

miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠 心肌细胞凋亡的影响及作用机制

田蜜, 武国利

保定市第一中心医院重症医学三科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 研究微小核糖核酸(micorRNA, miR)-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠心肌细胞凋亡影响及作用机制。**方法** 选取 30 只健康 Wistar 大鼠,经腹腔注射维生素 D₃ 和高脂饲料喂养方法建立动脉粥样硬化模型,分为模型组、竞争性短核糖核苷酸阴性对照序列(scramble-NC)组和 miR-499-5p 上调组各 10 只,另选 10 只健康 Wistar 大鼠为正常组。构建 miR-499-5p 表达载体,检测血清氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肌酸激酶(CK)、髓过氧化物酶(MPO)]、炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-10]水平。HE 染色观察心肌细胞凋亡,Western blot 法检测心肌细胞凋亡相关蛋白[B 细胞淋巴瘤/白血病-x1(Bcl-xl)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)]的表达。**结果** 模型组、scramble-NC 组、miR-499-5p 上调组较正常组血清 CK、MDA、MPO、IL-1 β 、TNF- α 水平和心肌细胞凋亡率、Bax 蛋白表达升高,SOD、IL-10 水平和 Bcl-xl 蛋白表达降低(P 均 < 0.05) ;miR-499-5p 上调组较模型组及 scramble-NC 组血清 CK、MDA、MPO、IL-1 β 、TNF- α 水平和心肌细胞凋亡率、Bax 蛋白表达降低,SOD、IL-10 水平和 Bcl-xl 蛋白表达升高(P 均 < 0.05)。**结论** miR-499-5p 上调可逆转动脉粥样硬化所致氧化应激、血管炎症反应,抑制大鼠动脉粥样硬化发展,可能通过调控 Bax、Bcl-xl 蛋白表达,抑制心肌细胞凋亡。

关键词: 微小核糖核酸-499-5p; 动脉粥样硬化; 氧化应激; 炎症因子; 心肌细胞; 凋亡; B 细胞淋巴瘤/白血病-x1; Bcl-2 相关 X 蛋白

中图分类号: R-332 R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)01-0027-05

Effect of up regulation of miR-499-5p on cardiomyocyte apoptosis and its mechanism in atherosclerotic rats

TIAN Mi, WU Guo-li

Third Department of Critical Medicine, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To study the effect of up regulation of miR-499-5p on cardiomyocyte apoptosis in atherosclerotic rats and its mechanism. **Methods** The atherosclerotic models in 30 healthy Wistar rats were established by intraperitoneal injection of Vitamin D₃ and high-fat diet, and divided into model group, scramble-NC group, miR-499-5p up-regulated group ($n = 10$, each), another 10 healthy Wistar rats were selected as normal group ($n = 10$). The miR-499-5p expression vector was constructed, and the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), creatine kinase (CK), myeloperoxidase (MPO), interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α and IL-10 were detected. HE staining was used to observe the apoptosis of cardiomyocytes, and Western blot was used to detect the expressions of apoptosis-related proteins [B-cell lymphoma/leukemia xl (Bcl-xl) and Bcl-2-related X protein (Bax)]. **Results** Compared with normal group, the levels of CK, MDA, MPO, IL-1 β , TNF- α , cardiomyocyte apoptosis rate and Bax protein expression significantly increased, and the levels of SOD, IL-10 and Bcl-xl protein expression decreased in model group, scramble NC group and miR-499-5p up-regulated group (all $P < 0.05$). In miR-499-5p up-regulated group, the serum levels of CK, MDA, MPO, IL-1 β , TNF- α , cardiomyocyte apoptosis rate and Bax protein expression decreased, and the levels of SOD and IL-10 and Bcl-xl protein expression increased compared with those in model group and scramble-NC group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Up regulation of miR-499-5p may reverse oxidative stress and vascular inflammatory response in atherosclerotic rats, so as to inhibit the development of atherosclerosis and may inhibit the apoptosis of cardiomyocytes by regulating Bax and Bcl-xl protein expressions.

