

文章编号: 1001-6325(2023)07-1167-04

短篇综述

## 微小 RNAs 在心肌肥厚中作用和分子机制的研究进展

王帆, 邓勇志\*

山西医科大学附属心血管病医院 山西省心血管病医院 山西省心血管病临床医学研究中心  
心血管外科, 山西太原 030024

**摘要:** 微小 RNAs (miRNAs) 是一类非编码 RNAs, 与多种心血管疾病相关, 包括高血压、心力衰竭和心肌梗死等。miRNAs 的表达在心肌肥厚过程中通过调节心肌细胞自噬、炎症反应和能量代谢等过程调控心肌肥厚。

**关键词:** 心肌肥厚; 微小 RNA; 作用靶点; 信号通路

中图分类号: R34 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.07.1167

## Advances on the role and molecular mechanism of microRNAs in cardiac hypertrophy

WANG Fan, DENG Yongzhi\*

Department of Cardiovascular Surgery, Shanxi Cardiovascular Hospital, the Affiliated Cardiovascular Hospital of Shanxi Medical University,  
the Clinical Medical Research Center of Shanxi Province, Taiyuan 030024, China

**Abstract:** MicroRNAs (miRNAs) are a class of non-coding RNAs associated with a variety of cardiovascular diseases, including hypertension, heart failure and myocardial infarction. Expression of miRNAs changes during cardiac hypertrophy, which regulates cardiac hypertrophy by regulating cardiomyocyte autophagy, inflammatory response and energy metabolism. This article reviews the expression changes, potential targets and molecular mechanisms of miRNAs in cardiac hypertrophy.

**Key words:** cardiac hypertrophy; microRNA; target of action; signal pathway

国家心血管病中心数据统计显示,随着老龄化及城镇化进程的加速,居民生活方式改变,心血管疾病的发生率持续增高。目前,中国心血管病死亡位居城乡居民总死亡原因的首位,城市为 43.81%,农村为 46.66%<sup>[1]</sup>。因此,亟待提升心血管疾病的诊疗手段,以降低其病死率。心力衰竭(heart failure, HF)是由各种心内外原因所致心脏疾病的终末阶段,目前尚无有效的治疗手段。心肌肥厚贯穿于心力衰竭的整个过程,干预心肌肥厚是目前防治心力衰竭的基础。微小

RNAs (microRNAs, miRNAs) 是一类非编码 RNA, 在心血管疾病发生过程中发挥重要调节作用, 其作用机制已成为目前研究重点和难点。大量研究表明, miRNAs 通过调节心肌细胞的能量代谢、生物合成、自噬等过程参与心肌肥厚的发生<sup>[2]</sup>, 现就 miRNAs 在心肌肥厚发生过程中分子机制的研究进展进行简要综述。

### 1 miRNAs 概述

miRNAs 是一类广泛存在于真核生物中的单链

收稿日期: 2022-03-03 修回日期: 2022-11-13

\* 通信作者 (corresponding author): olympicschina@163.com

非编码 RNA,长约 19~25 个核苷酸,通过种子区剪切靶 mRNA 促进其降解或抑制其翻译两种方式参与调控转录后基因表达。近期的研究发现,多种 miRNAs 参与了心肌肥厚的发生,如 miR-22、miR-23a、miR-199 和 miR-133 等。根据其作用效果分为两类,一类促进心肌肥厚的发生,另一类则抑制心肌肥厚的发生。

## 2 促进心肌肥厚的主要 miRNAs

### 2.1 miR-22

心肌肥厚微观表现为心肌细胞肥大(cardiomyocyte hypertrophy, CH)。miR-22 在血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的肥大心肌细胞模型中过度表达,且 miR-22 可以调节张力蛋白同源基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达水平,而 PTEN 的异常表达可导致心肌肥厚<sup>[3]</sup>。有细胞实验证明<sup>[4]</sup>,miR-22 可抑制 PTEN 的释放,激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路,促进心肌肥厚的发生。这说明,miR-22 可激活 PI3K/ AKT 信号通路促进心肌肥厚。

