Modern Practical Medicine, November 2025, Vol.37, No.11

·临床研究·

环状 RNA hsa_circ_0001204 在风湿性心脏瓣膜病中的诊断价值

颜秋文，邵国丰

【摘要】目的　探讨环状 RNA hsa_circ_0001204 在风湿性心脏瓣膜病（RVHD）诊断中的应用。方法　通过 circRNA 芯片技术从 RVHD 患者血浆和正常对照组中筛选差异表达的 circRNA，选取并设计出特异性引物的 hsa_circ_0001204 作为目的 circRNA。通过 RT-qPCR 检测 hsa_circ_0001204 在 RVHD 患者、非 RVHD 患者及正常对照组血浆中的表达水平，并检测 RVHD 患者及非 RVHD 患者心脏瓣膜组织标本中的表达水平。通过受试者工作特性（ROC）曲线分析 hsa_circ_0001204 诊断 RVHD 的价值。结果　RVHD 组、非 RVHD 组、对照组血浆标本中 hsa_circ_0001204 的表达差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。hsa_circ_0001204 在 RVHD 组心脏瓣膜组织中的表达量与非 RVHD 组差异有统计学意义（$P < 0.05$）。在血浆中，hsa_circ_0001204 诊断 RVHD 的曲线下面积（*AUC*）为 0.821（95%*CI*：0.743 ～ 0.899，$P < 0.05$），截断值为 6.965，约登指数为 0.620。在瓣膜组织中，hsa_circ_0001204 诊断 RVHD 的 *AUC* 为 0.889（95%*CI*：0.739 ～ 1.039，$P < 0.05$），截断值为 0.442，约登指数为 0.635。结论　hsa_circ_0001204 在 RVHD 患者中特异性表达，有望成为诊断 RVHD 的新型生物标志物。

【关键词】风湿性心脏病；环状 RNA；诊断；生物标志物
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.008
【中图分类号】R541.2　【文献标志码】A　【文章编号】1671-0800(2025)11-1130-05

CircRNA 早在 30 年前就已经被发现并报道存在于真核细胞内[1]，以往被认为是剪接错误导致，后被发现可能是人类细胞中基因表达的一个普遍特征[2]。目前已知的 circRNA 功能包括作为 microRNA 的海绵调控转录、调控基因表达及翻译为蛋白质[3]。风湿性心脏病（rheumatic heart disease，RHD）由 A 组溶血性链球菌感染引起急性风湿热，后侵犯心脏导致心脏组织发生免疫反应及细胞反应，最终影响心脏瓣膜正常结构与功能[4]。瓣膜受累往往会导致风湿性心脏瓣膜病（rheumatic valvular heart diseease，RVHD）的发生[5]。尽管现有的治疗措施可以减少 RVHD 的死亡率与发病率，如青霉素可用于急性风湿热的二级预防[6]。但 RVHD 的早期临床表现通常并不明显，大部分的患者往往没有急性风湿热的病史[7]，出现症状时往往已伴发瓣膜病变，需要接受内科药物治疗甚至外科手术，因此早期诊断尤为重要。世界心脏联盟自 2012 年起制定了新的国际超声心动图（ultrasound cardiogram，UCG）指南，用于诊断 RVHD[8]。然而对于无临床病理杂音及无 UCG 改变的早期 RVHD 患者，诊断仍存在一定困难。目前尚缺乏 RVHD 的诊断生物标志物，且关于 circRNA 在 RVHD 中的作用及机制研究较少。因此，本研究通过筛选出在 RVHD 中差异表达的 circRNA，探讨其在 RVHD 诊断中的作用，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　实验材料　无水乙醇、异丙醇（无锡三合化工有限公司，中国）；氯仿（上海晨鸟化工有限公司，中国）；RNA fixer 无液氮 RNA 样品保存液（北京康为世纪生物科技有限公司，中国）；Quanti Fast® SYBR® Green PCR 试剂盒 4000（德国 QIAGEN 公司，德国）；Trizol® Reagent（美国应用生物系统公司，美国）；M-MLV 反转录酶（普洛麦格公司，美国）；Trizol LS Reagent（英杰生命技术有限公司，美国）。−20℃冰箱、超低温保存箱、−80 ℃超低温冰箱（海尔集团，中国）；Nano Drop2000（赛默飞世尔科技公司，美国）；匀浆器手持式 T10（艾卡集团，德国）；心电图机 MAC 800

