

• 论 著 •

lncRNA FIRRE 靶向 miR-490-3p 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞损伤的影响

张雅文^{1,2}, 韩伟东³, 赵 青^{4△}

1. 青岛大学附属医院电生理科, 山东青岛 266071; 2. 山东大学附属威海市立医院电生理科, 山东威海 264200;
3. 青岛大学附属医院平度院区急诊科, 山东青岛 266700; 4. 青岛大学附属医院心内科, 山东青岛 266071

摘 要: **目的** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)FIRRE 对过氧化氢(H₂O₂)诱导的心肌细胞损伤的影响。**方法** 将 H9c2 细胞分别转染 si-lncRNA FIRRE、miR-490-3p mimics 或共转染 si-lncRNA FIRRE 与 anti-miR-490-3p, 然后采用 200 μmol/L H₂O₂ 处理 24 h, 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测细胞 lncRNA FIRRE 和 miR-490-3p 的相对表达量, CCK-8 检测细胞增殖抑制率, 流式细胞术检测细胞凋亡, 试剂盒检测细胞丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)水平及超氧化物歧化酶(SOD)活性, 双荧光素酶报告实验验证 lncRNA FIRRE 和 miR-490-3p 的靶向关系, 免疫印迹法检测裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Cleaved-caspase-3)的蛋白表达水平。**结果** 经 200 μmol/L H₂O₂ 处理 24 h 后, H9c2 细胞 lncRNA FIRRE 相对表达量升高($P<0.05$), 细胞增殖抑制率、凋亡率、Cleaved-caspase-3 蛋白水平、细胞培养上清液中 LDH 及 MDA 水平均升高($P<0.05$), miR-490-3p 水平、SOD 活性降低($P<0.05$)。沉默 lncRNA FIRRE 或过表达 miR-490-3p 可降低细胞增殖抑制率、凋亡率、Cleaved-caspase-3 蛋白水平、细胞培养上清液中 LDH 和 MDA 水平($P<0.05$), 升高 miR-490-3p 水平、SOD 活性($P<0.05$)。**结论** 沉默 lncRNA FIRRE 可能通过靶向上调 miR-490-3p 抑制 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞凋亡和氧化应激。

关键词: 心肌细胞; lncRNA FIRRE; miR-490-3p; 细胞凋亡; 氧化应激

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.015 **中图法分类号:**R542.2

文章编号:1673-4130(2023)09-1095-07 **文献标志码:**A

Effect of lncRNA FIRRE targeting miR-490-3p on the apoptosis and oxidative stress of cardiomyocyte H9c2 induced by H₂O₂

ZHANG Yawen^{1,2}, HAN Weidong³, ZHAO Qing^{4△}

1. Department of Electrical Science, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of Electrobiolgy, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai, Shandong 264200, China; 3. Department of Emergency, Pingdu District, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266700, China; 4. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of lncRNA FIRRE on the apoptosis and oxidative stress of cardiomyocytes H9c2 induced by hydrogen peroxide (H₂O₂). **Methods** H9c2 cells were transfected with si-lncRNA FIRRE, miR-490-3p mimics or co-transfected with si-lncRNA FIRRE and anti-miR-490-3p, and then treated with 200 μmol/L H₂O₂ for 24 h. The relative expression of lncRNA FIRRE and miR-490-3p were detected by RT-qPCR, the inhibitory rate of cell proliferation was detected by CCK-8, the apoptosis was detected by flow cytometry, and MDA and LDH levels and SOD activity were detected by the kit. Meanwhile, dual-luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between lncRNA FIRRE and miR-490-3p. Cleaved-caspase-3 protein expression levels were determined by Western blotting. **Results** After H9c2 cells was treated with 200 μmol/L H₂O₂ for 24 h, the expression of lncRNA FIRRE was increased ($P<0.05$), as well as the cell proliferation inhibition rate, the apoptosis rate, Cleaved-caspase-3 protein level, LDH and MDA level ($P<0.05$), while the expression level of miR-490-3p and SOD activity were decreased ($P<0.05$). Silencing lncRNA FIRRE or overexpression of miR-490-3p could reduce cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate, Cleaved-caspase-3 protein level, LDH level in cell culture supernatant and MDA content in cells ($P<0.05$), increased the level of miR-490-3p and SOD activity ($P<0.05$). **Conclusion** Silencing lncRNA FIRRE may inhibit H₂O₂-induced H9c2 cell apoptosis and oxidative stress by up-regulating miR-490-3p.

