

• 论 著 •

circRNA_000203 与心力衰竭患者心功能及预后的关系研究*

刘国奎, 黄汝刚, 杨彩霞, 刘晓红
铁岭市中心医院循环内科, 辽宁铁岭 112000

摘要:目的 探讨环状 RNA(circRNA)_000203 与心力衰竭(简称心衰)患者心功能及预后的关系。方法 选取 2017 年 6 月至 2019 年 1 月该院收治的 124 例急性心衰患者作为心衰组,心衰患者根据纽约心脏病协会(NYHA)分级:Ⅱ级 36 例,Ⅲ级 45 例,Ⅳ级 43 例;另选取同期该院体检中心体检的 120 例体检健康者作为对照组。荧光定量聚合酶链反应技术(FQ-PCR)检测 circRNA_000203 表达水平。心衰不良预后定义为再次发生心衰或死亡。建立 Logistic 多因素模型分析影响心衰预后的因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 circRNA_000203 预测预后的价值,计算曲线下面积(AUC)、特异度和灵敏度。结果 心衰组 circRNA_000203、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、左房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVDd)高于对照组,而左心室射血分数(LVEF)低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级心衰患者血清 circRNA_000203 相对表达水平分别为 1.89 ± 0.87 、 2.97 ± 0.69 、 4.57 ± 1.03 ,差异有统计学意义($P < 0.05$),分级越高,血清 circRNA_000203 表达水平越高。circRNA_000203 表达水平与 NT-proBNP、LAD、LVDd 呈正相关关系,而与 LVEF 呈负相关关系(r 分别为 0.678、0.411、0.409、-0.555, $P < 0.05$)。124 例患者中预后不良 44 例,其中再发心衰 30 例,死亡 14 例。预后不良患者 circRNA_000203 相对表达水平为 4.56 ± 1.10 ,高于预后良好患者 1.90 ± 0.94 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。circRNA_000203、NT-proBNP、LAD、LVDd 和 LVEF 是影响心衰患者预后的独立因素($P < 0.05$)。circRNA_000203 预测心衰患者不良预后的 AUC 为 0.756,灵敏度和特异度分别为 65.03% 和 88.95%。结论 心衰患者血清 circRNA_000203 表达水平升高,检测其表达水平可能有助于评估心功能和患者预后。

关键词:环状 RNA; 心力衰竭; 心功能; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.017

中图法分类号:R541.61

文章编号:1673-4130(2021)14-1739-05

文献标志码:A

Study on the relationship between circRNA_000203 and heart function and prognosis in patients with heart failure*

LIU Guoluan, HUANG Rugang, YANG Caixia, LIU Xiaohong

Department of Circulatory Medicine, Tieling Central Hospital, Liaoning 112000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between circularRNA (circRNA)_000203 and heart function and prognosis of patients with heart failure. **Methods** One hundred and twenty-four patients with acute heart failure admitted to our hospital from June 2017 to January 2019 were selected as the heart failure group, including 36 patients with heart failure classified as grade Ⅱ, 45 patients as grade Ⅲ and 43 patients as grade Ⅳ by New York Heart Association (NYHA); another 120 healthy people were selected as the control group. Fluorescent quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) was used to detect circRNA_000203 expression level. Adverse prognosis of heart failure is defined as recurrence of heart failure or death. Logistic multivariate model was established to analyze the prognostic factors of heart failure; receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the prognostic value of circRNA_000203, and area under curve (AUC), specificity and sensitivity were calculated. **Results** CircRNA_000203, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), left atrial inner diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVDd) were higher in the heart failure group than the control group, while left ventricular ejection fraction (LVEF) lower than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum circRNA_

* 基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2018220160)。

作者简介:刘国奎,女,副主任医师,主要从事心肌梗死和心力衰竭方面的研究。

本文引用格式:刘国奎,黄汝刚,杨彩霞,等. circRNA_000203 与心力衰竭患者心功能及预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14):1739-1742.

