

microRNA-PUMA信号通路在非肿瘤性疾病中的研究进展

田王钊¹, 芦永福², 王学红²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2021年12月28日; 录用日期: 2022年1月18日; 发布日期: 2022年1月29日

摘要

p53正向细胞凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)在许多疾病的发生发展中发挥着至关重要的作用, 其调控机制主要为转录水平的调控(p53依赖/非依赖途径)及翻译后磷酸化调控机制, 相关microRNA-PUMA信号通路的发现, 不仅为肿瘤性疾病的治疗提供了新依据, 也为许多非肿瘤性疾病的治疗提供了新思路, 如老年性急性心肌梗死、心脏瓣膜病、神经元退行性变、血脑屏障等疾病近年来有了新的突破, 甚至有望成为疾病新的预测分子。本文主要从microRNA-PUMA相关通路的发现就近年来在非肿瘤性疾病中的研究作一综述。

关键词

p53正向细胞凋亡调控因子, microRNA, 非肿瘤性疾病

Research Progress in the Regulation of Puma Expression by microRNA in Non-Neoplastic Diseases

Wangzhao Tian¹, Yongfu Lu², Xuehong Wang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 28th, 2021; accepted: Jan. 18th, 2022; published: Jan. 29th, 2022

Abstract

p53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) plays an important role in the development of

many diseases. Its regulatory mechanisms include transcriptional regulation (p53-dependent/non-dependent pathway) and post-translational phosphorylation. The discovery of related microRNA-PUMA signaling pathway not only provides a new basis for the treatment of neoplastic diseases, but also provides a new idea for the treatment of many non-neoplastic diseases: for example, senile acute myocardial infarction, heart valvular disease, neuronal degeneration, blood-brain barrier and other diseases have made new breakthroughs in recent years, and are even expected to become new predictive molecules of diseases. In this paper, the findings of microRNA-PUMA related pathways in non-neoplastic diseases in recent years are reviewed.

Keywords

p53 Up-Regulated Modulator of Apoptosis, microRNA, Non-Neoplastic Diseases

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

PUMA 属于 BH3-only 家族, 为 Bcl-2 家族成员之一[1], 可以通过 p53 依赖和非依赖途径诱导细胞凋亡, 对于细胞程序性调控乃至体内环境稳态的维持起着十分重要的作用。microRNA 为一类非编码 RNA, 分子量大小不等, microRNA 可以靶向作用 mRNA 以阻止翻译或者降解 mRNA 达到阻止目标分子的形成。生物信息学分析发现 PUMA 是相关微小 RNA (microRNA, miRNA) 的潜在靶基因, 但是其中的通路众多, 机制极其复杂。早在 2010 年张春智[2]等研究发现, 在 U251 人脑胶质瘤细胞中转染反义 miR-221/222 后 PUMA 含量明显增加, 而抗凋亡蛋白 BCL-2 却明显下降, 促进人脑胶质瘤细胞凋亡以达到抑制肿瘤的作用。而 Liu [3]等研究发现, 在转染 miR-222 抑制剂的肝癌细胞株(HepG2)中上调了 PUMA 的表达, 换言之, miR-222 的表达会下调 PUMA 的含量降低肝癌细胞的凋亡, 达到促进肝癌细胞的生长, 为肿瘤性疾病的治疗开辟了新途径。随着众多学者研究的深入, 发现 microRNA-PUMA 信号通路在肺肿瘤性疾病中也起着十分重要的作用, 这其中包括 miR-222/221/222-3p/183-3p 与 PUMA 等信号通路在相关性疾病中得到研究证实, 因此本文将就 microRNA-PUMA 信号通路在非肿瘤性疾病中的关系就近年来的研究作一综述。

