

miR-21 在心血管疾病中的研究进展

王秋燕 汪妍 郭艺芳

(河北省人民医院老年心内科, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 心血管疾病严重威胁着人类的健康, miRNAs 是一类高度保守的非编码小 RNA, 近年来发现 miR-21 与心血管系统关系密切, 参与了心脏发育和重构、心律失常、血管生成和血管病变等过程。现回顾 miR-21 在心血管疾病中的研究进展。

【关键词】 miR-21; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 高血压; 心力衰竭

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.016

Development of miR-21 in Cardiovascular Diseases

WANG Qiuyan, WANG Yan, GUO Yifang

(Department of Geriatric Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is a serious threat to human health. miRNAs are a class of highly conserved non-coding small RNAs. In recent years, miR-21 has been found to be closely related to the cardiovascular system, which is involved in the process of heart development, remodeling, arrhythmia, angiogenesis, angiopathy and so on. This article review the research progress of miR-21 in cardiovascular diseases.

【Key words】 miR-21; Coronary atherosclerotic heart disease; Hypertension; Heart failure

心血管疾病严重危及中老年人群的健康, 带给社会和家庭沉重的经济负担。微小 RNA (miRNA) 在心血管疾病的早期诊断和治疗价值是近年来的研究热点。目前发现微小 RNA-21 (miR-21) 可通过多个作用靶点调节心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和炎症因子等参与心血管疾病的进程, 有潜力成为心血管疾病的生物标志物和治疗靶点, 现就 miR-21 在心血管疾病中的研究进展进行综述。

1 miR-21 简介

miR-21 基因位于 17 号染色体上, 蛋白质编码基因 TMEM49 的第 10 个内含子中。其表达是由自身启动子驱动的。成熟的 miR-21 是一种 22 nt 长的非编码 RNA, 在人、大鼠和小鼠中为同源序列。它的序列是 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA。miR-21 的转录起始于 RNA 多聚酶系统 II 转录 miR-21 基因, 产生初级转录物 (pri-miR-21)。随后, 核酸酶 Drosha 将 pri-miR-21 加工成发夹结构, 通过 exportin 5 将 pre-miR-21 转移到细胞质中, 通过 Dicer 蛋白、反式激活响应 RNA 结合蛋白和蛋白激酶 RNA 激活剂的进一步加工, 形成双链

miRNA, 解链后一条形成成熟 miRNA, 另一条被降解^[1]。miR-21 参与 RNA 诱导的沉默复合物的形成, 通过与转录 RNA (mRNA) 结合起作用。miRNA 通过碱基互补配对与 mRNA 的 3'UTR 中的特定序列结合, 发挥调控 mRNA 的作用。miRNA 与 mRNA 结合后可能出现两种情况: (1) 与 3'UTR 不完全匹配时, miRNA 直接抑制 mRNA 的翻译, 但不影响 mRNA 的稳定性; (2) 完全匹配时, miRNA 降低 mRNA 的稳定性, 促进 mRNA 的降解。以上两种方式均导致特定的 mRNA 的翻译减少, 即靶基因转录和蛋白质翻译的减少, 表现上表现为靶基因的表达下调^[2]。miR-21 的启动子具有多个结合位点, 包括活化蛋白-1 (activation protein-1, AP-1)、信号转导子和转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 以及核因子 1, 它们可通过不同的信号通路介导 miR-21 的表达。p53 基因、DeltaEF1/ZEB1 和 STAT3 均可诱导 miR-21 的转录; 然而, CCAAT/增强子结合蛋白、核因子 1、雌激素受体通路可抑制 miR-21 转录^[3-4]。miR-21 通过多个靶基因在心血管疾病中发挥着复杂的作用 (见表 1)^[5-25]。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81700654); 河北省重点研发计划项目 (172777169); 河北省重点研发计划项目 (19277787D); 河北省创新能力提升计划项目 (199776249D)

