

## microRNA在心力衰竭中的调控作用及中西药物干预研究进展

黄露, 胡增美, 侯佳华, 谭旺晓, 王小莹\*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.03.0331

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 黄露, 胡增美, 侯佳华, 等. microRNA在心力衰竭中的调控作用及中西药物干预研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(3): 331-338.

[收稿日期] 2022-02-14 [录用日期] 2022-04-02 [上线日期] 2022-06-24

**[摘要]** 心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 其病变过程复杂, 受多种因素影响; 随着人口老龄化的加剧, 心力衰竭患病率呈上升趋势。microRNA可通过调控相关基因的表达, 参与机体发育和疾病进程, 在心力衰竭发展过程中扮演着重要角色, 未来可能成为心力衰竭的标志物和治疗靶点。本文采用文献计量学方法, 分析了近年来microRNA参与心力衰竭调控研究的热点与前沿, 即microRNA参与心肌肥大与心肌纤维化的调控进而影响心力衰竭的发生发展; 此外, 还综述了采用中西药物通过调控miRNA改善心力衰竭的相关研究进展。

**[关键词]** 心力衰竭; microRNA; 文献计量学; 心肌肥大; 心肌纤维化

### Regulatory role of miRNA in heart failure and research progress of intervention by traditional Chinese and western medicine

Huang Lu, Hu Zeng-Mei, Hou Jia-Hua, Tan Wang-Xiao, Wang Xiao-Ying\*

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

\*Corresponding author, E-mail: wxy@tjutcm.edu.cn

This work was supported by the Scientific Research Project of Tianjin Municipal Commission of Education(2019ZD13)

**[Abstract]** Heart failure is the end stage of various cardiovascular diseases. Its pathological process is complex and regulated by many factors. With population aging intensifying, the prevalence rate of heart failure is increasing. MicroRNA (miRNA) participates in the development and growth of the body and plays an important role in the occurrence and development of heart failure. In addition, miRNA could be used as a marker and a target of treatment on heart failure. In this paper, CiteSpace was used to conduct bibliometric analysis on research on miRNA and heart failure, and keyword clustering and emergence was used to judge the research frontier in this field, that is, miRNA changes participate in the regulation of myocardial hypertrophy and myocardial fibrosis in the occurrence and development of heart failure. It is summarized research progress on traditional Chinese and Western medicine improving heart failure by regulating miRNA.

**[Key words]** heart failure; microRNA; bibliometrics; myocardial hypertrophy; myocardial fibrosis

心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段, 常伴有心室重构、心肌肥大等<sup>[1]</sup>。当前随着人口老龄化程度的加剧, 心力衰竭的患病率呈上升趋势。据不完全统计, 美国、德国的心力衰竭患病率分别为2.5%、4.0%, 中国35岁以上成年人心力衰竭患病率达1.3%<sup>[2]</sup>。另外, 由于目前射血分数保留的心力衰竭还未被准确定义, 因此, 心力衰竭患者实际数量可能比目前所统计的更高<sup>[3]</sup>。心力衰竭已成为影响

人类健康的难题, 然而, 该病机制较为复杂, 仍然需要更多的研究。microRNA(miRNA)是一类由内源基因编码的非编码小RNA分子, 单链长度约为22个核苷酸, 于20世纪90年代在线虫中被首次报告, 后续研究显示其广泛存在于多种生物中, 对基因表达具有调控作用。miRNA可通过与mRNA碱基互补配对, 降解或抑制mRNA的翻译。单个miRNA可通过靶向同一信号通路上的多个基因影响机体发育过

[基金项目] 天津市教委科研计划重点项目(2019ZD13)

