

MicroRNAs 与心肌重构的研究新进展

李光召 王艳 石蓓

(遵义医科大学附属医院心血管内科, 贵州 遵义 563000)

【摘要】随着医疗水平的提高,特别是冠心病介入治疗水平的提高,因心肌梗死引起的死亡率正逐年降低,但因心肌梗死后的室室重塑导致的心力衰竭发生率正逐年增加。目前临床上针对室室重塑的治疗仍缺乏有效手段,因心力衰竭导致的死亡正逐年增加。越来越多的研究表明 microRNAs 在多种心脏病中发挥重要的作用,并且与室室重塑有着密切的联系。现就 microRNAs 在室室重塑中的作用展开综述,探讨 microRNAs 在其病理生理过程中的功能和作用及针对室室重塑治疗的新方法。

【关键词】MicroRNAs; 室室重塑; 心力衰竭

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.025

MicroRNAs—New Target for Ventricular Remodeling Treatment

LI Guangzhao, WANG Yan, SHI Bei

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

【Abstract】 Along with the improvement of medical level, especially the treatment level improvement of percutaneous coronary intervention, the death rate caused by myocardial infarction is reducing year by year. Whereas, the incidence rate of heart failure due to ventricular remodeling for myocardial infarction is increasing year by year. It still lacks efficient methods in clinical applications for the treatment of ventricular remodeling for myocardial infarction, the death caused by heart failure is increasing year by year. More and more researches show that microRNAs play important roles in many heart diseases and has close connection with ventricular remodeling. Hence, this article summarizes the actions of microRNAs in ventricular remodeling, and discusses the function and effect of microRNAs in the pathophysiology progress, and the new method for ventricular remodeling treatment.

【Key words】 MicroRNAs; Ventricular remodeling; Heart failure

发现 microRNAs 以来,大量体内外研究证实 microRNAs 与多种心血管疾病密切相关,包括冠心病、心力衰竭、高血压和心律失常等,并确定了与心血管疾病相关的 microRNAs 在其中的作用^[1]。例如,miR-21、miR-23a、miR-24、miR-133、miR-208/miR-195 和 miR-199 被证明参与室室重塑(ventricular remodeling, VR)的发展过程,而 miR-1 参与心律失常,miR-29 和 miR-21 参与心肌纤维化^[2],miR-210 参与冠心病。本文重点综述了近年来与 VR 的发病机制与病理进展的相关 microRNAs。

1 MicroRNAs 的生物学特性

MicroRNAs 是一种内源性单链非编码短链 RNA,通过促进其下游 mRNAs 的降解或抑制其翻译来调控基因表达。MicroRNAs 起源于一级转录本,随后被核糖核酸酶 droscha 裂解,形成大约 70 个核苷酸的 microRNA 前体。Pre-microRNAs 被输出到细胞质中,

经内切酶 dicer 进一步加工成大约 22 个核苷酸的双链 miR,其中一条链为引导链(即成熟 microRNAs),与 RNA 诱导的沉默复合物内的 argonaute 蛋白结合。RNA 诱导的沉默复合物利用引导链靶向基因转录本的 3' 末端未翻译区域,通过沃森-克里克原则碱基配对调控基因表达。MicroRNAs 通过触发 mRNA 降解或抑制翻译,进而调控靶基因的表达^[3],其表达水平的改变在心血管病等多种疾病的发展中起着至关重要的作用。

2 VR 的病理机制

VR 是机体的一种适应性反应,是病变修复和心室整体代偿及继发的病理生理反应过程。为适应各种原因导致心脏负荷增加的刺激,心肌间质细胞增殖,心肌细胞发生肥大。疾病初期,VR 具有一定的代偿作用,但随着病程的进一步加重,心肌细胞能量代谢紊乱,蛋白合成增加,细胞外基质改建以及纤维组

组织增生,VR 将进入到失代偿期,最终导致心功能下降,甚至发生心力衰竭^[4-5]。

VR 是多种心脏疾病的重要病理生理过程,而 microRNAs 通过多种机制调节 VR,并在其中发挥着重要作用。不同 microRNAs 的功能平衡或调控失衡是促使细胞发生结构与功能改变的关键,并参与各种损伤后心脏

