

miR-222 调控 PARP-1 在高糖致人肾脏系膜细胞 tPA/PAI-1 紊乱中的作用

朱恒梅 祝胜郎 陈结慧 杨芸 李金艳

【摘要】 目的 探讨微小 RNA-222(miR-222)调控多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1(PARP-1)在高糖诱导人肾脏系膜细胞(HMC)组织型纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制物-1(tPA/PAI-1)紊乱中的作用。**方法** 体外培养 HMC,实时定量 PCR 分别检测正常糖(5 mmol/L)及高糖(25 mmol/L)刺激下 miR-222 表达;另将体外培养的 HMC 分为正常糖组、25 mmol/L 高糖组、高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组、高糖 + miR-222 mimics 组 4 组,运用蛋白免疫印迹法检测 PARP-1 蛋白表达,ELISA 法测定细胞上清液 tPA、PAI-1 的分泌蛋白。**结果** 实时定量 PCR 显示,高糖组 HMC 在 24 h 时 miR-222 mRNA 表达水平是正常糖组的 2.537 倍。高糖组 HMC 中 PARP-1 蛋白表达高于正常糖组($P < 0.05$),高糖 + miR-222 mimics 组 HMC 中 PARP-1 蛋白表达低于高糖组($P < 0.05$),而高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组与高糖组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常糖组比较,高糖组的 tPA 和 tPA/PAI-1 降低、PAI-1 升高(P 均 < 0.05);与高糖组比较,高糖 + mimics 组的 tPA 和 tPA/PAI-1 升高、PAI-1 降低(P 均 < 0.05)。高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组与高糖组 tPA、PAI-1 及 tPA/PAI-1 比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 高糖可增强 HMC PARP-1 及分泌型 PAI-1 的蛋白表达、减弱分泌型 tPA 的蛋白表达,下调 tPA/PAI-1 比值。miR-222 可有效下调靶蛋白 PARP-1 的表达,并有效改善高糖诱导的 tPA/PAI-1 紊乱。

【关键词】 微小核糖核酸-222;多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1;组织型纤溶酶原激活物/低溶酶原激活物抑制物-1

Role of the regulation of PARP-1 by miR-222 in tPA/PAI-1 disturbance induced by high glucose in human mesangial cells Zhu Hengmei, Zhu Shenglang, Chen Jiehui, Yang Yun, Li Jinyan. Department of Nephrology, Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518067, China
Corresponding author, Zhu Hengmei, E-mail: zhuhengmei00@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of the regulation of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) by microRNA-222 (miR-222) in the disturbance of tissue-type plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 (tPA/PAI-1) induced by high glucose in human mesangial cells (HMCs). **Methods** HMCs were cultured in vitro. Real-time PCR was adopted to detect the expression levels of miR-222 under the stimulation of normal glucose (5 mmol/L) and high glucose (25 mmol/L). The HMCs cultured in vitro were divided into the normal glucose, 25 mmol/L high glucose, high glucose + miR-222 mimics negative control and high glucose + miR-222 mimics groups. Expression of PARP-1 protein was measured by western blot. Secretory proteins of tPA and PAI-1 in the cell supernatants was detected by ELISA assay. **Results** Real-time quantitative PCR demonstrated that the expression level of miR-222 mRNA of HMCs in the high glucose group was 2.537 times that in the normal glucose group at 24 h. The expression of PARP-1 protein of HMCs in the high glucose group was significantly higher than that of normal glucose group ($P < 0.05$). In the high glucose + miR-222 mimics group, the expression level of PARP-1 protein of HMCs was considerably lower than that in the high glucose group ($P < 0.05$). No statistical significance was noted between the high glucose + miR-222 mimics negative control and the high glucose groups ($P > 0.05$). Compared with the normal glucose group, tPA and tPA/PAI-1 ratio were significantly decreased, whereas PAI-1 was evidently increased in the high glu-

cose group (all $P < 0.05$). Compared with the high glucose group, tPA and tPA/PAI-1 ratio were significantly elevated, whereas PAI-1 was significantly decreased in the high glucose + mimics group (all $P < 0.05$). No statistical significance was observed in tPA, PAI-1 and tPA/PAI-1 ratio between the high-glucose + miR-222 mimics negative control and the high glucose groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** High glucose can up-regulate the expression levels of secretory proteins of PARP-1 and PAI-1 in HMCs, down-regulate the expression of secretory protein of PAI-1 and decrease the tPA/PAI-1 ratio. miR-222 can effectively down-regulate the expression of target protein of PARP-1 and significantly mitigate the high glucose-induced tPA/PAI-1 disturbance.