基金项目：宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目（2022030107）；宁波市“科技创新 2025”重大专项（2022Z150）；宁波市医疗卫生品牌学科（PPXK2018-01）

作者单位：315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者：邵国丰，Email：shaoguofeng@nbu.edu.cn

（通用电气医疗，美国）；纯水机（密理博，美国）；漩涡混合器XW-80A（上海精密仪器仪表有限公司，中国）；单道可调移液器、冷冻型离心机、移液枪（德国艾本德股份公司，德国）；PCR仪PTC-200（MJ Research，美国）；迷你离心机（美国托莫斯集团，美国）；低速台式离心机TD4（上海卢湘仪离心机仪器有限公司，中国）；超净台ZHJH-C1106B（上海智城分析仪器制造有限公司，中国）；qRT-PCR仪MX3005P（Stratagene，美国）；飞利浦心悦IE33心脏彩超机（Philips，荷兰）。

1.2 病例资料 收集2023年8月至2024年8月在宁波市医疗中心李惠利医院行UCG检查、提示存在瓣膜病变、达手术指征（2020 ACC/AHA心脏瓣膜病患者管理指南[9]）并接受手术治疗的RVHD患者61例。其中3例用于circRNA芯片筛选差异的circRNA，58例用于后续实验及统计分析。RVHD组排除标准：（1）抗链球菌溶血素“O”（ASO）及血沉异常，处于急性风湿热期；（2）近1年内发生急性心力衰竭；（3）CT提示存在肺部疾病；（4）甲状腺功能检查提示甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退，血常规提示慢性贫血；（5）合并冠状动脉心脏病；（6）合并亚急性细菌性心内膜炎；（7）合并升主动脉扩张或升主动脉瘤。纳入同期诊断为瓣膜退行性病变的患者64例为非RVHD组，健康体检的健康人群60例为对照组（其中3例用于circRNA芯片筛选差异的circRNA，57例用于后续实验及统计分析）。RVHD组9例存有瓣膜标本，非RVHD组14例存有瓣膜标本。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，所有研究者均同意参加本研究并签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 数据采集 通过院内病历系统及影像系统收集各组基本信息，包括心房颤动、左心房内径（LAD）、左室射血分数（LVEF）、左心室舒张末期内径（LVEDD）、室间隔（IVS）、肺动脉收缩压（PASP）及各瓣膜病变。根据UCG三尖瓣（TV）反流法评估的PASP对肺动脉压力进行分级[10]。

1.3.2 提取总RNA 分别采集RVHD组、非RVHD组及正常对照组的血样，12 000 r/min离心，提取血浆。取300 μl血浆样本，加入900 μl Trizol LS Reagent混匀，室温静置5 min。离心后吸取1 ml的上层液体至新的1.5 ml RNase-free Eppendorf管中。加入0.2 ml氯仿，摇晃15 s，20 ℃室温下静置5 min后离心。将0.5 ml上层水相提取至新的RNase-free Eppendorf管中，加入0.5 ml异丙醇，充分混匀后，20 ℃室温下静置15 min后离心。弃上清后加入1 ml 75%乙醇，混匀，RNase-free Eppendorf洗涤沉淀后离心。再次弃上清，去除残液，室温下晾干白色沉淀物，加入15 μl RNase-free水，溶解混匀沉淀，并在冰上放置保存以备用。

1.3.3 RNA浓度测定及逆转录 使用Nano Drop2000分光光度仪测定血浆样本总RNA的浓度和纯度。A260/280在1.8～2.0范围内可认为总RNA纯度可靠。取2 μg总RNA，使用GoScript逆转录试剂盒进行血浆总RNA的逆转录。逆转录后得到的cDNA均加入80 μl RNase-free水进行充分混匀，后置于−20 ℃冰箱中保存备用。

1.3.4 筛选circRNA 通过circRNA芯片比较3例RVHD与3例正常人的circRNA差异表达谱，通过fold change筛选和volcano plot中的P值筛选识别出存在差异的circRNA。

1.3.5 设计circRNA引物及RT-qPCR has_circ_0001204引物合成由上海赛默飞世尔科技（中国）有限公司合成。具体实验步骤、配置体系及反应条件均严格参照RT-qPCR试剂盒说明书进行。

