

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.014

老年缺血性心力衰竭的心脏 DNA 甲基化编码重编程与心肌细胞焦亡、铁死亡的关联*

朱琳琳¹ 张晓天² 王媛媛¹ 杨燕冰¹ 任佳悦¹ 张轶英^{1Δ}

(1 上海中医药大学附属曙光医院老年医学科 上海 200021; 2 上海中医药大学附属曙光医院治未病中心 上海 200021)

摘要 目的:探讨老年缺血性心力衰竭的心脏 DNA 甲基化编码重编程与心肌细胞焦亡、铁死亡的关联性。**方法:**2019 年 12 月到 2021 年 2 月,选择在本院诊治的老年缺血性心力衰竭 115 例作为心衰组,同期选择在本院体检的非心血管疾病老年人群 115 例作为对照组。检测心脏 DNA 甲基化编码重编程、心肌细胞焦亡、铁死亡指标表达情况并进行相关性分析。**结果:**心衰组的心脏 DNA 甲基化编码重编程指标-miR-92a、miR-130a 相对表达水平高于对照组($P<0.05$)。心衰组的 Caspase-1 蛋白、Caspase-4 蛋白相对表达水平高于对照组($P<0.05$)。心衰组的铁调素含量高于对照组($P<0.05$)。在两组 230 例入选者中,Spearsman 相关分析显示:缺血性心力衰竭与 miR-92a、miR-130a、半胱氨酸蛋白酶 1(Caspase-1)、半胱氨酸蛋白酶 4(Caspase-4)、铁调素存在正向相关性($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示:miR-92a、miR-130a、Caspase-1、Caspase-4、铁调素为导致缺血性心力衰竭发生的重要因素($P<0.05$)。**结论:**老年缺血性心力衰竭患者多伴随有心脏 DNA 甲基化编码重编程与心肌细胞焦亡、铁死亡,后三者与缺血性心力衰竭的发生存在关联性,也是导致缺血性心力衰竭发生的重要因素。

关键词:老年人;缺血性心力衰竭;DNA 甲基化;编码重编程;心肌细胞焦亡;铁死亡

中图分类号:R541.61;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)05-867-05

The Relationship between Cardiac DNA Methylation Code Reprogramming and Myocardial Cell Pyrolysis and Ferroptosis in Elderly Ischemic Heart Failure*

ZHU Lin-lin¹, ZHANG Xiao-tian², WANG Yuan-yuan¹, YANG Yan-bing¹, REN Jia-yue¹, ZHANG Yi-ying^{1Δ}

(1 Department of Geriatrics, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China;

2 Disease prevention center, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between cardiac DNA methylation code reprogramming and myocardial cell pyrolysis and ferroptosis in elderly ischemic heart failure. **Methods:** From December 2019 to February 2021, 115 cases of elderly patients with ischemic heart failure diagnosed and treated in the Department of Cardiology of our hospital were selected as the heart failure group, and 115 cases of elderly patients with non-cardiovascular diseases who were in the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. Detected of cardiac DNA methylation coding reprogramming, cardiomyocyte pyrolysis, iron death index expression all the two groups and given correlation analysis. **Results:** The relative expression levels of cardiac DNA methylation encoding reprogramming indicators-miR-92a and miR-130a in the heart failure group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The relative expression levels of Caspase-1 protein and Caspase-4 protein in the heart failure group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The content of hepcidin in the heart failure group were higher than that in the control group ($P<0.05$). In the two groups of 230 candidates, Spearsman correlation analysis showed that there were positive correlation between ischemic heart failure and miR-92a, miR-130a, Caspase-1, Caspase-4, hepcidin ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that miR-92a, miR-130a, Caspase-1, Caspase-4, hepcidin were important factors led to ischemic heart failure ($P<0.05$). **Conclusion:** Elderly patients with ischemic heart failure are mostly accompanied by cardiac DNA methylation coding reprogramming, myocardial cell pyrolysis and iron death. The latter three are related to the occurrence of ischemic heart failure and also lead to ischemic heart failure. An important factor in the occurrence of failure.

