

· 临床论著 ·

不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者 外泌体 MicroRNA 差异表达

瞿媛¹ 顾宁² 黄霞² 何欣³ 张亚杰⁴ 张伟¹

摘要 **目的** 分析冠心病不稳定型心绞痛 (UA) 气虚血瘀证患者血清外泌体中 MicroRNA (miRNA) 的差异表达。**方法** 收集 115 例 UA 患者 (气虚血瘀证患者 59 例、非气虚血瘀证患者 56 例) 和 36 名健康志愿者的外周血液, 提取上清中的外泌体。采用高通量测序方法, 检测 9 例气虚血瘀证、9 例非气虚血瘀证 UA 患者以及 6 名健康志愿者血清外泌体中 miRNA, 分析他们之间差异表达的 miRNA 检测结果, 确定目标 miRNA。再采用 qRT-PCR 检测方法对未作高通量测试的 97 例 UA 患者 (50 例气虚血瘀证、47 例非气虚血瘀证) 及 30 名健康志愿者进行验证。**结果** (1) 经过高通量测序后分析发现, 与健康志愿者比较, miR-125b ($P=0.032$)、miR-10b ($P=0.038$) 在 UA 患者血清外泌体中呈高表达。与 UA 非气虚血瘀证患者比较, miR-125b ($P=0.028$)、miR-10b ($P=0.043$) 在气虚血瘀证患者血清外泌体中呈高表达。确定 miR-125b、miR-10b 为本研究的血清外泌体中目标 miRNA。(2) 对目标 miRNA 进行 qRT-PCR 检测验证发现, UA 患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 表达量高于健康志愿者, UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 表达量高于非气虚血瘀证患者。使用 ROC 曲线下面积 (AUC) 进一步分析, 提示 miR-125b、miR-10b 的 ROC AUC 分别为 0.807、0.818, 表明 miR-125b、miR-10b 高表达与 UA 气虚血瘀证之间存在一定关联。**结论** UA 气虚血瘀证与非气虚血瘀证患者血清外泌体中存在差异表达的 miRNA, 其中, miR-125b、miR-10b 在 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中呈高表达。

关键词 不稳定型心绞痛; 外泌体; 气虚血瘀证; miRNA; miR-125b; miR-10b; 中医

Differential Expression of MicroRNA in the Exosomes of Unstable Angina Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

QU Yuan¹, GU Ning², HUANG Xia², HE Xin³, ZHANG Ya-jie⁴, and ZHANG Wei¹ 1 Department of Emergency, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210022); 2 Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210022); 3 Department of Cardiovascular, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing (400011); 4 Central Experiment, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210022)

ABSTRACT Objective To analyze differential expression of MicroRNA (miRNA) in serum exosomes of unstable angina (UA) patients. **Methods** Peripheral blood of 115 UA patients [including 59 patients with qi deficiency and blood stasis syndrome (QDBSS) and 56 patients without QDBSS] and 36 healthy volunteers were recruited, and the exosomes in the supernatant were extracted. The miRNA expression in the serum exosomes of 9 UA patients with QDBSS, 9 patients without QDBSS, and 6 healthy volunteers were selected

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (No. 81774229); 第二批江苏省中医药领军人才培养项目 (No. 苏中医科教 [2018]4 号); 江苏省自然科学基金面上研究项目 (No. BK20161115); “十三五”南京市医学科技创新平台重大项目 (No. ZDX16009); 南京市中医院科研基金项目 (No. YJLC201901)

作者单位: 1. 南京中医药大学附属南京中医院急诊科 (南京 210022); 2. 南京中医药大学附属南京中医院心血管病科 (南京 210022); 3. 重庆市中医院心内科 (重庆 400011); 4. 南京中医药大学附属南京中医院中心实验室 (南京 210022)

通讯作者: 顾宁, Tel: 025-86369202, E-mail: guning@njucm.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20221029.216

to perform high-throughput sequencing. Differentially expressed miRNA among the three groups to determine the target miRNA. According to the target miRNA, 97 UA patients (50 patients with QDBSS and 47 patients without QDBSS) and 30 healthy volunteers without high-throughput sequencing were verified by qRT-PCR.

