

· 基础研究 ·

白藜芦醇通过调节 miR-21-5p/PDCD4 通路抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移

梁 戎*, 李兰英, 张国珍, 苏布道, 雷文秀

内蒙古自治区人民医院老年医学中心, 内蒙古 呼和浩特 010020

[摘要] **目的:**探讨白藜芦醇治疗高血压的作用靶点及相关作用机制。**方法:**利用血管紧张素 II 诱导大鼠胸主动脉平滑肌细胞 A7r5 模拟高血压时平滑肌细胞增殖细胞模型, 并使用白藜芦醇与 miR-21-5p mimic 进行干预。利用 CCK-8 实验检测 A7r5 细胞活力; 利用细胞划痕实验检测 A7r5 细胞的迁移能力; 利用 real-time PCR 技术检测 miR-21-5p 的表达; 利用 Western blot 技术检测细胞增殖相关蛋白 PCNA、Cyclin D1、CDK4 与细胞迁移相关蛋白 MMP2、MMP9、PDCD4 的表达。此外, 选取对数生长期 293T 细胞, 利用双荧光素酶报告基因检测技术验证 miR-21-5p 与 PDCD4 的靶向关系。**结果:**与正常对照组相比, 模型组细胞活力、迁移能力及增殖和迁移相关蛋白 PCNA、Cyclin D1、CDK4、MMP2、MMP9 与 miR-21-5p 的表达水平显著上调, PDCD4 蛋白的表达水平显著下降, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 白藜芦醇处理组的细胞活力、迁移能力及增殖和迁移相关蛋白 PCNA、Cyclin D1、CDK4、MMP2、MMP9 与 miR-21-5p 的表达水平显著下调, PDCD4 蛋白的表达水平显著上调, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); 而 miR-21-5p mimic 转染后细胞活力、迁移能力及增殖和迁移相关蛋白 PCNA、Cyclin D1、CDK4、MMP2、MMP9 与 miR-21-5p 的表达水平显著上调, PDCD4 蛋白的表达水平显著下降且差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 双荧光素酶检测显示 miR-21-5p 可显著抑制野生型 PDCD4 3'UTR 报告基因载体的荧光素酶活性 ($P < 0.01$)。**结论:**白藜芦醇通过调节 miR-21-5p/PDCD4 通路, 抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移, 进而对高血压起到一定的治疗作用。

[关键词] 高血压; 血管平滑肌细胞; 白藜芦醇; 微小 RNA-21-5p; 程序性细胞死亡因子 4

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)01-026-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200106

Resveratrol inhibits proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by regulating miR-21-5p/PDCD4 pathway

LIANG Rong*, LI Lanying, ZHANG Guozhen, SU Budao, LEI Wenxiu

Geriatric Medical Center, the Inner Mongolia Region People's Hospital, Huhehaot 010020, China

[Abstract] **Objective:** To explore the target and related mechanism of resveratrol in the treatment of hypertension. **Methods:** Using angiotensin II to induce rat aortic smooth muscle cells A7r5 to establish a hypertensive cell model and intervening with resveratrol and miR-21-5p mimic on this basis. CCK-8 assay was used to detect cell viability of A7r5 cells, wounding healing assay was used to detect migration ability of A7r5 cells, Real-time PCR was used to detect expression of miR-21-5p, Western blot was used to detect the expression of cell proliferation-related proteins PCNA, Cyclin D1 and CDK4, and cell migration associated proteins MMP2, MMP9 and PDCD4. In addition, the targeting relationship between miR-21-5p and PDCD4 was verified by dual luciferase reporter gene detection technology in logarithmic growth phase 293T cells. **Results:** Compared with the NC group, the cell viability, migration ability and the expression level of proliferation and migration-related proteins PCNA, Cyclin D1, CDK4, MMP2, MMP9 and miR-21-5p were significantly up-regulated, and the expression level of PDCD4 protein was significantly decreased in the NC+ model group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$); Compared with the NC+ model group, the cell viability, migration ability, and the expression level of proliferation and migration-related proteins PCNA, Cyclin D1, CDK4, MMP2, MMP9 and miR-21-5p were significantly down-regulated, and the expression level of PDCD4 protein was significantly up-regulated in the NC+ model+resveratrol

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金[2017MS(LH)0851]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liangrong5618@163.com

group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$); Compared with the NC+ model+resveratrol group, cell viability, migration ability and the expression level of proliferation and migration related proteins PCNA, Cyclin D1, CDK4, MMP2, MMP9 and miR-21-5p was significantly up-regulated, and the expression level of PDCD4 protein was significantly decreased in the miR-21-5p mimic+model+resveratrol group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The dual luciferase assay miR-21-5p significantly inhibited the luciferase activity of the wild-type PDCD4 3' UTR reporter vector ($P < 0.01$). **Conclusion:** Resveratrol inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by regulating the miR-21-5p/PDCD4 pathway, which in turn has a certain therapeutic effect on hypertension.

