· 实验研究 ·

miR-221 在急性心肌梗死大鼠中表达及其作用

汪晶，谭立业，刘卓，韩莹

摘　要：目的　探讨 miR-221 在急性心肌梗死（AMI）大鼠中的表达及其作用。**方法**　在 45 只 SD 清洁级雄性大鼠中随机抽取 35 只通过冠状动脉左前降支结扎大鼠建立 AMI 模型，将其中建模成功的 30 只大鼠随机分为 AMI 组、对照组及抑制组，每组各 10 只；另抽取未建模的 10 只大鼠设立假手术组，采用冠状动脉左前降支穿线不结扎。其中对照组用携带绿色荧光蛋白（GFP）的慢病毒空载体 miR-221 阴性对照以 4×10^7 病毒数量进行心肌组织局部注射转染，抑制组用携带 miR-221 inhibitor 慢病毒以 4×10^7 病毒数量进行心肌组织局部注射转染，AMI 组和假手术组每天给予等量生理盐水，隔日 1 次连续 2 周；记录大鼠心脏功能。采用原位末端凋亡法（TUNEL）检测心肌凋亡指数（AI），RT-PCR 法检测 miR-221 表达，Western blot 法检测 Bax、Bcl-2、PI3K 和 p-AKT 蛋白表达。**结果**　与假手术组大鼠 miR-221 表达量（0.18 ± 0.02）比较，AMI 组（1.16 ± 0.12）和对照组（1.18 ± 0.12）大鼠的 miR-221 表达量均升高（均 $P < 0.01$），抑制组大鼠 miR-221 表达量（0.30 ± 0.03）均低于 AMI 组和对照组大鼠的 miR-221 表达量（均 $P < 0.01$）；与假手术组大鼠 Bax（0.13 ± 0.01）、Bcl-2（0.53 ± 0.05）、PI3K（0.45 ± 0.04）和 p-AKT（0.87 ± 0.09）蛋白表达量比较，AMI 组和对照组大鼠的 Bax 蛋白表达量均上调（均 $P < 0.01$），Bcl-2、PI3K 和 p-AKT 蛋白表达量均下调（均 $P < 0.01$）；抑制组大鼠较 AMI 组和对照组大鼠 Bax 表达量均下调（$P < 0.01$），Bcl-2、PI3K 和p-AKT 蛋白表达量均上调（$P < 0.01$）。**结论**　miR-221 在 AMI 大鼠心肌组织中高表达，下调 miR-221 表达可通过激活 PI3K/AKT 信号通路调控下游蛋白 Bax 及 Bcl-2 的表达抑制 AMI 大鼠心肌细胞凋亡。

关键词：miR-221；急性心肌梗死（AMI）；表达；作用

中图分类号：R 542.2^{+}2　**文献标志码**：A　**文章编号**：1001-0580(2017)06-0930-04　DOI：10.11847/zgggws2017-33-06-16

Expression and role of miR-221 in rats with acute myocardial infarction

WANG Jing, TAN Li-ye, LIU Zhuo, et al (*Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang, Heilongjiang Province* 157011, China)

