



MicroRNA-424 参与多种疾病发生发展的分子机制研究进展

赵海苹¹, 刘萍², 罗玉敏^{1*}

(1. 首都医科大学宣武医院脑血管病研究室, 北京 100053; 2. 首都医科大学宣武医院, 神经内科, 北京 100053)

【摘要】 近20余年大量研究发现 miRs 靶向 mRNA, 通过降解 mRNA 或抑制其翻译, 控制细胞增殖、分化、凋亡等多种生理病理过程, 参与个体发育和疾病的发生发展。近年研究发现 miR-424 是血管生成的重要调节因子, 参与了多种疾病的发生发展过程, 本文对 miR-424 在感染性疾病、血管性疾病、中枢神经系统疾病及生殖系统疾病等多种疾病中的表达变化、作用及机制进行了综述。

【关键词】 miR-424; 血管生成; 神经系统; 脑卒中; 生殖系统

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)09-0076-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.09.014

Progress in studies of microRNA-424-associated diseases and related mechanism

ZHAO Hai-ping¹, LIU Ping², LUO Yu-min^{1*}

(1. Cerebrovascular Diseases Research Institute, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
2. Neurology department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 MiRs display an important role in a variety of biological, physiological and pathological processes, including cell proliferation, differentiation, apoptosis, individual development, occurrence and progress of diseases. Recent studies have discovered that miR-424 is the significant regulatory factor of angiogenesis, and is involved in many diseases such as infectious diseases, vascular diseases, central nervous system diseases and genital system disease. This article reviews the expression, effect and possible mechanisms of miR-424 in non-tumorous diseases.

【Key words】 MiR-424; Angiogenesis; Nervous system; Stroke; Reproductive system

1993年Lee等^[1]首次在线虫中发现microRNA (lin-4), 此后出现了大量关于microRNAs (miRs) 的研究。研究显示全基因组中有1~5%的基因编码miRs^[2], 而miRs可调控人类约60%的蛋白基因^[3]。人类基因组中可能存在的miRs超过1600个, 而1个miR可能靶向几百个mRNA; 同一个mRNA的3'

端非编码区的结合位点可结合多个miRs, 并且miR的靶mRNA可调节miR的表达, 形成正反馈或负反馈回路。MiRs参与了细胞增殖、分化、凋亡、个体发育及疾病发生发展等多种生理病理过程^[4]。其中miR-424属于miR-16家族, 近年研究表明, miR-424参与了血管性疾病、中枢神经系统疾病、生殖系统

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81571280, 81201028, 30770743)。

【作者简介】 赵海苹(1980-), 女, 副研究员, 博士, 研究方向: 脑血管病发病机制。E-mail: zhaohaiping1980@163.com。

【通讯作者】 罗玉敏, 教授, 研究方向: 脑血管病发病机制。E-mail: yumin111@ccmu.edu.cn。

疾病等多种疾病的发生发展,本文对 miR-424 在不同系统疾病中的表达变化、作用及机制进行综述。

1 血管性疾病

基础研究显示,miR-424 可调控血管再生。Ghosh 等^[5,6]发现低氧时人血管内皮细胞中的 miR-424 表达增加,miR-424 靶向支架蛋白 cullin2,抑制 E3 泛素连接酶复合体—VCBCR 复合体的形成,继而抑制低氧诱导因子-1 α (HIF -1 α)降解,HIF -1 α 可调节促血管生成基因表达并调动内皮祖细胞从骨髓迁移到血管重塑位置以促进血管生成;同时 miR-424 受转录因子 PU.1 的调节,而 CCAAT/增强子结合蛋白 α 表达上调结合 Runt 相关转录因子 1 可活化 PU.1 启动子,以上体内体外实验表明 miR-424 在缺血后有促进血管重建的作用。与此相反,也有研究表明 miR-424 可抑制血管再生。Chamorro-Jorganes 等^[7]采用人脐带血管内皮细胞、牛和人主动脉内皮细胞种植于小鼠腹壁皮下发现过表达 miR-424 可抑制内皮细胞的增殖、迁移及血管生成。进一步发现 miR-424 靶向血管内皮生长因子 (VEGF)、血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)、成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 的 3' 非编码区;而 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 可使 miR-424 表达上调,综上可见 miR-424 与主要的促血管生长因子间存在调节回路,即 VEGF、bFGF 通过 miR-424 介导抑制 VEGFR2 和 FGFR1 的活性^[7]。与此一致,Nakashima 等^[8]报道与正常及其他血管异常相比,miR-424 在樱桃血管瘤中表达出现特异性降低,而丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 及细胞周期蛋白 cyclin E1 的蛋白表达增加,导致细胞异常增殖、异常血管形成;且 miR-424 抑制剂可诱导正常人皮肤微血管增殖。另有研究报道 miR-424 可抑制人牙髓细胞向内皮细胞分化形成新生血管的潜能,其机制为靶向 VEGF 和 KDR 蛋白,因此抑制 miR-424 的表达可能对牙髓的修复和再生有保护作用^[9]。

