

## MicroRNA 在心肌梗死后左心室重塑和心力衰竭发展中的研究现状

谢建华<sup>1</sup> 赵鸿泽<sup>2</sup> 刘剑雄<sup>1,2</sup>

(1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医科大学附属成都市第二人民医院心内科, 四川 成都 610017)

**【摘要】** 心肌梗死及梗死后心室重塑明显增加患者病死率, 目前大量的研究都在探索各种可能导致心肌梗死后心室重塑的病理生理机制, 发现部分新的生物标志物是心肌梗死后心肌重构以及心功能不全的预测因子。近年来, 越来越多研究证实 microRNA 是这一病理过程的重要信号标志, 它的各种亚型均能在正常人的血液中检测到, 并处于平衡稳定的状态。当患者发生心肌梗死和心力衰竭时, microRNA 的不同亚型表达水平可出现明显的变化, 因此, 不断有研究试图阐释这一变化能否进一步预测心肌梗死后心室重塑和心力衰竭, 现做一总结。

**【关键词】** microRNA; 心肌梗死; 心室重塑; 心力衰竭

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.011

## MicroRNA in Development of Left Ventricular Remodeling and Heart Failure after Myocardial Infarction

XIE Jianhua<sup>1</sup>, ZHAO Hongze<sup>2</sup>, LIU Jianxiong<sup>1,2</sup>

(1. Zunyi Medical University Graduate School, Zunyi 563003, Guizhou, China; 2. Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Chengdu Affiliated with Zunyi Medical University, Chengdu 610017, Sichuan, China)

**【Abstract】** Myocardial infarction and post-infarction ventricular remodeling significantly increase the patient mortality rate. Therefore, a large number of studies are currently exploring various pathophysiological mechanisms that may lead to ventricular remodeling after myocardial infarction. Some new biomarkers are found to be the predictors of post-infarction myocardial remodeling and cardiac insufficiency. In recent years, more and more studies have confirmed that microRNA is an important signal marker of this pathological process, and its various subtypes can be detected in normal human blood and in a state of equilibrium and stability. When patients have myocardial infarction and heart failure, the expression levels of different subtypes of microRNA may change greatly. Therefore, there are continuous studies trying to explain whether this change can further predict ventricular remodeling and heart failure after myocardial infarction. This article will make a summary.

**【Key words】** MicroRNA; Myocardial infarction; Ventricular remodeling; Heart failure

尽管急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的治疗得到了很大的进步, 明显降低了患者的死亡率。但仍有 30% 的患者发生了左心室重塑和心力衰竭 (心衰)<sup>[1]</sup>, 这种心室重塑会导致许多细胞、分子和基因的表达水平发生改变, 最终导致心脏形态的改变和功能的恶化<sup>[2]</sup>。因此, 不仅需研究梗死后心室重塑和心衰的发病机制, 还要探究其保护机制。

与未发生心室重塑和心衰的 AMI 患者相比, 已发生这两种情况的 AMI 患者的外周血中间充质细胞

(mesenchymal cell, MSC) 的数量较低<sup>[3]</sup>。这些发现可用来研究 microRNA (miRNA) 的表达测试, 因为 MSC 分泌的一些旁分泌因子发挥生物活性受 miRNA 的表达调控。近年来, 研究证实 miRNA 与心肌梗死后纤维化和心肌细胞凋亡过程即心肌梗死后心室重塑和心衰进展有关, 并且发现外泌体 miRNA 在心力衰竭的诊断方面也具有一定的潜在价值<sup>[4]</sup>。

