

· 论 著 ·

血浆 miR-21 和 TGF- β_1 水平在心肌梗死后与心室重构的关系*

何凤屏¹, 徐 新¹, 张社兵¹, 陈宝峰¹, 马占忠¹, 袁书国¹, 黄秀颜¹, 刘凤莲¹, 范世平², 肖 政², 吴东南²
(汕头大学医学院附属粤北人民医院:1. 心血管研究所;2. 中医科 512026)

摘要:目的 探讨心肌梗死患者 microRNA-21(miR-21)和转化生长因子(TGF- β_1)的表达水平,以及调控心肌梗死后心室重构发生的作用机制。方法 选取 200 例临床和心电图确诊为心肌梗死患者血浆和 100 例健康体检人群血浆,分别采用荧光定量 PCR 检测各组血浆 miR-21 和 TGF- β_1 的表达水平。结果 与健康对照组比较,心肌梗死患者血浆 miR-21 的表达在心肌梗死后第 3 天、第 7 天、第 14 天,分别为 0.74 ± 0.21 vs. 2.62 ± 0.23 , vs. 3.67 ± 0.25 , vs. 4.13 ± 0.27 , $P < 0.05$;心肌梗死患者血浆 TGF- β_1 的表达在心肌梗死后第 3 天、第 7 天、第 14 天,分别为 0.98 ± 0.18 vs. 2.35 ± 0.24 , vs. 3.67 ± 0.25 , vs. 4.13 ± 0.27 , $P < 0.05$ 。心肌梗死患者血浆 miR-21 和 TGF- β_1 随着心肌梗死后心功能变化表达上调。血浆 miR-21 和 TGF- β_1 mRNA 与左心室舒张末内径呈正相关($r = 0.757, 0.701, P < 0.05$)。结论 心肌梗死患者血浆 miR-21 和 TGF- β_1 表达上调,miR-21 和 TGF- β_1 参与调控心肌梗死后的心室重构。

关键词:心肌梗死; 心室重构; microRNA-21; 转化生长因子- β_1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)18-2513-04

The expression levels of miR-21 and TGF- β_1 in cardiac remodelin affer myocardial infarction*

HE Fengping¹, XU Xin¹, ZHANG Shebing¹, CHEN Baofeng¹, MA Zhanzhong¹, YUAN Shuguo¹,
HUANG Xiuyan¹, LIU Fenglian¹, FAN Shiping², XIAO Zheng², WU Dongnan²

(1. The Cardiovascular Research Institute, Affiliated Yuebei People's Hospital of the Shantou University, Guangdong 512026, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Yuebei People's Hospital of the Shantou University, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

Abstract: Objective To detect the change of exression level of plasma microRNA-21(miR-21) and TGF- β_1 in cardiac remodelein affer acute myocardial infarction (AMI) of the pateins. **Methods** 200 pateints with AMI and 100 normal controls (age, sex matched) were enrolled. Blood samples were obtained from the normal controls and patients with AMI on the 3 days, 7 days and 14 days. Real-time PCR was developed to detect the expression of miR-21 and TGF- β_1 in plasma. **Results** The expression of miR-21 was significantly up-regulation in the 3 days, 7 days and 14 days in MI group than that entrol group, 0.74 ± 0.21 vs. 2.62 ± 0.23 , vs. 3.67 ± 0.25 , vs. 4.13 ± 0.27 up-regulation in the 3 days, 7 days and 14 days in MI group than that entrol group, 0.98 ± 0.18 vs. 2.35 ± 0.24 , vs. 3.67 ± 0.25 , vs. 4.13 ± 0.27 , $P < 0.05$, respectively. The expression of miR-21 and TGF- β_1 were up-regulation with the change of cardiac function. Positive relationship between miRNA-21 expression and LVDd ($r = 0.757, P < 0.05$); Positive relationship between TGF- β_1 mRNA expression and LVDd ($r = 0.701, P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-21 and TGF- β_1 were up-regulation in cardiac remodelein affer AMI of the pateins, which involved in regulation in cardiac remodelein affer AMI.

