

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.046

· 专论与综述 ·

微小 RNAs 在心力衰竭炎症机制中作用的研究进展 *

王 彬 杨 巍[△] 高成芳 尹小雪 李歆跃

(哈尔滨医科大学附属第一医院 心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:微小 RNA 是一组高度保守的长度约 22 个核苷酸非编码 RNA,通过靶定相应的互补序列导致信使 RNA 的沉默,下调或者抑制翻译以调节基因和蛋白的表达。心力衰竭进程中存在慢性炎症激活和 microRNA 的异常表达,其中 TLR4 通路和 NF- κ B 通路被广泛研究和认同,炎症因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 参与心力衰竭的炎症激活过程,并且可以通过多种通路导致心肌细胞肥大,纤维化及凋亡,炎症因子激活、炎症通路中间因子及疾病进展形成复杂的病理网络,最终导致心肌功能紊乱和减退;microRNA 可通过部分结合 mRNA 靶定部分在转录水平上抑制蛋白合成,参与心力衰竭炎症通路的整个过程,这一调节机制在心肌肥大、心力衰竭等多种心脏疾病中的作用逐渐被阐明。本文旨在总结微小 RNAs 在心力衰竭炎症机制中作用的研究进展,寻找微小 RNA 与心力衰竭中炎症激活过程的联系。

关键词:微小 RNA;心力衰竭;炎症

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)07-1379-03

Effect of the MicroRNAs on the Inflammation Mechanism of Cardiac Failure*

WANG Bin, YANG Wei[△], GAO Cheng-fang, YIN Xiao-xue, LI Xin-yue

(Department of cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: MiRNAs are a recently discovered class of highly conserved endogenous small non-coding RNAs, ~22 nucleotides in length, that regulate gene and protein expression by binding to partially complementary sequences of mRNA, chronic immune activation and aberrant microRNA (miRNA) expression are present in the progress of a failing heart, the TLR4 and NF- κ B pathway has been widely discussed and accepted, Inflammatory cytokines such as IL-1, 6, TNF involved in heart failure inflammatory activation process. Through a variety of pathways leading to cardiac hypertrophy, fibrosis and apoptosis, inflammation factor activation, inflammatory pathways intermediate factor and disease progress form a complex network, eventually leading to myocardial dysfunction and deficiency, miRNA translationally repress protein synthesis by binding to partially complementary sequences of mRNA, play a role in the entire process of the inflammation pathway in heart failure. This adjustment mechanism is increasingly clear in cardiac hypertrophy, heart failure and other heart disease. This paper aims to summarize microRNAs participated in two kinds of pathological process and discuss the involvement between microRNAs and the inflammatory activation process in heart failure.

Key words: MiRNA; Heart failure; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1379-03

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,其不良预后及居高不下的死亡率目前仍然是世界性难题,心力衰竭中炎症激活的作用已被广泛研究和认同。炎症因子的激活、炎症通路中间因子及疾病进展形成复杂的网络。微小 RNA 是一组高度保守的长度约 22 个核苷酸非编码 RNA,通过靶定信使 RNA 的互补序列来调节基因表达,通过与靶定的相关基因或相关蛋白相互影响,形成机体生理和病理调节的复杂网络,其病理生理意义越来越受关注。近年来,研究证明微小 RNA 参与炎症激活的复

杂网络的多个环节,对疾病进展具有重要的调节作用。本文旨在总结参与炎症和心力衰竭过程的微小 RNA,并寻找微小 RNA 在心力衰竭中炎症激活过程中的作用。

1 心力衰竭和免疫系统

包括心脏在内的许多器官及组织内均存在白细胞,但是白细胞在心力衰竭中的作用知之甚少。过去的几十年,研究者一直关注免疫系统在心力衰竭中的作用,Devaux 等发现与健康

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30870622)

作者简介:王彬(1986-),男,学士,心力衰竭的诊断及治疗,E-mail:iyaha2009@163.com

[△] 通讯作者:杨巍,男,主任医师,硕士生导师,心血管疾病的诊断及介入治疗,

E-mail:hydyangwei@tom.com

(收稿日期:2013-07-17 接受日期:2013-08-11)