### 1 miRNA 的概述

miRNA 是一组小的、非编码 RNA, 可控制基因的

表达,由 22~24 个小分子组成的单链 RNA<sup>[5]</sup>,被视为基因表达的抑制剂或激动剂,对转录后的 mRNA 有切割作用。细胞核内的原代 microRNA 在 RNase III 内切核酸酶 Drosha 的作用下形成 miRNA 前体,即 pre-miRNA<sup>[5-6]</sup>。Pre-miRNA 在 RNA 聚合酶 II 和 RNA 聚合酶 III 的作用下形成 miRNA。

miRNA 可从细胞、血清和身体组织中提取出,目前研究者通常使用高通量提取技术。第一,逆转录酶 PCR 技术(RT-qPCR)是在一种独特引物和通用引物的帮助下,使单链 miRNA 被一步步放大后对 miRNA 进行定量分析,该技术具有高度的灵敏性、特异性和稳定性。RT-qPCR 技术能迅速地鉴定出 miRNA,这种方法需少量的 RNA 样本和简单的基础设施,以及较短的等待时间<sup>[7-8]</sup>。第二,微阵列是一种杂交技术,该技术可对不同的细胞、组织,以及细胞在不同的发育阶段和疾病表型都可以进行测量分析。微阵列成本低,样本扫描次数较多,但特异性低于 RT-qPCR 和深度测序技术<sup>[7,9-10]</sup>。微阵列和 RT-qPCR 技术都不能提取最新的 miRNA,微阵列不能衡量 miRNA 的绝对表达。第三,深度测序技术是新一代测序技术,相比杂交技术可直接覆盖 miRNA 的关键序列,具有更高的灵敏性和准确性,这种测序方法可测量新的 miRNA。该方法不能对转录物进行绝对定量,也不能对缺乏基因数据的物种进行研究<sup>[7,9,11-14]</sup>。深度测序技术只是被用来分析引入的 miRNA<sup>[11-14]</sup>,以及用于对 miRNA 的计算工具进行识别<sup>[15]</sup>。

## 2 miRNA 与梗死后左心室重塑

心肌梗死后心室重塑与基因表达的异常改变密切相关,其改变不仅包括基因层面的修饰,最近发现还包括 miRNA 表达的改变。miRNA 作为调控目标基因的潜在物质,在探索其在心肌梗死后心室重塑及正常组织中的表达差异非常重要。并且在心脏中还发现 miRNA 参与血管内皮和内皮功能的表达,miRNA 除了影响心肌梗死后左心室重塑的进程,还发现它在心肌梗死和梗死后心室重塑的过程中起关键作用。

### 2.1 miRNA-155

部分 miRNA 的表达增加,miRNA 的表达增加可被用来对梗死后左心室重塑进行诊断、治疗和预后评估。miRNA-155 为 miRNA 一种亚型,是一种与炎症细胞有关的 RNA 分子,它被视为诊断和治疗心肌梗死后心室重塑的潜在靶点。Latet 等<sup>[16]</sup>在对 AMI 患者行经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后发生炎症反应的第一阶段(第 2 天)、第二阶段(第 5 天)和第三阶段(第 6 个月)且发生了心室重塑和心衰患者的血液样本进行研究发现,与对照组未发

生 AMI 后左室重塑的患者相比,发生这种情况的患者血浆中 miRNA-155 的表达水平在第 2 天无明显变化,但在炎症反应的第 5 天 miRNA-155 的表达水平显著升高,说明在 AMI 患者炎症反应的第二阶段中 miRNA-155 下调失败<sup>[16]</sup>,这是导致 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevated myocardial infarction, STEMI)患者发生心室重塑发展的决定因素<sup>[16]</sup>。通过研究发现,增加 miRNA-155 的表达水平可对抗心肌梗死后左心室重塑,有可能使心肌梗死后左心室重塑得到有效的治疗,因此,miRNA-155 的表达在未来有被运用于临床诊断和治疗心肌梗死后左心室重塑的可能性,但在治疗方面还缺乏更多的研究,需进一步研究证实。

