

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.034

慢性心力衰竭患者外周血 miR-148a 表达水平与炎症因子、心功能和心室重构的关系*

曹春晖 王 蓉[△] 高登峰 周 媛 吕亚瑞

(西安交通大学第二附属医院心内科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:探讨慢性心力衰竭(CHF)患者血清 miR-148a 表达水平与炎症因子、心功能和心室重构的关系。方法:选择 2017 年 1 月~2019 年 1 月在我院就诊的 CHF 患者 136 例,按照美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级将患者分为Ⅱ级 57 例、Ⅲ级 43 例和Ⅳ级 36 例。实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-148a 的表达,血清中白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量用酶联免疫吸附试验检测,使用超声心动图检测心功能和心室重构指标,主要包括左室舒张末期内径(LVEDD)、舒张末室间隔厚度(IVSD)、舒张末左室后壁厚度(PWD)、左室质量指数(LVMI)、左室射血分数(LVEF)和左室重构指数(LVRI),采用 Pearson 积矩相关系数分析血清 miR-148a 表达水平与血清炎症因子、超声心动图指标之间的相关性。结果:CHF 患者血清 miR-148a 表达量随心功能分级升高而降低(P 均 <0.05)。炎症因子(IL-1、IL-6 和 TNF- α)水平和 LVEDD、PWD、IVSD、LVMI 随心功能分级升高而升高, LVRI 和 LVEF 随心功能分级升高而降低($P<0.05$)。血清 miR-148a 表达量与炎症因子、IVSD、PWD 和 LVMI 呈负相关($P<0.05$);与 LVEF 和 LVRI 呈正相关($P<0.05$)。结论:血清 miR-148a 表达量与 CHF 患者血清炎症因子水平、心功能及心室重构关系密切,提示检测血清 miR-148a 有助于反映 CHF 患者病情的严重程度。

关键词:慢性心力衰竭;miR-148a;炎症因子;心功能;心室重构

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)20-3969-05

Association of Peripheral Blood miR-148a Levels with Inflammation Factors, Cardiac Function and Ventricular Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure*

CAO Chun-hui, WANG Rong[△], GAO Deng-feng, ZHOU Yuan, LV Ya-rui

(Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the association of peripheral blood miR-148a levels with inflammation factors, cardiac function and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** 136 patients with CHF were selected from January 2017 to January 2019 treated in our hospital, according to New York Heart Association (NYHA), 57 cases of cardiac function classified as grade II, 43 cases of grade III and 36 cases of grade IV. The expression of serum miR-148a were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The levels of interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The cardiac function and ventricular remodeling index were detected by echocardiography: left ventricular end-diastolic inner diameter (LVEDD), interventricular septum thickness of end-diastole (IVSD), left ventricular posterior wall thickness (PWD), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular myocardial mass index (LVRI). Pearson product moment correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum levels of miR-148a and serum inflammatory factors and echocardiographic parameters. **Results:** The expression of serum miR-148a in patients with chronic heart failure decreased with increasing cardiac function (all $P<0.05$). The levels of inflammatory factors (IL-1, IL-6 and TNF- α), LVEDD, IVSD, PWD and LVMI increased with increasing cardiac function, LVEF and LVRI decreased with increasing cardiac function ($P<0.05$). Serum miR-148a expression was negatively correlated with inflammatory factor, IVSD, PWD, LVMI ($P<0.05$), was positively correlated with LVEF and LVRI ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of serum miR-148a is closely related to serum inflammatory factor levels, cardiac function and ventricular remodeling in CHF patients, suggesting that serum miR-148a levels can reflect the severity of CHF patients.