[作者简介] 黄露, 硕士研究生, 主要从事中药药理方面的研究

[通信作者] 王小莹, E-mail: wxy@tjutcm.edu.cn



miRNA表达量的40%，有临床研究显示，心力衰竭患者miR-1的表达水平降低，提示miR-1表达水平的变化与心力衰竭关系密切，具有作为心力衰竭生物标志物的潜在价值<sup>[7-9]</sup>。此外，核酸酶Dicer的缺失可导致miR-1无法生成，促进心肌细胞肥大，产生心室壁变薄的不良重塑现象；Luo等<sup>[10]</sup>的研究显示，Dicer基因敲除小鼠注射miR-1可抑制其心肌细胞肥大。以上结果提示，miR-1缺失或表达降低是导致心肌肥大的重要因素。主题词聚类结果也显示有大量文献对miR-1进行了深入研究。miR-1具有调控多个信号通路及相关蛋白表达的作用，其靶蛋白之一是与能量代谢相关并具有运输脂肪酸作用的脂肪酸结合蛋白3(FABP3)。FABP3与心力衰竭密切相关，有研究认为其可作为心力衰竭早期的生物标志物，miR-1与其呈负相关，即心肌受损后miR-1的抑制会导致FABP3蛋白表达升高<sup>[11-12]</sup>。miR-1还能够调控PI3K/Akt信号通路，激活磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)，增强心脏功能，而SERCA2a转导能升高miR-1的水平表达，这些结果都提示miR-1可通过调控多个靶点来缓解心力衰竭<sup>[13]</sup>。其他miRNA(如miR-23a)也可通过调控PI3K/Akt信号通路参与心肌肥大的调节过程。溶血磷脂酸(LPA)受体LPA1和LPA3是两种不同亚型的受体，LPA1可负向调控LPA诱导的心肌肥大，而LPA3则为正向调控。研究显示，miR-23a与LPA1的结构具有相同的序列，miR-23a在蛋白和基因水平对LPA1具有负调控作用，且LPA3可通过PI3K/Akt信号通路调控miR-23a和miR-1，并不受LPA1的影响<sup>[14]</sup>；miR-23a还能显著调控一种抗细胞肥大的蛋白MuRF1<sup>[15]</sup>。miR-208a具有心脏特异性，沉默miR-208a能减缓心肌肥大，并使β-重链肌球蛋白(MYH7)的表达显著降低，减少其对心脏的损伤作用<sup>[16]</sup>。有研究显示，miR-208a可通过作用于色域螺旋酶DNA结合蛋白9(CHD9)进一步激活下游的Notch/NF-κB信号通路，从而促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。下调miR-182会导致心肌肥大的发生，而过表达miR-182能上调人类程序性死亡细胞(PDCD4)和磷酸簇分类蛋白(PACS2)，进而抑制心肌细胞凋亡，延缓心力衰竭的进程<sup>[7]</sup>。上调miR-199a可激活mTOR信号通路，抑制细胞自噬，促进心肌肥大<sup>[18]</sup>。另有研究显示，过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共激活因子-1α(PGC-1α)是miR-199a的直接下游靶点，而PGC-1α在能量调节代谢中起重要作用，其表达下调可导致心脏线粒体损伤和代谢缺陷，因此，miR-199a可通过线粒体代谢途径导致心肌细胞肥大<sup>[19-20]</sup>。研究显示，miR-212/132、miR-122可促进FoxO3转录因子的表达，从而参与心力衰竭的进程<sup>[21-22]</sup>。上述研究提示，在心力衰竭过程

中，miRNA表达水平的改变是导致病理性心肌肥大的原因之一，miR-1、miR-208a、miR-199a、miR-212/132、miR-122上调和miR-182下调可通过靶向下游基因或蛋白导致病理性心肌肥大，参与心力衰竭的发展过程。

