

葛根素通过抑制 miR-370 缓解高糖处理的 MPC5 细胞损伤*

李晓艳¹ 张汝¹ 程莹² 吴绮楠³

(1. 西部战区总医院老年科, 四川 成都 610031; 2. 西部战区总医院内分泌科, 四川 成都 610031;
3. 重庆大学附属肿瘤医院内分泌肾脏内科, 重庆 400030)

【摘要】 目的 探讨葛根素对高糖处理的 MPC5 细胞损伤的影响及分子机制。方法 将小鼠足细胞 MPC5 分为对照组、模型组、低、中、高剂量葛根素组、anti-miR-NC 组、anti-miR-370 组、高剂量葛根素+miR-NC 组、高剂量葛根素+miR-370 组。流式细胞术检测细胞凋亡; 蛋白质印迹(Western blot)法检测蛋白表达; 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 miR-370 表达水平。结果 与对照组相比, 模型组 MPC5 细胞的凋亡率升高, p62 表达水平升高, LC3-II/LC3-I 表达水平降低, miR-370 表达水平升高(均 $P < 0.05$)。与模型组相比, 低、中、高剂量葛根素组 MPC5 细胞凋亡率降低, p62 表达水平降低, LC3-II/LC3-I 表达水平升高, miR-370 表达水平降低, 且呈剂量依赖性(均 $P < 0.05$)。干扰 miR-370 表达后, MPC5 细胞凋亡率降低, p62 表达水平降低, LC3-II/LC3-I 表达水平升高(均 $P < 0.05$)。过表达 miR-370 逆转了葛根素对高糖处理的 MPC5 细胞凋亡及自噬的影响。结论 葛根素可能通过下调 miR-370 表达减轻高糖所致的 MPC5 细胞损伤。

【关键词】 葛根素; miR-370; 高糖; MPC5 细胞; 损伤; 自噬

【中图分类号】 R285.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 008

Puerarin alleviates the damage of MPC5 cells treated with high glucose by inhibiting miR-370

LI Xiaoyan¹, ZHANG Ru¹, CHENG Ying², WU Yinan³

(1. Department of Geriatrics, Western Theater General Hospital, Chengdu 610031, China;

2. Department of Endocrinology, Western Theater General Hospital, Chengdu 610031, China;

3. Department of Endocrinology and Nephrology, Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 400030, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of puerarin on the damage of MPC5 cells treated with high glucose and its molecular mechanism. **Methods** Mouse podocyte MPC5 were divided into control group, model group, low, medium and high dose puerarin group, anti-miR-NC group, anti-miR-370 group, high dose puerarin+miR-NC group and high dose puerarin+miR-370 group. Flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Western blot was used to detect protein expression. The real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the expression of miR-370. **Results** Compared with the control group, the MPC5 cells apoptosis rate of the model group was increased, the expression of p62 was increased, the expression of LC3-II/LC3-I was decreased, and the expression of miR-370 was increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, in the low, medium, and high-dose puerarin group, the MPC5 cells apoptosis rate was decreased, the expression of p62 was decreased, the expression of LC3-II/LC3-I was increased, and the expression of miR-370 was decreased, in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). After interfering with the expression of miR-370, the MPC5 cells apoptosis rate was decreased, the expression of p62 was decreased, the expression of LC3-II/LC3-I was increased ($P < 0.05$). Overexpression of miR-370 reversed the effects of puerarin on the apoptosis and autophagy of MPC5 cells treated with high glucose. **Conclusion** Puerarin may reduce the damage of MPC5 cells caused by high glucose by down-regulating the expression of miR-370.

