

慢性心力衰竭患者血清 miR-122 和 miR-558 水平表达与 心功能及心率变异性的相关性研究

林艳¹, 但汉良¹, 余扬¹, 高鹏¹, 黄继良¹, 白杨² (1. 武汉市东西湖区人民医院心血管内科, 武汉 430040;
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 武汉 430030)

摘要: 目的 探讨慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者血清微小 RNA-122 (miR-122) 和微小 RNA-558 (miR-558) 水平表达与心功能及心率变异性的关系。方法 收集 2019 年 1 月~2022 年 1 月武汉市东西湖区人民医院收治的 100 例慢性心力衰竭患者作为研究组, 同期在该院进行体检的健康者 100 例作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测两组血清 miR-122 和 miR-558 表达水平; 比较两组心率变异性指标及心功能指标; 采用 Pearson 法分析慢性心力衰竭患者血清 miR-122, miR-558 表达水平与心率变异性指标、心功能指标的相关性; 用 Logistic 回归分析影响慢性心力衰竭的危险因素。结果 与对照组相比, 慢性心力衰竭患者血清 miR-122 (0.86 ± 0.19 vs 1.07 ± 0.16) 及心率变异性指标、左室射血分数 (LVEF) 均明显降低 ($t=3.844 \sim 15.448$), miR-558 (1.28 ± 0.27 vs 1.02 ± 0.12) 表达水平及左室舒张末期容积指数 (LVEDVI)、左室收缩末期容积指数 (LVESVI) 均明显升高 ($t=6.794 \sim 9.358$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 不同心功能分级 I, II 级组患者血清 miR-122 (1.19 ± 0.23 , 1.04 ± 0.21) 表达水平显著高于 III, IV 级组 (0.68 ± 0.16 , 0.53 ± 0.15), miR-558 (0.93 ± 0.24 , 1.21 ± 0.26) 表达水平显著低于 III, IV 级组 (1.42 ± 0.27 , 1.64 ± 0.29), 差异具有统计学意义 ($q_{\text{miR-122}}=3.751 \sim 14.568$, $q_{\text{miR-558}}=3.929 \sim 11.194$, 均 $P < 0.05$)。慢性心力衰竭患者血清 miR-122 与心率变异性指标、LVEF 均呈正相关性 ($r=0.337 \sim 0.573$), 与 LVEDVI, LVESVI 呈负相关性 ($r=-0.385$, -0.323), 血清 miR-558 与心率变异性指标、LVEF 均呈负相关性 ($r=-0.646 \sim -0.246$), 与 LVEDVI, LVESVI 呈正相关性 ($r=0.528$, 0.547); 血清 miR-122 [OR(95%CI)= $0.528(0.328 \sim 0.850)$], miR-558 [OR(95%CI)= $2.845(1.364 \sim 5.933)$] 是慢性心力衰竭的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 慢性心力衰竭患者血清 miR-122, miR-558 表达水平与心功能、心率变异性密切相关, 且血清 miR-122 和 miR-558 是慢性心力衰竭的影响因素。

关键词: 慢性心力衰竭; 微小 RNA-122; 微小 RNA-558; 心功能; 心率变异性

中图分类号: R541.6; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-037-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.006

Correlation between Serum miR-122 and miR-558 Levels and Cardiac Function and Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure

LIN Yan¹, DAN Hanliang¹, YU Yang¹, GAO Peng¹, HUANG Jiliang¹, BAI Yang² (1. Department of Cardiovascular Medicine, Wuhan Dongxihu District People's Hospital, Wuhan 430040, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum microRNA (miR) -122 and microRNA (miR) -558 levels and cardiac function and heart rate variability in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 100 patients with chronic heart failure who were hospitalized in Wuhan Dongxihu District People's Hospital from January 2019 to January 2022 were regarded as the study group, and 100 healthy individuals who underwent physical examinations in the hospital during the same period served as the control group. The real-time fluorescence quantitative PCR method was applied to detect the expression levels of serum miR-122 and miR-558 in two groups. The heart rate variability and cardiac function indicators of the two groups were compared. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum miR-122 and miR-558 expression levels, and heart rate variability and cardiac function indicators in patients with chronic heart failure. Logistic regression was applied to analyze the risk factors affecting chronic heart failure. **Results** Compared with the control group, the serum miR-122 (0.86 ± 0.19 vs 1.07 ± 0.16), heart rate variability indicators, and left ventricular ejection fraction (LVEF) of patients with chronic heart failure were decreased ($t=3.844 \sim 15.448$), and the expression level of miR-558 (1.28 ± 0.27 vs 1.02 ± 0.12) and left

作者简介: 林艳 (1986-), 女, 主治医师, 研究方向: 慢性心力衰竭, E-mail: loiii67@163.com。

通讯作者: 白杨 (1984-), 男, 主治医师, 研究方向: 慢性心力衰竭, E-mail: lbyby23@126.com。

ventricular end diastolic volume index (LVEDVI), left ventricular end systolic volume index (LVESVI) were increased ($t=6.794 \sim 9.358$), and the differences were statistically significant(all $P<0.05$). The expression level of serum miR-122 ($1.19 \pm 0.23, 1.04 \pm 0.21$) in patients with functional grades I to II was higher than that in patients with grades III to IV ($0.68 \pm 0.16, 0.53 \pm 0.15$), while the expression level of miR-558 ($0.93 \pm 0.24, 1.21 \pm 0.26$) was lower than that in patients with grade III-IV ($1.42 \pm 0.27, 1.64 \pm 0.29$), with significant differences ($q_{\text{miR-122}}=3.751\sim 14.568, q_{\text{miR-558}}=3.929\sim 11.194$, all $P<0.05$). The serum miR-122 level in patients with chronic heart failure was positively correlated with heart rate variability indicators and LVEF ($r=0.337 \sim 0.573$), but negatively correlated with LVEDVI and LVESVI ($r=-0.385, -0.323$). Serum miR-558 was negatively correlated with heart rate variability indicators and LVEF ($r=-0.646 \sim -0.246$), but positively correlated with LVEDVI and LVESVI ($r=0.528, 0.547$). Serum miR-122 [OR (95%CI) = 0.528 (0.328 ~ 0.850)] and miR-558 [OR (95%CI) = 2.845 (1.364~5.933)] were influencing factors for chronic heart failure ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miR-122 and miR-558 in patients with chronic heart failure were closely related to heart rate variability and cardiac function, indicating that serum miR-122 and miR-558 may be influencing factors of chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure; micro RNA-122; micro RNA-558; cardiac function; heart rate variability

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一个全球性问题, 影响至少 2 600 万人, 其中将近 80% 的患者需入院接受治疗, 且预后较差, 其患病率随着年龄的增长呈逐年递增趋势^[1-3]。随着慢性心力衰竭的反复加重, 心功能逐渐下降, 严重影响患者生活质量。心脏中的神经系统相互作用可调节心率变异性, 而心率变异性能够作为神经系统疾病预后的诊断指标及心血管风险的标志物, 为降低患者死亡率、改善患者生活质量提供一定的参考价值^[4]。心率变异性 and 心功能指标作为心血管疾病评估风险的预测指标成为临床上研究的重点^[5-6]。因此, 在临床中寻找相关特异性指标用于判断患者发生慢性心力衰竭疾病, 对延长患者生命有重要意义。微小 RNA (microRNA, miR) -122 是一种完全保守的肝脏特异性 miRNA, 对维持肝稳态至关重要^[7], miR-122 是纤维化发生、心血管损伤和功能障碍的关键标志, 而心血管纤维化是心力衰竭的重要病因, miR-122 可能是纤维化患者心血管损伤和心力衰竭较敏感的预测指标^[8-9]。miRNA 在心血管相关疾病中起着关键作用, 微小 RNA (microRNA, miR) -558 在心肌细胞中发挥重要作用, 可能影响心力衰竭的发展进程^[10-11]。目前, 血清 miR-122, miR-558 在慢性心力衰竭患者中的研究较少。因此, 本研究通过检测慢性心力衰竭患者血清 miR-122, miR-558 表达水平变化, 探究其与心功能及心率变异性的关系, 以期为患者早期诊断提供重要参考理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 1 月 ~ 2022 年 1 月武汉市东西湖区人民医院收治的 100 例慢性心力衰竭患者作为研究组, 男性 52 例, 女性 48 例, 年龄 55.45 ± 6.23 岁, 体质量指数 (body mass index, BMI) $22.59 \pm 2.12 \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准: ①均符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南 (实践版·2019)》^[12] 中

