

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2021)29-09-0794-05

体外与非体外循环冠状动脉旁路移植术后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平变化及分析

吕晶¹, 吕果²

(陕西省汉中市汉中中心医院 1. 心脏外科, 2. 心血管内科, 陕西省汉中市 723000)

[关键词] 体外循环冠状动脉旁路移植术; 非体外循环冠状动脉旁路移植术; miR-1; miR-133a; miR-208a; 心肌损伤

[摘要] **目的** 探究行体外循环冠状动脉旁路移植术(ONCABG)与非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCABG)患者术后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平变化。**方法** 选取 2016 年 2 月—2019 年 2 月本院多支冠状动脉病变需要行 CABG 的患者 94 例。根据手术方式,将 94 例患者分为 ONCABG 组 47 例和 OPCABG 组 47 例。利用荧光实时定量 PCR 法检测所有患者术前、术后不同时间血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平。采用化学发光免疫分析仪检测所有患者术前、术后不同时间血清心肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。分析血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 水平的相关性。**结果** 与术前相比,两组患者术后 4 h、24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a、cTnI、CK-MB 水平升高($P<0.05$)。与术后 4 h 相比,两组患者术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a、cTnI、CK-MB 水平降低($P<0.05$)。与 ONCABG 组相比,OPCABG 组术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a、cTnI、CK-MB 水平降低($P<0.05$)。Pearson 分析显示,两组患者术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** miR-1、miR-133a、miR-208a 有望作为判断 ONCABG 与 OPCABG 后心肌损伤的重要生物标志物。本研究为 ONCABG 与 OPCABG 在临床上的选择提供了一定的参考依据。

[中图分类号] R654.2

[文献标识码] A

Changes and analysis of serum miR-1, miR-133a and miR-208a levels after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting

LYU Jing¹, LYU Guo²

(1. Department of Cardiac Surgery, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China)

[KEY WORDS] on-pump coronary artery bypass surgery; off-pump coronary artery bypass grafting; miR-1; miR-133a; miR-208a; myocardial injury

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of serum miR-1, miR-133a and miR-208a levels in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery (ONCABG) and off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG).

Methods From February 2016 to February 2019, 94 patients with multiple coronary artery disease requiring CABG in our hospital were selected. According to the operation method, 94 patients were divided into ONCABG group ($n=47$) and OPCABG group ($n=47$). The serum miR-1, miR-133a and miR-208a levels were detected by quantitative real-time PCR in all patients before operation and at different time after operation. The levels of serum cardiac troponin I (cTnI) and creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) were detected by chemiluminescence immunoassay in all patients before operation and at different time after operation. The correlation between serum miR-1, miR-133a, miR-208a levels and cTnI, CK-MB levels was analyzed.

Results Compared with preoperative, the serum levels of miR-1, miR-133a, miR-208a, cTnI and CK-MB were increased in both groups at 4 h and 24 h after operation ($P<0.05$). Compared with 4 h af-

[收稿日期] 2020-06-05

[修回日期] 2020-10-28

[基金项目] 陕西省重点研发项目(2019SF-148)

[作者简介] 吕晶, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉移植, E-mail 为 rj1ee4@163.com。通信作者吕果, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 lvguo59@126.com。

ter operation, the serum levels of miR-1, miR-133a, miR-208a, cTnI, and CK-MB were decreased in the two groups at 24 h after operation ($P<0.05$). Compared with ONCABG group, the serum levels of miR-1, miR-133a, miR-208a, cTnI and CK-MB were lower in OPCABG group at 4 h and 24 h after operation ($P<0.05$). Pearson analysis showed that the serum miR-1, miR-133a and miR-208a levels were positively correlated with cTnI and CK-MB levels at 4 h and 24 h after operation in the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** miR-1, miR-133a, and miR-208a are expected to be important biomarkers for judging myocardial injury after ONCABG and OPCABG. This study provides a certain reference for the clinical selection of ONCABG and OPCABG.

