics、miR-21 inhibitor 观察转染效果,确定 mimics 的最佳转染浓度为 20 nmol/L, inhibitor 的最佳转染浓度为 100 nmol/L。转染方法:将数量为 1×10^4 个心肌细胞,在 EP 管中放入 200 μ L 转染液体和 4 μ L 脂质体,后加入 5 μ g 的 miR-21 mimics/inhibitor,充分混合后,转染 6 h 后备用。

1.2.4 RT-PCR 检测 miR-21、PI3K、Akt mRNA 的表达

将上述组别中的心肌细胞放入 EP 试管中,提取

其 RNA,75%乙醇离心,-80 ℃ 保存。将 RNA 转化 DNA,内参采用 GAPDH,PCR 循环以 95 ℃ 变性,60 ℃ 退火后,延伸 5 min,循环 40 次,用 2^{-ΔΔCt} 的方法计算相对表达水平,参考相关文献合成引物^[7],序列见表 1。

表 1 RT-PCR 中各指标引物序列		
名称	基因	引物序列
miR-21	上游	5'-GGGGTAGCTTATCAGATCG-3'
	下游	5'-TGGAGTCGGCAATTGCACTG-3'
PI3K	上游	5'-TTCTCTGATCCATTAACCTT-3'
	下游	5'-TCTTTGACAACCTGATCCTG-3'
Akt	上游	5'-GAGCGGGAGGAGTGGACAA-3'
	下游	5'-GGGACAGGTGGAAGAACAGC-3'
GAPDH	上游	5'-TGATTCTACCCACGGCAAGTT-3'
	下游	5'-TGATGGGTTTCCATTGATGA-3'

1.2.5 MTT 法检测心肌细胞活力

各组细胞取少量胰蛋白酶消化后,每组设置 6 孔,均加入 150 μL 细胞悬液,继续培养在加入 MTT (5 g/L),每孔 20 μL,遮光条件下加入 200 μL 的二甲基亚砷溶液,轻微摇晃 15 min 后促使充分溶解后,在波长 490 nm 检测吸光度(A 值),取 3 次平均值。心肌细胞活力参考文献^[7]。

1.2.6 Hoechst 荧光染色检测

各组心肌细胞,放入 5 μg/L 的染液,多聚甲醛固定 30 min。采用 TrintonX-100 透明处理,加入 Hoechst 荧光材料染色,置常温下 0.5 h,风干后每张切片选择不重复的 5 个方位进行观察。细胞凋亡:INS-1 细胞核固缩,呈现碎片状,凋亡率=凋亡细胞/细胞总数×100%。

1.2.7 流式细胞仪检测

各组心肌细胞加入少量胰蛋白酶,消化 4 h 后,用冷藏在-20 ℃ 的乙醇固定,24 h 后进行离心,采用 PBS 冲洗 3 次,每次 3~5 min,后进行避光染色,后采用流式细胞仪分析心肌细胞凋亡率。

1.2.8 Western blot 检测

常规方法取各组心肌细胞 50 μg,洗净烘干电泳槽,制备 12%分离胶,制作 1 cm 的水层。将电泳装置放置聚胶 1 h,配制灌注成层胶。每孔分别加入样品悬液 50 μg。90 V 电泳,溴酚蓝倒入分离胶,等待电压升高至 120 V 电泳,最后终止电泳。电泳终止,取出凝胶,甲醇放入聚偏二氟乙烯(PVDF)膜放置 5~10 s。在 15 min 内转膜液浸泡滤纸。10 min 内移进转膜槽内,加进转膜液,转膜槽进行冰浴,70 V,1.5 h。转膜完成时,从膜槽内把 PVDF 膜取出,TBST 洗 2 次,每次 10 min。PVDF 膜置于封闭液,水平摇床密封 2 h。然后把 PVDF 膜装进有一抗

