

• 论 著 •

慢性心力衰竭患者外周血单个核细胞 miR-590 表达
与左心室重构和炎症反应的关系*

朱洪新¹,王 涛¹,王 皓¹,霍建凤²

秦皇岛市第二医院:1. 心内科;2. 呼吸科,河北秦皇岛 066600

摘要:**目的** 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者外周血单个核细胞(PBMC)miR-590 相对表达水平与左心室重构和炎症反应的关系。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2019 年 1 月于该院就诊的 CHF 患者 134 例作为研究组,另选取同期该院的 69 例健康志愿者作为对照组,比较两组 PBMC miR-590 相对表达水平,以及不同纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级的 CHF 患者的炎症指标[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]、左心室重构指标[左室舒张末期容积(EDV)、左室收缩末期容积(ESV)、平均室壁应力(MWS)、左室质量指数(LVMI)]的差异。**结果** 研究组患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组 NYHA 心功能分级Ⅳ级的患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平低于Ⅱ~Ⅲ级患者($P<0.05$)。经 Pearson 相关分析,研究组患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、EDV、ESV、LVMI、MWS 呈负相关($P<0.05$)。经多元线性回归分析,PBMC 中 miR-590 相对表达水平与 EDV、ESV、LVMI、MWS 均呈独立负相关($P<0.05$)。**结论** 对于 CHF 患者,PBMC 中 miR-590 相对表达水平降低在一定程度上可以反映不良左心室重构,这可能与 miR-590 参与炎症反应调节有关。

关键词:慢性心力衰竭; miR-590; 外周血单个核细胞; 左心室重构; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.009 **中图法分类号:**R541.6

文章编号:1673-4130(2021)18-2214-05 **文献标志码:**A

Relationship between miR-590 expression in peripheral blood mononuclear cell
and left ventricular remodeling and inflammatory response in patients with chronic heart failure*

ZHU Hongxin¹,WANG Tao¹,WANG Hao¹,HUO Jianfeng²

1. Department of Internal Medicine-Cardiovascular;2. Department of Respiratory,
Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066600, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between miR-590 relative expression level in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) and left ventricular remodeling or inflammatory response in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** 134 patients with chronic heart failure (CHF) in a hospital were selected from April 2018 to January 2019 as the study group, and 69 healthy volunteers from the same period were selected as the control group. The relative expression level of miR-590 in PBMC between the two groups was compared. And the inflammatory responses [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), hyper-sensitive C-reactive protein (hs-CRP)] and left ventricular remodeling [end-diastolic volume(EDV), end-systolic volume(ESV), mean wall stress(MWS), LV mass index(LVMI)] indexes of CHF patients with different New York Heart Association (NYHA) cardiac function grades were detected and compared. **Results** The relative expression level of miR-590 in PBMC in study group was lower than that of control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The relative expression level of miR-590 in PBMC of patients with NYHA grade Ⅳ in the study group was lower than that of patients with grade Ⅱ—Ⅲ ($P<0.05$). By the Pearson correlation analysis, the relative expression level of miR-590 in PBMC of the study group was negative correlation with serum IL-6, TNF- α , hs-CRP, EDV, ESV, LVMI and MWS ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that the relative expression of miR-590 in PBMC was negative correlation with

* 基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201805A121)。

作者简介:朱洪新,女,主治医师,主要从事心衰研究。

本文引用格式:朱洪新,王涛,王皓,等.慢性心力衰竭患者外周血单个核细胞 miR-590 表达与左心室重构和炎症反应的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(18):2214-2218.

EDV, ESV, LVMI and MWS ($P < 0.05$). **Conclusion** For CHF patients, the reduced relative expression level of miR-590 in PBMC may reflect the adverse left ventricular remodeling, which may be related to the involvement of miR-590 in the regulation of inflammatory response.

