

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.044

miRNAs 在脊髓损伤中作用的研究进展 *

徐 坤¹ 徐宝占¹ 杨钟会¹ 吴树亮² 初 明^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨医科大学解剖学教研室 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 脊髓损伤是一个重要的公共卫生难题,脊髓损伤可划分为三个病理生理阶段:原发性损伤期、继发性损伤期和慢性损伤期。基因表达的改变在脊髓损伤中起到了重要作用,miRNAs 可以调控转录后所有基因的表达,所以 miRNAs 是脊髓损伤中一个很具有研究价值的研究对象。miRNAs 是 20-25 碱基组成的非编码 RNA,通过与靶 mRNAs 3'UTR 结合下调其表达实现对 mRNA 翻译进程的调控。miRNAs 与中枢神经系统的发育、功能和疾病有密切关系。脊髓损伤后 miRNAs 通过调节中性粒细胞和炎症反应通路在炎症应答中起到了重要作用;miRNAs 在细胞凋亡中表现出了复杂的功能,其表达的改变可能同时刺激和抑制凋亡;miRNAs 可通过增强星形胶质细胞肥大和调节胶质瘢痕的进程;miRNAs 的下调可能通过促进轴突靶向作用、神经元存活和轴突生长来促进损伤脊髓部位再生进程。目前脊髓损伤仍是现代医学的难题,对神经系统疾病中 miRNAs 作用的研究,为脊髓损伤治疗提供了一种新的治疗方案,也是将来研究中的热点。

关键词: miRNAs; 脊髓损伤; 研究进展

中图分类号: R651.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)11-2166-04

Research Progress of miRNAs in Spinal Cord Injury*

XU Kun¹, XU Bao-zhan¹, YANG Zhong-hui¹, WU Shu-liang², CHU Ming^{1Δ}

(1 Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of anatomy, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Spinal cord injury is an important public health problem. Spinal cord injury can be classified into three pathological physiological stages: primary injury, secondary injury and chronic injury stage. Changes in gene expression play an important role in spinal cord injury. All the genes transcription are regulated by miRNAs. So, miRNAs is a very valuable research object in spinal cord injury. The miRNAs are non coding RNA compose by 20-25 bases, can regulate mRNA translation process by binding with the target mRNAs 3'UTR. It has a close relationship with the development, function and disease of the central nervous system. MiRNAs through the regulation of neutrophil and inflammatory reaction pathway in inflammatory response plays an important role in the spinal cord injury. MiRNAs in apoptosis showed a complex function: the altered expression may also stimulate and inhibit the apoptosis at same time. MiRNAs can enhance astrocyte hypertrophy and glial scar adjusting process. Down regulation of miRNAs may promote axonal targeting, neuronal survival and axonal growth to promote the position of injured spinal cord regeneration process. The spinal cord injury is still a difficult problem in modern medicine. Study on effect of miRNAs in diseases of nervous system provides a new method for the treatment of spinal cord injury, also will be a hot spot in future research.

Key words: miRNAs; Spinal cord injury; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R651.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2166-04

前言

脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)是一个重要的公共卫生难题。近十多年来,虽然科研工作者已经证明经医疗救治后 SCI 可以有部分功能恢复,但目前除了应用高剂量的激素冲击减少炎症反应、手术维持脊柱稳定性和局部减压减少进一步损伤外,仍没有确实有效的治疗措施能使 SCI 治愈。

外伤性脊髓损伤可以被划分为具有特征三个病理生理阶段^[1]。急性期为原发性损伤,形成脊髓休克。在损伤急性期过

后的几分钟到几周为继发性损伤期,并会使原发性损伤造成的损害加重。继发性损伤期包括几个相关的损伤进程,包括血管的变化、生物化学的失调、炎症反应、细胞死亡的应答。慢性损伤期从损伤后几天到几年,特征性改变是细胞凋亡、沃勒变性和瘢痕形成。

已经证实一些基因表达的改变在继发性脊髓损伤发病机制中起到了重要作用。因为微 RNA(microRNAs, miRNAs)可以调控转录后所有基因的表达,所以作为继发性脊髓损伤进程的上游调节者,miRNAs 是很具有吸引力的研究对象,但目前仍

* 基金项目:黑龙江省科技厅留学基金项目(LC201014);哈尔滨医科大学附属第一医院科研基金项目(2009L04)

