

昼夜节律变化对动脉粥样硬化形成的影响及其相关通路的研究进展

王文婷¹, 李兆钰¹, 郭超¹, 王琳¹, 吴斯佳¹, 张星¹, 董峰², 彭波², 李晓²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 2. 山东中医药大学附属医院心内科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 动脉粥样硬化; 昼夜节律; 生物钟

[摘要] 地球上几乎所有的生命都存在昼夜节律, 控制昼夜节律的生物钟具有重要的生理功能, 同时也是疾病的重要调节器。昼夜节律与动脉粥样硬化关系密切。研究表明受损的生物钟会影响造血过程和糖脂代谢, 并改变局部斑块病变中的细胞功能。在分子水平上, 昼夜节律可以通过 Toll 样受体 (TLR) 通路调节动脉粥样硬化炎症状态和血管重塑, 通过蛋白激酶 B (Akt) 通路改善内皮功能和胰岛素信号传导, 并通过 CCL2-CCR2 信号轴影响单核细胞的招募与淋巴细胞的活化。本篇综述讨论了动脉粥样硬化中昼夜节律的作用及分子机制, 以及动脉粥样硬化与生物钟系统的联系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of circadian rhythm and related pathways in atherosclerosis

WANG Wenting¹, LI Zhao-yu¹, GUO Chao¹, WANG Lin¹, WU Sijia¹, ZHANG Xing¹, DONG Feng², PENG Bo², LI Xiao²

(1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; circadian rhythm; circadian clock

[ABSTRACT] Almost all life on earth has an internal mechanism-circadian rhythm, and the circadian clock that controls the circadian rhythm has been revealed as an important regulator of physiology and disease. Circadian rhythm is closely related to atherosclerosis (As). Various studies have shown that impaired circadian clocks and disturbed sleep can affect hematopoiesis process and glucose and lipid metabolism of As, and change the cellular behavior in local plaque lesions. At the molecular level, circadian rhythm can regulate atherosclerotic inflammation and vascular remodeling through the Toll like receptor (TLR) pathway, improve endothelial function and insulin signaling through the protein kinase B (Akt) pathway, and affect the recruitment of monocytes and activation of lymphocytes through the CCL2-CCR2 signal axis. This review discussed the role and molecular mechanisms of circadian rhythm in As, in order to better understand the connection between As and the circadian clock system.

昼夜节律是指以 24 h 为周期的生物内在节律。所有的物种从单细胞细菌到哺乳动物, 都具有一个内在的生物钟系统, 使内部生理学功能与昼夜节律保持一致, 指挥机体匹配环境所带来的昼夜变化^[1]。在哺乳动物中, 昼夜节律受下丘脑上视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 以及温度、摄食或行为的调节。SCN 又被称为中央时钟, 能够对视网膜传来的明暗信号作出反应, 通过复杂的神经体

液系统协调各组织中的外周时钟形成同步振荡, 同时, 周围组织的细胞中还存在自主生物钟, 独立于中央时钟而维持昼夜节律。在分子水平上, 所有的外周时钟和中央时钟都由一个复杂的自动调节转录—翻译反馈环组成, 包括核心主反馈环路中的时钟蛋白 Bmal1 和 Clock, 核心负反馈通路中的 Per (Per1, Per2)、Cry (Cry1, Cry2) 以及作用于顺式作用元件 RRE-box 和 D-box 的两对正负调控反馈通路

[收稿日期] 2020-05-21

[修回日期] 2021-04-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81874449); 山东省重点研发计划 (2019GSF108024)

[作者简介] 王文婷, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗心血管疾病, E-mail 为 17862972373@163.com。通信作者李晓, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为中西医结合治疗心血管疾病, E-mail 为 lixiao617@163.com。

REV-EVRB/ROR 和 DBP/E4BP4。它们的相互作用使时钟有节奏的控制基因表达,最终引发蛋白质组和细胞功能的节律振荡^[2]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种缓慢进行的血管炎症性疾病,其主要特征是血管壁增厚、硬化以及粥样斑块形成。动脉壁脂质沉积伴随免疫细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞及细胞外基质的增生,最终形成斑块。不稳定斑块的破裂与血小板凝集、血栓形成共同造成血管阻塞和血流中断,引发急性心血管疾病。As 及其并发症是老年人死亡的最常见原因^[3]。尽管血脂异常、肥胖、糖尿病、高血压和吸烟被公认为是 As 相关心血管病的危险因素,但越来越多的证据表明昼夜节律的紊乱与心血管疾病之间存在着显著关联^[4]。本综述简要总结了昼夜节律及其参与的信号通路在 As 形成中发挥的作用。

