

## 血清 miR-208 在慢性心力衰竭中的表达及临床意义

李岗峰, 刘璐, 李刘文

榆林市第二人民医院急诊科, 陕西 榆林 719000

**【摘要】** 目的 探讨血清 miR-208 在慢性心力衰竭中的表达及其临床意义。方法 选取 2018 年 6 月至 2021 年 1 月期间榆林市第二人民医院急诊科收治的慢性心力衰竭(CHF)患者 150 例, 根据美国纽约心脏病协会心功能(NYHA)分级分为 A 组(NYHA I~II 级) 46 例, B 组(NYHA III 级) 55 例和 C 组(NYHA IV 级) 49 例, 同时选择同期体检的无 CHF 患者 46 例为对照组, Real-time PCR 检测血清 miR-208 水平, 收集患者 N 端前脑钠素(NT-proBNP), 左心室射血分数(LVEF), 左心房(LA)直径和心胸比率等临床病理资料。使用 Pearson 检验评价患者临床病理参数与血清 miR-208 表达之间的相关性。**结果** 四组受检者的年龄, 性别, 血压, 高血压病史或糖尿病病史, BMI 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 四组受检者的血清空腹血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和肌酐(Cr)水平比较差异亦均无统计学意义( $P>0.05$ ); A、B、C 组患者 miR-208 相对表达均较对照组明显提高, 且 miR-208 表达水平随心功能 NYHA 分级升高而升高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 四组受检者的 NT-proBNP、LVEF、LA 直径和心胸比率比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 其中三组患者的 NT-proBNP 水平较对照组升高, LVEF 水平降低, LA 直径升高以及心胸比率增加, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 此外, 患者 NT-proBNP 水平随心功能 NYHA 分级升高而升高, LVEF 随心功能 NYHA 分级升高而降低, LA 直径随心功能 NYHA 分级升高而升高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 血清 miR-208 相对表达与患者 NT-proBNP, LA 直径正相关( $r=0.784, 0.524, P<0.05$ ), 与 LVEF 负相关( $r=-0.375, P<0.05$ )。结论 CHF 患者的血清 miR-208 水平可作为评估其严重程度潜在生物标志物。

**【关键词】** 内源性小非编码 RNA-208; 心力衰竭; N 端前脑钠素; 左心室射血分数; 左心房直径; 心胸比率

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)04-0417-04

**Expression and clinical significance of serum miR-208 in chronic heart failure.** Li Gang-feng, Liu Lu, Li Liu-wen. Department of Emergency, Yulin No.2 Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum miR-208 in chronic heart failure. **Methods** A total of 150 patients with chronic heart failure (CHF) treated in Department of Emergency, Yulin No.2 Hospital from June 2018 to January 2021 were selected. According to the New York Heart Association Heart function (NYHA) classification, they were divided into group A (NYHA I - II,  $n=46$ ), group B (NYHA III,  $n=55$ ), and group C (NYHA IV,  $n=49$ ). At the same time, 46 patients without CHF in the same period of physical examination were selected as the control group. The serum miR-208 level was detected by Real-time PCR. The clinicopathological data of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrium (LA) diameter, and cardiothoracic ratios were collected. Pearson test were undertaken to evaluate the correlation between clinicopathological parameters and serum miR-208 expression in patients. **Results** There were no significant differences in

基金项目:陕西省科技厅科技攻关项目(编号:2018KS-14-03)