### 2.2 miR-23a

将 miR-23a 抑制剂 anti-miR-23a 靶向递送到小鼠心肌肥厚模型心肌细胞实验<sup>[5]</sup>,观察到左心室质量减轻,心肌肥厚改善。miR-23a 通过靶向调节溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)参与 LPA 诱导的心肌细胞肥大<sup>[6]</sup>。在小鼠模型中,LPA 抑制心肌细胞自噬,促进心肌肥厚发生,而加入哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian rapamycin target protein, mTOR)和 PI3K 抑制剂能显著阻止 LPA 诱导的 mTOR 磷酸化和自噬抑制<sup>[7]</sup>。综上可知,miRNA-23 可通过激活 mTOR/ PI3K 信号通路抑制心肌细胞自噬,促进心肌肥厚。

### 2.3 miR-199a/199b

miR-199a/ 199b 都可调节心肌肥厚的发生,但作用机制有所不同。

miR-199a 过表达可抑制心肌细胞自噬并诱导心肌肥厚,同时 mTOR 信号在 miR-199a 转基因心脏中被显著激活。通过在转基因小鼠心肌细胞中过表达自噬相关基因 5,观察到 miR-199a 诱导的心肌肥

大效应减弱,并且通过雷帕霉素治疗可以恢复心肌自噬并减轻 miR-199a 转基因小鼠心肌肥厚<sup>[8]</sup>。这说明,miR-199a 通过抑制心肌细胞自噬促进心肌肥厚。小鼠心肌肥厚模型输入腺相关病毒介导的抗 miR-199a 硬性诱饵(tough decoys, TuDs),其心功能及心肌肥厚改善;进而通过实验验证,该过程是由过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活受体-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  co-activator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )/雌激素相关受体  $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ )通路介导的<sup>[9]</sup>。

作为 miR-199 家族中的一员,miR-199b-5p 被发现在主动脉狭窄或慢性高血压继发的心力衰竭的小鼠模型中表达升高,并且激活钙调神经磷酸酶(cacineurin, Ca N)/活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T, NFAT)信号通路,导致心肌肥厚<sup>[10]</sup>。因此 miR-199b 可通过激活 Ca N/ NFAT 通路促进心肌肥厚。

### 2.4 miR-212 /132

miR-132 与 miR-212 是具有高度相似序列和功能的 miRNA。抑制 miR-132 可以减少氧化应激和刺激血管生成,干预微循环功能障碍的发生,阻止心肌肥厚<sup>[11]</sup>。抑制 miR-132,靶向调节 Sirt1 激活 PGC-1 $\alpha$ / 核因子 E2 相关因子(nuclear factor E2 corelator, NRF2)通路,导致氧化应激受抑,干预心肌肥厚<sup>[12]</sup>。表明 miR-132 可通过激活 PGC-1 $\alpha$ / NRF2 信号通路调节氧化应激促进心肌肥厚。

### 2.5 miR-320

在接受主动脉缩窄手术心肌肥厚小鼠中观察到 miR-320 高表达,并发现转录激活因子 3 (signal transduction protein and transcriptional activator 3, STAT3)表达增多、PTEN 表达减少。提示 miR-320 通过激活 STAT3/PTEN 通路促进心肌肥大和心肌纤维化<sup>[13]</sup>。

### 2.6 其他促进心肌肥厚的 miRNAs

在 Ang II 诱导的心肌细胞肥大模型中 miR-410-3p 表达明显上调,且 miR-410-3p 抑制剂能阻止 Ang II 诱导的 Smad 同源物(Sma-and Mad-related protein 7, Smad7) 7 下降,实验还发现当 Smad7 过表达时,miR-410-3p 的促肥大作用可以被逆转<sup>[14]</sup>。因此 miR-410-3p 通过抑制 Smad7 促进心肌肥厚。在小鼠心肌肥厚模型中,miRNA-29

