

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.017

缺血性心肌病患者血浆 microRNA-21 的表达及作用机制研究

贾玲玲^{1,2} 余平^{1△} 陈帆² 吴梦华² 吴塞金²

(1 中南大学基础医学院 湖南 长沙 410078; 2 广州金域医学检验中心有限公司细胞遗传室 广东 广州 510000)

摘要 目的:探讨缺血性心肌病(ICM)患者血浆 microRNA-21(miR-21)的表达及作用机制。**方法:**选取我院 2010 年 2 月-2016 年 3 月收治的 54 例 ICM 患者为观察组,选取同期 58 例健康体检者为对照组,运用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)测定两组血浆 miR-21 表达水平,比较两组受试者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、左心室射血分数(LVEF)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、N 末端 B 型脑钠肽原(NT-proBNP)的变化,分析血浆 miR-21 水平与以上各项临床指标的相关性,评估 miR-21 在 ICM 诊治中的价值。**结果:**观察组 LDL-C、HDL-C、LVEF 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),血浆 miR-21、TG、NT-proBNP 及 LVEDV 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 相关分析显示,观察组血浆 miR-21 水平与 NT-proBNP 和 LVEDV 呈正相关($P<0.05$),而血浆 miR-21 水平与 LVEF、LDL-C、HDL-C、TG、TC 无相关性($P>0.05$)。**结论:**ICM 患者血浆 miR-21 表达明显升高,并且其表达与 NT-proBNP 及 LVEDV 呈正相关,通过参与 ICM 患者心室重构发挥作用,可作为 ICM 诊治的新靶点及风险评估的新生物学标志物。

关键词:心室重构; N 末端 B 型脑钠肽原; 缺血性心肌病; microRNA-21

中图分类号:R542.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-78-04

Research on the Expression and Mechanism of Plasma microRNA-21 in Patients with Ischemic Cardiomyopathy

JIA Ling-ling^{1,2}, YU Ping^{1△}, CHEN Fan², WU Meng-hua², WU Sai-jin²

(1 School of Basic Medical Science Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China;

2 Department of Cytogenetics, Guangzhou KingMed Medical Diagnostic Center Co. Ltd. Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and mechanism of plasma microRNA-21 (miR-21) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM). **Methods:** 54 patients with ICM who were treated in our hospital from February 2010 to March 2016 were selected as the observation group, 58 healthy subjects were selected as the control group at the same time. The expression level of miR-21 of the two groups were measured by real-time quantitative PCR (qRT-PCR). The differences of total cholesterol (TC), three glycerol (TG), left ventricular ejection fraction (LVEF), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), N terminal B type brain natriuretic peptide (NT-proBNP) of the two groups were compared. The correlation between plasma miR-21 level and the above clinical parameters was analyzed, and the value of miR-21 in ICM diagnosis and treatment was evaluated. **Results:** The levels of LDL-C, HDL-C and LVEF in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The plasma levels of miR-21, TG, NT-proBNP and LVEDV were higher than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the plasma level of miR-21 in the observation group were positively correlated with NT-proBNP and LVEDV ($P<0.05$). The plasma level of miR-21 were not correlated with LVEF, LDL-C, HDL-C, TG and TC ($P>0.05$). **Conclusion:** The expression of plasma miR-21 is increased significantly in patients with ICM, and the expression is positively correlated with NT-proBNP and LVEDV. It plays a role in ventricular remodeling of ICM patients, which can be used as a new target for the diagnosis and treatment of ICM and a new biomarker for risk assessment.

