

· 基础研究 ·

微小RNA-17-5p通过靶向调控TP53INP1的表达对急性心肌梗死后心室重构的影响

朵杰 白洁 韩琼

【摘要】目的:探讨微小RNA (miRNA) miR-17-5p通过靶向调控肿瘤蛋白53诱导性核蛋白1 (TP53INP1)的表达对急性心肌梗死 (AMI)后心室重构的影响。**方法:**选取成年miR-17-5p^{-/-}、miR-17-5p^{+/+}和正常型SPF级昆明种小鼠各20只,采用随机数字表法分为假手术组、AMI组、miR-17-5p^{-/-}假手术组、miR-17-5p^{-/-}AMI组、miR-17-5p^{+/+}假手术组和miR-17-5p^{+/+}AMI组,每组10只,雌雄各半。构建小鼠AMI模型,采用超声心动图检测舒张末期容积指数(EDVI)、收缩末期容积指数(ESVI)和左室射血分数(LVEF),红四氮唑(TTC)染色法检测小鼠心肌梗死面积,实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测小鼠心脏组织miR-17-5p和TP53INP1 mRNA表达水平,Western blot法检测小鼠心脏组织TP53INP1蛋白表达水平。**结果:**与假手术组比较,AMI组建模后7 d和14 d的EDVI、ESVI和LVEF,建模后14 d的miR-17-5p表达水平均显著降低,建模后7 d和14 d的心肌梗死面积、建模后14 d TP53INP1 mRNA和蛋白表达水平均显著升高(P 均 <0.05);与AMI组比较,miR-17-5p^{-/-}AMI组建模后7 d和14 d的EDVI、ESVI和LVEF,建模后14 d的miR-17-5p表达水平均显著降低,建模后7 d和14 d的LVEF和心肌梗死面积、建模后14 d TP53INP1 mRNA和蛋白表达水平均显著升高,miR-17-5p^{+/+}AMI组建模后7 d和14 d的EDVI、ESVI和LVEF,建模后14 d的miR-17-5p表达水平均显著升高,建模后7 d和14 d的心肌梗死面积、建模后14 d TP53INP1 mRNA和蛋白表达水平均显著降低(P 均 <0.05);与miR-17-5p^{-/-}AMI组比较,miR-17-5p^{+/+}AMI组建模后7 d和14 d的EDVI、ESVI和LVEF,建模后14 d的miR-17-5p表达水平均显著升高,建模后7 d和14 d的心肌梗死面积、建模后14 d TP53INP1 mRNA和蛋白表达水平显著降低(P 均 <0.05);各假手术组超声心动图指标及心肌梗死面积比较差异无统计学意义。**结论:**miR-17-5p和TP53INP1与小鼠AMI后心室重构密切相关,其机制可能与miR-17-5p靶向抑制TP53INP1表达有关。

【关键词】 微小RNA-17-5p;肿瘤蛋白53诱导性核蛋白1;急性心肌梗死;心室重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.015

The effect of miR-17-5p on ventricular remodeling after acute myocardial infarction by targeting the expression of TP53INP1 DUO Jie, BAI Jie, HAN Qiong. Department of Hypertension, Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Xining 810000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of miR-17-5p on ventricular remodeling after acute myocardial infarction (AMI) by targeting the expression level of tumor protein 53-inducible nuclear protein 1 (TP53INP1). **Methods:** Twenty adult Kunming SPF mice with miR-17-5p^{-/-}, twenty with miR-17-5p^{+/+} and twenty normal SPF mice were selected and divided into six groups by random-number table as sham operation group, AMI group, miR-17-5p^{-/-} sham operation group, miR-17-5p^{-/-} AMI group, miR-17-5p^{+/+} sham operation group and miR-17-5p^{+/+} AMI group. There were 10 mice in each group, including five male and five female mice. End-diastolic volume index (EDVI), end-systolic volume index (ESVI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were detected by echocardiography, and the area of myocardial infarction in mice

