

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00277

## 烟雾病患者血清 microRNA 表达谱的初步筛选与分析

戴冬伟<sup>1</sup>, 赵文元<sup>1</sup>, 鲁 琮<sup>2</sup>, 黄清海<sup>1</sup>, 许 奕<sup>1</sup>, 洪 波<sup>1</sup>, 李 强<sup>1</sup>, 韩国胜<sup>1</sup>, 伍强军<sup>1</sup>, 刘建民<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长海医院神经外科, 上海 200433
2. 第二军医大学长海医院实验诊断科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 筛选并分析烟雾病 microRNA(miRNA)表达谱,探讨其可能的发病机制。**方法** 采用基因芯片检测 10 例烟雾病患者和 10 例正常对照血清,获得 miRNA 差异表达谱,用 RT-PCR 进行结果验证。通过目标预测程序 TargetScan 进行预测并得到差异表达的 miRNAs。进一步通过基因本体论(GO)分析与通路分析诠释关键信号通路和可能参与烟雾病发病机制的 miRNAs。**结果** 根据基因芯片结果,发现有 94 个差异表达的 miRNAs,其中上调 50 个,下调 44 个,若干个重要的 miRNA 家族亦同时被检测到。RT-PCR 验证了 miRNA-106b、miRNA-130a、miRNA-126、miRNA-125a-3p 的差异表达,证明基因芯片筛查可靠。通路分析表明富集程度最高的是 mTOR 信号通路,具有 16 个潜在功能靶点。**结论** 利用基因芯片初步筛选出烟雾病患者血清 miRNA 表达谱;生物信息学分析提示 mTOR 信号通路可能与烟雾病发病相关。

**[关键词]** 脑底异常血管网病;微 RNAs;mTOR 信号通路

**[中图分类号]** R 743.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0277-05

### Serum microRNA profile in moyamoya disease: screening and analysis

DAI Dong-wei<sup>1</sup>, ZHAO Wen-yuan<sup>1</sup>, LU Qiong<sup>2</sup>, HUANG Qing-hai<sup>1</sup>, XU Yi<sup>1</sup>, HONG Bo<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>1</sup>, HAN Guo-sheng<sup>1</sup>, WU Qiang-jun<sup>1</sup>, LIU Jian-min<sup>1\*</sup>

1. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Clinical Laboratory, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To screen and analyze the serum microRNA (miRNA) profile of moyamoya disease (MMD), so as to elucidate the possible pathogenesis of the disease. **Methods** MiRNA microarray was used to test the serum of 10 MMD patients and 10 healthy controls to identify the miRNA profile. Some angiogenesis-associated miRNAs were validated by RT-PCR. TargetScan software was used for prediction and the differential miRNAs were obtained. Furthermore, the key signal pathways and miRNAs involved in MMD pathogenesis were analyzed by gene ontology and pathway analysis. **Results** A genome-wide miRNA array revealed 50 up-regulated and 44 down-regulated miRNAs in the sera of MMD patients; several important miRNA families and clusters were detected. RT-PCR assay confirmed that miRNA-106b, miRNA-130a and miRNA-126 were significantly up-regulated and miRNA-125a-3p was significantly down-regulated in the serum of MMD patients, suggesting the high reliability of miRNA array. Pathway analysis showed that the most enriched pathway was mTOR signaling pathway, with 16 potential functional targets. **Conclusion** We have identified the serum miRNA signature in MMD patients, and further analysis indicates that mTOR pathway-associated miRNAs might play an important role in MMD pathogenesis.

**[Key words]** moyamoya disease; microRNAs; mTOR signaling pathway

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3): 277-281]

烟雾病,即 moyamoya 病,是一种以双侧颈内动脉及其末端大分支进行性狭窄甚至闭塞,颅底出现异常增生的烟雾样血管为特征的少见脑血管疾

病<sup>[1]</sup>。烟雾病的发病率在东亚地区最高,发病机制长期不明<sup>[2-3]</sup>。MicroRNAs(miRNAs)是通过连接在特定 RNA 的 3'端非编码区(3'-UTRs)调控基因

**[收稿日期]** 2013-01-20 **[接受日期]** 2013-02-09

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81271271, 81171093, 81101906, 30973102). Supported by National Natural Science Foundation of China (81271271, 81171093, 81101906, 30973102).