PI3K、Akt、GAPDH 抗体的自制杂交袋内,4 ℃ 过夜。待膜取出,将 PVDF 膜用 1×TBST 洗 3 次,每次 10 min,冲洗完成后,把膜放入对应的二抗中常温孵育 1.5 h,轻轻晃动。待孵育结束,TBST 洗 3 次,每次 10 min,将 ECL 显色液 A 液和 B 液混合为工作液,按 1:1 比例,加工作液到 PVDF 膜内,1 min。PVDF 膜检测采用自动化学发光成像分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对本文内容进行分析,各组心肌细胞活力、凋亡及 PI3K、Akt 水平指标分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验,3 组间采用方差分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组心肌细胞中 miR-21 表达比较

与 A 组相比,B 组心肌细胞 miR-21 表达下调,组间比较差异明显(*t*=11.863,*P*<0.001),与 B 组相比,转染 miR-21 mimics 后 C 组 miR-21 表达明显升高(*t*=15.693,*P*<0.001),转染 miR-21 inhibitor 后 D 组 miR-21 表达明显降低(*t*=10.062,*P*<0.001),见图 1。

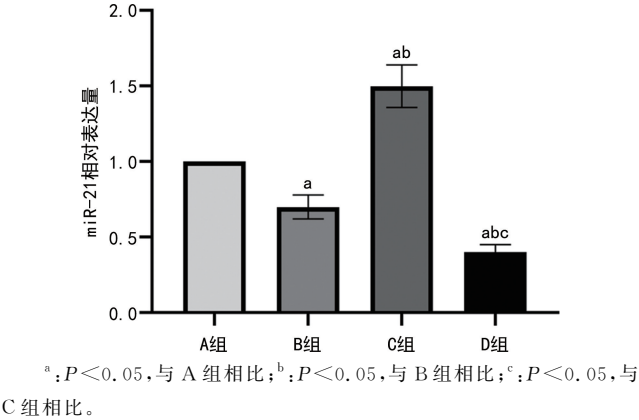


图 1 各组心肌细胞中 miR-21 表达比较

2.2 各组心肌细胞活力比较

心肌细胞培养 24 h 后,B 组与 A 组相比活力明显降低(*t*=16.971,*P*<0.001),与 B 组相比,C 组心肌细胞活力升高(*t*=14.310,*P*<0.001),与 B 组相比,D 组心肌细胞活力下降(*t*=8.639,*P*<0.05),见图 2。

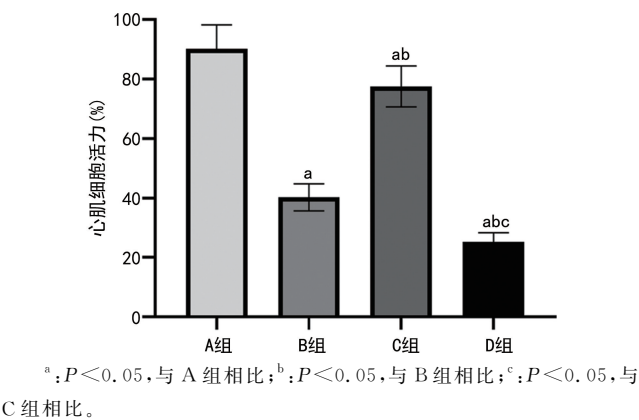
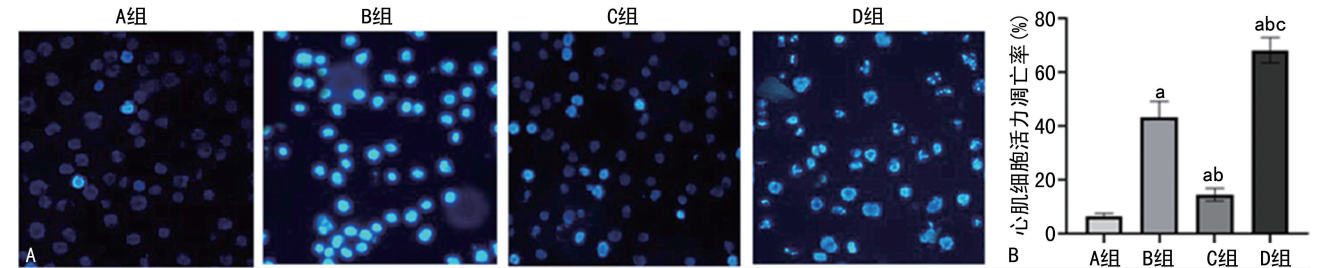