1.3.6 定义定量循环（Cq）值 以GAPDH作为内参基因，使用$2^{-\Delta Cq}$值作为定量反映目的基因的相对表达量的参数。$2^{-\Delta Cq}=2^{-[Cq(目的基因)-Cq(GAPDH)]}$。$2^{-\Delta Cq}$值越大，目的基因的表达量越高。

1.4 统计方法 采用SPSS 23.0进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，不符合正态分布的以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用t检验和非参数Mann-Whitney U检验。计数资料采用χ^2检验。绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析has_circ_0001204的诊断效能。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 circRNA芯片分析结果 存在207个差异倍数（FC）值＞1.2的高表达circRNA，36个FC值＜1.2的低表达circRNA。在高表达的circRNA中进一步选取FC值＞2、$P<0.05$的circRNA，通过文献检

索和设计特异性 RT-qPCR 扩增引物得出尚未在心血管领域被研究的 has_circ_0001204 作为目标 circRNA。基因芯片入组基本信息见表 1。

2.2 3 组基线资料比较 3 组年龄、身高、体质量、性别及 $2^{-\Delta Cq}$ 差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 2。RVHD 组和非 RVHD 组 LAD、IVS、病变瓣膜数量、心房颤动及 $2^{-\Delta Cq}$ 差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.3 hsa_circ_0001204 在血浆及组织间的表达差异 RVHD 组、非 RVHD 组、对照组血浆标本中 hsa_circ_0001204 的表达差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。hsa_circ_0001204 在 RVHD 组心脏瓣膜组织中的表达量与非 RVHD 组差异有统计学意义（$P < 0.05$）。不同性别 RVHD 患者 has_circ_0001204 的表达差异有统计学意义（$P < 0.05$），见封三图 1。

2.4 hsa_circ_0001204 诊断 RVHD 的 ROC 曲线 ROC 曲线显示，在血浆中，hsa_circ_0001204 诊断 RVHD 的曲线下面积（*AUC*）为 0.821（95%*CI*：0.743 ～ 0.899，$P < 0.05$），截断值为 6.965，约登指数为 0.620。在瓣膜组织中，hsa_circ_0001204 诊断 RVHD 的 *AUC* 为 0.889（95%*CI*：0.739 ～ 1.039，$P < 0.05$），截断值为 0.442，约登指数为 0.635，见封三图 2。

2.5 hsa_circ_0001204 与 ECG、UCG 的诊断效能比较 根据文献 [11]，ECG 和 UCG 的敏感性分别是 0.70 和 0.62，特异性分别是 0.62 和 0.74，而 hsa_circ_0001204 的敏感性（0.976）、特异性（0.857）均大

表 1 基因芯片入组基本信息

序号	性别	年龄	体质量指数（kg/m²）	吸烟史	饮酒史	受累瓣膜	瓣膜疾病	心房颤动	心功能分级
RVHD1	男	58	19.90	无	无	二尖瓣及主动脉瓣	二尖瓣狭窄伴主动脉瓣关闭不全	无	3
RVHD2	女	54	24.71	无	无	二尖瓣	二尖瓣狭窄伴二尖瓣关闭不全	无	3
RVHD3	男	56	21.18	无	有	二尖瓣	二尖瓣狭窄	无	2
C1	男	59	23.12	有	无				
C2	男	53	19.58	无	无				
C3	女	57	19.28	无	无				

注：RVHD 为风湿性心脏瓣膜病组；C 为正常对照组

表 2 3 组基线资料比较

指标	对照组（*n*=57）	RVHD 组（*n*=58）	非 RVHD 组（*n*=64）	χ^2（*t*）[*Z*]值	*P* 值
年龄（岁）	55.6±10.4	56.7±9.3	62.0±10.2	（7.39）	＜0.05
身高（cm）	163.67±7.51	158.29±7.61	164.47±8.87	（10.32）	＜0.05
体质量（kg）	62.75±10.48	58.28±8.47	62.89±11.21	（3.93）	＜0.05
体质量指数（kg/m²）	23.33±2.92	23.21±2.62	23.12±2.92	（0.08）	＞0.05
性别（男/女，例）	28/29	16/42	34/22	13.03	＜0.05
高血压（有/无，例）	14/43	18/40	29/27	2.96	＞0.05
糖尿病（有/无，例）	9/48	10/48	9/47	0.05	＞0.05
吸烟史（有/无，例）	16/41	10/48	14/42	2.00	＞0.05
饮酒史（有/无，例）	11/46	11/47	10/46	0.04	＞0.05
$2^{-\Delta Cq}$	1.29（0.46，3.38）	14.23（1.63，30.34）	3.10（0.76，7.00）	[41.84]	＜0.05

