

lncRNA CASC2 靶向 miR-217 对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡及氧化应激的影响

周亚南 张建新 杜巍 胡大军 钟敏

【摘要】 目的:探讨长链非编码 RNA (lncRNA) 癌易感性候选基因 2 (CASC2) 对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡及氧化应激的影响及其分子机制。 **方法:**将心肌细胞 H9c2 分为对照组、模型 (Model) 组、Model+pcDNA 组、Model+pcDNA-CASC2 组、Model+anti-miR-NC 组、Model+anti-miR-217 组、Model+pcDNA-CASC2+miR-NC 组、Model+pcDNA-CASC2+miR-217 组。实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 CASC2 和微小 RNA (miRNA) -217 的表达水平;四甲基偶氮唑盐比色法 (MTT) 检测细胞活性;流式细胞仪检测细胞凋亡;相应试剂盒检测细胞超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、丙二醛 (MDA) 含量和培养液上清中乳酸脱氢酶 (LDH) 水平;双荧光素酶报告实验检测 CASC2 和 miR-217 的靶向关系。 **结果:**过氧化氢诱导的心肌细胞中 CASC2 表达水平降低, miR-217 表达水平升高,心肌细胞活性降低,凋亡率升高, SOD 活性降低, MDA 含量、LDH 水平升高 (P 均 < 0.05)。过表达 CASC2 或抑制 miR-217 表达,心肌细胞活性升高,凋亡率降低, SOD 活性升高, MDA 含量、LDH 水平降低 (P 均 < 0.05)。CASC2 靶向调控 miR-217, miR-217 可逆转 CASC2 对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡及氧化应激的影响。 **结论:**过表达 CASC2 通过靶向 miR-217 抑制过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡及氧化应激。

【关键词】 癌易感性候选基因 2 ;微小 RNA-217 ;心肌细胞;凋亡;氧化应激

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.014

Effects of lncRNA CASC2 targeting miR-217 on cardiomyocyte apoptosis and oxidative stress induced by hydrogen peroxide ZHOU Ya'nan, ZHANG Jianxin, DU Wei, HU Dajun, ZHONG Min Department of Cardiovascular Medicine, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China

[Abstract] Objective: To explore the effect of lncRNA CASC2 on hydrogen peroxide-induced cardiomyocyte apoptosis and oxidative stress and its possible molecular mechanism. **Methods:** Cardiomyocytes H9c2 were divided into eight groups: control group, model group, model+pcDNA group, model+pcDNA-CASC2 group, model+anti-miR-NC group, model+anti-miR-217 group, model+pcDNA-CASC2+miR-NC group, and model+pcDNA-CASC2+miR-217 group. Real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) was performed to determine the expression levels of CASC2 and miR-217. Tetramethylazolium salt colorimetric method (MTT) was used to assess cell viability, and flow cytometry was applied to evaluate apoptosis. Levels of malondialdehyde (MDA), lactate dehydrogenase (LDH) and superoxide dismutase (SOD) activity were assessed by ELISA. Dual luciferase reporter experiment was carried out to detect the relationship between CASC2 and miR-217. **Results:** In cardiomyocytes treated by hydrogen peroxide, the expression of CASC2 was decreased, the expression of miR-217 was increased, the activity of cardiomyocytes was reduced, and the rate of apoptosis was elevated. In addition, SOD activity was decreased, whereas MDA and LDH levels were elevated (all $P < 0.05$). By contrast, overexpression of CASC2 or inhibition of miR-217 expression increased cardiomyocyte activity,

基金项目:湖南省自然科学基金 (2019JJ50465)

作者单位:423000 郴州市第一人民医院心血管内科

通信作者:周亚南, E-mail: znlw001@163.com

decreased apoptosis rate, enhanced SOD activity, and reduced MDA and LDH levels (all $P < 0.05$). MiR-217 reversed the effects of CASC2 on cardiomyocyte apoptosis and oxidative stress induced by hydrogen peroxide. **Conclusion:** Overexpression of CASC2 inhibits cardiomyocyte apoptosis and oxidative stress induced by hydrogen peroxide through targeting miR-217.