Abstract: Objective　To explore the expression and role of microRNAs-221 (miR-221) in rats with acute myocardial infarction (AMI). **Methods**　A total of 35 male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly selected from 45 rats to establish an AMI model by ligation of left anterior descending branch of coronary artery; then 30 of the model rats with AMI successfully established were randomly divided into an AMI, a control and an inhibition group (10 in each group); another 10 rats of non-model group were regarded as a sham operation group without the ligation. The rats of control group were transfected with miR-221 negative non-carrier lentiviral vector marked by green fluorescent protein (GFP) at the dosage of 4 x 107 viruses via injection into myocardial tissues. The rats of inhibition group were treated the same as those of control group but with miR-221 inhibitor positive lentiviral vector. The rats of AMI and sham operation group were injected with normal saline. All the treatments were performed once the every other day consecutively for two weeks. T cardiac function of all the rats was recorded during the treatment period. The expression of miR-221 in myocardial was detected with reverse transcription-PCR (RT-PCR). Apoptosis index (AI) of myocardium was calculated based on the results of TdT-mediated dUTP-biotin nick end-labeling (TUNEL) assay. The expression of Bcl-2 (B-cellymphoma-2), Bax (B-cell lymphoma 2-associated X protein), PI3K (phosphoinositide 3-OH kinase), and p-AKT (phosphorylated protein kinase B) were determined with Western blot. **Results**　Compared with that of sham operation group (0.18 ± 0.02), the expression of miR-221 in AMI group (1.16 ± 0.12) and control group (1.16 ± 0.12) increased significantly (both $P < 0.01$). The expression of miR-221 (0.30 ± 0.03) in the inhibition group was lower than that in AMI group and control group (both $P < 0.01$). Compared with the expression of Bax (0.13 ± 0.01), Bcl-2 (0.53 ± 0.05), PI3K (0.45 ± 0.04), and p-AKT (0.87 ± 0.09) in sham operation group, the expression of Bax increased; the expression of Bcl-2, PI3K, and p-AKT decreased in AMI group and control group ($P < 0.01$ for all). The expression of Bax decreased; while the expression of Bcl-2, PI3K and p-AKT increased significantly in the inhibition group (all $P < 0.01$). **Conclusion**　The expression of miR-221 is high in the myocardium of rats with AMI and down-regulated miR-221 expression could inhibit the apoptosis of myocardium in rats with AMI by activating PI3K/AKT signaling pathway to regulate the expression of the downstream protein of Bax and Bcl-2.

Key words: microRNAs-221; acute myocardial infarction; expression; role

作者单位：牡丹江医学院第二附属医院心血管内科，黑龙江 牡丹江 157011
作者简介：汪晶（1983 - ），女，黑龙江牡丹江人，主治医师，本科，主要从事心血管病防治工作。
通讯作者：谭立业，E-mail：57625442@qq.com
数字出版日期：2017 - 4 - 18 13：22
数字出版网址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20170418.1322.008.html

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是常见的冠心病之一,主要是由于心肌极度的缺血诱导急性血栓的产生,从而引起血管的闭塞,是中老年人常见的心血管疾病之一,严重者会引起心肌重构甚至心力衰竭[1]。目前 AMI 的发病机制尚不清楚,但已有研究表明,AMI 所引起的心肌细胞凋亡是心肌梗死后所导致的心室重构及心力衰竭的主要原因之一,抑制心肌细胞凋亡对于 AMI 的发展具有显著的阻断作用[2]。miRNAs 是一类具有 18 – 23 nt 氨基酸的在进化上高度保守的非编码 RNA 分子,能与下游靶基因的 3′UTR 端结合,进而降解靶基因或者调控靶基因的转录,从而调控细胞的生长、分化、增殖、凋亡、迁移等生物学行为[3]。以往研究表明,miRNA 能特异性表达于心肌细胞中,与心肌梗死、心肌肥大、心力衰竭、心律失常及心肌重塑等多种心血管疾病密切相关[2,4-5]。还有研究表明,miR-221 在 AMI 患者心肌组织中高表达,但具体作用机制未知[6-8]。本研究通过建立 AMI 大鼠模型观察 miR-221 在 AMI 大鼠中的表达水平,旨在探讨 miR-221 对 AMI 的作用机制。

1　材料与方法

1.1　*主要试剂与仪器*　兔抗 Bax(B-cell lymphoma 2-associated X protein)、Bcl-2(B-cellymphoma-2)、PI3K(phosphoinositide 3-OH kinase)、AKT(protein kinase B)、p-AKT(phosphorylated protein kinase B)、GAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)单克隆抗体(美国 Epitmics 公司),辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H + L)、BCA 试剂盒(上海碧云天生物技术研究所),trizol 试剂盒、一步法逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒(美国 Invitrogen 公司);miR-221 inhibitor(5′-GAAACCCAGCAGACAAUGUAGCU-3′)及 miR-221 阴性对照(5′-CGAACGUGUCACGUTT-3′)由广州市锐博生物科技有限公司合成;迷你双垂直电泳仪、迷你转印电泳仪(北京六一仪器厂),ChemiDocTM XRS 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司),Tecan Infinite F200 型多功能酶标仪(瑞士 TECAN 集团公司),DMI 4000B 荧光显微镜(德国 Leica 公司)。

