

• 论 著 •

慢性心力衰竭患者血清 miR-21 表达水平与炎症因子、心功能分级和心肌重构的关系研究^{*}

马利辉, 孙明霞, 郭 娜

(邯郸市中心医院急诊外一科, 河北邯郸 056009)

摘 要:目的 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者血清微小 RNA-21(miR-21)表达水平与炎症因子、心功能分级和心肌重构的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月该院门诊收治的 CHF 患者 90 例作为 CHF 组, 同期在该院进行体检的健康人群 100 例作为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测两组研究对象血清中 miR-21 的表达水平, 根据 CHF 组血清 miR-21 表达量中位数将其分为高 miR-21 组、低 miR-21 组各 45 例。进一步检测各组研究对象的血清炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-17]、超声心功能参数[左室射血分数(LVEF)、右室射血分数(RVEF)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)]及心功能分级、超声心肌重构参数[左心室后壁厚度(LVPW)、左心室质量指数(LVMI)、左室重构指数(LVRI)]。分析 CHF 患者血清 miR-21 表达水平与炎症因子、心功能分级和心肌重构的相关性。结果 CHF 组血清中 miR-21 的表达量及 LVEF、RVEF、SV、CI 低于健康对照组, 且血清脑钠肽(BNP)、脑钠肽前体(NT-proBNP)、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-17 水平及 LVPW、LVMI、LVRI 明显高于健康对照组($P < 0.05$)。低 miR-21 组患者血清中 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-17 水平及 LVPW、LVMI、LVRI、心功能Ⅲ~Ⅳ级所占比例高于高 miR-21 组, 低 miR-21 组 LVEF、RVEF、SV、CI 低于高 miR-21 组($P < 0.05$)。相关性分析显示, CHF 患者血清中 miR-21 表达量与血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-17、心功能分级以及心肌重构参数 LVPW、LVMI、LVRI 均呈负相关, 而与心功能参数 LVEF、RVEF、SV、CI 呈正相关($P < 0.05$)。结论 CHF 患者血清中 miR-21 表达水平异常降低, 与机体炎症反应程度及心脏损伤程度直接相关, miR-21 可能参与 CHF 发生、发展并在辅助评估病情方面具有一定意义。

关键词:慢性心力衰竭; 微小 RNA-21; 炎症因子; 心功能分级; 心肌重构

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.007 **中图法分类号:**R541

文章编号:1673-4130(2020)17-2080-05 **文献标识码:**A

Study on the relationship between serum miR-21 expression and inflammatory factors, cardiac function classification and myocardial remodeling in patients with chronic heart failure^{*}

MA Lihui, SUN Mingxia, GUO Na

(Department of Emergency, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056009, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum microRNA-21 (miR-21) expression levels in patients with chronic heart failure (CHF) and inflammatory factors, cardiac function classification and myocardial remodeling. **Methods** A total of 90 CHF patients admitted to the outpatient clinic of this hospital from January 2017 to July 2019 were selected as the CHF group, and 100 healthy people who underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as the healthy control group. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression level of miR-21 in the serum of the two groups of subjects. According to the median serum miR-21 expression in the CHF group, they were divided into high miR-21 group and low miR-21 group with 45 cases in each group. The serum inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-17], ultrasonic cardiac function parameters [left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular ejection fraction (RVEF), stroke volume (SV), cardiac index (CI)] and cardiac function classification, ultrasonic myocardial remodeling

^{*} 基金项目: 河北省 2018 年度医学科学研究重点课题(20181690)。

作者简介: 马利辉, 女, 主治医师, 主要从事慢性心力衰竭相关研究。

本文引用格式: 马利辉, 孙明霞, 郭娜. 慢性心力衰竭患者血清 miR-21 表达水平与炎症因子、心功能分级和心肌重构的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(17): 2080-2084.

parameters [left ventricle posterior wall thickness (LVPW), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular remodeling index (LVRI)] were detected. The correlation between serum miR-21 expression level and inflammatory factors, cardiac function classification and myocardial remodeling were analyzed in CHF patients.

Results The expression of miR-21 and LVEF, RVEF, SV and CI in the CHF group were lower than those in the healthy control group, and the serum levels of brain natriuretic peptide (BNP), pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-17, LVPW, LVMI and LVRI were significantly higher than the healthy control group ($P < 0.05$). The proportions of serum hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-17 levels and LVPW, LVMI, LVRI, and heart function grades III to IV in the low miR-21 group were higher than those in the high miR-21 group. The serum levels of LVEF, RVEF, SV and CI in the low miR-21 group were lower than those in the high miR-21 group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the expression of miR-21 in the serum of CHF patients was correlated with serum hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-17, the cardiac function classification, and the myocardial remodeling parameters LVPW, LVMI and LVRI were negatively correlated, but positively correlated with cardiac function parameters LVEF, RVEF, SV and CI ($P < 0.05$).