Key words: Ventricular remodeling; N terminal type B brain natriuretic peptide; Ischemic cardiomyopathy; microRNA-21

Chinese Library Classification(CLC): R593.3; R392.12 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)1-78-04

前言

作者简介:贾玲玲(1981-),女,硕士研究生,初级检验技师,从事免疫学研究、遗传学检验及诊断方面的研究,E-mail:uwhegi@163.com

△ 通讯作者:余平(1953-),女,本科,教授,从事免疫学方面的研究,E-mail:yzagns@163.com

(收稿日期:2017-09-13 接受日期:2017-09-30)

缺血性心肌病(Ischemic cardiomyopathy, ICM)是由于心肌血供不足导致心肌组织营养障碍,从而出现心肌萎缩或者是大面积梗死,进而发生纤维组织增生的心肌功能障碍性疾病^[1-3]。ICM 是慢性心功能衰竭的最常见的病因,其主要表现为心绞痛、心律失常、心力衰竭、血栓、栓塞、心脏明显扩大等。随着近年来我国人口老龄化进程加剧,ICM 患者的数量呈现出逐年增加的趋势,目前 ICM 已成为我国慢性心衰的首位病因,对人类

的生命健康构成巨大威胁^[4,5]。ICM 与冠状动脉粥样硬化、血栓形成、血管炎、冠状动脉微血管病变等因素密切相关,近年来还有研究显示,微小核糖核酸(Micro ribonucleic acid, miRNAs)与 ICM 的发生、发展密切相关,已成为临床研究的重点^[6-8]。miRNAs 是一类非编码单链小分子 RNA,长度约为 22 个核苷酸,具有调节基因表达以及控制蛋白质翻译的作用。microRNA-21(miR-21)是 miRNAs 家族的一员,广泛存于多种组织中,有报道显示,miR-21 的表达水平在多种心血管疾病时发生改变,在心肌缺血、肥大以及纤维化等引发的心脏重构中水平升高,并参与调控多种心血管疾病的病理过程^[9,10]。本研究旨在探索 miR-21 在 ICM 患者中的表达及在 ICM 病理生理过程中的作用机制,以进一步了解 miR-21 与 ICM 的内在关系,为临床研究提供参考,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取我院 2010 年 2 月-2016 年 3 月期间收治的 54 例 ICM 患者为观察组,同期选取 58 例健康体检者为对照组,ICM 诊断参照心血管社会共识会议指南(2009)^[11]。入选标准:(1)美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 III、IV 级;(2)冠脉造影检测显示主要冠状动脉及其分支存在 $\geq 50\%$ 狭窄性病变的超过 1 支;(3)心脏扩大及左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$ 。排除标准:(1)冠心病及其并发症患者;(2)其他心脏病导致的心脏扩大和心衰;(3)ICM 病史不明,存在恶性肿瘤、自身免疫缺陷、感染、严重肝肾功能障碍、脑血管病以及血液系统疾病者。两组受试者均签署知情同意书,本研究经伦理委员会批准。对照组:男 26 例,女 32 例,年龄 44-77 岁,平均(63.19 $\pm$ 6.25)岁,吸烟史 12 例(20.69%),合并糖尿病 3 例,舒张压平均(71.28 $\pm$ 7.63)mmHg,收缩压平均(118.34 $\pm$ 6.17)mmHg。观察组:男 24 例,女 30 例,年龄 45-74 岁,平均(63.82 $\pm$ 6.61)岁,吸烟史 14 例(25.93%),合并糖尿病 5 例,舒张压平均(70.79 $\pm$ 7.61)mmHg,收缩压平均(119.03 $\pm$ 6.29)mmHg。两组在合并糖尿病、性别、血压、年龄、吸烟史等临床资料上比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器 RAN 提取试剂购自美国 MRC Gene 公司生产的 TRIR eagent BD; 罗氏 C8000 全自动生化分析仪;实时荧光定量 PCR(Real-time quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒均由日本 TAKARA 公司生产;7500 Fast RT-PCR 仪(美国

