

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.004

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201210.1143.005.html>(2020-12-11)

# miRNA-124-3p 抑制剂通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调节缺氧缺糖心肌细胞凋亡的研究\*

马彦娟,任芳,李闯,陈希妍,杨平,石金河<sup>△</sup>  
(新乡医学院第一附属医院急诊科,河南卫辉 453100)

**[摘要]** **目的** 利用缺氧缺糖(OGD)诱导心肌细胞损伤的模型,探讨 miRNA-124-3p 抑制剂对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及心肌细胞凋亡的影响。**方法** 利用低氧培养箱与低糖 DMEM 培养基建立 OGD 细胞模型,细胞分为正常对照组、OGD 组、NC-siRNA 组、miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组,利用 Western blot 检测 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 对模型细胞中 Wnt1 及  $\beta$ -catenin 表达的影响;利用 CCK-8 实验检测 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 对心肌细胞活性的影响;利用 Western blot 检测 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 对凋亡相关的蛋白 p53、Bcl-2、Bax 及裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved caspase-3)的影响。利用 ELISA 检测各组细胞悬液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6 与 IL-1 $\beta$  的水平。**结果** miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组心肌细胞 Wnt1 及  $\beta$ -catenin 表达水平降低。CCK-8 检测结果显示,与 OGD 组比较,miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组心肌细胞活性增高,而二者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Western blot 结果显示,与 OGD 组比较,miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组 p53、Bcl-2 表达水平升高,Bax 及 cleaved-caspase-3 蛋白表达水平降低,而二者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ELISA 结果显示,miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 IL-1 $\beta$  水平降低,而二者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** miRNA-124-3p 抑制剂通过调节 Wnt1 及  $\beta$ -catenin 表达来调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,进而调控 OGD 条件下诱导的心肌细胞的凋亡,减轻细胞损伤,降低炎症因子的释放,发挥心肌保护作用。

**[关键词]** 微小 RNA-124-3p;Wnt 信号通路;缺氧缺糖;肌细胞,心脏;细胞凋亡

**[中图分类号]** R542.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0378-05

## Study on miRNA-124-3p inhibitor regulating apoptosis of cardiomyocytes induced by oxygen-glucose deprivation via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway\*

MA Yanjuan,REN Fang,LI Chuang,CHEN Xiyan,YANG Ping,SHI Jinhe<sup>△</sup>

(Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of miRNA-124-3p inhibitor on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and cardiomyocytes apoptosis by using the model of oxygen-glucose deprivation (OGD)-induced cardiomyocytes damage. **Methods** OGD model was established using a hypoxic incubator and low-glycemic DMEM medium, and divided into the control group, the OGD group, the NC-siRNA group, the miRNA-124-3p inhibitor group and the Wnt1 siRNA group. Western blot was used to detect the effect of miRNA-124-3p inhibitor and Wnt1 siRNA on the expression of Wnt1 and  $\beta$ -catenin in model cells. CCK-8 experiment was used to detect the effect of miRNA-124-3p inhibitor and Wnt1 siRNA on cardiomyocytes activity. Western blot was used to detect the effect of miRNA-124-3p inhibitor and Wnt1 siRNA on apoptosis-related proteins p53, Bcl-2, Bax and cleaved-caspase-3. ELISA was used to detect the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6 and IL-1 $\beta$  in the cell suspension of each group. **Results** The expression levels of Wnt1 and  $\beta$ -catenin in cardiomyocytes of the miRNA-124-3p inhibitor group and the Wnt1 siRNA group decreased. CCK-8 showed

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81600677)。 作者简介:马彦娟(1982—),主治医师,硕士,主要从事急危重症医学研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: sjh4402901@163.com。

that compared with the OGD group, the cardiomyocytes activity of the miRNA-124-3p inhibitor group and the Wnt1 siRNA group increased, while there was no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Western blot showed that compared with the OGD group, the expression levels of p53 and Bcl-2 in the miRNA-124-3p inhibitor group and the Wnt1 siRNA group increased, while the protein expression levels of Bax and cleaved-caspase-3 decreased, the difference was not statistically significant between the two groups ( $P > 0.05$ ). ELISA showed that the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  in the miRNA-124-3p inhibitor group and the Wnt1 siRNA group decreased, while there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** miRNA-124-3p inhibitor regulates the apoptosis of cardiomyocytes induced by OGD via Wnt/ $\beta$ -catenin signal activity and reduces cell injury, decreases the release of inflammatory factors to exert myocardial protection.