Key words: myocardial infarction; cardiac remodeling; microRNA-21; TGF- β_1

心力衰竭是急性心肌梗死(AMI)最严重的并发症之一,发病凶险,致残率和致死率均高,目前认为心肌梗死后发生心室重构是具有一定临床意义的。miRNA(miR)是一类非编码的小分子 RNA,通过抑制靶基因的翻译过程,参与许多重要的生物学过程^[1]。miR 具有组织特异性,并在循环血中稳定表达,越来越多的 miR 已成为疾病早期诊断、监测复发的标志物和治疗靶点。有研究表明,在 miR 心肌梗死后的病理过程中起着重要的调节作用^[2]。过表达 miR-21 通过调节信号传导通路诱导的心肌细胞凋亡,促进心室重构^[3]。本研究以本院患心肌梗死的住院患者为研究基础,观察心肌梗死过后心室重构过程中血浆 miR-21 和 TGF- β_1 表达水平,并探讨其发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 5 月至 2015 年 9 月在本院心血管内科住院患者 200 例,其中,男 130 例,女 70 例,年龄 48~68

岁。根据心肌梗死全球统一定义的第 1 条诊断标准^[4]:心脏化标志物(最好是肌钙蛋白)增高或增高后降低,至少有 1 次数值超过参考值上限的 99 百分位值,并有以下至少 1 项心肌缺血证据:缺血症状;提示新的心肌缺血的心电图变化,即新的 ST 段改变或左束支传导阻滞;心电图出现病理性 Q 波;影像学证据提示,新的活力心肌丧失或新的区域性心壁运动异常。对照组选择 100 例本院健康体检人群,其中,男 50 例,女 50 例,年龄 45~65 岁。

1.2 仪器与试剂 RNA 反转录试剂盒和 SYBR 试剂(日本 TAKARA 公司);化学修饰的 miR-21 mimic(上海吉玛生物有限公司);实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)仪(美国 BIO 公司);蛋白提取试剂盒(碧云天);TGF- β_1 检测试剂盒(上海生工生物科技有限公司)。

1.3 方法

* 基金项目:广东省自然科学基金资助项目(S2013010014642);广东省中医药局科研课题(20151106)。

作者简介:何凤屏,女,教授,主要从事分子生物学方面的研究。

1.3.1 血浆中miR的提取和检测 心肌梗死患者在发病入院后第3天、第7天、第14天采血3mL(EDTA抗凝)离心后,应用mircute miR提取分离试剂盒(北京天根公司)提取血浆中miR。应用美国BIO公司的实时荧光定量PCR仪检测血浆中miR-21的表达量,用TAKARA反转录试剂盒,利用茎环结构引物特异性反转miR-21和U6。第一步引物退火,去2gRNA与1LmiR-21(100mg/L)和1LU6(100mg/L)特异性茎环结构引物混合,反应条件为70℃10min,4℃10min。第二步合成cDNA第1链,在混合物中分别加入10×buffer、2LMgCl₂(20.8mol/L)、1L反转录酶,补水至20L,充分混匀,反应条件为37℃1h,4℃10min。生成的cDNA取1L,与10L×SYBR混合,再加入7L水和1L上、下游引物,混匀为20L反应体系,反应条件为95℃5min,95℃15s,60℃60s,40个循环。miR-21的表达水平用C_q值(荧光信号达到设定阈值所经的循环数)表示,U6作为内参。引物序列,见表1。

表1 目的基因茎环引物及PCR引物序列

引物名称	序列(5'~3')
miR-21 反转录	GTCGTATCCAGTGCCTGCGTGGAGTCG GCAATTGCACTGGATAACGACTAACAT
U6 反转录	CGCTTCACGAATTTCGCGTGTCA
miR-21 qRT-PCR	上游: TAGCTTATCAGACTGATGTTGA 下游: AGTGCGTGTGTTG
U6 qRT-PCR	上游: GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT 下游: CGCTTCACGAATTTCGCGTGTCA

1.3.2 实时荧光定量PCR检测外周血中TGF-β₁mRNA 心肌梗死患者在发病入院后第3天、第7天、第14天采血3mL(EDTA抗凝)离心后,应用RNA提取分离试剂盒(北京天根

