

• 论 著 •

慢性心力衰竭患者外周血 miR-133a 的表达水平及其临床意义*

马利辉, 孙明霞, 郭 娜

河北省邯郸市中心医院急诊外一科, 河北邯郸 056009

摘 要:目的 探讨慢性心力衰竭患者外周血 miR-133a 的表达水平及其临床意义。方法 选取 2015 年 3 月至 2018 年 12 月在该院诊断为慢性心力衰竭的患者 54 例为心力衰竭组, 选取同期该院的体检健康者 50 例为对照组。采用荧光定量 PCR 检测外周血 miR-133a 表达水平, 并检测血清凋亡分子 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3) 的水平及心功能指标左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD)、脑钠肽 (BNP) 的水平; 采用 Pearson 相关分析各指标的相关性。结果 心力衰竭组外周血中 miR-133a 的表达水平, 血清中 Bcl-2 的水平、LVEF 低于对照组, 血清中 Bax、Caspase-3、BNP 的水平及 LVEDD、LVESD 高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。心力衰竭组患者的美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级越高, 外周血 miR-133a 表达水平及血清中 Bcl-2 的水平越低, 血清中 Bax、Caspase-3 的水平越高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。心力衰竭组 miR-133a、Bcl-2 与 LVEF 呈正相关, 与 LVEDD、LVESD、BNP 呈负相关, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); Bax、Caspase-3 与 LVEF 呈负相关, 与 LVEDD、LVESD、BNP 呈正相关, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); miR-133a 与 Bcl-2 呈正相关, 与 Bax、Caspase-3 呈负相关, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 慢性心力衰竭患者外周血 miR-133a 表达水平降低, 且与 NYHA 分级、心功能变化有关, 其可能通过靶向调控凋亡分子参与慢性心力衰竭的发生、发展。

关键词:慢性心力衰竭; miR-133a; 心功能; 凋亡**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.009**中图法分类号:**R541.6**文章编号:**1673-4130(2021)01-0038-05**文献标志码:**A

Expression of miR-133a in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance*

MA Lihui, SUN Mingxia, GUO Na

Department of First Surgery Emergency, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056009, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of miR-133a in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance. **Methods** A total of 54 patients with chronic heart failure diagnosed in a hospital from March 2015 to December 2018 were selected as the heart failure group, and 50 healthy people who had physical examination in a hospital at the same time were selected as the control group. The expression of miR-133a in peripheral blood was detected by fluorescence quantitative PCR. The levels of serum apoptotic molecules B-lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 related x protein (Bax), cysteine-containing aspartate proteolytic enzyme-3 (Caspase-3), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD) and brain natriuretic peptide (BNP) were detected; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of each index. **Results** The levels of miR-133a, Bcl-2 and LVEF in the heart failure group were lower than those in the control group, the levels of Bax, Caspase-3, BNP, LVEDD and LVESD in the heart failure group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The higher the New York college of cardiology (NYHA) cardiac function classification of patients in the heart failure group, the lower of the peripheral blood miR-133a expression level and the serum Bcl-2 level, and the higher of the serum Bax and Caspase-3 levels, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In heart failure group, miR-133a and Bcl-2 were positively correlated with LVEF, and negatively correlated with LVEDD, LVESD and BNP ($P < 0.05$); Bax and Caspase-

* 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, 主管护师, 主要从事心力衰竭护理相关研究。

本文引用格式: 马利辉, 孙明霞, 郭娜. 慢性心力衰竭患者外周血 miR-133a 的表达水平及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42

3 were negatively correlated with LVEF, and positively correlated with LVEDD, LVESD and BNP ($P < 0.05$); miR-133a was positively correlated with Bcl-2, and negatively correlated with Bax and Caspase-3 ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-133a in peripheral blood of patients with chronic heart failure is decreased, which is related to NYHA classification and cardiac function changes. It may participate in the occurrence and development of chronic heart failure by targeting apoptosis molecules.