**[Key words]** miRNA-124-3p; Wnt signaling pathway; oxygen-glucose deprivation; myocytes, cardiac; apoptosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种严重的心脏疾病, 是由于急性冠状动脉闭塞后导致的缺血缺氧而引起的心肌细胞死亡<sup>[1]</sup>。目前, 大量研究表明在 AMI 心肌细胞功能受损和心力衰竭中, 炎症和心肌细胞凋亡发挥重要作用<sup>[2]</sup>。miRNA 是一类非编码的长度为 19~25 个核苷酸的短链 RNA, 其在细胞的多种功能调节, 如分化、增殖、转移和凋亡等中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。研究显示 miRNA-124 在 AMI 患者血清中的表达升高<sup>[4]</sup>, 下调 miRNA-124-3p 可通过抑制心肌细胞凋亡而发挥对心肌梗死的保护作用<sup>[5]</sup>。还有研究表明, Wnt 信号通路参与调节大鼠心肌梗死模型中的细胞凋亡<sup>[6]</sup>。miRNA-124-3p 是否可通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥心肌细胞凋亡保护作用的研究还未见报道。本研究以 H9C2 细胞为研究对象, 检测缺氧缺糖 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 模型中 miRNA-124-3p 抑制剂在调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中及细胞凋亡的可能作用, 为心肌细胞缺血缺氧的治疗提供参考, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

高糖 DMEM 培养基、低糖 DMEM 培养基及胎牛血清 (美国 Gibco 公司); Wnt1 siRNA、阴性对照 (negative control, NC) siRNA (美国 SANTA Cruz 公司); miRNA-124-3p 抑制剂 (上海吉玛基因公司); Lipofectamine 2000 转染试剂 (美国 Invitrogen 公司); Wnt1 抗体、 $\beta$ -catenin 抗体、p53 抗体、Bax 抗体、Bcl-2 抗体 (美国 SANTA Cruz 公司); 裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cleaved-caspase-3) 抗体 (美国 Abcam 公司); GAPDH 抗体 (美国 Sigma 公司); 荧光 II 抗 (美国 LI-COR 公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 H9C2 的培养

大鼠心肌细胞 H9C2 细胞株 (协和细胞库) 培养于高糖 DMEM 培养基 (内含 10% 胎牛血清, 100 U/mL 青霉素及 0.1 mg/mL 链霉素), 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 恒温培养箱, 2~3 d 传代 1 次。

#### 1.2.2 OGD 模型的建立及实验细胞分组

正常条件下培养的对数生长期的 H9C2 细胞, 更换成无血清低糖 DMEM 培养基, 1% O<sub>2</sub>、94% N<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub> 恒温培养箱培养 48 h, 形成 OGD 模型。细胞分为正常对照组、OGD 组、NC-siRNA 组 (转染 NC-siRNA 后 OGD 条件培养 48 h)、miRNA-124-3p 抑制剂组 (转染 miRNA-124-3p 抑制剂后 OGD 条件培养 48 h) 和 Wnt1 siRNA 组 (转染 Wnt-1 siRNA 后 OGD 条件培养 48 h)。

#### 1.2.3 心肌细胞转染

利用 Lipofectamine2000 转染试剂分别将 miRNA-124-3p 抑制剂、Wnt1 siRNA 与 NC-siRNA 转染至 H9C2 细胞。

#### 1.2.4 心肌细胞活性的检测

将 H9C2 接种于无菌的 96 孔板中, 密度为  $5 \times 10^3$  个/孔, 按照 1.2.2 方法将细胞分为 5 组, 在 OGD 培养 48 h 后检测各组细胞活性, 每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液, 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养条件下继续孵育 3 h, 酶标仪 450 nm 处测光密度 (A) 值。