【Keywords】 CASC2; miR-217; Cardiomyocytes; Apoptosis; Oxidative stress

心肌细胞损伤与多种心血管疾病的发生发展有关,其损伤与心肌细胞凋亡及氧化应激密切相关^[1-2],长链非编码 RNA (lncRNA) 可参与调控心肌细胞损伤^[3-4]。lncRNA 癌易感性候选基因 2 (CASC2) 通过调节微小 RNA (miRNA) -144-3p/水通道蛋白 1 (AQP1) 轴,减少肺上皮细胞凋亡,改善急性肺损伤^[5]。在脂多糖刺激的人肾小管上皮 HK-2 细胞中,CASC2 可以增加细胞活性,抑制炎症因子分泌、细胞凋亡和氧化应激,改善急性肾损伤^[6]。CASC2 通过 miR-133b/叉头框蛋白 p1 (FOXP1) 轴调节人肾小球系膜细胞的增殖、细胞外基质积累和氧化应激^[7]。上述研究提示 CASC2 具有抑制细胞凋亡和氧化应激、减轻细胞损伤的作用。研究表明,敲低 miR-217 可减轻 H9c2 细胞的心肌缺氧/复氧损伤^[8],改善氧葡萄糖剥夺和复氧诱导的神经元损伤^[9]。过表达 miR-217 可加重缺氧诱导的 H9c2 细胞损伤^[10],而生物学预测软件显示 miR-217 与 CASC2 有靶向结合位点。本研究探讨 CASC2 能否通过调控 miR-217 影响心肌细胞凋亡和氧化应激。

1 材料与方法

1.1 材料

H9c2 细胞购自无锡欣润生物科技有限公司;DMEM 培养基购自上海高创化学科技有限公司;过氧化氢、四甲基偶氮唑盐比色法 (MTT) 试剂盒、凋亡检测试剂盒购自上海经科化学科技有限公司;实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 试剂盒购自北京拜尔迪生物技术有限公司;超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒、丙二醛 (MDA) 试剂盒、乳酸脱氢酶 (LDH) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.2 细胞处理与分组

用 DMEM 培养基培养 H9c2 细胞,取对数生长期细胞并分组。模型 (Model) 组:用 300 $\mu\text{mol/L}$ 过氧化氢处理 H9c2 细胞。Model+pcDNA 组、Model+pcDNA-CASC2 组:将空载体 (pcDNA)、过表达 CASC2 载体 (pcDNA-CASC2) 分别转染至 H9c2 细胞后再用 300 $\mu\text{mol/L}$ 过氧化氢处理。

Model+anti-miR-NC 组、Model+anti-miR-217 组:将抑制物对照 (anti-miR-NC)、miR-217 抑制物 (anti-miR-217) 分别转染至 H9c2 细胞后再用 300 $\mu\text{mol/L}$ 过氧化氢处理。Model+pcDNA-CASC2+miR-NC 组、Model+pcDNA-CASC2+miR-217 组:将 pcDNA-CASC2 分别与 miR-NC、miR-217 共转染至 H9c2 细胞后再用 300 $\mu\text{mol/L}$ 过氧化氢处理。对照组:正常培养的 H9c2 细胞。各组细胞培养 48 h。

1.3 qRT-PCR 检测 CASC2 和 miR-217 的表达水平

提取各组细胞总 RNA,参照逆转录试剂盒合成 cDNA 模板,以 cDNA 模板按荧光定量试剂盒说明进行 PCR,相对表达水平用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。CASC2 和 miR-217 分别以 GAPDH 和 U6 为内参,CASC2 上游引物序列为 5'-TACAGGACAGTCAGTGGTGGTA-3',下游引物序列为 5'-ACATCTAGCTTAGGAATGTGGC-3';miR-217 上游引物序列为 5'-CGCAGATACTGCATCAGGAA-3',下游引物序列为 5'-CTGAAGGCAATGCATTAGGA-3'。