Key words: chronic heart failure; miR-133a; cardiac function; apoptosis

慢性心力衰竭是多种心血管疾病发展的终末阶段,病理生理特征为心脏舒缩功能减退、心排血量减少并出现乏力、呼吸困难、发绀等临床表现,严重影响患者的日常生活,威胁患者生命安全,需要积极进行防治^[1]。目前,关于心力衰竭的发病机制尚未有统一的结论,细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等均被证实与心力衰竭有关^[2-4]。微小 RNA(miRNA)是近年来发现的非编码小分子 RNA,多种 miRNA 在心血管系统中发挥重要的调控作用,参与多个生物学环节。在心肌梗死后心力衰竭大鼠模型中,心肌 miR-133a 的表达水平明显降低且外源性补充 miR-133a 能够改善心力衰竭、抑制心肌细胞凋亡^[5],提示 miR-133a 可能在心力衰竭的发生、发展过程中靶向抑制细胞凋亡,但心力衰竭患者外周血中 miR-133a 表达水平的变化及其对细胞凋亡的靶向调控作用的报道较少。为此,本研究以慢性心力衰竭患者为研究对象,分析了外周血 miR-133a 表达水平变化的临床意义,并探讨了 miR-133a 对凋亡分子的可能靶向作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2018 年 12 月在本院诊断为慢性心力衰竭的患者 54 例为心力衰竭组,入组标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中关于慢性心力衰竭的诊断标准^[6];(2)临床资料完整;(3)均留取外周血及血清标本。排除标准:(1)美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 I 级;(2)合并肥厚性心肌病、心肌梗死、心源性休克、心脏瓣膜病;(3)合并感染、恶性肿瘤、结缔组织病;(4)合并肝、肾功能异常。另选取同期本院体检健康者 50 例为对照组。所有入组对象均知情同意并经本院伦理委员会批准。心力衰竭组中男 29 例,女 25 例;年龄 49~68 岁,平均(61.38±12.82)岁;平均体质量指数(22.39±6.82)kg/m²;有吸烟史 22 例,有饮酒史 28 例,NYHA II 级 18 例,III 级 24 例,IV 级 12 例。对照组中男 26 例,女 24 例;年龄 43~66 岁,平均(56.69±11.83)岁;平均体质量指数(21.93±6.24)kg/m²;有吸烟史 20 例,有饮酒史 25 例。两组性别、年龄、体质量指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 血液 RNA 提取试剂盒(型号 DP419)、miRNA cDNA 第一链合成试剂盒(型号 KR201)、miRNA 荧光定量 PCR 检测试剂盒(型号 FP401)均购自北京天根公司;B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2,

型号 F3016)、Bcl-2 相关 x 蛋白(Bax,型号 F00152)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3,型号 F10010)的酶联免疫吸附测定试剂盒均购自上海西唐公司;7500 型荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司;680 酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司;IU22 彩色多普勒超声仪购自荷兰飞利浦公司。

1.3 方法

1.3.1 外周血 miR-133a 表达水平的检测 心力衰竭组入院后当天或次日,对照组体检时抽取肘静脉血 3 mL,采用血液 RNA 提取试剂盒分离、提取静脉血中的 RNA,采用 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒合成 cDNA,采用 miRNA 荧光定量 PCR 检测试剂盒对 cDNA 中的 miR-133a 和 U6 进行荧光定量 PCR 扩增反应,miR-133a 的上游引物序列为 5'-ATC GAT CGA TGC TAG CTA T-3',下游引物为试剂盒通用引物。反应程序如下:95℃ 预变性 5 min;95℃ 5 s,60℃ 20 s 重复 40 个循环。反应完成后在软件中自动生成循环曲线及循环阈值(Ct),以 U6 为内参、计算 miR-133a 的表达水平。

1.3.2 血清凋亡分子的检测 心力衰竭组入院后当天或次日,对照组体检时抽取肘静脉血 3 mL,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 20 min,分离上清液后采用酶联免疫吸附测定试剂盒检测 Bcl-2、Bax、Caspase-3 的水平,按照试剂盒的说明书进行操作。