1.2　*实验动物*　Sprague-Dawley(SD)清洁级雄性大鼠 45 只,体重(200 ± 20)g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,动物许可证号:SCXK(沪)2012 – 0002。在清洁环境下饲养观察,室内温度控制在(23 ± 2)℃,大鼠自由饮食和摄水。

1.3　*分组与处理*　在 45 只大鼠中随机抽取 35 只大鼠通过冠状动脉左前降支结扎大鼠建立 AMI 模型,通过观察心电图记录仪,发现 ST 段背向上抬高、心律较为缓慢、左心室变白,说明 AMI 建模成功[2],将其中建模成功的 30 只大鼠随机分为 AMI 组、对照组及抑制组,每组各 10 只,另抽取未建模的 10 只大鼠设立假手术组采用冠状动脉左前降支穿线不结扎。其中,对照组用携带绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的慢病毒空载体 miR-221 阴性对照以 4×10^7 病毒数量进行心肌组织局部注射转染,抑制组用携带 miR-221 inhibitor 慢病毒以 4×10^7 病毒数量进行心肌组织局部注射转染,AMI 组和假手术组每天给予等量生理盐水,隔日 1 次连续 2 周。

1.4　*心脏功能检测*　大鼠治疗 2 周后,腹腔注射 10% 水合氯醛进行麻醉,对大鼠行心脏彩超检查并记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室长轴缩短分数(left ventricular long axis shortening fraction, FS)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVDd)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVDs)等相关指标。

1.5　*TUNEL(TdT-mediated dUTP-biotin nick end-labeling)法检测心肌凋亡指数*(apoptosis index, AI)　取大鼠心肌组织,石蜡包埋,切片,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)洗涤,细胞通透液 Triton X 通透,PBS 洗涤,加入 TUNEL 反应液,于室温下避光孵育 60 min,PBS 洗涤,加二脒基苯基吲哚[2-(4-amidinophenyl)-6-indolecarbamidine dihydrochloride, DAPI]染色,封片,200 倍光镜下观察细胞凋亡情况,凋亡细胞呈棕黄色,AI = (凋亡细胞数/细胞总数) × 100%。

1.6　*RT-PCR 检测 miR-221 表达量*　采用 trizol 试剂盒提取心肌组织中的总 RNA,并检测 RNA 纯度;采用一步法 RT-PCR 试剂盒将 RNA 逆转录,同时进行 PCR 扩增,将扩增产物用于 2% 琼脂糖凝胶电泳。引物设计如下:miR-221 上游引物:5′-GGGCATGAACCTGGCATAC-3′,下游引物:5′-AGGTAGCCTGAAACCCAGCA-3′;磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)上游引物:5′-AGCCACATCGCTCAGACA-3′,下游引物:5′-TGGACTCCACGACGTACT-3′。引物分别加入 25 μL 的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)体系中,反应条件为 94 ℃变性45 s,59 ℃复性 45 s,72℃延伸 60 s,共 35 个循环。

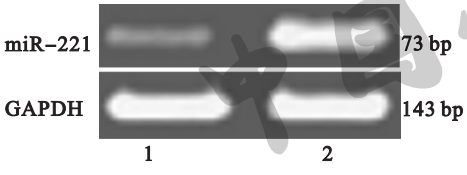
1.7　*Western blot 检测 Bax、Bcl-2、PI3K、p-AKT 蛋白表达*　取大鼠适量心肌组织匀浆并离心,加入细胞裂解液裂解 30 min,离心获得上清液,即蛋白样品;采用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。蛋白样品煮沸变性 10 min 上样,进行十二烷基苯磺酸钠凝胶电泳

