

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.003

lncRNA MALAT1 和 miR-203 在慢性心力衰竭患者中的表达水平及临床意义*

李 伟¹, 潘 婉^{1△}, 杨 钱¹, 郭 琅¹, 郑永强², 宁望成³, 崔腾斌⁴

1. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院心内科, 湖北宜昌 443000; 2. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院神经内科, 湖北宜昌 443000; 3. 三峡大学附属仁和医院心血管内科, 湖北宜昌 443000; 4. 新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院心血管内科, 新疆库尔勒 841000

摘 要: **目的** 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者血清长链非编码 RNA(lncRNA)肺腺癌转录子 1(MALAT1)和微小 RNA-203(miR-203)水平及临床意义。**方法** 选取湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院 2018 年 5 月至 2020 年 2 月收治的 68 例 CHF 患者作为 CHF 组,另选取 70 例同期体检健康者作为对照组,收集两组一般资料及患者随访 1 年不良预后发生情况,采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测两组血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平,Pearson 法分析 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1、miR-203 与左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)的相关性,并分析血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平与 CHF 患者预后的关系。**结果** CHF 组 LVEDD 及 lncRNA MALAT1 水平高于对照组($P<0.05$),LVEF 及 miR-203 水平低于对照组($P<0.05$);不同心功能分级患者血清 lncRNA MALAT1 及 miR-203 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHF 患者血清 lncRNA MALAT1 水平与 LVEF 呈负相关($r=-0.526, P<0.001$),与 LVEDD 正相关($r=0.475, P<0.001$);血清 miR-203 水平与 LVEF 呈正相关($r=0.481, P<0.001$),与 LVEDD 负相关($r=-0.463, P<0.001$)。lncRNA MALAT1 高表达组不良预后发生率高于 lncRNA MALAT1 低表达组($P<0.05$),miR-203 低表达组不良预后发生率高于 miR-203 高表达组($P<0.05$)。**结论** CHF 患者血清 lncRNA MALAT1 呈高表达,miR-203 呈低表达,二者均与患者心功能及不良预后有关,可能成为 CHF 患者预后评估的潜在标志物。

关键词: 长链非编码 RNA 肺腺癌转录子 1; 微小 RNA-203; 慢性心力衰竭; 心功能; 预后
中图分类号: R541.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2022)10-1306-05

Expression levels and clinical significance of lncRNA MALAT1 and miR-203 in patients with chronic heart failure*

LI Wei¹, PAN Wan^{1△}, YANG Qian¹, GUO Lang¹, ZHENG Yongqiang²,
NING Wangcheng³, CUI Tengbin⁴

1. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Yichang/the Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China; 2. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Yichang/the Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China; 3. Department of Cardiology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China; 4. Department of Cardiology, Korla Hospital of the Second Division of Xinjiang Production and Construction Corps, Korla, Xinjiang 841000, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of long non-coding RNA (lncRNA) metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) and microRNA-203 (miR-203) in the serum of patients with chronic heart failure (CHF) and their clinical significance. **Methods** A total of 68 CHF patients admitted to the Second People's Hospital of Yichang/the Second People's Hospital of China Three Gorges University from May 2018 to February 2020 were selected as the CHF group, and 70 patients with healthy physical examination during the same period were selected as the control group. The general information of the two groups and the adverse prognosis of the patients after 1 year of follow-up were collected, the levels of serum lncRNA MALAT1 and miR-203 in the two groups were detected with RT-qPCR method, the correlation between ser-

* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M065)。
作者简介: 李伟,男,主治医师,主要从事心内科疾病临床及基础研究。 △ 通信作者, E-mail: pengwei1982413@aliyun.com。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220429.1602.010.html>(2022-05-10)

um lncRNA MALAT1, miR-203 and left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) in CHF patients was analyzed with Pearson method, and the relationship between serum lncRNA MALAT1, miR-203 levels and the prognosis of CHF patients was analyzed. **Results** The LVEDD and level of lncRNA MALAT1 in the CHF group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the LVEF and level of miR-203 were lower than those in the control group ($P < 0.05$); there was a statistically significant difference in serum lncRNA MALAT1 and miR-203 levels in patients with different cardiac function classes ($P < 0.05$). The level of serum lncRNA MALAT1 in CHF patients negatively correlated with LVEF ($r = -0.526, P < 0.001$) and positively correlated with LVEDD ($r = 0.475, P < 0.001$), the level of serum miR-203 positively correlated with LVEF ($r = 0.481, P < 0.001$) and negatively correlated with LVEDD ($r = -0.463, P < 0.001$). The incidence of poor prognosis in the lncRNA MALAT1 high expression group was higher than that in the lncRNA MALAT1 low expression group ($P < 0.05$), and the incidence of poor prognosis in the miR-203 low expression group was higher than that in the miR-203 high expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum lncRNA MALAT1 is high in CHF patients, and miR-203 is low. The levels of both are related to the heart function and poor prognosis of patients, and may become potential markers for prognostic evaluation of CHF patients.

Key words: long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; microRNA-203; chronic heart failure; heart function; prognosis

慢性心力衰竭(CHF)是常见的心血管疾病并发症, CHF 患者因多种原因引起心肌损伤, 心肌收缩力减弱, 无法维持正常心排量, 临床表现为乏力、呼吸困难、体液滞留等^[1]。近年来, CHF 发病率逐年增加, 虽然临床对 CHF 的诊断和治疗已有较大进展, 但死亡率仍很高, 患者 5 年病死率达 40%~50%^[2]。因此, 及早评估 CHF 患者的预后及转归情况, 及时采取相应治疗措施, 对改善 CHF 患者预后有重要意义。长链非编码 RNA(lncRNA)是长度超过 200 个核苷酸、无蛋白质编码功能的 RNA, 可多水平调控基因表达^[3]。研究发现, lncRNA 肺腺癌转录子 1(MALAT1)与多种心血管疾病如冠心病、先天性心脏病、心肌缺血/再灌注(I/R)损伤等有关, 可能成为心血管疾病的生物标志物^[4]。lncRNA 同时还可调节微小 RNA(miRNA)表达。相关研究显示, lncRNA MALAT1 在 I/R 损伤中表达水平上升, 敲低 lncRNA MALAT1 水平可提高微小 RNA-203(miR-203)水平, lncRNA MALAT1 可能通过负调节 miR-203 表达在 I/R 过程中参与心肌细胞炎症和心肌损伤。目前, 有关 lncRNA MALAT1、miR-203 与 CHF 关系的报道较少, 本研究旨在探讨 lncRNA MALAT1、miR-203 在 CHF 患者中的表达及临床意义, 以期改善 CHF 患者预后提供新的研究方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院(下称本院)2018 年 5 月至 2020 年 2 月收治的 68 例 CHF 患者作为 CHF 组。CHF 组中男 36 例, 女 32 例; 年龄 45~70 岁, 平均(57.62±8.73)岁; 缺血性心脏病 22 例, 扩张型心肌病 13 例, 瓣膜性心肌病 19 例, 原发性高血压 14 例; 根据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级: II 级 26

例, III 级 23 例, IV 级 19 例。纳入标准: (1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》的相关诊断标准^[5]; (2)病程>6 个月, 且经治疗后病情稳定; (3)超声心动图显示, 左室射血分数(LVEF)<50%。排除标准: (1)合并血液疾病者; (2)合并免疫系统疾病者; (3)合并恶性肿瘤者; (4)急性心肌梗死患者。另选取本院同期体检健康者 70 例作为对照组, 其中, 男 35 例, 女 35 例; 年龄 47~71 岁, 平均(58.47±9.51)岁; 心脏结构、心电图及心功能指标均无异常。两组年龄、性别等比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象及家属知情同意并签订知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 样品采集及保存 CHF 患者于入院次日清晨采集空腹肘静脉血 5 mL, 对照组于体检当天采集肘静脉血 5 mL, 均经 3 500 r/min 离心 10 min, 收集上层血清, 于-20℃保存。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测 两组血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平 采用 TRIzol 试剂[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]提取两组血清样本中的总 RNA, 检测其纯度、完整度均满足要求后, 使用 RNA 逆转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)将血清总 RNA 逆转录为 cDNA, 并以所得 cDNA 为模板, 进行 RT-qPCR 反应。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平。lncRNA MALAT1、miR-203 及相应内参 GAPDH、U6 的引物序列见表 1。