#### 1.2.5 Western blot

利用 RIPA 裂解液提取 5 组细胞总蛋白。常规十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 电泳及转膜后, 室温条件下封闭膜 1 h (利用 5% 脱脂奶粉), 分别用 Wnt1 抗体 (1:1 000)、 $\beta$ -catenin 抗体 (1:1 000)、p53 抗体 (1:500)、Bax 抗体 (1:500)、Bcl-2 抗体 (1:500)、cleaved-caspase-3 抗体 (1:1 000) 及 GAPDH 抗体 (1:10 000) 4 °C 条件下孵育膜过夜 (12 h 以上), 室温避光条件下荧光 II 抗 (1:1 000) 孵育 2 h, 利用 Odyssey 曝光, Image J 软

件分析灰度值。

### 1.2.6 ELISA 检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6 及 IL-1 $\beta$ 的水平

收集上述 5 组细胞的培养液,2 000 r/min,4  $^{\circ}$ C 离心 10 min,取上清液,采用 ELISA 法测定各组细胞培养液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  水平。

### 1.3 统计学处理

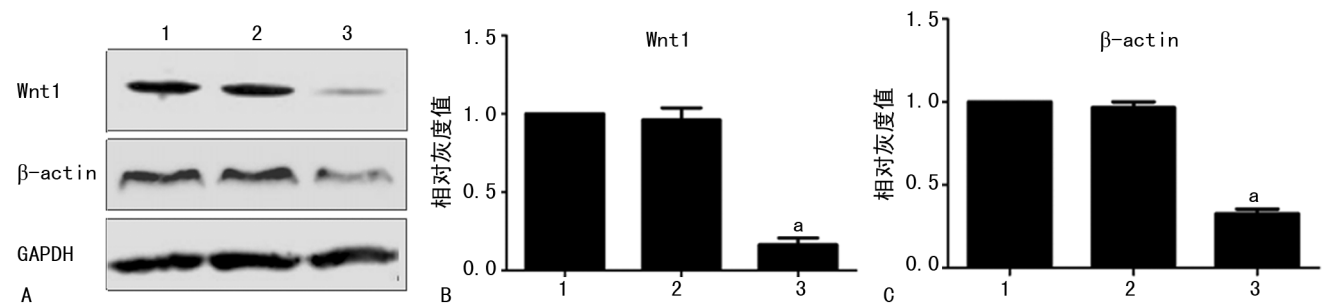
采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析,以  $P < 0.05$  为

差异有统计学意义。

## 2 结果

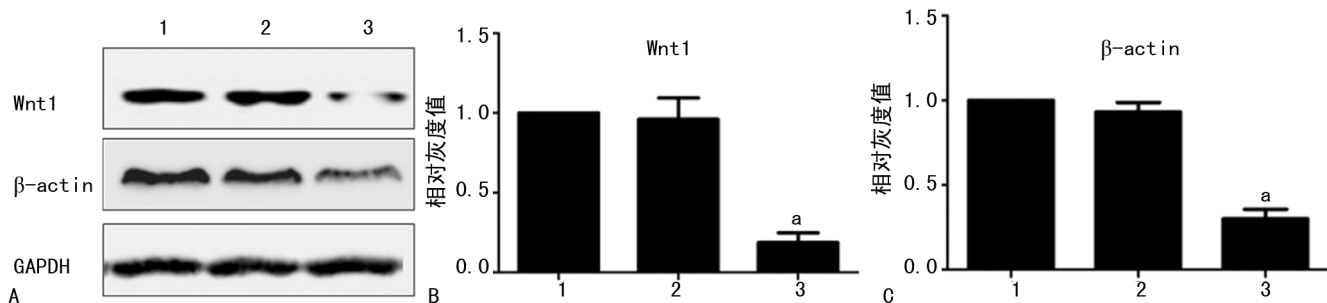
### 2.1 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 对 Wnt1 及 $\beta$ -catenin 表达的影响

Western blot 结果显示,与 NC-siRNA 组比较,miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组心肌细胞 Wnt1 及  $\beta$ -catenin 表达水平明显降低( $P < 0.05$ ),而 NC-siRNA 组与 OGD 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1、2。



1:正常对照组;2:NC-siRNA 组;3:Wnt1 siRNA 组;<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与 NC-siRNA 组比较。