【Key words】 Puerarin; miR-370; High glucose; MPC5 cells; Injury; Autophagy

基金项目:重庆市科技局与卫健委联合中医药技术创新与应用发展项目(2020ZY013540)

引用本文:李晓艳,张汝,程莹,等. 葛根素通过抑制 miR-370 缓解高糖处理的 MPC5 细胞损伤[J]. 西部医学, 2022, 34(2):195-199. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 008

糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的严重并发症之一,也是终末期肾病的主要病因,全球发病率居高不下,近年来中药在治疗 DN 中表现出巨大的潜力;中药可从氧化应激、自噬、炎症、线粒体功能障碍等多方面防治足细胞损伤^[1-3]。葛根素是从葛根的干燥根中分离提取的主要有效成分;研究表明葛根素具有改善糖尿病肾病患者血糖、蛋白尿、肾功能等作用^[4-5]。如葛根素可改善 DN 伴蛋白尿患者氧化应激损伤,降低血清炎症因子含量^[6]。葛根素可通过抑制足细胞中 NOX4 的表达来减轻糖尿病肾损害^[7]。葛根素通过促进足细胞自噬减轻糖尿病性肾病^[8]。研究报道 miR-370 过表达通过抑制 DN 大鼠模型中的 CNPY1 来促进肾小球膜细胞增殖和细胞外基质积累^[9]。抑制 miR-370 可防止高糖诱导的足细胞损伤^[10]。然而葛根素对高糖诱导的 MPC5 细胞损伤的影响及其机制是否与 miR-370 有关尚未完全明确。因此,本实验探讨葛根素是否通过调控 miR-370 影响高糖诱导的 MPC5 细胞损伤。

1 材料与方 法

1.1 实验材料 小鼠足细胞 MPC5 购自上海酶研生物科技有限公司;DMEM 培养基、胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;葡萄糖购自上海科敏生物科技有限公司;葛根素购自上海宝曼生物科技有限公司;Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒、RIPA 蛋白裂解液、BCA 试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司;SYBR Premix ExTaq™ 试剂盒购自日本 Takara 公司;抗体均购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司。

1.2 细胞处理与分组 小鼠足细胞 MPC5 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养,分别用浓度为 5.5 mmol/L、30 mmol/L 的葡萄糖培养 MPC5 细胞,作为对照组和模型组;分别用浓度为 1、5、10 μmol/L 葛根素和 30 mmol/L 葡萄糖处理 MPC5 细胞,记为低、中、高剂量葛根素组;将 anti-miR-NC、anti-miR-370 转染至 MPC5 细胞后用 30 mmol/L 葡萄糖处理,

记为 anti-miR-NC 组、anti-miR-370 组;将 miR-NC、miR-370 转染至 MPC5 细胞后用 10 μmol/L 葛根素和 30 mmol/L 葡萄糖处理,记为高剂量葛根素+miR-NC 组、高剂量葛根素+miR-370 组。

1.3 流式细胞仪检测细胞凋亡 收集各组细胞,PBS 漂洗,加入 Annexin V-FITC 和 PI 各 5 μL,混匀,避光孵育 15 min,上流式细胞仪检测。

1.4 蛋白质印迹 (Western blot) 法检测蛋白表达 提取细胞总蛋白,定量后取 60 μg 进行 SDS-PAGE 电泳,然后转至 PVDF 上,用 5% 脱脂牛奶封闭,加入一抗 4℃ 孵育过夜,加入二抗室温孵育 2 h,暗室中曝光显影,定影,检测蛋白条带灰度值,以目的条带和 GAPDH 条带的比值作为蛋白表达水平。

1.5 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 miR-370 表达水平 提取细胞总 RNA,反转录成 cDNA,以 U6 为内参进行 PCR 扩增,相对表达量采用 2^{-ΔΔCt} 法计算。miR-370 上游引物序列:5'-AGACCAGGTCACG TCTCTG-3',下游引物序列:5'-GACAGACAAACCA GGTTC A-3';U6 上游引物序列:5'-CTCGCTTCGG CAGACA-3',下游引物序列:5'-AACGCTTCACG AATTTGCGT-3'。

1.6 统计学分析 用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,所有实验重复 9 次。计量资料用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较行 *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。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 葛根素对高糖处理 MPC5 损伤的影响 与对照组相比,模型组细胞凋亡率升高,caspase-3、Bax 表达水平升高,Bcl-2 表达水平降低(均 *P* < 0.05);与模型组相比,低、中、高剂量葛根素组细胞凋亡率降低,caspase-3、Bax 表达水平降低,Bcl-2 表达水平升高,且呈剂量依赖性(均 *P* < 0.05)。见表 1、图 1。