[Key words] hypertension; vascular smooth muscle cell; resveratrol; microRNA-21-5p; programmed cell death 4

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(01):026-031]

高血压可诱发多种临床常见疾病,其主要的病变特征之一为血管平滑肌细胞的异常增殖与迁移^[1-2],因此,寻求有效抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移的药物受到广大学者的密切关注。白藜芦醇(resveratrol, Res)是广泛存在于虎杖、决明子、红葡萄和花生等天然植物中的一种多酚类化合物,具有清除自由基、抗氧化、抗炎等多种药理活性。研究表明,白藜芦醇能够有效缓解自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞的过度增殖^[3-4],而miR-21-5p与高血压关系密切,但具体相关性尚不清楚,仍需进一步深入挖掘。本实验拟在体外应用血管紧张素Ⅱ诱导血管平滑肌细胞增殖模型的基础上,联合白藜芦醇与miR-21-5p mimic进行处理,通过观察细胞增殖与迁移情况,探讨白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移,治疗高血压的具体分子机制,为临床上合理应用白藜芦醇治疗高血压提供强有力的实验基础与理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药物与试剂

白藜芦醇(批号R8350,北京索莱宝公司):10 mg白藜芦醇加入876 μL 的DMSO,配制成50 mmol/L的储备液;血管紧张素Ⅱ(批号A9290,北京索莱宝公司);Lipofectamine 2000(批号11668-019, Invitrogen公司,美国);荧光素酶检测试剂盒(批号E1910, Promega公司,美国);丝裂霉素C(批号M0503, Sigma公司,美国);PDCD4抗体(批号12587-1-AP,湖北Proteintech公司);全蛋白提取试剂盒(批号WLA019)、PCNA抗体(批号WL02809)、Cyclin D1抗体(批号WL01435a)、CDK4抗体(批号WL02274)、MMP2抗体(批号WL01579a)、MMP9抗体(批号WL03331,辽宁万类生物公司);2 \times Power Taq PCR

MasterMix(批号PR1702,北京BioTeke公司);CCK-8试剂(批号C0037,上海碧云天公司);miR-21-5p mimic(5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3', 5'-AACAUCAUCUGAUAAGCUAUU-3')及其阴性对照NC(5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3', 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3')购自武汉金拓思生物科技有限公司。

1.1.2 细胞株

大鼠胸主动脉平滑肌细胞A7r5购自武汉普诺赛生命科技有限公司,人胚肾细胞293T购自上海中乔新舟生物科技有限公司,均用含10%胎牛血清的DMEM培养基于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱内培养。

1.2 方法

1.2.1 细胞模型的建立及实验分组^[5-6]

调整A7r5细胞密度后,接种于细胞培养板中,随机分成5组,即空白对照组、NC组、NC+模型组、NC+模型+白藜芦醇组、miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组,除空白对照组外,其余各组细胞利用Lipofectamine 2000进行转染。其中NC组细胞转染miR-21-5p阴性对照NC后,正常培养48.5 h;NC+模型组细胞转染miR-21-5p阴性对照NC 24.5 h后,使用1 $\mu\text{mol/L}$ 血管紧张素Ⅱ作用细胞24 h建立细胞模型;NC+模型+白藜芦醇组细胞转染miR-21-5p阴性对照NC 24 h后,先用50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理0.5 h^[6],再用1 $\mu\text{mol/L}$ 血管紧张素Ⅱ作用细胞24 h建立细胞模型;miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组细胞转染miR-21-5p mimic 24 h后,先用50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理0.5 h,再用1 $\mu\text{mol/L}$ 血管紧张素Ⅱ作用细胞24 h建立细胞模型;处理完毕后,收集细胞用于后续检测。

1.2.2 CCK-8检测细胞活力

各组细胞按照不同分组处理完毕后,各孔细胞加入10 μL CCK-8试剂,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱内培养1 h,然后在酶标仪上测定其在450 nm处吸