Key words: chronic heart failure; miR-590; peripheral blood mononuclear cell; left ventricular remodeling; inflammatory response

左心室功能障碍和左室射血分数(LVEF)降低患者心力衰竭进展过程中通常伴随着进行性的左心室扩张和左心室重构^[1]。慢性心力衰竭(CHF)可能发生在心肌梗死、血流动力学超负荷或原发性心肌疾病患者中。尽管这些疾病的病因不同,但它们有着共同的病变途径,最终导致病理性左心室肥厚和左心室重构的发生。左心室重构是由多种生长因子和细胞因子之间复杂的相互作用所介导的,例如神经体液因子、细胞炎症因子、氧化应激、机械应力等^[2]。此外,各种应激诱导的 microRNAs(miRNAs)也是心力衰竭发生机制的关键调节因子,并有望成为新的治疗靶点。应激诱导的 miR-590 被认为是病理性心肌肥大和心肌纤维化的有效调节因子,其作用与靶向作用于炎症信号通路有关。基于一些基础研究和动物实验^[3-4],推断外周血单个核细胞(PBMC)中 miR-590 表达与 CHF 患者的左心室重构和功能障碍有关。在本研究中连续采集了 134 例 CHF 患者的血液样本以探讨 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与超声心动图表现、炎症反应之间的关系,并试图找出预防和治疗 CHF 进展的新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在本院就诊的 CHF 患者 134 例作为研究组,其中男性 78 例、女性 56 例,年龄为 39~87 岁、平均(65.96±11.91)岁。CHF 诊断基于病史、体格检查、心电图、胸部放射学、超声心动图和冠状动脉造影,符合 CHF 的诊断标准^[5]。纳入标准:(1)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级^[6];(2)LVEF≤50%,心力衰竭持续≥4 周;(3)有心肌梗死病史、高血压(原发性高血压诊断)和特发性扩张型心肌病病因。这些 CHF 患者服用标准药物治疗方案,包括利尿剂、正性肌力药(如地高辛)、他汀类、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和(或)血管紧张素 1 型受体阻滞剂(ARB)。排除标准:(1)维持性血液透析的终末期肾病、先天性心脏病、心包炎、原发性瓣膜病、肥厚性心肌病、急性心肌炎或任何已知系统疾病引起的继发性心肌病者;(2)合并感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者。另选取同期本院的 69 例健康志愿者作为对照组,其中男性 40 例、女性 29 例,年龄为 36~89 岁、平均(66.72±13.85)岁,无急性或慢性疾病或心血管系统相关症状。对照组和研究组受试者

年龄和性别构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本院医学伦理委员会批准了包括血样分析在内的研究方案,并获得所有患者的书面知情同意书。

1.2 超声心动图检查 所有患者完成基础检查、平板运动试验,并使用 Acuson Sequoia C256 和 Acuson Sequoia512 超声仪(探头频率为 2.0~3.5 MHz)在左侧仰卧位进行了二维超声心动图和多普勒检查。通过优化增益设置、扇形角度和深度,获得标准胸骨旁长轴视图及 3 个标准的心尖四腔、二腔和长轴视图。左室舒张末期容积(EDV)和左室收缩末期容积(ESV)按双平面 Simpson 法计算。测量平均室壁应力(MWS)。根据美国超声心动图学会和欧洲心血管成像协会的建议,采用 M-mode 法测定左室质量指数(LVMI)。EDV 为 96~157 mL(男性)和 59~138 mL(女性),ESV 为 33~68 mL(男性)和 18~65 mL(女性)被视为正常值。LVMI 为 >125 g/m²(男性)和 >120 g/m²(女性)视为左心室肥厚。随访至 2020 年 8 月,通过超声心动图测定这些值。超声心动图图像由两名独立的心脏病专家分析且不知道患者的身份。

