

· 实验研究 ·

地氟醚通过上调 miR-29b 表达减轻大鼠的心肌损伤

李鹏 陈丹丹 徐乾 彭晓红

【摘要】 目的 探讨微小 RNA-29b (miR-29b) 在地氟醚处理减轻大鼠心肌梗死中的作用。**方法** 成年雄性健康 Wistar 大鼠 80 只, 10 周龄, 体重 350~400 g, 随机分为五组: 假手术组 (S 组)、心肌梗死组 (MI 组)、地氟醚组 (MD 组)、空载 AAV9 组 (MA 组) 和 miR-29b 沉默组 (MR 组), 每组 16 只。S 组仅分离冠状动脉不结扎, 其余组均建立心肌梗死模型, S 组和 MI 组造模前 3 d 经尾静脉注射磷酸缓冲液 (PBS), MD 组造模前 3 d 经尾静脉注射 PBS, 并于造模前 30 min 吸入 5.9% 地氟醚 1 h, 之后吸入 1.3% 地氟醚维持麻醉, MA 组和 MR 组造模前 3 d 分别经尾静脉注射 AAV9、AAV9-miR-29b-sponge, 余同 MD 组。再灌注 120 min 后, 采用 Western blot 法检测心肌组织转录激活因子 3 (STAT3)、p-STAT3、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 蛋白含量; RT-qPCR 检测心肌组织 miR-29b 表达量; 红四氮唑 (TTC) 和 HE 染色观察心肌梗死面积百分比和组织形态; TargetScan 预测并用双荧光素酶实验验证 miR-29b 与 STAT3 的靶向关系。**结果** 与 S 组比较, MI 组 STAT3、p-STAT3、IL-1 β 、TNF- α 蛋白相对含量明显升高, miR-29b 相对表达量明显降低, 心肌梗死面积百分比明显增大 ($P < 0.05$), 心肌组织可见炎症浸润等损伤。与 MI 组比较, MD 组 STAT3、p-STAT3、IL-1 β 、TNF- α 蛋白相对含量明显降低, miR-29b 相对表达量明显升高, 心肌梗死面积百分比明显减小 ($P < 0.05$), 心肌组织损伤减轻。与 MA 组比较, MR 组 STAT3、p-STAT3、IL-1 β 、TNF- α 蛋白相对含量明显升高, miR-29b 相对表达量明显降低, 心肌梗死面积百分比明显增大 ($P < 0.05$), 心肌组织损伤加重。转染 STAT3-3' UTR-WT、miR-29b mimics 的心肌细胞荧光素酶活性明显弱于转染 STAT3-3' UTR-WT、miR-29b NC 的心肌细胞 ($P < 0.05$)。**结论** 地氟醚处理可通过上调 miR-29b 表达, 靶向抑制 STAT3 表达, 抑制 STAT3 相关炎症反应, 减轻大鼠心肌梗死损伤, 发挥心肌保护作用。

【关键词】 地氟醚; 心肌梗死; 微小 RNA-29b; 信号转导和转录激活因子 3; 心肌保护

Desflurane alleviates myocardial injury of rats by up-regulating miR-29b expression LI Peng, CHEN Dandan, XU Qian, PENG Xiaohong. Department of Anesthesiology, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan 430030, China

Corresponding author: PENG Xiaohong, Email: pxhong01@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of microRNA-29b (miR-29b) in reducing myocardial infarction in rats treated by desflurane. **Methods** Eighty Wistar rats, aged 10 weeks and weighing 350–400 g, were randomly divided into five groups: sham operation group (group S), myocardial infarction group (group MI), desflurane group (group MD), empty AAV9 group (group MA) and miR-29b silence group (group MR), 16 rats in each group. Only the rats of group S were isolated their coronary artery without ligation, the rats of the other groups established the model of myocardial infarction. The rats of group S and group MI were injected PBS via tail vein 3 days before modeling. The rats of group MD were injected PBS via tail vein 3 days before modeling, and inhaled 5.9% desflurane 30 minutes before modeling, and inhaled 1.3% desflurane to maintain anesthesia. The rats of group MA and group MR were respectively injected AAV9 and AAV9-miR-29b-sponge via tail vein 3 days before modeling, and both inhaled 5.9% desflurane 30 minutes before modeling, and inhaled 1.3% desflurane to maintain anesthesia. 120 minutes after reperfusion, Western blot was used to detect the protein expression of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), p-STAT3, interleukin (IL-1 β), tumor necrosis factor (TNF)- α ; RT-qPCR was used to detect the miR-29b expression; 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride (TTC) staining and hematoxylin-eosin (HE) staining were performed to observe the myocardial infarction volume and histological