1.4 MTT 检测细胞增殖

细胞培养 48 h,每孔加入 20 μL MTT 溶液,孵育 4 h 后加入二甲基亚砜 (DMSO) 反应 10 min,用酶标仪检测 490 nm 处检测吸光度 (OD) 值。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡

细胞培养 48 h,加入 10 μL Annexin V-FITC、5 μL PI,避光孵育 10 min;用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.6 Western blot 法检测 Bax、Bcl-2 蛋白表达水平

提取细胞总蛋白,定量后取 50 μL 蛋白样品进行 10% 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE),转至 PVDF 膜,封闭后加入 Bax、Bcl-2 一抗 (稀释 1 : 800) 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,加入二抗室温培养 1 h,加入化学发光试剂显影,以 GAPDH 为内参分析蛋白条带灰度值。

1.7 试剂盒检测细胞 SOD 活性、MDA 含量和培养液中 LDH 水平

细胞培养 48 h 后收集各组细胞及细胞培养上

清液,按试剂盒说明书检测细胞 SOD 活性、MDA 含量和培养液中 LDH 水平。

1.8 双荧光素酶报告实验

构建 CASC2 的野生型 (WT-CASC2) 和突变型 (MUT-CASC2) 荧光素酶载体,将其分别与 miRNA 对照 (miR-NC) 和 miR-217 共转染至心肌细胞中,按照说明书检测荧光素酶活性,以萤火虫荧光素酶报告基因活性值为参照,计算心肌细胞荧光素酶活性值。

1.9 统计学分析

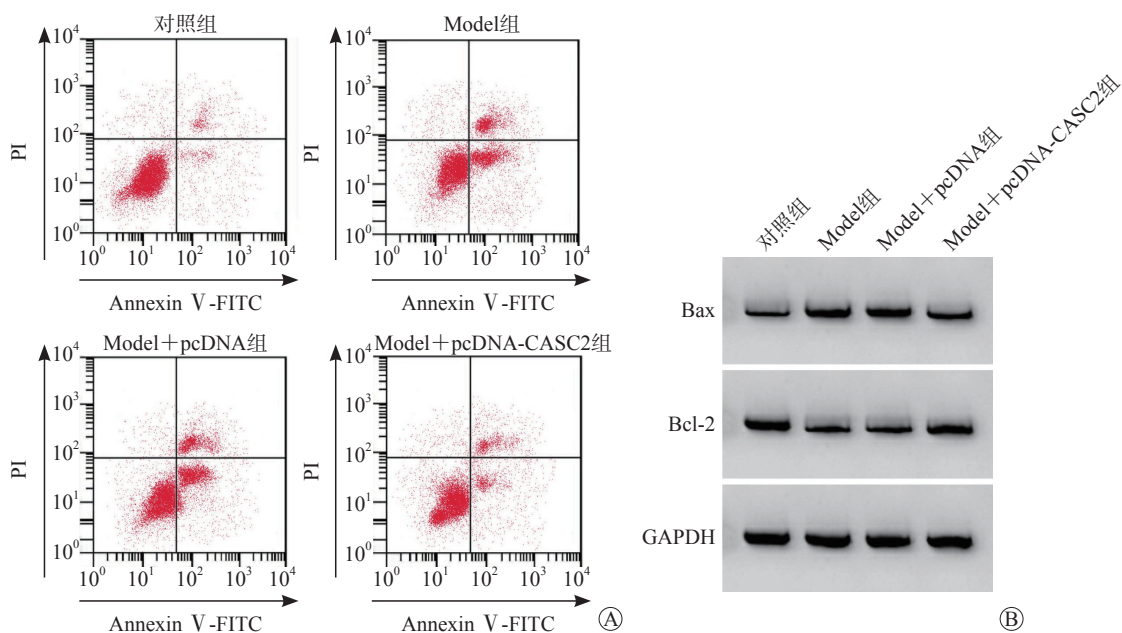
用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 CASC2对过氧化氢诱导的心肌细胞损伤的影响