临床和基础研究显示,miR-424 可作为肺动脉高压的诊断标记物和治疗靶点。在不同肺动脉高压模型及肺动脉高压患者血浆、右心室及肺部组织中 miRs 表达有差异,其中 miR-424 在不同模型中变化趋势不同,并且血浆中 miR-424 用于区分肺动脉高压患者和正常人时有高度敏感性、中度特异性^[10]。Thomas 等^[11]通过网络结构计算分析发现低

氧刺激时在肺动脉内皮细胞中 miR-130/301 家族抑制其下游的 miR-424,上调 FGF2,促进细胞增殖。Jongmin 等进一步研究发现肺动脉高压肺动脉内皮细胞中 apelin、miR-424/miR-503 显著下调,apelin 下调使 miR-424/miR-503 表达降低,继而肺动脉内皮细胞异常增殖;在肺动脉内皮细胞中,过表达 miR-424/miR-503 可下调 FGF2 及 FGFR1 表达、抑制 ERK1/2 磷酸化、促进细胞静息并通过旁分泌抑制其诱导肺动脉平滑肌细胞增殖的活性,改善肺动脉高压^[12]。大鼠肺动脉高压模型中经鼻给予慢病毒转染的 miR-424/miR-503 后见右心室收缩压降低、增殖细胞核抗原降低、FGF2 和 FGFR1 表达下降^[12]。以上研究表明,高表达 miR-424 可能用于治疗肺动脉高压。

基础实验证明,miR-424 还可以通过抑制血管平滑肌增殖和迁移减轻颈动脉狭窄。与静息血管平滑肌细胞比较,增殖血管平滑肌细胞中 miR-424 表达先降低后增加;大鼠球囊损伤颈动脉后 miR-424 表达先降低后增高,过表达 miR-424 靶向细胞周期蛋白 cyclinD1、网腔钙结合蛋白和基质相互作用分子 1,抑制血管平滑肌增殖、迁移、促进细胞分化,抑制颈动脉再狭窄;进一步发现 miR-424 可调节血管平滑肌细胞表型并抑制新生内膜形成,因此 miR-424 可能成为血管闭塞性疾病中抑制血管平滑肌去分化的一种治疗方法^[13]。在血管平滑肌细胞中 PU.1、ELK1、USF2、CEBPB、HOXA4、CREB、p53 和 NFAT 可能调节 miR-424 的表达,虽然 Kim 等^[13]在肺动脉内皮细胞发现 apelin 可调节 miR-424 的表达,但在血管平滑肌细胞中未证实。

此外,miR-424 还参与了心肌缺血和先天性心脏病的病理过程。Sayed 等^[14]发现外周血中 miR-424 有望作为中年人冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断的生物标志物。Small 等^[15]报道在心肌缺血和心衰时 miR-424 在心肌细胞中持续上调。Zhang 等^[16]发现,与正常人相比法洛四联症患者右室流出通道心肌细胞 miR-424 表达显著上调;初级胚胎小鼠心肌细胞中 miR-424/424* 可促进细胞增殖、抑制迁移,而 P19 心肌细胞系中 miR-424/424* 对细胞分化无作用;荧光素酶报告基因实验发现 miR-424/424* 可靶向抑制神经纤维瘤蛋白 1 和透明质酸合成酶 2。