Keywords: MicroRNA-499-5p; Atherosclerosis; Oxidative stress; Inflammatory factor; Cardiomyocytes; Apoptosis; B-cell lymphoma/leukemia xl; Bcl-2-related X protein

Fund program: Baoding Science and Technology Plan Project (1951ZF058)

动脉粥样硬化引发的心脑血管疾病是人类病残和死亡的主要原因之一^[1],在我国是常见病多发病。研究动脉粥样硬化发病的分子机制,对动脉粥样硬化的预防和治疗具有重要意义。近年来微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在疾病中的研究越来越广泛,一部分 miRNA 分子在血浆中的表达量与疾病的发生有关,可以通过调控一些重要的通路参与疾病发展,是重要的生物学标志物之一^[2-3]。miRNA-499-5p 属于心脏特异性 miRNA,当心肌细胞发生氧化应激损伤,miRNA-499-5p 起到抗心肌细胞凋亡作用^[4],但是在动脉粥样硬化中研究较少,关于 miRNA-499-5p 的作用机制尚不明确。本实验旨在研究 miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠心肌细胞凋亡的影响及作用机制,以期为临床治疗动脉粥样硬化探寻有效的作用靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取 40 只健康 Wistar 大鼠,鼠龄 6~9(8.5±0.6)周;体重 180~200(185.5±3.0)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[动物许可证号:SYXK(京)2014-0004]。室温 22~25℃,相对湿度 40%~60%,所有大鼠自由饮食和饮水,饲养 1 周。

1.2 主要试剂及仪器 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联检测技术有限公司);miR-499-5p、竞争性短核糖核苷酸阴性对照序列(scramble-NC)、miR-499-5p 模拟物(miR-499-5p mimics)(广州锐博公司);HE 染色试剂(上海国药集团);TUNEL 染色试剂(美国 Invitrogen 公司);B 细胞淋巴瘤/白血病-xl(Bcl-xl)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)一抗(Abcam 公司);BCA 蛋白定量试剂盒(北京索莱宝科技)。

1.3 方法

1.3.1 动脉粥样硬化模型建立 选取 30 只大鼠建立动脉粥样硬化模型,参考王途等^[5]文献:大鼠腹腔注射维生素 D₃ 剂量为 6×10⁵ u/kg,给予高脂饲料喂养,饲料配成为 87.8%的基础饲料+2%的胆固醇+10%的猪油+0.2%的丙基硫氧嘧啶,连续饲养 6 周,所有大鼠正常饮水,无死亡,大鼠主动脉壁出现钙质沉着,血钙明显升高,说明建模成功。建模成功后,随机分为模型组、scramble-NC 组、miR-499-5p 上调组各

10 只,另选不建模的大鼠 10 只作为正常组,大鼠正常饮食和饮水。

1.3.2 表达载体构建 使用胰岛素笔,scramble-NC 组给予 miR-499-5p scramble-NC(1.4 μg/100 g,正义链:5'-GGG GTT AAG ACT TGC AGT G-3';反义链:5'-CAG TGC GTG TCG TGG AGT-3')与 Lipofectamine2000 混合(1:1)20 μl,在大鼠尾部注射;miR-499-5p 上调组给予 miR-499-5p mimics(1.4 μg/100 g,正义链:5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3';反义链:5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3')与 Lipofectamine2000 混合(1:1)20 μl,大鼠尾部注射;正常组和模型组给予等体积的生理盐水进行注射。

1.3.3 血管炎症因子、氧化应激相关指标检测 抽取大鼠尾部静脉血 2 ml,静置 1 h,离心处理后,提取血清,采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平;化学比色法检测丙二醛(MDA)水平;采用全自动生化仪检测肌酸激酶(CK)、髓过氧化物酶(MPO)水平;采用 ELISA 检测白细胞介素(IL)-1β、肿瘤坏死因子(TNF)-α 和 IL-10 水平。

1.3.4 主动脉病理 HE 染色 大鼠断头处死后,快速提取大鼠 2 mm 腹主动脉,在含有 4%的多聚甲醛磷酸缓冲溶液中固定 48 h,制作病理组织切片,HE 染色后观察。

1.3.5 心肌细胞凋亡 通过末端脱氧核糖核酸转移酶标记(TUNEL)染色观察大鼠心肌细胞凋亡情况,提取大鼠 1 mm³ 心尖区心肌,经过石蜡包埋后制作超薄切片,通过光镜观察大鼠心肌细胞凋亡情况,正常心肌细胞核为蓝色,凋亡细胞核为棕褐色(阳性),数量不少于 500 个心肌细胞核。凋亡率=(凋亡细胞数量/500)×100%。