结构和功能的改变^[6]。研究表明,在 VR 中,microRNAs 是重要的基因表达调控因子,可参与多种病理生理过程,包括心肌细胞能量代谢紊乱、细胞自噬、免疫炎症反应和组织纤维化等^[5,7]。近十年来,越来越多研究发现 microRNAs 在心血管疾病中,尤其是在 VR 的发生与发展中具有重要作用,现将其归纳总结下表。

表 1 MiRNA 在 VR 中的作用概览

RNA	靶点	作用细胞	效应	引文
miR-181c	mt-COX1	心肌细胞	线粒体功能障碍	[8]
miR199a/miR-214	PPAR δ	心肌细胞	线粒体功能障碍	[9]
miR-146a	DLST IRAK、TRAF6	心肌细胞 单核细胞	抑制肥大反应 抑制免疫炎症反应	[5,10]
miR-33	AMPK	巨噬细胞	抑制细胞脂肪酸氧化	[10]
miR-184	NFATc2	T 细胞	抑制免疫炎症反应	[11]
miR-568	NFAT5	T 细胞	抑制免疫炎症反应	[12]
miR-124	NFATs	T 细胞	抑制免疫炎症反应	[13]
miR-9	Dyrk1	T 细胞	激活免疫炎症反应	[14]
miR-199b	Dyrk1A	心肌细胞等	激活免疫炎症反应	[15]
miR19a / b	NFAT	心肌细胞	促心肌细胞凋亡	[16]
miR-350	JNK	心肌细胞	促心肌细胞肥大	[17]
miR-212/132	FoxO3	心肌细胞	抑制心肌细胞自噬	[18]
miR-96	mTOR	心肌细胞	促心肌细胞肥大	[19]
miR-199a	gsk3 β 、mTOR	心肌细胞	抑制心肌细胞自噬	[20]
miR-34a	ATG9A	心肌细胞	促进心肌细胞自噬	[21]
miR-30	beclin-1	心肌细胞	促进心肌细胞自噬	[22]
miR-155	Jarid2 SOCS1 和 Akt1 轴 NF- κ B	心肌细胞 巨噬细胞	促心肌细胞肥大 调节免疫炎症反应	[23-25]
miR-29b	Notch 信号通路	成纤维细胞	抑制心肌纤维化	[26]
miR-21	ERK-MAPkinase 信号通路	成纤维细胞	促纤维化	[27]
miR-15	TGF- β	成纤维细胞 心肌细胞	抑制肥大反应	[28]
miR-29	wnt 信号	成纤维细胞	促纤维化	[29]
miR-375	PDK1-Akt 信号	巨噬细胞	促进免疫炎症反应	[30]
miR-125 家族	TNF- α 、NF- κ B	B 细胞等	抑制免疫炎症反应	[30]

注:mt-COX1:细胞色素 C 氧化酶亚单位 1;PPAR δ :过氧化物酶增殖激活受体 δ ;DLST:重组人二氢硫辛酰胺 S 琥珀酰转移酶;IRAK:白介素-1 受体相关激酶;TRAF6:肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6;AMPK:AMP 依赖的蛋白激酶;NFATc2:核因子活化 T 细胞胞浆蛋白 2;NFAT:活化 T 细胞核因子;Dyrk1:酪氨酸磷酸化调节激酶 1;JNK;c-Jun 氨基末端激酶;FoxO3:叉头框转录因子 O3;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;gsk3 β :糖原合成激酶 3 β ;ATG9A:自噬相关蛋白 9A;NF- κ B:核转录因子 κ B。PDK1:磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1;Akt:蛋白激酶 B。

3 MicroRNAs 与能量代谢

心肌能量代谢转变是 VR 最重要的病理特征之一。健康成人心脏大部分 ATP 的产生来自游离脂肪酸和葡萄糖。心力衰竭的晚期,能量的供需出现严重不平衡,表现为脂肪酸氧化能力下降和糖酵解增加。