以上研究表明,miR-424 对血管新生有双向调控作用。但是,多数文献显示 miR-424 可以靶向血

管生长因子,以及细胞周期调控蛋白 cyclinD1 等,从而抑制血管内皮细胞增殖,通过旁分泌作用或者直接抑制血管平滑肌增殖和迁移,最终减轻肺动脉高压、减轻颈动脉狭窄;但是,也有文献显示 miR-424 通过靶向 cullin2 促进血管新生。MiR-424 在血管生成中出现相反的作用,可能与 miR-424 转染细胞的方法及细胞处理条件不同有关,也可能是由于 miR-424 的靶蛋白在血管内皮增殖中的作用也具有双向性,且不能排除 miR-424* 对结果的影响。

2 中枢神经系统疾病

在脑卒中的研究中,Kandiah 等^[17]通过检测大鼠局灶性脑缺血模型脑及血液中 miRs 的表达,发现在缺血 1 h 再灌注 24 h 和 48 h miR-424 在脑组织表达均下降。本实验室发现急性脑梗死患者外周血淋巴细胞、永久性局灶性脑缺血 4 h 后小鼠血浆及缺血半球脑组织中 miR-424 表达显著降低;过表达 miR-424 可降低肿瘤坏死因子 TNF- α 表达,抑制小胶质细胞活化及神经细胞凋亡,减轻脑梗死体积和脑水肿;该作用可能与 miR-424 靶向 CDC25A, cyclin D1 和 CDK6,阻滞小胶质细胞细胞周期活性有关^[18]。进一步研究发现在小鼠短暂局灶性脑缺血模型中梗死周边区脑组织 miR-424 表达先增高后降低,在神经元中过表达的 miR-424 通过增加 Nrf2 及其下游抗氧化物 SODs 表达抑制氧化应激损伤,产生神经保护作用^[19]。该发现有可能为脑梗死提供一个新的干预治疗方案。此外,Wang 等^[20]在阿尔茨海默病患者尸检发现脑白质中 miR-424 表达上调。在脆性 X 相关的震颤/共济失调综合征患者外周血淋巴细胞中 miR-424 表达显著增高^[21]。Chen 等^[22]通过体外转染朊蛋白到小鼠下丘脑神经细胞系(GT1-7)中发现朊蛋白感染的神经细胞释放的外泌体中 miR-424 表达较无感染的外泌体增加,这一发现或许可用于诊断朊蛋白病及理解其病理机制。以上研究证明,miR-424 参与了多种脑病包括脑卒中、阿尔茨海默病、脆性 X 相关的震颤/共济失调综合征、朊蛋白病的病理过程,但是对脑缺血具有保护作用外,miR-424 对其他疾病的是否具有治疗尚未明确,相应的靶基因也需要进一步的研究。

3 生殖系统及妊娠相关疾病

生理条件下,胎牛卵巢组织 miR-424 表达显著高于其他组织,尤其在卵泡期卵母细胞、成熟卵母

细胞、早期胚胎中高表达,在桑椹胚及囊胚期表达有下降趋势^[23]。在人卵巢组织中也发现 miR-424 高表达^[24, 25]。此外,miR-424 在胎盘中有表达,可能参与了胎盘发育过程^[26, 27]。

MiR-424 与多种生殖系统疾病有关,主要包括子宫内膜异位症、输卵管异位妊娠、不孕不育。Teague 等^[28]发现与子宫内膜组织相比,子宫内膜异位组织中 miR-424 的表达明显降低。然而,Aitana 等^[29]发现子宫内膜异位组织 miR-424-5p 表达较正常人子宫内膜组织增加。该研究团队进一步证实子宫内膜异位症患者的腹腔液可使正常育龄妇女及子宫内膜异位症患者的子宫内膜细胞表达 miR-424-5p 显著降低,其机制之一为 miR-424 调节 VEGF-A 转录^[30]。Feng 等^[31]发现异位妊娠种植部位输卵管及对侧输卵管与正常妊娠的蜕膜-子宫内膜组织比较 miR-424 显著高表达,并且对侧输卵管与异位妊娠种植部位输卵管比较 miR-424 表达更高,可能与 Dicer1 在异位妊娠对侧输卵管高表达有关;miR-424 与雌激素受体和孕酮受体信号通路相关,可能靶向(TATA-box binding protein associated factor 15, TAF15)和 SPEN。Moreno 发现原发性不孕女性中大龄女性(> 37 岁)卵泡液中 miR-424 表达明显高于年轻女性(< 35 岁)^[32]。另外,Zhao 等^[33]发现 DNA 破碎指数高的不育男性精浆中 miR-424 表达显著降低,小鼠睾丸中抑制 miR-424/322 表达能引起精液 DNA 损伤,提示精子产生中 miR-424/322 对维持精子 DNA 的完整性有重要作用。