Results (1) It was found from high-throughput sequencing that miR-125b ($P=0.032$) and miR-10b ($P=0.038$) were highly expressed in serum exosomes of UA patients than those of healthy volunteers, which were higher in UA patients with QDBSS than those without QDBSS (miR-125b, $P=0.028$; miR-10b, $P=0.043$). Therefore, miR-125b and miR-10b were determined as the target miRNA in the serum exosomes. (2) qRT-PCR showed, miR-125b and miR-10b were validated to be highly expressed in serum exosomes of UA patients than those of healthy volunteers, which were higher in UA patients with QDBSS than those without QDBSS. Further analysis showed that area under curve (AUC) of ROC of miR-125b and miR-10b were 0.807 and 0.818 respectively, which indicated that there was a certain correlation between the high expression of miR-125b and miR-10b and QDBSS of UA patients. **Conclusions** There were the differentially expressed miRNA in the serum exosomes of the UA patients with/without QDBSS. In particular, miR-125b and miR-10b showed high expression in the serum exosomes of the UA patients with QDBSS.

KEYWORDS unstable angina; exosome; qi deficiency and blood stasis; miRNA; miR-125b; miR-10b; Chinese medicine

外泌体是由细胞内多泡体与细胞膜融合并释放到细胞外基质中的膜囊泡,直径为 30~100 nm,其中包含有 DNA 片段、mRNA、miRNA、功能蛋白、转录因子等多种具有生物活性的物质^[1, 2]。miRNA 即微小核糖核酸,是一类非编码小分子单链 RNA,长约 18~24 个碱基,在转录后水平负性调控基因表达。miRNA 将其携带的遗传信息,以外泌体作为载体,转输到其他的细胞,发挥特定的生物学效应^[3]。冠心病不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)属急性冠脉综合征之一,多属中医学“胸痹”“心痛”范畴,有研究表明其中医证候要素分布以气虚血瘀证为主^[4-6]。本研究对 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中 miRNA 进行检测,初步探研该中医证型患者血清外泌体中 miRNA 的差异表达特点。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 UA 诊断标准参照中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会的《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[7],参照加拿大心血管病学会(Canadian Cardiovascular Society, CCS)心绞痛分级 II~IV 级,肌钙蛋白 T $\leq 0.1 \mu\text{g/mL}$,危险分层低、中危标准。

1.2 中医辨证分型标准 胸痹心痛诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]。气虚血瘀证、非气虚血瘀证诊断标准参照《冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准》^[9]。非气虚血瘀证包括痰浊证、痰阻热蕴证、心肾阴虚证、心肾阳虚证、阳虚寒凝证。

2 纳入标准 (1)符合西医冠心病、不稳定型心绞痛低、中危诊断标准;(2)符合中医胸痹心痛诊断标准,符合“气虚血瘀证”“非气虚血瘀证”辨证分型诊断标准;(3)年龄 18~75 岁;(4)暂时不计划施行经皮冠状动脉支架置入术(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉搭桥术血运重建患者;(5)患者知情同意。

3 排除标准 (1)冠心病急性心肌梗死患者;(2)主动脉夹层、肺栓塞患者;(3)存在血液系统疾病、肝肾不全、恶性肿瘤、风湿免疫系统疾病及传染性疾病者;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)有精神系统疾病病史者。