1.3.6 心肌细胞凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-xl 的检测 采用 Western blot 法检测,将采集到心肌标本 10 000×g 离心处理 10 min,离心半径为 15 cm,对上清液进行提取后,BCA 法进行蛋白定量检测,在 2×SDS 凝胶缓冲液中加入 50 μg 蛋白,在 100℃环境中加热 5 min 有助于蛋白发生变性。凝胶电泳、转膜、取膜,4℃环境下在 5%脱脂牛奶中固定、封闭,处理时间 1 h,将一抗使用 0.05%~0.10% TBST 给予稀释(Bax、Bcl-xl 一抗为 1:1 000),4℃孵育过夜保存,之后使用 0.05%~0.10% TBST 洗膜,3 次,每次

5 min,二抗被 0.05% ~ 0.10% TBST 稀释(1:10 000),摇动孵育时间 1 h,再次采用 TBST 连续洗膜 3 次,处理时间 5 min。DAB 显色,定量分析蛋白表达情况。以 GAPDH 为内参,目的蛋白与内参的比值为其相对表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析处理。符合正态性和方差齐性的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠氧化应激的影响 如表 1 所示,依正常组、miR-499-5p 上调组、模型组、scramble-NC 组之序,CK、MDA、MPO 水平递升,SOD 水平递降(P 均 < 0.01),且各组间两两比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

2.2 miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠主动脉病理变化的影响 如图 1 所示,正常组血管壁结构保持完整,分界较为清晰,在管腔面内膜中有大量的内

皮细胞覆盖,内皮、平滑肌细胞排列较整齐;模型组、scramble-NC 组血管壁增厚,有迁移平滑肌细胞,平滑肌细胞排列紊乱,增生;miR-499-5p 上调组情况较模型组及 scramble-NC 组改善。

2.3 miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠血管炎症因子水平的影响 如表 2 所示,依正常组、miR-499-5p 上调组、模型组、scramble-NC 组之序,IL-1 β 、TNF- α 水平递升,IL-10 水平递降(P 均 < 0.01),且各组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

2.4 miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠心肌细胞凋亡的影响 如表 3 所示,依正常组、miR-499-5p 上调组、模型组、scramble-NC 组之序,心肌细胞凋亡率递升($P < 0.01$),且各组间两两比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。图 2 所示,正常组细胞核染色呈蓝色,细胞大小一致;模型组和 scramble-NC 组凋亡的细胞核染色呈棕色,细胞形态、大小不规则;miR-499-5p 上调组凋亡的细胞数量减少,细胞形态、大小均规则。

2.5 miR-499-5p 上调对动脉粥样硬化大鼠心肌细

表 1 各组大鼠氧化应激指标比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	CK (U/L)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD ($\times 10^3$ U/L)	MPO (U/g)
正常组	0.92 $\pm$ 0.30	2.46 $\pm$ 0.82	183.45 $\pm$ 26.62	0.02 $\pm$ 0.00
miR-499-5p 上调组	1.15 $\pm$ 0.10 ^{abc}	6.60 $\pm$ 1.14 ^{abc}	162.22 $\pm$ 20.12 ^{abc}	0.10 $\pm$ 0.03 ^{abc}
模型组	1.40 $\pm$ 0.42 ^a	9.43 $\pm$ 2.21 ^a	133.35 $\pm$ 30.71 ^a	0.17 $\pm$ 0.05 ^a
scramble-NC 组	1.58 $\pm$ 0.26 ^{ab}	9.89 $\pm$ 3.17 ^{ab}	125.57 $\pm$ 10.11 ^{ab}	0.19 $\pm$ 0.04 ^{ab}
<i>F</i> 值	9.677	27.599	13.199	47.467
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与 scramble-NC 组相比,^c $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠血管炎症因子水平比较 ($n = 10, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	TNF- α	IL-10
正常组	11.26 $\pm$ 2.15	10.68 $\pm$ 1.29	45.62 $\pm$ 4.44
miR-499-5p 上调组	18.69 $\pm$ 4.47 ^{abc}	20.26 $\pm$ 3.39 ^{abc}	28.86 $\pm$ 5.57 ^{abc}
模型组	25.68 $\pm$ 5.39 ^a	30.22 $\pm$ 5.03 ^a	12.26 $\pm$ 1.75 ^a
scramble-NC 组	28.82 $\pm$ 8.81 ^{ab}	38.44 $\pm$ 10.16 ^{ab}	10.35 $\pm$ 3.66 ^{ab}
<i>F</i> 值	18.609	40.972	20.075
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