与对照组相比,Model 组心肌细胞中 CASC2 mRNA 表达水平和 Bcl-2 蛋白表达水平降低,miR-217 和 Bax 蛋白表达水平升高,心肌细胞活性、SOD 活性降低,凋亡率、MDA 含量和 LDH 水平升高 (P 均 < 0.05);与 Model 组和 Model+pcDNA 组相比,Model+pcDNA-CASC2 组心肌细胞中 CASC2 mRNA 表达水平和 Bcl-2 的蛋白表达水平升高,miR-217 和 Bax 蛋白表达水平降低,心肌细胞活性、SOD 活性升高,凋亡率、MDA 含量和 LDH 水平降低 (P 均 < 0.05)。见图 1、表 1、表 2。



注: A 示流式细胞仪检测各组心肌细胞凋亡率; B 示 Western blot 法检测各组心肌细胞中 Bax、Bcl-2 蛋白表达情况

图1 CASC2对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡的影响

表1 上调CASC2表达对心肌细胞CASC2、miR-217及凋亡相关蛋白表达的影响 ($n=3$)

分组	CASC2 mRNA 表达水平	miR-217 表达水平	Bax 蛋白表达水平	Bcl-2 蛋白表达水平
对照组	1.00 \pm 0.01	1.00 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01	0.87 \pm 0.07
Model 组	0.15 \pm 0.02 ⁽¹⁾	2.99 \pm 0.13 ⁽¹⁾	0.69 \pm 0.05 ⁽¹⁾	0.23 \pm 0.02 ⁽¹⁾
Model+pcDNA 组	0.15 \pm 0.02	3.05 \pm 0.13	0.69 \pm 0.05	0.22 \pm 0.02
Model+pcDNA-CASC2 组	0.91 \pm 0.06 ⁽²⁾⁽³⁾	1.33 \pm 0.07 ⁽²⁾⁽³⁾	0.26 \pm 0.02 ⁽²⁾⁽³⁾	0.68 \pm 0.06 ⁽²⁾⁽³⁾
F	592.795	361.475	171.200	137.892
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 与对照组相比, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; 与 Model 组相比, ⁽²⁾ $P < 0.05$; 与 Model+pcDNA 组相比, ⁽³⁾ $P < 0.05$

表2 CASC2对过氧化氢诱导心肌细胞OD值、凋亡率及氧化应激的影响 ($n=3$)

分组	OD值	凋亡率/%	SOD/ $U \cdot L^{-1}$	MDA/ $nmol \cdot mL^{-1}$	LDH/ $U \cdot L^{-1}$
对照组	1.15 ± 0.08	8.21 ± 0.36	263.91 ± 16.80	125.57 ± 10.87	350.38 ± 19.63
Model组	$0.58 \pm 0.03^{(1)}$	$24.32 \pm 1.10^{(1)}$	$89.11 \pm 6.79^{(1)}$	$379.74 \pm 20.61^{(1)}$	$903.00 \pm 40.99^{(1)}$
Model+pcDNA组	0.59 ± 0.03	24.30 ± 1.14	89.69 ± 6.78	383.13 ± 21.99	900.64 ± 51.03
Model+pcDNA-CASC2组	$0.97 \pm 0.07^{(2)(3)}$	$13.32 \pm 0.76^{(2)(3)}$	$182.18 \pm 11.91^{(2)(3)}$	$167.67 \pm 11.51^{(2)(3)}$	$473.91 \pm 23.33^{(2)(3)}$
<i>F</i>	73.855	244.371	164.298	193.379	189.812
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

 注：与对照组相比，⁽¹⁾ $P<0.05$ ；与Model组相比，⁽²⁾ $P<0.05$ ；与Model+pcDNA组相比，⁽³⁾ $P<0.05$

2.2 CASC2靶向miR-217

CASC2 和 miR-217 存在互补的核苷酸序列，见图 2。miR-217 与 WT-CASC2 共转染的心肌细胞荧光素酶活性降低，而 miR-217 与 MUT-CASC2 共转染的心肌细胞荧光素酶活性无显著变化，见图 2、表 3。