多种 microRNA 参与心肌能量代谢的调节。MiR-181c 是一种与心脏线粒体功能障碍有关的 microRNA,其可能通过靶向心肌细胞中 mt-COX1 mRNA 的线粒体发挥作用。MiR-181c 的过表达引起

mt-COX1 的表达下调,而 mt-COX2 水平的增加和线粒体呼吸复合物 IV 的重塑,导致线粒体功能障碍。在缺血性心力衰竭模型中,miR181c/d 缺失时,心脏通过提高线粒体的氧化应激维持心功能,这表明 miR-181c 对线粒体的干扰在心肌病理生理学中可能具有重要的作用^[8]。Elizabeth 等^[9]研究发现,在人类的衰竭心脏和鼠心力衰竭模型中,miR199a/miR-214 簇表达升高;miR-199a 和 miR-214 协同调控过氧化物酶体增殖因子活化受体 δ ,后者是心脏能量代谢的关键调节器,心

力衰竭时调节心脏代谢向糖酵解转变;在心力衰竭模型中,抑制这两种 miRNA 都能恢复线粒体对游离脂肪酸的代谢,从而改善心脏功能。最近的一项研究显示,在小鼠压力超负荷模型和主动脉瓣狭窄患者中 miR-146a 均表达上调,后者是通过调节二氢脂酰琥珀酰转移酶来发挥作用;在压力超负荷时,miR-146a 表达量的下降调节二氢脂酰琥珀酰转移酶,减缓肥大反应和保护心脏功能,因此,miR-146a 可作为心脏能量代谢的调节器^[5]。此外,近期的研究显示 miR-33、miR-122、miR-208 为脂质代谢的关键调节剂,被证明参与了心脏的能量代谢。

4 MicroRNAs 与炎症反应

在 VR 的过程中,炎症反应起着至关重要的作用,而活化 T 细胞的核因子(NFAT)在炎症反应中发挥了主要作用。NFAT 是先天性和适应性免疫应答重要的转录因子,可通过钙调神经磷酸酶/NFAT 信号传导途径调节 NFAT 的活化^[31]。许多研究表明,miRNAs 通过调节钙调神经磷酸酶/NFAT 信号通路,在各种免疫应答中发挥重要作用。例如,miR-184 可以靶向调控 CD4⁺T 细胞中的 NFATc2, miR-568 通过靶向调节 NFAT5 而抑制 T 细胞的活性, miR-124 可以抑制 NFATs 的激活,调节免疫炎症^[11,13]。另一项研究表明,T 细胞中 miR-9 的过表达,通过抑制 Dyrk1 激活 NFAT 发挥功能效应^[14]。除了免疫细胞,许多研究已经探索了 miRNAs 对 VR 中钙调神经磷酸酶/NFAT 信号通路的作用^[31]。MiR-199b 已被证明通过靶向 Dyrk1A 调节钙调神经磷酸酶/NFAT 信号通路,促进炎症反应^[15]。同样,NFAT 与 miR-25 相互作用以调节 NFAT 的功能活性^[32]。MiR19a/b 被证明调节 NFAT 活化,并且这种作用被钙调神经磷酸酶抑制剂抑制^[16]。MiR-350 的预调节减弱了 p38 和 Jun 氨基末端激酶途径对钙调神经磷酸酶/NFAT 信号传导所导致的抑制作用,进而引起心肌细胞肥大和凋亡^[17]。

相关研究发现,miR-155 在炎症过程中起多种作用。其可以通过控制 SOCS1 和 Akt1 轴来调节巨噬细胞的极化,并且可以通过上调 SHIP1-Akt 信号级联反应来促进巨噬细胞存活。此外,miR-155 还可以通过直接靶向动脉粥样硬化斑块中核因子 κ B (NF- κ B) 而阻断巨噬细胞的活动^[23-25]。MiR-375 通过抑制 PDK1-Akt 信号传导并增加促炎的细胞因子来促进炎症诱导的心肌细胞死亡。MiR-125a 和 miR-125b 直接抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的蛋白 3 (TNFAIP3, A20) 的表达,它们是 NF- κ B 信号的负调节剂^[30]。MiR-145-5p 可以抑制 CD40 介导的炎症反应和急性缺氧引起的心肌细胞死亡,但在严重缺氧的情况下其表达下调^[6]。在败血症引起的心脏损伤和功能障碍中,miR-146a 可以通过靶向心肌细胞和单核细胞中的 IRAK 和 TRAF6 来

