

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者外周血环状 RNA 的表达变化

熊玮¹ 骆瑜² 刘华东¹ 刘峰¹ 李江华¹ 董少红¹

[摘要] 目的:筛选急性 ST 段抬高型心肌梗死患者外周血差异表达的环状 RNA,探讨环状 RNA 在急性心肌梗死中的作用。方法:采用环状 RNA 芯片检测 3 例急性前壁心肌梗死和 3 例冠状动脉(冠脉)正常的健康对照者外周血中环状 RNA 的表达谱,根据变化倍数和 P 值筛选差异表达的环状 RNA,通过生物信息学分析预测靶 miRNA;对筛选出来的 6 个环状 RNA,采用荧光定量 PCR 方法检测其在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者(22 例)和正常对照患者(21 例)外周血中的水平。结果:在 882 个环状 RNA 中,急性前壁心肌梗死患者外周血中有 460 个(52.2%)表达上调,422 个(47.8%)表达下降;在上调的环状 RNA 中,15 个变化倍数>10.0;在下调的环状 RNA 中,14 个变化倍数>7.0。在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中对筛选出来的 6 个环状 RNA 进行检测,环状 RNA30741 的外周血表达水平显著高于正常的健康对照者($P<0.01$),生物信息学分析显示环状 RNA30741 的靶 miRNA 是小分子 RNA-21。结论:急性 ST 段抬高型心肌梗死患者外周血环状 RNA 的表达存在差异,其中环状 RNA30741 可能参与了急性 ST 段抬高型心肌梗死的病理过程。

[关键词] 急性心肌梗死;环状 RNA;基因谱;靶基因

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.008

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

The peripheral blood circularRNA profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

XIONG Wei¹ LUO Yu² LIU Huadong¹ LIU Feng¹ LI Jianghua¹ DONG Shaohong¹
(¹Department of Cardiology,²Department of Gerontology,Shenzhen People's Hospital,The Second Affiliated Hospital of Jinan Medical College,Shenzhen,518020,China)

Corresponding author:XIONG Wei,E-mail:xw0926@126.com

Abstract Objective: To detect the profile and function of circularRNA (circRNA) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Method:** The peripheral blood samples from patients with STEMI ($n=3$) and normal coronary artery ($n=3$) were collected to investigate circRNA profile by circRNA chip. The difference of circRNA was identified according to change fold as well as P value. Bioinformatics analysis was carried out to predict the target microRNA (miRNA) of circRNA. 6 circRNAs were picked for further investigation in larger samples of patients with STEMI ($n=22$) and normal coronary artery ($n=21$). **Result:** 882 circRNAs were detected by circRNA chip. Among them,460 circRNAs (52.2%) were up-regulated and 422 circRNAs (47.8%) were simultaneously down-regulated in STEMI patients. Change folds of 15 circRNAs in up-regulated circRNAs were more than 10.0,while change folds of 14 circRNAs in down-regulated circRNAs were more than 7.0. In 6 circRNAs picked for further investigation,the expression of circRNA30741 was found to significantly increased in STEMI patients ($P<0.01$),while other 5 circRNAs did not significantly vary. miRNA-21 was predicted to be the target miRNA of circRNA30741. **Conclusion:** The different expression of circRNAs occurs in STEMI patients, circRNA30741 is related to STEMI.

Key words acute myocardial infarction;circular RNA;gene profile;target microRNA

冠心病(包括急性心肌梗死)是常见的心血管疾病,也是导致我国居民死亡的主要非传染性疾病之一。我国目前有冠心病患者约 1 100 万人,每年

行冠状动脉(冠脉)介入的患者已超过 50 万例,而且冠心病的发病率和病死率正呈持续上升趋势,给我国经济和社会的持续发展带来沉重负担。冠心病的发生是环境和遗传因素共同作用的结果,是一系列基因异常表达导致的复杂病理生理过程。非编码 RNA 作为表观遗传学的重要内容,在基因表达调控、细胞生长发育、疾病发生发展中发挥了重