DOI: 10.12089/jca.2021.11.014

基金项目: 武汉市卫生计生委科研计划资助项目 (WX20D40)

作者单位: 430030 武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院麻醉科

通信作者: 彭晓红, Email: pxhong01@hotmail.com

morphology, TargetScan was used to predict the targeting relationship between miR-29b and STAT3 and dual luciferase experiment was used to verify it. **Results** Compared with group S, STAT3, p-STAT3, IL-1 β , TNF- α protein levels and myocardial infarction area percentage increased in group MI, and miR-29b level decreased ($P < 0.05$), the myocardial tissue showed inflammation infiltration. Compared with group MI, STAT3, p-STAT3, IL-1 β , TNF- α protein levels and myocardial infarction area percentage decreased in group MD, and miR-29b level increased ($P < 0.05$), the myocardial tissue damage was reduced. Compared with group MA, STAT3, p-STAT3, IL-1 β , TNF- α protein levels and myocardial infarction area percentage increased in group MR, and miR-29b level decreased ($P < 0.05$), the myocardial tissue damage was aggravated. The luciferase activity of cardiomyocytes transfect of STAT3-3'UTR-WT and miR-29b mimics group was lower than that of STAT3-3'UTR-WT and miR-29b NC group ($P < 0.05$). **Conclusion** Desflurane treatment may up-regulate the expression of miR-29b, targeting inhibition of STAT3 expression, inhibiting STAT3-related inflammation, thus reduces injury and protects myocardial tissue in myocardial infarction rats.

【Key words】 Desflurane; Myocardial infarction; MiR-29b; Signal transducer and activator of transcription 3; Myocardial protection

地氟醚为临床常用吸入性卤化麻醉剂,可改善缺血期间心肌细胞的血氧平衡,预防缺血所致心肌损害,改善心脏手术患者的预后^[1],但其心肌保护机制尚不清楚。微小 RNA (microRNA, miRNA) 在调控心肌细胞存活、再生和凋亡中的作用逐渐被关注,有望成为心血管疾病的治疗靶标^[2-4]。miRNA-29b (miR-29b) 在心肌缺血-再灌注过程中表达下降,上调 miR-29b 可改善心室重塑,保护心脏功能^[5]。本研究建立大鼠心肌梗死模型,探讨地氟醚处理对心肌梗死大鼠的心肌损伤的减轻作用是否与调节 miR-29b 有关。

材料与方法

实验动物与分组 成年雄性健康 Wistar 大鼠,10 周龄,体重 350~400 g,由武汉大学动物实验中心提供[许可证号:SYXK(鄂)2019-0013]。采用随机数字法将其分组为:假手术组(S组)、心肌梗死组(MI组)、地氟醚组(MD组)、空载 AAV9 组(MA组)和 miR-29b 沉默组(MR组)。

心肌梗死模型制备 参考本课题组前期研究中方法制模^[6]。大鼠给予 1%戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉后,分离气管、右侧股动脉和左前降支冠状动脉。行气管插管并通过调节呼吸机维持其血气在正常范围内,同时监测 ECG。经右股动脉向降主动脉穿刺置管来监测平均动脉压。打开左侧胸廓,暴露冠状动脉左前降支,采用丝线扎紧左侧冠状动脉分支根部,并通过松开丝线恢复灌注。通过心外膜颜色变化和心电图 ST 段、T 波变化识别冠脉闭塞成功和再灌注恢复后,之后分别缺血处理 30 min,再灌注处理 120 min。S 组仅分离冠状动脉不结扎,其余组均采用以上方法建立心肌梗死模

型,手术全程采用加热垫将大鼠直肠体温维持为 38.0~39.0℃。

药物处理 S 组和 MI 组于造模前 3 d 尾静脉注射 PBS,并于冠脉闭塞前 30 min 吸入空气^[6-7],MD 组于造模前 3 d 尾静脉注射 PBS,并于冠脉闭塞前 30 min 吸入 1.5 MAC 的 5.9%地氟醚 1 h^[6],之后吸入 1.3%地氟醚维持麻醉;MA 组于造模前 3 d 尾静脉注射 AAV9 空载病毒(病毒滴度 1×10^9 tU/ml)0.1 ml,并于冠脉闭塞前同 MD 组操作吸入地氟醚;MR 组于造模前 3 d 尾静脉注射 AAV9-miR-29b 海绵载体(病毒滴度 1×10^9 tU/ml)0.1 ml,并于冠脉闭塞前同 MD 组操作吸入地氟醚。

