【基础研究】

二氢杨梅素对人晶状体上皮细胞增殖、凋亡的影响及分子机制研究

付婷婷[1]，栾　红[1]，徐衍红[2]，秦贵娟[1]，刘　兵[1]
（1. 日照市中心医院眼科，山东日照 276800；2. 日照市中心医院检验科，山东日照 276800）

摘要：目的 探讨二氢杨梅素（dihydromyricetin，DMY）对人晶状体上皮细胞 SRA01/04 增殖、凋亡的影响及其分子机制。**方法** 将 SRA01/04 细胞分为正常对照（normal control，NC）组、DMY 组、anti-miR-NC 组、anti-miR-199b-5p 组、miR-NC 组、miR-199b-5p 组、DMY ＋ miR-NC 组和 DMY ＋ miR-199b-5p 组。通过定量反转录聚合酶链反应检测 miR-199b-5p 的表达水平。采用 MTT 法和流式细胞术检测细胞增殖和凋亡情况。**结果** DMY 可抑制 SRA01/04 细胞增殖，诱导细胞凋亡（$P < 0.05$），并可促进 SRA01/04 细胞 miR-199b-5p 的表达（$P < 0.05$）。过表达 miR-199b-5p 可抑制 SRA01/04 细胞增殖，诱导细胞凋亡（$P < 0.05$）。抑制 miR-199b-5p 表达可促进 SRA01/04 细胞增殖，抑制细胞凋亡（$P < 0.05$），且能够逆转 DMY 对 SRA01/04 细胞的增殖抑制和凋亡促进作用（$P < 0.05$）。**结论** DMY 可抑制人晶状体上皮细胞 SRA01/04 增殖，诱导细胞凋亡，其机制与上调 miR-199b-5p 表达相关。

关键词：二氢杨梅素；miR-199b-5p；人晶状体上皮细胞；增殖；凋亡
中图分类号：R776.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)07-0844-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.006

Effects of dihydromyricetin on the proliferation apoptosis of human lens epithelial cells and its molecular mechanism

FU Tingting[1], LUAN Hong[1], XU Yanhong[2], QIN Guijuan[1], LIU Bing[1]
(*1. Department of Ophthalmology, Rizhao Central Hospital, Rizhao 276800, Shandong Province, China;*
2. Department of Laboratory, Rizhao Central Hospital, Rizhao 276800, Shandong Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of dihydromyricetin（DMY）on the proliferation, apoptosis of human lens epithelial cells SRA01/04 and its possible molecular mechanism. ***Methods*** SRA01/04 cells were divided into normal control（NC）group, DMY group, anti-miR-NC group, anti-miR-199b-5p group, miR-NC group, miR-199b-5p group, and DMY＋miR-NC group and DMY＋miR-199b-5p group. The expression level of miR-199b-5p was detected by quantitative reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction（qRT-PCR）. Cell proliferation and apoptosis were detected by MTT assay and flow cytometry. ***Results*** DMY could inhibit the proliferation and induce apoptosis of SRA01/04 cells（$P<0.05$）and promote the expression of miR-199b-5p in SRA01/04 cells（$P<0.05$）. Overexpressing miR-199b-5p could inhibit the proliferation and induce apoptosis of SRA01/04 cells（$P<0.05$）. Inhibiting miR-199b-5p could promote the proliferation and inhibit apoptosis of SRA01/04 cells（$P<0.05$） and could reverse the proliferation inhibition and apoptosis promotion effects of DMY on SRA01/04 cells（$P<0.05$）. ***Conclusions*** DMY can inhibit the proliferation and induce apoptosis of human lens epithelial cells SRA01/04, and the mechanism is related to the up-regulation of miR-199b-5p expression.