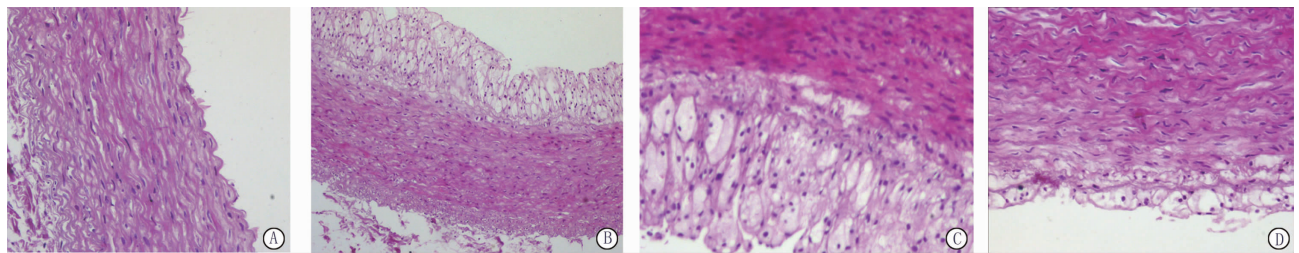
注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与 scramble-NC 组相比,^c $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠心肌细胞凋亡率及 Bax、Bcl-xl

蛋白表达水平比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

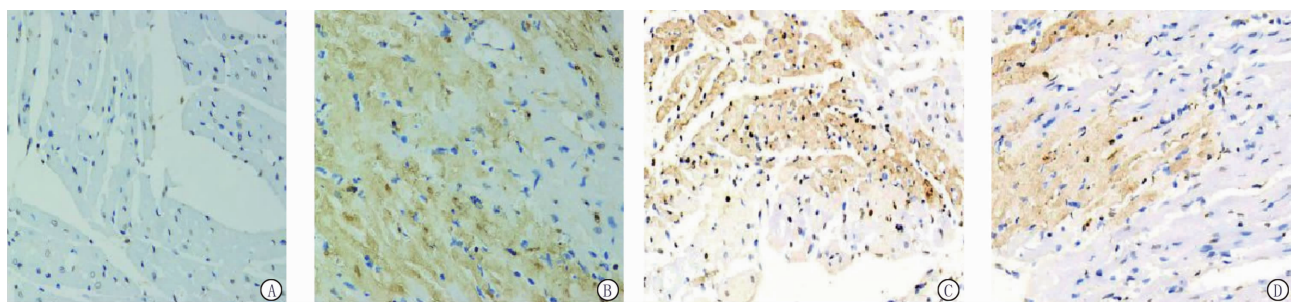
组别	凋亡率 (%)	Bax	Bcl-xl
正常组	20.10 $\pm$ 0.50	0.03 $\pm$ 0.01	0.92 $\pm$ 0.13
miR-499-5p 上调组	30.50 $\pm$ 1.50 ^{abc}	0.63 $\pm$ 0.15 ^{abc}	0.78 $\pm$ 0.16 ^{abc}
模型组	48.00 $\pm$ 5.00 ^a	0.72 $\pm$ 0.11 ^a	0.48 $\pm$ 0.06 ^a
scramble-NC 组	50.80 $\pm$ 6.50 ^{ab}	0.80 $\pm$ 0.09 ^{ab}	0.40 $\pm$ 0.05 ^{ab}
<i>F</i> 值	122.114	114.672	49.684
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与 scramble-NC 组相比,^c $P < 0.05$ 。



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为 scramble-NC 组;D 为 miR-499-5p 上调组。

图 1 各组大鼠主动脉病理图(HE 染色, $\times 100$)



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为 scramble-NC 组;D 为 miR-499-5p 上调组。

图 2 各组大鼠心肌细胞凋亡阳性细胞染色图(TUNEL 染色, $\times 200$)

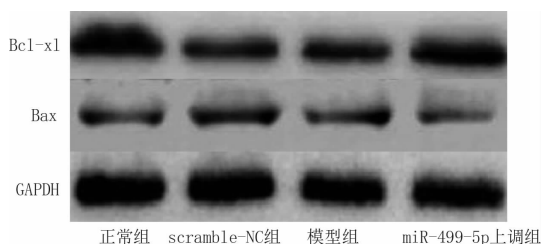


图 3 各组大鼠 Bax、Bcl-xl 蛋白表达比较(WB 图)

