

微小RNA在心血管疾病中的研究进展

孟 荔, 史爱武*

南京医科大学附属妇产医院 MICU, 江苏 南京 210004

[摘要] 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长18~24个核苷酸的高度保守的小分子非编码RNA,可调节转录后基因的表达。自miRNA发现以来,大量研究显示miRNA参与多种心血管疾病的调节,包括心肌肥厚、心律失常、高血压、动脉粥样硬化、急性冠脉综合征及心肌梗死、心力衰竭、肺动脉高压等;此外,在心血管领域,循环miRNA被作为新的生物标志物被深入研究;miRNA的多种调控功能预示miRNA在心血管疾病治疗方面具有广泛的应用前景。然而,在miRNA作为心血管疾病诊断和预后分析的生物标志物及靶向治疗策略应用于临床之前,还有许多问题尚未解决,仍需进行大量深入和系统的研究。

[关键词] 微小RNA;心血管疾病;生物标志物;靶向治疗

[中图分类号] R54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)04-562-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20180431

Research advances of miRNAs in cardiovascular diseases

Meng Li, Shi Aiwu*

Department of MICU, the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospita of NMU, Nanjing 210004, China

[Abstract] MicroRNAs(miRNAs)are highly conserved, small and non-coding RNA molecules approximately 18-24 nucleotides in length which act as post-transcriptional regulators of gene expression. Since their discovery, miRNAs have been shown to regulate the complex biological processes linked to multiple cardiovascular diseases, including myocardial hypertrophy, arrhythmias, hypertension, atherosclerosis, acute coronary syndrome(ACS), acute myocardial infarction(AMI), heart failure(HF), pulmonaryarterial hypertension(PAH)and etc. Furthermore, circulating miRNAs have been extensively investigated as novel biomarkers. Besides that, the multiple regulatory functions of miRNAs indicate that miRNAs have prospective applications in the treatment of cardiovascular disease. However, there are still significant obstacles that need to be overcome before miRNAs are used as both diagnostic and prognostic biomarkers and targeted therapy strategies for cardiovascular diseases, and there is still a need for extensive and systematic research.

[Key words] microRNAs; cardiovascular diseases; biomarkers; targeted therapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(04):562-568]

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长18~24个核苷酸的高度保守的小分子非编码RNA,主要通过与特异性靶基因mRNA 3'-UTR区结合而调控基因的表达^[1]。自miRNA首次在哺乳动物细胞中的生物学活性被发现以来,人类基因组中已有超过2 500个miRNA被鉴定,其中有1 500个miRNA具有明确的基因调节功能^[2]。miRNA参与正常的心血管

发育以及心血管疾病发生发展等广泛而复杂的生物学过程^[3-4]。本文将就miRNA在各类心血管疾病中的作用和可能的分子机制、miRNA作为心血管疾病诊断和预后分析的生物标志物以及心血管疾病的治疗策略3个方面进行综述。

1 miRNA与心血管疾病

1.1 miRNA与心肌肥厚

心肌肥厚是心脏对高血压、心脏瓣膜狭窄等多种心血管系统病理状态的一种适应性过程,主要特征为心室肌增厚和室腔变窄,是引起心力衰竭和猝死的重要原因。

[基金项目] 南京市科技局/南京市卫生局重点项目(201405042/ZKX14042);南京医科大学科技发展基金重点项目(2015NJMUZD058)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shiaiwu888@163.com

多数 miRNA 对心肌肥厚起负调控作用。早期研究发现,miR-1 是心脏表达最丰富的 miRNA 之一,其表达量与心肌肥厚进展呈反比关系^[5];miR-1 可能通过下调与钙离子信号通路有关的调钙蛋白 Mef2a 和 Gata4^[6]以及和细胞外基质重塑相关的分泌蛋白 Fbln2^[7]调节心肌细胞的生长。在主动脉缩窄和血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚模型中,miR-101 可通过调节 ras 相关蛋白-1A(Rab1A)的表达对心肌肥大发挥拮抗作用^[8];miR-185 通过靶向钙信号传导途径中的多个基因产生抗增殖效应^[9];miR-34a 可抑制自噬相关基因 Agt9a 的表达从而调控心肌细胞肥大^[10]。在异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚模型中,miR-145 通过负调节 GATA 结合蛋白 6(GATA6)抑制心肌细胞肥大^[11]。在高葡萄糖诱导的心肌肥厚模型中,miR-150 通过调控转录共激活因子 p300 的表达发挥调节作用^[12]。miR-378,另一种抗心肌肥大的 miRNA,通过靶向胰岛素样生长因子受体 1(Igf1r)、生长因子受体结合蛋白 2(Grb2)和 ras 激酶抑制子 1(Ksr1)调控心肌细胞肥大^[13]。