Key words: dihydromyricetin; miR-199b-5p; human lens epithelial cells; proliferation; apoptosis

后发性白内障又称后囊混浊，是白内障囊外摘除术后，残留的晶状体上皮细胞增殖和凋亡异常，并向后囊膜内迁移的一种病理状态[1]。有效抑制晶状体上皮细胞增殖、诱导其凋亡，对预防后发性白内障的发生意义重大。二氢杨梅素（dihydromyricetin，DMY）是从传统中药藤茶中提取的一类天然黄酮类

收稿日期：2021-11-29
作者简介：付婷婷，副主任医师，研究方向：眼部疾病的诊治。

化合物，其可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制其增殖和迁移，在乳腺癌[2]和肺癌[3]中发挥抗癌作用。微小RNA（microRNA，miRNA）是一类转录后基因表达调控因子，其参与细胞增殖、凋亡等多种生物学过程，miRNA 失调已被证实与后发性白内障的进展相关[4]。*MiR-199b-5p* 是一种抑癌基因，研究报道上调 *miR-199b-5p* 能够抑制头颈部鳞状细胞癌的细胞迁移和侵袭行为[5]。后发性白内障中残留的晶状体上皮细胞的增殖、迁移与肿瘤细胞恶性生物学行为类似，但 DMY 和 *miR-199b-5p* 是否能调控晶状体上皮细胞生物行为仍不清楚。本研究探讨 DMY 对人晶状体上皮细胞增殖和凋亡的影响，分析其机制是否与调控 *miR-199b-5p* 有关，旨在为 DMY 用于后发性白内障的防治提供研究依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人晶状体上皮细胞系 SRA01/04 购于美国模式培养物保藏中心；胎牛血清、青霉素链霉素双抗溶液购于美国 Gibco 公司；脂质体 2000 转染试剂购于美国 Thermo Fisher 公司；miR-199b-5p 抑制物（anti-miR-199b-5p）及其 miRNA 抑制物阴性对照（anti-miR-NC）、miR-199b-5p 模拟物、miRNA 模拟物阴性对照（miR-NC）和定量反转录聚合酶链反应（quantitative reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction，qRT-PCR）引物由北京华大基因公司提供；MTT 试剂盒、膜联蛋白 V- 异硫氰酸荧光素 / 碘化丙啶（annexin V-fluorescein isothiocyanate/propidium iodide，Annexin V-FITC/PI）双染法细胞凋亡检测试剂盒购于上海生工生物公司；miRNA 提取试剂盒、TaqMan miRNA 逆转录试剂盒和 TaqMan miRNA qRT-PCR 试剂盒均购于哈尔滨海基生物科技有限公司；鼠源 B 细胞淋巴瘤 2（B cell lymphoma 2，Bcl-2）抗体（sc-7382）、鼠源 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）抗体（sc-7480）、鼠源 β 肌动蛋白（β-actin）抗体（sc-47778）及山羊抗小鼠免疫球蛋白 G（sc-2005）购于美国 Santa Cruz 公司。

1.2 细胞培养和分组

SRA01/04 细胞采用 DMEM 培养基（补充 10% 胎牛血清、100 U/ml 青霉素和 100 mg/ml 链霉素）于 37 ℃、5% 二氧化碳恒温培养箱中培养。将对数期 SRA01/04 细胞以 5×10^4 个 / 孔接种至 24 孔板，在细胞 60% 融合时进行转染。吸取 50 μl 无血清培养基稀释 50 pmol 的寡核苷酸，轻柔混匀。吸取 50 μl 无血清培养基稀释 2 μl 脂质体 2000，轻柔混匀，室温静置 5 min。将转染试剂和寡核苷酸混合，室温静置 20 min 后，将 100 μl 转染复合物加入 24 孔板细胞中，常规培养 6 h 后更换含血清培养基，48 h 后检测转染效果，合格后进行下一步实验。实验分 8 组：正常对照（normal control，NC）组加入等量二甲基亚砜；DMY 组为分别加入终浓度 5、10 及 20 μg/ml 的 DMY 孵育 72 h；miR-NC 组为转染 miR-NC；miR-199b-5p 组为转染 miR-199b-5p 模拟物；anti-miR-NC 组为转染 anti-miR-NC；anti-miR-199b-5p 组为转染 anti-miR-199b-5p；DMY ＋ anti-miR-NC 组为转染 anti-miR-NC 后采用 20 μg/ml 的 DMY 孵育 72 h；DMY ＋ anti-miR-199b-5p 组为转染 anti-miR-199b-5p 后采用 20 μg/ml 的 DMY 孵育 72 h。

