

本文引用: 李明, 乔晨晖, 张伟华, 等. miR-301 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路改善冠心病大鼠心肌细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 949-954. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.005.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-0949-06

• 实验研究 •

miR-301 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路改善冠心病大鼠心肌细胞凋亡

李明, 乔晨晖, 张伟华, 吴铁军, 王志斌, 温萌, 刘洋, 樊开凯

(郑州大学第一附属医院心血管外科, 河南省郑州市 450000)

[摘要] **[目的]** 探讨 miR-301 影响冠心病大鼠心肌细胞凋亡的机制。**[方法]** SD 大鼠随机分为对照组、模型组、miR-301 激动剂组 (agomir miR-301 组)、miR-301 激动剂对照组 (agomir NC 组)、Wnt/ β -catenin 通路抑制剂组 (Dkk1 组) 及 agomir miR-301+Dkk1 组, 每组 10 只。除对照组外, 其余各组均高脂喂养建立大鼠冠心病模型, 连续给药 1 周后, 超声检测大鼠左心室射血分数 (LVEF)、左心室短轴缩短率 (FS)、左心室舒张期末内径 (LVEDD) 和左心室收缩期末内径 (LVESD) 等心功能指标。HE 染色观察大鼠心肌组织形态, TUNEL 检测心肌细胞凋亡, 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测心肌组织 miR-301 表达, Western blot 检测大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax、Wnt3a 及 β -catenin 蛋白表达。**[结果]** 与对照组相比, 模型组大鼠 LVEF、FS 降低 49.2%、49.1%, 心肌组织 miR-301 表达水平降低 69.0%, Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平降低 60.7%、39.7% ($P<0.05$), LVEDD、LVESD 升高 32.2%、99.6%, 心肌细胞凋亡率升高 1362.6%, 心肌组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平升高 100.0%、114.6% ($P<0.05$); 与模型组相比, agomir miR-301 组大鼠 LVEF、FS 升高 71.4%、71.8%, 心肌组织 miR-301 表达水平升高 1935.5%, Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平升高 102.4%、45.1% ($P<0.05$), LVEDD、LVESD 降低 15.6%、39.2%, 心肌细胞凋亡率降低 65.0%, 心肌组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平降低 70.2%、78.4% ($P<0.05$), 而 Dkk1 可逆转这种现象。**[结论]** miR-301 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路改善冠心病大鼠心肌细胞凋亡。**[关键词]** 微小 RNA-301; Wnt/ β -catenin 通路; 冠心病; 心肌细胞; 细胞凋亡**[中图分类号]** R363; R5 **[文献标识码]** A

MiR-301 improves cardiomyocyte apoptosis in rats with coronary heart disease by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway

LI Ming, QIAO Chenhui, ZHANG Weihua, WU Tiejun, WANG Zhibin, WEN Meng, LIU Yang, FAN Kaikai

(Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the mechanism of microRNA-301 (miR-301) influencing cardiomyocyte apoptosis in rats with coronary heart disease (CHD). **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, miR-301 agonist group (agomir miR-301 group), miR-301 agonist control group (agomir NC group), Wnt/ β -catenin pathway inhibitor group (Dkk1 group), and agomir miR-301+Dkk1 group, 10 rats in each group. Except for the control group, the other groups were fed with high-fat diet to establish a CHD model, and after 1 week of continuous administration, ultrasound was used to detect the left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (FS), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD) and other cardiac function indicators in rats. HE staining was used to observe the morphology of rat myocardium, TUNEL was used to detect cardiomyocyte apoptosis, real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the expression of miR-301 in myocardial tissue, Western blot was used to detect the protein expression of Caspase-3, Bax, Wnt3a and β -catenin in rat myocardial tissue. **Results** Compared with the control group, LVEF and FS in model group decreased by 49.2% and 49.1%, the expression level of miR-301 in myocardial tissue decreased by 69.0%, and the protein expression levels of Wnt3a and β -catenin decreased by 60.7% and 39.7% ($P<0.05$). LVEDD and LVESD increased by

[收稿日期] 2022-04-20

[修回日期] 2022-07-17

[基金项目] 河南省科技攻关项目 (SBGJ202002036)