图 2 各组心肌细胞活力比较

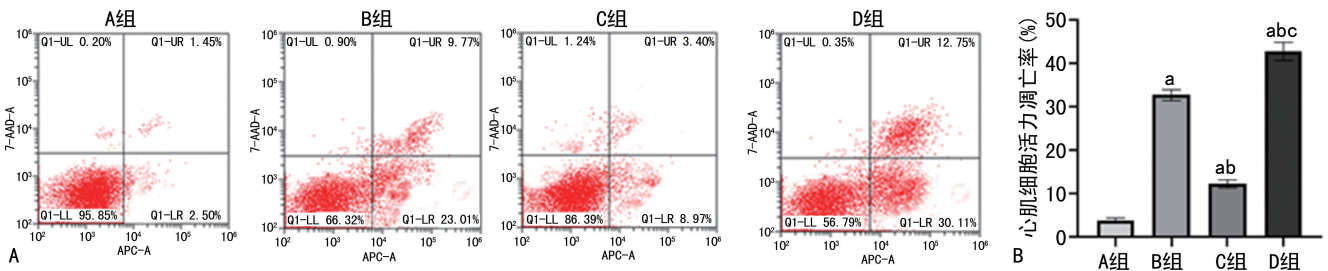
2.3 Hoechst 心肌细胞凋亡的影响

Hoechst 荧光结果显示,B 组心肌细胞凋亡率较 A 组相比显著上升($t=14.470,P<0.001$),与 B 组相比,转染 miR-21 mimics 后 C 组心肌细胞凋亡率降低($t=10.690,P<0.001$),转染 miR-21 inhibitor 后 D 组心肌细胞凋亡率升高($t=25.050,P<0.001$),见图 3。



A:Hoechst 荧光检测各组心肌细胞凋亡情况(200×);B:各组心肌细胞凋亡率比较;^a: $P<0.001$,与 A 组相比;^b: $P<0.001$,与 B 组相比;^c: $P<0.001$,与 C 组相比。

图 3 Hoechst 荧光检测各组心肌细胞凋亡



A:流式细胞仪检测各组心肌细胞凋亡情况;B:各组心肌细胞凋亡率比较;^a: $P<0.05$,与 A 组相比;^b: $P<0.05$,与 B 组相比;^c: $P<0.05$,与 C 组相比。

图 4 流式细胞仪检测各组心肌细胞凋亡

2.5 Western blot 检测心肌细胞中 PI3K/Akt 蛋白表达

Western blot 条带灰度值计算结果显示:与 A 组相比,B 组心肌细胞中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达均下降($t_{PI3K}=39.190,t_{p-PI3K}=9.492,t_{Akt}=22.860,t_{p-Akt}=11.900$,均 $P<0.001$),与 B 组相比,C 组上述蛋白表达有所升高($t_{PI3K}=11.760,t_{p-PI3K}=5.477,t_{Akt}=10.660,t_{p-Akt}=3.188$,均 $P<0.001$),转染 miR-21 inhibitor 后 D 组 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达均低于 B 组($t_{PI3K}=19.130,t_{p-PI3K}=24.000,t_{Akt}=23.940,t_{p-Akt}=14.110$,均 $P<0.001$),见图 5、6。

2.6 PCR 检测心肌细胞中 PI3K、Akt mRNA 表达

与 A 组相比,B 组心肌细胞中 PI3K、Akt mRNA 表达下调($t_{PI3K}=11.890,t_{Akt}=9.798$,均 $P<0.001$),C 组上述表达与 B 组相比明显升高($t_{PI3K}=6.896$,