作者简介:徐坤(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:脊髓脊柱疾病,电话:18249515784, E-mail: xukun1987love@163.com

Δ 通讯作者:初明, E-mail: chuming120@163.com

(收稿日期:2016-05-10 接受日期:2016-06-01)

没有及时的综述性文章发表。

1 miRNAs 概述

miRNAs 由内源性基因转录形成, 含有 20-25 碱基的非编码 RNAs, miRNA 主要通过与靶信使 RNA (mRNA) 3' 端非编码区域 (3'UTR) 非完全配对来抑制翻译或其稳定性^[2]。作为转录调节者, miRNA 能引起细胞蛋白组的较大改变, 因此可以调控疾病和发育的每一个进程^[2-4]。在中枢神经系统中, miRNAs 与大脑的发育、神经元分化、大脑的学习记忆功能及神经变性疾病和精神疾病等都密切相关, 因此 miRNAs 在中枢神经系统中的作用越来越引起人们的重视。

从 miRNA 基因到形成成熟 miRNA 需经过多步生物加工^[5-7]。在细胞核内 miRNA 基因通过 RNA 聚合酶 II 或 III (Pol II 或 Pol III) 转录为初级 miRNAs (pri-miRNAs)。pri-miRNAs 被核内核糖核酸酶 III (RNase III) 家族的 Droscha/DGCR8 裂解为包含 60--100 个核苷酸的发卡中间体形式 -- 前体 miRNAs (pre-miRNAs)^[8]。pre-miRNA 被运输蛋白 5-RanGTP 转运至细胞质。一旦进入细胞质, pre-miRNA 会进一步被细胞质内 RNase III 家族的另一成员 Dicer 和 loquacious (Loqs) 加工为 22 个核苷酸 miRNA 二倍体。引导链会被选择作为成熟 miRNA, 而信息链会被降解。引导链参与形成 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC)。最近还发现了一些 miRNAs 通过其他生物途径产生: mirtron 途径^[9], 绕过 Droscha 裂解, 拼接剪辑形成 pre-miRNAs。这些 pre-miRNAs 然后被 5-RanGTP 转运到细胞质内, 通过 Dicer 的加工形成 miRNAs。

miRNAs 的作用是通过与靶 mRNAs 3'UTR 结合来下调基因的表达实现的。在 miRNA 5' 末端有 2-8 个碱基, 被称为种子序列, 是识别靶 mRNAs 的必需部分^[7]。miRNA 介导的基因调控有两种机制: 翻译抑制和 mRNA 降解^[7]。在大多数情况下, 这需要根据 miRNAs 和靶 mRNA 互补程度来决定。当 miRNA 与靶 mRNA 不完全配对时, 翻译抑制是 miRNA 介导的基因调节的主要机制; 当 miRNA 与靶 mRNA 完全或接近完全配对时, 那么 miRNAs 调控基因是通过使靶 mRNA 降解实现的^[7]。大多数学者认为, 在哺乳动物体内 miRNA 下调基因表达是通过翻译抑制机制实现的。既然动物的这种配对是不完全配对, 那么一种 miRNA 可能有很多靶 mRNA。实际上, 一些研究已经证实每一种 miRNA 可调节多个 mRNA 同样, 每一个 mRNA 可受多种 miRNA 调节。

人类大约有 750 种这种小的、非编码 RNA 序列^[10], 有研究表明人类蛋白质编码基因有 20-30% 受 miRNAs 调节^[11]。miRNAs 存在于所有的系统中, 在脑和脊髓中发现了大量的 miRNAs^[7,12,13]。Bak 等^[12]应用微矩阵、rt-PCR 和原位杂交技术发现在脑和脊髓内有 44 种 miRNAs 是其他组织的 3 倍多, 这说明很多中枢神经系统表达的 miRNAs 可能与这些区域的特殊功能有关, 在中枢神经系统内的 miRNAs 涉及调控神经疾病和神经系统外伤的发病机制, 例如阿尔茨海默氏病, 帕金森病, 亨廷顿氏病, 抽动秽语综合征和精神分裂症^[14]。进一步证据表明 miRNAs 在多种神经生物进程中起到了重要作用, 比如细胞的分化、生长、增殖、凋亡和神经活性^[15-17]。

