

miR-155-5p 对大鼠急性心肌梗死致心肌凋亡的影响研究

任红梅 杨阳 单世富 马丽娜 李振军 席少静
(宁夏回族自治区人民医院心内科, 宁夏 银川 750001)

【摘要】目的 本研究探讨了 miR-155-5p 在大鼠急性心肌梗死模型中的保护作用。**方法** 通过向健康雄性 SD 大鼠注射空载体和 miR-155-5p 腺病毒,分为空载体模型组和 miR-155-5p 过表达组,研究其对心脏功能、心肌损伤指标和心肌细胞凋亡的影响。**结果** 结果显示,miR-155-5p 过表达组的心脏功能显著改善,心肌损伤标志物降低,心肌梗死面积和细胞凋亡减少。进一步发现 miR-155-5p 过表达也能增强 H9c2 心肌细胞在缺氧条件下的存活能力,降低凋亡相关蛋白的表达。**结论** 这表明 miR-155-5p 的过表达可以有效保护心肌细胞,减轻急性心肌缺血引起的心肌损伤,有望成为心肌梗死治疗的新靶点。此研究为 miR-155-5p 在心肌梗死诊断和治疗中的应用提供了新的理论依据。

【关键词】 心肌梗死;miR-155-5p;细胞凋亡

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.016

Study on the Effect of miR-155-5p on Myocardial Apoptosis Induced by Acute Myocardial Infarction in Rats

REN Hongmei, YANG Yang, SHAN Shifu, MA Lina, LI Zhenjun, XI Shaojing
(Cardiology Department, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, Ningxia, China)

【Abstract】Objective This study investigates the protective role of miR-155-5p in rat models of acute myocardial infarction. **Methods** Healthy male SD rats were injected with either control vector or miR-155-5p adenovirus, forming control model groups and miR-155-5p overexpression groups, to study the effects on cardiac function, myocardial injury markers, and myocardial cell apoptosis. **Results** The results showed that the cardiac function of the miR-155-5p overexpression group significantly improved, myocardial injury markers were reduced, and the area of myocardial infarction and cell apoptosis were decreased. Additionally, overexpression of miR-155-5p also enhanced the survival ability of H9c2 cardiomyocytes under hypoxic conditions and reduced the expression of apoptosis-related proteins. **Conclusion** This indicates that the overexpression of miR-155-5p can effectively protect myocardial cells and alleviate myocardial damage caused by acute myocardial ischemia, potentially serving as a new target for the treatment of myocardial infarction. This study provides a new theoretical basis for the application of miR-155-5p in the diagnosis and treatment of myocardial infarction.

【Keywords】 Myocardial infarction; miR-155-5p; Apoptosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是全球死亡和致残的重要疾病^[1-2],随着年龄增长,其风险逐年升高^[3]。目前,经皮冠状动脉介入治疗是治疗 AMI 最有效的方法之一,但心肌血液再灌注会导致心肌细胞死亡和进一步损伤,因此急需新的治疗手段^[4]。miRNA 是一类非编码蛋白质的短序列 RNA,通过调控信号通路影响细胞功能,其中 miR-155-5p 是一种内源性短链非编码 RNA,广泛参与机体免疫调节、细胞生长等过程^[5-6]。近年研究^[7-10]发现,miR-155-5p 在心血管疾病的发病机制中发挥重要作用,但其在 AMI 中的具体作用尚不清楚。本研究旨在探讨 miR-155-5p 在大鼠 AMI 模型中的保护作用,为 AMI 的治疗

提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与细胞培养

特定病原体级成年健康雄性 SD 大鼠 8 只,8 周龄,体重为 (350 ± 20) g,由成都药康生物科技有限公司提供,大鼠许可证号:SCXK(川)2020-0034。大鼠适应性喂养一周后进行实验。将上述大鼠随机分为两组,空载体模型组 (Model-Ad-vector, n = 4) 及 miR-155-5p 过表达组 (Model-Ad-miR-155-5p, n = 4)。本实验经宁夏回族自治区人民医院伦理委员会批准 (2024-LL-038)。

大鼠胚胎心肌细胞 (H9c2) 采购自中国科学院细

基金项目:宁夏自然科学基金项目 (NZ17194)

通信作者:李振军, E-mail: lizhenjun1992@163.com; 席少静, E-mail: xishaojing0318@163.com

胞库 (<https://www.cellbank.org.cn/index.php>), 并在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中培养。细胞在 95% 空气和 5% CO₂ 的条件下进行培养。当细胞汇合度达到 80% 时, 使用含有乙二胺四乙酸的 0.25% 胰酶进行消化, 并进行细胞传代。实验进行时, 细胞汇合度在 60% ~ 80% 进行后续实验。

1.2 miR-155-5p 过表达腺病毒及空载体的注射

pDC316-mCMV-EGFP 用于构建 miR-155-5p 过表达腺病毒, 包装纯化后备用, 委托重庆威斯腾公司进行构建。根据实验分组, 将 2 组大鼠放置在固定槽中, 露出尾巴, 用 75% 乙醇擦拭尾静脉, 使尾静脉充分扩张。鼠尾静脉分别注射 miR-155-5p 过表达腺病毒 (滴度 $\geq 5 \times 10^{10}$ PFU/mL, 200 μ L/只) 及空载体。继续适应性喂养 2 周, 观察小鼠的活动、进食和饮水等状况。

