

长链非编码 RNA NORAD 影响脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡损伤的机制研究

俞艳华¹ 赵瑞彪¹ 单会艳¹ 王德启^{2*}

¹ 枣庄矿业集团枣庄医院心内科, 山东枣庄 277100

² 枣庄市立医院心内科, 山东枣庄 277100

摘要 目的:探讨长链非编码 RNA NORAD(LncRNA NORAD)是否通过调控微小 RNA-378a-3p(miR-378a-3p)表达影响脂多糖(LPS)诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡。方法:体外培养大鼠心肌细胞 H9C2,并将细胞分为6组:对照组、LPS组(10 μg/mL LPS)、LPS+阴性序列组(10 μg/mL LPS+转染阴性序列 si-NC)、LPS+干扰 NORAD组(10 μg/mL LPS+转染干扰 NORAD)、LPS+干扰 NORAD+miR 阴性对照组(10 g/mL LPS+共转染干扰 NORAD和 miR 阴性对照)、LPS+干扰 NORAD+miR-378a-3p 抑制剂组(10 μg/mL LPS+共转染干扰 NORAD和 miR-378a-3p 抑制剂),除对照组细胞外,其余组细胞 LPS 刺激 24 h。用实时荧光定量聚合酶链反应检测各组 NORAD、miR-378a-3p 相对表达量;用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α水平;以流式细胞术检测细胞凋亡率;以双荧光素酶报告实验验证 NORAD 与 miR-378a-3p 靶向结合关系。结果:与对照组比较,LPS 组心肌细胞中 NORAD 的表达量、TNF-α、IL-6 水平、细胞凋亡率升高,miR-378a-3p 的表达量降低(P 均 <0.05);与 LPS+阴性序列组比较,LPS+干扰 NORAD 组心肌细胞中 TNF-α、IL-6 水平降低及细胞凋亡率降低(P 均 <0.05);双荧光素酶报告实验证实 NORAD 可靶向结合 miR-378a-3p;与 LPS+干扰 NORAD+miR 阴性对照组比较,LPS+干扰 NORAD+miR-378a-3p 抑制剂组心肌细胞中 TNF-α、IL-6 水平及细胞凋亡率升高(P 均 <0.05)。结论:NORAD 可通过调控 miR-378a-3p 减轻 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡。

关键词 长链非编码 RNA; 微小 RNA-378a-3p; 脂多糖; 心肌细胞; 炎症反应; 凋亡

中图分类号 R542.2[†]1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20230417

Mechanism of long non-coding RNA NORAD affecting myocardial cell injury induced by lipopolysaccharide YU Yan-hua¹, ZHAO Rui-biao¹, SHAN Hui-yan¹, WANG De-qi^{2*}. ¹Department of Cardiology, Zaozhuang Hospital, Zaozhuang Mining Group, Shandong Zaozhuang 277100, China; ²Department of Cardiology, Zaozhuang Municipal Hospital, Shandong Zaozhuang 277100, China

Corresponding author: WANG De-qi, E-mail: c8zb8z@163.com

Abstract Objective: To investigate whether LncRNA NORAD affects the inflammatory response and apoptosis of cardiomyocytes induced by lipopolysaccharide (LPS) through regulating the expression of microRNA-378a-3P (miR-378a-3p). Methods: Rat cardiomyocytes H9C2 were cultured *in vitro*, and si-NC, si-NORAD, si-NORAD and anti-miR-NC, si-NORAD and anti-miR-378a-3p were transfected into cardiomyocytes. Cardiomyocytes were stimulated with LPS for 24 h. The relative expression of NORAD and miR-378a-3p was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The levels of interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF)-α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate. Dual-luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between NORAD and miR-378a-3p. Results: Compared with the control group, the expression of NORAD in myocardial cells in the LPS group was significantly increased ($P < 0.05$), the expression of miR-378a-3p was significantly reduced ($P < 0.05$), and the levels of TNF-α and IL-6 were significantly increased ($P < 0.05$), apoptosis rate was increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the LPS + si-NC group, the levels of TNF-α and IL-6 in cardiomyocytes of the LPS + si-NORAD group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the apoptosis rate was significantly reduced ($P < 0.05$). Double luciferase reporting assy confirmed that NORAD can target miR-378a-3p. Compared with the LPS + si-NORAD + anti-miR-NC group, the levels of TNF-α and IL-6 in cardiomyocytes of the LPS + si-NORAD + anti-miR-378a-3p group were significantly increased ($P < 0.05$), apoptosis rate was significantly increased ($P < 0.05$). Conclusion: NORAD attenuates LPS-induced cardiomyocyte inflammatory response and apoptosis by regulating miR-378a-3p.