2. PUMA 结构与功能

PUMA 基因最早是于 2001 年被发现, 该基因具有极其强大的促凋亡能力, 因此其编码的产物命名为 PUMA 即 p53 正向细胞凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis protein, PUMA), 为 p53 基因转录而来, 但可以受非 p53 通路调节[4]。PUMA 的编码产物包括 PUMA α 、 β 、 γ 、 δ 。Puma γ 、 δ 不具有 BH3 结构而不具有诱导凋亡功能。哺乳动物的细胞凋亡途径主要有 bcl-2 途径[3]。bcl-2 家族根据其细胞结构、功能可以被划分为抗凋亡效应蛋白、凋亡效应蛋白和只包含 BH-3 结构域的 3 个亚型, 这 3 个亚型在执行细胞凋亡中各自的作用和功能不同[5]。PUMA 则为仅含 BH-3 结构域的促凋亡蛋白, 可以通过 p53 依赖途径/非 p53 依赖途径介导细胞凋亡, 但最终引发的下游级联反应通路是相同的。其具体途径为: 1) 结合: 在 PUMA 的第 141~149 位氨基酸形成了能于 BH1、BH2、BH3 结构域上的疏水凹槽相结合的 α -螺旋结构, 结合后一是能解除 BCL-2 的抑制作用, 其次是能直接激活凋亡效应蛋白 Bax [6]。2) 定位: PUMA 的发挥凋亡功能的前提便是正确定位于线粒体, 否则将丧失凋亡活性, PUMA 的定位功能依赖其

C末端的第151~193位氨基酸序列[7]。3) 活化及释放调亡因子: 在结合步骤时即可发挥活化调亡效应蛋白 Bax/Bak、Bax、Bak 在线粒体外膜中正确定位, 形成特殊的离子通道而大大增加了线粒体膜的通透性, 进而线粒体中释放出调亡前体分子如: 细胞色素 C、Smac/DIABLO 等进入细胞质中发挥调亡作用[8]。

3. microRNA 结构与功能

microRNA 是一类长度约 22 个核苷酸左右的非编码单链 RNA 分子, 之所以其分子长度可有所变化是因其 3'端 PolyA 尾结构上可有 1~2 个碱基变化。microRNA 广泛存在于真核生物中, 也存在于植物细胞中[9]。microRNA 的形成需要经历转录、加工、转运、剪切四个过程。具体过程如下: 1) 转录: 在 RNA 聚合酶 II 的诱导下, microRNA 基因转录生成 microRNA 前体(pri-microRNA), 此时所新成的核苷酸序列在成千以上; 2) 加工: 在 RNaseIII 核酸内切酶及其 DGCR8 蛋白形成的复合体的作用下将 pri-microRNA 加工成长度约 70~100 个核苷酸序列的 pri-microRNA [10]。以上两个步骤均在哺乳动物细胞核内完成; 3) 转运: 长度约 70~100 个核苷酸序列的 pri-microRNA 在 RNA 蛋白-三磷酸鸟苷结合物(RAN-GTP)和 exportin-5 转运至细胞质内, 此步骤需消耗 GTP; 4) 剪切: 在细胞质内, pri-microRNA 经核酸酶 Dicer 剪切、解旋酶解旋、降解形成成熟的 microRNA。截止目前研究发现 microRNA 阻止 mRNA 或者降解 mRNA 有三种途径: 1) microRNA 与 mRNA 碱基不完全配对, 形成不完全互补结合以抑制 mRNA 翻译过程, 对于 mRNA 的稳定性无影响。2) microRNA 于靶 mRNA 完全互补结合, mRNA 被完全降解。3) microRNA 于靶 mRNA 仍是完全互补结合的方式, 但是结局是靶向切割 mRNA, 形成不同分子大小的核苷酸片段。据统计, microRNA 可以调控超 60% 的蛋白编码基因[11]。

4. PUMA 与 microRNA

正如前面所述, microRNA 其主要作用就是通过靶向结合 mRNA 上的 3'-非翻译区(3'-UTR)阻止或者降解 mRNA, 从而阻断翻译目标分子的形成。早在 2008 年, Choy [12]等研究发现, PUMA 是 mir-BART5 的靶点, PUMA 上的 3'-UTR 上存在 mir-BART5 的调节区以靶向调节 PUMA 蛋白的表达达到抵抗调亡的作用, 为疾病的发生、发展及药物研发提供了新途径, 因此本文就近年来关于 microRNA-PUMA 信号通路在非肿瘤性疾病中的研究进展作一综述。

