

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.012

miR-188-5p 对肾间质纤维化过程中 MMP-13 表达的影响*

杨海¹ 钱静¹ 蒋小琴¹ 舒荣文² 王讯¹

(1 解放军一七一医院内三科 江西九江 332000; 2 解放军南京军区总院保健科 江苏南京 210002)

摘要 目的:探讨 miR-188-5p 对肾间质纤维化过程中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达的影响。方法:采用 TGF- β 1 诱导肾小球系膜细胞(Mesangial cells, MC)纤维化,观察纤维化过程中 miR-188-5p 和 MMP-13 的表达变化;通过报告基因实验研究 miR-188-5p 对 MMP-13 的调控作用;通过脂质体转染的方法将人工合成的 miR-188-5p mimics/inhibitor 转入细胞内增加或减少 miR-188-5p 的表达,进一步观察 miR-188-5p 对 MMP-13 表达的影响。结果:TGF- β 1 诱导肾小球系膜细胞纤维化后 miR-188-5p 的表达明显升高,而 MMP-13 表达下调;报告基因实验表明 miR-188-5p 对 MMP-13 的表达有明显的调控作用,减少 miR-188-5p 的表达后 MMP-13 的表达上调,而增加 miR-188-5p 的表达后 MMP-13 的表达下调,呈明显负性调控。结论:在肾间质纤维化过程中,miR-188-5p 可能通过抑制 MMP-13 的表达而发挥促纤维化的作用,本研究为肾间质纤维化的治疗提供了新的靶点。

关键词: 肾间质纤维化;基质金属蛋白酶;miR-188-5p

中图分类号: Q95-3; R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)15-2848-05

Effect of miR-188-5p on the Expression of MMP-13 During Renal Interstitial Fibrosis in Mice*

YANG Hai¹, QIAN Jing¹, JIANG Xiao-qin¹, SHU Rong-wen², WANG Xun¹

(1 The Third Clinical Department Of Medicine, PLA 117th hospital, Jiujiang, Jiangxi, 332000, China;

2 Health Care Dept., Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu, 210002, China)

ABSTRACT Objective: To explore the role of miR-188-5p on the expression of matrix metalloproteinases 13 (MMPs-13) during renal interstitial fibrosis in mice. **Methods:** Mice renal mesangial cells (MC) were treated with TGF- β 1 at concentration of 2ng/ml for 24h, then the mRNA and protein level of miR-188-5p and MMP-13 were tested. Next, reporter gene experiment was used to verify the effect of miR-188-5p on the regulation of MMP-13. In order to observe the effect on MMP-13, level of miR-188-5p in MC cell were then up/down regulated by mimics/inhibitor through Lipofectamine transfection. **Results:** TGF- β 1 increased the expression of the miR-188-5p, while the mRNA and protein level of MMP-13 were reduced. Reporter gene experiment confirmed the negative regulation of miR-188-5p on MMP-13 expression. Up-regulation of miR-188-5p could inhibit the expression of MMP-13, while down-regulation of miR-188-5p could increase the level of MMP-13. **Conclusion:** In renal interstitial fibrosis, miR-188-5p may play a fibrogenic role by down-regulating the expression of MMP-13. This study provided a new therapeutic target for renal interstitial fibrosis.

Key Words: Renal interstitial fibrosis; Matrix metalloproteinases; miR-188-5p

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)15-2848-05

前言

肾间质纤维化是临床上大部分肾脏疾病的终末阶段,主要的病理表现为由肾脏基质蛋白合成增加和/或降解抑制,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积^[1-3],以及上皮细胞的间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)^[4,5]。近年来,随着研究的不断深入,ECM 降解因子基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在肾间质纤维化过程中的作用受到学者们的广泛关注^[6,7],成为肾间质纤维化形成机制的研究热点。

miRNA 是一类保守的含有 18-23 个核苷酸的非编码

RNA,可以对基因表达进行转录后调控,常以不完全互补的碱基配对方式来识别靶分子的 3' UTR (untranslated region),使靶分子的 mRNA 降解或抑制其翻译^[8,9]。miRNA 广泛存在于多种脏器中,通过调控目的蛋白的表达,在生物发育、病毒防御、肿瘤形成和纤维化等方面发挥重要作用。已有研究证实,miRNA 作为一种重要的调控因子在心^[10]、肺^[11]、肝^[12]、皮肤^[13]等组织纤维化过程中发挥重要作用,同时 miRNA 也通过转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)通路调控肾间质纤维化^[14]。本课题前期在建立的小鼠单侧输尿管梗阻模型(unilateral ureteral obstruction, UUO)中发现,与假手术组相比,模型组的 miR-188-5p 表达明显升高并与肾纤维化程度呈显著正相关;模

