

## 乌司他丁对缺氧诱导 PC12 细胞神经损伤的保护作用研究

王德佳, 杨波

承德市中心医院, 河北 承德 067000

**摘要:**目的 探讨乌司他丁对缺氧诱导 PC12 细胞神经损伤的作用及分子机制。方法 PC12 细胞分为对照组、缺氧组、缺氧 + 乌司他丁低、中、高剂量组、缺氧 + miR-NC 组、缺氧 + miR-190 组、缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-NC 组、缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-190 组。检测培养液中乳酸脱氢酶 (LDH) 漏出率及细胞中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、丙二醛 (MDA) 含量; 流式细胞术检测细胞凋亡; 蛋白质印迹法 (Western blotting) 检测蛋白表达; 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 miR-190 表达水平。结果 与缺氧组比较, 缺氧 + 乌司他丁低、中、高剂量组 PC12 细胞中 LDH 漏出率降低, SOD 活性升高, MDA 含量降低, 细胞凋亡率降低, Bcl-2 相对表达量升高, Bax 相对表达量降低, miR-190 相对表达量升高, 且呈剂量依赖性 (均  $P < 0.05$ )。miR-190 过表达后, LDH 漏出率降低, SOD 活性升高, MDA 含量降低, 细胞凋亡率降低, Bcl-2 相对表达量升高, Bax 相对表达量降低 (均  $P < 0.05$ )。抑制 miR-190 表达能逆转乌司他丁对缺氧诱导的 PC12 细胞损伤的作用。结论 乌司他丁可能通过上调 miR-190 表达对缺氧诱导 PC12 细胞神经损伤起保护作用。

**关键词:** 乌司他丁; miR-190; 神经细胞损伤; 氧化应激; 凋亡

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.05.002

### Protective effect of ulinastatin against hypoxia-induced injury in PC12 nerve cells

WANG De-Gui, YANG Bo. Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China

Correspondence author: YANG Bo (1980 -), female, Han, from Wangkui City, Heilongjiang Province, master's degree, deputy chief physician, mainly engaged in obstetrics and gynecology, Email: jp1632@126.com

**Abstract: Objective** To investigate the effect of ulinastatin on hypoxia-induced injury in PC12 nerve cells and its molecular mechanism. **Methods** PC12 cells were divided into control group, hypoxia group, hypoxia + low/middle/high-dose ulinastatin groups, hypoxia + miR-NC group, hypoxia + miR-190 group, hypoxia + ulinastatin + anti-miR-NC group, and hypoxia + ulinastatin + anti-miR-190 group. Related kits were used to measure the leakage rate of lactate dehydrogenase (LDH) in the culture medium and the activity of superoxide dismutase (SOD) and the content of malondialdehyde (MDA) in cells; flow cytometry was used to measure cell apoptosis; Western blotting was used to measure protein expression; quantitative real-time PCR was used to measure the expression of miR-190. **Results** Compared with the hypoxia group, the hypoxia + low/middle/high-dose ulinastatin groups had significant reductions in LDH leakage rate, MDA content, and cell apoptosis rate and a significant increase in SOD activity, as well as significant increases in the relative expression of Bcl-2 and miR-190 and a significant reduction in the relative expression of Bax, in a dose-dependent manner (all  $P < 0.05$ ). After miR-190 overexpression, there was a significant reduction in LDH leakage rate, a significant increase in SOD activity, significant reductions in MDA content and cell apoptosis rate, a significant increase in the relative expression of Bcl-2, and a significant reduction in the relative expression of Bax (all  $P < 0.05$ ). Inhibition of the expression of miR-190 reversed the effect of ulinastatin on hypoxia-induced injury of PC12 cells. **Conclusions** Ulinastatin can exert a protective effect against hypoxia-induced injury of PC12 nerve cells possibly by upregulating the expression of miR-190.