1 ~ 2 h,转膜 30 ~ 40 min,5% 脱脂奶粉封闭 1 h,一抗溶液(兔抗 Bax、Bcl-2、PI3K、AKT、p-AKT、GAPDH 单克隆抗体,稀释度皆为 1∶100)4°C 孵育过夜。次日二抗溶液[辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H + L),稀释度为 1∶200]室温孵育 1 h,滴加化学曝光液,于凝胶成像系统中曝光。

1.8　统计分析　数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

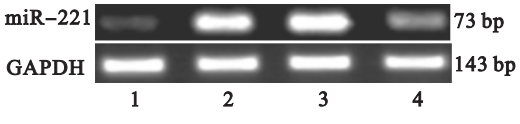
2.1　不同组别大鼠心肌中 miR-221 表达(图 1)　与假手术组大鼠 miR-221 表达量(0.18 ± 0.02)比较,AMI 造模成功组大鼠 miR-221 表达量(1.10 ± 0.12)明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。



注:1:假手术组;2:AMI 造模成功组。

图 1　不同组别大鼠心肌中 miR-221 表达

2.2　miR-221 inhibitor 对 AMI 大鼠心肌中 miR-221 表达量影响(图 2)　与假手术组大鼠 miR-221 表达量(0.18 ± 0.02)比较,AMI 组(1.16 ± 0.12)和对照组(1.18 ± 0.12)大鼠的 miR-221 表达量均升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);抑制组大鼠 miR-221 表达量(0.30 ± 0.03)均低于 AMI 组和对照组大鼠的 miR-221 表达量,差异均有统计学意义(均$P < 0.01$)。



注:1:假手术组;2:AMI 组;3:对照组;4:抑制组。

图 2　miR-221 inhibitor 对 AMI 大鼠心肌中 miR-221 表达量影响

2.3　miR-221 inhibitor 对 AMI 大鼠心脏功能影响(表 1)　与假手术组大鼠比较,AMI 组和对照组大鼠 LVEF 和 FS 均降低,LVDd 和 LVDs 均升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);与 AMI 组和对照组大鼠比较,抑制组大鼠 LVEF 和 FS 均升高,LVDd 和 LVDs 均降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4　miR-221 inhibitor 对 AMI 大鼠心肌 AI 影响　与假手术组大鼠心肌 AI[(2.33 ± 0.22)%]比较,AMI 组[(37.36 ± 3.74)%]和对照组[(37.34 ± 3.72)%]大鼠的心肌 AI 均升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);抑制组大鼠心肌 AI[(6.48 ± 0.65)%]均低于 AMI 组和对照组大鼠的心肌 AI,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表 1　miR-221 对 AMI 大鼠心脏功能影响($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	LVEF(%)	FS(%)	LVDd(mm)	LVDs(mm)
假手术组	76.64 ± 7.65	47.23 ± 4.73	4.85 ± 0.48	2.57 ± 0.25
AMI 组	38.85 ± 3.85[a]	27.38 ± 2.74[a]	6.92 ± 0.70[a]	5.71 ± 0.57[a]
对照组	39.32 ± 3.93[a]	27.40 ± 2.74[a]	6.93 ± 0.68[a]	5.72 ± 0.57[a]
抑制组	67.74 ± 6.77[bc]	39.88 ± 4.03[bc]	5.36 ± 0.54[bc]	4.89 ± 0.49[bc]

注:与假手术组比较,a $P < 0.01$;与 AMI 组比较,b $P < 0.01$;与对照组比较,c $P < 0.01$。

2.5　miR-22 对 AMI 大鼠心肌组织中 Bax、Bcl-2、PI3K、p-AKT 蛋白表达量影响(表 2)　与假手术组大鼠比较,AMI 组和对照组大鼠 Bax 蛋白表达量均上调,Bcl-2、PI3K 和 p-AKT 蛋白表达量均下调,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与 AMI 组和对照组大鼠比较,抑制组大鼠 Bax 蛋白表达量均下调,Bcl-2、PI3K 和 p-AKT 蛋白表达量均上调($P < 0.01$)。