Key words: Elderly; Ischemic heart failure; DNA methylation; Coding reprogramming; Myocardial cell pyrolysis; Ferroptosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.61; R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)05-867-05

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2003100, 2020YFC2003104)

作者简介:朱琳琳(1981-),女,本科,主治医师,研究方向:临床医学,电话:13816870735, E-mail:zz18361189@163.com

Δ 通讯作者:张轶英(1970-),女,本科,副主任医师,研究方向:临床医学,电话:13916751589, E-mail:zz18361189@163.com

(收稿日期:2021-09-11 接受日期:2021-09-30)

前言

心血管系统疾病是引起居民人口死亡的主要原因,其中老年缺血性心力衰竭为心血管系统疾病的主要类型,呈逐年上升趋势^[1,2]。缺血性心力衰竭的具体发病机制尚不明确,但具体病因较多,当前研究也较多。心脏的 DNA 甲基化编码重编程为表观遗传学的主要类型,在机体的生长发育、肿瘤形成存在相关性^[3-5],而在老年缺血性心力衰竭发生过程中作用的研究尚不明确。细胞焦亡系指机体内某些信号因子刺激细胞后,导致细胞发生主动消亡的病理生理过程。细胞焦亡也是细胞程序性死亡的一种,主要受到半胱氨酸蛋白酶 1(Cysteine protease-1, Caspase-1)、半胱氨酸蛋白酶 4(Cysteine protease-4, Caspase-4)蛋白介导调节,在肿瘤的形成过程中发挥重要作用^[6,7]。铁代谢异常是一种引发缺血性心力衰竭伴贫血的重要原因之一,铁调素作为一种肝脏合成并分泌的多肽类物质,是反映机体铁死亡的重要指标之一,对于患者机体铁代谢的平衡调节具有重要作用,并且极可能参与了缺血性心力衰竭的发生、发展^[8,9]。缺血性心力衰竭发生后会造成患者食欲下降,使得机体小肠黏膜细胞出现水肿与血容量增加,造成患者吸收功能出现障碍,导致铁吸收降低,诱发机体出现铁缺乏^[10,11]。本文具体探讨了老年缺血性心力衰竭的心脏 DNA 甲基化编码重编程与心肌细胞焦亡、

铁死亡的关联性,希望为明确缺血性心力衰竭的发生机制提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2019 年 12 月到 2021 年 2 月,选择在本院诊治的老年缺血性心力衰竭 115 例作为心衰组,同期选择在本院体检的非心血管疾病老年人群 115 例作为对照组。在心衰组中,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:Ⅰ级 45 例,Ⅱ级 45 例,Ⅲ级 20 例,Ⅳ级 5 例;原发疾病:冠心病 49 例、高血压 11 例、心脏瓣膜病 12 例、扩张型心肌病 38 例、其他 5 例;平均左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)47.26±5.39%,平均左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic dimension, LVIDd)5.76±0.35 cm。

纳入标准:入选者年龄≥60 岁;心衰组符合缺血性心力衰竭的^[10]诊断标准;研究得到了医院伦理委员会的批准与所有入选者的知情同意。

排除标准:严重肝、肾等各器官功能障碍患者;入院前个月有手术史、创伤、肿瘤患者;临床资料缺项者;先天性心脏病、脑血管意外等疾病患者。

两组患者一般资料对比无差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 一般资料对比
Table 1 Comparison of general data

Groups	n	Gender (Male/female)	Age (years)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)	Heart rate (times /min)	Body mass index (kg/m ²)
Heart failure group	115	60/55	66.49±4.15	129.77±11.21	81.17±6.58	90.68±4.53	22.87±1.25
Control group	115	61/54	66.10±3.98	128.74±10.18	80.57±4.33	90.13±4.26	22.12±2.14

