

• 论 著 •

高血压左心室肥厚患者血清 miR-21、TGF-β₁ 表达及临床意义*

吴立国¹, 高景芳^{2△}, 张书春¹, 夏 娟¹

1. 唐山南湖医院心血管内科, 河北唐山 063000; 2. 唐山工人医院心内二科, 河北唐山 063000

摘 要:目的 探讨高血压左心室肥厚患者血清微小 RNA-21(miR-21)、转化生长因子-β₁(TGF-β₁) 的表达及临床意义。方法 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月唐山南湖医院心血管内科收治的原发性高血压患者 122 例作为研究对象。采用彩色多普勒超声诊断仪测量室间隔厚度(IVST)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室后壁厚度(LVPWT), 计算左心室质量指数(LVMI), 将患者分为左心室肥厚组(35 例)和非左心室肥厚组(87 例); 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法测定血清 miR-21 的表达水平; 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TGF-β₁ 水平; Pearson 法分析高血压患者血清 miR-21、TGF-β₁ 水平与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-21、TGF-β₁ 及二者联合检测对高血压左心室肥厚的诊断价值。结果 与非左心室肥厚组相比, 左心室肥厚组患者高血压病程、静坐时收缩压、静坐时舒张压、IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI、血清 miR-21、TGF-β₁ 水平较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 高血压患者血清 miR-21 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 呈正相关关系($P < 0.05$), 血清 TGF-β₁ 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 呈正相关关系($P < 0.05$); 血清 miR-21、TGF-β₁ 对高血压左心室肥厚诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.882、0.847; 二者联合对高血压左心室肥厚诊断的 AUC 为 0.947, 灵敏度为 95.30%, 特异度为 83.50%。结论 高血压左心室肥厚患者血清 miR-21、TGF-β₁ 水平呈高表达, 二者联合对诊断高血压左心室肥厚具有较好的价值。

关键词: 高血压; 左心室肥厚; 微小 RNA-21; 转化生长因子-β₁; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.011

中图法分类号: R544.11

文章编号: 1673-4130(2021)20-2482-04

文献标志码: A

Expressions and clinical significance of serum miR-21 and TGF-β₁ in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy*

WU Ligu¹, GAO Jingfang^{2△}, ZHANG Shuchun¹, XIA Juan¹

1. Department of Cardiology, Tangshan Nanhu Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China;

2. Second Department of Cardiology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions and clinical significance of serum microRNA-21 (miR-21) and transforming growth factor-β₁ (TGF-β₁) in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. **Methods** A total of 122 patients with essential hypertension admitted to Department of Cardiology of Tangshan Nanhu Hospital from October 2019 to October 2020 were selected as the research objects. The interventricular septum thickness (IVST), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) were measured by color Doppler ultrasound diagnostic instrument, left ventricular mass index (LVMI) was calculated, and the patients were divided into left ventricular hypertrophy group ($n=35$) and non left ventricular hypertrophy group ($n=87$). Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of miR-21 in serum, and the levels of TGF-β₁ in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-21, TGF-β₁ levels IVST, LVEDD, LVPWT and LVMI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-21, TGF-β₁ and their combined detection in hypertensive left ventricular hypertrophy. **Results** Compared with those in the non left ventricular hypertrophy group, the course of hypertension, the systolic blood pressure at sitting and the diastolic blood pressure

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题(20200402)。

作者简介: 吴立国, 男, 主治医师, 主要从事心血管疾病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 442757537@qq.com。

本文引用格式: 吴立国, 高景芳, 张书春, 等. 高血压左心室肥厚患者血清 miR-21、TGF-β₁ 表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021,

at sitting, IVST, LVEDD, LVPWT, LVMI, serum miR-21 and TGF- β_1 levels in the left ventricular hypertrophy group were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum miR-21 was positively correlated with IVST, LVEDD, LVPWT and LVMI in patients with hypertension ($P < 0.05$), and serum TGF- β_1 was positively correlated with IVST, LVEDD, LVPWT and LVMI ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum miR-21 and TGF- β_1 in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in chronic hypertension were 0.882 and 0.847, respectively. The AUC of the combined diagnosis was 0.947, the sensitivity was 95.30%, and the specificity was 83.50%. **Conclusion** The expression levels of serum miR-21 and TGF- β_1 are high in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. The combined detection of serum miR-21 and TGF- β_1 may have a good value in the diagnosis of hypertensive left ventricular hypertrophy.