**1.3 miRNA参与心肌纤维化** 心肌细胞的缺血、受损或死亡均会导致心肌间质纤维化的发生，其中I型胶原蛋白α<sub>1</sub>链(Col1a1)和III型胶原蛋白α<sub>1</sub>链(Col3a1)是心肌间质纤维化的生物标志物<sup>[23]</sup>，转化生长因子(TGF-β)作为纤维化介质也是心肌纤维化过程中的重要指标<sup>[24]</sup>。miRNA的调控涉及肌成纤维细胞发生纤维化反应，miR-132下调PTEN调控PTEN/PI3K/Akt信号通路<sup>[25]</sup>，并通过调控该通路改善Col1a1、Col3a1、TGF-β和α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)的表达<sup>[26]</sup>。Teng等<sup>[27]</sup>的研究显示，miR-27a可通过促进早期生长反应基因3(EGR3)抑制TGF-β信号纤维传导和促纤维蛋白分泌；Xue等<sup>[28]</sup>报告Nrf2也是miR-27a的靶基因，miR-27a可通过上调Nrf2的表达对心脏产生保护作用。miR-221/222家族由miR-221-3p和miR-222-3p组成，下调miR-221/222能抑制TGF-β介导的促纤维化信号Smad2和下游基因表达，抑制心肌纤维化<sup>[29]</sup>。miR-21通过调节PTEN通路上调基质金属蛋白酶2(MMP2)的表达<sup>[30]</sup>，激活ERK-MAP激酶信号通路并抑制Spry1而加剧心肌纤维化<sup>[31]</sup>，但研究者认为它不是唯一的因素，提示同一个靶基因可能由多个miRNA调控；此外，miR-21还可通过Smad7调节TGF-β的表达<sup>[32]</sup>。结缔组织生长因子(CTGF)也是心肌纤维化的诊断标志物，miR-133和miR-30可显著下调CTGF蛋白及其mRNA水平，抑制心肌纤维化<sup>[33]</sup>。上调miR-145可抑制心肌纤维化，对心脏具有保护作用，临床研究也显示急性心肌梗死患者的血浆miR-145水平显著降低<sup>[34]</sup>，有研究发现其可促进β2AR-GNAI3信号转导并抑制心力衰竭诱导的CaMK II级联过度激活<sup>[35]</sup>，还有研究显示miR-145-5p有望作为心力衰竭的预后标志物，ROC分析显示其诊断价值不低于心力衰竭的常用诊断指标脑钠肽(BNP)<sup>[36]</sup>。总之，miR-132、miR-221/222家族、miR-21、miR-133和miR-30表达上调可促进心肌纤维化，而miR-145、miR-27a表达上调可抑制心肌纤维化、缓解心力衰竭。

**1.4 部分miRNA同时参与心肌纤维化与心肌肥大** 部分miRNA不仅参与心肌纤维化的发生，也参与了心肌肥大的发生。有研究显示，心肌纤维化患者与心肌肥大患者血浆中miR-29a的表达水平均显著升高，认为其可作为相关疾病的生物标志物<sup>[37]</sup>；进一步研究显示，miR-29a可激活TGF-β信号通路，降低SIRT1的转录水平，通过调节SIRT1/AMPK/

PGC1 $\alpha$ 信号通路导致线粒体功能障碍,诱导心肌细胞凋亡<sup>[38]</sup>。此外,Oip5-as1作为miR-29a的竞争性内源RNA能够上调SIRT1,具有保护心功能、抑制心力衰竭的作用<sup>[39]</sup>。还有研究显示,miR-223是心肌肥厚和心力衰竭的内源性调节因子,与下游靶点ARC呈负相关,敲低miR-223可显著减缓心肌肥大,而ARC过表达具有心脏保护作用<sup>[40]</sup>;另一研究报告上调miR-223的表达水平可靶向调节RAS p21蛋白激活物1(RASA1),从而促进TGF- $\beta$ 、Col1a1和Col3a1的表达,加剧心肌纤维化,加速心力衰竭的发展<sup>[41]</sup>。有趣的是,还有研究显示miRNA的表

达随心力衰竭的发展表现为动态调节过程,miR-19a/19b在心肌梗死后3d显著升高,但在第2周时与对照组比较差异不显著,在第4周时又显著升高,而给予miR-19a/19b模拟物后可显著降低Col1a1和Col3a1的表达,具有保护心功能的作用<sup>[42]</sup>;另一研究显示在心肌肥大型心力衰竭中miR-19a-3p的表达显著降低<sup>[43]</sup>。以上结果提示,心力衰竭的发生发展是一个复杂的过程,心肌肥大和心肌纤维化都是重要的病变过程,而miRNA在其中发挥了重要作用。表1、图2总结了miRNA通过调节心肌纤维化与心肌肥大参与心力衰竭的过程。