样本采集 再灌注 120 min 后,处死所有大鼠。每组取 8 只大鼠心脏,将左心室在 -80℃ 冷冻 2 h 后沿纵轴切片(2 mm×5 片)。取每组剩余 8 只大鼠心脏,取包括梗死区域的心肌组织用 4%多聚甲醛固定后,制备石蜡切片(厚度约 5 μ m)备用;另取梗死区域和边缘的心肌组织剪碎后,保存在 -80℃ 备用。

双荧光素酶活性检测 TargetScan 网站预测 STAT3 与 miR-29b 的靶向关系,用 Lipofectamine TM3000 试剂将 miR-29b NC 或 miR-29b mimics 与 STAT3-3'UTR-WT 或 STAT3-3'UTR-MUT 重组质粒分别转染进 H9c2 心肌细胞,48 h 后,检测各组细胞裂解液的荧光素酶活性,计算相对荧光素酶活性。

STAT3 相关蛋白检测 取心肌冻存组织,加入 RIPA 试剂裂解后离心提取总蛋白,用 BCA 法测量蛋白质浓度。制备 SDS-聚丙烯酰胺凝胶,50 μ g 蛋白煮沸后上样,电泳分离后转膜、封闭,将膜置于一抗稀释液信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) (1 :

1000)、p-STAT3(1:1 000)、白介素-1 β (IL-1 β)(1:500)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(1:500)及 β -肌动蛋白(β -actin)(1:3 000)中4℃过夜,第2天置于二抗稀释液(1:5 000)中室温2h,漂洗后用ECL试剂曝光显影。采用TANON系统分析各条带灰度值,以 β -actin灰度值为参照计算STAT3、p-STAT3、IL-1 β 、TNF- α 蛋白含量。

miR-29b 检测 取心肌冻存组织,加入Tripure提取总RNA后,用逆转录试剂盒合成cDNA。取2 μ l为模板采用定量PCR试剂盒配置反应体系,并于定量PCR仪上行体外扩增反应。miR-29b上游引物5'-CATTATTACTTTTGGTACGCG-3',下游引物5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3',U6上游引物5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3',下游引物5'-TTT-GCGTGTATCCTTGGC-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 分析miR-29b(内参U6)表达量。

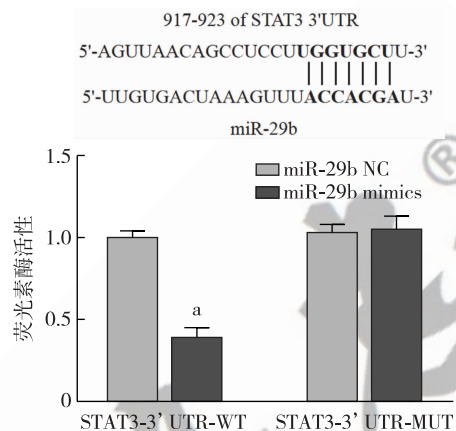
梗死面积测定和心肌组织形态学观察 将左心室冷冻切片浸没于1% TTC 溶液中,之后在37℃水浴箱避光孵育20min,再用4%多聚甲醛固定。用ImageJ软件分析各颜色面积,计算梗死面积百分比。其中未梗死区呈红色,梗死区则呈灰白色。取心肌石蜡切片用HE试剂染色后封片,在光镜下观察心肌组织学形态。

统计分析 采用SPSS 20.0进行统计。正态分布计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-q或Dunnett's-T3检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

miR-29b 与 STAT3 的靶向关系 TargetScan网站显示STAT3 mRNA的3'UTR区有与miR-29b连续互补的碱基序列。转染STAT3-3'UTR-WT、miR-29b mimics的心肌细胞荧光素酶活性明显弱于转染STAT3-3'UTR-WT、miR-29b NC的心肌细胞($P<$

0.05),转染STAT3-3'UTR-MUT、miR-29b mimics的心肌细胞荧光素酶活性与转染STAT3-3'UTR-MUT、miR-29b NC的差异无统计学意义(图1)。