2.3 抑制miR-217对过氧化氢诱导的心肌细胞损伤氧化应激的影响

与 Model 组和 Model+anti-miR-NC 组相比，Model+anti-miR-217 组心肌细胞中 miR-217、Bax 蛋白表达水平降低，Bcl-2 蛋白表达水平升高，心肌细胞活性升高，凋亡率降低，SOD 活性水平升高，MDA 含量和 LDH 水平降低 (P 均 < 0.05)。见图 3、表 4、表 5。

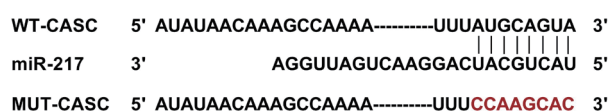
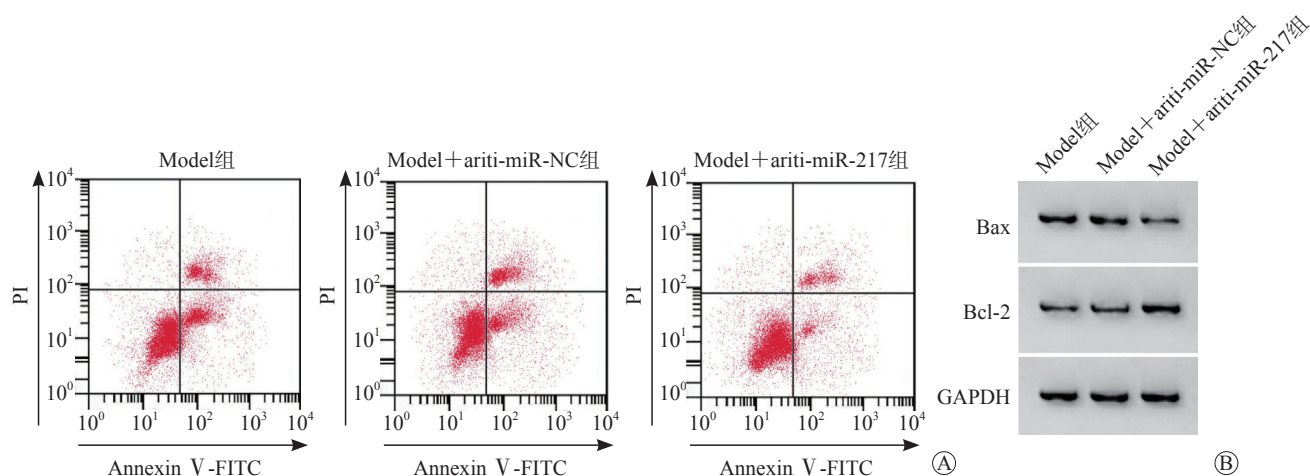


图2 CASC2和miR-217的互补序列

 表3 miR-NC或miR-217与WT-CASC2及MUT-CASC2共转染心肌细胞后双荧光素酶活性比较 ($n=3$)

分组	WT-CASC2	MUT-CASC2
miR-NC组	1.02 ± 0.08	0.99 ± 0.08
miR-217组	$0.13 \pm 0.01^{(1)}$	0.95 ± 0.06
<i>t</i>	19.120	0.693
<i>P</i>	<0.001	0.527