Key words: cardiomyocytes; lncRNA FIRRE; miR-490-3p; apoptosis; oxidative stress

在病理状态下,心肌细胞氧化损伤和细胞凋亡是心血管疾病如心肌梗死、心力衰竭的重要发病机制^[1]。以往研究发现,长链非编码 RNA(lncRNA)参与调控心肌细胞凋亡、氧化应激和炎症反应等过程,可作为心血管疾病的治疗靶点^[2]。lncRNA FIRRE 作为一种 lncRNA,参与多种疾病的发展进程。有研究显示,lncRNA FIRRE 在双侧慢性缩窄性损伤小鼠及脂多糖(LPS)诱导小鼠原代小胶质细胞中均表达上调,下调 lncRNA FIRRE 可抑制 LPS 诱导小鼠原代小胶质细胞分泌促炎细胞因子,缓解小鼠神经性疼痛^[3];lncRNA FIRRE 可通过激活 NF- κ B 信号通路促进 NLRP3 炎症小体转录,从而促进氧糖剥夺/复氧诱导的脑小胶质细胞损伤,可作为缺血性中风的新治疗靶点^[4]。然而,lncRNA FIRRE 对心肌细胞氧化损伤和凋亡的影响还未知。生物信息学预测显示,lncRNA FIRRE 与 miR-490-3p 有相互结合的位点,miR-490-3p 是 lncRNA FIRRE 的潜在靶基因。研究显示,miR-490-3p 在心肌缺血再灌注损伤中下调,通过上调其表达可减小梗死面积,减轻心肌缺血再灌注损伤^[5]。基于以上研究,推测 lncRNA FIRRE 可能通过靶向调节 miR-490-3p 参与心肌损伤。因此,本研究采用过氧化氢(H₂O₂)诱导建立心肌细胞 H9c2 损伤模型,探讨 lncRNA FIRRE 能否靶向 miR-490-3p 对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞凋亡和氧化应激的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 H9c2 细胞购自武汉普诺赛生命公司,胎牛血清(FBS)购自浙江天杭生物科技有限公司,DMEM 培养液、双荧光素酶检测试剂盒、凋亡试剂盒购自北京索莱宝科技,LipofectamineTM 2000 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,RNA 抽提试剂盒、PCR 试剂盒、逆转录试剂盒购自大连宝生物;引物、si-lncRNA FIRRE、si-NC、miR-490-3p、anti-miR-490-3p、anti-miR-NC、miR-NC 由上海生工;乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD),活性氧(ROS)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Cleaved-caspase-3)购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染和分组 复苏 H9c2 细胞,用含 10% FBS 的 DMEM 培养液置于 CO₂ 培养箱。将对数期 H9c2 细胞接种至 6 孔板中,用 LipofectamineTM 2000 脂质体法,转染 si-NC、si-lncRNA FIRRE、miR-NC、miR-490-3p mimics、共转染 si-lncRNA FIRRE 与 anti-miR-NC、si-lncRNA FIRRE 与 anti-miR-490-3p。转染 48 h 后的细胞均用含 200 μ mol/L^[6] H₂O₂ 的培养液处理 24 h,依次记为 H₂O₂ + si-NC 组、H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE 组、H₂O₂ + miR-NC 组、H₂O₂ + miR-490-3p 组、H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE + anti-miR-NC 组、H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE + anti-

miR-490-3p 组。另设置对照组(未转染的 H9c2 细胞常规培养液培养 24 h)和 H₂O₂ 组(未转染的 H9c2 细胞用含 200 μ mol/L H₂O₂ 的培养液处理 24 h)。然后收集细胞用于后续实验。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 lncRNA FIRRE 和 miR-490-3p 表达 用 RNA 抽提试剂盒提取各组细胞中总 RNA,逆转录为 cDNA 后,行 PCR 扩增。引物序列:lncRNA FIRRE 正向引物为 5'-CG-TAGGCGCTAGGAAGGCGG-3',反向引物为 5'-CGTGCTAGGAATAGCTCGAGC-3'; miR-490-3p 正向引物为 5'-CGTGGATCCTTCTTCAACCAA CGGTGGTG-3',反向引物为 5'-CCAGAAT-TCAAAGCAGGAAGAGTAAGACTTCC-3'。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 lncRNA FIRRE 相对 GAPDH、miR-490-3p 相对 U6 的表达量。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞增殖抑制率 细胞接种至 96 孔板中(5.0 $\times$ 10⁴ 个/孔),按照 1.2.1 设置分组。培养结束,每孔加 10 μ L CCK-8,孵育 2 h,采用酶标仪检测 450 nm 处吸光度(A)值。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡 细胞接种至 6 孔板中,按照上述 1.2.1 设置分组。培养结束收集各组细胞,利用膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)试剂盒,上流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.5 试剂盒检测 MDA、LDH、ROS 水平和 SOD 活性 细胞接种至 6 孔板中,按照 1.2.1 设置分组。培养结束后,收集各组细胞培养上清液,利用 LDH、MDA、SOD 试剂盒,检测上清液中 LDH、MDA、ROS 水平和 SOD 活性。

1.2.6 双荧光素酶报告基因实验 扩增含 miR-490-3p 结合位点的 lncRNA FIRRE 核苷酸序列,构建 lncRNA FIRRE 野生型(WT-lncRNA FIRRE)荧光素酶报告基因载体;将结合位点突变后,插入 pGL3 载体,构建 lncRNA FIRRE 突变型(MUT-lncRNA FIRRE)荧光素酶报告基因载体,此过程由上海生工完成。用 LipofectamineTM 2000 脂质体法,分别共转染 WT-lncRNA FIRRE、MUT-lncRNA FIRRE 与 miR-NC 或 miR-490-3p mimic、与 miR-NC 共转染细胞,利用双荧光素酶活性检测试剂盒检测荧光素酶活性。

