

• 论 著 •

外周血 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后冠状动脉复流情况的相关性*

张 巍¹, 房健健², 柴巧英¹, 陈会校¹

河北省邯郸市第一医院:1. 心内四科;2. 重症医学科, 河北邯郸 056000

摘 要:目的 探讨急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后外周血微小 RNA-34a(miR-34a)、沉默信息调节因子 1 信使 RNA(SIRT1 mRNA)表达水平与冠状动脉复流情况的相关性。方法 选取 2018 年 6 月至 2020 年 4 月在该院首次因急性 ST 段抬高型心肌梗死行 PCI 术的患者 106 例作为研究对象,根据冠心病冠状动脉造影 TIMI 分级分为无复流组 44 例和再灌注组 62 例;另选取同期体检健康志愿者 124 例作为对照组,所有受试者均接受血清生化指标检测,采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法测定血清中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平,分析二者表达水平与 PCI 术后冠状动脉无复流的相关性。结果 与对照组、再灌注组相比,无复流组血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、miR-34a 表达水平显著升高($P<0.05$),SIRT1 mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$);PCI 术后患者血清中 miR-34a 和 SIRT1 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.578, P<0.05$)。miR-34a 表达水平升高、SIRT1 mRNA 表达水平降低是 PCI 术后冠状动脉无复流的危险因素($P<0.05$)。结论 miR-34a 在 PCI 术后冠状动脉无复流患者血清中表达水平显著升高,SIRT1 mRNA 表达水平显著降低;miR-34a、SIRT1 mRNA 可能参与了 AMI 患者 PCI 术后冠状动脉无复流的发生。

关键词:微小 RNA-34a; 沉默信息调节因子 1; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.008 **中图法分类号:**R542.2

文章编号:1673-4130(2021)08-0928-05 **文献标志码:**A

The correlation of miR-34a and SIRT1 mRNA in peripheral blood with coronary no-reflow after PCI in patients with acute myocardial infarction*

ZHANG Wei¹, FANG Jianjian², CHAI Qiaoying¹, CHEN Huixiao¹

1. Fourth Department of Cardiology; 2. Intensive Care Unit, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the levels of microRNA-34a (miR-34a) and silence information regulator 1 messenger RNA (SIRT1 mRNA) in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction (AMI) after PCI and their effects on coronary no-reflow after percutaneous coronary intervention therapy (PCI). **Methods** A total of 106 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who underwent PCI from June 2018 to April 2020 were selected. And according to the TIMI classification of coronary angiography, 44 cases were divided into no reflow group and 62 cases into reperfusion group. Another 124 healthy volunteers were selected as the control group, all subjects were tested for serum biochemical indicators, real-time fluorescence quantitative assay (RT-qPCR) was used to detect the levels of miR-34a and SIRT1 mRNA in serum, and the correlations between their expression levels and no-reflow after PCI were analyzed. **Results** Compared with the control group and the reperfusion group, the levels of serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and miR-34a in the no-reflow group were increased significantly ($P<0.05$), while the SIRT1 mRNA level decreased significantly ($P<0.05$). There was a negative correlation between the levels of serum miR-34a and SIRT1 mRNA in patients after PCI ($r=-0.578, P<0.05$). The levels of miR-34a and SIRT1 mRNA were risk factors for no-reflow after PCI ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of miR-34a in the serum of patients after PCI has increased significantly, the

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181714)。
作者简介:张巍,男,主治医师,主要从事心血管病方面的研究。
本文引用格式:张巍,房健健,柴巧英,等. 外周血 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后冠状动脉复流情况的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8): 928-931.

levels of SIRT1 mRNA has decreased significantly, which may be involved in the occurrence of no coronary re-flux in patients with AMI after PCI.

