

心房颤动相关的小 RNA 的研究进展

谷蕾¹ 陈效安¹ 张卫泽¹ 胡威^{1,2}

(1. 西安国际医学中心医院心脏病医院心血管内科, 陕西 西安 710100; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院心血管内科, 甘肃 兰州 730050)

【摘要】心房颤动(房颤)是一种常见的心律失常,与心血管疾病的发病率和死亡率增加有关,可诱发心力衰竭、卒中以及形成血栓等致死性心血管疾病。随着生物学技术和预测软件的不断发展,越来越多的研究发现与房颤相关的小 RNA,包括微小 RNA、长链非编码 RNA、环状 RNA、小干扰 RNA 和信使 RNA 等参与了房颤相关的作用机制,促进了房颤的发生和发展。阐明 RNA 在房颤中的作用及其调控机制,对于评估患者预后以及发掘房颤患者药物治疗的新靶点具有重要的临床意义。

【关键词】心房颤动;微小 RNA;长链非编码 RNA;环状 RNA;小干扰 RNA;信使 RNA

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.015

Atrial Fibrillation-associated Small RNA

GU Lei¹, CHEN Xiaolan¹, ZHANG Weize¹, HU Wei^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Heart Hospital, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu, China)

【Abstract】Atrial fibrillation is a common arrhythmia and associated with increased morbidity and mortality rate of cardiovascular diseases. It can induce fatal cardiovascular diseases such as heart failure, stroke and thrombosis. With the continuous development of biological technology and prediction software, more and more studies have found that small RNA related to atrial fibrillation, including microRNA, long noncoding RNA, circular RNA, small interfering RNA, messenger RNA, etc. They participate in the mechanism of action related to atrial fibrillation and promote the occurrence and development of atrial fibrillation. Clarifying the role of RNA in atrial fibrillation and its regulatory mechanism have important clinical significance for evaluating the prognosis of patients and exploring new targets for drug treatment in patients with atrial fibrillation.

【Key words】Atrial fibrillation; MicroRNA; Long noncoding RNA; Circular RNA; Small interfering RNA; Messenger RNA

核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)存在于生物细胞和部分病毒中,实现遗传信息在蛋白质水平的表达,在遗传信息传递过程中起着重要作用。通过基因组研究发现,多种 RNA 与心房颤动(房颤)有关,包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA)、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 和信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 等,它们不仅调控心脏发育再生,促进细胞增殖分化,还参与了心房电重构和结构重构等方面的作用。现就有关房颤的 RNA 研究进展进行综述。

1 miRNA 与房颤

miRNA 是一类分布广泛的小调控 RNA 基因,长

度 18~23 nt,它们基于与靶 mRNA 的序列互补,可降解靶 mRNA 和抑制蛋白质翻译,并可在转录后调控基因的表达,miRNA 不仅参与调控心脏发育,维持正常的心脏结构,还能调控心脏再生,促进细胞增殖分化^[1]。在心血管系统的生理、正常发育以及心血管疾病的发生和发展中都起着关键作用^[2]。最近针对组织特异性 miRNA 进行的动物模型和人类临床研究表明,其在房颤的发生、心房电重构和结构重构中起着重要作用。miR-28b 已被证实与持续性房颤有关。动物实验表明,miR-28b 在房颤大鼠左心房肌细胞中表达上调,导致细胞凋亡增加,心肌细胞增殖受抑制^[3]。房颤患者血清中循环 miRNA 上调,有助于预测房颤的发生。Natsume 等^[4]利用定量 RT-PCR 对 50 例房颤患

者进行了 miRNA 检测,发现房颤患者中有 4 种 miRNA (miR-99a-5p、miR-192-5p、miR-214-3p 和 miR-342-5p) 显著上调,通过分析进一步发现 miR-214-3p 和 miR-342-5p 预测房颤的准确性最高。miR-122 的上调与心肌细胞凋亡相关。Zhang 等^[5] 利用 miR-122 抑制剂转染房颤小鼠的心肌细胞,miR-122 表达显著下调,心肌细胞活力增加,凋亡率明显降低。