对照组相比,心力衰竭末期的患者存在大量增生的白细胞,提示其可能与心力衰竭患者心肌结构的紊乱有关^[1]。研究显示,心力衰竭患者有持续免疫激活的特征,促炎因子与病理性肥大发展相关^[2],细胞因子属于低分子量的激活蛋白家族,藏于包括心肌细胞,免疫细胞在内的多种细胞里,作为旁分泌和自分泌的过程的调节者,心肌损伤引起的短期的促炎因子激活可能是保护性的,但却以长期的损害作用作为代价,用低剂量的 LPS 预处理离体大鼠心脏引起的心肌细胞细胞因子的释放,在缺血再灌注损伤之前可以保护心脏功能,然而长期的细胞因子表达可能引起有害作用,血管紧张素 II、TNF- α 、TLR4 和 NF- κ B 不仅是心力衰竭的标记物,还可通过(JNK)/p38 通路引起心肌细胞凋亡和纤维化等。

2 参与心力衰竭的炎性因子及其调节蛋白

2.1 TNF- α 、IL-1 协同抑制心脏功能

TNF- α 、IL-1 是巨噬细胞、T 细胞和树突样细胞产生的细胞因子,通过诱导邻近 T 细胞的激活吞噬致病物质形成正反馈环路,除了免疫细胞,损伤和压力负荷下的心肌细胞也可以合成 TNF- α 、IL-1,损伤心肌表达的这些促炎因子的作用有待阐明。体外实验显示 TNF- α 可导致大量心肌细胞的凋亡,通过 15 天的病理剂量的 TNF- α 灌注心肌肥大模型鼠实验显示 TNF- α 会导致左室功能减低和左室扩大^[3]。另外,显著重构的心脏中证实有 TNF- α 的高表达,在人体中,TNF- α 以及可溶性 TNF- α 受体 1、2 可作为心力衰竭的标志物,第一阶段的临床试验显示 3 个月的 TNF 拮抗剂伊纳溪铺治疗对于左室结构和功能有改善^[4],然而一阶段的两个独立大型临床试验均不能证实 TNF- α 拮抗剂的有益作用,也许是拮抗剂的特异性过强,同时抑制许多种促炎因子不失为一种更好的方法。

促炎因子 IL-1 与 TNF- α 在功能上有很大的重叠,均与缺血再灌注损伤中心肌细胞的功能减低和死亡有关,IL-1 具有 TNF- α 的大部分功能,二者在功能上协同一致,这些细胞因子的刺激可使体外培养的大鼠心肌细胞收缩功能减低^[5]。

2.2 IL-6 协同其他炎症因子参与心力衰竭过程

IL-6 作为转录因子 NF- κ B 的靶点,是心脏组织中主要的促炎因子成员之一,根据 Seta 等的关于炎症因子的假说,心力衰竭的进展是因为促炎因子加重血流动力学异常或者直接导致心肌细胞死亡。心功能紊乱的患者存在 IL-6 表达升高,且血清的 IL-6 水平与心力衰竭的危险性相关,IL-6 隐匿于心肌细胞和心肌纤维母细胞中,与其他炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 一起应答心肌细胞损伤^[6,7]。

心脏中的 IL-6 信号协同 IL-1 和 TNF 等其他信号通路,通过两种不同的方式发挥其促炎作用,通过 IL-6 膜受体作用的称为经典通路,而通过可溶性 IL-6 受体发挥作用的称为反式信号通路,两条通路都通过靶定 GP130 产生下游信号,但是只有 GP130 和可溶性可溶 IL-6 受体可以通过 STAT3 导致心肌细胞的肥大和功能紊乱^[8]。

2.3 TLR4 是心肌细胞免疫的关键调节者

近年来,研究发现 TLR4 通路对心肌肥大起重要的调节作用,有证据表明 TLR4 缺陷鼠在 LPS 刺激后不引起左心室功能紊乱,而野生型鼠则有明显的左心室舒缩功能的减低^[9],另外,