Key words: microRNA-34a; silence information regulator 1; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention therapy

随我国经济高速发展,心血管疾病发病的危险因素普遍暴露,其发病率、病死率也随之急剧增加,而急性心肌梗死(AMI)则为引起患者死亡的主要原因之一,因此预防和治疗 AMI 是防治冠心病的重点^[1-2]。AMI 后梗死相关的血管再通、动脉血管重建,使心肌恢复有效再灌注是治疗 AMI 的关键所在。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的主要治疗手段,在临床上得到广泛应用和认可,约有 75% 的 STEMI 患者行 PCI 手术后冠状动脉血流可恢复正常^[3-4]。但是部分患者出现心肌灌注不足、冠状动脉无复流现象,导致患者治疗结果不理想,预后差。因此探讨无复流现象的发生机制,对预防和治疗 PCI 术后冠状动脉无复流十分重要。微小 RNA(miRNA)属于非编码单链 RNA,与靶信使 RNA(mRNA)3'端完全或部分结合使靶 mRNA 降解或翻译抑制,从而调控基因表达,进而参与细胞增殖、分化、凋亡等多种病理生理进程^[5-6]。有研究显示,微小 RNA-34a(miR-34a)在 AMI 大鼠心肌细胞中高表达,能够诱导心肌细胞凋亡^[7]。沉默信息调节因子 1(SIRT1)是 miR-34a 的靶基因之一,能够保护细胞,减少细胞凋亡^[8]。PCI 术后无复流患者外周血中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平的相关报道较少,因此本研究拟测定 PCI 术后无复流患者外周血中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平,分析两种标志物与冠状动脉复流情况的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2020 年 4 月本院收治的 106 例首次因 STEMI 行 PCI 术的患者为研究对象(STEMI 患者组),其中男 61 例,女 45 例;年龄 35~79 岁,平均(58.29±2.16)岁,均符合 STEMI 诊断标准^[9]。纳入标准:(1)首次发病的 STEMI 患者;(2)发病 12 h 内行 PCI 术;(3)胸痛≥30 min;(4)心电图至少 2 个导联 ST 段抬高≥2 mm;(5)肌酸激酶同工酶(CK-MB)增高两倍以上;(6)患者资料无缺失。排除标准:(1)缺血性心肌病、陈旧性心肌梗死、左主干病变患者;(2)肝肾功能不全者;(3)多支血管疾病患者;(4)血流动力学指标异常的心律失常患者;(5)冠状动脉严重扭曲病变或钙化患者。另选取同期体检健康志愿者 124 例作为对照组,其中男 70 例,女 54 例;年龄 33~79 岁,平均(59.09±3.72)岁。两组受试者在年龄、性别、有无吸烟史方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经邯郸市第一医院伦理委员会批准,且受试者均知晓、

签订临床试验知情同意书。

表 1 两组受试者一般临床资料比较						
组别	n	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(n)		吸烟史(n)	
			男	女	有	无
STEMI 患者组	106	58.29±2.16	61	45	59	47
对照组	124	59.09±3.72	70	54	66	58
χ^2/t		1.950	0.028		0.137	
P		0.052	0.867		0.712	

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 清晨抽取 STEMI 患者 PCI 术后和健康志愿者体检时空腹静脉血 6 mL,静置 20 min,待血液凝固后,置于高速离心机中,温度 25℃,5 000 r/min 离心 20 min,离心半径 15 cm,血清放入-20℃冰箱中待用。

1.2.2 血清生化指标检测 采用全自动生化分析仪(型号: BK-800, 济南欧莱博科学仪器有限公司)分析 PCI 术后血清中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平等生化指标。

1.2.3 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测血清中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平 采用 Trizol 试剂盒(批号: A7646-83, 上海江莱生物科技有限公司)提取血清中总 RNA,并检测其纯度;采用逆转录试剂盒[批号: RA639505, 宝日医生物技术(北京)有限公司]将 RNA 逆转录为 cDNA。RT-qPCR 试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司(批号: SK2491-20)。miR-34a、SIRT1 mRNA 及内参 U6 引物序列由上海启因生物科技有限公司合成。miR-34a 的上游引物序列: 5'-ATG GTT CGT GGG TGG CAG TGT CTT AGC TGG-3'; 下游引物序列: 5'-GCA GGG TCC GAG GTA TTC-3'。SIRT1 mRNA 上游引物序列: 5'-GGA GGA GCT GGA TTT GGG ACT GAT-3'; 下游引物序列: 5'-GGT GGA ACA ATT CCT GTA CCT GCA CA-3'。内参 U6 上游引物序列: 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3'; 下游引物序列: 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。相关反应在 PCR 扩增仪(型号: L9700C, 常州德杜精密仪器有限公司)中进行。扩增条件: 95℃ 5 min, 59℃ 30 s, 40 个循环后,溶解曲线温度 61~95℃, 读数 1 次/分钟。反应结束后,记录 PCR 仪上的扩增曲线的 Ct 值,根据公式: $2^{-\Delta\Delta Ct} = [\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{试验组目的基因}} - Ct_{\text{试验组内参}}) / (Ct_{\text{对照组目的基因}} - Ct_{\text{对照组内参}})]$, 分析 miR-