1.2 检测方法

1.2.1 心脏 DNA 甲基化编码重编程检测 于入院时采集所有患者 3-5 mL 空腹静脉全血,并以 2000 rpm 的转速离心 10 min,完成后将血清收集并置于 -20℃ 下保存待测。内参基因为 U6,采用实时荧光定量 PCR 技术(Real-time Quantitative PCR Detecting System, qPCR)技术检测心脏 DNA 甲基化编码重编程重要标志基因 -miR-92a、miR-130a 相对表达水平。过程中所用试剂盒均购自 Takara 公司,并依据荧光曲线图计算样本 Ct 值,并检测目的基因的相对表达水平。

1.2.2 心肌细胞焦亡检测 取 1.2.1 中血清样本,提取血清总蛋白后进行定量,采用 Western blot 法检测 Caspase-1 蛋白、Caspase-4 蛋白相对表达水平,以β-actin 作为内标。(Takara 公司)。

1.2.3 铁死亡检测 采用酶联免疫法(Takara 公司)检测 1.2.1 中血清样本中血清铁调素水平。

1.3 统计方法

统计软件为 SPSS22.00,计量资料、计数资料以均数±标准差、百分比表示,行 t 检验、 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearsman 分析,多因素采用 Logistic 回归分析,检验水准 $\alpha<0.05$ 。

2 结果

2.1 心脏 DNA 甲基化编码重编程指标对比

心衰组的心脏 DNA 甲基化编码重编程指标 -miR-92a、miR-130a 相对表达水平高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 心脏 DNA 甲基化编码重编程指标对比(均数±标准差)
Table 2 Comparison of cardiac DNA methylation coding reprogramming indexes (mean ± standard deviation)

Groups	n	miR-92a	miR-130a
Heart failure group	115	15.83±1.42 [#]	14.39±2.85 [#]
Control group	115	2.41±0.26	1.97±0.41

Note: compared with the Control group, [#] $P<0.05$.

2.2 心肌细胞焦亡指标对比

于对照组($P<0.05$)。见表3。

心衰组的 Caspase-1 蛋白、Caspase-4 蛋白相对表达水平高

表3 心肌细胞焦亡指标对比(均数±标准差)

Table 3 Comparison of cardiomyocyte scortosis indexes (mean ± standard deviation)

Groups	n	Caspase 1 protein	Caspase 4 protein
Heart failure group	115	11.86± 1.67 [#]	18.72± 2.14 [#]
Control group	115	1.26± 0.13	1.89± 0.22

Note: compared with the Control group, [#] $P<0.05$.

2.3 铁死亡指标对比

Spearsman 相关分析显示缺血性心力衰竭与 miR-92a、

心衰组的铁调素含量 (47.82 ± 8.04 ng/mL) 高于对照组 (18.24 ± 3.33 ng/mL)($P<0.05$)。

miR-130a、Caspase-1、Caspase-4、铁调素存在正向相关性($P<0.05$)。见表4。

2.4 相关性分析

表4 老年缺血性心力衰竭的心脏 DNA 甲基化编码重编程与心肌细胞焦亡、铁死亡的关联性(n=230)

Table 4 Association between cardiac DNA methylation coding reprogramming and cardiomyocyte pyrodeath and ferroptosis in elderly patients with ischemic heart failure (n=230)

Items	miR-92a	miR-130a	Caspase-1	Caspase-4	Hepcidin
r	0.644	0.592	0.611	0.563	0.656
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

2.5 影响因素分析

Caspase-4、铁死亡为导致缺血性心力衰竭发生的重要因素

Logistic 回归分析显示:miR-92a、miR-130a、Caspase-1、($P<0.05$)。见表5。

表5 老年缺血性心力衰竭发生的多因素分析(n=230)

Table 5 Multivariate analysis of the incidence of ischemic heart failure in the elderly (n=230)

