

- U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04267848>.
- [25] Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial[J].

- Clinical Lung Cancer, 2022, 23(3): e247-e251.
- [26] Canadian Cancer Trials Group. Double blind placebo controlled study of adjuvant MEDI4736 in completely resected NSCLC[DB/OL]. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375>.

(收稿日期:2023-05-08)

MicroRNAs 与急性心肌梗死关系的研究进展

薛婷匀, 闫贞蓉, 李广妹, 赵佳叶, 孙启玉*

(承德医学院附属医院南院区检验科, 河北承德 067000)

关键词: MicroRNAs; 急性心肌梗死; 作用机制; 预后

中图分类号: R 542.2+2

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)01-0066-05

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉疾病最严重的表现,其引起的心肌组织损伤可促进心力衰竭的发展。尽管近些年由于生活方式的改变、治疗方式(如经皮冠状动脉介入治疗)的发展使AMI的预后得到了改善,但是AMI依旧每年危害着全球700多万人的身心健康,AMI 仍然是世界范围内高发病率和高死亡率的主要疾病之一^[1]。微小RNA(microRNAs, miRNAs)是在20世纪90年代被发现的,miRNAs 的研究已经迅速发展成为一个成熟而广阔的领域。miRNAs存在于几乎所有类型的细胞和细胞的病理生理活动中,包括与心血管系统相关的细胞。本文将miRNAs 对AMI 病理生理进程的影响进行综述,希望为临床治疗提供新思路。

1 miRNAs 的生物学特性

miRNAs 在1993年被Lee 等^[2]在秀丽隐杆线虫中发现,它是一组保守的非编码RNA,其长度通常为18~25个核苷酸。miRNAs 调控基因表达的方式主要由阻断mRNA 的翻译或诱导mRNA 的降解来完成。目前研究表明,一个miRNA 分子可以对多个mRNA 进行调控,因此,miRNAs 对蛋白质的调控过程十分复杂。miRNAs 可通过调控细胞的纤维化、增殖与凋亡等疾病进展造成影响^[3]。

2 miRNAs 与AMI 的关系

miRNAs 可以阻断mRNA 的翻译或诱导mRNA 的降

解,从而控制基因表达模式。AMI 是一种常见的心血管事件,可导致心脏重构,从而导致慢性心力衰竭的发展,一些miRNA 已被证明可以控制导致AMI 病理生理后果的重要过程。miRNAs 可以促进或抑制心肌细胞死亡,也可以调节缺血后的新生血管,心脏再生也可以通过控制心肌细胞增殖或干扰干细胞或祖细胞介导的心脏保护作用的miRNAs 来调节,miRNAs 也可用于将心脏成纤维细胞直接重编程为心肌细胞^[3]。miRNAs 参与了AMI 发展的多个病理过程,现从以下几个方面进行探讨。

2.1 miRNAs 参与心肌细胞凋亡

大量的实验和临床研究表明,心肌细胞凋亡发生在心肌梗死区附近的边界区。它通常由氧化应激、缺血、缺氧损伤和再灌注引起,随后加重心功能障碍^[4]。miRNAs 对心肌细胞凋亡有重要的调控作用。Wu 等^[5]通过结扎小鼠的左前降支建造心梗模型、慢病毒转染等方法验证出miR-10b-5p 在梗死边缘区表达明显降低。在小鼠心肌梗死模型中过表达miR-10b-5p,可显著降低心肌梗死面积,改善心功能,抑制细胞凋亡。在体外过表达miR-10b-5p,可拮抗缺氧诱导的心肌细胞凋亡,并特异性抑制凋亡相关基因-磷酸酶和紧张素同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)基因的表达,但过表达PTEN 会减弱这些作用。该研究同时还发现,缺氧诱导的干扰缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-