通信作者: 汪妍, E-mail: wy890125fgp@163.com

表 1 miR-21 在心血管疾病中的靶点及作用

组织/细胞类型	物种	靶点	效应	文献
巨噬细胞	小鼠	TLR4/NF- κ B	减弱了脂多糖诱导的炎症,抑制 miR-21 促进白介素-6 上调和白介素-10 下调	[5]
巨噬细胞	人	TLR4	减弱多溴联苯醚 BDE-209 导致的脂质蓄积	[6]
肝细胞	人、小鼠	PPAR α	减轻肝细胞脂肪变性	[7]
HepG2	人	HMGCR	降低总胆固醇、甘油三酯和游离胆固醇	[8]
单核细胞	人、小鼠	PDCD4	抗炎,上调白介素-10	[9]
肾脏	小鼠	MMK3	抑制白介素-6 和肿瘤坏死因子- α ,保护 I/R 所致的急性肾损伤	[10]
巨噬细胞	小鼠	STAT3	抑制前列腺素 E ₂ ,维持巨噬细胞转向修复表型	[11]
心肌	小鼠	KBTBD7	抑制 p38 和 NF- κ B 信号激活,缩小梗死面积	[12]
心肌细胞、内皮细胞	小鼠、人	PDCD4	抑制心肌及内皮细胞凋亡	[13]
心肌细胞	小鼠	eNOS,HSP70	减轻心肌 I/R 损伤	[14-15]
心肌细胞	大鼠	未提及	改善左室功能	[16]
心肌细胞	大鼠	caspase-3/NF- κ B	抑制心肌细胞凋亡	[17]
心脏成纤维细胞	小鼠	Smad7	促进心肌纤维化	[18]
心脏	大鼠	mt-Cytb	促进线粒体 DNA 翻译,降低血压,减轻心肌肥厚	[19]
心肌细胞	小鼠	HDAC8	抑制主动脉狭窄和血管紧张素导致的心肌肥大	[20]
心脏成纤维细胞	小鼠	SPRY1	促进心脏成纤维细胞增殖	[21]
心脏	大鼠	PPAR α	促进心肌细胞肥大及心室重塑	[22]
内皮细胞、心肌细胞	人、小鼠	PTEN	增强血管生成,促进心肌细胞存活	[23]
心房	大鼠	STAT3	促进心房颤动发生	[24-25]

注:TLR4:Toll 样受体因子 4;NF- κ B:核因子 κ B;PPAR α :过氧化物酶体增殖激活受体 α ;HMGCR:3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶;PDCD4:程序性细胞凋亡因子 4;MMK3:丝裂原活化蛋白激酶激酶 3;I/R:缺血再灌注损伤;eNOS:内皮型一氧化氮合酶;HSP70:热休克蛋白 70;mt-Cytb:线粒体 DNA 细胞色素 b 基因;KBTBD7:kelch repeat and BTB domain containing 7;HDAC8:组蛋白脱乙酰基酶 8;SPRY1:发芽同源物 1;PTEN:调控张力蛋白同源基因。

2 miR-21 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 病变基础是血流改变和内皮细胞损伤引起冠状动脉血管中炎症细胞的聚集与激活、炎性因子的释放、结缔组织的增生,直至脂质的聚集和坏死物质的堆积,从而引起管腔狭窄甚至闭塞。有研究报道,在动脉粥样硬化中,miR-21 在主动脉中表达增加^[3]。CHD 患者血清中 miR-21 水平明显增高,且与疾病严重程度相关,尤其是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI),miR-21 表达更高,是诊断 AMI 的潜在标志物^[4,5]。目前对 miR-21 如何参与 CHD 病理生理过程的机制并不清楚。脂质代谢异常和炎症是 CHD 重要的危险因素,miR-21 可调节脂质代谢和炎症过程的多个环节。

血脂异常是 CHD 重要的危险因素。在急性非 ST 段抬高心肌梗死患者中,循环 miR-21 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和非高密度脂蛋白胆固醇 (non

high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 呈负相关^[4]。miR-21 可通过 Toll 样受体因子 4/核因子 κ B (Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B, TLR4/NF- κ B) 通路负调控脂多糖、十溴二苯醚诱导的巨噬细胞的脂质蓄积和炎症反应^[5-6]。肝脏是脂质代谢的中心,已发现 miR-21 负调节过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α), 调控肝脏脂质代谢^[7]。Sun 等^[8]的研究显示,在非酒精性肝病中,miR-21 可直接调节 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,降低循环中甘油三酯和总胆固醇水平。这些研究验证了 miR-21 可通过多个通路对脂质代谢进行调节,从而参与 CHD 的进程。

炎症是 CHD 发生和发展的重要因素。巨噬细胞参与炎症反应。miR-21 在巨噬细胞中有多个靶点调控炎症过程,直接靶向调节程序性细胞凋亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4), 从而增加白介素-10 的分泌^[9]。增加丝裂原活化蛋白激酶激酶 3 的表达,抑制炎性细胞因子增加,也可通过丝裂原活化蛋白

