

• 论 著 •

IMA、miR-214、sST2 在心力衰竭中的表达水平及 对患者预后的预测价值*

周泓宇, 何小姣, 刘 东, 陈丽华, 梁 鹏[△]
重庆市大足区人民医院心血管内科, 重庆 402360

摘要:目的 研究血清缺血修饰清蛋白(IMA)、微小 RNA(miR)-214、可溶性 ST2(sST2)在心力衰竭患者中的表达及预后价值。方法 选取自 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间该院诊治的 102 例心力衰竭患者作为心衰组,按是否发生终点事件分为终点事件组(50 例)和非终点事件组(52 例)。以 60 例同期进行健康体检的体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 sST2、IMA 表达。采用荧光定量 PCR 检测各组血清 miR-214 的表达。统计学分析各组血清 IMA、miR-214、sST2 的表达水平差异。非条件多元 Logistic 回归模型分析影响心力衰竭预后的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IMA、miR-214、sST2 单独及联合检测对心力衰竭患者预后的预测价值。结果 心衰组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度心衰组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平明显高于轻度心衰组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。终点事件组 IMA、miR-214 及 sST2 均高于非终点事件组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平是心力衰竭预后的独立预测因素。血清 IMA、miR-214、sST2 及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.728、0.705、0.798 及 0.931。与单项检测相比,联合检测血清 IMA、miR-214、sST2 对心力衰竭预后具有较高的预测价值($Z = 3.727, 4.220, 3.378, P < 0.001, 0.001, 0.001$)。结论 心力衰竭患者血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平升高,三者是心力衰竭预后的独立危险因素。联合检测预测血清 IMA、miR-214、sST2 对心力衰竭患者预后预测的价值较高。

关键词:心力衰竭; 缺血修饰清蛋白; 微小 RNA-214; 可溶性 ST2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.014 **中图法分类号:**R541.61

文章编号:1673-4130(2022)17-2116-05

文献标志码:A

Expression level of IMA, miR-214, sST2 in patients with heart failure and their predictive value on the prognosis*

ZHOU Hongyu, HE Xiaojiao, LIU Dong, CHEN Lihua, LIANG Peng[△]

Department of Cardiovascular Medicine, Chongqing Dazhu District People's Hospital,
Chongqing 402360, China

Abstract: **Objective** To study the expression level and prognostic value of serum ischemia modified albumin(IMA), microRNA(miR)-214, and soluble ST2(sST2) in patients with heart failure. **Methods** A total of 102 heart failure patients diagnosed and treated in the hospital from March 2017 to March 2018 were selected as the heart failure group. According to whether an endpoint event occurred, they were divided into the endpoint event group(50 cases) and the non-endpoint event group(52 cases). 60 healthy people who had the physical examination during the same period were served as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression levels of serum sST2 and IMA in each group. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression level of serum miR-214 in each group. The differences of serum IMA, miR-214, sST2 expression levels in each group were statistically analyzed. The unconditional Logistic binary regression model was used to analyze independent risk factors affecting the prognosis of heart failure. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of single and combined detection of serum IMA, miR-214, sST2 on the prognosis of patients with heart failure. **Results** The expression levels of serum IMA, miR-214, and sST2 in the heart failure group was significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The expression levels of serum IMA, miR-214, and sST2 in the severe heart failure group was significantly higher than that in the mild heart

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科科研项目(2018MSXM126)。

作者简介:周泓宇,男,住院医师,主要从事冠心病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yw583767@21cn.com。

failure group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum IMA, miR-214, and sST2 in the end-point event group were higher than those in the non-end-point event group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum IMA, miR-214, and sST2 were independent predictors for the prognosis of heart failure. The area under the curve (AUC) of single and combined detection of serum IMA, miR-214, sST2 were 0.728, 0.705, 0.798 and 0.931, respectively. Compared with the single detections, the combined detection of serum IMA, miR-214, and sST2 had a higher predictive value for the prognosis of heart failure ($Z = 3.727, 4.220, 3.378, P < 0.001, 0.001, 0.001$).

