

本文引用: 周秀, 朱洪斌, 廖晓现. 血清内皮细胞特异性分子 1、低氧诱导因子 1 α 水平与不稳定型心绞痛 PCI 术后支架内再狭窄的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 347-351.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0347-05

· 临床研究 ·

血清内皮细胞特异性分子 1、低氧诱导因子 1 α 水平与不稳定型心绞痛 PCI 术后支架内再狭窄的相关性分析

周秀, 朱洪斌, 廖晓现

(重庆开州区人民医院心血管内科, 重庆市 405400)

[关键词] 内皮细胞特异性分子 1; 低氧诱导因子 1 α ; 不稳定型心绞痛; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄

[摘要] **目的** 探讨不稳定型心绞痛(UAP)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后血清内皮细胞特异性分子 1(ESM-1)、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)水平与支架内再狭窄(ISR)的相关性。**方法** 选取 2018 年 3 月—2019 年 4 月于本院行 PCI 术的 202 例 UAP 患者为研究对象,根据术后随访 1 年内是否发生 ISR 将患者分为两组:ISR 组 56 例和非 ISR 组 146 例。采用酶联免疫吸附法检测患者 PCI 术后 24 h 血清 ESM-1、HIF-1 α 水平。分析血清 ESM-1 与 HIF-1 α 水平对 ISR 的预测价值及影响 ISR 的因素。**结果** ISR 组吸烟史比例、血糖、LDLC 水平、血清 ESM-1、HIF-1 α 水平高于非 ISR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。UAP PCI 术后 ISR 患者血清 ESM-1 水平与 HIF-1 α 水平呈正相关($r = 0.545, P < 0.05$)。血清 ESM-1、HIF-1 α 预测 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.913、0.851,特异度分别为 87.0%、74.0%,灵敏度分别为 82.1%、85.7%;二者联合预测的 AUC 为 0.936,特异度为 91.8%,灵敏度为 78.6%。ESM-1($\geq 2.42 \mu\text{g/L}$)、吸烟是影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** UAP 患者 PCI 术后血清 ESM-1、HIF-1 α 水平增高与 ISR 发生密切相关。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Correlation analysis of serum endothelial cell specific molecule-1, hypoxia-inducible factor-1 α levels and in-stent restenosis after PCI in patients with unstable angina pectoris

ZHOU Xiu, ZHU Hongbin, LIAO Xiaoxian

(Department of Cardiology, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China)

[KEY WORDS] endothelial cell specific molecule-1; hypoxia-inducible factor-1 α ; unstable angina pectoris; percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between serum endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** 202 patients with UAP who underwent PCI in our hospital from March 2018 to April 2019 were selected as the research objects. According to whether ISR occurred within 1 year of postoperative follow-up, the patients were divided into two groups: 56 cases in ISR group and 146 cases in non-ISR group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum ESM-1 and HIF-1 α levels in patients 24 h after PCI. The predictive value of serum ESM-1 and HIF-1 α levels on ISR and the factors affecting ISR were analyzed.

Results The proportion of smoking history, blood glucose, LDLC level, serum ESM-1 and HIF-1 α levels in the ISR group were higher than those in the non-ISR group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum ESM-1 levels were positively correlated with HIF-1 α levels in ISR patients after UAP PCI ($r = 0.545, P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum ESM-1 and HIF-1 α predicting ISR in UAP patients after PCI were 0.913 and 0.851, re-

[收稿日期] 2020-09-15

[修回日期] 2020-10-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81500224)

[作者简介] 周秀,主治医师,研究方向为冠心病、心律失常尤其是心房颤动,E-mail 为 zkv730@163.com。通信作者廖晓现,硕士,副主任医师,研究方向为冠心病,E-mail 为 x9irik@163.com。

spectively, the specificities were 87.0% and 74.0%, and the sensitivities were 82.1% and 85.7%, respectively; the AUC of the joint prediction of the two was 0.936, the specificity was 91.8%, and the sensitivity was 78.6%. ESM-1 ($\geq 2.42 \mu\text{g/L}$) and smoking were the independent risk factors affecting ISR in UAP patients after PCI ($P < 0.05$).