激酶激酶 3 发挥保护作用^[10], 调控 STAT3, 调控巨噬细胞极化^[11]。在 AMI 小鼠心肌细胞中, miR-21 通过 KBTBD7 (kelch repeat and BTB domain containing 7) 抑制 p38 和 NF- κ B 信号激活, 抑制炎症, 减小梗死面积^[12]。miR-21 通过以上途径参与炎症的病理生理过程, 发挥保护作用。但一些研究的结果与之不同, 内脂素是一种脂肪因子, 视为炎症介质, 激活人白细胞并上调炎症细胞因子, 包括肿瘤坏死因子- α 和白介素-6, 而患者血清中 miR-21 与内脂素水平正相关, 并且与斑块的不稳定性和急性冠脉综合征相关, 提示 miR-21 有可能促进炎症进展^[26]。

AMI 是冠心病最为严重的疾病阶段, 循环 miR-146a 和 miR-21 可能是预测 AMI 后左室重塑的新型生物标志物^[27]。在结扎左冠状动脉致 AMI 的大鼠模型中, miR-21 在梗死早期边缘区心脏组织表达上调, 梗死区表达下调, miR-21 过表达可减少心肌梗死面积。在结扎左冠状动脉后的 4 h 内直接注射富含 miR-21 的囊泡到梗死区域, 可抑制心肌细胞凋亡, 改善心脏功能^[13]。Yin 等^[14]提前 48 h 将 miR-21 注射到小鼠左室壁中, 再将左冠状动脉结扎 30 min, 然后给予 24 h 再灌注, 造成小鼠缺血再灌注损伤 (ischemia/reperfusion injury, I/R), 此过程称为缺血预处理 (ischemic preconditioning, IPC)。与未进行 IPC 的小鼠相比, IPC 组小鼠心脏组织中 miR-21 的表达上调, 减轻了心脏 I/R, 心肌梗死面积减少。这种保护作用伴随着内皮型一氧化氮合酶和热休克蛋白 70 的上调^[15]。Qin 等^[16]发现 miR-21 过表达降低 I/R 大鼠心率和左室收缩末压, 降低左室相对质量, 改善心室顺应性, 从而改善左室功能。此外, miR-21 还可抑制 caspase-3/NF- κ B 信号通路, 保护大鼠心肌细胞免于棕榈酸诱导的细胞凋亡^[17]。近来有研究发现, miR-21 可通过调节昼夜节律周期蛋白 2 对缺血心肌发挥保护作用^[28]。

心肌梗死后的心脏重构主要与心肌纤维化有关。miR-21 已被证明参与此过程。Yuan 等^[18]证实在小鼠心肌梗死区域 miR-21 表达升高, 可促进心肌梗死后的心肌纤维化。并检测到 Smad7 是 miR-21 的直接靶标, miR-21 通过转化生长因子- β_1 /Smad7 信号传导在心肌梗死后心肌纤维化中发挥关键作用。

3 miR-21 与高血压

动脉僵硬是高血压的独立危险因素, 研究发现 miR-21 与颈动脉-股动脉脉搏波速度和颈动脉-桡动脉脉搏波速度独立相关^[29]。高血压最重要的靶器官损害是心脏和肾脏。微量白蛋白尿是高血压早期肾脏损害的病变, 有研究发现在醋酸脱氧皮质酮盐诱导的高血压肾脏损伤小鼠模型中, 第 4 天就可检测到尿液样