4 一般资料 本研究为横断面研究,根据查阅文献^[10],预计气虚血瘀、非气虚血瘀证的患病率,设双侧 $\alpha=0.05$,把握度为 90%。根据样本量计算公式: $n=2\bar{p}\bar{q}(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2/(p_1-p_2)^2$ 得到气虚血瘀、非气虚血瘀证各需研究对象 30 例,考虑失访以及拒访的情况,最终至少需要气虚血瘀证及非气虚血瘀证各 36 例。2019 年 1 月—2021 年 1 月纳入南京中医药大学附属南京中医院心血管病科住院及急诊 UA 患者 128 例,剔除 13 例,纳入研究 115 例。其中气虚血瘀证患者 59 例,非气虚血瘀证患者 56 例,两组年龄、性别、既往史、抗血小板聚集治疗、调脂治疗、血清心肌损伤标志物比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。另纳入 36 名健康志愿者作为对照,年龄 (60.00 ± 7.32) 岁,男性 20 名(55.6%),女性 16 名(44.4%)。本研究方案通过南京市中医院伦理委员会伦理审查(No:KY2019067)。

表 1 UA 患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$ /例(%)]

项目	气虚血瘀证 (59 例)	非气虚血瘀证 (56 例)	P 值
年龄(岁)	67.21 ± 6.54	65.32 ± 7.21	0.721
男性	32 (54.23)	31 (55.36)	0.904
PCI 术史	16 (27.11)	12 (21.43)	0.477
冠心病未干预长期服药	35 (59.32)	39 (69.64)	0.248
初诊冠心病	8 (13.56)	5 (8.93)	0.433
高血压病史	2 (3.39)	2 (3.57)	0.958
2 型糖尿病史	3 (5.08)	3 (5.36)	0.948
脑梗死病史	4 (6.78)	3 (5.36)	0.750
吸烟	6 (10.17)	6 (10.71)	0.924
饮酒	5 (8.47)	4 (7.14)	0.790
抗血小板治疗	44 (74.58)	39 (69.64)	0.555
调脂治疗	19 (32.2)	16 (28.58)	0.672
血清肌酸激酶同工酶(U/L)	24.50 ± 5.39	20.30 ± 3.29	0.659
血清肌钙蛋白 T (pg/mL)	20.65 ± 4.17	18.00 ± 2.73	0.592

5 检测指标及方法

5.1 留取血清标本 研究对象纳入后, 立即使用含有惰性分离胶和促凝剂的试管留取外周静脉血, 4 °C, 3 600 r/min 离心 15 min, 取上清放置 -80 °C 冰箱冷冻储存。

5.2 提取 miRNA 参考既往文献报道的样本量^[11, 12], 随机选取 9 例 UA 气虚血瘀证患者、9 例非气虚血瘀证患者、6 名健康志愿者外周血上清, 按照 exoRNeasy Serum/Plasma Maxi Kit (QIAGEN: 77064) 试剂盒步骤, 从血清外泌体中分离 RNA, 以 miRNeasy Serum/Plasma Spike-In Control 为内参 (QIAGEN, 批号: 219610), 先后使用 miRNeasy Serum/Plasma Kit (QIAGEN, 批号: 217184) 及 miRNeasy 96 Kit (QIAGEN, 批号: 217061) 对其进行纯化, 使用 miScript II RT Kit (QIAGEN, 批号: 218160) 对包含 miRNA 的总 RNA 进行逆转录, 利用 miScript PreAMP PCR Kit (QIAGEN, 批号: 331451) 和 miScript PreAMP Primer Mix 进行预扩增, 最后利用相应 miScript PCR arrays 和 miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, 批号: 218073) 进行实时定量 PCR。提取 miRNA 后, 对其进行质量检测。使用 Qubit2.0 进行初步定量, 使用 Agilent 2100 对其片段长度进行检测, 符合预期后进行下一步实验。采用 Q-PCR 方法对检测的 miRNA 的有效浓度进行准确定量 (有效浓度 >2 nmol/L)。按照目标下机数据量进行 pooling, 用 Illumina 平台进行