光度值,每组5个复孔。

1.2.3 细胞划痕实验检测细胞迁移能力

各组细胞按照不同分组处理完毕后,将培养基换成无血清培养基并加入1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的丝裂霉素C处理1 h,然后利用200 μL 移液器枪头造成细胞划痕,用无血清培养基清洗细胞表面1次,除去细胞碎片,显微镜下观察并拍照,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养24 h后进行拍照记录,并计算各实验组细胞迁移距离。

1.2.4 Real-time PCR检测miR-21-5p的表达水平

收集细胞样本加入1 mL TRIpure裂解,提取细胞中的总RNA,经紫外分光光度计测量RNA浓度后,将合格的RNA进行反转录,以得到对应的cDNA,用Exicycler™ 96荧光定量PCR仪进行PCR,以5S rRNA为内参。PCR反应体系:总体积为20 μL ,包括cDNA模板1 μL 、上下游引物各0.5 μL 、SYBR GREEN 0.3 μL 和2 \times Power Taq PCR MasterMix 10 μL ,其余用ddH₂O补齐。反应条件为94 $^{\circ}\text{C}$ 2 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,40个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 2 min 30 s,40 $^{\circ}\text{C}$ 5 min 30 s。正向引物序列:5'-TAGCTTAT-CAGACTGATGTTGA-3',反向引物序列:5'-GCAGGGTCCGAGGTATTC-3'。

1.2.5 Western blot检测PDCD4、PCNA、Cyclin D1、CDK4、MMP2、MMP9蛋白的表达量

各组细胞按照不同分组处理完毕后,收集细胞加入裂解液得到蛋白质抽提物,采用BCA蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度,行SDD-PAGE电泳,恒压80 V电泳2.5 h,转膜后用5%的脱脂奶粉溶液进行封闭,然后分别加入各个指标相应的一抗,于4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下过夜孵育,再分别加入二抗,于37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育45 min。进行ECL底物发光后,将胶片进行扫描,用凝胶图像处理系统(Gel-Pro-Analyzer软件)分析目标条带的光密度值。

1.2.6 双荧光素酶报告实验验证miR-21-5p与PDCD4之间的靶向结合情况

选择miR-21-5p在PDCD4 3'UTR的靶位点前后碱基序列进行克隆,并连入双荧光素酶报告载体,即野生型载体pmiGLO-PDCD4-UTRwt;另外在靶位点处行定点突变后连入双荧光素酶报告载体,即突变型载体pmiGLO-PDCD4-UTRmut。然后调整双荧光素酶实验工具细胞293T的状态,将其接种于12孔培养中,接种密度约70%,饥饿处理后,利用转染试剂将pmiGLO-PDCD4-UTRwt和pmiGLO-PDCD4-UTRmut分别与miR-21-5p mimic或NC共转染至

293T细胞中,分为PDCD4-UTRwt+NC组、PDCD4-UTRwt+miR-21-5p mimic组、PDCD4-UTRmut+NC组和PDCD4-UTRmut+miR-21-5p mimic组,转染48 h后,按照荧光素酶试剂盒说明书操作,检测各组细胞中荧光素酶的活性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,实验结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的方式表示,统计图使用Graph-Pad Prism 5.0软件进行绘制,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析,两两比较采用LSD- t 法;所有实验重复至少3次,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 白藜芦醇对细胞模型中miR-21-5p和PDCD4表达的影响

