

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.002

miR-506 与 PI3K/AKT 通路在自发性高血压大鼠心脏重构中的作用 *

曹瑜梦 刘 洋 郭统帅 马云龙 吴 岳 方 媛[△]

(西安交通大学第一附属医院心内科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨 miR-506 和 PI3K/AKT 信号通路在自发性高血压大鼠心脏重构中的作用。**方法:**将 12 只雄性自发性高血压大鼠 (Spontaneous Hypertension Rat, SHR) 随机分为 2 组, 每组 6 只。分别为 SHR 模型组和治疗组 (卡托普利, 30 mg·kg⁻¹), 6 只健康 WKY 大鼠作为空白对照组。SHR 模型组和空白对照组灌胃等体积生理盐水, 连续给药 8 周, 采用尾动脉测压法测定给药前后各组大鼠血压, 采用 qRT-PCR 法检测各组大鼠心肌 miR-506 表达量, 并检测大鼠心肌组织中 SOD 和 GPx mRNA 表达水平, 免疫印迹检测大鼠心肌中 p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白表达量。**结果:**SHR 模型组血压为 (184.79±3.35) mmHg, 与空白对照组比较显著升高 (P<0.05), 治疗组血压为 (133.57±1.43) mmHg, 与 SHR 模型组相比均显著降低 (P<0.05)。SHR 模型组大鼠心肌中 miR-506、SOD、GPx 的 RNA 相对表达量分别为 (0.36±0.05)、(0.27±0.04) 和 (0.32±0.02), 与空白对照组比较显著降低 (P<0.05), 而 p-PI3K、p-AKT 蛋白水平显著降低 (P<0.05), 与 SHR 模型组比较, 治疗组大鼠心肌中 miR-506 以及 SOD、GPx 的 RNA 水平显著升高 (P<0.05), p-PI3K、p-AKT 蛋白水平显著升高 (P<0.05)。**结论:**在卡托普利治疗高血压的过程中, miR-506 可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路提高机体的抗氧化能力促进 SHR 心脏重塑。

关键词: 自发性高血压; miR-506; 氧化应激; PI3K/AKT 通路

中图分类号: R-33; R544.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)19-3607-05

The Effects of miR-506 and PI3K/AKT Pathway in Cardiac Remodeling of Spontaneous Hypertensive Rats*

CAO Yu-meng, LIU Yang, GUO Tong-shuai, MA Yun-long, WU Yue, FANG Yuan[△]

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of miR-506 and PI3K/AKT Pathway in cardiac remodeling of spontaneous hypertensive rats. **Methods:** 12 male SHR rats were randomly divided into 2 groups (6 in each group) included SHR model group and treatment group (captopril, 30 mg·kg⁻¹). 6 WKY rats were regard as blank control group. SHR model group and blank control group were given equal volume of normal saline. The rats were treated for eight weeks. The blood pressure before and after the experiment was measured by tail artery measurement. The expression of miR-506, SOD and GPx mRNA in myocardium of rats was detected by qRT-PCR and the expression of p-PI3K and p-AKT protein was detected by western blotting. **Results:** The blood pressure of the SHR model group (184.79±3.35 mmHg) was significantly higher than that of the blank control group (P<0.05). The blood pressure of the treatment group (133.57±1.43 mmHg) was significantly lower than that of the SHR model group (P<0.05). Compared with the blank control group, the RNA levels of miR-506 (0.36±0.05), SOD (0.27±0.04) and GPx (0.32±0.02) in the myocardium of the SHR model group were significantly decreased (P<0.05), and the levels of p-PI3K and p-AKT protein were significantly increased (P<0.05). Compared with the SHR model group, the levels of miR-506, SOD and GPx mRNA in the myocardium were significantly increased (P<0.05), and the levels of p-PI3K and p-AKT protein were significantly decreased in treatment groups (P<0.05). **Conclusion:** miR-506 may promote the progress of cardiac remodeling by improving the antioxidant capacity of the myocardium through inhibition of PI3K/AKT pathway.