减弱 NF- κ B 依赖性炎症信号^[33]。

5 MicroRNAs 与细胞自噬

细胞自噬是细胞将自身一些蛋白质和细胞器包裹在特定的膜结构中,通过溶酶体降解,产生能量和小分子供细胞再次利用的过程。VR 中,心肌细胞自噬会增强,自噬的功能尚未完全阐明,可能是一种潜在的存活机制,或者导致细胞死亡或疾病发生的病理性机制,亦或两者兼具。FoxO3 是一种能诱导心肌细胞凋亡和自噬的转录因子,其通过抑制钙调磷酸酶/NFAT 信号通路的激活而拮抗 VR。有研究显示,miR-212/132 家族直接靶向抑制 FoxO3 转录因子的表达,引起 atrogin-1 表达下调,进而激活钙调磷酸酶/NFAT 信号而诱导心肌肥大;同时该 microRNA 抑制 FoxO3 促使心肌细胞在饥饿状态下的自噬反应受抑制,LC3B、ULK2、Beclin1 等自噬相关基因表达减少,自噬底物 p62 表达增高,自噬反应的功能障碍引起心肌的病理性死亡和严重的心力衰竭^[18]。mTOR 作为一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是调节细胞自噬的一个重要通路。研究表明,多种 microRNAs 通过调节 mTOR 表达而调节细胞自噬^[19-20]。Sun 等^[19]通过在小鼠上建立腹主动脉横沟狭窄模型,发现 miR-96 与 mTOR 之间存在相关性,并证实 miR-96 通过抑制 mTOR 的表达促进心肌肥大的发生。Li 等^[20]证实 miR-199a 通过靶向结合糖原合成酶激酶 3 β /雷帕霉素复合信号,以细胞自主方式抑制心肌细胞自噬,并在体内诱导心肌肥大。Huang 等^[21]研究表明,miR-34a 可以抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大,这种调节作用是通过直接抑制 ATG9A 的表达和自噬活性来实现的。此外,血管紧张素 II 通过降低 miR-30 的表达过度上调心肌细胞自噬,并且这种过度自噬促进心肌肥大的发展^[22]。

6 MicroRNAs 与心肌纤维化

心肌纤维化过程中的一个重要事件是成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,后者可分泌大量细胞外基质蛋白^[34]。在病理条件下,细胞外基质过度沉积增加心肌僵硬并损害心脏传导进而严重影响心脏功能。MiRNA 已经被证明是调节心肌细胞肥大和间质纤维化的关键调节因子。MiR-155 由非编码 RNA 基因 bic 编码并共表达,在造血、淋巴细胞稳态和免疫耐受中发挥至关重要的作用。在苯肾上腺素诱导的小鼠肥大心肌细胞中,Seok 等^[35]发现 miR-155 缺失抑制心肌肥大,阻止心力衰竭的发生。在对 VR 分子标志物的探索及进一步的基础研究中证实,miR-29 家族在 VR 中有着举足轻重的作用。Roncarati 等^[36]经过对 41 例 VR 患者及健康人的外周血 miRNA 测序及逆转录-聚合酶链反应验证发现,miR-29a 在 VR 患者外周血中显著高表达,并可作为 VR 的分子标志物。随后,在

2015 年的临床研究发现,miR-29a 主要在肌球蛋白重链 7 突变的阻塞性肥厚型心肌症患者中增加,而 miR-155 在心脏肌球蛋白结合蛋白 C 突变的 VR 患者中减少。此外,通过对临床数据的进一步分析,发现在梗阻性肥厚型心肌病患者中,miR-29a 与室间隔大小之间存在紧密的相关性^[37]。为了挖掘 miR-29 家族在 VR 中的作用机制,2017 年,Sassi 等^[29]表明,miR-29 的特征是作为心肌细胞中典型和非典型 Wnt 信号的调节器,引起促纤维化蛋白的分泌,向心肌成纤维细胞发出信号,导致心肌细胞肥大。2019 年,Liu 等^[26]的研究表明,miR-29b 通过激活 Notch 信号通路抑制心肌纤维化和 VR,保护心功能。另外,miR-21 通过调节 ERK-MAP kinase 信号通路,增加心脏成纤维细胞的存活,从而导致心肌纤维化和心脏功能障碍^[27]。Tijssen 等^[28]的研究显示 miR-15 家族抑制了 TGF- β 途径的多种成分的表达,包括 TGF- β R1、Smad3、Smad7、p38 和内啡肽,从而减少 VR 和纤维化程度。