脊髓损伤会引起广泛的 miRNAs 失调, 这会影响到脊髓损

伤后继发性损伤相关的许多进程^[1]。这种改变以下调性 miRNAs 增加为主。

2 miRNAs 与脊髓损伤后炎症反应

中枢神经系统损伤后炎症相关 miRNAs 会发生改变。大鼠脊髓损伤后, 脊髓中表达的 269 种 miRNAs 有 97 种发生了明显的表达改变^[13]。脊髓损伤会促发炎症反应: 开始是由血脑屏障的改变, 后续是由多种免疫细胞的渗入、小胶质细胞的活化和随后的炎症通路的诱导引起^[1]。近期研究已经证明 miRNA 参与免疫应答^[18,19]。miR-223 在调节中性粒细胞和炎症应答中起到了重要作用^[20]。miR-223 在损伤后 6 h、12 h、3 d 表达明显升高, 脊髓损伤后 miR-223 表达的时间与炎症反应出现的时间重叠, 且 miR-223 阳性细胞位于损伤边缘^[21,22], 与中性粒细胞在空间上重叠^[22]。这说明 miR-223 的上调与中性粒细胞在脊髓损伤后早期短暂渗入相关^[18,19]。这种 miRNA 的持续上调会导致在损伤后 3 天、7 天损伤区域 T 淋巴细胞和巨噬细胞的持续存在。T 细胞渗入也能解释观察到的 miR-142 表达上调, 因为这种 miRNA 在这些免疫细胞内特异高表达。损伤后小胶质细胞和单核细胞的活化是 miR-124 下调的结果^[23]。

除了免疫细胞渗入或活化外, 炎症反应也受多种免疫介质调控, 例如细胞炎症趋化因子 (TNF- α 、IL-6 等) 和生长因子。已知炎症反应通路的关键分子是 miRNAs 的靶点, 这说明 miRNAs 可能参与了 SCI 后炎症应答的调控^[1]。miR-125 和 let7a 表达的分别减少会引起促炎性因子 TNF- α 或 IL-6 在损伤后水平的升高^[24]。这些促炎性细胞因子会通过 NF- κ B 信号通路诱导炎症反应^[25]。Yunta M 等^[1]分析认为下调 miR-9 和 miR-199 或许能通过减少对 NF- κ B 通路基因的抑制来促进炎症反应。炎症反应可能也通过对抗炎症反应通路的抑制, 例如 miR-17-92 miRNA 簇成员抑制 TGF- β 通路分子 pSMAD2, SMAD4 和 TGFBR2^[26]; 或者通过 hsa-miR-106a 来沉默抗炎性神经保护细胞因子 IL-10^[27]。miRNA 表达的改变可能通过损伤后 3 天和 7 天 miR-124 和 miR-181b 表达的下降及 miR-15、miR-223 和 miR-146a 的表达增加, 来减少炎症 NF- κ B 通路的活化。NF- κ B 会引起 miR-146a 的上调, 而这种 miR-146a 对 NF- κ B 起到了负性调节作用^[25]。miR-146a 不仅能通过抑制多种细胞因子和炎症趋化因子 (例如 IL-6、IL-8、IL-1 β 和 TNF- α) 的翻译来抑制炎症介质的表达^[28], 而且还是一种促生长 miRNA (在肝细胞癌内已证实它可促进细胞增殖^[29], 因此在损伤后 7 天 miR-146a 的过表达可能是由于之前几天 NF- κ B 的增加引起的。miR-21 在炎症反映中的作用仍不清楚, 因为它在 NF- κ B 通路中既表现抗炎性反应又表现抑制炎症反应的活性。miR-21 的靶点是 Fas 配体 (FasL)、人类第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (PTEN) (一种 NF- κ B 的负向调节器)^[30] 和程序性细胞死亡蛋白 4 (PDCD4) (促进 NF- κ B 活化并抑制 IL-10 的表达)^[30-33]。Strickland 等^[34]发现在损伤部位 miR-21 起初被诱导, 然后会被抑制。miR-21 的抑制已经证实可以引起皮质前体细胞和胶质细胞凋亡^[35]; 最近 Hu 等^[36]研究发现 miR-21 可通过作用于其靶点 FasL、PTEN 来发挥抗凋亡作用; 因此在损伤后第 4 天观察到 miR-21 上调伴巢蛋白的再次表达, 表明 miR-21 可以促进损伤部位细胞的存活和神经前体细胞的整合。