随着人民生活水平提高,冠心病发病率逐年上升。冠心病是临床上常见的心血管疾病,可导致患者发生心力衰竭、心肌梗死等^[1]。目前临床治疗冠心病多采用冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG),但术中阻断患者心肺循环,易损伤心、脑、肾等器官^[2]。CABG 分为体外循环冠状动脉旁路移植术(on-pump coronary artery bypass surgery, ONCABG)和非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)。ONCABG 对心肌具有一定程度的损伤,最终可导致术后心律失常、心力衰竭等发生^[3]。因此 OPCABG 应运而生,其创伤性较小,术后并发症较小,但有部分学者质疑 OPCABG 可能对心肌也有一定程度的损伤。因此 ONCABG 与 OPCABG 后心肌损伤原因及治疗成为临床上研究热点。微小 RNA (microRNA, miRNA, miR) 在人机体正常生理维持及心血管疾病心肌损伤发生中起着重要作用^[4],许多 miRNA 具有组织特异性分布特点。miR-1、miR-133a、miR-208a 均在心脏组织中特异性表达,有研究发现,miR-1、miR-133a、miR-208a 与心血管疾病的发生及预后密切相关,其水平特异性升高可以提示心肌细胞存在受损^[5-6]。本研究探讨 ONCABG 与 OPCABG 后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平变化,旨在初步比较 ONCABG 与 OPCABG 后心肌细胞受损情况,为寻找 ONCABG 与 OPCABG 后心肌细胞受损后的潜在治疗靶点提供參考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 2 月—2019 年 2 月本院多支冠状动脉病变需要行 CABG 的患者 94 例。所有患者术中平稳、术后无死亡,均顺利出院。根据手术方式将 94 例患者分为 ONCABG 组 47 例和 OPCABG 组 47 例。纳入标准:(1)无药物过敏史;(2)无心脏手术史;(3)首次行 CABG 术。排除标准:(1)合并严

重感染;(2)合并其他系统恶性肿瘤;(3)患有先天性心脏病、瓣膜性心脏病;(4)严重肝肾功能不全;(5)有精神病史。本研究经患者及家属同意并签订临床协议,本院伦理委员会批准,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 手术方法

所有手术由同一组外科医师完成。麻醉采用静吸复合麻醉,常规放置 Swan-Gans 导管。均采用胸骨正中切口,选择左乳内动脉为左前降支桥血管,大隐静脉作为右冠状动脉及回旋支桥血管。ONCABG 组按照常规建立体外循环,采用高钾冷晶体心脏停跳液保护心肌,先完成远端冠状动脉吻合,再完成近端吻合。OPCABG 组,采用 Octopus 心脏保护器固定靶血管,结合体位暴露心脏各冠状动脉分支,全身肝素化后(1.00 mg/kg),维持全凝血时间>350 s,在心脏跳动下完成手术。

1.3 主要试剂和仪器

RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);反转录试剂盒(北京天根生物科技有限公司);SYBR Premix Ex Taq TM 试剂盒(大连 TaKaRa 公司);心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)检测试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司)。Nano Drop 2000 分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司);荧光实时定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR)仪(美国 Applied Biosystems 公司);-80 ℃超低温冰箱(美国 Thermo 公司);CF10 全自动化学发光免疫定量分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司)。

1.4 样本收集

收集所有患者术前、术后 4 h、术后 24 h 静脉血 5 mL 装于试管中,在室温状态下静置 5 min,4 ℃、3 000 r/min 离心 8 min,离心后留上清,保存于-80 ℃冰箱中,待测。

1.5 qRT-PCR 检测血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平

采用 RNA 提取试剂盒提取受试者血清中总

RNA,分光光度计测总 RNA 纯度及浓度, $OD_{260\text{ nm}}/OD_{280\text{ nm}}$ 约为 1.8~2.0,表明 RNA 没有被蛋白质或苯酚污染,可用于反转录。根据反转录试剂盒说明将 RNA 反转录为 cDNA。参照 SYBR Premix Ex Taq TM 试剂盒说明书进行 qRT-PCR 反应,以 U6 基因

为内参,miR-1、miR-133a、miR-208a、U6 引物序列见表 1。反应条件为:95 ℃,3 min;38 个 PCR 循环(95 ℃,10 s;58 ℃,30 s;72 ℃,15 s)。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算受试者血清中 miR-1、miR-133a、miR-208a 相对表达量。