与野生型鼠相比,TLR4 缺陷鼠心梗后梗死面积相对小并且更多的保留左室功能。然而,TLR4 信号对于心肌功能的抑制仍有争议,Tavener 等报道 TLR4 对于心肌功能紊乱的主要调节作用依赖于免疫系统。人体试验中,有报道证实加重的心力衰竭患者心脏中 TLR4 的表达升高,TLR 信号通路引起的心肌炎症最终导致心肌和免疫细胞的 NF- κ B 激活^[9],而 NF- κ B 对于心肌死亡、炎症反应和细胞生存的相关基因的表达至关重要,TLR4 通路引起 NF- κ B 的激活并牵涉髓样分化蛋白因子 88 (MyD88)、IL-1 受体相关激酶 1 (IRAK-1)、TNF 受体相关因子 6、NF- κ B 诱导激酶、生长转化因子激酶 1 (TAK1) 和 I κ B 激酶复合物等一系列炎症相关因子的分泌和释放^[10]。阻滞 TLR4 通路下游心肌特异性抑制物 MyD88 可减少大鼠心肌肥大、凋亡并提高心肌功能,进一步的证实 TLR4/NF- κ B 信号通路在心肌功能紊乱的过程中的作用。另外,MyD88 缺陷鼠可以防止自身免疫引起的心肌细胞死亡也证实了 MyD88/IL-1 信号在固有免疫和心力衰竭中相应的免疫反应的作用。

2.4 NF- κ B 是心脏炎症信号的主要作用分子

NF- κ B 是 TLR4 下游主要分子效应器,是促进 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子高表达核内转录因子,短期的 NF- κ B 引起的促炎因子的上调对心脏病毒性感染是有益的,因为促炎因子引起粘附因子和趋化因子的表达升高,这些因子会吸引巨噬细胞和 NK 细胞向病灶转移,从而抑制体内病毒复制,同时还会上调抑制病毒复制的 NO 合酶的合成^[11]。然而长期的促炎因子激活则有害,在大鼠实验中,抑制 NF- κ B 的大鼠心肌梗死面积明显减少,提示 NF- κ B 对病变心脏的不利方面,在心力衰竭病人中也观察到了 NF- κ B 的激活和增多。这些结果提示心肌肥大和心力衰竭炎症反应中 NF- κ B 的重要作用,尽管短期的刺激可以保护心肌,然而长期的 NF- κ B 刺激则可能通过上调促炎因子扩大心肌的损伤。

3 心力衰竭过程中与炎症相关的微小 RNA 的作用

微小 RNA 是一组高度保守的长度约 22 个核苷酸非编码 RNA,通过靶定相应的互补序列导致信使 RNA 的沉默,下调或者翻译抑制以调节基因和蛋白的表达。微小 RNA 可以调节人体总基因的 30%-50% 的表达,大部分微小 RNA 有多个靶基因,而一种信使 RNA 又往往由多个微小 RNA 调节,形成复杂的关系网,微小 RNA 作为动脉粥样硬化、心律失常、心肌肥大、心力衰竭等多种心脏疾病的重要调节者的作用日益凸显,它们参与细胞衰老、炎症和心血管疾病的整个环节。通过微小 RNA 微点阵分析技术发现心力衰竭患者中微小 RNA,如 miR-1、-29、-30、-133 和 -150 是下调的,而 miR-21、-23a、-125、-146、-155、-195、-199 和 -214 是上调的^[12],微小 RNA 参与炎症反应的各个环节,某些微小 RNA 对于心脏发育至关重要,如心脏特异性 Dicer 蛋白的缺失可以导致幼鼠死亡;微小 RNA 对心脏泵功能的维持也至关重要,敲除成年大鼠的 Dicer 或者 DCGR8 基因可以导致明显的心肌细胞肥大,纤维化。

3.1 miR-155 在免疫系统中有促炎作用,可能与心力衰竭有关

哺乳动物的免疫系统存在大量的 miR-155 并发挥重要的作用,有研究显示沉默 miR-155 的大鼠模型中抗炎因子 TH2 有上调的趋势,此外,另一项研究也表明了 miR-155 的促炎作