### 2.2 miRNA-124

miRNA 的另一种亚型,即 miRNA-124,它在外周血中的表达浓度被证明可作为早期诊断 AMI 的生物标志物,因该 miRNA 被证明在 AMI 患者的血浆中表达异常增高,甚至比特异性高的肌钙蛋白和肌酸激酶同工酶(CK-MB)出现得更早,对于诊断心肌细胞坏死更具特异性<sup>[17]</sup>。Guo 等<sup>[17]</sup>对 90 例 AMI 患者入院时和入院后 6 h、12 h、24 h 使用聚合酶链反应(PCR)技术测量 miRNA-124 的表达水平和使用酶联免疫吸附试验(ELISE)测量肌钙蛋白 I 和 CK-MB 的浓度进行研究发现,在 AMI 患者血浆中 miRNA-124 的表达水平显著升高,并且在心肌梗死后症状出现的第 6 小时,该 miRNA 上调达到峰值。该研究证实 miRNA-124 对于早期诊断 AMI 的敏感性为 52%,特异性为 91%,与肌钙蛋白 I 和 CK-MB 呈明显的正相关。

### 2.3 miRNA-208b

在另一项研究中发现,miRNA-208b 也被视为诊断 AMI 后左心室重塑的生物标志物<sup>[18]</sup>,而 miRNA-133a 可被用来作为治疗心肌梗死后左心室重塑的潜在靶点。Gidlöf 等<sup>[18]</sup>运用冠状动脉球囊血管成形术的原理阻塞动物心脏左前降支后行 PCI,制成心肌缺血导致的心肌梗死再灌注的动物模型后运用 qPCR 技术测量 miRNA 的研究发现,动物的血浆中 miRNA-1、miRNA-133a、miRNA-208b 和 miRNA-499-5p 的表达浓度显著升高。但必须强调的是,球囊阻塞冠状动脉时,血浆中的 miRNA 未发生改变,打开阻塞后再灌注 20 min 也未发生改变,在缺血的 60 min 时发现 miRNA-1、miRNA-133a 和 miRNA-208b 表达浓度迅速升高,并且在 120 min 时浓度达到峰值。然后在 30 min 开始迅速下降至峰值的 50%,但 miRNA-499-5p 的表达水平增高持续时间最长<sup>[18]</sup>。该研究证实这些 miRNA 表达水平的变化也发生在 AMI 患者身上。与健康个体相比,各亚型 miRNA 浓度变化不同,miRNA-

208b 的浓度增高 3 000 倍, miRNA-1 的浓度增加 300 倍, miRNA-133a 增加 70 倍, miRNA-499-5p 增加 250 倍以上。其中 miRNA-208b 增高幅度最大, 尤其是在心肌梗死后症状出现的 2 ~ 3 d。该研究发现这些 miRNA 与心肌细胞坏死标志物、射血分数和肾小球滤过率相关, 这些 miRNA 分子可能成为诊断和评估 STEMI 和梗死后左心室重塑的生物标志物。Matkovich 等<sup>[19]</sup> 研究证实 miRNA-133a 的表达增加可抑制心脏中结缔组织生长因子的表达从而减少心肌纤维化, 抑制梗死后心室重塑。该研究结果与 Duisters 等<sup>[20]</sup> 使用成纤维细胞培养物的另一项研究结果一致, 其中证实 miRNA-133 过量表达可抑制结缔组织生长因子从而减少各种类型胶原的产生。miRNA-133a 成为对抗心肌梗死后心室重塑和心衰发展的潜在治疗靶点, 但仍需进一步研究证实。

## 2.4 miRNA-184

miRNA-184 被证实与梗死后左心室重塑指数密切相关, 因该 miRNA 在心肌梗死患者血浆中的表达水平显著增高, 也可作为诊断和治疗梗死后左心室重塑的潜在靶点, 但相关研究仍缺乏。Liu 等<sup>[21]</sup> 使用 RT-PCR 技术对一组有 72 例心肌梗死患者症状出现 6 h、12 h、48 h、7 d 和 14 d 的血浆标本研究发现, miRNA-184 的表达水平显著升高。在 24 h 时达到峰值, 在 7 ~ 14 d 下降至正常水平。并对这 72 例 AMI 患者进行 1 个月内随访发现, miRNA-184 的表达可对受损心肌细胞的恢复和重建过程发挥重要作用<sup>[22]</sup>, 但作用机制不完全清楚, 未来需更多研究来发现该 miRNA 对梗死后左心室重塑的作用机制。