表 1 葛根素对高糖处理 MPC5 损伤的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 1 The effect of puerarin on MPC5 injury caused by high glucose treatment

分组	凋亡率($\times 10^{-2}$)	caspase-3	Bax 蛋白	Bcl-2 蛋白
对照组	3.36±0.32	0.19±0.01	0.28±0.01	0.82±0.05
模型组	26.09±2.29 ^①	0.87±0.06 ^①	0.80±0.05 ^①	0.33±0.02 ^①
低剂量葛根素组	21.75±1.51 ^①	0.75±0.05 ^①	0.71±0.05 ^①	0.38±0.01 ^①
中剂量葛根素组	14.77±1.05 ^{②③}	0.47±0.03 ^{①②③}	0.45±0.03 ^{①②③}	0.49±0.03 ^{①②③}
高剂量葛根素组	7.69±0.48 ^{②③④}	0.29±0.02 ^{①②③④}	0.32±0.01 ^{①②③④}	0.65±0.03 ^{①②③④}
<i>F</i>	49.642	58.158	43.524	41.958
<i>P</i>	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与对照组相比,①*P* < 0.05;与模型组相比,②*P* < 0.05;与低剂量葛根素组相比,③*P* < 0.05;与中剂量葛根素组相比,④*P* < 0.05

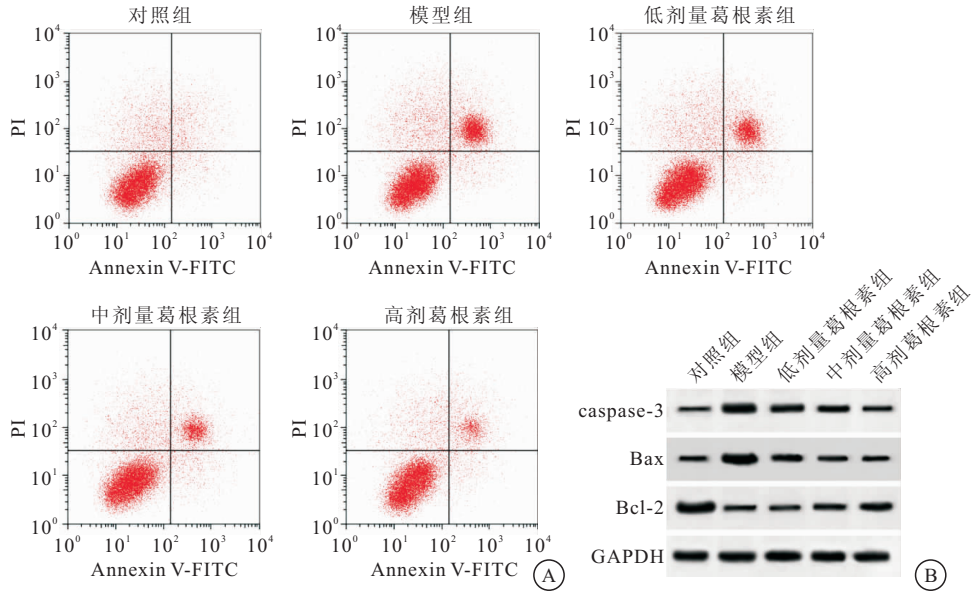


图 1 葛根素对高糖处理 MPC5 的凋亡及凋亡相关蛋白的影响

Figure 1 The effect of puerarin on the apoptosis and apoptosis-related proteins of MPC5 treated with high glucose

注:A. 细胞凋亡流式图;B. 凋亡相关蛋白表达

2.2 葛根素对高糖处理 MPC5 自噬的影响 与对照组相比,模型组 p62 表达水平升高,LC3- II /LC3- I 表达水平降低(均 $P < 0.05$);与模型组相比,低、中、高剂量葛根素组 p62 表达水平降低,LC3- II /LC3- I 表达水平升高(均 $P < 0.05$)。见图 2、表 2。