Key words: Chronic heart failure; miR-148a; Inflammation factors; Cardiac function; Ventricular remodeling

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3969-05

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF024)

作者简介:曹春晖(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:心血管内科, E-mail: chunhui1983@163.com

[△] 通讯作者:王蓉(1973-),女,硕士,主治医师,研究方向:心血管内科, E-mail: xiaofuxing1973@163.com

(收稿日期:2021-03-09 接受日期:2021-03-31)

前言

心力衰竭(heart failure, HF)主要是由于多种病因导致心脏受损出现的一系列血液动力学障碍综合征^[1,2]。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是长期以稳定或失代偿形式存在的心力衰竭状态,是各类心脏疾病的终末阶段^[3,4]。CHF最初表现为左心室结构的改变,并伴有心肌代偿性肥厚,这一病理改变与炎症反应密切相关。在CHF阶段,心肌细胞受损后可以促进炎症因子释放入血,经过血液循环再作用于心肌,诱导心肌细胞肥大和纤维化,形成一个恶性循环,促进心力衰竭症状的加重^[5]。因此对CHF严重程度进行准确分级是提高CHF治疗效果的重点。miRNA是心血管疾病预防领域研究的一个热点,其稳定性和特异性较高,检测简单易行,费用低廉,越来越受到研究人员的重视。近年来发现miR-148a与炎症反应密切相关^[6],并对心脏有重要作用^[7],但miR-148a是否与CHF患者血清炎症因子、心功能和心室重构的改变有关尚不清楚。本研究主要研究miR-148a与CHF患者血清炎症因子、心功能和心室重构之间的关系,旨在探究miR-148a能否反映CHF患者病情的严重程度。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月~2019年1月在我院就诊患者中确诊并入院接受治疗的CHF患者共136例,根据美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[8]将患者分

为Ⅱ级(57例)、Ⅲ级(43例)和Ⅳ级(36例);其中心功能Ⅱ级组男性37例,女性20例,年龄39~76岁,平均(62.89±11.17)岁;心功能Ⅲ级组男性28例,女性15例,年龄42~79岁,平均(63.10±12.14)岁;心功能Ⅳ级组男性23例,女性13例,年龄40~77岁,平均(63.24±12.58)岁。三组性别、年龄比较无显著差异($P>0.05$),均衡可比。本项目通过医院伦理委员会审核并批准。

1.2 纳入和排除标准

(1)纳入标准:①根据2016年ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南^[9],依据症状、体征及相关检查确诊为CHF的患者;②心功能NYHA分级Ⅱ~Ⅳ级;③住院期间病情稳定;④患者及家属签署知情同意书。(2)排除标准:①临床资料不全的患者;②急性心力衰竭、急性冠脉综合征;③严重的心脏瓣膜疾病、先天性心脏病、心肌梗死、肺心病及高血压并导致左室肥厚者;④肺炎、胆囊炎、胰腺炎等急性感染性疾病;⑤严重肾功能障碍、恶性肿瘤及血液、消化系统疾病患者。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量PCR检测血清miR-148a的表达 采集患者治疗前的空腹外周静脉血,以3000 r/min,4℃的条件离心15 min,取上清液。使用Trizol法提取血液中的总RNA,使用北京康为世纪生物科技有限公司逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA,以cDNA为模板进行实时荧光定量PCR,引物序列见表1,引物由上海生工生物工程有限公司合成。RT-PCR反应条件:95℃ 30 s预变性,95℃ 10 s变性,60℃ 20 s退火,72℃ 15 s延伸,重复40个循环。使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算相对表达量。

表1 RT-qPCR扩增引物序列
Table 1 Primer sequences amplified by RT-qPCR

Gene	Primer sequence	
miR-148a	Upstream primers	CCAGCTCAGTGCCTACAGA
	Downstream primers	AGCAGGGTCCGAGGTATTC
U6	Upstream primers	CTCGCTTCGGCAGCACA
	Downstream primers	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.3.2 血清中炎症因子水平的检测 采集患者治疗前的空腹外周静脉血,以3000 r/min,4℃的条件离心15 min,取上清液。使用上海信帆生物科技有限公司的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒分别对血清中的炎症因子白介素1(interleukin 1, IL-1)、白介素6(interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)进行检测。

1.3.3 超声心动图检查 采用IE33超声心动图仪(美国飞利浦公司)检测心功能及心室重构指标,主要包括左室舒张末期内径(Left ventricular end-diastolic inner diameter, LVEDD)、舒张末室间隔厚度(Interventricular septum thickness of end-diastole, IVSD)、舒张末左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall thickness, PWD)、左室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室重构指数(Left ventricular myocardial mass index, LVRI)。