**[作者简介]** 戴冬伟,硕士,讲师、主治医师. E-mail: dongcious@gmail.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161791, E-mail: liu118@vip.163.com

表达的一些非编码短链 RNAs。MiRNA 的表达具特征性,已被用来诊断疾病并作为预后判断的标记物<sup>[4-5]</sup>,如 miRNA-21、miRNA-155、miRNA-196a 及 miRNA-210 已被证实与胰腺肿瘤相关,在胰腺癌患者血浆中的表达水平升高<sup>[6]</sup>。与基于靶组织的生物标记物不同,血清 miRNAs 可以作为一种潜在、独立的预测系统来诊断不同的疾病。本研究采用 miRNA 芯片筛选烟雾病患者血清中差异表达的 miRNAs,在通过 miRNA RT-PCR 验证、确保结果可靠性的前提下进行生物信息学分析,以筛选与烟雾病发病相关的信号通路及参与信号调控的 miRNAs。

1 材料和方法

1.1 血清制备与 miRNA 提取 10 例烟雾病患者以及 10 例正常对照组血样分别收集于第二军医大学长海医院神经外科和健康体检部。烟雾病组中男 5 例、女 5 例,年龄 22~51 岁,平均(34.40±10.29)岁;对照组中男 6 例、女 4 例,年龄 25~37 岁,平均(29.50±3.38)岁,两组性别、年龄差异无统计学意义。所有入选者均为汉族,均签署知情同意书,并通过医院伦理委员会审查。采用干管采血,每位入选者取 5 mL 静脉血,在 30 min 内高速离心分离(1 500×g 离心 10 min,再 13 800×g 离心 15 min)获得血清。10 例烟雾病患者和 10 例正常对照的血清分别混合后进行 miRNA 测定。用 TRIzol 试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA)使血清变性,然后用 Qiagen miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA)进行 RNA 采集和纯化。用同源烟雾组及对照组血清样本进行 RT-PCR 的 miRNA 验证。

1.2 MiRNA 基因芯片 采用安捷伦的人 8×60K 基因芯片对混合血清进行 3 次独立实验。用安捷伦 2100 生物分析仪(Agilent, Santa Clara, USA)检查验证总 RNA 的完整性。首先合成 cDNA 和生物素偶联的 cRNA,然后将它们与芯片阵列杂交。通过安捷伦 G2565BA 基因芯片检测系统和安捷伦特征抽取软件获取数据结果。以 GeneSpring 12.0 软件规范探针强度。差异表达 miRNAs 的标准为差异倍数大于 2 倍。

1.3 实时 RT-PCR 验证 用 SYBR Green 和 synthetic C 实时 PCR 定量分析目标 miRNAs。Elegans miRNA (cel-miRNA-39)用于加入标准对照<sup>[7]</sup>。首先,来自血清的较小 RNA 通过使用 miScript II RT Kit (Qiagen)生成 cDNA。然后,使用 Rotor-Gene 3000A

PCR 仪进行实时 PCR 检测。PCR 扩增反应的正向引物分别为(5'端到3'端)miRNA-106b: GCC CTA AAG TGC TGA CAG TGC AGA T; miRNA-140-3p: CCT ACC ACA GGG TAG AAC CAC GG; miRNA-130a: CAG CAG TGC AAT GTT AAA AGG GCA T; miRNA-126: GCC TCG TAC CGT GAG TAA TAA TGC G; miRNA-125a-3p: ACA GGT GAG GTT CTT GGG AGC C。通用反向引物由 miScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen)提供。

1.4 生物信息学分析 通过靶标预测程序(TargetScan, <http://www.targetscan.org/>)得到的计算机辅助算法预测差异表达的 miRNA 靶标。为筛选差异表达的 miRNA 的潜在功能性靶标,本研究定义了靶基因应为不少于 12 个差异表达的 miRNAs 参与调控的基因。潜在的功能靶基因列表设定为测试资料组作富集分析。通过使用注释、可视化和整合探索工具(DAVID, <http://david.abcc.ncifcrf.gov/>)作功能性诠释( $P < 0.05$ ),完成基因本体论(GO)和通路分析(pathway analysis)工具功能注释。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件(SPSS, Chicago, IL)进行  $\chi^2$  检验及 Student's *t* 检验。所有实验结果均用  $\bar{x} \pm s$  表示。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