Conclusion The abnormal decrease of miR-21 expression in the serum of CHF patients is directly related to the degree of inflammatory response and heart damage. It may participate in the development of CHF and has certain significance in assisting the evaluation of the disease.

Key words: chronic heart failure; microRNA-21; inflammatory factors; cardiac function classification; myocardial remodeling

慢性心力衰竭(CHF)是由心肌疾病、血流动力学负荷过大等多种病因所致的心肌损伤性疾病,最终导致心室泵血和(或)充盈能力下降,是临床老年患者死亡的主要病因之一^[1]。明确 CHF 发生、发展的根本原因是疾病治疗及最终预后优化的重要环节之一,但关于 CHF 发生的分子机制尚未完全明确。近年有研究发现微小 RNA(miR)在心血管系统疾病的进展中发挥重要作用^[2-3],miR-21 是其中的重要成员,已有研究发现其在妊娠期高血压合并心力衰竭^[4]、糖尿病心脏病^[5]患者中以及心肌损伤大鼠^[6]中均存在异常表达,并且与心肌损伤程度呈一定相关性,故推测 miR-21 可能与心力衰竭发生、发展过程存在一定关联,但相关研究目前涉及不多。CHF 患者存在不同程度的心功能异常,且存在着不同程度的炎性反应,本文以此为切入点探讨 CHF 患者血清 miR-21 表达水平与炎症因子、心功能状态的相关性,旨在明确 miR-21 在 CHF 病情进展中发挥的作用,为后续 CHF 的治疗提

供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月本院门诊收治的 CHF 患者 90 例作为 CHF 组,纳入标准:(1)符合中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]中对 CHF 的定义;(2)首次确诊并接受治疗,既往无自主及外院治疗史;(3)年龄 >18 岁且 <80 岁;(4)认知功能正常、配合相关检查。排除标准:(1)既往有心脏手术史;(2)合并急性感染性心内膜炎等心脏疾病;(3)合并先天性心脏病;(4)合并严重肝、肾功能不全;(5)合并恶性肿瘤性疾病。另取同期在本院进行体检的心功能正常的健康体检者 100 例作为健康对照组,两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。入组人员均签署知情同意书。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组研究对象一般资料比较

组别	n	性别(男/女,n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	生活习惯(n)	
					吸烟	饮酒
CHF 组	90	51/39	64.38 $\pm$ 9.71	24.02 $\pm$ 2.85	49	62
健康对照组	100	56/44	64.10 $\pm$ 8.96	23.97 $\pm$ 2.61	46	67
χ^2/t		0.009	0.207	0.126	1.201	0.078
P		0.926	0.418	0.45	0.273	0.781

1.2 血清 miR-21 表达水平检测及二次分组 入组后(CHF 组患者尚未接受药物干预、健康对照组体检当

日),留取两组受试者的空腹静脉血标本约 5.0 mL,2 h 内进行高速离心(5 000 r/min、15 min)并提取血清,采

用实时荧光定量 PCR 检测 miR-21 的表达量。使用 RNA 提取试剂盒抽提血液标本中的总 RNA、采用 cDNA 第一链合成试剂盒反转录合成 cDNA 并冻存于 -20 ℃。miR-21 引物序列为 5'-AGCTGGATGCTG-GCATGAT -3', 3'-CTGTAAGCTGAAGTCGAAG-5'; 以 U6 基因作为内参基因,U6 正向引物:5'-CGCTTCG-GCAGCACATATAC -3', 反向引物: 5'-AAATATG-GAACGCTTCACGA -3'。使用 miRNA 实时荧光定量 PCR 检测试剂盒进行检测,反应条件:95 ℃ 20 s,60 ℃ 35 s;反应体系:cDNA 2 μL、miRNA qPCR premix 10 μL、特异性上游引物 0.4 μL、通用下游引物 0.4 μL、ddH₂O 7.2 μL。扩增 miRNA-21,根据 2^{-ΔΔCt} 法计算 miRNA-21 的相对表达量, -ΔΔCt_{miRNA-21} = ΔCt_{miRNA-21} - ΔCt_{U6},每个样品重复检测 3 次。根据 CHF 组患者血清 miR-21 表达量的中位数,将 90 例 CHF 患者分为高 miR-21 组、低 miR-21 组各 45 例。