另有一些 miRNA 对心肌肥厚起促进作用。在左心室肥大患者和苯肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚模型中,miR-208a 表达升高,其机制可能与负调控 SOX6 蛋白有关^[14]。miR-19a/b 过表达可诱导新生大鼠心肌细胞肥大,其主要通过靶向抗肥大基因 atrogen-1 和肌肉环指蛋白-1(Murf-1)并激活钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子(NFAT)信号发挥作用^[15]。miR-155 通过靶向肿瘤蛋白 p53 诱导的核蛋白 1(Tp53inp1)在心肌肥厚和心脏重塑中起作用^[16];miR-155 还可调控巨噬细胞活性,通过炎症依赖性机制调节心脏肥大^[17]。miR-199a 通过激活 mTOR 信号途径影响细胞自噬诱导的心脏肥大^[18]。

1.2 miRNA 与心律失常

心律失常是心律起源(部位、频率与节律)和传导(速度、时间、途径、顺序)的异常,心肌细胞跨膜离子通道电流紊乱是心律失常发生的基础。

研究表明,miRNA 可调节心脏兴奋性的多个方面,包括心肌细胞去极化^[19]、复极化^[20]、自律性^[21]及钙离子释放^[22]等。miRNA 还可以靶向非离子通道基因(如转录因子)间接地调节离子通道基因的表达,从而发挥其对心脏兴奋性的调节作用。

miRNA 在房颤中的研究最为广泛和深入。房颤是一种老年患者常见的持续性心律失常,具有高发病率和高死亡率的特点。与其他类型的心律失常一样,miRNA 通过对心肌细胞传导性的影响在房

颤的发生发展中起作用,此外还可能通过调控心肌细胞凋亡^[23]和纤维化^[24]影响心律失常的发展。早期研究主要集中于两个心脏中表达丰富的 miRNA,即 miR-1 和 miR-133^[25]。房颤患者心房组织 miR-1 水平较正常人明显下降(约 86%)。而近年来研究显示,其他 miRNA 也具有很强的致心律失常的作用,如 miR-328。Lu 等^[19]证明,在小鼠模型中,过表达 miR-328 可促进房颤,而敲除 miR-328 则减少房颤;相较于正常人,miR-328 水平在房颤患者心房中表达增加,miR-223 和 miR-664 也有所升高。还有研究报道,miR-133 和 miR-590 的过表达可抑制靶基因 TGF- β 1 和 TGF- β R2,对房颤起促进作用^[26];miR-130a 过表达可靶向调控心脏间隙连接蛋白 Connexin43(Cx43)促进房性心律失常的发生^[27];miR-21 的下调可通过其靶基因 Sprouty-1、collagen-1 和 collagen-3 抑制房颤^[28]。

1.3 miRNA 与高血压

高血压是环境因素和遗传因素相互作用导致的一种复杂性疾病,可导致心、脑、肾等多脏器并发症。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)的过激反应是高血压的主要病理因素。目前已有多项研究证实,miRNA 参与 RAAS 的调节。Marques 等^[29]筛选 850 种 miRNA,发现 miR-181-a 和 miR-663 与肾素表达受抑制有关。研究显示,miR-155 可负性调节血管紧张素 II 1 型受体的表达,并通过减少血管紧张素 II 诱导的 ERK1/2 的活化在高血压的发生发展中起作用^[30-32]。动物实验中,Boettger 等^[33]证明,miR-143/145 基因敲除小鼠较野生型小鼠血压明显降低,且血管紧张素转换酶(ACE)mRNA 为 miR-145 靶基因。此外,miR-483-3p 可调节 RAAS 系统的多个环节,包括 ACE、ACE2、AT2R 等,更加证实了 miRNA 可能具有 RAAS 系统调节器的功能^[34]。