公司)提取血浆中TGF-β₁mRNA。实时荧光定量PCR技术是指在PCR反应体系中加入荧光基团,利用荧光信号积累实时监测整个PCR进程,最后通过标准曲线对未知模板进行定量分析的方法。引物设计:根据GeneBank提供的TGF-β₁mRNA序列(GeneBank号:AF277993)和GAPDH序列(GeneBank号:AY399813)由上海生工生物科技有限公司设计并提供。目的基因TGF-β₁引物:上游(5'~3')F:GACGCTGAATGGCTCTCAGA,下游(5'~3')R:GGACCTGC TAACCAG-GCT,扩增片段长度为176bp;内参基因GAPDH引物:上游(5'~3')F:ACCACCATGG AGAAGGCCGG,下游(5'~3')R:ACAACTTTGG CATTGTG,扩增片段长度为205bp。

1.3.3 总RNA的提取 取3mL(EDTA抗凝)离心后放置于1.5mL离心管(RNase-Free)中,然后加入1mLTrizol,颠倒混匀后,室温放置5min,使其充分裂解,最后放入-80℃冰箱保存备用;将所有冰箱里的标本取出室温解冻后,12000r/min离心5min,弃沉淀;加入200μL氯仿(4℃预冷),颠倒混匀后室温放置15min,4℃12000r/min离心15min;吸取上层水相至另一离心管(RNase-Free)中,加入0.5mL异丙醇(-20℃预冷)颠倒混匀数次,室温放置5~10min,4℃12000r/min离心10min,弃上清,RNA沉于管底;加入75%乙醇(-20℃预冷),温和振荡离心管,悬浮沉淀,4℃8000r/min离心5min,尽量弃上清;室温晾干或真空干燥5~10min,最后加入50μL DEPC处理的H₂O,适当混匀,离心备用。

1.4 心肌梗死患者左心室功能的临床资料 采用心脏超声心动图检查各组的左心室射血分数、左心室舒张末内径、左心室舒张末容积、左心室后壁厚度、舒张末室间隔厚度、左心室质量指数的变化以及与心肌梗死后不同时间段变化的相关性,证实在不同时期MI后重构演变的表达及影响心功能异常变化,笔者采用心脏超声心动图检查各组左心室功能变化,见表2。

表2 各组心肌梗死后左心室功能变化(±s)

组别	左心室射血分数 (mL)	左心室舒张末内径 (mm)	左心室舒张末容积 (mm)	左心室后壁厚度 (mm)	舒张末室间隔厚度 (mm)
健康对照组	0.78±0.08	47.1±2.8	74.7±12.2	7.9±0.6	8.2±0.7
急性心肌梗死后第3天组	0.35±0.13*	72.2±4.6*	127.5±47.6*	8.2±0.7	8.8±0.8
急性心肌梗死后第7天组	0.42±0.14*	68.3±3.5*	112.0±43.9*	11.9±1.3#	11.2±1.1#
急性心肌梗死后第14天组	0.56±0.16*	58.5±3.4#	93.4±41.4*	14.8±1.7△	15.1±1.5△

注:与健康对照组比较,*△# P<0.05。

表2显示,在心肌梗死后发生的第3天心肌严重缺血,发生左心室射血分数减少,左心室舒张末内径扩大,左心室舒张末容积升高;在心肌梗死后第7天心肌严重缺血略有改善,左心室射血分数仍显示减少,左心室舒张末内径仍扩大,左心室舒张末容积升高,左心室后壁厚度和舒张末室间隔厚度显示增厚;在心肌梗死后发生的第14天,心肌缺血有明显改善,左心室射血分数有所升高,左心室舒张末内径仍显示扩大,左心室舒张末容积升高,左心室后壁厚度和舒张末室间隔厚度显示明显增厚,左心室质量指数明显增加。

1.5 统计学处理 采用SPSS12.0统计软件进行分析,试验数据以±s表示,2组间均数比较采用t检验;多组均数间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用LSD-t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 心肌梗死患者左心室功能的变化 入选心肌梗死患者左