1.3 心力衰竭指标比较 血清脑钠肽(BNP)、脑钠肽前体(NT-proBNP)检测采用化学发光法,采用全自动生化分析(美国贝克曼库尔特科技有限公司,型号: AU5800)对血清 BNP、NT-proBNP 水平进行检测。

1.4 血清炎症因子水平检测 另取各组研究对象的外周静脉血标本并分离血清(具体方法同 1.2),采用酶联免疫吸附检测其中炎症因子的水平,包括超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-17。酶联免疫吸附试剂盒购自上海西唐生物科技公司。

1.5 超声心脏指标检测 入组后(CHF 组患者尚未接受药物干预、健康对照组体检当日),采用美国 GE 公司 Vivid7 全数字彩色多普勒超声诊断仪检测各组研究对象的心脏功能参数,包括左室射血分数(LVEF)、右室射血分数(RVEF)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)。同时采用美国纽约心脏病学会(NY-HA)心功能分级评估研究对象的整体心功能状态,包括Ⅰ~Ⅳ级,随分级增加,患者心脏功能下降,其中Ⅲ~Ⅳ级为重度心功能下降。采用实时三维超声心动图检测心肌重构参数,包括左心室后壁厚度

(LVPW)、左心室质量指数(LVMI)、左室重构指数(LVRI)。

1.6 统计学处理 采用统计软件 SPSS20.0 对文中数据进行处理。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。miR-21 与连续变量的线性相关性采用 Pearson 相关分析,与等级资料的相关性采用 Spearman 相关分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 miR-21 表达量及血清 BNP 和 NT-proBNP 水平比较 CHF 组血清中 miR-21 的表达量低于健康对照组,血清 BNP 和 NT-proBNP 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组研究对象血清 miR-21 表达量及血清 BNP 和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-21	BNP(pg/mL)	NT-proBNP(pg/mL)
CHF 组	90	76.39±9.10	156.73±25.69	489.72±80.28
健康对照组	100	98.74±14.96	48.69±7.38	92.71±14.05
<i>t</i>		12.274	40.257	48.645
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 炎症因子水平比较 CHF 组患者血清中 hs-CRP、TNF-α、IL-6、IL-17 的水平高于健康对照组,其中低 miR-21 组患者血清中上述炎症因子的水平高于高 miR-21 组患者,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 心功能情况及分级比较 CHF 组患者的 LVEF、RVEF、SV、CI 低于健康对照组,其中低 miR-21 组患者上述超声心功能参数低于高 miR-21 组患者,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。低 miR-21 组、高 miR-21 组的心功能分级情况差异均有统计学意义,CHF 患者中低 miR-21 组的重度心功能下降患者比例高于高 miR-21 组(*P* < 0.05)。见表 4、5。

表 3 各组研究对象血清中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)
CHF 组	90	1.93±0.27	7.47±0.86	4.17±0.46	4.43±0.46
健康对照组	100	0.94±0.12	3.47±0.48	1.53±0.27	1.74±0.22
<i>t</i>		33.210	40.094	48.812	52.227
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
高 miR-21 组	45	1.21±0.21	5.10±0.75	2.74±0.41	2.81±0.41
低 miR-21 组	45	2.65±0.30	9.83±1.22	5.60±0.64	6.05±0.78
<i>t</i>		26.379	22.156	25.242	24.665
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 各组研究对象的心功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)	RVEF(%)	SV(mL)	CI[L/(min·m ²)]
CHF 组	90	50.73±6.30	40.98±6.10	71.34±8.96	3.02±0.35
健康对照组	100	64.19±8.63	50.95±7.28	100.72±14.63	3.75±0.51
<i>t</i>		12.163	10.170	16.471	11.379
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
高 miR-21 组	45	57.83±6.44	45.72±8.59	85.33±9.62	3.42±0.38
低 miR-21 组	45	43.62±6.21	36.23±5.61	57.34±8.04	2.62±0.31
<i>t</i>		10.655	6.205	14.976	10.943
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同 miR-21 表达水平的 CHF 患者心功能分级情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	I	II	III	IV	重度心功能下降
高 miR-21 组	45	11	21	11	2	13(28.89)
低 miR-21 组	45	3	18	17	7	24(53.33)
<i>U/X</i> ²			8.866			5.553
<i>P</i>			0.031			0.018

2.4 心肌重构参数比较 CHF 组患者的超声 LVPW、LVMI、LVRI 高于健康对照组,其中低 miR-21 组患者上述心肌重构参数高于高 miR-21 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