was detected by TTC staining, and levels of miR-17-5p and TP53INP1 mRNA in mouse heart tissue were detected by qRT-PCR, and the protein level of TP53INP1 in heart tissue of mice was detected by western blotting. **Results:** Compared with the sham operation group, EDVI, ESVI and LVEF at 7 d and 14 d the expression level of miR-17-5p at 14 d were significantly reduced in the AMI group, but myocardial infarction area at 7 d and 14 d, and mRNA and protein expression levels of TP53INP1 at 14 d were all increased significantly (all $P < 0.05$). Compared with the AMI group, EDVI, ESVI and LVEF at 7 d and 14 d, the expression level of miR-17-5p at 14 d in miR-17-5p^{-/-} AMI group were significantly decreased, but myocardial infarction area at 7 d and 14 d, mRNA and protein expression levels of TP53INP1 at 14 d were significantly increased. In the miR-17-5p^{+/+} AMI group, EDVI, ESVI and LVEF at 7 d and 14 d, the expression level of miR-17-5p at 14 d were significantly increased, but myocardial infarction area at 7 d and 14 d, and mRNA and protein expression levels of TP53INP1 at 14 d were significantly decreased (all $P < 0.05$). Compared with miR-17-5p^{-/-} AMI group, EDVI, ESVI and LVEF at 7 d and 14 d, miR-17-5p at 14 d in the miR-17-5p^{+/+} AMI group were significantly increased, but myocardial infarction area at 7 d and 14 d, mRNA and protein expression levels of TP53INP1 at 14 d were significantly decreased (all $P < 0.05$). There was no difference in echocardiographic indexes and cardiac machine infarct area in each sham operation group ($P > 0.05$). **Conclusion:** MiR-17-5p and TP53INP1 are strongly related to ventricular remodeling after AMI in mice, which may result from the targeting of miR-17-5p to inhibit the expression of TP53INP1.

【Key words】 MiR-17-5p; Tumor protein 53-inducible nuclear protein 1; Acute myocardial infarction; Ventricular remodeling

急性心肌梗死 (AMI) 是由于冠状动脉痉挛和闭塞, 导致心肌组织缺氧、坏死的疾病^[1]。经有效治疗后, AMI 患者 1 个月内生存率可达 90%^[2], 但仍有约 40% 的患者会出现心室不良重构, 从而导致心力衰竭 (心衰)^[3]。研究发现, 高达 20% 的 AMI 患者 5 年内会发生心衰^[4]。改善心室重构对提高 AMI 患者生存率, 提升生活质量具有重要意义。微小 RNA (miRNA) 是由 18~25 个核苷酸组成的非编码小分子单链 RNA, 广泛存在于真核细胞内, 具有调节基因表达等作用, 在多种疾病的发生发展中发挥重要作用^[5]。有研究发现 miR-17-5p 可靶向肿瘤蛋白 53 诱导性核蛋白 1 (TP53INP1) mRNA 的 3'UTR 并下调其在宫颈癌细胞中的表达, 而宫颈癌细胞中 miR-17-5p 的下调可导致 TP53INP1 的高表达^[6]。目前关于 miR-17-5p 对 TP53INP1 的调控在 AMI 心室重构中的作用还未见报道。本研究通过敲除 miR-17-5p 和过表达 miR-17-5p 小鼠, 探讨 miR-17-5p 靶向 TP53INP1 对小鼠 AMI 后心室重构的影响。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

BX53 显微镜购自日本奥林巴斯公司, 小动物超声仪购自美国 Thermo Fisher 公司, 伯乐

Mini-PRO 荧光定量聚合酶链反应仪购自美国伯乐公司, LAS 4000 成像系统购自美国 GE Healthcare 公司。实时定量聚合酶链反应试剂盒购自上海优宁维生物有限公司, 蛋白定量试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; TP53INP1、 β -actin 抗体购自美国 abcam 公司。