表 2 葛根素对高糖处理的 MPC5 自噬相关蛋白的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2 Effects of puerarin on autophagy-related proteins of MPC5 treated with high glucose

分组	p62	LC3- II /LC3- I
对照组	0.32 ± 0.02	4.66 ± 0.67
模型组	0.73 ± 0.03 ^①	1.60 ± 0.21 ^①
低剂量葛根素组	0.65 ± 0.04 ^①	1.96 ± 0.13 ^①
中剂量葛根素组	0.56 ± 0.03 ^{②③}	2.45 ± 0.10 ^{②③}
高剂量葛根素组	0.39 ± 0.03 ^{②③④}	3.68 ± 0.14 ^{②③④}
F	34.141	15.137
P	0.001	0.001

注:与对照组相比,① $P < 0.05$;与模型组相比,② $P < 0.05$;与低剂量葛根素组相比,③ $P < 0.05$;与中剂量葛根素组相比,④ $P < 0.05$

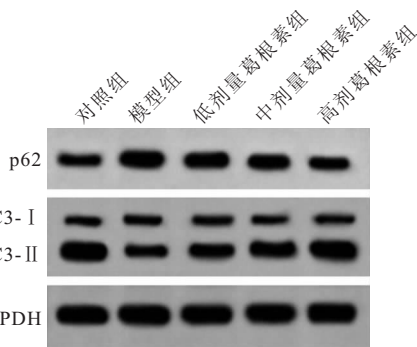


图 2 葛根素对高糖处理 MPC5 自噬相关蛋白的影响

Figure 2 The effect of puerarin on autophagy-related proteins of MPC5 treated with high glucose

2.3 葛根素对高糖处理 MPC5 中 miR-370 表达的影响 模型组 miR-370 表达水平(3.18 ± 0.13)较对照组(1.01 ± 0.05)升高($P < 0.05$);与模型组(3.18 ±

0.13)相比,低(3.12 ± 0.08)、中(2.45 ± 0.10)、高剂量葛根素组(1.34 ± 0.07) miR-370 表达水平降低,且呈剂量依赖性(均 $P < 0.05$)。

2.4 干扰 miR-370 对高糖处理 MPC5 损伤及自噬的影响 与 anti-miR-NC 组相比,anti-miR-370 组 miR-370 表达水平降低,细胞凋亡率降低,caspase-3、Bax 表达水平降低,Bcl-2 表达水平升高,p62 表达水平降低,LC3- II /LC3- I 表达水平升高(均 $P < 0.05$)。见表 4、图 3。

表 4 干扰 miR-370 对高糖处理 MPC5 损伤及自噬的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 4 The effect of interference miR-370 on the MPC5 injury and autophagy in high glucose treatment

分组	miR-370	凋亡率($\times 10^{-2}$)	caspase-3	Bax 蛋白	Bcl-2 蛋白	p62	LC3- II /LC3- I
anti-miR-NC 组	3.21 ± 0.09	26.72 ± 0.75	0.86 ± 0.04	0.79 ± 0.04	0.31 ± 0.01	0.67 ± 0.03	1.98 ± 0.23
anti-miR-370 组	1.29 ± 0.05 ^①	8.11 ± 0.34 ^①	0.35 ± 0.01 ^①	0.30 ± 0.01 ^①	0.68 ± 0.03 ^①	0.43 ± 0.03 ^①	4.24 ± 0.51 ^①
t	19.779	22.640	10.841	12.424	12.903	6.322	4.016
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.003	0.016