5. microRNA-PUMA 信号通路与非肿瘤性疾病

5.1. 心血管疾病

心血管疾病是一组复杂、高危的临床性疾病, 心肌细胞的缺血、再灌注损伤、心力衰竭致使心脏的结构与功能受损。李春燕[13]等研究发现, 在构建的缺氧诱导的人心肌细胞(Human cardiomyocyte, HCM)中, 成功转染 miR-370 抑制剂后, 利用 MTT 和 Annexin V/PI 检测细胞调亡试验表明, miR-370 低表达可显著降低 HCM 的调亡率($P < 0.05$, 与单纯缺氧的心肌细胞相比)。进一步检测研究发现, 在过表达 miR-370 的 HCM 中, Western blot 检测发现制 p-PI3K、p-AKT 的表达均受到抑制($P < 0.05$, 与单纯缺氧的心肌细胞相比)。虽然该实验没有直接检测 PUMA 蛋白的表达量, 但是间接说明了 miR-370 在心肌细胞受损时可影响心肌细胞的调亡, 且 PI3K-AKT 信号通路与 PUMA 的表达密切相关。因此后续试验可以加测 PUMA 蛋白的检测。尹波[14]等研究发现, 在心脏瓣膜性疾病中, 病变部位较周围健康的心脏瓣膜组织中 PUMA 的含量明显升高。为了进一步探索 PUMA 的相关信号通路, 该研究将 miRNA 抑制剂转染至心脏瓣膜细胞中, 发现 miR-15a 的含量明显低于对照组($P < 0.05$), 然后利用 Western blot 检测发现 PUMA 蛋白水平明显上升($P < 0.05$)。因此在心肌细胞通过上调 miR-15a 的表达, 可以降低心肌细胞损伤, 减少或是延缓心脏疾病的发生、发展。Yin [15]等用免疫印迹法检测老年急性心肌梗死患者(Acute myocardial infarction,

AMI)、不稳定性心绞痛(unstable angina、UA)和健康老年人血清中 miR-214 的表达水平分别为 15.79 ± 4.66 、 4.60 ± 2.51 、 2.07 ± 0.99 ，各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。然后利用 H_2O_2 具有诱导凋亡的作用去处理 HCM，接着转染 miR-214 模拟物，发现 HCM 凋亡率明显低于阴性对照组($P < 0.05$)，也就是证明了 miR-214 可以抑制 PUMA 的表达，进一步以 western blot 检测 miR-214 表达对 HCM 中 PUMA 的影响，发现 PUMA 的含量下调 63.64% ($P < 0.05$)。近年来，众多的研究发现 miRNA/PUMA 轴在心血管疾病起着重要作用，甚至有望可以成为新型标记物作为心血管类疾病的预测分子。

5.2. 糖尿病

1 型糖尿病(T1D)是一种自身免疫性疾病，越来越多的证实 T1D 的发生、发展与 miRNA、凋亡分子密切相关。Tian [16]等选取了 48 只小鼠将其分为对照组和观察组，观察组连续 5 天向小鼠腹腔内注射链脲菌素成功诱导 T1D 模型。该实验以 RT-qPCR 技术检测 T1D 组小鼠脾细胞和胰岛细胞显示 miR-150 表达下调($P < 0.05$ ，与对照组相比)。同时利用芯片试验验证了 NF-kB P65 能与 miR-150 启动子结合，抗 NF-kB P65 探针细胞对 miR-150 的富集用最最强，因此 NF-kB 的高表达能够增强 miR-150 的表达上调。而该实验的双荧光素酶报告基因分析结果也表明 PUMA 是 miR-150 的靶基因，miR-150 可以通过抑制 PUMA 抑制 T1D 诱导的炎症和 β 细胞凋亡。Guo [17]等分别选取了 T1D、T2D 和健康对照组 78、46、56 例，同样以 RT-qPCR 技术检测上述三组的外周血单核细胞中 miRNA 的表达水平，发现 miR-150 在 T1D 中的表达水平低于 T2D 及健康对照组($P < 0.05$)，这两者的研究结果是一致的，也充分说明了 T1D 的发生与 miR-150、PUMA 的表达是密切相关的。