ABI);紫外分光光度计购自美国赛默飞世尔。

1.2.2 标本收集及检测 所有受试者入院后抽取晨时空腹肘静脉血 4 mL,采用肝素进行抗凝处理,3000 r/min 的离心速度进行 10 min 的离心运动,取上清液,采用罗氏酶比色法测定总胆固醇(Total cholesterol, TC)、三酰甘油(Three acyl glycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等血脂谱,相关试剂盒均购于罗氏公司,检测步骤严格遵循试剂盒中的操作指南;罗氏电化学发光法测定 N 末端 B 型脑钠肽原(N terminal B type brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平,电化学发光自动分析仪为罗氏公司生产的 Cobase-411,并采用心脏彩超检测左心室舒张末期容积(Left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、LVEF,心脏彩超机为美国 PHILIPS 公司生产的 EPIQ7。

1.2.3 qRT-PCR 测定 miR-21 表达 取全血标本离心得到 200 μ L 血浆,再采用 TRIR eagent BD 提取总 RNA,加入 RNA 分离试剂,4 $^{\circ}$ C 下 12000 r/min 离心 10 min,取上清液,加入氯仿,混匀后置于冰水内 20 min,4 $^{\circ}$ C 下 12000 r/min 离心 20 min,加入等体积的异丙醇进行 RNA 沉淀,置于 -20 $^{\circ}$ C 下 20 min,4 $^{\circ}$ C 下 12000 r/min 离心 20 min,去上清液,75%的乙醇清洗,加入焦碳酸二乙酯(DEPC)水,反复吸打,60 $^{\circ}$ C 水浴 10 min。光度计检测总 RNA 以及其纯度。选取吸光度比值在 1.8~2.1 直接样品备用,以便后续试验;严格按 RT 反转录试剂盒说明书进行 RNA 反转录为 cDNA 操作。由广州锐博统一完成引物的设计、合成。qRT-PCR 总反应体系为 20 μ L,设置其循环参数为:95 $^{\circ}$ C 30 s,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,总共有 40 个循环。以 U6 为内参基因,采用 7500 Fast System SDS 软件计算 Ct 值,计算方法为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件统计分析,血脂指标、心功能及 miR-21 表达水平等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用 t 值检验,计数资料以(n,%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关检验分析各项临床指标间与 miR-21 表达水平的相关性,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者血脂指标比较

观察组 LDL-C、HDL-C 水平低于对照组, TG 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组受试者 TC 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 两组受试者血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood lipid indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
Control group (n=58)	2.78 $\pm$ 0.23	1.67 $\pm$ 0.57	0.71 $\pm$ 0.43	4.69 $\pm$ 0.37
Observation group (n=54)	2.09 $\pm$ 0.21	1.15 $\pm$ 0.49	1.36 $\pm$ 0.38	4.72 $\pm$ 0.39
t	16.541	5.160	8.452	0.418
P	0.000	0.000	0.000	0.677

2.2 两组受试者心功能指标比较

观察组 LVEF 水平低于对照组, NT-proBNP、LVEDV 水平

高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 两组受试者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	NT-proBNP(ng/L)	LVEDV(mL)	LVEF(%)
Control group(n=58)	191.78± 36.56	115.27± 21.96	58.47± 14.39
Observation group(n=54)	812.19± 43.27	126.18± 22.65	29.10± 13.21
t	82.156	2.588	11.227
P	0.000	0.011	0.000

2.3 两组受试者 miR-21 表达水平比较

观察组 miR-21 表达水平为 (7.86± 1.32), 高于对照组的 (4.03± 1.27), 差异有统计学意义 (t=15.648, P=0.000)。

2.4 各项临床指标间与 miR-21 表达水平的相关性分析

经 Pearson 相关分析结果显示:观察组患者血浆 miR-21 水

平与 NT-proBNP 和 LVEDV 呈正相关 ($r=0.585, 0.647, P<0.05$), 血浆 miR-21 水平与 LVEF、LDL-C、HDL-C、TG、TC 无相关性 ($P>0.05$), 血浆 miR-21 水平与 NT-proBNP 和 LVEDV 正相关的散点相关图见图 1。

