

心力衰竭动物模型的分子细胞机制与非编码 RNA 干预

于冰¹ 郝春华² 刘杰² 张津溢² 王维亭²

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 天津维佳医药科技有限公司, 天津 300192)

【摘要】 心力衰竭是一种复杂的临床综合征, 被认为是不可逆的临床过程。临床前动物模型的疾病机制研究可为心力衰竭新型治疗药物的研发提供有力支撑。现按照病因对导致心肌损伤与负荷异常两大方面心力衰竭模型发生的分子细胞机制进行综述, 并就新型非编码 RNA 对其干预进行阐述, 为心力衰竭新型先进疗法产品设计与研发提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 动物模型; 分子细胞机制; 非编码 RNA

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.012

Molecular Cellular Mechanisms and Non-Coding RNA Intervention in Animal Model of Heart Failure

YU Bing¹, HAO Chunhua², LIU Jie², ZHANG Jinyi², WANG Weiting²

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Tianjin Winhonour Medtech Co., LTD, Tianjin 300192, China)

【Abstract】 Heart failure is a complex clinical syndrome that is considered an irreversible clinical process. The study of disease mechanisms in preclinical animal models can provide strong support for the research and development of new drugs for heart failure. In this article, we review the molecular and cellular mechanisms that lead to myocardial damage and abnormal load according to the etiology, and elaborate on the molecular development of novel non-coding RNA targets, to provide a reference for the development of advanced therapy medicinal products in heart failure.

【Keywords】 Heart failure; Animal model; Molecular cellular mechanisms; Non-coding RNA

心力衰竭(heart failure, HF)被认为是不可逆的临床过程。美国心脏协会流行病学和预防统计委员会及脑卒中统计小组委员会报告, 美国 HF 患病率为 2.1%^[1]。一项中国高血压相关调查研究^[2]中报道 HF 患病率为 1.3%。HF 患者 3 年、5 年死亡率分别为 30%~50%、50%~75%^[3]。近年来, 人口老龄化、心肌梗死后生存率的提高, 使 HF 患病率正在上升。许多患者进展为晚期 HF, 治疗选择依然很少^[4]。目前 HF 的医疗管理只能缓解症状, 延缓病情恶化, 并适度延长寿命。近年来, 临床前疾病模型与机制研究为 HF 治疗药物研发提供了有力支撑, 通过基因治疗或干细胞移植在分子和细胞水平上使心肌恢复活力似乎成为可能, HF 治疗新理念和先进疗法产品如 RNA 药物也逐渐被引入临床实践。本文就有关 HF 动物模型发生的分子细胞机制与非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)对其的干预做一综述。

1 动物模型与分子细胞机制

1.1 心肌损伤型

1.1.1 缺血性心脏病性 HF

一般采用心肌梗死或缺血损伤方法。主要有两种, 即永久性结扎冠状动脉左前降支或缺血再灌注。永久性结扎冠状动脉左前降支与缺血再灌注后 HF 形成的分子细胞机制如下。

(1) ATP 分子消耗: 永久性结扎冠状动脉左前降支后危险区内的心肌细胞可利用氧突然缺乏, 有氧代谢障碍, 电子传递链破坏, 心肌细胞中 ATP 迅速消耗, 心肌发生“能量匮乏”。(2) 电子传递链失能: 缺血时氧水平急剧下降, 电子传递流减少。琥珀酸脱氢酶利用增加的泛醇催化逆反应, 将富马酸还原为琥珀酸盐, 琥珀酸盐代替氧气成为最终的电子吸收源^[5]。心肌线粒体中的复合物 III 蛋白水平与活性、细胞色素 c 水平显著降低。(3) 线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)波动: 正常

基金项目: 天津天开高教科创园企业研发专项(23YFZXCYC00002)