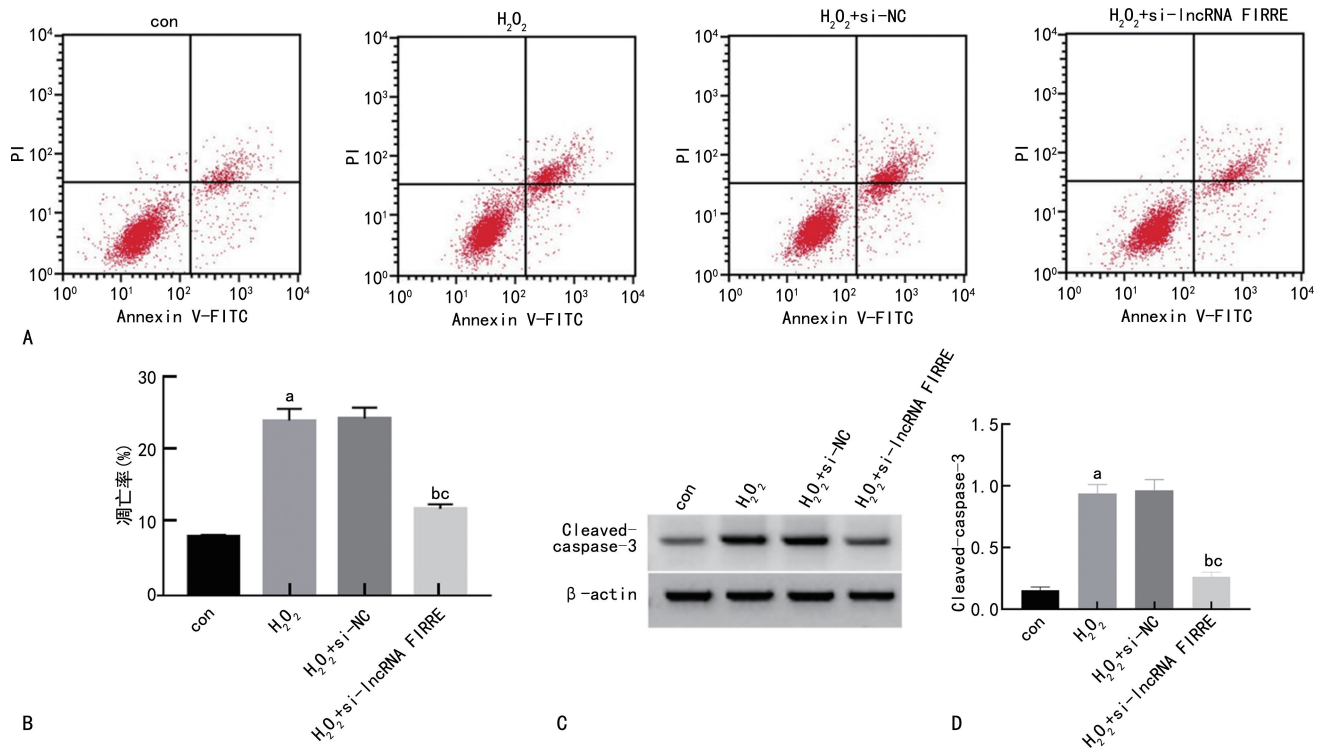
1.2.7 免疫印迹法(Western blotting)检测 Cleaved-caspase-3 蛋白表达水平 以 β -actin 为内参,采用免疫印迹法检测 Cleaved-caspase-3 的蛋白表达水平,统计蛋白相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析实验数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析和 LSD-*t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡、增殖和 miR-490-3p 水平的影响 H₂O₂ 组 H9c2 细胞 lncRNA FIRRE 相对表达量高于 con 组, miR-490-3p 水平低于 con 组 ($P<0.05$), H9c2 细胞增殖抑制率、凋亡率和 Cleaved-caspase-3 蛋白水平均高于 con 组 ($P<0.05$)。H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE

组 H9c2 细胞中 lncRNA FIRRE 表达量低于 H₂O₂ + si-NC 组, miR-490-3p 水平高于 H₂O₂ + si-NC 组 ($P<0.05$), H9c2 细胞增殖抑制率、凋亡率和 Cleaved-caspase-3 蛋白水平均低于 H₂O₂ + si-NC 组 ($P<0.05$)。H₂O₂ 组与 H₂O₂ + si-NC 组各检测指标比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 1。



注:A为细胞凋亡检测;B为凋亡率统计;C为 Western blotting 蛋白检测;D为蛋白检测结果统计;与 con 组相比,^a $P<0.05$;与 H₂O₂ 组相比,^b $P<0.05$;与 H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE 组相比,^c $P<0.05$ 。