2.4 流式细胞仪心肌细胞凋亡的影响

流式细胞仪结果显示:与 A 组相比,B 组心肌细胞凋亡率升高($t=52.45,P<0.001$),C 组较 B 组心肌细胞凋亡率有所降低($t=31.480,P<0.001$),D 组心肌细胞凋亡率相对于 B 组明显升高($t=32.10,P<0.001$),见图 4。

$t_{Akt}=7.323$,均 $P<0.001$),D 组受抑制剂影响 PI3K、Akt mRNA 表达与 B 组相比降低明显($t_{PI3K}=8.435,t_{Akt}=10.310$,均 $P<0.001$),见图 7。

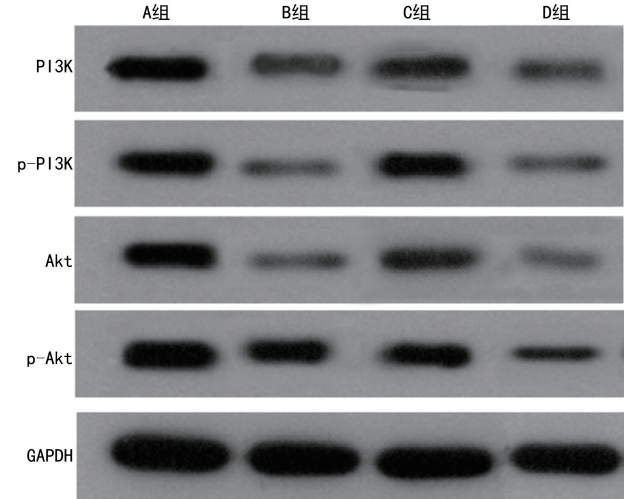
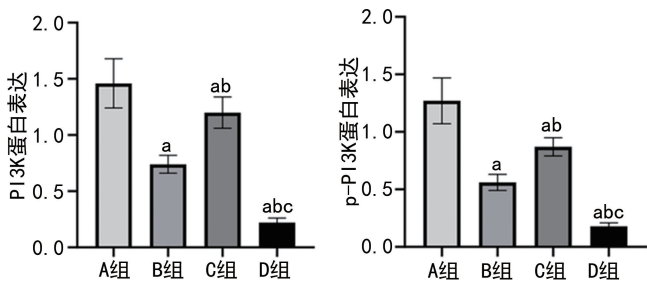
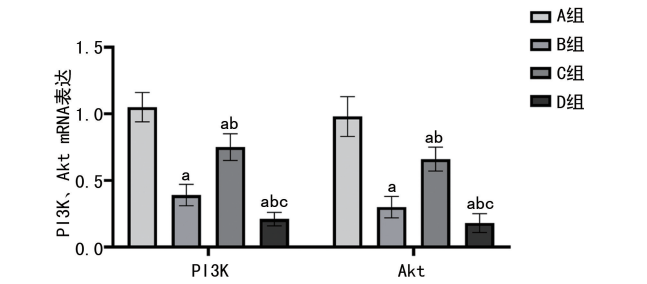


图 5 各组心肌细胞 PI3K/Akt 及其磷酸化表达



a: $P < 0.05$, 与 A 组相比; b: $P < 0.05$, 与 B 组相比; c: $P < 0.05$, 与 C 组相比。

图 6 各组心肌细胞 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达比较



a: $P < 0.05$, 与 A 组相比; b: $P < 0.05$, 与 B 组相比; c: $P < 0.05$, 与 C 组相比。

图 7 各组心肌细胞 PI3K、Akt mRNA 表达

3 讨 论

心肌细胞活性受多种蛋白质调控,主要通过两种不同的机制发挥作用,分为内外源性,内源性包含应激、缺氧及基因损伤等诱导细胞凋亡,例如 Bax 凋亡信号被激活时,能够加速 cyto-c 释放并快速进入细胞质内促进 Caspase-9 信号表达,进而触发凋亡信号,损伤心肌细胞^[8]。外源性心肌细胞凋亡是通过增加 Fas 死亡受体而激活 Caspase-3 信号,从而加快凋亡机制。目前,对于抑制心肌细胞凋亡的研究一直是医学界研究的重点。