表1 miRNA在心力衰竭中的变化及靶点

Tab.1 Change and target of miRNAs in heart failure

miRNA	参与心力衰竭的病变	在心力衰竭中的变化	特殊变化时间点	靶基因或靶蛋白
miR-1 <sup>[12-13]</sup>	心肌肥大	↓		FABP3、PI3K
miR-23a <sup>[14-15]</sup>	心肌肥大	↑		LPA1、MuRF1
miR-208a <sup>[16-17]</sup>	心肌肥大	↑		MYH7、CHD9
miR-182 <sup>[7]</sup>	心肌肥大	↓		PDCD4、PACS2
miR-199a <sup>[18-20]</sup>	心肌肥大	↑		PGC- $\alpha$
miR-212/122 <sup>[21-22]</sup>	心肌肥大	↑		FoxO3
miR-132 <sup>[25-26]</sup>	心肌纤维化	↑		PTEN
miR-27a <sup>[27-28]</sup>	心肌纤维化	↓		EGR3、Nrf2
miR-221/222 <sup>[29]</sup>	心肌纤维化	↓		SMAD2
miR-21 <sup>[30-32]</sup>	心肌纤维化	↑		PTEN、ERK、Spry1、Smad7
miR-133/30 <sup>[33]</sup>	心肌纤维化	↓		CTGF
miR-145 <sup>[34-35]</sup>	心肌纤维化	↓		$\beta$ 2AR、CaMKII
miR-29a <sup>[39]</sup>	心肌纤维化 心肌肥大	↑		SIRT1
miR-223 <sup>[40-41]</sup>	心肌纤维化 心肌肥大	↑		RASA1 ARC
miR-19a/19b <sup>[42-43]</sup>	心肌纤维化 心肌肥大	动态调节 ↑ ↓	MI后第3天 MI后第4周	SOCS1 p-STAT3

MI. 心肌梗死; “↑”示上调; “↓”示下调

## 2 中西药物通过调节miRNA缓解心力衰竭

miRNA水平的变化可影响心力衰竭的进程,靶向调节miRNA可作为缓解心力衰竭的有效途径。通过调控miRNA缓解心力衰竭是相关药物研发的一个新思路。

**2.1 西药** 部分miRNA抑制剂或模拟物能够缓解心力衰竭。例如,Gao等<sup>[42]</sup>将miR-19a、miR-19b mimic注入小鼠心肌内,发现其可降低心肌梗死小鼠的死亡率,并保护小鼠心功能;He等<sup>[44]</sup>报告miRNA agomir的性质相较于mimic更加稳定,在体内能够有效发挥miRNA作用,agomir-1用于异丙肾上腺素导致的心力衰竭小鼠能保护小鼠的心功能,缓解心力衰竭。Täubel等<sup>[45]</sup>报告miR-132的抑制剂CDR132L能显著降低NT-proBNP,缓解心力衰竭。

部分经典药物可调控miRNA并缓解心力衰竭。例如,Shirazi-Tehrani等<sup>[8]</sup>进行的临床研究显示,卡维地洛在缓解心力衰竭的同时可显著回调miR-1,提示卡维地洛可能通过上调患者的miR-1缓解心力衰竭;Li等<sup>[18]</sup>的研究显示,雷帕霉素能抑制miR-199a上调所致的心肌肥大,缓解心力衰竭。

**2.2 中药** 中药具有多成分、多靶点的特点,用于治疗心力衰竭有一定的研究价值,复方配伍可能有助于其发挥疗效。例如,白强<sup>[46]</sup>的研究显示,加味保元汤可上调心力衰竭大鼠miR-1水平并缓解心力衰竭;梁欣莹<sup>[47]</sup>报告生脉方和S型人参皂苷可显著调控miR-200-5p并通过激动SIRT1改善心力衰竭;何皓颖等<sup>[48]</sup>和杨婷<sup>[49]</sup>的研究显示,真武汤、加味真武汤可上调miR-133a并缓解阳虚水泛型冠心病心力衰竭;刘蓉芳等<sup>[50-51]</sup>报告心康冲剂可上调miR-