Conclusion Increased serum ESM-1 and HIF-1 α levels are closely related to the occurrence of ISR after PCI in UAP patients.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是临床上治疗不同类型冠心病常用的一种有效方法,对闭塞冠状动脉血运重建发挥重要作用^[1]。但 PCI 术后易发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR),可增加心肌梗死发生率,进而出现血管性死亡等不良心血管事件,严重影响患者预后^[2]。因此,临床上明确 PCI 术后再狭窄的多种危险因素,对改善患者预后具有重要意义。内皮细胞特异性分子 1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)主要由活化的内皮细胞分泌,其表达水平受多种细胞因子调节,研究表明,ESM-1 与心血管疾病有重要联系^[3]。低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在多种心脏不良事件的低氧适应性反应中均发挥重要调控作用,可改善心肌缺血、缺氧。Rahbari-Oskoui 等^[4]研究表明,ESM-1、HIF-1 α 共同参与多囊肾的疾病进展。目前关于 ESM-1、HIF-1 α 与不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者 PCI 术后 ISR 相关性的研究较少,因此,本研究通过探讨 PCI 术后血清 ESM-1、HIF-1 α 水平与 ISR 的相关性,以期临床 ISR 的预防提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 研究分组与入选标准

选取 2018 年 3 月—2019 年 4 月于本院住院治疗并行 PCI 术的 202 例 UAP 患者为研究对象,根据术后随访 1 年内是否发生 ISR 将患者分为 ISR 组 56 例和非 ISR 组 146 例,其中 ISR 组患者年龄 46~73 岁,平均(59.14 \pm 11.64)岁,男 34 例,女 22 例;非 ISR 组患者年龄 43~72 岁,平均(58.43 \pm 12.82)岁,男 89 例,女 57 例。

纳入标准:①符合 UAP 诊断标准^[5];②病例资料及造影信息齐全;③无心脏附壁血栓、心脏瓣膜病、心功能不全;④未合并肿瘤、肝肾功能不全及感染性疾病;⑤经本院临床研究伦理委员会批准,自愿参加。排除标准:①有凝血功能障碍;②出院后未遵从医嘱规律用药;③支架置入术后死于其他疾病;④30 天内有重大手术史。

1.2 主要试剂与仪器

ESM-1 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号:EK0752)购自上海恒斐生物科技有限公司;HIF-1 α ELISA 试剂盒(货号:YS06840B)购自上海雅吉生物科技有限公司。酶标仪(型号:AMR-100)购自杭州奥盛仪器有限公司;心血管造影机(型号:INNOVA 2000)购自美国 GE 公司;全自动生物化学分析仪(型号:PUZS-300)购自上海帝博思生物科技有限公司。

1.3 样本采集及 ESM-1、HIF-1 α 检测

采集患者 PCI 术后 24 h 晨起空腹外周静脉血样,3 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,置于-80℃保存待测。采用 ELISA 检测血清 ESM-1、HIF-1 α 水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 资料收集

查阅门诊及住院病历,收集患者一般资料,包括性别、年龄、病程、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、血糖、病变位置、病变数量、糖化血红蛋白、支架长度、支架直径、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、高血压、糖尿病、高血脂等。

1.5 术后处理

PCI 术后对患者进行水化治疗,终身阿司匹林治疗,使用氯吡格雷至少 1 年半,同时根据患者病情变化及基础疾病,使用 β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物等,并对患者展开对症治疗。

1.6 术后 ISR 评定

PCI 术后随访 1 年,随访时间截止为 2020 年 4 月。随访期间患者自愿复查或因再次出现胸闷、胸痛症状行冠状动脉造影。支架内或支架两端 5 mm 范围内管腔直径狭窄程度 $>50\%$ 则定义为 ISR^[6]。

1.7 统计学分析

利用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验;计数资料以例表示,组间比较行卡方检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic

curve, ROC) 分析血清 ESM-1、HIF-1 α 水平对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的预测价值(串联法);采用多因素 Logistic 回归分析影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的因素。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ISR 组与非 ISR 组一般资料比较

ISR 组与非 ISR 组性别、年龄、病程、BMI、饮酒史、病变位置、病变支数、支架长度、支架直径、糖化血红蛋白、TG、TC、HDL、C、高血压、糖尿病、高血脂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);ISR 组吸烟史、血糖、LDL、C 水平高于非 ISR 组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1. ISR 组与非 ISR 组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between ISR group and non-ISR group