Items	B	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						Lower limit	Upper limit
miR-130a	0.359	0.176	4.148	0.022	1.499	1.431	1.578
IL-2	0.931	0.039	5.774	0.006	1.097	1.017	1.183
miR-92a	0.583	0.232	6.093	0.003	1.442	1.053	1.994
IL-10	0.733	0.343	3.883	0.036	1.093	1.003	1.899
Hepcidin	0.891	0.1432	6.933	<0.001	1.753	1.111	2.848

3 讨论

缺血性心力衰竭在临床上较常见,尤其多发于老年人,多为心血管疾病的终末阶段,具有较高致残率与死亡率^[12,13]。缺血性心力衰竭的病理基础为:炎症因子作用于不稳定动脉粥样斑块破裂,增强了血小板的活化、聚集、粘附能力^[14]。现代研究表明:DNA 甲基化是自然界中广泛存在的一种基因天然修饰方式,在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,以 S2 腺苷甲硫氨酸为甲基供体,胞嘧啶的嘧啶环第 5 位碳原子上添加 1 个甲基,从而转变成甲基胞嘧啶^[15,16]。DNA 甲基化具有重要的生物学意义,并具有开关基因的表达活性,可实现遗传稳定。

本研究显示:心衰组心脏 DNA 甲基化编码重编程指标

-miR-92a、miR-130a 相对表达水平高于对照组。表明老年缺血性心力衰竭患者多存在心脏 DNA 甲基化编码重编程情况。这一结果与 Pepin ME 等人^[17]的报道具有一致性。进一步分析可知:miRNA 阻碍 mRNA 翻译,或积极作用于靶 mRNA 降解,并参与细胞生长、凋亡、迁移等过程。miR-92a、miR-130a 作为反映心脏 DNA 甲基化编码重编程的重要指标,调控多种心血管疾病。但过度表达 miR-92a、miR-130a 将会造成大量成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,并参与动脉粥样硬化发生和发展,其在房颤患者心耳组织中的表达上调^[18,19];心衰组的 Caspase-1 蛋白、Caspase-4 蛋白相对表达水平高于对照组,表明老年缺血性心力衰竭患者多存在心肌细胞焦亡情况。这一结果与 Merkle S 等人^[20]的报道具有一致性。进一步分析可知:心脏在病理因素的刺激下可表现出多种病理状况,如心肌梗死、心肌肥厚、心肌

缺血和高血压等,从而诱发老年缺血性心力衰竭的发生^[21,22]。心肌细胞焦亡广泛参与了心血管疾病的发生发展,包括细胞凋亡和细胞坏死,其以细胞膜破裂为特征,细胞焦亡的形成机制可分为 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 介导的非典型细胞焦亡、Caspase-1 介导的经典细胞焦亡^[23,24]。细胞焦亡参与了心血管疾病的发生发展,其能诱导心肌细胞强烈的炎症反应^[25]。有 1/3 左右的缺血性心力衰竭患者合并贫血,重度心衰患者这一比例可在 1/2 以上。缺血性心力衰竭伴贫血的原因很多,包括铁元素缺乏、红细胞生成素合成减少、骨髓造血功能障碍、红细胞生成素抵抗等^[26]。本研究显示心衰组的铁调素含量高于对照组,表明老年缺血性心力衰竭患者多伴有铁死亡情况。这一结果与 Li Y 等人^[27]的报道具有一致性。进一步分析可知:缺血性心力衰竭引起炎症反应,增加了网状内皮系统铁的储留,导致铁的吸收减少。铁死亡的发生可导致铁转运蛋白的降解增加,抑制肝细胞和巨噬细胞铁的释放,并可恶化心血管疾病患者的病情^[28,29]。

