

扩张型心肌病致病基因的研究进展

李晨瑜¹ 叶强^{1,2}

(1. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院心血管内科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 扩张型心肌病(DCM)是一组病因未明的心肌疾病,以左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍为主要特征,患者预后差,死亡率高,5 年生存率约 50%。近年来 DCM 发病率呈逐年上升趋势,早期诊断对改善患者预后十分重要。研究发现 DCM 的发病与基因相关,因此研究者提出通过筛选易感基因对早期 DCM 进行干预治疗。现就近年来 DCM 致病基因和基因治疗的研究做简要综述。

【关键词】 扩张型心肌病;致病基因;基因治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.007

Pathogenic Genes of Dilated Cardiomyopathy

LI Chenyu¹, YE Qiang^{1,2}

(1. Clinical Medical School of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Dilated cardiomyopathy(DCM) is a group of myocardial diseases with unknown etiology, characterized by left or biventricular dilation with systolic dysfunction. The prognosis of this patients is poor, and the mortality is high and the five-year survival rate is about 50%. In recent years, the incidence rate of DCM is increasing. It is necessary to strengthen the early diagnosis and treatment of DCM. Many studies have found that the pathogenesis of DCM is related to genes. Researchers proposed screening the susceptible genes to intervene the treatment of early DCM. The researches of pathogenic genes and gene therapy of DCM in recent years are reviewed in this paper.

【Key words】 Dilated cardiomyopathy; Pathogenic gene; Genetic therapy

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一组病因未明的心肌疾病,以左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍为主要特征。临床表现主要为心脏扩大、心力衰竭、心律失常、血栓栓塞及猝死。患者预后差,死亡率高,5 年生存率约 50%。国内外学者对 DCM 的发病机制和防治措施进行了大量研究,仍未明确其具体的发病机制,且目前尚未发现有效的预防措施和特异性的治疗方法,这为临床治疗 DCM 带来了困难。近年来,有研究发现 DCM 与基因相关,心肌细胞基因表达的改变可能会引起心肌收缩和/或舒张功能障碍。因而有研究者提出通过筛选易感基因对早期 DCM 进行干预治疗,为 DCM 的临床治疗提供新的方向。现从以下几方面对 DCM 的致病基因和基因治疗的研究做一简要综述。

1 DCM 有关的基因突变

目前,已有 35% 的 DCM 病例被证实为家族遗传,

在 DCM 家系中采用候选基因筛查和检索分析的方法已定位了与该病相关的 26 个染色体位点,并已鉴定出 60 多个致病基因^[1]。编码心肌细胞骨架蛋白和肌节蛋白的基因与 DCM 关系密切,也是 DCM 主要的遗传病因。

1.1 肌节蛋白基因

肌节是肌原纤维结构和功能的基本单位,也是维持心肌细胞收缩与舒张的基本单位。肌节由三种不同的肌丝系统组成,肌丝间相互作用是肌节收缩和舒张的基础。肌丝由多种蛋白质构成,包括肌联蛋白、肌球蛋白、肌钙蛋白和原肌球蛋白(tropomyosin, Tm)等。这些蛋白的基因突变将引起肌节收缩和/或舒张功能障碍,最终导致心肌扩张和心功能障碍。

1.1.1 肌联蛋白基因

肌联蛋白是一类有高度弹性的蛋白质分子,主要作用为保持肌球蛋白位于肌节中心。因此,肌联蛋白

结构和功能的变化将影响肌细胞的收缩和舒张功能。TTN 基因突变是 DCM 最常见的遗传病因, 占有 DCM 病例的 15%~20%。几乎所有已报道的 TTN 基因突变都是杂合子, 在心肌中呈显性表型。编码肌联蛋白的基因 TTN 分子量大, 包含 283 kb 碱基对和 363 个外显子, 编码 38 138 个氨基酸。有研究通过对诱导多能分化的心肌细胞进行功能分析, 证明肌联蛋白基因 TTN 错义突变产生的蛋白质不能发挥正常的生理功能, 最终引起心肌收缩功能障碍^[2]。RNA 结合基序蛋白(RBM)调控肌联蛋白外显子的剪接, 经过选择性剪接后, 心肌细胞产生多种 TTN 蛋白亚型。心脏相关的亚型包括 N2B、N2BA 和 NOVEX-3^[3]。进一步的研究表明 TTN 蛋白剪切途径具有复杂的异质性。多项研究发现敲除了 RBM20 基因的大鼠肌联蛋白的剪接方式发生了改变, 产生了 DCM 表型^[4-5]。Robyns 等^[6]对一个 DCM 家系进行全组外显子测序, 发现 RBM20 外显子 9 (c. 2714T>A) 突变与 DCM 的发生有直接关系。这些研究为 RBM20 和 TTN 的致病性提供了有力证据。

