

新型生物标志物 microRNA 在射血分数保留性心力衰竭中的研究进展

马倩¹ 苟春丽² 刘永铭²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院老年心血管科 甘肃省老年疾病临床医学研究中心, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)已成为心力衰竭的主要类型,目前诊断和治疗仍存在问题,引起临床广泛关注。近年发现 microRNA(miRNA)参与多个 HFpEF 的病理生理过程,有望成为 HFpEF 患者诊断、预后、分层管理和评估个体化治疗反应最具潜力的生物标志物。现对新型生物标志物 miRNA 的生物学特性与 HFpEF 关系,其参与的重要病理生理机制以及应用于临床的价值进行综述,以供基础和临床深入研究参考。

【关键词】微核糖核酸;射血分数保留性心力衰竭;病理生理

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.009

New Biomarker microRNA of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

MA Qian¹, GOU Chunli², LIU Yongming²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Geriatric Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University/Clinical Medical Research Center of Geriatric Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF) has become the main type of heart failure, and there are still problems in diagnosis and treatment. In recent years, it has been found that microRNA(miRNA) is involved in multiple pathophysiological processes of HFpEF and it is expected to become the most potential biomarker for diagnosis, prognosis, stratified management and evaluation of individualized treatment response in patients with HFpEF. In this paper, we will review the relationship between the biological characteristics of new biomarkers miRNA and HFpEF, the important pathophysiological mechanisms involved in the miRNA and its clinical application value, so as to provide reference for basic and clinical in-depth research.

【Key words】microRNA; Heart failure with preserved ejection fraction; Pathophysiology

随着人口老龄化日益加剧,近年疾病谱发生重大变化,心血管疾病跃居威胁老年人寿命及生命质量的首位,心脏功能结构退变日益彰显。心力衰竭(心衰)是一个全球健康问题,其中射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)占心衰的 55% 左右,且逐年增加^[1]。目前 HFpEF 的病理生理机制尚不明确,新观点认为它是由衰老和共病(高血压、糖尿病、肥胖、慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全、心房颤动及贫血等)等多因素驱动下的全身慢性炎症反应、微血管功能障碍及心肌重构引起的综合征^[2]。近年发现多个循环 microRNA(miRNA)在 HFpEF 中升高,有望成为最具潜在价值的生物标志物。现对新型生物标志物 miRNA 的生物学优势及与 HFpEF 相关共病的关系,参与的重要机制以及应用价值进行综述,以期对 HFpEF 患者的诊断和治疗提供新思路。

1 传统生物标志物与 miRNA 的生物学特征

血浆脑钠肽和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是目前诊断心衰和判断预后最广泛的生物标志物,但其在鉴别非急性心衰时准确性较低,且受到多因素影响^[3]。需其他生物标志物来准确识别 HFpEF,研究证实将 miRNA 与 NT-proBNP 结合明显提高了非急性心衰诊断的准确性^[4-5]。

miRNA 是长度为 20~23 个核苷酸序列内源性小非编码 RNA^[6]。细胞核中 miRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录加工后运送到胞质中被切割为成熟 miRNA,调控靶 miRNA 降解和/或翻译抑制及基因表达,参与干细胞分化和细胞信号转导等多个生物学过程。另外,成熟 miRNA 可释放到循环中,以囊泡形式较稳定存在,其序列在进化上相对保守^[2,7]。循环中 miRNA 半衰期长,测定血浆 miRNA 的异常变化有助于某些疾病早

基金项目:甘肃省重点研发计划(20YF8FA079);甘肃省中央引导地方科技发展专项项目(财科[2020]61号)