1 昼夜节律变化在 As 中的作用

1.1 昼夜节律变化与造血

Golan 等^[5]发现,骨髓造血干细胞在代谢过程中接受光和暗信号的刺激,它们的表型和功能在生物钟的调节下发生动态改变。小鼠骨髓库(bone marrow, BM)中的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)和祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, HSPC)数量分别在光照和黑暗后的 5h 出现峰值。在白天,昼夜节律主要控制造血干细胞的分化,而在夜间则是更多的维持低分化造血干细胞的骨髓库更新。当昼夜节律失调, BM 微环境发生改变,造血系统也受到影响, HSC 更新能力下降,分化功能异常。

不仅骨髓腔响应了昼夜节律的变化,循环血细胞的数量也受到昼夜节律变化的影响。Bmal1 基因敲除小鼠 BM 中 HSPC 分布异常,且外周血和脾脏中循环白细胞数量增加,伴随昼夜节律波动消失^[6],提示循环血细胞数量的昼夜变化依赖于造血细胞自主时钟的调节。睡眠与昼夜节律关系密不可分,睡眠碎片化会导致昼夜节律的紊乱,而昼夜节律紊乱则会进一步增强骨髓造血和髓外造血。最近的一项研究中,睡眠碎片化小鼠白细胞数目增多,主动脉中出现更高水平的 Ly-6C^{high} 单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,且高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠在睡眠碎片化下显示出显著的 As 病变^[7]。研究人员确立了一个下丘脑免疫神经轴,昼夜节律紊乱抑

制下丘脑泌素(hypocretin, Hcrt)的表达,降低 Hcrt 水平则持续性促进 As 的发展。

1.2 昼夜节律变化与糖脂代谢

生物钟功能异常会影响代谢稳态,饮食行为的改变、糖脂代谢异常,以及体质量增加,导致心血管疾病的患病风险增加。动物实验观察到生物钟改变的小鼠出现代谢异常,如摄食过度、肥胖、高血糖、高脂血症、高瘦素血症和低胰岛素血症等^[8]。生物钟的重要基因 REV-ERB α/β 能够调节肝脏中的脂质代谢。REV-ERB α/β 基因的敲除提高了胆碱激酶 α 的表达,使小鼠磷脂酰胆碱水平升高、肝脂肪变性,以及胆固醇的过量积累,并伴有 As 脂蛋白模式^[9]。Zhu 等^[10]发现异常昼夜暴露造成 ApoE^{-/-}小鼠肝脏和脂肪组织中的生物钟基因表达障碍,引起 PPAR α 、PPAR γ 等脂质代谢基因失调,造成血脂水平的升高和斑块扩大。此外,参与代谢过程的激素如胰高血糖素、瘦素的血浆水平以及参与葡萄糖和胆固醇代谢调节的酶同样显示出昼夜节律的波动,说明这些激素和酶的活性受到生物钟基因 Bmal1 和 Clock 的调节^[11]。动物实验发现,心肌细胞特异性 Bmal1 敲除(cardiomyocyte-specific bmal1 knockout, CBK)小鼠出现葡萄糖代谢改变和胰岛素信号受损,导致胰岛素抵抗并诱导高血糖^[12]。

1.3 昼夜节律变化与局部血管功能

脉管系统特别容易受到昼夜节律的影响,因为它直接受到中央时钟控制的神经体液等因子的作用,同时大多数内皮细胞中都存在强大的自主时钟,脉管系统生物钟的改变影响 As 的形成^[13]。当血管内皮功能异常时,内皮细胞活化导致黏附分子的表达增加,屏障功能丧失,白细胞迁移到血管壁,增强炎症反应^[14]。在小鼠中,内皮细胞生物钟基因 Bmal1 的缺失增加趋化因子 CXCL5、CCL20 和 CCL8 的表达,并损害内皮的完整性和屏障功能,导致穿过内皮层的白细胞增加^[15]。内皮向间充质的转变(endothelial-to-mesenchymal transition, EMT)是 As 进展和不稳定斑块的主要特征,人颈动脉斑块中 Bmal1 的表达缺失与 EMT 及斑块易损性之间存在正相关, Bmal1 缺失可以促进 ROS/BMP 信号,加剧 EMT^[16]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的凋亡能够促进细胞外基质的分解,并减少胶原蛋白的合成,引发斑块失稳和破裂^[17]。Lin 等^[18]通过培养颈动脉斑块来源的 VSMC 发现其核心时钟基因 Bmal1 和 Clock 的表达下调,凋亡相关基因 p53 和 Fas、纤溶相关基因 t-PA 和 PAI-1 的

节律性表达发生改变,造成异常的细胞衰老和凋亡。提示斑块破裂与血管壁细胞基因的节律性表达有关,并受到生物钟基因的控制。此外,血液的凝固能力受昼夜节律变化的影响。昼夜节律紊乱小鼠表现出高凝状态和增强的动、静脉血栓形成,且减少 Clock 表达会降低 CCL2 和 CCL5 的表达,以及减少黏附细胞的数量^[19]。