1.3 PBMC 提取和 miR-590 相对表达水平检测 采集所有研究对象外周静脉血 5 mL,采用 Ficoll 密度梯度离心法提取 PBMC。利用 mirVana PARIS 提取试剂盒提取 PBMC 的总 miRNAs,保存在 -80 ℃ 下。加入等体积变性液后,加入 50 pmol/L 的秀丽隐杆线虫 miR-39 (cel-miR-39) 作为对照。采用 Takara SYBR Premix Ex Taq™ 试剂盒和特异性引物在 ABI-7900 实时 PCR 检测系统中进行实时荧光定量 PCR,扩增程序包括 95 ℃ 预变性 5 min,随后 95 ℃ 变性 30 s+60 ℃ 30 s+72 ℃ 30 s 共循环 40 个周期,收集熔解曲线。当融化过程中的荧光信号为单重态时,结果是可靠的。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式对其相对表达水平进行分析,用参考基因 U6 mRNA 校准各样本 miR-590 相对表达水平。miR-590 引物序列:正向 5'-TAG CCA GTC AGA AAT GAG CTT-3',反向 5'-TGC TGC ATG TTT CAA TCA GAG A-3'。

1.4 血清炎症因子水平检测 取血清,采用全自动生化免疫分析仪(ChemWell2910 型)及其配套试剂盒进行检测,采用双抗体夹心法原理测定血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。另外取另

一支含有 2 mL 血样的试管,加入 40 μ L 抑肽酶及 30 μ L 10% 乙二胺四乙酸二钠充分混匀,利用 Beckman Array360 System 及配套的诊断试剂盒,采用免疫散射比浊法测定血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,进行单因素方差分析、LSD- t 检验或非参数检验。Pearson 法用于确定各变量之间的关系。为了确定 miR-590 相对表达水平与超声心动图指标的关系,建立一系列多元线性回归模型。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 PBMC 中 miR-590 相对表达水平比较 研究组患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平为 0.80 ± 0.28 ,低于对照组 (1.00 ± 0.11),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 不同心功能级别的研究组各指标水平比较 研究组 NYHA 心功能分级Ⅳ级患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平低于Ⅱ~Ⅲ级患者,其血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平及 EDV、ESV、LVMI、MWS 高于Ⅱ~Ⅲ级患者,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.3 CHF 患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与血清炎症因子、左心室重构指标的关系 Pearson 相关分析显示,研究组患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、EDV、ESV、LVMI、MWS 呈负相关 ($r=-0.610$ 、 -0.451 、 -0.568 、 -0.455 、 -0.631 、 -0.432 、 -0.727 , $P<0.05$)。

2.4 多元线性回归分析 以 EDV 为因变量,校正年龄、性别构成、病因、体质量指数、吸烟史、糖尿病史、IL-6、TNF- α 、hs-CRP(包含 ESV、LVMI、MWS)等因素,进行多元线性回归分析,结果显示 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与 EDV 呈负相关 ($P<0.05$);同样以 ESD 为因变量,校正上述混杂因素(包含 EDV、LVMI、MWS),多元线性回归分析结果显示 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与 ESV 呈负相关 ($P<0.05$);以 LVMI 为因变量,校正上述混杂因素(包含 ESD、EDV、MWS),多元线性回归分析结果显示 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与 LVMI 呈负相关 ($P<0.05$);以 MWS 为因变量,校正上述混杂因素(包含 ESD、EDV、LVMI),多元线性回归分析结果显示 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与 MWS 呈负相关 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 不同心功能级别的研究组各指标水平比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

NYHA 分级	<i>n</i>	miR-590	血清炎症因子		
			IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
Ⅱ级	38	0.98 ± 0.19	$12.65(6.99,19.89)$	19.67 ± 9.57	$4.93(2.10,12.25)$
Ⅲ级	54	0.76 ± 0.23^a	$18.99(10.55,30.26)^a$	23.73 ± 13.03^a	$8.71(2.98,27.62)^a$
Ⅳ级	42	0.52 ± 0.16^{ab}	$31.58(23.41,45.68)^{ab}$	33.20 ± 12.27^{ab}	$19.98(10.08,58.93)^{ab}$
<i>F/Z</i>		53.470	37.402	13.940	23.355
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