本中 miR-21 表达增加, 早于尿中微量白蛋白的出现 (在第 8 天出现), 推测 miR-21 可作为早期肾脏损害的生物标志物^[30]。线粒体产生过量的活性氧可促进高血压的发生。miR-21 可减轻线粒体 DNA 细胞色素 b 基因 (mt-Cytb) 介导的活性氧增加。给予外源补充 miR-21, 自发性高血压小鼠的收缩压和舒张压均降低。同时改善了靶器官损害, 包括心脏肥大和心肌纤维化以及动脉和肾脏纤维化^[19]。miR-21 介导的降血压效应是通过抑制肾上腺 α 2B-肾上腺素能受体 (adrenal α 2B-adrenergic receptor, ADRA2B) 调节血管平滑肌细胞的表型转换来实现。NF- κ B 的激活显著地增加了血管平滑肌细胞中 miR-21 的表达^[31]。miR-21-3p 还可与组蛋白脱乙酰基酶 8 (histone deacetylase-8, HDAC8) 的 3'UTR 结合, 调节 HDAC8 表达和 Akt/GSK3 β 通路, 从而降低血管紧张素 II 引起的血压升高和抑制心脏肥大^[20]。如前所述, miR-21 与炎症细胞相关, 其可能介导动脉壁炎症反应, 影响血管内皮细胞功能而影响血压^[32]。miR-21 影响高血压的机制尚不完全明确, 目前研究提示 miR-21 可能通过 PTEN 基因、mt-Cytb、ADRA2B、PDCD4、HDAC8 和炎症因子等多种途径参与高血压疾病过程。

4 miR-21 与心力衰竭

有研究表明, 在心力衰竭患者中, 外周静脉来源 miRNA-21 (miRNA-21-PV) 和冠状窦来源 miRNA-21 (miRNA-21-CS) 水平均显著升高, 且与射血分数负相关 ($r = -0.540, P < 0.001$)、与脑钠肽正相关 ($r = 0.760, P < 0.001$)^[33]。心力衰竭早期病理学表现为心肌细胞肥大和纤维化, miR-21 已被证明可促进成纤维细胞的存活, 促进心肌纤维化。miR-21 对纤维化的潜在影响已有多种机制被提出, 但最受关注的是 miR-21 对发芽同源物 1 (sprouty homolog 1, SPRY1) 的抑制。SPRY1 是 miR-21 的直接靶标, 抑制 Ras/MEK/ERK 途径。miR-21 通过抑制 SPRY1 来增强 ERK/MAPK 活性, 促进成纤维细胞增殖^[21]。miR-21-5p 可负性调节 PPAR α , 在 IV 型肾综合征的大鼠模型中, miR-21-5p 在左室表达增加, 使 PPAR α 相关蛋白表达降低, 促进心肌细胞肥大及心室重塑^[22]。进一步的研究发现, miR-21 的功能取决于分泌它的细胞。在正常人心肌细胞分离的外泌体中, miR-21-5p 通过 PTEN/Akt 途径增强血管生成和心肌细胞存活, 有助于心脏修复, 而从心力衰竭患者心肌分离出的外泌体, 加剧了心脏功能的恶化和左室重塑^[23]。因此, 在心力衰竭患者中, miR-21 抑制成纤维细胞的凋亡反应, 促进心肌纤维化, 导致心室重塑和心功能障碍。这与急性心肌缺血损伤 miR-21 发挥的保护作用不同, 提示在急性期

miR-21 升高是有益的,但代价是促进了心室重塑。

5 miR-21 与心房颤动

在心房颤动的动物模型中,心房 miR-21 表达水平增加,在射频消融成功的患者中 miR-21 降低^[34]。miR-21 还可通过激活 STAT3 诱导炎症相关的心肌纤维化。白介素-6 刺激心肌成纤维细胞可导致 STAT3 磷酸化和 miR-21 表达增加。miR-21 自身的表达也受到磷酸化 STAT3 的正向调控,因此可能形成一个反馈回路,促进心脏手术后的心房颤动^[24-25]。这与心肌 I/R 的研究结果一致。miR-21 在其他组织细胞中也可通过多种机制促进纤维化。在皮肤组织中,发现 miR-21 可通过 Smad7 调节转化生长因子- β /Smad 促进瘢痕疙瘩形成^[35];在肾脏纤维化进展中,通过 AP-1 和 PDCD4 促进肾脏纤维化^[36]。因此,miR-21 可通过多个途径促进多种细胞和组织纤维化,最终导致器官功能障碍。