1.3 MTT 法检测细胞活力

取 3×10^3 个 SRA01/04 细胞接种至 96 孔板，24 h 后按照实验分组进行细胞处理，按照每孔 20 μl 加入 MTT 试剂，37 ℃孵育 2 h。随后按照每孔 150 μl 加入二甲基亚砜，室温下低速摇床振荡 15 min。使用酶标仪在 490 nm 波长处测定每孔的光密度（optical density，OD）值，计算细胞存活率。细胞存活率＝（$OD_{实验组}/OD_{对照组}$）×100%。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡率

各组取 1×10^6 个 SRA01/04 细胞，按照细胞凋亡检测试剂盒说明书进行 Annexin V-FITC 和 PI 染色，暗室孵育 15 min 后，流式细胞术测定细胞凋亡率。细胞凋亡率为早期凋亡率（Annexin-V 阳性，PI 阴性）

和晚期凋亡率（Annexin-V 阳性，PI 阳性）之和。

1.5 qRT-PCR 检测 *miR-199b-5p* 表达

利用 miRNA 提取试剂盒从各组 SRA01/04 细胞中提取总 RNA，利用 TaqMan miRNA 逆转录试剂盒将 2 μg 总 RNA 逆转录为互补 DNA 后，采用 TaqMan miRNA qRT-PCR 试剂盒检测 *miR-199b-5p* 表达，$2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 miR-199b-5p 的相对表达量（内参为 *U6*）。*miR-199b-5p* 上游引物：5′-CAGCCCAGTGTTTAGACTATC-3′，下游引物 5′-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3′；*U6* 上游引物：5′-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3′；下游引物 5′-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3′。

1.6 免疫印迹（western blotting，WB）法检测 Bcl-2、Bax、半胱氨酸蛋白酶 -3（Caspase-3）和活化 Caspase-3（Cleaved-Caspase-3）蛋白表达

采用细胞裂解液提取细胞总蛋白，4 ℃条件下离心（10 000×*g*）10 min，BCA 法检测样品浓度。取 20 μg 总蛋白经聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后，转移至硝酸纤维素膜上，使用含 5% 的牛血清白蛋白和 0.1% 的吐温 20 Tris 盐酸缓冲液室温封闭膜 1 h，将膜与一抗于 4 ℃孵育过夜，后与辣根过氧化物酶耦联的山羊抗小鼠免疫球蛋白 G 室温孵育 1 h。利用电化学发光显色液进行显色反应，以 Image J 软件进行灰度分析，以目的蛋白和内参 β-actin 比值表示目的蛋白相对表达水平，并计算 Bax/Bcl-2 比值。

1.7 统计学方法

采用 SPSS18.0 进行统计分析，每个实验分 3 组，重复 3 次，共 9 个数据结果，计量资料均符合正态分布并以（$\bar{x}\pm s$）表示。多组间比较采用单因素方差分析，总体有差异后进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。本研究整体以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义，两两比较时，根据比较次数不同，调整相应检验水准。

2 结果

2.1 MTT 检测 DMY 对晶状体上皮细胞 SRA01/04 存活率的影响

5、10 和 20 μg/ml 的 DMY 处理后 SRA01/04 细胞存活率分别为（90.01±9.02）%、（79.11±7.26）% 和（53.04±5.21）%，低于正常对照组（100.10±10.08），（$F=56.186$，$P<0.001$）。选取 20 μg/ml 的 DMY 进行后续研究。

2.2 细胞存活率和凋亡率

与 NC 组比较，DMY 组 SRA01/04 细胞存活率降低，凋亡率升高（$P<0.05$）；与 miR-NC 组比较，miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞存活率降低，凋亡率升高（$P<0.05$）；与 anti-miR-NC 组比较，anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞存活率升高，凋亡率降低（$P<0.05$）；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，DMY + anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞存活率升高，凋亡率降低（$P<0.001$），见图 1。