纤维化形式的心房重构被认为是发生房颤的基础,成纤维细胞分泌的细胞外基质蛋白可引起心脏电信号传导异常,导致发生心律失常。Zhang 等^[6] 通过研究大鼠模型,发现慢性间歇性缺氧引起了明显的心房重构,但这种作用被托伐普坦减弱,可能是由于托伐普坦对 miR-21/pry1/RK/MP-9, miR-21/TEN/I3K/和核因子 κ B 途径的改变而引起。心房纤维化是持续性房颤患者心律失常结构重塑的标志,与消融患者的手术结局呈负相关。miR-27b 是一种新型的 miRNA,通过靶向活化素受体样激酶 5 (ALK5) 使泛素化调控因子 2/3 (Smad2/3) 途径失活,从而改善了房颤的纤维化,这表明 miR-27b 可能在左心房中起抗纤维化的作用^[7]。在房颤患者中,miR-21 表达增加,而 WW 结构域 E3 泛连接酶 1 (WWP-1) 表达减少,转染了 miR-

21 的心脏成纤维细胞可增加 miR-21 表达并降低 WWP-1 表达,而 miR-21 抑制剂可产生相反的作用,表明 miR-21 通过含 WW 结构域蛋白 1 的失调来调节房颤的心房纤维化^[8]。

miRNA 因多态性检测用于指导临床抗凝和预测房颤术后治疗评估。大量研究证实,维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (VKORC1) 在华法林维持剂量的患者间差异中起着重要作用。Tian 等^[9] 研究的单核苷酸多态性质对华法林维持剂量的影响,发现 miR-137 在肝细胞中以浓度依赖方式负调控 VKORC1 的表达,VKORC1 是 miR-137 直接靶点,而 miR-137 多态性 rs2660304 与房颤患者的华法林维持剂量相关。表明多态性 rs2660304 是预测华法林在患者中临床疗效的潜在生物标志物。miR-125a 多态性 rs12976445 与房颤消融术后复发有关。房颤复发患者 miR-125a 的表达,白介素 (IL)-6 受体 mRNA 的水平显著下调,表明 miR-125a 多态性 rs12976445 通过调节 IL-6 受体在房颤复发中发挥作用^[10]。Tsoporis 等^[11] 发现心脏手术后发生房颤的患者右心耳细胞凋亡增加与 miR-1 和 miR-133a 的差异性调节有关。miRNA 作用特点,见表 1。

表 1 miRNA 的分类和作用特点

项目	miRNA	
中文名称	微小 RNA	
特点	内源性、18 ~ 22 个核苷酸	
纤维化	miR-21、miR-29、miR-30、miR-133、miR-26、miR-208、miR-146、miR-590、miR-24、miR-150、miR-212、miR-101、miR-132、miR-214、miR-199、miR-200	
心房重构	miR-1、miR-21、miR-26a/b、miR-29b、miR-30a、miR-133、miR-590、miR-146b、miR-208a/b、miR-223	
电重构	钾通道	miR-1、miR-26a/b、miR-30d、miR-499、miR-192-5p、miR-155、miR-133、miR-1266、miR-4279、miR-466a-3p、miR-101
	钙通道	miR-328、miR-208a/b、miR-21、miR-132、miR-106b-25、miR-29a、miR-155、miR-499、miR-145、miR-377
其他	miR-233、miR-320、miR-199a、miR-432、miR-409-3p、miR-664、miR-3169、miR-3612、miR-634、miR-376、miR-377、miR-204、miR-130、miR-661、miR-520d、miR-206	

2 LncRNA 与房颤

LncRNA 存在于细胞核和细胞质中,代表了一类新型的非编码 RNA,涉及多种生物学过程和人类疾病。随着对基因组研究的认识不断加深,人们发现,LncRNA 不仅参与调控基因的表达,还参与正常的生理病理过程。最近的证据表明,LncRNA 与心脏疾病有关。LncRNA 不仅参与心脏的发育,还参与心力衰竭的发生发展,这将有助于心力衰竭发病机制的研究和找出心力衰竭治疗靶点^[12]。

Su 等^[13] 研究发现 lncRNA 谱在阵发性房颤患者白细胞中差异表达,两种 lncRNA (ENST00000559960 和 uc004aef.3) 可能有助于预测阵发性房颤。房颤主

要临床表现为心律不齐,是导致老年人中发生心力衰竭和缺血性脑卒中的高危因素。Xu 等^[14] 研究发现 lncRNA 在房颤患者和健康人中差异性表达, NONHSAT040387 和 NONHSAT098586 是上调和下调程度最高的 lncRNA。Ruan 等^[15] 发现总共 219 个 lncRNA 在 3 例房颤患者和 3 例非房颤患者的心房组织中差异性表达;其中,上调 156 个,下调 63 个,10 个失调的 lncRNA 中有 8 个通过实时定量 PCR 进行了验证,进一步发现差异性表达的基因与房颤的发病机理有关。近年来,人们逐渐阐明了 lncRNA 在房颤中的作用。Shen 等^[16] 通过动物实验发现,YY1 诱导的 lncRNA KCNQ1OT1 上调可通过调节 miR-384b/