1.2 实验动物

成年 miR-17-5p^{-/-}、miR-17-5p^{+/+} 和正常型 SPF 级昆明种小鼠, 体质量 22~25 g, 购自重庆医科大学实验动物中心, 动物生产许可证号 SCXK (渝) 2018-0001, 动物使用许可证号 SYXK (渝) 2018-0022, 动物质量合格证号 00102458。试验期间所有大鼠均饲养于清洁级动物房内 (室温 18~25℃, 相对湿度 60%~70%), 动物自由取食、饮水, 自动控制光照/黑暗交替 (12 h/12 h)。本研究已获得本院伦理委员会审查和批准, 符合动物伦理学标准要求。

1.3 动物建模及分组

选取 60 只昆明种小鼠, 根据 miR-17-5p 基因类型采用随机数字表法分为 6 组: 假手术组、AMI 组、miR-17-5p^{-/-} 假手术组、miR-17-5p^{-/-} AMI 组、miR-17-5p^{+/+} 假手术组和 miR-17-5p^{+/+} AMI 组, 每组 10 只, 雌雄各半。小鼠适应性喂养 1 周后采用 3%

水合氯醛按 1 mL/kg 腹腔注射麻醉, 在无菌条件下切开小鼠胸腔, 充分暴露小鼠心脏, 找到冠状动脉左前降支 (LAD), 采用无损伤丝线在左心耳下缘 2 mm 处结扎, 结扎后心肌发白, 动物心电图显示 II 导联 ST 段抬高, 即表示建模成功, 缝合创口。所有假手术组小鼠暴露心脏后直接缝合胸腔, 不做结扎处理^[7]。小鼠 AMI 模型建立后, 每日正常饮食, 持续 2 周。

1.4 超声心动图检测心功能情况

建模成功后 7 d 和 14 d 分别采用小动物超声仪检测各组小鼠二维超声心动图, 并根据双平面 Simpson 法^[8]计算舒张末期容积指数 (EDVI)、收缩末期容积指数 (ESVI) 和左室射血分数 (LVEF)。

1.5 心肌梗死面积测定

术后 2 周颈椎脱臼处死小鼠, 取部分小鼠心脏组织, 切片, 厚度约为 2 mm, 放入含 1% 红四氮唑 (TTC) 的 PBS 溶液中, 于 37 °C 避光孵育 20 min, 切片梗死区域显示为白色, 非梗死区显示深红色。将染色后的心脏组织放入 4% 多聚甲醛中固定 40 min, 显微镜拍照后分析梗死面积占比。心肌梗死面积 (%) = 未着色心肌面积 / 心肌片总面积 × 100%。

1.6 实时定量聚合酶链反应检测心脏组织 miR-17-5p 和 TP53INP1 mRNA 表达水平

取 0.1 g 小鼠心脏组织, 根据 RNA 提取试剂盒说明书提取小鼠心脏组织中总 RNA, 利用反转录试剂盒得到 cDNA。PCR 反应体系: SYBR Green qPCR SuperMix 16.25 μL, 特异性引物 2.0 μL, 模板 cDNA 3.25 μL, DEPC 水补足至 30 μL。反应条件为: 95 °C, 10 min; 95 °C, 10 s; 60 °C, 30 s; 70 °C, 30 s; 共 40 个循环。设置 3 个复孔, 2^{-ΔΔCT} 法计算目的 mRNA 相对表达水平。

1.7 Western blot 法检测心脏组织 TP53INP1 蛋白表达水平

取 0.1 g 小鼠心脏组织, 研磨器充分研磨后采用 RIPA 缓冲液提取蛋白, 检测蛋白浓度, 使各组浓度为 3 μg/mL。蛋白上样量 10 μL, 蛋白经十二烷基磺酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离后, 转移到硝化纤维素膜上, 将膜放在 5% 脱脂奶粉溶液中封闭 2 h, 然后加入抗 TP53INP1 抗体和抗 β-actin 抗体, 4 °C 孵育 12 h, 加入二抗, 室温孵育 2 h, LAS 4000 成像系统上显影, 计算目的蛋白相对表达水平。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析, 定量数据采用均数 ± 标准差表示, 组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 SNK-*q* 检验, *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠超声心动图结果比较