图 1 沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞凋亡的影响

表 1 沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞增殖和 miR-490-3p 水平的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	lncRNA FIRRE	细胞增殖抑制率(%)	miR-490-3p
con 组	1.00±0.00	0.00±0.00	1.00±0.00
H ₂ O ₂ 组	2.59±0.14 ^a	55.18±2.02 ^a	0.47±0.06 ^a
H ₂ O ₂ +si-NC 组	2.66±0.16	54.90±2.77	0.45±0.06
H ₂ O ₂ +si-lncRNA FIRRE 组	1.26±0.08 ^{bc}	17.43±1.02 ^{bc}	0.81±0.09 ^{bc}
F	528.193	2 154.788	169.627
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 con 组相比,^a $P<0.05$;与 H₂O₂ 组相比,^b $P<0.05$;与 H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE 组相比,^c $P<0.05$ 。

2.2 沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞氧化应激的影响 H₂O₂ 组 H9c2 细胞培养上清液中 LDH 水平和细胞中 MDA、ROS 水平均高于 con 组 ($P<0.05$),细胞中 SOD 活性低于 con 组 ($P<0.05$)。H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE 组 H9c2 细胞培养上清液中 LDH 水平和细胞中 MDA、ROS 水平均低于 H₂O₂ + si-NC 组 ($P<0.05$),细胞中 SOD 活性高于 H₂O₂ + si-NC 组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 lncRNA FIRRE 靶向调控 miR-490-3p 表达 DIANA Tool 靶基因在线软件、StarBase 数据库和 TargetScan 数据库预测显示的 lncRNA FIRRE 与 miR-490-3p 结合位点,见图 2。与 WT-lncRNA FIRRE 与 miR-NC 共转染组相比,WT-lncRNA FIRRE 与 miR-490-3p mimics 共转染的 H9c2 细胞荧光素酶活性降低,差异有统计学意义($t=15.735, P<0.05$);与 MUT-lncRNA FIRRE 与 miR-NC 共转染

组相比, MUT-lncRNA FIRRE 与 miR-490-3p mimics 共转染的 H9c2 细胞荧光素酶活性无明显变化, 差异无统计学意义($t=1.040, P=0.314$), 见表 3。转染 si-lncRNA FIRRE 的 H9c2 细胞中 miR-490-3p 的

表达量(2.89 ± 0.16)显著高于转染 si-NC 的细胞(1.00 ± 0.00), 差异有统计学意义($t=35.438, P<0.05$)。

表 2 沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 氧化应激的检测($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	ROS(%)	LDH(U/L)	SOD(U/L)	MDA(nmol/mL)
con 组	100.00±0.00	110.02±8.10	325.66±23.65	162.04±19.07
H ₂ O ₂ 组	275.65±21.65 ^a	546.12±32.22 ^a	48.68±3.74 ^a	758.07±54.72 ^a
H ₂ O ₂ +si-NC 组	279.33±22.41	550.99±36.45	50.91±5.39	768.84±49.70
H ₂ O ₂ +si-lncRNA FIRRE 组	135.96±14.21 ^{bc}	204.00±21.79 ^{bc}	287.90±14.71 ^{bc}	260.68±22.20 ^{bc}
<i>F</i>	267.008	651.094	978.423	585.936
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 con 组相比,^a $P<0.05$;与 H₂O₂ 组相比,^b $P<0.05$;与 H₂O₂+si-lncRNA FIRRE 组相比,^c $P<0.05$ 。

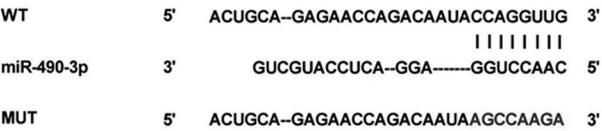


图 2 lncRNA FIRRE 和 miR-490-3p 核苷酸的互补序列

表 3 lncRNA FIRRE 与 miR-490-3p 的双荧光素酶检测结果($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	WT-lncRNA FIRRE	MUT-lncRNA FIRRE
miR-NC 组	1.00±0.09	1.03±0.12
miR-490-3p mimics 组	0.46±0.05	0.98±0.08
<i>t</i>	15.735	1.040
<i>P</i>	<0.001	0.314

2.4 过表达 miR-490-3p 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激的影响 H₂O₂+miR-490-3p 组 H9c2 细胞中 miR-490-3p 表达量和 SOD 活性均高于 H₂O₂+miR-NC 组($P<0.05$), 细胞抑制率、凋亡率、Cleaved-caspase-3 蛋白水平、细胞培养上清液中 LDH 水平和细胞中 MDA、ROS 水平均低于 H₂O₂+miR-NC 组($P<0.05$)。见表 4、图 3。

