

· 心血管病 ·

miRNA 在冠心病治疗中的作用及与中医药的相关性

王阶, 李敏, 刘咏梅, 段练*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] miRNA 是一条 19~23 核苷酸的非编码 RNA, 在生物的生长, 分化, 细胞增殖, 凋亡中起到了重要的作用。冠心病常常伴随病理性重塑反应, 损伤心脏的收缩力, 其中 miRNA 也起到重要作用。一些心脏特异性 miRNA 表现出冠心病的诊断价值。中医药在冠心病治疗中发挥着重要作用, 通过中医药与 miRNA 的研究发现, miRNA 很有可能成为中医药理论发展的重要研究对象, 成为证候标志物及中药研发的新靶点。本文对 miRNA 做一简单介绍, 重点阐述了 miRNA 在冠心病中的作用, 其作为冠心病生物标志物的潜力以及它与中医药的密切联系。

[关键词] miRNA; 冠心病; 中医药

[中图分类号] R259.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220001

miRNA in Coronary Heart Disease and Traditional Chinese medicine WANG Jie, LI Min, LIU Yong-mei, DUAN Lian* (*Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China*)

[Abstract] miRNA, as a 19-23 nucleotide non-coding RNA, plays an important role in biological growth, differentiation, cell proliferation and apoptosis. miRNA played an important role in pathologic remodeling process of coronary artery disease (CAD) and injury in myocardial contractility. Further research found that some cardiac-specific miRNA exhibited certain a diagnostic value of diagnoses about CAD, which was closely associated with traditional markers. Traditional Chinese medicine (TCM) played an important role in treating coronary heart disease (CHD). According to studies on TCM and miRNA, miRNA is likely to be a new target for the theory development of TCM theory, and syndrome remarker and development R&D of TCM. This paper gives a brief introduction of miRNA, and focuses on the role of miRNA as a potential biomarker for treating (CHD) and its close relationship with TCM.

[Key words] miRNA; CAD; TCM

1 miRNA 简介

ENCODE 项目发现约 90% 的人体基因被转录, 但其中只有 1%~2% 编码了蛋白质, 很多受到了非编码 RNA 的调控^[1]。miRNA 是非编码 RNA 的重要部分。miRNA 是一条 19~23 核苷酸的非编码 RNA。1993 年, lin-4 miRNA 被首次发现^[2], 但当时并没有引起重视。2000 年, Pasquinelli 等^[3]指出 let-7 miRNA 的 21 个核苷酸序列是高度保守的, 标志着现代 miRNA 生物学的诞生。在线虫中发现 let-7 之后的 1~2 年间, 研究者从果蝇, 哺乳动物和植物中鉴定出了多种 miRNA。随后的 10 年间, 大量的研究表明其似乎参与了多细胞生物的几乎所有生物学过程, 在生物生长, 分化, 细胞增殖, 凋亡中起到了重要的作用。在人体中已经有超过 500 个 miRNA 被克隆和测序, 预估约 1 500 miRNA 参与人体基因

调节^[4]。

miRNA 基因由 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, Pol II) 从相应的 DNA 区段转录。产生的长转录本被特定的核糖酸覆盖在 5' 端, 与多个腺苷反应后结合在一起。Drosha 使 Pri-miRNA 转变为 miRNA 前体 (precursor-miRNA, pre-miRNA)。通过 Exportin-5, pre-miRNA 发夹结构从细胞核被运输到细胞质。在细胞质中, pre-miRNA 发夹结构被 Dicer 劈开。一条链带到 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 处, miRNA 与它的靶点反应^[5]。与 mRNA 靶点完美结合的 miRNA 诱导 mRNA 分裂, 不完美结合的 miRNA 也会诱导转录抑制。

与 mRNA 的确定性反应不同, 一个 miRNA 能够调节多个基因的表达, 而多个 miRNA 也可以调节一个 mRNA。

[收稿日期] 20151008(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473561, 81173116)

[第一作者] 王阶, 主任医师, 从事中西医结合心血管研究, Tel: 010-88001817, E-mail: wangjiedoctor2015@163.com

[通讯作者] * 段练, 博士, 从事中西医结合心血管研究, Tel: 010-88001817, E-mail: popale2003@163.com

因为一个 miRNA 能够与上百个 mRNA 靶点发生紧密或不紧密的结合,起到破坏 mRNA 的稳定性和抑制 mRNA 转录的作用。已经发现一部分 miRNA 在人体的发展和疾病中有重要作用,预计约 60% 的人类基因可能是 miRNA 靶点^[6]。miRNA 可以对基因表达网络进行精微调节 (fine-tuning), 可以使发育出现迅速转变,但其抑制 mRNA 转录的作用也会或强或弱,调节也会出现可逆性的改变。