心室功能的临床资料见表2。心肌梗死后在不同的时间段心功能发生变化。在心肌梗死后发生的第3天心肌严重缺血,发生左心室射血分数明显减少、左心室舒张末内径扩大、左心室舒张末容积升高,与健康对照组比较,心肌梗死后第3天的心功能变化差异有统计学意义(P<0.05);在心肌梗死后发生的第7天心肌严重缺血略有改善,但是左心室射血分数减少、左心室舒张末内径扩大、左心室舒张末容积升高、左心室后壁厚度和舒张末室间隔厚度与第3天比较显示增厚(P<0.05),与健康对照组比较,心肌梗死后第7天的心功能变化差异有统计学意义(P<0.05);在心肌梗死后发生的第14天心肌缺血有明显改善,左心室射血分数仍未达到正常水平、左心室舒张末内径扩大、左心室舒张末容积升高,左心室后壁厚度和舒张末室间隔厚度分别与第3天和第7天比较显示明显增厚(P<0.05),与健康对照组比较,心肌梗死后第14天的心功能变化差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 心肌梗死后第 3 天、第 7 天和第 14 天血浆 miR-21 和 TGF- β_1 mRNA 表达 miR-21 和 TGF- β_1 mRNA 在心肌梗死后发生的第 3 天、第 7 天、第 14 天表达上调(详见表 3),各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组比较,心肌梗死后发生的第 3 天 miR-21 表达上调(0.74 ± 0.21 vs. 2.62 ± 0.23 , $P<0.05$)、心肌梗死后发生的第 7 天 miR-21 表达上调(0.74 ± 0.21 vs. 3.67 ± 0.25 , $P<0.05$)、心肌梗死后发生的第 14 天 miR-21 表达上调(0.74 ± 0.21 vs. 4.13 ± 0.27 , $P<0.05$)。TGF- β_1 mRNA 在心肌梗死后发生的第 3 天、第 7 天、第 14 天表达与健康对照组比较,心肌梗死后发生的第 3 天 TGF- β_1 mRNA 表达上调(0.98 ± 0.18 vs. 2.35 ± 0.24 , $P<0.05$)、心肌梗死后发生的第 7 天 TGF- β_1 mRNA 表达上调(0.98 ± 0.18 vs. 3.12 ± 0.28 , $P<0.05$)、心肌梗死后发生的第 14 天 TGF- β_1 mRNA 表达上调(0.98 ± 0.18 vs. 3.96 ± 0.31 , $P<0.05$)。

表 3 两组心肌梗死患者血清 miR-21、TGF- β_1 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	miR-21	TGF- β_1 mRNA
健康对照组	0.74 ± 0.21	0.98 ± 0.18
急性心肌梗死后第 3 天组	$2.62\pm0.23^*$	$2.35\pm0.24^*$
急性心肌梗死后第 7 天组	$3.67\pm0.25^*\triangle$	$3.12\pm0.28^*\triangle$
急性心肌梗死后第 14 天组	$4.13\pm0.27^{*\#}$	$3.96\pm0.31^{*\#}$

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与急性心肌梗死后第 3 天组比较, $^*\triangle P<0.05$ 。

2.3 心肌梗死患者左心室舒张末内径与血浆 miR-21 表达的相关性 血浆 miR-21 表达水平与左心室舒张末内径呈正相关($r=0.757$, $P<0.05$),差异有统计学意义,见图 1。

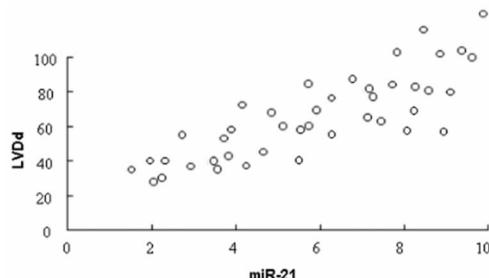


图 1 血浆 miR-21 表达水平与左心室舒张末内径关系散点图

2.4 心肌梗死患者左心室舒张末内径与血浆 TGF- β_1 mRNA 表达的相关性 血浆 TGF- β_1 mRNA 表达水平与左心室舒张末内径呈正相关($r=0.701$, $P<0.05$),差异有统计学意义,见图 2。