通信作者: 王维亭, E-mail: Winh_wangweiting@163.com

心肌细胞 $\Delta\Psi_m$ 为 100~140 mV, ATP 合酶活性最大。在缺氧与再灌注等应激刺激下, $\Delta\Psi_m$ 可短暂出现超极化, 随后 $\Delta\Psi_m$ 减少。(4) Na^+/H^+ 交换体障碍: 无氧酵解产生的乳酸可降低细胞内 pH 值, 使 Na^+/H^+ 交换体激活并排出质子, 胞质内 Na^+ 涌入。(5) 钙超载: 细胞质中 Ca^{2+} 浓度增加, 与 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体离子交换增加、肌质网钙 ATP 酶抑制有关; 缺血再灌注后, $\Delta\Psi_m$ 快速恢复, 线粒体钙泵驱动 Ca^{2+} 进入线粒体导致线粒体钙超载。(6) 线粒体通透性转换孔开放: 钙超载、氧化应激、pH 升高, 以及线粒体裂变蛋白动力蛋白相关蛋白 1 可诱导线粒体通透性转换孔开放, 基质中胶体渗透压增加, 激活蛋白酶和脂肪酶, 导致线粒体肿胀和破裂。(7) 活性氧损伤: 心肌发生缺血再灌注时, 活性氧可对心肌细胞成分产生二次损伤打击, 包括蛋白质、脂质和 DNA 的氧化, 加速细胞死亡。(8) 细胞凋亡: 胞浆内 Ca^{2+} 积累激活钙调神经磷酸酶, 启动线粒体分裂和心肌细胞凋亡。细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 或 Fas 配体与其受体结合激活胱天蛋白酶-8, 氧化剂、过量 NO、血管紧张素 II 和儿茶酚胺等可引起线粒体释放细胞色素 c, 从而启动胱天蛋白酶-9 激活。(9) 心肌细胞肥大: 长期的心肌肥厚会导致心肌收缩力下降, 最终发展为心脏失代偿。钙调神经磷酸酶/活化的 T 细胞核内因子 (nuclear factors of activated T cell, NFAT)、促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、小鸟苷三磷酸结合蛋白 (Ras 蛋白、Rho 蛋白) 和蛋白激酶 C, 已被确定在心肌肥厚的发展中发挥关键作用^[6]。(10) 肌球蛋白功能下降: 胚胎基因引起肌球蛋白重链 7、骨骼肌肌动蛋白 $\alpha 1$ 、脑利尿钠肽、心房利尿钠肽表达增加, 肌球蛋白重链 6 和肌质网钙 ATP 酶表达减少, 可导致收缩蛋白心肌肌球蛋白表达及其能量产生功能降低。(11) 炎症因子损伤: 心肌损伤可通过 Toll 样受体诱导先天免疫激活核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB), 再通过释放促炎细胞因子和趋化因子促进 HF 发生。TNF- α 、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 等细胞因子可直接导致心肌收缩性降低, 并诱导心肌细胞肥大、胶原蛋白沉积、心肌纤维化以及心肌细胞凋亡。(12) 胶原蛋白沉积与心肌纤维化: 心肌细胞死亡、负荷过载等病理性刺激, 会触发心肌纤维化形成。巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞、心肌细胞和血管内皮细胞可分泌 TNF- α 、转化生长因子 β 和内皮素-1 促进肌成纤维细胞持续激活增殖, 使心脏中胶原蛋白异常沉积。

1.1.2 代谢性疾病相关性 HF

链脲佐菌素大剂量或小剂量多次给药可诱发大鼠发生糖尿病心肌病进而转变为 HF 模型, 也可用 db/db 小鼠制备 HF 模型。糖尿病通过糖毒性和脂毒性引起血管心肌损伤, 包括微血管病变、心肌肥大、纤维化和血栓形成四大病理性损害。AGE-RAGE 信号通路的激活, 如 NF- κB 、MAPK 和 PI3K-Akt-mTOR 等, 可导致炎症反应、氧化应激、血管内皮细胞功能异常、细胞凋亡等不良影响。冠状动脉微循环减少, 导致慢性心肌缺血, 进一步导致病理性心脏重构, 最后发生舒张功能障碍。1 型糖尿病患者中, HF 发生与免疫反应失调相关; 2 型糖尿病患者中, HF 发生与超重、肥胖相关。1 型糖尿病患者高血糖会引起心肌损伤, 心肌蛋白 (如 α -肌球蛋白) 渗漏并暴露于免疫系统, α -肌球蛋白特异性的 CD4⁺ T 细胞积聚, 产生肌球蛋白重链 6 等其他心脏抗原的自身抗体, 可导致血管炎症, 并促进 HF 发展; 2 型糖尿病患者, 肥胖改变了利尿钠肽功能, 使对抗心脏容量负荷或压力负荷有害影响的防御力下降^[7]。