2 miRNA 与冠心病

一些心脏特异性 miRNA,包括 miR-1, miR-133, miR-208 展现出一定的诊断价值^[7-9]。miR-1 和 miR-133 可以下调细胞循环调节因子,从而抑制细胞增值^[10-11],通过调节增值,分化和心脏传导参与心脏的发育。心脏病患者循环 miR-133a 水平的升高往往来源于损伤的心肌^[12]。在急性心肌梗死(AMI)患者中呈时间依赖性显著升高,与 cTnI 相似,在梗死后(21.6 ± 4.5) h 后达到高峰,增高了 72.1 倍^[13]。在 ST 段抬高的心肌梗死(STEMI)患者中 miRNA 与降低的心肌恢复,更大的梗死,更多的再灌注损伤相关^[14]。另一方面,MI 大鼠血浆中 miR-1 水平有所上升,与 CK-MB 有积极的联系,且与心肌梗死面积密切相关^[15]。miR-1 较急性冠状动脉综合征(ACS)患者显著升高^[16]。在 STEMI 患者中,尿液中 miR-1 水平增高了 60 倍,而其他心脏标志物如 CK-MB 和 troponin(I 和 T)则很难在尿液中被收集^[17]。

miR-208 是唯一只在心脏中表达的 miRNA,很少受到非心脏疾病的干扰,具有较高的诊断价值,血浆浓度在心梗状态下上调^[18]。在非急性心肌梗死患者中未被检测到,90.9% AMI 中可检测到,出现症状后 4 h 出现的概率是 100%^[19]。最近的研究显示在心脏手术中 miR-208a 水平变化有时间依赖性,与 cTnI 和 CK-MB 水平相关联^[20]。事实上,STEMI 患者中,血浆 miR-208b 水平在梗死后 12 h 内较正常组升高了 3 000 倍^[21]。据观察,高 miR-208a 表达的患者年龄较大,有较高的 CK-MB 峰值,较高的 cTnT 峰值和低密度脂蛋白升高^[22]。阿托伐他汀和缬沙坦治疗能降低心肌纤维化,通过衰减的 miR-208a 和内皮糖表达诱发急性心肌梗死^[23]。

另外的研究也发现了其他 miRNA 也有一定的诊断及预后评估价值,如 miR-499, miR-652, miR-223, miR-17, miR-126, miR-92a^[24], miR-765 和 miR-149^[25]。miR-499 来自受损的心脏^[26],是非 ST 段抬高的心肌梗死(NSTEMI)的敏感生物标志物,在老年患者中较 troponin T 增加了诊断的准确性^[27]。miR-652 的基线水平与心脏衰竭再发显著相关,可显著改善风险分层,且超过 1 年的 ACS 患者仍在升高,具有生物标志物的潜力^[28]。而循环的 miR-223 可对肌钙蛋白阴性 NSTEMI-ACS 患者评估氯吡格雷反应性^[29]。见表 1。

目前,已有研究以 miRNA 作为靶点对心肌细胞损伤进行治疗,包括 miR-21, miR-1, miR-133, miR-146, miR-150 和 miR-15 家族。miR-21 通过 ERK-MAPK 信号通路促进心肌肥厚和纤维化以应对压力过载^[30],通过 PTEN/Akt 通路保护 I/R 损伤^[31]。硫化钠也可通过 miR-21 相关的心脏保护作用

表 1 miRNA 在冠心病中的诊断作用

Table 1 Diagnostic effect of miRNA on coronary heart disease

miRNA	诊断	表达特点
miR-1	大鼠 MI, 人 ACS, STEMI	与心肌梗死面积的密切相关
miR-133	人 AMI, STEMI	心梗后大约 2 h 达到高峰
miR-208	人 AMI, STEMI	心梗后 12 h 内较正常组升高了 3 000 倍
miR-499	人 NSTEMI	在老年患者中较 troponin T 增加了诊断的准确性
miR-150	人心梗后 LV 重塑	
miR-652	人 ACS	超过 1 年的 ACS 患者仍在升高
miR-765	稳定与不稳定冠心病 (CAD)	-
miR-149	稳定与不稳定 CAD	-