000203 in patients with grade II, III, and IV heart failure were 1.89 ± 0.87 , 2.97 ± 0.69 , 4.57 ± 1.03 , respectively, and the difference was statistically significant by analysis of variance ($P < 0.05$). The higher the grade, the higher the expression level of serum circRNA_000203. The expression of circRNA_000203 was positively correlated with NT-proBNP, LAD, and LVDd, but negatively correlated with LVEF (r values were 0.678, 0.411, 0.409, -0.555 , $P < 0.05$). Among the 124 patients, 44 had a poor prognosis, including 30 recurrent heart failure and 14 deaths. The expression level of circRNA_000203 in patients with poor prognosis was 4.56 ± 1.10 , which was higher than that in patients with good prognosis 1.90 ± 0.94 , the difference was statistically significant ($P < 0.05$). circRNA_000203, NT-proBNP, LAD, LVDd and LVEF were independent factors affecting the prognosis of patients with heart failure, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of circRNA_000203 predicting the poor prognosis of patients with heart failure is 0.756, and the sensitivity and specificity are 65.03% and 88.95%, respectively. **Conclusion** The expression level of serum circRNA_000203 in patients with heart failure is elevated, and detection of its expression level may be helpful to assess heart function and patient prognosis.

Key words: circular RNA; heart failure; heart function; prognosis

心力衰竭(简称心衰)是心功能异常引起心脏射血功能及心室充盈受损,最终导致心室泵血功能下降的临床综合征^[1]。心衰患者的病死率较高,预后较差,生活质量受到严重影响^[1-2]。深入分析心衰的病理机制并寻找潜在的生物学指标有重要意义。环状 RNA(circRNA)是一类特殊的非编码 RNA 分子,分子呈封闭环状结构,不受 RNA 外切酶影响,表达更稳定,不易降解^[3]。有研究显示, circRNA 与心功能有关,能参与心衰的病情进展^[4-5]。circRNA_000203 在糖尿病小鼠心肌组织中表达上调,具有促纤维化作用。也有研究发现, circRNA_000203 与心功能受损有关,可促进心肌肥厚^[6]。外周血 circRNA 水平高于相应线性 RNA 水平,在血液中的水平高于肝脏、心脏和小脑组织,有可能成为血液标本中的分子生物学标志物^[7]。本研究检测了心衰患者血清中 circRNA_000203 表达水平,并分析了其与心衰患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2019 年 1 月本院收治的 124 例急性心衰患者作为心衰组,其中男 68 例,女 56 例;年龄 57~74 岁,平均 (64.01 ± 9.79) 岁;平均体质量指数 (22.13 ± 3.01) kg/m²;收缩压 (116.89 ± 10.02) mm Hg;舒张压 (75.03 ± 6.03) mm Hg;总胆固醇 (4.47 ± 1.35) mmol/L;三酰甘油 (1.50 ± 0.76) mmol/L。根据心衰患者纽约心脏病协会(NYHA)分级^[8]: II 级 36 例, III 级 45 例, IV 级 43 例;基础疾病:瓣膜性心脏病 37 例,缺血性心脏病 32 例,高血压性心脏病 28 例,扩张性心脏病 27 例。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中心衰的诊断标准^[9];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)NYHA 分级 \geq II 级;(4)随访资料完整。排除标准:(1)严重的肝肾功能异常;(2)合并急慢性感染;(3)肿瘤;(4)免疫系疾病;(5)精神疾病。

另选取同期本院体检中心体检的 120 例体检健康者作为对照组,其中男 61 例,女 59 例;平均

(62.89 ± 10.12) 岁;平均体质量指数 (23.06 ± 4.11) kg/m²;收缩压 (120.84 ± 15.90) mm Hg;舒张压 (81.43 ± 8.75) mm Hg;总胆固醇 (4.26 ± 1.47) mmol/L;三酰甘油 (1.39 ± 0.51) mmol/L。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经过本院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 血清 circRNA_000203 和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平检测 入组时抽取空腹静脉血 5 mL 于乙二胺四乙酸抗凝管中,3 500 r/min 离心 5 min,留取血清于 EP 管中,并保存于 -80 °C 冰箱中。荧光定量聚合酶链反应技术(FQ-PCR)检测:用 TRIzol 试剂盒(上海百研生物科技有限公司)提取总 RNA,随后用 Thermo Nano Drop3000 紫外分光光度计检测 RNA 浓度及纯度,保证 A_{260}/A_{280} 比值在 1.8~2.0。用反转录试剂盒(上海百研生物科技有限公司)将 RNA 反转录为 cDNA,以 cDNA 模板进行 FQ-PCR(内参为 GAPDH),SYBR II 试剂盒购于北京百奥莱博科技有限公司。实时荧光定量 PCR 检测仪为美国 ABI 公司生产。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 circRNA 相对表达水平^[10]。引物序列: circRNA_000203 上游 3'-CGA GCT GAG TGC GTC CTG TC-5';下游 5'-TCG CTG GCC GTG AGT CTG T-5';GAPDH 上游 5'-ATT GGA ACG ATA CAG AGA AGA TT-3';下游 5'-GGA ACG CTT CAC GAA TTT G-3'。用 Uni-Cel Dxi 全自动化学发光仪及其配套试剂盒(美国贝克曼库尔特有限公司)检测 NT-proBNP 水平。