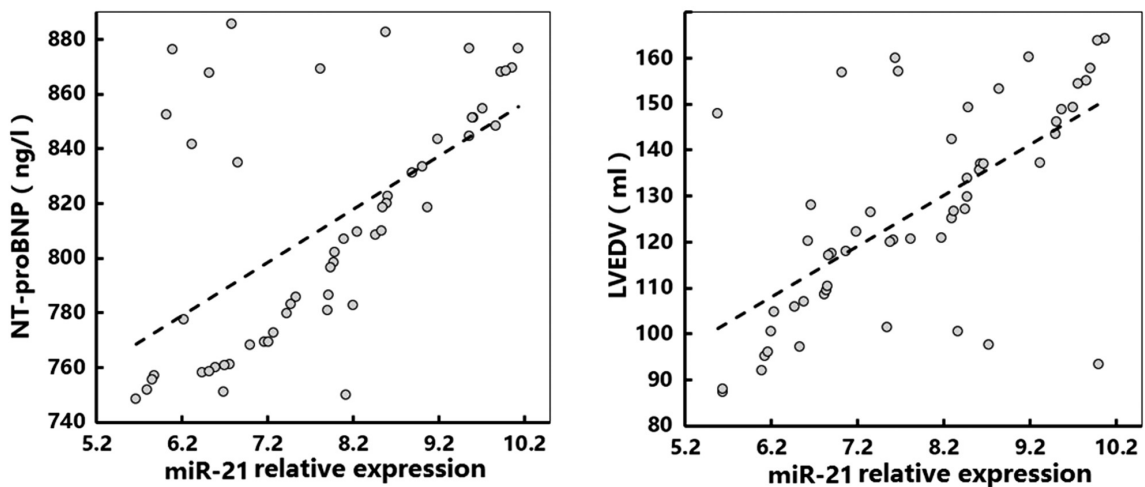


图 1 血浆 miR-21 水平与 NT-proBNP 和 LVEDV 正相关的散点相关图

Fig.1 Scatter correlation graph of plasma miR-21 level and NT-proBNP、LVEDV positive correlation

3 讨论

ICM 是因冠脉狭窄闭塞, 长期心肌缺血而引发的终末期严重心肌功能障碍性疾病, 严重、持续心肌缺血可造成心肌氧供减少, 心肌细胞坏死、凋亡, 能量代谢底物严重缺乏, 心肌顿抑或者是冬眠, 继发心肌细胞减少、大面积梗死后纤维组织增多以及病理性心室重构等^[12-14]。该病是冠心病的严重并发症, 其也是引起心力衰竭的主要因素, 将严重降低患者生活质量, 同时也是导致死亡的重要原因。尽管近年来临床在 ICM 的治疗上取得良好效果, 但其潜在的严重心脑血管并发症 (如缺血性心力衰竭和卒中) 的预后仍旧较差, 一直是人们关注和研究的焦点^[15,16]。

心血管疾病发病牵涉多种机制, 有研究发现 miRNAs 参与了心血管疾病的发生^[17]。miRNAs 是由非编码区转录形成的一类单链小分子 RNA, 广泛存于动物以及植物中^[18,19]。大量研究表明, miRNAs 多数存在于组织细胞中, 并与心肌发育、细胞肥大、纤维化等有关, 其可通过调控相应靶基因参与众多生理病理过程, miRNA 可能会成为治疗 ICM 的新靶点, 因此研究其影响 ICM 的作用机制具有重要的临床意义^[20-22]。miR-21 是目前研究最广泛的 miRNA, 高表达于所有组织细胞中, 在心血管疾病发病中发挥重要作用。还有研究显示, 血浆中 miRNAs 不仅