3 miRNAs 与脊髓损伤后细胞凋亡

脊髓损伤的病理生理标志是细胞死亡或其他通路导致的细胞死亡。不像伴发原始损伤的坏死性细胞死亡,凋亡性细胞死亡是通过包括一些 miRNA 在内的多种调节因子作用的基因控制的兴奋性或抑制性事件^[7]。Yunta M 等^[1]分析认为在脊髓损伤后 3-7 天内近 20 种 miRNAs 表达的改变会通过多种途径调节细胞死亡。最近对这些 miRNAs 效应的研究发现它们表现出了复杂的功能,其表达的改变可能同时刺激和抑制凋亡。损伤后 3 天,超过 7 种保护性 miRNAs 的下调同时促凋亡 miRNA--miR-15b 的上调可能促发了凋亡。凋亡也可通过对多种促凋亡 miRNAs 的下调和对 miR-17-92 家族成员的上调来起到抑制作用。一些 miRNAs 例如 let7/miR-98 家族,其表达改变的影响仍有争议,因为它们在凋亡中根据情况不同起到了不同的作用。根据先前的研究,这些 miRNAs 大多数通过 P53 或 AKT 通路或沉默关键凋亡分子,例如 caspases 3 和 9、Fas/CD95、c-Myc、或 BCL-2 蛋白家族中的一些成员发挥作用。在损伤后 7 天热休克蛋白 70(HSP70)已经被证实表达有明显的增加,这与它的调节器 miR-1 的表达下降正好匹配^[38]。在损伤后 7 天,线粒体超氧化物歧化酶 2 基因的过表达与它的调节器 miR-145 的下调相一致^[39]。在损伤后 3 天,BCL-2 抑制性 miRNAs-miR-1、miR-138 和 miR-148b 的下调与 BCL-2 阳性细胞数目的增加一致;在损伤 7 天的时间内 miRNA 的下调广泛存在,BCL-2 阳性细胞时间依赖性的渐进性的减少。

Liu 等^[13]对脊髓损伤后 miRNAs 表达的改变进行生物分析认为:一些炎性介质例如 TNF- α 、IL-1 β 和 ICAM1 的 mRNAs 可能是在 SCI 后被下调的 miR-181a、411、99a、34a、30c、384-5p、30b-5p 的靶点。抗炎性分子--膜联蛋白 A1 和膜联蛋白 A2 的 mRNAs 可能分别是 SCI 后被上调的 miR-221、miR-1 的靶点。胞质型磷脂酶 A2 (cPLA2) 和分泌型磷脂酶 A2 (sPLA2) 的 mRNA 可能分别是 SCI 后被下调的 miR-181a 和 127 的靶点^[10]。在 SCI 后一些上调的 miRNAs 例如 miR-1、miR-206、miR-152、miR-214 是超氧化物歧化酶 1(SOD1)和过氧化氢酶等抗氧化基因的调节者^[13]。细胞凋亡基因 caspase 3、calpain 1、calpain 2 和凋亡诱导因子都可能是一些 SCI 后被下调的 miRNAs 例如 miR-235-3p、miR-137、miR-98、miR-124 和 miR-30b-3p 的靶点^[12]。抗细胞凋亡基因(例如 Bcl2-1 和 Bcl2-2)可能是一些 SCI 后被上调的 miRNAs(例如 miR-145、miR-214、miR-133a、miR-133b、miR-674-5p、miR-15b、miR-17、miR-20a、miR206、miR-672、miR-103 和 miR-107)的靶点^[13]。

4 miRNAs 与脊髓损伤后胶质瘢痕

脊髓损伤后,星形胶质细胞的肥大和增生也起到了重要作用^[40,41]。肥大期,星形胶质细胞被激活,表达胶质纤维酸性蛋白和波形蛋白。这些形态学的改变有利于血脑屏障功能的修复,并能限制炎性细胞的扩散^[42]。增生期,损伤部位星形胶质细胞数量迅速增加,形成胶质瘢痕。轴突的再生受到这些胶质瘢痕的明显影响。SCI 改善预后最主要的限制因素是胶质瘢痕的出现及局部轴突再生不利的微环境。

Bhalala OG 等^[43]发现邻近病变的星形胶质细胞内 miR-21

表达增加。星形胶质细胞过表达 miR-21 会减少 SCI 后星形胶质细胞肥大。应用 miRNA 海绵技术抑制 miR-21 不仅会增强肥大反应而且有利于慢性阶段病变的轴突数量的增加及穿过胶质瘢痕。这表明 miR-21 可通过增强星形胶质细胞肥大和调节胶质瘢痕的进程来促进 SCI 后功能恢复,即 miR-21 可作为 SCI 后控制胶质增生和提高功能恢复的分子靶点。