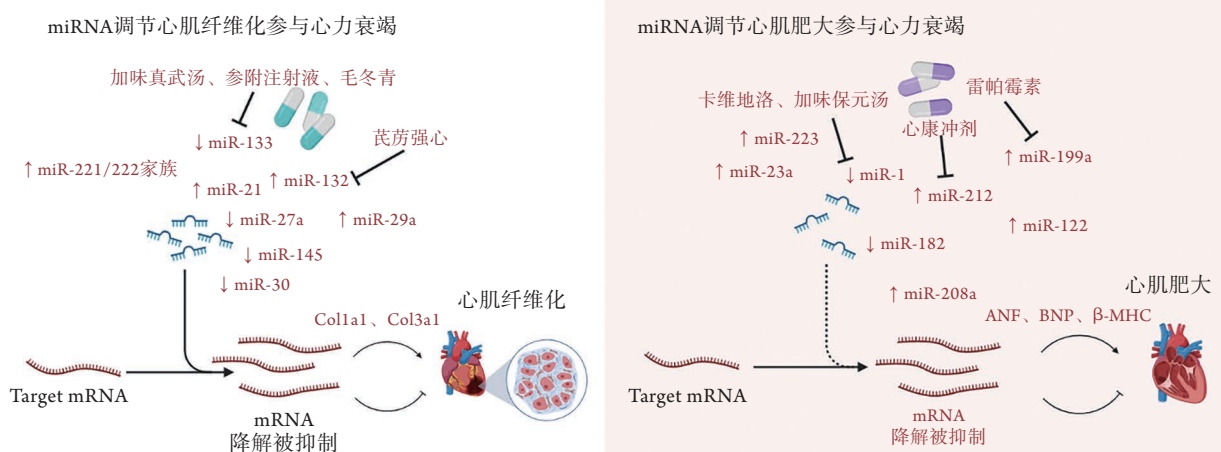


图2 miRNA在心力衰竭中参与心肌纤维化与心肌肥大的研究进展

Fig.2 Research progress on the role of miRNAs to myocardial hypertrophy and fibrosis in heart failure

ANF. 抗核因子; BNP. 脑钠肽; β-MHC. β-肌球蛋白重链

133, 下调miR-21并显著下调caspase-3和caspase-9, 进而减轻心肌细胞凋亡, 缓解心力衰竭; 刘宁<sup>[52]</sup>的研究显示, 益气活血中药包括芪参益气滴丸、芪苈强心胶囊可下调miR-223-3p的表达, 激活RPS6KB1/HIF-1α信号通路, 进而缓解心力衰竭; 另有研究显示, 参附注射液能上调miR-19a-3p, 显著下调在心力衰竭中表达量升高的7种miRNA水平, 其中包括miR-133a、miR-199a<sup>[43,53]</sup>; 汪菁峰等<sup>[54]</sup>报告芪苈强心能够调控miR-21、miR-199a、miR-132, 缓解心力衰竭。对上述复方的药物组成进行分析发现, 丹参、黄芪多次在各复方中出现, 后续可进一步研究药物单体成分发挥作用的途径。除了中药复方, 单味药在治疗心力衰竭方面也值得深入研究, 例如, 黄习文等<sup>[55]</sup>报告毛冬青能显著上调miR-133a的表达并缓解心力衰竭。综上, 卡维地洛、雷帕霉素及中药复方心康冲剂、芪参益气滴丸等可通过调控miRNA缓解心力衰竭, 其中心康冲剂能够多靶点调控miRNA、缓解心力衰竭。相较于部分西药采用腹