[作者简介] 李明, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管外科的基础与临床研究, E-mail: lxf0705n@163.com。

32.2% and 99.6%, the apoptosis rate of cardiomyocytes increased by 1362.6%, and the expression levels of Caspase-3 and Bax proteins in myocardial tissue increased by 100.0% and 114.6% ($P < 0.05$). Compared with agomir miR-301 group, LVEF and FS in agomir miR-301 group increased by 71.4% and 71.8%, the expression level of miR-301 in myocardial tissue increased by 1935.5%, and the protein expression levels of Wnt3a and β -catenin increased by 102.4% and 45.1% ($P < 0.05$), LVEDD and LVESD decreased by 15.6% and 39.2%, the apoptosis rate of cardiomyocytes decreased by 65.0%, and the expression levels of Caspase-3 and Bax in myocardial tissue decreased by 70.2% and 78.4% ($P < 0.05$), while Dkk1 could reverse this phenomenon. **Conclusion** MiR-301 can improve cardiomyocyte apoptosis in rats with coronary heart disease by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway.

[KEY WORDS] microRNA-301; Wnt/ β -catenin pathway; coronary heart disease; cardiomyocytes; apoptosis

冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种缺血性心脏病,其主要病理基础为动脉粥样硬化,可引起血管腔狭窄或发生阻塞,导致心肌缺血引发心肌组织损伤及心肌细胞凋亡,因此研究心肌细胞的损伤机制对冠心病的治疗具有重要的意义^[1-2]。心肌细胞凋亡由多种分子调控,其中微小RNA(miRNA)在调控细胞凋亡、自噬和再生等过程中发挥了重要作用^[3]。研究显示,心肌梗死模型大鼠中miR-301表达下调,注射转染miR-301模拟物的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)分泌的外泌体后,可显著改善大鼠心肌梗死^[4]。但关于miR-301与冠心病之间的关系研究较少。Wnt/ β -catenin通路可参与多种细胞自噬和凋亡的调控,在心肌缺血再灌注损伤中发挥重要的作用^[5]。本研究通过构建冠心病大鼠模型探究miR-301对心肌细胞凋亡的影响,并从Wnt/ β -catenin通路探讨其可能机制。

1 材料和方法

1.1 动物

SPF级SD雄性大鼠6~8周龄,体质量为(200±20)g,购于湖北省实验动物研究中心,许可证号为SCXK(鄂)2015-0018。本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

miR-301激动剂(agomir miR-301)及其对照(agomir NC)、miR-301及U6引物购自上海吉玛制药技术有限公司;SYBR Green Mix(货号:AB1158B)购自美国ThermoFisher Scientific公司;Wnt/ β -catenin通路抑制剂Dkk1购自美国R&D Systems公司;BCA蛋白浓度测定试剂盒(货号:P0011)、HE染色试剂盒(货号:C0105S)、 β -catenin抗体(货号:AF5126)购自上海Beyotime公司;One-step TUNEL Assay Kit (Green, FITC)(货号:E-CK-A320)购自武汉Elab-

science公司;Caspase-3(货号:K107625P)、Bax(货号:K001593P)、Wnt3a(货号:K009528P)、 β -catenin(货号:K008788P)及GAPDH(货号:K200057M)抗体购自北京Solarbio公司。

1.3 动物模型的制备及分组给药

参照文献^[6]制备大鼠冠心病模型,SD大鼠适应性饲养1周后,高脂食物(胆固醇:猪油:丙硫氧嘧啶:基础饲料=1:10:0.2:86)连续喂养6周,同时10 mL/kg脂肪乳剂灌胃,对照组给予基础饲料喂养6周,间隔24 h后,腹腔注射垂体后叶素(30 μ g/kg),每天1次,连续3次,对照组注射等量生理盐水。检测大鼠心电图,超声显示T波高耸、心律不齐、ST段抬高超过0.1 mV,表示造模成功^[7]。