用,沉默 miR-155 的大鼠明显比对照组更能抵抗脑脊髓炎引起的炎症反应^[13]。在心血管环境中,人血管内皮和平滑肌细胞中,miR-155 可以抑制血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)的表达,AT1R 与高血压患者的不良预后的风险相关,暗示 miR-155 很可能通过调节其靶基因 AT1R 发挥作用。不同物种 miR-155 靶定 AT1R 的位点不同,尽管心肌细胞中不存在 miR-155,小鼠心力衰竭中 miR-155 的表达是升高的^[14],提示心力衰竭中非心肌细胞源性的 miR-155 的作用,这种作用可能源于心力衰竭过程中的炎症反应。

3.2 miR-146a/b 在单核细胞和心肌细胞中表达并阻断病理信号

miR-146a/b 在心脏组织中的表达很丰富,Dicer 蛋白特异缺失的大鼠心肌细胞中的上调提示了其非心肌源性,起初是 taganov 等人发现内毒素刺激的单核细胞中 miR-146a/b 的表达升高,同时也导致 NF- κ B 和肿瘤坏死因子表达的下降,而 NF- κ B 和肿瘤坏死因子又是炎症反应通路中的关键信号因子,这样就形成了一个反馈环,miR-146a/b 作为固有免疫反应中促炎反应因子肿瘤坏死因子,白介素 -1 和白介素 -6 的负反馈调节者,有研究表明其在阿霉素诱导的心力衰竭模型中表达升高,并通过抑制心肌细胞生长的重要蛋白 NRG-1 的受体 ErbB-2 和 ErbB-4 导致心力衰竭^[15]。最近有研究表明在敲除 Dicer 的幼鼠和成年鼠心力衰竭模型中,miR-146a/b 的表达上调。因此,miR-146a/b 可能在免疫细胞和心肌细胞中都有重要的调节作用。

3.3 miR-233 的心肌保护作用和抗炎功能

miR-233 曾经被视为特异骨髓细胞家族一员,miR-223 缺陷鼠体内粒细胞数量、分化和激活的增高,导致炎症反应和组织损伤的扩大,miR-223 因而被看作是粒细胞生成和炎症反应的调节者^[16]。在心肌细胞中,miR-223 上调 Glut4 的表达来调节心脏的糖代谢,可能是糖尿病所致心力衰竭中心肌细胞糖代谢的调节者,有研究显示 II 型糖尿病患者 miR-223 和 Glut4 显著升高,同时在心肌梗死和心肌缺血动物模型中可以观察到 miR-223 的表达升高,心肌梗死和心肌缺血发生时人类心脏糖摄取升高,Glut4 因 miR-223 的诱导而升高,导致心肌细胞中葡萄糖的升高。miR-223 可能正是通过上调 Glut4 的表达来调高糖摄取参与心血管事件中的心肌保护机制。因此,miR-223 通过加强糖代谢和抑制粒细胞生成起到心肌保护和抗炎作用,期待从未来探究心力衰竭炎症反应过程与 miR-223 联系报道得到进一步证实。

3.4 miR-21 的表达可能与心脏肥大信号和心力衰竭有关

miR-21 在多种癌症中的表达是升高的,而且与 miR-155 一样在单核细胞分化和心脏病炎症的病理中都起重要作用,最近心脏纤维化和心力衰竭方面的研究较多,Thum 等人揭示出它是通过抑制 SPRY1 蛋白的表达来调节信号外调节激酶 - 丝裂原活化激酶(ERK-MAPK)信号通路,并导致心肌纤维化和心力衰竭^[17],体外实验中沉默 MIR-21 可以保护压力负荷型心力衰竭过程中心肌肥大和功能紊乱,然而最近 Patrick 等人发现 miR-21 表达上调并不是心肌肥大,纤维化和功能紊乱的必须环节。因此,miR-21 在心力衰竭中的作用目前仍不明了。

3.5 心力衰竭中 miR17-92 家族成员的表达升高

miR17-92 簇是转录后的簇集,其表达可抑制 BIM 和 p21 蛋白,导致淋巴细胞增殖紊乱和自身免疫激活,还可调节造血系统和免疫功能,在心肌发育过程中起重要的作用^[18]。定向抑制 miR17-92 可导致新生鼠心肺缺失并死亡。有报道称参与病理重构相关的结缔组织生长因子(CTGF)也是其靶蛋白^[19],这种细胞因子与血管紧张素 II 所致的心肌纤维化、心肌肥大密切相关^[20]。