减少而诱导心肌缺血和炎症损伤^[32]。转染的 miR-1 胚胎干细胞可以抑制心梗后心肌细胞凋亡,通过 PTEN/Akt 通路调节以改善心肌功能^[33-35]。miR-133a 过表达避免心脏祖细胞(cardiac progenitor cell, CPC) 凋亡。miR-133a-CPCs 降低心肌纤维化和肥厚,增加血管和心肌细胞增殖,明显改善大鼠心肌梗死模型心脏功能^[36]。miR-146 抑制剂可显著减少 AS 中关键炎症细胞因子 TNF- α , MCP-1, NF- κ B p65 的蛋白表达^[37]。miR-15 家族(miR-15a, miR-15b, miR-16-1, miR-16-2, miR-195 和 miR-497)有保护心肌的作用。miR-15 家族抑制剂的递送呈剂量依赖型抑制大鼠心肌组织中的 miR-15,能够降低心梗面积和心肌重塑,改善心肌功能^[38]。见表 2。

表 2 miRNA 的干预

Table 2 Intervention of miRNA

miRNA	机制	功能
miR-21	ERK-MAPK 通路, PTEN/Akt 通路	促进心肌肥厚和纤维化以应对压力过载,保护 I/R 损伤
miR-1	PTEN/Akt 通路	抑制心梗后心肌细胞凋亡,改善心肌功能
miR-133	Bim, Bmf	减少纤维化和肥厚,增加血管和心肌细胞增殖明显改善大鼠心肌梗死模型心脏功能
miR-136	TNF- α , MCP-1, NF- κ B p65	减少炎症反应
miR-15 家族	-	降低心梗面积和心肌重塑,改善心肌功能

3 miRNA 与中医药的相关性

中医药对机体具有广泛调节,具有多器官,多靶点的作用特点,而 miRNA 对人体的生理病理过程也有多样作用的

特点。现在研究显示 miRNA 是中医药的作用的介导因子^[39]。而通过中医药及其活性成分对 miRNA 调节的进一步明确,很有可能建立中药—中药活性成分—miRNA—多种 mRNA—多种蛋白质—多样细胞功能—治病治疗的网络图,从而促进中药作用研究的明确化,网络化,整体化。植物中含有 miRNA,外源植物 miRNA 在多种动物的血清和组织中存在。而通过食物摄入后,外源植物中的 miRNA 进入到人体,发挥作用^[40-41]。食品中的植物 miRNA 是由哺乳动物消化道细胞吸收并包装成微泡,并保护他们免受降解^[42]。然后 miRNAs 通过血液运送到各种组织中,调节哺乳动物基因的表达。这很有可能是以植物药为基础的中药的重要机制之一。

中医药对冠心病有较好的效果,血瘀证是冠心病的主要证型^[43]。中医辨证与生物诊断可能为冠心病的治疗提供新的思考。离体实验中发现,miR-520b 调节 IL-8 在血瘀证中发挥作用,可能为 Tan II_A 作用靶点^[44]。但临床试验中发现,通过冠心病血瘀证组,冠心病非血瘀证组和健康组的比较,miR-146b-5p,miR-199a-5p, CALR,TP53 在血瘀证中的表达进一步确认^[45],其有可能成为冠心病血瘀证的特异性标志物。在冠心病的相关 miRNA 的研究基础中,发现 miR-146b-5p 上调可能引起 CALR 下调,促进炎症发展,miR-199a-5p 上调能诱导 TP53 下调,抑制冠心病细胞凋亡。

药物对 miRNA 的调节很有可能拓宽现有中医药治疗病种,为病证结合提供基因网络证据。miRNA 的发病机制和其调控机制的研究可作为进一步新药研发的思路。miRNA 的类似物或拮抗剂可以通过调节 miRNA 的表达调控相应的靶基因,并最终影响细胞功能及其病理进程。中药属天然药物,其活性成分也为自然存在,毒副反应发生率低,具有较好的人体相容性。药物实验发现,丹参酮 II_A 可降低心力衰竭大鼠的心肌凋亡水平,部分是因为上调 miR-133 水平,调节 Bax 和 Caspase-3 蛋白和 mRNA 水平^[46]。另外,丹参酮 II_A 也可以通过抑制胞内 miR-1 的表达,参与对钙离子浓度的调控,发挥其对心肌细胞的保护作用^[47]。小檗碱与 miR24 以非碱基互补的方式相互结合并抑制其表达,呈剂量依赖方式明显抑制 miR24 的表达,引起的 p27 下调^[48]。提取活性成分或应用自身含有的 miRNA 进行人体 miRNA 干预研究,可以增加中药新药研发的成功率,并显著降低研发成本和风险,这可作为中药新药研发的新途径。