2 结果

2.1 烟雾病患者的一般资料及血生化指标 烟雾病组的一般临床资料见表 1,烟雾病组和对照组的临床血生化实验室诊断指标检验结果见表 2。

表 1 10 例烟雾病患者临床资料

Tab 1 Clinical data of 10 MMD patients

No.	Presentation	Initial CT or MR image findings	Suzuki stage	
			Right	Left
1	IVH	Right periventricular region	5	4
2	Infarction	Left frontal white matter	3	2
3	TIA	Lacunae	3	3
4	TIA	Normal	3	2
5	TIA	Normal	2	3
6	TIA	Lacunae	3	4
7	Infarction	Right temporal white matter	4	4
8	TIA	Normal	3	2
9	IVH	Subarachnoid haemorrhage	4	3
10	TIA	Lacunae	1	2

MMD: Moyamoya disease; CT: Computerized tomography; MR: Magnetic resonance; IVH: Intraventricular hemorrhage; TIA: Transient ischemic attack

经统计学分析,烟雾病患者的总胆红素和总胆

固醇及低密度脂蛋白水平较对照组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但均在正常范围内。

表明血清 miRNA 表达谱结果较为可靠。

表 2 烟雾病组及对照组血生化指标检验结果

Tab 2 Results of blood gas analysis of MMD patients and controls

$n = 10, \bar{x} \pm s$

Variable	MMD	Control	P
WBC ( $\times 10^9, L^{-1}$ )	7.73 ± 2.14	7.01 ± 1.83	0.422
RBC ( $\times 10^{12}, L^{-1}$ )	4.22 ± 0.44	4.50 ± 0.74	0.329
GLU $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	5.25 ± 0.65	4.91 ± 0.85	0.332
K <sup>+</sup> $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	4.06 ± 0.19	4.41 ± 0.83	0.212
Na <sup>+</sup> $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	142.00 ± 2.91	141.30 ± 3.96	0.657
ALT $z_B / (U \cdot L^{-1})$	28.10 ± 30.11	15.42 ± 12.47	0.233
AST $z_B / (U \cdot L^{-1})$	13.25 ± 18.56	17.61 ± 9.68	0.446
TB $c_B / (\mu mol \cdot L^{-1})$	10.25 ± 3.75	6.10 ± 3.47	0.019
DB $c_B / (\mu mol \cdot L^{-1})$	3.80 ± 1.67	2.92 ± 1.37	0.205
TC $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	4.27 ± 0.36	3.20 ± 0.78	0.001
TG $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	0.82 ± 0.31	0.96 ± 0.07	0.087
HDL $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	1.05 ± 0.21	1.03 ± 0.09	0.797
LDL $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$	2.54 ± 0.34	2.08 ± 0.55	0.038

MMD: Moyamoya disease; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell; GLU: Glucose; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate transaminase; TB: Total bilirubin; DB: Direct bilirubin; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein

2.2 烟雾病患者血清 miRNA 异常表达 为了研究 miRNAs 在烟雾病中的作用机制, 通过基因芯片测定了两份混合血清样本中 miRNA 表达谱, 以差异倍数大于 2 倍为标准, 结果发现 94 种差异表达的 miRNAs。其中 50 个 miRNAs 上调(表 3), 44 个下调(表 4)。与此同时, 若干在肿瘤发生发展过程中密切相关的 miRNA 家族和种群亦在 MMD 患者中检测到, 如 Let-7 族群 (let-7a, let-7b, let-7c, let-7g, let-7i)、miRNA-17 族群以及 miRNA-15/16 族群。

2.3 RT-PCR 验证血清 miRNA-106b、miRNA-130a、miRNA-126、miRNA-125a-3p 表达 通过 Pubmed 数据库信息检索, 并结合差异倍数较大的原则锁定 5 个血管生成相关的 miRNAs, 包括 miRNA-106b<sup>[8]</sup>、miRNA-140-3p<sup>[9]</sup>、miRNA-130a<sup>[10]</sup>、miRNA-126<sup>[11]</sup>、miRNA-125a-3p<sup>[12]</sup>, 在独立的 10 份烟雾病样本和 10 例对照组样本进行血清 miRNAs 的定量 RT-PCR 检测。如图 1 所示, 烟雾病患者血清中 miRNA-106b、miRNA-130a、miRNA-126 上调 ( $P < 0.05$ ), 而 miRNA-125a-3p 下调 ( $P < 0.05$ )。目标 miRNAs 的 RT-PCR 验证率高 (4/5), 验证结果