34a、SIRT1 mRNA 的相对表达量。

1.3 PCI 术后无复流的判断 冠心病冠状动脉造影 TIMI 分级^[10]: (1) 无血流灌注或闭塞血管远端无血流记为 0 级; (2) 造影剂可以部分通过, 冠状动脉狭窄的远端无法完全充盈记为 I 级; (3) 造影剂能完全充盈冠状动脉远端, 但造影剂进入和清除的速度较正常的冠状动脉慢记为 II 级; (4) 冠状动脉远端可以迅速充盈与消除, 与正常冠状动脉相同记为 III 级。根据 TIMI 分级, 当 TIMI≤I 级时, 定义为无复流, 判断时应排除冠状动脉夹层、高度残余狭窄或冠状动脉痉挛、急性血栓形成。根据判断将 AMI 患者进行分类, 其中无复流患者 44 例(无复流组), 再灌注患者 62 例(再灌注组)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行

分析。计数资料采用百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验; 采用 Pearson 相关分析 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平的相关性; 采用 Logistic 回归分析影响 PCI 术后冠状动脉无复流的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受试者血清生化指标比较 与对照组相比, 无复流组、再灌注组血清 TG、TC、LDL-C 水平显著升高($P<0.05$), 无复流组显著高于再灌注组($P<0.05$)。3 组血清 HDL-C、BUN、Cr 水平两两比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组受试者血清生化指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TG	TC	LDL-C	HDL-C	BUN	Cr
无复流组	44	2.51±0.54 ^{ab}	6.98±1.57 ^{ab}	5.03±0.79 ^{ab}	1.04±0.71	6.64±2.01	70.89±22.64
再灌注组	62	2.08±0.51 ^a	6.31±1.59 ^a	4.48±0.65 ^a	1.08±0.56	6.24±1.56	71.11±24.67
对照组	124	1.27±0.58	2.86±0.92	2.72±0.53	1.14±0.75	5.94±1.75	65.82±18.66
<i>F</i>		98.563	251.057	304.340	0.389	2.685	1.720
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.679	0.070	0.181

注: 与对照组相比, ^a $P<0.05$; 与再灌注组相比, ^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组受试者血清中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平的比较 与对照组相比, 无复流组、再灌注组血清 miR-34a 表达水平显著升高, SIRT1 mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$), 无复流组 miR-34a 表达水平显著高于再灌注组, SIRT1 mRNA 表达水平显著低于再灌注组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 3 组受试者血清中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-34a	SIRT1 mRNA
无复流组	44	1.66±0.24 ^{ab}	0.71±0.14 ^{ab}
再灌注组	62	1.38±0.13 ^a	0.84±0.11 ^a
对照组	124	1.02±0.03	1.04±0.05
<i>F</i>		468.832	263.900
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与对照组相比, ^a $P<0.05$; 与再灌注组相比, ^b $P<0.05$ 。

2.3 PCI 术后患者血清中 miR-34a、SIRT1 mRNA 表达水平相关性分析 Pearson 相关分析结果表明, PCI 术后患者血清中 miR-34a 和 SIRT1 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.578, P<0.05$)。

2.4 影响 PCI 术后冠状动脉无复流的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析表明, miR-34a 表达水平升高、SIRT1 mRNA 表达水平降低是 PCI 术后冠状动脉无复流的危险因素($P<0.05$)。见

