

- [21] Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(32):2987-2996.
- [22] Kim YR, Nam GB, Han S, et al. Effect of short-term steroid therapy on early recurrence during the blanking period after catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(6):1366-1372.
- [23] Liu C, Wang J, Yiu D, et al. The efficacy of glucocorticoids for the prevention of atrial fibrillation, or length of intensive care unit or hospital stay after cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(3):89-96.
- [24] Salih M, Smer A, Charnigo R, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:258-262.
- [25] An J, Shi F, Liu S, et al. Preoperative statins as modifiers of cardiac and inflammatory outcomes following coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(6):958-965.
- [26] Yan P, Dong P, Li Z, et al. Statin therapy decreased the recurrence frequency of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2753-2758.
- [27] Korantzopoulos P, Kokkoris S, Kountouris E, et al. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125(3):e51-e53.
- [28] Liu T, Korantzopoulos P, Shao Q, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Europace*, 2016, 18(5):672-678.
- [29] Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231:155-161.

收稿日期:2019-06-02

MicroRNA 与心房颤动关系的研究进展

李思瑶 钟江华

(中南大学湘雅医学院附属海口医院心血管内科, 海南 海口 570208)

【摘要】心房颤动是最常见的持续性心律失常, 并有较高的发病率和死亡率。其流行率预计在未来几年会进一步增加。尽管在过去十年中出现了心房颤动病理生理学的新分子概念, 但目前可用的治疗方法仍存在主要局限性, 包括效果差和严重的副作用, 如室恶性心律失常等。心房电重构、结构重构和自主神经重构是心房颤动的发病基础, 但驱动这种重构的确切机制仍不完全清楚。MicroRNA 代表大量小非编码 RNA 的亚组, 降解或抑制其靶 mRNA 的翻译, 从而调节基因表达并在广泛的生物学过程中起重要作用。临床上, 越来越多的证据表明 microRNA 在心血管疾病的发生发展中发挥关键作用。

【关键词】MicroRNA; 心房颤动; 机制; 心房电重构; 结构重构; 自主神经系统重构

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.010

The Relationship Between MicroRNA and Atrial Fibrillation

LI Siyao, ZHONG Jianghua

(Cardiology Department, The Affiliated Haikou Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common persistent arrhythmia with high morbidity and mortality. Its prevalence is expected to increase further in the coming years. Although the new molecular concepts of atrial fibrillation pathophysiology have emerged during the last decade, the currently available therapeutic approaches have still major limitations including poor efficacy and serious side effects, such as malignant arrhythmias in the ventricle. Atrial electrical remodeling, structural remodeling and autonomic nerve remodeling are the pathogenesis of atrial fibrillation, but the exact mechanism driving this remodeling is still not fully understood. MicroRNAs represent a subgroup of small non-coding RNAs that degrade or inhibit the translation of their target mRNA, thereby regulating gene expression and playing an important role in a wide range of biological processes. Clinically, there is increasing evidence that microRNAs play a key role in the development of cardiovascular disease.

【Key words】 MicroRNA; Atrial fibrillation; Mechanism; Atrial electrical remodeling; Structural reconstruction; Autonomic nervous system remodeling

心房颤动(房颤)是一种比较常见的心血管疾病,其具有显著的遗传成分,是影响心血管疾病发病率和死亡率的重要因素。房颤的特点是心房细胞的异步去极化率很高,其由不规则心室率和心房收缩障碍引起^[1]。房颤时心室频率往往快而不规则,不仅比正常人快很多,而且绝对不整齐,心排量比窦性心律时减少,导致心脏功能的紊乱。房颤的发生需触发因素和维持因素,迄今为止,已有多种研究来解释房颤发生和维持的电生理机制,然而并无一种研究能完全解释房颤的电生理机制。有的研究认为心房重构是房颤发生和维持的基础,电重构为其早期表现,主要表现为离子通道和电生理的变化,具有一定可逆性^[2]。晚期则表现为心房结构重构,具有不可逆性^[2]。另外,近年来,越来越多的研究提出自主神经重构亦是房颤发生和维持的基础^[3]。MicroRNA 是近年来研究较为深入的小分子 RNA,目前认为其与房颤的发生发展有密切关系。本文以 microRNA 与房颤的发生发展机制关系从心房电重构、结构重构和自主神经系统重构三方面进行综述。本综述主要介绍 microRNA 在房颤发生