本研究最后经 Spearsman 相关分析显示缺血性心力衰竭与 miR-92a、miR-130a、Caspase-1、Caspase-4、铁调素存在正向相关性;Logistic 回归分析显示 miR-92a、miR-130a、Caspase-1、Caspase-4、铁调素为导致缺血性心力衰竭发生的重要因素。这一结果与 Fang X 等人^[30]以及 Bain CR^[31]等人的报道具有一致性。进一步分析可知:从机制上分析,DNA 甲基化包括 CpG 岛甲基化程度升高、基因组 DNA 甲基化水平降低,特别是基因启动子区的 CpG 岛为非甲基化状态,当发生甲基化时可导致基因表达减少或缺失。DNA 的甲基化水平与心血管疾病患者的病情、预后存在相关性,心脏中特异性敲除 DNA 甲基化酶基因可以导致心肌细胞肌节的排列紊乱与心肌细胞间质纤维化,在加速心力衰竭过程中,将导致心室壁变薄^[32]。miR-92a 在心血管疾病中起着预防炎症浸润、调节自噬、参与免疫反应等作用。miR-92a 可抑制 ERG 基因(ETS-related gene)相关基因的表达,进而造成心肌细胞复极延缓,最终延长 QT 间期^[33]。研究发现:在缺氧心肌细胞中 miR-130a 表达显著增加,其下调可有效保护心肌细胞免受缺氧触发的细胞凋亡。miR-130a 也参与了 h/r 诱导的原代大鼠心肌细胞损伤,miR-130a 表达的抑制增加了 ATG14 和 BECLIN1 的水平,从而增加了大鼠心肌细胞的自噬和抑制凋亡^[34]。Caspase-1 蛋白、Caspase-4 蛋白影响细胞膜通透性以及细胞焦亡,二者均可结合于脂质,于细胞膜形成小孔,进而诱导细胞焦亡,诱发心血管疾病的发生与发展。铁死亡的发生可增加巨噬细胞转铁蛋白的活动,增加胆固醇输出,减少细胞内铁,导致非泡沫细胞形成减少,增加心血管疾病的发生^[35]。本研究也存在一定不足,纳入对象的分组较少,关联性分析还不充分,将在后续研究中探讨。

总之,老年缺血性心力衰竭患者多伴有心脏 DNA 甲基化编码重编程与心肌细胞焦亡、铁死亡,后三者与缺血性心力衰竭的发生存在关联性,也是导致缺血性心力衰竭发生的重要因素。

参考文献(References)

- [1] Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 195-209
- [2] Hulot J S, Masurkar N. miRNA-Based Therapeutics for Heart Failure: Why Not?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1801-1803
- [3] 吴刚,余德龙,李磊,等.麝香通心滴丸对缺血性心力衰竭心肌纤维化和血管再生的影响机制[J].*中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 149-154
- [4] Hwang S Y, Kim K A, Choi O J. Predictive Factors on the Incidence of Heart Failure in Patients with Ischemic Heart Disease: Using a 10-Year Population-Based Korea National Health Insurance Cohort Data[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22): 113-119
- [5] Abdissa S G. Predictors of incident heart failure in a cohort of patients with ischemic heart disease[J]. *Pan Afr Med J*, 2020, 35(9): 45-49
- [6] Abdissa S G, Deressa W, Shah A J. Incidence of heart failure among diabetic patients with ischemic heart disease: a cohort study [J].*Int J Mol Sci*, 2020, 20(1): 181-188
- [7] Arenas D J, Beltran S, Zhou S, et al. Cocaine, cardiomyopathy, and heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19795-19799
- [8] Baltrūnienė V, Rinkūnaitė I, Bogomolovas J, et al. The Role of Cardiac T-Cadherin in the Indicating Heart Failure Severity of Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(1): 1113-1119
- [9] Battaglini D, Robba C, Lopes Da Silva A, et al. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 163-167
- [10] Brenner M I, Rosenblum H R, Burkoff D. Pathophysiology and Advanced Hemodynamic Assessment of Cardiogenic Shock [J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2020, 16(1): 7-15
- [11] Chan M Y, Efthymios M, Tan S H, et al. Prioritizing Candidates of Post-Myocardial Infarction Heart Failure Using Plasma Proteomics and Single-Cell Transcriptomics [J]. *Circulation*, 2020, 142 (15): 1408-1421
- [12] Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1315-1341
- [13] Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 8 (1): 222-237
- [14] Kim J H, Sunkara A, Varnado S. Management of Cardiogenic Shock in a Cardiac Intensive Care Unit[J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2020, 16(1): 36-42
- [15] Langseth M S, Andersen G, Husebye T, et al. Neutrophil extracellular trap components and myocardial recovery in post-ischemic acute heart failure[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0241333
- [16] Lee S, Oh J, Kim H, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease [J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2020, 7(3): 1125-1129
- [17] Pepin ME, Ha CM, Crossman DK, et al. Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 371-386
- [18] Nagoshi T. Major Influence of Diabetes on Hospitalization for Heart Failure in Patients With Ischemic Heart Diseases [J]. *Circ J*, 2020, 84 (3): 382-383
- [19] Nair N, Gongora E. Stem cell therapy in heart failure: Where do we