4 展望

微小 RNA 参与心力衰竭过程的多个环节,在心力衰竭的炎症机制中起到了重要的调节作用,通过调节靶基因或相关蛋白,形成机体生理和病理调节的复杂网络,其病理生理意义越来越受关注,同时为心力衰竭的早期诊断和治疗探索出一条新路,循环中微小 RNA 的上调或者下调也许可以成为心力衰竭患者早期诊断的生物学标准,也许通过特异的沉默或者过表达某种微小 RNA 来达到治疗心力衰竭的目的,但这些仍然需要更多、更广泛、更深入的研究,虽然离我们很遥远,但是相信随着对 miRNA 研究的深入,miRNA 很可能为心力衰竭的防治带来新的希望。

参考文献(References)

- [1] Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure [J]. *Circulation*, 2007, (116): 258-267
- [2] Cheng Y, Ji R, Yue J, et al. MicroRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? [J]. *Am J Pathol*, 2007, (170): 1831-1840
- [3] Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart[J]. *Am J Physiol HeartCirc Physiol*, 2009, (296): H1-12
- [4] Mann DL, Topkara VK, Evans S, et al. Innate immunity in the adult mammalian heart: for whom the cell tolls [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2010, (121): 34-50
- [5] Anker SD, Coats AJ. How to recover from renaissance The significance of the results of recover, renaissance, renewal and attach[J]. *Int Cardiol*, 2002, (86): 123-130
- [6] Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function [J]. *Circ Res*, 2004, (95): 114-153
- [7] Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Y, et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure[J]. *Curr Opin Cardiol*, 1997, (12): 218-223
- [8] Szabo-Fresnais N, Lefebvre F, Germain A, et al. A new regulation of IL-6 production in adult cardiomyocytes by beta-adrenergic and IL-1 beta receptors and induction of cellular hypertrophy by IL-6 trans-signalling[J]. *Cell Signal*, 2010, 22: 1143-1152
- [9] Haasch D, Chen YW, Reilly RM, et al. T cell activation induces a noncoding RNA transcript sensitive to inhibition by immunosuppressant drugs and encoded by the proto-oncogene, BIC[J]. *Cell Immunol*, 2002, (217): 78-86
- [10] Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock[J]. *Immunol*, 2007, (179): 5082-5089