4 展望

miRNA 在冠心病发生发展中发挥着重要作用。miR-24,miR-29,miR-199,miR-320 有可能是心肌细胞缺血损伤的潜在治疗靶点。而生物标志物的研究也发现一些心脏特异性的 miRNA,包括 miR-1,miR-133,miR-208,miR-499,在冠心病的诊断中具有巨大的潜在价值。在冠心病情况下,血液中的 miRNA 会怎样表达,怎样消耗,机制如何仍需要进一步探索。

随着研究方法的改进和研究领域的扩展,中医药理论不断丰富。miRNA 的进一步研究为现代中医药理论的拓展,

证候要素生物标志物的挖掘,中药的研发提供了新的切入点。miRNA 的多靶点作用与中医药全身治疗的特点有巨大的相似性,两者之间是否有特别的联系,而 miRNA 的组织特异性是否与疾病的归经以及经络表里理论有相关性?进一步明确 miRNA 的调节,其下游细胞功能的影响,根据共同土壤学说,是否可以为进一步病证结合治疗提供基因网络证据? miRNA 无论从诊断和治疗中都具有巨大的研究潜力,是构成基因网络的重要一环,值得进一步的探索。

[参考文献]

- [1] Harrow J, Frankish A, Gonzalez J M, et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project [J]. Genome Res, 2012, 22(9): 1760-1774.
- [2] Lee R C, Feinbaum R L, 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.
- [3] Pasquinelli A E, Reinhart B J, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA [J]. Nature, 2000, 408(6808): 86-89.
- [4] Hata A. Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease [J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 69-93.
- [5] Nohata N, Hanazawa T, Enokida H, et al. microRNA-1/133a and microRNA-206/133b clusters: dysregulation and functional roles in human cancers [J]. Oncotarget, 2012, 3(1): 9-21.
- [6] Fabian M R, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs [J]. Annu Rev Biochem, 2010, 79: 351-379.
- [7] Callis T E, Pandya H, Seok H Y, et al. MicroRNA - 208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice [J]. J Clin Invest, 2009, 119(9): 2772-2786.
- [8] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR - 208 as a biomarker of myocardial injury [J]. Clin Chem, 2009, 55(11): 1944-1949.
- [9] Pleister A, Selemon H, Elton S M, et al. Circulating microRNAs: novel biomarkers of acute coronary syndrome? [J]. Biomark Med, 2013, 7(2): 287-305.
- [10] Lu T Y, Lin B, Li Y, et al. Overexpression of microRNA-1 promotes cardiomyocyte commitment from human cardiovascular progenitors via suppressing WNT and FGF signaling pathways [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 63: 146-154.
- [11] Duan L, Xiong X, Liu Y, et al. miRNA-1: functional roles and dysregulation in heart disease [J]. Mol