Key words: hypertension; left ventricular hypertrophy; microRNA-21; transforming growth factor- β_1 ; diagnostic value

高血压是心血管疾病常见的危险因素,可导致器官损害和功能障碍,特别是对心脏射血功能造成巨大负荷。长期的高血压会增加左心室负荷,使左心室形态、结构及功能发生改变,导致左心室肥厚^[1]。高血压左心室肥厚发病机制目前还没有明确,有学者认为心肌纤维化、心肌细胞凋亡可能与高血压左心室肥厚的发病机制有关^[2]。目前研究结果发现,微小 RNA (miRNA) 可调控高血压及其相关疾病的基因表达^[3-4]。miR-21 作为一类新型内源性调节因子,可促进心肌纤维化进展^[5]。多种生长因子对左心室肥厚的形成具有不可替代的作用,其中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 是最有效、最普遍的调节心肌肥厚、促纤维生成的细胞因子^[6]。已有研究证实,miR-21 可通过靶向抑制信号转导蛋白 7 (Smad7),从而促进 TGF- β_1 诱导心肌纤维化^[7]。但关于 miR-21 和 TGF- β_1 在高血压左心室肥厚的形成中作用的报道较少见。因此本研究将探讨 miR-21 和 TGF- β_1 在高血压左心室肥厚患者血清中的表达水平及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月唐山南湖医院心血管内科收治的原发性高血压患者 122 例作为研究对象,其中男 64 例,女 58 例,年龄 48~70 岁,平均 (60.04 ± 6.08) 岁,病程 5~16 年,平均 (11.57 ± 3.01) 年。收集患者入院静坐时收缩压、静坐时舒张压数据。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》中的诊断标准^[8];(2)愿意配合此次试验者;(3)入选患者了解本次研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤患者;(2)除高血压外,患者有明确的心血管疾病史;(3)患者有自身免疫性疾病、造血系统疾病等。本研究通过唐山南湖医院伦理委员会批准。

1.2 左心室肥厚判定方法 所有患者均由一名有经验的医师采用 GE LOGIQ F Series 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)(探头频率 10~12 MHz)测量室间隔厚度 (IVST)、左心室舒张末期内径

(LVEDD)和左心室后壁厚度(LVPWT)。根据 Devereux 校正公式:计算左心室质量(LVM), $LVM = 0.8 \times 1.04 \times [(IVST + LVEDD + LVPWT)^3 - LVEDD^3] + 0.6$ 。收集患者身高、体质量数据,根据身高和体质量计算体表面积(BSA),计算公式:BSA(女) $= 0.0073 \times \text{身高} + 0.0127 \times \text{体质量} - 0.2106$; BSA(男) $= 0.0057 \times \text{身高} + 0.0121 \times \text{体质量} + 0.0882$;BSA 单位是 m^2 ,身高单位是 cm,体质量单位是 kg。根据 BSA 计算左心室质量指数(LVMI), $LVMI = LVM/BSA$ 。以男性 $LVMI \geq 115 g/m^2$,女性 $LVMI \geq 95 g/m^2$ 为判定左心室肥厚的判定标准^[9]。本研究中高血压患者根据是否发生左心室肥厚分为左心室肥厚组 35 例和非左心室肥厚组 87 例。

1.3 试剂及仪器 RNA 提取试剂盒(批号 R1200-100)购自北京索莱宝科技有限公司;逆转录试剂盒(批号 QR0100)、荧光定量 PCR 试剂盒($2 \times$ SYBR Green qPCR Mix)(批号 RR047A)、荧光定量 PCR 参比染料(ROX Reference Dye)(批号 RS109)均购自日本 Takara 公司;人 TGF- β_1 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(批号 DB100B)购自美国 R&D 公司;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)仪(型号 CFX96)、酶联免疫检测仪(型号 680)均购自美国 Bio-Rad 公司。