腔注射的方式, 中药通常采用口服方式给药, 对于患者更为便捷。表2、3汇总了药物通过调节miRNA水平缓解心力衰竭的相关研究, 包括给药方式、药效评价指标等。

### 3 总结与展望

多种miRNA在心力衰竭的发生发展过程中充当着重要角色, 有望作为生物标志物辅助心力衰竭的诊断及预后评估。基于已知的miRNA参与心力衰竭发展的作用机制, 开发新的miRNA抑制剂或模拟物将为心力衰竭治疗药物的研发提供新的思路。然而, 在心力衰竭发生过程中, 一个靶标可能受多个miRNA调控, 一个miRNA也可能调控多个靶标, 因此, 对于miRNA的研究仍然需要更加深入, 同时需要更加精准地预测miRNA序列。中药具有多成分、多靶点的特征, 可能有利于通过调控多个靶标缓解心力衰竭。因此, 需要进一步探究中药治疗心力衰竭的作用途径与机制, 以更好地发挥其特点。

表2 西药靶向miRNA缓解心力衰竭的研究进展

Tab.2 Research progress on western drugs in treatment of heart failure by regulating miRNA

药物名称	受试对象与疾病模型	受试剂量	给药方式	给药时间	miRNA	评价指标
卡维地洛 <sup>[8]</sup>	心力衰竭患者	6.25~12.5 mg/d	口服	3个月以上	miR-1	超声心动图
CDR132L <sup>[45]</sup>	心力衰竭患者	0.32 mg/kg	第1、28天各一次静脉注射	4个月	miR-132	超声心动图 NT-proBNP 电生理参数
miR-19a/19b mimic <sup>[42]</sup>	小鼠-冠状动脉左前降支(LAD)结扎	25~30 μl	心肌组织多点注射	一次	miR-19a miR-19b	ANF BNP β-MHC
agomir-1 <sup>[44]</sup>	小鼠-异丙肾上腺素	60 mg/(kg·d)	腹腔注射	28 d	miR-1a-3p	NT-proBNP
雷帕霉素 <sup>[18]</sup>	小鼠-miR-199a转基因	2 mg/kg	腹腔注射	1周	miR-199a	ANF BNP β-MHC SKA

NT-proBNP. 氨基末端pro脑钠肽; ANF. 抗核因子; BNP. 脑钠肽; β-MHC. β-肌球蛋白重链; SKA. 骨骼肌与心肌肌动蛋白

表3 中药调节miRNA缓解心力衰竭的研究进展

Tab.3 Research progress on Chinese medicines in treatment of heart failure by regulating miRNA

药物名称	受试对象疾病/模型	受试剂量	给药方式	给药时间	miRNA	评价指标
益气活血中药 <sup>[40,52]</sup>	AMI合并心力衰竭及AMI患者	-	口服	7、14 d	miR-223	BNP
加味真武汤 <sup>[48]</sup>	阳虚水泛型冠心病心力衰竭患者	1剂/d	温服	24周	miR-133a	超声心动 BNP
加味保元汤 <sup>[46]</sup>	大鼠-异丙肾上腺素	7.65 g/kg	灌胃	3个月	miR-1	超声心动 BNP
心康冲剂 <sup>[30,50-51]</sup>	大鼠-阿霉素	0.6 g/ml、1.2 g/ml、2.4 g/ml	灌胃	8周	miR-21 miR-133	Masson染色 TUNEL染色
生脉方 <sup>[47]</sup>	大鼠-LAD结扎	-	灌胃	28 d	miR-200	超声心动
真武汤 <sup>[49]</sup>	大鼠-阿霉素	4.26 g/(kg·d)	灌胃	8周	miR-1 miR-133	超声心动 HE染色
参附注射液 <sup>[43,53]</sup>	大鼠-LAD结扎	0.75 ml/kg	腹腔注射	28 d	miR-133a miR-199a miR-19a	HWI LVMI HE染色
芪苈强心 <sup>[54]</sup>	大鼠-LAD结扎	0.5 g/(kg·d)	灌胃	6周	miR-21 miR-199a miR-132	超声心动
毛冬青 <sup>[55]</sup>	大鼠-腹主动脉缩窄	10 g/(kg·d)、20 g/(kg·d)	灌胃	2周	miR-133a	超声心动