1.3 大鼠心肌梗死模型的构建

实验大鼠进行称重后, 以 1% 戊巴比妥钠剂量为 0.04 mL/kg 行腹腔注射麻醉, 颈部、胸部备皮, 大鼠行气管插管后接小动物呼吸机。于左胸 3 ~ 4 cm 纵向切口, 于第 4 ~ 5 肋间小心剪开, 镊子垫住肋间肌肉进行剪切。暴露胸腔后, 塞入一颗小型无菌棉球将肺部分离开来, 用 5-0 尼龙线在距离左心耳尖下 2 ~ 3 mm 处结扎冠状动脉前降支 (中高位结扎), 见结扎处缺血颜色变淡即可, 将心脏复位, 关闭胸腔。使用八字缝合方法缝合肋骨创口, 大鼠恢复自主呼吸后拔除呼吸机。随后肌肉注射抗生素 (连用 5 d), 常规喂养 2 周后, 进行后续实验。

1.4 大鼠心脏超声心动图检测

大鼠心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 造模 2 周后, 将实验大鼠吸入异氟醚麻醉, 取仰卧位。采用加拿大 VisualSonics 公司生产的 Vevo 3 成像 100 高分辨率超声影像系统, 探头频率为 MX550 (30 MHz)。取左心室乳头肌水平二维左室短轴切面, 超声心动仪自动测量左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF), 取连续 3 个心动周期的平均值。

1.5 心肌组织的提取

大鼠腹腔注射麻醉, 术区消毒, 扇形切口打开胸腔, 暴露心脏, 随后进行心脏灌注。剪掉右心耳, 使血液顺利流出, 将针尖插入左心室, 使用 0.9% 生理盐水进行心脏灌注, 直至心脏无明显血色。灌注后, 剥离完整心脏组织, 一部分于 -80 °C 保存, 一部分于 4% 多聚甲醛固定备用进行后续检测。

1.6 2,3,5-三苯基四氮唑氯化物染色

取心脏组织, 将心脏组织放置于 -80 °C 冻存 20 min, 切成 2 mm 的薄片, 将切片置于 1% 的 2,3,5-三苯基四氮唑氯化物 (2,3,5-triphenyltetrazolium

chloride, TTC) 溶液中, 于 37 °C 的恒温水浴箱内孵育 30 min 左右, 将染色完成的切片取出, 置于 4% 多聚甲醛中固定 24 h, 非缺血区呈红色, 缺血区呈白色。

1.7 Masson 三色染色

取心脏组织, 4% 多聚甲醛固定, 乙醇梯度脱水, 石蜡包埋, 组织切成 5 μ m 厚的薄片, 切片浸泡于甲苯中脱蜡, 乙醇梯度脱苯 1 min。按试剂盒说明书进行常规 Masson 三色染色, 光学显微镜下观察心肌组织形态变化, 染色后肌纤维呈红色, 胶原纤维呈绿色或蓝色。

1.8 原位末端转移酶标记染色

取心脏组织, 用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 清洗组织, 用 4% 多聚甲醛固定, 乙醇梯度脱水, 脱水后的组织在二甲苯中浸泡约 10 min。石蜡包埋, 组织切成 5 μ m 厚的薄片, 在样品上加 50 μ L 生物素标记液, 37 °C 避光孵育 60 min, PBS 洗涤 3 次, 每次洗涤 3 min, 然后用苏木素染色液进行细胞核染色, 随后用 PBS 洗涤 3 次; 用中性树脂封固, 光镜下观察。

1.9 实时聚合酶链反应

取研磨后的大鼠新鲜心肌组织标本, 根据说明书使用 RNAiso 试剂 (Takara, 日本) 提取总 RNA 样品, 用超微量分光光度计测定 RNA 的质量和浓度。采用两步法检测相关基因的表达实时聚合酶链反应 (实时 PCR)。用 SYBR Green 进行定量 PCR Master Mix (Takara, 日本) 在 LightCycler480 II Real-Time PCR 系统 (Roche, 美国) 上进行检测用 2^{- $\Delta\Delta$ C_q} 法定量。以 U6 作为内参对照。反应条件为预变性在 95 °C 下 5 min, 然后在 95 °C 下变性 10 s, 在 60 °C 下退火 30 s, 在 72 °C 下延长 30 s。miR-155-5p 在 H9c2 心肌细胞中的引物序列为 5'-CGCGCTCCTACCTGTTAGC-3' (正向), 5'-AGTGCAGGCTCCGAGGTATT-3' (反向)。

1.10 大鼠心肌标志物肌酸激酶、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、肌钙蛋白 T 水平的检测