与假手术组比较, 建模后 7 d 和 14 d AMI 组 EDVI、ESVI 和 LVEF 显著降低 (*P* 均 < 0.05); 与 AMI 组比较, 建模后 7 d 和 14 d miR-17-5p^{-/-}AMI 组 EDVI、ESVI 和 LVEF 显著降低, miR-17-5p^{+/+}AMI 组 EDVI、ESVI 和 LVEF 显著升高 (*P* 均 < 0.05); 与 miR-17-5p^{-/-}AMI 组比较, 建模后 7 d 和 14 d miR-17-5p^{+/+}AMI 组 EDVI、ESVI 和 LVEF 显著升高 (*P* 均 < 0.05); 各假手术组指标比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 各组小鼠心肌梗死面积比较

与假手术组比较, AMI 组心肌梗死面积显著增加 (*P* < 0.05); 与 AMI 组比较, miR-17-5p^{-/-}AMI 组心肌梗死面积显著增加, miR-17-5p^{+/+}AMI 组心肌梗死面积显著降低 (*P* 均 < 0.05); 与 miR-17-5p^{-/-}

表 1 各组小鼠超声心动图结果比较 (*n* = 10)

组别	建模后 7 d			建模后 14 d		
	EDVI/mL · m ⁻²	ESVI/mL · m ⁻²	LVEF/%	EDVI/mL · m ⁻²	ESVI/mL · m ⁻²	LVEF/%
假手术组	67.11 ± 6.11	34.53 ± 3.52	57.17 ± 4.95	67.13 ± 6.09	34.51 ± 3.47	57.23 ± 4.15
AMI 组	55.28 ± 4.90 ⁽¹⁾	24.69 ± 2.22 ⁽¹⁾	42.42 ± 4.38 ⁽¹⁾	51.13 ± 4.72 ⁽¹⁾	21.53 ± 2.01 ⁽¹⁾	40.04 ± 4.17 ⁽¹⁾
miR-17-5p ^{-/-} 假手术组	65.97 ± 6.19	33.81 ± 3.17	56.98 ± 4.21	65.89 ± 6.13	33.72 ± 3.09	56.75 ± 4.23
miR-17-5p ^{-/-} AMI 组	45.82 ± 4.18 ⁽²⁾	20.72 ± 1.92 ⁽²⁾	36.56 ± 4.37 ⁽²⁾	41.17 ± 4.01 ⁽²⁾	18.53 ± 1.71 ⁽²⁾	34.63 ± 4.31 ⁽²⁾
miR-17-5p ^{+/+} 假手术组	66.88 ± 6.46	34.52 ± 3.16	56.84 ± 4.26	66.85 ± 6.27	34.50 ± 3.31	56.18 ± 4.35
miR-17-5p ^{+/+} AMI 组	62.48 ± 6.12 ⁽²⁾⁽³⁾	29.83 ± 2.91 ⁽²⁾⁽³⁾	49.35 ± 4.07 ⁽²⁾⁽³⁾	63.77 ± 6.20 ⁽²⁾⁽³⁾	31.13 ± 2.97 ⁽²⁾⁽³⁾	48.23 ± 4.45 ⁽²⁾⁽³⁾

注: 与假手术组比较, ⁽¹⁾ *P* < 0.05; 与 AMI 组比较, ⁽²⁾ *P* < 0.05; 与 miR-17-5p^{-/-}AMI 组比较, ⁽³⁾ *P* < 0.05

AMI 组比较, miR-17-5p^{+/+}AMI 组心肌梗死面积显著降低 ($P<0.05$); 各假手术组指标比较差异无统计学意义。见表 2、图 1。

表2 各组小鼠心肌梗死面积结果比较 ($n=10$)