- stand today?[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165489
- [20] Merkle S, Frantz S, Schön MP, et al. A role for caspase-1 in heart failure[J]. *Circ Res*, 2007, 100(5): 645-53
- [21] Napoli C, Benincasa G, Donatelli F, et al. Precision medicine in distinct heart failure phenotypes: Focus on clinical epigenetics [J]. *Am Heart J*, 2020, 224(6): 113-128
- [22] Nishimura M, Bhatia H, Ma J, et al. The Impact of Substance Abuse on Heart Failure Hospitalizations [J]. *Am J Med*, 2020, 133 (2): 207-213
- [23] Paolillo S, Scardovi A B, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(2): 27-34
- [24] Teerlink J R, Diaz R, Felker G M, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2160-2171
- [25] Yurista S R, Matsuura T R, Silljé H H W, et al. Ketone Ester Treatment Improves Cardiac Function and Reduces Pathologic Remodeling in Preclinical Models of Heart Failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(1): e007684
- [26] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Transl Res*, 2021, 228(5): 109-125
- [27] Li Y, Feng D, Wang Z, Zhao Y, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2284-2299
- [28] Akodad M, Schurtz G, Adda J, et al. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock[J]. *Arch Cardio-vasc Dis*, 2019, 112(12): 773-780
- [29] Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(1): 25-33
- [30] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7): 2672-2680
- [31] Bain CR, Ziemann M, Kaspi A, et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2468-2478
- [32] Elgendy I Y, Mahtta D, Pepine C J. Medical Therapy for Heart Failure Caused by Ischemic Heart Disease [J]. *Circ Res*, 2019, 124(11): 1520-1535
- [33] Frangogiannis N G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117-146
- [34] Heyse A, Manhaeghe L, Mahieu E, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency [J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6 (6): 1331-1333
- [35] Seferovic P M, Ponikowski P, Anker S D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1169-1186

(上接第 841 页)

- [23] Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 36(3): 171-198
- [24] Petri BJ, Klinge CM. Regulation of breast cancer metastasis signaling by miRNAs[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 837-886
- [25] Meškytė EM, Keskis S, Ciribilli Y. MYC as a Multifaceted Regulator of Tumor Microenvironment Leading to Metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7710
- [26] Tang Q, Chen J, Di Z, et al. TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness via the Wnt/ β -catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 232-241
- [27] Ramos I, Stamatakis K, Oeste CL, et al. Vimentin as a Multifaceted Player and Potential Therapeutic Target in Viral Infections [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4675
- [28] Corso G, Figueiredo J, De Angelis SP, et al. E-cadherin deregulation in breast cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 5930-5936
- [29] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165
- [30] Huang Y, Zhang H, Wang L, et al. MiR-613 inhibits the proliferation, migration, and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by directly targeting TAGLN2[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 494503