取大鼠静脉血 1 mL, 离心机转速 2 000 r/s 离心 10 min 后取上清液, 大鼠肌酸激酶 (creatin kinase, CK)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 购自上海酶联生物科技有限公司。谷草转氨酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT) 购自南京建成生物科技有限公司。心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 购自上海江莱生物科技有限公司。各个指标均按照试剂盒说明进行操作。

1.11 蛋白质印迹法检测

从大鼠的心脏匀浆组织或大鼠 H9c2 心肌细胞中提取总蛋白, 并使用双缩脲蛋白浓度测定试剂盒 (Beyotime 生物技术研究) 测量蛋白浓度。通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳蛋白质样品并转

移到聚偏二氟乙烯膜上,然后用 5% 脱脂奶粉溶液封闭 1 h。在与一抗杂交之前,根据蛋白质标志物切割聚偏二氟乙烯膜。然后将膜与相应抗体进行孵育,其中 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) (1 : 1 000), Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) (1 : 1 000), 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) (1 : 1 000), β -肌动蛋白 (beta-actin, β -actin) (1 : 1 000), 均购自武汉三鹰。4 ℃ 孵育过夜,第二天使用含有吐温 20 的 PBS 洗三遍,然后二抗 (1 : 5 000) 室温孵育 2 h 后,使用 ECL 系统 (Beyotime 生物技术研究) 检测蛋白质条带。

1.12 心肌缺氧模型的建立

缺氧实验的前一天,按照 2×10^6 个细胞传代至 60 mm 的细胞培养皿中,在 37 ℃ 培养箱中贴壁过夜。第二天,预先使用缺氧操作台将氧气浓度降低到 1% 以下,然后将细胞放置在缺氧操作台进行换液,更换完液体,使用缺氧转移仓将细胞放置在 1% 氧气浓度的三气培养箱中,在 37 ℃ 条件下培养。缺氧完成后,将细胞转移至缺氧操作台进行实验。

1.13 miR-155-5p 模拟物的转染

miR-155-5p 模拟物 (mimics) 和对照物 (control) 购自重庆威斯腾公司,细胞汇合度为 70% 时,使用 lipofectamine 3000 转染试剂按照说明书进行转染,实时 PCR 验证转染效率后进行后续实验。

1.14 细胞计数试剂盒-8 分析细胞活力

使用细胞计数盒检测细胞活力前,计数细胞,将细胞浓度调至 2×10^4 个/mL 的浓度,接种于 96 孔板,每组设置 5 个复孔。然后在 37 ℃ 细胞培养箱中培养过夜,于第 2 天,将细胞放置于 1% 氧气浓度的三气培养箱中培养 48 h,同时设正常条件下培养的细胞为对照组。培养结束后每孔中加入 10 μ L 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 工作液,于培养箱中继续培养 3 h,酶标仪测定 450 nm 处光密度 (optical density, OD) 值,去掉最大值与最小值后,每组结果取平均值,细胞活力按照以下公式计算。细胞活力 (%) = (缺氧组 OD 值 - 空白孔 OD 值) \div (正常组 OD 值 - 空白孔 OD 值) \times 100%。

1.15 胱天蛋白酶-3/7 活性水平检测

试剂盒购自江苏凯基生物科技股份有限公司,根据说明书,首先配制裂解缓冲液及检测缓冲液,每 1 mL 缓冲液中加入 10 μ L 二硫苏糖醇,并将其置于冰上备用。提前一天将 $(5 \sim 10) \times 10^6$ 个细胞铺于 10 cm 细胞培养皿上。第二天,缺氧或正常培养后,将细胞裂解并收集上清液。使用布拉德福蛋白质浓度测定

法对蛋白进行定量,浓度在 3 μ g/ μ L 左右。随后,将 10 μ L 蛋白上清 (含总蛋白 30 ~ 50 μ g) 加入 96 孔板中,并加入 10 μ L Ac-DEVD-pNA。在 37 ℃ 避光条件下孵育 4 h 后,检测溶液的吸光度变化,波长为 405 nm。最后,根据吸光度比值计算胱天蛋白酶 (caspase)-3/7 活性水平。

1.16 统计分析

所有统计分析均使用 SPSS 软件完成。对于主要的生物化学和形态学参数,如 LVEF、组织染色和蛋白表达等连续变量,采用非配对 *t* 检验进行两组间比较,以及使用单因素方差分析进行多组间比较。对于组间的两两比较,无论是连续变量还是离散变量,均采用 Student-Newman-Keuls (SNK) 法检验以进一步确认差异的显著性;对于计数数据的分析,如在组织切片中细胞的计数,采用卡方检验或费希尔精确检验来评估组间差异。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