2 昼夜节律变化参与 As 形成的信号通路

2.1 TLR 通路

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 家族是免疫反应、炎症和脂质代谢紊乱之间的重要介质,位于细胞膜表面,与 As 关系密切^[20]。TLR4 可以激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B),促进炎症细胞因子的产生。临床和实验证据支持 TLR4 在 As 中的作用。TLR4 在 As 病变中过表达,且 TLR4 敲除小鼠中 As 病变减轻^[21]。睡眠剥夺的小鼠昼夜节律紊乱,促炎细胞因子包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等上调,导致血管炎症增加,同时血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 上调,加剧了 As 病变。但这一过程可以被生物钟基因 Cry1 的过表达而逆转^[22]。Cry1 的过表达抑制了 NF- κ B 的活性。在此基础上,进一步发现在 As 小鼠中 Cry1 的过表达显著降低了 TLR2、TLR4 和磷酸化 p65 的蛋白水平,并下调促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、VCAM-1 和 ICAM-1 的表达^[23]。这表明生物钟基因的表达改变能够通过 TLR4/NF- κ B 信号通路参与 As 的发展。

2.2 Akt 通路

研究发现,巨噬细胞中 Akt 信号的下游靶标 ERK、Akt 和 MEK1 的活性和表达显现出一定的昼夜节律,且巨噬细胞中生物钟基因 REB-ERB α 或 Bmal1 的缺失能够增强细胞因子的产生,并破坏 Akt 的节律性表达^[24],此外,PI3K/Akt 信号通路还是胰岛素信号通路的重要组成部分,在 CBK 小鼠中发现 Bmal1 调节 Bdh1 和 Pik3r1 的表达,Pik3r1 能够编码 PI3K 的 p85 亚基,是胰岛素信号级联反应的组成部分,影响心脏的新陈代谢和收缩功能。CBK 小鼠昼夜节律紊乱后 Akt/mTOR 的活性增加,伴随心肌细胞葡萄糖利用和自噬减少的现象^[25],这表明生物钟通过激活 Akt 通路影响胰岛素调节的过程,为昼夜

节律失调加重胰岛素抵抗,促进 As 病变提出了新的解释。

内皮细胞的功能障碍是 As 的一个重要发病机制,昼夜节律变化可以通过调节 eNOS 和 Akt,进而调控血管内皮功能^[26]。已有研究发现 Bmal1 敲除和 Per2 突变小鼠表现出内皮功能障碍,并伴随异常的 Akt、PI3K 和 PDK 表达^[27]。可见,生物钟系统还可能通过 Akt/eNOS 信号通路协调血流动力学和内皮功能。

2.3 CCR2-CCL2 信号轴

各项研究已证明 CCL2-CCR2 信号轴可能是治疗 As 的一个新靶点^[28]。Bmal1 是控制昼夜节律基因表达的核心时钟蛋白。其缺失将会减弱内皮细胞黏附分子和趋化因子的节律性表达,导致 CCL2-CCR2 轴失去正常节律,骨髓产生的白细胞在血管壁异常沉积,从而加剧 As 斑块的形成^[29]。这一研究证实昼夜节律变化通过调节炎症标志物的节律表达,影响单核细胞的募集和活化。暴露在光暗交替环境下的 ApoE^{-/-}小鼠其 As 病变中 CCL2 的表达持续升高,单核细胞迁移增加,进一步验证昼夜节律失调可能通过 CCL2-CCR2 轴影响 As 的进展^[30]。

3 昼夜节律变化在 As 治疗中的应用

昼夜节律变化影响 As 的发生发展,同时 As 的发病也呈现节律性特点。根据昼夜节律变化合理服用抗 As 药物,能够有效抑制血小板活化、降低血脂水平并维持血压稳定,从而更大程度地降低心血管风险。研究表明血小板在早上最活跃,此时发生斑块破裂和心肌梗死的风险最高^[31]。而最近的一项研究显示,睡前给予阿司匹林可以抑制血小板反应性的晨峰,改善其主要靶点环氧合酶 1 的振荡节律,更好的保护血管和维持斑块稳定^[32]。胆固醇合成同样遵循昼夜节律,在夜间食物摄入量最低时达到峰值。As 患者睡前服用辛伐他汀或辛伐他汀与阿司匹林的混合制剂可大幅度降低血清低密度脂蛋白胆固醇,达到最佳的降脂效果^[33]。随着交感神经兴奋性的改变,清晨血压显著升高,更易诱发心肌梗死、脑卒中等 As 并发症。研究显示,在睡前给予雷米普利、替米沙坦等降压药物,能够有效降低夜间血压,缓解晨起血压波动,更好的控制血压^[34]。