通讯作者:李刘文, E-mail: Liyi0912A@163.com

\*\*\*\*\*

- [7] FEUERER M, HERRERO L, CIPOLLETTA D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters [J]. Nat Med, 2009, 15(8): 930-939.
- [8] ZHANG C, RONG HM, LI T, et al. PD-1 deficiency promotes macrophage activation and T-helper cell type 1/T-helper cell type 17 response in *Pneumocystis pneumonia* [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(6): 767-782.
- [9] DONG L, ZHANG Y, YANG L, et al. Effects of a high-fat diet on adipose tissue CD8<sup>+</sup> T cells in young vs adult mice[J]. Inflammation, 2017, 40(6): 1944-1958.
- [10] NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, et al. CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity [J]. Nat Med, 2009, 15(8): 914-920.
- [11] HSU CL, HOU YH, WANG CS, et al. Antiobesity and uric acid-lowering effect of lactobacillus plantarum GKM3 in high-fat-diet-induced obese rats [J]. J Am Coll Nutr, 2019, 38(7): 623-632.
- [12] BAEK KW, LEE DI, KANG SA. Differences in macrophage polarization in the adipose tissue of obese mice under various levels of exercise intensity [J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(1): 159-168.
- [13] FRANCISCO LM, SALINAS VH, BROWN KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. J Exp Med, 2009, 206(13): 3015-3029.
- [14] DYCK L, WILK MM, RAVERDEAU M, et al. Anti-PD-1 inhibits Foxp3(+) Treg cell conversion and unleashes intratumoural effector T cells thereby enhancing the efficacy of a cancer vaccine in a mouse model [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(12): 1491-1498.
- [15] ZHANG Y, MA L, HU X, et al. The role of the PD-1/PD-L1 axis in macrophage differentiation and function during pregnancy [J]. Hum Reprod, 2019, 34(1): 25-36.

(收稿日期:2021-07-01)

age, gender, blood pressure, history of hypertension or diabetes, and BMI among the four groups of subjects ( $P>0.05$ ). There was no statistically significant differences in serum fasting blood glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and creatinine (Cr) levels among the four groups ( $P>0.05$ ). The relative expression of miR-208 in group A, group B, and group C were significantly higher than that in the control group, and the expression level of miR-208 increased with the increase of the NYHA classification, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There were statistically significant differences in NT-proBNP, LVEF, LA diameter, and cardiothoracic ratio among the four groups ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the three groups of patients had increased NT-proBNP levels, decreased LVEF levels, increased LA diameters, and increased cardiothoracic ratios, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). In addition, the level of NT-proBNP increased with the increase of NYHA classification, LVEF decreased with the increase of NYHA classification, and LA diameter increased with the increase of NYHA classification, all statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The relative expression of serum miR-208 was positively correlated with patients' NT-proBNP and LA diameter ( $r=0.784, 0.524, P<0.05$ ), and negatively correlated with LVEF ( $r=-0.375, P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of miR-208 can be used as a potential biomarker to assess the severity of CHF.

**【Key words】** MicroRNA-208; Heart failure; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Left ventricular ejection fraction; Left atrium diameter; Cardiothoracic ratios

心力衰竭(heart failure, HF)是因心肌病、心肌梗死等原因所致的心肌损伤而引起的心肌结构及功能改变,最终引起心室泵血或充盈功能低下表现的疾病<sup>[1-2]</sup>。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)指持续存在心力衰竭状态,可稳定、恶化或代偿<sup>[3]</sup>。尽管近年来在控制心血管疾病方面取得了很大进展,但 CHF 的发病率仍在增加,因此需要新的诊断和治疗方法<sup>[4-5]</sup>。内源性小非编码 RNA (microRNA, miRNA)可以通过加速 mRNA 激活来刺激基因表达,或通过与 mRNA 的 3'-非翻译区域的不完全序列特异性相互作用来阻止其翻译。其中 miR-208 由  $\alpha$ -肌球蛋白重链(alpha-myosin heavy chain,  $\alpha$ -MHC)内含子编码,并在心脏中特异性表达,证据表明 miR-208 可调节心脏发育,并且参与维持对传导系统发育重要的心脏转录因子的表达,miR-208 的表达还与心肌细胞的增殖和分化有关,并且对心肌细胞凋亡具有重要的调控作用<sup>[6-7]</sup>。但目前关于 miR-208 在 CHF 患者中表达情况方面的研究较少。本研究旨在探讨血清 miR-208 水平在 CHF 患者中的表达及其临床意义,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2021 年 1 月期间榆林市第二医院急诊科收治 150 例的 CHF 患者纳入研究。纳入标准:①均符合慢性心力衰竭诊断治疗指南<sup>[8]</sup>;②心力衰竭的症状至少持续 6 个月;③患者神志清醒,可配合进行相关检查。排除标准:①就诊前 6 个月内患者发生脑血管意外;②急性感染,慢性炎症;③严重心律失常;④急性心肌梗死;⑤恶性肿瘤;⑥肝肾功能衰竭;⑦精神障碍或妊娠者。150 患者中男性 77 例,女性 73 例;根据美国纽约心脏病协会心功能(NYHA)分级,将患者分为 A 组(NYHA I~II 级) 46 例, B 组(NYHA III 级) 55 例和 C 组(NYHA IV 级) 49 例。选择我院同期体检的无 CHF 患者 46 例作为对照组。本