此外,miR-424 还与低氧血症造成的胎儿生长受限有关。体内外实验发现人绒毛滋养层细胞低氧损伤时 miR-424 表达降低,这种降低是通过低氧对单个 miR 作用产生的,而非通过影响 miRs 诱导沉默复合物中的 Ago2 蛋白及 DP103 蛋白^[34, 35]。Mouillet 等^[35, 36]发现人胎盘滋养层母细胞低氧时 miR-424 表达降低,抑制其向滋养层融合细胞分化,进一步研究发现 miR-424 直接靶向 FGFR1、MAP2K1。Huang 等^[37]研究发现胎儿生长受限的妊娠妇女胎盘组织中 miR-424 表达水平高于正常妊娠妇女胎盘,其靶向 MEK1 和 FGFR1,参与胎儿生长受限的病理过程。Mouilleta 等^[38]发现妊娠时母体血浆中 miR-424 与未怀孕的正常育龄女性比较表达显著升高,而与正常妊娠妇女比较,胎儿生长受限的妊娠妇女血浆中出现包括 miR-424 在内的一群 miRs 表达增高,与在胎盘中的表达相反。二者研究

结果不一致可能原因一方面是定义胎儿生长受限标准不同;也可能是因为研究对象不完全相同,前者研究整个胎盘组织后者研究胎盘中滋养细胞的体外培养。此外,Whitehead 等^[39]报道健康足月妊娠母体外周血中 miR-424 在分娩宫缩时比分娩前升高 2.7 倍;有严重胎儿生长受限早产的妊娠母体外周血中 miR-424 与相应孕龄正常妊娠母体外周血比较升高 3.6 倍,缺氧重的胎儿生长受限的妊娠母体外周血中 miR-424 表达较缺氧轻者显著增高。可见,胎儿缺氧越重母体血浆中 miR-424 表达越高,结合其他低氧诱导 miR-20b, miR-21, miR-199a, miR-210, miR-373 变化可用于评估胎儿宫内缺氧状态。

David 等^[40]发现小鼠模型中与泌乳期乳腺比较,miR-424/miR-503 簇在回乳期的乳腺内皮细胞中显著高表达;敲除 miR-424/miR-503 簇乳腺不能回乳,并出现孕期乳腺腺泡增生;在乳腺上皮中 miR-424/miR-503 簇靶向 BCL-2、IGF1R,抑制 IGF 通路,促进凋亡;进一步研究发现 TGF- β 3 可调节 miR-424/miR-503 簇表达,乳腺上皮细胞在回乳期时 TGF- β 通路活化,可诱导 pri-miR-424/503 转录,而活化的 SMAD3 可上调 pri-miR-424/503 及促进其成熟。David 等^[41]进一步发现 TGF- β 刺激乳腺上皮细胞后 miR-424/503 簇表达增加,降低 CDC25A 的表达,促进 G1 细胞周期阻滞导致凋亡。以上研究说明 miR-424 可能通过 TGF- β /miR-424/BCL2/IGF 途径或者 TGF- β /miR-424/CDC25A 途径促进乳腺上皮细胞凋亡。