注：RVHD 为风湿性心脏瓣膜病

表 3 RVHD 组和非 RVHD 组临床资料比较

指标	RVHD 组	非 RVHD 组	*Z*（χ^2）值	*P* 值
主动脉根部内径（mm）	31.00（29.00，33.00）	32.00（30.00，34.00）	0.66	＞0.05
左室舒张末期内径（mm）	49.00（45.75，51.00）	49.25（45.50，53.00）	0.05	＞0.05
LAD（mm）	49.50（43.00，56.00）	39.50（36.00，46.00）	4.83	＜0.05
IVS（mm）	10.25（9.45，11.10）	11.70（10.60，12.20）	0.84	＞0.05
EF（%）	65.00（60.25，66.75）	63.00（57.00，69.00）	0.41	＞0.05
肺动脉压力（mmHg）	38.00（29.00，48.00）	35.50（29.00，47.75）	0.01	＞0.05
肺动脉压力等级（正常/轻度/中度/重度，例）	23/23/11/1	23/31/8/2	（0.03）	＞0.05
心功能分级（2/3/4，例）	14/41/3	21/39/4	（0.85）	＞0.05
病变瓣膜数量（单瓣/双瓣/三瓣，例）	26/28/4	48/14/2	（3.37）	＜0.05
心房颤动（有/无，例）	34/24	18/46	（11.57）	＜0.05
$2^{-\Delta Cq}$	14.23（1.63，30.34）	3.10（0.76，7.00）	4.57	＜0.05

注：RVHD 为风湿性心脏瓣膜病，LAD 为左心房内径，IVS 为室间隔厚度，EF 为射血分数。1 mmHg≈0.133 kPa

于 ECG 和 UCG。

2.6　基因本体论（Gene ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）分析　进一步通过 GO 和 KEGG 生物信息学分析挖掘和 has_circ_0001204 参与 RVHD 发生发展过程有关的生物学功能和信号通路。通过 GO 分析发现 has_circ_0001204 可能和 RVHD 发生发展进程中 DNA 结合转录激活剂活性、DNA 结合转录因子活性、RNA 聚合酶 II 特异性、酶结合等生物学功能有关；通过 KEGG 分析发现 has_circ_0001204 可能和 RVHD 发生发展进程中 Ras 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路、cAMP 信号通路等有关，见图 1 ～ 2。

3　讨论

由于生活条件的改善和青霉素的使用，RVHD 在发达国家已经极为少见，然而在发展中国家的患病率及死亡率仍然很高[6, 12]。考虑到 RVHD 晚期严重瓣膜病变例如二尖瓣狭窄所导致患者个人、家庭以及社会的重大负担，RVHD 的预防显得尤为重要。2012 年世界心脏协会制定了 RHD 的 UCG 诊断的循证指南[8]，通过 UCG 早期识别无症状的亚临床 RVHD 可以提供早期干预的机会，为之后抗生素预防打下基础[13]。然而通过 UCG 来进行预防性筛查与诊断需要投入大量的资源，且 UCG 具有主观性，诊断 RHD 的阳性率与检查者的临床经验相关[14]。

目前已有多项研究证实 circRNA 作为肿瘤诊断生物标志物的可行性。Tan 等[15]发现位于细胞质中由 EML4-ALK 融合基因产生的 circRNA（F-circEA）可能是检测非小细胞肺癌（NSCLC）中 EML4-ALK 融合基因的一种新型生物标志物。Van Zonneveld 等[16]总结了 circRNA 在肾脏和心血管并发症中的病理生理学作用，认为 circRNA 可能成为这些疾病的治疗靶点和潜在的生物标志物。Shi 等[17]研究发现 circLPAR3 作为 miR-198 上调 *MET* 基因表达，激活 RAS/MAPK 和 PI3K/Akt 通路，促进食管鳞状细胞癌在体内外迁移、侵袭和转移。但目前关于 hsa_circ_0001204 的相关研究尚且不足。Huang 等[18]发现，hsa_circ_0001204 在活动性结核病患者中的表达显著降低（$P < 0.05$）。Ma 等[19]发现 hsa_circ_0001204 通过 TLR4/NF-κB 信号通路调节结核分枝杆菌感染巨噬细胞的炎症反应。Li 等[20]研究了心力衰竭患者的 lncRNA LUCAT1 表达降低。此外，下调 LUCAT1 可通过靶向 miR-612/ HOXA13 轴抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。MiR-612/HOXA13 通路可能作为一个预后标志物和潜在的慢性 HF 靶点。

