

冠状动脉旁路移植术后 miR-1、miR-133a、miR-208a、miR-499 与炎症因子和高血压病史的相关性*

田丹¹ 王梓¹ 夏利民² 李晓焯¹ 许青¹ 李晓宇¹ 吕迁洲¹

[摘要] 目的:观察行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者血浆中 microRNAs(miRs)的变化及其与炎症因子的相关性,并初步探讨高血压病史对其的影响。方法:收集心外科住院的 26 例急性冠脉综合征(ACS)患者,其中 18 例有高血压病史,采集所有患者术前 24 h 和术后 24 h 的外周静脉血 6 ml,测定 miRNAs 和炎症因子水平。结果:①miR-1、miR-208a、miR-499 分别与白细胞介素-6(IL-6)正相关;miR-1、miR-133a、miR-499 分别与心肌肌钙蛋白 T(cTnT)正相关,miR-1、miR-133a 与肌酸激酶(CK)、肌酸激酶 MM 同工酶(CK-MM)正相关;手术前后,ΔmiR-1、ΔmiR-133a、ΔmiR-499 三者间正相关,与 ΔmiR-208a 不存在相关性;ΔmiR-208a 与 ΔIL-6 相关($r=0.545, P=0.004$);②术后血浆 miR-1、miR-133a、miR-208a、miR-499、IL-6、cTnT、CK、CK-MB、CK-MM 的水平较术前显著升高($P<0.05$);③非高血压病史组 ΔmiR-133a 和 ΔmiR-499 高于高血压病史组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:①CABG 术后心肌再灌注损伤及继发炎症伴随 miR-1、miR-133a、miR-208a、miR-499 水平升高,与 cTnT、CK、CK-MM 有一定的相关性,其中炎症因子 IL-6 的变化与 miR-208a 的变化有关;②高血压病史对行 CABG 术患者的 miR-133a、miR-499 的表达有一定影响。

[关键词] 冠状动脉旁路移植术;急性冠状动脉综合征;microRNA;炎症因子;心脏标志物

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.017

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Correlation of miR-1, miR-133a, miR-208a and miR-499 with inflammatory factors and history of hypertension after coronary artery bypass grafting

TIAN Dan¹ WANG Zi¹ XIA Limin² LI Xiaoye¹
XU Qing¹ LI Xiaoyu¹ LV Qianzhou¹

(¹Department of Pharmacy; ²Department of Cardiac Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: LV Qianzhou, E-mail: lv.qianzhou@zs-hospital.sh.cn

Abstract Objective: To observe the changes of plasma microRNAs in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) and their correlation with inflammatory factors and to explore the effect of hypertension history. **Method:** A total of 26 acute coronary syndrome (ACS) patients admitted to cardiac surgery were collected, and 18 of them have hypertension history. The peripheral venous blood of all patients (6 ml) were collected 24 hours before operation and 24 hours after the operation. Then we detected the miRNAs and inflammatory factors. **Result:** ①miR-1, miR-208a and miR-499 were positively correlated with IL-6; miR-1, miR-133a and miR-499 were also correlated with cTnT. miR-1, miR-133a were positively correlated with CK and CK-MM. After operation, ΔmiR-1, ΔmiR-133a and ΔmiR-499 were positively correlated with each other. ΔmiR-208a was associated with ΔIL-6 ($r=0.545, P=0.004$); ②The levels of miR-1, miR-133a, miR-208a, miR-499, IL-6, cTnT, CK, CK-MB, CK-MM were significantly increased after CABG surgery ($P<0.05$). ③The levels of ΔmiR-133a and ΔmiR-499 in non-hypertension group were significantly higher than those in hypertension group ($P<0.05$). **Conclusion:** Myocardial reperfusion injury and secondary inflammation after CABG are accompanied by increased levels of miR-1, miR-133a, miR-208a and miR-499. The changes of inflammatory factor IL-6 are related to that of miR-208a. The history of hypertension has a certain influence on the expression of miR-133a and miR-499 in patients undergoing CABG.