1.4 研究方法

1.4.1 样品采集 采集所有患者清晨空腹静脉血 5 mL 装于普通采血管中,4 $^{\circ}C$, 3 000 r/min,离心 8 min,留上清液,冻存于-80 $^{\circ}C$ 冰箱中,待测。

1.4.2 荧光定量 PCR 检测血清中 miR-21 的表达 使用 RNA 提取试剂盒提取样品中总 RNA,检测所得 RNA 纯度,总 RNA 依照逆转录试剂盒,反转录为 cDNA。采用 qRT-PCR 仪对 miR-21 及内参 U6 进行扩增反应,miR-21 正向引物 5'-AAA GTT GTA GTC AGA CTA TTC GAT-3',反向引物 5'-GCT GTC AAC GAT ACG CTA CGT-3'。内参 U6 正向引物 5'-ATT GGA ACG ATA CAG AGA AGA TT-3',反向引物 5'-GGA ACG CTT CAC GAA TTT G-

3′。引物由北京索莱宝科技有限公司合成。qRT-PCR 反应体系 20 μL:2×SYBR Green qPCR Mix 10 μL,正向和反向引物各 2 μL,cDNA 模板(50 ng/μL) 1 μL,ROX Reference Dye 0.4 μL,ddH₂O 4.6 μL。反应条件:95 ℃,5 min;95 ℃,30 s;60 ℃,30 s;72 ℃,30 s;38 个循环。对 miR-21 相对表达量用 2^{-ΔΔC_t} 法计算。

1.4.3 检测血清中 TGF-β₁ 水平 采用 ELISA 法检测血清中 TGF-β₁ 水平,操作步骤严格依据 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析,计数资料用例数表示,比较采用 χ² 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;Pearson 法分析血清 miR-21、TGF-β₁ 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲

线分析血清 miR-21、TGF-β₁ 单项及联合检测对高血压左心室肥厚的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 左心室肥厚组和非左心室肥厚组患者基线资料比较 左心室肥厚组和非左心室肥厚组在性别、年龄上比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);与非左心室肥厚组相比,左心室肥厚组患者高血压病程、静坐时收缩压、静坐时舒张压较高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 左心室肥厚组和非左心室肥厚组患者 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 水平比较 与非左心室肥厚组相比,左心室肥厚组患者 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 水平较高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 左心室肥厚组和非左心室肥厚组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	高血压病程(年)	静坐时收缩压(mm Hg)	静坐时舒张压(mm Hg)
左心室肥厚组	35	19/16	61.08±6.11	12.28±3.32	154.90±6.68	94.66±4.68
非左心室肥厚组	87	45/42	59.96±6.07	11.01±2.84	150.94±8.59	87.02±6.84
<i>t</i>		0.066	0.920	2.166	2.444	6.055
<i>P</i>		0.798	0.359	0.036	0.016	<0.001

表 2 左心室肥厚组和非左心室肥厚组患者 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IVST(mm)	LVEDD(mm)	LVPWT(mm)	LVMI(g/cm ²)
左心室肥厚组	35	10.95±1.41	48.62±3.27	15.43±2.41	111.94±3.54
非左心室肥厚组	87	9.15±0.75	46.11±3.04	9.16±1.67	104.62±3.86
<i>t</i>		9.148	4.036	16.409	9.695
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 左心室肥厚组和非左心室肥厚组患者血清 miR-21 和 TGF-β₁ 水平比较 与非左心室肥厚组相比,左心室肥厚组患者血清 miR-21、TGF-β₁ 水平较高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 左心室肥厚组和非左心室肥厚组患者血清 miR-21 和 TGF-β₁ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-21	TGF-β ₁ (ng/mL)
左心室肥厚组	35	3.67±1.13	16.97±4.98
非左心室肥厚组	87	2.16±0.66	13.41±4.42
<i>t</i>		9.189	3.879
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 高血压患者血清 miR-21、TGF-β₁ 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,高血压患者血清 miR-21 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 呈正相关关系(*P* < 0.05),

血清 TGF-β₁ 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 呈正相关关系(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 高血压患者血清 miR-21、TGF-β₁ 水平与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 的相关性分析