Key words: Spontaneous hypertension; miR-506; Oxidative stress; PI3K/AKT pathway

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)19-3607-05

前言

高血压是指以动脉血压增高为主要特征, 伴有心、脑、肾等器官的功能性损害的临床综合征^[1]。高血压是心脑血管病最主要的危险因素^[2]。全球共有 11 亿人患有高血压, 高血压发病率

增高的原因是人口增长以及人口老年化^[3]。调查结果显示, 中国是高血压第一大国, 有 2.26 亿人患有高血压^[4]。近年来研究表明, 高血压诱导动脉损伤和炎症导致动脉硬化和心肌纤维, 是导致高血压心肌病变的病理基础, 而 microRNA (miRNA) 通过调控靶基因和信号通路参与心肌纤维化等心血管疾病的发生

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (30900616)

作者简介: 曹瑜梦 (1992-), 硕士, 住院医师, 研究方向: 高血压机制研究, 电话: 15686133797, E-mail: bzgz5588@126.com

△ 通讯作者: 方媛 (1979-), 博士, 主治医师, 研究方向: 冠心病诊断与治疗, 高血压机制, 电话: 15619278386, E-mail: DrFangY79@163.com

(收稿日期: 2018-03-25 接受日期: 2018-04-23)

发展^[5]。miR-506 是一种重要的 miRNA,研究表明 miR-506 对人的胃癌、卵巢癌细胞有抑制作用^[6,7]。目前 miR-506 对高血压的保护还未见报道,因此本实验探讨 miR-506 对自发性高血压大鼠心肌组织保护作用及其机制,为心血管疾病的诊断和治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

P-PI3K 和 p-AKT 抗体(美国 CST 公司),cDNA 合成试剂盒和 SYB Green 荧光定量 PCR 试剂盒(宝生物工程大连有限公司),miR-506 引物、miRNA 荧光定量试剂盒(北京天根生化科技公司),Trizol 试剂(美国 Thermo 公司)。

1.2 实验动物与分组

选取 12 周龄雄性 SHR 30 只和相同周龄健康 Wistar-Kyoto strain(WKY)大鼠 6 只,体重(200~250 g),购于北京维通利华,许可证号:SCXK(京)2016-0006。所有的 SHR 随机分为 2 组,每组各 6 只,即 SHR 模型组和治疗组(卡托普利,30 mg·kg⁻¹)。6 只 WKY 大鼠作为空白对照组。空白对照组和模型组大鼠给予等体积的生理盐水,给药时间持续 8 周。

1.3 血压的测定及质量控制

血压测定实验区域恒温(25±2)℃、恒湿(相对湿度 50%~55%),实验室人员无走动,保持环境安静。采用无创尾动脉测压仪分别测定实验前后 SHR 和 WKY 大鼠血压。将安静状态下的大鼠放入大鼠固定仪,将鼠尾套入无创血压测量仪,37℃ 预热 10~15 min 后,测定并记录各组大鼠尾动脉血压。每只大鼠重复测量 3 次,取三组数据的平均值。实验取收缩压为检测

指标,以 mm Hg 表示。

1.4 荧光定量 PCR 检测 miR-506 含量

实验结束后,处死大鼠,迅速分离大鼠心肌组织放于液氮。将分离的组织于液氮中充分研磨,加入适量的 Trizol 试剂,提取心肌组织的总 RNA,然后按照 miRNA 第一链合成试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA,按照 miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行 PCR 体系的配制(表 1)。以 U6 为内参,检测 miR-506 的相对表达量(2^{-ΔΔCt})。

表 1 qRT-PCR 检测 miRNA 引物序列

Table 1 The primer sequence of qRT-PCR	
Name	Sequence (5'-3')
miR-506	F: GCGGCTTTGTGCTTGATCTAA
	R: GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	F: CGCTTCGGCAGCCACATATACTA
	R: CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA

1.5 荧光定量 PCR 检测 mRNA 的表达

按上述方法提取心肌组织的总 RNA,然后按照 cDNA 合成试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA,按照 SYBR Green 染料法荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行 PCR 体系的配制,分别设计超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPx)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)荧光定量 PCR 引物(表 2)。以 GAPDH 为内参,检测 SOD 和 GPx 的相对表达量(2^{-ΔΔCt})。