通过激活 PTEN/ AKT/mTOR 通路抑制心肌细胞自噬,促进心肌肥厚的发生<sup>[15]</sup>。

### 3 抑制心肌肥厚的主要 miRNAs

#### 3.1 miR-1

miR-1 的高表达可预防心肌肥厚发生<sup>[16]</sup>。在异丙肾上腺素诱导小鼠心衰模型中过表达 miR-1a-3p,观察到小鼠心脏射血分数增加,心肌肥厚减轻,并且线粒体 DNA 编码蛋白 NADH 脱氢酶 1 (NADH dehydrogenase 1, ND1) 和细胞色素 C 氧化酶 I (cytochrome c oxidase I, COX1) 表达增加<sup>[17]</sup>。提示 miR-1a-3p 可通过增加 ND1 和 COX1 的表达抑制心肌肥厚的发生。

#### 3.2 miR-499

在糖尿病心肌病小鼠模型中<sup>[18]</sup>,miR-499-5p 高表达可以靶向调控牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) 的表达,减轻糖尿病心肌病小鼠的心肌肥厚和舒张期功能障碍,抑制心肌肥厚。

#### 3.3 其他抑制心肌肥厚的 miRNAs

miR-155 可通过激活核转录因子- $\kappa$ B 信号在心肌肥厚中发挥保护作用<sup>[19]</sup>。在 Ang II 诱导的心肌细胞肥大模型中观察到 miR-384-5p 可通过和原钙黏蛋白 17 结合,减轻 Ang-II 诱导的心肌细胞肥大<sup>[20]</sup>。

### 4 miRNAs 在心血管疾病中的应用

miRNAs 被越来越多应用于临床心血管疾病的诊疗。在一项关于血管角质瘤综合征 (Anderson-Fabry disease, AFD) 酶替代疗法 (enzyme replacement therapy, ERT) 的临床研究中,发现 miR-184 是 AFD 的生物标志物,在 ERT 后会发生改变。检测其血浆水平对提高 AFD 患者心脏损害的预测有一

定的临床价值<sup>[21]</sup>。以表达白介素-17 为特征辅助 T (type 17 helper T, Th17) 细胞增殖是心肌炎急性期心肌损伤的特征,miRNA MMU-miR-721 由 Th17 细胞合成,miRNA MMU-miR-721 的人类同源物,命名为 hsa-miR-Chr8:96,被发现存在于急性自身免疫性或病毒性心肌炎患者血浆中,而不存在于急性心肌梗死患者血浆中。因此,hsa-miR-Chr8:96 可用于区分心肌炎和心肌梗死<sup>[22]</sup>。近期,一项临床 1b 期研究发现,心力衰竭患者心脏 miR-132-3p 水平升高,miR-132 抑制剂 CDR132L 是一种特异性反义寡核苷酸,可使临床心衰患者心肌纤维化指标和心力衰竭指标下降,心功能得到改善。因此,认为 CDR132L 对治疗心力衰竭有效<sup>[23]</sup>。相信随着研究深入,miRNAs 将广泛应用于临床疾病的诊疗。

### 5 问题与展望

综上所述,miRNAs 可以在心肌细胞中特异性表达,调节心肌细胞代谢、增殖、凋亡,加重或减轻实验动物心肌肥厚。miRNAs 在心肌肥厚过程中分子机制复杂,一个 miRNA 如 miR-320 通过不同通路作用于心肌细胞和成纤维细胞产生不同结果,而一条通路如 Ca<sup>2+</sup>/NFAT 可受到 miR-199b-5p 和 miR-133 等多个 miRNA 的调控,找出共同通路及 miRNA 与通路的调控关系可为干预心肌肥厚提供思路。调控 miRNAs 可能存在潜在的诊治价值。首先,异常表达的 miRNAs 可作为诊断不同类型心脏疾病的生物标志物。其次,miRNAs 也可能成为心血管疾病治疗的潜在靶点,为靶向药物的研发提供了新思路。但目前还需解决很多问题,比如对其潜在靶点的作用,以及药物毒性,仍需大量实验去验证。以期 miRNAs 能早日应用于临床心血管疾病诊疗。

### 参考文献:

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19: 582-590.
- [2] Colpaert RMW, Calore M. MicroRNAs in cardiac diseases [J]. Cells, 2019, 18, 8: 737. doi:10.3390/cells8070737.
- [3] Tu YF, Wan L, Bu LH, et al. MicroRNA-22 downregula-