将建模成功的大鼠随机分为模型组、agomir NC组、agomir miR-301组、Dkk1组、agomir miR-301+Dkk1组,每组10只。agomir NC组、agomir miR-301组大鼠分别尾静脉注射agomir NC与agomir miR-301,终浓度为50 nmol/L;agomir miR-301+Dkk1组大鼠尾静脉注射Dkk1蛋白稀释液(0.2 g/L,生理盐水稀释)5 μ L,再注射agomir miR-301;对照组与模型组注射等体积生理盐水,连续注射3天。

1.4 超声检测大鼠心功能

给药结束后24 h,超声检测大鼠左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)和左心室收缩期末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)等心功能指标。

1.5 心脏标本采集及HE染色

腹腔注射30 mg/kg戊巴比妥麻醉处死大鼠,摘除心脏,取部分心肌组织用4%多聚甲醛固定48 h,常规石蜡包埋并切片,另一部分组织用生理盐水冲洗后于-80 $^{\circ}$ C保存。石蜡切片经脱蜡复水后苏木精染色10 min,自来水冲洗,1%伊红染色液染色5 min,梯度乙醇脱水后,二甲苯透明,中性树胶封

片,显微镜观察。

1.6 TUNEL 检测心肌细胞凋亡

取心肌组织石蜡切片,EDTA 抗原修复缓冲液微波抗原修复,封闭后加入 TUNEL 染色液,DAPI 染色液复染细胞核,倒置荧光显微镜下观察,随机选择 5 个视野,统计分析细胞凋亡率,凋亡率=染色为绿色凋亡细胞数/视野中总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.7 大鼠心肌组织 miR-301 检测

实时荧光定量 PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, RT-qPCR) 检测大鼠心肌组织 miR-301 水平,miR-301 上游引物序列为 5'-GCT CTG ACT TTA TTG CAC T-3';下游引物序列为 5'-GAA CAT GTC TGC GTA TCT C-3'。反应体系共 20 μL ,其中 SYBR Green Mix 10 μL ,cDNA 模板 1.0 μL ,上下游引物各 0.5 μL ,灭菌双蒸水 8 μL 。PCR 反应程序:95 $^{\circ}\text{C}$,300 s;95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,62 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,70 $^{\circ}\text{C}$ 25 s,40 个循环,以 U6 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算 miR-301 的相对表达量。

1.8 Western blot 检测大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax、Wnt3a 及 β -catenin 的蛋白表达

取冷冻的大鼠心肌组织,低温下加入裂解液,匀浆后离心,取上清,取 30 μg 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳、转膜,封闭后加入 Caspase-3(1:2 000)、Bax(1:1 000)、Wnt3a(1:1 000)、 β -catenin(1:1 000)、GAPDH(1:3 000)一抗稀释液,孵育过夜,TBST 洗涤后加入羊抗兔 IgG 二抗,室温孵育 2 h,使用 ECL 试剂显影,以 GAPDH 为内参,分析蛋白相对表达量。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 25.0 对数据进行统计,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,对照组、模型组比较采用两样本独立 t 检验,模型组、agomir NC 组、agomir miR-301 组、Dkk1 组

及 agomir miR-301+Dkk1 组比较采用单因素方差分析,组间进一步两两比较行 LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠心功能指标比较

造模后对照组大鼠心电图表现出规则的窦性心律,而模型组大鼠心电图表现出心律不齐,ST 段提高,说明造模成功(图 1)。治疗后,与对照组相比,模型组大鼠 LVEF、FS 降低 49.2%、49.1%,LVEDD、LVESD 升高 32.2%、99.6%($P<0.05$);与模型组相比,agomir miR-301 组大鼠 LVEF、FS 升高 71.4%、71.8%,LVEDD、LVESD 降低 15.6%、39.2%($P<0.05$),Dkk1 组大鼠 LVEF、FS 降低 27.8%、29.2%,LVEDD、LVESD 升高 9.3%、10.4%($P<0.05$);与 agomir miR-301 组相比,agomir miR-301+Dkk1 组大鼠 LVEF、FS 降低 44.3%、37.8%,LVEDD、LVESD 升高 17.3%、57.0%($P<0.05$;表 1)。