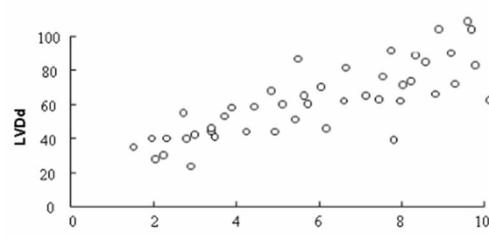


图 2 血浆 TGF- β_1 mRNA 表达水平与左心室舒张末内径关系的散点图

3 讨 论

miRNAs 是一类长度约 22 个核苷酸的非编码小 RNA,作为基因转录和表达的调节者,参与众多疾病的发病过程。microRNA 是近几年研究的热点,已有大量研究表明,miRNAs 在不同疾病及病理进程中具有特定的表达谱,并可稳定表达于外周循环血液中,这些特点使 miRNAs 可作为肿瘤、自身免疫性疾病、炎性反应等多种疾病诊断及预后判断的重要生物指标^[5]。miRNAs 在心血管疾病诊疗中的作用也逐渐受到人们的重视,血浆/血清中 miRNA 在心血管疾病有望成为早期诊断的重要标志物^[6]。在心血管领域 miR-21 与心肌细胞肥厚、血管平滑肌细胞增殖及心肌梗死后重构相关^[7-8]。有研究发现,在健康成年人中 miR-21 的表达与年龄呈负相关,未成年人及婴儿心脏中 miR-21 的表达水平要高于成年人^[9]。本文观察到 miR-21 在心肌梗死后的第 3 天、第 7 天、第 14 天的表达均显著增高,明显高于健康对照组($P<0.05$),提示与心肌梗死后发生心室重构可能存在相关关系^[8-9]。Roy 等^[10]心肌缺血再灌注的研究发现,miR-21 的靶基因是人类第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)miR-21 在心肌成纤维细胞内通过转录后下调 PTEN 表达水平,进而通过 TEN-Akt 途径,介导 TGF 和金属基质蛋白酶的表达上调,参与心肌梗死后梗死区域胶原代谢及心室重构。Yin 等^[11]发现小鼠心肌梗死 24 h 后,心肌梗死区 miR-21 表达显著上调。Cheng 等^[12]在心肌梗死的小鼠模型中证实 miR-21 也参与调控心肌细胞肥大,促进心室重构。

TGF- β 是一类多功能的细胞因子,包括 3 种不同亚型(TGF- β_1 、 β_2 和 β_3),其中 TGF- β_1 生物学功能最重要。TGF- β_1 在心肌梗死后的不同时相的作用是不同的。心肌梗死后,非梗死区的 TGF- β_1 、T β R I、T β R II 和 TAK1 表达水平显著升高,可能是心肌梗死后心肌细胞肥大的刺激作用,导致心肌肥厚和心室重构的发生。新的研究表明,miR-21 在心室重构的病理生理过程中可能起着十分重要的作用,miR-21 可通过调节 TGF- β 受体 III(TGF- β R III)的表达调控心脏结构重构^[9]。本文中 TGF- β_1 表达在心肌梗死后的不同时期均高于健康对照组($P<0.05$),提示 TGF- β_1 在心肌梗死后的心肌代偿性肥厚和心室重构中起到重要作用。

本研究发现,miR-21、TGF- β_1 在心肌梗死后发生的第 3 天、第 7 天、第 14 天表达上调,分别高于健康对照组($P<0.05$);随着心肌梗死发病后的时间延长,各组的心功能也发生变化。在心肌梗死后发生的第 3 天心肌严重缺血,以左心室射血分数明显减少为主、在心肌梗死后第 7 天是以左心室舒张末内径扩大等变化为主;在心肌梗死后第 14 天左心室舒张末内径扩大、左心室后壁和舒张末室间隔增厚为主。提示 miR-21、TGF- β_1 在心肌梗死后表达上调,与心肌梗死后发生心功能变化,包括与 NYHA 心功能分级和超声心动图指标之间存在着明显的相关性。其病理生理机制十分复杂,存在着神经内分泌的激活和心室重构,心室容量和压力负荷增加,血液动力学异常,心室壁张力增加。由于交感神经系统、肾素、血管紧张素系统及循环内分泌激活,水钠潴留,心肌受损和心室肌细胞数量和心肌间质组织细胞数量、质量和排列方式的改变,肌浆网 Ca^{2+} 通道活性及数目减少,心肌收缩耦联过程发生变化,心肌收缩性和顺应性下降,心腔扩大,导致心肌梗死后患者存在着心室重构^[13]。本文对 miR-21、TGF- β_1 在心肌梗死后发生的心功能变化进行相关分析,miR-21、TGF- β_1 分别与左心室舒张末内径呈正相关(相关系数分别为 $r=0.757$ 、 0.701 , $P<0.05$),