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31301127)

作者简介:杨海(1971-),男,本科,副主任医师,主要研究方向:肾脏内科, E-mail: 147148419@163.com

(收稿日期:2013-12-15 接受日期:2014-01-12)

型组 MMP-13 明显减低与纤维化程度呈负相关,推测 miR-188-5p 可能在肾纤维化过程中对 MMP-13 表达发挥重要的调控作用。因此,本研究采用 TGF- β 1 诱导肾小球系膜细胞建立体外纤维化模型,观察纤维化过程中 miR-188-5p 和 MMP-13 的表达变化;通过报告基因实验研究 miR-188-5p 对 MMP-13 的调控作用;通过脂质体转染的方法将人工合成的 miR-188-5p mimics/inhibitor 转入细胞内增加或减低 miR-188-5p 的表达,观察 miR-188-5p 对 MMP-13 表达的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

小鼠肾小球系膜细胞系 (mesangial cell, MCs, ATCC no. CRL-1927) 购自美国菌种保存中心 (Manassas, VA); 含 5% 胎牛血清 (FBS) 的 DMEM/F12 培养基 (GIBICO 公司, 美国); Lipofectamin™ 2000 Reagent (Invitrogen 公司, 美国); miRNA-188-5p mimics inhibitor (Ribobio 公司, 中国广东); TGF- β 1 因子 (R&D 公司, 美国); Trizol reagent (Invitrogen 公司, 美国); ELISA Kit for MMP-13 (Chenmicon International Temecula); PCR 逆转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒 (Takala 公司, 中国大连)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及 TGF- β 1 诱导纤维化模型的建立 小鼠肾小球系膜细胞系 (MCs) 用含有 5% FBS 的 DMEM/F12 培养液置于 37℃、5% CO₂ 的饱和湿度环境中培养, 整体研究分为 2 组: (1) 空白对照组, 不加 TGF- β 1; (2) 以浓度 2 ng/ml 加入 TGF- β 1。参照文献报道建立纤维化模型^[4], 在细胞融合至 70-80% 时, 用按照分组加入 TGF- β 1 诱导 MCs 细胞 24 h 后进行纤维化指标检测。

1.2.2 细胞总 RNA 的提取、反转录和 Realtime qPCR 法检测 miRNA、MMP-13 mRNA 水平 收集 TGF- β 1 诱导后的细胞上清液置于 1.5 mL 离心管内 -80℃ 保存备用; 采用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 使用 One drop™ 分光光度计 (PE 公司, 美国) 进行 RNA 的纯度和浓度测定, 后期检测的 RNA 纯度 260/280 数值均在 1.8-2.0 之间, 保证后期数据的可靠性。采用 Takala 公司的 SYBR® PrimeScript™ miRNA RT-PCR Kit 和 PrimeScript™ RT reagent Kit 试剂盒分别进行 miRNA 和普通 mRNA 的 cDNA 反转录, 反应产物使用 DEPC 水稀释 5 倍后 -20℃ 保存备用。使用 ABI 7500 型实时 PCR 系统, 分别使用 SYBR® Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus) 和 PrimeScript™ miRNA qPCR Starter Kit Ver.2.0 进行 Realtime PCR, 结果采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法进行分析, 每组样本重复 5 次。

miRNA-188-5p 引物序列: 5'-CATCCCTTGCATGGTG-GAGGG-3';

MMP-13 上游引物序列: 5'-TGATGATGAAACCTGGA-CAAGCA-3';

下游引物序列: 5'-GGT CCTGGAGTGATCCAGACCTA-3'。

1.2.3 miRNA 靶基因的预测 使用 DIANA-Microt、MicroRNA 和 MirDB 软件预测 MMP-13 的 3'UTR 区域是否存在 miR-188-5p 的结合位点。