Key words coronary artery bypass grafting; acute coronary syndrome; microRNA; inflammatory factors; cardiac biomarkers

* 基金项目:中山医院青年基金项目(No:2017ZSQN42)

¹复旦大学附属中山医院药剂科(上海,200032)

²复旦大学附属中山医院心外科

通信作者:吕迁洲, E-mail:lv.qianzhou@zs-hospital.sh.cn

MicroRNAs (miRNAs) 是高度保守的非编码 RNA, 是基因表达的潜在转录后调节因子^[1], 是保证心功能正常功能必要的细胞内递质^[2-3]。研究表明, miRs 参与心肌细胞增殖、心肌重塑^[4]、骨骼肌增殖分化过程中^[5], 可能参与动脉粥样硬化形成过程中的许多阶段^[6]。Wilson 等^[7]首次报道了来源于人类胚胎干细胞的心肌细胞的 miRNA 谱学研究, 除了先前发现的 miRNA-1、miRNA-133 和 miRNA-208 外, miRNA-499 也参与心脏发育并与心脏分化有关。冠状动脉旁路移植术 (Coronary artery bypass grafting, CABG) 本身会导致心肌损伤, 使得部分 miRs 表达发生变化^[8]。同时, 有研究发现冠心病患者血中白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 水平明显高于正常人, 说明炎症反应在冠心病发生、进展中起重要作用^[9]。然而它们之前的相关性研究较少, 本研究以行 CABG 的急性冠状动脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 患者为研究对象, 分别测量 miRNAs 以及炎症因子水平, 分析这些指标术前术后的变化情况, 探究这些指标间的相关性并初步探讨高血压病史对 miRNAs 的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

该研究纳入 26 例于中山医院心外科行 CABG 术的 ACS 患者。研究方案经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准。入选标准: 年龄 18~85 岁, 有 CABG 手术指证的患者。排出标准: ①左心室功能低下, 左心室射血分数小于 0.2, 心脏扩大显著、心胸比 > 0.75、左心室舒张末压大于 3 kPa (20 mm-Hg) 者。②慢性心力衰竭、心肌病变严重, 呈不可逆改变者。③全身性疾病如严重糖尿病、高血压、肾功能或肺功能不全者。对符合标准的患者告知试验方案并签署知情同意书。患者入院后常规检查血压、肝肾功能、血常规、心脏标志物等指标。

1.2 CABG 手术方法

采用前胸正中切口, 获取内乳动脉及大隐静脉, 给肝素 1~2 mg/kg, 维持活化凝血时间 (ACT) 在 250~300 s。切开心包, 显露心脏。探查狭窄及闭塞的冠状动脉, 完成血管重建。采用大隐静脉、乳内动脉或挠动脉作为血管移植物, 将其剪成 45° 斜面, 使用 7-0 双头针无创伤 prolene 线进行连续外翻吻合, 吻合完毕后用 0.9% 氯化钠或血液检查吻合口是否通畅以及是否漏血。

1.3 血浆采集

在 CABG 术前 24 h、术后 24 h 分别采集全血 6 ml, 置于 EDTA 抗凝剂的试管中, 先以 3 000 × g 离心 10 min, 取上清液, 再次以 10 000 × g 离心 10 min, 取上清液置于不含核糖核酸酶的冻存管