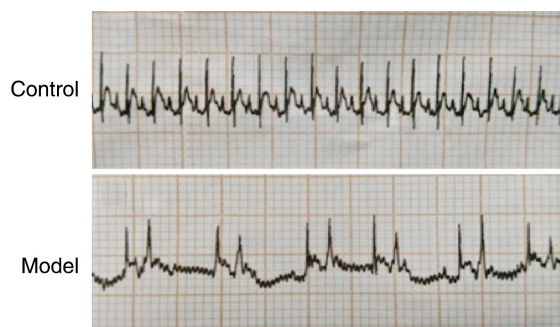


图 1. 对照组与模型组心电图检测结果

Figure 1. ECG test results of control group and model group

表 1. 各组大鼠心功能指标比较($n=10$)

Table 1. Comparison of cardiac function indexes of rats in each group($n=10$)

分组	LVEF/%	FS/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
对照组	75.38 $\pm$ 5.14	50.39 $\pm$ 4.01	5.43 $\pm$ 0.31	2.66 $\pm$ 0.27
模型组	38.27 $\pm$ 3.42 ^a	25.63 $\pm$ 3.26 ^a	7.18 $\pm$ 0.72 ^a	5.31 $\pm$ 0.44 ^a
agomir NC 组	40.23 $\pm$ 4.04	26.54 $\pm$ 3.27	7.25 $\pm$ 0.69	5.28 $\pm$ 0.37
agomir miR-301 组	65.59 $\pm$ 5.58 ^{bc}	44.03 $\pm$ 4.43 ^{bc}	6.06 $\pm$ 0.51 ^{bc}	3.23 $\pm$ 0.28 ^{bc}
Dkk1 组	27.64 $\pm$ 5.73 ^b	18.14 $\pm$ 2.45 ^b	7.85 $\pm$ 0.36 ^b	5.86 $\pm$ 0.32 ^b
agomir miR-301+Dkk1 组	36.55 $\pm$ 5.73 ^d	27.38 $\pm$ 2.67 ^d	7.11 $\pm$ 0.42 ^d	5.07 $\pm$ 0.36 ^d

注:a 为 $P<0.05$,与对照组相比;b 为 $P<0.05$,与模型组相比;c 为 $P<0.05$,与 agomir NC 组相比;d 为 $P<0.05$,与 agomir miR-301 组相比。

2.2 大鼠心肌组织 HE 染色情况

HE 染色结果显示,对照组大鼠心肌组织结构清晰,心肌纤维紧密,排列正常,心肌细胞大小均匀;模

型组和 agomir NC 组大鼠心肌纤维肿胀,细胞排列紊乱,细胞核萎缩,有炎症细胞浸润;与 agomir NC 组相比,agomir miR-301 组大鼠心肌纤维结构完整,细胞

排列较为规则,心肌损伤明显改善;与模型组相比,Dkk1 组大鼠心肌坏死加重、细胞排列更加紊乱,细胞核凝缩,有大量炎症细胞浸润;与 agomir miR-301 组相比,agomir miR-301+Dkk1 组大鼠细胞排列紊乱加重,有心肌坏死灶伴炎症浸润(图 2)。

2.3 大鼠心肌细胞凋亡比较

TUNEL 检测心肌细胞凋亡,DAPI 染色细胞核,

FITC 显示绿色荧光表示细胞凋亡。对照组心肌细胞凋亡很少;与对照组相比,模型组大鼠心肌细胞凋亡率升高 1362.6% ($P<0.05$);与模型组相比,agomir miR-301 组大鼠心肌细胞凋亡率降低 65.0% ($P<0.05$),Dkk1 组大鼠心肌细胞凋亡率升高 26.7% ($P<0.05$);与 agomir miR-301 组相比,agomir miR-301+Dkk1 组大鼠心肌细胞凋亡率升高 119.2% ($P<0.05$;图 3)。