2.3 细胞中 *miR-199b-5p* 相对表达水平

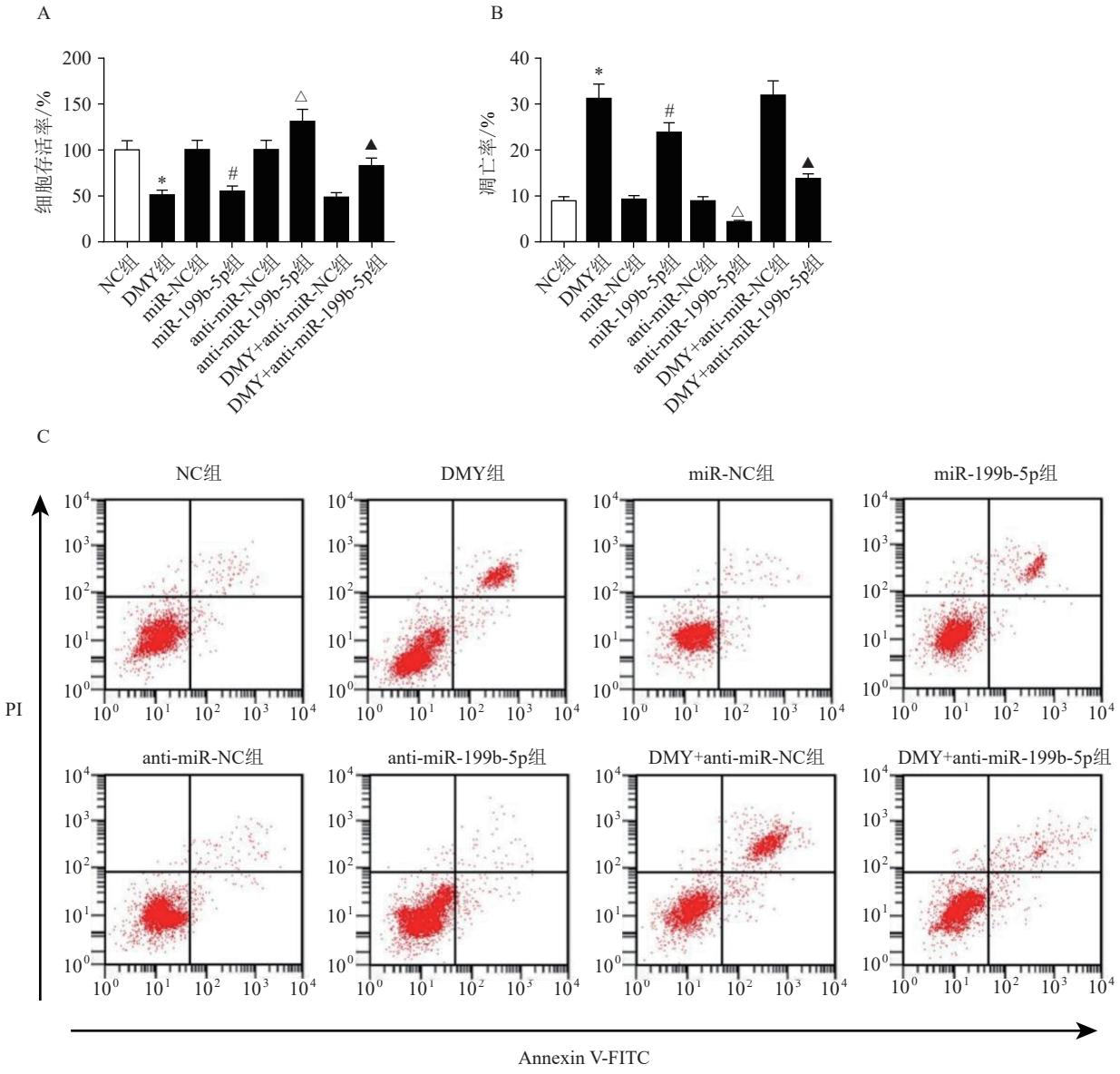
与 NC 组比较，DMY 组 SRA01/04 细胞中 *miR-199b-5p* 的表达水平升高（$P<0.05$）；与 miR-NC 组比较，miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞中 *miR-199b-5p* 的表达水平升高（$P<0.05$）；与 anti-miR-NC 组比较，DMY 组 SRA01/04 细胞中 *miR-199b-5p* 的表达水平降低（$P<0.05$）；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，DMY + anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞中 *miR-199b-5p* 的表达水平降低（$P<0.05$），见图 2。