内皮细胞(endothelial cells, ECs)功能障碍、NO 生成减少是血压升高的另一重要原因。早期研究发现,L-精氨酸转运体 1(SLC7A1)通过调节 NO 代谢和 L-精氨酸等,在高血压的发生发展中起作用,其 3'-UTR 区有 3~4 个 miR-122 潜在结合位点,当 miR-122 与之结合,就可能引起 SLC7A1 表达水平下降和 ECs 功能紊乱^[35]。另有研究报道,27nt-miRNA 可抑制血管内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因表达和 SP-1 表达,从而发挥促进内皮细胞增殖的作用^[36]。

1.4 miRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的发生和发展十分复杂,其多方

面的病理机制尚未充分阐明,其中关键过程包括ECs功能障碍、炎症细胞浸润、脂质失调、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)分化异常等。某些特异性miRNA已被证明影响这些过程。

在ECs功能障碍方面,Schober等^[37]证明,miR-126-5p通过抑制Dlk1维持ECs增殖储备,miR-126-5p水平降低减少了ECs增生性储备,促进斑块形成。此外,Weber等^[38]研究发现,miR-155可靶向肌球蛋白轻链激酶并调节内皮细胞中的肌动蛋白细胞骨架组织。

在脂质失调方面,miR-122和miR-33是参与体内脂质稳态调节最多的两种miRNA。miR-122主要在肝脏中表达,是第1个描述为脂质代谢调节剂的miRNA。下调miR-122可致总胆固醇(高密度脂蛋白和低密度脂蛋白)降低,改善肝脏脂肪变性^[39]。miR-33家族(包括miR-33a和miR-33b)亦被提出是胆固醇和脂肪酸稳态的关键调节剂,它们作为固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)中的内含子RNA,通过与宿主基因共转录而发挥调控作用^[40-42]。

miR-143/145一直被认为是调节VSMCs分化的关键因子^[43-44]。另有研究发现,miR-221/222下调可致体外和大鼠颈动脉VSMCs增殖减少,从而证实了miR-221和miR-222在VSMCs增殖中的调节作用^[45]。此后有报道,用血小板衍生生长因子治疗时,miR-663在人主动脉VSMCs中被下调,并且通过靶向JunB/肌球蛋白轻链9表达来调控VSMCs表型转换和内膜形成^[46]。

1.5 miRNA与急性冠脉综合征及心肌梗死

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由冠状动脉不稳定斑块破裂或侵袭导致急性心肌缺血的临床综合征。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉急性闭塞,出现持久而严重的心肌缺血所致的局部心肌坏死。

miR-1、miR-133、miR-208、miR-499等循环miRNA是对ACS和AMI诊断研究最多的miRNA^[47-48]。其中,miR-1在所有心脏miRNA中含量最高,AMI患者血清中miR-1水平明显升高。在接受冠状动脉旁路移植术的患者中,冠状窦中miR-208b和miR-499-5p在心脏停搏后立即增加,从而证实了这些miRNA来源于受损的心肌^[49]。近期一项研究显示,AMI相关miRNA呈时间依赖性释放,miR-1、miR-133a和miR-208a在心肌梗死之后的前4h内连续增加,且可在肌钙蛋白等急性心肌梗死的常规生物标志物

之前被检测到^[50]。

大量数据已表明心脏循环miRNA在AMI和心肌损伤早期诊断中的价值,然而,尚不能确定是否可将单个miRNA作为可靠的标志物。例如,在异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌损伤模型中,miR-208对于AMI早期诊断具有较高的敏感性和特异性^[51],然而在心肌梗死患者中,血浆miR-208浓度太低,无法在基线或心肌损伤后检测到^[47]。在近期一项针对ACS患者的大规模研究显示,使用单个miRNA诊断心肌梗死的准确度低于肌钙蛋白T^[52]。有学者认为,选用多个miRNA或miRNA与心脏肌钙蛋白相结合的方式可提高ACS诊断的准确性^[53]。