分组	非 ISR 组 ($n=146$)	ISR 组 ($n=56$)	t/χ^2	P
男/女/例	89/57	34/22	0.001	0.975
年龄/岁	58.43 \pm 12.82	59.14 \pm 11.64	0.361	0.718
病程/年	0.95 \pm 0.40	1.00 \pm 0.35	0.822	0.412
BMI/(kg/m^2)	25.65 \pm 2.67	26.33 \pm 2.59	1.634	0.104
吸烟史/例	24	20	8.827	0.003
饮酒史/例	32	19	3.094	0.079
病变位置(左主干/左回旋支/右冠状动脉)/例	41/46/59	17/16/23	0.191	0.909
病变支数(单支/多支)/例	48/98	23/33	1.192	0.275
支架长度/mm	22.58 \pm 5.93	22.41 \pm 6.25	0.180	0.858
支架直径/mm	2.71 \pm 0.54	2.59 \pm 0.43	1.491	0.138
血糖/(mmol/L)	7.95 \pm 2.04	10.62 \pm 1.41	8.998	0.000
糖化血红蛋白/(mmol/L)	7.58 \pm 1.47	7.62 \pm 1.52	0.171	0.864
TG/(mmol/L)	1.89 \pm 0.65	2.02 \pm 0.59	1.304	0.194
TC/(mmol/L)	4.51 \pm 1.02	4.56 \pm 0.94	0.319	0.750
LDL、C/(mmol/L)	2.83 \pm 1.72	4.79 \pm 2.04	6.875	0.000
HDL、C/(mmol/L)	0.96 \pm 0.41	0.92 \pm 0.36	0.641	0.522
高血压/例	56	24	0.343	0.558
糖尿病/例	45	20	0.444	0.505
高血脂/例	34	15	0.270	0.604

2.2 ISR 组与非 ISR 组血清 ESM-1、HIF-1 α 水平比较

ISR 组血清 ESM-1、HIF-1 α 水平高于非 ISR 组,

差异有统计学意义($P<0.05$;表 2)。UAP PCI 术后 ISR 患者血清 ESM-1 水平与 HIF-1 α 水平呈正相关($r=0.545$, $P<0.05$)。

表 2. ISR 组与非 ISR 组血清 ESM-1、HIF-1 α 水平比较

Table 2. Comparison of serum ESM-1 and HIF-1 α levels between ISR group and non-ISR group

分组	ESM-1/($\mu\text{g}/\text{L}$)	HIF-1 α /(ng/L)
非 ISR 组($n=146$)	2.28 \pm 0.14	20.26 \pm 4.26
ISR 组($n=56$)	2.57 \pm 0.16	26.63 \pm 4.24
t	12.656	9.525
P	0.000	0.000

2.3 血清 ESM-1、HIF-1 α 水平对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的预测价值

以血清 ESM-1、HIF-1 α 单个指标检验值及二者联合预测概率值为检验变量绘制 ROC 曲线(串联法),结果显示,血清 ESM-1、HIF-1 α 预测 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.913(95% CI:0.869 ~ 0.957)、0.851(95% CI:0.793 ~ 0.909),截断值分别为 2.42 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、23.47 ng/L ,特异度分别为 87.0%、74.0%,灵敏度分别为 82.1%、85.7%;二者联合预测的 AUC 为 0.936(95% CI:0.901 ~ 0.970),特异度为 91.8%,灵敏度为 78.6%。见图 1。

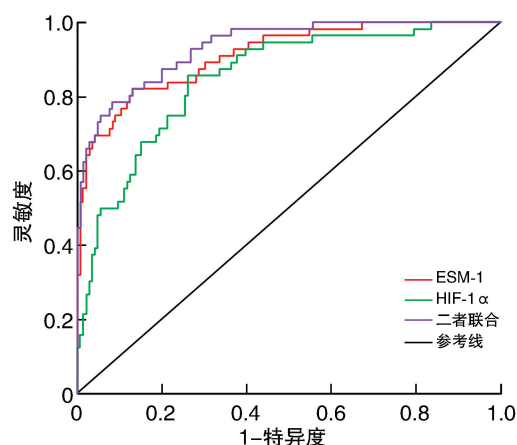


图 1. 血清 ESM-1、HIF-1 α 对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的预测价值

Figure 1. Predictive value of serum ESM-1 and HIF-1 α on ISR after PCI in UAP patients

2.4 影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的多因素 Logistic 回归分析

将 UAP 患者 PCI 术后是否发生 ISR 作为因变

量,采用逐步法排除性别、年龄、病程等与 PCI 术后发生 ISR 相关性较小的因素,以 ESM-1、HIF-1 α 、血糖、LDLC、吸烟史为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。变量赋值如下:ESM-1, <2.42 $\mu\text{g/L}$ 为 0, ≥ 2.42 $\mu\text{g/L}$ 为 1; HIF-1 α , <23.47 ng/L 为 0, ≥ 23.47 ng/L 为 1; 血糖, <10.62 mmol/L 为 0, ≥ 10.62 mmol/L 为 1; LDLC, <4.79 mmol/L 为 0, ≥ 4.79 mmol/L 为 1; 吸烟史, 否为 0, 是为 1。结果显示, ESM-1 (≥ 2.42 $\mu\text{g/L}$)、吸烟是影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的多因素
Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of
ISR in UAP patients after PCI