胞凋亡相关蛋白的影响 如表 3 和图 3 所示,依正常组、miR-499-5p 上调组、模型组、scramble-NC 组之序, Bax 蛋白表达水平递升, Bcl-xl 蛋白表达水平递降 (P 均 < 0.01), 且各组间两两比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

3 讨论

动脉粥样硬化患者具有较高的病残率和死亡率, 其靶血管主要的病理特征是血管平滑肌细胞不断增生, 粥样硬化斑块逐渐形成^[6-7], 从而威胁患者健康。维生素 D₃ 会损害大鼠动脉壁的完整性, 增加其内皮通透性, 有助于脂质在血管壁沉积; 也有研究认为, 维生素 D₃ 会促进动脉壁发生钙超载, 从而加速动脉粥样硬化形成^[8-9]。因此采用维生素 D₃ 联合应用高脂饲料喂养可建立理想的动脉粥样硬化模型。

MDA 属于一种脂质过氧化物, 其水平的高低决定着氧自由基产生对机体组织带来的损伤情况; SOD 作为超氧阴离子自由基清除酶, 有助于维持机体氧化和抗氧化的平衡, 检测 SOD 活性, 能反映机体自由基清除能力, 以及抗脂质过氧化作用等^[10-12]。孙晓旭等^[13]研究指出, 在动脉粥样硬化大鼠中 CK 活性较高, 在心肌组织中发现肌丝溶解, 细胞核固缩, 染色质边集化, 证实动脉粥样硬化会引起心肌损伤, 导致心肌细胞凋亡。本研究结果显示, 模型组、scramble-NC 组、miR-499-5p 上调组较对照组 CK、MDA、MPO 水平升高, SOD 水平降低, 说明动脉粥样硬化发生会伴随氧化应激反应的发生, 与郭津等^[14]研究结果一致。并且 miR-499-5p 上调组较模型组和阴性对照 scram-

ble-NC 组的 CK、MDA、MPO 水平降低, SOD 水平升高, 提示 miR-499-5p 上调能改善动脉粥样硬化大鼠氧化应激反应, 从而抑制动脉粥样硬化的发展。

动脉粥样硬化病变过程也是一个慢性炎症病变过程, 其中巨噬细胞是重要的炎症反应参与者, 可产生炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 以及脂类介质, 而参与斑块炎症反应; 产生的活性氧会导致组织损伤^[15-16]。也有研究指出, 一部分修复性巨噬细胞可吞噬、清除死亡细胞以及受损组织, 分泌 IL-10、TGF- β 和细胞外基质, 促使炎症消退, 逆转粥样硬化斑块^[17-18]。本研究中, 模型组、scramble-NC 组、miR-499-5p 上调组较正常组 IL-1 β 、TNF- α 水平升高, IL-10 水平降低, 其中 miR-499-5p 上调组较模型组、scramble-NC 组 IL-1 β 、TNF- α 水平降低, IL-10 水平升高, 说明 miR-499-5p 的上调能够抑制血管中的炎症反应。

miR-499-5p 是肌肉特异性 miRNA, 其特点是在进化上具有高度保守性, 在心室中显示高表达^[19]。在体内和体外实验研究中, 缺血、缺氧以及氧化应激, 均会导致心肌组织、细胞中 miR-499 表达异常^[20]。伍学翠等^[21]研究指出, miRNA-499 通过调控磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) mRNA 表达以及刺激丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 磷酸化活性, 参与抗缺血-再灌注心肌损伤过程。本研究数据显示, 模型组、scramble-NC 组、miR-499-5p 上调组较正常组心肌细胞凋亡率升高, 其中 miR-499-5p 上调组心肌细胞较模型组、scramble-NC 组凋亡率降低, 说明 miR-499-5p 上调能抑制心肌细胞凋亡, 对心脏起到保护作用。Bcl-xl 属于凋亡抑制基因, Bax 是一种促凋亡基因, 参与细胞凋亡过程^[22]。本研究中, miR-499-5p 上调组较模型组、scramble-NC 组 Bax 蛋白表达降低, Bcl-xl 蛋白表达升高, 提示 miR-499-5p 上调可能通过调控 Bax、Bcl-xl 蛋白表达, 从而抑制心肌细胞凋亡。