2.4 细胞中 Bax 和 Bcl-2 蛋白的相对表达水平

与 NC 组比较，DMY 组 SRA01/04 细胞 Bax/Bcl-2 比值显著升高（$P<0.05$）；与 miR-NC 组比较，miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞 Bax/Bcl-2 比值显著升高（$P<0.05$）；与 anti-miR-NC 组比较，anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞 Bax/Bcl-2 比值显著降低（$P<0.05$）；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，DMY + anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞 Bax/Bcl-2 比值显著降低（$P<0.05$），见图 3。

2.5 细胞中 Caspase-3 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白的相对表达水平

与 NC 组比较，DMY 组 SRA01/04 细胞 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达显著升高（$P<0.05$）；与 miR-NC 组比较，miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞



A：细胞存活率柱状统计图；B：细胞凋亡率柱状统计图；C：流式细胞仪检测细胞凋亡图

A: histogram of cell survival rate; B: histogram of cell apoptosis rate; C: cell apoptosis was detected by flow cytometry

注：与 NC 组比较，*$P < 0.001$；与 miR-NC 组比较，$^{\#}P < 0.001$；与 anti-miR-NC 组比较，$^{\triangle}P < 0.001$；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，$^{\blacktriangle}P < 0.001$

Note: *vs* NC group, *$P < 0.001$; *vs* miR-NC group, $^{\#}P < 0.001$; *vs* anti-miR-NC group, $^{\triangle}P < 0.001$; *vs* DMY + anti-miR-NC group, $^{\blacktriangle}P < 0.001$

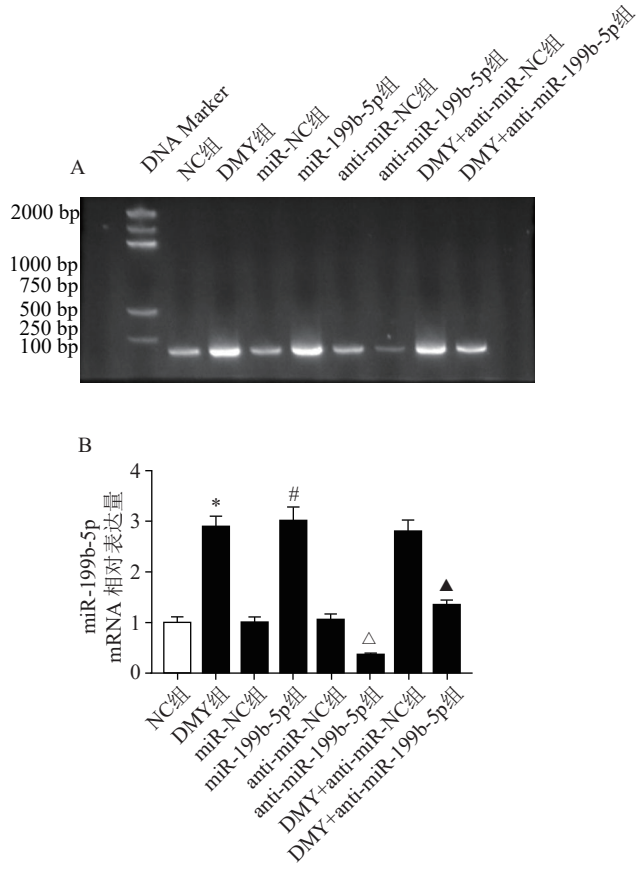
图 1　细胞存活率和凋亡率（$\bar{x} \pm s$，$n = 9$）

Figure 1　Cell survival rate and apoptosis rate ($\bar{x} \pm s$, $n = 9$)

Cleaved-Caspase-3 蛋白表达显著升高，（$P < 0.05$）；与 anti-miR-NC 组比较，anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达显著降低（$P < 0.05$）；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，DMY + anti-miR-199b-5p 组 SRA01/04 细胞 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达显著降低（$P < 0.05$），见图 4。