1.3 随访观察 对所有 CHF 患者进行 1 年随访, 记录 CHF 患者预后情况, 将因心力衰竭死亡或再次入院定义为不良预后, 患者发生不良预后或随访结束为随访终点, 随访截至 2021 年 3 月。68 例 CHF 患者随访 1 年, 共 26 例发生不良预后。根据 CHF 患者血清

lncRNA MALAT1、miR-203 均值将患者分为 lncRNA MALAT1 高表达组($\geq$ 均值)、lncRNA MALAT1 低表达组($<$ 均值)及 miR-203 高表达组($\geq$ 均值)、miR-203 低表达组($<$ 均值)。

表 1 lncRNA MALAT1、miR-203 及内参 GAPDH、U6 的引物序列

基因名称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
lncRNA MALAT1	AAAGCAAGGTCTCCCCACAAG	GGTCTGTGCTAGATCAAAAGGCA
miR-203	TACCAGTGAAATGTTTAGGACCACTAG	GTCCTTGGTGCCCCGAGTG
GAPDH	GTCAACGGATTTGGTCTGTATT	AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGA	GTCCTTGGTGCCCCGAGTG

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS25.0 处理数据。符合正态分布的计量资料(如年龄、体质量指数等)以 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组比较行 t 检验,多组比较行方差分析,进一步比较行 SNK- q 检验;计数资料(如性别、吸烟史等)以例数或率描述,行 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1、miR-203 与 LVEF、左室舒张末内径(LVEDD)的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 两组体质量指数、饮酒史及吸烟史比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CHF 组 LVEDD 高于对照组,LVEF 低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平比较 CHF 组血清 lncRNA MALAT1 水平高于对照组,miR-203 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组基线资料比较

组别	<i>n</i>	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	LVEF ($\bar{x}\pm s$, %)	LVEDD ($\bar{x}\pm s$, mm)
CHF 组	68	24.03 $\pm$ 5.22	37(54.41)	33(48.53)	47.83 $\pm$ 8.16	51.28 $\pm$ 3.94
对照组	70	23.76 $\pm$ 4.79	40(57.14)	31(44.29)	65.48 $\pm$ 4.72	44.71 $\pm$ 3.66
<i>t</i> / χ^2		0.317	0.104	0.250	15.608	10.153
<i>P</i>		0.752	0.747	0.617	<0.001	<0.001

表 3 两组血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA MALAT1	miR-203
CHF 组	68	1.84 $\pm$ 0.57	0.65 $\pm$ 0.18
对照组	70	1.02 $\pm$ 0.03	0.99 $\pm$ 0.07
<i>t</i>		12.020	14.702
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同心功能分级 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平比较 心功能分级Ⅲ级、Ⅳ级 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1 水平高于Ⅱ级患者($P<0.05$),miR-203 水平低于Ⅱ级患者($P<0.05$);心功能分级Ⅳ级 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1 水平高于Ⅲ级患者($P<0.05$),miR-203 水平低于Ⅲ级患者($P<0.05$)。见表 4。

2.4 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平与 LVEF、LVEDD 的相关性 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1 水平与 LVEF 呈负相关($P<0.001$),与 LVEDD 正相关($P<0.001$);血清 miR-203 水平与 LVEF 呈正相关($P<0.001$),与 LVEDD 负相关($P<0.001$)。见表 5。

表 4 不同心功能分级 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平比较($\bar{x}\pm s$)

心功能分级	<i>n</i>	lncRNA MALAT1	miR-203
Ⅱ级	26	1.51 $\pm$ 0.48	0.85 $\pm$ 0.14
Ⅲ级	23	1.92 $\pm$ 0.53 ^a	0.62 $\pm$ 0.17 ^a
Ⅳ级	19	2.23 $\pm$ 0.61 ^{ab}	0.41 $\pm$ 0.16 ^{ab}
<i>F</i>		10.222	44.144
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与心功能分级Ⅱ级相比,^a $P<0.05$;与心功能分级Ⅲ级相比,^b $P<0.05$ 。