1.3 心功能检测 用 IE33 彩色多普勒心脏超声系统(荷兰飞利浦公司)检测受试者左心室射血分数(LVEF)、左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVDd)。

1.4 随访 对所有心衰患者进行门诊和电话随访,纳入研究的患者均获得有效随访。心衰不良预后定义为再次发生心衰或死亡。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件处理数

据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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, 组内两两比较采用 LSD- t 检; 建立 Logistic 多因素模型分析影响心衰预后的因素; 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 circRNA_000203 预测预后的价值, 计算曲线下面积(AUC)、特异度和灵敏度。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

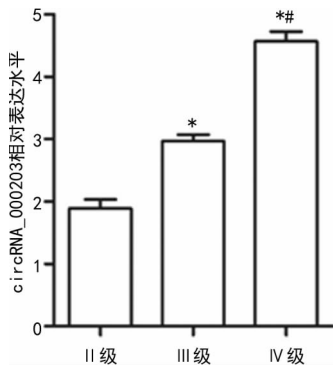
2 结果

2.1 两组血清指标和心功能指标比较 心衰组 circRNA_000203、NT-proBNP、LAD 和 LVDd 高于对照组, 而 LVEF 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组血清指标和心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	circRNA_000203	NT-proBNP(pg/mL)	LVEF(%)	LAD(mm)	LVDd(mm)
心衰组	124	3.10±1.01	3 012.23±178.34	43.09±4.28	48.13±12.23	58.12±5.70
对照组	120	1.32±0.43	96.08±15.26	66.06±6.12	32.78±8.79	45.12±6.11
t		18.011	181.411	33.872	11.285	17.172
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 NYHA 分级心衰患者血清 circRNA_000203 表达水平比较 II 级、III 级、IV 级心衰患者血清 circRNA_000203 相对表达水平分别为 1.89±0.87、2.97±0.69、4.57±1.03, 经方差分析, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 分级越高, 血清 circRNA_000203 表达水平越高, 见图 1。



注: 与 II 级患者比较, * $P < 0.05$; 与 III 级患者比较, # $P < 0.05$ 。

图 1 不同 NYHA 分级心衰患者血清 circRNA_000203 表达水平比较

2.3 心衰患者血清 circRNA_000203 表达水平与 NT-proBNP、心功能指标的关系 circRNA_000203 表达水平与 NT-proBNP、LAD、LVDd 呈正相关($r = 0.678, 0.411, 0.409, P < 0.05$), 而与 LVEF 呈负相关($r = -0.555, P < 0.05$), 见表 2。

2.4 不同预后患者血清 circRNA_000203 表达水平比较 124 例患者中预后不良 44 例, 其中再发心衰 30 例, 死亡 14 例。预后不良患者 circRNA_000203 相对表达水平为 4.56±1.10, 高于预后良好患者 1.90±0.94, 差异有统计学意义($t = 13.544, P <$

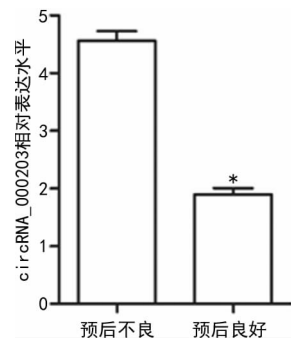
0.05), 见图 2。

2.5 Logistic 多因素分析心衰患者不良预后的影响因素 circRNA_000203、NT-proBNP、LAD、LVDd 和 LVEF 是影响心衰患者预后的独立因素($P < 0.05$), 见表 3。

2.6 ROC 曲线分析 circRNA_000203 预测心衰患者不良预后的价值 circRNA_000203 预测心衰患者不良预后的 AUC 为 0.756, 当 circRNA_000203 取值为 2.87 时约登指数最大(0.539), 即诊断价值最高, 此时灵敏度和特异度分别为 65.03% 和 88.95%, 见图 3。

表 2 血清 circRNA_000203 表达水平与 NT-proBNP、心功能指标的关系

指标	r	P
NT-proBNP	0.678	<0.001
LAD	0.411	<0.001
LVEF	-0.555	<0.001
LVDd	0.409	<0.001