3　讨论

近年来，DMY 作为一种潜在的肿瘤治疗药物受



A：*miR-199b-5p* 转染效率凝胶电泳图；

B：*miR-199b-5p* 转染效率柱状统计图

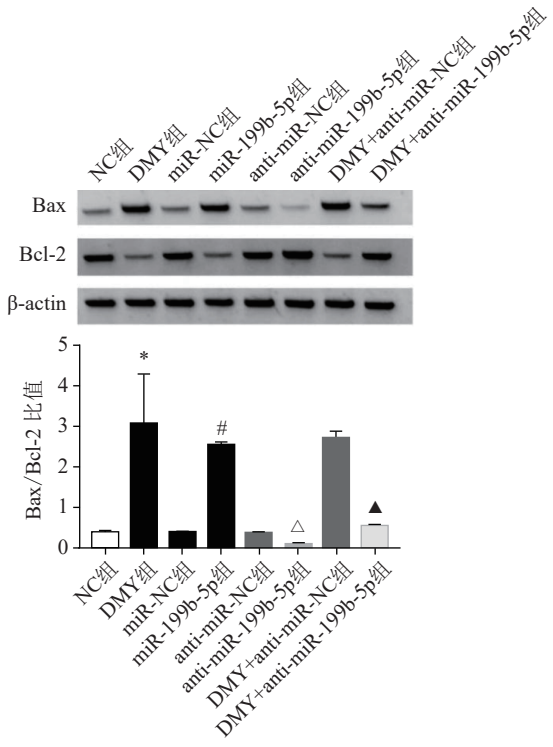
A：gel electrophoresis diagram of *miR-199b-5p* transfection efficiency; B：histogram of *miR-199b-5p* transfection efficiency

注：与 NC 组比较，*$P < 0.001$；与 miR-NC 组比较，#$P < 0.001$；与 anti-miR-NC 组比较，△$P < 0.001$；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，▲$P < 0.001$

Note: *vs* NC group, *$P < 0.001$; *vs* miR-NC group, #$P < 0.001$; *vs* anti-miR-NC group, △$P < 0.001$; *vs* DMY + anti-miR-NC group, ▲$P < 0.001$

图 2　细胞中 *miR-199b-5p* 相对表达水平（$\bar{x}\pm s$，$n = 9$）

Figure 2　The relative expression level of *miR-199b-5p* in cells ($\bar{x}\pm s$, $n = 9$)



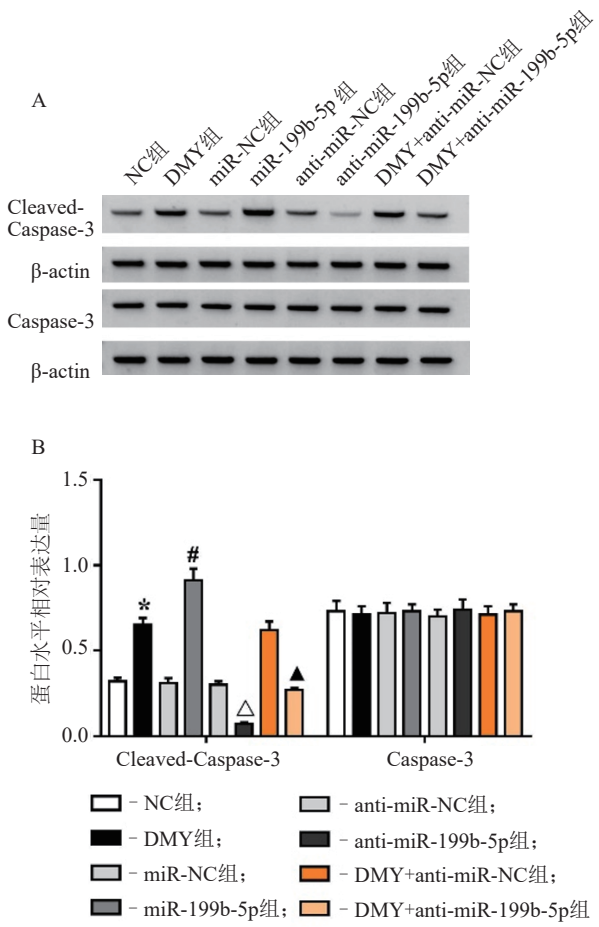
注：与 NC 组比较，*$P < 0.001$；与 miR-NC 组比较，#$P < 0.001$；与 anti-miR-NC 组比较，△$P < 0.001$；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，▲$P < 0.001$

Note: *vs* NC group, *$P < 0.001$; *vs* miR-NC group, #$P < 0.001$; *vs* anti-miR-NC group, △$P < 0.001$; *vs* DMY + anti-miR-NC group, ▲$P < 0.001$