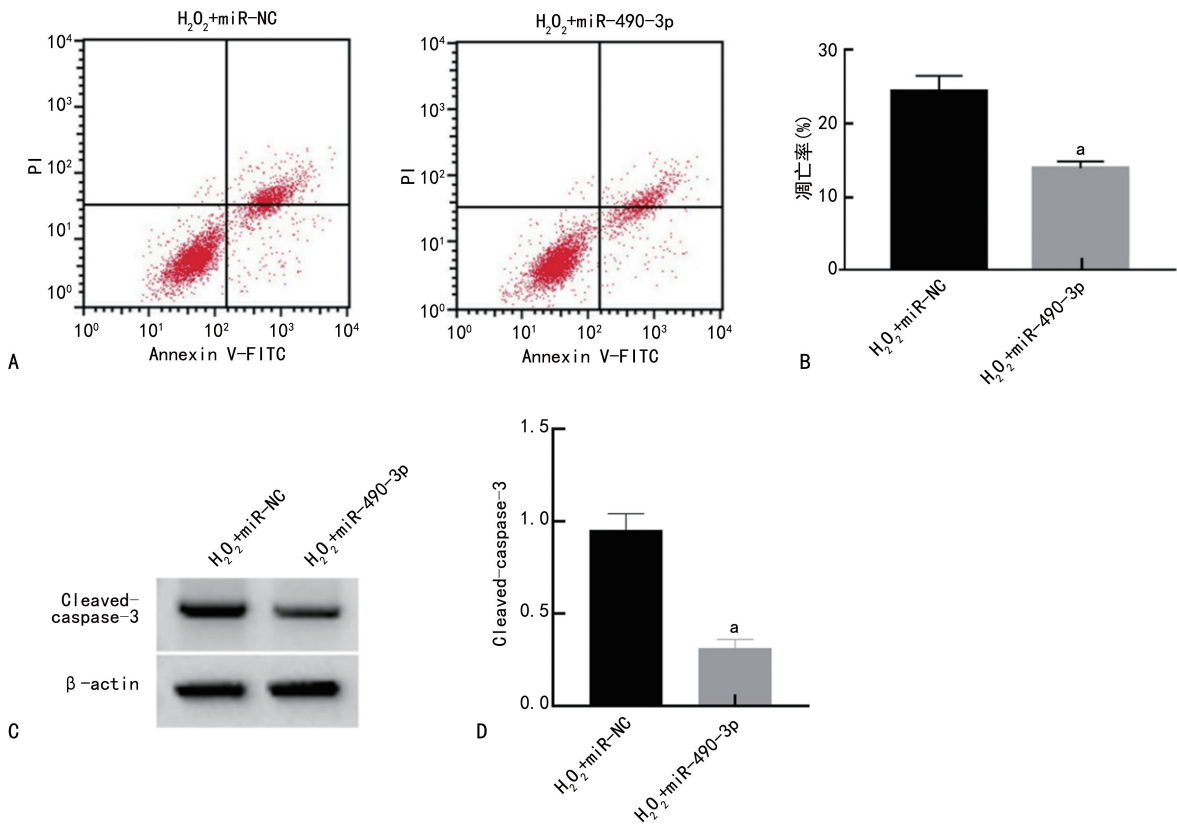
2.5 下调 miR-490-3p 逆转沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激的影响 H₂O₂+si-lncRNA FIRRE+anti-miR-490-3p 组 H9c2 细胞中 miR-490-3p 表达量和 SOD 活性均低于 H₂O₂+si-lncRNA FIRRE+anti-miR-NC 组($P<0.05$), 细胞抑制率、凋亡率、Cleaved-caspase-3 蛋白水平、细胞培养上清液中 LDH 水平和细胞中 MDA、ROS 水平均高于 H₂O₂+si-lncRNA FIRRE+anti-miR-NC 组($P<0.05$)。见表 5、图 4。

表 4 过表达 miR-490-3p 对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞凋亡和氧化应激的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	miR-490-3p	抑制率(%)	ROS(%)	LDH(U/L)	SOD(U/L)	MDA(nmol/mL)
H ₂ O ₂ +miR-NC 组	1.00±0.00	55.19±2.17	282.36±24.22	541.66±27.33	51.87±5.22	742.85±58.79
H ₂ O ₂ +miR-490-3p 组	2.36±0.11	23.13±1.48	149.25±15.34	244.69±24.86	249.45±19.36	287.02±28.03
<i>t</i>	37.091	36.617	13.929	24.114	29.561	20.996
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