1.4 统计学方法

使用Graphpad Prism 8.0软件对数据进行统计分析。符合

正态分布的计量资料以均数±标准差的形式表示。采用单因素方差分析进行三组间的比较,使用Bonferroni方法进行两组间比较。采用Pearson积矩相关系数分析相关性。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同心功能分级CHF患者血清miR-148a和炎症因子表达水平

由表2可见,不同心功能分级CHF患者血清miR-148a和各炎症因子表达水平差异有统计学意义($P<0.05$)。心功能分级为Ⅲ级和Ⅳ级的CHF患者血清中miR-148a的表达水平较Ⅱ级患者显著降低,炎症因子IL-1、IL-6和TNF- α 的含量较Ⅱ级患者明显增加,并且心功能分级为Ⅳ级的CHF患者血清中miR-148a的表达水平显著低于Ⅲ级CHF患者,炎症因子IL-1、IL-6和TNF- α 水平显著高于Ⅲ级CHF患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 不同心功能分级 CHF 患者血清 miR-148a 和炎症因子水平($\bar{x} \pm s$)Table 2 Serum miR-148a and inflammatory factor levels in CHF patients with different cardiac function grades ($\bar{x} \pm s$)

NYHA classification of cardiac function	n	miR-148a	IL-1 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
Grade II	57	1.58 $\pm$ 0.11	86.34 $\pm$ 15.93	97.28 $\pm$ 28.31	35.27 $\pm$ 17.46
Grade III	43	1.34 $\pm$ 0.17 ^a	107.53 $\pm$ 27.18 ^a	119.12 $\pm$ 18.48 ^a	62.56 $\pm$ 16.47 ^a
Grade IV	36	1.09 $\pm$ 0.21 ^{ab}	131.43 $\pm$ 21.68 ^{ab}	142.53 $\pm$ 21.35 ^{ab}	87.89 $\pm$ 14.19 ^{ab}
F value		65.45	48.80	40.45	117.00
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with grade II, ^a P <0.05; compared with grade III, ^b P < 0.05.

2.2 不同心功能分级 CHF 患者超声心动图指标

由表 3 可见, 不同心功能分级 CHF 患者超声心动图各指标差异有统计学意义(P <0.05), LVEDD、IVSD、PWD 和 LVMI

随心功能分级升高而升高, LVEF 和 LVRI 随心功能分级升高而降低, 差异均有统计学意义(P <0.05)。

表 3 不同心功能分级 CHF 患者超声心动图指标变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes of echocardiographic indexes in patients with CHF with different cardiac function grades ($\bar{x} \pm s$)

NYHA classification of cardiac function	n	LVEDD (mm)	IVSD (cm)	PWD (cm)	LVMI (g/m ²)	LVEF (%)	LVRI (g/ml)
Grade II	57	48.58 $\pm$ 6.23	0.95 $\pm$ 0.12	0.86 $\pm$ 0.13	1.16 $\pm$ 0.19	51.12 $\pm$ 4.23	1.07 $\pm$ 0.08
Grade III	43	52.34 $\pm$ 4.72 ^a	1.03 $\pm$ 0.13 ^a	0.96 $\pm$ 0.07 ^a	1.38 $\pm$ 0.24 ^a	45.83 $\pm$ 5.09 ^a	0.94 $\pm$ 0.12 ^a
Grade IV	36	56.83 $\pm$ 5.32 ^{ab}	1.14 $\pm$ 0.11 ^{ab}	1.07 $\pm$ 0.15 ^{ab}	1.56 $\pm$ 0.26 ^{ab}	41.03 $\pm$ 4.98 ^{ab}	0.87 $\pm$ 0.11 ^{ab}
F value		24.51	27.35	33.71	31.60	51.76	5.87
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004

Note: compared with grade II, ^a P < 0.05; compared with grade III, ^b P <0.05.