**Key words:** ulinastatin; miR-190; nerve cell injury; oxidative stress; apoptosis

收稿日期: 2020-08-03; 修回日期: 2020-08-21

作者简介: 王德佳 (1981 -) 男, 汉, 辽宁丹东市人, 硕士, 副主任医师, 主要从事神经内科疾病的研究。Email: hengmin157@126.com。

通信作者: 杨波 (1980 -) 女, 汉, 黑龙江望奎市人, 硕士, 副主任医师, 主要从事妇产临床医学。Email: jp1632@126.com。

氧化应激、神经细胞凋亡与缺血性脑卒中的发病密切相关,抑制缺血缺氧后神经细胞凋亡和氧化应激等有利于防治缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>。乌司他丁是一种具有蛋白酶抑制剂作用的糖蛋白,具有抗炎、抗氧化、改善脑水肿等作用,如乌司他丁可减轻控制性降压诱导的兔海马缺血缺氧性损伤<sup>[2]</sup>。乌司他丁联合外科手术能减轻神经功能损伤并减少氧自由基的生成<sup>[3]</sup>。乌司他丁预处理可减轻脑水肿及脑组织损伤体积,改善神经功能缺损,具有神经保护作用<sup>[4]</sup>。然而乌司他丁对缺氧诱导 PC12 细胞凋亡和氧化应激的影响及其机制尚不清楚。有研究报道 miR-190 可减轻神经元损伤并抑制神经炎症<sup>[5]</sup>。说明 miR-190 可能具有保护神经免受损伤的作用。然而乌司他丁是否通过调控 miR-190 的表达影响缺氧诱导的 PC12 细胞损伤。因此,本实验旨在研究乌司他丁是否通过调控 miR-190 的表达影响缺氧诱导的 PC12 细胞损伤。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

PC12 细胞购自美国 ATCC; RPMI-1640 培养基购自美国 Gibco 公司;乌司他丁购自上海晶抗生物工程有限公司;乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(Malonaldehyde, MDA)试剂盒购自南京建成生物技术有限公司;细胞凋亡检测试剂盒购自上海翊圣生物科技有限公司;RIPA 蛋白裂解液、二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司;Trizol 试剂、SYBR Premix ExTaq™ 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司。

### 1.2 细胞培养与分组

PC12 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液在 37℃、95% 氧气 O<sub>2</sub>、5% 二氧化碳 CO<sub>2</sub> 条件下培养,取对数生长期细胞,将其置于 94% 氮气 N<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>、1% O<sub>2</sub> 条件下进行缺氧处理,作为缺氧组,正常培养的细胞作为对照组;PC12 细胞分别用 100、200 和 400 u/mL 乌司他丁处理,然后进行缺氧处理 6 h,记为缺氧 + 乌司他丁低剂量组、中剂量组、高剂量组;将 miR-NC、miR-190 转染至 PC12 细胞后进行缺氧处理 6 h,记为缺氧 + miR-NC 组、缺氧 + miR-190 组;将 anti-miR-NC、anti-miR-190 转染至 PC12 细胞后用 400 u/mL 乌司他丁处理,再进行缺

氧处理,记为缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-NC 组、缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-190 组。

### 1.3 检测培养液中 LDH 漏出率及细胞中 SOD 活性、MDA 含量

细胞培养 48 h,收集各组细胞及细胞培养上清液,按试剂盒说明书步骤进行操作。

### 1.4 流式细胞术检测细胞凋亡

细胞培养 48 h,按试剂盒说明书步骤进行操作。用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

### 1.5 蛋白质印迹法(Western blotting)检测蛋白表达

提取总蛋白,BCA 试剂盒检测蛋白浓度。蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至聚偏二氟乙烯膜上,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入一抗 4℃ 孵育过夜,加入二抗室温孵育 90 min,电化学发光液显影,Quantity One 软件测定蛋白条带灰度值,蛋白相对表达水平 = 目的条带灰度值/GAPDH 条带灰度值。