的诊断标准; ②研究对象本人详知此项研究内容, 临床资料完整, 患者及家属均知情并自愿签署同意书; ③患者认知功能正常、配合研究人员者; ④患者入院前未进行过相关方面的治疗。排除标准: ①伴有其他部位恶性肿瘤者; ②伴有肝、肾或其他脏器功能严重损伤者; ③以往有心脏手术病史; ④并发心肌梗死、急性心包炎、稳定型心绞痛等心脏疾病者; ⑤研究对象临床资料不完整; ⑥伴有精神疾病障碍、认知障碍者。同期在本院进行体检的健康者 100 例作为对照组, 男性 53 例, 女性 47 例, 年龄 45~65 岁, BMI $22.75 \pm 2.26 \text{ kg/m}^2$ 。收集整理慢性心力衰竭患者和体检的健康者年龄、性别、BMI 等一般资料经比较, 差异均无统计学意义 ($t/\chi^2=1.402, 0.020, 0.270$, 均 $P > 0.05$)。本研究获得武汉市东西湖区人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 仪器 (美国 ABI 公司, 型号 7500), Trizol 试剂 (上海文韧生物科技有限公司, 货号 GK20008), 逆转录试剂 (德国 Qiagen 公司, 货号 BL699A), SYBR Green Master Mix (北京伊塔生物科技有限公司, 货号 A25742), 动态心电图系统型动态记录分析仪 (康泰医学系统秦皇岛股份有限公司, 型号 TLC6000)。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-122 和 miR-558 表达水平: 采集两组空腹静脉血 5 ml, 以 3 500 r/min 离心 10min 后, 留取上清液置于 -80°C 冰箱保存待测。按照 Trizol 试剂操作步骤分离提取血清总 RNA, 按逆转录试剂盒操作步骤逆转录合成 cDNA, 用 qRT-PCR 仪检测血清 miR-122 和 miR-558 相对表达水平, 内参均为 U6, 引物序列见表 1。反应体系共 20 μl : cDNA (50 ng/ μl) 2 μl , SYBR Green Master Mix (2 \times) 10 μl , PCR 上下游引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 各 0.5 μl , 加 ddH₂O 至 20 μl 。

使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法 (Ct 为循环阈值) 计算目的基因 miR-122 和 miR-558 的相对表达量。

表 1 引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-122	5'-TGGAGTGTGACAATGGTG-3'	5'-GTCAGGGTCCGAGG-3'
miR-558	5'-GTATGAGTGAGCTGCTGTAC-3'	5'-CTCAACTGGTGTCTGGAG-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3'

1.3.2 动态心电图检查: 采用动态心电图系统型动态记录分析仪进行连续监测时长为 24h 心电图, 计算机消除心电干扰信号同时经人工滤除杂波, 利用计算机算法系统自动分析、计算心电图监测所得心率变异性指标数据。心率变异性指标包括: 24h 内正常窦性心率 R-R 间期标准差 (standard deviation of normal to normal R-R intervals, SDNN), 24h 内每 5 min 正常 R-R 间期平均值的标准差 (standard deviation of the averages of 5-minute RR intervals, SDANN); 24h 内每 5 min 正常 R-R 间期标准差的平均值 (standard deviation of normal to normal R-R intervals Index, SDNNI), 相邻的正常 R-R 间期差值的均方根值 (root mean square of successive RR interval differences, RMSSD); 24h 正常 R-R 间期标准差 ≥ 50 ms 的个数所占全部的百分比 (percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms, PNN50)。