组别	心肌梗死面积/%
假手术组	2.13±0.17
AMI组	38.49±4.90 ⁽¹⁾
miR-17-5p ^{-/-} 假手术组	2.31±0.18
miR-17-5p ^{-/-} AMI组	46.26±4.19 ⁽²⁾
miR-17-5p ^{+/+} 假手术组	2.18±0.20
miR-17-5p ^{+/+} AMI组	21.08±2.07 ^{(2) (3)}

注: 与假手术组比较, ⁽¹⁾ $P<0.05$; 与AMI组比较, ⁽²⁾ $P<0.05$; 与miR-17-5p^{-/-}AMI组比较, ⁽³⁾ $P<0.05$

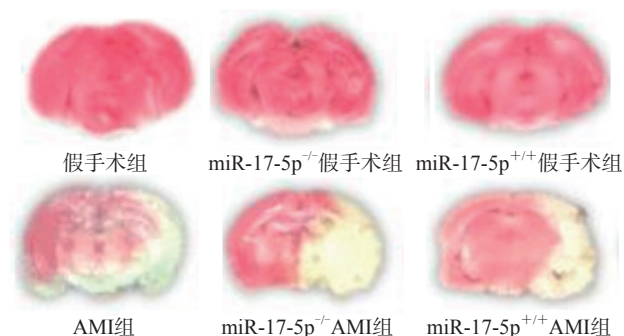


图1 TTC染色示各组小鼠心肌梗死面积 ($\times 10$)

2.3 各组小鼠miR-17-5p、TP53INP1 mRNA水平比较

与假手术组比较, AMI 组 miR-17-5p 表达水平显著降低, TP53INP1 mRNA 表达水平显著升高 (P 均 <0.05); miR-17-5p 敲除后, miR-17-5p 表达水平显著下降, TP53INP1 mRNA 表达水平显著升高, miR-17-5p 过表达后, miR-17-5p 表达水平显著升高, TP53INP1 mRNA 表达水平显著降低 (P 均 <0.05)。见表 3。

表3 各组miR-17-5p、TP53INP1 mRNA水平比较 ($n=10$)

组别	miR-17-5p	TP53INP1 mRNA
假手术组	1.41±0.12	0.97±0.10
AMI组	1.18±0.10a	1.31±0.12 ⁽¹⁾
miR-17-5p ^{-/-} 假手术组	0.15±0.01	1.50±0.13
miR-17-5p ^{-/-} AMI组	0.11±0.01 ⁽²⁾	1.47±0.13 ⁽²⁾
miR-17-5p ^{+/+} 假手术组	1.52±0.13	0.89±0.08
miR-17-5p ^{+/+} AMI组	1.51±0.14 ^{(2) (3)}	0.87±0.07 ^{(2) (3)}

注: 与假手术组比较, ⁽¹⁾ $P<0.05$; 与AMI组比较, ⁽²⁾ $P<0.05$; 与miR-17-5p^{-/-}AMI组比较, ⁽³⁾ $P<0.05$

2.4 各组小鼠TP53INP1蛋白水平比较

与假手术组比较, AMI 组 TP53INP1 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$); 与 AMI 组比较, miR-17-5p^{-/-}AMI 组 TP53INP1 蛋白表达水平显著升高, miR-17-5p^{+/+}AMI 组 TP53INP1 蛋白表达水平显著降低 (P 均 <0.05); 与 miR-17-5p^{-/-}AMI 组比较, miR-17-5p^{+/+}AMI 组 TP53INP1 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$)。见表 4、图 2。

表4 各组TP53INP1蛋白水平比较 ($n=10$)