通信作者:刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

期诊断和鉴别^[7]。大量研究证明 miRNA 在 HFpEF 的特定病理生理过程中发挥作用(表 1)。

表 1 HFpEF 的主要病理生理机制中涉及的 miRNA

病理生理机制	miRNA
炎症	miR-92a、miR-124、miR-127、miR-146a、miR-155、miR-221、miR-223、miR-504
内皮细胞功能障碍	miR-25、miR-29a、miR-92b-3p、miR-126、miR-132、miR-138、miR-195-5p、miR-208a
心肌细胞间质纤维化	miR-1、miR-18、miR-19、miR-21、miR-34a、miR-133、miR-145-3p、miR-151a-5p、miR-891a-3p
舒张功能障碍	miR-22、miR-29、miR-1423p、miR-146a、miR-181c、miR-195、miR-199a、miR-212、miR-214、miR-361

2 miRNA 与 HFpEF 的关系

HFpEF 是衰老和共病参与的临床综合征,miRNA 作为重要调控因子参与 HFpEF 的进展。研究证实,miR-18 和 miR-19 参与转化生长因子- β (TGF- β)信号通路促心肌间质纤维化,调节心肌衰老^[2]。此外,miRNA 参与多个 HFpEF 共病的调控过程。心脏需高能量来维持自身功能和代谢,HFpEF 中心肌能量代谢调节能力受损,而 miRNA 在心肌代谢中发挥作用^[8]。据报道,超过 50% 的 HFpEF 患者超重或肥胖,其中约一半人患糖尿病,可预见 HFpEF 的心脏能量代谢会受影响^[9]。对高血压合并 HFpEF 患者的研究显示,miR-26b、miR-208b 和 miR-499 表现出明显差异^[1]。已证实慢性肾脏疾病诱导左室肥厚型 HFpEF 患者中 miR-212 过度表达,以左室肥厚和舒张功能障碍为特征的 HFpEF 是慢性肾脏疾病的常见并发症^[10]。左心功能障碍疾病(如 HFpEF)导致的肺动脉高压是肺动脉高压最常见的原因,目前 miR-206 被确定为与 HFpEF 相关的肺动脉高压患者的潜在生物标志物^[11]。

3 miRNA 在 HFpEF 中的病理生理机制

3.1 miRNA 参与 HFpEF 性别危险因素调控

HFpEF 的患者多为老年女性,绝经后激素水平改变通过多通路影响 HFpEF 的病理生理过程。雌二醇通过调节 miRNA 使微血管免受炎症反应破坏及抑制间质纤维化,绝经期雌二醇缺乏导致炎症和纤维化,参与 HFpEF 的病理生理过程^[12]。胚胎发育期间,为避免女性 X 染色体基因量失衡,其中一条 X 染色体随机失活,导致特定位点 X 连锁相关 miRNA 表达增强,其在线粒体自噬中充当辅助刺激因子,参与 HFpEF 的相关机制^[13]。据报道,HFpEF 合并糖尿病患者中女性更常见,X 染色体特定位点调控 miRNA 表达增强可激活细胞对高糖的反应性,从而造成微血管炎症^[14]。

3.2 炎症

目前对 HFpEF 的病理生理机制更倾向于一种炎症微血管模式:随着心脏衰老,冠状动脉毛细血管密

度降低激活 TGF- β 信号通路,限制内皮细胞 NO 生物利用度,介导微血管炎症^[15]。已证实 HFpEF 循环中炎症标志物(如肿瘤坏死因子- α 和白介素-6/18 等)升高,包括共病导致的全身炎症状态均有 miRNA 参与^[6]。据报道,HFpEF 患者心肌样本中内皮黏附分子表达上调产生活性氧,降低邻近心肌细胞对 NO 的生物利用度,导致肌联蛋白低磷酸化增加心肌细胞张力,使心脏硬度增加,miRNA 通过调节肌联蛋白表达,参与 HFpEF 的病理生理过程^[16]。