1.1.3 心脏毒性药物相关性 HF

阿霉素可诱导大鼠建立 HF 模型。传统化学治疗会对心脏、外周血管系统产生有害影响, 新型治疗药物的使用也越来越多地被证明会对心脏功能产生有害的脱靶后果。蒽环类药物心脏毒性的发生机制包括蒽环类药物-铁复合物形成和自由基药理作用放大, 以及与 ATP 产生减少、有毒代谢物形成、核酸和蛋白质合成抑制、血管活性胺 (5-羟色胺、组氨酸) 释放、线粒体损害、细胞凋亡、细胞内钙稳态失衡、诱导型一氧化氮合酶诱导、线粒体细胞色素 c 释放有关。阿霉素可降低 DNA 甲基转移酶的表达和甲基化水平, 通过表观遗传调控影响心肌细胞的衰老^[8]。单克隆抗体曲妥珠单抗的脱靶心脏毒性, 与心肌细胞中人表皮生长因子受体-2 信号的阻断有关。

1.2 心脏负荷异常型

压力负荷与容量负荷过重均可诱发 HF, 其中实验性压力负荷模型更常见。压力负荷过重常用的模型有自发性高血压大鼠、大鼠腹主动脉缩窄、大鼠升主动脉缩窄。压力负荷过重导致心脏从心肌肥厚到功能受损的过程, 与高血压患者的临床过程相似。心肌纤维化是心肌肥厚性 HF 的标志, 纤维化增加心肌硬度, 导致舒张功能障碍和 HF。自发性高血压大鼠发生 HF 过程中, 编码细胞外基质成分的 mRNA 水平显著增加, 包括纤维连接蛋白、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白和骨桥蛋白。心肌细胞丢失被认为是参与代偿性左心室肥大向失代偿性转变过程的决定因素之一, 细

胞凋亡参与心肌肥厚到 HF 的进展,肾素-血管紧张素-醛固酮系统可激活心肌细胞的凋亡。另外,在压力负荷过重引起的大鼠 HF 发展过程中,活性氧水平伴随舒张功能降低而显著升高。

2 新型 ncRNA 靶点与干预

探索 HF 潜在的致病机制并挖掘新的干预靶点具有重要意义。ncRNA 不会被翻译成蛋白质,而是在转录或翻译水平上通过各种机制影响基因表达。图 1 展示了 ncRNA 分类。生物信息学研究表明,微 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long noncoding

RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是心血管疾病的潜在治疗靶点^[9]。

ncRNA 影响 HF 转变的分子细胞机制与过程,包括血管生成、心肌肥厚、细胞凋亡、心肌再生、心脏炎症以及心肌纤维化等,使 ncRNA 成为 HF 治疗的新靶点^[10-11]。其中 miRNA 发挥作用的生物过程较典型,包括 miRNA 基因转录,初始 miRNA、Drosha 核糖核酸内切酶加工,前体 miRNA、Dicer 加工,miRNA/miRNA* 双链形成,引导链与 AGO 蛋白结合、mRNA 结合形成沉默复合体、过客链降解。