 注：与miR-NC组相比，⁽¹⁾ $P<0.05$


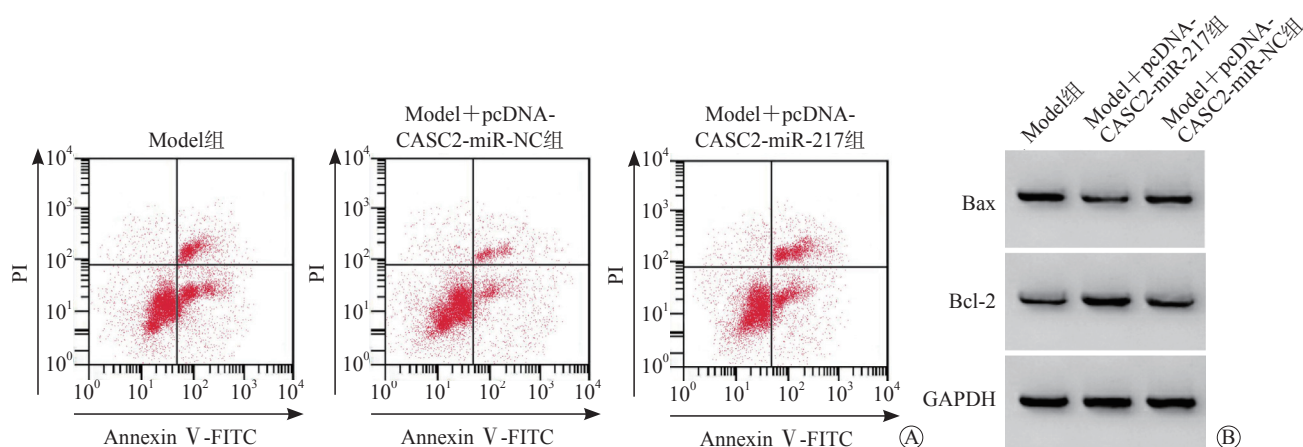
注：A示流式细胞仪检测各组心肌细胞凋亡率；B示Western blot法检测各组心肌细胞中Bax、Bcl-2蛋白表达情况

图3 抑制miR-217对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡的影响

2.4 miR-217可逆转CASC2对过氧化氢诱导的心肌细胞损伤的影响

与 Model+pcDNA-CASC2+miR-NC 组相比，Model+pcDNA-CASC2+miR-217 组心肌细胞中

miR-217、Bax 蛋白表达水平升高，Bcl-2 表达水平降低，心肌细胞活性降低，凋亡率升高，心肌细胞中 SOD 活性水平降低，MDA 含量、LDH 水平升高 (P 均 < 0.05)，见图 4、表 6、表 7。



注：A示流式细胞仪检测各组心肌细胞凋亡率；B示Western blot法检测各组心肌细胞中Bax、Bcl-2蛋白表达情况

图4 miR-217可逆转CASC2对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡的影响

表4 抑制miR-217对过氧化氢诱导的心肌细胞miR-217及凋亡相关蛋白表达的影响 (n=3)

分组	miR-217	Bax	Bcl-2
Model组	3.05 ± 0.13	0.70 ± 0.06	0.23 ± 0.02
Model+anti-miR-NC组	3.03 ± 0.16	0.71 ± 0.06	0.23 ± 0.02
Model+anti-miR-217组	1.14 ± 0.08 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.20 ± 0.01 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.76 ± 0.06 ⁽¹⁾⁽²⁾
F	221.491	104.836	191.523
P	<0.001	<0.001	<0.001

注：与Model组相比，⁽¹⁾P<0.05；与Model+anti-miR-NC组相比，⁽²⁾P<0.05

表5 抑制miR-217对过氧化氢诱导的心肌细胞OD值、凋亡率及氧化应激的影响 (n=3)

分组	OD值	凋亡率/%	SOD/U · L ⁻¹	MDA/nmol · mL ⁻¹	LDH/U · L ⁻¹
Model组	0.60 ± 0.04	24.33 ± 1.22	89.60 ± 6.86	382.87 ± 18.40	907.27 ± 43.76
Model+anti-miR-NC组	0.59 ± 0.04	24.36 ± 1.36	90.86 ± 7.23	384.10 ± 20.66	906.53 ± 46.95
Model+anti-miR-217组	1.10 ± 0.06 ⁽¹⁾⁽²⁾	10.23 ± 0.70 ⁽¹⁾⁽²⁾	239.96 ± 15.49 ⁽¹⁾⁽²⁾	136.21 ± 11.20 ⁽¹⁾⁽²⁾	412.52 ± 18.98 ⁽¹⁾⁽²⁾
F	112.544	156.139	299.239	206.491	163.688
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与Model组相比，⁽¹⁾P<0.05；与Model+anti-miR-NC组相比，⁽²⁾P<0.05