表 1. 内参 U6 和 miR-1、miR-133a、miR-208a 引物序列

Table 1. Primer sequences of reference U6 and miR-1, miR-133a and miR-208a

项目	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-1	GGCGGTGGAATGTAAAGAAGT	AACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-133a	GCCAAGCTGCTAAAAATGGAA	TATGCTTTTGACGACTGTGTAT
miR-208a	GTCCTTCAAGCAGACCGATGT	CAGCACTCAGTCAACGTCTCA
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTTG

1.6 cTnI 和 CK-MB 检测

采用化学发光免疫分析仪检测血清 cTnI、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme MB,CK-MB)水平。

1.7 统计分析

采用软件 SPSS 25.0 对数据进行分析,计数资料用[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。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。采用 Pearson 法分析患者术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 的相关性。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

ONCABG 组、OPCABG 组在性别、年龄、合并糖尿病、高血压比例、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)及动脉病变支数上差异无统计学意义($P>0.05$;表 2)。

表 2. 两组患者一般资料比较

Table 2. Comparison of general data between the two groups

分组	男/女/例	年龄/岁	糖尿病/[例(%)]	高血压/[例(%)]	LVEF/%	动脉病变支数/支
ONCABG 组($n=47$)	31/16	57.46 \pm 6.73	8(17.02)	11(23.40)	50.85 \pm 3.67	3.26 \pm 0.64
OPCABG 组($n=47$)	35/12	57.94 \pm 6.49	6(12.77)	7(14.89)	52.17 \pm 4.12	3.24 \pm 0.71
t/χ^2 值	0.814	0.352	0.336	1.099	1.640	0.143
P 值	0.367	0.726	0.562	0.294	0.104	0.886

2.2 两组患者术前、术后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平比较

与术前相比,两组患者术后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平升高;与术后 4 h 相比,两组患者术后 24 h 的 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平降低($P<0.05$)。与 ONCABG 组相比,OPCABG 组术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平降低($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者术前、术后血清 cTnI、CK-MB 水平比较

与术前相比,两组患者术后 4 h、24 h 血清

cTnI、CK-MB 水平升高;与术后 4 h 相比,两组患者术后 24 h 血清 cTnI、CK-MB 水平降低($P<0.05$)。与 ONCABG 组相比,OPCABG 组术后 4 h、术后 24 h 血清 cTnI、CK-MB 水平降低($P<0.05$)。见表 4。

2.4 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 水平的相关性分析

Pearson 分析显示,患者术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 水平均呈正相关($P<0.05$)。术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 的相关性均高于术后 4 h。见表 5。

表 3. 两组患者术前、术后血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平比较

Table 3. Comparison of serum miR-1, miR-133a and miR-208a levels in the two groups before and after operation

项目	miR-1			miR-133a			miR-208a		
	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h
ONCABG 组 (n=47)	1.44±0.11	2.06±0.18 ^a	1.84±0.15 ^{ab}	1.64±0.12	2.34±0.33 ^a	1.94±0.19 ^{ab}	1.26±0.11	1.82±0.24 ^a	1.54±0.20 ^{ab}
OPCABG 组 (n=47)	1.40±0.12	1.91±0.16 ^a	1.73±0.13 ^{ab}	1.62±0.13	2.04±0.26 ^a	1.81±0.18 ^{ab}	1.24±0.10	1.63±0.21 ^a	1.42±0.17 ^{ab}
t 值	1.685	4.270	3.799	0.775	4.896	3.405	0.922	4.085	3.134
P 值	0.095	0.000	0.006	0.440	0.000	0.001	0.359	0.000	0.002

注:a 为 P<0.05,与本组术前对比;b 为 P<0.05,与本组术后 4 h 对比。

表 4. 两组患者术前、术后血清 cTnI、CK-MB 水平比较

Table 4. Comparison of serum cTnI and CK-MB levels in the two groups before and after operation