Conclusion The expression levels of serum IMA, miR-214, and sST2 elevates in patients with heart failure, and the three are independent risk factors for the prognosis of heart failure. Combined detection of serum IMA, miR-214, sST2 has a high value in predicting the prognosis of patients with heart failure.

Key words: heart failure; ischemia modified albumin; microRNA-214; soluble ST2; prognosis

心力衰竭是老年人群中发病率较高的疾病。全球心力衰竭的患病例数已增加到 2 300 万,其中约 50% 的病例伴有射血分数降低^[1]。心力衰竭是一种临床综合征,其特征是由于心室充盈或射血受损导致的呼吸困难或劳力受限,当左心室射血分数为 40% 或更低时,常伴有进行性左心室扩张和心脏重构。随着对心力衰竭发病机制研究的深入,新的治疗药物如钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等的临床应用,一定程度上改善了心力衰竭的临床治疗效果,但其发病率及病死率仍较高^[2]。B 型利钠肽原、N 端 B 型利钠肽原等血清标志物是临床上常用的检测心力衰竭的生物标志物,能够反映心力衰竭的程度。由于这些标志物需要在肾脏清除,因而不能用于检测合并肾功能障碍的心力衰竭患者。寻找新的心力衰竭预后预测指标,对于临床治疗,改善预后具有重要意义。研究表明,可溶性 ST2 (sST2) 作为一种白细胞介素-33 (IL-33) 的配体,通过激活心肌成纤维细胞核因子 κ B 通路,参与心肌重塑,与心力衰竭患者的预后有关^[3]。缺血修饰清蛋白 (IMA) 是人血清清蛋白通过缺血部位时,产生的自由基等破坏血清清蛋白的氨基末端,导致清蛋白与钴等金属离子的结合率下降,是一种较理想的早期检测心肌缺血的指标^[4]。微小 RNA (miR)-214 在心力衰竭患者血清中表达水平升高,不仅有助于心力衰竭的早期诊断^[5],还有助于判断心力衰竭患者的预后^[6]。目前心力衰竭患者中 IMA、miR-214、sST2 的表达水平及临床意义尚不清楚,本研究通过检测血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平,分析三者对心力衰竭患者预后的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间本院诊治的 102 例心力衰竭患者作为心衰组,其

中,男 55 例,女 47 例,年龄 55~79 岁,平均 (55.6 ± 4.78) 岁;按照美国纽约心脏病学会心功能分级标准^[8],其中 I~II 级为轻度心衰组 (48 例),III~IV 级为重度心衰组 (54 例)。终点事件判断:1 年内心力衰竭患者发生死亡或 1 年内因再次发生心力衰竭而入院治疗,按是否发生终点事件分为终点事件组 50 例和非终点事件组 52 例。选择 60 例同期进行健康体检的体检健康者作为对照组。心衰组纳入标准:病史、查体、胸片、心电图、超声心动图等检查明确诊断为心力衰竭,并且符合《急性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]。排除标准:(1) 合并恶性肿瘤性疾病。(2) 合并感染性疾病。(3) 合并免疫系统疾病。

1.2 血清 sST2、IMA 检测 取患者入院 24 h 内空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 sST2、IMA 表达水平,检测步骤严格按照说明书进行。sST2 ELISA 试剂盒、IMA ELISA 试剂盒均购自上海齐一生物科技公司,货号:QY-H50015、QY-H10322。以标准品的水平为横坐标,OD 值为纵坐标,绘出标准曲线,根据标本的 OD 值由标准曲线查出相应标本水平,再乘以稀释倍数,即为标本的实际水平。

1.3 血清 miR-214 检测 按 RNA 提取试剂盒 (北京索莱宝公司, R1200) 说明书步骤提取血清总 RNA,溶于 DEPC 水中,微量分光光度计检测浓度和纯度。进行反转录合成 cDNA,进行荧光定量 PCR 反应。miR-214 和 U6 引物序列见表 1。荧光定量 PCR 总体系 20 μ L,模板 2 μ L,正反向引物各 1 μ L,SYBR Green Master Mix 10 μ L,双蒸水 6 μ L。荧光定量 PCR 反应程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-214 相对表达量。