1.6 miRNA与心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是各种原因造成的心脏收缩和(或)舒张功能异常,是几乎所有心血管疾病的终末表现,也是心血管疾病导致死亡的主要原因。

HF常伴随miRNA水平的变化。Goren等^[54]报道,收缩性HF患者血清miR-423-5p、miR-320a、miR-22、miR-92b表达水平增加,且与预后相关。Fukushima等^[55]报道,在充血性HF患者,血浆miR-126表达水平与患者年龄和NYHA分级呈负相关。miR-423-5p等循环miRNA已被报道可用于区别HF和其他原因所致的呼吸困难^[56-57]。在非缺血性收缩性HF,miR-200b*、miR-622和miR-1228*表达增加,且与脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平相关^[58]。

然而,对于miRNA是否可以取代BNP作为HF的标志物尚不能得出肯定的结论。Bauters等^[59]报道,miR-423-5p和miR-133a均与BNP、左心室功能或心脏重塑水平无关。在急性HF患者中,只有miR-499显著升高,而在心脏舒张功能障碍患者中却没有观察到miRNA的显著变化^[60]。此外,miR-423-5p并不能协助诊断右心衰竭的患者,提示右心衰竭的miRNA依赖性调节机制可能与左心衰竭不同^[61]。

循环miRNA还被用于对HF治疗反应的评估。Akat等^[62]报道,晚期HF患者行心脏辅助装置治疗后,升高的miR-1、miR-208a、miR-208b、miR-499等呈现下降趋势,表明了这些miRNA作为监测心肌损伤生物标志物的可能性。

1.7 miRNA与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是多种病因导致的以肺小动脉血管收缩、血管重塑及血栓形成为特征的慢性进行性疾病。肺动脉平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)代表PAH

进展期间的主要病理变化。

研究发现,一些特异性 miRNA 在肺动脉高压发生发展中起重要作用。例如,在患有特发性和可遗传性肺动脉高压患者的肺组织中可观察到 miR-145 上调,而敲除 miR-145 则可诱导对 PAH 的保护^[63]。miR-21 在缺氧诱导的 PAH 小鼠的肺中上调,而阻断 miR-21 可减轻右心室肥大和 PAH 严重性^[64]。在人肺动脉 SMCs 中转染 miR-193-3p 可抑制细胞增殖,而减低 miR-193-3p 则刺激 SMCs 增殖^[65]。miR-206 亦可以调节肺动脉 SMCs 增殖和分化^[66],miR-206 可能靶向 HIF-1 α / Fhl-1 信号途径在缺氧诱导的 PAH 中起作用^[67]。在低氧诱导的 PAH 动物模型中,miR-328 表达下调,而 miR-328 的过表达可缓解 PAH 症状,这可能与抑制胰岛素生长因子 1 受体和 L 型钙通道 α 1C 相关^[68]。PAH 的严重程度还与 miR-204 的下调相关。miR-204 可通过调节 SHP2 的表达,激活 Src 激酶和 NFAT 而维持 SMCs 增殖^[69];通过抑制肺动脉 SMCs 中 Src / STAT3 的活化而赋予脱氢表雄酮 (DHEA) 对 PAH 的保护作用^[70]。

2 miRNA 是心血管疾病诊断和预后分析的生物标志物

一个好的生物学标志物需具备易于检测、半衰期长、高度的灵敏度和特异性、疾病过程中存在动态变化等特征,循环 miRNA 可基本满足上述要求。

如前所述,miRNA 作为 AMI、HF 等疾病诊断和预后分析的生物标志物具有良好的应用前景,然而,miRNA 是否可取代现有标志物,如肌钙蛋白、BNP 等,尚不能得出肯定结论。循环 miRNA 在其他心血管疾病中的变化也进行了相关研究。据报道,房颤患者血浆 miR-150 水平明显低于正常对照组^[71];相较于持续性房颤,阵发性房颤患者血浆 miR-21 和 miR-150 水平下降,且在消融术后明显升高^[72];PAH 患者循环 miR-150 和循环 miR-26a 水平下降,其下降程度和疾病严重程度及预后相关^[73-74];在急性肺栓塞患者,血浆 miR-134 水平显著升高^[75];miR-29a 在肥厚型心肌病患者表达水平升高,可作为心肌肥厚和纤维化的潜在生物标志物^[76]。