1.3.3 心功能指标的测定: 采用海信 HD35T 型彩色多普勒超声, 嘱咐患者保持平卧位, 设置好探头频率后, 对其心脏进行扫描测定心功能指标。左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期容积指数 (left ventricularend-diastolic volume index, LVEDVI)、左室收缩末期容积指数 (left ventricularend-systolic volume index, LVESVI) 等心功能指标。采用美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级评估研

究组的整体心功能状态, 分为 I ~ IV 级, 其中 I ~ IV 级随分级增加, 患者心脏功能下降, III ~ IV 级为重度心功能下降, 并将其研究组分为 I 级组 ($n=18$)、II 级组 ($n=32$)、III 级组 ($n=33$) 和 IV 级组 ($n=17$)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理, 计数资料 (性别) 以 n (%) 表示, 采用 χ^2 检验进行组间计数资料比较; 计量资料 (年龄、BMI, 血清 miR-122, miR-558 表达水平以及心率变异性指标、心功能指标) 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验进行组间计量资料比较; 多组间比较采用单因素方差分析 (进一步两两比较采用 SNK- q 检验); 采用 Pearson 法分析相关性; Logistic 回归分析慢性心力衰竭的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-122, miR-558 表达水平比较 与对照组相比, 慢性心力衰竭患者血清 miR-122 明显降低 (0.86 ± 0.19 vs 1.07 ± 0.16), miR-558 表达水平明显升高 (1.28 ± 0.27 vs 1.02 ± 0.12), 差异具有统计学意义 ($t=8.454, 8.800$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 不同心功能分级组血清 miR-122, miR-558 表达水平 见表 2。不同心功能分级 I ~ IV 级组患者血清 miR-122 表达水平依次降低, miR-558 表达水平依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=57.744, 24.467$, 均 $P < 0.05$)。

表 2 不同心功能分级组血清 miR-122, miR-558 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	I 级组	II 级组	III 级组	IV 级组	I vs II		I vs III		I vs IV		II vs III		II vs IV		III vs IV	
					q	P	q	P	q	P	q	P	q	P	q	P
miR-122	1.19 ± 0.23	1.04 ± 0.21	0.68 ± 0.16	0.53 ± 0.15	3.800	0.042	12.990	0.001	14.568	0.001	10.832	0.001	12.185	0.001	3.751	0.046
miR-558	0.93 ± 0.24	1.21 ± 0.26	1.42 ± 0.27	1.64 ± 0.29	5.067	0.003	8.917	0.001	11.194	0.001	4.513	0.001	7.640	0.001	3.929	0.033

2.3 两组心率变异性指标比较 见表 3。研究组心率变异性指标 SDNN, SDANN, SDNNI, RMSSD, PNN50 均显著低于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.4 两组心功能指标比较 研究组心功能指标 LVEF ($46.68\% \pm 8.07\%$) 显著低于对照组 ($67.23\% \pm 10.06\%$), 而 LVEDVI (85.43 ± 14.08 ml/m²), LVESVI (41.28 ± 7.52 ml/m²) 均显著高于

对照组 (72.34 ± 13.15 ml/m², 32.37 ± 5.84 ml/m²), 差异具有统计学意义 ($t=15.448, 6.794, 9.358$, 均 $P < 0.05$)。

2.5 慢性心力衰竭患者血清 miR-122, miR-558 表达水平与心率变异性指标的相关性 见表 4。经 Pearson 相关分析慢性心力衰竭患者血清 miR-122 与心率变异性指标、LVEF 均呈正相关, 与 LVEDVI, LVESVI 呈负相关性; 血清 miR-