表6 miR-217可逆转CASC2对过氧化氢诱导的心肌细胞miR-217和凋亡相关蛋白表达的影响 (n=3)

分组	miR-217	Bax	Bcl-2
Model组	3.07 ± 0.17	0.70 ± 0.06	0.22 ± 0.01
Model+pcDNA-CASC2+miR-NC组	1.34 ± 0.09	0.26 ± 0.02	0.69 ± 0.05
Model+pcDNA-CASC2+miR-217组	2.84 ± 0.13 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.59 ± 0.05 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.32 ± 0.02 ⁽¹⁾⁽²⁾
F	147.378	72.600	183.900
P	<0.001	<0.001	<0.001

注：与Model组相比，⁽¹⁾P<0.05；与Model+pcDNA-CASC2+miR-NC组相比，⁽²⁾P<0.05

表7 miR-217可逆转CASC2对过氧化氢诱导的心肌细胞OD值、凋亡率及氧化应激的影响 (n=3)

分组	OD值	凋亡率/%	SOD/U · L ⁻¹	MDA/nmol · mL ⁻¹	LDH/U · L ⁻¹
Model组	0.58 ± 0.03	24.28 ± 1.20	89.77 ± 6.92	385.82 ± 20.61	900.81 ± 45.47
Model+pcDNA-CASC2+miR-NC组	0.99 ± 0.07	13.40 ± 0.78	181.83 ± 12.84	169.68 ± 12.22	473.45 ± 14.79
Model+pcDNA-CASC2+miR-217组	0.63 ± 0.04 ⁽¹⁾⁽²⁾	22.22 ± 1.05 ⁽¹⁾⁽²⁾	95.34 ± 7.09 ⁽¹⁾⁽²⁾	348.79 ± 20.20 ⁽¹⁾⁽²⁾	857.48 ± 32.69 ⁽¹⁾⁽²⁾
F	60.851	95.406	91.171	122.439	148.436
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与Model组相比，⁽¹⁾P<0.05；与Model+pcDNA-CASC2+miR-NC组相比，⁽²⁾P<0.05

3 讨论

研究表明过氧化氢可进入细胞形成自由基,造成细胞损伤^[11]。因此,本实验采用过氧化氢处理心肌细胞建立损伤模型,结果发现心肌细胞活性降低,凋亡率升高,SOD 活性降低,MDA 含量、LDH 水平升高。SOD、MDA、LDH 是氧化应激相关因子,其水平异常影响氧化应激的发生^[12],上述结果表明本研究成功建立心肌氧化损伤模型。

研究报道 CASC2 通过调控 miR-194-5p/ 陷窝蛋白 -1 (CAV1) 轴减轻小鼠和细胞模型中高氧诱导的肺损伤^[13]。CASC2 还可通过调节 miR-9-5p/ 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 轴提高细胞活性并抑制细胞凋亡,从而减轻高糖诱导的人足细胞损伤^[14]。本研究中,过氧化氢诱导心肌细胞中 CASC2 表达降低,过表达 CASC2 后心肌细胞活性升高,凋亡率降低,SOD 活性升高,MDA 含量、LDH 水平降低,表明过表达 CASC2 可抑制过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激。

研究发现,慢性心力衰竭患者心脏中的 miR-217 表达水平增加,miR-217 可促进心肌肥大和心功能障碍^[15]。抑制 miR-217 可降低柯萨奇病毒 B3 感染所致心肌炎中 MDA 含量降低,SOD 活性增加^[16]。下调 miR-217 可抑制 1- 甲基 -4- 苯基吡啶离子 (MPP⁺) 诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞凋亡和氧化应激^[17]。本研究显示,过氧化氢诱导的心肌细胞中 miR-217 表达水平升高,抑制 miR-217 表达可抑制过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激。本研究还发现,CASC2 靶向调控 miR-217,miR-217 可逆转 CASC2 对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡及氧化应激的影响。

综上所述,过表达 CASC2 通过靶向 miR-217 抑制过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡及氧化应激。

参 考 文 献

[1] 魏景迅,徐会圃,程艳丽,等. 凋亡和自噬在氧化应激所致心肌细胞损伤中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(3):308-313.