表 2 qRT-PCR 扩增引物序列

Table 2 The primer sequence of qRT-PCR

Name	Sequence (5'-3')	Length (bp)
SOD	F:CGGCTTCTGTCGTCTCCTTGC	159
	R:AACTGGTTCACCGCTTGCCTT	
GPx	F:CGGACATCAGGAGAATGGCA	144
	R:AGGAAGGTAAAGAGCGGGTG	
GADH	F:GATGCTGGTGCTGAGTATGRCG	200
	R: GTGGTGCAGGATGCATTGCTCTGA	

1.6 Western blot 检测蛋白表达

取保存的大鼠心肌组织,加入液氮碾磨匀浆组织,加入蛋白提取液充分裂解后离心,然后取上清液作为心肌组织总蛋白。采用 BCA 蛋白测定试剂盒方法定量检测大鼠心肌组织总蛋白样品中的蛋白浓度;然后,分别将各蛋白样品稀释成相同浓度,每个样品取适量总蛋白(30 μg)处理后进行 SDS-PAGE 蛋白质电泳检测。电泳结束后将相应蛋白条带转移至 PVDF 膜,常温下 5%脱脂奶粉封闭 1 h 处理。然后加入 1:300 稀释的一抗(p-PI3K,p-AKT,GAPDH),常温孵育 1 h。用 TBST 洗 PVDF 膜 3 次,每次 3~5 min;再加入 1:5000 稀释的 HRP 标记的二抗,于室温下孵育 1 h,采用 TBST 洗膜 5 次,每次 3~5 min。避光下加入 ECL 化学发光液显色,曝光后用 ImageJ2x 软

件进行灰度值统计分析。

1.7 统计学处理

实验数据采用 SPSS19.0 软件进行分析,实验结果采用($\bar{x} \pm s$)表示。多组间的比较采用单因素方差分析,两组间的比较采用 t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 实验前后各组大鼠血压变化情况

大鼠血压的检测结果表明,药物处理前,治疗组((181.89±3.50)mm Hg)与 SHR 模型组((181.53±4.12)mm Hg)大鼠的血压明显要高于 WKY 空白对照组((118.52±0.97)mm Hg)大鼠的血压,差异具有统计学意义(P<0.05);但治疗组

((181.89± 3.50)mm Hg) 与 SHR 模型组 ((181.53± 4.12)mm Hg)大鼠间的血压并无显著性差异($P>0.05$)。药物处理结束后, SHR 模型组((184.79± 3.35)mm Hg)大鼠血压明显高于 WKY 空白对照组((119.10± 1.41)mm Hg), 治疗组((133.57± 1.43)

mm Hg) 大鼠血压显著低于 SHR 模型组 ((184.79± 3.35)mm Hg)($P<0.05$)。表明 SHR 高血压模型成功, 卡托普利有降低自发性高血压大鼠血压的作用(表 3)。

表 3 实验前后各组大鼠血压(收缩压)值($\bar{x}\pm s$, n=6)Table 3 Comparison of blood pressure (systolic blood pressure) in each group ($\bar{x}\pm s$, n=6)

Groups	Before the experiment	After the experiment
	(12 weeks, mm Hg)	(20 weeks, mm Hg)
Control group	118.52± 0.97	119.10± 1.41
SHR model group	181.53± 4.12*	184.79± 3.35*
Treatment group	181.89± 3.50	133.57± 1.43 [#]

Note: * $P<0.05$, compared with control group; [#] $P<0.05$, compared with SHR model group.

2.2 各组大鼠心肌 miR-506 水平的比较

为了研究 miR-506 在自发性高血压大鼠心肌组织中的表达水平, 我们通过 qRT-PCR 检测了大鼠心肌中 miR-506 的含量。QRT-CPR 检测结果表明, 与空白对照组(1.05± 0.06)比较, SHR 模型组 (0.36± 0.05) 大鼠心肌 miR-506 含量显著降低($P<0.05$), 与 SHR 模型组比较, 治疗组(1.42± 0.24)大鼠心肌 miR-506 含量显著升高($P<0.05$)(表 4)。