本研究通过 circRNA 基因芯片筛选出 has_circ_0001204 作为目的 circRNA，在血浆和瓣膜组织中进行 RT-qPCR。结果表明，has_circ_0001204 在 RVHD 患者血浆中的表达与非 RVHD 组、对照组相比差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）；进一步研究显示，不同性别 RVHD 患者 has_circ_0001204 的表达差异有统计学意义（$P < 0.05$）；has_circ_0001204 在 RVHD 组心脏瓣膜组织中的表达与非 RVHD 组心脏瓣膜组织中的表达，发现同样存在差异。RVHD 多发生于女性[21]，非 RVHD 组的年龄相较于 RVHD

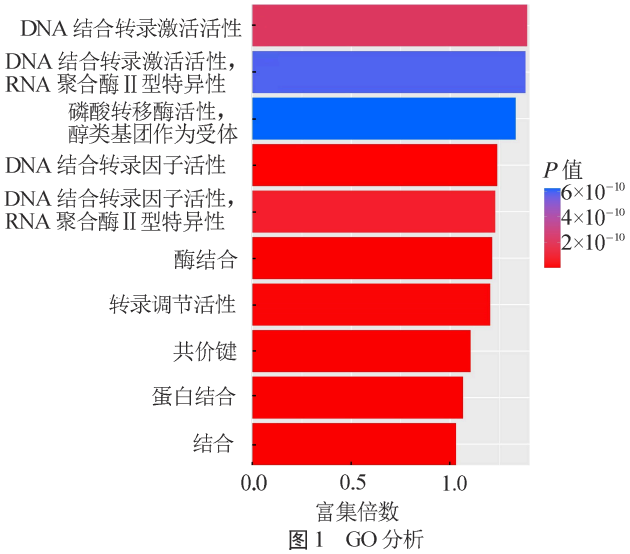


图 1　GO 分析

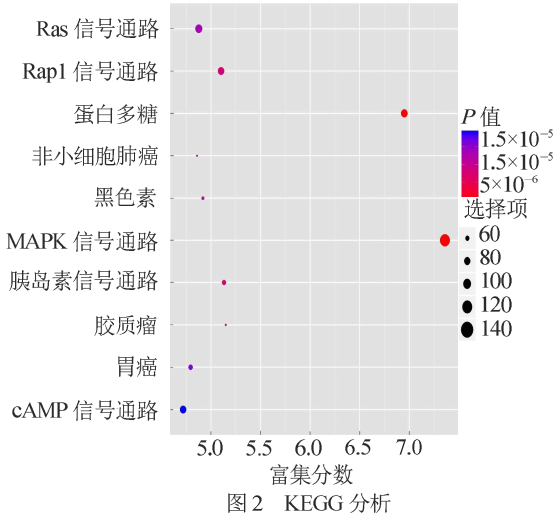


图 2　KEGG 分析

组及对照组高，可能的原因是非RVHD组患者患病的原因多为瓣膜退行性变，多发生于年龄较高的患者。通过GO分析发现，has_circ_0001204可能和RVHD进程中DNA结合转录激活剂、DNA结合转录因子、RNA聚合酶II等转录相关生物学功能有关。通过KEGG分析发现，has_circ_0001204可能和RVHD进程中Ras信号通路、Rap1信号通路、MAPK信号通路以及cAMP信号通路相关联。Zhang等[22]发现经过优化的生脉粉可通过cAMP/Rap1A信号通路抑制心肌纤维化，延缓心力衰竭。Han等[23]发现EMP1敲除会阻止高血糖H9c2心肌细胞的RAS/RAF/MAPK信号通路。目前RVHD的诊断依靠的仍是UCG，本研究发现的has_circ_0001204或许可以用于RVHD的初步筛查，同样也可以联合UCG对RVHD的诊断进行进一步的证实。

综上所述，本研究通过circRNA芯片技术筛选出的has_circ_0001204在RVHD中表达显著上调，预测其可能作为RVHD的潜在生物标志物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 颜秋文：实验操作、数据整理、统计分析、论文撰写；邵国丰：研究指导、经费支持

参 考 文 献

[1] NIGRO J M, CHO K R, FEARON E R, et al. Scrambled exons[J]. Cell, 1991, 64(3): 607-613.