3.3 内皮细胞功能障碍和心肌细胞纤维化

心脏细胞外基质中成纤维细胞数量最多。HFpEF 的微血管炎症过程,单核细胞系统释放 TGF- β 促进成纤维细胞分化为胶原。TGF- β 介导肌成纤维细胞转化以及基质金属蛋白酶(MMPs)的转录抑制,使蛋白合成和水解平衡向基质胶原转变,是心肌间质纤维化的主要调控因子^[17]。研究显示,TGF- β /Smad 信号通路诱导生成丰富的 miRNA,其中 miR-21 在 HFpEF 患者心脏富集,通过 Smad2/3 正向调节 TGF- β 通路。实验证实,在体内抑制 miR-21 可防止压力超负荷引起的心肌间质纤维化和心功能不全的发生^[17-18]。经证实外源性 miR-1 可改善心肌细胞肥大、纤维化和凋亡^[19]。可见,全身炎症背景下,miRNA 协同表达形成一个转录后调控网络,导致微循环内皮细胞功能障碍,进而导致心肌细胞纤维化。

3.4 舒张功能受损

在心肌兴奋收缩偶联中,心肌细胞质内钙释放和再摄取受到复杂调控,与舒张功能密切相关。NO 依赖的环-磷酸鸟苷在降低肌丝钙敏感性和促进肌肉松弛方面发挥作用^[8]。HFpEF 患者主要表现为舒张功能障碍,由于 NO 下游的环-磷酸鸟苷水平较低,导致磷酸化受损,肌浆网钙再摄取延迟,导致心肌细胞早期松弛延迟。肌肉特异 miR-1 转录后调节钙调节蛋白,同时负向调节基因 Mef2a 和 Gata4 的表达,它们作为关键基因介导钙调节^[20]。在去甲肾上腺素刺激下,心肌细胞中 miR-22 表达上调,从而调节肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶转运活性及钙再摄取^[21]。心肌细胞松弛是耗能过程,心肌能量不足可导致舒张功能受损,许多研究显示 miRNA 参与心肌能量调节的多个环节,miR-29 通过 PGC-1 α 调节轴影响心肌能量代谢^[4]。

4 miRNA 对 HFpEF 的价值

HFpEF 的诊断通常需复杂的心脏功能结构检查,现有的生物标志物、超声心动图和临床参数不足以识别 HFpEF 患者及评估治疗反应。miRNA 参与微血管病理生理过程,可作为微血管功能障碍的辅助诊断工具,用于 HFpEF 高危人群筛查^[22-23]。大量研究表明循环中 miRNA 是识别 HFpEF 患者的潜在生物标志物,作为 NT-proBNP 补充,有助于早期准确诊断心衰

型,改善预后。Wong 等^[24]对正常人群和 HFpEF 患者全血和相应血浆样本进行 miRNA 分析发现特定 miRNA(miR-125a-5p,miR-190a 和 miR-638)可作为区分 HFpEF 和射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)的潜在生物标志物。Watson 等^[25]的研究使用定量 miRNA 阵列实验,根据 HFpEF 和 HFrEF 中 miRNA 差异表达,证实特定 miRNA 可用于区分 HFpEF 和 HFrEF。临床实践中射血分数可随病情进展或治疗改变,不同心力衰竭亚型之间存在着转换,表明不同病理生理机制可能在心衰亚型中起作用,而 HFpEF 和 HFrEF 转换的分子机制仍不明确,进一步研究不同的 miRNA 在不同亚型之间的改变,将有助于阐明 HFpEF 和 HFrEF 转换的分子机制。目前,HFpEF 的动物实验显示,miRNA 作为血管生成诱导剂或纤维化修饰物(如 miR-21)可能成为治疗新途径^[26]。基于以上特异性 miRNA 通路分析的研究,证实 miRNA 水平差异可能与 HFpEF 过程中几条潜在途径有关,有助于探索个性化治疗潜在靶点^[27]。