表 4。

表 4 影响 PCI 术后冠状动脉无复流的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
TG	0.796	0.614	1.681	2.216	0.759~6.468	0.090
TC	0.365	0.437	0.698	1.441	0.316~6.572	0.482
LDL-C	0.665	0.529	1.580	1.945	0.601~6.297	0.146
miR-34a	0.971	0.573	2.872	2.641	1.518~4.594	0.013
SIRT1 mRNA	0.994	0.542	3.363	2.703	1.754~4.165	0.006

3 讨 论

目前 PCI 术后冠状动脉无复流的病理机制主要包括: 行 PCI 术时动脉粥样硬化斑块脱落活化组织因子、PCI 术脱落碎片栓塞、心肌细胞内及间质水肿、微血管痉挛、白细胞聚集、微血栓形成、氧自由基介导的内皮细胞缺血损伤等^[11-12]。临床上早期诊断无复流、PCI 术中置入远端保护装置、术前或术后辅以药物干预等方式使 PCI 术后冠状动脉无复流的防治取得了一定的成效, 但 STEMI 患者 PCI 术后的微循环再灌注评价指标及预后的相关危险因素尚未明确, 需要进一步研究。

AMI 患者 PCI 术后冠状动脉无复流现象受机体多种信号通路调控, 因此研究 PCI 术后冠状动脉无复

流的相关调控通路,对 PCI 术后冠状动脉无复流防治十分关键。本研究通过检测受试者血清生化指标发现,与对照组、再灌注组相比,无复流组血清 TG、TC、LDL-C 水平显著升高,再灌注组高于对照组 ($P < 0.05$),说明 TG、TC、LDL-C 水平与 PCI 术后冠状动脉无复流相关,无复流现象可能会导致 TG、TC、LDL-C 水平升高。miR-34a 与 AMI 发生发展相关,研究发现,当归补血汤能够下调 miR-34a 表达水平,上调 SIRT1 水平,以提高小鼠左室射血分数,减少心肌细胞凋亡和纤维化,抑制心肌梗死后心室重塑^[13]。另有研究发现,miR-34a 表达水平在冠状动脉粥样硬化组至急性心肌梗死组呈逐渐升高趋势,提示 miR-34a 参与冠状动脉病变的发生发展进程,与病变程度呈正相关^[14]。随后有研究证实尿毒素硫酸吡啶酚可能通过 miR-34a、NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体促进慢性肾功能不全心肌损伤^[15]。本研究发现,与对照组、再灌注组相比,无复流组血清 miR-34a 表达水平显著升高,再灌注组高于对照组,提示 miR-34a 表达水平升高可能参与 PCI 术后冠状动脉无复流进程,导致无复流发生。

SIRT1 主要分布在细胞核,参与细胞分化、增殖、衰老等生理过程,最新研究发现,SIRT1 在调节心肌细胞凋亡进程中发挥重要作用,能量限制能够通过 AMPK 信号通路上调 SIRT1 水平,进而保护心肌细胞免受缺血/再灌注损伤^[16]。胡明珠等^[17]研究发现,硫化氢(H_2S)可能通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路,上调 SIRT1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)水平,减小心肌梗死面积,保护大鼠缺血心肌细胞。FU 等^[18]研究表明,miR-34a 过表达可明显增加心肌细胞凋亡、梗死面积,左心室功能也随之降低,进而使心肌损伤明显加重,而 miR-34a 水平抑制,SIRT1 受 miR-34a 负调控,下游基因乙酰化 p53(ac-p53)、B 细胞淋巴瘤因子-2(Bcl-2)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的表达也发生相应的变化,心肌损伤有所缓解,提示 miR-34a 抑制疗法可能成为心肌缺血再灌注损伤新的治疗方法。本研究发现,与对照组、再灌注组相比,无复流组血清 SIRT1 mRNA 表达水平显著降低,再灌注组低于对照组 ($P < 0.05$),提示 SIRT1 高表达可能有助于再灌注,缓解 PCI 术后冠状动脉无复流。进一步分析发现,PCI 术后患者血清中 miR-34a 和 SIRT1 mRNA 表达水平呈负相关,说明 miR-34a 可能通过负调控 SIRT1 mRNA 表达参与 PCI 术后冠状动脉无复流。多因素 Logistic 回归分析表明,miR-34a 表达水平升高、SIRT1 mRNA 表达水平降低是 PCI 术后冠状动脉无复流的危险因素,提示 miR-34a 高表达、SIRT1 低表达可能导致无复流发