5 miRNAs 与脊髓损伤后再生

除了不利进程如炎症反应、细胞死亡和胶质瘢痕形成,脊髓损伤同样会有再生进程。损伤后,脊髓呈一个过表达生长因子及其受体,轴突引导分子和细胞外基质蛋白 40 的状态,有助于细胞的存活和轴突的再生。miR-195 和 miR-30a 的靶点是生长因子脑源性神经营养因子 (BDNF)^[44],这两种 miRNAs 在 SCI 后被下调^[1]。miR-183 的下调同样会促进 BDNF 的表达,而 miR-329 和 miR-331 的下调可能诱导信号素 3 的过表达^[1]。细胞外基质稳态调节剂 miR-29 的下调可能诱导关键促再生基质分子(例如层连蛋白、骨胶原和纤维连接蛋白^[1])的过表达。这些 miRNAs 的下调可能通过促进轴突靶向作用、神经元存活和轴突生长来促进损伤脊髓部位再生进程。Yu 等^[44]发现 miR-133b 作用于轴突生长抑制分子 GTPase RhoA 来促进脊髓再生。Xu 等^[45]发现过表达 miR-124 可促进神经干细胞向神经元方向分化,促进脊髓损伤功能恢复。

6 展望

研究神经系统疾病中 miRNAs 的作用是目前神经研究的新方向和热点。虽然对 miRNAs 在神经系统疾病中作用的研究才刚刚起步,但已有大量的证据表明 miRNAs 是许多神经生物进程(例如神经发生、神经分化、生长、增殖和凋亡)中起到了重要的调节作用。以后的研究重点将是探究出脊髓损伤相关 miRNAs 的基因靶点和信号通路,尽可能减小继发性脊髓损伤,相信以后能寻找出一种与脊髓损伤相关的特异性 miRNAs,为脊髓损伤功能恢复带来较大的改变。

参考文献(References)

- [1] Yunta M, Nieto-Diaz M, Esteban FJ, et al. MicroRNA dysregulation in the spinal cord following traumatic injury[J]. PloS one, 2012, 7(4): e34534
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions J. Cell, 2009, 136(2): 215-233
- [3] Liu N, Olson EN. MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development[J]. Developmental cell, 2010, 18(4): 510-525
- [4] Vo NK, Cambronne XA, Goodman RH. MicroRNA pathways in neural development and plasticity [J]. Current opinion in neurobiology, 2010, 20(4): 457-465
- [5] Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?[J]. Nature Reviews Genetics, 2008, 9(2): 102-114
- [6] Fineberg SK, Kosik KS, Davidson BL. MicroRNAs potentiate neural development[J]. Neuron, 2009, 64(3): 303-309
- [7] Kosik KS. The neuronal microRNA system[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2006, 7(12): 911-920
- [8] Lu R, Barca O. Fine-Tuning Oligodendrocyte Development by microRNAs[J]. Frontiers in Neuroscience, 2012, 6: 13