组别	<i>n</i>	LVPW(mm)	LVMI(g/m ²)	LVRI(g/mL)
CHF 组	90	9.50±0.98	128.15±15.61	2.09±0.23
健康对照组	100	7.95±0.87	103.27±12.60	1.60±0.21
<i>t</i>		11.549	12.140	15.350
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
高 miR-21 组	45	8.84±0.96	117.54±14.28	1.89±0.22
低 miR-21 组	45	10.16±1.54	138.76±15.94	2.28±0.25
<i>t</i>		4.879	6.651	7.856
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 相关性分析 Pearson 相关分析发现,CHF 患者血清 miR-21 表达水平与血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6、IL-17 的水平呈负相关($r=-0.738, P=0.009; r=-0.657, P=0.013; r=-0.771, P=0.007; r=-0.598, P=0.017$);与心功能参数 LVEF、RVEF、SV、CI 呈正相关($r=0.698, P=0.013; r=0.714, P=0.011; r=0.883, P=0.003; r=0.606, P=0.016$),与心肌重构参数 LVPW、LVMI、LVRI 呈负相关($r=-0.677, P=0.013; r=-0.803, P=0.004; r=-0.657, P=0.014$);Spearman 相关分析发现,CHF 患者血清 miR-21 表达水平与心功能分级呈负相关($r=-0.587, P=0.016$)。

3 讨论

miR-21 具有促进血管新生的作用,特异表达于

心肌细胞、血管内皮细胞、心脏成纤维细胞中,同时参与心肌细胞的生长及凋亡过程,已被发现在增生性血管疾病中表达上调^[8]。近年有研究指出,在急性心血管疾患发生时,心肌细胞中的 miR-21 表达量可反应性上调并增加心肌细胞对缺血/再灌注损伤的耐受能力^[9]。本研究发现,CHF 患者血清中的 miR-21 表达水平低于健康对照组,这与 miR-21 表达下调后血管新生减弱、心肌损伤加剧等表现一致,这一现象出现的具体机制未明,推测在慢性循环衰竭过程中心肌组织反馈性上调 miR-21 表达的作用被抑制,最终导致 miR-21 表达下降、心肌及心功能损伤加剧。已有研究显示,在 CHF 患者中 miR-21 表达水平明显上调^[10],推测其原因可能是 miR-21 在 CHF 发病的不同阶段所起到的作用有所不同。本研究中的 CHF 患者以早期为主,患者的心功能分级以 I 级和 II 级为主,推测在 CHF 发病早期 miR-21 可能起到抑制病情发展的作用,而在中晚期阶段 miR-21 可能起到促进病情发展的作用。

炎症反应贯穿 CHF 整个病程,相关研究均证实多种炎症因子在 CHF 患者冠状动脉及心肌局部异常高表达,且具体表达水平与患者预后关系密切,可能参与后续心肌重构过程^[11-12]。hs-CRP、TNF-α、IL-6、IL-17 均是临床研究较多的炎症因子,hs-CRP 可敏感地反映机体炎症反应程度并进一步激活 TNF-α、IL-6 等促炎因子,加速心功能恶化^[13]。IL-17 由 Th17 细胞分泌,具有强效促炎作用,可促进单核巨噬细胞募集并进一步分泌 IL-6 等炎症因子^[14]。本研究 CHF 组患者血清中上述炎症因子的水平较健康对照组升高,且随 miR-21 表达水平下降,CHF 患者的炎症反应程度加剧,可能与 miR-21 表达降低对心肌细胞的保护力度下降、持续心肌损伤及体循环障碍等激发氧化应激反应并诱导大量炎症因子产生等相关,以上结果也说明 miR-21 表达水平可反映 CHF 病情。有研究指出,心力衰竭发病过程受到 Wnt/β-catenin 和 MAPK 信号通路的调节,而 miR-21 参与 Wnt/β-catenin 和 MAPK 信号通路的活化调节,进而造成对心肌细胞的损伤^[15]。研究表明,心肌纤维化过程中 miR-

21 通过激活 MAPK 信号通路调节整个过程^[16],这也提示 miR-21 可能通过影响心肌纤维化,加重心肌损伤来影响 CHF 的发病过程。

CHF 患者存在明显泵血或舒张功能异常,在超声心功能参数上可出现多个指标明显异常,具体异常程度与疾病病情密切相关^[17]。LVEF、RVEF 水平分别反映左、右心功能,SV、CI 反映整体心脏功能,本研究 CHF 组患者的心功能参数水平均较健康对照组低,其中低 miR-21 组患者上述心功能参数下降更为显著,且低 miR-21 组患者心功能分级中重度心功能下降患者比例明显更高,miR-21 低表达可能加重心肌缺血损伤进而导致心功能持续恶化。相关性分析指出,CHF 患者血清 miR-21 表达水平与上述心功能参数水平呈正相关、与心功能分级呈负相关,也说明 miR-21 表达水平可反映 CHF 病情。