包埋在 RNA 引导沉默复合体中, 同时存在于外合体和其他微粒中, 多种 miRNAs 与 ICM 发病密切相关, 其水平是检测 ICM 很好的指标, 如 miR-21、miR-126、miR-130a 等^[23]。已有研究观察了急性心肌缺血患者心脏不同部位 miRNA 表达差异, 结果发现, 在患者心脏缺血边界区以及非缺血区, miRNA 表达水平均明显升高, 随后进行研究证实了上述研究结果, 同时还发现缺血区域的 miR-21 表达水平降低, 经病毒转染过表达的 miR-21 可降低缺血面积、缺血两周之后的心衰程度^[24,25]。Toldo S 等研究进一步证明, 在心肌特异性 miR-21 水平过表达的转基因实验小鼠与野生型实验小鼠中, 做相同心肌缺血处理后, 转基因实验小鼠的心肌缺血面积、缺血四周后心衰症状均明显轻于野生型小鼠, 并发现 miR-21 是通过 FasL 发挥作用^[26]。上述研究表明, miR-21 在 ICM 发生、发展过程中起着保护性作用, miR-21 可降低心肌缺血再灌注导致的心肌细胞凋亡, 从而减缓患者的心室重构进程^[27]。miR-21 在心肌肥大、缺血及纤维化导致的心脏重构中起着重要调控作用。

心肌缺血后, 心肌发生代偿性肥厚, 同时伴随着心肌纤维化、心肌细胞凋亡等病变, 引起心室重构, 这些病变过程是导致 ICM 发展为心力衰竭的重要基础, 因此心室重构情况与 ICM 患者的病情进展密切相关。NT-proBNP 由纤维原细胞和心肌细胞合成, 能够通过自分泌和旁分泌的途径对心室重构的相关进

程产生影响,进而能保护缺血心肌,NT-proBNP 表达增强与心室重构存在一定的内在联系,是评估心室重构的常用指标之一。LVEDV 是常用的心功能指标,其能反应心功能的病变情况,LVEDV 增加是左心室整体扩张的主要表现,而左心室整体扩张是左室重构的主要过程。本研究发现,观察组患者 LDL-C、HDL-C 及 LVEF 水平明显低于对照组,TG、NT-proBNP、miR-21 及 LVEDV 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。由此可见,ICM 患者有血脂异常以及心脏重构情况。同时 Pearson 相关性分析显示,观察组患者 miR-21 与 NT-proBNP、LVEDV 呈正相关($P<0.05$),这进一步提示 miR-21 的表达与 NT-proBNP、LVEDV 密切相关,miR-21 可能参与了 ICM 心室重构,可调控心室重构进程,是 ICM 心室重构的重要解剖标志物^[28-30]。

综上所述,ICM 患者血浆 miR-21 表达明显升高,并且其表达与 NT-proBNP 及 LVEDV 呈正相关,通过参与 ICM 患者心室重构发挥作用,可作为 ICM 诊治的新靶点及风险评估的新生物学标志物。

参考文献(Reference)