2.3 各组大鼠心肌 SOD 和 GPx mRNA 水平的比较

为了研究 miR-506 抗氧化损伤的机制, 我们通过 HE 染色检测了大鼠心脏组织形态, 并通过 qRT-PCR 检测了大鼠心肌中 SOD 和 GPx mRNA 表达水平。HE 结果显示, 空白对照组大鼠心肌细胞排列紧密有序, 细胞核无畸形, SHR 模型组大鼠心肌细胞排列疏松、紊乱, 与 SHR 模型组相比, 治疗组大鼠心肌细胞排列较紧密有序(图 1)。QRT-PCR 检测结果表明, 与

空白对照组比较, SHR 模型组大鼠心肌 SOD (0.27± 0.04)和 GPx(0.32± 0.02)的 mRNA 表达显著降低($P<0.05$), 与 SHR 模型组比较, 治疗组大鼠心肌 SOD(0.49± 0.03)和 GPx(1.02± 0.02)mRNA 表达显著升高($P<0.05$)(表 5)。

表 4 QRT-PCR 检测各组大鼠心肌 miR-506 表达水平($\bar{x}\pm s$, n=6)

Table 4 The expression of miR-506 in each group was detected by

qRT-PCR ($\bar{x}\pm s$, n=6)

Groups	miR-506 relative expression ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)
Control group	1.05± 0.06
SHR model group	0.36± 0.05 *
Treatment group	1.42± 0.24 [#]

Note: * $P<0.05$, compared with control group; [#] $P<0.05$, compared with SHR model group.

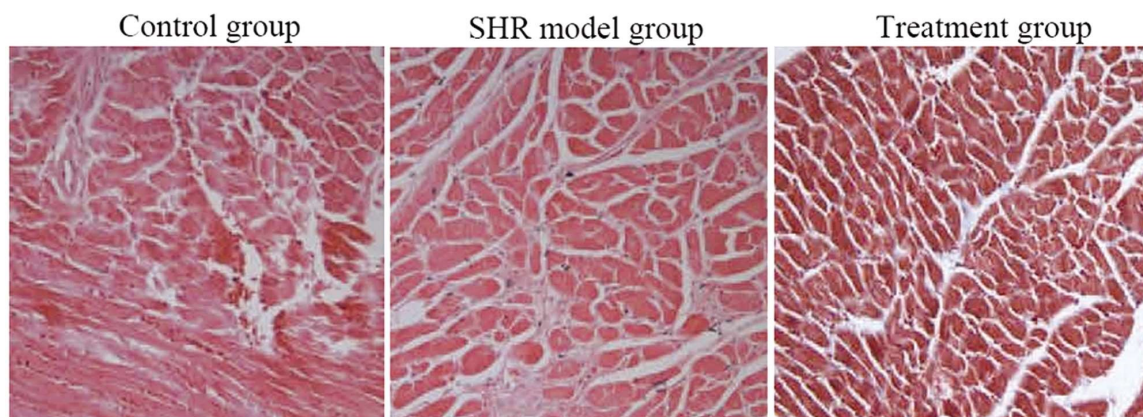


图 1 各组大鼠心脏组织形态结构(HE 染色, 40×)

Fig.1 Cardiac tissue morphology in different groups (HE staining, 40×)

表 5 QRT-PCR 检测各组大鼠心肌 SOD 和 GPx mRNA 表达水平($\bar{x}\pm s$, n=6)Table 5 The expression of SOD and GPx mRNA in each group was detected by qRT-PCR ($\bar{x}\pm s$, n=6)

Groups	SOD relative expression ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	GPx relative expression ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)
Control group	1.08± 0.07	1.07± 0.03
SHR model group	0.27± 0.04*	0.32± 0.02*
Treatment group	0.49± 0.03 [#]	1.02± 0.02 [#]

Note: * $P<0.05$, compared with control group; [#] $P<0.05$, compared with SHR model group.

2.4 大鼠心肌 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达

采用 Western-blotting 法检测大鼠心肌匀浆组织中 p-PI3K (0.12± 0.05)和 p-AKT(0.76± 0.02)的蛋白表达。结果显示,与空白对照组比较,SHR 模型组大鼠心肌 p-PI3K(0.37± 0.05)和 p-AKT(1.51± 0.02)蛋白表达显著升高($P<0.05$),与 SHR 模型组比较,治疗组大鼠心肌 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达显著降低($P<0.05$)(图 2)。

3 讨论

表 6 Western blot 检测各组大鼠心肌 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达水平($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 6 The expression of p-PI3K and p-AKT in each group was detected by western blot ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Groups	p-PI3K relative expression	p-AKT relative expression
Control group	0.41± 0.08	1.48± 0.03
SHR model group	0.12± 0.05 *	0.76± 0.02 *
Treatment group	0.37± 0.05 [#]	1.51± 0.02 [#]

Note: * $P<0.05$, compared with control group; [#] $P<0.05$, compared with SHR model group.