生,这类患者需要特别重视。

综上所述,在 PCI 术后冠状动脉无复流患者血清中,miR-34a 高表达、SIRT1 低表达可能诱导无复流发生,但是具体调控机制还有待深入研究。

参考文献

- [1] MARCOLINO M S, MAIA L M, OLIVEIRA J A Q, et al. Impact of telemedicine interventions on mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2019, 105(19): 1479-1486.
- [2] PHAN D Q, DUAN L, LAM B, et al. Statin Adherence and Mortality in Patients Aged 80 Years and Older After Acute Myocardial Infarction[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(10): 2045-2049.
- [3] 高斯德, 刘青波, 丁晓松, 等. ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后近期和远期预后的性别差异[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(7): 646-652.
- [4] MALLIDI J, VISINTAINER P, PALLEKONDA I, et al. Clinical Outcomes of Transferred Versus Onsite Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With STEMI: Time to Look Beyond Door to Balloon Time[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2018, 17(1): 13-18.
- [5] ZHANG S, ZHAO Z M, XUE H Y, et al. Effects of photoelectric therapy on proliferation and apoptosis of scar cells by regulating the expression of microRNA-206 and its related mechanisms[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(2): 317-325.
- [6] QIN F, TANG H, ZHANG Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-208a promotes osteosarcoma cell proliferation, migration, and invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4734-4745.
- [7] 潘嘉林, 潘嘉西, 石哲伟, 等. MicroRNA-34a 在大鼠心肌梗死后的细胞凋亡中的作用[J]. *心电与循环*, 2017, 36(5): 312-316.
- [8] 刘晓虹, 张凤云, 王坤, 等. miR-34a 通过 SIRT1 诱导高糖条件下骨髓间充质干细胞衰老[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(6): 994-1003.
- [9] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [10] ALAVI-MOGHADDAM M, SAFARI S, ALAVI-MOGHADDAM H. Screening Characteristics of TIMI Score in Predicting Acute Coronary Syndrome Outcome: a Diagnostic Accuracy Study[J]. *Emerg (Tehran)*, 2017, 5(1): 18-29.
- [11] SCHRAM H C F, HEMRADJ V V, HERMANIDES R S, et al. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265(1): 12-17.
- [12] LI H, FU D G, LIU F Y, et al. Evaluation of related factors, prediction and treatment drugs of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after direct PCI[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3940-3946.

有关^[12];INTST7 被证实在胃癌、膀胱癌和肺腺癌中均为过表达^[13]。EXO1 基因异常表达可能影响前列腺癌患者的预后生存及进展^[14];ZHENG 等^[15]发现,乳腺癌患者 OS 较短,与 EXO1 基因的表达上调有关。不同肿瘤细胞的增殖、侵袭及肿瘤患者的预后与关键 RBPs 的异常表达有关,未来可通过干扰上述 RBPs 的表达,改善肺腺癌患者的预后生存情况。

综上所述,本研究成功构建了肺腺癌关键 RBPs 预后评估模型,为进一步探索 RBPs 对肺腺癌的影响提供了新思路,有助于临床开发新的靶向治疗药物,预测患者预后生存时间。然而,本研究尚存在一定的局限性,仍需要大量测序数据及相应的前瞻性临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287.
- [2] BRAY F,FERLAY J,SOERJOMATARAM I,et al. Global cancer statistics 2018:globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [3] MASUDA K,KUWANO Y. Diverse roles of RNA-binding proteins in cancer traits and their implications in gastrointestinal cancers [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2019,10(3):e1520.
- [4] GERSTBERGER S,HAFNER M,TUSCHL T. A census of human RNA-binding proteins [J]. Nat Rev Genet, 2014,15(12):829-845.
- [5] MOHIBI S,CHEN X,ZHANG J. Cancer the 'RBP' eutics-RNA-binding proteins as therapeutic targets for cancer [J]. Pharmacol Ther,2019,203:107390.
- [6] WANG Z L,LI B,LUO Y X,et al. Comprehensive genomic characterization of RNA-binding proteins across human cancers[J]. Cell Rep,2018,22(1):286-298.