图 1 Wnt1 siRNA 对 Wnt1 与  $\beta$ -catenin 表达的影响



1:正常对照组;2:NC-siRNA 组;3:miRNA-124-3p 抑制剂组;<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与 NC-siRNA 组比较。

图 2 miRNA-124-3p 抑制剂对 Wnt1 与  $\beta$ -catenin 表达的影响

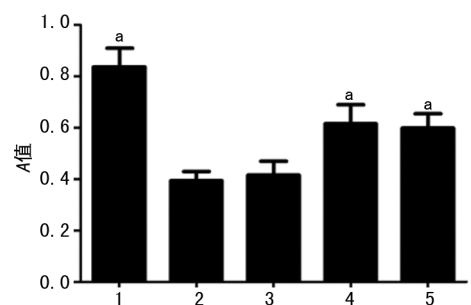
### 2.2 各组心肌细胞活性比较

CCK-8 结果显示,正常对照组心肌细胞的活性较高,而 OGD 组心肌细胞的活性明显降低( $P < 0.05$ );与 OGD 组比较,miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组细胞活性明显升高( $P < 0.05$ ),而 miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组细胞活性比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 3。

### 2.3 各组 p53、Bcl-2、Bax 及 cleaved-caspase-3 蛋白表达水平比较

与正常对照组比较,OGD 组 p53、Bcl-2 蛋白表达水平降低,而 Bax 及 cleaved-caspase-3 的表达水平升高( $P < 0.05$ )。与 OGD 组比较,miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组 p53、Bcl-2 蛋白表达水平升高,而 Bax 及 cleaved-caspase-3 表达水平降低( $P < 0.05$ ),而 miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA

组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 4。



1:正常对照组;2:OGD 组;3:NC-siRNA 组;4:miRNA-124-3p 抑制剂组;5:Wnt1 siRNA 组;<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与 OGD 组比较。

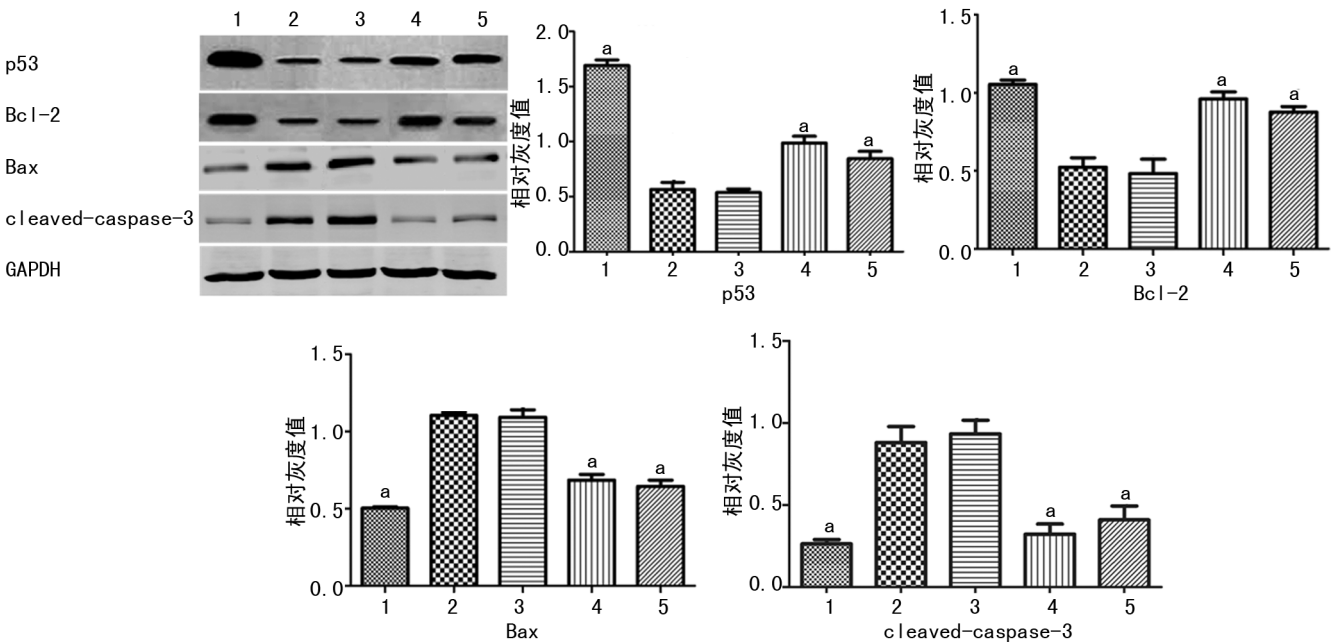
图 3 各组心肌细胞活性比较

### 2.4 各组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$ 水平比较

与正常对照组比较,OGD 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  水平升高( $P < 0.05$ );与 OGD 组比较,miRNA-