表 5 CHF 患者血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平与 LVEF、LVEDD 相关性分析

指标	LVEF		LVEDD	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
lncRNA MALAT1	-0.526	<0.001	0.475	<0.001
miR-203	0.481	<0.001	-0.463	<0.001

2.5 血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平与 CHF 患者预后的关系 lncRNA MALAT1 高表达组(lncRNA MALAT1 水平 ≥ 1.84 ,34 例)不良预后发生率高于 lncRNA MALAT1 低表达组(lncRNA MALAT1 水平 <1.84 ,34 例),差异有统计学意义($P<$

0.05),miR-203 低表达组(miR-203 水平<0.65,34 例)不良预后发生率高于 miR-203 高表达组(miR-203 水平≥0.65,34 例),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 血清 lncRNA MALAT1、miR-203 水平与 CHF 患者预后的关系[n(%)]

组别	n	预后不良	预后良好	χ^2	P
lncRNA MALAT1 高表达组	34	18(52.94)	16(47.06)	6.227	0.013
lncRNA MALAT1 低表达组	34	8(23.53)	26(76.47)		
miR-203 高表达组	34	9(26.47)	25(73.53)	3.985	0.046
miR-203 低表达组	34	17(50.00)	17(50.00)		

3 讨 论

CHF 在全球范围内发病率和病死率均较高,且随着人口老龄化,CHF 发病率不断上升。多数进行性心脏病患者如心肌病、高血压心脏病、冠心病等,均可能会发展成 CHF,并最终因 CHF 死亡^[6]。CHF 发病机制较为复杂,早期临床症状不明显,该疾病在治疗过程中需采取简单、有效的措施,防止病情恶化,进而减少患者的住院率和病死率^[1],但针对 CHF 仍缺乏有效的诊断及预后评估标志物。

有研究显示,lncRNA 异常表达与心血管疾病有关,lncRNA 已成为治疗心血管疾病的潜在靶点^[7]。韩虎魁等^[8]研究发现,lncRNA miR155HG 在 CHF 患者中呈高表达,其水平可反映患者心力衰竭程度。lncRNA MALAT1 可调节基因表达的剪接,控制表观遗传,其在肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭和转移中发挥重要作用。此外,有研究发现,lncRNA MALAT1 在糖尿病大鼠心肌细胞中表达升高,敲低 lncRNA MALAT1 有助于减少糖尿病大鼠的心肌细胞死亡,改善其心脏功能^[9]。在心肌细胞损伤过程中,lncRNA MALAT1 表达水平上调,抑制其表达能减少脂多糖诱导的心肌细胞凋亡及细胞损伤^[10]。陆强等^[11]研究发现,冠心病患者血清 lncRNA MALAT1 呈高表达,其水平升高是冠心病的独立危险因素,可作为预测冠心病预后的标志物。本研究结果发现,CHF 组血清 lncRNA MALAT1 水平高于对照组,其水平随着心功能分级的增加而不断上升,并与 LVEF 呈负相关,与 LVEDD 呈正相关,提示 lncRNA MALAT1 水平与 CHF 患者疾病严重程度有关,其可能通过影响心肌细胞损伤参与 CHF 进展。

miR-203 位于人染色体 14q32-33 处,与多种疾病有关,其在不同疾病中发挥不同作用。有研究发现,过表达 miR-203 可增加 Bcl-2 表达,减少 Bax 表达,降低 caspase-3、caspase-9 的裂解,改善心肌梗死后大鼠的心脏功能,减少梗死面积,并减弱梗死诱导的细胞凋亡^[12]。另有研究表明,miR-203 上调可减轻糖尿病性心肌病(DCM)小鼠的心肌肥大、心肌纤维化及心肌细胞凋亡的程度,降低心肌组织的氧化应激水平,改善小鼠的心脏功能障碍,发挥心脏保护性调节剂的作