注:与miR-29b NC比较,^a $P<0.05$

图1 TargetScan网站预测及荧光素酶活性

STAT3、p-STAT3和炎症蛋白相对含量 与S组比较,MI组、MD组、MA组和MR组STAT3、p-STAT3、IL-1 β 和TNF- α 蛋白相对含量明显升高($P<0.05$)。与MI组比较,MD组、MA组和MR组STAT3、p-STAT3、IL-1 β 和TNF- α 蛋白相对含量明显降低($P<0.05$)。与MD组、MA组比较,MR组STAT3、p-STAT3、IL-1 β 和TNF- α 蛋白相对含量明显升高($P<0.05$)。MD组和MA组STAT3、p-STAT3、IL-1 β 和TNF- α 蛋白相对含量差异无统计学意义(表1)。

miR-29b 相对表达量 与S组比较,MI组、MD组、MA组和MR组miR-29b相对表达量明显降低($P<0.05$)。与MI组比较,MD组和MA组miR-29b相对表达量明显升高($P<0.05$)。与MD组和MA组比较,MR组miR-29b相对表达量明显降低($P<0.05$)。MD组和MA组miR-29b相对表达量差异无统计学意义(表2)。

心肌梗死面积百分比 与S组比较,MI组、MD

表1 五组大鼠心肌STAT3、p-STAT3、IL-1 β 和TNF- α 蛋白相对含量的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	STAT3	p-STAT3	IL-1 β	TNF- α
S组	8	0.75 $\pm$ 0.14	0.48 $\pm$ 0.09	0.26 $\pm$ 0.09	0.19 $\pm$ 0.05
MI组	8	1.98 $\pm$ 0.19 ^a	1.53 $\pm$ 0.11 ^a	2.47 $\pm$ 0.13 ^a	3.52 $\pm$ 0.24 ^a
MD组	8	1.25 $\pm$ 0.16 ^{abc}	0.98 $\pm$ 0.10 ^{abc}	1.53 $\pm$ 0.17 ^{abc}	1.86 $\pm$ 0.21 ^{abc}
MA组	8	1.31 $\pm$ 0.15 ^{abc}	1.03 $\pm$ 0.12 ^{abc}	1.67 $\pm$ 0.14 ^{abc}	1.93 $\pm$ 0.18 ^{abc}
MR组	8	1.67 $\pm$ 0.11 ^{ab}	1.24 $\pm$ 0.13 ^{ab}	2.08 $\pm$ 0.16 ^{ab}	3.12 $\pm$ 0.26 ^{ab}

注:与S组比较,^a $P<0.05$;与MI组比较,^b $P<0.05$;与MR组比较,^c $P<0.05$

组、MA 组和 MR 组心肌梗死面积百分比明显增大 ($P<0.05$)。与 MI 组比较,MD 组、MA 组和 MR 组心肌梗死面积百分比明显减小 ($P<0.05$)。与 MD 组和 MA 组比较,MR 组心肌梗死面积百分比明显增大 ($P<0.05$)。MD 组和 MA 组心肌梗死面积百分比差异无统计学意义(表 2,图 2)。

表 2 五组大鼠心肌 miR-29b 相对表达量和心肌梗死面积百分比的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	miR-29b	心肌梗死面积百分比(%)
S 组	8	1.00 $\pm$ 0.08	0
MI 组	8	0.26 $\pm$ 0.04 ^a	47.46 $\pm$ 4.93 ^a
MD 组	8	0.82 $\pm$ 0.13 ^{abc}	27.53 $\pm$ 4.27 ^{abc}
MA 组	8	0.75 $\pm$ 0.11 ^{abc}	29.72 $\pm$ 4.64 ^{abc}
MR 组	8	0.31 $\pm$ 0.05 ^a	40.08 $\pm$ 4.41 ^{ab}

注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 MI 组比较,^b $P<0.05$;与 MR 组比较,^c $P<0.05$