组别	TP53INP1蛋白
假手术组	25.25±2.02
AMI组	72.32±6.73 ⁽¹⁾
miR-17-5p ^{-/-} 假手术组	87.19±8.94
miR-17-5p ^{-/-} AMI组	91.44±9.01 ⁽²⁾
miR-17-5p ^{+/+} 假手术组	17.83±1.62
miR-17-5p ^{+/+} AMI组	31.98±3.04 ^{(2) (3)}

注: 与假手术组比较, ⁽¹⁾ $P<0.05$; 与AMI组比较, ⁽²⁾ $P<0.05$; 与miR-17-5p^{-/-}AMI组比较, ⁽³⁾ $P<0.05$

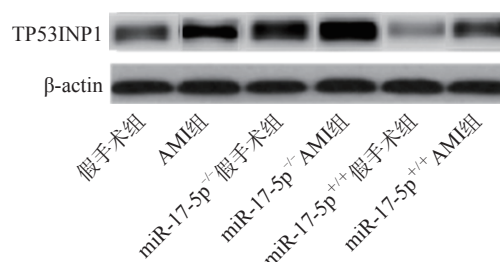


图2 各组小鼠TP53INP1蛋白表达情况

3 讨论

多种因素可影响AMI后心室不良重构的发生, 如血压、机体免疫功能等^[9]。miRNA 参与的表观调控在AMI的发病机制中起着重要作用, 对心室不良重构的发生也具有一定影响^[10]。研究发现, 抑制miR-29a的表达, 可促进血管生成, 对受损心脏的功能恢复有一定作用, 其机制是miR-29a低表达降低了对促血管蛋白的抑制效应, 从而促进新生血管的形成^[11]。在患者发生AMI后, miR-93可通过靶向其下游GATA结合蛋白2 (GATA2) 和P21活化激酶4 (PAK4) 通路, 抑制血管生成, 起到减缓重构的作用^[12]。本研究建立小鼠AMI模型, 对比各组小鼠建模后的心功能情况, 发现建模后AMI组EDVI、ESVI和LVEF显著降低, 而EDVI、ESVI、LVEF是心脏射血功能的重要指标, 可有效反映心室功能状态^[13]。本研究结果显示超声心动图的指标在一定程度上可以反映出AMI的心室重

构情况, EDVI、ESVI、LVEF 可能作为 AMI 后心室重构情况的评价指标。

miRNA 是基因表达的转录后调节因子, 可参与调节大多数 mRNA 介导的细胞增殖与分化^[14]。miR-17-92 簇由 13 号染色体上的 7 个 miRNA (miR-17-5p、miR-17-3p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b-1 和 miR-92a-1) 组成, 这些 miRNA 被转录为单个多顺反子单元, 在哺乳动物发育中起着重要作用^[15]。TP53INP1 可能在转录水平后受到 miRNA 的调控。高表达 miR-17-5p 可通过靶向抑制 TP53INP1 抑制胃癌起始细胞的生长^[14]。目前关于 miR-17-5p 的研究主要集中在肿瘤, 在其他疾病中的研究鲜有报道。在多种肿瘤中均发现 miR-17-5p 高表达可抑制肿瘤细胞的增殖, 提示其高表达可能有利于机体维持正常的生理功能^[16-17], 进而推测 miR-17-5p 对于 AMI 进展可能也存在一定抑制作用。本研究通过基因敲除 miR-17-5p 和过表达 miR-17-5p 小鼠探讨 miR-17-5p 对 TP53INP1 转录及翻译水平的调控作用。结果发现 miR-17-5p 敲除后, TP53INP1 表达上调; 而 miR-17-5p 过表达后, TP53INP1 表达下调, 提示 miR-17-5p 可靶向调节小鼠 TP53INP1 的表达水平。各组超声心动图和蛋白印迹检测结果提示过表达的 miR-17-5p 可有效抑制 TP53INP1 表达水平, 改善因 AMI 引起的心室不良重构。为了进一步验证过表达的 miR-17-5p 对 AMI 后小鼠心肌的作用, 本研究检测各组小鼠心肌梗死面积, 结果提示过表达 miR-17-5p 通过抑制 TP53INP1 表达, 有效降低小鼠心肌梗死面积, 有利于改善小鼠 AMI 后心室重构。本研究也存在一定局限性, 后续可通过体外实验进行机制研究。