5.3. 非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)为一种多因素作用下的肝细胞脂肪样变性和肝细胞内脂贮积为特征临床病理疾病。Cazanave [18]等研究发现 miR-296-5p 可以在 NAFLD 中靶向调节 PUMA，首先他们利用计算机分析发现 PUMA mRNA 的 3'-UTR 中存在 miR-296-5p 的两个结合位点，在增强 miR-296-5p 的表达后可明显减低肝细胞中 PUMA 蛋白的含量，反之，PUMA 蛋白含量明显升高，即 PUMA mRNA 的表达与 miR-296-5p 呈负相关(person 相关， $r = 0.30$ ， $P < 0.05$)，同样基因检测也证实了 PUMA 3'-UTR 是 miR-296-5p 的直接靶点，该实验还证实了 PUMA mRNA 是 miR-296-5p 的直接靶点。Yang [19]研究发现 miR-29 α 在 NAFLD 细胞中过表达后可以减少 IL-6 的表达从而减轻了肝脏损伤的炎症程度，但是该研究并未检测 PUMA 含量的变化。在 NAFLD 中有众多 microRNA 参与其发生、发展，但是目前为止 microRNA-PUMA 信号通路在此疾病中的相关研究甚少。

5.4. 神经元退行性病变

在暴露于电离辐射或接受放射治疗的患者，一般较正常人更容易发展为痴呆症，或是其记忆及神经缺陷性疾病。Boris [20]等研究发现，在雄性小鼠接受 10Gy 剂量的照射后的 30 min 时 miR-23a-3p 水平迅速下降，而自 6 h 后 PUMA 的表达明显上调，同样 miR-23a-3p 也是以其中一条链与 Argonaute (AGO)蛋白结合形成 RNA 诱导沉默复合体来降解 PUMA mRNA，因此开发 miR-23a-3p 类似物以抑制神经元细胞凋亡治疗神经元性疾病将成为新靶点。Sabirzhanov [21]等研究发现 miR-711 也可以间接调节 PUMA 的含量在神经元性疾病中的抗凋亡作用，本实验选取以 3 个月大的雄性小鼠作为研究对象，以 CCI 和依托泊诱导的神经细胞损伤中，发现 miR-711 是呈明显上调，表现为 miR-711 上调抑制 Ang-1，而 Ang-1 能增加 AKT 的活性，即以 miR-711/Ang-1/AKT/PUMA 通路发挥抗凋亡作用，同样 miR-711 也是以 RISC 沉默复合体来靶向切割或是降解 Ang-1 mRNA 实现其含量下调。且在该试验利用萤火虫荧光素酶基因 Ang-1

的 3'UTR 插入到 pmirGLO 质粒(pmir-Ang-1)中, 转染 miR-711 后 24 h, 转染 pmirAng-1 的细胞荧光素酶活性降低, 但未见阴性对照 miR 模拟物。这些结果表明 miR-711 靶向 Ang-1mRNA 的 3'-UTR, 并抑制 Ang-1 的表达从而达到抑制 PUMA 的上调抑制神经元细胞凋亡。Qazi [22] 等研究发现 miR-132/SIRT1/p53/PUMA 通路在神经元性疾病中同样发挥着极其重要的作用, 该实验成功构建了以 2.5 mm 的 MPP+处理的中脑细胞建立了帕金森病(PD)模型。用 qRT-PCR 检测发现 miR-132 呈时间剂量依赖模型, 紧接着利用双荧光素酶分析, miR-132 靶向组蛋白去乙酰化 SIRT1 3'UTR, 使其活性降低致使 p53 乙酰化增加导致 PUMA 含量表达增加, 诱导细胞凋亡。