[Key words] MicroRNA-222; Poly (ADP-ribose) polymerase-1 ;
Tissue-type plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1

糖尿病肾病(DN)是一种以肾小球系膜增宽及小球硬化为特征的疾病,是导致终末期肾病的主要原因之一^[1]。组织型纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制物-1(tPA/PAI-1)是主要的纤溶酶原/纤溶酶系统,不仅能直接降解细胞外基质,还能激活金属蛋白酶间接降解细胞外基质,在糖尿病肾小球硬化中发挥重要作用^[2]。多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)是一类能选择性识别并结合DNA缺口的DNA结合蛋白酶^[3-5]。笔者前期研究显示,高糖可通过过度激活PARP诱导tPA/PAI-1功能紊乱,促进细胞外基质增生,提示其在糖尿病病程中可能发挥重要作用^[6-8]。微小核糖核酸(miR)是一类高度保守的非编码单链RNA分子,约由22个核苷酸组成,能与靶基因3'-非编码区特异性结合,在转录后水平调控基因的表达,从而导致靶mRNA降解和翻译阻遏。既往研究显示,多种miR在糖尿病中异常表达^[9-12]。目前研究发现,miR-222是重要的肿瘤相关基因,调控肿瘤细胞周期、增殖及侵袭^[13]。近期有研究表明,miR-222可能参与糖尿病的发生^[14-15]。Neijenhuis等^[16]报道,hsa-miR-222能增强PARP-1抑制剂对癌细胞PARP-1的敏感性。因此,本研究以人肾脏系膜细胞(HMC)作为研究对象,探讨miR-222在高糖致tPA/PAI-1紊乱中对PARP-1的调控作用。

材料与方法

一、材 料

人HMC由吴斯佳硕士惠赠。D-Glucose购自Sigma公司,miR-222模拟物(miR-222 mimics)hsa-miR-222成熟体序列(5'-AGCUACAUCUGGCUAC-UGGGU-3')、阴性对照(5'-AAAAGAGACCGGUU-CACUGUGA-3')均购于上海吉玛生物公司;miR Vana™ PARIS™试剂盒购自ABI公司、iScrip™模板DNA合成试剂盒购自BIO-RAD公司、QPCR荧光定量试剂盒购自Takaka公司。细胞培养用RPMI

1640培养基、胎牛血清购自Gibco公司;胰岛素购自甘李药业,Trizol试剂盒购自Invitrogen公司;细胞裂解液、辣根过氧化物酶(HRP)标记的兔抗大鼠二抗购自Cell Signaling公司,兔抗大鼠PARP-1一抗购自Chemicon公司;tPA、PAI-1 ELI-SA试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司;逆转录试剂盒购自Fermentas公司,Taq DNA聚合酶购自Takaka公司。其余化学试剂为国产分析纯。

二、方 法

1. 靶基因预测

Targetscan生物学信息网站预测PARP-1是人miR-222的靶基因,并找出其可能结合的位点,见图1。



图1 hsa-miR-222与PARP-13'-非翻译区结合的位点

2. 细胞培养及分组

HMC培养于含有15%胎牛血清及0.6 U/ml胰岛素的RPMI 1640培养基中。细胞培养至85%融合后,换用无血清培养基培养24 h,后换用新鲜无血清的DMEM培养基,并分成4组:正常糖(5 mmol/L)组、高糖(25 mmol/L)组、高糖+miR-222 mimics阴性对照组、高糖+miR-222 mimics组。

3. miR-222表达水平的检测

采用实时定量PCR检测高糖(25 mmol/L葡萄糖)刺激24 h下HMC的miR-222表达,采用正常培养基(含5 mmol/L葡萄糖)培养HMC的作对照,每组设3个样品,每份样品重复检测3次。先利用miR Vana™ PARIS™ Kit提取包括miR在内的总RNA。采用iScrip™模板DNA合成试剂盒逆转录为模板DNA,然后使用QPCR荧光定量试剂盒进行定量PCR,每份样本设3个复孔,具体按说明书操作,最后使用ABI750实时定量PCR仪检测miR-222的相对表达量。