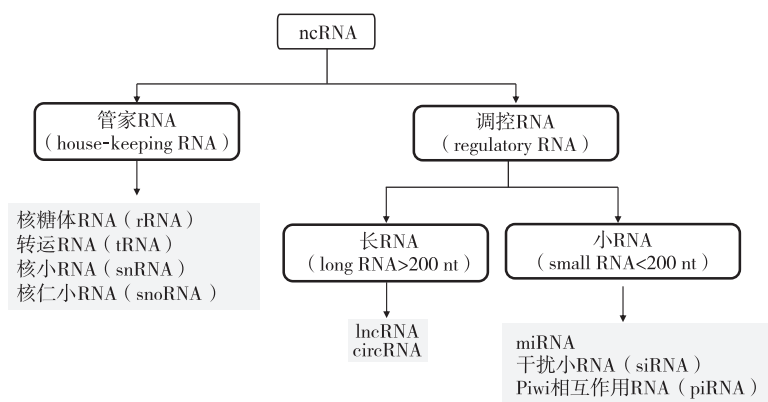


图 1 ncRNA 分类

2.1 血管生成

血管生成可以诱导血流重建和心肌功能改善,并可能促进心脏修复和心肌存活。

miRNA: miR-210 可通过血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、Notch 信号通路促进缺血后血管生成^[12]。miR-126-5p 通过抑制 Notch1 的抑制剂 δ 样蛋白 1 促进内皮细胞增殖,有促进血管生成作用^[13]。miR-126 直接抑制 VEGF 通路的负调节因子,包括 Sprouty 相关蛋白 Sprouty 相关 EVH1 结构域蛋白 1 和磷酸肌醇-3 激酶调节亚基 2 (PIK3R2/p85- β),促进血管生成。miR-24 通过抑制转录因子 GATA 结合蛋白 2、p21 激活激酶 4 介导血管内皮细胞凋亡。miR-34a 通过负向调控 Notch 信号通路,促进心肌微血管内皮细胞凋亡,抑制血管生成^[14]。miR-214 靶向 VEGF、miR-665 靶向 CD34、miR-26a 抑制 Smad 同源物 1 蛋白表达和磷酸化,下调其促血管生成的下游靶标分化抑制因子 1 而发挥抗血管生成作用。miR-17-92 基因簇产生的 miRNA 也具有抗血管生成功能。

lncRNA: lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 沉默可使内皮细胞从增生表型转变为迁移表型,抑制血管生成。内皮细胞中 MALAT1 的基因靶向敲除加剧了氧化应激,减弱了血管生成和微血管灌注,并因此降低了心肌梗死小鼠的心脏功能。

MALAT1 的作用机制与线粒体融合蛋白 1 有关^[15]。MANTIS (lncRNA n342419) 通过与 Brahma 相关基因 1 相互作用来控制内皮细胞中转录因子的表达,从而促进血管生成功能。

2.2 心肌肥厚

miRNA: miRNA 的上调和下调对心肌肥厚通路发挥积极或消极调节作用。miR-1 通过 CaM-Ca²⁺/CaN-NFAT 通路、Ca²⁺-CaMK/Mef2 通路, miR-208a 通过调控 THRAP1、肌生长抑制素和转录因子 GATA4, miR-212/132 通过 FOXO3/CnA/NFAT 通路, miR-199b 通过 Dyrk1a/CnA/NFAT 通路, miR-21 通过 S100a8/NF- κ B/NFAT 通路均可诱导心肌肥厚^[16]。miR-378 通过靶向 Ras 信号通路减少心脏肥大^[17]。antimiR-208a 可有效抑制高盐饮食大鼠的心肌肥厚^[18]。miR-133a 通过 IGF-1/PI3K/Akt、 β 2-AR/ROS/p38 MAPK、CaN/NFAT、RhoA/ROCK 等信号通路抑制心肌肥厚发生^[19]。miR-23a 通过 CaN/NFAT/miR-23a/MURF1, 抑制心肌肥厚发生。miR-148a 通过 STAT3 信号通路^[20]、miR-146a 通过 SUMO1 和 Akt/ERK 信号通路^[21]、miR-29 通过 Wnt 信号通路^[22]、miR-135b 通过 CACNA1C 信号通路^[23]、miR-19a/b-3p 通过 PDE5A 信号通路^[24]、miR-99 通过 Akt/mTOR 信号通路^[25]、miR-297 通过抑制 Sigma-1 受体表达和激活 ER 应激信号通路,平衡心肌细胞生理和病理性肥大^[26]。