1.3.3 心力衰竭指标的检测 采用彩色多普勒超声诊断仪进行检查,检查由经验丰富的超声科医生操作,得到超声心动图后计算左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)及左室收缩末期内径(LVESD)。另取血清标本,采用全自动生化分析仪检测脑钠肽(BNP)的水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件录入数据,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验、3 组间比较采用方差分析,计量资料间的相关性采用 Pearson 相关进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心力衰竭组与对照组外周血 miR-133a 及血清凋亡分子的比较 心力衰竭组外周血中 miR-133a 的表达水平及血清中 Bcl-2 的水平低于对照组,血清中 Bax、Caspase-3 的水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 心力衰竭组中不同 NYHA 分级患者外周血

miR-133a 及血清凋亡分子的比较 心力衰竭组中 NYHA Ⅲ级及Ⅳ级患者外周血中 miR-133a 的表达水平及血清中 Bcl-2 的水平低于 NYHA Ⅱ级患者,血清中 Bax、Caspase-3 的水平高于 NYHA Ⅱ级患者,差异有统计学意义($P<0.05$),且 NYHA Ⅳ级患者外周血中 miR-133a 的表达水平及血清中 Bcl-2 的水平低于 NYHA Ⅲ级患者,血清中 Bax、Caspase-3 的水平高于 NYHA Ⅲ级患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 心力衰竭组与对照组心功能指标的比较 心力衰竭组 LVEF 低于对照组, LVEDD、LVESD 及血清中 BNP 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05),见表 3。

2.4 心力衰竭组患者 miR-133a、凋亡分子与心功能指标的相关性 心力衰竭组患者 miR-133a、Bcl-2 水平与 LVEF 呈正相关,与 LVEDD、LVESD 及 BNP 呈负相关;心力衰竭组患者 Bax、Caspase-3 与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),与 LVEDD、LVESD 及 BNP 水平呈正相关($P<0.05$),见表 4。

2.5 心力衰竭组患者 miR-133a 与凋亡分子的相关性 心力衰竭组患者外周血 miR-133a 的表达水平与血清 Bcl-2 水平呈正相关($r=0.314, P<0.05$),与血清 Bax、Caspase-3 水平呈负相关($r=-0.291、-0.241$,均 $P<0.05$)。

表 1 心力衰竭组与对照组外周血 miR-133a 及血清凋亡分子的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-133a	Bcl-2(ng/mL)	Bax(ng/mL)	Caspase-3(pg/mL)
心力衰竭组	54	0.51±0.08	4.17±0.84	2.74±0.61	44.64±9.39
对照组	50	0.94±0.18	6.03±0.95	1.85±0.42	29.39±6.52
<i>t</i>		16.312	11.905	9.566	10.718
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 心力衰竭组中不同 NYHA 分级患者外周血 miR-133a 及血清凋亡分子的比较($\bar{x}\pm s$)

NYHA 分级	<i>n</i>	miR-133a	Bcl-2(ng/mL)	Bax(ng/mL)	Caspase-3(pg/mL)
Ⅱ级	18	0.68±0.11	5.01±0.98	2.24±0.46	34.12±8.87
Ⅲ级	24	0.47±0.07 ^a	4.01±0.81 ^a	2.77±0.54 ^a	45.61±9.84 ^a
Ⅳ级	12	0.34±0.06 ^{ab}	3.22±0.64 ^{ab}	3.41±0.89 ^{ab}	58.51±11.12 ^{ab}
<i>F</i>		64.486	17.139	13.285	22.385
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NYHA Ⅱ级患者比较,^a $P<0.05$;与 NYHA Ⅲ级患者比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 心力衰竭组与对照组心功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	BNP(pg/mL)
心力衰竭组	54	45.12±7.95	49.29±7.12	57.79±10.38	493.29±75.19
对照组	50	64.19±9.93	41.83±8.19	48.69±9.93	84.19±13.28
<i>t</i>		10.849	4.967	4.561	37.916
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 心力衰竭组患者 miR-133a、凋亡分子与心功能指标的相关性

指标	miR-133a		Bcl-2		Bax		Caspase-3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVEF	0.294	<0.05	0.314	<0.05	-0.331	<0.05	-0.293	<0.05
LVEDD	-0.251	<0.05	-0.263	<0.05	0.245	<0.05	0.318	<0.05
LVESD	-0.309	<0.05	-0.219	<0.05	0.204	<0.05	0.257	<0.05
BNP	-0.277	<0.05	-0.191	<0.05	0.331	<0.05	0.229	<0.05