1.2.4 MMP-13 3'UTR 和突变体报告基因载体构建 MMP-13-3'UTR: 上游引物序列 5'-TCTAGAGCATCTTTAAAAGTT-GTTATTTATC-3'; 下游引物序列 5'-GTGCACTATCTGCT-GAAAACACTTATTTTAT-3', 整体片段约 1100 bp, 下划线部分分别为 Xba I 和 Sal I 酶切位点的保护序列。MMP-13-3'UTR-mutant (突变体): 上游引物序列 5'-GAAT-TCTTCTTTAGTGACTTTGGTATTTTAT-3', 下游引物序列 5'-GAATTCAACAGCCACTACAAGGACAGT-3', 下划线部分为 EcoRI 酶切位点的保护序列常规 PCR 扩增目的片段后, 使用 XbaI 和 SalI 酶切胶回收得到约 1100 bp 大小的 DNA 片段, 通过此 DNA 片段与 Kpn I 和 NheI 酶切开的 pGL3-Basic 质粒连接, 构建报告基因载体 pGL3-MMP13; 使用 EcoRI 酶切后得到突变体 pGL3-MMP13-mutant 载体。

1.2.5 报告基因实验 转染前 1 d 将 HeLa 细胞以 2×10⁴/孔接种于 96 孔板, 每 4 孔为 1 组。将合成的质粒和 miRNA 分为四组进行混合: (1) pGL3-MMP-13-3'UTR 100 ng, mimics control 0.5 μ L 和 phRL 5 ng; (2) pGL3-MMP-13-3'UTR 100 ng, miR-188-5p mimics 0.5 μ L 和 phRL 5 ng; (3) pGL3-MMP-13-3'UTR-mutant 100 ng, mimics control 0.5 μ L 和 phRL 5 ng; (4) pGL3-MMP-13-3'UTR-mutant 100 ng, miR-188-5p mimics 0.5 μ L 和 phRL 5 ng。混合后的质粒与无血清培养液 1640 混匀后加入 0.5 μ L/孔的 Lipofectamin™ 2000 Reagent, 静置 5 min, 将混合液加入细胞 37℃ 培养 4 h; 弃上清加入 5% FBS 的 1640 培养液继续培养 24 h; 弃上清后 PBS 洗涤; 每孔加入 20 μ L 1× passive lysis 后室温摇床裂解 20 min; 将裂解产物移入 1.5 mL EP 管内 4℃ 12000 rpm 离心 30 s 后, 吸上清进行报告基因检测。

1.2.6 miRNA-188-5p mimics/inhibitor 转染转染 MCs 细胞系 细胞转染前 1 d 将细胞传代至 12 孔板中, 待细胞融合至 70-80% 时进行转染: 在 100 μ L 无血清培养液中加入 2.5 μ L 的 miRNA-188-5p mimics/inhibitor 后再加入 2.5 μ L 的 Lipofectamin™ 2000 Reagent, 静置 5 min; 将混合液加入细胞并用无血清无抗生素培养液扩容至每孔 1 mL, 培养 4 h 后弃上清加入 5% FBS 的 DMEM/F12 培养液继续培养 24 h 后进行 TGF- β 1 诱导。

1.2.7 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA) 上清液中 MMP-13 含量测定按照 ELISA Kit for MMP-13 (mouse) 说明书进行, 每个样品设置 2 个副孔, 每组样品重复 3 次。显色 15 min 内在酶标仪上 450 nm 处测定样品的 OD 值, 根据标准品制定的标准曲线公式计算出待测样品中 MMP-13 的含量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据分析, 组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 snk-q 检验, 以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TGF- β 1 诱导 MCs 细胞纤维化后 Collagen I、 α -SMA、Fibronectin (FN)、miR-188-5p 和 MMP-13 表达的变化