表 1 引物序列

引物	正向 (5'-3')	反向 (5'-3')
miR-214	ACA GCA GCA CAG ACA GGC AGT	GTC TAC GGC CAT ACC ACC CTG A
U6	TCC ACT GGC GTC TTC ACC	GGC AGA GAT GAT GAC CCT TTT

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验为正态分布且方差齐者用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多元 Logistic 回归分析影响心力衰竭预后的独立危险因素, 采用进入法。绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC), 分析血清 IMA、miR-214、sST2 及联合检测对心力衰竭患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平比较
心衰组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 重度心衰组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平明显高于轻度心衰组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	IMA(U/L)	miR-214	sST2(ng/mL)
心衰组	102	65.72 ± 9.01*	3.66 ± 0.72*	57.62 ± 9.12*
轻度心衰组	48	44.68 ± 8.23	1.99 ± 0.65	45.36 ± 8.58
重度心衰组	54	84.42 ± 10.16 [#]	5.14 ± 0.81 [#]	68.52 ± 9.74 [#]
对照组	60	23.30 ± 4.12	0.96 ± 0.32	33.26 ± 7.36

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$; 与轻度心衰组相比, [#] $P < 0.05$ 。

2.2 终点事件组和非终点事件组心力衰竭患者一般资料比较 终点事件组 IMA、miR-214 及 sST2 表达水平均高于非终点事件组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而两组的性别、年龄、体质量指数(BMI)、高血压、糖尿病、血红蛋白、左心室射血分数(LVEF), 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及肌酐表达水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 各组终点事件组和非终点事件组患者一般资料比较[*n*/*n* 或 $\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

项目	终点事件组 (<i>n</i> = 53)	非终点事件组 (<i>n</i> = 49)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	30/23	25/24	0.319	0.572
年龄(岁)	76.56 ± 7.14	75.37 ± 7.28	0.833	0.407
BMI(kg/m ²)	23.81 ± 4.10	23.26 ± 4.34	0.658	0.512
高血压	29(54.72)	24(48.98)	0.336	0.562
糖尿病	27(50.94)	23(46.94)	0.163	0.686
LVEF(%)	45.36 ± 14.20	52.29 ± 11.39	2.705	0.008
hs-CRP(mg/L)	27.19 ± 8.33	25.17 ± 7.67	1.271	0.207
血红蛋白(g/L)	126.34 ± 7.12	128.47 ± 8.05	1.418	0.159
肌酐(μmol/L)	129.55 ± 25.36	119.94 ± 27.13	1.849	0.067
sST2(μg/L)	79.30 ± 15.50	34.16 ± 8.38	18.084	<0.001
IMA(U/L)	82.69 ± 9.01	47.36 ± 8.15	20.710	<0.001
miR-214	4.17 ± 1.22	2.08 ± 0.72	10.428	<0.001

2.3 多元 Logistic 回归分析影响心力衰竭预后的独

立危险因素 为明确影响心力衰竭患者预后的因素, 本文以是否发生终点事件为因变量(是 = 1, 否 = 0), 将血清 IMA、miR-214 及 sST2 水平为协变量, 建立多元 Logistic 回归模型。结果显示, 血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平升高是心力衰竭预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 血清 IMA、miR-214、sST2 对心力衰竭患者预后的预测价值 应用 ROC 曲线分析血清 IMA、miR-214、sST2 单独及联合检测对心力衰竭预后的预测价值, 结果血清 IMA、miR-214、sST2 单独及联合检测的 AUC 分别为 0.728、0.705、0.798 及 0.931。与单一指标相比, 血清 IMA、miR-214、sST2 联合检测对心力衰竭预后具有较高的预测价值($Z = 3.727$ 、4.220、3.378, $P < 0.001$ 、0.001、 $P = 0.001$)。见表 5, 图 1。

表 4 多元 Logistic 回归分析影响心力衰竭预后的独立危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
IMA	0.672	0.421	5.448	0.016	2.352	1.213~5.982
miR-214	0.981	0.336	4.376	0.030	1.930	1.134~2.695
sST2	1.411	0.481	5.667	0.003	2.541	1.413~4.463