过程中研究进展的概述。

1 MicroRNA 与房颤

MicroRNA 是一类进化上高度保守的内源性单链非编码小分子 RNA,长度为 18~25 个核苷酸,在 20 世纪 90 年代早期首次在秀丽隐杆线虫中被发现^[4],可通过不完全沃森-克里克碱基配对原则与特定靶 mRNA 结合,可在转录后层面调控 mRNA,使其降解或翻译中止^[5]。MicroRNA 及其靶基因形成了一个严密和有序的调控网络,可调节几乎所有生理病理过程。最近的研究强调了 microRNA 在心脏节律中的作用。MicroRNA 被认为是心脏传导和心律失常发展的重要调节者。目前的研究已证明, microRNA 与房颤的发生发展密切相关。房颤患者和房颤动物模型的血液和心肌组织中均有 microRNA 表达的改变,而 microRNA 表达的增强和减少能改变房颤的易感性。在过去几年中,许多研究已揭示了大量在房颤中上调或下调的 microRNA。因此, microRNA 可能对于房颤的诊断、预后判断和治疗具有价值(见表 1)。

表 1 各种 microRNA 的作用靶点和作用

种类	作用靶点	作用
microRNA-1	KCNJ2、Na ⁺ -Ca ²⁺ 交换体	参与心房电重构
microRNA-106b-25	RyR2	参与心房电重构
microRNA-34a	锚蛋白-2	参与心房电重构
microRNA-17-92	SAN 基因 SHOX2 和 TBX3	参与心房结构重构
microRNA-27b	激活素受体样激酶-5/Smad-2/3	参与心房结构重构(抗纤维化)
microRNA-30c	转化生长因子-β ₁	参与心房结构重构(抗纤维化)
microRNA-206	SOD1 和活性氧	自主神经系统重构

注:RyR₂:2 型 Ryanodine 受体;SOD1:超氧化物歧化酶 1。

2 心房电重构

有研究表明:心房重构早期改变表现为离子通道和电生理的变化,即电重构,具有一定的可逆性;晚期则表现为心房结构重构,具有不可逆性^[2]。离子通道重构是心房电重构的重要基础。心房电重构过程中主要的离子通道有:钠离子和钾离子、钙离子通道。目前大量研究表明,多种 microRNA 参与了房颤的电重构,比如, microRNA-1、microRNA-21、microRNA-26、microRNA-32、microRNA-328 和 microRNA-499 表达的改变将会导致房颤的心房电重构^[6]。

2.1 MicroRNA-1

MicroRNA-1 为肌肉组织特有的 microRNAs,是心室和心房中表达最丰富的 microRNA,亦是目前研究较为深入的参与心律失常发病机制的 microRNAs 之一^[7]。MicroRNA-1 可能通过调节钾离子通道参与房颤的发病。首先, microRNA-1 可负反馈调节 KCNJ2 (编码 Kir2.1 蛋白,为 I_{K1}的亚基),I_{K1}为内向整流钾电