表 2　miR-221 对 AMI 大鼠心肌组织中 Bax、Bcl-2、PI3K、p-AKT 蛋白表达量影响($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	Bax	Bcl-2	PI3K	p-AKT
假手术组	0.13 ± 0.01	0.53 ± 0.05	0.45 ± 0.04	0.87 ± 0.09
AMI 组	0.98 ± 0.09[a]	0.15 ± 0.01[a]	0.12 ± 0.01[a]	0.14 ± 0.01[a]
对照组	0.97 ± 0.08[a]	0.15 ± 0.01[a]	0.13 ± 0.01[a]	0.14 ± 0.01[a]
抑制组	0.29 ± 0.03[bc]	0.41 ± 0.04[bc]	0.46 ± 0.04[bc]	0.89 ± 0.09[bc]

注:与假手术组比较,a $P < 0.01$;与 AMI 组比较,b $P < 0.01$;与对照组比较,c $P < 0.01$。

3　讨　论

miRNA 是一类长度约为 18 ~ 25 nt 高度保守的小 RNA,可通过与其靶基因的 3′-UTR 区域结合调控基因的转录水平,进而调控细胞的生长、增殖、分化、凋亡等生物学行为,从而参与机体的发育、代谢及众多疾病的发生发展[3]。以往对 miRNA 的研究主要集中于机体的发育情况及肿瘤的发生发展过程中,近些年 miRNA 在心肌梗死、心力衰竭、心律失常等心血管疾病中的重要作用日益受到关注[9-10]。miR-221 是从斑马鱼中发现并克隆的 miRNA,此后又在白血病细胞株 HL-60 中克隆获得。miR-221 与 miR-222 同源,位于染色体 p11.3 区。现有研究表明 miR-221 在乳腺癌、胃癌、肺癌、肝癌等肿瘤组织中高表达,因此 miR-221 被认为是一种抑癌 miRNA 被进一步的深入研究[11-12]。Coskunpinar 等[7]研究证实心肌梗死患者血液中多种循环 miRNA 表达量升高或者降低,其中循环 miR-221 表达量最高,为假手术组的 3.89 倍,且与心肌损伤标志物超敏心肌肌

中国公共卫生 CPH

钙蛋白 T 及 GARCE、SYNTAX 评分密切相关,提示循环 miR-221 是心肌梗死早期诊断新的标记物。另有研究也证实 miR-221 在心力衰竭大鼠心肌组织中高表达[6]。但 miR-221 在心肌梗死及心力衰竭过程中的作用机制尚不清楚,因此本研究将在此基础上进一步探讨 miR-221 在 AMI 大鼠心肌组织中的表达及其作用机制。首先本研究采用冠状动脉左前降支结扎构建 AMI 模型,并应用 RT-PCR 法检测大鼠心肌组织中 miRGARCE221 的表达,结果显示 AMI 造模成功组大鼠心肌组织中 miRGARCE221 表达量高于假手术组大鼠,与 Coskunpinar 等[7]研究结果一致。接着采用心肌组织局部注射慢病毒转染的 miRGARCE221 阴性对照和 miRGARCE221 inhibitor,并应用 RTGARCEPCR 法证实了 miRGARCE221 inhibitor 转染的成功,结果显示 miRGARCE221 inhibitor 能明显下调 AMI 组和对照组大鼠 miRGARCE221 的表达量。进一步检测 miRGARCE221 inhibitor 对大鼠心脏功能的影响,结果显示 miR-221 inhibitor 能明显升高 LVEF 和 FS,降低 LVDd 和 LVDs,提示 miR-221 能通过改善大鼠心脏功能进而抑制 AMI 的损伤。同时还利用 TUNEL 法检测了 miRGARCE221 inhibitor 对大鼠心肌细胞凋亡的影响,结果显示 miR-221 inhibitor 能明显降低 AMI 组合对照组大鼠的心肌 AI。