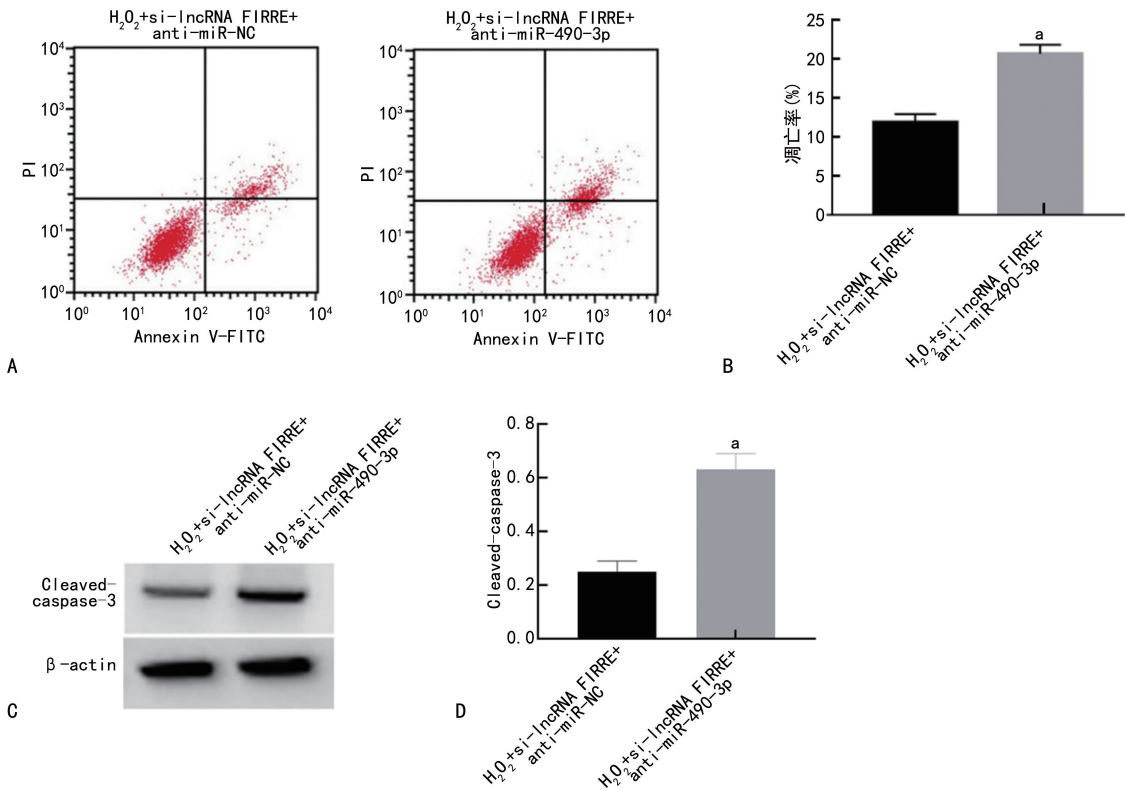
表 5 下调 miR-490-3p 逆转沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	miR-490-3p	抑制率(%)	ROS(%)	LDH(U/L)	SOD(U/L)	MDA(nmol/mL)
H ₂ O ₂ +si-lncRNA 组 FIRRE+anti-miR-NC 组	1.00±0.00	17.30±1.23	141.26±12.74	200.71±25.26	296.91±20.29	266.74±27.23
H ₂ O ₂ +si-lncRNA 组 FIRRE+anti-miR-490-3p 组	0.40±0.04	44.43±2.95	251.69±24.36	472.47±32.31	81.43±9.27	606.14±49.50
<i>t</i>	45.000	25.465	12.051	19.879	28.979	18.023
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注:A为细胞凋亡检测;B为凋亡率统计;C为 Western blotting 蛋白检测;D为蛋白检测结果统计;与 H₂O₂ + miR-NC 组相比, ^a*P*<0.05。

图 3 过表达 miR-490-3p 对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞凋亡的影响



注:A为细胞凋亡检测;B为凋亡率统计;C为 Western blotting 蛋白检测;D为蛋白检测结果统计;与 H₂O₂ + si-lncRNA FIRRE + anti-miR-NC 组相比, ^a*P*<0.05。

图 4 下调 miR-490-3p 逆转沉默 lncRNA FIRRE 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡的影响

3 讨 论

心血管疾病严重威胁人类生命健康,近年来其发

病率逐年升高^[7]。心肌细胞损伤如细胞氧化应激、炎症反应及细胞凋亡是心血管疾病发生发展的重要原

因^[8],通过探究心肌细胞损伤的分子机制,可为心血管疾病的治疗提供分子靶点。lncRNA 在真核生物中广泛存在,其可通过竞争性吸附 miRNA 调控 miRNA 靶基因的表达发挥调控作用^[9]。报道显示,TT-TY15、FTX 和 SNHG1 等 lncRNA 与心肌细胞损伤有关^[10-12]。lncRNA FIRRE 已被报道在多种疾病的发生、发展中发挥作用,如在 LPS 诱导小胶质细胞中,lncRNA FIRRE 水平升高,下调其表达可抑制促炎细胞因子分泌,缓解神经性疼痛^[3];在氧糖剥夺/复氧诱导小胶质细胞中,lncRNA FIRRE 的高表达可激活 NF- κ B 信号通路,加剧脑小胶质细胞损伤^[4]。在本研究中, H_2O_2 处理后,细胞中 lncRNA FIRRE 表达量升高,通过沉默 lncRNA FIRRE 表达发现,沉默 lncRNA FIRRE 降低了 H_2O_2 诱导的 H9c2 增殖抑制率、凋亡率及 Cleaved-caspase-3 蛋白水平,这说明沉默 lncRNA FIRRE 对 H_2O_2 诱导的 H9c2 损伤具有保护作用。