[2] SALZMAN J, GAWAD C, WANG P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30733.

[3] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.

[4] MARTIN W J, STEER A C, SMEESTERS P R, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(8): 710-725.

[5] TANDON R, SHARMA M, CHANDRASHEKHAR Y, et al. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(3): 171-177.

[6] LAWRENCE J G, CARAPETIS J R, GRIFFITHS K, et al. Reply to letter regarding article, "acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: Incidence and progression in the northern territory of Australia, 1997 to 2010"[J]. Circulation, 2014, 129(11): 492-501.

[7] ZÜHLKE L, ENGEL M E, KARTHIKEYAN G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study)[J]. Eur Heart J, 2015, 36(18): 1115-1122.

[8] REMÉYI B, WILSON N, STEER A, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-An evidence-based guideline[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(5): 297-309.

[9] Members W C. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77 (4): 450-500.

[10] VARGAS P E, LOPEZ-CANDALES A. Essential echocardiographic evaluation in patients with suspected pulmonary hypertension: An overview for the practicing physician[J]. Postgrad Med, 2016, 128 (2): 208-222.

[11] MIRABEL M, BACQUELIN R, TAFFLET M, et al. Screening for rheumatic heart disease: Evaluation of a focused cardiac ultrasound approach[J]. Circ Cardiovasc Imag, 2015, 8: e002324.

[12] CARAPETIS J R. The stark reality of rheumatic heart disease[J]. Eur Heart J, 2015, 36(18): 1070-1073.

[13] BEATON A, OKELLO E, RWEBEMBERA J, et al. Secondary antibiotic prophylaxis for latent rheumatic heart disease[J]. N Engl J Med, 2022, 386(3): 230-240.

[14] SAXENA A. Task shifting rheumatic heart disease screening to non-experts[J]. Lancet Glob Health, 2016, 4(6): e349-e350.

[15] TAN S Y, GOU Q H, PU W C, et al. Circular RNA F-circEA produced from EML4-ALK fusion gene as a novel liquid biopsy biomarker for non-small cell lung cancer[J]. Cell Res, 2018, 28(6): 693-695.

[16] VAN ZONNEVELD A J, KOLLING M, BIJKERK R, et al. Circular RNAs in kidney disease and cancer[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17 (12): 814-826.

[17] SHI Y J, FANG N, LI Y D, et al. Circular RNA LPAR3 sponges microRNA-198 to facilitate esophageal cancer migration, invasion, and metastasis[J]. Cancer Sci, 2020, 111(8): 2824-2836.

[18] HUANG Z K, SU R G, QING C, et al. Plasma circular RNAs hsa_circ_0001953 and hsa_circ_0009024 as diagnostic biomarkers for active tuberculosis[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2010.

[19] MA X Q, WANG F, ZHEN L B, et al. Hsa_circ_0001204 modulates inflammatory response of macrophages infected by Mycobacterium tuberculosis via TLR4/NF-κB signalling pathway[J]. Clin Exp Pharma Physio, 2023, 50(2): 132-139.

[20] LI T, QIAN D, JIANG G Y, et al. Downregulated long noncoding RNA LUCAT1 inhibited proliferation and promoted apoptosis of cardiomyocyte via miR-612/HOXA13 pathway in chronic heart failure[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(1):385-395.

[21] WATKINS D A, BEATON A Z, CARAPETIS J R, et al. Rheumatic heart disease worldwide[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(12): 1397-1416.

[22] ZHANG Z Y, XU Z, WANG S, et al. Optimized New Shengmai Powder modulation of cAMP/Rap1A signaling pathway attenuates myocardial fibrosis in heart failure[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 30.

[23] HAN Y, GONG J, PAN M, et al. EMP1 knockdown mitigated high glucose-induced pyroptosis and oxidative stress in rat H9c2 cardiomyocytes by inhibiting the RAS/RAF/MAPK signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(11): e70002.

收稿日期：2025-05-07

（本文编辑：吴迪汉）