3 讨 论

慢性心力衰竭的发病机制复杂且未完全阐明,与心力衰竭发病相关的因素包括细胞凋亡、炎症反应、

氧化应激、胶原增生、心肌重构等^[7-8]。近年来,miRNA 在心血管系统中的调控作用受到了越来越多的关注,其中 miR-133a 是一种具有抗凋亡作用的 miR-

NA。在心肌缺血再灌注、扩张型心肌病、糖尿病心肌病中,miR-133a 表达水平的降低均被证实与疾病的加重、心功能的减退有关^[9-11]。有研究表明,心肌梗死后心力衰竭大鼠的心肌 miR-133a 表达水平明显降低、心肌细胞凋亡增加,而外源性补充 miR-133a 能够抑制心肌细胞凋亡^[5],提示 miR-133a 可能参与心力衰竭的发生、发展。为了验证 miR-133a 在心力衰竭发生、发展中的作用,本研究首先分析了心力衰竭患者外周血中 miR-133a 表达水平的变化,心力衰竭组患者外周血 miR-133a 的表达水平低于对照组,说明心力衰竭患者 miR-133a 表达水平降低,与心肌梗死后心力衰竭大鼠中 miR-133a 的水平变化趋势一致,进而表明 miR-133a 表达水平的降低与心力衰竭的发生有关。

在心力衰竭的病情发展过程中,会逐步出现心肌收缩力不足、心脏射血量减少、心腔扩大及肺循环淤血等症状;心腔的扩大会牵拉心肌细胞并刺激 BNP 释放增多。研究表明,心力衰竭患者的 LVEF 明显降低,LVEDD、LVESD,以及 BNP 水平明显升高且与心力衰竭的病情存在相关性^[12-14]。本研究对慢性心力衰竭患者上述心功能指标的分析结果,与已有研究的报道一致,心力衰竭组患者的 LVEF 低于对照组,LVEDD、LVESD,以及 BNP 水平高于对照组。在此基础上进一步分析 miR-133a 与心力衰竭病情的关系可知:心力衰竭患者的 NYHA 分级越高,miR-133a 的表达水平越低,且 miR-133a 的表达水平与 LVEF 呈正相关,与 LVEDD、LVESD 及 BNP 呈负相关。说明 miR-133a 的水平降低与心力衰竭病情的加重有关,进而表明 miR-133a 表达水平的降低不仅与心力衰竭发生有关,还与心力衰竭病情的进展有关。

miRNA 是一类非编码小分子 RNA,本身不具备编码蛋白质的功能,其生物学作用的实现依赖于对下游多种靶基因表达的调控。在心肌梗死后心力衰竭大鼠模型中,miR-133a 能够靶向调控心肌细胞中线粒体凋亡基因 Bax、Caspase-3 的表达水平并抑制心肌细胞凋亡的发生^[5];另也有研究证实,上调 miR-133a 的表达水平能够抑制离体培养的心肌细胞在缺血、缺氧条件下的凋亡^[15];在心肌成纤维细胞中,miR-133a 能够直接抑制 Bcl-2 的表达水平^[16]。线粒体凋亡途径受到 Bcl-2 和 Bax 的调控,前者能够抑制凋亡,后者能够促进凋亡,最终通过调控 Caspase-3 的表达和活化影响细胞凋亡^[17-18]。心力衰竭患者在接受治疗后,血清中促凋亡分子 Bax、Caspase-3 的水平明显降低^[19]。本研究对心力衰竭患者血清中凋亡分子的分析证实:心力衰竭组患者血清中 Bcl-2 的水平低于对照组,Bax、Caspase-3 的水平高于对照组、且患者 NYHA 分级越高,Bcl-2 的水平越低,Bax、Caspase-3 的水平越高,说明线粒体凋亡途径参与了心力衰竭的发生、发展。进一步分析心力衰竭患者 miR-133a 与凋亡分子的相关性,结果表明 miR-133a 与 Bcl-2 呈正相关,与