5 结语

目前对于 HFpEF 尚无有效治疗方案,由于复杂的病理生理机制,单一通路、单一疗法很难取得可喜疗效,未来治疗方向可能是多通路、个性化综合治疗方案。无论对病因的控制,还是对病理生理的干预,均需更可靠的临床证据。目前对 miRNA 研究显示其有望成为 HFpEF 患者诊断、预后、分层管理和评估个体化治疗反应的潜在生物标志物。但对于 miRNA 的研究仍存在问题尚待解决,需多中心、大规模的临床试验及分析支持。总之,miRNA 作为 HFpEF 的一种新型生物标志物,具有较好的临床前景。

参考文献

- Marketou ME, Kontaraki JE, Maragkoudakis S, et al. MicroRNAs in peripheral mononuclear cells as potential biomarkers in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(6): 651-657.
- Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(4): 890-909.
- Zhang L, Xu RL, Liu SX, et al. Diagnostic value of circulating microRNA-19b in heart failure[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(11): e13308.
- Caravia XM, Fanjul V, Oliver E, et al. The microRNA-29/PGC1 α regulatory axis is critical for metabolic control of cardiac function[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(10): e2006247.
- Li DM, Li BX, Yang LJ, et al. Diagnostic value of circulating microRNA-208a in differentiation of preserved from reduced ejection fraction heart failure[J]. *Heart Lung*, 2021, 50(1): 71-74.
- Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 97-107.
- Chen YT, Wong LL, Liew OW, et al. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): the diagnostic value of circulating microRNAs[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1651.
- Rech M, Barandiarán Aizpurua A, van Empel V, et al. Pathophysiological understanding of HFpEF: microRNAs as part of the puzzle[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(6): 782-793.
- Lindman BR. The diabetic heart failure with preserved ejection fraction phenotype: is it real and is it worth targeting therapeutically? [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 736-740.
- Sárközy M, Gáspár R, Zvara Á, et al. Chronic kidney disease induces left ventricular overexpression of the pro-hypertrophic microRNA-212[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1302.
- Todd N, Lai YC. Current understanding of circulating biomarkers in pulmonary hypertension due to left heart disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 570016.
- Ueda K, Lu Q, Baur W, et al. Rapid estrogen receptor signaling mediates estrogen-induced inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1837-1843.
- Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 444-453.
- Florijn BW, Bijkerk R, van der Veer EP, et al. Gender and cardiovascular disease: are sex-biased microRNA networks a driving force behind heart failure with preserved ejection fraction in women? [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2): 210-225.
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271.
- Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 638.
- Dong S, Ma W, Hao B, et al. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating *Bel-2*[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 565-574.
- Ben-Nun D, Buja LM, Fuentes F. Prevention of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): reexamining microRNA-21 inhibition in the era of oligonucleotide-based therapeutics[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 49: 107243.
- Nabeebaccus A, Zheng S, Shah AM. Heart failure-potential new targets for therapy[J]. *Br Med Bull*, 2016, 119(1): 99-110.
- Ikeda S, He A, Kong SW, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and *Mef2a* genes 1[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2193-2204.
- Gurha P, Abreu-Goodger C, Wang T, et al. Targeted deletion of microRNA-22 promotes stress-induced cardiac dilation and contractile dysfunction [J]. *Circulation*, 2012, 125(22): 2751-2761.
- Chen F, Yang J, Li Y, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2018, 59(4): 209-214.
- Wong LL, Zou R, Zhou L, et al. Combining circulating microRNA and NT-proBNP to detect and categorize heart failure subtypes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11): 1300-1313.
- Wong LL, Armugam A, Sepramaniam S, et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(4): 393-404.
- Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(4): 405-415.
- Tschöpe C, Birner C, Böhm M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: expert opinion on the behalf of the Nucleus of the "Heart Failure Working Group" of the German Society of Cardiology (DKG) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(1): 1-19.
- Schmitter D, Voors AA, van der Harst P. HFpEF vs. HFrEF: can microRNAs advance the diagnosis? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(4): 351-354.

收稿日期: 2021-05-11