* 通讯作者

inducible factor-1 α , HIF-1 α)的积累导致miR-10b-5p的表达降低, HIF-1 α 信号通路的激活可促进Pri-miR-10b 和miR-10b-5p的表达,抑制PTEN的表达。Guo等^[6]的研究发现, miR-155 在心肌梗死小鼠心脏和过氧化氢(H₂O₂)诱导的新生大鼠心室心肌细胞损伤中动态升高。在H₂O₂的作用下,使用AMO-155(反义抑制剂寡脱氧核糖核苷酸)沉默miR-155可显著提高细胞活力,减少细胞凋亡,并且通过生物信息学分析预测到miR-155可能是通过QKI信号通路发挥作用。Song等^[7]通过向心肌梗死小鼠心梗区域注射富含miR-21的细胞外囊泡后发现,可显著抑制细胞凋亡,显著改善心功能,且在体外通过细胞实验验证了miR-21显著降低程序性细胞死亡蛋白4的表达并减弱细胞凋亡。另有研究^[8]发现, miR-200a 在小鼠心肌梗死周围区和H₂O₂处理心肌细胞中表达上调。同时敲低miR-200a可减少凋亡细胞数量,改变凋亡相关蛋白的表达。生物信息学分析显示,miR-200a可以与融合蛋白(fused in sarcoma, Fus)mRNA的3'-非翻译区(3'-UTR)结合。Fus在AMI小鼠模型和H₂O₂处理的心肌细胞中表达下调, miR-200a的改变负向调控心肌细胞Fus的表达。Yan等^[9]发现, miR-762在缺氧处理时显著上调,内源性miR-762敲低可显著减轻缺氧处理引起的心肌细胞内腺嘌呤核苷三磷酸水平下降、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高、线粒体复合体I酶活性降低和凋亡细胞死亡增加。miR-762的强制表达显著降低了内源性NADH脱氢酶亚基2(NADH dehydrogenase subunit 2, ND2)的蛋白水平,而内源性ND2的敲低显著增加了细胞凋亡。由此可见, miR-762通过线粒体复合物I的核心组装亚基ND2参与了线粒体功能和心肌细胞凋亡的调节。

2.2 miRNAs参与心脏纤维化

AMI会导致心脏组织重塑,并且通常会进展为心力衰竭和死亡。重塑过程的一部分是纤维化组织的形成,而miRNAs是心肌纤维化的重要调节因子^[10]。Wang等^[11]发现,AMI后第28天梗死边缘区miR-29b表达明显降低,此外,心肌组织中miR-29b过表达可显著改善心功能受损,降低胶原体积分数,下调I型胶原 α 1(collagen type I alpha 1, COL1A1)和平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达。随后的荧光素酶报告基因检测证实了miR-29b与SH2B衔接蛋白3(SH2B Adaptor Protein 3, SH2B3)的结合关系。此外,SH2B3还能负调控COL1A1和 α -SMA的表达。

卵泡抑素样1(follistatin like protein 1, Fstl1)保护心肌细胞免受广泛的病理性损伤,包括AMI。Fstl1是miR-9-5p的直接靶点,在缺氧大鼠心肌细胞(H₂C₂)细胞中转染miR-9-5p模拟物会加剧心肌细胞死亡、乳酸脱氢酶释放、ROS积累和丙二醛浓度。这些发现确定了miR-9-5p是心肌细胞缺氧损伤的介质,miR-9-5p抑制可阻止心脏重塑^[12]。Zhou等^[13]发现, miR-221通过降低 α -SMA表达、凝胶收缩和胶原合成抑制肌成纤维细胞的激活,它可以提高大鼠心肌成纤维细胞的存活率,同时抑制它们的激活,从而减少不良的心脏纤维化。miR-143-3p也被发现与AMI后心肌纤维化密切相关^[14]。人们在尸检中获取心肌标本,在人类心肌梗死样本的梗死区检测到miR-143-3p水平的升高,且进一步实验表明,miR-143-3p通过侧支发芽因子同源物3降解及其下游P38、ERK和JNK通路的激活促进纤维化。沉默miR-143-3p的表达可以缓解心肌梗死模型小鼠的纤维化瘢痕,miR-143-3p过表达促进人心肌成纤维细胞系增殖、迁移、转化和细胞外基质过度积累。Yuan等^[15]发现,miR 590 3p显著抑制人心脏成纤维细胞的细胞增殖和迁移,显著降低了 α SMA、Col1A1、Col3A的mRNA和蛋白表达水平。此外,miR 590 3p还被发现直接靶向E盒结合锌指蛋白1(Zinc Finger E-Box-Binding Homeobox 1, ZEB1)的3'UTR,重新压制ZEB1的翻译,而干扰ZEB1的表达可显著降低细胞增殖、迁移活性,以及 α SMA、Col1A1、Col3A mRNA和蛋白的表达,从而抑制心脏成纤维细胞的细胞增殖、分化、迁移和胶原合成。在新生小鼠中,心脏特异性的miR-128过表达会损害心肌细胞的增殖和心功能,而miR-128缺失则通过增强染色质修饰剂ZESTE12同源物抑制因子(suppressor of zeste 12, SUZ12)的表达来延长出生后心肌细胞的增殖, SUZ12抑制p27(细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)的表达并激活细胞周期调节因子-细胞周期蛋白E和细胞周期蛋白依赖性激酶2。此外,miR-128的缺失还促进了成年心肌细胞的细胞周期再进入,从而降低了纤维化水平,减轻了AMI的心功能障碍^[16]。