5.5. 脑血管疾病

脑血管疾病是众多疾病中发病率和致残率最高的疾病之一, 其机制众多, 主要包括神经细胞的凋亡、血脑屏障的损伤、炎性损伤等。随着对该类系统疾病的深入研究发现 PUMA、miRNA 在维护血脑屏障的完整性、神经细胞的损伤方面发挥着十分重要的作用。白莹[23]等研究发现, 利用甲基苯丙胺诱导血脑屏障细胞损伤后, 沉默 miR-143 基因能够减轻甲基苯丙胺诱导的血脑屏障的损伤作用, 然后在人脑微血管内皮细胞上分别转染 miR-143、Anti-miR-143 慢病毒、过表达 PUMA、PUMA-siRNA 慢病毒后, 发现 NF- κ B、p53 的含量分别为下调、上调、上调、下调。而甲基苯丙胺又可以作用于 Sigma-1 受体从而激活 PI3K/AKT 信号通路, 在前文已经阐述, PI3K/AKT 信号通路的激活促进了 STAT3 的转核作用, 从而上调 miR-143 的含量以达到抑制 PUMA 的表达。进一步探讨 PUMA 与紧密连接蛋白(claudin-5、occludin、ZO-1)两者之间的关系, 在转染 PUMAsiRN 慢病毒的人脑微血管脑细胞中 ZO-1 水平明显下降($P < 0.05$), ZO-1 水平的下降减低血脑屏障的完整性, 从而致使相关疾病的发生, 这也是第一次证实了 miR-143/PUMA 在维持血脑屏障完整性中的作用, 为药物成瘾引起的血脑屏障损伤的治疗提供了新思路。Zhang [24] 等人研究发现在 PUMA KO 小鼠的视网膜内皮细胞数量显著减少, 间接反映了 PUMA 在减低血脑屏障的稳定性。但是在 Yan [25] 等研究发现 PUMA 能抑制蛛网膜下腔内皮细胞凋亡以维持血脑屏障的完整性, 这与上述研究结果是相反的。作者认为是 PUMA 在不同的信号通路和不同的微环境中, PUMA 所起到的作用是不尽相同的。Liu [26] 等研究发现在缺血性卒中的大鼠(I/R 模型)的脑组织中, 利用 TTC 染色法检测发现 miR-211 模拟物可明显较少脑组织的梗死体积, 而在抗 miR-211 治疗后, 脑组织梗死的体积明显增大($P < 0.05$, 单因素方差分析)。为了进一步探究 miR-211 是以何种途径保护神经元细胞, 用 Western blot 检测了 PUMA 在抗 miR-211 处理组及 miR-211 模拟组中的 PC12 细胞中的表达, 结果表明, 模拟组中 PUMA 含量下降而抗 miR-211 组细胞中 PUMA 含量是明显升高的。然后在 I/R 诱导损伤前的 24 小时, 将 PcDNA.3-PUMA 和 miR-211 模拟物质粒转染到 PC12 细胞中, PUMA 的表达恢复, 在 I/R 处理前 24 小时将 PUMAsiRNA 和抗 miR-211 共转染 PC12 细胞后 PUMA 含量上升且抵抗了 miR-211 模拟物的凋亡抑制作用, 因此 miR-211 过表达下调 PUMA 以减少 PC12 细胞的凋亡。Sabirzhanov [27] 还发现了 miR-711 同样可以靶向 PUMA 来保护神经元细胞的损伤。miRNA/PUMA 轴在在脑血管疾病中通路众多, 有带更多的新研究新发现, 也极有希望成为脑缺血性损伤的治疗开辟新途径。