中, 存储在 -80℃ 待测。

1.4 miRNA 检测

①RNA 提取: 根据操作说明书, 使用 the miRcute miRNA Isolation Kit (Tiangen) 提取血清中的总 RNA, 利用 NanoDrop 2000 分光光度计 (Thermo Scientific, USA) 测定浓度及 OD260/OD280, 琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性。②逆转录: 利用 miScript II Reverse Transcription Kit (Qiagen, Germany) 将待测 RNA 逆转录成 cDNA。逆转录体系: 总 RNA, 0.5 μg; 5 × miScript HiSpec Buffer, 2 μl; 10 × Nucleics Mix, 1 μl; miScript Reverse Transcriptase Mix, 0.5 μl; Nuclease-free H₂O 加至 10 μl。反应程序: 37℃ 60 min, 95℃ 5 min。逆转录完毕后加入 90 μl Nuclease-free H₂O 储存在 -20℃ 冰箱备用。③荧光定量 PCR: 利用 QuantiFast[®] SYBR[®] Green PCR Kit 试剂盒 (Qiagen, Germany) 在 LightCycler[®] 480 II 型荧光定量 PCR 仪 (Roche, Swiss) 上进行反应。体系: 2 × QuantiFast[®] SYBR[®] Green PCR Master Mix, 5 μl; 10 μmol/L Universal primer, 0.2 μl; 10 μmol/L microRNA-specific primer, 0.2 μl; cDNA, 1 μl; Nuclease-free H₂O, 3.6 μl。40 个 PCR 循环 (95℃ 5 min; 95℃ 10 s, 60℃ 30 s)。循环结束后利用熔解曲线检测产物特异性: 从 60℃ 缓慢升温至 97℃, 每℃采集 5 次荧光信号。PCR 反应平行 3 次, 以 CEL-miR-39 为内参, miRNAs 表达量用 2^{-ΔΔC_t} 法计算^[10]。

1.5 炎症因子检测

IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 的检测均采用酶联免疫吸附法 (ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, USA), 试验严格按照试剂盒说明书操作。

1.6 统计学处理

计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。miRNAs 变化值 (Δ miRNA) 定义为术后 miRNA 水平减术前 miRNA 水平。连续性的变量资料采用两样本配对 *t* 检验, 方差不齐时采用近似 *t* 检验, 如不符合正态分布则采用双尾 Kruskal Wallis 检验; 相关性分析采用 Pearson 检验, 不符合正态分布采用 Spearman 分析, 以 *P* < 0.05 为有显著统计学差异。

2 结果

2.1 一般资料

26 例患者平均年龄 (67.7 ± 8.8) 岁, 男 18 例 (69.2%)。其中有高血压病史的患者 18 例。22 例患者在术前行冠状动脉造影术, 结果见表 1。所有患者术后未出现明显不良反应或死亡。

2.2 患者 miRNAs 与炎症因子和心脏标志物的相关性

miRNA-1、miRNA-208a、miRNA-499 分别与 IL-6 正相关 (*r* = 0.304, *P* = 0.028; *r* = 0.303, *P* =

表 1 22 例患者冠状动脉造影结果

Table 1 Coronary angiography results in 22 patients

主要指标	患者例数/狭窄百分比
病变血管数目/例	
4 支	3
3 支	12
2 支	5
1 支	1
冠状动脉狭窄程度/%	
LAD	88.6±11.1
LCX	84.6±18.4
LM	28.4±32.5
RCA	79.0±22.0

注: LAD: 左前降支; LCX: 左回旋支; LM: 左主干; RCA: 右冠状动脉。

0.029; $r=0.306, P=0.027$), miRNA-1 与 IL-8 相关($r=-0.337, P=0.015$); miR-133a 与 IL-10 正相关($r=0.300, P=0.031$)。miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-499 均与 cTnT 正相关($r=0.334, P=0.017; r=0.475, P=0.000; r=0.315, P=0.024$)。miRNA-1、miRNA-133a 与心肌损伤标志物 CK、CK-MM 正相关, 未发现 NT-proBNP 与 miRNAs 存在相关性(表 2)。进一步对 CABG 术后 miRNAs 和炎症因子、心脏标志物的变化值进行相关分析, 发现 Δ miRNA-1 分别与 Δ miRNA-133a、 Δ miRNA-499 相关($r=0.455, P=0.002; r=0.517, P=0.007$); Δ miRNA-133a 和 Δ miRNA-499 相关($r=0.522, P=0.006$); 而 Δ miRNA-208a 与 Δ miRNA-1、 Δ miRNA-133a、 Δ miRNA-499 并不存在相关性($P<0.05$), 仅 Δ miRNA-208a 与

表 2 miRNAs 与炎症因子、心脏标志物的相关性结果

Table 2 Correlation between miRNAs and inflammatory factors/cardiac biomarkers in 26 patients