注: 与预后不良心衰患者比较, * $P < 0.05$ 。

图 2 不同预后患者血清 circRNA_000203 表达水平的比较

表 3 Logistic 多因素分析心衰患者不良预后的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
circRNA_000203	1.210	0.123	13.467	<0.001	3.879	1.234~6.098
NT-proBNP	1.327	0.109	15.333	<0.001	5.902	2.198~8.673

续表 3 Logistic 多因素分析心衰患者不良预后的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LAD	0.678	0.097	10.002	<0.001	2.612	1.365~3.087
LVDd	0.892	0.100	8.943	<0.001	2.564	1.900~4.121
LVEF	1.003	0.068	11.783	<0.001	0.782	0.234~0.915

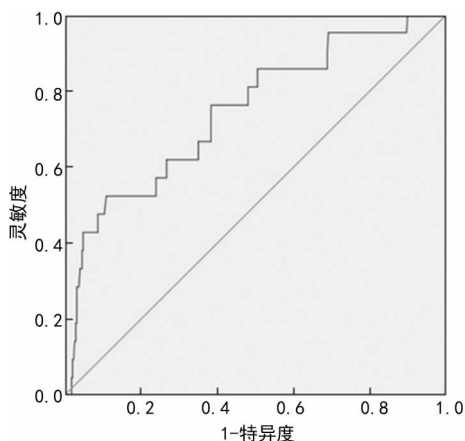


图 3 ROC 曲线分析 circRNA_000203 预测心衰患者不良预后的价值

3 讨论

心衰是临床常见疾病,深入分析其发病机制并寻找潜在生物学标志物具有重要意义。circRNA 在心衰中的作用引起了广泛重视,例如心脏相关 circRNA (HRCR)可以靶向作用于 miR-223 从而调控 ARC 基因表达,进而介导心肌肥大和心衰的发生^[11]。本研究旨在分析 circRNA_000203 与心衰患者心功能及预后的关系。

circRNA 广泛存在于各种生物细胞中,可参与基因表达调控,具有稳定性、高度保守性和组织发育特异性^[12]。circRNA 通过外泌体分泌入血液,在不易获取病理组织的疾病中,检测外周血 circRNA 可能会作为一种新型诊断疾病的方法^[12-14]。circRNA 在心衰的诊断及鉴别诊断、病情评估和预后评估中显示出了良好的应用前景^[15]。既往研究显示, circRNA_000203 与心肌纤维化、心肌肥厚和结构重塑有关^[6,16]。但是鲜有研究检测心衰患者外周血中该指标的表达及意义。本研究发现心衰患者 circRNA_000203 表达水平明显高于健康者,并且 NYHA 分级越高,表达水平越高。提示 circRNA_000203 可能参与了心衰的发生。

circRNA_000203 表达量与 NT-proBNP、LAD、LVDd 呈正相关关系,而与 LVEF 呈负相关关系,说明 circRNA_000203 有助于心功能的评估。circRNA_000203 与心衰进展中的作用机制既往少有报道。TANG 等^[16]发现, circRNA_000203 可能通过抑制 miR-26b-5p、Col1a2 和 CTGF 促进心肌纤维化。有研究显示, circRNA_000203 过表达会提高心室肌细胞心钠素及 β 肌球蛋白重链的表达;在 circRNA_

000203 转基因小鼠中,用血管紧张素 II 干预后,小鼠心脏功能受损,心肌肥厚加重,上述作用可能是 circRNA_000203 通过抑制 miR-26b-5p 和 miR-140-3p 引起 GATA4 表达上调而实现的^[6]。本研究发现, circRNA_000203 是心衰患者不良预后的独立影响因素,预后不良患者 circRNA_000203 相对表达水平为 4.56 ± 1.10 ,高于预后良好患者 1.90 ± 0.94 。另外, circRNA_000203 预测心衰患者不良预后的 AUC 为 0.756,提示该指标对早期预测心衰预后有一定价值。但是 circRNA_000203 预测心衰的灵敏度仅 65.03%,可能与检测手段、病情严重程度等有关,联合其他指标进行预测可能会提高其诊断灵敏度。

综上所述,心衰患者血清 circRNA_000203 表达水平升高,检测其表达水平可能有助于评估心功能和患者预后。本研究也存在以下局限性:(1)本研究为回顾性研究,可能存在回忆偏倚和选择偏倚;(2)未在患者入院时动态检测 circRNA_000203 表达水平;(3)未分析 circRNA_000203 在心衰中的作用机制。未来需要开展细胞和动物研究进行深入分析。