124-3p 抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 miRNA-124-3p

抑制剂组和 Wnt1 siRNA 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。



1: 正常对照组; 2: OGD 组; 3: NC-siRNA 组; 4: miRNA-124-3p 抑制剂组; 5: Wnt1 siRNA 组; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ 。

图 4 各组 p53、Bcl-2、Bax 和 cleaved-caspase-3 蛋白表达水平比较

表 1 各组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-1 $\beta$
正常对照组	66.72 $\pm$ 2.37	52.64 $\pm$ 2.63	72.77 $\pm$ 3.34
OGD 组	314.37 $\pm$ 10.83 <sup>a</sup>	232.62 $\pm$ 7.64 <sup>a</sup>	352.42 $\pm$ 9.88 <sup>a</sup>
NC-siRNA 组	310.62 $\pm$ 10.25	230.33 $\pm$ 7.17	348.51 $\pm$ 9.19
miRNA-124-3p 抑制剂组	124.38 $\pm$ 5.68 <sup>b</sup>	98.34 $\pm$ 4.63 <sup>b</sup>	147.67 $\pm$ 5.87 <sup>b</sup>
Wnt-1 siRNA 组	143.21 $\pm$ 6.02 <sup>b</sup>	103.14 $\pm$ 4.92 <sup>b</sup>	152.44 $\pm$ 5.98 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 OGD 组比较。

### 3 讨论

AMI 是当前临床上常见的缺血性心脏病之一, 其发病机制较为复杂, 研究表明炎症和心肌细胞凋亡参与介导心肌功能受损和心力衰竭, 在 AMI 的发病机制中发挥重要作用<sup>[2,7]</sup>。

Wnt 通路是一种进化保守的信号转导通路, 在个体发育和成人期调控着多种细胞功能。AMI 发生后, Wnt 信号通路通常会被激活, 因此, 通过抑制 Wnt 信号通路的激活或可成为一种减轻或修复 AMI 所引起的心肌细胞损伤的有效策略<sup>[8-9]</sup>。

MiRNA 是一类非编码短链 RNA, 多种 miRNA 在心肌细胞的损伤中及 AMI 的治疗中发挥着重要作用<sup>[10-11]</sup>。MAYORGA 等<sup>[12]</sup> 研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及 miRNA-145 参与 AMI 发展的调节。SUN 等<sup>[6]</sup> 研究显示 miRNA-154 通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与调节心肌梗死大鼠心肌细胞的凋亡。miRNA-34a 通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通

路的激活, 调控 AMI 所引起的细胞凋亡<sup>[13]</sup>。作为 miRNA 家族的成员之一, miRNA-124-3p 也在细胞的增殖与凋亡中发挥着作用<sup>[14-15]</sup>。BAI 等<sup>[16]</sup> 研究显示, CircHIPK3 与 miRNA-124-3p 结合可抑制心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞增殖能力和诱导凋亡, 下调 miRNA-124-3p 可通过抑制心肌细胞凋亡而发挥对心肌梗死的保护作用<sup>[5]</sup>。然而, miRNA-124-3p 的作用机制并不明确, 在 OGD 条件下, 抑制 miRNA-124-3p 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及细胞凋亡之间的关系, 还未见报道。

本实验结果显示, 利用 OGD 模型转染 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 至心肌细胞后, Wnt1 siRNA 可有效敲低模型心肌细胞 Wnt1 与  $\beta$ -catenin 的表达, 而 miRNA-124-3p 抑制剂同样可有效敲低模型心肌细胞中 Wnt1 与  $\beta$ -catenin 的表达, 说明 miRNA-124-3p 对其有一定的调节作用; 与 OGD 组细胞相比较 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 可提高 OGD 组中心肌细胞的活性, 且二者比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