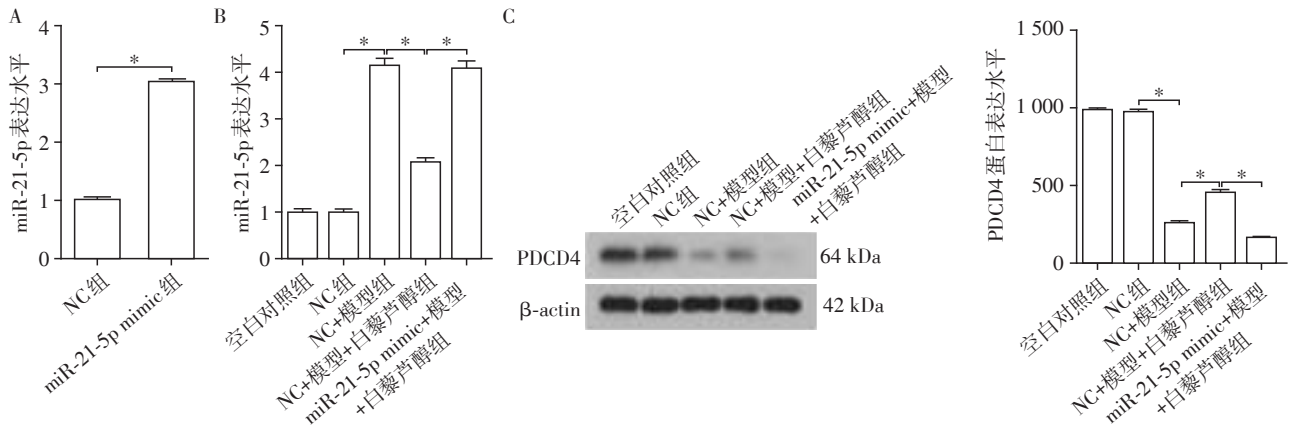
将miR-21-5p mimic或NC转染至A7r5细胞中,miR-21-5p mimic可显著上调细胞中miR-21-5p的表达水平($P < 0.001$,图1A)。利用血管紧张素II诱导平滑肌细胞增殖,同时使用白藜芦醇进行处理,检测miR-21-5p和PDCD4的表达情况,结果如图1B、C所示:与NC组相比,NC+模型组细胞中miR-21-5p的表达水平显著上调,PDCD4的表达水平显著降低;与NC+模型组相比,NC+模型+白藜芦醇组显著抑制了miR-21-5p的表达,却显著上调了PDCD4的表达;与NC+模型+白藜芦醇组相比,miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组细胞中miR-21-5p的表达水平显著上调,而PDCD4的表达水平却与之相反。

2.2 白藜芦醇与miR-21-5p对血管平滑肌细胞活力和增殖的影响

NC+模型组细胞活力高于NC组,NC+模型+白藜芦醇组的细胞活力低于NC+模型组,miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组细胞活力高于NC+模型+白藜芦醇组,且差异均具有统计学意义($P < 0.01$,图2A)。细胞增殖相关指标蛋白表达水平结果如图2B所示,与NC组相比,NC+模型组细胞中Cyclin D1、CDK4和PCNA的表达水平显著上调,与NC+模型组相比,NC+模型+白藜芦醇组显著抑制Cyclin D1、CDK4和PCNA的表达水平;与NC+模型+白藜芦醇组相比,miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组细胞中Cyclin D1、CDK4和PCNA的表达水平显著上调。

2.3 白藜芦醇与miR-21-5p对血管平滑肌细胞迁移的影响

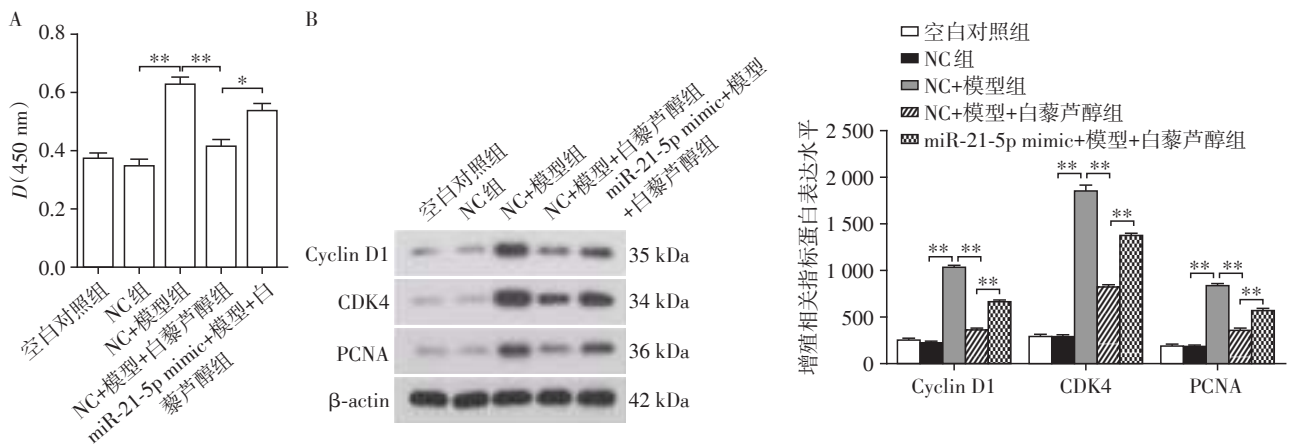
划痕实验观察处理后的A7r5细胞迁移能力,实



A: miR-21-5p mimic 可显著上调细胞中 miR-21-5p 的表达水平; B: 白藜芦醇对 miR-21-5p 表达水平的影响; C: 白藜芦醇对 PDCD4 蛋白水平的影响; 两组比较, $P < 0.001$ ($n=3$)。