LAD. 冠状动脉左前降支; BNP. 脑钠肽; HWI. 心脏重量指数; LVMI. 左心室质量指数

## 【参考文献】

- [1] Chen RD, Zhang YQ, Tong W, *et al.* Relationship between intramyocardial hemorrhage and adverse ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. *Med J Chin PLA*, 2022, 47(2): 186-191. [陈润都, 张颖倩, 佟伟, 等. 心肌内出血与心肌梗死后不良左室重构的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(2): 186-191.]
- [2] Hao G, Wang X, Chen Z, *et al.* Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [3] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, *et al.* Epidemiology of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [4] Zhang J, Li S, Li L, *et al.* Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17-24.
- [5] Cai Y, Yu X, Hu S, *et al.* A brief review on the mechanisms of miRNA regulation[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2009, 7(4): 147-154.
- [6] Zhao Y, Ransom JF, Li A, *et al.* Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2[J]. *Cell*, 2007, 129(2): 303-317.
- [7] Zhou F, Fu WD, Chen L. MiRNA-182 regulates the cardiomyocyte apoptosis in heart failure[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4917-4923.
- [8] Shirazi-Tehrani E, Firouzabadi N, Tamaddon G, *et al.* Carvedilol alters circulating miR-1 and miR-214 in heart failure[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2020, 13: 375-383.
- [9] Al-Hayalim A, Sozer V, Durmus S, *et al.* Clinical value of circulating microribonucleic acids miR-1 and miR-21 in evaluating the diagnosis of acute heart failure in asymptomatic type 2 diabetic patients[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(5): 193.
- [10] Luo S, Chen Y, He R, *et al.* Rescuing infusion of miRNA-1 prevents cardiac remodeling in a heart-selective miRNA deficient mouse[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 607-613.
- [11] Goel H, Melot J, Krinock MD, *et al.* Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker[J]. *Ann Med*, 2020, 52(8): 444-461.
- [12] Varrone F, Gargano B, Carullo P, *et al.* The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 88-95.
- [13] Glass C, Singla DK. MicroRNA-1 transfected embryonic stem cells enhance cardiac myocyte differentiation and inhibit apoptosis by modulating the PTEN/Akt pathway in the infarcted heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(5): H2038-H2049.
- [14] Yang J, Nie Y, Wang F, *et al.* Reciprocal regulation of miR-23a and lysophosphatidic acid receptor signaling in cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(8): 1386-1394.
- [15] Lin Z, Murtaza I, Wang K, *et al.* miR-23a functions downstream of NFATc3 to regulate cardiac hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(29): 12103-12108.
- [16] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, *et al.* Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure[J]. *Circulation*, 2011, 124(14): 1537-1547.
- [17] Zhang S, Zhang R, Wu F, *et al.* MicroRNA-208a regulates H9c2 cells simulated ischemia-reperfusion myocardial injury via targeting CHD9 through Notch/NF-kappa B signal pathways[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 580-588.
- [18] Li Z, Song Y, Liu L, *et al.* miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1205-1213.
- [19] Oka SI, Sabry AD, Cawley KM, *et al.* Multiple levels of PGC-1 $\alpha$  dysregulation in heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 2.
- [20] Yan H, Wang H, Zhu X, *et al.* Adeno-associated virus-mediated delivery of anti-miR-199a tough decoys attenuates cardiac hypertrophy by targeting PGC-1 $\alpha$ [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 406-417.
- [21] Song G, Zhu L, Ruan Z, *et al.* MicroRNA-122 promotes