7 结语

心血管疾病是人类的头号死因,约 1/4 的死亡与心脏疾病有关。而 microRNAs 作为一类新型的基因调控因子,在疾病的发生发展过程中发挥重要作用。MicroRNAs 作为一类新型的关键调控因子出现在心血管疾病的各种生物学过程中,如纤维化、VR、内皮稳态、心律失常、干细胞介导的修复和心脏再生等方面。基础研究和临床研究都表明 microRNAs 在 VR 中表达异常,循环 microRNAs 可作为 VR 的生物标志物。MicroRNAs 介导的旁分泌信号网络,提供了一个有希望的辅助靶点。蛋白质组分析揭示了与纤维化心脏表型相关的 microRNAs 的新分子靶点,这种综合筛选方法对于确定 microRNAs 在心血管疾病中的协同作用至关重要,也为 VR 的治疗提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians [J]. *Heart*, 2015, 101 (12): 921-928.
- [2] 张倩,宋林声,赵新湘. MicroRNA 21 与冠心病相关性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4): 598-601.
- [3] Wang J, Liew O, Richards A, et al. Overview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis, and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 749.
- [4] Tham YK, Bernardo BC, Ooi JYY, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(9): 1401-1438.
- [5] Demkes CJ, van Rooij E. MicroRNA-146a as a regulator of cardiac energy metabolism[J]. *Circulation*, 2017, 136(8): 762-764.
- [6] Chen C, Ponnusamy M, Liu C, et al. MicroRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling[J]. *BioMed Res Int*, 2017, 2017: 1-25.
- [7] Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. *Nature*, 2010, 466 (7308): 835-840.
- [8] Das S, Kohr M, Dunkerly Eyring B, et al. Divergent effects of miR-181 family members on myocardial function through protective cytosolic and detrimental mitochondrial microRNA targets [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (3): pii: E004694.
- [9] Elizabeth H, Leptidis S, Dirx E, et al. The hypoxia-inducible microRNA cluster miR-199a ~ 214 targets myocardial PPAR δ and impairs mitochondrial fatty acid oxidation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3): 341-354.
- [10] Osama Abo A, Said K, Saleh AN. MicroRNAs 33, 122, and 208: a potential novel targets in the treatment of obesity, diabetes, and heart-related diseases [J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(2): 307-314.
- [11] Weitzel RP, Lesniewski ML, Haviernik P, et al. microRNA 184 regulates expression of NFAT1 in umbilical cord blood CD4⁺ T cells[J]. *Blood*, 2009, 113 (26): 6648-6657.
- [12] Li W, Kong L, Li J, et al. MiR-568 inhibits the activation and function of CD4⁺ T cells and Treg cells by targeting NFAT5 [J]. *Int Immunol*, 2014, 26 (5): 269-281.
- [13] Kang K, Peng X, Zhang X, et al. MicroRNA-124 suppresses the transactivation of nuclear factor of activated T cells by targeting multiple genes and inhibits the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25414-25427.
- [14] Zeng Y, Wang Y, Wu Z, et al. miR-9 enhances the transactivation of nuclear factor of activated T cells by targeting KPNB1 and DYRK1B[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(9): C720-C728.
- [15] da Costa Martins PA, Salic K, Gladka MM, et al. MicroRNA-199b targets the nuclear kinase Dyrk1a in an auto-amplification loop promoting calcineurin/NFAT signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(12): 1220-1227.
- [16] Song DW, Ryu JY, Kim JO, et al. Themir-19a/b family positively regulates cardiomyocyte hypertrophy by targeting atrogen-1 and MuRF-1[J]. *Biochem J*, 2014, 457(1): 151-162.
- [17] Ge Y, Pan S, Guan D, et al. MicroRNA-350 induces pathological heart hypertrophy by repressing both p38 and JNK pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(1): 1-10.
- [18] Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy[J]. *Nat Commun*, 2012, 3 (1): 1078.
- [19] Sun X, Zhang C. MicroRNA-96 promotes myocardial hypertrophy by targeting mTOR[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14500-14506.
- [20] 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): 1205-1213.
- [21] Huang J, 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.
- [22] Pan W, Zhong Y, Cheng C, et al. MiR-30-regulated autophagy mediates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e53950.
- [23] Xu F, Kang Y, Zhang H, et al. Akt1-mediated regulation of macrophage polarization in a murine model of staphylococcus aureus pulmonary infection[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(3): 528-538.
- [24] Zhang Y, Zhang M, Li X, et al. Silencing microRNA-155 attenuates cardiac injury and dysfunction in viral myocarditis via promotion of M2 phenotype polarization of macrophages[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 22613.
- [25] Wu X, Dai Y, Yang Y, et al. Emerging role of microRNAs in regulating macrophage activation and polarization in immune response and inflammation[J]. *Immunology*, 2016, 148(3): 237-248.
- [26] Liu Y, Wang H, Wang X, et al. MiR-29b inhibits ventricular remodeling by activating notch signaling pathway in the rat myocardial infarction model[J]. *Heart Surg Forum*, 2019, 22(1): E19-E23.
- [27] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008, 456(7224): 980-984.