¹深圳市人民医院心内科 暨南大学第二临床医学院(广东深圳,518020)

²深圳市人民医院老年病科 暨南大学第二临床医学院
通信作者:熊玮,E-mail:xw0926@126.com

要作用。研究发现,非编码RNA与血脂异常、动脉粥样硬化、血栓形成、心力衰竭等心血管疾病关系密切,不仅可作为疾病的生物学标志,还有可能作为分子靶向药物用于疾病的治疗^[1-3]。环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类广泛且多样地存在于哺乳动物细胞中,具有调控基因表达作用的内源性非编码RNA。随着RNA测序技术的广泛应用和生物物理学技术的快速发展, circRNA在基因调控和疾病发生中的作用正在引起人们的重视^[4-6]。circRNA是否具有调控心血管疾病的作用目前尚不明确。本研究通过检测急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者血液中 circRNA表达谱,筛选出差异 circRNA,探讨 circRNA与STEMI的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2016-03—2016-09因胸闷、胸痛在深圳市人民医院心内科住院的患者,依据世界卫生组织的诊断标准,根据患者的症状、心电图、血清超敏肌钙蛋白(cTnI)和冠脉造影结果诊断为STEMI,共入选STEMI患者22例(STEMI组)。以同期入院行冠脉造影检查结果正常的21例患者作为对照组。排除心脏瓣膜疾病、先天性心脏病、心肌病、慢性心力衰竭、脑卒中、继发性高血压、家族性高胆固醇血症、严重肝肾肺部及甲状腺疾病、肿瘤、脓毒血症及有家族性和遗传性疾病的患者。

1.2 一般项目检测

所有患者常规检查血压,连续测量3次,取平均值。测量身高、体重,计算BMI。所有受试者空腹8h以上于清晨采集卧位肘静脉血4ml,常规测定肝功能(GPT)、肾功能(Cr)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)。两组患者的基线资料见表1。

1.3 circRNA芯片检测

试验分成急性前壁心肌梗死组(3例)及冠脉正常的健康对照组(3例),均为男性,年龄无明显差异 $[(47.32 \pm 2.06)$ 岁: (45.89 ± 1.72) 岁],共6张芯片。患者入院后30min内采外周血5ml,加入1ml Trizol, -70°C 保存送上海康成生物公司进行芯片检测;将待测样品提取总RNA,通过琼脂糖凝胶电泳检测RNA的纯度及完整性;待测样品检测合格后采用RNaseR除去样品中的线性RNA,对RNA进行cDNA扩增和荧光标记,于Agilent杂交系统进行杂交和清洗,在Axon基因芯片扫描仪上进行扫描,采用Axon GenePixPro 6.0软件分析 circRNA表达谱;以变化倍数 >2 倍、 t 检验的 P 值 <0.05 为截断点对两组患者之间的 circRNA进行筛选,根据筛选出的差异 circRNA绘制散点图和火

山图,对筛选出的差异 circRNA采用生物信息学技术预测其靶 miRNA。

1.4 血浆 circRNA检测

将研究对象入院后30min内采集的全血5ml加入1ml Trizol,常规提取总RNA,按照Prime-Script RT Master Mix试剂盒(Takara公司)说明书逆转成cDNA。以cDNA为模板,根据SYBR Premix Ex Taq II试剂盒(Takara公司)说明书进行荧光定量PCR反应,反应体系包括:SYBR[®] Premix Ex Taq[™] $2 \times 10 \mu\text{l}$, PCR前向引物 $10 \mu\text{mol/L}$ $0.4 \mu\text{l}$, PCR逆向引物 $10 \mu\text{mol/L}$ $0.4 \mu\text{l}$, ROX Reference Dye II $0.4 \mu\text{l}$, DNA模板 $0.4 \mu\text{l}$, dH_2O $8.4 \mu\text{l}$,进行PCR反应: 95°C 30 s; 95°C 5 s, 55°C 34 s,循环40次;扩增后按 95°C 15 s, 60°C 60 s, 95°C 15 s, 60°C 加热到 99°C 。引物序列: circRNA 30741前向引物: $5' \text{ATGTTTG-GCTTCCTATTTCTGG}3'$, 逆向引物: $5' \text{TGACGTGGAATCTGATTGGTT}3'$, β -actin前向引物: $\text{CATGTACGTTGCTATCCAGGC}$, β -actin逆向引物: $\text{CTCCTTAATGTCACGCACGAT}$ 。 circRNA相对表达量用公式 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算。

