

## miR-21 在心肌缺血损伤相关信号通路中的作用

王昕瑜<sup>1</sup> 张婷婷<sup>1</sup> 邢邯英<sup>2</sup> 王忠丽<sup>3</sup> 郭艺芳<sup>1</sup>

(1. 河北省人民医院老年心血管内科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北省人民医院临研中心, 河北 石家庄 050051; 3. 河北省人民医院体检中心, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】** 微 RNA 是一种小的非编码 RNA, 能通过识别同源序列和干扰转录翻译等过程, 调控其靶基因所在的信号传导通路, 从而影响心血管疾病的发生发展。微 RNA-21 (miR-21) 是最早发现的哺乳动物微 RNA 之一, 且在心脏组织中高表达, 尤其是在心肌成纤维细胞中表达最高, 因此 miR-21 的稳态对心血管疾病尤为重要。现以心肌梗死、心力衰竭和心肌缺血再灌注损伤为切入点, 对 miR-21 的作用及其机制进行综述, 并进一步探讨 miR-21 作为心血管疾病的生物标志物和治疗靶点的可行性。

**【关键词】** 微 RNA-21; 心肌梗死; 心肌缺血再灌注损伤; 心力衰竭

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.009

## Effect of miR-21 in Signaling Pathway Associated with Myocardial Ischemia Injury

WANG Xinyu<sup>1</sup>, ZHANG Tingting<sup>1</sup>, XING Hanying<sup>2</sup>, WANG Zhongli<sup>3</sup>, GUO Yifang<sup>1</sup>

(1. Department of Geriatric Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 2. Clinical Research Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 3. Department of Physical Examination Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**【Abstract】** MicroRNA (miRNA) is small non-coding RNA that can regulate the signaling pathway of target genes by recognizing homologous sequences and interfering with transcription and translation processes, thus affecting the occurrence and development of cardiovascular disease. MicroRNA-21 (miR-21) is one of the earliest discovered mammalian miRNAs and is highly expressed in heart tissue, especially in myocardial fibroblasts. Therefore, the homeostasis of miR-21 is particularly important for cardiovascular diseases. This article reviews the role and mechanism of miR-21 in myocardial infarction, heart failure and myocardial ischemia-reperfusion injury, and further explores the feasibility of miR-21 as a biomarker and therapeutic target for cardiovascular disease.

**【Keywords】** MicroRNA-21; Myocardial infarction; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Heart failure

自 1993 年发现第一个微 RNA (microRNA, miRNA) 以来<sup>[1]</sup>, 已有成千上万个 miRNA 被发现。其中, 微 RNA-21 (microRNA-21, miR-21) 是被研究最多的 miRNA 之一, 它被认为是许多心血管疾病的预测和诊断指标<sup>[2]</sup>。心肌缺血是指心脏的血液灌注减少, 导致心脏的供氧减少, 心肌能量代谢不能支持心脏正常工作的一种病理状态。有研究发现 miR-21 的表达水平与多种缺血性心脏病密切相关, 然而, miR-21 在不同的疾病中发挥着不同的作用 (致病作用或保护作用), 且在同一种疾病不同病理过程中作用可能不同, 这引起了研究者的广泛关注, 现就 miR-21 在心肌缺血损伤中的作用及其机制进行综述。

### 1 miRNA

Lee 等<sup>[1]</sup>在秀丽隐杆线虫中发现, lin-4 miRNA 可通过与 RNA 转录本的反义互补结合来降低 LIN-14 蛋白的水平。后来, 在包括人类在内的不同物种中也发现了其他具有相同作用机制的 miRNA, 因此, miRNA 被认为是新型的 RNA 调控分子。

miRNA 的生物加工步骤是通过 RNA 聚合酶 II 启动 miRNA 转录, 并在细胞核中合成初级 miRNA。初级 miRNA 通过核 RNase III Drosha 及其辅助因子 DGCR8/Pasha 裁剪成发夹结构前体 miRNA<sup>[3]</sup>。前体 miRNA 通过输出蛋白 5 输出到细胞质, 加工成成熟的双链 miRNA。随后, 随从链被快速降解, 形成 miRNA-

RNA 诱导沉默复合物<sup>[4]</sup>。在 miRNA-RNA 诱导沉默复合物中,miRNA 作为靶标识别的目的基因,以互补碱基配对的方式与非翻译区结合,抑制或降解信使 RNA 来促进蛋白质的下调。因此 miRNA 可严格调控蛋白的表达<sup>[5]</sup>。

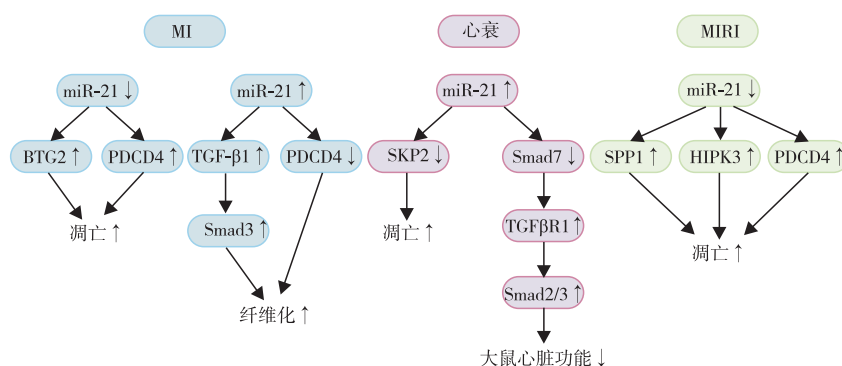
## 2 miRNA 与心肌缺血损伤

越来越多研究证实,miRNA 在心肌缺血损伤中发挥重要作用。侯培培等<sup>[6]</sup>在心力衰竭(心衰)患者血清中发现,与对照组相比,心衰患者血清中 miR-214、半乳糖凝集素-3 水平增高,并证实了 miR-214 是影响慢性心衰患者发生不良心血管事件的独立危险因素。在小鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型中发

现,与正常心肌组织相比,MI 后 miR-450b-5p 的表达降低,转染过表达质粒 miR-450b-5p 后,MI 面积减少,心肌缺血损伤减轻,这表明 miR-450b-5p 与 MI 密切相关<sup>[7]</sup>。这些研究结果提示,miRNA 的稳态与急性缺血性心脏病密切相关。

## 3 miR-21 与心肌缺血损伤

miR-21 在所有心血管细胞中均有分布<sup>[2]</sup>,截止到目前,越来越多缺血性心脏病(如 MI 和心衰)及心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)被证实与 miR-21 的表达水平有关<sup>[8-10]</sup>,且研究发现 miR-21 是通过靶向某些蛋白进而发挥其作用(见图 1)。



注:BTG2, B 细胞异位基因 2;PDCD4,程序性细胞死亡因子 4;TGF-β1,转化生长因子 β1;SKP2,S 期激酶相关蛋白 2;Smad7,Smad 同源物 7;TGFβR1,转化生长因子 β 受体 1;Smad2,Smad 同源物 2;Smad3,Smad 同源物 3;SPPI,分泌型磷酸蛋白 1;HIPK3,同源结构域相互作用蛋白激酶 3;↑,增加或升高;↓,减少或降低。

图 1 miR-21 在 MI、心衰和 MIRI 中的调控机制

### 3.1 miR-21 与 MI

近几十年来,MI 的预防和治疗取得了重大进展,发病率和死亡率大幅下降,然而,截止到目前,MI 仍是全世界死亡的主要原因。MI 后心脏出现多种病理改变,其中心肌纤维化和心肌细胞凋亡的程度对患者的预后起着至关重要的作用。研究发现,miR-21 与 MI 导致心肌纤维化和心肌细胞凋亡密切相关,然而在不同研究中 miR-21 的表达及作用有所不同。miR-21 可通过靶向 B 细胞异位基因 2(B-cell translocation gene 2,BTG2)减少心肌细胞凋亡<sup>[11]</sup>,还可通过影响转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)/Smad 同源物 3(Smad3)信号通路的激活促进心肌纤维化进展<sup>[12]</sup>;此外,miR-21 直接抑制程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death factor 4,PDCD4)促进心肌纤维化<sup>[13]</sup>;然而,有研究<sup>[14]</sup>发现,miR-21 还可通过抑制 PDCD4,减少心肌细胞凋亡。这些研究提示 miR-21 在不同心肌细胞中的作用可能不同。

#### 3.1.1 miR-21 与 BTG2 相关信号通路

BTG2 是一种肿瘤抑制基因,与细胞分裂、DNA 修

复和癌细胞凋亡等多种生物过程有关。研究<sup>[11]</sup>发现,BTG2 在 MI 中起着重要作用,与正常大鼠心肌组织相比,大鼠 MI 后梗死区中的 miR-21 表达降低,BTG2 的表达增加;当过表达 miR-21 后,BTG2 的表达降低,心肌细胞凋亡减少,而过表达 BTG2 后,心肌细胞凋亡增加,并表明 miR-21 可通过直接靶向 BTG2 减少 MI 导致的心肌细胞凋亡。

#### 3.1.2 miR-21 与 TGF-β1 相关信号通路

TGF-β1 是与心肌纤维化有关的关键介质,TGF-β1 的激活会导致其下游靶标 Smad3 随后激活,从而促进肌成纤维细胞增殖和迁移,并最终导致心肌纤维化。Zhang 等<sup>[12]</sup>发现,MI 患者血清中的 miR-21、TGF-β1 和 Smad3 表达随时间逐渐升高;在体外试验中发现,与对照组相比,缺氧组 miR-21、TGF-β1 和 Smad3 表达增高;miR-21 过表达组 TGF-β1 和 Smad3 表达水平升高,miR-21 抑制组则降低,这表明 miR-21 通过激活 TGF-β1/Smad3 信号通路来促进心肌纤维化的进展。

#### 3.1.3 miR-21 与 PDCD4 相关信号通路

PDCD4 最初被描述为一种肿瘤抑制基因,通过促

进细胞凋亡和抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移来发挥抗肿瘤作用<sup>[15]</sup>,且其是 miR-21 的靶基因。然而,在两项有关 miR-21 与 PDCD4 的研究中,发现了不同的研究结果。Zhou 等<sup>[13]</sup>发现,与假手术组相比,在大鼠 MI 模型中,大鼠心肌组织中 miR-21 水平升高,PDCD4 表达降低,伴有形态学心肌细胞损伤、胶原沉积和纤维化。然而,Gu 等<sup>[14]</sup>在小鼠 MI 模型中发现了不同的结果:小鼠心肌组织中 miR-21 的表达降低,PDCD4 的表达增加,B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白/B 细胞淋巴瘤-2、活化的胱天蛋白酶-3/胱天蛋白酶-3 的比值增加。推测实验结果的不同可能是由于实验条件不同以及研究的细胞类型不同,前者侧重于研究心肌成纤维细胞,而后者研究心肌细胞,这表明 miR-21 在同一组织不同细胞类型中可能发挥着不同的作用。

### 3.2 miR-21 与心衰

心脏稳态的丧失是心衰发生发展的重要原因之一,而心脏的稳态依赖于基因表达的严格调节。由于 miRNA 可直接靶向某些基因,因而对于心脏的稳态至关重要。然而,在临床研究中,miR-21 与心衰的关系存在争议。Ding 等<sup>[16]</sup>发现,在心衰患者血浆中发现,miR-21 的表达增加。然而,有研究<sup>[17]</sup>发现在心衰患者血清中 miR-21 的表达下降。此外,还有研究<sup>[18]</sup>发现与入院时相比,出院时急性心衰患者血浆 miR-21 水平升高,然后在临床代偿期后 miR-21 水平下降。研究发现,miR-21 不仅可通过靶向 S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, SKP2),增加心肌细胞存活率,改善心衰<sup>[19]</sup>,还可靶向 Smad 同源物 7 (Smad7)影响 Smad7/TGF- $\beta$  信号通路,导致心功能恶化,促进心衰的发生发展<sup>[20]</sup>。

#### 3.2.1 miR-21 与 SKP2 相关信号通路

SKP2 是 F-box 家族的一员,在细胞周期的调节中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。既往研究发现 SKP2 不仅对多种类型的癌症具有抗肿瘤作用<sup>[22-23]</sup>,还改善缺血后心脏功能,尤其是对病理性心脏肥大具有治疗作用<sup>[24]</sup>。在一项关于芍药保护阿霉素诱导心衰的研究<sup>[19]</sup>中发现,与对照组相比,miR-21 的表达增高,SKP2 表达降低;miR-21 模拟物降低了阿霉素诱导的 H9c2 细胞的存活率并诱导了细胞凋亡,这表明 miR-21 的异常增加抑制了 SKP2 的表达,导致心肌细胞凋亡率增高。

#### 3.2.2 miR-21 与 Smad7 相关信号通路

Smad7 是 TGF- $\beta$  信号通路的关键调控因子之一,可通过负调控 Smad 同源物 2 (Smad2) 和 Smad3 激活抑制心肌纤维化的发生<sup>[25]</sup>。Tang 等<sup>[20]</sup>发现,与对照组相比,在大鼠右心衰竭模型中,miR-21 显著上调,Smad7 表达下降,而 Smad7 的下调增加了转化生长因

子  $\beta$  受体 1 (transforming growth factor  $\beta$  receptor 1, TGF $\beta$ R1) 的表达以及 Smad2 和 Smad3 的磷酸化;抑制 miR-21 表达后,Smad7 表达增加,TGF $\beta$ R1 以及 Smad2 和 Smad3 的表达被抑制,改善了大鼠的心脏功能,这表明 miR-21 可通过影响 Smad7/TGF- $\beta$  信号通路,进而影响右心衰竭的发生。

### 3.3 miR-21 与 MIRI

对于 MI 患者首选治疗方法是进行及时有效的心肌再灌注,减少急性心肌缺血性损伤和限制梗死面积。然而,再灌注过程本身可诱导心肌细胞死亡,称为 MIRI,目前尚无有效的治疗方法。研究发现,在 MIRI 哺乳动物的心肌细胞和缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 损伤的心肌细胞中,miR-21 可通过调控分泌型磷酸蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1),改善 MIRI 小鼠的心脏功能<sup>[26]</sup>;miR-21 可直接抑制同源结构域相互作用蛋白激酶 3 (homeodomain-interacting protein kinase 3, HIPK3),减少 Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-associated protein with death domain, FADD) 的磷酸化,进而减少心肌细胞凋亡<sup>[27]</sup>;miR-21 还可直接靶向 PDCD4,减少心肌细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

#### 3.3.1 miR-21 与 SPP1 相关信号通路

SPP1 是一种高度磷酸化的糖磷酸蛋白<sup>[29]</sup>,且在缺血性心脏病的进展中发挥心脏保护作用<sup>[30]</sup>。在小鼠 MIRI 模型中发现,miR-21 在 MIRI 中表达降低,SPP1 表达增高;miR-21 升高或沉默 SPP1 可改善 MIRI 小鼠的心脏功能,抑制氧化应激、心肌纤维化、炎症反应和心肌细胞凋亡,从而减少 MIRI,并证实 miR-21 直接靶向 SPP1,对心肌细胞起到保护作用<sup>[26]</sup>。

#### 3.3.2 miR-21 与 HIPK3 相关信号通路

HIPK3 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,不仅可与 Fas 相关蛋白,如 FADD 和死亡结构域相关蛋白相互作用<sup>[31]</sup>,还可直接使 FADD 在丝氨酸 194 位点磷酸化(此为 Fas 介导的细胞凋亡和随后的 FADD 核易位的关键<sup>[32]</sup>),进而影响细胞凋亡<sup>[33]</sup>。在一项关于 miR-21 与 HIPK3 的研究<sup>[27]</sup>中发现,转染 miR-21 模拟物后,与阴性对照组相比,细胞存活率增高,凋亡率降低,HIPK3 表达降低;转染 miR-21 抑制剂后,与阴性对照组相比,细胞存活率降低,凋亡率增高,HIPK3 表达增加;随后,通过双荧光素酶实验证实,miR-21 可直接靶向 HIPK3,表明 miR-21 可直接靶向 HIPK3,减少 H/R 导致的心肌凋亡。

#### 3.3.3 miR-21 与 PDCD4 相关信号通路

PDCD4 不仅与 MI 导致心肌纤维化和心肌细胞凋亡密切相关,还与 MIRI 导致的细胞凋亡密切相关。在 MIRI 大鼠模型和心肌 H/R 细胞模型中发现,与对

照组相比, MIRI 组中的 miR-21 表达水平降低, PDCD4 表达水平增高; 通过转染 miR-21 模拟物或抑制剂发现, miR-21 模拟物抑制了 PDCD4 的表达, 减少了心肌细胞凋亡; miR-21 抑制剂增加了 PDCD4 的表达, 增加了心肌细胞凋亡, 这表明 miR-21 和 PDCD4 的表达水平与 MIRI 密切相关<sup>[28]</sup>。

#### 4 小结与展望

本文以 3 种常见的心血管疾病 (MI、心衰和 MIRI) 为切入点, 总结了 miR-21 在心肌缺血损伤中的作用及相关的信号传导通路。心肌由各种类型的细胞组成, 且心肌细胞和非心肌细胞都对心肌细胞凋亡、心肌成纤维细胞活化和免疫细胞浸润等生理和病理应激有反应, 因此, 不同的心脏细胞类型, miRNA 表达谱可能完全不同<sup>[34-35]</sup>。

目前, 一些生物制药行业已启动了 miRNA 项目。基于 miRNA 的药物主要有两种类型: (1) miRNA 抑制物, 它以互补的方式特异性结合靶 miRNA 并抑制其功能; (2) miRNA 模拟物, 它可通过增加 miRNA 的表达, 从而恢复某些疾病条件下 miRNA 表达减少的情况<sup>[36]</sup>。但 miR-21 在体内的安全性如何, 是否会产生不良反应目前仍不清楚。虽然在体内外研究中均表明, 抑制 miR-21 或过表达 miR-21 可对心脏起到保护作用: 在 MI 的心肌细胞中, miR-21 发挥保护作用, 然而在心肌成纤维细胞中, miR-21 发挥致病作用; 在心衰的心肌细胞中, miR-21 发挥致病作用; 在 MIRI 的心肌细胞中, miR-21 发挥保护作用。由于 miR-21 可同时靶向多种基因, 且在同一组织的不同细胞中作用不同, 因此, 需开展更大规模标准化的临床试验和动物实验进一步证明此结果。此外, 虽然目前对 miR-21 抑制物和模拟物对机体的不良反应不清楚, 但可通过某一种药物, 使之影响 miR-21 的表达, 从而起到保护心脏的作用, 因此 miR-21 有望成为心血管疾病的潜在治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 马明仁, 焦丕奇, 王菲, 等. miR-21 在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (6): 715-719.
- [3] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing [J]. *Nature*, 2003, 425 (6956): 415-419.
- [4] Hammond SM, Boettcher S, Caudy AA, et al. Argonaute2, a link between genetic and biochemical analyses of RNAi [J]. *Science*, 2001, 293 (5532): 1146-1150.
- [5] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19 (1): 92-105.
- [6] 侯培培, 于倩, 娇妮, 等. 老年冠心病慢性心衰患者血清 miR-214 galectin-3 表达及其预后相关性研究 [J]. *河北医学*, 2021, 27 (1): 45-50.
- [7] Yu Q, Zhang N, Gan X, et al. EGCG attenuated acute myocardial infarction by inhibiting ferroptosis via miR-450b-5p/ACSL4 axis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154999.
- [8] Jayawardena E, Medzikovic L, Ruffenach G, et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and their potential as therapeutic strategy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1512.
- [9] Ramanujam D, Schon AP, Beck C, et al. MicroRNA-21-dependent macrophage-to-fibroblast signaling determines the cardiac response to pressure overload [J]. *Circulation*, 2021, 143 (15): 1513-1525.
- [10] Chang WT, Wu CC, Lin YW, et al. Dynamic changes in miR-21 regulate right ventricular dysfunction in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension [J]. *Cells*, 2022, 11 (3): 564.
- [11] Zhang J, Lu Y, Mao Y, et al. IFN- $\gamma$  enhances the efficacy of mesenchymal stromal cell-derived exosomes via miR-21 in myocardial infarction rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 333.
- [12] Zhang Y, Yuan B, Xu Y, et al. MiR-208b/miR-21 promotes the progression of cardiac fibrosis through the activation of the TGF- $\beta$ 1/Smad-3 signaling pathway: an in vitro and in vivo study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 924629.
- [13] Zhou XH, Chai HX, Bai M, et al. LncRNA-GAS5 regulates PDCD4 expression and mediates myocardial infarction-induced cardiomyocytes apoptosis via targeting miR-21 [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19 (11): 1363-1377.
- [14] Gu H, Liu Z, Li Y, et al. Serum-derived extracellular vesicles protect against acute myocardial infarction by regulating miR-21/PDCD4 signaling pathway [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 348.
- [15] Lu K, Chen Q, Li M, et al. Programmed cell death factor 4 (PDCD4), a novel therapy target for metabolic diseases besides cancer [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 150-163.
- [16] Ding H, Wang Y, Hu L, et al. Combined detection of miR-21-5p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a and miR-217 for screening of early heart failure diseases [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (3): BSR20191653.
- [17] Nemcekova V, Kmecova Z, Bies PL, et al. Hematocrit-related alterations of circulating microRNA-21 levels in heart failure patients with reduced ejection fraction: a preliminary study [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25 (4): 302-306.
- [18] Schneider S, Silvello D, Martinelli NC, et al. Plasma levels of microRNA-21, -126 and -423-5p alter during clinical improvement and are associated with the prognosis of acute heart failure [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (3): 4736-4746.
- [19] Chen C, Liu S, Cao G, et al. Cardioprotective effect of paeonol on chronic heart failure induced by doxorubicin via regulating the miR-21-5p/S-phase kinase-associated protein 2 axis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 695004.
- [20] Tang B, Kang P, Zhu L, et al. Simvastatin protects heart function and myocardial energy metabolism in pulmonary arterial hypertension induced right heart failure [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53 (1): 1-12.
- [21] Shin HJ, Kim H, Oh S, et al. AMPK-SKP2-CARM1 signalling cascade in transcriptional regulation of autophagy [J]. *Nature*, 2016, 534 (7608): 553-557.
- [22] Li C, Du L, Ren Y, et al. SKP2 promotes breast cancer tumorigenesis and radiation tolerance through PDCD4 ubiquitination [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 76.
- [23] Zhang Y, Zvi YS, Batko B, et al. Down-regulation of Skp2 expression inhibits invasion and lung metastasis in osteosarcoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 14294.
- [24] Wu H, Wang Y, Wang X, et al. MicroRNA-365 accelerates cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via the modulation of Skp2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484 (2): 304-310.
- [25] Humeres C, Shinde AV, Hanna A, et al. Smad7 effects on TGF- $\beta$  and ErbB2 restrain myofibroblast activation and protect from postinfarction heart failure [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (3): e146926.
- [26] Yuan J, Fu X. MicroRNA-21 mediates the protective role of emulsified isoflurane against myocardial ischemia/reperfusion injury in mice by targeting SPPI [J].

- Cell Signal, 2021, 86:110086.
- [27] Wang X, Zhang T, Zhai J, et al. MiR-21 attenuates Fas-mediated cardiomyocyte apoptosis by regulating HIPK3 expression [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(9):BSR20230014.
- [28] Zhang J, Luo CJ, Xiong XQ, et al. MiR-21-5p-expressing bone marrow mesenchymal stem cells alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the circRNA\_0031672/miR-21-5p/programmed cell death protein 4 pathway[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(12):1029-1043.
- [29] Hernandez SC, Hogg CO, Billon Y, et al. Secreted phosphoprotein 1 expression in endometrium and placental tissues of hyperproliferic Large White and Meishan gilts[J]. *Biol Reprod*, 2013, 88(5):120.
- [30] Duerr GD, Mesenholl B, Heinemann JC, et al. Cardioprotective effects of osteopontin-1 during development of murine ischemic cardiomyopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:124063.
- [31] Rochat-Steiner V, Becker K, Micheau O, et al. FIST/HIPK3: a Fas/FADD-interacting serine/threonine kinase that induces FADD phosphorylation and inhibits Fas-mediated Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(8):1165-1174.
- [32] Oh J, Malter JS. Pin1-FADD interactions regulate Fas-mediated apoptosis in activated eosinophils[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):4937-4945.
- [33] Curtin JF, Cotter TG. JNK regulates HIPK3 expression and promotes resistance to Fas-mediated apoptosis in DU 145 prostate carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17):17090-17100.
- [34] Zhou P, Pu WT. Recounting cardiac cellular composition[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3):368-370.
- [35] Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, et al. MiR-21 in human cardiomyopathies [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:767064.
- [36] Bonneau E, Neveu B, Kostantin E, et al. How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market[J]. *EJIFCC*, 2019, 30(2):114-127.

收稿日期:2024-04-10

## (上接第 983 页)

- [30] Zhang B, Roos C, Hagler M, et al. Activation of oxidized soluble guanylate cyclase slows progression of aortic valve calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(suppl 1):A123.
- [31] Lee S, Lee SA, Choi B, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition to prevent progression of calcific aortic stenosis[J]. *Heart*, 2020, 106(23):1824-1831.
- [32] Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, et al. Slowing progression of cardiovascular calcification with SNF472 in patients on hemodialysis: results of a randomized phase 2b study[J]. *Circulation*, 2020, 141(9):728-739.
- [33] Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of denosumab or alendronic acid on the progression of aortic stenosis: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(25):2418-2427.
- [34] Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(3):655-664.
- [35] Chen S, Redfors B, Nazif T, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(8):943-954.
- [36] Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, et al. Slower progress of aortic valve calcification with vitamin K supplementation: results from a prospective interventional proof-of-concept study [J]. *Circulation*, 2017, 135(21):2081-2083.
- [37] Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, et al. Vitamin K2 and D in patients with aortic valve calcification: a randomized double-blinded clinical trial[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):1387-1397.
- [38] En Q, Zeping H, Yuetang W, et al. Metformin alleviates the calcification of aortic valve interstitial cells through activating the PI3K/AKT pathway in an AMPK dependent way[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):156.
- [39] Matilla L, Martín-Núñez E, Garaikoetxea M, et al. Sex-specific role of galectin-3 in aortic stenosis[J]. *Biol Sex Differ*, 2023, 14(1):72.
- [40] Rogers MA, Bartoli-Leonard F, Zheng KH, et al. Major facilitator superfamily domain containing 5 inhibition reduces lipoprotein(a) uptake and calcification in valvular heart disease[J]. *Circulation*, 2024, 149(5):391-401.
- [41] Thériault S, Li Z, Abner E, et al. Integrative genomic analyses identify candidate causal genes for calcific aortic valve stenosis involving tissue-specific regulation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2407.

收稿日期:2024-07-10