- [1] Grayburn PA, She L, Roberts BJ, et al. Comparison of Transesophageal and Transthoracic Echocardiographic Measurements of Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation in Ischemic Cardiomyopathy (from the Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(6): 913-918
- [2] Mahmoudi M, Yu M, Serpooshan V, et al. Multiscale technologies for treatment of ischemic cardiomyopathy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(9): 845-855
- [3] Nombela-Franco L, Ryan N. Ischemic Cardiomyopathy and Chronic Total Occlusions: Poor Prognosis, Worse in Combination [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(17): 1798-1800
- [4] 王建,赖可可,张哲义,等.经皮左心室重建术对心尖部室壁瘤形成的缺血性心脏病患者术后即刻心排量的影响[J].*中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(3): 133-137
Wang Jian, Lai Ke-ke, Zhang Zhe-yi, et al. Immediate effect of percutaneous ventricular restoration on cardiac output of ischemic cardiomyopathy patients with apical aneurysm[J]. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*, 2017, 25(3): 133-137
- [5] Jin Y, Qiu CGZheng QS, et al. Correlating blood levels of 8-hydroxydeoxyguanosine to hOGG1 genotypes and the incidence of ischemic cardiomyopathy[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016, 32(5): 241-247
- [6] Yu A, Zhang J, Liu H, et al. Identification of nondiabetic heart failure-associated genes by bioinformatics approaches in patients with dilated ischemic cardiomyopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2602-2608
- [7] Qiao S, Olson JM, Paterson M, et al. miR-21 Mediates Isoflurane-induced Cardioprotection against Ischemia-Reperfusion Injury via Akt/Nitric Oxide Synthase/Mitochondrial Permeability Transition Pore Pathway[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(4): 786-798
- [8] 贺付成,吕品,赵雪,等.血浆 miR-21 和 miR-133a 在缺血性心脏病中的表达水平及临床价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(11): 1275-1278
He Fu-cheng, Lv Pin, Zhao Xue, et al. Plasma miR-21 and miR-133a: Expression in Ischemic Cardiomyopathy and Its Clinical Significance [J]. *Chinese General Practice*, 2014, 17(11): 1275-1278
- [9] Saito S, Thuc LC, Teshima Y, et al. Glucose Fluctuations Aggravate Cardiac Susceptibility to Ischemia/Reperfusion Injury by Modulating MicroRNAs Expression[J]. *Circ J*, 2016, 80(1): 186-195
- [10] Cui M, Zhang M, Liu HF, et al. Effects of microRNA-21 targeting PITX2 on proliferation and apoptosis of pituitary tumor cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(13): 2995-3004
- [11] JHowlett JG, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: Diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(2): 85-105
- [12] Park K, Lai D, Handberg EM, et al. Association between High Endocardial Unipolar Voltage and Improved Left Ventricular Function in Patients with Ischemic Cardiomyopathy[J]. *Tex Heart Inst J*, 2016, 43(4): 291-296
- [13] Fennira S, Zairi I, Jnifene Z, et al. Differences between idiopathic and ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Tunis Med*, 2016, 94(8-9): 535-540
- [14] Kaiser L, Jularic M, Akbulak RÖ, et al. Catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy using high-resolution mapping [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(4): 389-393
- [15] Furukawa K, Yano M, Nakamura E, et al. Effect of preoperative left ventricular diastolic dysfunction on mid-term outcomes after surgical ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(7): 381-387
- [16] 任妍,张凤如,吴方,等.慢性心力衰竭患者心功能恢复的相关因素研究[J].*国际心血管病杂志*, 2016, 43(6): 379-382
Ren Yan, Zhang Feng-ru, Wu Fang, et al. Factors influencing cardiac function recovery in patients with chronic heart failure[J]. *International Journal of Cardiovascular Disease*, 2016, 43(6): 379-382
- [17] 刘卓,欧阳胜荣,李媛媛,等.MicroRNA 在肿瘤发生发展和诊断中作用的研究进展[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(1): 163-166
Liu Zhuo, Ouyang Sheng-rong, Li Yuan-yuan, et al. Research Advances of the Role of microRNA in Tumorigenesis, Development and Diagnosis[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(1): 163-166
- [18] Tian Z, Wen S, Zhang Y, et al. Identification of dysregulated long non-coding RNAs/microRNAs/mRNAs in TNM I stage lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51703-51718
- [19] Dalvi P, Sun B, Tang N, et al. Immune activated monocyte exosomes alter microRNAs in brain endothelial cells and initiate an inflammatory response through the TLR4/MyD88 pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9954
- [20] Gao Y, Huang R, Chen R, et al. Ischemic postconditioning altered microRNAs in human valve replacement[J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1): 28-35
- [21] Chen Z, Qi Y, Gao C. Cardiac myocyte-protective effect of microRNA-22 during ischemia and reperfusion through disrupting the caveolin-3/eNOS signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4614-4626
- [22] Fan ZX, Yang J. The role of microRNAs in regulating myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(7): 787-793
- [23] Li B, Tao Y, Huang Q. Effect and mechanism of miR-126 in myocardial ischemia reperfusion[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 18990-18998