项目	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α	cTnT	CK	CK-MB	CK-MM	NT-proBNP
miR-1									
<i>r</i>	0.304	-0.337	0.137	-0.187	0.334	0.393	0.196	0.406	0.187
<i>P</i>	0.028 ¹⁾	0.015 ¹⁾	0.333	0.185	0.017 ¹⁾	0.004 ²⁾	0.169	0.003 ²⁾	0.184
miR-133a									
<i>r</i>	0.242	-0.143	0.300	-0.160	0.475	0.420	0.350	0.439	0.069
<i>P</i>	0.084	0.314	0.031 ¹⁾	0.256	0.000 ²⁾	0.002 ²⁾	0.012 ¹⁾	0.001 ²⁾	0.628
miR-208a									
<i>r</i>	0.303	0.084	0.152	0.008	0.260	0.161	0.193	0.161	0.031
<i>P</i>	0.029 ¹⁾	0.552	0.283	0.956	0.066	0.260	0.175	0.258	0.829
miR-499									
<i>r</i>	0.306	-0.087	0.084	-0.252	0.315	0.239	0.249	0.238	0.247
<i>P</i>	0.027 ¹⁾	0.540	0.554	0.071	0.024 ¹⁾	0.091	0.078	0.092	0.077

cTnT: 肌钙蛋白 T; CK: 肌酸激酶; CK-MB: 肌酸激酶 MB 同工酶; CK-MM: 肌酸激酶 MM 同工酶; NT-proBNP: 氨基末端脑钠肽前体。¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Δ IL-6 相关($r=0.545, P=0.004$), 其他指标的变化值之间未见统计学差异(表 3)。

2.3 CABG 手术前后 miRNAs、炎症和心脏标志物的变化

手术后 miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-208a 和 miRNA-499 的水平升高, 较术前差异有统计学意义($P=0.002, P=0.001, P=0.028, P=0.023$), 见表 4。术后血浆中 IL-6、cTnT、CK、CK-MB、CK-MM 水平也升高, 较术前差异有统计学意义。

2.4 高血压病史对 miRNA 变化的影响

按照是否有高血压病史, 将患者分为高血压病史组(18 例)和非高血压病史组(8 例)。结果发现, 非高血压病史组的 miRNA-133a 和 miRNA-499 变化值明显高于高血压病史组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 1。

3 讨论

本研究分析了 CABG 手术前后 miRNAs 和炎症因子、心脏标志物之间的相关性, 结果表明 miRNA-1、miRNA-133a 和 miRNA-499 的变化值之间呈正相关。关于 miRNAs 之间的相关性, 有研究发现 miRNA-133 从相同的染色体位点转录为 miRNA-1^[1], 两者在心脏发生过程中起到分化和增殖的调节作用。此外, miRNA-1、miRNA133、miRNA499 均可调节内皮细胞和血管平滑肌细胞凋亡, miRNA-1、miRNA133、miRNA145、miRNA208、miRNA499 可参与到心肌细胞分化^[11]。Pisano 等^[12]还发现 miRNA-499 和 miRNA-133 存在协同作用, 诱导 P19 分化为心肌细胞, miRNA-499 和 miRNA-133 的结合增强了心脏基因的体外表达。这也就解释了本研究中 miRNA-1、miRNA-133a 和 miRNA-499 的变化值的正相关。而

表3 26例患者 microRNAs 和炎症因子、心脏标志物变化值的相关性结果

Table 3 Correlation between changes of microRNAs and changes of inflammatory factors and cardiac biomarkers in 26 patients