测序。

5.3 筛选可能作为 UA 气虚血瘀证的血清外泌体 miRNA 标志物 经过高通量测序, 检测 9 例 UA 气虚血瘀证和 9 例非气虚血瘀证患者血清外泌体中存在差异表达的 miRNA; 进一步对 18 例 UA 患者与 6 名健康志愿者血清外泌体中 miRNA 进行高通量测序, 检测 UA 患者与健康志愿者血清外泌体中存在差异表达的 miRNA。在 UA 气虚血瘀证与非气虚血瘀证患者、UA 患者与健康志愿者血清外泌体中均存在差异表达的 microRNA, 推测其可能为 UA 气虚血瘀证的关键因素, 筛选其为 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体 miRNA 标志物。

5.4 qRT-PCR 检测 筛选出 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体 miRNA 标志物后, 采用 qRT-PCR 检测验证。按照本文 5.2 试验步骤, 采用试剂盒提取血清外泌体、总 RNA, 参照 Bulge-Loop™ miRNA qRT-PCR Starter Kit (Ribobio 批号: R1008) 试剂使用说明制取混合液, 混合均匀后瞬时离心, 在 ABI 核酸扩增仪中 42 °C 60 min, 70 °C 10 min 得到 RT 反应液。按照 Bulge-Loop™ miRNA qRT-PCR Starter Kit (Ribobio 批号: R1008) 试剂盒步骤, 加入目标 miRNA 引物 (Ribobio 批号: R0925、Q1229), 在 ABI 7500 PCR 仪中 95 °C 10 min 进行预变性, 95 °C 2, 60 °C 30 进行 40 个循环完成变性和退火, 循环结束后立即进行融解曲线分析。对未作高通量测试的 97 例 UA 患者 (50 例气虚血瘀证、47 例非气虚血瘀证) 及 30 名健康志愿者血清外泌体中目标 miRNA 采用 qRT-PCR 检测方法验证。

6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对数据进行正态分布分析, 两组数据符合正态分布的, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 不符合正态分布采用 Mann-Whitney *U* 检验, 使用 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 来描述差异目标 miRNA 的检测效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 UA 气虚血瘀证的血清外泌体 miRNA 标志物筛选 (表 2、3) 与健康志愿者比较, miR-125b、miR-10b 在 UA 患者血清外泌体中呈高表达。与 UA 非气虚血瘀证患者比较, miR-125b、miR-10b 在 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中呈高表达。故推测其可能为 UA 气虚血瘀证的关键因素, 筛选其为 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体 miRNA 标志物。

表 2 UA 气虚血瘀证、非气虚血瘀证患者血清外泌体中部分差异表达 miRNA

名称	P 值	表达
miR-125b	0.028	气虚血瘀证高表达
miR-10b	0.043	气虚血瘀证高表达
miR-1185	0.007	气虚血瘀证高表达
miR-1226	0.034	气虚血瘀证高表达
miR-1256	0.009	气虚血瘀证高表达
miR-1287	0.025	气虚血瘀证高表达
miR-1298	0.010	气虚血瘀证高表达
miR-133b	0.010	气虚血瘀证高表达

表 3 UA 患者和健康志愿者血清外泌体中部分差异表达 miRNA

名称	P 值	表达
miR-101	0.015	UA 高表达
miR-125b	0.032	UA 高表达
miR-1224	0.044	UA 高表达
miR-127	0.020	UA 低表达
miR-1286	0.013	UA 低表达
miR-10b	0.038	UA 高表达
miR-1292	0.029	UA 高表达

2 目标 miRNA 以 qRT-PCR 检测验证 (图 1~3) 与健康志愿者比较, UA 患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 呈高表达。并且, UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 表达量高于非气虚血瘀证患者。使用 ROC AUC 来评估 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 的检测效能, miR-125b、miR-10b 的 ROC AUC 分别为 0.807、0.818。