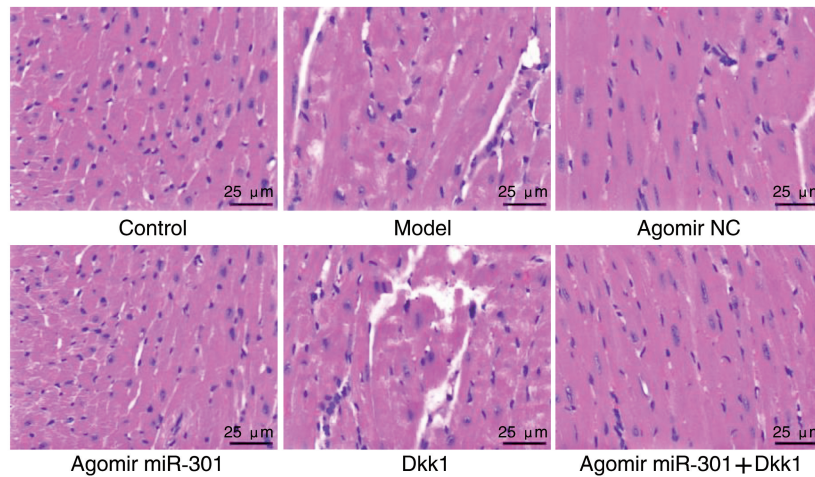


图 2. 各组大鼠心肌组织形态

Figure 2. Morphology of myocardial tissue of rats in each group

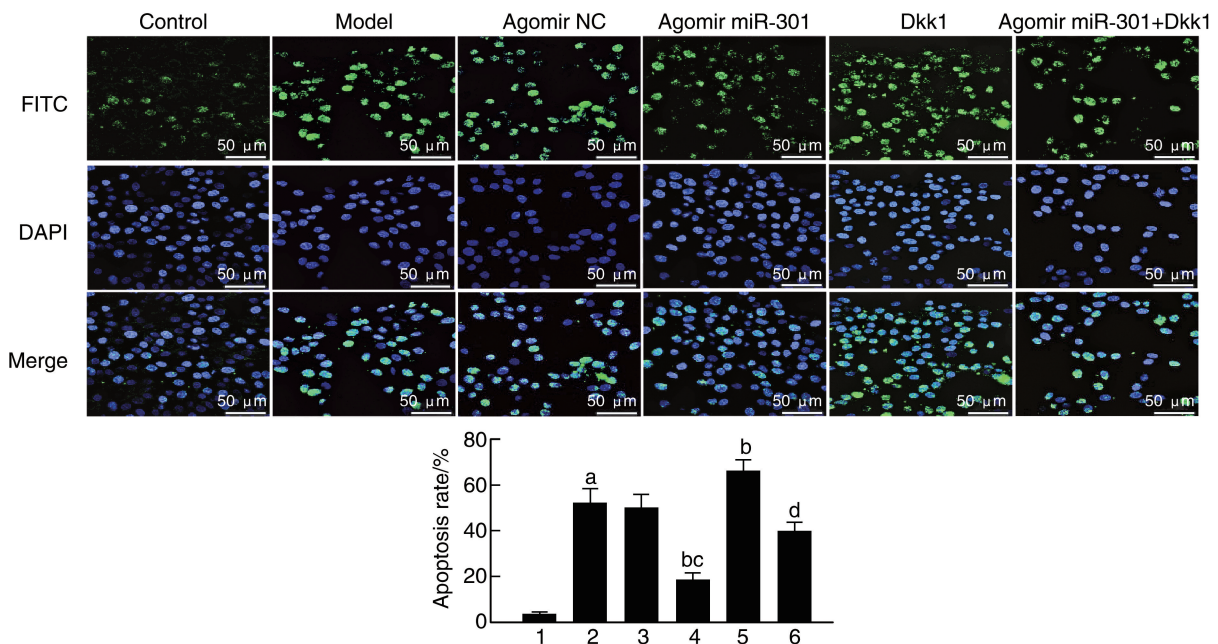


图 3. 各组大鼠心肌细胞凋亡($n=10$)

1 为对照组,2 为模型组,3 为 agomir NC 组,4 为 agomir miR-301 组,5 为 Dkk1 组,6 为 agomir miR-301+Dkk1 组。

a 为 $P<0.05$,与对照组相比;b 为 $P<0.05$,与模型组相比;c 为 $P<0.05$,与 agomir NC 组相比;d 为 $P<0.05$,与 agomir miR-301 组相比。

Figure 3. Cardiomyocyte apoptosis of rats in each group($n=10$)