研究经我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 血清样本收集 四组受检者均空腹采集肘静脉血标本,置含抗凝剂试管中以 3 000 r/min 离心 10 min,将血清转移至无核酸酶的 Eppendorf 管中并储存于  $-80^{\circ}\text{C}$  备检。

1.3 资料收集 收集所有受检者的基础临床资料,包括:(1)临床资料:病史、吸烟史、血压、身高、体质量、体质量指数;(2)实验室检查指标:常规血液数据、肝肾功能、血糖水平、血脂水平、血清 N 端前脑钠素(NT-proBNP)水平等血液生化指标;(3)影像学指标:左心室射血分数等超声心动图结果,以及左心房(LA)直径和心胸比率等 X 射线检查结果。

1.4 RNA 提取和实时定量 PCR (1)总 RNA 的提取:使用 TRIzol 试剂提取总 RNA,以 75%乙醇代替异丙醇进行 RNA 沉淀。使用 NanoDrop 1000 分光光度计测定 RNA 质量。(2)qRT-PCR:以 DBI Bestar qPCR RT 试剂盒(DBI Bioscience, Ludwigshafen, 德国)将  $1\mu\text{g}$  RNA 反转录成 cDNA。使用 7500 Fast Real-Time PCR, qRT-PCR 条件:在  $95^{\circ}\text{C}$  温育 2 min 后进行 40 个循环:  $95^{\circ}\text{C}$  退火 15 s,  $60^{\circ}\text{C}$  60 s。miR-208 PCR 引物由瑞博生物科技有限公司设计,序列如下: miR-208, F:  $5'$ -GTCATCTAGAAAGCTTGATGCAGGAAAGAGCTTTGG-3, R:  $5'$ -TGACAGATCTCAGCTGA-CATCCTCTAGGCTGGGGTT-3'; 内参: U6, F:  $5'$ -CTC-GCTTCGGCAGCACATATACT-3', R:  $5'$ -ACGCTTCA-CGAATTTGCGTGTC-3'。使用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  公式对 miRNA 进行定量。重复 3 次,取平均值。

1.5 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件分析数据。计量资料符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 Lsd- $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson

检验分析不同指标间的相关性。均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 四组受检者的一般资料比较

表 1 四组受检者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$ , 例(%)]

因素	A组(n=46)	B组(n=55)	C组(n=49)	对照组(n=46)	$\chi^2/F$ 值	P值
年龄	65.53±11.74	64.83±16.21	63.24±12.38	59.11±13.76	2.056	0.108
男/女	24 (52.17)/22 (47.83)	26 (47.27)/29 (52.73)	27 (55.10)/22 (44.90)	23 (50.00)/23 (50.00)	0.679	0.878
高血压史	18 (39.13)	30 (54.54)	28 (57.14)	21 (45.65)	3.956	0.266
糖尿病史	10 (21.73)	12 (21.81)	14 (28.57)	10 (21.73)	0.947	0.814
吸烟者	12 (26.08)	14 (25.45)	14 (28.57)	9 (19.56)	1.093	0.779
收缩压(mmHg)	125.72±31.93	129.14±26.41	127.61±23.62	121.15±14.21	2.000	0.115
舒张压(mmHg)	79.12±22.51	76.61±17.33	74.94±12.63	76.95±10.53	0.520	0.670
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.45±5.89	21.37±4.37	22.88±5.54	21.99±6.67	1.581	0.195
空腹血糖(mmol/L)	5.69±0.83	5.90±1.32	5.81±1.68	6.00±0.99	0.510	0.676
TC (mmol/L)	4.18±1.21	4.23±1.61	4.12±0.95	4.16±0.78	0.075	0.973
TG (mmol/L)	1.28±0.32	1.33±0.13	1.39±0.12	1.29±0.27	2.411	0.068
Cr (μmol/L)	86.53±16.52	91.14±14.36	88.67±15.29	95.02±16.12	2.551	0.057

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 四组受检者的血清 miR-208 表达水平比较 A组、B组和C组患者的 miR-208 相对表达水平分别为 1.43±0.30、1.84±0.51、2.11±0.69, 均较对照组的 0.99±0.14 更高, 且 miR-208 表达水平随心功能 NYHA 分级升高而升高, 差异具有统计学意义 ( $F=52.100$ ,  $P < 0.05$ )。