参考文献

- [1] MA C, LUO H, FAN L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis [J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(7): e9646.
- [2] DHARMARAJAN K, RICH M W. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults [J]. Heart Fail Clin, 2017, 13(3): 417-426.
- [3] YANG J, ZHU D, LIU S, et al. Curcumin enhances radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma by regulating circRNA network [J]. Mol Carcinog, 2020, 59(2): 202-214.
- [4] JIANG L, WANG X, ZHAN X, et al. Advance in circular RNA modulation effects of heart failure [J]. Gene X, 2020, 5: 100036.
- [5] SUN Y, JIANG X, LV Y, et al. Circular RNA Expression Profiles in Plasma from Patients with Heart Failure Related to Platelet Activity [J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 187.
- [6] LI H, XU J D, FANG X H, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4 [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(7): 1323-1334.
- [7] 陈阳,金龙,韩淑华. 外周血环状 RNA 在疾病诊断中的意义 [J]. 东南大学学报, 2018, 37(1): 152-157. (下转第 1747 页)

- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(7): 705-720.
- [8] 唐辉, 刘伟, 陈根生. HC-gp39 和 GP73 检测对原发性肝癌的诊断及 TACE 预后的评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 54-58.
- [9] YANG B, ZHENG B, YANG M N, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(5): 417-428.
- [10] CHO H, KIM S, SHIN H Y, et al. Expression of Stress-Induced phosphoprotein1 (STIP1) is associated with tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(4): 277-288.
- [11] 袁甲翔, 王群, 司亚卿, 等. 应激诱导磷酸化蛋白 1 调控分化抑制因子 3 表达在胃癌细胞上皮-间充质转化及侵袭迁移过程中的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(12): 2265-2268.
- [12] 张学东, 陈士超, 焦德, 等. 甲状腺乳头状癌中 Slug、BRAF V600E 及 STIP1 蛋白的表达及其与被膜侵犯和区域淋巴结转移的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(2): 104-107.
- [13] CHEN Z B, XU L X, SU T H, et al. Autocrine STIP1 signaling promotes tumor growth and is associated with disease outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 365-372.
- [14] 吴福群, 阴常欣, 邓绍团, 等. 急性髓系白血病患者血清 sPD-L1、VEGF 表达及相关性[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 76-79, 87.
- [15] KUSHLINSKII N E, GERSHTEIN E S, MOROZOV A A, et al. Soluble ligand of the immune checkpoint receptor (sPD-L1) in blood serum of patients with renal cell carcinoma[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 166(3): 353-357.
- [16] 刘灿, 陈丹杰, 余军林, 等. 晚期食管鳞癌患者血清 sPD-L1 与组织 PD-L1 的表达及与预后的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2019, 54(4): 500-503.
- [17] OKUMA Y, WAKUI H, UTSUMI H, et al. Soluble programmed cell death ligand 1 as a novel biomarker for nivolumab therapy for Non-Small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(5): 410-417.
- [18] FABIAN F, ÖZGE C, ANDREA T, et al. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59(18): 152-159.
- [19] MA X L, TANG W G, YANG M J, et al. Serum STIP1, a novel indicator for microvascular invasion, predicts outcomes and treatment response in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(14): 499-511.
- [20] EL GEBALY F, ABOU SAIF S, ELKADEEM M, et al. Study of serum soluble programmed death ligand 1 as a prognostic factor in hepatocellular carcinoma in Egyptian patients[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(11): 896-905.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-01-29)

(上接第 1742 页)

- [8] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018, 4(1): 51-58.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [10] WANG W, WANG J, ZHANG X, et al. Serum circSET-DB1 is a promising biomarker for predicting response to platinum-taxane-combined chemotherapy and relapse in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7451-7457.
- [11] WANG K, LONG B, LIU F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602-2611.
- [12] HAN B, CHAO J, YAO H. Circular RNA and its mechanisms in disease: from the bench to the clinic[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 31-44.
- [13] VIREECK J, THUM T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 381-399.
- [14] LI Y, ZHAO J, YU S, et al. Extracellular vesicles long RNA sequencing reveals abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in human blood as potential biomarkers for cancer diagnosis[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(6): 798-808.
- [15] 宋贵波, 段勇. 非编码 RNA 在心力衰竭诊疗中的应用及展望[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 613-617.
- [16] TANG C M, ZHANG M, HUANG L, et al. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40342.

(收稿日期: 2020-12-22 修回日期: 2021-03-12)