变量	B	SE	Wald	OR	95% CI	P
ESM-1	0.745	0.513	2.109	2.107	1.492 ~ 2.976	0.003
HIF-1 α	0.226	0.317	0.508	1.254	0.528 ~ 2.976	0.058
血糖	0.198	0.167	1.406	1.219	0.475 ~ 3.129	0.069
LDLC	0.360	0.527	0.467	1.434	0.669 ~ 3.073	0.072
吸烟史	0.710	0.486	2.134	2.034	1.372 ~ 3.016	0.013

3 讨 论

随着目前 PCI 技术的成熟及临床应用的日益普遍, PCI 术后 ISR 的发生率也随之升高^[7]。ISR 可能与血栓形成、内皮细胞过度增殖、支架弹性回缩等有关,其发生原因及机制较为复杂,目前仍无较为明确的指示指标^[8]。以往研究中对 ISR 的危险因素主要集中于年龄、吸烟、血糖、血脂等方面^[9],关于血清 ESM-1、HIF-1 α 与 ISR 的相关性研究较少。

ESM-1 是一种硫酸皮肤素蛋白聚糖,新生血管形成或内皮细胞受损时其合成量增加^[10]。研究表明,心血管异常时,血管内皮细胞中促炎因子通过蛋白激酶 C/核因子 κB 信号通路诱导 ESM-1 表达量增加^[11]。本研究结果显示, UAP PCI 术后 ISR 患者血清 ESM-1 水平显著高于非 ISR 患者,且 ESM-1 是影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素,提示 ESM-1 高水平可能促进 ISR 的发生。分析其可能原因: UAP 患者血管内皮功能发生异常,导致各种生长因子、促炎介质的表达和释放增多,促炎因子调控蛋白激酶 C/核因子 κB 信号通路使得 ESM-1 高表达,而 ESM-1 可进一步导致收缩压升高,促进动脉血管平滑肌增殖和迁移,加速疾病进

程,进而增加 ISR 的发生率。血清 ESM-1 对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 有较高的预测价值, AUC 为 0.913; 当 PCI 术后患者血清 ESM-1 水平升高,且高于其截断值 2.42 $\mu\text{g/L}$ 时,患者发生 ISR 的概率较高。

HIF-1 α 的 C 末端是活性调控区域,能感受缺氧信号,且受缺氧信号调控^[12]。当机体内缺氧时, HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合形成复合物,进而激活下游相关靶基因,调节一系列细胞因子和生长介质的基因表达及蛋白质合成,调控体内多种病理、生理活动^[13-14]。研究^[15]表明,缺氧状态下 HIF-1 α 可刺激血管平滑肌收缩,抑制红细胞增殖,进而调控冠心病患者心肌缺血。本研究结果中 UAP PCI 术后 ISR 患者血清 HIF-1 α 水平高于非 ISR 患者。提示 HIF-1 α 的高表达可能参与 PCI 术后 ISR 的发生、发展,推测可能是由于 UAP 患者在病理状态下,心肌细胞处于缺氧状态,此时 HIF-1 α 可通过刺激血管新生、抑制血小板凝聚和红细胞增殖而影响心肌细胞,调控心肌缺血,进而影响疾病的进展及 ISR 的发生。HIF-1 α 预测 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的 AUC 为 0.851, 特异度为 74.0%, 其预测价值及特异度均低于 ESM-1, 但灵敏度较高, 为 85.7%。而 ESM-1、HIF-1 α 联合的预测价值高于单独检测, 临床中可考虑将二者联合作为预测 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的参考指标。

综上所述,血清 ESM-1、HIF-1 α 高表达对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的发生均有重要影响,可作为辅助指标评估患者预后。有效控制患者术后 ESM-1、HIF-1 α 水平,可能有助于预防 ISR 的发生。但本研究作为回顾性研究,研究病例均来自本院,无法完全排除病例选择偏倚因素,需进一步研究证实,且其具体作用机制仍不明确,今后需进一步获取冠状动脉血和血内皮祖细胞,增加 ESM-1、HIF-1 α 在其他血样及细胞中表达水平的比较,进而做进一步研究验证。

[参考文献]