2.3 血清 miR-148a 表达水平与血清炎症因子、超声心动图指标之间的关系

由表 4 可见, 血清 miR-148a 的表达量与炎症因子(IL-1、

IL-6 和 TNF- α)水平均呈负相关(P <0.05); 与 IVSD、PWD 和 LVMI 呈负相关 (P <0.05); 与 LVEF 和 LVRI 呈正相关(P <0.05); 与 LVEDD 无关(P >0.05)。

表 4 血清 miR-148a 表达水平与炎症因子、超声心动图指标之间的关系

Table 4 Relationship between serum miR-148a expression level and inflammatory factors, echocardiography indexes

miR-148a	IL-1	IL-6	TNF- α	LVEDD	IVSD	PWD	LVMI	LVEF	LVRI
r value	-0.652	-0.587	-0.823	-0.124	-0.528	-0.739	-0.638	0.593	0.487
P value	0.012	0.028	0.004	0.068	0.036	0.027	0.043	0.007	0.016

3 讨论

心力衰竭是由于心脏结构异常变化引起心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍, 静脉回心血排出受阻导致静脉系统血液淤积而引发的心脏循环障碍症候群, 临床表现为呼吸困难和液体潴留^[10,11]。随着人口老龄化进程的加快以及医疗技术水平的发展, 心血管疾病的发病率不断升高, 心力衰竭患者的数量也不断增加。据统计, 发达国家成年人群心力衰竭的患病率达到 1%~2%, 其中 70 岁以上的老年人群患病率最高, 超过了 10%^[12]。我国的一项调查研究显示, 上海 50 岁及 50 岁以上老年人群 CHF 患病率为 4.08%, 其中男性的患病率为 7.19%, 女性的患病率为 2.22%^[13]。可见 CHF 已经成为当今世界上最严重的公共卫生问题之一。临床上通常使用美国纽约心脏协会的

NYHA 分级系统对 CHF 分型, 按照诱发心力衰竭症状的活动程度将心功能受损状况分为四级, 对于识别不同分级心力衰竭患者具有很高的临床价值。临床对心力衰竭分级主要的诊断方法是依靠心脏彩色多普勒超声观察心室重构, 但是心脏彩色多普勒超声价格昂贵。因此, 寻找灵敏度和特异度高的血清学指标对 CHF 严重程度准确分级具有非常重要的临床价值。

miRNA 是一种长度约 22 个核苷酸的非编码小分子单链 RNA, 通过碱基互补配对的方式识别并结合到编码蛋白质 mRNA 的 3'UTR 区, 调控转录后水平^[14,15]。近些年的研究表明在心血管系统中已经发现有 200 多种 miRNA, 它们与心肌细胞重构、血管新生、炎症反应和心肌细胞收缩力等多种病理过程有关, 还发现外周血中的 miRNA 水平与心力衰竭有关, 提示 miRNA 可能成为心力衰竭的血清标志物^[16,17]。miR-148a 在心肌

组织中高度表达, Yang KC 等人^[17]使用 RNA 测序的方法发现 miR 在心力衰竭患者体内表达下降, 而另有研究表明在心力衰竭动物模型中 miR-148a 表达显著下降^[18], 提示 miR-148a 可能参与了心力衰竭病理改变过程。本研究参照美国纽约心脏协会的 NYHA 分级系统, 旨在分析 miR-148a 在 CHF 心功能 II 级 - IV 级患者的血清表达水平及变化趋势, 并探讨是否可以作为 CHF 分级的血清标志物。本研究结果显示, CHF 患者血清中 miR-148a 的表达水平随心功能 NYHA 分级升高而下降, 与 Yang KC 等人的 RNA 测序结果相符^[17]。提示 miR-148a 与 CHF 病程的进展有关, 可以作为判断 CHF 患者严重程度的一个指标。