NYHA 分级	<i>n</i>	左心室重构			
		EDV(mL)	ESV(mL)	LVMI(g/m ²)	MWS(kPa)
Ⅱ级	38	138.53 ± 25.98	47.03 ± 25.98	110.59 ± 12.59	29.66 ± 5.40
Ⅲ级	54	134.74 ± 44.77	60.93 ± 24.83^a	116.31 ± 15.43	33.42 ± 5.25^a
Ⅳ级	42	156.21 ± 42.70^{ab}	89.74 ± 33.07^{ab}	130.54 ± 17.58^{ab}	40.01 ± 4.40^{ab}
<i>F/Z</i>		3.735	24.750	18.230	43.770
<i>P</i>		0.026	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NYHA Ⅱ级相比,^a $P<0.05$;与 NYHA Ⅲ级相比,^b $P<0.05$ 。

表 2 多元线性回归分析 PBMC 中 miR-590 和左心室重构指标的关系

因变量	非标准化系数		标准系数	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>B</i> 的 95% <i>CI</i>	
	<i>B</i>	标准误差				上限	下限
EDV	-59.476	14.296	-0.514	-4.160	<0.001	-87.767	-31.185
ESV	-86.079	22.100	-0.576	-3.895	<0.001	-129.815	-42.344
LVMI	-19.709	9.860	-0.308	-1.999	0.048	-39.221	-0.197
MWS	-15.321	2.465	-0.641	-6.215	<0.001	-20.200	-10.443

3 讨 论

CHF 是一种全球性的心脏疾病,疾病进展与左心室重构有关,表现为 EDV、ESV 逐渐增加,室壁变薄,LVEF 持续下降,炎症细胞因子在这个过程中发挥着重要作用。目前标准治疗方法包括 ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂等对于延缓 CHF 进展有益,但是其预后仍不甚理想,致残率和病死率较高,患者生活质量严重下降。因此,深入阐述 CHF 的发病机制对于探索和开发替代治疗策略,具有重要的临床意义。本研究结果显示研究组 PBMC 中 miR-590 相对表达水平较对照组降低,而且随着 NYHA 心功能分级的升高 PBMC 中 miR-590 相对表达水平进一步下调,说明 miR-590 在 CHF 疾病进展过程中属于功能性因子,对于心功能降低有一定的保护作用;此外,CHF 患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与血清炎症因子、左心室重构指标呈独立负相关,这也进一步为支持 miR-590 可能参与 CHF 患者的心脏重构和功能障碍提供了可靠的证据。

CHF 发生和发展的炎症机制早已被众多基础和临床研究所证实,无论是通过细胞因子激增、抗体生成还是细胞反应,促炎因子(如 TNF- α 、IL-6、hs-CRP)都是疾病进展的媒介^[7-8]。促炎细胞因子通过介导内皮功能障碍、氧化应激、诱导贫血、诱导心肌细胞凋亡和肥大,引发一系列有害事件,最终导致心肌细胞收缩功能障碍^[7-10]。ESKANDARI 等^[11]证实,CHF 患者外周血 PBMC 中 TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达及循环血清中的相应表达水平显著增加,并且与 CHF 疾病严重程度呈正相关,说明慢性心脏病患者外周血中促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的表达是反映病情严重程度和预后的重要指标。本研究 CHF 患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与炎症因子 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 均呈负相关,说明 miR-590 可能是通过参与炎症反应进而影响左心室重构进程。

EULALIO 等^[12]以高通量筛选方法培养了新生大鼠心室肌细胞,发现 204 个 miRNAs 显著增加了大鼠心肌细胞的增殖,尤其是 miR-590 可显著促进出生 7 d 后大鼠心肌细胞的增殖活性,而且进一步通过细胞实验证实,上调 miR-590 可激活细胞周期和促进心肌细胞增殖。此外 BRAGA 等^[13]证实,在心肌梗死期间,miR-590 不仅能刺激心脏再生,还能保护心脏功能,减少心脏纤维化。miR-590 基因位于染色体 7q11.23,成熟 miR-590 是在细胞核内进行编码并在 RNA 聚合酶 II 的作用下形成初级 miR-590(pri-miR-590),然后经剪切形成发夹状结构的前体 miR-590(pre-miR-590)。pre-miR-590 又进一步被 Dicer 剪切成双链 RNA,即 miR-590/miR-590*。miR-590 通常是指 miR-590-5p,属于靠近 5' 端茎部的 miRNA;