6 miR-21 在临床应用中的前景

在心血管疾病中,miR-21 的表达普遍升高。在高血压、心房颤动和慢性心力衰竭中,miR-21 被认为是致病因素存在。miR-21 通过多个靶基因参与疾病过程,在不同的疾病和细胞类型中,靶基因也不同。如在心肌成纤维细胞中,其靶基因是 SPRY1,促进心肌纤维化;在心肌细胞,其靶基因是 PDCD4 和 AP-1,对抗心肌细胞凋亡;在平滑肌细胞中,通过结合 REST 沉默基因,促进平滑肌细胞增殖;在巨噬细胞中,miR-21 通过 PTEN 和 TLR4 等靶基因调节炎症因子;在肝细胞中,通过 PPAR 调节脂质代谢。在 CHD 中,miR-21 有望成为一个新型的生物标志物。它通过多个靶基因调节不同的信号转导通路发挥着不同的作用,目前的大多数研究支持 miR-21 通过抑制炎症、调节脂质代谢和减少细胞凋亡发挥保护作用。但在心肌梗死后的心肌纤维化中,miR-21 发挥着介导心肌细胞纤维化的作用。这为心脏重构提供了基础,最终导致心室重塑和心功能下降。在急性心血管事件中,miR-21 有保护作用,其作用是通过减少细胞凋亡,促进纤维细胞增生等,但如何消除这些因素在后期导致的心肌纤维化和心室重塑尚需进一步研究。在一些动物实验中,通过注射 miR-21 类似物可调节靶基因表达,在未来,miR-21 可能作为新型生物治疗剂应用于临床。

参考文献

- [1] Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 321-333.
- [2] Baek D, Villen J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output [J]. *Nature*, 2008, 455(5): 64-71.
- [3] Sheane BJ, Smyth P, Scott K, et al. An association between microRNA-21 expression and vitamin D deficiency in coronary artery disease [J]. *Microna*, 2015, 4(1): 57-63.

- [4] Miskowicz D, Lipiec P, Wierzbowska-Drabik K, et al. Association between microRNA-21 concentration and lipid profile in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(1-2): 48-57.
- [5] Zhang Y, Liu YJ, Liu T, et al. Plasma microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker of acute myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(2): 323-329.
- [6] Zhi H, Yuan N, Wu JP, et al. MicroRNA-21 attenuates BDE-209-induced lipid accumulation in THP-1 macrophages by downregulating Toll-like receptor 4 expression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 71-77.
- [7] Rodrigues PM, Rodrigues CMP, Castro RE. Modulation of liver steatosis by miR-21/PPAR α [J]. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 9.
- [8] Sun C, Huang F, Liu X, et al. miR-21 regulates triglyceride and cholesterol metabolism in non-alcoholic fatty liver disease by targeting HMGCR [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 847-853.
- [9] Sheedy FJ, Palsson McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21 [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 141-147.
- [10] Li Z, Deng X, Kang Z, et al. Elevation of miR-21, through targeting MKK3, may be involved in ischemia pretreatment protection from ischemia-reperfusion induced kidney injury [J]. *J Nephrol*, 2016, 29(1): 27-36.
- [11] Wang Z, Brandt S, Medeiros A, et al. MicroRNA 21 is a homeostatic regulator of macrophage polarization and prevents prostaglandin E2-mediated M2 generation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0115855.
- [12] Yang LS, Wang B, Zhou QQ, et al. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 769.
- [13] Song Y, Zhang C, Zhang JX, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2019, 9(8): 2346-2360.
- [14] Yin C, Salloum FN, Kukreja RC. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70 [J]. *Circ Res*, 2009, 104(5): 572-575.
- [15] Cheng Y, Zhu P, Yang J, et al. Ischaemic preconditioning regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3): 431-439.
- [16] Qin YJ, Yu YQ, Dong H, et al. MicroRNA-21 inhibits left ventricular remodeling in the early phase of rat model with ischemia-reperfusion injury by suppressing cell apoptosis [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(6): 413-423.
- [17] Xu X, Krieger AJ, Jiao X, et al. miR-21 in ischemia/reperfusion injury: a double-edged sword? [J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(21): 789-797.
- [18] Zhou XD, Chang B, Gu YZ. MicroRNA-21 abrogates palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis through caspase-3/NF- κ B signal pathways [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 20(6): 336-346.
- [19] Yuan J, Chen H, Ge D, et al. MiR-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2207-2219.
- [20] Yan M, Chen C, Gong W, et al. miR-21-3p regulates cardiac hypertrophic response by targeting histone deacetylase-8 [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(3): 340-352.
- [21] Thum T. Noncoding RNAs and myocardial fibrosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(11): 655-663.
- [22] Chuppa S, Liang M, Liu P, et al. MicroRNA-21 regulates peroxisome proliferator-activated receptor α , a molecular mechanism of cardiac pathology in cardiorenal syndrome type 4 [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(2): 375-389.