2.3 miRNAs参与新生血管生成

AMI对冠状动脉微循环造成巨大损伤,导致梗死区血管解体和毛细血管稀疏。AMI后的组织修复涉及一个强大的血管生成反应,从梗死边界区开始,延伸到坏死的梗死核心^[17]。血管生成对于AMI后存活心肌的血液供应

重建至关重要。Li 等^[18]发现, miR-185-5p 在AMI 患者血浆中含量下降, miR-185-5p 模拟物在缺氧条件下靶向组织蛋白酶K 抑制细胞增殖、迁移和管状形成, 而miR-185-5p 抑制剂则相反。抑制miR-185-5p 的表达可以促进新血管生成, 促进心功能的恢复。外泌体作为治疗细胞的功能旁分泌单位, 可以部分复制亲本细胞的修复特性。有研究比较了来自健康供体心脏的外泌体(正常外泌体, NEXO)和来自衰竭心脏的外泌体(衰竭外泌体, FEXO)的治疗效果^[19], 发现NEXO 可减轻AMI 后左室重构, 而FEXO 可加重AMI。出现这种差别的主要原因是两种外泌体中miR-21-5p 的失调, miR-21-5p 通过PTEN/Akt 通路促进血管生成和心肌细胞存活, 从而促进外泌体介导的心脏修复。FEXO 中miR-21-5p 含量下降, 加重AMI。miR-322 在AMI 的外泌体治疗中也有着重要角色。Youn 等^[20]发现, miR-322 的一个重要靶点是CULLIN2(CUL2), 它负向调控HIF-1 α 的表达, 而CUL2 的表达降低会增加HIF-1 α 的表达, 从而促进血管生成。向梗死小鼠的心脏注射过表达miR-322 的心脏祖细胞来源外泌体可对心脏起到保护作用。损伤后心脏再生的一种创新方法是诱导内源性心肌细胞(endogenous cardiomyocyte, CM)细胞周期重新进入。研究表明^[21], miR-210 的过表达会通过促进CMs 增殖、细胞存活和血管生成来挽救成年小鼠心脏损伤后的心脏功能。有研究人员发现^[22], Wnt家族成员1(proto-oncogene int-1 homolog, Wnt1) 是miR-326-5p 的直接靶标, 且内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)中Wnt1 的表达水平与miR-326-5p 的表达呈负相关, miR-326-5p 过表达可抑制Wnt1 对修复的抑制作用, 且显著增强EPCs 的血管生成能力。

2.4 miRNAs 参与炎症反应

AMI 会激活机体的免疫反应, 导致炎症细胞如中性粒细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞等改变自身的数量或分泌炎症因子等方式促进心室重构, 给心脏造成不可逆转的损伤^[23]。研究表明^[24], 凋亡诱导因子线粒体相关1(apoptosis-inducing factor 1, AIFM1)过表达, 促进细胞因子细胞白介素1 β 、肿瘤坏死因子- α 和细胞白介素6释放的作用, 而miR-145-5p 被确定为AIFM1 的靶标, miR-154-5p 的升高可以抑制AIFM1 的表达, 从而减轻AMI 时心肌细胞的炎症反应。miR-26b 可通过抑制前列腺独立过氧化物合酶2激活MAPK 通路, 从而减轻心肌梗死小鼠的炎症反应, 改善心