6. 结语与展望

综上所述, miRNA 靶向调节 PUMA 通路在许多非肿瘤性疾病的发生发展中起着重要作用。在不同的信号通路、不同的微环境中, miRNA 对 PUMA 的调节也有所差异, 可以表现为抑制, 亦可表现为促进, 具体机制有待进一步研究。

miRNA-PUMA 信号通路可作为部分非肿瘤性疾病发生及预后的预测因子之一, 但是如何实现 miRNA-PUMA 通路的精准调节还需要高质量的研究去证实, 是今后的重要研究方向, 也是实现基础医学

走向临床应用的关键步骤。尽管如此,我相信 miRNA-PUMA 信号通路具有很大的研究价值,在非肿瘤性疾病的治疗中必将是今后科研研究突破的重要方向之一,必将为相关系统疾病的治疗带来更多的希望。

基金项目

青海省消化系统疾病临床医学研究中心(2019-SF-L3)。

参考文献

- [1] Garrison, S.P., Phillips, D.C., Jeffers, J.R., Chipuk, J.E., Parsons, M.J., Rehg, J.E., Opferman, J.T., Green, D.R. and Zambetti, G.P. (2012) Genetically Defining the Mechanism of Puma- and Bim-Induced Apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, **19**, 642-649. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.136>
- [2] Liu, Z., Sun, J., Liu, B., et al. (2018) MiRNA-222 Promotes Liver Cancer Cell Proliferation, Migration and Invasion and Inhibits Apoptosis by Targeting BBC3. *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 141-148. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3637>
- [3] Adams, J.M. and Cory, S. (2007) The Bcl-2 Apoptotic Switch in Cancer Development and Therapy. *Oncogene*, **26**, 1324-1337. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210220>
- [4] Yu, J., Zhang, L., Hwang, P.M., Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. (2001) PUMA Induces the Rapid Apoptosis of Colorectal Cancer Cells. *Molecular Cell*, **7**, 673-682. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(01\)00213-1](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(01)00213-1)
- [5] Adams, J.M. and Cory, S. (1998) The Bcl-2 Protein Family: Arbiters of Cell Survival. *Science*, **281**, 1322-1326. <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1322>
- [6] Yu, J., Wang, Z., Kinzler, K.W., et al. (2003) PUMA Mediates the Apoptotic Response to p53 in Colorectal Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 1931-1936. <https://doi.org/10.1073/pnas.2627984100>
- [7] Cartron, P.F., Gallenne, T., Bougras, G., et al. (2004) The First Alpha Helix of Bax Plays a Necessary Role in Its Ligand-Induced Activation by the BH3-Only Proteins Bid and PUMA. *Molecular Cell*, **16**, 807-818. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.10.028>
- [8] Chipuk, J.E. and Green, D.R. (2009) PUMA Cooperates with Direct Activator Proteins to Promote Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization and Apoptosis. *Cell Cycle*, **8**, 2692-2696. <https://doi.org/10.4161/cc.8.17.9412>
- [9] 张念平, 刘浩, 龙大宏. microRNA 对干细胞调控作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1781-1784.
- [10] Feng, W. and Feng, Y. (2011) MicroRNAs in Neural Cell Development and Brain Diseases. *Science China (Life Sciences)*, **54**, 1103-1112. <https://doi.org/10.1007/s11427-011-4249-8>
- [11] Smirnova, L., Block, K., Sittka, A., et al. (2014) MicroRNA Profiling as Tool for *in Vitro* Developmental Neurotoxicity Testing: The Case of Sodium Valproate. *PLoS ONE*, **9**, e9892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098892>
- [12] Choy, E.Y., Siu, K.L., Kok, K.H., Lung, R.W., Tsang, C.M., To, K.F., Kwong, D.L., Tsao, S.W. and Jin, D.Y. (2008) An Epstein-Barr Virus-Encoded microRNA Targets PUMA to Promote Host Cell Survival. *Journal of Experimental Medicine*, **205**, 2551-2560. <https://doi.org/10.1084/jem.20072581>
- [13] 李春燕, 王跃旗, 寇兰俊, 谢静, 杨婧华, 王妮娜, 潘国忠. microRNA-370 对缺氧心肌细胞凋亡的影响及其相关机制的研究[J]. 组织工程与重建外科, 2020, 16(6): 451-455+466.
- [14] 尹波, 李翠翠, 朱应超, 刘公哲. 心脏瓣膜病中线粒体凋亡调控因子与 microRNA 的相互作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(9): 4314-4318.
- [15] Yin, Y., Lv, L. and Wang, W. (2019) Expression of miRNA-214 in the Sera of Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Effect on Cardiomyocyte Apoptosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 4657-4662. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7464>
- [16] Tian, J., Pan, W., Xu, X., Tian, X., Zhang, M. and Hu, Q. (2020) NF-kappaB Inhibits the Occurrence of Type 1 Diabetes through microRNA-150-Dependent PUMA Degradation. *Life Science*, **255**, Article ID: 117724. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117724>
- [17] Wang, G.F., Gu, Y., Xu, N., Zhang, M. and Yang, T. (2018) Decreased Expression of miR-150, miR146a and miR424 in Type 1 Diabetic Patients: Association with Ongoing Islet Autoimmunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **498**, 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.196>
- [18] Cazanave, S.C., Mott, J.L., Elmi, N.A., Bronk, S.F., Masuoka, H.C., Charlton, M.R. and Gores, G.J. (2011) A Role for miR-296 in the Regulation of Lipoapoptosis by Targeting PUMA. *Journal of Lipid Research*, **52**, 1517-1525. <https://doi.org/10.1194/jlr.M014654>