讨 论

UA 是冠心病的一种临床类型, 如不积极干预、加以控制, 极易进展为急性心肌梗死。虽然目前现代医学的诊断技术与治疗手段取得了迅猛的发展, 但仍有不少 UA 患者尚不能获得完全满意疗效^[13]。中医药治疗冠心病及 UA 具有一定的特色, 可以在一定程度上有效补充现代医学疗效的不足, 中西医结合能够进一步提高 UA 的临床疗效^[14]。目前, 冠心病中医药研究领域非常注重于运用现代科学技术手段 (包括基因测序等) 进行临床与实验研究, 如翟雪芹等^[11]利用芯片技术对冠心病秽浊痰阻证差异表达基因进行了分析, 结果显示秽浊痰阻证与非秽浊痰阻证患者存在显著的差异表达基因, 这些差异表达基因显著富集在与冠心病相关的多条功能通路中。本次研究发现, 与健康志愿者比较, UA 患者血清外泌体中 miR-125b、

miR-10b 均呈高表达, 通过 Mann-Whitney U 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这可能与 UA 慢性炎

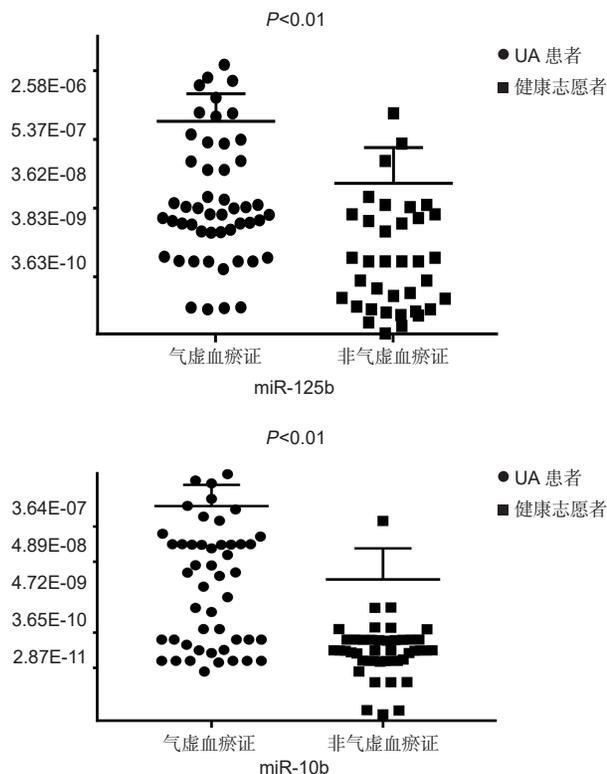


图 1 UA 气虚血瘀证患者和非气虚血瘀证患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 表达比较

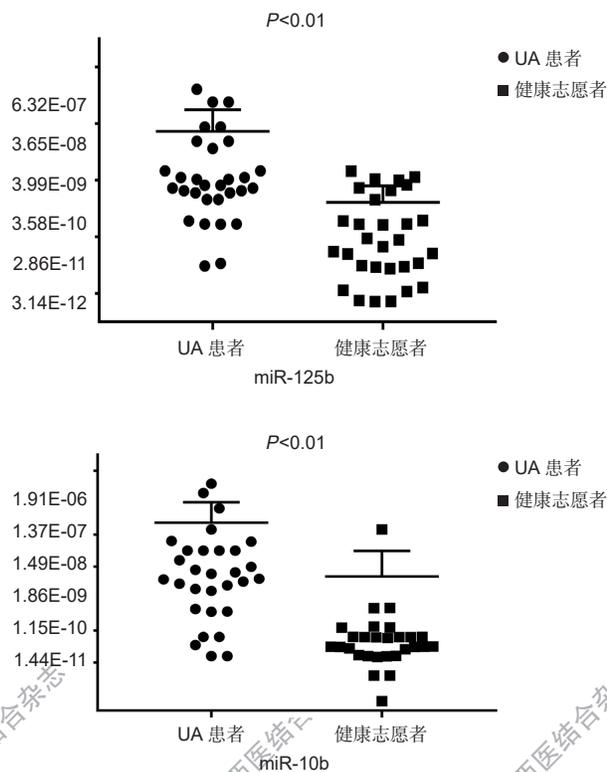


图 2 UA 患者和健康志愿者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 表达比较

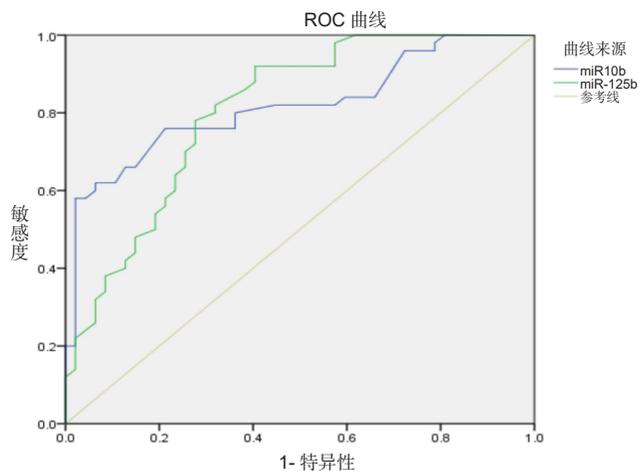


图 3 UA 患者血清外泌体中 miR-125b、miR-10b 对气虚血瘀证检测效能的 ROC 曲线下面积