## 2.5 miRNA-3667-3p

研究发现 miRNA-3667-3p 是诊断 AMI 患者斑块侵蚀的生物标志物。在 AMI 和斑块侵蚀的患者血浆中该 miRNA 的表达水平显著增高。这已被 Dong 等<sup>[23]</sup> 在一项研究中证实, 该研究发现高水平的循环 miRNA-3667-3p 与 STEMI 患者合并斑块侵蚀密切相关, 以及 miRNA-3667-3p 与血管内成像相结合, 能提高诊断斑块侵蚀的准确性, 能在转录后水平找到潜在的治疗靶点, 但还需进行更多的研究来发现该治疗机制。Zhang 等<sup>[24]</sup> 研究发现 miRNA-203 也可能是治疗 AMI 的潜在靶点。该研究发现 miRNA-203 的表达增加可改善心脏功能, 减少梗死面积。并且发现蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 是该 miRNA 发挥作用的靶点, miRNA-203 可通过调节 PTP1B 来预防梗死诱导的细胞凋亡。

## 2.6 miRNA-532

部分 miRNA 在心肌梗死后左心室重塑表达降低。

该部分 miRNA 表达的异常仍可被用来诊断、治疗和评估心肌梗死后左心室重塑。miRNA-532 的表达降低可诱导心脏内皮细胞 (CEC) 向间质转化, 称为内皮-间质转化 (EndMT)<sup>[25]</sup>, 如果增加该 miRNA 的表达可抑制这种转化, 以至抑制梗死后左心室重塑, 从而达到治疗的效果。这就形成了 miRNA-532-EndMT-左心室重塑调节轴, 已证明 miRNA-532 在 EndMT 中的直接作用靶点是丝氨酸蛋白酶 23 (prss23)<sup>[25]</sup>, 最终形成 miRNA-532-prss23-左心室重塑调节轴。可利用该轴对心肌梗死后左心室重塑进行诊断和治疗。miRNA-532 表达降低可能是心肌梗死后左心室重塑的早期表现, 通过该轴的关系适当增加该 miRNA 的表达, 抑制 prss23 从而进一步抑制梗死后左心室重塑是可能的。Bayoumi 等<sup>[25]</sup> 已证明在细胞培养条件下对心脏内皮细胞研究发现, CEC 在缺乏 miRNA-532 的条件下, CEC 容易向心脏间质转化。Kim 等<sup>[26]</sup> 研究证明, 在心脏中应用  $\beta$  受体阻滞剂卡维地洛可上调 miRNA-532 并降低丝氨酸蛋白酶 23 (prss23) 的表达, 从而激活一条不依赖于 G 蛋白第二信使保护心脏功能的通路。Prss23 是 EndMT 的激活剂, 如 prss23 的表达增加, 会导致心脏内皮细胞向间质转化, 加重心脏纤维化, 因此, 作为 prss23 的抑制剂 miRNA-532 在梗死后心室重塑和心衰发展中起重要作用。通过增加 miRNA-532 的表达来抑制 prss23, 同时抑制梗死后心室重塑和心衰发展应被重视。miRNA-532-prss23-左心室重塑调节轴, 在 CEC 的功能中起关键作用, 并且该轴适用于心血管相关疾病的治疗干预<sup>[25]</sup>。

另外, 心肌毛细血管密度不足也被认为是导致梗死后左心室重塑和心衰发生的关键因素, 这已被 Saraste 等<sup>[27]</sup> 证实。Bayoumi 等<sup>[25]</sup> 的研究还表明, 在缺乏 miRNA-532 表达的心脏结构和功能发生改变, 以及心肌梗死后心肌血管化的能力和心脏内皮细胞增殖的能力也受到限制。这项发现非常重要, 进一步佐证了 Saraste 等的研究结果。