Key words LncRNA NORAD; miR-378a-3p; LPS; Cardiomyocytes; Inflammatory response; Apoptosis

* 通信作者:王德启,E-mail:c8zb8z@163.com,山东省枣庄市市中区龙头路

急性心肌梗死等心血管疾病是临床常见的病理过程,炎症反应可引起心肌细胞损伤从而促使心脏功能失调^[1-3]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)属于重要的致炎因子,可引起炎症反应^[4,5]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)可调控下游微小RNA(microRNA, miRNA)表达从而影响细胞增殖、凋亡等过程。研究表明, LncRNA NORAD在糖尿病视网膜病变患者中呈高表达,并参与疾病发生发展过程^[6]。Zhao等^[7]预测 miR-378a-3p是 NORAD 靶基因,其在心肌细胞损伤中表达下调,上调 miR-378a-3p 表达可减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤。本研究探讨 NORAD 通过调控 miR-378a-3p 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应和凋亡的影响。

材料与方法

材料与试剂 H9C2 细胞(美国 ATCC 细胞库); LPS(上海联硕生物); 白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 试剂盒(上海岚派生物); Lipofectamine2000(美国 Invitrogen 公司); 细胞凋亡试剂盒(美国 Sigma 公司); Trizol、实时荧光定量、反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司); 干扰 NORAD(si-NORAD)、阴性序列(si-NC)、miR-378a-3p 模拟物(miR-378a-3p mimics)、miR-378a-3p 抑制剂(anti-miR-378a-3p)、阴性对照(anti-miR-NC)、阴性对照 mimic NC(miR-NC, 上海吉玛制药); 山羊抗兔 IgG 二抗(美国 Abcam 公司); 过表达空载体(pcDNA 3.1, 上海翊圣生物); 双荧光素酶报告检测试剂盒(美国 Promega 公司); B 细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma gene-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax) 抗体(美国 Santa Cruz 公司)。

实验分组 H9C2 细胞接种 96 孔板,分为 6 组: 加 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS 处理 24 h^[8], 为 LPS 组, 正常培养细胞为对照组。参照转染试剂操作说明书分别将 si-NC、si-NORAD、si-NORAD 与 anti-miR-NC、si-NORAD 与 anti-miR-378a-3p 转染至细胞, 加 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 LPS 处理 24 h, 分为 LPS + si-NC 组、LPS + si-NORAD 组、LPS + si-NORAD + anti-miR-NC 组、LPS + si-NORAD + anti-miR-378a-3p 组。

检测 miR-378a-3p、NORAD 相对表达量和 TNF- α 、IL-6 水平 Trizol 法提取各组细胞总 RNA, 反转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板进行实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)。以 GAPDH、U6 为内参,

采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 NORAD、miR-378a-3p 的表达水平。取各组细胞培养上清液, 严格按照试剂盒说明书操作, 用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 TNF- α 、IL-6 水平。

流式细胞术检测细胞凋亡率 各组心肌细胞预冷磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤, 加 500 μL 结合缓冲液, 按照试剂盒说明书操作, 置于流式细胞仪检测细胞凋亡率。

双荧光素酶报告基因检测 NORAD 的靶基因 starBase 预测 NORAD 与 miR-378a-3p 存在靶向, 构建野生型载体(WT-NORAD)、突变型载体(MUT-NORAD), 分别与 miR-NC、miR-378a-3p mimics 转染细胞, 转染 48 h, 收集细胞检测各组荧光素酶活性。分别将 si-NC、si-NORAD、过表达空载体(pcDNA)、NORAD 过表达载体(pcDNA-NORAD)转染至心肌细胞, 记为 si-NC 组、si-NORAD 组、pcDNA 组、pcDNA-NORAD 组, 检测各组细胞中 miR-378a-3p 相对表达量。

蛋白质印迹法检测 Bcl-2、Bax 蛋白表达 RIPA 裂解液加入各组心肌细胞提取总蛋白, 二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法检测蛋白浓度, 行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis), 转膜、封闭, 加一抗稀释液(1:1 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 24 h, 加二抗稀释液(1:2 000), 室温孵育 1 h, 滴加电化学发光(ECL)显影, 应用 Image J 软件分析蛋白表达。