miR-590* 是指靠近 3' 端茎部的 miR-590-3p,miR-590-3p 通常很不稳定,经 Dicer 加工成熟后很快降解。因此更具备临床研究价值的是 miR-590。EKHTER-AEI-TOUSI 等^[14]报道 miR-590 的主要作用靶点为转化生长因子 β 受体(TGF- β R),miR-590 可直接作用于 TGF- β R II 的 3'UTR,下调 TGF- β R II 水平,进而抑制 Ang II 诱导的胶原蛋白分泌及肌成纤维细胞转化,从而发挥抗纤维化效应。SINGH 等^[15]也认为上调 miR-590-3p 表达抑制大鼠或猪心脏成纤维细胞中特异性蛋白 1 的表达,上调心肌肌钙蛋白 T 的表达水平,并推测这可作为增强人类心脏细胞重编程的替代途径。此外,何平平^[16]通过动物实验也证实,miR-590 可抑制 Apo E-/-小鼠动脉粥样硬化病变的发生、斑块内的脂质蓄积、血浆脂质水平和炎症因子的表达等。这些研究将为 miR-590 作为心肌梗死后恢复心功能的治疗靶点的潜在作用提供有用的生物学信息。

本研究通过校正各种临床混杂因素及炎症因子因素,经多元线性回归分析证实,CHF 患者 PBMC 中 miR-590 相对表达水平与 EDV、ESV、LVMI、MWS 等左心室重构指标都呈独立负相关,说明 miR-590 对于左心室重构过程有一定的影响,检测 PBMC 中 miR-590 相对表达水平在一定程度上可反映心力衰竭进展。左心室重构通常是一个渐进的过程,开始于心肌损伤或过度的左心室负荷,其特点是心室容积缓慢递增,左心室质量增加,壁厚适度增加,这主要是由于心肌损伤早期心肌细胞过度生长所致^[17]。在某种程度上,最初的心肌重构可能被认为是有益的,因为通过增大心室腔的空间进而保留一定的射血分数,但是,当左心室扩张到一定程度时,这种适应机制可能会朝着不适应的重塑和左心室病理性肥厚发展。在这一阶段中,增加的负荷由增加 LVMI 和 MWS 来补偿,最终导致整个心室收缩能力的进行性下降^[18]。因此,EDV、ESV、LVMI、MWS 对于左心室重构过程都有一定的相关性。而 miR-590 与这些参数都有一定的独立相关性,说明检测 PBMC 中 miR-590 相对表达水平在一定程度上可以预测不良左心室重构的后续发展。

综上所述,对于 CHF 患者,miR-590 表达与左心室重构指标(EDV、ESV、LVMI、MWS)均呈独立负相关,PBMC 中 miR-590 相对表达水平降低在一定程度上反映了不良左心室重构,这可能与 miR-590 参与炎症反应调节有关。本研究结论为深入阐述 CHF 进展机制及寻找临床治疗靶点提供了新的思路。

参考文献

[1] 司金萍,李骁,刘莹,等.射血分数改善型心力衰竭的研究进展[J].临床心血管病杂志,2020,36(3):296-300.

[2] 邱英茹,张瑞英. 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.

[3] 储时春,成威. MicroRNA-590 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国心血管杂志,2020,25(3):278-281.

[4] SHAN H,ZHANG Y,LU Y,et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines[J]. Cardiovasc Res,2009,83(3):465-472.

[5] 张建军.《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》解读[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(4):398-402.

[6] BRIONGOS-FIGUERO S,ESTÉVEZ A,PÉREZ M L,et al. Prognostic role of NYHA class in heart failure patients undergoing primary prevention ICD therapy [J]. ESC Heart Fail,2020,7(1):279-283.

[7] 董晓蕾,常文静,蔡辉. 炎性细胞因子与慢性心力衰竭[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(4):438-441.

[8] VAN LINTHOUT S,TSCHÖPE C. Inflammation-cause or consequence of heart failure or both[J]. Curr Heart Fail Rep,2017,14(4):251-265.