然而,在循环 miRNA 作为生物标志物应用于临床之前,仍存在一些问题和挑战。例如,miRNA 是普遍存在的,除了一些心脏和肌肉特异性 miRNA 外,许多 miRNA 组织来源尚未确定,生物学功能亦不明确;miRNA 表达水平低,可能难以用当前方法准确检测和量化;miRNA 存在个体差异,且受到性

别、饮食和活动等因素的影响,给临床正常值参考范围的制定带来困难。因此,循环 miRNA 的来源和功能研究、更加快速和灵敏的 miRNA 检测技术的开发和完善,以及大规模的临床验证亟需进行。

3 miRNA 是心血管疾病治疗的新方法

目前,体内调控 miRNA 应用最广泛的技术是反义核苷酸抑制剂 (anti-miRNA antisense inhibitor, AMO) 技术,即通过使用具有可以降低 miRNA 水平的、与成熟 miRNA 完全或部分互补的反义核苷酸使 miRNA 失活^[77]。此外,特异性针对 miRNA 且安全性较高的系统沉默工具已经开发出来,即被称作 miRNA 海绵或诱饵的 antagomirs,它可吸收体内的 miRNA,引起 miRNA 的降解,从而上调靶基因^[78]。

miRNA 的多种调控功能预示着 miRNA 在心血管疾病治疗方面具有广泛的应用前景。在心肌细胞再生方面,研究发现,miR-590-3p 和 miR-199a-3p 可增强新生小鼠和成年小鼠梗死区心肌细胞的增殖,提示 miRNA 在恢复心肌细胞和促进心肌梗塞后心功能恢复中的作用^[79]。在脂质调节方面,研究发现,在灵长类动物中抑制 miR-33a 和 miR-33b 可导致血浆高密度脂蛋白胆固醇持续升高和低密度脂蛋白胆固醇的下降,且没有明显不良反应^[80],提示靶向抑制 miR-33 在治疗高脂血症方面的应用前景。

在心血管领域,miRNA 相关方法和技术的应用仍然处于试验阶段,如何保证药物的靶向传递、避免脱靶效应、减低修饰分子的毒性等技术问题尚未完全解决。在 miRNA 靶向药物应用于临床以前,大型的动物研究和针对人类的 I / II 期临床试验尚需进行,其有效性和安全性有待进一步验证。

4 总结与展望

大量研究已证实 miRNA 是心血管系统的关键调节者,它们参与调节几乎所有心血管系统相关的细胞类型,如内皮细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等,因此与多种心血管疾病的发生发展及其分子机制有关。深入研究 miRNA 在心血管疾病中的作用对于 miRNA 在疾病诊断、评估预后和治疗方面均具有积极意义。然而,在 miRNA 作为心血管疾病诊断和预后分析的生物标志物及靶向治疗策略之前,还存在技术不够完善、有效性和安全性评价不足、缺乏大规模临床试验等问题,仍需进行大量深入和系统的研究。

[参考文献]