表 5 血清 IMA、miR-214、sST2 的表达对心力衰竭患者预后的预测价值

参数	最佳 截断值	约登 指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-214	4.20	1.406	0.594	0.755	0.705	0.601~0.811
IMA	83.30 U/L	1.410	0.936	0.437	0.728	0.646~0.823
sST2	78.14 g/L	1.473	0.719	0.816	0.798	0.720~0.869
联合检测	—	1.735	0.837	0.897	0.931	0.840~0.963

注: —表示无数据。

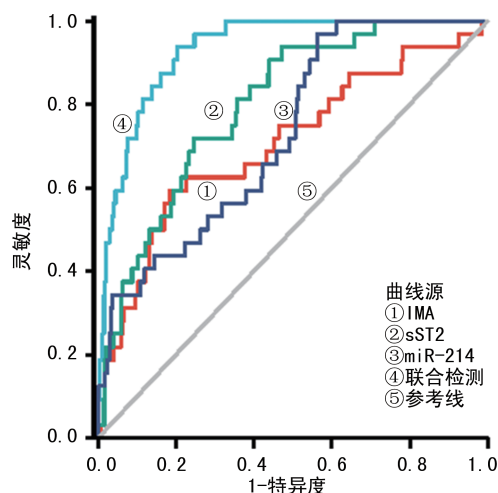


图 1 血清 IMA、miR-214、sST2 单独及联合检测对心力衰竭患者预后的预测价值

3 讨论

随着我国人民生活水平的提高及人口老龄化, 心

力衰竭的发病率有逐渐升高的趋势。虽然近年来针对心力衰竭的新的临床治疗药物及治疗模式的探索,改善了临床治疗效果,但心力衰竭的病死率仍较高^[9]。因此,有必要寻找心力衰竭早期诊断、预后及临床治疗效果预测的生物标志物。目前临床上应用的 B 型脑钠肽、肌钙蛋白等生物标志物,有助于心力衰竭的诊断和预后判断。但这些指标的灵敏度及特异度不佳,临床应用上存在一定的局限性。心力衰竭的发生较为复杂,有研究发现,心力衰竭过程中常伴有心肌细胞的氧化应激损伤、心肌细胞外基质重构及心肌纤维化的病理过程^[10]。因此,通过检测外周血全身炎症状态、心肌重构等相关指标,可能有助于心力衰竭的病情判断及预后预测。

IMA 是对一过性心肌缺血高度敏感的生物标志物,临床上用于诊断心肌急性损伤,如急性冠状动脉综合征等,近年来发现,IMA 也参与心力衰竭的病理生理过程,与心力衰竭的发生、发展关系密切^[4]。本研究发现,与对照组相比,心力衰竭组血清 IMA 水平升高,并且重度心力衰竭组明显高于轻度心力衰竭组。与以往研究报道一致^[11]。表明心力衰竭患者血清 IMA 水平升高,并且与心力衰竭严重程度有关。分析其原因,心力衰竭过程中,心肌处于缺血缺氧和氧化应激的状态,细胞进行无氧代谢,产生大量酸性代谢产物,心肌组织微环境中 pH 值下降,导致大量活性氧及氧自由基的产生,改变了血清清蛋白的 N 端部分,导致 IMA 形成,在心力衰竭病理生理学过程中,IMA 亦可能通过加重血管内皮功能障碍均导致心肌细胞凋亡、心脏重塑和衰竭心肌的进行性恶化^[12-13]。因此,心力衰竭患者血清 IMA 水平升高可能有助于判断病情严重程度。