1.5 统计学处理

所得数据使用SPSS 12.0统计分析软件进行整理分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较首先经方差齐性检验,方差齐的组间多重比较用Bonferroni多重比较检验,方差不齐时多重比较采用Dunn's T3多重比较检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性前壁心肌梗死患者 circRNA的表达差异

采用 circRNA芯片检测急性心肌梗死患者的 circRNA表达谱,以冠脉正常者作为对照分析 circRNA的表达差异,结果显示以变化倍数 >2.0 为截断点,在总共882个 circRNA中,460个(52.2%)表达上调,422个(47.8%)表达下降;在上调的 circRNA中,15个变化倍数 >10.0 (表2);在下调的 circRNA中,14个变化倍数 >7.0 (表3)。

2.2 circRNA调控的靶 miRNA

采用生物信息学技术对 circRNA作用的靶 miRNA进行预测,根据碱基数目及与 circRNA结合的紧密程度,每个 circRNA预测出排名前5的 miRNA,结果见表4、5。

2.3 STEMI患者血浆 circRNA 30741表达升高

根据 circRNA变化倍数,结合靶 miRNA,筛选出6个 circRNA(circRNA1853、circRNA723、circRNA3069、circRNA30741、circRNA1776、circRNA1092),在STEMI患者中检测其外周血表达水平。在两组患者中,血浆 circRNA1853、circRNA723、circRNA3069、circRNA1776和 circRNA1092 mRNA的相对表达量均无明显差异,而

STEMI组外周血 circRNA30741 显著高于对照组 (1.694±0.062 : 1.024±0.044, P<0.01)。

表 1 两组患者的基线资料
Table 1 The baseline characteristics of patients

组别	年龄/岁	BMI	血压/mmHg	GPT	Cr
				/(U·L ⁻¹)	/(μmol·L ⁻¹)
对照组(21例)	62.19±2.69	24.23±2.87	83.29±2.60/138.00±4.58	20.90±1.78	91.67±5.21
STEMI组(22例)	48.68±2.53 ¹⁾	25.31±2.43	85.50±3.83/136.7±4.26	55.16±8.06 ¹⁾	97.55±11.11

组别	FBG	TG	LDL-C	UA	hs-CRP
	/(mmol·L ⁻¹)	/(mmol·L ⁻¹)	/(mmol·L ⁻¹)	/(μmol·L ⁻¹)	/(mg·L ⁻¹)
对照组(21例)	6.09±0.35	1.82±0.36	2.47±0.20	359.8±17.3	4.24±0.47
STEMI组(22例)	7.69±0.79 ¹⁾	1.57±0.19	2.82±0.13 ¹⁾	346.7±17.12	8.18±1.32 ¹⁾