CACNA1C 轴调节血管紧张素 II 引起的房颤。一项研究^[17]表明,房颤患者的肺静脉和周围左心房区域以及左心耳中 lncRNA 差异表达,AK055347 可能通过调节 Cyp450、ATP 合酶和 MSS51 来调节线粒体产生能量,从而导致房颤的发生。

LncRNA 人浆细胞瘤转化迁移基因 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 已被证明与肝脏纤维化有关,然而,PVT1 在心房纤维化中的作用仍不确定。Cao 等^[18]检测到 PVT1、miR-128-sp 和 Sp1 在人心房肌组织和血管紧张素 II 诱导的人心房成纤维细胞中的表达,发现 PVT1 充当 miR-128-3p 的海绵,以促进 Sp1 表达,从而激活转化生长因子(TGF)- β 1/Smad 信号通路,导致心房纤维化。电重构在房颤的发生和维持中起着重要作用。LncRNA 与房颤期间电重构密切相关,Li 等^[19]通过用慢病毒沉默 lncRNA TCONS_00075467,缩短了体内心房有效不应期,并减少 L 型钙电流和动作电位持续时间,miR-328 的表达

与 TCONS_00075467 负相关。此外,TCONS_00075467 可在体内和体外产生 miR-328,从而调节下游蛋白质编码基因 CACNA1C,miR-328 可部分逆转 TCONS_00075467 对电重构的影响。

此外,还发现内源性心脏自主神经重塑与房颤的发生和维持有关^[20]。LncRNA 是基因调控网络的重要协调者,检查房颤和非房颤犬心脏脂肪垫中 LncRNA 的转录组,总共产生 61 616 个推定的 LncRNA,其中 166 个下调,而 410 个上调。表明异常表达的基因与神经发育、迁移和神经变性疾病有关,失调的 LncRNA 可能在房颤神经重塑中起调节作用,这可能进一步为房颤的预防和治疗提供潜在的治疗靶点。转录因子和相应的非编码 RNA 之间动态表达平衡的扰动可能会引起或促进房颤的发展,对与房颤风险相关的基因调控网络中转录因子和 LncRNA 的功能的了解将有助于开发创新的治疗策略^[21]。LncRNA 与房颤的关系,见表 2。

表 2 LncRNA 与房颤的关系

种类	意义
lncRNAENST00000559960 和 uc004aef.3	预测阵发性发生
lncRNA KCNQ1OT1	调节 miR-384b/CACNA1C 轴调节血管紧张素 II
lncRNA AK055347	调节 Cyp450、ATP 合酶和 MSS51,线粒体产生能量
lncRNA PVT1	促进 Sp1 表达,从而激活 TGF- β 1/Smad 信号通路,导致心房纤维化
lncRNA TCONS_00075467	减少 L 型流和动作电位持续时间,上调 miRNA-328,参与电重构
lncRNA032546 和 026102	参与神经重构

3 siRNA 与房颤

LIM 结构域激酶 1 (LIM domain kinase 1, LIMK1) 与房颤的发病机理有关。Chen 等^[22]从 50 例接受心脏瓣膜置换手术的瓣膜性病患者中收集了心耳的临床资料和活检资料,发现房颤患者的 LIMK1 表达上调以及较高的纤维化程度。TGF- β 刺激诱导心脏成纤维细胞分化为肌成纤维细胞以及上调 LIMK1 的表达。siRNA 对 LIMK1 的下调抑制了 TGF- β 诱导的成纤维细胞-肌成纤维细胞转化,表明 LIMK1 蛋白水平升高可能会导致心房纤维化,并提示 LIMK1 可能通过促进与 TGF- β 相关的纤维发生而参与房颤的发展。心房纤维化通过 TGF- β 1/Smad 途径在房颤中起关键作用。MG53 主要在啮齿动物的心肌中表达,也在人心房中表达,在培养的心房成纤维细胞中,siRNA 耗尽 MG53 会导致 TGF- β 1/Smad 通路的下调,MG53 的表达随心房纤维化程度的增加而增加,这可能诱发房颤。研究表明 MG53 是房颤患者中由 TGF- β 1/Smad 途径诱导的心房纤维化的潜在调节剂^[23]。