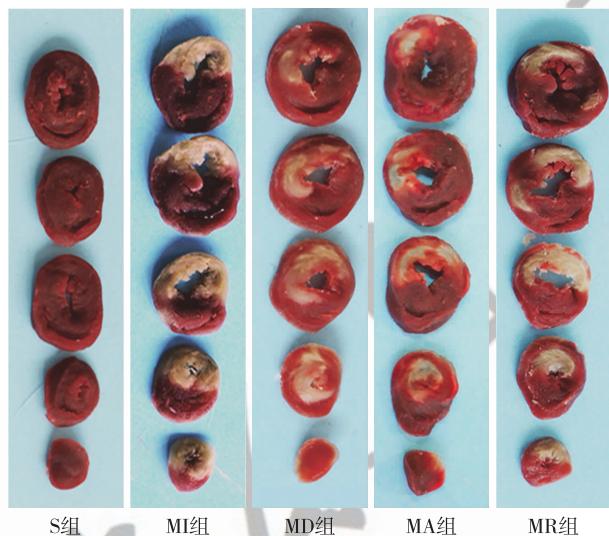


图 2 五组大鼠心肌 TTC 染色图

心肌组织形态 S 组心肌形态清晰,细胞结构完整,排列致密规则,未见坏死细胞和炎性细胞;MI

组心肌细胞核皱缩、深染,排列混乱无序,可见断裂心肌纤维、坏死细胞及炎症细胞浸润等损伤;MD 组、MA 组心肌细胞排列较为规则,坏死细胞和炎性细胞减少;MR 组心肌细胞排列混乱,坏死细胞和炎性细胞较多,心肌损伤较 MD 组、MA 组重,较 MI 组轻(图 3)。

讨 论

地氟醚等吸入性麻醉药可减轻缺血性心肌损伤,前期研究发现,给予地氟醚 1.5 MAC 处理可以显著减小心肌梗死大鼠心肌梗死面积,改善心功能,与抑制 STAT3 通路有关^[6]。本研究结果显示,给予地氟醚 1.5 MAC 处理在有效降低心肌梗死大鼠心肌梗死面积百分比的同时减轻心肌组织炎性损伤,减轻心肌缺血性损伤。心肌梗死过程中,缺血缺氧可引起细胞坏死,释放损伤相关模式蛋白,触发心肌中炎性因子过度释放和炎性细胞向损伤处趋化,引起细胞凋亡和死亡,进一步加重梗死^[8-9]。Su 等^[10]研究表明,炎症相关基因有望作为心肌梗死诊断和预后评估的生物标志物。另外,抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 等可以减少巨噬细胞等炎性细胞在心肌中的募集,减轻炎症,改善心肌梗死^[11]。本研究结果中地氟醚可明显抑制 TNF- α 、IL-1 β ,显示地氟醚处理可以减少心肌梗死触发的炎性因子释放,减轻心肌缺血性损伤。

另外,地氟醚的心脏保护作用与调节活性氧的产生、细胞信号传导途径的激活及线粒体功能有关^[12]。其中,STAT3 通路的激活可以通过转导各种炎性因子(如 TNF- α 、IL-1 β)的细胞内信号,引起心肌炎症损伤,参与急性心肌梗死的发生^[13];抑制 STAT3 通路可抑制促炎因子的释放和巨噬细胞在损伤心肌中的募集,从而防止急性心肌梗死的发展^[14]。苏燕胜等^[15]研究表明,通过降低心肌 p-STAT3 表达,TAK-242 可减轻小鼠缺血-再灌注心肌炎性浸润,缩小心梗面积。本课题组前期及本次研究均显示,地氟醚可明显降低 STAT3 和 p-STAT3 蛋白含量,能抑制 STAT3 通路相关炎症,减

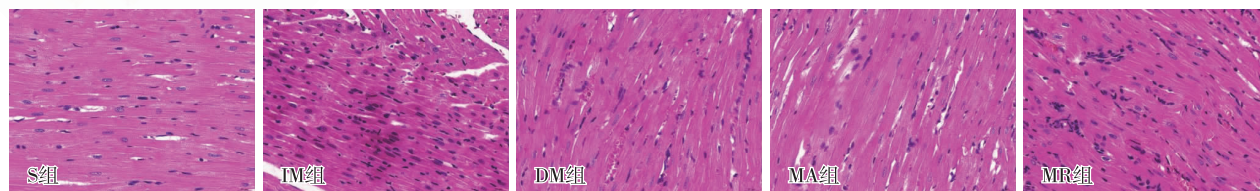


图 3 五组大鼠心肌 HE 染色图($\times 400$)