[2] 刘捡娣,谢龙,谢东明. 氧化应激相关心血管疾病与NF- κ B 信号通路关系的研究现状[J]. 赣南医学院学报, 2018, 38(3):275-282.

[3] 宋晓波,曹殿青,张良清. LncRNA:新型的心血管疾病诊断生物标记物[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(9):1277-1278.

[4] Peng H, Luo Y, Ying Y. LncRNA XIST attenuates hypoxia-induced H9c2 cardiomyocyte injury by targeting the miR-122-5p/FOXP2 axis[J]. Mol Cell Probes, 2020, 50:101500.

[5] Li H, Shi H, Gao M, et al. Long non-coding RNA CASC2 improved acute lung injury by regulating miR-144-3p/AQP1 axis to reduce lung epithelial cell apoptosis[J]. Cell Biosci, 2018, 8(1):15.

[6] Wang M, Wei J, Shang F, et al. Long non-coding RNA CASC2 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by regulating the miR-155 and NF- κ B pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(5):1554-1562.

[7] Zhang XL, Zhu HQ, Zhang Y, et al. LncRNA CASC2 regulates high glucose-induced proliferation, extracellular matrix accumulation and oxidative stress of human mesangial cells via miR-133b/FOXP1 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(2):802-812.

[8] Li Y, Fei L, Wang J, et al. Inhibition of miR-217 protects against myocardial Ischemia-reperfusion injury through inactivating NF- κ B and MAPK pathways[J]. Cardiovasc Eng Technol, 2020, 11(2):219-227.

[9] Rao G, Zhang W, Song S. MicroRNA-217 inhibition relieves cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting SIRT1[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2):1221-1229.

[10] Yao Y, Fan X, Yu B, et al. Knockdown of long noncoding RNA Malat1 aggravates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by targeting miR-217[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(6):719-728.

[11] 凌琬,吴梦玮. 甘草查尔酮A对H₂O₂所致心肌细胞损伤的保护作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11):1544-1548.

[12] 陈芳,邹联洪,刘协红,等. NRF2减轻阿霉素诱导的心肌H9c2细胞氧化应激和溶酶体功能障碍[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(8):1359-1364.

[13] Ji L, Liu Z, Dong C, et al. LncRNA CASC2 targets CAV1 by competitively binding with microRNA-194-5p to inhibit neonatal lung injury[J]. Exp Mol Pathol, 2021, 118:104575.

[14] Li F, Dai B, Ni X. Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2 (CASC2) alleviates the high glucose-induced injury of CIHP-1 cells via regulating miR-9-5p/PPAR γ axis in diabetes nephropathy[J]. Diabetol Metab Syndr, 2020, 12:68.

[15] Nie X, Fan J, Li H, et al. miR-217 promotes cardiac hypertrophy and dysfunction by targeting PTEN[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 12:254-266.

[16] Xia K, Zhang Y, Sun D. miR 217 and miR 543 downregulation mitigates inflammatory response and myocardial injury in children with viral myocarditis by regulating the SIRT1/AMPK/NF κ B signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(2):634-646.

[17] Wang M, Sun H, Yao Y, et al. MicroRNA-217/138-5p downregulation inhibits inflammatory response, oxidative stress and the induction of neuronal apoptosis in MPP⁺-induced SH-SY5Y cells[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(10):6619-6631.

(收稿:2021-09-23 修回:2022-06-13)

(本文编辑:胡晓静)