统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

LPS 组心肌细胞 LncRNA NORAD、miR-378a-3p 相对表达量 LPS 组 LncRNA NORAD 相对表达量高于对照组, miR-378a-3p 低于对照组(P 均 < 0.05), 见表 1。

表 1 LPS 组心肌细胞中 NORAD 与 miR-378a-3p 的表达量($\bar{x} \pm s$)

组别	NORAD	miR-378a-3p
对照组	1.01 \pm 0.16	1.02 \pm 0.19
LPS 组	2.68 \pm 0.25	0.53 \pm 0.11
t 值	9.745	3.866
P 值	0.001	0.018

沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应的影响 LPS 组 TNF- α 、IL-6 水平、NORAD 相对表达量高于对照组(P 均 < 0.05); LPS + si-NORAD 组 TNF- α 、IL-6 水平、NORAD 相对表达量低于 LPS + si-NC 组(P 均 < 0.05), 见表 2。

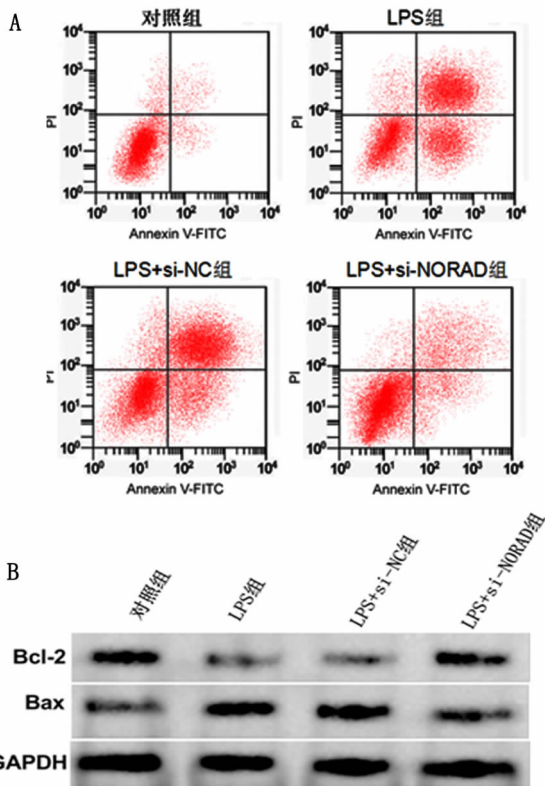
表2 沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	NORAD	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
对照组	1.00 \pm 0.18	11.35 \pm 2.25	32.16 \pm 4.52
LPS 组	2.65 \pm 0.30*	78.54 \pm 11.32*	152.32 \pm 23.21*
LPS + si-NC 组	2.60 \pm 0.42	76.21 \pm 12.03	150.42 \pm 20.17
LPS + si-NORAD 组	1.10 \pm 0.11 [#]	32.21 \pm 4.65 [#]	56.47 \pm 8.51 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 LPS + si-NC 组比较,[#] $P < 0.05$

沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞凋亡的影响 LPS 组 Bax 蛋白水平、凋亡率高于对照组,Bcl-2 蛋白水平低于对照组(P 均 < 0.05); LPS + si-NORAD 组 Bax 蛋白水平、凋亡率低于 LPS + si-NC 组,Bcl-2 蛋白水平高于 LPS + si-NC 组(P 均 < 0.05),见图 1、表 3。

NORAD 靶向调控 miR-378a-3p NORAD 的序列中含有与 miR-378a-3p 互补的核苷酸序列,见图 2。miR-378a-3p 组 WT-NORAD 荧光素酶活性显著低于 miR-NC 组($P < 0.05$),见表 4。miR-378a-3p 表达水平 si-NORAD 组高于 si-NC 组,pcDNA-NORAD 组低于 pcDNA 组(P 均 < 0.05),见表 5。