- [9] Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing[J]. *Nature*, 2007, 448(7149): 83-86
- [10] Shafi G, Aliya N, Munshi A. MicroRNA signatures in neurological disorders [J]. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2010, 37(2): 177-185
- [11] Liu NK, Xu XM. MicroRNA in central nervous system trauma and degenerative disorders[J]. *Physiological genomics*, 2011, 43(10): 571
- [12] Bak M, Silahtaroglu A, Møller M, et al. MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system[J]. *Rna*, 2008, 14(3): 432-444
- [13] Liu NK, Wang XF, Lu QB, et al. Altered microRNA expression following traumatic spinal cord injury[J]. *Experimental neurology*, 2009, 219(2): 424-429
- [14] Hutchison ER, Okun E, Mattson MP. The therapeutic potential of microRNAs in nervous system damage, degeneration, and repair [J]. *Neuromolecular medicine*, 2009, 11(3): 153-161
- [15] Elmen J, Lindow M, Silahtaroglu A, et al. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver[J]. *Nucleic acids research*, 2008, 36(4): 1153-1162
- [16] Li X, Jin P. Roles of small regulatory RNAs in determining neuronal identity[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11(5): 329-338
- [17] Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9(3): 219-230
- [18] Lindsay MA. microRNAs and the immune response[J]. *Trends in immunology*, 2008, 29(7): 343-351
- [19] Sonkoly E, Pivarcsi A. microRNAs in inflammation[J]. *International reviews of immunology*, 2009, 28(6): 535-561
- [20] Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT, et al. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1125-1129
- [21] Nakanishi K, Nakasa T, Tanaka N, et al. Responses of microRNAs 124a and 223 following spinal cord injury in mice [J]. *Spinal cord*, 2010, 48(3): 192-196
- [22] Izumi B, Nakasa T, Tanaka N, et al. MicroRNA-223 expression in neutrophils in the early phase of secondary damage after spinal cord injury[J]. *Neuroscience letters*, 2011, 492(2): 114-118
- [23] Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- [alpha]-PU. 1 pathway [J]. *Nature medicine*, 2011, 17(1): 64-70
- [24] Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- κ B, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation[J]. *Cell*, 2009, 139(4): 693-706
- [25] Ma X, Becker Buscaglia LE, Barker JR, et al. MicroRNAs in NF-kappaB signaling J . *Journal of Molecular Cell Biology*, 2011, 3 (3): 159-166
- [26] Mestdagh P, Boström AK, Impens F, et al. The miR-17-92 microRNA cluster regulates multiple components of the TGF- β pathway in neuroblastoma[J]. *Molecular cell*, 2010, 40(5): 762-773
- [27] Zhou R, Hu G, Liu J, et al. NF-kappaB p65-dependent transactivation of miRNA genes following *Cryptosporidium parvum* infection stimulates epithelial cell immune responses [J]. *PLoS pathogens*, 2009, 5 (12): e1000681
- [28] Li L, Chen XP, Li YJ. MicroRNA-146a and Human Disease[J]. *Scandinavian journal of immunology*, 2010, 71(4): 227-231
- [29] Xu T, Zhu Y, Wei Q K, et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(11): 2126-2131
- [30] Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer [J]. *Molecular cell*, 2010, 39(4): 493-506
- [31] Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(2): 1026-1033
- [32] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21 [J]. *Nature immunology*, 2010, 11 (2): 141-147
- [33] Young MR, Santhanam AN, Yoshikawa N, et al. Have tumor suppressor PDCD4 and its counteragent oncogenic miR-21 gone rogue? [J]. *Molecular interventions*, 2010, 10(2): 76
- [34] Strickland ER, Hook MA, Balaraman S, et al. MicroRNA dysregulation following spinal cord contusion: implications for neural plasticity and repair[J]. *Neuroscience*, 2011, 186: 146-160
- [35] Krichevsky AM, Gabriely G. miR-21: a small multi-faceted RNA[J]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2009, 13(1): 39-53
- [36] Hu JZ, Huang JH, Zeng L, et al. Anti-Apoptotic Effect of MicroRNA-21 after Contusion Spinal Cord Injury in Rats [J]. *Journal of neurotrauma*, 2013, 30(15): 1349-1360
- [37] Wang Z. MicroRNA: a matter of life or death[J]. *World journal of biological chemistry*, 2010, 1(4): 41
- [38] Xu C, Lu Y, Pan Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes [J]. *Journal of cell science*, 2007, 120(17): 3045-3052
- [39] Dharap A, Bowen K, Place R, et al. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral microRNAome[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2009, 29(4): 675-687
- [40] Sahni V, Mukhopadhyay A, Tysseling V, et al. BMPR1a and BMPR1b signaling exert opposing effects on gliosis after spinal cord injury[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(5): 1839-1855
- [41] Barnabé-Heider F, Frisén J. Stem cells for spinal cord repair [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(1): 16-24
- [42] Herrmann JE, Imura T, Song B, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury[J]. *The Journal of neuroscience*, 2008, 28(28): 7231-7243
- [43] Bhalala OG, Pan L, Sahni V, et al. microRNA-21 regulates astrocytic response following spinal cord injury [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(50): 17935-17947
- [44] Yu YM, Gibbs KM, Davila J, et al. MicroRNA miR-133b is essential for functional recovery after spinal cord injury in adult zebrafish [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2011, 33(9): 1587-1597
- [45] Xu W, Wang X, Li P, et al. miR-124 regulates neural stem cells in the treatment of spinal cord injury[J]. *Neuroscience letters*, 2012, 529(1): 12-17