- [1] HUDED C P, KAPADIA S R, BALLOUT J A, et al. Association of adoption of transradial access for percutaneous coronary intervention in ST elevation myocardial infarction with door-to-balloon time[J]. Catheter Cardio Inte, 2020, 96(2): 165-173.
- [2] ZHAO S G, XU J J, TAO Z H, et al. CHA₂DS₂-Vasc score and CHA₂DS₂-Vasc-HS score are poor predictors of in-stent restenosis among patients with coronary drug-eluting stents[J]. J Int Med Res, 2019, 47(6): 2533-2544.
- [3] 周福亮, 贾大林. 内皮细胞特异分子-1 在心血管疾病中的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2018, 24(5):

- 554-557.
- [4] RAHBARI-OSKOU F, CHAPMAN A. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), angiopoietin-2 (Ang-2) and endocan; novel biomarkers of disease progression involving polycystic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(4): 228-230.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [6] 程 诚, 王 鑫. 冠心病合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后支架内再狭窄危险因素分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2): 196-198.
- [7] ZUK G, CIECWIERZ D, DREWLA P, et al. Challenging treatment of in-stent restenosis in a coronary bifurcation by implantation of a bioresorbable scaffold under optical coherence tomography guidance[J]. *Cardiol J*, 2019, 26(3): 304-306.
- [8] WANG J L, QIN Z, WANG Z J, et al. New predictors of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2): 137-145.
- [9] 张 静, 赵会连. PCI 术前 Lp(a)、MAU 蛋白水平与冠心病术后冠状动脉再狭窄的关系研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(18): 2834-2836.
- [10] ZHAO L, DAI C, GONG Q. Changes of endocan and its effect on hepatic stem cells during the rapid proliferation process of residual liver after ALPPS procedure[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(6): 817-825.
- [11] YANG C, SONG H W, LIU W, et al. Protective effects of chymostatin on paraquat-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 122-133.
- [12] 韦 皓, 许玉霞, 秦 莉, 等. HIF-1 α 通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对心肌缺血-再灌注大鼠心肌损伤的保护机制分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(10): 13-16.
- [13] LIU D W, ZHANG Y N, HU H J, et al. Downregulation of microRNA-199a-5p attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cytotoxicity in cardiomyocytes by targeting the HIF-1 α -GSK3 β -mPTP axis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 5335-5344.
- [14] 张本凯, 王 政, 朱 峰, 等. PHD2/HIF-1 α 介导 β -AR 调控大鼠心肌梗后心力衰竭[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2): 239-242.
- [15] 仇慧颖, 耿 威. 冠心病患者血清 miR-34a 和 HIF-1 α 水平与冠状动脉侧支循环形成的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(12): 2139-2141.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 334 页)

- [16] YUNIATI L, SCHEIJEN B, VAN DER MEER L T, et al. Tumor suppressors BTG1 and BTG2: beyond growth control[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5379-5389.
- [17] CHOI Y W, PARK T J, KIM H S, et al. Signals regulating necrosis of cardiomyoblast by BTG2 (/TIS21/PC3) via activation of GSK3 β and opening of mitochondrial permeability transition pore in response to H₂O₂[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(3): 559-565.
- [18] TONG Z, JIANG B, WU Y, et al. MiR-21 protected cardiomyocytes against doxorubicin-induced apoptosis by targeting BTG2[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 14511-14525.
- [19] JEONG D, YOO J, LEE P, et al. miR-25 tough decoy enhances cardiac function in heart failure[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(3): 718-729.
- [20] LIU Q, WANG Y, YANG T, et al. Protective effects of miR-25 against hypoxia/reoxygenation induced fibrosis and apoptosis of H9c2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1225-1234.
- [21] GENZ B, COLEMAN M A, IRVINE K M, et al. Overexpression of miRNA-25-3p inhibits Notch1 signaling and TGF- β -induced collagen expression in hepatic stellate cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8541.
- [22] MASUMURA Y, HIGO S, ASANO Y, et al. Btg2 is a negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy through a decrease in cytosolic RNA[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28592.
- [23] FUKAI T, USHIO-FUKAI M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(6): 1583-1606.
- [24] SU H, WAN C, SONG A, et al. Oxidative stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 585-604.
- [25] KWAK H B, LEE Y, KIM J H, et al. MnSOD overexpression reduces fibrosis and pro-apoptotic signaling in the aging mouse heart[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(5): 533-544.
- [26] IKEGAMI T, SUZUKI Y, SHIMIZU T, et al. Model mice for tissue-specific deletion of the manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296(3): 729-736.
- (此文编辑 许雪梅)