- [1] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12): 861-874
- [2] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D68-D73
- [3] Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology [J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 336-342
- [4] Abdellatif M. Differential expression of microRNAs in different disease states [J]. *Circ Res*, 2012, 110(4): 638-650
- [5] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2007, 100(3): 416-424
- [6] Ikeda S, He A, Kong SW, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and Mef2a genes [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2193-2204
- [7] Karakikes I, Chaanine AH, Kang SA, et al. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e000078
- [8] Wei LX, Yuan MH, Zhou RS, et al. MicroRNA-101 inhibits rat cardiac hypertrophy by targeting Rab1a [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(4): 357-363
- [9] Kim JO, Song DW, Kwon EJ, et al. miR-185 plays an anti-hypertrophic role in the heart via multiple targets in the calcium-signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122509
- [10] Huang JH, Sun W, Huang H, et al. miR-34a modulates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy by direct inhibition of ATG9A expression and autophagic activity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94382
- [11] Li RT, Yan GJ, Zhang Q, et al. miR-145 inhibits isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the expression and localization of GATA6 [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(12): 1754-1761
- [12] Duan Y, Zhou B, Su H, et al. miR-150 regulates high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the transcriptional co-activator p300 [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(3): 173-184
- [13] Ganesan J, Ramanujam D, Sassi Y, et al. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors [J]. *Circulation*, 2013, 127(21): 2097-2106
- [14] Huang XT, Li ZH, Bai BQ, et al. High expression of miRNA-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
- [15] Song DW, Ryu JY, Kim JO, et al. The miR-19a/b family positively regulates cardiomyocyte hypertrophy by targeting atrogen-1 and MuRF-1 [J]. *Biochem J*, 2014, 457(1): 151-162
- [16] He WW, Huang H, Xie Q, et al. MiR-155 knockout in fibroblasts improves cardiac remodeling by targeting tumor protein p53-Inducible nuclear protein 1 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(4): 423-435
- [17] Heymans S, Corsten MF, Verheesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure [J]. *Circulation*, 2013, 128(13): 1420-1432
- [18] Li Z, Song Y, Liu L, et al. miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7, S1): 1205-1213
- [19] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2378-2387
- [20] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2 [J]. *Cell*, 2007, 129(2): 303-317
- [21] Luo XB, Lin HX, Pan ZW, et al. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20045-20052
- [22] Terentyev D, Belevych AE, Terentyeva R, et al. miR-1 overexpression enhances Ca²⁺ release and promotes cardiac arrhythmogenesis by targeting PP2A regulatory subunit B56alpha and causing CaMK II-dependent hyperphosphorylation of RyR2 [J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): 514-521
- [23] Xu GJ, Gan TY, Tang BP, et al. Changes in microRNAs expression are involved in age-related atrial structural remodeling and atrial fibrillation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(8): 1458-1463
- [24] Yuan CT, Li XX, Cheng QJ, et al. MiR-30a regulates the atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis by targeting snail 1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 15527-15536
- [25] Wang Z, Lu Y, Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 710-721
- [26] Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodeling in canines [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3): 465-472
- [27] Osbourne A, Calway T, Broman M, et al. Downregulation of connexin43 by microRNA-130a in cardiomyocytes re-

- sults in cardiac arrhythmias[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74:53-63
- [28] Cardin S, Guasch E, Luo XB, et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5):1027-1035
- [29] Marques FZ, Campain AE, Tomaszewski M, et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs [J]. *Hypertension*, 2011, 58(6):1093-1098
- [30] Martin MM, Buckenberger JA, Jiang J, et al. The human angiotensin II type 1 receptor+1166 A/C polymorphism attenuates microRNA - 155 binding [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33):24262-24269
- [31] Cheng WW, Liu T, Jiang FZ, et al. microRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3):393-399
- [32] Dupont JJ, Mccurley A, Davel AP, et al. Vascular mineralocorticoid receptor regulates microRNA-155 to promote vasoconstriction and rising blood pressure with aging [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(14):e88942
- [33] Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(9):2634-2647
- [34] Kemp JR, Unal H, Desnoyer R, et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the renin-angiotensin system [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 75:25-39
- [35] Yang Z, Kaye DM. Mechanistic insights into the Link between a polymorphism of the 3'UTR of the SLC7A1 gene and hypertension [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(3):328-333
- [36] Yan L, Kang M, Qin Z, et al. An intronic miRNA regulate-expression of the human endothelial nitric oxide synthase gene and proliferation of endothelial cells by a mechanism related to the transcription factor SP-1 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70658
- [37] Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 [J]. *Nat Med*, 2014, 20(4):368-376
- [38] Weber M, Kim S, Patterson N, et al. MiRNA-155 targets myosin light chain kinase and modulates actin cytoskeleton organization in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(8):H1192-H1203
- [39] Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(2):87-98
- [40] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985):1566-1569
- [41] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985):1570-1573
- [42] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, et al. miR - 33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(27):12228-12232
- [43] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. *Nature*, 2009, 460(7256):705-710
- [44] Xin M, Small EM, Sutherland LB, et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(18):2166-2178
- [45] Liu XJ, Cheng YH, Zhang S, et al. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia [J]. *Circ Res*, 2009, 104(4):476-U125
- [46] Li P, Zhu N, Yi B, et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic Switch and vascular neointimal formation [J]. *Circ Res*, 2013, 113(10):1117-1127
- [47] D'alexandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22):2765-2773
- [48] Devaux Y, Vausort M, Goretti E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(3):559-567
- [49] Gidlöf O, Smith JG, Miyazu K, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13:12
- [50] Liebetau C, Moellmann H, Doerr OA, et al. Release kinetics of circulating muscle-enriched microRNAs in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(11):992-998
- [51] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(11):1944-1949
- [52] Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain [J]. *J Intern Med*, 2015, 277(2):260-271
- [53] Zeller T, Keller T, Ojeda F, et al. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31):2106-2114
- [54] Goren Y, Kushnir M, Zafir B, et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart*