指标	IVST	LVEDD	LVPWT	LVMI
miR-21				
<i>r</i>	0.682	0.667	0.635	0.714
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TGF-β ₁				
<i>r</i>	0.664	0.670	0.629	0.722
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 miR-21、TGF-β₁ 及两者联合对高血压左心室肥厚诊断价值分析 绘制 ROC 曲线结果显示,miR-21、TGF-β₁ 单项及联合检测诊断高血压左心室肥厚的曲线下面积(AUC)分别为 0.882(95%CI:

0.812~0.952)、0.847(95%CI: 0.772~0.922)、0.947(95%CI: 0.908~0.987)。见表 5 和图 1。

表 5 血清 miR-21、TGF-β₁ 及两者联合对高血压左心室肥厚诊断价值

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值	AUC	95%CI
miR-21	74.40	92.40	2.80	0.882	0.812~0.952
TGF-β ₁	81.40	78.50	14.36 ng/mL	0.847	0.772~0.922
联合检测	95.30	83.50	—	0.947 ^a	0.908~0.987

注：与 TGF-β₁ 相比，^aZ=2.294，P=0.021；—表示无数据。

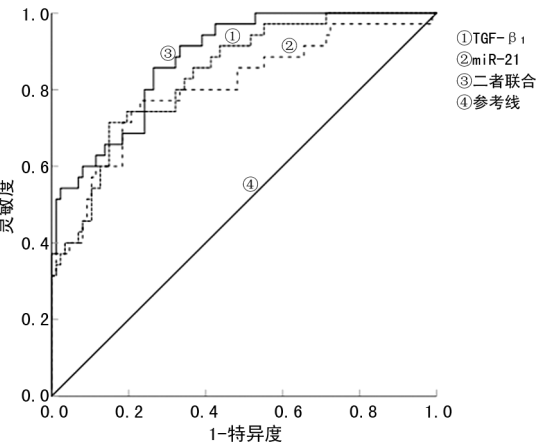


图 1 ROC 曲线分析血清 miR-21、TGF-β₁ 单项及联合检测对高血压左心室肥厚的诊断价值

3 讨 论

高血压是一种全身性慢性疾病，主要表现为体循环动脉血压升高。早期血压控制不好，持续升高，会使左心室心肌持续处于超负荷工作状态，导致左心室代偿性肥厚发生。另有报道显示，长期心脏压力负荷会刺激成纤维细胞增殖、心肌细胞胞外基质胶原过度沉积，最终导致心肌纤维化，促进左心室肥厚^[10]。据报道，高血压患者发生左心室肥厚的概率为 20.00%~30.00%，心室肥厚是心脏事件致死及全因死亡的独立危险因素^[11]。分析左心室肥厚形成的机制有助于高血压左心室肥厚的诊断和治疗。

心肌成纤维细胞的增殖和心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化是心肌纤维化的关键。TGF-β 是结构和功能相关的多肽生长因子，可调节细胞的生长和分化，一共有 5 种亚型。目前哺乳动物中有 TGF-β₁、TGF-β₂、TGF-β₃。TGF-β₁ 位于 19q13 染色体上，在体细胞系中分布最广泛、活性最强。TGF-β 与多种疾病的发病机制相关，如肺纤维等纤维化疾病^[12]。TGF-β₁ 是心肌纤维化的主要调节因子，可通过 TGF-β₁/Smad 信号通路减少细胞外基质降解，促进 I 型胶原等蛋白合成，促进成纤维细胞分化^[13]。夏勇等^[14]报道高血压粥样硬化斑块患者和增厚患者 TGF-β₁ 水平明显高于颈动脉正常的高血压患者；高血压左心室肥厚患者 TGF-β₁ 水平明显高于无左心室肥厚患者，同时发现 TGF-β₁ 与 LVMI 水平呈正相关关系，表明