肌重塑^[25]。另有研究发现^[26], miR-1278 通过靶向白介素22 和Icx 趋化因子配体-14调节心肌缺血时心肌细胞的炎症, 过表达miR-1287可以减轻心肌细胞的凋亡和炎症反应。Chu 等^[27]发现, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)可通过抑制NF- κ B 介导的炎症和转移生长因子- β 1 介导的纤维化对心脏起到保护作用, 心肌缺氧时其表达量显著降低, 而miR-130下调可显著降低缺氧诱导的H9C2 炎症和纤维化相关蛋白的表达, 逆转缺氧诱导的PPAR- γ 表达下降对心肌细胞造成损伤的现象。有研究表明, gasdermin D(GSDMD)在缺氧的心肌细胞中有强表达, GSDMD 上调可促进缺氧诱导的心肌细胞焦亡和活力降低, 相应的乳酸脱氢酶释放增加、ROS 产生增加和焦亡。Yue 等^[28]通过荧光素酶测定表明, GSDMD 是miR-182-5p 的靶标。此外, 外泌体来源的miR-182-5p 被发现减少GSDMD 依赖性细胞焦亡和缺氧诱导的炎症, 且携带miR-182-5p 的间充质干细胞衍生外泌体改善了心功能, 减少了心肌梗死, 并伴有体内炎症和细胞焦亡的减少。

3 展望

以上这些数据表明, miRNAs 在AMI 的各种生理和病理过程中发挥着重要作用。miRNAs 不仅是极佳的生物标志物^[29], 它还在抑制心肌细胞死亡、控制炎症、促进血管生成和重塑AMI 后心脏等方面发挥着核心作用, 因此, 它是潜在的临床治疗靶点和预后指标^[30]。但毋庸置疑的是, 其特异性仍需要大量的临床试验去验证, 并且miRNAs 在临床实践中的应用在短期内仍面临重大挑战。例如: (1)许多miRNAs 可能具有协同作用, 通过联合使用多种抗miRNAs 和 miRNAs 模拟药物可达到最佳疗效, 但是这种联合方法可能会增加治疗副作用或者对身体其他系统造成不可逆转的损伤, 并且会使临床开发问题和治疗监管问题复杂化。(2) miRNAs 的表达对外界环境变化和组织分化发育十分敏感, 应考虑到对其他细胞和组织的不利影响, 因此, miRNAs 对AMI 相关疾病的影响应通过更多样化的研究方法进行验证与探讨。(3)若想利用miRNAs 对AMI 进行治疗, 如何将miRNAs 快速、准确、安全、高效地运送至靶细胞是目前亟待解决的关键问题。通过目前对于miRNAs 治疗问题的研究程度来看, 外泌体^[31]及复合物纳米微粒^[32]都对成为AMI 治疗手段具有非常大的潜力, 但是其安全性以及疗效还要经过大量的实验去进行验证。