注:与 anti-miR-NC 组相比,① $P < 0.05$

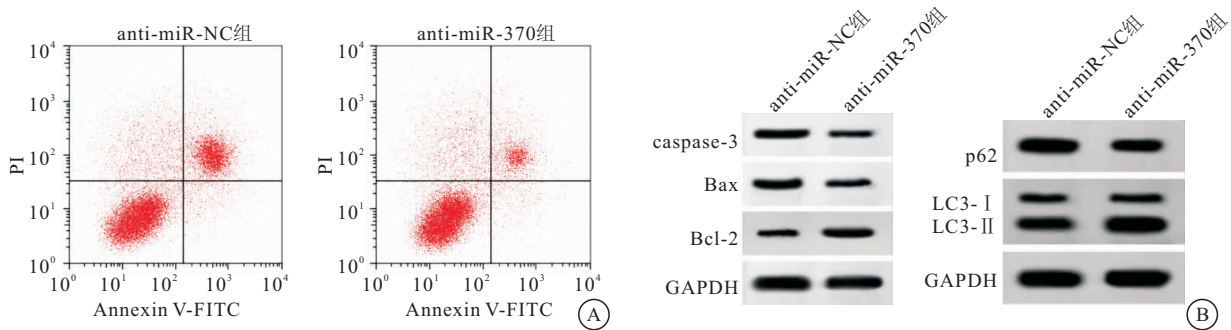


图 3 干扰 miR-370 对高糖处理 MPC5 损伤及自噬的影响

Figure 3 The effect of interference miR-370 on MPC5 damage and autophagy in high glucose treatment

注:A. 细胞凋亡流式图;B. 凋亡及自噬相关蛋白表达

2.5 miR-370 能逆转葛根素对高糖处理 MPC5 损伤及自噬的影响 与高剂量葛根素+miR-NC 组相比,高剂量葛根素+miR-370 组细胞凋亡率升高,caspase-3、

Bax 表达水平升高,Bcl-2 表达水平降低,p62 表达水平升高,LC3-II/LC3-I 表达水平降低(均 $P < 0.05$),见图 4、表 5。

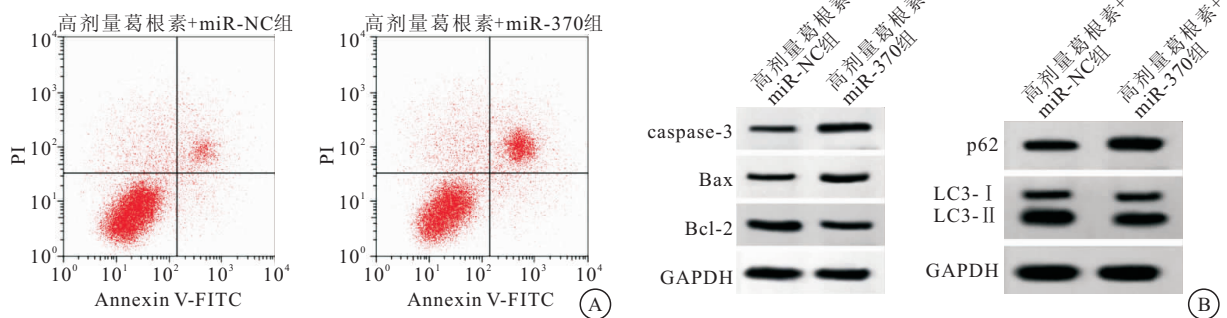


图 4 过表达 miR-370 能逆转葛根素对高糖处理 MPC5 损伤及自噬的影响

Figure 4 Overexpression of miR-370 can reverse the effect of puerarin on the injury and autophagy of MPC5 treated with high glucose

注:A. 细胞凋亡流式图;B. 凋亡及自噬相关蛋白表达

表 5 过表达 miR-370 对高糖处理 MPC5 损伤及自噬的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 5 The effect of overexpression of miR-370 on the injury and autophagy of MPC5 treated with high glucose

分组	凋亡率($\times 10^{-2}$)	caspase-3	Bax 蛋白	Bcl-2 蛋白	p62	LC3-II/LC3-I
高剂量葛根素+miR-NC 组	7.23 \pm 0.27	0.28 \pm 0.01	0.31 \pm 0.01	0.69 \pm 0.02	0.35 \pm 0.02	3.43 \pm 0.26
高剂量葛根素+miR-370 组	19.36 \pm 0.46 ^①	0.65 \pm 0.03 ^①	0.59 \pm 0.02 ^①	0.41 \pm 0.01 ^①	0.61 \pm 0.05 ^①	2.11 \pm 0.23 ^①
<i>t</i>	22.955	11.964	11.879	12.663	4.534	3.860
<i>P</i>	0.001	0.001	0.001	0.001	0.011	0.018