- [7] AKDI A,GIMÉNEZ E M,GARCÍA-QUIPES W,et al. WDR3 gene haplotype is associated with thyroid cancer risk in a Spanish population [J]. Thyroid, 2010, 20 (7): 803-809.
- [8] QIN X,LI C,GUO T,et al. Upregulation of DARS2 by HBV promotes hepatocarcinogenesis through the miR-30e-5p/MAPK/NFAT5 pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res,2017,36(1):148.
- [9] GUO C,SHAO T,JIANG X,et al. Comprehensive analysis of the functions and prognostic significance of RNA-binding proteins in bladder urothelial carcinoma [J]. Am J Transl Res,2020,12(11):7160-7173.
- [10] 胡仁旺,龚建平. RNA 结合蛋白 LARP6 影响胃癌浸润及预后 [J]. 中国普外基础与临床杂志,2020,27(11):1408-1412.
- [11] KIM M S,KIM S S,YOO N J,et al. Expressional analysis of NOLA1,NOLA2,NOLA3 and DKC1, the core proteins in H/ACA riboproteins, in gastric and colorectal cancers [J]. Pathology,2012,44(6):576-577.
- [12] KWON O K,HA Y S,LEE J N,et al. Comparative proteome profiling and mutant protein identification in metastatic prostate cancer cells by quantitative mass spectrometry-based proteogenomics [J]. Cancer Genomics Proteomics,2019,16(4):273-286.
- [13] FEDERICO A,RIENZO M,ABBONDANZA C,et al. Pan-cancer mutational and transcriptional analysis of the integrator complex [J]. Int J Mol Sci,2017,18(5):936.
- [14] HUA X,GE S,CHEN J,et al. Effects of RNA binding proteins on the prognosis and malignant progression in prostate cancer [J]. Front Genet,2020,11:591667.
- [15] ZHENG G,ZHANG C,ZHONG C. Identification of potential prognostic biomarkers for breast cancer using WGCNA and PPI integrated techniques [J]. Ann Diagn Pathol,2020,50:151675.

(收稿日期:2020-09-22 修回日期:2021-02-25)

(上接第 931 页)

- [13] 范智文,赵一俏,凌龙,等. miR-34a 在当归补血汤抗小鼠心肌梗死后心室重塑中的表达 [J]. 实用医学杂志,2017,33(18):3009-3012.
- [14] 罗劲勇,万书平. 冠心病患者外周血 miR-34a,IL-18 表达与临床 SYNTAX 评分的相关性研究 [J]. 广东药科大学学报,2018,34(4):513-516.
- [15] 靳文,鄢文,李冬义,等. 肠源性毒素硫酸吡啶酚与慢性肾功能不全大鼠心肌 NLRP3 炎性小体、miR-34a 表达的相关性研究 [J]. 现代消化及介入诊疗,2019,24(4):343-346.
- [16] 李珊,吕安林,王海昌,等. 能量限制激活 Sirt1 减轻心肌

细胞缺血/再灌注损伤的作用 [J]. 心脏杂志,2016,28(4):405-410.

- [17] 胡明珠,周波,盛琼,等. PI3K/Akt/Sirt1 信号通路介导硫化氢后处理对大鼠缺血心肌的保护作用 [J]. 中国药理学通报,2016,32(2):268-273.
- [18] FU B C,LANG J L,ZHANG D Y,et al. Suppression of miR-34a expression in the myocardium protects against ischemia-reperfusion injury via SIRT1 protective pathway [J]. Stem Cells Dev,2017,26(17):1270-1282.

(收稿日期:2020-09-25 修回日期:2020-12-29)