Bax、Caspase-3 呈负相关。结合 miR-133a 在动物实验及细胞中对凋亡的靶向抑制作用推测,心力衰竭发生过程中,miR-133a 的表达水平降低可能使其靶向抑制细胞凋亡的作用减弱,继而引起细胞凋亡过度激活并参与病情发展变化。

综上所述,慢性心力衰竭患者外周血 miR-133a 表达水平降低,与 NYHA 分级、心功能变化有关,靶向凋亡分子可能是 miR-133a 发挥作用的途径,miR-133a 表达水平的监测可作为评价心力衰竭病情的标志物,治疗心力衰竭的靶点。在今后的研究中,还应进一步收集心力衰竭早期的患者,以发现心力衰竭的预测因子及早期干预靶点。

参考文献

- [1] 熊秋璇,钟灵,付静,等.慢性心力衰竭患者血清 sST2、IL-6 和肽素水平的变化及临床意义[J].现代生物医学进展,2018,18(24):4673-4676.
- [2] 郑刚.心力衰竭发病机制研究新进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(4):428-431.
- [3] CHEN M, FU H, ZHANG J, et al. CIRC downregulation renders cardiac cells prone to apoptosis in heart failure[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(4):545-550.
- [4] 赵强,刘芬,杨毅宁.心力衰竭中心肌细胞线粒体融合与分裂[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2018,27(3):273-279.
- [5] 李安莹,杨侃,杨琼. microRNA-133a 在心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌细胞中的表达及抗凋亡作用[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(10):1001-1008.
- [6] 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):98-122.
- [7] LAGARTO J L, DYER B T, PETERS N S, et al. In vivo label-free optical monitoring of structural and metabolic remodeling of myocardium following infarction[J]. Biomed Opt Express, 2019, 10(7):3506-3521.
- [8] FRANGOGIANNIS N G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure[J]. Circ Res, 2019, 125(1):117-146.
- [9] REN L, WANG Q, CHEN Y, et al. Involvement of microRNA-133a in the protective effect of hydrogen sulfide against ischemia/reperfusion-induced endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis[J]. Pharmacology, 2019, 103(1/2):1-9.
- [10] WANG Y, LI M, XU L, et al. Expression of Bcl-2 and microRNAs in cardiac tissues of patients with dilated cardiomyopathy[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1):359-365.
- [11] NANDI S S, ZHENG H, SHARMA N M, et al. Lack of miR-133a decreases contractility of diabetic hearts: a role for novel cross talk between tyrosine aminotransferase and tyrosine hydroxylase[J]. Diabetes, 2016, 65(10):3075-3090.

(下转第 46 页)