炎症系统的激活在 CHF 早期阶段就已发生。环境有害因素对心肌产生损伤时, 心肌即可表达 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子, 短时间内对心肌起到保护作用, 但是这些炎症因子的长期高表达将会对心肌产生有害作用^[5,19]。IL-1 可以通过抑制 Na⁺-K⁺- 三磷酸腺苷酶活性使心肌细胞长期处于负性肌力作用, 降低心肌的收缩力^[20]。IL-6 可以促进促纤维化因子的表达使心肌组织纤维化, 还可以通过激活一氧化氮合成酶抑制心脏收缩^[21]。TNF- α 主要通过抑制心肌收缩关键酶和心肌细胞钙转运, 从而抑制心肌收缩功能^[5,22]。血清炎症因子被认为是有效评估 CHF 患者病情的一类重要指标。本研究发现 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的血清水平随着 CHF 心功能分级的增加而增加, 与杨洁等人^[23]的研究结果一致。此外血清 miR-148a 的表达水平和血清中炎症因子 (IL-1、IL-6 和 TNF- α) 水平呈负相关, 提示 miR-148a 对 CHF 患者病情分级具有一定的参考价值。已经有研究表明 miR-148a 与心肌炎症反应有关, 其机制可能是通过抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路降低 NF- κ B 靶基因 (IL-1、IL-6 和 TNF- α) 的表达^[24,25], 从而改善了炎症因子所引起的负性肌力作用和抑制的心肌收缩功能, 降低了心脏的损伤。

心室重构是 CHF 的基本病理特征, 超声心动图可以有效的分析心脏的形态、收缩 / 舒张功能变化、心室重构等相关指标, 在 CHF 患者的诊断中发挥重要作用^[26,27]。LVEDD、IVSD 和 PWD 是反映左心室形态结构的指标; LVMI 和 LVRI 反映患者心室重构的整体情况。本研究发现 LVEDD、IVSD、PWD 和 LVMI 随心功能分级升高而升高, LVEF 和 LVRI 随心功能分级升高而降低, 证实本研究中的 CHF 患者出现心室重构, 并随心功能 NYHA 分级升高而加重。本研究还发现血清 miR-148a 的表达量与 IVSD、PWD 和 LVMI 呈负相关, 与 LVEF 和 LVRI 呈正相关。提示 miR-148a 可能参与了 CHF 患者的心室重构。最新的动物研究也佐证了本研究的发现, 沉默 miR-148a 后导致小鼠左心室壁变薄, 左心室扩张、容积增加, LVEF 降低^[5]。其机制可能是 miR-148a 通过抑制有丝分裂原激活蛋白激酶激酶 4 的表达, 从而抑制了转化生长因子 β (Transforming growth factor β , TGF β) 介导的丝裂原活化蛋白激酶的活化^[16,28]。MAPK 的激活已被证实通过一系列信号通路参与心肌肥大和心室重构的过程^[29,30]。

综上所述, 外周血中 miR-148a 的表达量与 CHF 患者炎症水平、心功能和心室重构有关, 反映了 CHF 患者病情的严重程度, 可以作为筛查 CHF 高危患者的血清学指标。虽然有动物研究表明 miR-148a 与心室重构有关, 并且在本研究中也发现这

一现象, 但本研究样本量较少, 数据准确度仍有提升空间, 需要建立一个大型的前瞻性队列研究进一步验证 miR-148a 与炎症和心室重构之间的关系, 并确定血清 miR-148a 用于判断 CHF 心功能 II 级 ~ IV 级分级的阈值。

参考文献 (References)

- [1] Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults[J]. Heart Fail Clin, 2017, 13(3): 417-426
- [2] Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(11): 1505-1535
- [3] Wildeboer JA, van de Ven ART, de Boer D. Substitution of care for chronic heart failure from the hospital to the general practice: patients' perspectives[J]. BMC Family Practice, 2018, 19(1): 8
- [4] Herrmann-Lingen C. Chronische Herzinsuffizienz und Depression[J]. Internist (Berl), 2018, 59(5): 445-452
- [5] Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, et al. Role of Inflammation in Heart Failure[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2017, 19(6): 27
- [6] Li G, Tang X, Chen H, et al. miR-148a inhibits pro-inflammatory cytokines released by intervertebral disc cells by regulating the p38/MAPK pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 2665-2669
- [7] Raso A, Dirks E, Philippen LE et al. Therapeutic Delivery of miR-148a Suppresses Ventricular Dilation in Heart Failure [J]. Mol Ther, 2019, 27(3): 584-599
- [8] Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(1): 51-58
- [9] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975
- [10] 沈英豪, 张俊峰, 张欣, 等. 红细胞体积分布宽度对心力衰竭患者病情及预后转归的评估价值 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(6): 1060-1063
- [11] Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, et al. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure[J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6(3): 417-426
- [12] 康玉明, 李祥, 李宏宝. 心力衰竭中枢发病机制的研究进展 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(2): 157-160
- [13] 毛承蓉, 朱华芳, 张田田, 等. 上海市社区中老年人群心力衰竭患病率流行病学调查研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(02): 124-127
- [14] Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, et al. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6249
- [15] 赵雷, 关添允, 赵佳怡, 等. MicroRNA 在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9): 1659-1661
- [16] Devaux Y, Creemers EE, Boon RA, et al. Circular RNAs in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(6): 701-709
- [17] Yang KC, Yamada KA, Patel AY, et al. Deep RNA sequencing reveals dynamic regulation of myocardial noncoding RNAs in failing