分组	cTnI/(μg/L)			CK-MB/(U/L)		
	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h
ONCABG 组 (n=47)	4.06±1.06	5.45±1.21 ^a	4.94±1.15 ^{ab}	7.32±2.21	50.28±5.33 ^a	48.64±8.61 ^{ab}
OPCABG 组 (n=47)	4.01±1.03	4.77±1.17 ^a	4.28±1.07 ^{ab}	7.01±1.88	45.34±10.57 ^a	32.96±8.21 ^{ab}
t 值	0.232	2.770	2.881	0.732	2.861	9.036
P 值	0.817	0.007	0.005	0.466	0.005	0.000

注:a 为 P<0.05,与本组术前对比;b 为 P<0.05,与本组术后 4 h 对比。

表 5. 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 水平的相关性

Table 5. Correlation between serum miR-1, miR-133a, miR-208a levels and cTnI, CK-MB levels

项目			miR-1		miR-133a		miR-208a	
			术后 4 h	术后 24 h	术后 4 h	术后 24 h	术后 4 h	术后 24 h
cTnI	ONCABG 组	<i>r</i> 值	0.614	0.723	0.608	0.758	0.642	0.752
		<i>P</i> 值	0.011	0.000	0.013	0.000	0.006	0.000
	OPCABG 组	<i>r</i> 值	0.627	0.737	0.622	0.767	0.651	0.774
		<i>P</i> 值	0.008	0.000	0.009	0.000	0.004	0.000
CK-MB	ONCABG 组	<i>r</i> 值	0.452	0.692	0.655	0.739	0.653	0.788
		<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	OPCABG 组	<i>r</i> 值	0.596	0.651	0.492	0.537	0.408	0.521
		<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004	0.000

3 讨 论

冠心病患者中存在多支冠状动脉病变的比例较高。CABG 是治疗冠心病患者的重要措施,使血流在经过冠状动脉时经血管桥绕过病变位置,恢复远端狭窄冠状动脉血流,改善心肌血液循环和减轻心肌损伤。由于进行 ONCABG 术时,血流处于非生理状态,而心脏长时间处于缺血状态,会造成心肌缺血再灌注损伤,另一方面,体外循环可使机体内炎性因子大量产生引发过度的炎症反应,从而对机体造成损伤^[7-8]。OPCABG 虽然在心脏跳动下进行冠状动脉搭桥血管吻合,但其是否对脑、心肌造成

损害,尚未定论。

cTnI 在绝大多数正常人血液中极其低微,以致难以检测到其水平,但在心肌缺血时可被迅速释放入血液中,从而可反应心肌损伤情况,而 CK-MB 是心肌酶谱同工酶,因此 cTnI、CK-MB 可作为衡量心肌损伤的金标准^[9-10]。李瑞枝等^[10]研究发现 ONCABG 术患者与 OPCABG 术患者术前 cTnI 水平差异无显著性,术后 2 h、术后 24 h 时,ONCABG 术患者 cTnI、CK-MB 水平均显著高于 OPCABG 术患者,说明行 ONCABG 术患者术后心肌损伤较 OPCABG 术患者更为严重。本研究发现,OPCABG 组患者术后 4 h、术后 24 h 血清 cTnI、CK-MB 水平均显著低于