随着人口增长以及人口老年化,全球高血压发病率增高,据统计,全球共有 11 亿人患有高血压,且呈现逐年增长的趋势^[8]。高血压是指以动脉血压增高为主要特征,伴有心、脑、肾等器官的功能性损害的临床综合征,是心脑血管病最主要的危险因素^[9]。因此,降低血压不再是治疗高血压病的唯一目标。各种能够引起患者血压升高的危险因素,以及相关能够引发患者血压升高的疾病均已被纳入高血压危险因素而作为综合征展开研究。高血压是遗传因素和环境因素共同作用导致的一种疾病。近年来,大量研究表明调节血压的受体和酶的基因多态性和 DNA 甲基化水平是高血压发生的重要因素^[10]。

MiRNA 是一组非编码的内源性小分子 RNA,由大约 22 个核苷酸分子组成,可以通过与靶基因 mRNA 3'UTR 的特定位点碱基互补配对结合,抑制该蛋白的表达或诱导其 mRNA 的降解,从而参与基因的表达调控^[11,12]。研究已经表明,miRNA 作为细胞中一类重要的调控分子,参与调控细胞增殖、凋亡、细胞周期阻滞等多种过程^[13,14]。近年来,国内外大量研究表明 miRNA 参与高血压和心血管疾病的发生发展^[15,16]。有研究表明 miR-155 能够抑制血管紧张素受体 ATR 的表达,通过抑制血管紧张素的功能达到降低血压的作用^[17]。也有研究表明,miR-124 能够抑制盐皮质激素受体的表达,通过减弱肾素-血管紧张素-醛固酮系统从而降低血压^[18]。

miR-506 是 miR-506-514 群的一员,位于细胞 X 染色体,可以发挥抑制肿瘤或促进肿瘤进展的作用,在多种肿瘤的发生发展中发挥着不同的作用^[19,20]。miR-506 参与调控细胞增殖、凋亡、细胞周期阻滞、细胞分化、上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞迁移和侵袭等生命过程,影响肿瘤的发生发展^[21,22]。miR-506 抑制 NF- κ B p65 的表达,诱导 ROS 的积累,进而激活抑癌基因 p53,从而杀死肺癌细胞^[23]。miR-506 的高表达可以显著抑制食管癌细胞的增殖,这一作用通过抑制 CREB1 的表达实现,CREB1 是食管癌中一类重要的原癌基因,可以促进肿瘤的增殖和转移^[24]。有研究表明,miR-506 作用 hedgehog 路径的转录因子 Gli3,诱导细胞周期阻滞在 G1 期至 S 期的过渡时期,从而抑制宫颈癌细胞的增殖和

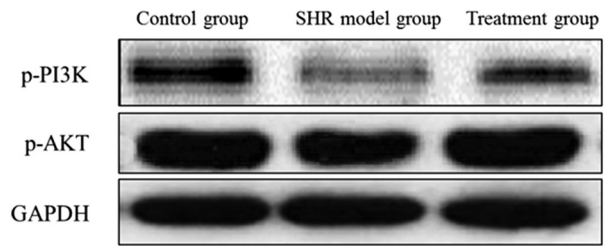


图 2 各组小鼠心肌组织 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达

Fig. 2 The expression of p-PI3K and p-AKT in the myocardium of rats in each group

转移^[25]。miR-506 可以通过转化生长因子 β (TGF- β)作用于 ROCK1,并使 ROCK1 表达下降,从而阻止神经母细胞瘤向其他组织器官侵袭和转移^[26]。但是 miR-506 在高血压中的作用还未见报道,本研究发现 miR-506 有降低 SHR 血压,保护心肌组织的作用,首次阐明了 miR-506 在高血压中的作用。