参考文献

- [1] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2017, 389(10065): 197-210.
- [2] Lee RC, Ambros V. An Extensive Class of Small RNAs in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Science*, 2001, 294(5543): 862-864.
- [3] Boon RA, Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2014, 12(3): 135-142.
- [4] Olivetti G, Quaini F, Sala R, et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1996, 28(9): 2005-2016.
- [5] Wu L, Chen Y, Chen Y, et al. Effect of HIF 1 α /miR 10b 5p/PTEN on Hypoxia Induced Cardiomyocyte Apoptosis[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2019, 8(18): e011948.
- [6] Guo J, Liu H, Sun C, et al. MicroRNA-155 Promotes Myocardial Infarction-Induced Apoptosis by Targeting RNA-Binding Protein QKI[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 1-14.
- [7] Song Y, Zhang C, Zhang J, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(8): 2346-2360.
- [8] Wang Y, Jiang Y, Sun X, et al. Downregulation of miR-200a protects cardiomyocyte against apoptosis[J]. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2020, 123: 109303.
- [9] Yan K, An T, Zhai M, et al. Mitochondrial miR-762 regulates apoptosis and myocardial infarction by impairing ND2[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(7): 500.
- [10] Thum T. Noncoding RNAs and myocardial fibrosis[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2014, 11(11): 655-663.
- [11] Wang Y, Jin BJ, Chen Q, et al. MicroRNA-29b upregulation improves myocardial fibrosis and cardiac function in myocardial infarction rats through targeting SH2B3[J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2019, 23(22): 10115-10122.
- [12] Xiao Y, Zhang Y, Chen Y, et al. Inhibition of MicroRNA-9-5p Protects Against Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction in Mice[J]. *Human Gene Therapy*, 2019, 30(3): 286-301.
- [13] Zhou Y, Richards AM, Wang P. MicroRNA-221 Is Cardioprotective and Anti-fibrotic in a Rat Model of Myocardial Infarction[J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2019, 17: 185-197.
- [14] Li C, Li J, Xue K, et al. MicroRNA-143-3p promotes human cardiac fibrosis via targeting sprouty3 after myocardial infarction[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2019, 129: 281-292.
- [15] Yuan X, Pan J, Wen L, et al. MiR 590 3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 24(1): 227-237.
- [16] Huang W, Feng Y, Liang J, et al. Loss of microRNA-128 promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 700.
- [17] Wu X, Rebolli MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovascular Research*, 2021, 117(5): 1257-1273.
- [18] Li C, Qiu X, Sun Q, et al. Endogenous reduction of miR-185 accelerates cardiac function recovery in mice following myocardial infarction via targeting of cathepsin K[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(2): 1164-1173.
- [19] Qiao L, Hu S, Liu S, et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(6): 2237-2250.
- [20] Youn S, Li Y, Kim Young-Mee, et al. Modification of Cardiac Progenitor Cell-Derived Exosomes by miR-322 Provides Protection against Myocardial Infarction through Nox2-Dependent Angiogenesis[J]. *Antioxidants*, 2019, 8(1): 18.
- [21] Arif M, Pandey R, Alam P, et al. MicroRNA-210-mediated proliferation, survival, and angiogenesis promote cardiac repair post myocardial infarction in rodents[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2017, 95(12): 1369-1385.
- [22] Li X, Xue X, Sun Y, et al. MicroRNA-326-5p enhances therapeutic potential of endothelial progenitor cells for myocardial infarction[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1): 323.
- [23] Sanders LN, Schoenhard JA, Saleh MA, et al. BMP antagonist gremlin 2 limits inflammation after myocardial infarction[J]. *Circulation Research*, 2016, 119(3): 434-449.
- [24] Zhou W, Ji L, Liu X, et al. AIFM1, negatively regulated by miR-145-5p, aggravates hypoxia-induced cardiomyocyte injury[J]. *Biomedical Journal*, 2022, 45(6): 870-882.
- [25] Ge Z, Zhu X, Wang B, et al. MicroRNA-26b relieves inflammatory response and myocardial remodeling of mice with myocardial infarction by suppression of MAPK pathway through binding to PTGS2[J]. *International Journal of Cardiology*, 2019,

Reperfusion Tissue (HEART) Model for the Rapid Study of Exosome Bound miRNA Expression As Biomarkers for Myocardial Infarction[J]. Small, 2022, 18(28): e2201330.

[30] Marinescu MC, Lazar AL, Marta MM, et al. Non-Coding RNAs: Prevention, Diagnosis, and Treatment in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2728.

[31] Davidson SM, Andreadou I, Barile L, et al. Circulating blood cells and extracellular vesicles in acute cardioprotection[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7): 1156-1166.

[32] Shi HT, Huang ZH, Xu TZ, et al. New diagnostic and therapeutic strategies for myocardial infarction via nanomaterials[J]. EBioMedicine. 2022. 78: 103968.

(综述栏目编辑:张玉亭)

[illegible]