miRNA 是小非编码 RNA,长度约 22 个核苷酸,参与调节蛋白质编码基因的表达,对炎症、肿瘤及心脑血管疾病诊断和治疗具有重要临床价值^[14]。miRNA 以非常稳定的形式存在于血清或血浆中,可以影响心肌细胞增殖、分化和其他病理重塑反应,是新的心脏病理重塑的生物标志物^[15]。miR-214 是近年来发现的参与心肌细胞重塑的微小 RNA,参与心力衰竭中心肌肥厚和负性重构^[16]。本研究发现,心力衰竭组患者血清 miR-214 表达水平升高,并且重度心力衰竭组升高水平更为明显。表明 miR-214 参与心力衰竭的疾病进展。DUAN 等学者报道^[17],miR-214 能够靶向抑制血管内皮细胞中 XBP1 的表达,进而抑制心脏血管生成,促进心力衰竭的疾病进展。此外,GERICKE 等研究发现^[18],在心力衰竭发生过程中,miR-214 靶向抑制磷酸酶和张力蛋白同源物的表达,而磷酸酶和张力蛋白同源物活性增加会抑制心肌细胞死亡,可以阻断下游 PI3K/Akt 信号通路的激活,

miR-214 的表达水平上调促进心肌细胞的死亡。

ST2 是 IL-1 受体家族成员,包括跨膜型(ST2L)和 sST2 两种,均能够结合 IL-33 发挥生物学功能^[19]。有研究发现,心肌细胞在受到牵张性刺激时,sST2 表达水平升高,sST2 通过竞争性结合 IL-33,抑制 IL-33/ST2L 的心肌保护作用^[20]。本研究结果显示,心力衰竭组血清 sST2 表达水平升高,并且重度心力衰竭组血清 sST2 表达水平显著高于轻度心力衰竭组,表明心力衰竭患者血清 sST2 表达水平能够反映心力衰竭疾病的进展。王维雯等^[3]研究发现,射血分数降低的心力衰竭患者血清 sST2 表达水平明显升高,并且血清 sST2 表达水平与患者的心功能及心脏重构密切相关,与本研究结果一致。当心力衰竭发生时,心肌细胞由于受到机械牵张,分泌产生大量 sST2,导致血清 sST2 表达水平明显升高,sST2 促进干扰素 γ 及基质金属蛋白酶的表达,导致心肌组织 I/III 型胶原比值的升高,促进心肌纤维化及心室重构^[21]。因此,IMA、miR-214、sST2 是临床有效评估心力衰竭程度的血清标志物。

本研究结果显示,终点事件组血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平高于非终点事件组,表明心力衰竭患者血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平与心力衰竭患者的预后有关,多元 Logistic 回归分析结果显示,心力衰竭患者血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平升高是心力衰竭患者预后的独立危险因素。有学者研究发现,血清 IMA 表达水平能够反映肺炎合并心力衰竭的新生儿心肌损伤严重程度,血清高表达水平 IMA 的患儿病死率显著较高^[22],本研究结果与其一致。本研究发现,IMA 诊断终点事件的灵敏度较高,而特异度较低,因此,应联合其他指标提高其诊断的特异度。有研究发现,miR-214 参与心力衰竭心脏重塑的过程,其表达水平升高能够促进心肌细胞分化、增殖和肥大,加剧心脏重塑过程,最终导致心脏功能的损害,导致心力衰竭患者产生不良预后^[23]。卜星彭等^[24]研究表明,检测血清 sST2 水平有助于判断心力衰竭患者的短期预后情况,血清 sST2 水平越高,心力衰竭患者终点发生率越高,二者呈显著正相关。因此,血清 IMA、miR-214、sST2 指标均是影响心力衰竭患者预后的危险因素。本研究中,血清 IMA、miR-214、sST2 对心力衰竭患者预后预测的特异度分别为 0.755、0.437 及 0.816,单一指标检测对心力衰竭诊断的特异度较低。因此,将血清 IMA、miR-214、sST2 联合检测,可能有助于弥补单一指标检测特异度较低的缺点。ROC 曲线分析结果显示,血清 IMA、miR-214、sST2 联合检测预测心力衰竭患者预后的诊断价值最高,并且具有较高的诊断特异度,达 0.897。结果表明血清 IMA、miR-214、sST2 联合检测明显提高了