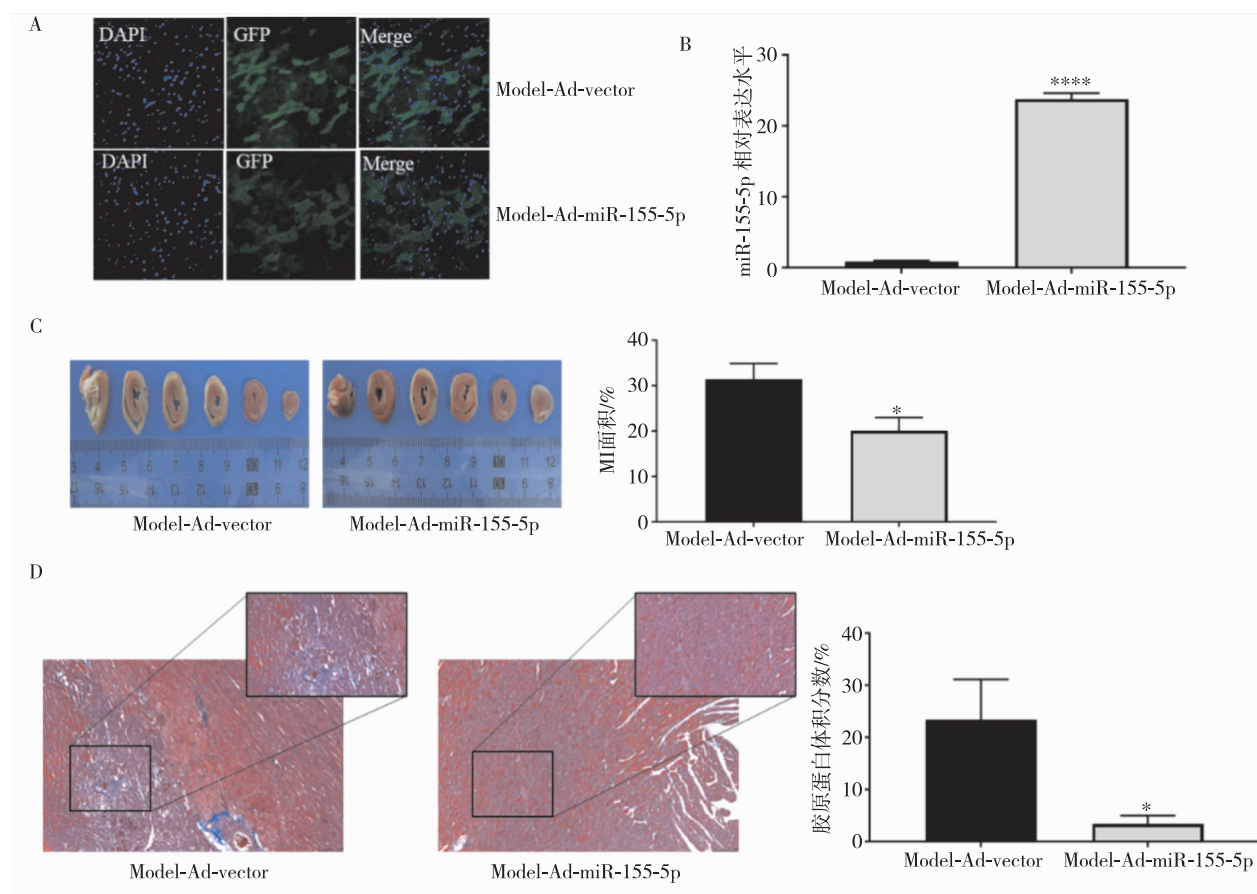
2 结果

2.1 miR-155-5p 对大鼠 MI 组织的作用

结果表明,成功将腺病毒转染至大鼠心肌细胞 (图 1A),在大鼠 MI 模型中,心脏组织 TTC 染色后可见梗死心肌呈白色,正常心肌呈红色,并伴有心肌组织结构紊乱,MI 模型构建成功 (图 1B 和 1C)。实时 PCR 的结果显示 (图 1B), Model-Ad-miR-155-5p 组中 miR-155-5p 表达量 (23.770 ± 0.683) 明显高于 Model-Ad-vector 组 (0.897 ± 0.077); TTC 结果显示 (图 1C), Model-Ad-miR-155-5p 组白色梗死部分 (20.014 ± 2.434) 少于 Model-Ad-vector 组 (31.428 ± 2.823); Masson 三色染色可见心肌组织结构紊乱和肌纤维断裂暴露的胶原 (图 1D),而在 Model-Ad-miR-155-5p 组其胶原暴露程度 (3.337 ± 1.356) 明显低于 Model-Ad-vector 组 (23.417 ± 6.279),并伴有更轻程度结缔组织增生。以上结果显示过表达 miR-155-5p 可以减轻结缔组织增生,减少心肌纤维的断裂及 MI 面积。