图 3　Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达（$\bar{x}\pm s$，$n = 9$）

Figure 3　Expression of Bax and Bcl-2 protein ($\bar{x}\pm s$, $n = 9$)

到广泛关注。Lu 等[6]研究发现，DMY 可通过抑制 Notch1 通路诱导肝癌细胞凋亡，并呈时间和剂量依赖性。王凤杰等[7]指出，DMY 通过下调基质金属蛋白酶 2（matrix metalloproteinase，MMP-2）的表达，逆转上皮间质转化，从而抑制人胃癌 MKN45 细胞的迁移和侵袭。此外，DMY 还可诱导皮肤鳞状细胞癌细胞的自噬和凋亡[8]。本研究结果表明，DMY 可抑制 SRA01/04 细胞存活，并诱导凋亡。细胞凋亡是由多基因参与的细胞程序性死亡过程，其中 Bcl-2 家族介导的线粒体途径作用最为显著，当促凋亡蛋白 Bax 表达增加、抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低时，线粒体膜通透性改变，细胞色素 C 等促凋亡因子进入细胞质，激活 Caspase-3 级联反应诱导细胞凋亡发生[9-10]。本研究发现，DMY 干预可升高 Bax/Bcl-2 比值，上调凋亡执行因子 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达量，与 DMY 为 SRA01/04 细胞的凋亡诱导作用吻合，说明 DMY 可能通过线粒体途径诱导 SRA01/04 细胞凋亡。以上研究表明，DMY 可通过抑制 SRA01/04 细胞增



A：Caspase-3、Cleaved-Caspase-3 蛋白电泳图；
B：Caspase-3、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达柱状统计图
A：Caspase-3 and Cleaved Caspase-3 protein electrophoresis;
B: Histogram of Caspase-3 and Cleaved Caspase-3 protein expression
注：与 NC 组比较，*$P < 0.001$；与 miR-NC 组比较，$^{\#}P < 0.001$；与 anti-miR-NC 组比较，$^{\triangle}P < 0.001$；与 DMY + anti-miR-NC 组比较，$^{\blacktriangle}P < 0.001$
Note: *vs* NC group, *$P < 0.001$; *vs* miR-NC group, $^{\#}P < 0.001$; *vs* anti-miR-NC group, $^{\triangle}P < 0.001$; *vs* DMY + anti-miR-NC group, $^{\blacktriangle}P < 0.001$

图 4 Caspase-3 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白的表达蛋白表达 ($\bar{x}\pm s$，$n = 9$)

Figure 4 Caspase-3 and Cleaved Caspase-3 protein expression ($\bar{x}\pm s$, $n = 9$)

殖以及诱导细胞凋亡，具有防治后发性白内障的潜力。

miRNA 是一类短链非编码 RNA，通过降低其靶信使 RNA 的稳定性、抑制其翻译调控基因表达，参与细胞增殖和迁移等生物学过程调控。研究表明，指出 miR-34a 在后囊膜混浊临床样本中表达降低，miR-34a 过表达导致晶状体上皮细胞的增殖和迁移能力减弱[11]。miR-15a-3p 参与调控晶状体上皮细胞凋亡[12]。miR-199b-5p 低表达已被证实与乳腺癌预后不良、头颈部鳞癌的淋巴结浸润或神经周围浸润有关[13-14]。甲状腺乳头状癌中上调 miR-199b-5p 可抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[15]。本研究发现，过表达 miR-199b-5p 可降低 SRA01/04 细胞存活率，升高 Bax/Bcl-2 比值，上调 Cleaved-Caspase-3，诱导细胞凋亡，与 DMY 的抗增殖和促凋亡作用一致。然而，抑制 miR-199b-5p 则具有相反的作用。已有研究证实，DMY 可通过调控 miRNA 表达发挥功能。如 DMY 通过下调肾小管上皮细胞 miR-34a 表达可减轻肾间质纤维化[16]。DMY 可改善肿瘤坏死因子 α 诱导的内皮功能障碍，其机制与抑制 miR-21 表达有关[17]。本研究中 DMY 干预显著上调 SRA01/04 细胞 miR-199b-5p 表达水平，提示 miR-199b-5p 可能介导 DMY 的功能。功能回复实验表明，抑制 miR-199b-5p 表达还可逆转 DMY 对 SRA01/04 细胞增殖、凋亡和凋亡相关蛋白表达的影响，提示 DMY 对 SRA01/04 细胞的增殖抑制和凋亡促进作用至少部分与上调 miR-199b-5p 表达有关。然而，本研究仍有一定局限性，DMY 是否调控其他 miRNA 及 miR-199b-5p 的下游靶点仍需进一步确认。