### 1.6 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-190 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,循环条件为 95℃ 变性 30 s,60℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 30 s,共 40 个循环;相对表达量采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算。引物序列:miR-190,正向 5'-GGTCTTTGATGATGATTCTGC-3',反向 5'-CTAGGCA-CAGTATTGAAGGTT-3';U6,正向 5'-GCGCGTCGT-GAAGCGTTC-3',反向 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 乌司他丁对缺氧诱导的 PC12 细胞氧化应激的影响

各组 LDH 漏出率、SOD 活性、MDA 含量比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。与对照组比较,缺氧组 PC12 细胞中 LDH 漏出率升高,SOD 活性降低,MDA 含量升高(*P* < 0.05);与缺氧组比较,缺氧 + 乌司他丁低、中、高剂量组 PC12 细胞中 LDH 漏出率降低,SOD 活性升高,MDA 含量降低,且呈剂量依赖性(*P* < 0.05)。见表 1。

表1 乌司他丁对缺氧诱导的PC12细胞氧化应激的影响

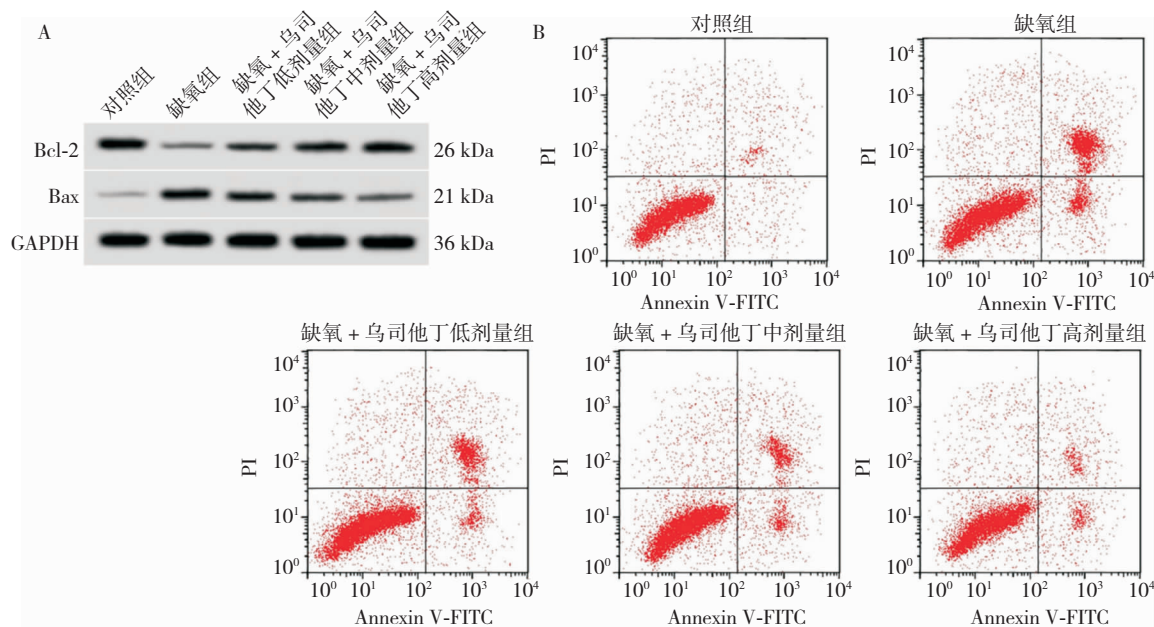
( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