项目	Δ miR-1	Δ miR-133a	Δ miR-208a	Δ miR-499	Δ IL-6	Δ IL-8	Δ IL-10	Δ TNF- α
Δ miR-1								
<i>r</i>	/	0.455	-0.245	0.517	-0.177	-0.294	0.109	-0.032
<i>P</i>	/	0.020 ¹⁾	0.227	0.007 ²⁾	0.386	0.144	0.596	0.875
Δ miR-133a								
<i>r</i>	0.455	/	-0.293	0.522	0.042	0.081	0.318	-0.156
<i>P</i>	0.020 ¹⁾	/	0.146	0.006 ²⁾	0.838	0.694	0.113	0.446
Δ miR-208a								
<i>r</i>	-0.245	-0.293	/	-0.261	0.545	0.212	0.082	0.331
<i>P</i>	0.227	0.146	/	0.198	0.004 ²⁾	0.299	0.689	0.098
Δ miR-499								
<i>r</i>	0.517	0.522	-0.261	/	-0.148	-0.044	0.024	-0.265
<i>P</i>	0.007 ²⁾	0.006 ²⁾	0.198	/	0.470	0.831	0.906	0.191
Δ cTnT								
<i>r</i>	-0.064	0.118	0.055	-0.052	0.007	0.275	0.052	0.195
<i>P</i>	0.762	0.575	0.793	0.807	0.974	0.183	0.807	0.351
Δ CK								
<i>r</i>	0.250	0.303	-0.074	0.054	-0.090	0.047	-0.069	0.010
<i>P</i>	0.228	0.141	0.726	0.798	0.669	0.824	0.744	0.962
Δ CK-MB								
<i>r</i>	0.314	0.287	0.069	0.174	0.006	0.256	0.259	0.305
<i>P</i>	0.127	0.164	0.745	0.404	0.978	0.217	0.211	0.138
Δ CK-MM								
<i>r</i>	0.245	0.301	-0.071	0.053	-0.080	0.041	-0.082	0.006
<i>P</i>	0.238	0.144	0.737	0.800	0.702	0.847	0.697	0.977
Δ NT-proBNP								
<i>r</i>	0.191	0.229	0.159	0.130	0.142	-0.151	-0.230	0.205
<i>P</i>	0.350	0.260	0.438	0.526	0.489	0.460	0.257	0.316

Δ 表示对应数据的变化值,即 CABG 术后的水平减术前的水平,如 Δ IL-6=术后 IL-6-术前 IL-6。

表4 CABG 手术前后 miRNAs、炎症和心脏生物标志物变化情况

Table 4 Change of cardiac and inflammatory biomarkers before and after CABG surgery

项目	CABG 术前	CABG 术后	$\bar{x} \pm s$	<i>P</i>
Log(miR-1)	-2.65 \pm 0.47	-2.15 \pm 0.59		0.002
Log(miR-133a)	-1.80 \pm 0.30	-1.53 \pm 0.36		0.001
Log(miR-208a)	-2.67 \pm 0.63	-2.18 \pm 0.89		0.028
Log(miR-499)	-2.55 \pm 0.51	-2.15 \pm 0.62		0.023
IL-6/(pg \cdot ml ⁻¹)	8.83 \pm 4.48	33.49 \pm 23.68		<0.001
IL-8/(pg \cdot ml ⁻¹)	194.53 \pm 212.38	116.56 \pm 80.81		0.089
IL-10/(pg \cdot ml ⁻¹)	3.25 \pm 1.25	4.07 \pm 2.52		0.104
TNF- α /(pg \cdot ml ⁻¹)	48.34 \pm 66.93	22.48 \pm 20.98		0.056
cTnT/(ng \cdot ml ⁻¹)	0.07 \pm 0.19	0.30 \pm 0.34		0.007
CK/(U \cdot L ⁻¹)	81.84 \pm 56.59	472.72 \pm 378.28		0.000
CK-MB/(U \cdot L ⁻¹)	14.72 \pm 7.64	26.64 \pm 20.46		0.013
CK-MM/(U \cdot L ⁻¹)	67.12 \pm 51.73	446.08 \pm 367.00		0.000
NT-proBNP/(ng \cdot L ⁻¹)	1043.04 \pm 1733.75	1680.91 \pm 3267.12		0.241