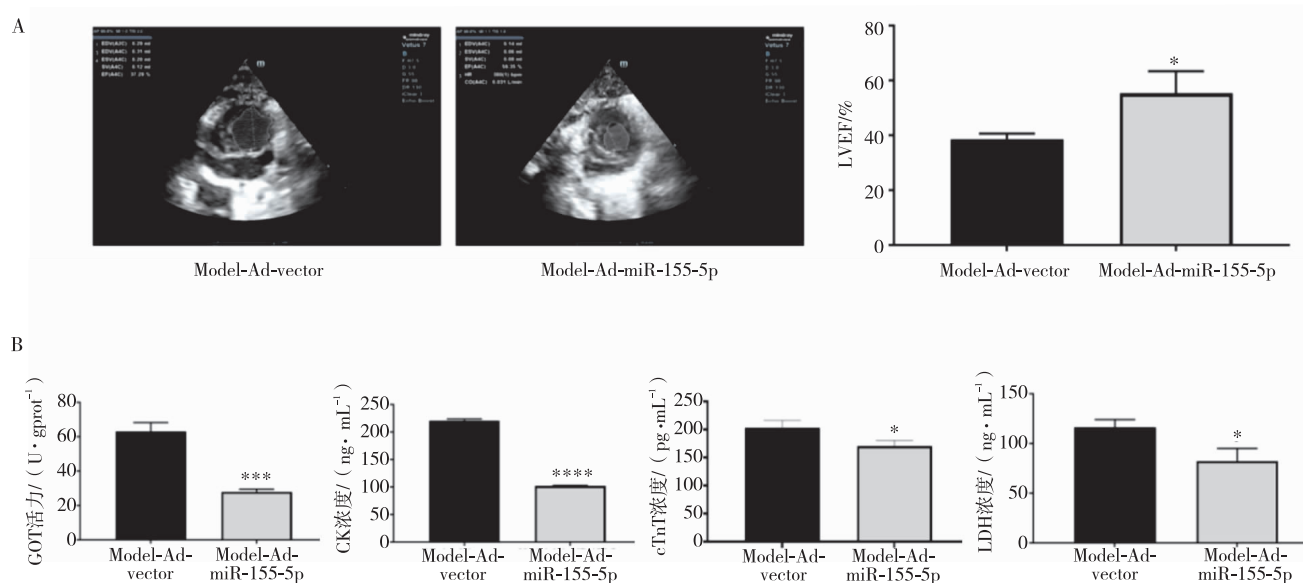
2.2 miR-155-5p 对大鼠 MI 模型下心脏功能的作用

超声心动图结果显示,与 Model-Ad-vector 组相比较 ($38.5\% \pm 1.8\%$), Model-Ad-miR-155-5p 组 LVEF 明显升高 ($55.2\% \pm 6.6\%$) (图 2A),且其血清检测心肌损伤标志物 GOT [(28.0 ± 1.3) U/gprot、CK [(102.0 ± 0.7) ng/mL]、cTnT [(170.0 ± 8.2) pg/mL]、LDH [(82.4 ± 10.3) ng/mL] 水平均低于 Model-Ad-vector 组 ($63.2 \pm 4.1, 220.8 \pm 2.3, 202.5 \pm 11.1, 116.1 \pm 6.5$) (图 2B),说明过表达 miR-155-5p 可明显改善大鼠心脏功能。



注:A,免疫荧光检测转染效率;DAPI,4',6-二脒基-2-苯基吲哚;GFP,绿色荧光蛋白;Merge,合并图像;B,实时 PCR 法检测心肌组织中 miR-155-5p 的表达水平;C,TTC 法检测 MI 面积;D,Masson 三色染色检测心肌组织结构。* 表示 $P < 0.05$; **** 表示 $P < 0.0001$ 。

图1 大鼠 MI 模型下相关指标的检测



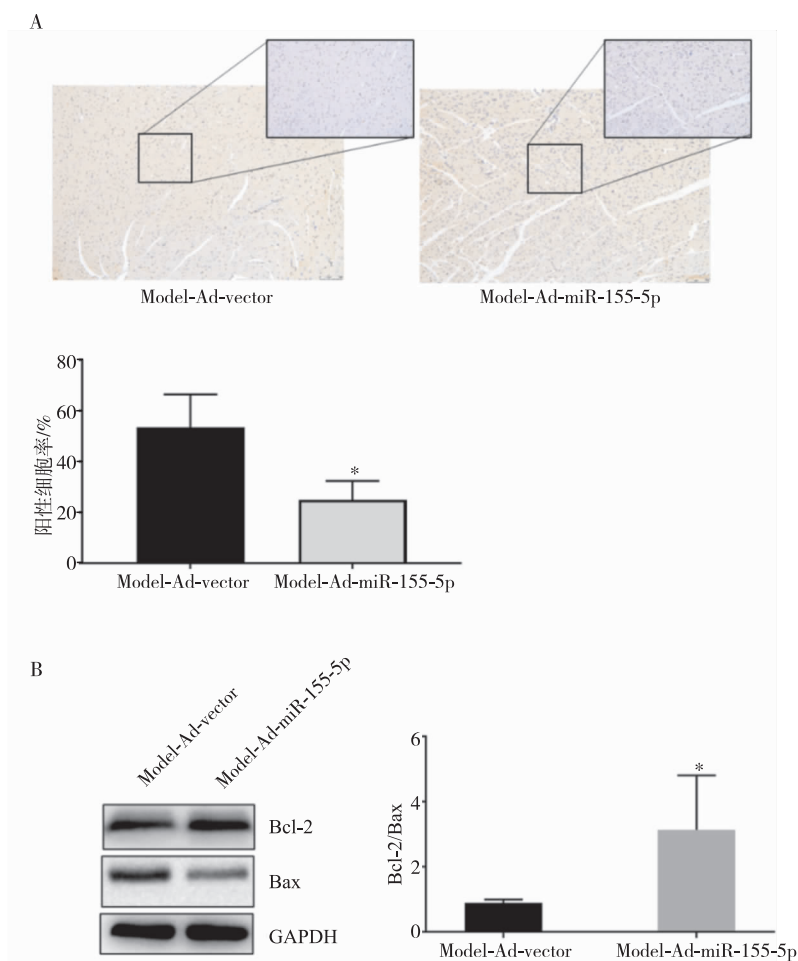
注:A,超声心动图检测心脏 LVEF;B,ELISA 法检测心肌损伤标志物 GOT、CK、cTnT、LDH 表达水平。* 表示 $P < 0.05$; *** 表示 $P < 0.001$; **** 表示 $P < 0.0001$ 。