lncRNA:肌球蛋白重链相关 RNA 转录本通过 Brahma 相关基因 1 修饰或 SMARCA4 基因拮抗介导染色质重塑,以及靶向 miR-145a-5p 抑制 Kruppel 样因子 4 磷酸化或影响组蛋白脱乙酰酶 5 细胞内转位,从而抑制心肌肥厚^[27-29]。心脏肥大相关表观遗传调节因子通过与多梳抑制复合物 2 蛋白催化亚基的直接相互作用调节染色质重塑,从而影响组蛋白甲基化和心肌肥厚基因表达^[30]。心脏肥大相关转录本通过自噬因子普列克底物蛋白同源结构域蛋白家族 M 成员 1 调节,诱导心肌细胞肥大^[31]。X 失活特异性转录本过表达可减轻去氧肾上腺素诱导的心肌细胞肥大^[32]。lncRNA Plscr4 可能通过 miR-214/Mfn2 轴下调心肌肥厚^[33]。心肌梗死相关转录本通过影响 miR-150-5p/P300 信号通路,诱发心肌细胞肥大^[34]。

circRNA:circSlc8a1 过表达导致心肌肥厚,其通过分子海绵机制作用于 miR-133a 实现。circRNA_000203 通过抑制 miR-26b-5p 和 miR-140-3p 导致 GATA 结合蛋白 4 水平升高而加剧心脏肥大^[35]。核受体结合 SET 结构域蛋白 2 通过激活 circCmiss1/TfR1/铁死亡信号转导促进压力超负荷诱导的心脏肥大^[36]。心脏相关的 circRNA 通过分子海绵机制作用于 miR-223 抑制心肌肥厚。circ_0018553 通过 miR-4731/SIRT2,可防止血管紧张素 II 诱导的心脏肥大^[37]。CircPan3 通过靶向 miR-320-3p/HSP20 抑制心脏肥大,并受 ALKBH5 介导的 N6-甲基化调节^[38]。

2.3 细胞凋亡

ncRNA 通过调控细胞凋亡信号通路,发挥促凋亡或抗凋亡作用。

miRNA:miR-1 通过直接抑制 Bcl-2 蛋白、miR-92a-3p 通过抑制 MSK2/CREB/Bcl-2 通路^[39]、miR-195 通过负调控 Bcl-2 样蛋白 2,均可诱导心肌细胞凋亡。miR-21 直接抑制程序性细胞死亡因子 4 基因,调节同源域相互作用蛋白激酶 3 表达来减弱 Fas 蛋白分子介导的心肌细胞凋亡^[40-41]。miR-30 通过调节 PTEN/PI3K/Akt 通路,可改善心肌细胞凋亡。miR-125b 可靶向油菜素类固醇不敏感 1 相关受体激酶 1 降低 c-胱天蛋白酶 3、Bax 蛋白水平,增加 Bcl-2 表达,抑制心肌细胞凋亡^[42]。通过 SIRT3/AMPK 通路的调控,miR-133 可以减少心肌细胞凋亡^[43]。miR-181c 可通过 PI3K/Akt 通路抑制心肌细胞凋亡^[44]。miR-340-5p 可通过下调 Act1/NF- κ B 通路抑制缺血再灌注诱导的 H9c2 细胞凋亡。

circRNA:线粒体裂变和凋亡相关的 circRNA 表达沉默可通过 miR-652-3p/MTP18 通路调节,减少心肌细胞凋亡。体内 circFndc3b 在心脏过表达可通过与

FUS 基因相互作用减弱心肌细胞凋亡,从而改善心肌梗死后的心功能^[45]。circ_0062389 沉默可以通过调节 TGF- β 1/Smad3 信号通路,来缓解 HF 大鼠的心肌细胞凋亡,降低大鼠心肌细胞凋亡率^[46]。