Realtime PCR 结果显示, 与正常对照组相比, TGF- β 1 诱导

MCs 纤维化后, Collagen I、 α -SMA、FN mRNA 水平均明显升高 ($P<0.05$), 提示 TGF- β 1 诱导纤维化建模成功 (见图 1A); miR-188-5p mRNA 表达明显升高 ($P<0.05$)(见图 1B), MMP-13

mRNA 水平明显减低 ($P<0.05$)(见图 2)。同时, 使用 ELISA 方法检测上清液后发现, 与空白对照组相比, MMP-13 蛋白水平明显减低 ($P<0.05$)(见图 2B)。

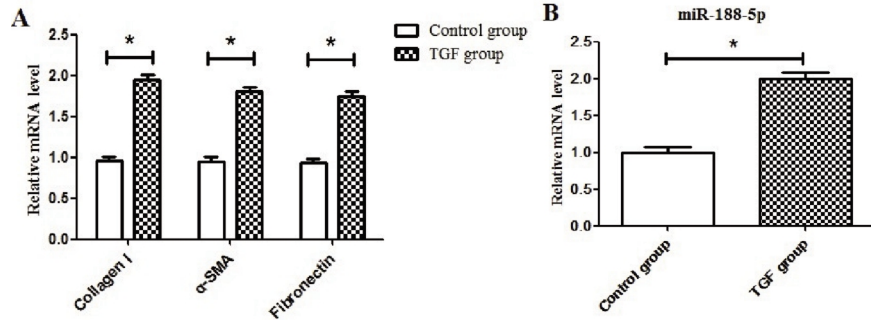


图1 TGF- β 1 诱导纤维化后 Collagen I、 α -SMA、Fibronectin 和 miR-188-5p mRNA 水平变化(注: * 表示与对照组相比 $p<0.05$, 有统计学差异)

Fig.1 Expression changes of Collagen I, α -SMA, Fibronectin and miR-188-5p mRNA level after fibrosis induced by TGF- β 1(* refers to $p<0.05$, statistically significant difference compared with the control group)

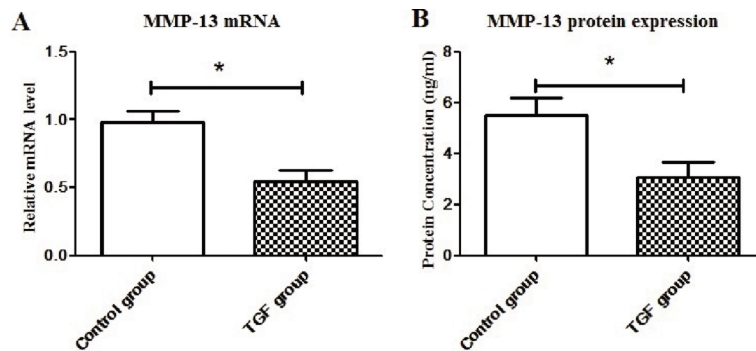


图2 TGF- β 1 诱导纤维化后 MMP-13 mRNA 和蛋白水平变化(注: * 表示与对照组相比 $p<0.05$, 有统计学差异)

Fig.2 Expression changes of MMP-13 level after fibrosis induced by TGF- β 1(* refers to $p<0.05$, statistically significant difference compared with the control group)

2.2 miRNA 靶基因的预测结果

本课题前期研究发现, 单侧输尿管梗阻模型组的 miR-188-5p 表达明显升高与 MMP-13 减低呈负相关, 推测 miR-188-5p 可能在肾纤维化过程中对 MMP-13 表达发挥重要的调控作用。我们通过 miRNA 靶基因预测软件 MIRDB、MICRORNA.ORG 和 DIANA-MICROT 预测后发现, MMP-13 3'UTR 区域可能存在 miR-188-5p 的结合位点(见图 3A)。

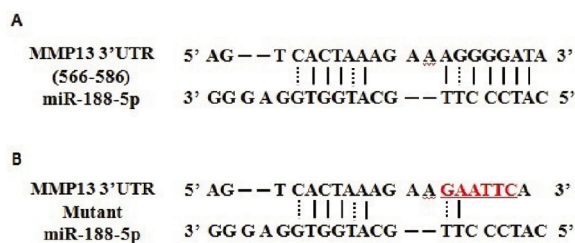


图3 通过软件预测得到的 miR-188-5p 与 MMP-13 3'UTR 区域可能的结合位点(注:红色下划线区域为 Mutant 的突变区域)