综上所述, miR-499-5p 上调可能改善动脉粥样硬化大鼠氧化应激、血管炎症反应, 从而抑制动脉粥

样硬化发展,通过调控 Bax、Bcl-xl 蛋白表达,抑制心肌细胞凋亡。

参考文献

- [1] 窦曼曼,陈盈,马迪,等. 动脉粥样硬化易损斑块相关通路研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2019,36(1):95-96.
- [2] 黄鹏,徐瑞,娄小倩,等. 动脉粥样硬化中 circRNA-miRNA-mRNA 的内源竞争 RNA 机制[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(11):2098-2102.
- [3] 黄雪云,李七一,严士海,等. 冠心平对动脉粥样硬化 ApoE^{-/-}小鼠 ox-LDL、LoX-1 蛋白及 mRNA、ICAM-1、ELAM-1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(15):3725-3729.
- [4] 吴丽梦,李恩,周小翠,等. miR-499-5p 干预对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2018,53(5):614-618.
- [5] 王途,孙晓旭,陈龙,等. Urantide 对动脉粥样硬化大鼠胸主动脉组织中 c-Jun 氨基末端激酶表达的影响及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2019,45(4):813-818,前插3,后插1.
- [6] Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, et al. Nutrition and atherosclerosis[J]. Arch Med Res,2015,46(5):408-426.
- [7] 刘爽,赵雪. 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 与动脉粥样硬化性疾病的研究进展[J]. 中国临床研究,2020,33(2):249-251,254.
- [8] 肖玉鹏,杨季萍,胡桑,等. 维生素 D₃ 水平及总抗氧化能力与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 重庆医学,2016,45(13):1759-1760,1763.
- [9] 张安邦,黄昕,李令根,等. 复合方法制备 SD 大鼠动脉粥样硬化模型[J]. 中国中西医结合外科杂志,2015,21(3):282-285.
- [10] 刘淑玲,蔡海荣,陈燕虹,等. 红花黄色素对动脉粥样硬化大鼠内皮功能、炎症反应、氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(18):4585-4588.
- [11] 杨峥,许颖波,王献红,等. 阿托伐他汀对血脂异常大鼠血管内皮功能及氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(10):2484-2487.
- [12] 陈小容,张波,潘飞豹,等. 强化阿托伐他汀对缺血性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血脂及 hs-CRP 的影响[J]. 中国临床研究,2018,31(5):659-662.
- [13] 孙晓旭,王途,崔海鹏,等. Urantide 对动脉粥样硬化大鼠血钙、血脂和心肌酶学指标的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2019,45(2):331-335,后插4.
- [14] 郭津,顾镜月,王鲁川,等. 动脉粥样硬化大鼠心肌梗死时钙感受体表达的变化及其作用机制[J]. 现代生物医学进展,2016,16(24):4631-4635,4679.
- [15] 孙燕,关秀茹. TFEB 通过自噬调节动脉粥样硬化发生发展的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2019,42(3):320-323.
- [16] 王嘉宜,杜文婷,顾耘. 巨噬细胞自噬与动脉粥样硬化的关系及相关中药研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(11):1515-1519.
- [17] 周丽程,刘先发,李强,等. 小檗碱联合辛伐他汀对动脉粥样硬化模型大鼠的抗动脉粥样硬化作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2019,45(4):849-854,后插2-后插3.
- [18] 杨兵,林爱琴,罗晓华,等. 不同严重程度冠心病患者外周血 Treg 和 Th17 细胞的测定[J]. 郑州大学学报(医学版),2018,53(5):658-661.
- [19] Ding W, Li M, Sun T, et al. A polymorphism rs3746444 within the pre-miR-499 alters the maturation of miR-499-5p and its antiapoptotic function[J]. J Cell Mol Med,2018,22(11):5418-5428.
- [20] 薛雨晨,薛晓梅,何斌. 微小 RNA-133a 和微小 RNA-499a-5p 在脓毒性心肌病中的诊断和预后价值[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2019,40(8):759-764.
- [21] 伍学翠,赵云,李聪,等. miRNA 在异丙肾上腺素诱导大鼠心肌肥厚中的表达及生物信息学分析[J]. 中国应用生理学杂志,2019,35(5):476-480.
- [22] Yang MY, Wang YB, Han B, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 slows down the progression of atherosclerosis via attenuation of ER stress and apoptosis in smooth muscle cells[J]. Acta Pharmacol Sin,2018,39(1):48-58.

收稿日期:2020-03-19 修回日期:2020-05-10 编辑:王海琴