558 与心率变异性指标、LVEF 均呈负相关性, 与 LVEDVI, LVESVI 呈正相关性 (均 $P < 0.05$)。

表3 研究组与对照组心率变异性指标比较
($n=100, \bar{x} \pm s$)

项目	研究组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
SDNN(ms)	103.54 ± 18.26	141.29 ± 21.48	13.390	0.001
SDANN(ms)	61.35 ± 13.21	86.32 ± 17.28	11.480	0.001
SDNNI(ms)	86.28 ± 15.11	95.51 ± 18.66	3.844	0.001
RMSSD(ms)	103.23 ± 29.12	123.56 ± 33.29	4.665	0.001
PNN50(ms)	12.58 ± 4.62	20.83 ± 5.25	11.797	0.001

2.6 Logistic 回归分析影响慢性心力衰竭的相关因素 见表5。以是否发生慢性心力衰竭为因变量(发生=1, 未发生=0), 血清 miR-122, miR-558 为自变量(连续变量)进行 Logistic 回归分析, 结果显示,

表5 Logistic 回归分析影响慢性心力衰竭的相关因素

项目	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
miR-122	-0.639	0.243	6.908	0.009	0.528	0.328-0.850
miR-558	1.046	0.375	7.774	0.005	2.845	1.364-5.933

3 讨论

慢性心力衰竭属于复杂的临床综合征, 其病死率较高, 主要是由心肌疾病、血流动力学负荷过大等多种病因导致形成心肌损伤性疾病, 多由心脏结构性或功能性病变引起, 是各种心血管疾病的终末期阶段表现, 且会改变血液动力学, 释放炎症因子, 激活神经内分泌系统, 诱导内皮功能异常, 最终会导致充盈能力及心室泵血降低, 严重危害患者生命健康^[13-14]。随着生物分子科学技术的迅速发展, 为早期诊断慢性心力衰竭患者, 尽早得到有效治疗, 继而降低死亡率, 需尽快寻找血液标志物辅助临床诊断疾病和预测患者预后情况, 已成为临床医学研究的重点。

心率变异性被用作心脏自主神经调节的评估方法, 也可作为自主神经系统改变的灵敏生物学指标。目前, 人们越来越了解心率变异性所涉及的机制。高水平的心率变异性指数通常是健康个体有效自主神经机制的标志, 而降低的心率变异性指数通常表明自主神经系统功能障碍, 可能意味着健康受到损害^[15]。本研究结果显示, 慢性心力衰竭患者的心率变异性指标、LVEF 均显著低于对照组, 而 LVEDVI, LVESVI 显著高于对照组, 表明患者的心肌细胞受到严重损害, 可能增加慢性心力衰竭患者的死亡率。

miR-122 位于 18 号染色体上, 从 18 号染色体产生约 4.5kb 的 miR-122, 而 miR-122 靶基因 sirtuin 6 是心血管纤维化、重塑和功能障碍的重要

血清 miR-122, miR-558 是影响慢性心力衰竭的相关因素 (OR=0.528, 2.845, 均 $P < 0.05$)。

表4 血清 miR-122, miR-558 表达水平与心率变异性指标的相关系数

项目	miR-122		miR-558	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
SDNN	0.550	0.001	-0.646	0.001
SDANN	0.573	0.001	-0.593	0.001
SDNNI	0.382	0.001	-0.251	0.001
RMSSD	0.337	0.001	-0.246	0.001
PNN50	0.456	0.001	-0.544	0.001
LVEF	0.526	0.001	-0.289	0.001
LVEDVI	-0.385	0.001	0.528	0.001
LVESVI	-0.323	0.001	0.547	0.001