注:A 细胞凋亡率;B Bcl-2、Bax 蛋白表达

图1 沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞凋亡的影响

表3 沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	凋亡率(%)	Bcl-2	Bax
对照组	8.57 \pm 1.26	0.89 \pm 0.11	0.46 \pm 0.10
LPS 组	28.57 \pm 3.21*	0.45 \pm 0.10*	0.92 \pm 0.18*
LPS + si-NC 组	27.49 \pm 4.12	0.43 \pm 0.13	0.91 \pm 0.15
LPS + si-NORAD 组	13.25 \pm 2.15 [#]	0.78 \pm 0.15 [#]	0.58 \pm 0.09 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 LPS + si-NC 组比较,[#] $P < 0.05$

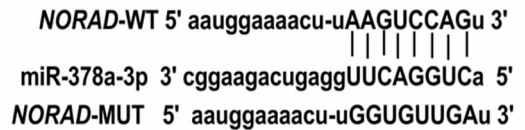


图2 NORAD 与 miR-378a-3p 互补的核苷酸序列

表4 双荧光素酶报告实验($\bar{x} \pm s$)

组别	WT-NORAD	MUT-NORAD
miR-NC 组	1.01 \pm 0.16	1.02 \pm 0.18
miR-378a-3p 组	0.45 \pm 0.11	1.03 \pm 0.23
t 值	4.995	0.059
P 值	0.008	0.956

表5 NORAD 靶向调控 miR-378a-3p 的表达($\bar{x} \pm s$)

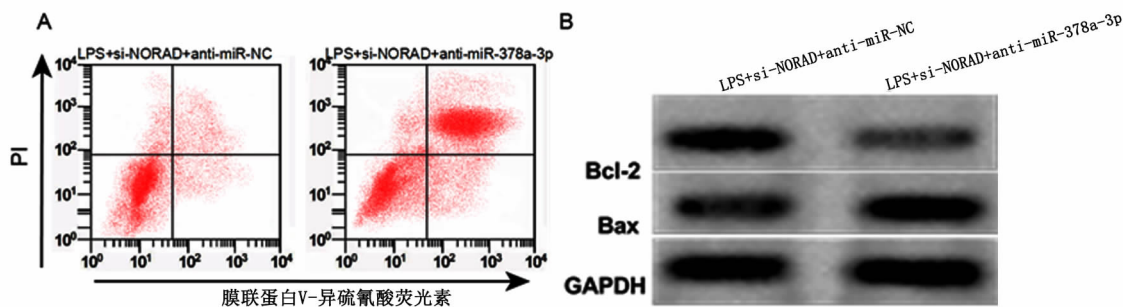
组别	miR-378a-3p
si-NC 组	0.96 \pm 0.13
si-NORAD 组	2.31 \pm 0.25*
pcDNA 组	0.98 \pm 0.17
pcDNA-NORAD 组	0.32 \pm 0.10 [#]

注:与 si-NC 组比较,* $P < 0.05$;与 pcDNA 组比较,[#] $P < 0.05$

NORAD 调控 miR-378a-3p 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡的影响 与 LPS + si-NORAD + anti-miR-NC 组比较,LPS + si-NORAD + anti-miR-378a-3p 组 TNF- α 、IL-6 水平、凋亡率、Bax 蛋白水平更高,Bcl-2 蛋白水平更低(P 均 < 0.05),见图 3、表 6。

讨论

NORAD 是一种 DNA 损伤诱导的非编码 RNA,



注:A 细胞凋亡率;B Bcl 2、Bax 蛋白表达

图3 抑制 miR-378a-3p 表达减弱沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞凋亡的作用

表6 抑制 miR-378a-3p 表达可逆转沉默 NORAD 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡的影响 (x ± s)

组别	miR-378a-3p	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
LPS + si-NORAD + anti-miR-NC 组	1.32 ± 0.30	33.25 ± 5.21	57.21 ± 7.85
LPS + si-NORAD + anti-miR-378a-3p 组	0.42 ± 0.11	75.61 ± 13.25	110.32 ± 16.54
t 值	4.879	5.153	5.024
P 值	0.008	0.007	0.007

组别	凋亡率 (%)	Bcl-2	Bax
LPS + si-NORAD + anti-miR-NC	15.32 ± 2.16	0.76 ± 0.12	0.56 ± 0.10
LPS + si-NORAD + anti-miR-378a-3p	27.58 ± 3.22	0.40 ± 0.09	0.98 ± 0.15
t 值	5.477	4.157	4.035
P 值	0.005	0.014	0.016