miRNAs 具有介导 DNA 产生转录及抑制其表达的小编码 RNA, RNA 与缺氧心脏疾病之间的关系^[9]。miR-21 具有高度保守性,在血液及多种器官组织中均有表达,随着该信号通路的深入研究,其在缺氧心肌细胞中呈现低表达,而体外实验转染 miR-21 能够通过减少凋亡因子 PDCD4 及下游因子 AP-1 而减少凋亡^[10-11]。吴若霞等^[12]通过外源性增加 miR-21 能够通过降低 PTEN 表达而抑制心肌细胞凋亡。梁丽英等^[13]研究表明,上调 miR-21 能够通过降低 PDCD4 而减少心肌细胞损伤,本文与之研究结果相似。本研究通过给予心肌细胞体外增加 miR-21 模拟物,转染成功后增加细胞存活率,降低凋亡,说明 miR-21 过表达对缺氧心脏疾病有保护作用。研究机制可能在于 miR-21 高表达能够减少缺血心脏疾病发生,可抑制凋亡靶向基因进而减少凋亡,这与 SHEN 等^[14]研究结果相似。

PI3K/Akt 在恶性肿瘤中属于原癌基因,能够随

着恶性肿瘤变异过程表达逐渐升高,对肿瘤细胞生长具有重要意义。Akt 主要在细胞膜中表达,能够通过调节多种生长信号调节细胞生物活性^[15]。当 PI3K/Akt 被激活时,能够整合细胞因子受体,增加细胞激活剂 PDK1 分子的表达。当细胞膜上的 Akt 被某些信号磷酸化后,能够增加 PI3K 相关激酶表达,进而增加细胞活力。PI3K/Akt 信号通路是机体重要生存因子,与缺氧心肌细胞活性存在关联。Akt 为 PI3K 的下游分子,能够在 THr308 点上磷酸化,均属于灌注补救系统,磷酸化后能够通过抗死亡补体而减少心肌细胞凋亡,从而增加存活率^[16]。miRNAs 能够调节 PI3K/Akt 活性,例如在神经元细胞中 miR-124 能够通过增加 PI3K/Akt 表达而改善神经元凋亡,保护脑组织。而在不同疾病中 miR-124 作用存在差异,恶性肿瘤鼻咽癌中,PI3K/Akt 水平升高发挥促进癌细胞侵袭作用。在缺氧心肌疾病中,miR-21 对 PI3K/Akt 信号通路具有活化作用,主要通过抑制缺氧细胞中 FASL 活性,增加 PI3K/Akt 磷酸化表达而减少缺血心脏疾病产生^[17-18]。黄伟等^[19]研究表明 miR-21 模拟物抗心肌细胞凋亡的作用机制在于能够激活 PI3K/Akt 表达,对于恢复心肌梗死大鼠心功能,降低梗死面积具有重要作用。本文研究通过心肌细胞转染 miR-21 模拟物后发现其上调能够促进 PI3K/Akt 表达,从而改善心肌细胞凋亡。研究机制可能与 PTEN 是 miR-21 靶向因子,miR-21 能够抑制 PTEN 活性,主动调节 PI3K/Akt 参与心肌细胞生物学行为,降低内源性 & 外源性凋亡信号通路表达,从而减少心肌细胞凋亡。这与 MOOIJ 等^[20]研究结果相似。

综上所述,在缺氧心肌细胞中通过外源性增加 miR-21 表达能够提高心肌细胞活性,其作用机制可能与激活 PI3K/Akt 信号及磷酸化有关。

参考文献

[1] 刘红军,杨杰. 2-甲氧基雌二醇对缺血缺氧诱导的大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 心肺血管病杂志,2019,38(3):308-311.