调节因子, 其对心血管系统产生不同甚至相反的调节作用, 并结合其靶基因以控制促炎和纤维化因子水平, 对慢性心力衰竭疾病的发展可能有一定影响^[16]。潘琼等^[17]研究表明, 慢性心力衰竭患者血清 miR-122 表达水平显著低于对照组, 且与心功能分级和心室重构存在显著相关性, 为临床医师提供有价值的参考。已有研究报道^[18], 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 组和冠心病组血清 miR-122 明显低于对照组, 并且血清 miR-122 被认为是冠心病的潜在生物标志物, miR-122 是冠心病的保护因子, NAFLD 并发冠心病的风险受到血清 miR-122 的影响, 推测血清 miR-122 表达水平可能参与慢性心力衰竭的发生、发展。本研究结果发现, 慢性心力衰竭患者血清 miR-122 明显低于对照组, 其与心率变异性指标、心功能指标均呈显著相关性, 提示血清 miR-122 与心功能、心率变异性有一定联系。血清 miR-122 是影响慢性心力衰竭的相关因素, 表明血清 miR-122 在慢性心力衰竭患者中可能扮演着重要角色, 为心力衰竭的早期诊断和预后预测提供可靠依据。

miRNA 是微小的非蛋白质编码 RNA, 人类基因中已鉴定出 2000 种以上的 miRNA, 30% 的人类基因由 miRNA 调控, 在早期的研究中已证明 miR-558 在多种肿瘤组织和心肌细胞中均呈高表达, 具有促进肿瘤和心血管疾病发生发展的作用^[19-20]。有研究表明, 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录物 1 (LncRNA MALAT1) 通过 miR-558 保护心肌

细胞免受异丙肾上腺素诱导的细胞凋亡,由此推测 miR-558 参与心肌细胞的发生、发展,在心力衰竭疾病中扮演重要角色^[21]。心肌病是导致心力衰竭发作和心功能障碍的常见遗传原因,miR-558 可导致心肌细胞和内皮细胞凋亡^[11],推测 miR-558 对慢性心力衰竭疾病发挥关键性作用。目前血清 miR-558 表达水平在慢性心力衰竭疾病中研究机制较少,以往研究推测血清 miR-558 水平异常表达可能影响慢性心力衰竭的发展进程。在本研究结果中,慢性心力衰竭患者血清 miR-558 表达水平与对照组相比明显升高,且慢性心力衰竭患者血清 miR-558 与心率变异性指标、心功能指标密切相关,血清 miR-558 是慢性心力衰竭的影响因素,表明血清 miR-558 在慢性心力衰竭的发生发展中起着关键性作用,与心功能、心率变异性紧密相关,有望成为诊断慢性心力衰竭的血清生物标志物。

综上所述,慢性心力衰竭患者血清 miR-122 表达水平显著降低,miR-558 表达水平显著升高,两者与心功能、心率变异性有着紧密的联系,是慢性心力衰竭的影响因素,为患者及早诊断出慢性心力衰竭提供一定参考依据,然而血清 miR-122, miR-558 在慢性心力衰竭中的具体发病机制仍不清楚,后续将会扩大样本量进一步探讨。

参考文献:

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. American Heart Association Council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [2] CROSS S H, KAMAL A H, TAYLOR D H J, et al. Hospice use among patients with heart failure[J]. *Cardiac Failure Review*, 2019, 5(2): 93-98.
- [3] 饶小娇, 边洋, 王彬宇, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清中胰岛素样生长因子-1 和肾损伤分子-1 表达水平变化及对预后的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(4): 324-328.
RAO Xiaojiao, BIAN Yang, WANG Binyu, et al. Changes of serum insulin-like growth factor-1 and kidney injury molecule-1 levels in elderly patients with chronic heart failure and their influence on prognosis[J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2023, 40(4): 324-328.
- [4] TIWARI R, KUMAR R, MALIK S, et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability[J]. *Current Cardiology Reviews*, 2021, 17(5): e160721189770.
- [5] CARANDINA A, RODRIGUES G D, DI FRANCESCO P, et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on cardiovascular autonomic control in health and disease[J]. *Autonomic Neuroscience*, 2021, 236: 102893.
- [6] 曹文静, 张金萍, 马建新, 等. 心率变异性临床应用的研究进展[J]. *实用心电图学杂志*, 2022, 31(2): 137-143.
CAO Wenjing, ZHANG Jinping, MA Jianxin, et al. Research progress in clinical application of heart rate variability[J]. *Journal of Practical Electrocardiology*, 2022, 31(2): 137-143.
- [7] THAKRAL S, GHOSHAL K. MiR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir[J]. *Current Gene Therapy*, 2015, 15(2): 142-150.
- [8] ZHAO Zhibo, ZHONG Li, LI Peizhi, et al. Cholesterol impairs hepatocyte lysosomal function causing M1 polarization of macrophages via exosomal miR-122-5p[J]. *Experimental Cell Research*, 2020, 387(1): 111738.
- [9] SONG Juanjuan, YANG Mei, LIU Ying, et al. MicroRNA-122 aggravates angiotensin II-mediated apoptosis and autophagy imbalance in rat aortic adventitial fibroblasts via the modulation of SIRT6-labela-ACE2 signaling[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 883: 173374.
- [10] KHAWALED S, SUH S S, ABDEEN S K, et al. WWOX inhibits metastasis of triple-negative breast cancer cells via modulation of miRNAs[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(8): 1784-1798.
- [11] MANSUETO G, BENINCASA G, DELLA MURAN, et al. Epigenetic-sensitive liquid biomarkers and personalised therapy in advanced heart failure: a focus on cell-free DNA and microRNAs[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2020, 73(9): 535-543.
- [12] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 948-956.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic heart failure: practice version (2019)[J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2019, 18(10): 948-956.
- [13] 杨婷, 赵茜茜, 褚杰, 等. 慢性心力衰竭患者血清 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 水平表达与疾病严重程度相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 139-142, 175.
YANG Ting, ZHAO Qianqian, CHU Jie, et al. Study on the correlation between the expression of serum MCP-3, NRG-1 β and CF6 levels in patients with chronic heart failure and the severity of the disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 139-142, 175.
- [14] 沈燕, 季征寰, 朱希茜. 慢性心力衰竭患者心电平面 QRS-T 夹角、心率变异性与心肌重构的关系分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(6): 651-654.
SHEN Yan, JI Zhenghuan, ZHU Xiqian. Relationship between QRS-T angle, heart rate variability and myocardial remodeling in patients with chronic heart failure[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2023, 22(6): 651-654. (下转第 114 页)