- [28] Tijssen AJ, van der Made I, van den Hoogenhof MM, et al. The microRNA-15 family inhibits the TGF β -pathway in the heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1):61-71.
- [29] Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1614.
- [30] Kim SW, Ramasamy K, Bouamar H, et al. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF- κ B pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(20):7865-7870.
- [31] Kannambath S. Micro-RNA feedback loops modulating the calcineurin/NFAT signaling pathway[J]. *Noncoding RNA*, 2016, 2(2):pii:E3.
- [32] Dirix E, Gladka MM, Philippen LE, et al. Nfat and miR-25 cooperate to reactivate the transcription factor Hand2 in heart failure[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(11):1282-1293.
- [33] Gao M, Wang X, Zhang X, et al. Attenuation of cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by microRNA-146a is mediated via targeting of IRAK1 and TRAF6 expression[J]. *J Immunol*, 2015, 195(2):672-682.
- [34] Davis J, Molkentin JD. Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70:9-18.
- [35] Seok HY, Chen J, Kataoka M, et al. Loss of microRNA-155 protects the heart from pathological cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10):1585-1595.
- [36] 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.
- [37] Derda AA, Thum S, Lorenzen JM, et al. Blood-based microRNA signatures differentiate various forms of cardiac hypertrophy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196:115-122.

收稿日期:2019-10-30

免疫/炎症反应在狼疮患者冠心病中的作用

张艺文 汪汉 秦莉 杨晓倩 童兰 蔡琳

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 冠心病是造成系统性红斑狼疮患者死亡的主要原因, 系统性红斑狼疮失调的免疫/炎症反应会增加动脉粥样硬化疾病和血管损伤的风险。免疫/炎症反应介导的血管内皮损伤和动脉粥样硬化保护机制受损是动脉粥样硬化性心脏病形成的中心环节。现概述流行病学并讨论系统性红斑狼疮患者的免疫/炎症反应在冠心病发病机制中的作用。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 冠心病; 流行病学; 免疫/炎症反应

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.026

Role of Immune/Inflammatory Response in Coronary Heart Disease of Lupus Patients

ZHANG Yiwen, WANG Han, QIN Li, YANG Xiaoqian, TONG Lan, CAI Lin

(Department of Cardiology, Southwest Jiaotong University Medical School, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Coronary heart disease is the main cause of death in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and immune/inflammatory dysregulation characteristic of SLE increases the risk of atherosclerotic disease and vascular injury. Impaired vascular endothelial and atheroprotective mechanisms mediated by immune/inflammatory are central to atherosclerotic heart disease. This paper will review epidemiology and discuss the role of immune/inflammatory in the pathogenesis of coronary heart disease in SLE patients.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Coronary heart disease; Epidemiology; Immune/Inflammatory

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种高度异质性的系统性自身免疫疾病, 以先天和适应性免疫反应持续激活为显著特征。动脉粥样硬化曾经被认为仅仅是血管内脂质堆积的结果, 但目前

对于 SLE 患者来说, 其免疫/炎症失调的特征在推动过早的动脉粥样硬化发生中起着关键作用^[1]。冠心病是 SLE 发病率和死亡率升高的一个重要原因, 了解冠状动脉粥样硬化、自身免疫和全身炎症之间的相互关系, 可