1.1.2 肌球蛋白基因

心肌肌球蛋白是肌原纤维粗肌丝的组成单位, 由 2 条重链(MHC)和 4 条轻链(MLC)构成的六聚体, 在心肌收缩运动中起重要作用。Rehmani 等^[7]通过构建 α MHC-cre 小鼠研究发现, 敲除小鼠的 MHC 基因可能导致致命性 DCM 的发生。国内外学者对多个 DCM 家系进行基因突变扫描和聚合酶链反应研究, 发现了 MHC-6 和 MHC-7 的多个突变位点, 提示 MHC 基因突变可能与 DCM 密切相关。

1.1.3 Tm 基因

Tm 是细肌丝中的蛋白分子, 其与肌动蛋白结合可遮盖肌动蛋白与肌球蛋白的结合位点, 阻止后两者结合, 从而调节心肌的收缩和舒张。多项研究表明多种原肌球蛋白 1 (TPM1) 发生突变与 DCM 有关。近来研究发现, TPM1 基因的选择性剪接可产生一种只在心肌中表达的 Tm 异构体 TPM1- κ , 该异构体通过影响 Tm 磷酸化, 降低心肌肌丝张力, 最终诱导 DCM 的发生。Yao 等^[8]研究发现 TPM1 的单核苷酸多态性可能与 DCM 的发生有关。多项研究发现新疆哈萨克族的 DCM 患者中 TPM1 基因多态位点 rs1071646 发生率较高, 提示 TPM1 基因多态位点 rs1071646 可能是新疆哈萨克族人群发生 DCM 的一个易感基因多态位点^[9-10]。

1.1.4 肌钙蛋白 T 基因

心肌肌钙蛋白 T 是一种钙传感器, 能调节细胞内游离 Ca^{2+} 浓度, 强烈影响肌肉收缩。DCM 发生可能的机制是突变基因表达的蛋白质减弱了收缩心肌对 Ca^{2+}

的敏感性, 心肌收缩功能障碍最终导致 DCM 的形成。Hanson 等^[11]研究发现编码肌钙蛋白 T 的基因 TNNT2 外显子 13 高度保守的 ALys210 缺失可能引起 DCM。另有多项研究发现, TNNT2 基因多态性可能是哈萨克族人群和汉族人群 DCM 发病的危险因子^[9,12]。

1.2 细胞骨架蛋白基因

细胞骨架系统是由蛋白质搭建起的骨架网络结构, 起维持正常细胞形态结构和生理功能, 协调心肌细胞收缩与舒张的作用。有学者认为, DCM 是由一组与收缩力量传递有关的细胞骨架及其相关蛋白的基因突变导致的疾病, 故又称其“细胞骨架疾病”。与 DCM 相关的细胞骨架成分蛋白包括结蛋白(desmin)、核纤层蛋白(lamin A/C)和纽带蛋白(vinculin)等。

1.2.1 lamin A/C 基因

lamin A/C 是一种核膜结构组分, 起维持核膜的完整性和支持细胞核结构的功能。lamin A/C 在细胞有丝分裂期转变为胞浆蛋白质, 在细胞有丝分裂后参与核膜的重建。大量研究发现 LMNA 基因突变与家族性 DCM 密切相关, 与 lamin A/C 突变有关的家族性 DCM 约占 10%。免疫组织化学研究发现 LMNA 基因突变患者仅心肌细胞 lamin A/C 阳性表达降低, 说明 LMNA 基因突变特异性地损害心肌细胞。Yin 等^[13]发现 LMNA rs4641 上单核苷酸多态性与 DCM 发生相关, Yokokawa 等^[14]在一个家系中发现了 LMNA (c. 475G>T) 突变, 推测此突变很可能与家系中 DCM 和心源性猝死等心脏病有关。研究发现, 在 LMNA 基因突变导致的 DCM 家系中, LMNA 突变携带者的外显率随年龄的增长而增高, 约 25% 的携带者在早期无明显症状, 而到 60 岁时携带者的突变外显率约为 100%^[15-16]。