4 在不同组织干细胞分化中的作用

Gao 等^[42]发现人骨髓多能间充质干细胞分化为成骨性间充质干细胞时 miR-424 表达下降,并推测 miR-424 可能靶向骨生成相关基因 BMPR1A、BMPR2、BMP8A 和 CBFB。S. Vimalraj 等^[43]报道未分化的人间充质干细胞中 miR-424 特异性表达,分化为成骨细胞后 miR-424 表达消失。Chang 等^[44]对牙齿正畸中的牙运动研究发现在牙周膜细胞张力性骨形成中 miR-424 表达降低。Wang 等^[45]通过通路和网络分析发现山羊骨骼肌中 miR-424 通过参与多种通路对其增殖和分化起重要作用。Sukumar 等^[46]发现鼠骨骼肌成肌细胞分化为肌管过程中不论正常细胞还是异源癌症细胞均可见 miR-424 表达,且 miR-424 可直接靶向 Cdc25A,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2,阻滞细胞周期在 G1 期,促进细

胞分化。Cui 等^[47]发现人脐带间质干细胞分化为肝细胞时出现 miR-424 过表达,而下调 miR-424 可抑制 HGF 诱导的脐带间质干细胞向肝细胞分化;然而,单独过表达 miR-424 则不能诱导肝细胞分化,同时过表达 miR-1246、miR-1290、miR-148a、miR-30a、miR-542-5p 和 miR-122 则可诱导肝细胞分化成熟。Huang 等^[48]报道 miR-424 可抑制人脂肪源间充质干细胞向成脂细胞分化。Chang 等^[49]报道人脐带间质干细胞能分化为神经系细胞,在分化过程中 miR-424 表达逐渐上调,可用于治疗卒中及帕金森氏病等神经系统疾病。以上研究表明,miR-424 促进肌肉细胞分化;miR-424 协同其他 miRs 可以促进肝细胞分化;反之,miR-424 抑制成脂细胞分化;然而,miR-424 对骨骼细胞、神经细胞分化的作用及机制并不明确。

5 糖尿病

研究发现 1 型糖尿病患者中微量白蛋白尿者的尿液外泌体 miR-424 表达较正常蛋白尿患者、正常对照者降低^[50]。尸检发现 miR-424 表达在糖尿病角膜中显著高于正常角膜,体外试验发现端粒酶永生的人角膜上皮细胞过表达 miR-424,miR-424 可靶向 Chk1、降低 EGFR 磷酸化、抑制伤口愈合,而 miR-424 阻断剂则可增加 EGFR 磷酸化促进伤口愈合^[51]。Felix 等^[52]发现新生血管型老年性黄斑变性 (AMD)患者与正常对照者相比外周血中 miR-424-5p 表达显著下降,但萎缩型 AMD 患者与正常对照者比较外周血中 miR-424-5p 无显著改变。因此,miR-424 可能作为诊断早期糖尿病肾病、新生血管性 AMD 的生物标记物,且 miR-424 可延迟糖尿病角膜的伤口愈合。

6 小结

miRs 在组织及各种体液中稳定存在,miR-424 在血管疾病、中枢神经系统疾病、女性生殖系统疾病的血液及组织中均发生显著的变化,miR-424 可能成为多种疾病特异、敏感的生物标记物。对不同疾病及生理状态下 miR-424 的表达、靶向基因及下游分子表达变化,及 miR-424 受调控的机制等的研究发现 miR-424 具有广泛的调节功能,为新的药物设计与针对性治疗提供了潜在靶点(表 1)。目前对 miR-424 的研究主要集中于癌症中的研究,对其他疾病的研究相对较少。此外,尽管对 miR-424 的作

用机制进行了部分研究,但尚未形成系统、宏观的机制网络,对作用靶点主要用基因预测及体外荧光素酶报告基因法验证,其准确性、全面性有待验证。目前研究以体外细胞试验为主,人体体内实验相对较少,对 miR-424 在人体中的作用及机制阐述不够明确。

表 1 MicroRNA-424 的靶基因及对细胞及疾病的功能调控
Tab.1 The biological function of microRNA-424 in diseases and its target