2.4 大鼠心肌组织 miR-301 的表达

与对照组相比,模型组大鼠心肌组织 miR-301 的

表达水平降低 69.0% ($P<0.05$);与模型组相比,agomir miR-301 组大鼠心肌组织 miR-301 的表达水平

升高 1935.5% ($P < 0.05$), Dkk1 组大鼠心肌组织 miR-301 的表达水平降低 41.9% ($P < 0.05$); 与 agomir miR-301 组相比, agomir miR-301+Dkk1 组大鼠心肌组织 miR-301 的表达水平降低 26.4% ($P < 0.05$; 图 4)。

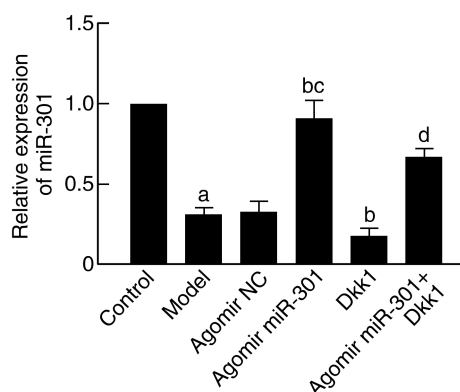


图 4. 各组大鼠心肌组织 miR-301 的表达比较 ($n = 10$)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与模型组相比; c 为 $P < 0.05$, 与 agomir NC 组相比; d 为 $P < 0.05$, 与 agomir miR-301 组相比。

Figure 4. Comparison of miR-301 expression in myocardial tissue of rats in each group ($n = 10$)

2.5 大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax、Wnt3a 及 β -catenin 的蛋白表达

与对照组相比, 模型组大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平升高 100.0%、114.6%, Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平降低 60.7%、39.7% ($P < 0.05$); 与模型组相比, agomir miR-301 组大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平降低 70.2%、78.4%, Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平升高 102.4%、45.1% ($P < 0.05$), Dkk1 组大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平升高 28.8%、30.7%, Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平降低 50.0%、57.5% ($P < 0.05$); 与 agomir miR-301 组相比, agomir miR-301+Dkk1 组大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平升高 216.1%、310.5%, Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平降低 37.6%、24.3% ($P < 0.05$; 图 5)。

3 讨论

冠心病为心血管疾病之一, 是主要由动脉粥样硬化病变而引起心肌缺血、缺氧的疾病, 心肌缺血导致细胞坏死是心肌细胞死亡的主要形式^[8]。冠心病多伴血脂异常, 是动脉粥样硬化的危险因素。研究显示, 高脂高糖饮食可制备冠心病模型^[9], 如白延平等^[10]通过高脂喂养建立冠心病大鼠模型, 大鼠心功能下降, 主动脉弓有斑块形成, 心肌细胞肥

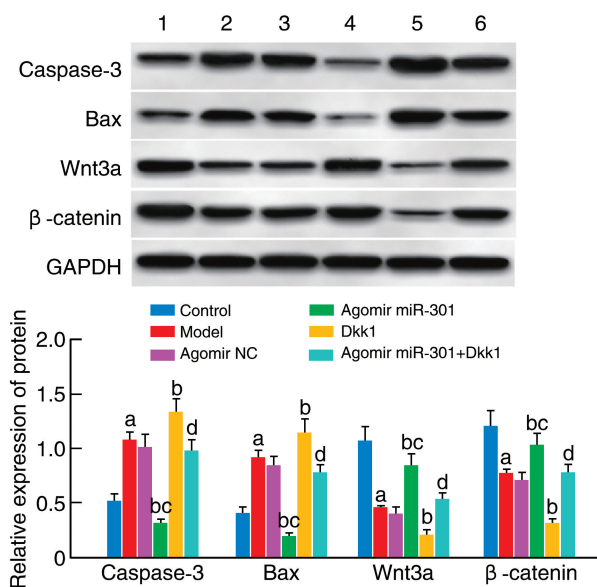


图 5. 各组大鼠心肌组织 Caspase-3、Bax、Wnt3a 及 β -catenin 的蛋白表达 ($n = 10$)