- Fail, 2012, 14(2): 147-154
- [55] Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure [J]. *Circ J*, 2011, 75(2): 336-340
- [56] Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure [J]. *Circ Res*, 2010, 106(6): 1035-1039
- [57] Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, et al. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(10): 1138-1147
- [58] Vogel B, Keller A, Frese KS, et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(36): 2812
- [59] Bauters C, Kumarswamy R, Holzmann A, et al. Circulating miR-133a and miR-423-5p fail as biomarkers for left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1837-1840
- [60] Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating microRNA - 208b and microRNA - 499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6): 499-506
- [61] Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer JA, et al. Circulating miR-423_5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1): 63-66
- [62] Akat KM, Moore-Mcgriff D, Morozov P, et al. Comparative RNA - sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(30): 11151-11156
- [63] Caruso P, Dempsie Y, Stevens HC, et al. A role for miR-145 in pulmonary arterial hypertension evidence from mouse models and patient samples [J]. *Circ Res*, 2012, 111(3): 290-300
- [64] Yang SZ, Banerjee S, De Freitas A, et al. miR-21 regulates chronic hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(6): L521-L529
- [65] Sharma S, Umar S, Potus F, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F rescues pulmonary hypertension by inducing microRNA - 193-3p [J]. *Circulation*, 2014, 130(9): 776
- [66] Jalali S, Ramanathan GK, Parthasarathy PT, et al. Mir-206 regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and differentiation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46808
- [67] Yue J, Guan J, Wang XY, et al. MicroRNA - 206 is involved in hypoxia - induced pulmonary hypertension through targeting of the HIF-1 alpha/Fhl-1 pathway [J]. *Laboratory Investigation*, 2013, 93(7): 748-759
- [68] Guo L, Qiu ZP, Wei LP, et al. The microRNA - 328 regulates hypoxic pulmonary hypertension by targeting at insulin growth factor 1 receptor and L-type calcium channel - alpha 1C [J]. *Hypertension*, 2012, 59(5): 1006
- [69] Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 535-548
- [70] Paulin R, Meloche J, Jacob MH, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the Src/STAT3 constitutive activation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(5): H1798-H1809
- [71] Liu Z, Zhou C, Liu Y, et al. The expression levels of plasma microRNAs in atrial fibrillation patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44906
- [72] Mcmanus DD, Tanriverdi K, Lin H, et al. Plasma microRNAs are associated with atrial fibrillation and change after catheter ablation (the miRhythm study) [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(1): 3-10
- [73] Rhodes CJ, Wharton J, Boon RA, et al. Reduced microRNA-150 is associated with poor survival in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(3): 294-302
- [74] Schlosser K, White RJ, Stewart DJ. miR-26a linked to pulmonary hypertension by global assessment of circulating extracellular microRNAs [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(12): 1472-1475
- [75] Xiao J, Zc J, Ellinor PT, et al. MicroRNA-134as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 159
- [76] Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, et al. Circulating miR - 29a, among other up - regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9): 920-927
- [77] Elmén J, Lindow M, Schütz S, et al. LNA - mediated microRNA silencing in non - human primates [J]. *Nature*, 2008, 452(7189): 896-899
- [78] Connelly CM, Uprety R, Hemphill J, et al. Spatiotemporal control of microRNA function using light - activated antagonists [J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(11): 2987-2993
- [79] Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration [J]. *Nature*, 2012, 492(7429): 376-381
- [80] Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides [J]. *Nature*, 2011, 478(7369): 404-407