氧化应激是体内活性氧介质(reactive oxygen species, ROS)活性过强的一种状态,与高血压等血管疾病密切相关。在高血压状态下,体内氧化平衡被打乱,SOD 等抗氧化酶表达减少,导致 ROS 积累增多。此外,ROS 能攻击生物膜中的不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的增加,脂质过氧化产物又能进一步加重氧化损伤^[27]。本次实验结果表明,与空白对照组相比,SHR 模型组大鼠心肌中 SOD 和 GPx 的 mRNA 水平升高,表明自发性高血压可能与心肌氧化损伤有关。有研究显示,miR-506 具有促进抗氧化基因表达的功能,本次实验结果与之一致。本研究显示,miR-506 表达含量与 SOD 和 GPx 的 mRNA 水平相关,表明 miR-506 能够通过抗氧化作用保护高血压大鼠心肌组织,这可能与 miR-506 降低血压的作用机制。

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)家族参与多个细胞信号通路的调节^[28]。PI3K 分为 A 和 B 两个亚型,是由 p85 和 p110 组成的二聚体蛋白^[29]。PI3K 有两种激活方式,一是通过与连接蛋白或者生长因子受体作用引起构象变化被激活,二是通过 p110 与 ras 结合而活化 PI3K^[30]。PI3K/AKT 信号通路是机体中普遍存在的一条信号通路,参与细胞的粘附、增殖和迁移等多种生物学功能^[31]。近年来,PI3K/AKT 信号通路在心血管疾病治疗方面引起广大学者的关注。有研究表明 PI3K/AKT 通路能够激活基因转录,促进 HO-1 的合成,提高细胞的抗氧化能力^[32]。我们研究发现,与空白对照组的大鼠相比,SHR 模型组大鼠心肌 miR-506 表达水平显著降低,并且抗氧化酶基因 SOD 和 GPx 的 mRNA 水平以及 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达明显降低,治疗组大鼠心肌 miR-506,SOD 和 GPx RNA 水平升高,p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达明显升高。因此我们推测 miR-506 对自发性高血压大鼠心肌的保护作用可能与 PI3K/AKT 信号通路以及 SOD/GPx 的 mRNA 表达有关。

综上所述,miR-506 能够显著降低 SHR 的血压,提高机体抗氧化能力,抑制心血管内皮损伤,其机制可能与促进抗氧化酶基因 SOD/GPx 的 RNA 表达和 PI3K/AKT 信号通路有关。本课题研究结果有助于了解 miR-506 降压和保护心肌的分子机制,为心血管疾病的诊断和治疗提供理论依据和实验基础。

参考文献(References)