三者预测心力衰竭患者预后方面的应用价值。

综上所述,心力衰竭患者血清 IMA、miR-214、sST2 表达水平升高,并与患者心功能严重程度和预后有关;血清 IMA、miR-214、sST2 是心力衰竭患者预后不良的独立预测指标,且三者联合应用对不良预后的预测价值更高。但本研究由于纳入样本量有限,有待后续扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] MURPHY S P, IBRAHIM N E, JANUZZI J L J R. Heart failure with reduced ejection fraction: a review[J]. JAMA, 2020, 324(5): 488-504.
- [2] ZHENG S L, CHAN F T, NABEEBACCUS A A, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart, 2018, 104(5): 407-415.
- [3] 王维雯, 李德霞, 张杰, 等. 射血分数降低的心力衰竭患者血清可溶性 ST2 与心脏重构的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(8): 71-77.
- [4] 龚倩, 罗彩东, 黎东, 等. HIF-1 α 、IMA 水平对射血分数正常的心力衰竭患者的预后评估价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(3): 309-312.
- [5] 阴大伟, 付治卿, 赵倩, 等. 唾液微小 RNA-214 在心力衰竭诊断的临床价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 381-384.
- [6] 侯培培, 于倩, 矫妮, 等. 老年冠心病慢性心衰患者血清 miR-214 galectin-3 表达及其预后相关性研究[J]. 河北医学, 2021, 27(1): 45-50.
- [7] 黄峻. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.
- [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] SEFEROVIC P M, VARDAS P, JANKOWSKA E A, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019[J]. Eur J Heart Fail, 2021(4): 58-65.
- [10] 齐苗苗, 王琼英, 孙润民, 等. 氧化应激在射血分数保留的心力衰竭发病机制与治疗的研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(4): 300-304.
- [11] ÇAVUSOĞLU Y, KORKMAZ S, DEMIRTAS S, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study [J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(8): 611-617.
- [12] WEISSMAN D, MAACK C. Redox signaling in heart failure and therapeutic implications [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 171(7): 345-364.
- [13] SUMATHIPALA M, WEISS S T. Predicting miRNA-based disease-disease relationships through network diffusion on multi-omics biological data[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8705-8713.
- [14] 李霞. 麦冬多糖-1 对心肌缺血再灌注大鼠内皮祖细胞与缺血修饰白蛋白变化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5449-5450.
- [15] ZHANG W, XU W, FENG Y, et al. Non-coding RNA involvement in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9): 5859-5867.
- [16] 曹春. 慢性心力衰竭患者血浆外泌体 miR-214-3p 和 miR-184 的表达及意义[J]. 河北医药, 2021, 43(2): 246-249.
- [17] DUAN Q, YANG L, GONG W, et al. MicroRNA-214 is upregulated in heart failure patients and suppresses XBP1-mediated endothelial cells angiogenesis [J]. J Cell Physiol, 2015, 230(8): 1964-1973.
- [18] SANG Z, ZHANG P, WEI Y, et al. MiR-214-3p attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction in mice by inhibiting autophagy through PTEN/AKT/mTOR pathway [J]. Biomed Res Int, 2020, 20(2): 1409-1438.
- [19] HOMSAK E, GRUSON D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases [J]. Clin Chim Acta, 2020, 507(5): 75-87.
- [20] FIROUZABADI N, DASHTI M, DEHSHAHRI A, et al. Biomarkers of IL-33 and sST2 and lack of association with carvedilol therapy in heart failure [J]. Clin Pharmacol, 2020, 12(9): 53-58.
- [21] Nair N, Gongora E. Correlations of GDF-15 with sST2, MMPs, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: can we gain new insights into the pathophysiology [J]. J Circ Biomark, 2018, 7(5): 1849-1855.
- [22] 黄晗, 卢红霞. 缺血修饰蛋白与肺炎合并心力衰竭新生儿心肌损害损伤程度及预后的相关研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 153-156.
- [23] SHIRAZI-TEHRANI E, FIROUZABADI N, TAMADDON G, et al. Carvedilol alters circulating miR-1 and miR-214 in heart failure [J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2020, 13(7): 375-383.
- [24] 卜星彭, 张丽晖. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白对射血分数保留的心力衰竭患者的预后研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(13): 2337-2339.

(收稿日期: 2022-01-10 修回日期: 2022-04-22)