持续存在的心肌缺血缺氧及体循环障碍等均可导致心肌重构发生,这是神经体液因子作用下心肌细胞的一种结构及功能障碍^[18]。CHF 患者存在明显心肌后负荷增加,心肌重构一般以心肌肥厚为主要表现,且主要是心肌纤维增多而心肌数目并未发生改变,心肌细胞从本质上存在供能不足,长此以往可发展至心肌细胞不可逆性凋亡,这也是 CHF 发生发展的重要机制之一^[19]。本研究 CHF 组患者尤其是低 miR-21 组患者存在 LVPW、LVMI、LVRI 升高,且相关性分析证实 CHF 患者血清 miR-21 表达水平与 LVPW、LVMI、LVRI 呈负相关,提示 miR-21 可能通过影响心肌重构从而影响 CHF 的病情发展。

4 结 论

本研究检测了 miR-21 在 CHF 患者血清中的表达水平,发现 CHF 患者血清 miR-21 存在表达降低的情况,其可能通过影响炎症反应、心肌损伤和心室重构过程来影响 CHF 的发展,可考虑将其作为评估 CHF 患者病情发展的生物标志物。

参考文献

[1] YAMIN M, YUNIADI Y, ALWI I, et al. Endocardial biven-tricular pacing for chronic heart failure patients: effect on transmural dispersion of repolarization[J]. J Arrhythm, 2019, 35(4):664-669.

[2] 刘素晓,王幼平,谢世阳. MicroRNA 在心血管系统发育和疾病中作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12):1819-1822.

[3] 施冰,李晓冉,李俊峡. 心力衰竭患者血浆外泌体 micro-RNA 检测及其功能分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3):309-311.

[4] KAN C, CAO J, HOU J, et al. Correlation of miR-21 and BNP with pregnancy-induced hypertension complicated with heart failure and the diagnostic value[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4):3129-3135.

[5] DAI B, LI H, FAN J, et al. MiR-21 protected against dia-betic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by tar-geting gelsolin[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):123-130.

[6] ZENG Y L, ZHENG H, CHEN Q R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressing MiR-21 efficiently repair myocardial damage in rats[J]. Oncotar-get, 2017, 8(17):29161-29173.

[7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):3-10.

[8] 熊武, 孙安梦, 皇毅, 等. 内皮祖细胞外泌体中与血管生成相关的 miRNAs 生物信息学分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 219(4):499-502.

[9] CAI H, WU F Y, WANG Q L, et al. Self-assembling pep-tide modified with QHREDGS as a novel delivery system for mesenchymal stem cell transplantation after myocar-dial infarction[J]. FASEB J, 2019, 33(7):8306-8320.

[10] 乔平, 马建林, 林劲, 等. 慢性心力衰竭患者血 miRNA-21 的变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15):2471-2474.

[11] LIU M, AI J, FENG J, et al. Effect of paeoniflorin on car-diac remodeling in chronic heart failure rats through the transforming growth factor β 1/Smad signaling pathway [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2019, 9(3):272-280.

[12] JI C L, NOMI A, LI B, et al. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance[J]. Int Heart J, 2019, 60(3):701-707.

[13] 苗孟丹, 信栓力. 炎症因子与急性心肌梗死后室性心律失常的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(1):122-125.

[14] 侯娜, 张雪娥, 张瑞娟, 等. 冠状动脉斑块患者血清白介素 17 水平的变化及其临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(4):394-399.

[15] HAO L, WANG J, LIU N. Long noncoding RNA TAL-NEC2 regulates myocardial ischemic injury in H9c2 cells by regulating miR-21/PDCD4-mediated activation of Wnt/ β -catenin pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8):12912-12923.

[16] 项灯, 程灏. MicroRNA-21 的表达调控在器官纤维化中的作用[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(12):1326-1331.

[17] PEI H, MIAO W, XIE W Z, et al. Ivabradine Improves Cardiac Function and Increases Exercise Capacity in Pa-tients with Chronic Heart Failure[J]. Int Heart J, 2019, 60(4):899-909.

[18] 邱英茹. 心肌代谢重构在慢性心力衰竭进展中的作用[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(2):205-209.

[19] 梁宇明, 何燕. 骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂对心肌纤维化后慢性心力衰竭的影响[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(2):290-293.