图1 Real-time PCR 与 Western blot 检测细胞中 miR-21-5p 和 PDCD4 的表达水平

Figure 1 Expression levels of miR-21-5p and PDCD4 in cells were detected by real-time PCR and Western blot



A: CCK-8 检测细胞活力 ($n=5$); B: Western blot 检测增殖相关指标表达水平; 两组比较 ($n=3$), $*P < 0.01$, $**P < 0.001$ 。

图2 CCK-8 与 Western blot 分别检测细胞活力与增殖相关指标表达水平

Figure 2 Cell viability and expression levels of proliferation related indicators were detected by CCK-8 and Western blot

验结果如图 3A 所示, 空白对照组、NC 组、NC+模型组、NC+模型+白藜芦醇组和 miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组细胞迁移率分别为 $(35.75 \pm 1.85)\%$ 、 $(32.95 \pm 1.88)\%$ 、 $(63.48 \pm 3.29)\%$ 、 $(38.97 \pm 3.75)\%$ 和 $(57.22 \pm 2.30)\%$, 其中 NC 组与 NC+模型组、NC+模型组与 NC+模型+白藜芦醇组及 NC+模型+白藜芦醇组与 miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组之间差异具有统计学意义。Western blot 检测细胞迁移相关指标 MMP2 和 MMP9 蛋白的表达水平, 结果如图 3B 所示, 与 NC 组相比, NC+模型组细胞中 MMP2、MMP9 的表达水平显著上调; 与 NC+模型组相比, NC+模型+白藜芦醇组显著抑制 MMP2、MMP9 的表达水平; 与 NC+模型+白藜芦醇组相比, miR-21-5p mimic+模型+白藜芦醇组细胞中 MMP2、MMP9 的表