- [2] 阎雯,齐薛浩.白藜芦醇对新生大鼠神经元缺血缺氧时 SDF-1/CXCR4 通路抗凋亡作用的调控机制[J].中国病理生理杂志,2018,34(7):1177-1182.
- [3] LI S,ZENG M,YANG L,et al. EDNRB reverses Methylprednisolone-Mediated decrease in neural progenitor cell viability via regulating PI3K/Akt pathway and lncRNA expression[J]. J Mol Neurosci,2020,70(3):403-412.
- [4] ZHANG S,REN Y,QIU J X. Dauricine inhibits viability and induces cell cycle arrest and apoptosis via inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway in renal cell carcinoma cells[J]. Mol Med Rep,2018,17(5):7403-7408.
- [5] PINCHI E,FRATI A,CIPOLLONI L,et al. Clinical-pathological study on β -APP, IL-1 β , GFAP, NFL, Spectrin II, 8OHdG, TUNEL, miR-21, miR-16, miR-92 expressions to verify DAI-diagnosis, grade and prognosis [J]. Sci Rep,2018,8(1):2387-2400.
- [6] 程玲慧,余丽霞,叶凤英,等. CRP 基因沉默后心肌细胞系 H9c2 的 miR-21 及其靶基因表达、细胞活力观察[J]. 山东医药,2018,58(40):1-5.
- [7] 唐志铭,翟晓翔,丁继存,等. 五倍子瘢痕膏对瘢痕疙瘩 miR-21/mTOR 信号通路相关分子表达的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志,2020,19(1):29-33.
- [8] 肖响,吴佳芸,李琳,等. 鹿茸蛋白对缺血缺氧诱导心肌细胞凋亡的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(4):460-464.
- [9] EGUCHI S,TAKEFUJI M,SAKAGUCHI T,et al. Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction[J]. J Biol Chem,2019,294(31):11665-11674.
- [10] HUANG S,LIN Y L,LIANG Z B,et al. Erythropoietin helix B surface peptide modulates miR-21/Atg12 axis to alleviates cardiomyocyte hypoxia-reoxygenation injury[J]. Am J Transl Res,2019,11(4):2422-2430.
- [11] LIU L,WANG L,LI X D,et al. Effect of miR-21 on apoptosis in hepatoblastoma cell through activating ASPP2/p38 signaling pathway in vitro and in vivo[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol,2019,47(1):3729-3736.
- [12] 吴若霞,李正阳,任婷,等. 加味丹参饮结合 miR-21 对缺血再灌注损伤心肌细胞的影响研究[J]. 中国药理学通报,2020,36(2):277-281.
- [13] 梁丽英,刘欢,张永琴,等. miR-21 靶向调控 PD-CD4 在四逆汤减轻大鼠心肌细胞损伤中的意义[J]. 山东医药,2019,59(23):14-18.
- [14] SHEN H,YAO Z,ZHAO W,et al. miR-21 enhances the protective effect of loperamide on rat cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation, reactive oxygen species production and apoptosis via regulating Akap8 and Bard1 expression[J]. Exp Ther Med,2019,17(2):1312-1320.
- [15] QIN L,FAN S,JIA R,et al. Ginsenoside Rg1 protects cardiomyocytes from hypoxia-induced injury through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Pharmazie,2018,73(6):349-355.
- [16] SONG H P,CHU Z G,ZHANG D X,et al. PI3K-Akt pathway protects cardiomyocytes against hypoxia-induced apoptosis by mitokatk-mediated mitochondrial translocation of pAKT[J]. Cell Physiol Biochem,2018,49(2):717-727.
- [17] 周咏梅,舒燕,唐艺加,等. microRNA-423-5p 调节 PI3K/AKT 通路在大鼠心力衰竭进展中的作用探究[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(2):128-133.
- [18] SHA M,YE J,ZHANG L X,et al. Celastrol induces apoptosis of gastric cancer cells by miR-21 inhibiting PI3K/Akt-NF- κ B signaling pathway[J]. Pharmacology,2014,93(1/2):39-46.
- [19] 黄伟. miR-21/miR-146a 抗心肌细胞凋亡作用及机制[D]. 哈尔滨:哈尔滨医科大学,2016.
- [20] MOOIJ T D,PETERSON T E,EVANS J,et al. Short non-coding RNA sequencing of glioblastoma extracellular vesicles[J]. J Neurooncol,2020,146(2):253-263.