用^[13]。miR-203 还可通过影响细胞凋亡阻止脂多糖引起的心脏损伤,可能成为治疗心脏病的潜在靶点^[14]。本研究结果显示,CHF 组血清 miR-203 水平低于对照组,随着心功能分级的增加 miR-203 水平下降,其与 LVEF 呈正相关,与 LVEDD 呈负相关,提示 miR-203 水平能够间接反映 CHF 患者疾病严重程度,miR-203 可能通过参与心肌细胞损伤过程在 CHF 疾病进展中发挥作用。

lncRNA MALAT1 可负调控 miR-203 表达,从而影响 I/R 过程中的心肌细胞炎症和心肌损伤^[5]。ZHU 等^[15]研究显示,冠心病患者血清 lncRA MALAT1 与 miR-203 呈负相关,患者经药物洗脱支架-经皮冠状动脉介入治疗(DES-PCI)后,2 年内再狭窄患者 lncRNA MALAT1 水平高于未再狭窄患者,lncRNA MALAT1 及其靶标 miRNA 可能有助于控制 DES-PCI 后冠心病患者的再狭窄风险。本研究结果显示,lncRNA MALAT1 高表达组不良预后发生率高于 lncRNA MALAT1 低表达组,miR-203 低表达组不良预后发生率高于 miR-203 高表达组,提示 lncRNA MALAT1 及 miR-203 水平与 CHF 患者预后有关,可能成为预测 CHF 患者再住院、死亡情况的标志物。

综上所述,CHF 患者血清 lncRNA MALAT1 呈高表达,miR-203 呈低表达,二者均与患者心功能及不良预后有关,可能成为 CHF 患者预后评估的潜在标志物。但本研究未对 lncRNA MALAT1 与 miR-203 的关系进行研究,今后将进行动物实验或细胞实验深入探讨二者的关系及相关机制。

参考文献

[1] 周丽华,杨威,吉中蛟.老年慢性心力衰竭患者血清 MR-ProADM、miRNA-21 水平变化与预后的关系研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(23):2904-2907.

[2] ABUZAANONA A,LANFEAR D. Pharmacogenomics of the natriuretic peptide system in heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep,2017,14(6):536-542.

[3] 韩虎魁,李刚,李其勇,等.慢性心力衰竭患者血浆长链非编码核糖核酸 XIST 的表达及临床意义[J].中国循环杂志,2018,33(9):889-893.

[4] 宋宁,杨毅宁.长链非编码 RNA MALAT1 与心血管疾病发生发展关系的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(12):1087-1093.

[5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

[6] LIU W,RU L,SU C,et al. Serum levels of inflammatory cytokines and expression of BCL2 and BAX mRNA in peripheral blood mononuclear cells and in patients with chronic heart failure[J]. Med Sci Monitor,2019,25(1):2633-2639.

(下转第 1313 页)

[6] 陈德薇,张新星. 微小 RNA-645 靶向 IFIT2 对幽门螺杆菌感染胃癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(4): 315-321.

[7] XIA H, QI Y, NG S S, et al. microRNA-146b inhibits glioma cell migration and invasion by targeting MMPs[J]. Brain Res, 2009, 1269(8): 158-165.

[8] HAN Q, CHENG P, YANG H, et al. miR-146b reverses epithelial-mesenchymal transition via targeting PTP1B in cisplatin-resistance human lung adenocarcinoma cells[J]. J Cell Biochem, 2019, 24(7): 1-12.

[9] LI C, MIAO R, LIU S, et al. Down-regulation of miR-146b-5p by long noncoding RNA MALAT1 in hepatocellular carcinoma promotes cancer growth and metastasis [J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 28683-28695.

[10] LIN F, WANG X, JIE Z, et al. Inhibitory effects of miR-146b-5p on cell migration and invasion of pancreatic cancer by targeting MMP16 [J]. J Huazhong U Sci Med, 2011, 31(4): 509.

[11] ZHU Y, WU G, YAN W, et al. miR-146b-5p regulates cell growth, invasion, and metabolism by targeting PDHB in colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(5): 1136.