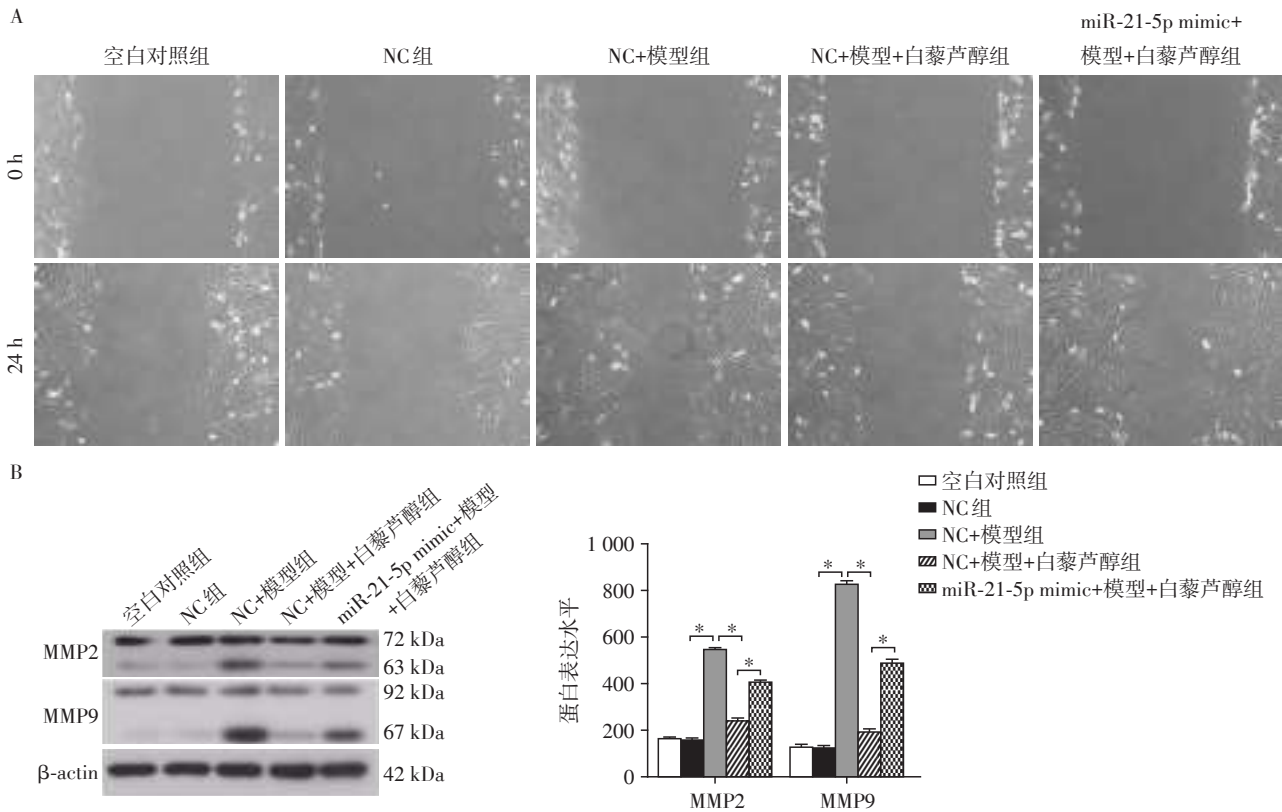
达水平显著上调。

2.4 miR-21-5p 与其靶基因 PDCD4 结合情况

选择 miR-21-5p 在 PDCD4 3'UTR 的靶位点前后 361 bp 进行克隆, 即野生型 PDCD4-UTRwt; 另外在靶位点处行定点突变 6 bp, 即突变型 PDCD4-UTRmut, 图 4 中显示部分序列信息, 标红核苷酸为结合位点及突变后位点。双荧光素酶实验结果显示, miR-21-5p mimic 可显著抑制 PDCD4-UTRwt 报告基因载体的荧光素酶活性, 而对 PDCD4-UTRmut 报告基因载体的荧光素酶活性无影响。

3 讨论

在 1992 年人们发现白藜芦醇对心脏具有保护作用, 从那时起白藜芦醇就受到了广大学者的密切

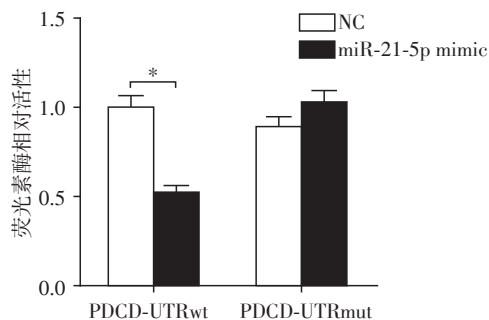


A: 细胞划痕实验观察细胞迁移能力($\times 100$); B: Western blot检测细胞迁移相关指标的表达水平; 两组比较, $^*P < 0.001 (n=3)$ 。

图3 细胞划痕实验与 Western blot 分别观察细胞迁移能力和细胞迁移相关指标的表达水平

Figure 3 Cell migration ability and expression levels of cell migration related indicators observed by cell scratch test and Western blot

PDCD4-UTRwt 5'-aguggAAUAUUCUAAUAAGCUa-3'
 miR-21-5p 3'-aguggUAGUCAGACUAUUCGAu-5'
 PDCD4-UTRmut 5'-aguggAAUAUUCUAAAUUCGAa-3'



两组比较, $^*P < 0.01, n=3$ 。

图4 双荧光素酶实验结果

Figure 4 Double luciferase experiment results

关注, 现认为白藜芦醇是预防和治疗高血压的潜在有效药物, 已经在各种高血压动物模型和少数临床实验中进行研究^[7]。血管平滑肌细胞的异常增殖与迁移为高血压的主要病变之一, 而白藜芦醇可有效抑制血管平滑肌细胞的过度增殖与迁移^[8-9], 这与本研究结果相一致, 我们利用血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖后, 发现模型组细胞的活力

明显增强, 且与细胞增殖、迁移相关指标的表达水平均显著上调, 当用白藜芦醇处理后, 细胞活力明显下降, 且缓解了与细胞增殖、迁移相关指标表达水平的异常上调, 这一结果在细胞水平进一步证实了白藜芦醇对高血压具有一定治疗作用。白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移的具体的分子机制尚不够清楚, 仍需进一步探究。

microRNA (miRNA) 与多种心血管相关疾病的发生与发展密切相关^[10], 研究表明, miR-21-5p 往往在高血压动物与人的血浆和组织中呈现异常高表达, 并与血管平滑肌细胞的增殖情况密切相关^[11-12], 同时发现, 白藜芦醇可通过抑制 miR-21-5p 的表达, 进而降低前列腺癌细胞的生长与转移^[13]。本研究发现 miR-21-5p 在模型细胞中表达水平显著上调, 且白藜芦醇可有效缓解 miR-21-5p 这种异常上调, 这一研究结果与前人研究报道相符合。另外, 我们还发现白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移的作用可被 miR-21-5p 部分破坏, 以上提示白藜芦醇可能通过 miR-21-5p 发挥治疗高血压的作用。