4. 目的 miR 的转染

转染前 1 日, 2 ml 无抗生素培养基中接种 $(2.5 \sim 10) \times 10^5$ 个 HMC, 待细胞融合度达到 70% 后, 准备转染。使用 250 μ l Opti-MEM 低血清培养基稀释 4 μ g 目的 miR (所有对照组加入等量的无菌水) 并轻轻混匀; 250 μ l Opti-MEM 低血清培养基稀释 10 μ l Lipofectamine 2000 转染试剂, 轻轻混匀后室温静置 5 min, 将稀释好的目的 miR 及转染试剂溶液混合 (总体积 500 μ l), 轻轻混匀并室温下静置 20 min, 每孔中加入 500 μ l 混合液, 交叉法摇动细胞培养板使溶液与培养基充分混匀, 置入 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱培养 24 h 后, 更换新鲜培养基, 再转移入培养箱继续培养 24 h。

5. PARP-1 含量的检测

按实验分组将 HMC 转染 miR-222 mimics 阴性对照组及 miR-222 mimics, 使用蛋白免疫印迹法检测 24 h 后 PARP-1 蛋白表达。收集各组细胞用磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗后加入细胞裂解液, 冰上放置 5 min。用细胞刮刮取细胞, 收集至 1.5 ml Eppendorf 管中, 放置于冰上。用超声粉碎仪在冰上进行超声粉碎, 500 W、1 s 共 15 次, 剪切 DNA, 降低黏稠度。4 $^{\circ}$ C、12 000 转/分离心 10 min, 留取上清液。取 10 μ l 上清液测定浓度, 余储存于 -80 $^{\circ}$ C 备用^[1-2]。上述上清液加蛋白载样缓冲液, 煮沸 10 min, 瞬时高速离心, 分别取不同样品的总蛋白 50 μ g 经 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 后, 电转移至聚丙氟乙烯 (PVDF) 膜上, 用 5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 1 h, 加入 PARP-1 的抗体, 4 $^{\circ}$ C 过夜。洗膜后, 再加 HRP 标记的二抗, 室温孵育 1 h, 洗膜后进行显色, 曝光于 X 线胶片上, 图像

分析系统进行灰度扫描, 用 Fluor Chem 8900 软件将图片上每个特异条带灰度值数字化。以 β -actin 为内参, 用目的蛋白条带灰度值与内参灰度值的比值代表目的蛋白的相对表达含量^[12]。

6. tPA、PAI-1 含量的检测

细胞培养液上清液中 tPA、PAI-1 的含量按照 ELISA 试剂盒 (上海太阳生物技术有限公司) 说明书步骤检测^[1-2]。

三、统计学处理

采用 SPSS 23.0 进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 高糖组与正常糖组间 HMC mRNA 表达水平比较采用单样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、高糖刺激下 HMC 细胞 miR-222 的表达

实时定量 PCR 显示, 高糖组 HMC 在 24 h 时 miR-222 mRNA 表达水平是正常糖组的 (2.537 ± 0.216) 倍, 组间比较差异有统计学意义 ($t = 12.325, P < 0.001$)。

二、miR-222 对 HMC 细胞 PARP-1 表达的影响

多组间比较差异有统计学意义 ($F = 15.934, P < 0.001$), 其中高糖组 HMC 中 PARP-1 蛋白表达高于正常糖组 ($P < 0.05$), 高糖 + miR-222 mimics 组 HMC 中 PARP-1 蛋白表达低于高糖组 ($P < 0.05$), 而高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组与高糖组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