- human heart and remodeling with mechanical circulatory support[J]. *Circulation*, 2014, 129(9): 1009-1021
- [18] 曾振宇. miR-148a 对心肌肥厚的作用与机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018
- [19] Carrillo-Salinas FJ, Ngwenyama N, Anastasiou M, et al. Heart Inflammation: Immune Cell Roles and Roads to the Heart [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(8): 1482-1494
- [20] Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8): 633-652
- [21] Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 62-68
- [22] Zhou CN, Yao W, Gong YN, et al. 22-oxacalcitriol protects myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NF- κ B/TNF- α pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5495-5502
- [23] 杨洁, 张霄娜. 慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平与心功能分级及肾功能损害程度的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(7): 919-922
- [24] Bao JL, Lin L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NF-kappaB pathway during acute viral myocarditis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(16): 2349-2356
- [25] Patel V, Carrion K, Hollands A, et al. The stretch responsive microRNA miR-148a-3p is a novel repressor of IKBKB, NF-kappaB signaling, and inflammatory gene expression in human aortic valve cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(5): 1859-1868
- [26] Zhu J, Luo Z, Pan Y, et al. H19/miR-148a/USP4 axis facilitates liver fibrosis by enhancing TGF- β signaling in both hepatic stellate cells and hepatocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9698-9710
- [27] 苏妙娇. 应用实时三维超声心动图对冠心病患者左室重构及左室整体功能的研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2016
- [28] Vatnikov YA, Rudenko AA, Usha BV, et al. Left ventricular myocardial remodeling in dogs with mitral valve endocardiosis [J]. *Vet World*, 2019, 13(4): 731-738
- [29] Li WM, Zhao YF, Zhu GF, et al. Dual specific phosphatase 12 ameliorates cardiac hypertrophy in response to pressure overload [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(2): 141-154
- [30] Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 449-467

(上接第 3944 页)

- [26] Narayanasamy Rajavelu T, Abimannane A, Chinnaiah Govindhareddy DK, et al. Langerhans' Cell Histiocytosis Masquerading as Caroli's Disease[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(7): 620-622
- [27] Ozisik H, Yurekli BS, Demir D, et al. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid together with papillary thyroid carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 19(2): 253-259
- [28] Richards M K, Ungari M, Ferrero G, et al. Langerhans cell histiocytosis of an intra-mammary lymph node in an 18-year-old woman[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 112(1): 50-55
- [29] 魏丽, 杨冬梅, 李雪. 成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症 5 例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2011, 18(6): 420-423
- [30] Sousa C. Adult vulvar Langerhans cell histiocytosis: a rare presentation[J]. *Surg Case Rep*, 2020, 59(2): 40-41
- [31] St Claire K, Bunney R, Ashack KA, et al. Langerhans cell histiocytosis: A great imitator[J]. *Clin Dermatol*, 2020, 38(2): 223-234
- [32] Treggiari E, Blackwood L. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in cats and a literature review of feline histiocytic diseases[J]. *J Feline Med Surg*, 2020, 22(4): e404
- [33] Wang Y, Camelo-Piragua S, Abdullah A, et al. Neuroimaging features of CNS histiocytosis syndromes [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 60(1): 131-140
- [34] Hwang MJ, Huang BW, Lee YP, et al. Langerhans cell histiocytosis in an old man - Case report[J]. *J Dent Sci*, 2021, 16(1): 558-560