且调整了心肌梗死相关危险因素(如性别、年龄、高血压、糖尿病等因素)后,血浆miR-21、TGF- β_1 水平分别与左心室舒张末内径呈正相关,提示血浆miR-21、TGF- β_1 参与心肌梗死后患者心室重构,可作为心肌梗死后患者心室结构重构标志物,与现有miR-21、TGF- β_1 可调控心室重构进展等研究结果具有一致性。以上结果还体现miR-21和TGF- β_1 参与心肌梗死后心脏损伤和修复过程,TGF- β 信号通路是调控成纤维细胞的增殖与分化的主要信号通路,提示成纤维细胞的增殖与分化在心肌梗死后的心脏重构过程中扮演重要角色^[14]。

综上所述,笔者的试验结果证实,miR-21和TGF- β_1 mRNA在不同时期心肌梗死后重构演变的表达及影响心功能异常变化,可作为监测心室重构进展的一种新的危险生物标志物,为有效预防心肌梗死后心室重构提供了新的思路和治疗新靶点^[15-16]。

参考文献

- [1] Vogel B, Keller A. Refining diagnostic microRNA signatures by whole-miRNome kinetic analysis in acute myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2013, 59(2): 410-418.
- [2] Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J]. Circulation, 2010, 121(8): 1030-1032.
- [3] 唐艳,王梦洪.微小RNA-21对乳鼠心肌细胞凋亡及磷酸脂酶-张力蛋白同源物/丝氨酸/苏氨酸激酶/叉头蛋白3a信号传导通路的影响[J].中华心血管病杂志,2013,41(2):135-142.
- [4] 中华心血管病杂志编辑委员会.推荐在我国采用心肌梗死全球统一定义[J].中华心血管病杂志,2008,36(10):867-869.
- [5] Mc Manus DD, Tanriverdi K, Lin H, et al. Plasma microRNAs are associated with atrial fibrillation and change after catheter ablation(the miRhythm study) [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(1): 3-10.
- [6] Liang J, Bai S, Su L, et al. A subset of circulating microRNAs is expressed differently in patients with myocardial infarction[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 243-247.
- [7] Toldo S, Das A, Mezzaroma E, et al. Induction of microRNA-21 with exogenous hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemic and inflammatory injury in mice[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(3): 311-320.
- [8] Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 predict left ventricular remodeling after ST-Elevation myocardial infarction [J]. Cardiolog, 2015, 132(4): 233-241.
- [9] Liang H, Zhang C, Ban T, et al. A novel reciprocal loop between microRNA-21 and TGF β RⅢ is involved in cardiac fibrosis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(12): 2152-2160.
- [10] Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: microRNA-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(1): 21-29.
- [11] Yin C, Salloum FN, Kukreja RC. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70 [J]. Circ Res, 2009, 104(5): 572-575.
- [12] Cheng Y, Zhu P, Yang J, et al. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 [J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(3): 431-439.
- [13] Dong S, Ma W, Hao B, et al. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 565-574.
- [14] Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(4): 600-606.
- [15] Li S, Fan Q, He S, et al. MicroRNA-21 negatively regulates Treg cells through a TGF- β_1 /Smad-independent pathway in patients with coronary heart disease[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(3): 866-878.
- [16] Yang Q, Yang K, Li A. MicroRNA-21 protects against ischemia-reperfusion and hypoxia-reperfusion-induced cardiocyte apoptosis via the phosphatase and tensin homolog/akt-dependent mechanism[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2213-2220.

(收稿日期:2016-03-16 修回日期:2016-05-24)

(上接第2512页)

- 54(2):443-451.
- [6] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [7] Porta C, De Amici M, Quaglini S, et al. Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma [J]. Ann Oncol, 2008, 19(2): 353-358.
- [8] Soresi M, Giannitrapani L, D'antonio F, et al. Interleukin-6 and its soluble receptor in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(16): 2563-2568.
- [9] 杨朝晖,高峰,张培会.重型肝炎内毒素与细胞因子及细胞免疫的相关性[J].实用医药杂志,2006,23(5):516-519.

- [10] Zou ZS, Li BS, Xu DP, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with Acute-on-Chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(2): 182-190.
- [11] Burra P, De Martin E, Senzolo M. Evaluation of graft and recipient risk factors in liver transplantation[J]. Digestive and Liver Disease Supplements, 2009, 3(4): 108-111.
- [12] 李清明,舒仁明,王家驷,等.血清白介素-6在诊断肝细胞肝癌中的临床价值研究[J].川北医学院学报,2011,26(3):251-253.

(收稿日期:2016-04-06 修回日期:2016-06-13)