## 2.7 miRNA-145

miRNA-145 也被证实在心肌梗死后左心室重塑患者血浆中表达降低, 并且该 miRNA 的表达水平可被用来评估心肌梗死患者发生心衰的概率, 以及该 miRNA 可作为诊断梗死后左心室重塑和心衰发展的新型生物标志物。miRNA-145 还可被用来作为评估心肌梗死的面积和残余心功能的生物标志物, 这也被 Zhang 等<sup>[28]</sup> 的研究证实, 但还需更多研究证实。该研究对 100 例患者进行分组, 分为无冠状动脉疾病组、STEMI 组和非 STEMI 组, 对三组患者研究分析, 与无冠状动脉疾病的患者对比, 心肌梗死和心衰患者的血

浆中 miRNA-145 的浓度显著降低,miRNA-145 的浓度降低与高浓度的脑钠肽 (BNP) 和肌钙蛋白 T 以及射血分数的降低有关<sup>[28]</sup>。在多变量线性回归分析中发现,梗死后左心室重塑和心衰发展与血浆中该 miRNA 的浓度降低独立相关。该研究证实 miRNA-145 与血浆 BNP 呈显著的负相关,以及发生心衰患者的血浆 miRNA-145 浓度与未发生心衰患者相比显著降低。还发现冠状动脉发生动脉粥样硬化较多的患者血浆中 miRNA-145 的表达也显著降低<sup>[28]</sup>。Cheng 等<sup>[29]</sup>发现 miRNA-145 在血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 中选择性表达,且该 miRNA 是正常血管壁中最丰富的 miRNA。该 miRNA 调节 VSMC 的结构和功能并影响 VSMC 的增殖和转移。最新研究显示,miRNA-145 的水平与冠状动脉狭窄呈负相关,也就是说三支血管病变的患者与单支或两支血管病变的患者相比,血浆中该 miRNA 的浓度显著降低。因此,这个特殊的 miRNA 可被用来评估冠状动脉的狭窄程度或影响冠状动脉粥样硬化的进程,但目前需更多的研究来证明。

## 2.8 miRNA-150

在心肌梗死后左心室重塑患者血浆中 miRNA-150 的表达降低,miRNA-150 也可被证实作为诊断和预测心肌梗死后左心室重塑和心衰发生的生物标志物,但目前仍缺乏更多的研究证实。Devaux 等<sup>[30]</sup>运用微阵列技术和 PCR 测量 90 例心肌梗死后左心室重塑患者血浆中 miRNA-150 的表达水平,其中 60 例用心脏彩色超声评估心室重塑,30 例用心脏磁共振评估,发现彩色超声组 miRNA-150 血浆浓度显著降低,磁共振组 miRNA 浓度降低是彩色超声组的两倍,该研究证实 miRNA-150 能作为预测心肌梗死后心室重塑和心衰发展的生物标志物,甚至比目前预测心功能不全的金标准 N 末端脑钠肽前体更具有预测价值,但仍需进一步研究来佐证该 miRNA。miRNA-150 是第一个被报道与心肌梗死后与心室重塑和心衰发展有关的 miRNA 分子。根据 miRNA 靶数据库得知,miRNA-150 可调控与心肌梗死后心室重塑有关的三个基因的表达,包括:ADRB1<sup>[31]</sup>、C 反应蛋白<sup>[32]</sup> 以及肿瘤坏死因子相关受体因子 2<sup>[33]</sup>,从而进一步调控梗死后左心室重塑。但 miRNA-150 在梗死后心室重塑和心衰发展的患者血浆浓度发生异常的机制尚不完全清楚。Desjarlais 等<sup>[34]</sup>最新研究发现 miRNA-150 可能与血管生成和缺血诱导的新生血管形成有关,但还需更多研究证实。

## 2.9 miRNA-218

miRNA 的另一种亚型,即 miRNA-218 的表达降低

有利于延缓心肌梗死后心肌纤维化,减轻心脏功能损害。使得该 miRNA 可能成为对抗心肌梗死后心室重塑的潜在治疗靶点,已被 Qian 等<sup>[35]</sup>研究证实。该研究发现 miRNA-218 的上调与小眼相关转录因子 (MITF) 的下调有关。使用老鼠心脏制成心肌梗死模型后注射 miRNA-218 抑制剂或过表达的 MITF,老鼠心脏 MITF 表达增加,心脏功能得到改善,病理损伤减少,梗死面积减小,这进一步佐证了该 miRNA 的潜在治疗价值,但还需进一步研究。