(下转第 1188 页)

- aortic valves according to valve type[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(9): 1076-1085.
- [26] Pasta S, Cannata S, Gentile G, et al. Simulation study of transcatheter heart valve implantation in patients with stenotic bicuspid aortic valve[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(4): 815-829.
- [27] Dowling C, Bavo AM, El Faquir N, et al. Patient-specific computer simulation of transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve morphology[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): e009178.
- [28] Dowling C, Firooz S, Brecker SJ. First-in-human experience with patient-specific computer simulation of TAVR in bicuspid aortic valve morphology[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(2): 184-192.
- [29] Lavon K, Marom G, Bianchi M, et al. Biomechanical modeling of transcatheter aortic valve replacement in a stenotic bicuspid aortic valve: deployments and paravalvular leakage[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2019, 57(10): 2129-2143.
- [30] Zhao ZG, Jilaihawi H, Feng Y, et al. Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(2): 123-128.
- [31] Tchetché D, de Biase C, van Gils L, et al. Bicuspid aortic valve anatomy and relationship with devices: the BAVARD multicenter registry[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(1): e007107.
- [32] Patsalis PC, Al-Rashid F, Neumann T, et al. Preparatory balloon aortic valvuloplasty during transcatheter aortic valve implantation for improved valve sizing[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(9): 965-971.
- [33] Xiong TY, Feng Y, Li YJ, et al. Supra-annular sizing for transcatheter aortic valve replacement candidate with bicuspid aortic valve[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(17): 1789-1790.
- [34] Mauri V, Reimann A, Stern D, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(21): 2200-2209.
- [35] Wang MY, Song GY, Wang Y, et al. Impact of aortic root morphology on the implantation depth of aortic valve prosthesis during trans-catheter aortic valve replacement in patients with native bicuspid aortic valve stenosis[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 46(8): 629-634.
- [36] Jung JH, Kim HK, Park JB, et al. Progression of ascending aortopathy may not occur after transcatheter aortic valve replacement in severe bicuspid aortic stenosis[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, Aug 14. DOI: 10.3904/kjim.2019.089. Online ahead of print.
- [37] Lv WY, Zhao ZG, Li SJ, et al. Progression of the ascending aortic diameter after transcatheter aortic valve implantation: based on computed tomography images[J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31(8): e234-e241.

收稿日期: 2020-04-24

(上接第 1176 页)

- [23] 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.
- [24] Huang Z, Chen XJ, Qian C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3/microRNA-21 feedback loop contributes to atrial fibrillation by promoting atrial fibrosis in a rat sterile pericarditis model[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(7): e003396.
- [25] Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for microRNA-21 in atrial pro-fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5): 1027-1035.
- [26] Darabi F, Aghaei M, Movahedian A, et al. Association of serum microRNA-21 levels with visfatin, inflammation, and acute coronary syndromes[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(5): 549-557.
- [27] Huang W, Tian SS, Hang PZ, et al. Combination of microRNA-21 and microRNA-146a attenuates cardiac dysfunction and apoptosis during acute myocardial infarction in mice[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(3): e296.
- [28] Oyama Y, Bartman CM, Gile J, et al. Circadian microRNAs in cardioprotection[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25): 3723-3730.
- [29] Parthenakis F, Marketou M, Kontaraki J, et al. Low levels of microRNA-21 are a marker of reduced arterial stiffness in well-controlled hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(3): 235-240.
- [30] Chen C, Lu C, Qian Y, et al. Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17737.
- [31] Li H, Zhang X, Wang F, et al. MicroRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation[J]. *Circulation*, 2016, 134(10): 734-751.
- [32] Yan M, Chen C, Gong W, et al. miR-21-3p regulates cardiac hypertrophic response by targeting histone deacetylase-8[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(3): 340-352.
- [33] Zhang J, Xing Q, Zhou X, et al. Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7766-7774.
- [34] Zhou Q, Maleck C, von Ungern-Sternberg SNI, et al. Circulating microRNA-21 correlates with left atrial low-voltage areas and is associated with procedure outcome in patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(6): e006242.
- [35] Wu J, Fang L, Cen Y, et al. MiR-21 regulates keloid formation by downregulating Smad7 via the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(6): 809-817.
- [36] Sun Q, Miao J, Luo J, et al. The feedback loop between miR-21, PDCD4 and AP-1 functions as a driving force for renal fibrogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(6): jcs202317.

收稿日期: 2020-04-02