症反应有关^[15-17]。同时, UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中 miR-10b、miR-125b 表达均高于非气虚血瘀证患者, 通过 *Mann-Whitney U* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。miR-125b、miR-10b 的 ROC AUC 分别为 0.807、0.818, 表明 miR-125b、miR-10b 高表达与 UA 气虚血瘀证证候之间存在一定关联。气虚血瘀是心肌纤维化的主要中医病机之一^[18], 心肌纤维化是 UA 的病理过程, 其表现为心肌僵硬增加, 收缩力下降, 冠脉血流储备减少, 引起恶性心血管事件^[19-21]。miR-125b、miR-10b 均参与调控心肌纤维化进程。万琦等^[22] 研究显示, 下调 miR-125b 水平, 可以通过作用 TLR4/NF- κ B 信号通路来抑制心脏成纤维细胞增值和活化, 延缓心肌纤维化。心脏成纤维细胞是心肌纤维化的关键效应细胞^[23]。心脏成纤维细胞进一步分化成心肌成纤维细胞, 后者具有更强的分泌 I 型胶原蛋白 (Collagen I, Col I) 和 Col III 的能力, 同时能够特征性分泌 α -平滑肌肌动蛋白 (α smooth muscle actin, α -SMA) 蛋白, Col I、Col III 和 α -SMA 是引起心肌纤维化的主要原因^[22]。沈志方等^[24] 也研究证实, miR-125b 高表达可上调转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 基因、加速特异性底物蛋白 Smad2/Smad3 的磷酸化, 促使心脏成纤维细胞向心肌成纤维细胞转化, 加快心肌纤维化。miR-10b 同样作用于 TGF- β /Smad3 通路, 上调 miR-10b 可显著增强 TGF- β /Smad3 通路的活性^[25], 加快心肌纤维化进程。

综上所述, 本研究发现冠心病 UA 气虚血瘀证患者血清外泌体中存在差异表达 miRNA, qRT-PCR 验证表明 miR-125b、miR-10b 在 UA 气虚血瘀证患者