- [9] 吉宏明, 胡昌辰, 张刚利, 等. 简易精神状态检查表在胶质瘤患者认知功能评价中的初步应用 [J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(5): 311-312, 315.
JI Hongming, HU Changchen, ZHANG Gangli, et al. Preliminary application of MMSE cognitive assessment in the patients with glioma[J]. Cancer Research and Clinic, 2012, 24(5): 311-312, 315.
- [10] HOBERT M A, HOFMANN W, BARTSH T, et al. Vaskulär bedingte Demenzen erkennen und behandeln [Diagnosis and treatment of vascular dementia][J]. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 2020, 53(7):687-698.
- [11] JIANG Pan, CHEN Lei, SUN Jing, et al. Chotosan ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia via activating the Nrf2-mediated antioxidant pathway[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2019, 139(2): 105-111.
- [12] WANG Liqiu, LIU Tao, YANG Shuai, et al. Author correction: Perfluoroalkyl substance pollutants activate the innate immune system through the AIM2 inflammasome[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 5667.
- [13] 刘懿, 贺晓婵, 王亚荣, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 AIM2 和 LTB4 水平表达及与预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(4): 22-26, 172.
LIU Yi, HE Xiaochan, WANG Yarong, et al. Study on the expression levels of serum AIM2 and LTB4 in patients with acute ischemic stroke and their correlation with prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(4): 22-26, 172.
- [14] FUKUDA K, OKAMURA K, RIDING R L, et al. AIM2 regulates anti-tumor immunity and is a viable therapeutic target for melanoma[J]. Journal of Experimental Medicine, 2021, 218(9): e20200962.
- [15] ZHOU Zheng, LI Cong, BAO Tianyi, et al. Exosome-shuttled miR-672-5p from anti-inflammatory microglia repair traumatic spinal cord injury by inhibiting AIM2/ASC/caspase-1 signaling pathway mediated neuronal pyroptosis[J]. Journal of Neurotrauma, 2022, 39(15/16): 1057-1074.
- [16] POH L, RAZAK S M B A, LIM H M, et al. AIM2 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic death in the cerebellum following chronic hypoperfusion[J]. Experimental Neurology, 2021, 346: 113856.
- [17] KO Y A, BILLHEIMER J T, LYSENKO N N, et al. ApoJ/clusterin concentrations are determinants of cerebrospinal fluid cholesterol efflux capacity and reduced levels are associated with Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Research & Therapy, 2022, 14(1): 194.
- [18] MIRON J, PICARD C, LABONTÉ A, et al. MSR1 and NEP are correlated with Alzheimer's disease amyloid pathology and apolipoprotein alterations[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2022, 86(1): 283-296.
- [19] 楚长彪, 蔡慧敏, 贾龙飞. 血浆载脂蛋白 J 对阿尔茨海默病的诊断价值 [J]. 中国医刊, 2023, 58(7): 719-722.
CHU Changbiao, CAI Huimin, JIA Longfei. The diagnostic value of plasma apolipoprotein J for Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Medicine, 2023, 58(7): 719-722.

收稿日期: 2023-09-04

修回日期: 2023-12-16

(上接第 41 页)

- [15] CATAI A M, PASTRE C M, GODOY M F D, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures[J]. Brazilian Journal of Physical Therapy, 2020, 24(2): 91-102.
- [16] LIU Ying, SONG Jiawei, LIN Jianyu, et al. Roles of microRNA-122 in cardiovascular fibrosis and related diseases[J]. Cardiovascular Toxicology, 2020, 20(5): 463-473.
- [17] 潘琼, 徐梅华. 慢性心衰患者血清外泌体 miR-122 和 miR-208a 水平与血清 NT-proBNP, 心功能分级和心室重构的相关性 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2024, 45(1):104-108.
PAN Qiong, XU Meihua. Correlation of serum exosomal miR-122 and miR-208a levels with serum NT-proBNP, cardiac function classification, and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure[J]. Medical Journal of Wuhan University (Medical Science Edition), 2024, 45(1):104-108.
- [18] 刘治智, 李巍. 血清外泌体 miR-122 与非酒精性脂肪性肝病合并冠心病的关系研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(1): 31-34.
LIU Zhizhi, LI Wei. Serum level of exosomal miR-122 in nonalcoholic fatty liver disease complicated with coronary heart disease[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2023, 33(1): 31-34.
- [19] 仲晨, 朱勤. miR-558 靶向 TNFAIP1 调控肝癌的生长 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2019, 39(8): 1172-1176.
ZHONG Chen, ZHU Qin. MiR-558 regulates the growth of liver cancer by targeting TNFAIP1 [J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences), 2019, 39(8): 1172-1176.
- [20] LOCK M C, TELLAM R L, DARBY J R T, et al. Identification of novel miRNAs involved in cardiac repair following infarction in fetal and adolescent sheep hearts[J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 614.
- [21] GUO Xiaoyan, WU Xiaoguang, HAN Yan, et al. LncRNA MALAT1 protects cardiomyocytes from isoproterenol-induced apoptosis through sponging miR-558 to enhance ULK1-mediated protective autophagy [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(7): 10842-10854.

收稿日期: 2023-08-02

修回日期: 2023-12-15