靶基因	靶细胞	功能
下调 cullin2	促进内皮细胞增殖、迁移	促进血管生成 ^[5,6]
下调 VEGF、VEGFR2、FGFR1	抑制内皮细胞增殖、迁移	抑制血管生成 ^[7]
下调 VEGF 和 KDR 蛋白	抑制人牙髓细胞向内皮细胞分化形成新生血管	抑制 miR-424 的表达可能对牙髓的修复和再生有保护作用 ^[9]
下调 FGF2、FGFR1	抑制肺动脉内皮细胞增殖	改善肺动脉高压 ^[11,12]
下调 cyclinD1、Calumenin、STIM1	抑制血管平滑肌增殖、迁移、促进细胞分化,抑制内膜新生	抑制颈动脉再狭窄 ^[13]
NF1、HAS2	促进胚胎小鼠心肌细胞增殖、抑制迁移	法洛四联症,室间隔缺损 ^[16]
下调 CDC25A、cyclin D1、CDK6	抑制小胶质细胞增殖	对脑缺血损伤有保护作用 ^[18]
上调 Nrf2	抑制神经元氧化应激损伤	对脑缺血损伤有保护作用 ^[19]
下调 FGFR1、MAP2K1	抑制人胎盘滋养层母细胞向滋养层融合细胞分化	减轻人胎盘滋养层母细胞低氧损伤 ^[35,36]
下调 MEK1 和 FGFR1	胎盘组织	参与胎儿生长受限 ^[37]
下调 BCL-2、IGF1R	促进乳腺上皮凋亡	抑制孕期乳腺腺泡增生 ^[40]
下调 CDC25A	促进乳腺上皮凋亡	抑制孕期乳腺腺泡增生 ^[41]
下调 Cdc25A	使成肌细胞阻滞细胞周期在 G1 期,促进细胞分化	促进成肌细胞分化为肌管 ^[46]
下调 Chk1、降低 EGFR 磷酸化	抑制人角膜上皮细胞增殖	延迟糖尿病角膜的伤口愈合 ^[51]

参考文献:

[1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*,1993,75(5):843-854.

[2] Lim LP, Glasner ME, Yekta S, *et al.* Vertebrate microRNA genes[J]. *Science*,2003,299(5612):1540.

[3] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, *et al.* Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009,19(1):92-105.

[4] Ruegger S, Grosshans H. MicroRNA turnover: when, how, and why[J]. *Trends Biochem Sci*,2012,37(10):436-446.

[5] Loscalzo J. The cellular response to hypoxia: tuning the system with microRNAs [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (11): 3815-3817.

[6] Ghosh G, Subramanian IV, Adhikari N, *et al.* Hypoxia-induced microRNA-424 expression in human endothelial cells regulates HIF- α isoforms and promotes angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2010,120(11):4141-4154.

[7] Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Penalva LO, *et al.* MicroRNA-16 and microRNA-424 regulate cell-autonomous angiogenic functions in endothelial cells via targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (11): 2595-2606.

[8] Nakashima T, Jinnin M, Etoh T, *et al.* Down-regulation of mir-424 contributes to the abnormal angiogenesis via MEK1 and cyclin E1 in senile hemangioma: its implications to therapy[J]. *PLoS One*,2010,5(12):e14334.

[9] Liu W, Gong Q, Ling J, *et al.* Role of miR-424 on angiogenic potential in human dental pulp cells[J]. *J Endod*,2014,40(1):76-82.

[10] Schlosser K, Taha M, Deng Y, *et al.* Discordant regulation of microRNA between multiple experimental models and human pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2015, 148(2):481-490.

[11] Bertero T, Lu Y, Annis S, *et al.* Systems-level regulation of microRNA networks by miR-130/301 promotes pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3514-3528.

[12] Kim J, Kang Y, Kojima Y, *et al.* An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Med*,2013,19(1):74-82.

[13] Merlet E, Atassi F, Motiani RK, *et al.* miR-424/322 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and neointimal formation in the rat[J]. *Cardiovasc Res*,2013,98(3):458-468.

[14] Sayed AS, Xia K, Li F, *et al.* The diagnostic value of circulating microRNAs for middle-aged (40-60-year-old) coronary artery disease patients[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015,70(4):257-263.

[15] Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2010,121(8):1022-1032.

[16] Zhang J, Chang JJ, Xu F, *et al.* MicroRNA deregulation in right ventricular outflow tract myocardium in nonsyndromic tetralogy of fallot [J]. *Can J Cardiol*, 2013,29(12):1695-1703.