综上所述, miR-17-5p 和 TP53INP1 异常表达与 AMI 后心室重构密切相关, 其机制可能是 miR-17-5p 靶向抑制 TP53INP1 的表达。联合检测 miR-17-5p 和 TP53INP1 表达有望预测 AMI 后心室重构。

参 考 文 献

- [1] Peet C, Ivetic A, Bromage D, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(6):1101-1112.
- [2] Fan XT, Wang SJ, Mujahid H, et al. Effect of elevated pulmonary artery systolic pressure on short-term prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. Angiology, 2020, 71(6):567-572.
- [3] Schmitz T, Thilo C, Linseisen J, et al. Admission ECG changes predict short term-mortality after acute myocardial infarction less reliable in patients with diabetes[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):6307.
- [4] Gao C, Qian H, Shi Q, et al. MicroRNA-363-3p serves as a diagnostic biomarker of acute myocardial infarction and regulates vascular endothelial injury by targeting KLF2[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(3):421-430.
- [5] Chen Y, Shen T, Ding X, et al. lncRNA MRUL suppressed non-small cell lung cancer cells proliferation and invasion by targeting miR-17-5p/SRSF2 axis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:9567846.
- [6] Ji F, Wuerkenbieke D, He Y, et al. Long noncoding RNA HOTAIR: an oncogene in human cervical cancer interacting with microRNA-17-5p[J]. Oncol Res, 2018, 26(3):353-361.
- [7] Bejjani AT, Saab SA, Muhieddine DH, et al. Spatiotemporal dynamics of immune cells in early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in mice[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 75(2):112-122.
- [8] Devore GR, Klas B, Satou G, et al. Evaluation of fetal left ventricular size and function using speckle-tracking and the simpson rule[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(5):1209-1221.
- [9] Suwa S, Ogita M, Ebina H, et al. Admission during off-hours does not affect long-term clinical outcomes of Japanese patients with acute myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2020, 61(2):215-222.
- [10] Weil BR, Neelamegham S. Selectins and immune cells in acute myocardial infarction and post-infarction ventricular remodeling: pathophysiology and novel treatments[J]. Front Immunol, 2019, 10:300.
- [11] Zhang SJ, Yun CJ, Liu J, et al. MicroRNA-29a attenuates angiotensin-II induced-left ventricular remodeling by inhibiting collagen, TGF- β and SMAD2/3 expression[J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(2):96-104.
- [12] Zhang J, Qin L, Han L, et al. Role of microRNA-93 I in pathogenesis of left ventricular remodeling via targeting cyclin-D1[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:3981-3988.
- [13] Shah R, Ziegler O, Yeri A, et al. MicroRNAs associated with reverse left ventricular remodeling in humans identify pathways of heart failure progression[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(2):e004278.
- [14] Wang L, Cui M, Cheng D, et al. MiR-9-5p facilitates hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion by targeting ESR1[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2):575-583.
- [15] Gamdzyk M, Doycheva DM, Kang R, et al. GW0742 activates miR-17-5p and inhibits TXNIP/NLRP3-mediated inflammation after hypoxic-ischaemic injury in rats and in PC12 cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21):12318-12330.
- [16] Cai N, Hu L, Xie Y, et al. MiR-17-5p promotes cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting transforming growth factor- β receptor 2[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(7):1899-1906.
- [17] Liu R, Wang M, Su L, et al. The expression pattern of microRNAs and the associated pathways involved in the development of porcine placental folds that contribute to the expansion of the exchange surface area[J]. Biol Reprod, 2015, 93(3):62.

(收稿:2021-07-27 修回:2021-12-15)

(本文编辑:胡晓静)