Fig.3 Possible binding sites of miR-188-5p and MMP-13 3'UTR region predicted by software (Note: zone Underlined in red refers to the mutations)

2.3 报告基因实验结果

根据靶基因预测结果我们构建了 MMP-13 3'UTR 和

MMP-13 3'UTR mutant 报告基因载体(如图 3A 和 3B)。报告基因结果显示, 与对照组相比, 转染 miR-188-5p mimics 后荧光素酶活性明显减低 ($P<0.05$); 而将结合位点突变后转染 miR-188-5p mimics 并不影响荧光素酶活性 ($P>0.05$), 提示 MMP-13 是 miR-188-5p 的靶基因(见图 4)。

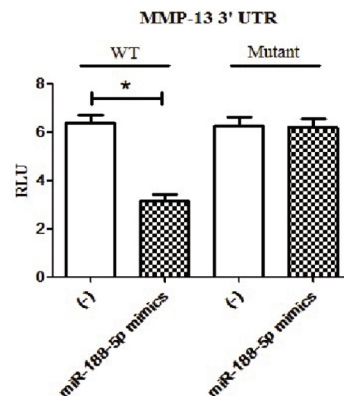


图4 MMP-13 3'UTR 和突变体的报告基因实验(注: * 表示与对照组相比 $p<0.05$, 有统计学差异)

Fig.4 Reporter gene experiments for MMP-13 3'UTR and mutations (* refers to $p<0.05$, statistically significant difference compared with the control group)

2.4 转染 miR-188-5p mimics/inhibitor 对 MMP-13 表达的调控作用

与对照组相比,转染 miR-188-5p mimics 后,MCs 细胞内 MMP-13 mRNA 和蛋白表达明显减低($P<0.05$);挽救实验中,使

用 miR-188-5p inhibitor 转染后 MMP-13 mRNA 和蛋白表达增加($P<0.05$),基本恢复到正常水平,表明 TGF- β 1 诱导纤维化后主要通过 miR-188-5p 来调控 MMP-13 的表达。

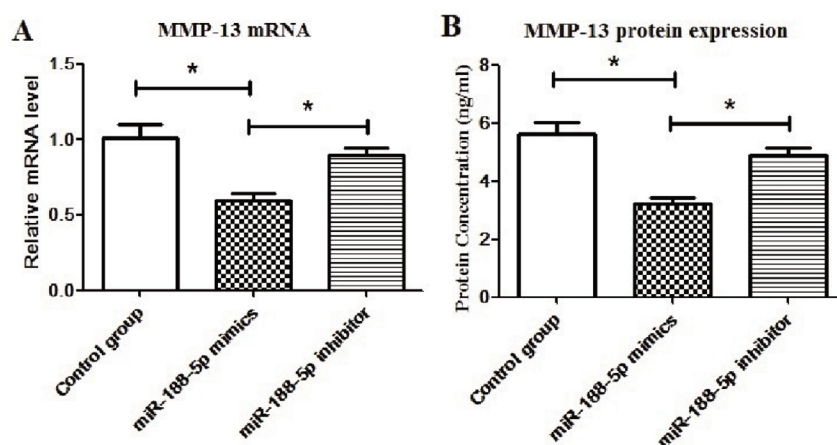


图5 转染 miR-188-5p mimics/inhibitor 对 MMP-13 表达的调控(注:*表示与对照组相比 $p<0.05$,有统计学差异)

Fig.5 MMP-13 expression changes after transfected with miR-188-5p mimics/inhibitor (* refers to $p<0.05$, statistically significant difference compared with the control group)