流,其参与静息膜电位的维持和心肌动作电位的 3 期复极。如果 I_{K1} 电流增加,可使心肌细胞 3 期复极加速,缩短其有效不应期。研究证明上调的 microRNA-1 通过抑制 Kir2.1 和 Connexin 43 水平来增加传导时间并使膜电位去极化,这可能是 microRNA-1 致心律失常潜能的部分原因^[8]。Girmatsion 等发现, microRNA-1 在房颤患者心房中表达下调,同时伴随着 Kir2.1 表达上调^[9]。同时, microRNA-1 通过高表达调节钙通道而增加房颤易感性。另外 microRNA-1 影响钠钙交换进而促进心房电重构。钠钙交换体是兴奋收缩耦联后细胞内清除钙离子的主要途径之一,病理条件下(缺血再灌注或强心苷中毒时)细胞外的钙离子能通过钠钙交换体的反向模式内流,造成细胞内钙超载,导致心律失常^[10]。

2.2 MicroRNA-106b-25

MicroRNA-106b-25 亦是目前研究较为深入的参与心律失常发病机制的 microRNAs 之一。最近的研究

究表明,阵发性房颤患者心房 2 型 Ryanodine 受体 (RyR2) 蛋白水平升高,提示 microRNA 介导的 RyR2 通过增强肌质网 Ca^{2+} 渗漏是房颤的发病机制。有研究证实 microRNA-106b-25 基因簇的缺失也会增加 RyR2 的表达和钙离子释放,从而诱导房颤的发生,此研究结果表明, microRNA-106b-25 簇介导的转录后 RyR2 的调控是阵发性房颤发病机制中涉及的潜在分子机制,研究表明,通过 RyR2 从肌质网不适当舒张释放的 Ca^{2+} 与心房异位活动以及房颤的维持和进展导致的心房重构有因果关系,此研究显示,整个 microRNA-106b-25 簇在阵发性房颤患者中下调,并且该簇的遗传消融通过增加的 RyR2 介导的 Ca^{2+} 释放促进心律失常^[11]。此外, microRNA-106b-25 敲除的小鼠会自发地局部肌质网 Ca^{2+} 释放增加,导致房颤的敏感性更高^[12]。此外,另有研究发现只有 microRNA-93 (而不是 microRNA-25) 调节 RyR2,表明 microRNA-93 是调节 RyR2 Ca^{2+} 的 microRNA-106b-25 簇中的主要参与者^[13]。最后,在 Wahlquist 等的研究中,发现 microRNA-25 在心力衰竭患者中上调,而在此研究中发现阵发性房颤患者中整个 microRNA-106b-25 簇下调^[10]。尽管这些研究结果强调了该簇在 Ca^{2+} 调节中的重要性,并提出了潜在的共同调节,其机制仍需进一步研究。

2.3 MicroRNA-34a

MicroRNA-34 家族是目前研究较少的参与心律失常发病机制的 microRNAs 之一。MicroRNA-34 家族由 microRNA-34a、microRNA-34b 和 microRNA-34c 组成, microRNA-34a 是心肌细胞中表达最高的 microRNA-34 家族成员^[14]。抑制 microRNA-34 家族成员的表达可能会减弱病理性的心脏重构,并且提高患者的心脏功能,这在小鼠心脏疾病模型中证实有效。研究表明, microRNA-34a 在心脏疾病患者和小鼠的心脏纤维化中起重要作用^[15-16]。亦有研究证明, microRNA-34a 与心脏的电重构有关。Ankyrin B (Ank-B) 是一种与房颤的发生机制有关的衔接蛋白,属于 Ank 家族中的一员,它由 Ankyrin-2 基因编码^[17]。Ankyrin-2 基因的变异通常会导致房颤,它与人类窦房结功能紊乱有关^[18]。研究表明, Ankyrin-2 基因的表达可通过 microRNA-34a 的表达来调控。Ankyrin-2 基因通过调节 microRNA-34a 的表达来改变细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化。较低水平的 Ank-B 影响心房肌细胞的平台期外向电流,导致心房肌细胞动作电位时程的减少和 Ca^{2+} 信号增强。MicroRNA-34a 可能通过调节 Ank-B 的表达参与房颤的发展,进而破坏正常细胞信号传导,在房颤的早期电生理学变化和发展中起重要作用^[19]。MicroRNA-34a 是一种在心肌纤维化中起作用的 microRNA,亦证实它与房颤早期电生理学变化有关。总之,这些结果为进一步研究房颤的潜在机制提供了