4 结论

本研究发现 DMY 通过上调 miR-199b-5p 可抑制人晶状体上皮细胞增殖，诱导细胞凋亡，为 DMY 在后发性白内障防治中的应用提供了一定的科学依据。

参考文献：

[1] Nibourg LM, Gelens E, Kuijer R, *et al*. Prevention of posterior capsular opacification[J]. Exp Eye Res, 2015, 136: 100-115.
[2] 张明亮, 刘先富, 陈晨, 等. 二氢杨梅素对乳腺癌模型小鼠的抑瘤作用及其对小鼠肝、肾毒性的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(4): 6-8.
[3] 刘金河, 葛章文, 张望明, 等. 二氢杨梅素对肺癌A549细胞

增殖和凋亡的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(10): 1140-1144.

[4] Xiang W, Lin H, Wang Q, *et al*. MiR-34a suppresses proliferation and induces apoptosis of human lens epithelial cells by targeting E2F3[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6): 5049-5056.

[5] Koshizuka K, Hanazawa T, Kikkawa N, *et al*. Regulation of ITGA3 by the anti-tumor miR-199 family inhibits cancer cell migration and invasion in head and neck cancer[J]. Cancer Sci, 2017, 108(8): 1681-1692.

[6] Lu CJ, He YF, Yuan WZ, *et al*. Dihydromyricetin-mediated inhibition of the Notch1 pathway induces apoptosis in QGY7701 and HepG2 hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34): 6242-6251.

[7] 王凤杰, 宗星煜, 杜俊龙, 等. 二氢杨梅素对人胃癌MKN45细胞迁移和侵袭的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(5): 428-432.

[8] Tan M, Jiang B, Wang H, *et al*. Dihydromyricetin induced lncRNA MALAT1-TFEB-dependent autophagic cell death in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. J Cancer, 2019, 10(18): 4245-4255.

[9] 白雪, 宁宏. PP242对人晶状体上皮细胞凋亡的诱导及凋亡相关蛋白Bax表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(6): 548-551.

[10] 武向丽. 紫草素对荷肝癌裸小鼠移植瘤生长的抑制作用及机制[J]. 安徽医药, 2019, 23(5): 852-855.

[11] Feng D, Zhu N, Yu C, *et al*. MicroRNA-34a suppresses human lens epithelial cell proliferation and migration via downregulation of c-Met[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 326-330.

[12] Liu SJ, Wang WT, Zhang F, *et al*. MiR-15a-3p affects the proliferation, migration and apoptosis of lens epithelial cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 1110-1116.

[13] Fang C, Wang FB, Li Y, *et al*. Down-regulation of miR-199b-5p is correlated with poor prognosis for breast cancer patients[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1189-1193.

[14] 王茜, 李光辉, 郭嘉, 等. miR-199b-5p在头颈癌细胞中的表达及对细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. 上海口腔医学, 2018, 27(3): 265-269.

[15] Ren L, Xu Y, Qin G, *et al*. MiR-199b-5p-Stonin 2 axis regulates metastases and epithelial-to-mesenchymal transition of papillary thyroid carcinoma[J]. IUBMB Life, 2019, 71(1): 28-40.

[16] Liu Y, Bi X, Xiong J, *et al*. MicroRNA-34a promotes renal fibrosis by downregulation of *Klotho* in tubular epithelial cells[J]. Mol Ther, 2019, 27(5): 1051-1065.

[17] Yang D, Tan S, Yang Z, *et al*. Dihydromyricetin attenuates TNF-α-induced endothelial dysfunction through miR-21-mediated DDAH1/ADMA/NO signal pathway[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1047810.

（编辑：史琦琪）