- 2013, (39): 6902-6907(In Chinese)
- [4] Chen Xiang-yang, Guo Kai-jin, Dong Qi-rong, et al. Effect of diphosphonate on biochemistry change in subchondral bone of unstable rabbit knee joints[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2012, 32(4): 362-368(In Chinese)
- [5] Liu Ying, Zhang Xiao, Zhang Guang-feng, et al. Effects of glucocorticoid and bisphosphonates on Hedgehog signaling pathway in human bone mesenchymal stem cells and bone tissue [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2013, 17(11): 760-763(In Chinese).
- [6] Duan Ji-qiang, Wang Chen. Research on mechanism relating to facilitating fracture-healing by bisphosphonate [J]. International Journal of Orthopaedics, 2009, 30(4): 249-251(In Chinese)
- [7] Koçer G, Nazıroğlu M, Çelik Ö, et al. Basic fibroblast growth factor attenuates bisphosphonate-induced oxidative injury but decreases zinc and copper levels in oral epithelium of rat [J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 153(1-3): 251-256
- [8] Wang Nan. A preliminary study on the fiber porous titanium microspheres in the repair of bone defect [D]. Shanghai Jiao Tong University, 2009(In Chinese)
- [9] Liu Feng. Experimental study on Revision osseointegration periprosthetic osteolysis after promoting bisphosphonates [D]. Kunming Medical University, 2012 (In Chinese)
- [10] Yan Meng-ning, Dai Ke-rong, Tang Ting-ting, et al. The effects of BMP-2 gene medication on the reconstruction of osteolytic bone defect around implant [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2008, 25(6): 702-704(In Chinese)
- [11] Gao Ying, Zhang Hai-bo, Hu Jing, et al. Study on the Effect of Control-released Basic Fibroblast Growth Factor on Bone-implant Integration[J]. Journal of Oral Science Research, 2012, 28(10): 991-993(In Chinese)
- [12] Wang Tian-xiang, Li Chao, Zou Gao-feng, et al. Experimental study of concentrate growth factor promotes repair of peri-implant bone defect in dogs [J]. China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2013, 11(3): 199-203(In Chinese)
- [13] Chen Bo-ling, Xie Deng-hui, Ning Cheng-yun, et al. Effects of surface modification and nanometer material on bone-prosthesis osteointegration in osteoporosis models [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(25): 4811-4814 (In Chinese)
- [14] Fan Cun-quan, Li Jia-shun, Xu Guo-hua, et al. Nanostructured coating modifications for titanium implant surfaces to improve osseointegration [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(34): 6753-6756(In Chinese)
- [15] Zhao Wang, Liu Xu-hui, Liu Wei-xian, et al. Repairing of dog peri-implantitis bone defects using osteoinduction active material compounded with platelet-rich plasma [J]. Stomatology, 2009, 29(4): 183-185, 224(In Chinese)
- [16] Wang Yi, Tan Yan-bin, Yang Qing-ming, et al. Experimental study on the osteointegration of nanophase hydroxyapatite biograde-coated implants[J]. Chinese Journal of Surgery, 2005, 43(20): 1336-1339(In Chinese)
- [17] Huang Cheng-long, Zhao Chang-li, Han Pei, et al. Histological and biomechanical evaluation in the interface between nano-surface titanium alloy implants and bone[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(21): 3867-3870(In Chinese)
- [18] Chen Guo-jing, Wang Zhen, Yuan Wei, et al. Study on the Osseointegration Capability of a Bone-anchored Titanium Alloy Implants Treated by Bioactive Ceramic Prosthetic Coatings [J]. Science Technology and Engineering, 2008, 8(4): 897-901, 907(In Chinese)
- [19] Liao Zhuang-wen, Bai Bo, Yin Zhi-xun, et al. Histology study of rhBMP-2/CPC used in repairing the femoral bone defects in femoral revision [J]. Chinese Journal of Joint Surgery (Electronic Version), 2008, 2(6): 649-654(In Chinese)
- [20] Zhang Shao-yun, Mi Zhen-guo, Su Xiao-san, et al. Proliferation of $\gamma\delta$ T cells induced by IL-2 and bisphosphonates-treatment in patients with cancer [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2007, 27(9): 843-846(In Chinese)

(上接第 1381 页)

- [11] Da Costa Martins PA, Bourajjaj M, Gladka M, et al. Conditional dicer gene deletion in the postnatal myocardium provokes spontaneous cardiac remodeling[J]. Circulation, 2008, (118): 1567-1576
- [12] Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, (105): 13027-13023
- [13] Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/ TNF- α stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock [J]. Immunol, 2007, (179): 5082-5089
- [14] Martin MM, Buckenberger JA, Jiang J, et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding[J]. Biol Chem, 2007, (282): 24262-24269
- [15] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, (103): 12481-12486
- [16] Fazi F, Racanicchi S, Zardo G, et al. Epigenetic silencing of the myelopoiesis regulator microRNA-223 by the AML1/ETO oncoprotein[J]. Cancer Cell, 2007, (12): 457-466
- [17] Hashimi ST, Fulcher JA, Chang MH, et al. Micro RNA profiling identifies miR-34a and miR-21 and their target genes JAG1 and WNT1 in the coordinate regulation of dendritic cell differentiation [J]. Blood, 2009, (114): 404-414
- [18] Baltimore D, Boldin MP, O Connell RM, et al. MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function [J]. Nat Immunol, 2008, (9): 839-845
- [19] Ernst A, Campos B, Meier J, et al. De-repression of CTGF via the miR-17-92 cluster upon differentiation of human glioblastoma sphere cultures[J]. Oncogene, 2010, (29): 3411-3422
- [20] Schellings MW, Vanhoutte D, van Almen GC, et al. Syndecan-1 amplifies angiotensin II-induced cardiac fibrosis. Hypertension, 2010, (55): 249-256