重要的有价值的基础。

3 结构重构

结构重构的特征包括心房扩张和心房间质纤维化。结构重构和房颤相互联系,结构重构中发生的纤维化不仅能促发房颤,而且房颤本身也会促使心肌纤维化。研究发现, microRNA-21、microRNA-29 和 microRNA-133 均参与心肌纤维化的调节^[20]。

3.1 MicroRNA-17-92

MicroRNA-17-92 是新的下游 Pitx2 靶基因,并且是房颤的易感基因。MicroRNA-17-92 簇由以下六种成熟 microRNA 组成: microRNA-17、microRNA-18a、microRNA-19a、microRNA-19b、microRNA-20a 和 microRNA-92a^[21]。MicroRNA-17-92 抑制冠状窦和左心房中的窦房结 (sinoatrial node, SAN) 遗传程序。有研究表明 microRNA 调节 SAN 发展的第一个遗传证据,并且与房颤易感性有关^[22]。另有研究结果表明, microRNA-17-92 直接靶向 SAN 基因 SHOX2 和 TBX3。先前的研究表明, SHOX2 和 TBX3 都可促进 SAN 规范,同时抑制工作心肌规范^[22]。观察 microRNA-17-92 的实验显示,持续性房颤患者的血清中 microRNA-19a 表达降低。在患有房颤和二尖瓣狭窄的患者中, microRNA-17-92 簇的几个单个成员,包括 microRNA-17、microRNA-19a 与健康个体相比, microRNA-19b 和 microRNA-20a 显著下调。在小鼠中心脏和平滑肌有条件地过度表达 microRNA-17-92 会产生扩张型或肥厚型心肌病伴心律失常。研究数据表明, microRNA-17-92 簇中所有 microRNAs 的功能丧失会导致房颤,表明 microRNA-17-92 的缺失和增加都可能刺激心律失常^[22]。

3.2 MicroRNA-27b

MicroRNA-27b 是一种新型 microRNA,通过与激活素受体样激酶-5 (ALK5) mRNA 的 3' 非翻译区域结合,靶向 ALK5 [转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的受体]。心房纤维化通过 TGF- β_1 /Smad 途径影响房颤的发展。研究发现 microRNA-27b 是 microRNA-27 家族在左心房中表达的主要成员。此外,血管紧张素 II 在输注 microRNA-27b 后表达显著降低^[23]。MicroRNA-27b 缓解了血管紧张素 II 诱导的心房纤维化和心律失常^[23]。研究数据表明 microRNA-27b 可能是一种新的治疗心脏病、相关心脏病纤维化和功能障碍的靶点。总之, microRNA-27b 限制了心房纤维化和房颤,通过靶向 ALK5 的 ALK5/Smad-2/3 信号传导。这些结果揭示了在左心房中, microRNA-27b 的新型抗纤维化作用,提示 microRNA-27b 可能是有前途的治疗心律失常的治疗靶点。

3.3 MicroRNA-30c

心房纤维化是房颤的重要因素。最近数据表明 microRNA-30c 参与纤维化重塑,但 microRNA-30c 在

心房纤维化中的具体作用仍不清楚。有研究提出了几个新的发现:首先, microRNA-30c 表达随着心房纤维化的进展而下降。另外, microRNA-30c 的过表达抑制了 TGF- β 1 诱导的心脏成纤维细胞增殖、分化和迁移。TGF- β 1 既可增加细胞外基质的合成,从而形成心肌纤维化;又可通过对抑制基质金属蛋白酶活性和诱导基质金属蛋白酶组织抑制剂合成的调控,表现出强效的细胞外基质积聚作用,导致纤维化的发生^[24]。此研究结果进一步证实了外源性 microRNA-30c 在病理条件下减弱了心房纤维化。研究证实 microRNA-30c 通过降低波形蛋白的表达来抑制由 TGF- β 1 诱导的心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化。迄今为止,这是 microRNA-30c 通过阻断成纤维细胞分化为肌成纤维细胞来发挥其心脏保护特性的首次报道^[25]。研究数据还显示 microRNA-30c 过表达会减少细胞的增殖和迁移。总之, microRNA-30c 降低了心脏成纤维细胞的迁移,防止了肌成纤维细胞的积聚并防止纤维化过程,这将成为房颤治疗中的一个重要突破点。