- peutic Efficacy in Drug-Resistant Ovarian Cancer Cells[J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136(14): 5181-5184
- [18] Lesnock J L, Darcy K M, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. British journal of cancer, 2013, 108(6): 1231-1237
- [19] Liu J, Liu Y, Li B, et al. Sophoridine suppresses inflammatory cytokine secretion by lipopolysaccharide-induced RAW264. 7 cells and its mechanism[J]. Chinese journal of cellular and molecular immunology, 2015, 31(5): 585-589
- [20] Zhao WJ, Deng BY, Wang XM, et al. XIAP Associated Factor 1 (XAF1) Represses Expression of X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP) and Regulates Invasion, Cell Cycle, Apoptosis, and Cisplatin Sensitivity of Ovarian Carcinoma Cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(6): 2453-2458
- [21] Chang MC, Chen CA, Chen PJ, et al. Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways[J]. Biochem J, 2012, 442(2): 293-302
- [22] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy [J]. Science, 2015, 348(6230): 69-74
- [23] Esquivel J, Piso P, Verwaal V, et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(7): 777-778
- [24] Sloothak DA, Mirck B, Punt CJ, et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant treatment to prevent peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin: a systematic review [J]. Br J Cancer, 2014, 111(6): 1112-1121
- [25] Womack AM, Hayes-Jordan A, Pratihari R, et al. Evaluation of ototoxicity in patients treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with cisplatin and sodium thiosulfate[J]. Ear Hear, 2014, 35(6): e243-247
- [26] Mehta AM, Van den Hoven JM, Rosing H, et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Int J Pharm, 2014, 479(1): 23-27
- [27] Dharmadhikari N, Shah R, Jagannath P. Initial experience with hyperthermic intra peritoneal chemotherapy and cytoreductive surgery [J]. Indian J Cancer, 2014, 51(2): 189-192
- [28] Tas F, Karabulut S, Serilmez M, et al. Clinical significance of serum epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35: 3095-3102
- [29] Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients [J]. Nat Med, 2015, 21(7): 827
- [30] Khan S, Taylor JL, Rinker-Schaeffer CW. Disrupting ovarian cancer metastatic colonization: insights from metastasis suppressor studies [J]. Journal of oncology, 2010, 2010: 286925

(上接第 81 页)

- [24] 曹彬,郭仁维.microRNA 在早期诊断急性心肌梗死中的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(1): 44-47
- Cao Bin, Guo Ren-wei. Research progress of microRNA in the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2017, 15(1): 44-47
- [25] 王颖. 微小 RNA 参与心肌缺血再灌注损伤的作用机制及研究进展[J].心血管病学进展, 2017, 38(4): 434-438
- Wang Ying. Mechanisms and Research Progress of MicroRNA in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2017, 38(4): 434-438
- [26] Toldo S, Das A, Mezzaroma E, et al. Induction of microRNA-21 with exogenous hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemic and inflammatory injury in mice [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(3): 311-320
- [27] Liu W, Chen X, Zhang Y, et al. Effects of microRNA-21 and microRNA-24 inhibitors on neuronal apoptosis in ischemic stroke [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(7): 3179-3187
- [28] Prior DL, Stevens SR, Holly TA, et al. Regional left ventricular function does not predict survival in ischaemic cardiomyopathy after cardiac surgery[J]. Heart, 2017, 103(17): 1359-1367
- [29] Nagata Y, Konno T, Hayashi K, et al. Myocardial Tissue Characterization of Left Ventricular Reverse Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy[J]. Circ J, 2016, 80(12): 2427-2428
- [30] 何喜民,姚震,马瑞莲,等.缺血性心脏病患者淋巴细胞 PPAR- α 与心室重构及心功能的相关性研究[J].海南医学院学报, 2014, 20(2): 184-187
- He Xi-min, Yao Zhen, Ma Rui-lian, et al. PPAR- α expression in lymphocytes of patients with ischemic cardiomyopathy and its correlation with cardiac functional [J]. Journal of Hainan Medical University, 2014, 20(2): 184-187