H_2O_2 可诱导心肌细胞生成大量 ROS,同时降低细胞内 SOD 等抗氧化酶的活性,导致细胞膜上的脂质发生过氧化,改变细胞膜通透性,进而使细胞结构和功能破坏,诱导细胞凋亡的发生^[13]。MDA 是细胞脂质过氧化产物之一,其水平高低可反应细胞氧化损伤程度^[14]。LDH 是一种糖酵解酶,其存在与细胞质中。当细胞膜通透性增加时,LDH 被释放进入细胞外液中,因此,细胞培养上清液中 LDH 水平可间接反映细胞受损程度^[15]。本研究结果显示,沉默 lncRNA FIRRE 降低了 H_2O_2 诱导的 H9c2 培养上清液中 LDH 水平及细胞中 MDA,同时提高了 SOD 的活性,这说明沉默 lncRNA FIRRE 抑制了 H_2O_2 诱导的 H9c2 氧化损伤。

本研究采用 DIANA Tool 靶基因在线软件、Star-Base 数据库和 Targetscan 数据库对 lncRNA FIRRE 的靶基因进行了预测,最终得出共同的靶基因 miR-490-3p;双荧光素实验证实了 lncRNA FIRRE 可靶向结合并负调控 miR-490-3p。研究显示,动脉粥样硬化患者血清及氧化低密度脂蛋白刺激的人主动脉血管平滑肌细胞(HA-VSMC)中 miR-490-3p 的表达下调,上调 miR-490-3p 可靶向抑制高迁移率族蛋白 1 抑制 HA-VSMC 增殖和迁移^[16]。在心肌缺血再灌注损伤中,miR-490-3p 水平降低,其过表达可减小梗死面积,减轻心肌缺血再灌注损伤^[5]。在本研究中, H_2O_2 降低 H9c2 中 miR-490-3p 表达,过表达 miR-490-3p 对 H_2O_2 诱导的 H9c2 细胞凋亡和氧化损伤具有明显的抑制作用,提示 miR-490-3p 可作为减轻心肌细胞损伤的分子靶点。本研究还发现,下调 miR-490-3p 逆转了沉默 lncRNA FIRRE 对 H_2O_2 诱导的 H9c2 细

胞凋亡和氧化损伤的抑制作用,提示沉默 lncRNA FIRRE 通过靶向上调 miR-490-3p 的表达来抑制 H_2O_2 诱导的 H9c2 细胞凋亡和氧化损伤。

综上所述, H_2O_2 促进了心肌细胞 H9c2 中 lncRNA FIRRE 的表达,而抑制了 miR-490-3p 表达;沉默 lncRNA FIRRE 抑制了 H_2O_2 诱导的 H9c2 细胞凋亡和氧化损伤,作用机制可能与靶向负调控 miR-490-3p 有关。在未来的研究中将对 miR-490-3p 的下游靶基因进行探讨以进一步完善 lncRNA FIRRE 的作用机制研究。

参考文献

- [1] GE Q,ZHAO L,REN X M,et al. LCZ696,an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor,ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammation,oxidative stress and apoptosis[J]. Exp Biol Med (Maywood),2019,244(12): 1028-1039.
- [2] CAI X,ZHANG P,WANG S,et al. lncRNA FGD5 antisense RNA 1 upregulates RORA to suppress hypoxic injury of human cardiomyocyte cells by inhibiting oxidative stress and apoptosis via miR-195[J]. Mol Med Rep,2020,22(6):4579-4588.
- [3] WEN Y Y,FAN X C,BU H L,et al. Downregulation of lncRNA FIRRE relieved the neuropathic pain of female mice by suppressing HMGB1 expression[J]. Mol Cell Biochem,2021,476(2):841-852.
- [4] ZANG Y H,ZHOU X Y,WANG Q,et al. LncRNA FIRRE/NF- κ B feedback loop contributes to OGD/R injury of cerebral microglial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,501(1):131-138.
- [5] WU Y,MAO Q,LIANG X. Targeting the microRNA-490-3p-ATG4B-autophagy axis relieves myocardial injury in ischemia reperfusion[J]. J Cardiovasc Transl Res,2021,14(1):173-183.
- [6] 邴森,袁博,王昌育,等. miR-142-3p 通过调控 ELAVL1 表达影响过氧化氢诱导的心肌细胞损伤的分子机制[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版),2019,9(3): 135-143.
- [7] 陈桂英,张苗苗,吴群红. 心血管疾病的整合管理[J]. 中国全科医学,2020,23(11):1368-1371.
- [8] 李静,杨琴,张雪峰,等. 原花青素 B₂ 对 LPS 诱导的心肌细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(12):1028-1032.
- [9] 黄柳,崔坤,贾妍,等. lncRNA PVT1 通过靶向 miR-761 对缺氧复氧诱导的心肌细胞损伤的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(4):295-300.
- [10] MA R F,GAO L,LIU Y H,et al. LncRNA TTTY15 knock-down alleviates H_2O_2 -stimulated myocardial cell injury by regulating the miR-98-5p/CRP pathway[J]. Mol Cell Biochem,2021,476(1):81-92.