图2 大鼠 MI 模型下 miR-155-5p 对心脏功能以及心肌损伤标志物的影响

2.3 miR-155-5p 对大鼠 MI 模型下心肌细胞凋亡的影响

原位末端转移酶标记 (terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL) 结果显示, 大鼠 MI 2 周后, 与 Model-Ad-vector 组相比 ($53.4\% \pm 10.7\%$), 过表达 miR-155-5p ($25.0\% \pm 6.0\%$) 可以明显降低阳性细胞比例

(图 3A)。蛋白质印迹法结果显示, 与 Model-Ad-vector 组相比, Model-Ad-miR-155-5p 组抗凋亡分子 Bcl-2 显著增高, 促凋亡分子 Bax 显著降低, Bcl-2/Bax 比值在 Model-Ad-miR-155-5p 组 (3.1 ± 1.7) 显著高于 Model-Ad-vector 组 (0.9 ± 0.1) (图 3B)。以上研究结果表明, MI 会造成细胞凋亡水平的增加, 而过表达 miR-155-5p 可以减轻 MI 造成的心肌细胞凋亡损伤。



注: A, TUNEL 法检测凋亡心肌细胞数量; B, 蛋白质印迹法检测梗死心肌各组中 Bcl-2、Bax 表达水平。* 表示 $P < 0.05$ 。

图 3 大鼠 MI 模型下 miR-155-5p 对心肌细胞凋亡的影响

2.4 miR-155-5p 对缺氧下大鼠 H9c2 心肌细胞凋亡水平的影响

结果显示, 常氧条件下, miR-155-5p mimics 组与 mimics control 组的细胞活力 (0.81 ± 0.03 , 0.78 ± 0.04)、caspase-3/7 活性水平 (1.26 ± 0.19 , 1.57 ± 0.14) 无明显差异。缺氧培养 48 h 后, 与 mimics control 组细胞活力相比 (0.65 ± 0.04), miR-155-5p mimics 组细胞活力较高 (0.75 ± 0.04) (图 4A), caspase-3/7 活性在 mimics control 组中 (4.45 ± 0.38) 明显高于 miR-155-5p mimics 组 (3.19 ± 0.13) (图 4B), 且 Bcl-2/Bax 在 mimics control 组中较低 ($1.84 \pm$

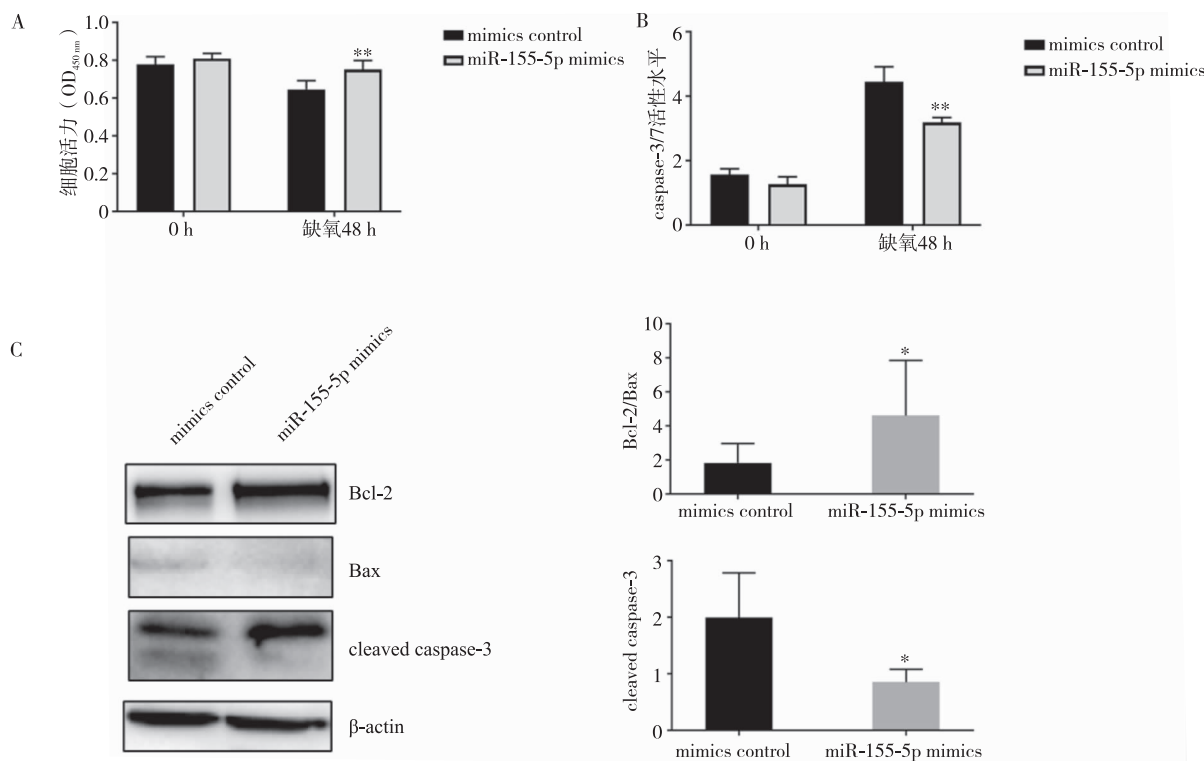
0.80)、在 miR-155-5p mimics 组中较高 (4.62 ± 1.30), 剪切型胱天蛋白酶 3 (cleaved cysteine-aspartic protease 3, cleaved caspase-3) 在 mimics control 组中较高 (2.00 ± 0.64)、在 miR-155-5p mimics 组中较低 (0.86 ± 0.18) (图 4C)。以上结果表明, 过表达 miR-155-5p 可以减轻缺氧下心肌细胞的凋亡。