TGF-β₁ 与高血压患者左心室肥厚有关。本研究发现左心室肥厚组患者血清 TGF-β₁ 水平显著高于非左心室肥厚组患者，提示 TGF-β₁ 可能与高血压左心室肥厚发生有关系，进一步发现血清 TGF-β₁ 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 呈正相关关系，进一步证实了 TGF-β₁ 可能参与高血压左心室肥厚的发生。ROC 曲线分析发现血清 TGF-β₁ 对高血压左心室肥厚诊断的 AUC 为 0.847，灵敏度为 81.40%，特异度为 78.50%，提示 TGF-β₁ 在临床上对高血压左心室肥厚的评估可能比较可靠。

miRNA 是一类长度 19~25 个核糖核苷酸的单链小分子 RNA，常作为内源性调节因子参与心脏疾病的发生过程，包括心肌纤维化^[15]。与心肌纤维化有关的几种 miRNAs 中，miR-21 因其靶点在肾、肝等多个器官的纤维化中发挥重要作用而受到特别关注^[16-17]。人 miR-21 位于染色体 17q23.2 区域，与其他 miRNA 不同，其有独立的启动子区域。ZHOU 等^[18]在大鼠实验中发现 miR-21 能够靶向降解 Jagged1 蛋白，促进心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化和心肌纤维化形成。薛贻敏等^[19]在小鼠实验中发现，miR-21 可促进慢性病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化，这一过程是通过介导 TGF-β₁/Smad7 信号通路实现的。孟华等^[20]报道 miR-21 通过抑制 Smad7 表达，增强心脏成纤维细胞的增殖，加重心肌梗死后心肌纤维化，表明 miR-21 是作用于成纤维细胞，促进心肌纤维化，而非作用于心肌细胞本身，推测 miR-21 可能参与高血压左心室肥厚的心肌纤维化过程。周湘鸿等^[21]报道高血压左心室肥厚患者 miR-29b 水平明显高于高血压非左心室肥厚患者，与高血压左心室肥厚呈正相关关系。本研究发现左心室肥厚组患者血清 miR-21 水平显著高于非左心室肥厚组患者，提示 miR-21 可能参与高血压左心室肥厚发生，猜测 miR-21 是通过促进成纤维细胞心肌纤维化，促进高血压患者左心室肥厚的发生。本研究发现血清 miR-21 与 IVST、LVEDD、LVPWT、LVMI 呈正相关关系，证实了 miR-21 与高血压患者的左心室肥厚发生具有紧密联系。ROC 曲线分析发现 miR-21 对高血压左心室肥厚诊断的 AUC 为 0.882，灵敏度为 74.40%，特异度为 92.40%；血清 miR-21 和 TGF-β₁ 联合对高血压左心室肥厚诊断的 AUC 为 0.947，灵敏度为 95.30%，特异度为 83.50%，两者联合诊断的 AUC 显著高于单独诊断时 AUC，提示两者联合检测对高血压左心室肥厚诊断效果可能更好。本研究从临床上分析了 miR-21 和 TGF-β₁ 对高血压左心室肥厚的评估价值，为预测高血压患者是否发生左心室肥厚提供了理论基础，为高血压左心室肥厚疾病在医学上的研究进展奠定基础。

综上所述，高血压左心室肥厚患者血清 miR-21 和 TGF-β₁ 水平上调，两者对高血压左心室肥厚具有

较好的评估价值,两者联合诊断效果更好。

参考文献

[1] XU M,GE Z,HUANG J,et al. Modified Cornell electrocardiographic criteria in the assessment of left ventricular hypertrophy geometry of patients with essential hypertension[J]. J Clin Hypertens,2020,22(7):1239-1246.

[2] 束长城,魏万林. 高血压左心室肥厚的形成机制研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(6):125-127.

[3] 尹涛源,林玲,杨大英,等. 微小 RNA 对老年冠心病慢性心力衰竭合并高血压的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(4):385-388.

[4] 韩聪,姜月华,李伟. miRNA-29 在高血压肾损害中的研究进展[J]. 中华高血压杂志,2019,27(7):624-629.

[5] 杨坤,胡晓晟. 微小 RNA-21 在心脏疾病中的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2019,48(2):214-218.

[6] 刘国菊,李丛丛,李睿坤,等. 转化生长因子 β 1 在纤维化疾病发病中作用的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(30):106-109.

[7] 朱参战,王新宏,刘昕,等. 微小 RNA-21-5p 靶向 Smad7 调控转化生长因子- β 1 诱导心肌纤维化促进房颤的发生[J]. 临床内科杂志,2019,36(7):485-489.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.

[9] 孙宁玲,施仲伟,霍勇,等. 高血压合并左心室肥厚诊治专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版),2019,2(1):1-5.