- tion by atorvastatin in a mouse model of cardiac hypertrophy: a new mechanism for antihypertrophic intervention [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 31: 997-1008.
- [4] Yang XY, Tao LH, Zhu J, et al. Long noncoding RNA FTX reduces hypertrophy of neonatal mouse cardiac myo-

- cytes and regulates the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway by sponging microRNA-22 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9609-9617.
- [5] Kopechek JA, McTiernan CF, Chen X, *et al.* Ultrasound and microbubble-targeted delivery of a microRNA inhibitor to the heart suppresses cardiac hypertrophy and preserves cardiac function [J]. *Theranostics*, 2019, 9: 7088-7098.
- [6] Yang JJ, Nie Y, Wang F, *et al.* Reciprocal regulation of miR-23a and lysophosphatidic acid receptor signaling in cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831: 1386-1394.
- [7] Yang J, Xu J, Han X, *et al.* Lysophosphatidic acid is associated with cardiac dysfunction and hypertrophy by suppressing autophagy via the LPA3/AKT/mTOR pathway [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1315. doi: 10.3389/fphys.2018.01315.
- [8] 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: 1205-1213.
- [9] Yan HL, Wang H, Zhu XX, *et al.* PGC-1 $\alpha$  Adeno-associated virus-mediated delivery of anti-miR-199a tough decoys attenuates cardiac hypertrophy by targeting [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 406-417.
- [10] Duygu B, Poels EM, Juni R, *et al.* miR-199b-5p is a regulator of left ventricular remodeling following myocardial infarction [J]. *Noncoding RNA Res*, 2017, 2: 18-26.
- [11] Zhou Y, Li KS, Liu L, *et al.* MicroRNA132 promotes oxidative stress-induced pyroptosis by targeting sirtuin 1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45: 1942-1950.
- [12] Man AWC, Li H, Xia N. The role of sirtuin1 in regulating endothelial function, arterial remodeling and vascular aging [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1173. doi: 10.3389/fphys.2018.01315.
- [13] Li F, Li SS, Chen H, *et al.* miR-320 accelerates chronic heart failure with cardiac fibrosis through activation of the IL6/STAT3 axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 22516-22527.
- [14] Jia GZ, Liang CG, Li WH, *et al.* miR-410-3p facilitates Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by targeting Smad7 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13: 119-127.
- [15] Shi JY, Chen C, Xu X, *et al.* miR-29a promotes pathological cardiac hypertrophy by targeting the PTEN/AKT/mTOR signalling pathway and suppressing autophagy [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227: 13323. doi: 10.1111/apha.13323.
- [16] Kura B, Kalocayova B, LeBaron TW, *et al.* Regulation of microRNAs by molecular hydrogen contributes to the prevention of radiation-induced damage in the rat myocardium [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 457: 61-72.
- [17] He R, Ding C, Yin P *et al.* miR-1a-3p mitigates isoproterenol-induced heart failure by enhancing the expression of mitochondrial ND1 and COX1. [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 378: 87-97.
- [18] Zhao L, Li W, Zhao H. Inhibition of long non-coding RNA TUG1 protects against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by regulating miR-499-5p. [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 718-730.
- [19] Yuan Y, Wang J, Chen QX, *et al.* Long non-coding RNA cytoskeleton regulator RNA (CYTOR) modulates pathological cardiac hypertrophy through miR-155-mediated IKKi signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 1421-1427.
- [20] Long YD, Wang L, Li ZQ. SP1-induced SNHG14 aggravates hypertrophic response in *in vitro* model of cardiac hypertrophy via up-regulation of PCDH17. [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 7115-7126.
- [21] Salamon I, Biagini E, Kunderfranco P, *et al.* Circulating miR-184 is a potential predictive biomarker of cardiac damage in Anderson-Fabry disease [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 1150. doi: 10.1038/s41419-021-04438-5.
- [22] Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, *et al.* A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384: 2014-2027.
- [23] Täubel J, Hauke W, Rump S, *et al.* Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure; results of a first-in-human phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42: 178-188.