1 为对照组, 2 为模型组, 3 为 agomir NC 组, 4 为 agomir miR-301 组, 5 为 Dkk1 组, 6 为 agomir miR-301+Dkk1 组。

a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与模型组相比; c 为 $P < 0.05$, 与 agomir NC 组相比; d 为 $P < 0.05$, 与 agomir miR-301 组相比。

Figure 5. Expression of Caspase-3, Bax, Wnt3a and β -catenin protein in myocardial tissue of rats in each group ($n = 10$)

大, 细胞排列紊乱, 细胞变性和坏死, 出现大量炎症细胞浸润。本研究采用高脂饮食法建立冠心病大鼠模型, 造模后大鼠心电图表现心律不齐, ST 段提高; 超声结果显示 LVEF、FS 显著降低, LVEDD、LVESD 显著升高; HE 染色显示大鼠心肌纤维肿胀, 细胞排列紊乱, 细胞核萎缩, 有炎症细胞浸润; TUNEL 染色结果显示大鼠心肌细胞凋亡增多, 与冠心病病理特征相似, 提示造模成功。

心肌细胞凋亡涉及到多通路多分子参与的过程, miRNA 是一种小分子非编码 RNA, 可通过调节心肌细胞死亡和心肌细胞再生在心血管疾病中发挥作用^[11-12]。如 miR-145-5p 可通过靶向 ROCK1 抑制缺氧复氧诱导的心肌细胞凋亡^[13]。在冠心病大鼠模型中, 下调 miR-429 可减轻冠心病大鼠心肌损伤^[14]。miR-301 是 miRNA 的一种, 在肿瘤研究中报道较多, 可参与调控细胞发育和分化、炎症反应、细胞凋亡等过程^[15]。miR-301 在冠心病中的研究尚未见报道。本研究结果发现, 与模型组相比, agomir miR-301 组大鼠 LVEF、FS 显著升高, LVEDD、LVESD 显著降低, 心肌纤维结构完整, 细胞排列较为规则, 心肌损伤明显改善, 且心肌细胞凋亡率显著降低, Caspase-3、Bax 蛋白表达水平降低, 提示过表达 miR-301 可显著改善冠心病大鼠引起的心功能下降、心肌损伤及

心肌细胞凋亡,但其具体作用机制尚不清楚。

研究显示,Wnt/ β -catenin 信号通路在心血管疾病中发挥重要作用,可参与调控心肌细胞增殖分化、心肌纤维化和心肌重构^[16]。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,可显著抑制缺血再灌注模型细胞的自噬及凋亡,减轻心肌细胞缺血再灌注损伤^[17]。另有研究表明,miR-34a 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控大鼠心肌梗死后细胞凋亡^[18]。本研究结果发现,冠心病大鼠心肌组织 Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平显著降低,而注射 agomir miR-301 后,大鼠心肌组织 Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达水平显著升高,提示 miR-301 可能具有激活 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用。使用 Wnt/ β -catenin 通路抑制剂 Dkk1 可显著加重冠心病大鼠的心肌损伤和心肌细胞凋亡,agomir miR-301 与 Dkk1 共同干预后,大鼠心功能下降、心肌损伤加重,心肌细胞凋亡增多,提示过表达 miR-301 可显著改善冠心病大鼠的心功能及心肌损伤,减少心肌细胞凋亡,其可能是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。

综上所述,miR-301 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路改善冠心病大鼠心肌细胞凋亡,但 miRNA 调控机制复杂,其具体作用机制仍需更深入地研究。

[参考文献]