统计中对 miRNAs 进行了对数 Log₁₀ 变换,结果表示为 log(miRNAs)。

miRNA-208a 与其他 miRNAs 之间不存在相关性,可能源于 miRNA-208a 心脏特异性的表达方

式,而 miRNA-1、miRNA-133、miRNA-499 均为肌源性。与此同时,早期研究发现 cTnT 和 CK-MB

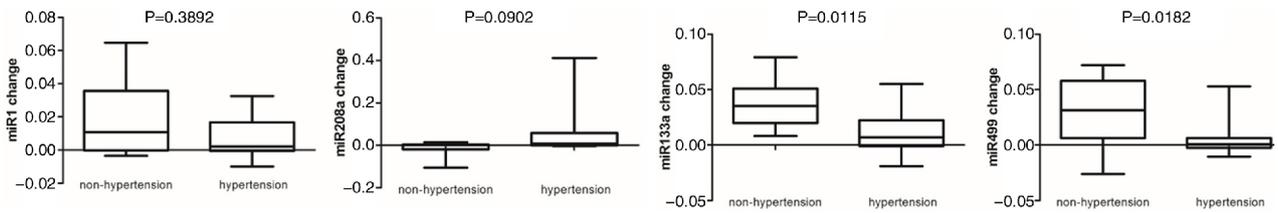


图 1 高血压病史组/无高血压病史组 CABG 术前后 miRNAs 变化

Figure 1 Changes of miRs before and after CABG in hypertension group and non-hypertension group

于射频消融术后 4 h 左右达峰,且 cTnT 升高倍数明显高于 CK 与 CK-MB^[13]。本研究结果显示 miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-499 均与 cTnT 相关,miRNA-1、miRNA-133a 与心肌损伤标志物 CK、CK-MM 相关,提示其变化在心肌再灌注损伤中具有预测价值。

本研究发现 Δ miR-208a 与 Δ IL-6 呈正相关。IL-6 是炎症反应中起核心调节作用的因子,也是炎症免疫反应的重要递质。研究发现 CABG 术后 IL-6 和 IL-10 较术前明显升高,说明手术中存在促炎和抗炎双重反应,细胞因子在缺血再灌注损伤中起非常重要的作用^[14]。国内学者也发现 miRNA-208 在 CABG 术后表达量升高,术后 24 h 达到最高水平^[15]。miRNA-208a 可能通过影响 cAMP-PKA 信号通路参与了心肌梗死炎症过程,因而与炎症因子产生这种相关性^[16]。

有研究发现急性心肌梗死后 24 h,血和心脏组织中的 miRNA-208a 和 miRNA-499 水平明显升高,分别是心肌梗死前的 51 倍和 95 倍^[17]。同样,本研究发现 CABG 术后 24 h 患者的 miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-208a、miRNA-499 水平较术前 24 h 明显升高。Yang 等^[18]发现心脏开胸手术中,miRNA-1/208a/499 水平呈现时间依赖性变化,并且这些变化与心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和 CK-MB 水平有关,提示 miRNAs 可能是心脏直视手术中缺血再灌注损伤的敏感生物标志物。

Kontaraki 等^[19]发现高血压患者的 miRNA-133 表达水平较健康人低(分别为 8.15 ± 1.32 和 37.03 ± 8.18 , $P < 0.001$)。心脏特异性 miRNA-208a 的遗传缺失防止了病理性心脏舒张功能障碍和 Myh7 在压力超负荷下的上调^[20]。越来越多的研究也证实了部分 miRNA-21^[21]、miRNA-145^[22]、miRNA-155^[23] 等有望成为高血压的潜在治疗靶点。由此可见,高血压可能在激活 miRNAs 表达中起重要作用,而且不同 miRNAs 的表达呈现一定的差异性。因此本研究初步按照高血压病史进行亚组分析发现,非高血压病史组 miRNA-133a 和 miRNA-499 水平的变化明显高于高血压病史组。

这提示长期高血压患者中存在内皮细胞功能障碍,可能导致 miRNA 表达对内皮功能和血管生成的适应性改变,最终导致部分 miRNAs 不能在急性损伤患者(如 ACS 或心脏手术)中发挥原有的作用。此外,杨丽霞等^[24]发现 ACS 患者血小板内 miRNA-146a 及 miRNA-155 随着冠状动脉病变严重程度而发生变化,提示其在 ACS 的发生、发展中有重要作用。本研究中 22 例患者行冠状动脉造影,然而在对 miRNAs 与 3 支、双支、单支和未病变组分析后并未见统计学意义。