- 分析[J]. 中国医院统计, 2019, 26(4): 266-268.
- [2] 中国医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
 - [3] 丁秋爱, 游志鹏. 糖尿病视网膜病变与免疫炎症关系的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2017, 57(6): 97-100.
 - [4] 孙扬, 李琪欢, 田思佳, 等. 免疫球蛋白 G N-糖基化与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(10): 734-737.
 - [5] 王金霞. 血清胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(18): 2959-2961.
 - [6] 范艳丽. 糖尿病肾病患者血清胱抑素 C、胰岛素样生长因子及尿微量蛋白水平变化与预后的相关性[J]. 海军医学杂志, 2019, 40(6): 588-590.
 - [7] KIM H J, BYUN D W, SUH K, et al. Association between serum cystatin C and vascular complications in type 2 diabetes mellitus without nephropathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42(6): 513-518.
 - [8] QIAN C, WAN G M, YAN P S et al. Correlation between cystatin C and retinopathy of type-two diabetes mellitus patients[J]. *J Biol Regul Homeost*, 2017, 31(1): 99-103.
 - [9] 陈永生, 陈悦. 2 型糖尿病视网膜病变患者同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平的变化及相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(12): 17-19.
 - [10] 崔翠, 孙彩霞, 赵军波, 等. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 Chemerin、TNF- α 及 Cys C 水平变化及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(22): 4392-4395.
 - [11] 季雄娟, 陆胜, 郑慧慧. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清胱抑素 C 检测临床价值初探[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(3): 367-369.
 - [12] 李勤学, 葛彪, 闫锐晶, 等. 老年 2 型糖尿病患者血 RBP4、Cys C 与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 中国老年保健医学, 2019, 17(5): 46-48.
 - [13] 卢子望. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[D]. 西安: 西安医学院, 2017.
 - [14] 王霖霞, 苏娜, 郭宁宁, 等. 25-羟维生素 D、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与糖尿病视网膜病变的相关性: 单中心回顾性研究[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(2): 143-147.
 - [15] 黄秋菊, 李玉兰, 韦秀英, 等. 胱抑素 C、尿微量白蛋白肌酐比值与胱抑素 C 基因多态性老年糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21): 5162-5165.
 - [16] 韩文莉, 马威. 胱抑素 C 及同型半胱氨酸与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 长治医学院学报, 2019, 33(1): 29-32.
 - [17] 汪琳蛟, 王德琴, 周永华, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清视黄醇结合蛋白 4 及胱抑素 C 水平的变化及意义研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(5): 517-520.
 - [18] 李勤学, 田改生, 葛彪, 等. 老年糖尿病视网膜病变血胱抑素 C 与糖尿病肾病相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(6): 590-592.
 - [19] 郑艳辉. 血清 RBP4、Cys-C 水平与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(4): 629-631.
 - [20] 郭永华, 乔瑞娟, 张玲. 血清脂类物质、胱抑素 C、同型半胱氨酸在糖尿病视网膜病变中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(2): 256-258.
 - [21] 包塔娜, 潘焕峰, 齐月, 等. 应用 ROC 曲线分析血清标志物联合检测对早期糖尿病视网膜病变诊断价值[J]. 当代医学, 2018, 24(29): 38-41.
 - [22] 王心, 尚丽新. 妊娠中期糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与胰岛素抵抗关系的临床研究[J/CD]. 发育医学电子杂志, 2015, 3(1): 39-41.
 - [23] 魏忠燕, 谢立科, 镇华, 等. 同型半胱氨酸、尿酸、乳酸脱氢酶及肌酸激酶与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展, 2011, 31(9): 846-848.

(收稿日期: 2020-05-06 修回日期: 2020-08-10)

(上接第 41 页)

- [12] 吕宝红. 心力衰竭彩色多普勒超声心动图与 B 型脑钠肽及心功能分级的相关性[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(1): 18-19.
- [13] TOMINAGA M, KAWAI M, MINAI K, et al. Association between plasma B-type natriuretic peptide and anaemia in heart failure with or without ischaemic heart disease: a retrospective study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e024194.
- [14] MENG P, NGUYEN L S, JABBOUR F, et al. Accuracy of B-natriuretic peptide for the diagnosis of decompensated heart failure in muscular dystrophies patients with chronic respiratory failure[J]. *Neurol Int*, 2018, 10(4): 7917.
- [15] 陈旭翔, 侯婧瑛, 龙会宝, 等. ELA/APJ 通过上调 miR-133a 抑制心肌细胞在缺血缺氧条件下凋亡的机制研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(15): 12-17.
- [16] RUBIS P, TOTON-ZURANSKA J, WISNIOWSKA-SMIALEK S, et al. The relationship between myocardial fibrosis and myocardial microRNAs in dilated cardiomyopathy: a link between mir-133a and cardiovascular events[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2514-2517.
- [17] 郭丽, 邓萌, 王露露, 等. 心力衰竭大鼠氧化应激水平与炎症因子、细胞凋亡因子间的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(5): 495-498.
- [18] LIU W, RU L, SU C, et al. Serum levels of inflammatory cytokines and expression of Bcl-2 and bax mRNA in peripheral blood mononuclear cells and in patients with chronic heart failure[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 10(25): 2633-2639.
- [19] 张清. 福辛普利对心衰患者的疗效及对血清 Bax、Caspase-3 蛋白表达及心功能的影响[J]. 中国医学装备, 2018, 15(10): 76-80.

(收稿日期: 2020-05-29 修回日期: 2020-09-10)