3 讨论

肾间质纤维化是在炎症、损伤等多种因素作用下,出现的以肾小管萎缩或消失、基底膜增厚、细胞外基质过度沉积、肾小球纤维化和小动脉壁纤维性增厚等为主要病理特征的肾脏疾病,其本质是 ECM 生成增多和/或降解减少而导致的 ECM 大量沉积。其中,基质蛋白降解系统中的纤溶酶原系统(uPA/PAIs)和蛋白酶系统(MMPs/TIMPs),特别是 MMPs/TIMPs 的动态平衡与纤维化程度密切相关^[15]。Nishida 等^[16]在大鼠单侧输尿管梗阻致肾纤维化模型的研究中发现,与假手术组相比,从第 7 天起实验组肾间质中 MMP-1、MMP-9 mRNA 和蛋白水平明显下降,与 HE 结果中胶原 I、II、纤连蛋白 FN 和 α -SMA 生成增加呈明显负相关趋势。Yang 等^[17]通过 TGF- β 1 诱导人肾小球系膜细胞,发现与空白对照组相比,诱导组培养基中 collagen I、collagen IV 和 α -SMA 生成增加,而 MMP-2 的 mRNA 水平和蛋白水平减低,二者呈明显负相关。近年来的研究报道虽然已经证实,基质金属蛋白酶系统在肾纤维化进程中发挥着重要作用,但具体的调控机制尚不清楚。

miRNA 是近年来发现的一类保守的非编码 RNA,常以不完全互补的碱基配方式与靶分子 3'UTR 区域结合形成沉默复合物,造成靶分子 mRNA 降解或抑制其转录后翻译。大量研究报道证实 miRNA 与纤维化密切相关。Martins 等^[18]选择性剔除心肌细胞中 miRNA 生成所必需的 Dicer 酶后发现,实验组小鼠 ECM 沉积增加,心肌出现明显的纤维化,提示 miRNA 参与了心肌纤维化的发生。Kato 等^[19]研究发现 I 型和 II 型糖尿病小鼠晚期时肾组织中 miR-192 表达明显增加,与肾纤维化程度密切相关;体外研究中发现 TGF- β 1 诱导后系膜细胞中的 miR-192 表达也显著上调,上调后的 miR-192 可能通过下调 Zeb2;一方面直接促进 Collagen I 的表达增加;另一方面通过 Zeb2 负反馈调控 miR-216a 和 miR-217 表达增加,抑制 PTEN

通路,激活 AKT 通路进而促进 collagen 生成增加。本研究前期研究在小鼠单侧输尿管梗阻模型(unilateral ureteral obstruction, UUO)中发现,与假手术组相比,模型组的 miR-188-5p 表达明显升高并与肾纤维化程度呈明显正相关;模型组 MMP-13 减低与纤维化程度呈负相关,因此推测 miR-188-5p 可能对 MMP-13 表达发挥重要的调控作用。

本研究中我们首先使用 TGF- β 1 诱导肾小球系膜细胞建立体外纤维化模型,结果显示,与前期体内研究结果一致,诱导组 miR-188-5p 表达升高,而 MMP-13 表达明显减低,体外结果也提示二者之间可能存在一定的相关性。通过 NCBI 网站上获得 MMP-13 的 3'UTR 序列,并使用 miRNA 靶基因预测软件 MirDB 等预测后发现,MMP-13 3'UTR 区域可能存在 miR-188-5p 的结合位点,MMP-13 可能是 miR-188-5p 的靶基因。随后,我们构建了 MMP-13 3'UTR 和 MMP-13 3'UTR mutant 载体,在报告基因实验结果中发现,miR-188-5p 可以通过与 3'UTR 区域特异性的结合,MMP-13 确实是 miR-188-5p 的靶基因;体外转染实验结果显示,与对照组相比,转染 miR-188-5p mimics 后 MMP-13 的 mRNA 水平和蛋白水平均明显减低($P<0.05$),使用 miR-188-5p inhibitor 进行挽救实验后,miR-188-5p 抑制剂能显著上调 MMP-13 的表达。以上实验结果表明 miR-188-5p 在纤维化进程中发挥着重要作用,主要通过抑制 MMP-13 表达、减低 ECM 降解而实现。Liu 等^[20]体外纤维化研究中也发现,诱导组 miR-29b 表达明显升高与 MMP-2 减低呈明显负相关,miR-29b 通过与 MMP-2 的 3'UTR 区域特异性结合减低其翻译水平,进而使 ECM 降解减少。