ONCABG 组患者,提示 OPCABG 对患者造成的心肌损伤较小。

心血管疾病大多数与缺血性心脏病相关,心肌缺血后再灌注会加重心肌损伤。miRNA 在心肌损伤中发挥着重要作用^[11-13]。miR-1 与心脏发育和心脏疾病密切相关。在缺血缺氧心肌细胞中,抑制 miR-1 表达可减少细胞凋亡,发挥保护心脏功能作用^[14]。有研究^[15]发现,将美国癌症研究所(ICR)小鼠经缺血预处理后,发现心脏组织中 miR-1 水平显著上调。王安等^[16]研究发现在高糖培养下心肌细胞、成纤维细胞中 miR-1 呈高表达,促进心肌成纤维细胞纤维化,从而发生心肌损伤。miR-208a 可通过调节肌球蛋白重链基因的表达,从而影响心肌细胞的分化,参与心肌细胞纤维化过程。过表达的 miR-208a 可直接靶向色素域解旋酶 DNA 结合蛋白 9 (CHD9),促进细胞凋亡,增加细胞缺血后再灌注损伤^[17]。miR-133a 属于 miR-133 家族,位于人 18 号上。已有研究^[18]发现 miR-133a 可与调节 RhoA 基因转录 mRNA 的 3'非编码区结合,导致心肌纤维合成降低。聂明攀等^[19]研究发现急性心肌梗死患者血清中 miR-208a、miR-1 水平明显高于正常健康人,对急性心肌梗死早期诊断具有一定的指导意义。Wang 等^[20]研究发现急性冠状动脉综合征患者 CABG 后血浆中 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平显著升高,可能与术后心肌再灌注损伤有关。张仁杰等^[21]研究发现急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后心肌损伤组患者血清 miR-208a 和 miR-133a 水平明显高于非心肌损伤组患者,表明 miR-208a 和 miR-133a 动态变化也可反映经皮冠状动脉介入术后心功能情况,推测 miR-208a 和 miR-133a 可能是经皮冠状动脉介入术后心肌损伤的有效生物标志物,对术后心肌损伤的及早诊断具有重大帮助。另外也有研究表明自发性高血压大鼠心肌组织心肌纤维化越严重,miR-133a 表达水平越低,说明 miR-133a 可能参与高血压心肌纤维化的进程,miR-133a 高表达可改善大鼠心肌纤维化^[22]。本研究发现 OPCABG 组患者术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平均显著低于 ONCABG 组患者;ONCABG 组、OPCABG 组术后 4 h、术后 24 h 血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平均显著高于术前,提示 miR-1、miR-133a、miR-208a 与 CABG 术后心肌损伤可能具有一定的关系,且 OPCABG 组术后心肌损伤低于 ONCABG 组。本研究 miR-133a 在 CABG 术后水平升高,显示其是促进心肌损伤因

素,但 miR-133a 水平在心肌损伤中是上升还是下降需要更多的实验数据进行验证。Pearson 分析显示 miR-1、miR-133a、miR-208a 水平与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关,表明 miR-1、miR-133a、miR-208a 可能通过调节 cTnI、CK-MB 水平参与 CABG 后心肌损伤的发生。

综上所述,血清 miR-1、miR-133a、miR-208a 可能是判断 ONCABG 与 OPCABG 后心肌损伤的重要生物标志物,为心肌损伤治疗提供了新思路,并且,研究结果为今后 ONCABG 与 OPCABG 在临床上的选择提供了一定的参考依据,但在未来还需进一步探究三者心肌损伤中的详细作用机制。

[参考文献]

- [1] 焦占. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入治疗术后心脏康复治疗疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(7): 54-54.
- [2] XU Y, LI Y, BAO W, et al. MIDCAB versus off-pump CABG: comparative study[J]. Hellenic J Cardiol, 2020, 61(2): 120-124.
- [3] KUWAHARA G, TASHIRO T. Current status of off-pump coronary artery bypass[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 26(3): 125-132.
- [4] LI Y, FEI L, WANG J, et al. Inhibition of miR-217 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inactivating NF- κ B and MAPK pathways[J]. Cardiovasc Eng Technol, 2020, 11(2): 219-227.
- [5] 张松林, 范粉灵, 魏峰, 等. 急性心肌梗死患者循环血浆中 miR-133a、miR-133b 表达的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(9): 1058-1061.
- [6] 田丹, 王梓, 夏利民, 等. 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[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(4): 364-369.
- [7] 黄骏, 王志维, 吴红兵, 等. 非体外循环冠状动脉旁路移植术在冠心病并发左心室功能不全患者中的应用价值[J]. 广西医学, 2016, 38(3): 318-320.
- [8] 鞠胜杰, 彭晓波, 陈劲进, 等. 高龄患者体外循环与非体外循环下 CABG 围手术期疗效与安全性对比研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(9): 937-941.
- [9] 胡佳心, 阮新民, 林宇. 体外循环与非体外循环下冠状动脉旁路移植术的围术期效果及远期预后比较研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(25): 3117-3121.
- [10] 李瑞枝, 韩晓霞, 闵娜, 等. 体外循环下冠脉搭桥术患者术后早期心肌损伤及肾损伤的临床分析[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(7): 25-28.