表 3 烟雾病患者血清中表达上调的 miRNAs

Tab 3 Up-regulated miRNAs in moyamoya disease patients

MiRNA	Fold	MiRNA	Fold
MiRNA-106b	247.8	MiRNA-151-3p	32.3
MiRNA-140-3p	145.7	MiRNA-361-5p	32.3
MiRNA-320d	141.3	MiRNA-1274b	29.6
MiRNA-29c	138.1	MiRNA-146a	28.7
MiRNA-126	138.0	MiRNA-103	28.5
MiRNA-142-3p	130.7	MiRNA-101	28.5
Let-7i	121.2	MiRNA-29a	26.7
MiRNA-320e	114.3	MiRNA-145	26.6
MiRNA-122	101.1	MiRNA-877	19.4
MiRNA-130a	98.5	MiRNA-144	16.9
MiRNA-19a	97.4	MiRNA-191	13.3
MiRNA-107	69.4	MiRNA-19b	11.9
MiRNA-1290	67.0	MiRNA-451	9.3
MiRNA-15b	61.1	MiRNA-16	7.2
MiRNA-30a	58.0	MiRNA-320b	5.0
MiRNA-1183	55.9	MiRNA-25	4.6
MiRNA-15a	46.6	MiRNA-22	4.5
MiRNA-185	41.0	MiRNA-21	3.5
MiRNA-338-3p	41.0	Let-7b	3.4
Let-7c	40.3	MiRNA-720	3.2
MiRNA-4286	39.1	MiRNA-26a	2.9
Let-7g	37.9	MiRNA-23a	2.7
MiRNA-483-3p	36.3	MiRNA-92a	2.5
Let-7a	34.1	MiRNA-486-5p	2.5
MiRNA-20a	33.8	MiRNA-30e	2.2

表 4 烟雾病患者血清中表达下调的 miRNAs

Tab 4 Down-regulated miRNAs in moyamoya disease patients

MiRNA	Fold	MiRNA	Fold
MiRNA-3648	-207	MiRNA-2278	-30.9
MiRNA-125a-3p	-133	MiRNA-3652	-27.8
MiRNA-4299	-124	MiRNA-3646	-26.8
MiRNA-1224-5p	-97.8	MiRNA-1305	-24.7
MiRNA-3692	-81.6	MiRNA-595	-19.0
MiRNA-32	-81.5	MiRNA-30c-1	-16.7
MiRNA-3198	-76.9	MiRNA-769-3p	-15.2
MiRNA-3156	-75.6	MiRNA-371-5p	-5.2
MiRNA-1469	-72.6	MiRNA-4257	-3.9
MiRNA-1182	-71.9	MiRNA-3195	-3.5
MiRNA-557	-67.6	MiRNA-765	-3.0
MiRNA-1226	-59.8	MiRNA-3202	-2.8
MiRNA-601	-59.5	MiRNA-575	-2.8
MiRNA-3149	-59.3	MiRNA-3679-5p	-2.8
MiRNA-4313	-57.8	MiRNA-1471	-2.4
MiRNA-3945	-53.6	MiRNA-4271	-2.4
MiRNA-202	-52.6	MiRNA-423-5p	-2.3
MiRNA-3180-5p	-51.1	MiRNA-483-5p	-2.2
MiRNA-514b-5p	-48.3	MiRNA-3188	-2.2
MiRNA-187	-47.1	MiRNA-574-5p	-2.1
MiRNA-3605-5p	-42.4	MiRNA-4298	-2.1
MiRNA-711	-35.1	MiRNA-197	-2.0

2.4 差异表达 miRNA 的潜在功能性靶基因 由于 miRNAs 通过调控靶基因发挥作用,下一步就是确定异常表达 miRNAs 的潜在功能性靶基因。通过搜寻目标预测系统以及界定潜在功能靶点,筛选出 1 989 个可能参与烟雾病发病机制的潜在功能靶点。通过 GO 分析生物学过程后揭示了这些差异表达的血清 miRNAs 在代谢、转录和信号转导中富集。排名前十的生物学过程见表 5。