组别	LDH 漏出率 /(u/mL)	SOD 活性 /(u/mg)	MDA 含量 /(nmol/mg)
对照组	23.21 ± 2.11	248.75 ± 11.84	2.45 ± 0.24
缺氧组	76.81 ± 5.06 <sup>①</sup>	80.37 ± 7.58 <sup>①</sup>	7.68 ± 0.69 <sup>①</sup>
缺氧 + 乌司他丁 低剂量组	60.08 ± 4.23 <sup>②</sup>	127.14 ± 12.17 <sup>②</sup>	5.99 ± 0.47 <sup>②</sup>
缺氧 + 乌司他丁 中剂量组	48.12 ± 4.18 <sup>②③</sup>	177.84 ± 13.33 <sup>②③</sup>	4.23 ± 0.40 <sup>②③</sup>
缺氧 + 乌司他丁 高剂量组	32.96 ± 2.44 <sup>②③④</sup>	221.08 ± 17.11 <sup>②③④</sup>	2.92 ± 0.23 <sup>②③④</sup>
F 值	286.303	258.267	220.764
P 值	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与缺氧组比较,  $P < 0.05$ ; ③与缺氧 + 乌司他丁低剂量组比较,  $P < 0.05$ ; ④与缺氧 + 乌司他丁中剂量组比较,  $P < 0.05$

## 2.2 乌司他丁对缺氧诱导的PC12细胞凋亡的影响

各组细胞凋亡率、Bcl-2 蛋白相对表达量、Bax 蛋白相对表达量比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 缺氧组 PC12 细胞凋亡率升高, Bcl-2 蛋白相对表达量降低, Bax 蛋白相对表达量升高 ( $P < 0.05$ ); 与缺氧组比较, 缺氧 + 乌司他丁低、中、高剂量组 PC12 细胞凋亡率降低, Bcl-2 蛋白相对表达量升高, Bcl-2 蛋白相对表达量降低, 且呈剂量依赖性 ( $P < 0.05$ )。见图 1, 表 2。



A: 凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图。

图1 乌司他丁对缺氧诱导的PC12细胞凋亡的影响

表2 乌司他丁对缺氧诱导的PC12细胞凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

组别	凋亡率/%	Bcl-2 蛋白 相对表达量	Bax 蛋白 相对表达量
对照组	7.92 ± 0.68	0.77 ± 0.07	0.16 ± 0.02
缺氧组	35.15 ± 2.11 <sup>①</sup>	0.28 ± 0.02 <sup>①</sup>	0.59 ± 0.04 <sup>①</sup>
缺氧 + 乌司他丁 低剂量组	27.73 ± 2.49 <sup>②</sup>	0.41 ± 0.04 <sup>②</sup>	0.45 ± 0.04 <sup>②</sup>
缺氧 + 乌司他丁 中剂量组	19.56 ± 1.46 <sup>②③</sup>	0.55 ± 0.04 <sup>②③</sup>	0.33 ± 0.03 <sup>②③</sup>
缺氧 + 乌司他丁 高剂量组	11.94 ± 1.15 <sup>②③④</sup>	0.67 ± 0.05 <sup>②③④</sup>	0.23 ± 0.02 <sup>②③④</sup>
F 值	385.562	157.827	272.020
P 值	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与缺氧组比较,  $P < 0.05$ ; ③与缺氧 + 乌司他丁低剂量组比较,  $P < 0.05$ ; ④与缺氧 + 乌司他丁中剂量组比较,  $P < 0.05$

## 2.3 乌司他丁对缺氧诱导的PC12细胞中miR-190表达的影响

各组细胞 miR-190 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 缺氧组 miR-190 相对表达量降低 ( $P < 0.05$ ); 与缺氧组比较, 缺氧 + 乌司他丁低、中、高剂量组 miR-190 相对表达量升高, 且呈剂量依赖性 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 乌司他丁对缺氧诱导的PC12细胞中miR-190相对表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

分组	miR-190 相对表达量
对照组	1.00 ± 0.07
缺氧组	0.35 ± 0.03 <sup>①</sup>
缺氧 + 乌司他丁低剂量组	0.51 ± 0.04 <sup>②</sup>
缺氧 + 乌司他丁中剂量组	0.68 ± 0.05 <sup>②③</sup>
缺氧 + 乌司他丁高剂量组	0.82 ± 0.05 <sup>②③④</sup>
F 值	235.415
P 值	0.000

注:①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与缺氧组比较,  $P < 0.05$ ; ③与缺氧 + 乌司他丁低剂量组比较,  $P < 0.05$ ; ④与缺氧 + 乌司他丁中剂量组比较,  $P < 0.05$