2.3 四组受检者的心脏功能指标比较 四组受检者的 NT-proBNP, LVEF, LA 直径和心胸比率比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中三组患者的 NT-proBNP 水平较对照组升高, LVEF 水平降低, LA 直径升高以及心胸比率增加, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。此外, 患者 NT-proBNP 水平随心功能 NYHA 分级升高而升高, LVEF 随心功能 NYHA 分级升高而降低, LA 直径随心功能 NYHA 分级升高而升高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 四组受检者的心脏功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NT-proBNP (pg/mL)	LVEF (%)	LA 直径(mm)	心胸比率
A组	46	432.95±103.88 <sup>a</sup>	49.21±6.01 <sup>a</sup>	43.31±7.62 <sup>a</sup>	0.61±0.07 <sup>a</sup>
B组	55	519.72±142.73 <sup>ab</sup>	38.56±5.31 <sup>ab</sup>	49.69±8.83 <sup>ab</sup>	0.63±0.08 <sup>a</sup>
C组	49	681.99±206.17 <sup>ac</sup>	29.64±2.43 <sup>ac</sup>	53.94±4.32 <sup>ac</sup>	0.67±0.07 <sup>a</sup>
对照组	46	309.82±95.16	58.64±9.45	37.29±5.97	0.50±0.01
F值		55.353	195.853	52.429	59.544
P值		0.001	0.001	0.001	0.001

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 A 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 血清 miR-208 水平与患者临床病理参数的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示, 血清 miR-208 相对表达水平与患者 NT-proBNP, LA 直径正相关 ( $r=0.784, 0.524, P < 0.05$ ), 与 LVEF 负相关 ( $r=-0.375, P < 0.05$ ), 见表 3。

的年龄, 性别, 血压, 高血压病史或糖尿病病史、BMI 及血清空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC), 甘油三酯(triglyceride, TG), 肌酐(creatinine, Cr)水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 3 血清 miR-208 与患者临床病理参数的相关性

临床病理参数	血清 miR-208	
	R 值	P 值
NT-proBNP	0.784	0.028
LVEF	-0.375	0.015
LA 直径	0.524	0.009
心胸比率	0.176	0.125
TC	0.203	0.082
TG	0.195	0.077
Cr	0.184	0.058
BMI	0.095	0.064
空腹血糖	0.182	0.209
年龄	0.310	0.188

## 3 讨论

心肌重构是 CHF 发生时机体对于损伤的一种适应性反应, 研究表明 miRNA 在心肌重构过程中发挥着关键作用<sup>[9-10]</sup>, 比如 miR-21 可以通过靶向抑制 p27 来影响心肌细胞自噬, 而心脏的稳态和功能需要适当的自噬水平进行维持, 自噬被抑制可能是心肌重构的一个重要原因<sup>[11]</sup>。另有报道, 外源性 miR-208 可以诱导心脏重塑, 并可调节肥大通路成分的表达, 上调  $\beta$ -肌球蛋白重链( $\beta$ -myosin heavy chain,  $\beta$ -MHC)而在压力依赖性心肌生长过程中具有重要作用<sup>[12]</sup>。虽然已有多项研究证实 miRNA 与 HF 的进展和预后密切相关, 但其潜在机制尚未完全明确<sup>[13]</sup>。因此本研究旨通过分析 CHF 患者的血清 miR-208 表达水平, 以研究血清 miR-208 作为 CHF 患者血清生物标志物的潜力。本研究发现 HF 患者的血清 miR-208 水平高于对照组, 且心功能分级越高, 血清 miR-208 水平越高, 这些结果表明血清 miR-208 水平与 CHF 的发病和严重程度

有关。研究发现 miR-208 在心脏发育和心脏病理学过程中差异表达,与其宿主基因 $\alpha$ -肌球蛋白( $\alpha$ -MHC)和 $\beta$ -肌球蛋白( $\beta$ -MHC)表达平行<sup>[14]</sup>,该研究结果表明 miR-208 在心脏中过度表达可诱导心肌肥大,这一过程可能与 miR-208 对靶向甲状腺激素相关蛋白 1 和肌肉生长抑制素有关,上述因子均是肌肉生长和肥大的重要负调节因子;另外 miR-208 对于正常心脏传导也有重要作用,心脏传导功能获得和丧失与心律失常有关。因此,血清中异常的 miR-208 表达水平可能意味着甲状腺激素相关蛋白 1 和肌肉生长抑制素的失调,进而导致心力衰竭严重程度增加。