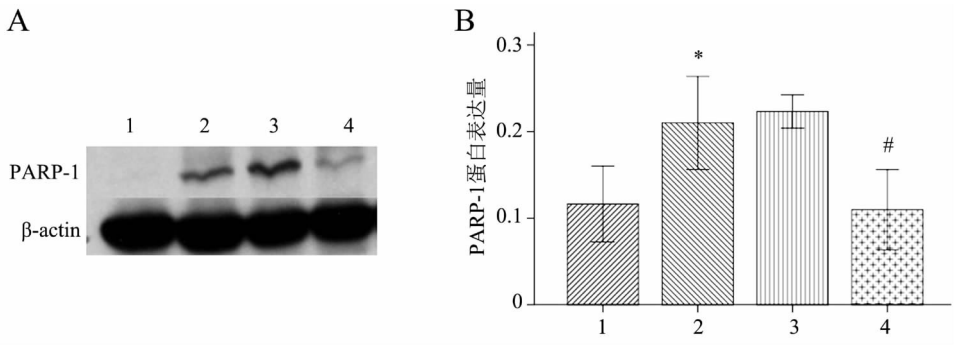


图 2 miR-222 对 HMC 细胞 PARP-1 蛋白表达的影响

A: 蛋白免疫印迹法结果; B: 半定量分析结果; 1: 正常糖组; 2: 高糖组; 3: 高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组; 4: 高糖 + miR-222 mimics 组; 与正常糖组比较, $* P < 0.05$; 与高糖组比较, $\# P < 0.05$

三、miR-222 对 HMC 细胞上清液 tPA 及 PAI-1 蛋白表达的影响

多组间比较差异有统计学意义 ($F_{tPA} = 56.846$ 、 $F_{PAI-1} = 127.385$ 、 $F_{tPA/PAI-1} = 94.947$, P 均 < 0.001), 其中与正常糖组比较, 高糖组的 tPA 和 tPA/PAI-1

降低、PAI-1 升高 (P 均 < 0.05); 与高糖组比较, 高糖 + mimics 组的 tPA 和 tPA/PAI-1 升高、PAI-1 降低 (P 均 < 0.05)。高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组与高糖组 tPA、PAI-1 及 tPA/PAI-1 比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见图 3。

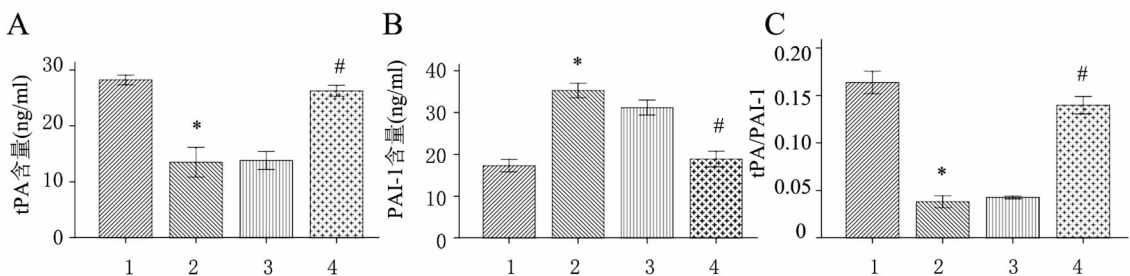


图3 miR-222 对 HMC 细胞上清液 tPA/PAI-1 的影响

A: t-PA 含量检测结果; B: PAI-1 含量检测结果; C: t-PA/PAI-1 结果; 1: 正常糖组; 2: 高糖组; 3: 高糖 + miR-222 mimics 阴性对照组; 4: 高糖 + miR-222 mimics 组; 与正常糖组比较, * $P < 0.05$; 与高糖组比较, # $P < 0.05$

讨 论

DN 是糖尿病主要的并发症之一, 是发达国家终末期肾病的首要病因, 也是我国终末期肾病的第二大病因, 社会危害性极大。DN 以肾小球系膜基质增宽及毛细血管基底膜增厚为主要特征。DN 的发病过程中, 细胞外基质 (ECM) 堆积是其病理损害的关键。tPA/PAI-1 是一对主要的纤溶酶原/纤溶酶系统, PAI-1 是 tPA 的天然的抑制剂。糖尿病时, tPA/PAI-1 功能紊乱, 可下调 tPA 表达, 上调 PAI-1 表达, 遏制纤溶系统的功能, 减少纤溶酶酶原活化, 从而减少纤维蛋白/纤维蛋白原降解, 抑制 ECM 降解, 在糖尿病 ECM 沉积中发挥重要作用^[17]。笔者前期研究表明, 高糖刺激大鼠肾小球系膜细胞分泌的 tPA 蛋白有所下降, PAI-1 蛋白明显增加, tPA/PAI-1 比值降低, 证实糖尿病时 tPA/PAI-1 功能紊乱^[6]。