## 2.4 miR-190 过表达对缺氧诱导的PC12细胞氧化应激的影响

与缺氧 + miR-NC 组比较, 缺氧 + miR-190 组 miR-190 相对表达量升高, LDH 漏出率降低, SOD

活性升高, MDA 含量降低 ( $P < 0.05$ )。见表4。

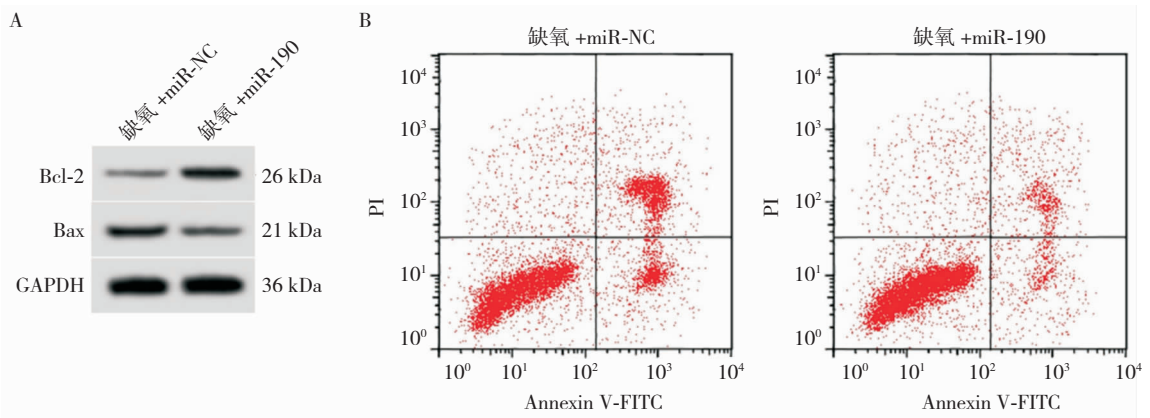
表4 miR-190 过表达对缺氧诱导的PC12细胞氧化应激的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

组别	miR-190 相对表达量	LDH 漏出率 (u/mL)	SOD 活性 (u/mg)	MDA 含量 (nmol/mg)
缺氧 + miR-NC	1.00 ± 0.06	77.63 ± 5.82	78.93 ± 4.49	8.12 ± 0.55
缺氧 + miR-190	3.04 ± 0.22*	39.53 ± 3.36*	197.66 ± 12.85*	3.93 ± 0.28*
t 值	26.838	17.008	26.168	20.367
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: \* 与缺氧 + miR-NC 组比较,  $P < 0.05$

## 2.5 miR-190 过表达对缺氧诱导的PC12细胞凋亡的影响

与缺氧 + miR-NC 组比较, 缺氧 + miR-190 组细胞凋亡率降低, Bcl-2 相对表达量升高, Bax 相对表达量降低 ( $P < 0.05$ )。见图2, 表5。



A: 凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图。

图2 miR-190 过表达对缺氧诱导的PC12细胞凋亡的影响

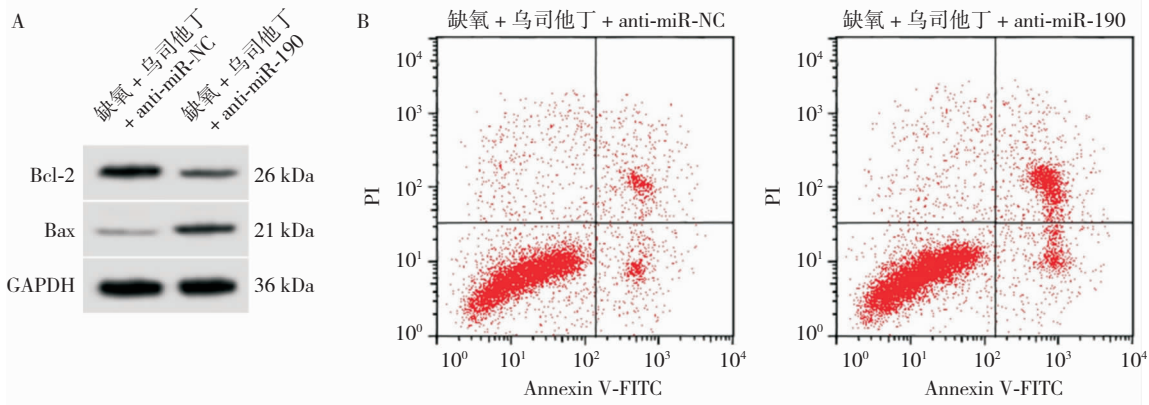
表5 miR-190 过表达对缺氧诱导的PC12细胞凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