与疾病发展密切相关^[9,10],如氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导脐静脉内皮细胞表达上调,NORAD可通过抑制NF-κB通路激活,减轻ox-LDL诱导脐静脉内皮细胞损伤^[11]。NORAD表达上调可充当miR-136-5p的海绵分子,促进视网膜母细胞瘤的发生及发展^[12]。本研究,LPS处理的心肌细胞中NORAD表达上调,提示在心肌细胞损伤中NORAD可发挥调控作用。本研究结果显示LPS处理后心肌细胞中TNF-α、IL-6水平明显增加,沉默NORAD降低其水平,提示沉默NORAD可明显减轻LPS诱导的心肌细胞炎症损伤^[13]。细胞凋亡与Bcl-2、Bax蛋白表达异常密切相关,Bcl-2下调可减轻细胞凋亡,Bax上调可加速细胞凋亡^[14]。本研究中LPS处理后心肌细胞凋亡率、Bax表达升高,Bcl-2表达下调,而沉默NORAD则相反,提示沉默NORAD可抑制LPS诱导的心肌细胞凋亡。

本研究证实NORAD可靶向结合miR-378a-3p。研究表明miR-378a-3p表达下调与溃疡性结肠炎发生发展密切相关^[15]。研究表明miR-378a-3p在卵巢癌、肺癌等肿瘤中表达异常,参与癌症发生及发展^[16,17]。本研究显示,LPS诱导的心肌细胞中miR-378a-3p表达降低,抑制miR-378a-3p表达可减弱沉默NORAD对LPS诱导的心肌细胞炎症反应及细胞

凋亡的作用,提示沉默NORAD可能通过上调miR-378a-3p从而抑制LPS诱导的心肌细胞损伤。

综上所述,沉默NORAD表达可抑制LPS诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡,可能与靶向调控miR-378a-3p表达有关。本研究存在不足之处,心血管疾病中NORAD如何调控miR-378a-3p的靶基因及其可能作用机制尚需进一步验证。

参考文献

- 李波,郑植,陈芄蝶. APPL1减轻LPS诱导的心肌细胞损伤的实验研究[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(8):1526-1531.
- 张宇红,邓丽玉,林彬,等. 缺氧诱导因子对急性心肌梗死后心肌细胞及细胞外基质的影响[J]. 国际心血管病杂志,2016,43(1):43-45.
- 李强,郭壮波,伍光颖,等. 阿托伐他汀对急性心肌梗死大鼠内皮微颗粒及心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(2):359-363.
- 杨春华,王珂,魏振衡,等. TAGLN2基因siRNA对脂多糖诱导的H9C2心肌细胞凋亡及氧化损伤的机制研究[J]. 临床内科杂志,2019,36(4):267-270.
- 党丹,张欢,魏伏,等. 微小核糖核酸21通过负性调控TLR4/NF-κB信号通路减轻脓毒症性心肌损伤[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(1):68-71.
- Wang L, Yuan X, Lian L, et al. Knockdown of lncRNA NORAD inhibits the proliferation, inflammation and fibrosis of human mesangial

- cells under high-glucose conditions by regulating the miR-485/NRF1 axis[J]. *Exp Ther Med*,2021,22(2):874.
- 7 Zhao J, Chen F, Ma W, et al. Suppression of long noncoding RNA NEAT1 attenuates hypoxia-induced cardiomyocytes injury by targeting miR-378a-3p[J]. *Gene*,2020,731(1):144324-144334.
 - 8 叶婷婷,李丽,王光宇.白藜芦醇对脂多糖诱导的H9c2细胞损伤的保护作用及其机制[J].*上海交通大学学报(医学版)*,2016,36(1):54-58.
 - 9 Fu D, Yang S, Lu J, et al. LncRNA NORAD promotes bone marrow stem cell differentiation and proliferation by targeting miR-26a-5p in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Stem Cell Res Ther*,2021,12(1):18.
 - 10 Song Q, Geng Y, Li Y, et al. Long noncoding RNA NORAD regulates MPP+ -induced Parkinson's disease model cells[J]. *J Chem Neuroanat*,2019,101:101668.
 - 11 赵晓雪,张冰玉,刘宇翔.长链非编码RNA NORAD对氧化型低密度脂蛋白诱导内皮细胞功能障碍的影响及机制[J].*山东医药*,2021,61(19):48-52.
 - 12 Yang XL, Hao YJ, Wang B, et al. Long noncoding RNA NORAD pro-
- notes the progression of retinoblastoma by sponging miR-136-5p/PBX3 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(3):1278-1287.
- 13 李萌芳,陈隆望,胡系意,等.黄芩苷对脂多糖诱导的H9C2心肌细胞炎症的保护作用及机制研究[J].*中华急诊医学杂志*,2019,28(8):983-988.
 - 14 Glab JA, Cao Z, Puthalakath H. Bel-2 family proteins, beyond the veil[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*,2020,351:1-22.
 - 15 Dubois-Camacho K, Diaz-Jimenez D, De la Fuente M, et al. Inhibition of miR-378a-3p by Inflammation Enhances IL-33 Levels: A Novel Mechanism of Alarmin Modulation in Ulcerative Colitis[J]. *Front Immunol*,2019,10(1):2449-2459.
 - 16 Xu ZH, Yao TZ, Liu W. miR-378a-3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin through targeting MAPK1/GRB2[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,107(1):1410-1417.
 - 17 Wang M, Sun X, Yang Y, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 promotes proliferation of lung cancer cells and leads to poor prognosis by targeting miR-378a-3p[J]. *Thorac Cancer*,2018,9(8):939-949.