心房肌肥大是房颤发展中最重要基质之一。

TWEAK/Fn14 轴是心肌病中心肌肥大的正调节剂,Hao 等^[24]研究发现 TWEAK 增加了心房钠尿肽和肌钙蛋白 T 的表达,而 Fn14 敲除抵消了该作用,特异性 siRNA 抑制 JAK2,STAT3 可减轻 TWEAK 诱导的 HL-1 心房肌细胞肥大。Wang 等^[25]通过体外大鼠心房心肌细胞培养和快速起搏,发现 Nkx2.5 和心脏锚蛋白重复蛋白(CARP)的表达在 mRNA 和蛋白水平通过快速起搏而显著上调,siRNA 介导的 Nkx2.5 沉默减弱了起搏引起的离子通道水平的下调,表明 Nkx2.5/CARP 信号通路有助于房颤的早期电重构。通过心房 Ad-siRNA-Cas3 基因转移敲除 caspase 3,可通过减少细胞凋亡和阻止房内传导延迟来抑制或延迟持续性房颤的发作,表明凋亡在房颤的病理生理中的重要性,并证明了基因治疗抑制房颤的短期功效^[26]。Kim 等^[27]通过研究小鼠模型中 Gareml 的功能发现,注射 Gareml-siRNA 小鼠的 PR 间期显著缩短,表明 Gareml 参与了心电图的 PR 间隔,这些发现增加了对自主神经系统心内神经节心律调节信号的理解,可用于指导房颤等心脏病治疗性靶标的研发。

4 CircRNA 与房颤

CircRNA 是形成闭环结构的非编码 RNA, 与其他非编码 RNA 一样, 已成为基因调控中的重要新分子, 并参与了许多疾病的发展过程。Shangguan 等^[28] 通过研究 circRNA 在快速心房起搏犬心房组织中 circRNA 的表达, 发现差异性表达的 circRNA 与房颤相关的 miRNA 和 mRNA 之间存在广泛的相互作用, 这为 circRNA 在房颤机制中的作用奠定了坚实的基础。Zhang 等^[29] 首次提出了非瓣膜性持续性房颤中与 circRNA 相关的竞争性内源 RNA 网络, 这可能会对房颤的发病机制具有潜在的影响。Hu 等^[30] 通过收集持续性房颤风湿性心脏病和非房颤正常心肌患者的心房组织, 发现 108 个 circRNA 在房颤中差异性表达, circRNA19591、circRNA19596 和 circRNA16175 分别与 36、28 和 18 个 miRNA 相互作用, miR-29b-1-5p 和 miR-29b-2-5p 分别与 12 个下调的 circRNA 相关。这为风湿性心脏病引起的房颤中参与的 circRNA 提供了新的观点, 并为 circRNA 在房颤中潜在作用的进一步研究奠定了基础。

5 mRNA 与房颤

房颤发展的表观遗传学变化不完全清楚, 有限的证据表明异常的 DNA 甲基化可能与房颤的发病机理有关。Shen 等^[31] 发现利钠肽受体-A 基因 mRNA 表达水平与利钠肽受体-A 基因启动子区域的平均甲基化水平呈负相关, 表明 DNA 甲基化异常可能与房颤的发病有关。一项动物实验表明^[32], 在房颤的比格犬模型中, MMP-7 mRNA 和 Bax mRNA 被高表达, 而 TIMP-2 mRNA 和 Bcl-2 mRNA 表达下调, 表明 MMP-7 和凋亡相关基因 (TIMP-2、Bax 和 Bcl-2 mRNA) 可能与房颤的发病机制有关。一项 meta 分析^[33] 显示, 组织 mRNA 中 MMP-1 的增加和循环 TIMP-2 水平的降低与房颤风险的增加显著相关, 血液和心房组织中 MMP-2 和 MMP-9 与房颤风险正相关。也有研究^[34] 结果表明 MMP-2 mRNA 表达升高和 Bcl-2/Bax mRNA 表达的紊乱平衡可能与房颤的发生和维持有关。MMP-2 可能通过促进 Bax mRNA 表达和抑制 Bcl-2 mRNA 表达来参与房颤的发展。炎症与房颤的发病机制密切相关, IL-37 在房颤的发展中起重要作用, 并可能成为诊断房颤的潜在危险因素。研究发现阵发性房颤或持续性房颤患者表现出更高的 IL-37 mRNA 和血清蛋白水平^[35]。在体外, IL-37 抑制了房颤患者外周血单核细胞中 IL-6 和 C 反应蛋白的产生, 其表达与房颤亚组密切相关, 可能为房颤的发病机制和治疗提供新的研究目标。Zhang 等^[36] 通过研究风湿性心脏病合并房颤的患者心肌细胞, 发现 TRPM6 mRNA 和蛋白水平升高