1 mmHg=0.133 kPa。与对照组比较,¹⁾ P<0.05。

表 2 变化倍数>10.0的上调环状RNA
Table 2 Up-regulated circRNAs with fold change >10.0

circRNA	变化倍数	P值	类型	Chrom
Hsa-circR0000611	41.869 630 9	0.000 100 818	intronic	chr15
Hsa-circR0001853	19.350 606 9	0.000 339 134	antisense	chr9
Hsa-circR0001854	16.050 835 3	0.000 119 216	antisense	chr9
Hsa-circR0000326	15.599 819 2	0.005 131 564	intragenic	chr11
Hsa-circR0000420	15.206 158 3	0.000 188 756	intragenic	chr12
Hsa-circR0001149	14.928 126 7	0.001 575 979	intronic	chr20
Hsa-circR0030741	14.462 846 3	0.003 127 966	intragenic	chr11
Hsa-circR0000169	11.766 936 6	0.003 312 822	intragenic	chr1
Hsa-circR0000667	11.275 483 5	0.001 744 193	intragenic	chr16
Hsa-circR0000463	10.958 5	0.036 456 016	antisense	chr12
Hsa-circR0000507	10.514 685 6	0.000 677 27	intronic	chr13
Hsa-circR0001213	10.397 193 5	0.000 160 573	intronic	chr22
Hsa-circR0000430	10.142 362 9	0.000 873 945	intronic	chr12
Hsa-circR0000301	10.108 143 5	0.001 592 745	intronic	chr11
Hsa-circR0000269	10.027 421 3	0.001 410 415	intragenic	chr10

表 3 变化倍数>7.0的下调环状RNA
Table 3 Down-regulated circRNAs with fold change >7.0

circRNA	变化倍数	P值	类型	Chrom
Hsa-circR0000036	26.869 757	0.037 450 709	intronic	chr1
Hsa-circR000266	12.649 681	0.017 945 46	intronic	chr10
Hsa-circR000848	9.345 547 9	0.022 552 593	intronic	chr18
Hsa-circR000988	9.013 958 7	0.000 263 036	intronic	chr2
Hsa-circR001545	8.913 995 5	0.013 439 119	intragenic	chr5
Hsa-circR001829	8.774 627 7	0.018 226 5	exonic	chr8
Hsa-circR000442	8.423 917	0.006 500 523	intragenic	chr12
Hsa-circR000589	8.393 684 2	0.009 432 931	antisense	chr15
Hsa-circR000861	7.677 367 3	0.002 359 992	antisense	chr18
Hsa-circR000862	7.435 929 8	0.002 111 955	intronic	chr18
Hsa-circR001234	7.308 399 6	0.016 501 11	intragenic	chr22
Hsa-circR001248	7.301 820 4	0.016 395 076	intronic	chr22
Hsa-circR001013	7.102 003 2	0.007 666 353	intragenic	chr2
Hsa-circR000291	7.023 262	0.000 319 597	intronic	chr11

表 4 表达上调的 circRNA 调控的靶 miRNA
Table 4 Target miRNAs interacted with up-regulated circRNAs

circRNA	靶 miRNA
Hsa-circR0000611	miR-574-5p, miR-551b-5p, miR-377-3p, miR-133b, miR-133a-3p
Hsa-circR0001853	miR-519d-5p, miR-449c-5p, miR-645, miR-197-5p, miR-449b-5p
Hsa-circR0001854	miR-519d-5p, miR-645, miR-197-5p, miR-1224-5p, miR-603
Hsa-circR0000326	miR-338-3p, miR-9-3p, miR-16, miR-320b, miR-320a
Hsa-circR0000420	miR-651-3p, miR-580-3p, miR-561-3p, miR-153-5p, miR-183-3p
Hsa-circR0001149	miR-499a-3p, miR-449a, miR-449b-5p, miR-181b-3p, miR-181b-3p
Hsa-circR0030741	miR-21-3p, miR-655-3p, miR-568, miR-188-5p, miR-382-5p
Hsa-circR0000169	miR-190a-3p, miR-580-3p, miR-548b-5p, miR-548d-5p, miR-590-3p
Hsa-circR0000667	miR-23a-3p, miR-1224-3p, miR-23b-3p, miR-423-5p, miR-328-5p
Hsa-circR0000463	miR-627-5p, miR-550a-5p, miR-515-3p, miR-499a-3p, miR-550a-3-5p
Hsa-circR0000507	miR-769-5p, miR-153-3p, miR-449b-3p, miR-377-3p, miR-602
Hsa-circR0001213	miR-328-5p, miR-665, let-7d-5p, miR-548d-5p, miR-661
Hsa-circR0000430	miR-140-3p, miR-586, miR-630, miR-20b-3p, miR-369-3p
Hsa-circR0000301	miR-377-3p, miR-342-3p, miR-362-3p, miR-329-3p, miR-767-3p
Hsa-circR0000269	miR-619-5p, miR-452-3p, miR-378a-5p, miR-508-5p, miR-125b-5p