1.2.2 desmin 基因

desmin 是由 desmin 基因编码的细胞骨架蛋白, 功能包括连接 Z 带、核膜和胞膜, 稳定肌小节, 维持肌纤维正常的结构和功能。有研究发现, desmin 基因外显子 8 发生的错义突变(Ile451Met)使病变的肌细胞过早死亡, 进一步降低心肌收缩功能, 从而促发心肌重构通路导致 DCM^[17]。故有研究者提出, desmin 基因的突变可能是 DCM 的遗传学病因。

1.2.3 vinculin 基因

vinculin 是心肌细胞闰盘的主要组成成分之一, 起固定细肌丝并在心肌细胞间传递收缩力的作用。vinculin 突变基因表达的蛋白质可能无法传递心肌细胞间的收缩力, 最终导致 DCM 的发生。Olson 等^[18]对 350 例 DCM 患者 vinculin 基因 metavinculin 特异外显子突变分析中发现了两个突变(Arg975Trp 和

Leu954del), 提示 vinculin 基因突变可能会导致 DCM 的发生。

1.3 离子通道基因

离子通道是生物膜上各种无机离子跨膜被动运输的通路,是一切生命活动的基础。心肌的收缩与舒张功能主要与 Ca^{2+} 和 Na^{+} 通道有关。心肌细胞 Ca^{2+} 和 Na^{+} 通道基因突变可能会影响心肌收缩力,导致 DCM 的形成。

1.3.1 心肌细胞 Ca^{2+} 通道基因

心肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度与心肌细胞收缩功能密切相关。正常心肌肌质网或内质网钙转运 ATP 酶 (SERCA2a 即 Ca 泵) 受肌质网磷酸受钙蛋白的调节而降低, SERCA2a 基因突变后 SERCA2a 活性降低,改变了细胞钙稳态而引起 DCM。膜联蛋白家族具有与 Ca^{2+} 和脂类结合的特性,心肌细胞中有丰富的膜联蛋白 A5。国内学者研究发现,在中国川南地区 DCM 患者中膜联蛋白 A5 基因外显子 2 存在突变,这一突变可能引起 A5 对心肌细胞的 Ca^{2+} 转运障碍,改变细胞 Ca^{2+} 稳态,推测膜联蛋白 A5 基因突变可能与该地区 DCM 的发生存在相关性。

1.3.2 心肌细胞 Na^{+} 通道基因

心肌细胞 Na^{+} 通道是心肌细胞去极化阳离子通道,决定了 0 相动作电位的形成与幅度,对维持心肌细胞的正常生理功能起重要作用。心肌细胞 Na^{+} 通道与细胞骨架蛋白连接形成复合体, SCN5A 突变减弱了两者之间的联系,引起收缩力的传导障碍和心室结构的改变,这可能是 DCM 的发生机制之一。Mazzaccara 等^[19] 发现 SCN5A 单核苷酸多态性可能与 DCM 的发生相关。国内学者提出 SCN5A 基因突变导致慢失活的恢复延迟和非失活钠电流增加,细胞内 Na^{+} 浓度改变,凋亡细胞增多,同时间接导致 Ca^{2+} 失衡,造成心肌损伤和 DCM 的发生。

1.4 其他基因

近来研究发现,除上述几种基因外,还有一些基因的突变可能与 DCM 有关,如细胞因子基因、线粒体基因和凋亡基因。肿瘤坏死因子 (TNF) 是一种具有调节免疫应答,促进增殖分化等生物学功能的细胞因子。Hegewisch 等^[20] 研究表明 TNF 可抑制心肌收缩力,降低血压及引起肺水肿,促进 DCM 的发生。国内研究发现, TNF- α (308) 位点和 TNF- β (252) 位点基因多态性与 DCM 遗传易感性呈明显相关性。白介素 (IL) 也是一类细胞因子,具有传递信息,调节免疫应答,介导炎症反应和促进细胞增殖及分化的作用。其中 IL-1 具有广泛的免疫调节作用,能增强 TNF 对器官的损伤作用。IL-10 具有抑制免疫应答和抗炎症作用,能保护心肌细胞。