[12] AL-ABDALLAH A, JAHANBANI I, MEHDAWI H, et al. The stress-activated protein kinase pathway and the expression of stanniocalcin-1 are regulated by miR-146b-5p in papillary thyroid carcinogenesis [J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(5): 1-12.

[13] GARCIA A I, BUISSON M, BERTRAND P, et al. Down-regulation of BRCA1 expression by miR-146a and miR-146b-5p in triple negative sporadic breast cancers [J]. EMBO Mol Med, 2011, 3(5): 279-290.

[14] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, et al. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(33): 12481-12486.

[15] CHOU C K, LIU R T, KANG H Y. MicroRNA-146b: a novel biomarker and therapeutic target for human papillary thyroid cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 636.

[16] KATAKOWSKI M, ZHENG X, JIANG F, et al. MiR-146b-5p suppresses EGFR expression and reduces in vitro migration and invasion of glioma[J]. Cancer Invest, 2010, 28(10): 1024-1030.

[17] 张效通. circINTS4/miR-146b/CARMA3 轴调控膀胱癌肿瘤发生的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[18] 申翠苹. MiR-146b-5p 对宫颈癌细胞系 Caski 生物学行为的影响及作用机制的初步探讨[D]. 济南: 山东大学, 2015.

[19] 闫美娜. miR-146b 在卵巢上皮细胞癌中的作用及机制研究[D]. 苏州: 江苏大学, 2018.

[20] MITSUMURA T, ITO Y, CHIBA T, et al. Ablation of miR-146b in mice causes hematopoietic malignancy[J]. Blood Adv, 2018, 2(23): 3483-3491.

[21] 郑建. MiR-146b-5p 对甲状腺乳头状癌细胞 TPC-1 相关生物学特性的影响研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.

[22] LIU Y, TSAI M F, WU S G, et al. miR-146b-5p enhances the sensitivity of NSCLC to EGFR tyrosine kinase inhibitors by regulating the IRAK1/NF- κ B pathway[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22: 471-483.

[23] CHOU C K, CHI S Y, HUANG C H, et al. IRAK1, a target of miR-146b, reduces cell aggressiveness of human papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4357-4366.

(收稿日期: 2021-09-16 修回日期: 2022-02-23)

(上接第 1309 页)

[7] 李奎,冯健,余丹,等. LncRNA TUG1 和 miR-138-5p 在慢性心力衰竭患者中的表达及意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 219-223.

[8] 韩虎魁,李刚,李其勇,等. 血清 LncRNA miR155HG 在慢性心力衰竭患者中的表达及临床意义[J]. 四川医学, 2019, 40(4): 325-329.

[9] ZHANG M, GU H, XU W, et al. Down-regulation of LncRNA MALAT1 reduces cardiomyocyte apoptosis and improves left ventricular function in diabetic rats[J]. Int J Cardiol, 2016, 203(1): 214-216.

[10] 赵智慧,白香花,何金玲,等. Lnc-MALAT1/miRNA-145/BNIP3 信号通路在舒芬太尼预处理对大鼠心肌保护效应中的作用: 细胞实验[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(6): 676-680.

[11] 陆强,赵建荣. 长链非编码 RNAMALAT1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者外周血清中的表达及临床意义[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5): 506-510.

[12] ZHANG J, PAN J, YANG M, et al. Upregulating microRNA-203 alleviates myocardial remodeling and cell apoptosis through downregulating protein tyrosine phosphatase 1B in rats with myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(5): 474-481.

[13] YANG X B, LI X S, LIN Q Y, et al. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK3CA [J]. Gene, 2019, 715: 143995.

[14] LI Y, LIU X, DU A, et al. miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 6605-6613.

[15] ZHU Y, ZHU Y, LIU Y, et al. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 correlates with microRNA-125b/microRNA-146a/microRNA-203 and predicts 2-year restenosis risk in coronary heart disease patients [J]. Biomark Med, 2021, 15(4): 257-271.

(收稿日期: 2021-08-06 修回日期: 2022-02-17)