调控,而这两者又与 mTOR 信号通路有密切关联。

表 6 1 989 个潜在功能靶点中浓度富集的通路

Tab 6 Enriched pathways for 1 989 potential functional targets

Term	Count	P value
mTOR signaling pathway	16	8.05E-05
Ubiquitin-mediated proteolysis	28	2.47E-04
Adherens junction	19	3.14E-04
Endocytosis	33	7.26E-04
Focal adhesion	35	8.35E-04
T cell receptor signaling pathway	22	0.001 419
Oocyte meiosis	21	0.004 158
Aldosterone-regulated sodium reabsorption	11	0.004 868
Axon guidance	23	0.006 051
Progesterone-mediated oocyte maturation	17	0.007 885
ErbB signaling pathway	17	0.008 822
Gap junction	17	0.010 962
Regulation of actin cytoskeleton	32	0.015 63
Biosynthesis of unsaturated fatty acids	7	0.015 886
TGF-β signaling pathway	16	0.019 483
Neurotrophin signaling pathway	20	0.029 869
Long-term depression	13	0.032 527
Insulin signaling pathway	21	0.036 219

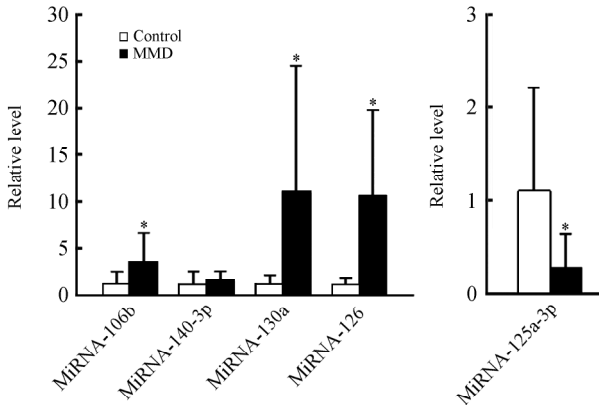


图 1 RT-PCR 验证差异表达的 miRNAs

Fig 1 Validation of differential miRNAs by RT-PCR

MMD: Moyamoya disease. \*  $P < 0.05$  vs control;  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$

表 5 1 989 个潜在功能靶点中排名前十的生物学过程

Tab 5 Top 10 biological processes for 1 989 potential functional targets

Term	Count	P value
Protein amino acid phosphorylation	116	1.00E-08
Phosphate metabolic process	150	1.97E-07
Phosphorus metabolic process	150	1.97E-07
Regulation of transcription	338	4.49E-07
Phosphorylation	125	1.19E-06
Enzyme-linked receptor protein signaling pathway	65	1.25E-06
Transcription	278	1.61E-06
Cellular macromolecule catabolic process	112	7.95E-06
Response to peptide hormone stimulus	35	1.18E-05
Response to insulin stimulus	26	1.81E-05

2.5 潜在功能靶点中浓度富集通路 通路分析提示 18 个不同的信号转导通路与靶基因相对应(表 6)。富集程度最大的是 mTOR 信号转导通路,具有 16 种潜在功能靶点。血清中的多种间质蛋白酶、细胞因子和血管新生因子与烟雾病的发病机制有关,包括基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等<sup>[13]</sup>。这些细胞因子可以被丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号和 VEGF 信号

### 3 讨论

大量的数据表明,血清 miRNAs 可以作为多种疾病的生物学标记检测指标<sup>[4-5]</sup>。然而,目前为止尚无针对血清 miRNAs 与烟雾病的相关报道。本研究首次将全基因组芯片技术应用于烟雾病患者血清中 miRNAs 的检测,结果发现 94 个差异表达的 miRNAs,其中 miRNA-106b、miRNA-130a、miRNA-126 和 miRNA-125a-3p 尤为值得关注。近年来有报道表明,人类循环血中 miRNA-126 可作为急性心肌梗死(AMI)的潜在重要标记物<sup>[7]</sup>。与健康对照组相比,AMI 患者发病初期血浆 miRNA-126 下调与心肌肌钙蛋白 I(cTn I)水平的升高密切相关<sup>[7]</sup>。更值得关注的是 miRNA-125a,因为无论是体外还是在体研究,均证明原发性肝癌中 miRNA-125a 的上调可以显著地抑制血管内皮生长因子 A(VEGF-A)和基质金属蛋白酶 11(MMP-11)的表达<sup>[14]</sup>。因此,本研究发现的这些异常表达的 miRNAs 值得后续进一步研究。