2.4 心肌再生

lncRNA:lncRNA Braveheart、胎儿致死的非编码发育调节 RNA 能激活心血管多能祖细胞的主要调节因子中胚层相关蛋白 1,介导心脏功能的表观遗传调控。沉默调节蛋白 1 反义链 lncRNA 过表达促进心肌细胞增殖,改善心功能。lncRNA NR_045363 与 miR-216a 相互作用刺激心肌细胞增殖,改善心功能。lncRNA 内源性心脏再生相关调节因子过表达通过靶向 ERK1/2 信号通路,显著刺激心肌梗死后心脏再生,恢复心功能^[47]。lncRNA 抗酶抑制因子 2 剪接变体靶向 PTEN/PI3K/Akt 通路,心肌细胞再生相关 lncRNA 与 miR-199a-3p 结合,均可抑制心肌细胞再生。

circRNA:circHipk3 在急性心肌梗死后有促进心肌细胞增殖作用,其作用与增加 Notch1 胞内结构域乙酰化,从而增加 Notch1 胞内结构域稳定性并防止其降解有关^[48]。circCDYL 过表达可促进心肌细胞增殖,而下调可抑制心肌细胞增殖。circCDYL 发挥分子海绵作用机制是通过 miR-4793-5p/APP 通路实现的^[49]。而 circNfix 的过表达抑制心肌细胞增殖,作用机制与 Ybx1 泛素依赖性降解、miR-214 活性有关。

2.5 心脏炎症

抑制 lncRNA MALAT1 可增强心脏功能,降低 HF 大鼠的促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平,增加抗炎细胞因子(TGF- β 、IL-4 和 IL-10)水平,减轻心肌损伤^[50]。抑制 lncRNA 同源基因转录本反义基因间 RNA 可通过抑制 TNF- α 和 NF- κ B 来改善细菌脂多糖诱导脓毒症小鼠的心功能。lncRNA 核富集转录体 1 影响单核巨噬细胞功能和 T 细胞分化,参与心肌梗死后炎症趋化因子、IL 的失衡过程。

2.6 心肌纤维化

lncRNA 核富集转录本 1 通过募集 EZH2 基因抑制 Smad7 表达来加速心肌纤维化和功能障碍的进展^[51]。lncRNA 性别决定区 Y-Box2 重叠转录本通过激活 TGF- β 1/Smad3 通路,促进胶原蛋白沉积^[52]。lncRNA 心脏纤维化相关调节因子(cardiac fibrosis-associated regulator,CFAR)在心肌纤维化中上调,通过 miR-449a-5p/LOXL3/mTOR 轴促进纤维化,CFAR 敲低则减弱了纤维化标志基因的表达和心脏成纤维细胞的增殖,从而改善了心肌纤维化^[53]。

circNFIB 通过与 miR-433 相互作用,抑制成纤维细胞的增殖并阻止心肌纤维化的加剧。circHipk3 通

过分子海绵机制抑制 miR-29b-3p 促进成纤维细胞增殖。在异丙肾上腺素诱发小鼠心肌纤维化与心肌肥厚模型中,递送 si-circSMAD4 可减弱肌成纤维细胞活化和心肌纤维化,其机制与 miR-671-5p/FGFR2 通路有关^[54]。

3 总结与展望

目前,基于基因治疗药物、体细胞治疗药物和组织工程药物等先进疗法产品为危重病、难治病、慢性病,以及未满足临床需求疾病的治疗带来很大的希望^[55],HF 患者的预后正在改善。ncRNA 影响 HF 发生、代偿、进展、转归的复杂分子细胞机制,ncRNA 临床转化性研究相对较弱,目前基础性研究的科学性、结果的重复性及结论的严谨性,有些尚需进一步验证与确认。随着对 ncRNA 研究与认识的不断深入,潜在 ncRNA 靶点的数量和临床价值、干预模式与路径、分子设计的可成药性会得到不断发展,ncRNA 靶点与干预可能会成为 HF 治疗研发的热点。