综上所述,本研究结果表明:在肾间质纤维化进程中,miR-188-5p 对 MMP-13 具有明显的调控作用,纤维化过程中 miR-188-5p 表达升高,与 MMP-13 3'UTR 区域特异性结合进而减低其表达,最终使 ECM 降解减低,加重纤维化。同时,本研究也提示 miR-188-5p 有望作为肾纤维化的早期诊断依据和新的

治疗靶点,具有广阔的临床应用前景。

参考文献(References)

- [1] Li Y, Sun Y, Liu F, et al. Norcantharidin inhibits renal interstitial fibrosis by blocking the tubular epithelial-mesenchymal transition[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66356
- [2] Sun D, Bu L, Liu C, et al. Therapeutic effects of human amniotic fluid-derived stem cells on renal interstitial fibrosis in a murine model of unilateral ureteral obstruction[J]. PLoS One. 2013, 8(5): e65042
- [3] Kim KH, Park JH, Lee WR, et al. Erratum to: The inhibitory effect of chimeric decoy oligodeoxynucleotide against NF- κ B and Sp1 in renal interstitial fibrosis[J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(7): 901-902
- [4] Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21(3): 289-300
- [5] Li BX, Tang YT, Wang W, et al. Fluorofenidone attenuates renal interstitial fibrosis in the rat model of obstructive nephropathy [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 354(1-2): 263-273
- [6] Morgan C, Sis B, Pinski M, et al. Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(9): 2860-2865
- [7] Tao YY, Wang QL, Yuan JL, et al. Effects of vitamin E on mercuric chloride-induced renal interstitial fibrosis in rats and the antioxidative mechanism [J]. Journal of Chinese Integrative medicine, 2011, 9(2): 201-208
- [8] Patrick DM, Montgomery RL, Qi X, et al. Stress-dependent cardiac remodeling occurs in the absence of microRNA-21 in mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120(11): 3912-3916
- [9] Lino Cardenas CL, Henaoui IS, Courcot E, et al. miR-199a-5p Is up-regulated during fibrogenic response to tissue injury and mediates TGF β -induced lung fibroblast activation by targeting caveolin-1 [J]. PLoS Genet, 2013, 9(2): e1003291
- [10] Karras JG, Sun G, Tay J, et al. Reflections on microRNAs in chronic pulmonary disease: looking into the miR-ror and crystal ball [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013, 12(2): 88-98
- [11] Li J, Zhang Y, Kuruba R, et al. Roles of microRNA-29a in the antifibrotic effect of farnesoid X receptor in hepatic stellate cells [J]. Mol Pharmacol, 2011, 80(1): 191-200
- [12] Maurer B, Stanczyk J, Jüngel A, et al. MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1733-1743
- [13] Cheng J, Yu H, Deng S, et al. MicroRNA profiling in mid- and late-gestational fetal skin: implication for scarless wound healing[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 221(3): 203-209
- [14] 黄慧雅, 苏震, 薛向阳, 等. MiR-29c 在大鼠肾间质成纤维细胞中的抗纤维化作用[J]. 温州医学院学报, 2012, 42(5): 413-418
Huang Hui-ya, Su Zhen, Xue Xiang-yang, et al. An anti-fibrosis role of miR-29c in the rat renal interstitial fibroblast cells [J]. Journal of Wenzhou Medical College, 2012, 42(5): 413-418
- [15] Kato M, Wang L, Putta S, et al. Post-transcriptional up-regulation of Tsc-22 by Ybx1, a target of miR-216a, mediates TGF- β -induced collagen expression in kidney cells [J]. J Biol Chem, 2010, 285(44): 34004-34015
- [16] Nishida M, Okumura Y, Ozawa S, et al. MMP-2 inhibition reduces renal macrophage infiltration with increased fibrosis in UUO [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 354(1): 133-139
- [17] Yang J, Zheng J, Wu L, et al. NDRG2 ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad pathway and altering the MMP2/TIMP2 ratio in rats[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27710
- [18] 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(15): 1567-1576
- [19] Kato M, Zhang J, Wang M, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- β -induced collagen expression via inhibition of E-box repressors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(9): 3432-3437
- [20] Liu Y, Taylor NE, Lu L, et al. Renal medullary microRNAs in Dahl salt-sensitive rats: miR-29b regulates several collagens and related genes[J]. Hypertension, 2010, 55(4): 974-982