[10] 苑洁,邹云增. 微小 RNA-378 抑制高血压心肌纤维化的作用和机制研究[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志,2018,2(3):171-176.

[11] PORTHAN K,KENTTÄ T,NIIRANEN T J,et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death[J]. Int J Cardiol,2019,276(1):125-129.

[12] CHEN H,CHEN H,LIANG J,et al. TGF- β 1/IL-11/

MEK/ERK signaling mediates senescence-associated pulmonary fibrosis in a stress-induced premature senescence model of Bmi-1 deficiency[J]. Exp Mol Med,2020,52(1):1-22.

[13] 黄瑶,陈若宏,张振贤,等. 定悸方对自发性高血压大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smad 通路的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(10):182-185.

[14] 夏勇,王震,刘杨,等. 高血压患者外周血 IGF-1、TGF- β 1 水平与心血管重构和肾损伤的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(6):668-671.

[15] CHEN M H,LIU J C,LIU Y,et al. MicroRNA-199a regulates myocardial fibrosis in rats by targeting SFRP5[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(9):3976-3983.

[16] LYU H,LI X,WU Q,et al. Overexpression of microRNA-21 mediates Ang II-induced renal fibrosis by activating the TGF- β 1/Smad3 pathway via suppressing PPAR α [J]. J Pharmacol Sci,2019,141(1):70-78.

[17] ZHOU X,XIONG J,LU S,et al. Inhibitory effect of coriagin on miR-21-regulated hepatic fibrosis signaling pathway[J]. Am J Chin Med,2019,47(7):1541-1569.

[18] ZHOU X L,XU H,LIU Z B,et al. miR-21 promotes cardiac fibroblast-to-myofibroblast transformation and myocardial fibrosis by targeting Jagged1[J]. J Cell Mol Med,2018,22(8):3816-3824.

[19] 薛贻敏,陈明光,陈德伟,等. 微小 RNA-21 在小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化中的作用[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(6):450-457.

[20] 孟华,安松涛,刘军,等. 微小 RNA-21-5p 促进梗死心肌纤维化加重心力衰竭的作用及机制[J]. 中国心血管杂志,2019,24(6):545-549.

[21] 周湘鸿,蔡建平,刘伟利,等. 循环微小 RNA-29b 在高血压左心室肥厚诊断中的价值[J]. 中华内科杂志,2019,58(4):278-281.

(收稿日期:2021-01-12 修回日期:2021-05-07)

(上接第 2481 页)

[11] CHE Q Q,HUANG T,ZHANG YD,et al. Effect of miR-124 on neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(15):6657-6664.

[12] 冯锦丽,王卫. 急性脑梗死患者循环 miR-124 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系及其诊断价值[J]. 卒中与神经疾病,2018,25(1):21-24.

[13] SUN M,HOU X,REN G,et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Int J Neurosci,2019,129(7):649-653.

[14] 王兴萍,王鹏,程度,等. 血清 miR-155 及缺氧诱导因子 1 α 的表达对急性脑梗死的诊断价值[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(2):124-131.

[16] 赵平丽,秦合伟,吕哲. 中风通脉汤调控 miR-155 治疗急性脑梗死的作用机制研究[J]. 中医药学报,2018,46(4):85-88.

[17] BRUNNER C,KOROSTELEV M,RAJA S,et al. Evi-

dence from functional ultrasound imaging of enhanced contralesional microvascular response to somatosensory stimulation in acute middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats:a marker of ultra-early network reorganization[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2018,38(10):1690-1700.

[18] BAO H,GAO H R,PAN M L,et al. Comparative study on the efficacy and safety of alteplase and urokinase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Technol Health Care,2021,29(1):85-90.

[19] 夏莹,周晓莉,刘杰,等. miR-224-5p 靶向调控 KIF23 通过 NF- κ B 信号通路影响宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(11):1844-1850.

[20] 郑守冰,林振中,叶小香. 血清 VILIP-1、尿酸、CRP、NSE 水平与脑梗死患者预后的关系研究[J]. 检验医学与临床,2020,21(10):1332-1335.

(收稿日期:2021-01-06 修回日期:2021-04-28)