可能与心房纤维化有关, 并暗示 TRPM6 可能通过促进纤维化而参与房颤的发展。

Li 等^[37] 通过检测 Bcl-2 和 Bax mRNA 在大鼠心房心肌组织中的表达和分布, 发现 Bcl-2 和 Bax 的表达与房颤有关, 关附甲素 (Guanfu base A) 通过上调 Bcl-2 表达和下调 Bax 表达可有效治疗房颤。Wang 等^[38] 分析了 90 例房颤射频消融术后患者的外周血, 发现房颤患者中 CACNA1C、KCNC3、KCNG1 和 KCNK7 mRNA 表达上调, 其他离子通道 mRNA 表达下调, 其中 KCNA5 基因表达下调最为明显, 同时钾离子通道也出现差异性表达。此外, 研究还发现, 心肌重塑和心肌梗死也可导致房颤的发生和发展。最近的研究表明, 炎症因子与心肌缺血损伤中的细胞死亡和存活密切相关。Zhang 等^[39] 通过 RT-PCR 检测外周血单核细胞 Toll 样受体 mRNA 表达, 发现与健康人和无新发房颤的急性心肌梗死患者相比, 外周血单核细胞 Toll 样受体及其下游信号蛋白在急性梗死新发房颤患者中表达上调, 它们有可能成为急性梗死后新发房颤的新型标志物。

6 结语与展望

目前关于 RNA 在房颤的研究多集中于动物实验, 通过研究表明 miRNA、lncRNA、siRNA、circRNA 和 mRNA 等在房颤的发生发展、心房纤维化、心房电重构和结构重构等方面有着重要的作用, 但其在房颤中的病理生理机制及功能作用等方面有待进一步探讨。准确研究房颤相关 RNA 的调控机制, 可为临床房颤的治疗寻求潜在的靶点, 为研发新型药物提供科学的依据, 为广大房颤患者谋福。

参考文献

- [1] 郭美姿. MicroRNAs 介导的代谢调节与心力衰竭相关的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6): 966-969.
- [2] Briassoulis A, Sharma S, Telila T, et al. MicroRNAs in atrial fibrillation[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5): 855-863.
- [3] Wang Y, Kang W, Wang X, et al. Functional role and mechanism of microRNA-28b in atrial myocyte in a persistent atrial fibrillation rat model[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3073-3078.
- [4] Natsume Y, Oaku K, Takahashi K, et al. Combined analysis of human and experimental murine samples identified novel circulating microRNAs as biomarkers for atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2018, 82(4): 965-973.
- [5] Zhang X, Jing W. Upregulation of miR122 is associated with cardiomyocyte apoptosis in atrial fibrillation[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1745-1751.
- [6] Zhang K, Ma Z, Wang W, et al. Beneficial effects of tolvaptan on atrial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats[J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12466.
- [7] 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]. *Hum Cell*, 2018, 31(3): 251-260.
- [8] Tao H, Zhang M, Yang JJ, et al. MicroRNA-21 via dysregulation of WW