烟雾病血清 miRNAs 的具体调控机制及功能目前尚不明确。Skog 等<sup>[15]</sup>报道 miRNAs 被运输到微泡中,并致使受体细胞基因沉默,微泡中的成胶质细胞瘤衍生的 RNA 具有一定的功能性,可被吸收入脑

微血管内皮细胞(HBMVEC)并发挥作用。同样,烟雾病患者血清中异常表达的 miRNAs 也可能通过血管内皮细胞调节与烟雾病相关的重要基因。

目前暂无烟雾病信号转导通路相关研究。本研究通过生物信息学分析,发现若干可能与烟雾病相关的信号转导通路,其中 mTOR 信号通路尤其值得关注。已知 mTOR 信号通路通过多种途径发挥重要作用,包括血管生成、细胞迁移和血管新生与再生,mTOR 信号通路失活也会抑制内皮再生和血管新生。因此,mTOR 信号通路在烟雾病中的角色值得深入研究。

综上所述,本研究表明烟雾病患者血清中 miRNAs 有明显差异表达,其中 miRNA-106b、miRNA-130a、miRNA-126 及 miRNA-125a-3p 值得关注;通过生物信息学分析寻找出若干可能与烟雾病相关的信号转导通路,其中 mTOR 信号通路值得关注。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Weinberg D G, Arnaout O M, Rahme R J, Aoun S G, Batjer H H, Bendok B R. Moyamoya disease: a review of histopathology, biochemistry, and genetics[J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30: E20.
- [2] Duan L, Bao X Y, Yang W Z, Shi W C, Li D S, Zhang Z S, et al. Moyamoya disease in China: its clinical features and outcomes[J]. *Stroke*, 2012, 43: 56-60.
- [3] 鲁琼, 韩国胜, 王来兴, 邓晓东, 周晓平, 戴冬伟. MiRNA-146a 抑制胶质瘤细胞增殖的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11: 4821-4823.
- [4] Wang Y, Wang X, Zhang J, Sun G, Luo H, Kang C, et al. MicroRNAs involved in the EGFR/PTEN/AKT pathway in gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2012, 106: 217-224.
- [5] Zhao C, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e23925.
- [6] Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzese J L, et al. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal ad-

enocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009, 2: 807-813.

- [7] Wang G K, Zhu J Q, Zhang J T, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 659-666.
- [8] Liu Z, Yang D, Xie P, Ren G, Sun G, Zeng X, et al. MiR-106b and MiR-15b modulate apoptosis and angiogenesis in myocardial infarction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29: 851-862.
- [9] Taurino C, Miller W H, McBride M W, McClure J D, Khanin R, Moreno M U, et al. Gene expression profiling in whole blood of patients with coronary artery disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119: 335-343.
- [10] Wu W H, Hu C P, Chen X P, Zhang W F, Li X W, Xiong X M, et al. MicroRNA-130a mediates proliferation of vascular smooth muscle cells in hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24: 1087-1093.
- [11] Sasahira T, Kurihara M, Bhawal U K, Ueda N, Shimamoto T, Yamamoto K, et al. Downregulation of miR-126 induces angiogenesis and lymphangiogenesis by activation of VEGF-A in oral cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107: 700-706.
- [12] Li D, Yang P, Xiong Q, Song X, Yang X, Liu L, et al. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. *J Hypertens*, 2010, 28: 1646-1654.
- [13] Kang H S, Kim J H, Phi J H, Kim Y Y, Kim J E, Wang K C, et al. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 673-678.
- [14] Bi Q, Tang S, Xia L, Du R, Fan R, Gao L, et al. Ectopic expression of miR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e40169.
- [15] Skog J, Wurdinger T, van Rijn S, Meijer D H, Gainche L, Sena-Esteves M, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 1470-1476.

[本文编辑] 贾泽军