- [1] Bosone D, Costa A, Ghiotto N, et al. Effect of ramipril/hydrochlorothiazide and ramipril/canrenone combination on atrial fibrillation recurrence in hypertensive type 2 diabetic patients with and without cardiac autonomic neuropathy[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(3): 550-557
- [2] Han B, Xu M. A comprehensive analysis of continuous epidural analgesia's effect on labor and neonates in maternal hypertensive disorder patients[J]. Pregnancy Hypertens, 2017, 7: 33-38
- [3] Joseph N, Chiranjeevi M, Sen S, et al. Awareness on hypertension and its self-management practices among hypertensive patients attending outreach clinics of a medical college in south india [J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2016, 14(55): 202-209
- [4] Kumbla D, Dharmalingam M, Dalvi K, et al. A Study of salt and fat consumption pattern in regional indian diet among hypertensive and dyslipidemic Patients-SCRIPT study [J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(12): 47-54
- [5] Manoilov AE. Diagnosis, prognosis, monitoring of cardiac complications of arterial hypertension. hypertensive heart disease [J]. Kardiologia, 2016, 56(11): 38-42
- [6] Huang Bo, Liu Chuan, Wu Qiong, et al. Long non-coding RNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer progression through negative modulation of miR-506-3p[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4): 828-834
- [7] Zhao Yi-ning, Chen Xiao-lei. Endoscopic treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: A technical review [J]. Chronic Dis Transl Med, 2016, 2(3): 140-146
- [8] Mule G, Castiglia A, Morreale M, et al. Serum uric acid is not independently associated with plasma renin activity and plasma aldosterone in hypertensive adults[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(4): 350-359
- [9] Monika K, Beata JG, Beata M, et al. Hypertensive nephropathy-A yet unsolved problem[J]. Polish Annals Med, 2014, 21(2): 147-151
- [10] Y Lu, H Zhang, N Gokina, et al. Uterine artery myosin phosphatase isoform switching and increased sensitivity to SNP in a rat L-NAME model of hypertension of pregnancy[J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2008, 294(2): C564
- [11] Zhang Y, An J, Lv W, et al. miRNA-129-5p suppresses cell proliferation and invasion in lung cancer by targeting microsphere protein 1, E-cadherin and vimentin[J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 5163-5169
- [12] Yu X, Koenig MR, Zhu Y. Plasma miRNA, an emerging biomarker for pancreatic cancer[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(19): 297
- [13] Wu Q, Guo L, Jiang F, et al. Analysis of the miRNA-mRNA-lncRNA networks in ER+ and ER- breast cancer cell lines[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(12): 2874-2887
- [14] Shen R, Wang Y, Wang CX, et al. MiRNA-155 mediates TAM resistance by modulating SOCS6-STAT3 signalling pathway in breast cancer[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(10): 2115-2126
- [15] S Li, J Zhu, W Zhang, et al. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection[J]. Circulation, 2011, 124(2): 175-184
- [16] KM Drake, D Zygmunt, L Mavrikakis, et al. Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8 [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2011, 184(12): 1400-1408
- [17] Zheng L, Xu CC, Chen WD, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2010, 400(4): 483-488
- [18] Săber S, Laan M, Annilo T, et al. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2010, 391(1): 727-732
- [19] Li DG, Cao YH, Li JL, et al. miR-506 suppresses neuroblastoma metastasis by targeting ROCK1[J]. Oncol Lett, 2017, 13(1): 417-422
- [20] Li J, Ju JF, Ni B, et al. The emerging role of miR-506 in cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 62778-62788
- [21] Yang FQ, Zhang HM, Chen SJ, et al. Correction: MiR-506 is down-regulated in clear cell renal cell carcinoma and inhibits cell growth and metastasis via targeting FLOT1 [J]. PLoS One, 2015, 10: e0129404
- [22] Sakimura S, Sugimachi K, Kurashige J, et al. The miR-506-induced epithelial-mesenchymal transition is involved in poor prognosis for patients with gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(3): 1436-1443
- [23] Yin M, Ren X, Zhang X, et al. Selective killing of lung cancer cells by miRNA-506 molecule through inhibiting NF-kappaB p65 to evoke reactive oxygen species generation and p53 activation [J]. Oncogene, 2015, 34(6): 691-703
- [24] Yao WJ, Wang YL, Lu JG, et al. MicroRNA-506 inhibits esophageal cancer cell proliferation via targeting CREB1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 10868-10874
- [25] Wen SY, Lin Y, Yu YQ, et al. miR-506 acts as a tumor suppressor by directly targeting the hedgehog pathway transcription factor Gli3 in human cervical cancer[J]. Oncogene, 2015, 34(6): 717-725
- [26] Li J, Ju J, Ni B, et al. The emerging role of miR-506 in cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 62778-62788
- [27] Wang X, Johnson AC, Sasser JM, et al. Spontaneous one-kidney rats are more susceptible to develop hypertension by DOCA-NaCl and subsequent kidney injury compared with uninephrectomized rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 310(10): 1054-1064
- [28] Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2001, 17(1): 615-675
- [29] Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(7): 489-501
- [30] Ward SG, Finan P. Isoform-specific phosphoinositide 3-kinase inhibitors as therapeutic agents [J]. Curr Opin Pharmacol, 2003, 3(4): 426-434
- [31] Li F, Li LS, Cheng MJ, et al. SHIP, a novel factor to ameliorate extracellular matrix accumulation via suppressing PI3K/Akt/CTGF signaling in diabetic kidney disease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4): 1477-1483
- [32] Chen HH, Huang YC, Huang JB, et al. Gigantol attenuates the proliferation of human liver cancer HepG2 cells through the PI3K/Akt/NF-kappaB signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 37(2): 865-870