## 3 总结与展望

miRNA 成为诊断 AMI 和预测心肌梗死后心室重塑和心衰发展的生物标志物,以及疾病进展和预后的指标,这已被 Zhang 等<sup>[36]</sup>和 Lü 等<sup>[37]</sup>证实。彭子健等<sup>[38]</sup>发现干细胞源性外泌体 miRNAs 可治疗心肌梗死,以及 Matkovich 等<sup>[19]</sup>研究证实 miRNA-133a 可成为对抗心肌梗死后心室重塑的潜在治疗靶点。但这个领域仍需克服许多挑战,医生应意识到未来将基于 miRNA 的治疗方法引入临床医学的潜力。目前,越来越多的研究证实 miRNA 在心肌梗死后心室重塑和心衰发展中的重要作用。归因于 miRNA 在心血管疾病中的异常表达和自身的稳定性。目前,许多研究发现各种类型的 miRNA 与心肌细胞凋亡和心肌细胞纤维化之间存在特殊关系,为研究各种原因导致的心肌梗死后心室重塑和心衰发展的病理生理机制打下坚实基础。梗死后心室重塑和心衰发展仍缺乏有效的治疗,相信 miRNA 在梗死后心室重塑和心衰发展的早期诊断和预后评估方面的应用仍有潜在较大价值,有望成为对抗心肌梗死后心室重塑和心衰发展的潜在干预靶点。但目前关于其对梗死后心室重塑和心衰发展的调控机制研究甚少,还有更多关于 miRNA 与心肌梗死、梗死后心室重塑和心衰发展的关系值得探索。

## 参考文献

- [1] Savoye C, Equine O, Tricot O, et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEtriculaire [REVE] study group) [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(9): 1144-1149.
- [2] Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease; with special emphasis on volume, mass, and geometry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(17): 1733-1740.
- [3] Corallini F, Secchiero P, Beltrami AP, et al. TNF-alpha modulates the migratory response of mesenchymal stem cells to TRAIL [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(8): 1307-1314.
- [4] 闫会, 吴莉侠, 张艳秋, 等. 外泌体在心衰衰竭中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2): 287-290.
- [5] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 858-862.