- Biosyst, 2014, 10(11):2775-2782.
- [12] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4):446-454.
- [13] Wang F, Long G W, Zhao C X, et al. Plasma microRNA-133a is a new marker for both acute myocardial infarction and underlying coronary artery stenosis [J]. *J Transl Med*, 2013, 11:222.
- [14] Eitel I, Adams V, Dieterich P, et al. Relation of circulating MicroRNA-133a concentrations with myocardial damage and clinical prognosis in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 2012, 164(5):706-714.
- [15] Cheng Y, Tan N, Ynag J, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci*, 2010, 119(2):87-95.
- [16] Oerlemans M I, Mosterd A, Dekker M S, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department; the potential diagnostic value of circulating microRNAs [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(11):1176-1185.
- [17] Cheng Y, Wang X, Yang J, et al. A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(5):668-676.
- [18] Ji X, Takahashi Y, Hiura G, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(11):1944-1949.
- [19] Wang G K, Zhu J Q, Zhang J T, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. *European Heart Journal*, 2010, 31(6):659-666.
- [20] Yang W, Shao J L, Bai X F, et al. Expression of plasma microRNA-1/21/208a/499 in myocardial ischemic reperfusion injury [J]. *Cardiology*, 2015, 130(4):237-241.
- [21] Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J, et al. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples [J]. *Cardiology*, 2011, 118(4):217-226.
- [22] Bi S J, Wang C Y, Jin Y W, et al. Correlation between serum exosome derived miR-208a and acute coronary syndrome [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3):4275-4280.
- [23] Shyu K G, Wang B W, Cheng W P, et al. MicroRNA-208a increases myocardial endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5):679-690.
- [24] Fichtlscherer S, DeRosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease [J]. *Circ Res*, 2010, 107(5):677-684.
- [25] Ali Sheikh M S, Xia K, Li F, et al. Circulating miR-765 and miR-149: potential noninvasive diagnostic biomarkers for geriatric coronary artery disease patients [J]. *Biomed Res Int*, 2015:740301.
- [26] Xiao J J, Shen B, Li J, et al. Serum microRNA-499 and microRNA-208a as biomarkers of acute myocardial infarction [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(1):136-141.
- [27] Olivieri F, Antonicelli R, Lorenzi M, et al. Diagnostic potential of circulating miR-499-5p in elderly patients with acute non ST-elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2):531-536.
- [28] Pilbrow A P, Cordeddu L, Cameron V A, et al. Circulating miR-323-3p and miR-652: Candidate markers for the presence and progression of acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(2):375-385.
- [29] Zhang Y Y, Zhou X, Ji W J, et al. Decreased circulating microRNA-223 level predicts high on-treatment platelet reactivity in patients with troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(1):65-72.
- [30] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts [J]. *Nature*, 2008, 456(7224):980-984.
- [31] Tu Y, Wan L, Fan Y, et al. Ischemic postconditioning-mediated miRNA-21 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via PTEN/Akt pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e75872.
- [32] Toldo S, Das A, Mezzaroma E, et al. Induction of microRNA-21 with exogenous hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemic and inflammatory injury in mice [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(3):311-320.
- [33] Huang F, Li M L, Fang Z F, et al. Overexpression of microRNA-1 improves the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation after myocardial infarction [J]. *Cardiology*, 2013, 125(1):18-30.
- [34] Glass C, Singla D K. MicroRNA-1 transfected embryonic stem cells enhance cardiac myocyte differentiation and inhibit apoptosis by modulating the PTEN/Akt pathway

- in the infarcted heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(5): H2038-H2049.
- [35] Glass C, Singla D K. ES cells overexpressing microRNA-1 attenuate apoptosis in the injured myocardium [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 357(1/2): 135-141.
- [36] Izarra A, Moscoso I, Levent E, et al. miR-133a enhances the protective capacity of cardiac progenitors cells after myocardial infarction [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3(6): 1029-1042.
- [37] Guo M, Mao X B, Ji Q W, et al. miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(5): 555-564.
- [38] Hullinger T G, Montgomery R L, Seto A G, et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 71-81.
- [39] 王阶, 虞桂. microRNA 与冠心病中医证候研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(11): 1562-1565.
- [40] Whangbo J S, Hunter C P. Environmental RNA interference [J]. *Trends Genet*, 2008, 24(6): 297-305.
- [41] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1): 107-126.
- [42] Mlotshwa S, Pruss G J, MacArthur J L, et al. A novel chemopreventive strategy based on therapeutic microRNAs produced in plants [J]. *Cell Res*, 2015, 25(4): 521-524.
- [43] 王阶, 李军, 姚魁武, 等. 冠心病心绞痛证候要素与证组合研究 [J]. *中医杂志*, 2007, 48(10): 920-922.
- [44] 熊婷婷, 周健华, 朱丹丹, 等. 血瘀证相关的 microRNA-520b 对白介素-8 的影响及丹参酮 II_A 的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(10): 113-117.
- [45] Wang J, Yu G. A systems biology approach to characterize biomarkers for blood stasis syndrome of unstable angina patients by integrating microRNA and messenger RNA expression profiling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 21: 510208.
- [46] 冯俊, 李树生, 梁黔生, 等. 丹参酮 II_A 对心力衰竭大鼠的心肌凋亡及 miR-133 水平的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(7): 930-933.
- [47] 李雪连, 关会林, 王璐, 等. 丹参酮 II_A 调节 microRNA-1 保护缺氧心肌细胞的作用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(28): 5463-5467.
- [48] 刘锐锋, 何湘伟, 张幼怡, 等. 小檗碱对心肌细胞 microRNA24 的干预作用及其可能机制 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2011, 11(6): 365-369.

[责任编辑 张丰丰]

本刊向屠呦呦老师致贺

屠老师多年艰苦奋斗、执著地进行科学研究, 获此殊荣, 是全国科技工作者、科学家群体的榜样! 在此, 我刊向我所屠呦呦老师获得诺贝尔生理学或医学奖表示祝贺!

Congratulation to Youyou Tu

Youyou Tu wins the honor for years of hard work and persistent scientific research, and is a perfect example for nationwide scientific workers and scientists. We hereby give Ms. Tu our congratulation on her receiving the 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine!