

miRNA 与心房颤动关系的最新进展

刘惠娟 穆耶赛尔·麦麦提明 冯艳

(新疆维吾尔自治区人民医院心电学科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】微小核糖核酸(miRNA)是一类内生的长度为19~24个核苷酸的单链非编码RNA。它通过调节靶目标信使核糖核酸(mRNA)的降解和翻译,指导RNA诱导沉默复合体调节靶基因表达,在细胞生理过程中发挥重要作用,是转录后水平调控基因表达的重要分子。目前miRNA与心血管疾病之间的关系在国内外也成为研究的热点,现选取相关miRNA与心血管疾病中心房颤动的电重构与结构重构之间的关系做一综述。

【关键词】微小核糖核酸;心房颤动;电重构;结构重构

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.008

Relationship Between miRNA and Atrial Fibrillation

LIU Huijuan, Muyaier · Maimaitiming, FENG Yan

(Department of Electrocardiography, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, Xinjiang, China)

【Abstract】 Picoribonucleic acid (referred to as miRNA) is a class of endogenous small RNA about 19 to 24, belong to single chain non-coding RNA. It regulates the degradation and translation of target mRNA, guiding RNA induces silencing complexes to regulate target gene expression. It plays an important role in cell physiological processes and is an important molecule regulating gene expression at the post-transcriptional level. At present, the relationship between miRNA and cardiovascular disease has become a research hot spot at home and abroad. In this paper, we reviewed the relationship between related miRNA and electrical and structural remodeling in atrial fibrillation in cardiovascular disease.

【Key words】 MicroRNA; Atrial fibrillation; Electrical remodeling; Structural remodeling

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)可调节人类约1/3的基因,每个miRNA可有多靶基因,也可几个miRNA的组合来精细调控某个基因的表达。第一个被确认的miRNA是Lee等^[1]在线虫中发现的lin-4, Reinhart等^[2]在线虫中发现了第二个miRNA let-7,自此人们将关注点转移到miRNA上。由于miRNA可使用不同的信号通路调节多个基因,它在心血管疾病中具有作为新型治疗剂的巨大潜力^[3]。这可能与影响信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)稳定性来调控蛋白质翻译并调控心肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞等功能有关^[4-5]。目前电重构、结构重构导致心房颤动(atrial fibrillation, Af)的发生较多见,笔者将选取与Af关系密切的miRNA与Af的心房重构间的关系做一综述,希望能为Af的预防及治疗提供新的方向。

1 Af的发病机制及流行病学特点

1.1 Af的发病机制

Af的发病目前被认为与触发和维持机制有关。触发机制包括:自主神经系统的失衡、炎症、氧化应激、快速性心律失常的发生和肺静脉内存在某些异常局灶电位等^[6-8],还可能与“多子波及转子”假说、传导速度(局灶驱动伴颤动样传导)和心房内部结构异常等有关。维持机制体现在初始波传导至重构异常的心肌上时被分解成多个小波以颤动波的形式继续传导,进而持续了Af的发生^[9-10]。Af的发病机制在未来仍需继续探讨。

1.2 Af的流行病学特点

Af多见于冠心病、风湿性心脏病二尖瓣狭窄、心肌病等器质性心脏病患者中。Shi等^[11]研究了2020—2021年中国Af的状况,发现中国成年人Af患病率为1.6%,在2010年,全球Af的患者数约为

基金项目:自治区科技援疆项目计划(指令性)项目(2021E02051)

通信作者:冯艳, E-mail:24243533@qq.com

33 500 万,之后全球每年新增病例接近 500 万例;70 岁男性的患病率是 60 岁的 2 倍,50 岁的 5 倍以上。学者还认为 Af 的发生存在区域差异性,在发达国家患病率更高^[12]。在并发症方面,约 1/3 脑卒中是由 Af 所致,同样 1/3 左右 Af 伴随左心室功能不全,Af 也能导致认知功能的下降及血管性痴呆的发生^[13-14]。综上所述,Af 发病率高,且能引起多种并发症,是中国较重的公共卫生负担^[15]。

2 miRNA 与 Af 之间的关系

2.1 miRNA 与心房电重构

2.1.1 miRNA-1

miRNA-1 在成人的心脏及肌肉中表达具有优势^[16]。Girmatsion 等^[17]研究 Af 左心房内 miRNA-1 和内向整流钾通道(Kir2)亚单位表达变化与钾外流通道(I_{K1})变化的关系,发现左心房细胞的 I_{K1} 密度增加,同时 Kir2.1 蛋白表达相应增加,而 miRNA-1 表达被抑制,Af 的发生可能与 miRNA-1 下调和 I_{K1} 上调介导 Af 发生电重构有关。Li 等^[18]得出的结论与他们一致,不同的是 miRNA-1 通过参与超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel,HCN)来进行调控,发现 HCN2 与 HCN4 在老龄 Af 患者中表达水平升高更多。Jia 等^[19]研究 miRNA-1 在心房起搏兔模型中的表达及钾离子通道蛋白(KCNE)含量中发现 KCNE1 和 KCNE2 为 miRNA-1 的靶基因,miRNA-1 通过作用靶基因来调节 KCNE,从而影响钾离子通道电流,缩短动作电位时程(action potential duration,APD),这提示可能与早期心房电重构有关。以上可知 miRNA-1 通过多种电离子通道介导 Af 电重构的发生。

2.1.2 miRNA-208b

miRNA-208b 在 Af 中可作为一种新型生物标志物^[20]。Cañón 等^[21]研究慢性 Af 与 miRNA-208 的关系发现,miRNA-208a 和 miRNA-208b 水平升高,且升高时会破坏小鼠心房肌细胞内钙的处理,其表达与 L 型钙电流密度呈负相关,通过调节心肌细胞中钙离子平衡,影响离子水平,间接对慢性 Af 电重构产生影响。

2.1.3 miRNA-26

Du 等^[22]研究长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA) TCONS-00106987 通过 miRNA-26 调节内向整流钾通道(KCNJ2),发现在 Af 中 TCONS-00106987 水平升高,KCNJ2 是 miRNA-26 的靶基因,二者通过内源性竞争诱导靶基因的转录,使 I_{K1} 增加,TCONS-00106987 的表达与 miRNA-26 水平有负相关性。Luo 等^[23]的观点与他们相符,在 Af 中 miRNA-26

是下调的,而下调的同时伴随着 I_{K1} /Kir2.1 蛋白上调,miRNA-26 表达增多时 KCNJ2/Kir2.1 的表达降低。miRNA-26 控制着其靶基因 KCNJ2 的表达,它的降低使 Kir2.1 增加,缩短心房有效不应期。这些均提示 miRNA-26 在 Af 中通过增加 Kir2.1 促进钾离子外流,缩短 APD,与诱发 Af 电重构有关。

2.1.4 miRNA-328

Lu 等^[24]发现在动物与人左心房 Af 中 miRNA-328 水平分别升高了 3.9 倍和 3.5 倍,表明造成 miRNA-328 升高的原因是通过调节 L 型钙离子水平参与电重构而增加 Af 的易感性。王玺^[25]发现阵发性 Af、持续性 Af 及永久性 Af 中的 miRNA-328 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),在永久性 Af 中水平最高,且随年龄的增加表达增加,这与 Biliczki 等^[26]的研究相似,miRNA-328 水平升高与年龄变化存在依赖性。他们还发现在心房 Af 中 CACNA1C 和 CACNA2B 表达降低, I_{K1} 、Kir2.1、miRNA-328 表达增加,在双心房中有着类似的电子通道水平变化过程。Li 等^[27]研究兔 Af 的 lncRNA 中的 TCONS_00075467 和 miRNA-328 与 Af 关系发现,TCONS_00075467 可降低 L 型钙电流,缩短 APD 和心房有效不应期,miRNA-328 的表达与 TCONS_00075467 呈负相关。以上均说明 miRNA-328 对 Af 大部分是通过直接或间接改变离子通道水平影响心房的电重构来实现的。

2.1.5 miRNA-34a

Xiao 等^[28]利用综合生物信息学发现,对持续性 Af 有影响的 miRNA 为 miRNA-34a-5p,其可能通过钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子信号通路靶向调节 Af。Zhu 等^[29]发现锚蛋白-B(ankyrin-B, Ank-B)为 miRNA-34a 的预测靶基因,它对 Af 的效应是通过介导 Ank-B 表达来实现的。在 Af 中 Ank-B 与 miRNA-34a 的表达呈反比关系,这提示可能与 miRNA-34a 抑制 Ank-B 的表达有关,miRNA-34a 通过调控 Ank-B 的表达直接影响钙离子在细胞内外的水平,使钙离子内流减少,动作电位水平降低,这些提示 miRNA-34a 参与 Af 的电重构与通过调节信号通路和离子水平有关。

2.1.6 miRNA-499

研究^[30]表明,miRNA-499 水平在永久性 Af 中升高了 2.33 倍,是属于变化较大的 miRNA 之一。小电导钙激活钾通道 3(small conductance calcium activates potassium channels 3,SK3)被证实在 Af 中,当 miRNA-499 上调,SK3 的表达降低了 46%,而钙离子激活钾离子通道蛋白基因 3(KCNN3)参与编码 SK3。Ling 等^[30]研究发现 miRNA-499 可与 KCNN3 的 3' UTR 结合,导

致 SK3 的表达降低,这种机制可能与 SK3 mRNA 降解增加有关,L 型钙通道是与 Af 发生的关联电通道,而 CACNB2 是其重要亚基。而 Ling 等^[31]时隔数年后发现,在 Af 中 miRNA-499 的上调可导致 CACNB2 基因的下调,CACNB2 可作为 miRNA-499 调控的靶点,miRNA-499 在 Af 的上调可能与调控 CACNB2 来促进离子通道变化有关。在 Af 中 miRNA-499 可通过抑制翻译过程来降低 CACNB2 的表达,从而在离子水平上介导 Af 的电重构。既往有研究^[32]表明,CACNB2 发生突变可造成猝死综合征及 Brugada 综合征,这也更加证实了 CACNB2 与心脏电生理的作用。

2.1.7 miRNA-155

冯桂荣等^[33]发现编码 SK3 的 KCNN3 基因是 miRNA-155 调控的靶基因之一,在慢性 Af 右心房中 miRNA-155 表达升高,与 SK3 表达有着负相关作用。SK3 在心肌细胞中表达丰富,并参与心肌动作电位的复极过程,当 SK3 升高时,心房 APD 相应缩短,有利于形成折返进而诱发 Af。Wang 等^[34]研究表明,抑制 miRNA-155 来减弱 Af 的发生是通过靶基因 CACNA1C 来发挥作用,发现 CACNA1C 为 L 型钙通道的亚基,同时也是 miRNA-155 的靶基因,在 Af 中 miRNA-155 表达上升,而 CACNA1C 降低,机制可能与在 miRNA-155 水平增高的时候 APD 缩短和 L 型钙离子内流降低有关。这些都表明 miRNA-155 通过调控靶基因及离子通道的亚基来参与 Af 的电重构过程,miRNA-155 的下调可一定程度降低 Af 的电重构。综上,miRNA 与 Af 的电重构机制见表 1。

表 1 miRNA 与 Af 的电重构

| 名称 | miRNA 与 Af 的电重构机制简述 |
|------------|--|
| miRNA-1 | 调节 Kir2.1 及 KCNE 的表达 |
| miRNA-208b | 调节心肌细胞中钙离子平衡 |
| miRNA-26 | 控制靶基因 KCNJ2 的表达,反馈调节 Kir2.1 水平 |
| miRNA-328 | 改变 L 型钙离子和 CACNA1C、CACNA2B 水平 |
| miRNA-34a | 通过钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子信号通路调控 Ank-B 的表达 |
| miRNA-499 | 调控心房组织中 SK3 的通道表达,抑制翻译过程来降低 CACNB2 的表达 |
| miRNA-155 | 缩短 APD 和降低 L 型钙离子内流 |

2.2 miRNA 与心房结构重构

2.2.1 miRNA-21

miRNA-21 在心肌细胞、心肌成纤维细胞和内皮细胞等中均有表达,尤其是心肌成纤维细胞。王咏春等^[35]通过探讨 miRNA-21 在 Af 中的作用发现,miRNA-21 与 Af 心房结构重构关系密切,它通过直接或间接调控转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad、PI3K/Akt、MAPK/ERK、

JAK/ATAT 等多条信号通路参与调控心房纤维化发生来介导心房结构重构。朱瓦力等^[36]研究表明,miRNA-21 造成心肌纤维化与基质金属蛋白酶-2 表达上调有关,同时 miRNA-21 表达水平与左心房内径(left atrial diameter, LAD)呈正相关,当 LAD 增加时,miRNA-21 表达增加。Chen 等^[37]探讨 miRNA-21 与心房纤维化及 Af 的关系也得出同样结论,证实当 LAD 增大时循环中 miRNA-21 水平升高,miRNA-21 水平的升高促进心房纤维化的进程。miRNA-21 也可通过抑制细胞外信号调节酶 (SPRY1) 来促进纤维化,当 miRNA-21 上调时,SPRY1 的表达降低。综上可知,miRNA-21 可通过多种通路及相关酶的表达促进心房纤维化的发生从而诱导心房结构重构,加速 Af 的发展,未来仍需继续研究相关通路的机制。

2.2.2 miRNA-200a

吴双^[38]通过体外细胞试验探讨 miRNA-200a 在心肌纤维化所发挥的作用,发现转化生长因子 β II 型受体 (transforming growth factor beta receptor II, Tgfr2) 和内皮素 A 型受体 (endothelin receptor type A, EDNRA) 是 miRNA-200a 的靶基因。当 miRNA-200a 水平升高时,Tgfr2 和 EDNRA 表达降低,当 miRNA-200a 水平降低时,解除了对 Tgfr2 和 EDNRA 的抑制作用,促进了小鼠心肌成纤维化及胶原蛋白的合成,加重纤维化的进展,进而参与 Af 心房的结构重构过程。施鹏^[39]通过研究 miRNA-200a 调控心肌成纤维细胞活化增殖的机制,发现沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是 miRNA-200a 的靶基因之一,当模型制作成功后,miRNA-200a 水平降低,而 SIRT1 及 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α -SMA) 表达升高,同样二者具有负相关联系。miRNA-200a 水平升高可抑制心肌纤维化的进展,这与吴双^[38]的研究结果一致,或许未来 miRNA-200a 可作为治疗心肌纤维化的新靶点,为 Af 的治疗提供新思路。

2.2.3 miRNA-101

何艳^[40]研究发现连接蛋白 43 (connexin 43, CX43) 是 miRNA-101 的一个调控点,以 Af 右心房组织为例,采用聚合酶链反应法测定 miRNA-101、CX43 mRNA 表达水平,发现 Af 中心房肌超微结构及形态学发生明显的变化,而 miRNA-101 表达降低,并在间质纤维中发现,提示它可能参与了 Af 的纤维化过程,但研究发现 miRNA-101 与 CX43 表达水平无负相关性,这说明了 miRNA-101 并非通过调控 CX43 水平来介导 Af 的纤维化过程,可能通过其他靶基因参与心房纤维化过程。miRNA-101a-3p 为 miRNA-101 的家族成员,Zhu 等^[41]研究发现在大鼠 Af 中 miRNA-101a-3p 表达

降低,组蛋白赖氨酸甲基转移酶(EZH2)是它的调控蛋白,EZH2 水平在大鼠 Af 表达升高,当 miRNA-101a-3p 过表达后,可降低 EZH2 的表达,也会降低 TGF- β 1、纤连蛋白、 α -SMA 等蛋白的表达,从而减缓心房纤维化。综上,在 Af 中,miRNA-101 及其相关家族成员表达降低,这提示与改变 Af 的心肌纤维化及增加相关靶基因调控蛋白的表达从而促进 Af 的结构重构有关。

2.2.4 miRNA-29

miRNA-29a 是属于 miRNA-29 的家族成员。朱丹等^[42]研究 miRNA-29a 与 Af 模型大鼠心房肌细胞凋亡的机制,用乙酰胆碱-氯化钙(ACH-CaCl₂)混合液注射大鼠来构建 Af 模型,发现当 miRNA-29a 水平抑制时,c-Jun 氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase,JNK)水平被抑制,检测细胞活性发现,抗凋亡相关蛋白中的 Bcl-2 水平升高,而凋亡相关蛋白 Bax 水平下降,差异有统计学意义。当抑制 JNK 通路水平时,细胞凋亡的过程可被延缓,说明 JNK 信号通路在心肌细胞凋亡中有重要作用,这也间接说明了 miRNA-29a 通过调控 JNK 信号通路来介导 Af 心房结构重构。miRNA-29b-3p 也是 miRNA-29 的家族成员。Lv 等^[43]研究发现,在 Af 中 miRNA-29b-3p 水平是降低的,血小板源性生长因子-B(platelet-derived growth factor-B,PDGF-B)通路是 miRNA-29b-3p 的调控靶通路,miRNA-29b-3p 的过表达可降低 PDGF-B 的表达水平,此时可抑制心房纤维化,延缓 Af 的发生。可推测 miRNA-29b-3p 通过调节靶基因 PDGF-B 水平来介导心房结构重构。miRNA-29a 与 miRNA-29b-3p 在 Af 的表达分别是升高和降低,这说明它们分别通过调节不同靶通路及靶基因的表达来改变心肌细胞的凋亡和纤维化的进程,未来需继续探讨其与 Af 的关系。

2.2.5 miRNA-132

目前国内外关于 miRNA-132 与 Af 的研究较少。Qiao 等^[44]研究 miRNA-132 能否通过调节结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF),从而在 Af 中发挥抗纤维化作用。研究对象为犬左心房和患者右心耳组织,用逆转录-定量聚合酶链反应测量 miRNA-132 和 CTGF 的表达,发现 miRNA-132 表达降低,CTGF 表达升高,实验表明 miRNA-132 可能与 CTGF 部分结合来抑制 CTGF 的表达,CTGF 与心肌纤维化关系密切,在 Af 中,miRNA-132 通过抑制 CTGF 的表达抑制心肌纤维化的进展,延缓了心房结构重构的发生,提示 miRNA-132 可能参与了 Af 的结构重构。这也是首次发现二者之间的关系,未来仍需继续探讨。

2.2.6 miRNA-133

Cheng 等^[45]表明锌指同源盒 3 基因(zinc finger homebox 3,ZFH3)的功能变化与 Af 风险增加相关,该研究团队发现,在模型中敲除 ZFH3(zinc finger homebox 3 knock delete,ZFH3 KD)后 miRNA-133a 和 miRNA-133b 表达下降,而同时作为 miRNA-133 的靶信号 Wnt/钙和成纤维细胞生长因子受体 1 信号等水平升高,在 ZFH3 KD 细胞中转染 miRNA-133a/b 模拟物后,miRNA-133a/b 水平升高,其靶信号受到抑制,延缓心肌纤维化的发生。Li 等^[46]研究 miRNA-133 在犬慢性 Af 中的表达发现 miRNA-133 的表达降低与 Cheng 等^[45]的结论一致,Af 组采用 Northern 印迹分析确定 miRNA-133,在心房中可观察到心房心肌纤维化及慢性炎症增加,而此时 miRNA-133 水平降低,可间接提示 miRNA-133 水平与 Af 中心房纤维化水平变化有关。Shan 等^[47]发现 miRNA-133 的下调促进以尼古丁方式诱导的犬心房重构,发现 TGF- β 1 和 TGF- β 3 是 miRNA-133 抑制的靶点,犬心房纤维化的发生与下调 miRNA-133 的表达有关。这提示了在 Af 中 miRNA-133 通过调控自身相关靶信号及相关生长因子改变心肌纤维化的发生,从而介导了心房结构的重构。综上,miRNA 与 Af 的结构重构机制见表 2。

表 2 miRNA 与 Af 的结构重构

| 名称 | miRNA 与 Af 的结构重构机制简述 |
|------------|---|
| miRNA-21 | 直接或间接调控 TGF- β 1/Smad、PI3K/Akt、MAPK/ERK、JAK/ATAT 等多条信号通路 |
| miRNA-200a | 对靶基因 Tgfb2 和 EDNR 的负向调节,促进纤维化的形成 |
| miRNA-101 | 降低 CX43 和 EZH2 的表达,也会降低 TGF- β 1、纤连蛋白和 α -SMA 等蛋白的表达 |
| miRNA-29 | 正向调控 JNK 信号通路及负向调节靶基因 PDGF-B 水平 |
| miRNA-132 | 抑制 CTGF 的表达,抑制心肌纤维化的进展 |
| miRNA-133 | ZFH3 KD 调节靶信号 Wnt/钙和成纤维细胞生长因子受体 1 信号及 miRNA-133 的降低促进了心肌纤维化 |

3 总结

目前关于 miRNA 与 Af 的关系多以动物实验为基础进行探讨,笔者选取了部分典型的 miRNA 探讨与 Af 的心房电重构及结构重构的关系,综上可知 miRNA 与 Af 联系紧密,机制多通过靶基因或相关通路来发挥作用,这也为以后研究大动物及更多人体临床试验奠定了理论基础。miRNA 从内在发病机制到外在临床表现及治疗方式都与 Af 息息相关,在 Af 的治疗上有着广泛的应用前景。未来应借助它的稳定性好、易保存等优势及现有的医学技术去深入探讨,研究出创新型治疗方法来造福 Af 患者。而在此研究过程中,

miRNA 本身的成本问题及检测方法选择问题还有待解决。

参考文献

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V, et al. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75 (5): 843-854.
- [2] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403 (6772): 901-906.
- [3] Varzideh F, Kansakar U, Donkor K, et al. Cardiac remodeling after myocardial infarction; functional contribution of microRNAs to inflammation and fibrosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 863238.
- [4] 沐嘉馨, 林利. 微小 RNA——心血管疾病的新兴要素 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49 (8): 9-13.
- [5] Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26 (5): 865-874.
- [6] Hu F, Zheng L, Liu S, et al. Avoidance of vagal response during circumferential pulmonary vein isolation; effect of initiating isolation from right anterior ganglionated plexi [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12 (12): e007811.
- [7] Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: a target for modulation of atrial fibrillation [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (6): 644-652.
- [8] Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (10): 659-666.
- [9] Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54 (2): 204-216.
- [10] Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart [J]. *Circulation*, 2000, 101 (2): 194-199.
- [11] Shi S, Tang Y, Zhao Q, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439.
- [12] Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China [J]. *J Epidemiol*, 2008, 18 (5): 209-216.
- [13] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study [J]. *Circulation*, 2014, 129 (8): 837-847.
- [14] 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 (38): 2893-2962.
- [15] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19 (3): 162-173.
- [16] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulate muscle-specific microRNA that targets *Hand2* during cardiogenesis [J]. *Nature*, 2005, 436 (7048): 214-220.
- [17] Girmatsion Z, Biliczki P, Bonauer A, et al. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6 (12): 1802-1809.
- [18] Li YD, Hong YF, Yusufuaji Y, et al. Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (3): 3243-3248.
- [19] Jia X, Zheng 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.
- [20] Paul A, Pai PG, Ariyannur PS, et al. Diagnostic accuracy of microRNA 208b level with respect to different types of atrial fibrillation [J]. *Indian Heart J*, 2021, 73 (4): 506-510.
- [21] Cañón S, Caballero R, Herraiz-Martínez A, et al. miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes; implications in human chronic atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 162-173.
- [22] Du J, Li Z, Wang X, et al. Long noncoding RNA TCONS-00106987 promotes atrial electrical remodeling during atrial fibrillation by sponging miR-26 to regulate *KCNJ2* [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (21): 12777-12788.
- [23] Luo X, Pan Z, Shan H, et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (5): 1939-1951.
- [24] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2010, 122 (23): 2378-2387.
- [25] 王玺. 血浆 miRNA-328 在心房颤动中的表达水平及其临床意义 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013: 1-63.
- [26] Biliczki P, Boon RA, Girmatsion Z, et al. Age-related regulation and region-specific distribution of ion channel subunits promoting atrial fibrillation in human left and right atria [J]. *Europace*, 2019, 21 (8): 1261-1269.
- [27] 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.
- [28] Xiao S, Zhou Y, Liu A, et al. Uncovering potential novel biomarkers and immune infiltration characteristics in persistent atrial fibrillation using integrated bioinformatics analysis [J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18 (4): 4696-4712.
- [29] 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.
- [30] Ling TY, Wang XL, Chai Q, et al. Regulation of the SK3 channel by microRNA-499—Potential role in atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10 (7): 1001-1009.
- [31] Ling TY, Wang XL, Chai Q, et al. Regulation of cardiac *CACNB2* by microRNA-499; potential role in atrial fibrillation [J]. *BBA Clin*, 2017, 7: 78-84.
- [32] Cordeiro JM, Marieb M, Pfeiffer R, et al. Accelerated inactivation of the L-type calcium current due to a mutation in *CACNB2b* underlies Brugada syndrome [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46 (5): 695-703.
- [33] 冯桂荣, 钟国强, 蒋智渊, 等. microRNA-155 在慢性心房颤动心房 3 型小电导钙激活钾通道重构中的作用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33 (7): 662-666.
- [34] Wang J, Ye Q, Bai S, et al. Inhibiting microRNA-155 attenuates atrial fibrillation by targeting *CACNA1C* [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 155: 58-65.
- [35] 王咏春, 刘芳, 张续腾, 等. miR-21 在心房颤动中的作用研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (18): 3669-3773.
- [36] 朱瓦力, 伍伟锋. 心房颤动患者心房组织中微小 RNA-21 和金属基质蛋白酶-2 表达水平改变及意义 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2011, 15 (2): 132-135.
- [37] Chen H, Zhang F, Zhang YL, et al. Relationship between circulating miRNA-21, atrial fibrosis, and atrial fibrillation in patients with atrial enlargement [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (12): 12742-12749.

- clinical trial for pharmacological activation of BCAA catabolism in patients with type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3508.
- [43] White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6):1281-1293. e7.
- [44] Ye Z, Wang S, Zhang C, et al. Coordinated modulation of energy metabolism and inflammation by branched-chain amino acids and fatty acids [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:617.
- [45] D'Antona G, Ragni M, Cardile A, et al. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(4):362-372.
- [46] Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, et al. Hypertension genetics past, present and future applications[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(6):1130-1152.
- [47] Yang R, Dong J, Zhao H, et al. Association of branched-chain amino acids with carotid intima-media thickness and coronary artery disease risk factors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99598.
- [48] Siomkajlo M, Rybka J, Mierzczała-Pasierb M, et al. Specific plasma amino acid disturbances associated with metabolic syndrome[J]. *Endocrine*, 2017, 58(3):553-562.
- [49] Mahbub MH, Yamaguchi N, Hase R, et al. Plasma branched-chain and aromatic amino acids in relation to hypertension[J]. 2020, 12(12):3791.
- [50] Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M, et al. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104:165-177.
- [51] Zhenyukh O, González-Amor M, Rodrigues-Diez RR, et al. Branched-chain amino acids promote endothelial dysfunction through increased reactive oxygen species generation and inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10):4948-4962.

收稿日期:2022-08-09

(上接第 325 页)

- [38] 吴双. MicroRNA-200a 在心脏纤维化的调控机制及血浆大内皮素-1 对心房颤动患者预后的影响[D]. 北京:协和医学院, 2019:1-107.
- [39] 施鹏. MicroRNA-200a 调控心肌成纤维细胞增殖活化的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2017:1-59.
- [40] 何艳. MicroRNA-101 在心房颤动心房重构中的作用研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2013:1-71.
- [41] Zhu J, Zhu N, Xu J. miR-101a-3p overexpression prevents acetylcholine-CaCl₂-induced atrial fibrillation in rats via reduction of atrial tissue fibrosis, involving inhibition of EZH2[J]. *J Mol Med Rep*, 2021, 24(4):740.
- [42] 朱丹, 杨良瑞, 应佐华. MicroRNA-29a 调控心房颤动模型大鼠心房肌细胞凋亡的机制研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(3):302-305.
- [43] Lv X, Lu P, Hu Y, et al. Overexpression of miR-29b-3p inhibits atrial remodeling in rats by targeting PDGF-B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3763529.
- [44] Qiao G, Xia D, Cheng Z, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4143-4150.
- [45] Cheng WL, Kao YH, Chao TF, et al. MicroRNA-133 suppresses ZFX3-dependent atrial remodelling and arrhythmia[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(3):e13322.
- [46] Li H, Li S, Yu B, et al. Expression of miR-133 and miR-30 in chronic atrial fibrillation in canines[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(6):1457-1460.
- [47] Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3):465-472.

收稿日期:2022-07-19