Parthenakis 等^[21] 发现 IL-1 水平与左室射血分数明显相关。国内学者发现, DCM 患者血清中 IL-10 明显升高,但其具体机制尚不明确。目前国内外对 IL 与 DCM 发病机制的关系研究较少,有待进一步探索。线粒体是细胞内的半自主细胞器,拥有自身的遗传物质和遗传体系,除为细胞供能外,还参与细胞分化、信息传递和细胞凋亡等过程。mtDNA4977 和 mtDNA7436 是最常见的两种 mtDNA 缺失突变,研究发现这两种 mtDNA 突变与散发的 DCM 的发生有密切联系。Zhang 等^[22] 研究表明, mtDNA 突变率增加导致基因表达改变,促进心肌细胞纤维化和细胞外基质重塑,推测这可能是导致 DCM 的机制之一。此外,国内学者发现,细胞凋亡可能与 DCM 的发生有一定关系。DCM 患者心肌组织中凋亡的心肌细胞明显增多,同时凋亡细胞数量与 DCM 病变的严重程度呈正相关。动物研究发现正常大鼠心肌凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 低水平表达, DCM 大鼠 ASK1 高水平表达,且 ASK1 表达水平与病程长短呈正相关,说明 ASK1 通过应激激活并传导凋亡信号,促进了 DCM 的发生和发展。

2 DCM 的基因治疗

2.1 DCM 基因治疗概述

基因治疗是指对有缺陷的基因进行修复或置换,改变基因表达,从而治疗和预防疾病的方法。基因治疗的关键是有合适的载体使目的基因转移入靶细胞并高效表达。腺相关病毒 (AAV) 是目前研究 DCM 基因治疗较为常用的病毒载体。AAV 具无致病性,免疫原性弱和转染后目的基因可长时间存在等优点。非病毒载体主要是阴离子脂质体,具有安全和免疫原性低等优点。目前认为 DCM 致病基因涉及编码心肌细胞骨架蛋白和肌节蛋白、 Ca^{2+} 调节、细胞内信号转导、能量代谢和细胞凋亡调控等多个方面,基因治疗可针对以上一个或多个环节的靶细胞进行。

2.2 基因治疗在 DCM 的具体应用

Kawada 等^[23] 将 AAV 介导的 δ -sacroglycan 基因直接注入大鼠的心尖和心室游离壁,观察 30 周后发现基因转染后大鼠室壁厚度明显增加,心脏的收缩和舒张功能均明显改善。Kawada 首次证实了 δ -sacroglycan 基因治疗 DCM 的可行性。匡歆等^[24] 通过 CRISPR/Cas13b 系统在 TNNT2 R141W 转基因模型小鼠进行探索性治疗,发现其可有效地敲低 TNNT2 R141W mRNA 的表达,有效地改善 DCM 小鼠 DCM 的症状。许霏等^[25] 也报道, CRISPR/Cas9 技术能用于构建 DCM 和肥厚型心肌病等多种疾病模型,探究致病基因在各疾病发生和发展中的作用。多项研究发现,腺病毒介导的 SERCA2a 基因转染治疗可改善心肌的收缩和舒张功能。体外研究

提示受钙蛋白磷酸化后对 SERCA2a 抑制解除, SERCA2a 活性升高。因此除了直接转染 SERCA2a 基因升高 SERCA2a 水平外,也可通过降低受钙蛋白的水平间接提高 SERCA2a 水平,达到基因治疗的目的。虽然目前基因治疗的工作只停留于早期实验研究阶段,还有许多实际问题有待解决,但现阶段的研究已证实基因治疗的效果和可行性。因而许多研究者认为,以 AAV 为载体转染靶基因可能是治疗 DCM 的有效手段。

DCM 是一种慢性病,患者往往在疾病发展到一定阶段,出现较明显的临床症状和体征后才去就诊。而此时患者的病程通常已发展到中晚期,病情严重,治疗效果和预后均较差,因此早期诊断至关重要。由于早

期 DCM 患者并无明显的临床症状,对患者和亲属进行基因筛查,及早发现致病基因(表 1 为常见的 DCM 致病基因)是目前首选的诊断方法。基因缺陷导致的 DCM 可遗传给后代,所以一部分 DCM 呈现“家族聚集性”的特征。对于有家族史的患者,可通过基因筛查来寻找致病基因,对胎儿进行产前诊断,选择性生育以降低 DCM 患儿的出生率。此外,大量研究已证实通过对基因进行置换或修饰来治疗 DCM 的可行性,尤其是 AAV 载体的应用为基因治疗的临床应用奠定了基础。相信随着分子遗传学的不断发展,会发现更多的 DCM 致病基因,这不仅有助于 DCM 的早期诊断,还能为 DCM 的基因治疗提供更充足的理论依据。

表 1 DCM 的主要致病基因

基因	位置	蛋白	频率	蛋白功能
TTN	肌节蛋白	肌联蛋白	15~25	收缩传导+结构支撑
LMNA	核膜	lamin A/C	4~8	核膜结构
MYH	肌节蛋白	肌球蛋白重链	3~4	收缩产生传导
TNNT2	肌节蛋白	心肌肌钙蛋白 T	3	收缩产生传导
SCN5A	离子通道	Na ⁺ 通道蛋白 5 通道亚基	2~3	调节 Na ⁺ 流出
RBM20	剪接体相关	核糖核酸结合蛋白 20	2	剪切肌联蛋白
TPM1	肌节蛋白	Tm	1~2	收缩产生传导
VCL	心肌闰盘	vinculin	1	传递收缩力

参考文献

- Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Radiol*, 2016, 67(25):2996-3010.
- Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, et al. HEART DISEASE. Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy[J]. *Science*, 2015, 349(6251):982-986.
- Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7):619-628.
- Beqqali A, Bollen IAE, Rasmussen TB, et al. A mutation in the glutamate-rich region of RNA-binding motif protein 20 causes dilated cardiomyopathy through missplicing of titin and impaired Frank-Starling mechanism[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(1):452-463.
- Wyles SP, Li X, Hrstka SC, et al. Modeling structural and functional deficiencies of RBM20 familial dilated cardiomyopathy using human induced pluripotent stem cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(2):254-265.
- Robyns T, Willems R, van Cleemput J, et al. Whole exome sequencing in a large pedigree with DCM identifies a novel mutation in RBM20[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(8):748-753.
- Rehmani T, Salih M, Tuana BS. Cardiac-specific Cre induces age-dependent dilated cardiomyopathy (DCM) in mice[J]. *Molecules*, 2019, 24(6):1189.
- Yao Q, Zhang W, Zhang T. Association of single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR region of TPM1 gene with dilated cardiomyopathy: a case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(44):17710.
- Li YD, Ji YT, Zhou XH, et al. Significance of sarcomere gene mutation in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):11200-11210.
- 纪禹同, 李耀东, 张红涛, 等. 中国新疆地区哈萨克族和汉族扩张型心肌病患者 TP 基因的筛查[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(6):521-526.
- Hanson EL, Jakobs PM, Keegan H, et al. Cardiac troponin T lysine 210 deletion in a family with dilated cardiomyopathy[J]. *J Card Fail*, 2002, 8(1):28-32.
- Li YD, Ji YT, Zhou XH, et al. TNNT2 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy in Kazak and Han Chinese[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:3343-3347.
- Yin J, Yang J, Ren FX, et al. Association of the LMNA gene single nucleotide polymorphism rs4641 with dilated cardiomyopathy[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):15427-15434.
- Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, et al. Case reports of a c. 475G>T, p. E159* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):298.
- Sylvius N, Bilinska ZT, Veinot JP, et al. In vivo and in vitro examination of the functional significances of novel lamin gene mutations in heart failure patients[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(8):639-647.
- Malhotra R, Mason PK. Lamin A/C deficiency as a cause of familial dilated cardiomyopathy[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24(3):203-208.
- Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 1999, 100(5):461-464.
- Olson TM, Illenberger S, Kishimoto NY, et al. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2002, 105(4):431-437.
- Mazzaccara C, Limongelli G, Petretta M, et al. A common polymorphism in the SCN5A gene is associated with dilated cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2018, 19(7):344-350.
- Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 1990, 335(8684):294-295.