分组	凋亡率/%	Bcl-2 蛋白相对表达量	Bax 蛋白相对表达量
缺氧 + miR-NC	38.58 ± 3.67	0.27 ± 0.03	0.57 ± 0.03
缺氧 + miR-190	15.54 ± 1.59*	0.61 ± 0.05*	0.31 ± 0.02*
t 值	17.282	17.493	21.633
P 值	0.000	0.000	0.000

注: \* 与缺氧 + miR-NC 组比较,  $P < 0.05$

## 2.6 抑制miR-190表达对乌司他丁(400 U/mL)作用缺氧诱导PC12细胞损伤后的影响

与缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-NC 组比较, 缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-190 组 miR-190 相对表达量降低, LDH 漏出率升高, SOD 活性降低, MDA 含量升高, 细胞凋亡率升高, Bcl-2 相对表达量降低, Bax 相对表达量升高 ( $P < 0.05$ )。见图3, 表6。



A: 凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图。

图3 抑制 miR-190 表达对乌司他丁作用缺氧诱导 PC12 细胞凋亡的影响

表6 抑制 miR-190 表达对乌司他丁作用缺氧诱导 PC12 细胞凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

组别	miR-190 相对表达量	LDH 漏出率 (u/mL)	SOD 活性 (u/mg)	MDA 含量 (nmol/mg)	凋亡率/%	Bcl-2 蛋白相对表达量	Bax 蛋白相对表达量
缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-NC	1.00 ± 0.06	30.67 ± 2.74	228.34 ± 19.66	2.74 ± 0.23	10.99 ± 1.32	0.69 ± 0.05	0.22 ± 0.02
缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-190	0.49 ± 0.04*	67.24 ± 5.50*	94.58 ± 5.12*	6.26 ± 0.23*	28.05 ± 2.85*	0.38 ± 0.03*	0.48 ± 0.04*
t 值	21.217	18.854	19.752	59.766	16.295	15.949	17.441
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: \* 与缺氧 + 乌司他丁 + anti-miR-NC 组比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

缺血性脑卒中是临床常见的一种脑血管疾病, 严重危害人类健康, 缺血缺氧后氧化应激反应的产生及神经细胞的凋亡与其发生密切相关<sup>[6-7]</sup>。研究报道乌司他丁可保护 H9c2 细胞免受缺血和缺氧损伤<sup>[8]</sup>。乌司他丁可减弱内皮细胞的氧化损伤<sup>[9]</sup>。乌司他丁通过抗氧化机制对短暂性脑缺血的神经具有保护作用<sup>[10]</sup>。以上结果表明乌司他丁具有抗氧化及神经保护作用。为研究乌司他丁是否对缺氧诱导的神经细胞损伤有保护作用, 本研究首先用缺氧处理 PC12 细胞建立脑缺血细胞损伤模型, 然后用不同剂量乌司他丁处理, 结果显示, 缺氧处理的 PC12 细胞中 LDH 漏出率降低, SOD 活性升高, MDA 含量降低, 细胞凋亡率降低, Bcl-2 表达水平升高, Bax 表达水平降低, 且呈剂量依赖性。LDH、SOD、MDA 是氧化应激因子, LDH 水平可反应细胞损伤程度, MDA 水平间接反应细胞脂质过氧化的程度及机体细胞受自由基攻击损伤的程度; SOD 是抗氧化酶, 可清除体内自由基, 起抗氧化作用<sup>[11]</sup>。因此, 本实验结果表明乌司他丁可剂量依赖性的抑制缺氧诱导的 PC12 细胞氧化应激反应和细胞凋亡; 乌司他丁对缺氧诱导的 PC12 细胞损伤具有保