[17] Jeyaseelan K, Lim KY, Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by

- middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 2008, 39(3):959 – 966.
- [18] Zhao H, Wang J, Gao L, *et al.* MiRNA-424 protects against permanent focal cerebral ischemia injury in mice involving suppressing microglia activation[J]. *Stroke*, 2013, 44(6):1706 – 1713.
- [19] Liu P, Zhao H, Wang R, *et al.* MicroRNA-424 Protects Against Focal Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Mice by Suppressing Oxidative Stress[J]. *Stroke*, 2014, 46(2):513 – 519.
- [20] Wang WX, Huang Q, Hu Y, *et al.* Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(2):193 – 205.
- [21] Alvarez-Mora MI, Rodriguez-Reventa L, Madrigal I, *et al.* MicroRNA expression profiling in blood from fragile X-associated tremor/ataxia syndrome patients[J]. *Genes Brain Behav*, 2013, 12(6):595 – 603.
- [22] Bellingham SA, Coleman BM, Hill AF. Small RNA deep sequencing reveals a distinct miRNA signature released in exosomes from prion-infected neuronal cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(21):10937 – 10949.
- [23] Tripurani SK, Xiao C, Salem M, *et al.* Cloning and analysis of fetal ovary microRNAs in cattle[J]. *Anim Reprod Sci*, 2010, 120(1–4):16 – 22.
- [24] Liang Y, Ridzon D, Wong L, *et al.* Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues[J]. *BMC Genomics*, 2007, 8:166.
- [25] Yang H, Kong W, He L, *et al.* MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR – 214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2):425 – 433.
- [26] Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, *et al.* A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing[J]. *Cell*, 2007, 129(7):1401 – 1414.
- [27] Luo SS, Ishibashi O, Ishikawa G, *et al.* Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes[J]. *Biol Reprod*, 2009, 81(4):717 – 729.
- [28] Ohlsson TE, Van der Hoek KH, Van der Hoek MB, *et al.* MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(2):265 – 275.
- [29] Braza-Boils A, Mari-Alexandre J, Gilabert J, *et al.* MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(5):978 – 988.
- [30] Braza-Boils A, Salloum-Asfar S, Mari-Alexandre J, *et al.* Peritoneal fluid modifies the microRNA expression profile in endometrial and endometriotic cells from women with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(10):2292 – 2302.
- [31] Feng Y, Zou S, Weijdegard B, *et al.* The onset of human ectopic pregnancy demonstrates a differential expression of miRNAs and their cognate targets in the Fallopian tube[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(1):64 – 79.
- [32] Moreno JM, Nunez MJ, Quinonero A, *et al.* Follicular fluid and mural granulosa cells microRNA profiles vary in in vitro fertilization patients depending on their age and oocyte maturation stage[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(4):1037 – 1046.
- [33] Zhao K, Chen Y, Yang R, *et al.* miR-424/322 is downregulated in the semen of patients with severe DNA damage and may regulate sperm DNA damage[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2015, 28(10):1598 – 1607.
- [34] Donker RB, Mouillet JF, Nelson DM, *et al.* The expression of Argonaute2 and related microRNA biogenesis proteins in normal and hypoxic trophoblasts[J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(4):273 – 279.
- [35] Mouillet JF, Chu T, Nelson DM, *et al.* MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts[J]. *FASEB J*, 2010, 24(6):2030 – 2039.
- [36] Mouillet JF, Donker RB, Mishima T, *et al.* The unique expression and function of miR-424 in human placental trophoblasts[J]. *Biol Reprod*, 2013, 89(2):25.
- [37] Huang L, Shen Z, Xu Q, *et al.* Increased levels of microRNA-424 are associated with the pathogenesis of fetal growth restriction[J]. *Placenta*, 2013, 34(7):624 – 627.
- [38] Mouillet JF, Chu T, Hubel CA, *et al.* The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction[J]. *Placenta*, 2010, 31(9):781 – 784.
- [39] Whitehead CL, Teh WT, Walker SP, *et al.* Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78487.
- [40] Llobet-Navas D, Rodriguez-Barrueco R, Castro V, *et al.* The miR-424 (322)/503 cluster orchestrates remodeling of the epithelium in the involuting mammary gland[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(7):765 – 782.
- [41] Llobet-Navas D, Rodriguez-Barrueco R, de la Iglesia-Vicente J, *et al.* The microRNA 424/503 cluster reduces CDC25A expression during cell cycle arrest imposed by transforming growth factor beta in mammary epithelial cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(23):4216 – 4231.
- [42] Gao J, Yang T, Han J, *et al.* MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7):1844 – 1856.
- [43] Vimalraj S, Selvamurugan N. MicroRNAs expression and their regulatory networks during mesenchymal stem cells differentiation toward osteoblasts[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 66:194 – 202.
- [44] Chang M, Lin H, Luo M, *et al.* Integrated miRNA and mRNA expression profiling of tension force-induced bone formation in periodontal ligament cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2015, 51(8):797 – 807.
- [45] Wang Y, Zhang C, Fang X, *et al.* Identification and Profiling of microRNAs and Their Target Genes from Developing Caprine