4 自主神经系统重构

目前房颤的治疗效果并不理想,因为房颤的机制尚未完全阐明。心房重构是诱导房颤的关键机制,包括电重构、结构重构和自主神经系统重构。之前的研究已详细讨论了电重构和结构重构在引发房颤中的作用。然而,心脏自主神经重构在房颤的启动和维持中的机制尚未完全阐明。自主神经系统包括外在自主神经系统和内在自主神经系统^[26]。

MicroRNA-206 是目前研究较为深入的参与心律失常发病机制的 microRNAs 之一。越来越多的证据表明 microRNA-206 在心血管疾病中发挥了至关重要的作用。已证明, microRNA 可进行负调节通过抑制翻译或促进靶 mRNA 的降解来进行基因表达。MicroRNA 参与多种心血管疾病,包括心肌梗死、动脉粥样硬化和高血压。最近的研究显示,多种 microRNA 被认为在调节房颤方面发挥关键作用,包括 microRNA-328^[23] 和 microRNA-206^[27]。MicroRNA-206 过表达通过调节超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase-1, SOD1) 表达、活性氧水平加剧自主神经重构和增加房颤的诱导性。然而, microRNA-206 是否通过其他机制影响自主神经重构尚未经过系统研究。MicroRNA-206 过表达在增强左心室功能和减弱左心室重塑中发挥重要作用。既往研究曾报道过在犬心房起搏模型, microRNA-206 过表达通过调节 SOD1 和活性氧产生来调节自主神经重构和心房有效不应期 (atrial effective refractory period, AERP)^[27]。MicroRNA-206 通过调节三磷酸鸟苷环化水解酶 1 的表达来促进自主神经重构和降低 AERP, 表明 microRNA-206 可能通过各种途径调节自主神经重构和 AERP。说明了自主神经重构的新分子机制,并指

出房颤的潜在治疗靶点。

5 展望

房颤一旦确诊,生物标志物可深入了解房颤背后特定的心房心肌病,这可能对房颤患者预后和治疗都有一定的作用,并可能为患者提供定制护理^[28]。近年来国内外多项研究证实, microRNA 与房颤的发生和发展有着密切的联系,并且最新研究提供了越来越多的证据表明 microRNA 在房颤中发挥重要的作用,然而, microRNA 的生物学代表一种相对较新的研究领域,尚处于新兴阶段。未来的研究旨在明确 microRNA 是如何作用于房颤,这是确定其作为潜在治疗靶点的关键。随着对 microRNA 研究的深入, microRNA 在房颤中的重要作用得到越来越多的重视,使 microRNA 作为房颤的检测指标及治疗靶点成为可能。房颤的发生和发展与各种 microRNA 的上调和下调相关,为治疗房颤提供了潜在有希望的治疗靶点。然而,鉴于大量的 microRNA 在慢性房颤中发生了改变,选择 microRNA 作为治疗靶点仍具有挑战性。因此,需进一步的细胞、动物和人类研究来确定 microRNA 在房颤的起始和维持中的重要性。事实上,关于 microRNA 参与人类疾病的数据量巨大,包括严重的疾病,如癌症、外周疾病以及中枢神经系统疾病^[29]。相信随着科技的发展,对 microRNA 研究的进一步深入,未来有望将 microRNA 应用于临床,为心血管疾病患者减少许多痛苦。