护作用。

有研究报道 miR-190 具有抗氧化作用, miR-190 可保护 H9c2 细胞免受氧化应激损伤<sup>[12]</sup>。但 miR-190 对神经细胞氧化应激损伤具有保护作用还尚不清楚, 实验检测了缺氧诱导的 PC12 细胞中 miR-190 的表达水平, 结果表明 miR-190 低表达, 提示 miR-190 或参与缺氧诱导的 PC12 细胞损伤的发生。实验进一步过表达 miR-190, 结果表明过表达 miR-190 抑制了缺氧诱导的 PC12 细胞的氧化应激和凋亡。此外, 实验还发现乌司他丁处理后缺氧诱导的 PC12 细胞中 miR-190 表达水平升高, 表明乌司他丁可调控 miR-190 的表达。实验在抑制 miR-190 表达的同时用乌司他丁处理缺氧的 PC12 细胞, 结果显示抑制 miR-190 表达逆转了乌司他丁对缺氧诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用。

综上所述, 乌司他丁可能通过上调 miR-190 表达水平抑制缺氧诱导 PC12 细胞氧化应激和凋亡, 对缺氧诱导 PC12 细胞神经损伤起保护作用。

### 参考文献

[1] 左琨, 杨新春, 钟久昌. 急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2019, 43(8): 576-583.

- [2] 梁亚统, 刘冰冰, 周代伟, 等. 乌司他丁对兔缺血缺氧性海马损伤神经元 nNOS 和 Caspase-3 表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(4): 550-553.
- [3] 曾莹, 李丽, 姜红, 等. 乌司他丁联合外科手术对高血压脑出血患者神经损伤及氧自由基、炎性因子生成的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(18): 1669-1673.
- [4] 史涛, 顾志成, 姜广宇, 等. 乌司他丁预处理对创伤性颅脑损伤大鼠神经保护作用的初步研究 [J]. 中国医学创新, 2018, 15(8): 40-45.
- [5] Sun Q, Wang S, Chen J, et al. MicroRNA-190 alleviates neuronal damage and inhibits neuroinflammation via Nlrp3 in MPTP-induced Parkinson's disease mouse model [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23379-23387.
- [6] 樊文香. 缺血性脑卒中的机制研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(6): 751-759.
- [7] 李蒙蒙, 朱明肃, 李红闪, 等. 缺血性脑卒中患者糖化血红蛋白与血浆致动脉粥样硬化指数的相关性研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(1): 74-77.
- [8] Xie X, Li T, Yuan H. Protective effects of Ulinastatin on oxidative stress and inflammation of rat-derived cardiomyocytes H9c2 [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(11): 7094-7103.
- [9] Li C, Ma D, Chen M, et al. Ulinastatin attenuates LPS-induced human endothelial cells oxidative damage through suppressing JNK/c-Jun signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(3): 572-578.
- [10] Hu HX, Xu DH, Ju WN, et al. Neuroprotection of ulinastatin on transient cerebral ischemia via antioxidative mechanisms [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(2): 283-288.
- [11] 赵敏, 赵品, 葛娜, 等. DHA 通过抑制氧化应激反应减轻七氟烷所致神经元损伤 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(19): 3618-3622.
- [12] Zhai CL, Tang GM, Qian G, et al. miR-190 protects cardiomyocytes from apoptosis induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through targeting MAPK8 and regulating MAPK8/ERK signal pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(4): 2183-2192.