早期研究报道参与调节多种肿瘤发生的 miR-222, 近年也有较多报道证实其参与糖尿病的调节。有研究表明, 2 型糖尿病及妊娠期糖尿病患者外周血 miR-222-3p 明显下调^[18-19]。另一研究显示, 2 型糖尿病患者外周血 miR-222 明显上调^[20]。Li 等^[21]报道, 选择性下调 miR-10a、miR-139b、miR-206 和 miR-222 的表达, 糖尿病和高脂血症诱导的炎症反应可以上调联接蛋白 connexin 和 Rho 激酶的表达。Lightell 等^[15]报道, 增加细胞外信号调节激酶 1/2 活性可反应性上调 miR-221 和 miR-222, 并促进糖尿病中的新内膜增生。Tsukita 等^[22]研究显示, miR-106b 和 miR-222 有助于骨髓移植胰腺 B

细胞增殖, 并改善胰岛素缺乏型糖尿病小鼠模型中的高血糖症。Neijenhuis 等^[16]研究亦显示, hsa-miR-222 过表达可抑制 RAD51 表达, 损害细胞同源重组功能, 进而增加对 PARP 抑制剂 olaparib 的敏感性。

PARP 是一类能选择性识别并结合 DNA 缺口的 DNA 结合蛋白酶。主要分布于细胞核内, 少量分布于细胞浆内。PARP-1 是由 1 014 个氨基酸组成的多肽链, 分子量为 113 kDa。它是 PARP 家族中含量最丰富, 也是最重要的成员^[23]。笔者前期研究表明, PARP-1 存在于肾小球系膜细胞中, 高糖诱导肾小球系膜细胞 PARP-1 生成增加, 同时下调 tPA/PAI-1 比值, 并上调 ECM4 型胶原、纤连蛋白的表达; PARP-1 特异性抑制剂 (PJ34) 能下调 PARP-1 表达, 同时部分逆转上述因子的改变^[6-7]。PARP-1 还参与了血管紧张素 II 诱导的肾小球系膜细胞 PAI-1 与纤连蛋白表达^[8]。上述研究表明, PARP-1 是 DN 发病机制中的一个重要因子。

本研究显示, 高糖可上调 HMC 的 miR-222, 提示 miR-222 可能参与调节糖尿病的发生、发展。研究通过对 HMC 细胞转染 miR-222 mimics, 有效下调其靶蛋白 PARP-1 的表达, 进一步表明 miR-222 可靶向调节 PARP-1。研究还显示, HMC 细胞转染 miR-222 mimics, 可明显改善 tPA/PAI-1 表达的紊乱。因此, miR-222 可能过靶向调控 PARP-1 基因促进系膜细胞纤溶酶原/纤溶酶系统的紊乱, 这为 DN 发展的可能分子机制提供了新的科学依据。