注:与高剂量葛根素+miR-NC 组相比,① $P < 0.05$

3 讨论

足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,在 DN 的发生发展中占有重要作用,足细胞损伤是 DN 进展的核心环节^[11]。自噬作为一种溶酶体依赖性细胞内降解途径,可清除细胞内受损蛋白和细胞器,是维持细胞内环境稳定的细胞保护性机制;近年来研究证实足细胞自噬异常在 DN 发病过程中起到重要作用^[12-14]。因此,通过调控足细胞凋亡和自噬从而减轻足细胞损伤是防治 DN 的重要方法。研究报道中医药具有防治 DN 的作用^[15]。如葛根素通过下调链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中基质金属蛋白酶 9 减轻了

糖尿病早期肾脏的损害^[16]。葛根素可通过减轻氧化应激,从而预防糖尿病性肾病^[17]。葛根素通过调节 PERK / eIF2alpha / ATF4 信号通路对自噬的影响进而影响糖尿病肾病的肾功能^[18]。LC3-II、LC3-I, p62 是自噬溶酶体标记蛋白,LC3 定位于自噬泡和自噬泡膜表面,参与自噬体的形成,通常情况下,LC3 经加工成为胞质可溶性 I 型 LC3(LC3-I);自噬期间 LC3-I 经泛素样加工修饰,与自噬膜表面的磷脂酰乙醇胺结合,形成 II 型 LC3(LC3-II)并聚集到自噬体膜上,因此,LC3-II 水平可反映自噬活性;在溶酶体降解过程中,与底物结合的 p62 被蛋白水解酶降解,因此,

p62 水平升高常被认为是自噬活性受到抑制的标志^[19-20]。雷公藤甲素可通过提高细胞自噬,减少细胞凋亡减轻足细胞损伤,延缓 DN 的进展^[21]。本实验结果显示,低、中、高剂量葛根素处理后,高糖诱导的 MPC5 细胞的凋亡率降低,caspase-3、Bax 的表达水平降低,Bcl-2 表达水平升高,p62 表达水平降低,LC3-II/LC3-I 表达水平升高,且呈剂量依赖性。表明葛根素可剂量依赖的提高细胞自噬、抑制细胞凋亡,从而减轻高糖诱导的 MPC5 细胞损伤。

miRNA 广泛存在于生物体中,在多种生理和病理过程均起关键作用,参与 DN 的发病机制^[22-23]。研究报道 miR-370 的表达在肝脏缺血/再灌注损伤的小鼠中显著上调;下调 miR-370 可以有效减轻肝脏损伤^[24]。miR-370 可通过靶向 FOXO1 抑制 H₂O₂ 诱导的 H9C2 细胞的氧化应激和凋亡^[25]。且已有研究表明 miR-370 通过抑制血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白来促进高糖诱导的足细胞损伤^[10]。本实验结果显示,高糖诱导的 MPC5 细胞中 miR-370 表达水平升高;干扰 miR-370 表达后,MPC5 细胞凋亡率降低,p62 表达水平降低,LC3-II/LC3-I 表达水平升高;说明干扰 miR-370 表达可提高细胞自噬、抑制细胞凋亡。此外,本实验还发现葛根素处理后 miR-370 表达水平降低,过表达 miR-370 逆转了葛根素对高糖处理的 MPC5 细胞凋亡及自噬的影响。