参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143: e254-e743.
- [2] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21: 1329-1337.
- [3] 王华, 刘宇佳, 杨杰孚. 心力衰竭流行病学[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(4): 243-247.
- [4] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [5] Marin W, Marin D, Ao X, et al. Mitochondria as a therapeutic target for cardiac ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(2): 485-499.
- [6] Zhang L, Xie F, Zhang F, et al. The potential roles of exosomes in pathological cardiomyocyte hypertrophy mechanisms and therapy: a review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(17): e37994.
- [7] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargiata A, et al. Diabetes mellitus and heart failure [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3682.
- [8] Linders AN, Dias IB, López Fernández T, et al. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging [J]. *NPJ Aging*, 2024, 10(1): 9.
- [9] Gomes CPC, Schroen B, Kuster GM, et al. Regulatory RNAs in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141(4): 313-328.
- [10] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzebska A, Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(1): 59-65.
- [11] Lagerbauer B, Engelhardt S. MicroRNAs as therapeutic targets in cardiovascular disease [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(11): e159179.
- [12] Zaccagnini G, Greco S, Voellenkle C, et al. miR-210 hypoxamiR in angiogenesis and diabetes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10-12): 685-706.
- [13] Li H, Zhan J, Chen C, et al. MicroRNAs in cardiovascular diseases [J]. *Med Rev (2021)*, 2022, 2(2): 140-168.
- [14] Hua CC, Liu XM, Liang LR, et al. Targeting the microRNA-34a as a novel therapeutic strategy for cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 784044.
- [15] Chen Y, Li S, Zhang Y, et al. The lncRNA Malat1 regulates microvascular function after myocardial infarction in mice via miR-26b-5p/Mfn1 axis-mediated mitochondrial dynamics [J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101910.
- [16] Chang WT, Shih JY, Lin YW, et al. miR-21 upregulation exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in aged hearts [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(14): 5925-5945.
- [17] Wang H, Shi J, Wang J, et al. MicroRNA-378: an important player in cardiovascular diseases (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(3): 172.
- [18] Zhao X, Wang Y, Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 160: 108004.
- [19] Li N, Zhou H, Tang Q. miR-133: a suppressor of cardiac remodeling? [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 903.
- [20] Raso A, Dirks E, Philippen LE, et al. Therapeutic delivery of miR-148a suppresses ventricular dilation in heart failure [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(3): 584-599.
- [21] He J, Lu Y, Song X, et al. Inhibition of microRNA-146a attenuated heart failure in myocardial infarction rats [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20191732.
- [22] 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.
- [23] Chu Q, Li A, Chen X, et al. Overexpression of miR-135b attenuates pathological cardiac hypertrophy by targeting CACNA1C [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269: 235-241.
- [24] Liu K, Hao Q, Wei J, et al. MicroRNA-19a/b-3p protect the heart from hypertension-induced pathological cardiac hypertrophy through PDE5A [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(9): 1847-1857.
- [25] Ramasamy S, Velmurugan G, Rekha B, et al. Egr-1 mediated cardiac miR-99 family expression diverges physiological hypertrophy from pathological hypertrophy [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 365(1): 46-56.
- [26] Bao Q, Zhao M, Chen L, et al. MicroRNA-297 promotes cardiomyocyte hypertrophy via targeting sigma-1 receptor [J]. *Life Sci*, 2017, 175: 1-10.
- [27] Xu Y, Luo Y, Liang C, et al. LncRNA-Mhrt regulates cardiac hypertrophy by modulating the miR-145a-5p/KLF4/myocardin axis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139: 47-61.
- [28] Luo Y, Xu Y, Liang C, et al. The mechanism of myocardial hypertrophy regulated by the interaction between mhrt and myocardin [J]. *Cell Signal*, 2018, 43: 11-20.
- [29] Liu L, Zhang D, Li Y. LncRNAs in cardiac hypertrophy: from basic science to clinical application [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11638-11645.
- [30] Wang Z, Zhang XJ, Ji YX, et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy [J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1131-1139.
- [31] Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, et al. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(326): 326ra22.
- [32] Chen Y, Liu X, Chen L, et al. The long noncoding RNA XIST protects cardiomyocyte hypertrophy by targeting miR-330-3p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 807-815.
- [33] Lv L, Li T, Li X, et al. The lncRNA Plscr4 controls cardiac hypertrophy by regulating miR-214 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 387-397.
- [34] Li Z, Liu Y, Guo X, et al. Long noncoding RNA myocardial infarction-associated transcript is associated with the microRNA-150-5p/P300 pathway in cardiac hypertrophy [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1265-1272.
- [35] Li H, Xu JD, Fang XH, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4 [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1323-1334.
- [36] Xu QR, Liu JL, Zhu RR, et al. NSD2 promotes pressure overload-induced