(下转第 818 页)

- 2015, 28(1): 525-530.
- [24] LABRECQUE N, CERMAKIAN N. Circadian clocks in the immune system [J]. *J Biol Rhythms*, 2015, 30(4): 277-290.
- [25] YOUNG M E, BREWER R A, PELICIARI-GARCIA R A, et al. Cardiomyocyte-specific Bmal1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart [J]. *J Biol Rhythms*, 2014, 29(4): 257-276.
- [26] RODRIGO G C, HERBERT K E. Regulation of vascular function and blood pressure by circadian variation in redox signalling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119: 115-120.
- [27] LIM S Y, YUZHAILIN A E, GORDON-WEEKS A N. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28697-28710.
- [28] BERTRAND M J, TARDIF J C. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(1): 1-26.
- [29] WINTER C, SILVESTRE-ROIG C, ORTEGA-GOMEZ A, et al. Chrono-pharmacological targeting of the CCL2-CCR2 axis ameliorates atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 175-182. e5.
- [30] SCHILPEROORT M, VAN DEN BERG R, BOSMANS L A, et al. Disruption of circadian rhythm by alternating light-dark cycles aggravates atherosclerosis development in APOE*3-Leiden. CETP mice [J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(1): e12614.
- [31] CHELLAPPA S L, VUJOVIC N, WILLIAMS J S, et al. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(10): 767-779.
- [32] BUURMA M, VAN DIEMEN J, THIJS A, et al. Circadian rhythm of cardiovascular disease: the potential of chronotherapy with aspirin [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 84.
- [33] LAFEVER M, GROBBEE D, SCHROVER I M, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 193-199.
- [34] SOARES A C, FONSECA D. Cardiovascular diseases: a therapeutic perspective around the clock [J/OL]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(6): 1086-1098.
- (此文编辑 秦旭平)

(上接第 798 页)

- [11] TAN H, QI J, FAN B Y, et al. MicroRNA-24-3p attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing RIPK1 expression in mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1): 46-62.
- [12] XING X, GUO S, ZHANG G, et al. miR-26a-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(2): e9106-e9114.
- [13] LIU Y, ZOU J, LIU X, et al. MicroRNA-138 attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria-mediated apoptosis by targeting HIF1- α [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3325-3332.
- [14] TROTTA M C, FERRARO B, MESSINA A, et al. Telmisartan cardioprotects from the ischaemic/hypoxic damage through a miR-1-dependent pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6635-6645.
- [15] 程洁, 何淑芳, 韩正怡, 等. miRNA 在缺血预处理保护心肌缺血/再灌注损伤中的研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(5): 470-473.
- [16] 王安, 孙波, 仇佳, 等. 微小 RNA-1 在高糖培养下心肌成纤维细胞致纤维化中的调控作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(12): 1113-1117.
- [17] ZHANG S, ZHANG R, WU F, et al. MicroRNA-208a regulates H9c2 cells simulated ischemia-reperfusion myocardial injury via targeting CHD9 through Notch/NF-kappa B signal pathways [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 580-588.
- [18] 徐振宇, 杨立明, 李广平, 等. 慢性心力衰竭患者血清 miR-133a, miR-133b 水平与心功能和心肌重构的关系 [J]. *山东医药*, 2018, 58(4): 82-84.
- [19] 聂明攀, 杨春城. 急性心肌梗死病人血清 miR-208a、miR-208b, miR-1 水平变化及其临床意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(9): 78-80.
- [20] WANG Z, LI X, SHEN J, et al. Plasma microRNAs reflecting cardiac and inflammatory injury in coronary artery bypass grafting surgery [J]. *J Surg Res*, 2018, 224(1): 58-63.
- [21] 张仁杰, 王宁, 齐杰, 等. miR-133a 和 miR-208a 对急性冠脉综合征患者 PCI 术后心肌损伤的诊断价值 [J]. *河北医学*, 2019, 25(11): 1769-1773.
- [22] 谭文鹏, 李文杰, 黄兆琦. 上调 miR-133a 表达水平对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(6): 1142-1146.
- (此文编辑 曾学清)