- [1] 邴艳萍,宋璇,姜楠,等. lncRNA NEAT1 调控 miR-206 对缺氧复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1034-1041.
- [2] BING Y P, SONG X, JIANG N, et al. Effects of lncRNA NEAT1 on oxidative stress injury and apoptosis of myocardial cells in hypoxia-reoxygenation rats by regulating miR-206[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(12): 1034-1041.
- [3] YAO L, CHEN H, WU Q, et al. Hydrogen-rich saline alleviates inflammation and apoptosis in myocardial I/R injury via PINK-mediated autophagy[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 1048-1062.
- [4] SHI C C, PAN L Y, PENG Z Y, et al. MiR-126 regulated myocardial autophagy on myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12): 6971-6979.
- [5] LI Y, YANG R, GUO B, et al. Exosomal miR-301 derived from mesenchymal stem cells protects myocardial infarction by inhibiting myocardial autophagy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(1): 323-328.
- [6] ZHANG L, CAO M, YU Z, et al. The restoration of Wnt/ β -catenin signalling activity by a tuna backbone-derived peptide ameliorates hypoxia-induced cardiomyocyte injury[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(9): 5221-5236.
- [7] 戴华,林建珍,王彦蕊. 山姜素对冠心病大鼠心功能、血脂和血管内皮功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2813-2817.
- [8] DAI H, LIN J Z, WANG Y R. Effects of alginate on cardiac function, blood lipids and vascular endothelial function in rats with coronary heart disease[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(20): 2813-2817.
- [9] 黄浪,徐策,许光宇. 黄芩苷对冠心病大鼠缺血再灌注损伤的治疗作用及机制[J]. 山东医药, 2018, 58(37): 40-44.
- [10] HUANG L, XU C, XU G Y. Therapeutic effect and mechanism of baicalin on ischemia-reperfusion injury in rats with coronary heart disease[J]. Shandong Med J, 2018, 58(37): 40-44.
- [11] LI S, FANG J, CHEN L. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates cardiocyte apoptosis and ameliorates heart failure following coronary microembolization in rats[J]. Balkan Med J, 2019, 36(4): 245-250.
- [12] 赵旻,张媛,刚丽丽. 血府逐瘀汤对冠心病模型鼠心肌细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(12): 1834-1838.
- [13] ZHAO M, ZHANG Y, GANG L L. Effects of Xuefu Zhuyu decoction on myocardial cell apoptosis and related protein expression in coronary heart disease model mice[J]. World Chin Med, 2021, 16(12): 1834-1838.
- [14] 白延平,陈俊民,刘智娜. 伊伐布雷定通过调控 TIMP-1 表达对冠心病大鼠抗心肌纤维化和心肌保护作用的机制[J]. 西部医学, 2021, 33(8): 1126-1132.
- [15] BAI Y P, CHEN J M, LIU Z N. The mechanism of ivabradine's anti-myocardial fibrosis and myocardial protection in rats with coronary heart disease by regulating the expression of TIMP-1[J]. Med J West Chin, 2021, 33(8): 1126-1132.
- [16] ZHENG H F, SUN J, ZOU Z Y, et al. MiRNA-488-3p suppresses acute myocardial infarction-induced cardiomyocyte apoptosis via targeting ZNF791[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4932-4939.
- [17] YIN Y, LV L, WANG W. Expression of miRNA-214 in the sera of elderly patients with acute myocardial infarction and its effect on cardiomyocyte apoptosis[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4657-4662.
- [18] CHENG C, XU D L, LIU X B, et al. MicroRNA-145-5p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by targeting ROCK1[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 796-801.
- [19] YANG Q, LI J, ZHANG H, et al. Down-regulation of microRNA-429 alleviates myocardial injury of rats with coronary heart disease[J]. Cell Cycle, 2019, 18(19): 2550-2565.
- [20] JIA Y, ZHAO J, YANG J, et al. MiR-301 regulates the SIRT1/SOX2 pathway via CPEB1 in the breast cancer progression[J]. Mol Ther Oncolytics, 2021, 22(1): 13-26.
- [21] TAO J, WEI X, HUANG Y, et al. Sfrp1 protects against acute myocardial ischemia (AMI) injury in aged mice by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1): 12-22.
- [22] 姚超,林先和,马梦晴,等. Wnt/ β -catenin 通路在 H9c2 心肌细胞缺血再灌注损伤中的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(1): 6-10.
- [23] YAO C, LIN X H, MA M Q, et al. The role of Wnt/ β -catenin pathway in ischemia-reperfusion injury of H9c2 cardiomyocytes[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2020, 49(1): 6-10.
- [24] LI J H, DAI J, HAN B, et al. MiR-34a regulates cell apoptosis after myocardial infarction in rats through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(6): 2555-2562.

(此文编辑 文玉珊)