表 5 表达下调的 circRNA 调控的靶 miRNA
Table 5 Target miRNAs interacted with down-regulated circRNAs

circRNA	靶 miRNA
Hsa-circR000036	miR-498, miR-601, miR-328-3p, miR-129-5p, miR-433-3p
Hsa-circR000266	miR-149-3p, miR-509-5p, miR-612, miR-635, miR-330-5p
Hsa-circR000848	miR-181c-5p, miR-181b-5p, miR-181d-5p, miR-224-3p, miR-181a-5p
Hsa-circR000988	miR-142-3p, miR-212-5p, miR-224-3p, miR-512-5p, miR-599
Hsa-circR001545	miR-597-5p, miR-1224-3p, miR-17-3p, miR-485-3p, miR-874-5p
Hsa-circR001829	miR-335-3p, miR-194-5p, miR-15a-5p, miR-557, miR-548c-3p
Hsa-circR000442	miR-570-3p, miR-545-5p, miR-561-3p, miR-619-5p, miR-26b-5p
Hsa-circR000589	miR-1224-3p, miR-432-5p, miR-149-3p, miR-509-5p, miR-675-3p
Hsa-circR000861	miR-18a-3p, miR-214-5p, miR-412-3p, miR-670-3p, miR-22-3p
Hsa-circR000862	miR-608, miR-383-5p, miR-22-3p, miR-298, miR-211-3p
Hsa-circR001234	miR-330-5p, miR-619-5p, miR-665, miR-326, miR-342-5p
Hsa-circR001248	miR-432-3p, miR-149-5p, miR-890, miR-660-5p, miR-877-3p
Hsa-circR001013	miR-30d-3p, miR-185-5p, miR-30e-3p, let-7b-5p, let-7c-5p
Hsa-circR000291	miR-486-3p, miR-183-5p, miR-449c-5p, miR-873-3p, miR-186-3p

3 讨论

根据目前的研究, circRNA 具有如下特征: 大多数定位于细胞质, 序列高度保守; 比线性 RNA 更稳定, 不易被降解; 表达丰度高, 一些 circRNA 的表达水平可达到其线性异构体的 10 倍; 大多数来自蛋白质编码基因的外显子; 一些 circRNA 含有 miRNA 应答元件 (miRNA response element, MRE), 可以发挥 miRNA 海绵的作用; 大部分 circRNA 是非编码 RNA。上述特征使 circRNA 具备了成为高效内源性调控 RNA 的可能性, 几种 circRNA 分子间通过竞争性结合共同的 miRNA 来相互调控各自的表达水平, 从而实现基因表达调控的作用^[4-6]。

对 circRNA 的研究初步揭示了其在疾病发生

中的可能作用。Hansen 等^[7]发现小脑变性相关蛋白 1 基因可表达一种被称为小脑变性相关蛋白 1 反义转录物 (antisense to the cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, CDR1as, 又名 circRNA-1) 的环状天然反义转录物。与一般环状天然反义转录物通过碱基互补配对直接调控正义转录物的作用方式不同, circRNA-1 还能与 miRNA 相互作用, 并被与之完全互补的 miRNA-671 降解。在随后的研究中, Lasda 等^[8]发现, circRNA-1 包含了 miRNA-7 的约 70 个 MRE, 但却不被 miRNA-7 降解。该研究还发现, circRNA-1 在神经组织中高表达, 且定位于细胞质中。当高表达时, circRNA-1 能大量结合 miRNA-7, 抑制 miRNA-7 的活性, 导致 miRNA-7 靶标的表达水平升高; 而低表达时, circRNA-1 对 miRNA-7 的抑制作用降低, 导致