(2020-04-01 收稿 2023-06-25 修回)

(上接第325页)

维持性血液透析患者外周血单个核细胞 NF- κ B 水平与炎症反应密切相关,其水平升高可增加心血管疾病的发生风险。本研究也得出相似的结果,尿毒症患者透析后血清 NF- κ B 水平显著高于透析前,表明尿毒症血液透析患者体内可能存在严重的炎症反应。本研究中,尿症患者透析后血清 NF- κ B 与 ApoB、TG 呈正相关,与 ApoA1 呈负相关,进一步提示血清 NF- κ B 水平可能与尿毒症血液透析患者的脂代谢紊乱具有相关性。

参考文献

- 1 袁茜,唐南,彭侃夫.尿毒症血液透析患者血清 Vaspin、Apelin、Chemerin 水平与营养代谢的相关性[J].*中国血液净化*,2019,18(11):755-759.
- 2 Lin L, Pang XX, Lei F, et al. SLC52A3 expression is activated by NF- κ B p65/Rel-B and serves as a prognostic biomarker in esophageal cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*,2018,75(1):1-19.
- 3 程艺,王卉,刘辉,等.血液透析自体动静脉内瘘失功患者血浆 Lp-PLA2 水平变化及意义[J].*临床肾脏病杂志*,2020,20(1):42-46.
- 4 张波,张春山,梁晓玲,等.川芎嗪联合非洛地平可增强维持性血液透析患者抗氧化应激能力[J].*内科急危重症杂志*,2022,28(2):125-128.
- 5 李楠,陈斌,林润,等.CT 静脉血管成像在尿毒症血液透析患者中心静脉狭窄闭塞中的应用价值[J].*中华肾脏病杂志*,2018,34(8):561-566.
- 6 罗华荣,查艳.慢性肾脏病患者蛋白质能量和脂代谢紊乱的研究进展[J].*临床肾脏病杂志*,2018,18(10):590-592,610.
- 7 刘维,廖谷清,王平.血液透析患者急性左心衰与脂代谢水平的相关性研究[J].*心血管病防治知识*,2019,9(24):40-41.
- 8 Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J]. *J Int Med Res*,2017,45(1):159-169.
- 9 Kim M, Yoo HJ, Kim M, et al. Associations among oxidative stress, Lp-PLA2 activity and arterial stiffness according to blood pressure status at a 3.5-year follow-up in subjects with prehypertension[J]. *Atherosclerosis*,2017,257(1):179-185.
- 10 李道麟,董平栓,赵江峰,等.冠心病患者血清 Lp-PLA2、sdLDL-C 水平变化及临床意义[J].*中国循证心血管医学杂志*,2019,11(3):316-319.
- 11 Manu KA, Shanmugam MK, Ramachandran L, et al. Corrigendum on "Isorhamnetin augments the anti-tumor effect of capecitabine through the negative regulation of NF- κ B signaling cascade in gastric cancer" [J]. *Cancer Lett*,2018,420(1):259-259.
- 12 Cheng G, Tang X, Zhang J. Hepatocyte growth factor exerts beneficial effects on mice with type II diabetes? induced chronic renal failure via the NF- κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*,2018,18(3):3389-3396.

(2021-07-28 收稿 2022-08-22 修回)