细胞的凋亡受众多信号通路调控,PI3K/AKT 信号通路就是其中一种,其具有抗凋亡通路之称,能通过调控下游多种靶蛋白如 Bax 和 Bcl-2 的表达,从而参与调控细胞生长、凋亡、分化、迁移、侵袭及血管生成等过程[13-14]。在心肌梗死大鼠中 PI3K/AKT 信号通路失活,当激活此信号通路后能明显抑制大鼠心肌功能紊乱及心肌细胞凋亡[15]。同时研究表明 miR-221 对 PI3K/AKT 信号通路具有明显的调控作用,同时能够调控下游蛋白 Bax 及 Bcl-2 的表达[16-17]。本研究结果显示,miR-221 inhibitor 能明显下调 AMI 组和对照组大鼠的 Bax 蛋白表达量,上调 Bcl-2、PI3K 和 P-AKT 蛋白表达量,提示 miR-221 inhibitor 能通过激活 PI3K/AKT 信号通路抑制 AMI 大鼠心肌细胞的凋亡。

综上所述,miR-221 在 AMI 大鼠心肌组织中高表达,下调 miR-221 表达可通过激活 PI3K/AKT 信号通路调控下游蛋白 Bax 和 Bcl-2 的表达量,从而抑制 AMI 大鼠心肌细胞的凋亡。

参考文献

[1] 张力俨,张翠丽,富路. 急性心肌梗死药物治疗研究进展[J]. 心血管病学进展,2011,32(2):212-216.

[2] 高威,钟锋. miR-126 对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国比较医学杂志,2016,26(7):57-63.

[3] 周世权,张艳炜,董秋实,等. miRNA 与心脑血管病研究进展[J]. 中国公共卫生,2014,30(3):378-380.

[4] Gambari R, Brognara E, Spandidos DA, et al. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: new trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology (review)[J]. Int J Oncol,2016,49(1):5-32.

[5] Nouraee N, Mowla SJ. miRNA therapeutics in cardiovascular diseases: promises and problems[J]. Front Genet,2015,6:232.

[6] Souza RW, Fernandez GJ, Cunha JP, et al. Regulation of cardiac microRNAs induced by aerobic exercise training during heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2015,309(10):H1629-1641.

[7] Coskunpinar E, Cakmak HA, Kalkan AK, et al. Circulating miR-221-3p as a novel marker for early prediction of acute myocardial infarction[J]. Gene,2016,591(1):90-96.

[8] Costantino S, Paneni F, Luscher TF, et al. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart[J]. Eur Heart J,2016,37(6):572-576.

[9] Sayed AS, Xia K, Salma U, et al. Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases[J]. Heart Lung Circ,2014,23(6):503-510.

[10] 陶瑾,李素芳,徐明. MicroRNA:新的心血管疾病生物标志物[J]. 生理科学进展,2011,42(5):335-339.

[11] 程文婷,傅奕. miR-221 的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(3):473-475.

[12] 邢慧慧,刘晓峰,刘长江,等. miR-221 在肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究杂志,2014,43(8):14-16.

[13] Yuan MJ, Huang H, Huang CX. Potential new role of the GHSR-1a-mediated signaling pathway in cardiac remodeling after myocardial infarction (review)[J]. Oncol Lett,2014,8(3):969-971.

[14] 陈晨,殷园园,武夏芳,等. 活性氧通过 MAPKs 和 PI3K/AKT 通路激活 Nrf2 研究进展[J]. 中国公共卫生,2016,32(6):870-873.

[15] Lu C, Wang X, Ha T, et al. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling[J]. J Mol Cell Cardiol,2015,89(Pt A):87-97.

[16] Xu H, Gu LN, Yang QY, et al. MiR-221 promotes IgE-mediated activation of mast cells degranulation by PI3K/Akt/PLCgamma/Ca(2+) pathway[J]. J Bioenerg Biomembr,2016,48(3):293-299.

[17] Ye Z, Hao R, Cai Y, et al. Knockdown of miR-221 promotes the cisplatin-inducing apoptosis by targeting the BIM-Bax/Bak axis in breast cancer[J]. Tumour Biol,2016,37(4):4509-4515.

收稿日期: 2016-10-25　　(郭薇编辑　郑新校对)

中国公共卫生 CPH