一般认为 miRNA 可与其下游靶基因 3' UTR 区

域相结合,并引导沉默复合物,从而降解其靶基因的 mRNA 或抑制其翻译,进而下调靶基因的表达水平,发挥相应的生物学功能^[14]。研究发现,miR-21-5p 可通过靶向结合 PDCD4 参与心肌缺血性损伤及心肌细胞凋亡等过程^[15-16],且白藜芦醇可增加前列腺癌中 PDCD4 的表达^[17]。本研究结果显示 PDCD4 在模型细胞中被显著下调,而白藜芦醇可缓解由血管紧张素 II 引起的 PDCD4 异常下调,但 miR-21-5p mimic 在一定程度上逆转了白藜芦醇对 PDCD4 异常下调的缓解作用。此外,我们还采用双荧光素酶实验在体外直接验证 miR-21-5p 可与 PDCD4 3'UTR 区域靶向结合。

综上所述,白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移,发挥治疗高血压的作用,其可能的分子机制是通过调节 miR-21-5p/PDCD4 通路,这一结果可为临床上更合理地利用白藜芦醇治疗高血压提供一定的理论依据。

【参考文献】

- [1] GERTHOFFER W T. Mechanisms of vascular smooth muscle cell migration[J]. *Circ Res*, 2007, 100(5):607-621
- [2] 赵京山,杨瑞萍,魏彦茹,等.血管平滑肌细胞在高血压中的作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(6):520-523
- [3] ALMAJDOOB S, Hossain E, Anand-Srivastava M B. Resveratrol attenuates hyperproliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats: Role of ROS and ROS-mediated cell signaling[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 101:48-56
- [4] CHEN C, LU C, QIAN Y, et al. Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17737
- [5] LIAO W, FAN H, WU J. Egg white-derived antihypertensive peptide IRW (Ile-Arg-Trp) inhibits angiotensin II-stimulated migration of vascular smooth muscle cells via angiotensin type I receptor[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(20):5133-5138
- [6] LIN X, CHENG C, ZHONG J, et al. Resveratrol inhibits angiotensin II induced proliferation of A7r5 cells and decreases neointimal hyperplasia by inhibiting the CaMK II HDAC4 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):1007-1014
- [7] INTAPAD S. Reprogramming essential hypertension: The role of resveratrol [J]. *Hypertension*, 2016, 67(5):829-830
- [8] GUAN Z, SHEN L, LIANG H, et al. Resveratrol inhibits hypoxia-induced proliferation and migration of pulmonary artery vascular smooth muscle cells by inhibiting the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1653-1660
- [9] 彭 韬,李庆平.粉防己碱对肾性高血压大鼠小血管重构的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2003, 23(1):8-10
- [10] 孟 荔,史爱武.微小RNA在心血管疾病中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(4):562-568
- [11] LI X, WEI Y, WANG Z. microRNA-21 and hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(9):649-661
- [12] LI F, WANG J, ZHU Y, et al. SphK1/S1P Mediates PDGF-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via miR-21/BMPRII/Id1 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1):487-500
- [13] SHETH S, JAJOO S, KAUR T, et al. Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/microRNA-21 pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51655
- [14] 陈 婕. KIAA2018 在骨肉瘤中的作用及其调控 miRNAs 的鉴定[D]. 华中师范大学, 2015
- [15] HAO L, WANG J, LIU N. Long noncoding RNA TAL-NEC2 regulates myocardial ischemic injury in H9c2 cells by regulating miR-21/PDCD4-mediated activation of Wnt/beta-catenin pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8):12912-12923
- [16] XIAO J, PAN Y, LI X H, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4 [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6):e2277
- [17] AL AAMERI R F H, SHETH S, ALANISI E M A, et al. Tonic suppression of PCAT29 by the IL-6 signaling pathway in prostate cancer: Reversal by resveratrol [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177198

【收稿日期】 2019-06-10