铁存储耗尽时,可严重影响新生儿铁储备。

少数民族与汉族妊娠期 ID 组、IDA 组(包括轻度 IDA 组,中度 IDA 组)相比,少数民族 SF、Hb、HCT、MCV、MCH、MCHC 降低,RDW 增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这表明少数民族妊娠期女性比同期汉族妊娠期女性更缺乏铁剂。这可能与少数民族的饮食习惯、文化背景、生活方式等有关^[13],少数民族常以牛奶、奶茶、浓茶作为常用饮品。茶中含有鞣酸,是类物质茶多酚,鞣酸与食物中的铁元素结合生成不被人体吸收的复合物,影响铁吸收;牛奶是贫铁食物,含磷高,与铁竞争,影响铁的吸收。有些少数民族妊娠期女性饮食结构单一,不常食蔬菜,铁吸收利用率低。这提示少数民族妊娠期女性应积极改善饮食习惯,多食用铁的含量、吸收率均较高的食物,如肉、禽、鱼类。同时,多摄入新鲜蔬菜、水果补充维生素 C、维生素 A、维生素 B₂、维生素 E、叶酸和维生素 B₁₂ 等,以利于铁吸收,转运及储存。另外,保持环境卫生清洁,避免肠道寄生虫病感染。

综上所述,SF 是 ID 最早发现的指标,SF 结合红细胞参数及形态学检查是 IDA 最早发现的指标^[14]。SF 结合红细胞参数及形态学检查对早预防、早发现、早诊断及鉴别、早治疗妊娠期 ID 和 IDA 提供重要依据。

参考文献

[1] KASSEBAUM NJ,JASRASRIA R,NAGHAVI M,et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010[J]. Blood,2014,123(5):615-624.

[2] World Health Organization. Hemoglobin concentrations

(上接第 1100 页)

[11] ZHANG Y M,FAN X Y,YANG H. Long noncoding RNA FTX ameliorates hydrogen peroxide-induced cardiomyocyte injury by regulating the miR-150/KLF13 axis[J]. Open Life Sci,2020,15(1):1000-1012.

[12] ZHANG N,MENG X,MEI L J,et al. The long non-coding RNA SNHG1 attenuates cell apoptosis by regulating miR-195 and BCL2-like protein 2 in human cardiomyocytes[J]. Cell Physiol Biochem,2018,50(3):1029-1040.

[13] 李飞,周静,孙红梅,等. 靶向 TLR4 的 siRNA 慢病毒感染减少过氧化氢诱导的心肌 H9C2 细胞凋亡及氧化损伤[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(6):665-670.

[14] LIU H F,MAO Z M,ZHU J,et al. MiR-140-5p inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced oxidative stress

for the diagnosis of anemia and assessment of severity [R]. Geneva:WHO,2011:1-6.

[3] 中华医学会检验医学分会血液学与体液学学组. 血细胞分析报告规范化指南[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(6):619-627.

[4] 葛均波,徐永健,王辰,等. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:541-543.

[5] 中国就业培训技术指导中心. 公共营养师(基础知识)[M]. 2 版. 北京:中国劳动社会保障出版社,2012:102.

[6] 尚红,王毓三,申子瑜,等. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:212.

[7] 何芳,钱婷婷,张国英. 血清铁蛋白与红细胞参数在孕产妇缺铁性贫血中的临床应用[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(8):1134-1136.

[8] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识[J]. 中华医学杂志,2018,98(28):2233-2237.

[9] 刘成玉,罗春丽,吴晓蔓,等. 临床检验基础[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2014:22.

[10] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:166-265.

[11] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(7):451-454.

[12] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:95-97.

[13] 程虹,黄艳春,李玲. 新疆地区维吾尔族与汉族巨幼细胞性贫血 514 例临床及实验分析[J]. 新疆医科大学报,2012,35(11):1523-1526.

[14] 许芸,陈曦,金炜,等. 缺铁性贫血对全血细胞影响的临床研究进展[J]. 吉林医学,2020,41(2):412-414.

(收稿日期:2022-09-24 修回日期:2023-02-18)

and cell apoptosis via targeting toll-like receptor 4 [J]. Gene Ther,2020,28(7/8):413-421.

[15] WANG Q B,GE X M,ZHANG J,et al. Effect of lncRNA WT1-AS regulating WT1 on oxidative stress injury and apoptosis of neurons in Alzheimer's disease via inhibition of the miR-375/SIX4 axis [J]. Aging (Albany NY), 2020,12(23):23974-23995.

[16] GUO X Y,LIU Y H,ZHENG X H,et al. HOTTIP knockdown inhibits cell proliferation and migration via regulating miR-490-3p/HMGB1 axis and PI3K-AKT signaling pathway in ox-LDL-induced VSMCs [J]. Life Sci,2020,248(1):117445-117486.

(收稿日期:2022-07-14 修回日期:2023-02-17)