4 小结

昼夜节律异常改变和睡眠紊乱是 As 的重要危

险因素。昼夜节律变化能够影响全身造血、代谢状态并通过改变局部内皮功能、血管张力、炎症反应等影响 As 的发生发展。通过对 As 与生物钟系统进行分子水平的研究,发现核心时钟和自主时钟能够通过 TLR 通路、Akt 通路以及 CCL2-CCR2 信号轴与 As 病变建立联系,进一步解释了不平衡的昼夜节律如何促进 As 及其并发症的发展。目前,以昼夜节律变化为基础的时辰疗法取得了一定的应用,依据昼夜节律优化用药时机能够更高效的发挥药物作用,降低不良心血管事件的发病风险。但仍需进一步深入研究以确定最佳的昼夜节律控制模式,开发个性化的治疗策略。

[参考文献]

- [1] THOSAR S S, BUTLER M P, SA S A. Role of the circadian system in cardiovascular disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2157-2167.
- [2] CRNKO S, DU PRE B C, SLUIJTER J P, et al. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 437-447.
- [3] ZHU Y, XIAN X E, WANG Z Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [4] MCALPINE C S, SWIRSKI F K. Circadian influence on metabolism and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 131-141.
- [5] GOLAN K, KOLLET O, MARKUS R P, et al. Daily light and darkness onset and circadian rhythms metabolically synchronize hematopoietic stem cell differentiation and maintenance; the role of bone marrow norepinephrine, tumor necrosis factor, and melatonin cycles [J]. *Exp Hematol*, 2019, 78: 1-10.
- [6] STENZINGER M, KARPOVA D, UNTERRAINER C, et al. Hematopoietic-extrinsic cues dictate circadian redistribution of mature and immature hematopoietic cells in blood and spleen [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1033.
- [7] MCALPINE C S, KISS M G, RATTIK S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis [J]. *Nature*, 2019, 566(7744): 383-387.
- [8] POGGIOGALLE E, JAMSHED H, PETERSON C M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans [J]. *Metabolism*, 2018, 84: 11-27.
- [9] GRÉCHEZ-CASSIAU A, FEILLET C, GUÉRIN S, et al. The hepatic circadian clock regulates the choline kinase α gene through the BMAL1-REV-ERB α axis [J]. *Chronobiol Int*, 2015, 32(6): 774-784.
- [10] ZHU Z, HUA B, SHANG Z, et al. Altered clock and lipid metabolism-related genes in atherosclerotic mice kept with abnormal lighting condition [J]. *Biomed Res Int*, 2016: 5438589.
- [11] FATIMA N, RANA S. Metabolic implications of circadian disruption [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(5): 513-526.
- [12] NAKAO T, KOHSAKA A, OTSUKA T, et al. Impact of heart-specific disruption of the circadian clock on systemic glucose metabolism in mice [J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(4): 499-510.
- [13] CRNKO S, COUR M, VAN L L, et al. Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 108: 1-7.
- [14] 李 苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 730-736.
- [15] INGLE K A, KAIN V, GOEL M, et al. Cardiomyocyte-specific Bmal1 deletion in mice triggers diastolic dysfunction, extracellular matrix response, and impaired resolution of inflammation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(11): H1827-H1836.
- [16] ZHU M, TANG H, TANG X, et al. Bmal1 suppresses ROS-induced endothelial-to-mesenchymal transition and atherosclerosis plaque progression via BMP signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3150-3161.
- [17] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 692-702.
- [18] LIN C, TANG X, XU L, et al. Intracellular high cholesterol content disorders the clock genes, apoptosis-related genes and fibrinolytic-related genes rhythmic expressions in human plaque-derived vascular smooth muscle cells [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 135.
- [19] JIANG Q, LIU H, WANG S, et al. Circadian locomotor output cycles kaput accelerates atherosclerotic plaque formation by upregulating plasminogen activator inhibitor-1 expression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(9): 869-879.
- [20] 陈蕊, 高颖, 顾宁. 轻度氧化修饰低密度脂蛋白/Toll样受体4通路与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(9): 954-958.
- [21] ROSHAN M H, TAMBO A, PACE N P. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Inflam*, 2016: 1532832.
- [22] QIN B, DENG Y. Overexpression of circadian clock protein cryptochrome (CRY) 1 alleviates sleep deprivation-induced vascular inflammation in a mouse model [J]. *Immunol Lett*, 2015, 163(1): 76-83.
- [23] YANG L, CHU Y, WANG L, et al. Overexpression of CRY1 protects against the development of atherosclerosis via the TLR/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*,

- 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)