参考文献

- [1] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats [J]. Circulation, 1995, 92:1954-1968.
- [2] Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology implications for management [J]. Circulation, 2011, 124(20):2264-2274.
- [3] Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia [J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2):584-592.
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5):843-854.
- [5] Baetel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2):215-233.
- [6] Molina CE, Voigt N. Finding Ms. or Mr. right: which miRNA to target in AF? [J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 102:22-25.
- [7] Kakimoto Y, Tanaka M, Kamiguchi H, et al. MicroRNA deep sequencing reveals chamber-specific miR-208 family expression patterns in the human heart [J]. Int J Cardiol, 2016, 211:43-48.
- [8] Jia X, Zhang S, Xie X, et al. MicroRNA-1 accelerates the shortening of atrial effective refractory period by regulating KCNE1 and KCNB2 expression; an atrial tachypacing rabbit model [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e85639.
- [9] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2 [J]. Cell, 2007, 129(2):303-317.
- [10] Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I, et al. SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway [J]. Eur Heart J, 2012, 33(9):1067-1075.
- [11] Chiang DY, Kongechn N, Beavers DL, et al. Loss of microRNA-106b-25 cluster

- promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7 (6): 1214-1222.
- [12] van den Berg NWE, Kawasaki M, Berger WR, et al. MicroRNAs in atrial fibrillation: from expression signatures to functional implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31 (3): 345-365.
- [13] Wahlquist C, Jeong D, Rojasmunoz A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart [J]. *Nature*, 2014, 508 (7497): 531-535.
- [14] Seeger T, Boon RA. MicroRNAs in cardiovascular ageing [J]. *J Physiol*, 2016, 594 (8): 2085-2094.
- [15] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function [J]. *Nature*, 2013, 495 (7439): 107-110.
- [16] Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE, et al. Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (43): 17615-17620.
- [17] Kashaf F, Li J, Wright P, et al. Ankyrin-B protein in heart failure: ankyrin-B protein in heart failure: identification of a new component of metazoan cardioprotection [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (36): 30268-30281.
- [18] le Scouarnec S, Bhasin N, Vieyres C, et al. Dysfunction in ankyrin-B-dependent ion channel and transporter targeting causes human sinus node disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (40): 15617-15622.
- [19] Zhu Y, Feng Z, Cheng W, et al. MicroRNA-34a mediates atrial fibrillation through regulation of ankyrin-B expression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (6): 8457-8465.
- [20] 曹帅, 魏玲. 微小 RNA 与心肌纤维化关系的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2016, 37 (6): 647-651.
- [21] Lee S, Choi E, Cha MJ, et al. Looking into a conceptual framework of ROS-miRNA-atrial fibrillation [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (12): 21754-21776.
- [22] Wang J, Bai Y, Li N, et al. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (25): 9181-9186.
- [23] Wang Y, Cai H, Li H, et al. Atrial overexpression of microRNA-27b attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation by targeting ALK5 [J]. *Human Cell*, 2018, 31 (3): 251-260.
- [24] Frantz S, Hu K, Adamek A, et al. Transforming growth factor beta inhibition increases mortality and left ventricular dilatation after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 103 (5): 485-492.
- [25] Xu J, Wu H, Chen S, et al. MicroRNA-30c suppresses the pro-fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF- β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β R II [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (6): 3045-3057.
- [26] Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13: 584-592.
- [27] Zhang Y, Zheng S, Geng Y, et al. MicroRNA profiling of atrial fibrillation in canines: miR-206 modulates intrinsic cardiac autonomic nerve remodeling by regulating SOD1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0122674.
- [28] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (12): 1359.
- [29] Angelucci F, Cechova K, Valis M, et al. MicroRNAs in Alzheimer's disease: diagnostic markers or therapeutic agents? [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 665.

收稿日期: 2019-05-18

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格则表序编为表 1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号括起,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“ \pm ”或“ \sim ”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 P 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 P 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。