(下转第 227 页)

- [12] New SEP, Aikawa E. Role of extracellular vesicles in de novo mineralization; an additional novel mechanism of cardiovascular calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8):1753-1758.
- [13] Chen NX, Moe SM. Vascular calcification; pathophysiology and risk factors [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(3):228-237.
- [14] Li C, Li S, Zhang F, et al. Endothelial microparticles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE(-/-) mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2):1922-1929.
- [15] Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(100):ra81.
- [16] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3):249-256.
- [17] Pan W, Liang J, Tang H, et al. Differentially expressed microRNA profiles in exosomes from vascular smooth muscle cells associated with coronary artery calcification [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 118:105645.
- [18] Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6):1113-1124.
- [19] Ong SG, Lee WH, Huang M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease; role of exosomal microRNA transfer [J]. *Circulation*, 2014, 130(11 suppl 1):S60-S69.
- [20] Gray WD, French KM, Ghosh-Choudhary S, et al. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology [J]. *Circ Res*, 2015, 116(2):255-263.
- [21] Chaturvedi P, Kalani A, Medina I, et al. Cardiosome mediated regulation of MMP9 in diabetic heart; role of mir29b and mir455 in exercise [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(9):2153-2161.
- [22] Li J, Rohailla S, Gelber N, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5):423.
- [23] Li J, Xuan W, Yan R, et al. Remote preconditioning provides potent cardioprotection via PI3K/Akt activation and is associated with nuclear accumulation of β -catenin [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(10):451-462.
- [24] Zhang J, Pan J, Yang M, et al. Upregulating microRNA-203 alleviates myocardial remodeling and cell apoptosis through downregulating protein tyrosine phosphatase 1B in rats with myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(5):474-481.
- [25] Li C, Pei F, Zhu X, et al. Circulating microRNAs as novel and sensitive biomarkers of acute myocardial infarction [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(10-11):727-732.
- [26] Yang Y, Li Y, Chen X, et al. Exosomal transfer of miR-30a between cardiomyocytes regulates autophagy after hypoxia [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(6):711-724.
- [27] Yang J, Yu X, Xue F, et al. Exosomes derived from cardiomyocytes promote cardiac fibrosis via myocyte-fibroblast crosstalk [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12):4350-4366.
- [28] Zhang J, Ma J, Long K, et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 18(4):711.
- [29] Qiao L, Hu S, Liu S, et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2237-2250.
- [30] Cervio E, Barile L, Moccetti T, et al. Exosomes for intramyocardial intercellular communication [J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015:482171.
- [31] Bang C, Batkai S, Dangwal S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5):2136-2146.
- [32] Wang S, Min J, Yu Y, et al. Differentially expressed miRNAs in circulating exosomes between atrial fibrillation and sinus rhythm [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(10):4337-4348.

收稿日期:2020-01-05

(上接第 223 页)

- [21] Parthenakis FI, Patrianakos A, Prassopoulos V, et al. Relation of cardiac sympathetic innervation to proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(10):1190-1194.
- [22] Zhang D, Ezekiel UR, Chang SW, et al. Gene expression profile in dilated cardiomyopathy caused by elevated frequencies of mitochondrial DNA mutations in the mouse heart [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14(2):61-69.
- [23] Kawada T, Nakazawa M, Nakauchi S, et al. Rescue of hereditary form of dilated cardiomyopathy by rAAV-mediated somatic gene therapy; amelioration of morphological findings, sarcolemmal permeability, cardiac performances, and the prognosis of TO-2 hamsters [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(2):901-906.
- [24] 匡歆, 王玉瑶, 聂宇, 等. 应用 CRISPR/Cas13b 编辑技术治疗 TNNT2R141W 转基因小鼠的扩张型心肌病 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(1):49-60.
- [25] 许霏, 王永明, 沈雳, 等. CRISPR/Cas9 技术在遗传性心肌疾病研究中的进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1229-1232.

收稿日期:2020-02-20