为了检测 miRNA-124-3p 抑制剂与 Wnt1 siRNA 在心肌细胞凋亡中的作用机制, 本课题组利用 Western blot 检测了各组细胞凋亡相关蛋白的表达, 与正常对照组相比较, OGD 组细胞中 p53、Bcl-2 蛋白的表达均明显降低, Bax 及 cleaved-caspase-3 的表达明显升高; 而与 OGD 组比较, miRNA-124-3p 抑制剂组和 Wnt-1 siRNA 组细胞中 p53、Bcl-2 蛋白的表达明显升



高, Bax 及 cleaved-caspase-3 的表达明显降低, 且两组 p53、Bcl-2、Bax 及 cleaved-caspase-3 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), ELISA 结果显示转染 miRNA-124-3p 抑制剂及 Wnt1 siRNA 后, 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  水平均明显降低, 且二者比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。说明 miRNA-124-3p 抑制剂对 OGD 的心肌细胞有一定的保护作用。

综上所述, miRNA-124-3p 抑制剂可通过抑制 Wnt1 与  $\beta$ -catenin 的表达来抑制 Wnt 信号通路的激活, 进一步抑制心肌细胞的凋亡, 减轻细胞损伤, 减少炎症因子的释放, 对 OGD 的心肌细胞起到保护作用。可为临床心肌细胞缺血缺氧的治疗提供参考。

## 参考文献

- [1] REED G W, ROSSI J E, CANNON C P. Acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10065): 197-210.
- [2] FENG Y, ZHAO J, HOU H, et al. WDR26 promotes mitophagy of cardiomyocytes induced by hypoxia through Parkin translocation [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(12): 1075-1084.
- [3] FUJII T, SHIMADA K, NAKAI T, et al. MicroRNAs in smoking-related carcinogenesis: biomarkers, functions, and therapy [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(5): 98.
- [4] GUO M L, GUO L L, WENG Y Q. Implication of peripheral blood miRNA-124 in predicting acute myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 1054-1059.
- [5] HU G, MA L, DONG F, et al. Inhibition of miRNA-124-3p protects against acute myocardial infarction by suppressing the apoptosis of cardiomyocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3379-3387.
- [6] SUN H Y, WANG X L, MA L C, et al. Influence of miR-154 on myocardial apoptosis in rats with acute myocardial infarction through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 818-825.
- [7] MAURO A G, BONAVENTURA A, MEZZA ROMA E, et al. NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(3): 175-187.
- [8] 李红艳, 赵思涵, 陈政, 等. 靶向 Wnt 信号通路在心肌梗死治疗中的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(5): 479-484.
- [9] LIN J C, CHANG R L, CHEN Y F, et al.  $\beta$ -Catenin overexpression causes an increase in inflammatory cytokines and NF- $\kappa$ B activation in cardiomyocytes [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 63(1): 17-22.
- [10] CHU X, WANG Y, PANG L, et al. miR-130 aggravates acute myocardial infarction-induced myocardial injury by targeting PPAR- $\gamma$  [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7235-7244.
- [11] PINCHI E, FRATI P, AROMATARIO M, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6005-6016.
- [12] MAYORGA M E, PENN M S. MiR-145 is differentially regulated by TGF- $\beta$ 1 and ischaemia and targets Disabled-2 expression and wnt/ $\beta$ -catenin activity [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(5): 1106-1113.
- [13] LI J H, DAI J, HAN B, et al. MiR-34a regulates cell apoptosis after myocardial infarction in rats through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6): 2555-2562.
- [14] CHENG C, XU B L, SHENG J L, et al. LncRNA MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells by targeting miRNA-124-3p/PPAR $\alpha$  axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20): 9025-9032.
- [15] LI X, ZHAO Z, LI M, et al. Sulforaphane promotes apoptosis, and inhibits proliferation and self-renewal of nasopharyngeal cancer cells by targeting STAT signal through miRNA-124-3p [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103(6): 473-481.
- [16] BAI M, PAN C L, JIANG G X, et al. CircHIPK3 aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by binding to miRNA-124-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22): 10107-10114.