3 讨论

miRNA 在心血管疾病中起着重要作用, 特别是 miR-155-5p 有调节心肌细胞凋亡、心肌肥大等方面的功能。虽然 miR-155-5p 的作用在一些研究中显示出潜在的双面性, 但其在 MI 和心脏疾病中的作用不容

忽视。研究指出,抑制 miR-155-5p 能显著减小 MI 面积^[11],改善缺氧/复氧引起的心肌细胞损伤^[12-13],这可能与它对炎症反应和心脏应激反应的调控有关^[14-15]。此外,抑制 miR-155-5p 还能防止由脂多糖引起的心功能不全,表明其在心脏保护中的潜在价值^[16],其机制可能是通过抑制机体单核细胞转化为巨噬细胞,从而

降低动脉斑块纤维帽降解,使动脉斑块趋于稳定,以实现其在冠心病发生发展过程中的保护作用^[17]。本研究通过心肌缺氧模型探索了 miR-155-5p 的保护机制,发现其过表达有利于心肌功能的改善,为未来 MI 的治疗提供了新的研究方向。



注:A,CCK-8 法检测 miR-155-5p 对 H9c2 心肌细胞活力的影响;B, caspase-3/7 活性水平的检测;C,蛋白质印迹法检测缺氧对 H9c2 心肌细胞中 Bcl-2、Bax 以及 cleaved caspase-3 表达水平的影响。*表示 $P < 0.05$; **表示 $P < 0.01$ 。

图 4 miR-155-5p 在缺氧下对 H9c2 心肌细胞增殖及凋亡相关分子表达水平的影响

细胞凋亡是 AMI 的一个重要病理特征,减少心肌细胞凋亡,对于延缓该疾病的进展具有重要的意义。研究显示,miR-155-5p 可以通过多种途径,如核因子 κ B 介导的炎症反应^[18]、DNA 甲基转移酶参与的甲基化以及 DUSP14/TXNIP/NLRP3 轴影响的心肌缺氧/复氧等过程^[19-20],影响心肌凋亡。但对于 MI 下心肌凋亡的影响,目前所知甚少。而 Bcl 家族蛋白,如 Bax、Bcl-2,对于凋亡的启动与抑制方面发挥着重要的调控作用。Bax 是促凋亡分子,一方面可以与抗凋亡分子 Bcl-2 之间形成异二聚体,抑制 Bcl-2 的抗凋亡效应,另一方面细胞可以通过激活内质网应激、影响 caspase 活性以及与其他凋亡分子协同促进线粒体膜通透性,以实现其促凋亡效应^[21-23]。而 Bcl-2 是重要的抗凋亡分子,其主要途径是通过拮抗 Bax、Bip 等促凋亡分子的表达,实现其从多途径抑制细胞凋亡的作用^[24-25]。Bax 与 Bcl-2 之间的比例关系往往是决定细胞凋亡是否发生的关键环节^[26-28]。本研究发现,miR-155-5p 通

过上调 Bcl-2 表达和下调 Bax 表达,对 MI 状态下的心脏功能具有保护作用,这一作用可能通过抑制细胞凋亡实现。

综上所述,本研究证实了 miR-155-5p 在 MI 的诊治过程中可能发挥着重要作用。然而,本研究的一个局限在于未能详细探讨 miR-155-5p 在 MI 中的具体分子靶点。虽然笔者观察到 miR-155-5p 的过表达对心脏功能有保护作用,但其对心肌细胞凋亡相关分子的确切调控机制尚未完全揭示。未来的研究应进一步深入挖掘 miR-155-5p 的作用靶点,特别是在心肌细胞凋亡过程中的调控作用。这不仅能够为 MI 的基因治疗提供新的理论依据,还可能揭示新的治疗靶点,从而推动 MI 治疗策略的发展。

参考文献

- [1] Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729.