-
- [19] Yang, Y.L., Kuo, H.C., Wang, F.S., *et al.* (2019) MicroRNA-29a Disrupts DN-MT3b to Ameliorate Diet-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, E1499. <https://doi.org/10.3390/ijms20061499>
- [20] Sabirzhanov, B., Makarevich, O., Barrett, J., Jackson, I.L., Faden, A.I. and Stoica, B.A. (2020) Down-Regulation of miR-23a-3p Mediates Irradiation-Induced Neuronal Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 3695. <https://doi.org/10.3390/ijms21103695>
- [21] Sabirzhanov, B., Faden, A.I., Aubrecht, T., Henry, R., Glaser, E. and Stoica, B.A. (2018) MicroRNA-711-Induced Downregulation of Angiopoietin-1 Mediates Neuronal Cell Death. *Journal of Neurotrauma*, **35**, 2462-2481. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5572>
- [22] Qazi, T.J., Lu, J., Duru, L., Zhao, J. and Qing, H. (2021) Upregulation of mir-132 Induces Dopaminergic Neuronal Death via Activating SIRT1/p53 Pathway. *Neuroscience Letters*, **740**, Article ID: 135465. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135465>
- [23] 白莹. miR-143 调节血脑屏障完整性及其调控机制[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2018.
- [24] Zhang, F., Li, Y., Tang, Z., *et al.* (2012) Proliferative and Survival Effects of PUMA Promote Angiogenesis. *Cell Reports*, **22**, 1272-1285. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.09.023>
- [25] Yan, J., Li, L., Khatibi, N.H., *et al.* (2011) Blood-Brain Barrier Disruption Following Subarachnoid Hemorrhage May Be Facilitated through PUMA Induction of Endothelial Cell Apoptosis from the Endoplasmic Reticulum. *Experimental Neurology*, **230**, 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.022>
- [26] Liu, W., Miao, Y., Zhang, L., Xu, X. and Luan, Q. (2020) MiR-211 Protects Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Cell Apoptosis. *Bioengineered*, **11**, 189-200. <https://doi.org/10.1080/21655979.2020.1729322>
- [27] Sabirzhanov, B., Matyas, J., Coll-Miro, M., Yu, L.L., Faden, A.I., Stoica, B.A. and Wu, J. (2019) Inhibition of micro-RNA-711 Limits Angiopoietin-1 and Akt Changes, Tissue Damage, and Motor Dysfunction after Contusive Spinal Cord Injury in Mice. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 839. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2079-y>