miRNA-7 靶标的表达水平降低。Burd 等^[9]发现,一种被称为 INK4/ARF 基因簇反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)的 circRNA 与动脉粥样硬化的发生相关。ANRIL 可以影响 INK4/ARF 的基因表达,使 INK4/ARF 编码的抑癌基因表达下降,诱导动脉粥样硬化的发生和进展。在一项小鼠心肌梗死模型中,circRNA-1 和 miRNA-7a 的表达均上调,miRNA-7a 通过抑制转录因子 SP1 的表达减轻心肌细胞凋亡;circRNA-1 则通过吸附 miR-7a,抑制 miR-7a 的作用,上调 SP1 的表达水平,促进心肌梗死后心肌细胞的凋亡^[10]。

本研究采用 circRNA 芯片检测了急性前壁心肌梗死患者外周血的 circRNA 表达谱,并分析了其与正常健康对照的差异。结果显示,在急性前壁心肌梗死患者外周血中,52.2%的 circRNA 表达上调,47.8%的 circRNA 表达下降。根据变化倍数,结合调控的 miRNA 筛选出 6 个 circRNA 进一步研究,发现与健康对照者相比,STEMI 患者外周血中 circRNA1853、circRNA723、circRNA3069、circRNA1776、circRNA1092 的表达水平无明显变化,而 circRNA30741 的表达水平显著增加 ($P < 0.01$)。通过生物信息学分析发现,circRNA30741 调控的 miRNA 主要包括 miRNA-21、miRNA-188、miRNA-568 及 miRNA-655。miRNA-21 是非常重要的分子 RNA,不仅与肿瘤和结缔组织病的发生相关,还在动脉粥样硬化、急性心肌梗死、心力衰竭、血管重构中起有重要作用^[11-13]。miRNA-188 等其他 miRNA 主要与肿瘤发生发展相关,是否参与动脉粥样硬化等心血管疾病尚未见研究报道^[14]。CircRNA30741 是否以及如何通过调控 miRNA-21、miRNA-188 等 miRNA 参与急性心肌梗死和冠心病目前尚不清楚。

综上所述,circRNA30741 可能通过作用于 miRNA-21 参与 STEMI 的发生,但对其具体分子机制需要进一步研究。另外,本文中纳入的样本量较小,对 circRNA30741 在急性心肌梗死患者中的具体表达水平尚需在大样本量的病例中进行确认。

参考文献

[1] Bär C, Chatterjee S, Thum T. Long noncoding RNAs in cardiovascular pathology, diagnosis, and therapy

[J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1484-1499.

- [2] Barwari T, Joshi A, Mayr M. MicroRNAs in cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(23): 2577-2584.
- [3] 李玲, 石蓓. LncRNA 在缺血性心脏病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(9): 868-872.
- [4] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(4): 205-211.
- [5] Szabo L, Salzman J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(11): 679-692.
- [6] 王晓燕, 邹云增. 环状 RNA: 心血管疾病新型标志物[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11): 1124-1127.
- [7] Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA[J]. *EMBO J*, 2011, 30(21): 4414-4422.
- [8] Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function[J]. *RNA*, 2014, 20(12): 1829-1842.
- [9] Burd CE, Jeck WR, Liu Y, et al. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(12): e1001233.
- [10] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151753.
- [11] Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 211-217.
- [12] Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating microRNA-146a and microRNA-21 predict left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2015, 132(4): 233-241.
- [13] 秦玉凤, 杨旸, 杨廷桐, 等. miRNA-21 表达对大鼠心肌梗死交界区 MHC- α mRNA 的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(3): 263-265.
- [14] Zhang H, Qi S, Zhang T, et al. miR-188-5p inhibits tumour growth and metastasis in prostate cancer by repressing LAPT4B expression [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6092-6104.

(收稿日期:2017-12-07 修回日期:2018-01-23)