- [2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [3] Xue J, Chen L, Cheng H, et al. The identification and validation of hub genes associated with acute myocardial infarction using weighted gene co-expression network analysis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(1):30.
- [4] González-Montero J, Brito R, Gajardo AI, et al. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress; therapeutic opportunities[J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(9):74-86.
- [5] Saad N, Duroux RI, Toutou I, et al. MicroRNAs in inflammasomopathies[J]. *Immunol Lett*, 2023, 256-257:48-54.
- [6] Peng C, Li J. Editorial: microRNAs in endocrinology and cell signaling[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1118426.
- [7] Zhang J. Non-coding RNAs and angiogenesis in cardiovascular diseases: a comprehensive review[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(11):2921-2953.
- [8] Elton TS, Selemon H, Elton SM, et al. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes[J]. *Gene*, 2013, 532(1):1-12.
- [9] Daily ZA, Al-Ghurabei BH, Al-Qarakhli AMA, et al. MicroRNA-155 (miR-155) as an accurate biomarker of periodontal status and coronary heart disease severity: a case-control study[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1):868.
- [10] Luo Y, Deng X, Chen Q, et al. Up-regulation of miR-155 protects against chronic heart failure by inhibiting HIF-1 α [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(11):6425-6436.
- [11] Hu C, Liao J, Huang R, et al. MicroRNA-155-5p in serum derived-exosomes promotes ischaemia-reperfusion injury by reducing CypD ubiquitination by NEDD4[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(2):1144-1157.
- [12] Xi J, Li QQ, Li BQ, et al. MiR-155 inhibition represents a potential valuable regulator in mitigating myocardial hypoxia/reoxygenation injury through targeting BAG5 and MAPK/JNK signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3):1011-1020.
- [13] Chen JG, Xu XM, Ji H, et al. Inhibiting miR-155 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via targeted regulation of HIF-1 α in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(9):1050-1058.
- [14] Wu HY, Liu K, Zhang JL. LINC00240/miR-155 axis regulates function of trophoblasts and M2 macrophage polarization via modulating oxidative stress-induced pyroptosis in preeclampsia[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1):119.
- [15] Wang C, Zhang C, Liu L, et al. Macrophage-derived miR-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1):192-204.
- [16] Wang H, Bei Y, Huang P, et al. Inhibition of miR-155 protects against LPS-induced cardiac dysfunction and apoptosis in mice[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(10):e374.
- [17] Yang Y, Guo Z, Chen W, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote angiogenesis and growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting E2F2[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3):1226-1238.
- [18] Shi Y, Li K, Xu K, et al. MiR-155-5p accelerates cerebral ischemia-reperfusion injury via targeting DUSP14 by regulating NF- κ B and MAPKs signaling pathways[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3):1408-1419.
- [19] Wang Q, Li C, Zhu Z, et al. miR-155-5p antagonizes the apoptotic effect of bufalin in triple-negative breast cancer cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(1):9-16.
- [20] Shi Y, Li Z, Li K, et al. miR-155-5p accelerates cerebral ischemia-reperfusion inflammation injury and cell pyroptosis via DUSP14/TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(4):787-793.
- [21] Luo Y, Fu X, Ru R, et al. CpG oligodeoxynucleotides induces apoptosis of human bladder cancer cells via caspase-3-Bax/Bcl-2-p53 axis[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(3):233-244.
- [22] Seervi M, Rani A, Sharma AK, et al. ROS mediated ER stress induces Bax-Bak dependent and independent apoptosis in response to Thioridazine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:200-209.
- [23] Huang YK, Chang KC, Li CY, et al. AKR1B1 represses glioma cell proliferation through p38 MAPK-mediated Bcl-2/BAX/caspase-3 apoptotic signaling pathways[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(4):3391-3405.
- [24] Czabotar PE, Garcia-Saez AJ. Mechanisms of Bcl-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10):732-748.
- [25] Edlich F. Bcl-2 proteins and apoptosis: recent insights and unknowns[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(1):26-34.
- [26] Fan L, He Z, Wang L, et al. Alterations of Bax/Bcl-2 ratio contribute to NaAsO₂ induced thyrotoxicity in human thyroid follicular epithelial cells and SD rats[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264:115449.
- [27] Azimian H, Dayyani M, Toossi M, et al. Bax/Bcl-2 expression ratio in prediction of response to breast cancer radiotherapy[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(3):325-332.
- [28] Del Principe MI, Dal Bo M, Bittolo T, et al. Clinical significance of bax/bcl-2 ratio in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(1):77-85.

收稿日期:2024-04-07