4 结论

葛根素可剂量依赖的提高细胞自噬、抑制细胞凋亡,从而减轻高糖所致的 MPC5 细胞损伤,其机制可能与下调 miR-370 表达,进而调控自噬相关蛋白表达有关。

【参考文献】

- [1] 王玲,李育,顾春艳. 中药成分治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 524-528.
- [2] 石秀杰,庞欣欣,韩佳瑞,等. 中药治疗糖尿病肾病足细胞损伤的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 126-130.
- [3] WANG Y, ZHAO H, WANG Q, *et al.* Chinese Herbal medicine in ameliorating diabetic kidney disease via activating autophagy[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019:9030893.
- [4] 刘瑶,李伟. 葛根素治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(4): 981-986.
- [5] 罗春,步世忠,王福艳. 葛根素治疗 2 型糖尿病的药理机制和临床进展[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1582-1585.
- [6] 刘苑苹,包蓓艳,李国富. 葛根素对老年糖尿病肾病伴微量蛋白尿患者氧化应激损伤和血清炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1578-1580.
- [7] LI X, CAI W, LEE K, *et al.* Puerarin attenuates diabetic kidney injury through the suppression of NOX4 expression in podocytes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14603.

- [8] LI X, ZHU Q, ZHENG R, *et al.* Puerarin attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy in podocytes[J]. Front Physiol, 2020, 11: 73.
- [9] YU F, HU M, WANG X, *et al.* Effects of microRNA-370 on mesangial cell proliferation and extracellular matrix accumulation by binding to canopy 1 in a rat model of diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(5): 6898-6907.
- [10] XIAN Y, DONG L, JIA Y, *et al.* miR-370 promotes high glucose-induced podocyte injuries by inhibiting angiotensin II type 1 receptor-associated protein[J]. Cell Biol Int, 2018, 42(11): 1545-1555.
- [11] TUNG C W, HSU Y C, SHIH Y H, *et al.* Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy: Glomerular injuries in DM nephropathy[J]. Nephrology, 2018, 23: 32-37.
- [12] 温影珍,肖厚勤. 糖尿病肾病中足细胞自噬的调控机制[J]. 湖北医药学院学报, 2018, 37(06): 97-100.
- [13] 郭兆安. 糖尿病肾脏疾病足细胞自噬与中药的调控作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 26(6): 754-757.
- [14] DONG D, FAN T T, JI Y S, *et al.* Spironolactone alleviates diabetic nephropathy through promoting autophagy in podocytes[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(4): 755-764.
- [15] 李菲,王秋虹,魏军平. 中医药治疗糖尿病肾病的临床研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(17): 3471-3475.
- [16] ZHONG Y, ZHANG X, CAI X, *et al.* Puerarin attenuated early diabetic kidney injury through down-regulation of matrix metalloproteinase 9 in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. PLoS One, 2014, 9(1): 85690.
- [17] XU X, ZHENG N, CHEN Z, *et al.* Puerarin, isolated from Pueraria lobata (Willd.), protects against diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress[J]. Gene, 2016, 591(2): 411-416.
- [18] XU X, CHEN B, HUANG Q, *et al.* The effects of Puerarin on autophagy through regulating of the PERK/eIF2 α /ATF4 signaling pathway influences renal function in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 2583-2592.
- [19] 王晓丹,高丽辉,牛艳芬,等. 缬沙坦对糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的影响[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(2): 184-189.
- [20] 韩欣,丁晓玲,余涛,等. 益肺散结对肺纤维化大鼠模型自噬及 PI3K-AKT-mTOR 通路的影响[J]. 西部医学, 2021, 33(1): 38-43.
- [21] 唐小铁,徐洁,王丽媛,等. 雷公藤甲素对糖尿病肾病小鼠肾足细胞自噬及凋亡的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2623-2626.
- [22] 焦婷婷,韩秋霞,张冬,等. 微小 RNA 在糖尿病肾病中的作用机制研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(3): 138-141.
- [23] TANG J, YAO D, YAN H, *et al.* The role of microRNAs in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 8719060.
- [24] ZARE MA, ZARE A, AZARPIRA N, *et al.* The protective effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in liver ischemia/reperfusion injury via down-regulation of miR-370[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(6): 683-689.
- [25] QIU Z, WANG L, MAO H, *et al.* miR-370 inhibits the oxidative stress and apoptosis of cardiac myocytes induced by hydrogen peroxide by targeting FOXO1[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 3025-3031.