轻心肌梗死损伤,然而其如何调控 STAT3 通路仍待研究。

miRNA 为人类基因中一类不编码的短链 RNA,属于蛋白质表达的关键调节因子之一,其表达变化参与许多生理病理相关的细胞途径。研究^[16]表明,miRNA 表达的改变参与调节心脏生理过程和心脏病的进展,与心肌梗死、心力衰竭等疾病有关。miR-29b 在急性心肌梗死患者血清中显著降低,且是影响预后的危险因素^[17]。祁轶斐等^[18]研究在心肌梗死大鼠心肌中也发现 miR-29b 低表达,改善心肌纤维化的机制可能与上调 miR-29b 等 miR-29 家族成员有关。已有研究显示,外源性给予 miR-29b^[19]可能逆转其参与的病理过程,减轻纤维化或促进血管生成,改善心肌梗死模型动物的心脏功能。本研究结果显示,地氟醚处理后,心肌梗死大鼠心肌中 miR-29b 表达量明显增高,且采用 miR-29b sponge 沉默 miR-29b 可以减弱地氟醚对病理损伤心肌的心肌保护作用,导致炎性细胞在心肌中募集,心肌梗死面积百分比升高,提示地氟醚减轻心肌梗死损伤的作用与上调 miR-29b 有关。本研究经双荧光素酶实验证实,STAT3 是 miR-29b 的靶基因,且因此推测上调 miR-29b 表达可以抑制 STAT3 通路相关炎症。

综上所述,地氟醚可通过上调 miR-29b 表达,靶向抑制 STAT3 表达,抑制 STAT3 相关炎症反应,减轻大鼠心肌梗死损伤,但其具体机制仍待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 陈莹, 吴昆鹏, 王德明, 等. 地氟醚后处理对兔心肌缺血-再灌注损伤葡萄糖转运蛋白 4 表达的影响. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(11): 1099-1102.
- [2] Cao C, Zhang Y, Chai Y, et al. Attenuation of sepsis-induced cardiomyopathy by regulation of microRNA-23b is mediated through targeting of myD88-mediated NF- κ B activation. *Inflammation*, 2019, 42(3): 973-986.
- [3] Torrini C, Cubero RJ, Dirkx E, et al. Common regulatory pathways mediate activity of microRNAs inducing cardiomyocyte proliferation. *Cell Rep*, 2019, 27(9): 2759-2771.
- [4] Mellis D, Caporali A. MicroRNA-based therapeutics in cardiovascular disease: screening and delivery to the target. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(1): 11-21.
- [5] 魏远福, 江海, 邓毛, 等. 微小 RNA-29b 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 811-814.
- [6] 李鹏, 陈丹丹, 黄志, 等. 地氟醚预处理对大鼠心肌梗死的保护作用及相关机制研究. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(4): 437-440.
- [7] 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. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6): 450-457.
- [8] Li C, Xia W, Wang L, et al. Effect of renal denervation on cardiac function and inflammatory factors in heart failure after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5): 602-609.
- [9] 巩固, 陈亮, 代雪梅, 等. 舒芬太尼预处理联合咪达唑仑后处理对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的影响. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(10): 995-1000.
- [10] Su J, Gao C, Wang R, et al. Genes associated with inflammation and the cell cycle may serve as biomarkers for the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction in a Chinese population. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1311-1322.
- [11] Ma Y, Pan C, Tang X, et al. MicroRNA-200a represses myocardial infarction-related cell death and inflammation by targeting the Keap1/Nrf2 and β -catenin pathways. *Hellenic J Cardiol*, 2021, 62(2): 139-148.
- [12] Lemoine S, Tritapepe L, Hanouz JL, et al. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4): 456-475.
- [13] 殷英, 卫国, 段佳林, 等. 丹红注射液对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响. 现代生物医学进展, 2019, 19(11): 2051-2055.
- [14] Zuo P, Zhu Y, Li Y, et al. Protease-activated receptor 2 deficiency in hematopoietic lineage protects against myocardial infarction through attenuated inflammatory response and fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(1): 253-260.
- [15] 苏燕胜, 许毛, 刘娜, 等. TAK-242 通过调控 JAK2/STAT3 通路抑制小鼠心肌缺血再灌注损伤炎症反应. 中国医院药学杂志, 2017, 37(20): 2014-2018.
- [16] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(1): 59-65.
- [17] 刘志立, 宋菊, 焦亚洲. 急性心肌梗死病人血清 miR-29b 和 miR-424 的表达水平及其与预后的关系. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7): 1116-1120.
- [18] 祁轶斐, 朱珂, 任学娇, 等. 扶正化瘀胶囊对心肌梗死后心肌纤维化大鼠微小 RNA-29 家族表达的影响. 环球中医药, 2019, 12(6): 839-844.
- [19] 高英英. 微小 RNA-29b 在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制研究. 安徽医药, 2019, 23(12): 2.

(收稿日期: 2021-05-12)