该研究也存在一定的不足,如受限于患者数量,可能会产生选择偏倚。此外,在研究设计之前未考虑 miRNAs 随时间具体变化以使结果更具说服力。今后还需更缜密的研究设计和更深入的机制研究来探索 miRNAs 与高血压之间的关系。

综上,CABG 术后心肌再灌注损伤及继发炎症伴随 miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-208a、miRNA-499 水平升高,其中炎症因子 IL-6 的变化与 miRNA-208a 的变化有关;高血压病史对行 CABG 术患者的 miRNA-133a、miRNA-499 的表达有一定影响。

参考文献

- [1] Mellis D, Caporali A. MicroRNA-based therapeutics in cardiovascular disease: screening and delivery to the target[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(1): 11-21.
- [2] Mcmanus DD, Freedman JE. MicroRNAs in platelet function and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(12): 711-717.
- [3] Salic K, De Windt LJ. MicroRNAs as biomarkers for myocardial infarction[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(3): 193-200.
- [4] 昌薇, 吴青青, 肖杨, 等. miRNAs 对心肌重塑和心力衰竭调控作用的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(3): 218-221.
- [5] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(2): 228-233.
- [6] Economou EK, Oikonomou E, Siasos G, et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. *Atheroscle-*

- rosis, 2015, 241(2):624-633.
- [7] Wilson KD, Hu S, Venkatasubrahmanyam S, et al. Dynamic microRNA expression programs during cardiac differentiation of human embryonic stem cells; role for miR-499[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(5):426-435.
- [8] 杨伟, 白向峰, 刘寅强, 等. 体外循环心脏手术患者围术期血清 miR-208a 表达变化[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(2):222-224.
- [9] 刘虹, 徐庆科, 夏伟, 等. 冠心病与炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10、hs-CRP 及 TNF 的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19(9):1446-1447.
- [10] Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure[J]. *Circ J*, 2011, 75(2):336-340.
- [11] Navickas R, Gal D, Laucevicius A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(4):322-337.
- [12] Pisano F, Altomare C, Cervio E, et al. Combination of miRNA499 and miRNA133 exerts a synergic effect on cardiac differentiation[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(4):1187-1199.
- [13] 高东升, 张善同, 孙晓斐. 肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 对射频消融所致心肌损伤检测的比较[J]. *临床心血管病杂志*, 2000, 16(5):199-202.
- [14] 陈燕, 常志文. 冠脉搭桥术对患者体内 IL-6、IL-10 的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2004, 33(2):150-152.
- [15] 张文静, 蔡成松, 黄玲玲, 等. microRNA-208 与微创冠脉搭桥术后心肌损伤的相关性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(16):3207-3209.
- [16] Feng G, Yan Z, Li C, et al. microRNA-208a in an early stage myocardial infarction rat model and the effect on cAMP-PKA signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2):1631-1635.
- [17] Xiao J, Shen B, Li J, et al. Serum microRNA-499 and microRNA-208a as biomarkers of acute myocardial infarction[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(1):136-141.
- [18] Yang W, Shao J, Bai X, et al. Expression of plasma microRNA-1/21/208a/499 in myocardial ischemic reperfusion injury[J]. *Cardiology*, 2015, 130(4):237-241.
- [19] Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, et al. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells; novel targets in essential hypertension[J]. *J Hum Hypert*, 2014, 28(8):510-516.
- [20] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure[J]. *Circulation*, 2011, 124(14):1537-1547.
- [21] Li H, Zhang X, Wang F, et al. MicroRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation[J]. *Circulation*, 2016, 134(10):734-751.
- [22] Wang Y, Jin L. miRNA-145 is associated with spontaneous hypertension by targeting SLC7A1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):548-552.
- [23] Huang Y, Chen J, Zhou Y, et al. Circulating miR155 expression level is positive with blood pressure parameters: Potential markers of target-organ damage[J]. *Clin Exp Hypert*, 2016, 38(3):331-336.
- [24] 杨丽霞, 李文琴, 郭瑞威, 等. 血小板内 microRNA-146a 及 155 与急性冠状动脉综合征的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(10):1053-1056.

(收稿日期:2018-08-13)