- domain-containing protein 1 regulate atrial fibrosis in atrial fibrillation [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(1):104-113.
- [9] Tian Z, Yang Y, Feng Z, et al. Genetic variant in the promoter region of microRNA137 reduces the warfarin maintenance dose in patients with atrial fibrillation[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6):5361-5367.
- [10] Shen XB, Zhang SH, Li HY, et al. Rs12976445 polymorphism is associated with post-ablation recurrence of atrial fibrillation by modulating the expression of microRNA-125a and interleukin-6R[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6349-6358.
- [11] Tsoporis JN, Fazio A, Rizos IK, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate microRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121:25-32.
- [12] 付准, 杨毅宁. 长链非编码 RNA 与心血管疾病发展关系的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2):275-278.
- [13] Su Y, Li L, Zhao S, et al. The long noncoding RNA expression profiles of paroxysmal atrial fibrillation identified by microarray analysis[J]. *Gene*, 2018, 642:125-134.
- [14] Xu Y, Huang R, Gu J, et al. Identification of long non-coding RNAs as novel biomarker and potential therapeutic target for atrial fibrillation in old adults[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10):10803-10811.
- [15] Ruan Z, Sun X, Sheng H, et al. Long non-coding RNA expression profile in atrial fibrillation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7):8402-8410.
- [16] Shen C, Kong B, Liu Y, et al. YY1-induced upregulation of lncRNA KCNQ10T1 regulates angiotensin II-induced atrial fibrillation by modulating miR-384b/CACNA1C axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1):134-140.
- [17] Chen G, Guo H, Song Y, et al. Long noncoding RNA AK055347 is upregulated in patients with atrial fibrillation and regulates mitochondrial energy production in myocardiocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6):5311-5317.
- [18] Cao F, Li Z, Ding WM, et al. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF-beta1-Smad axis in atrial fibrillation[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1):7.
- [19] Li Z, Wang X, Wang W, et al. Altered long non-coding RNA expression profile in rabbit atria with atrial fibrillation: TCONS_00075467 modulates atrial electrical remodeling by sponging miR-328 to regulate CACNA1C[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 108:73-85.
- [20] Wang W, Wang X, Zhang Y, et al. Transcriptome analysis of canine cardiac fat pads: involvement of two novel long non-coding RNAs in atrial fibrillation neural remodeling[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(5):809-821.
- [21] Fan X, Yu Y, Lan H, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) increases small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ current in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:3011-3023.
- [22] Chen Q, Gimple RC, Li G, et al. LIM kinase 1 acts as a profibrotic mediator in permanent atrial fibrillation patients with valvular heart disease[J]. *J Biosci*, 2019, 44(1):16.
- [23] Guo J, Jia F, Jiang Y, et al. Potential role of MG53 in the regulation of transforming-growth-factor-beta1-induced atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2):436-443.
- [24] Hao L, Ren M, Rong B, et al. TWEAK/Fn14 mediates atrial-derived HL-1 myocytes hypertrophy via JAK2/STAT3 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9):4344-4353.
- [25] Wang W, Zhu Y, Yi J, et al. Nkx2.5/CARP signaling pathway contributes to the regulation of ion channel remodeling induced by rapid pacing in rat atrial myocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4):3848-3854.
- [26] Trappe K, Thomas D, Bikou O, et al. Suppression of persistent atrial fibrillation by genetic knockdown of caspase 3: pre-clinical pilot study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(2):147-157.
- [27] Kim HO, Lim JE, Kim MJ, et al. GAREM1 regulates the PR interval on electrocardiograms[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(3):297-307.
- [28] Shanguan W, Liang X, Shi W, et al. Identification and characterization of circular RNAs in rapid atrial pacing dog atrial tissue[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1):1-6.
- [29] Zhang Y, Ke X, Liu J, et al. Characterization of circRNA-associated ceRNA networks in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1):638-650.
- [30] Hu M, Wei X, Li M, et al. Circular RNA expression profiles of persistent atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(1):2-10.
- [31] Shen K, Tu T, Yuan Z, et al. DNA methylation dysregulations in valvular atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(9):686-691.
- [32] Jia M, Li ZB, Li L, et al. Role of matrix metalloproteinase7 and apoptosis-associated gene expression levels in the pathogenesis of atrial fibrosis in a Beagle dog model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6967-6973.
- [33] Liu Y, Xu B, Wu N, et al. Association of MMPs and TIMPs with the occurrence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(6):803-813.
- [34] Diao SL, Xu HP, Zhang B, et al. Associations of MMP-2, BAX, and Bcl-2 mRNA and protein expressions with development of atrial fibrillation[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:1497-1507.
- [35] Li W, Li S, Li X, et al. Interleukin-37 elevation in patients with atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(2):66-72.
- [36] Zhang YJ, Ma N, Su F, et al. Increased TRPM6 expression in atrial fibrillation patients contribute to atrial fibrosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(3):486-490.
- [37] Li Y, Song B, Xu C. Effects of Guanfu total base on Bcl-2 and Bax expression and correlation with atrial fibrillation[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2018, 59(5):274-278.
- [38] Wang RP, Wang S, Chen D, et al. mRNA genomics change and significance of important ion channel proteins in patients with atrial fibrillation[J]. *Zhong Hua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(39):3171-3177.
- [39] Zhang P, Shao L, Ma J. Toll-like receptors 2 and 4 predict new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction patients[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1):64-70.

收稿日期:2020-02-10