参 考 文 献

- [1] Marshall CB. Rethinking glomerular basement membrane thickening in diabetic nephropathy: adaptive or pathogenic? *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311 (5): F831-F843.
- [2] Małgorzewicz S, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology (Review). *Int J Mol Med*, 2013, 31 (3): 503-510.
- [3] Mishra M, Kowluru RA. Role of PARP-1 as a novel transcriptional regulator of MMP-9 in diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863 (7): 1761-1769.
- [4] Zakaria EM, El-Bassossy HM, El-Maraghy NN, Ahmed AF, Ali AA. PARP-1 inhibition alleviates diabetic cardiac complications in experimental animals. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 444-454.
- [5] Zakaria EM, El-Maraghy NN, Ahmed AF, Ali AA, El-Bassossy HM. PARP inhibition ameliorates nephropathy in an animal model of type 2 diabetes: focus on oxidative stress, inflammation, and fibrosis. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2017, 390 (6): 621-631.
- [6] 朱恒梅, 祝胜郎, 陈结慧, 叶玲, 蒋莹, 李向阳. 多聚二磷酸腺苷(ADP)核糖聚合酶-1 介导高糖致大鼠肾脏系膜细胞 tPA/PAI-1 的紊乱. *海南医学*, 2012, 23 (20), 18-21.
- [7] 朱恒梅, 祝胜郎, 陈结慧, 叶玲, 蒋莹, 李向阳. 多聚二磷酸腺苷(ADP)核糖聚合酶-1 (PARP-1) 在高糖致大鼠肾脏系膜细胞细胞外基质沉积中的作用. *中国医药导报*, 2012, 9 (31), 8-11.
- [8] Zhu H, Jiang Z, Lei P, Huang W, Yu X. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 mediates angiotensin II-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibronectin in rat mesangial cells. *Kidney Blood Press Res*, 2011, 34 (5): 320-327.
- [9] Kato M, Dang V, Wang M, Park JT, Deshpande S, Kadam S, Mardiros A, Zhan Y, Oettgen P, Putta S, Yuan H, Lanting L, Natarajan R. TGF- β induces acetylation of chromatin and of Ets-1 to alleviate repression of miR-192 in diabetic nephropathy. *Sci Signal*, 2013, 6 (278): ra43.
- [10] Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1353: 72-88.
- [11] Lai JY, Luo J, O'Connor C, Jing X, Nair V, Ju W, Randolph A, Ben-Dov IZ, Matar RN, Briskin D, Zavdil J, Nelson RG, Tuschl T, Brosius FC 3rd, Kretzler M, Bitzer M. MicroRNA-21 in glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (4): 805-816.
- [12] 何凤, 周姗姗, 关昌杰, 黄俊, 陈浩雄, 刘日光, 傅君舟. 微小 RNA135b 调控 Smad5 在糖尿病肾病发病中的作用研究. *新医学*, 2017, 48 (5), 317-322.
- [13] Allegri L, Rosignolo F, Mio C, Filetti S, Baldan F, Damante G. Effects of nutraceuticals on anaplastic thyroid cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144 (2): 285-294.
- [14] Shi Z, Zhao C, Guo X, Ding H, Cui Y, Shen R, Liu J. Differential expression of microRNAs in omental adipose tissue from gestational diabetes mellitus subjects reveals miR-222 as a regulator of ER α expression in estrogen-induced insulin resistance. *Endocrinology*, 2014, 155 (5): 1982-1990.
- [15] Lightell DJ Jr, Moss SC, Woods TC. Upregulation of miR-221 and-222 in response to increased extracellular signal-regulated kinases 1/2 activity exacerbates neointimal hyperplasia in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 71-78.
- [16] Neijenhuis S, Bajrami I, Miller R, Lord CJ, Ashworth A. Identification of miRNA modulators to PARP inhibitor response. *DNA Repair (Amst)*, 2013, 12 (6): 394-402.
- [17] Sambola A, Ruiz-Meana M, Barba I Del Blanco BG, Barrabés JA, Lip GY, Vilarrosa Ú, Sansaloni S, Rello P, García-Dorado D. Glycative and oxidative stress are associated with altered thrombus composition in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 9-14.
- [18] de Candia P, Spinetti G, Specchia C, Sangalli E, La Sala L, Uccellatore A, Lupini S, Genovese S, Matarese G, Ceriello A. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression. *PLoS One*, 2017, 12 (12): e0188980.
- [19] Pheiffer C, Dias S, Rheeder P, Adam S. Decreased expression of circulating miR-20a-5p in south african women with gestational diabetes mellitus. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22 (3): 345-352.
- [20] Villard A, Marchand L, Thivolet C, Rome S. Diagnostic value of cell-free circulating microRNAs for obesity and type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Mol Biomark Diagn*, 2015, 6 (6). pii: 251.
- [21] Li T, Yang GM, Zhu Y, Wu Y, Chen XY, Lan D, Tian KL, Liu LM. Diabetes and hyperlipidemia induce dysfunction of VSMCs: contribution of the metabolic inflammation/miRNA pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308 (4): E257-E269.
- [22] Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, Gao J, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Katagiri H. MicroRNAs 106b and 222 improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation. *EBioMedicine*, 2017, 15: 163-172.
- [23] Sisay M, Edessa D. PARP inhibitors as potential therapeutic agents for various cancers: focus on niraparib and its first global approval for maintenance therapy of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2017, 4: 18.

(收稿日期: 2018-02-05)

(本文编辑: 林燕薇)