血清外泌体中呈高表达, 其表达特点可能与心肌纤维化有一定关联, 这种基因差异表达有望为 UA 气虚血瘀中医辨证提供一定实验基础。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9 (6): 654-659.
- [2] Sluijter JP, Verhage V, Deddens JC, et al. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication[J]. Cardiovasc Res, 2014, 102 (2): 302-311.
- [3] Jansen F, Yang X, Proebsting S, et al. MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3 (6): e001249.
- [4] 罗静, 徐浩, 周雪忠, 等. 基于复杂网络的不稳定型心绞痛中药配伍应用规律研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34 (12): 1420-1424.
- [5] 毛静远, 牛子长, 张伯礼, 等. 近 40 年冠心病中医证候特征研究文献分析 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (11): 958-961.
- [6] 周景想, 唐明, 李洁, 等. 2 029 例冠心病心绞痛中医证候特点及组合规律分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (6): 753-755.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (4): 295-304.
- [8] 中级医刊编辑部. 《中医病证诊断疗效标准》选登 [J]. 中级医刊, 1995, 30 (4): 56-57.
- [9] 王阶, 李军, 毛静远, 等. 冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38 (2): 154-155.
- [10] 孙振球, 徐勇勇主编. 医学统计学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 524-528.
- [11] 翟雪芹, 何义, 高玉, 等. 应用基因芯片技术研究冠心病秽浊痰阻证差异表达基因及其通路 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41 (8): 922-927.
- [12] 洪澄英, 陈怀生, 陈友莲, 等. 脓毒性心肌病患者血浆 microRNA 表达谱差异的初步研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37 (7): 1264-1269.

- [13] Luo J, Shang QH, Han M, et al. Traditional Chinese medicine injection for angina pectoris: an overview of systematic reviews[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42 (1): 37–59.
- [14] 邵长力, 王学工. 中西医结合治疗不稳定型心绞痛的研究进展 [J]. *湖南中医*, 2019, 35 (6): 153–155.
- [15] Wang X, Ha T, Zou J, et al. MicroRNA-125b protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury via targeting p53-mediated apoptotic signalling and TRAF6[J]. *Cardiovasc Resea*, 2014, 102 (3): 385–395.
- [16] Gager GM, Eyileten C, Postula M, et al. Association between the expression of MicroRNA-125b and survival in patients with acute coronary syndrome and coronary multivessel disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 948006.
- [17] Njock MS, Cheng HS, Dang LT, et al. Endothelial cells suppress monocyte activation through secretion of extracellular vesicles containing antiinflammatory microRNAs[J]. *Blood*, 2015, 125 (20): 320–321.
- [18] 吕仕超, 张军平. 以心肌纤维化为病理基础的心系疾病证候差异 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16 (1): 83–85.
- [19] 魏文迎, 张宁, 唐其柱. 抗心肌纤维化的临床治疗进展 [J]. (医学版), 2018, 39 (4): 678–682.
- [20] 柯英杰, 朱任, 黄焕雷. 心肌纤维化致病机制的研究进展 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24 (4): 488–492.
- [21] 洪子, 杨巍. 心肌纤维化发病机制及治疗的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42 (1): 220–225.
- [22] 万琦, 余宝钢. miR-125b 通过 TLR4/NF 信号通路对心脏成纤维细胞增值和迁移的影响 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2020, 46 (2): 286–291.
- [23] Li X, Han D, Tian ZH, et al. Activation of cannabinoid receptor type II by AM1241 ameliorates myocardial fibrosis via Nrf2-mediated inhibition of TGF- β /Smad3 pathway in myocardial infarction mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39 (4): 1521–1536.
- [24] 沈志方, 许学升, 孙继兰. MiR-125b 对心肌梗死后成纤维细胞的调控机制研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10 (7): 853–856, 860.
- [25] 张黎黎, 吕军, 杨荟, 等. miR-10b 通过下调 KLF10 促进高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35 (7): 1254–1260.
- (收稿: 2021–09–14 在线: 2022–12–28)
责任编辑: 白 霞

欢迎订阅 2023 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine 《中国结合医学杂志》是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊, 旨在促进结合医学及替代医学的国际交流, 及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录, 如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excepta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录, 2022 年 6 月底科睿唯安公布 2021 年本刊 SCI 影响因子为 2.626。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约, 正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本, 铜版纸印刷, 彩色插图, 2011 年改为月刊, 80 页, 国内定价, 60.00 元/期, 全年定价: 720.00 元。国际标准刊号: ISSN 1672–0415, 国内统一刊号: CN 11–4928/R, 国内邮发代号: 82–825, 海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010–62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010–62876547–815; E-mail: cjim_en@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。