- Skeletal Muscle[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e96857.
- [46] Sarkar S, Dey BK, Dutta A. MiR-322/424 and -503 are induced during muscle differentiation and promote cell cycle quiescence and differentiation by down-regulation of Cdc25A[J]. Mol Biol Cell, 2010, 21(13):2138–2149.
- [47] Cui L, Shi Y, Zhou X, *et al.* A set of microRNAs mediate direct conversion of human umbilical cord lining-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e918.
- [48] Huang S, Qi-Lin XU, Wang SH. MiR-424 negatively regulates adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. Basic & Clinical Medicine, 2012(02):114–118.
- [49] Chang SJ, Weng SL, Hsieh JY, *et al.* MicroRNA-34a modulates genes involved in cellular motility and oxidative phosphorylation in neural precursors derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. BMC Med Genomics, 2011, 4:65.
- [50] Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, *et al.* Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e73798.
- [51] Argyropoulos C, Wang K, Bernardo J, *et al.* Urinary MicroRNA profiling predicts the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes [J]. J Clin Med, 2015, 4(7):1498–1517.
- [52] Grassmann F, Schoenberger PG, Brandl C, *et al.* A circulating microRNA profile is associated with late-stage neovascular age-related macular degeneration [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107461.

[修回日期]2016-04-01

(下接第 92 页)

- [29] Zhang K, Tarazi FI, Davids E, *et al.* Plasticity of dopamine D4 receptors in rat forebrain: temporal association with motor hyperactivity following neonatal 6-hydroxydopamine lesioning[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 26(5):625–633.
- [30] 吴超, 李量. 注意缺陷多动障碍大鼠模型的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(2):122–126.
- [31] Decker MJ, Hue GE, Caudle WM, *et al.* Episodic neonatal hypoxia evokes executive dysfunction and regionally specific alterations in markers of dopamine signaling. Neuroscience[J]. Neuroscience, 2003, 117(2):417–425.
- [32] Solanto MV, Arnsten AFTE, Castellanos F. Stimulant Drugs Neuro and ADHD, Basic and Clinical Neuroscience[M]. Oxford: University Press Oxford, 2001:209–220.
- [33] Puumala T, Ruotsalainen S, Jakala P, *et al.* Behavioral and pharmacological studies on the validation of a new animal model for attention deficit hyperactivity disorder[J]. Neurobiol Learn Mem, 1996, 66(2):198–211.
- [34] Hiroyuki Koike, Daisuke Ibi, Hiroyuki Mizoguchi, *et al.* Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice[J]. Behavioural Brain Research, 2009, 202(1):114–121.
- [35] Edel Holene, Inger Nafstad, Janneche Utne Skaare, *et al.* Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated congeners 153 and 126[J]. Behav Brain Res, 1998, 94(1):213–224.
- [36] 周荣易, 韩新民, 王娇娇, 等. SHR 大鼠前额叶、纹状体突触体的提取方法[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(12):60–65.
- [37] 赵保路. 茶多酚保护脑神经防止帕金森病损伤作用及其分子机理[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(7):735–743.

[修回日期]2016-03-06