[9] 张蕾,李跃,何立娟,等. 慢性心力衰竭患者血清 TBA 水平与心室重构及炎症反应的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(12):1506-1509.

[10] URIEL N,SAYER G,ANNAMALAI S,et al. Mechanical Unloading in Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72(5):569-580.

[11] ESKANDARI V,AMIRZARGAR A A,MAHMOUDI M J,et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure[J]. Ir J Med Sci,2018,187(2):359-368.

[12] EULALIO A,MANO M,DAL FERRO M,et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration[J]. Nature,2012,492(7429):376-381.

[13] BRAGA L,ALI H,SECCO I,et al. Non-coding RNA therapeutics for cardiac regeneration[J]. Cardiovasc Res,2021,117(3):674-693.

[14] EKHTERAEEI-TOUSI S,MOHAMMAD-SOLTANI B,SADEGHIZADEH M,et al. Inhibitory effect of hsa-miR-590-5p on cardiosphere-derived stem cells differentiation through downregulation of TGFB signaling [J]. J Cell Biochem,2015,116(1):179-191.

[15] SINGH V P,MATHISON M,PATEL V,et al. MiR-590 Promotes transdifferentiation of porcine and human fibroblasts toward a cardiomyocyte-like fate by directly repressing specificity protein 1[J]. J Am Heart Assoc,2016,5(11):e003922.

[16] 何平平. miR-590 靶向抑制巨噬细胞 LPL 对 apoE 基因敲除鼠动脉粥样硬化的影响[D]. 衡阳:南华大学,2015.

[17] HUANG P,YANG D,YU L,et al. Downregulation of lncRNA ZFAS1 protects H9c2 cardiomyocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis via the miR-590-3p/NF- κ B signaling pathway[J]. Mol Med Rep,2020,22(3):2300-2306.

[18] 郭丽芬,胡晓军,晏凯利. 血清 GDF-15 水平与充血性心力衰竭患者心功能及左心室重构的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(9):1069-1072.

(收稿日期:2020-12-28 修回日期:2021-08-01)

(上接第 2213 页)

血清脑红蛋白与低氧诱导因子 1 α 水平的变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(21):108-113.

[9] 韩莉,康焰. 急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II 和 IV 对 192 例重度急性胰腺炎死亡风险预测的比较[J]. 中华消化杂志,2016,36(3):177-181.

[10] 宋麦芬,张羽,郭玉红,等. Sepsis3. 0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):6-9.

[11] 高爽,张放,马帅,等. 脓毒症急性肾损伤与免疫功能的相关性研究[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(4):416-421.

[12] RHODES A,EVANS L E,ALHAZZANI W,et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med,2017,43(3):304-377.

[13] EMR B M,ALCAMO A M,CARCILLO J A,et al. Pediatric sepsis update: how are children different[J]. Surg Infect (Larchmt),2018,19(2):176-183.

[14] WANG J F,YU M L,YU G,et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis[J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,394(1):184-188.

[15] HU X,XU Z,LIU P,et al. IL-18 and miR-130a in severe sepsis patients with thrombocytopenia[J]. Patient Prefer Adherence,2016,10(1):313-319.

[16] 余洁,乔忠祥,周汉明,等. miRNA-150、miRNA-146a 在脓毒症患儿血清中的表达及其临床意义[J]. 医学临床研究,2017,34(3):444-447.

[17] 胡朝恩,艾智华. miRNA 调控炎症和免疫反应 TLR 信号通路的研究进展[J]. 西南军医,2015,17(1):76-79.

[18] 李磊,夏豪,王欣,等. miRNA-150 与心血管疾病的研究进展[J]. 医学研究进展,2015,44(6):9-15.

[19] 刘杨,马少林,王学斌,等. 降钙素原、D-二聚体与乳酸对脓毒症患儿预后评估的临床价值研究[J]. 内科急危重症杂志,2011,17(1):17-18.

(收稿日期:2020-12-17 修回日期:2021-08-19)