本研究还发现,CHF 组患者的 NT-proBNP 水平较高,LVEF 较低,LA 直径较大,心胸比率更高。提示心功能指标:包括 NT-proBNP 水平,LVEF,LA 直径和心胸比率与 CHF 的发展和进展密切相关。过去的报道显示 NT-proBNP 表达可以作为 CHF 的一个风险参数,NT-proBNP 的表达与 CHF、中风和死亡风险增加呈正相关<sup>[15]</sup>。这与本研究中 CHF 患者 NT-proBNP 水平明显高于对照组的结果相一致。为了更好地了解血清 miR-208 水平与心脏功能指数之间的相关性,本研究进行了 Pearson 相关分析以探讨各指标相关性,结果显示 miR-208 血清水平与 LVEF 呈负相关,而与 NT-proBNP, LA 直径和心胸比呈正相关,关于 miR-208 对上述指标的影响机制尚未明确。过去的研究结果显示:miR-208 可能参与调节心肌肥厚,心肌纤维化和心肌离子通道变化的病理过程<sup>[16]</sup>。这可能是血清 miR-208 水平升高对上述心脏功能指标影响的基础。

总之,本研究表明,CHF 患者的血清 miR-208 表达水平升高,随患者 NYHA 分级升高而愈加明显。此外,血清 miR-208 水平与心脏功能指数(包括 NT-proBNP 水平,LVEF,LA 直径和心胸比)密切相关。miR-208 血清水平可作为评估 CHF 严重程度的潜在生物标志物。为了证实这些结果,还需要对更多的来自其他人群的患者进行相关研究。

#### 参考文献

- [1] SENNI M, PAULUS WJ, GAVAZZI A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(40): 2797-2815.
- [2] RØE T, FRISK M. Targeting cardiomyocyte  $Ca^{2+}$  homeostasis in heart failure [J]. *Curr Pharm Design*, 2015, 21(4): 431-48.
- [3] DRISCOLL A, MEAGHER S, KENNEDY R, et al. What is the impact of systems of care for heart failure on patients diagnosed with heart failure: a systematic review [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 195.
- [4] ONI-ORISAN A, LANFEAR D. Pharmacogenomics in heart failure: where are we now and how can we reach clinical application [J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(5): 193-198.
- [5] CALLENDER T, WOODWARD M, ROTH G, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(8): e1001699.
- [6] LI H, ZHENG D, ZHANG B, et al. Mir-208 promotes cell proliferation by repressing SOX6 expression in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 196.
- [7] VAN ROOIJ E, SUTHERLAND LB, QI X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA [J]. *Science*, 2007, 316(5824): 575-579.
- [8] DING H, JAYASENA R, MAIORANA A, et al. Innovative telemonitoring enhanced care programme for chronic heart failure (ITEC-CHF) to improve guideline compliance and collaborative care: protocol of a multicentre randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e017550.
- [9] MA W, DING F, WANG X, et al. By Targeting Atg7 microRNA-143 mediates oxidative stress-induced autophagy of c-Kit(+) mouse cardiac progenitor cells [J]. *EBioMedicine*, 2018, 32: 182-191.
- [10] HUANG X, LI Z, BAI B, et al. High expression of microRNA-208 is associated with cardiac hypertrophy via the negative regulation of the sex-determining region Y-box 6 protein [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(3): 921-926.
- [11] SERMERSHEIM MA, PARK KH, GUMPPER K, et al. MicroRNA regulation of autophagy in cardiovascular disease [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22: 48-65.
- [12] CALLIS TE. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2772-2786.
- [13] WAKILI R, VOIGT N, KAAB S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 2955-2968.
- [14] CHISTIYAKOV DA, OREKHOV AN, BOBRYSHV YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 107-121.
- [15] HIJAZI Z, WALLENTIN L, SIEGBAHN A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22): 2274-2284.
- [16] OLIVEIRA-CARVALHO V, CARVALHO VO, SILVA MM, et al. MicroRNAs: a new paradigm in the treatment and diagnosis of heart failure? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(4): 362-369.

(收稿日期:2021-06-07)