- [6] Brennecke J, Hipfner DR, Stark A, et al. bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene hid in *Drosophila* [J]. *Cell*, 2003, 113(1):25-36.
- [7] Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5):358-369.
- [8] Redshaw N, Wilkes T, Whale A, et al. A comparison of miRNA isolation and RT-qPCR technologies and their effects on quantification accuracy and repeatability [J]. *Biotechniques*, 2013, 54:155-164.
- [9] Malone JH, Oliver B. Microarrays, deep sequencing and the true measure of the transcriptome [J]. *BMC Biol*, 2011, 31(9):34.
- [10] Kotlarek M, Kubiak A, Jażdżewski K, et al. MicroRNA analysis using the quantitative real-time PCR reaction [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1823:69-85.
- [11] Sui W, Liu F, Chen J, et al. Microarray technology for analysis of microRNA expression in renal biopsies of lupus nephritis patients [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1134:211-220.
- [12] Huang QX, Cheng XY, Mao ZC, et al. MicroRNA discovery and analysis of pinewood nematode *Bursaphelenchus xylophilus* by deep sequencing [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):E13271.
- [13] Lee LW, Zhang S, Etheridge A, et al. Complexity of the microRNA repertoire revealed by next-generation sequencing [J]. *RNA*, 2010, 16(11):2170-2180.
- [14] He CY, Cui K, Zhang JG, et al. Next-generation sequencing-based mRNA and microRNA expression profiling analysis revealed pathways involved in the rapid growth of developing culms in Moso bamboo [J]. *BMC Plant Biol*, 2013, 21(13):119.
- [15] Klefogiannis D, Korfiati A, Theofilatos K, et al. Where we stand, where we are moving: surveying computational techniques for identifying miRNA genes and uncovering their regulatory role [J]. *J Biomed Inform*, 2013, 46(3):563-573.
- [16] Latet SC, van Herck PL, Claeys MJ, et al. Failed downregulation of circulating microRNA-155 in the early phase after ST elevation myocardial infarction is associated with adverse left ventricular remodeling [J]. *Cardiology*, 2017, 138(2):91-96.
- [17] Guo ML, Guo LL, Weng YQ. Implication of peripheral blood miRNA-124 in predicting acute myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):1054-1059.
- [18] Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J, et al. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patient with ST elevation myocardial infarction, are selectively detected in urine samples [J]. *Cardiology*, 2011, 118(4):217-226.
- [19] Matkovich SJ, Wang W, Tu Y, et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1):166-175.
- [20] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor; implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling [J]. *Circ Res*, 2009, 104(2):170-178.
- [21] Liu ZH, Sun XP, Zhou SL, et al. Research on the relations between the variation of miRNA-184 before and after treatment of acute myocardial infarction and prognosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4):843-847.
- [22] van Empel VP, de Windt LJ, da Costa Martins PA. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(6):498-509.
- [23] Dong H, Hu S, Sun R, et al. High levels of circulating microRNA-3667-3p are associated with coronary plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(5):1061-1069.
- [24] Zhang J, Pan J, Yang M, et al. Up-regulating microRNA-203 alleviates myocardial remodeling and cell apoptosis through down-regulating PTP1B in rats with myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, DOI:10.1097/FJC.0000000000000733 [Epub ahead of print].
- [25] Bayoumi AS, Teoh JP, Aonuma T, et al. MicroRNA-532 protects the heart in acute myocardial infarction, and represses prss23, a positive regulator of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13):1603-1614.
- [26] Kim IM, Wang Y, Park KM, et al. Beta-arrestin1-biased beta1-adrenergic receptor signaling regulates microRNA processing [J]. *Circ Res*, 2014, 114(5):833-844.
- [27] Saraste A, Koskenvuo JW, Saraste M, et al. Coronary artery flow velocity profile measured by transthoracic Doppler echocardiography predicts myocardial viability after acute myocardial infarction [J]. *Heart*, 2007, 93(4):456-457.
- [28] Zhang M, Cheng YJ, Sara J, et al. Circulating microRNA-145 is associated with acute myocardial infarction and heart failure [J]. *Chin Med J*, 2017, 130:51-56.
- [29] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation [J]. *Circ Res*, 2009, 105(2):158-166.
- [30] Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. MicroRNA-150 a novel marker of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6(3):290-298.
- [31] Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(4):205-211.
- [32] Ørn S, Manhenke C, Ueland T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(10):1180-1186.
- [33] Donners MM, Beckers L, Lievens D, et al. The CD40-TRAF6 axis is the key regulator of the CD40/CD40L system in neointima formation and arterial remodeling [J]. *Blood*, 2008, 111(9):4596-4604.
- [34] Desjarlais M, Dussault S, Dhahri W, et al. MicroRNA-150 modulates ischemia-induced neovascularization in atherosclerotic conditions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5):900-908.
- [35] Qian L, Pan S, Shi L, et al. Downregulation of microRNA-218 is cardioprotective against cardiac fibrosis and cardiac function impairment in myocardial infarction by binding to MITF [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15):5368-5388.
- [36] Zhang WQ, Xie BQ. A meta-analysis of the relations between blood microRNA-208b detection and acute myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4):848-854.
- [37] Lv P, Zhou M, He J, et al. Circulating miR-208b and miR-34a are associated with left ventricular remodelling after acute myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):5774-5788.
- [38] 彭子健. 外泌体生物学特性及其 miRNAs 治疗心肌梗死的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6):1035-1038.

收稿日期:2019-08-26