- cardiac hypertrophy via activating circCmiss1/TfR1/ferroptosis signaling [J]. *Life Sci*, 2023, 328:121873.
- [37] Zuo H, Li L, Wang X, et al. A novel circ_0018553 protects against angiotensin-induced cardiac hypertrophy in cardiomyocytes by modulating the miR-4731/SIRT2 signaling pathway [J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(2):421-436.
- [38] Fang X, Ao X, Xiao D, et al. Circular RNA-circPan3 attenuates cardiac hypertrophy via miR-320-3p/HSP20 axis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1):3.
- [39] Meng Y, Hu Z, Zhang C, et al. miR-92a-3p regulates ethanol-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(3):381-391.
- [40] Jayawardena E, Medzikovic L, Ruffenach G, et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and their potential as therapeutic strategy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1512.
- [41] Wang X, Zhang T, Zhai J, et al. MiR-21 attenuates FAS-mediated cardiomyocyte apoptosis by regulating HIPK3 expression [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(9):BSR20230014.
- [42] Zhang B, Mao S, Liu X, et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):72.
- [43] Sun B, Liu S, Hao R, et al. RGD-PEG-PLA delivers miR-133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 21;12(6):575.
- [44] Li X, Zhong J, Zeng Z, et al. MiR-181c protects cardiomyocyte injury by preventing cell apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(4):849-858.
- [45] Garikipati VNS, Verma SK, Cheng Z, et al. Circular RNA CircFndc3b modulates cardiac repair after myocardial infarction via FUS/VEGF-A axis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4317.
- [46] Zhang Y, Chen B. Silencing circ_0062389 alleviates cardiomyocyte apoptosis in heart failure rats via modulating TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Gene*, 2021, 766:145154.
- [47] Chen Y, Li X, Li B, et al. Long non-coding RNA ECRAR triggers post-natal myocardial regeneration by activating ERK1/2 signaling [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1):29-45.
- [48] Si X, Zheng H, Wei G, et al. circRNA Hipk3 induces cardiac regeneration after myocardial infarction in mice by binding to Notch1 and miR-133a [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21:636-655.
- [49] Zhang M, Wang Z, Cheng Q, et al. Circular RNA (circRNA) CDYL induces myocardial regeneration by ceRNA after myocardial infarction [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923188.
- [50] Zhao P, Wang Y, Zhang L, et al. Mechanism of long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in lipid metabolism and inflammation in heart failure [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3):5.
- [51] Ge Z, Yin C, Li Y, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes cardiac fibrosis in heart failure through increased recruitment of EZH2 to the Smad7 promoter region [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):7.
- [52] Ou Y, Liao C, Li H, et al. LncRNA SOX2OT/Smad3 feedback loop promotes myocardial fibrosis in heart failure [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(11):2469-2480.
- [53] Zhang M, Zhang B, Wang X, et al. LncRNA CFAR promotes cardiac fibrosis via the miR-449a-5p/LOXL3/mTOR axis [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(4):783-799.
- [54] Jeong A, Lim Y, Kook T, et al. Circular RNA circSMAD4 regulates cardiac fibrosis by targeting miR-671-5p and *FGFR2* in cardiac fibroblasts [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 34:102071.
- [55] Detela G, Lodge A. EU regulatory pathways for ATPMs: standard, accelerated and adaptive pathways to marketing authorisation [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 13:205-232.

收稿日期:2024-08-07

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2024 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿做文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部