- cardiomyocyte hypertrophy *via* targeting FoxO3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 682-688.
- [22] Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, *et al.* The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1078.
- [23] Gonzalez A, Schelbert EB, Diez J, *et al.* Myocardial Interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706..
- [24] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-574.
- [25] Mziaut H, Henniger G, Ganss K, *et al.* MiR-132 controls pancreatic beta cell proliferation and survival through Pten/Akt/FoxO3 signaling[J]. *Mol Metab*, 2020, 31: 150-162.
- [26] Wang G, Wang R, Ruan Z, *et al.* MicroRNA-132 attenuated cardiac fibrosis in myocardial infarction-induced heart failure rats[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9):BSR20201696.
- [27] Teng L, Huang Y, Guo J, *et al.* Cardiac fibroblast miR-27a may function as an endogenous anti-fibrotic by negatively regulating Early Growth Response Protein 3 (EGR3)[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 73-83.
- [28] Xue WL, Bai X, Zhang L. rhTNFR:Fc increases Nrf2 expression *via* miR-27a mediation to protect myocardium against sepsis injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3): 855-861.
- [29] Verjans R, Peters T, Beaumont FJ, *et al.* MicroRNA-221/222 family counteracts myocardial fibrosis in pressure overload-induced heart failure[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): 280-288.
- [30] Roy S, Khanna S, Hussain SR, *et al.* MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 *via* phosphatase and tensin homologue[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1): 21-29.
- [31] Thum T, Gross C, Fiedler J, *et al.* MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008, 456(7224): 980-984.
- [32] Yuan J, Chen H, Ge D, *et al.* Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction *via* targeting Smad7[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2207-2219.
- [33] 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.
- [34] Zhang M, Cheng YJ, Sara JD, *et al.* Circulating microRNA-145 is associated with acute myocardial infarction and heart failure[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(1): 51-56.
- [35] Liu Z, Tao B, Fan S, *et al.* Over-expression of microRNA-145 drives alterations in  $\beta$ -adrenergic signaling and attenuates cardiac remodeling in heart failure post myocardial infarction[J]. *Aging*, 2020, 12(12): 11603-11622.
- [36] Zhu Q, Li S, Ji K, *et al.* Differentially expressed TUG1 and miR-145-5p indicate different severity of chronic heart failure and predict 2-year survival prognosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1362.
- [37] Roncarati R, Anselmi CV, Losi MA, *et al.* Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9): 920-927.
- [38] Lyu G, Guan Y, Zhang C, *et al.* TGF- $\beta$  signaling alters H4K20me3 status *via* miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2560.
- [39] Niu X, Pu S, Ling C, *et al.* lncRNA Oip5-as1 attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury by sponging miR-29a to activate the SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$  pathway[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12818.
- [40] Wang K, Long B, Liu F, *et al.* A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602-2611.
- [41] Liu X, Xu Y, Deng Y, *et al.* MicroRNA-223 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting RASA1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1439-1454.
- [42] Gao F, Kataoka M, Liu N, *et al.* Therapeutic role of miR-19a/19b in cardiac regeneration and protection from myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1802.
- [43] Mao ZJ, Zhang QL, Shang J, *et al.* Shenfu Injection attenuates rat myocardial hypertrophy by up-regulating miR-19a-3p expression[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4660.
- [44] He R, Ding C, Yin P, *et al.* MiR-1a-3p mitigates isoproterenol-induced heart failure by enhancing the expression of mitochondrial ND1 and COX1[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 378(1): 87-97.
- [45] Täubel J, Hauke W, Rump S, *et al.* Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 178-188.
- [46] Bai Q. Intervention of ACE2-Ang(1-7)-MAS axis and miR-1 in rats with heart failure by Jia Wei Bao Yuan Tang[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2021. [白强. 加味保元汤对心力衰竭大鼠ACE2-Ang(1-7)-MAS轴及miR-1的干预作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.]
- [47] Liang XY. Study on protective effects of Shengmai Formula and ginsenoside Rg3 against chronic heart failure by miRNA expression profiling[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017. [梁欣莹. 基于miRNA组学的生脉方及人参皂苷Rg<sub>3</sub>抗慢性心衰的作用机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.]
- [48] He HT, Fang YF. Effect of Jiawei Zhenwu decoction on ventricular remodeling of heart failure and miRNA-133a and miRNA-21 of generalized coronary heart disease[J]. *Contemp Med*, 2020, 26(3): 78-81. [何皓颀, 方奕芬. 加味真武汤对阳虚水泛型冠心病心衰心室重构以及miRNA-133a和miRNA-21的影响[J]. *当代医学*, 2020, 26(3): 78-81.]
- [49] Yang T. Effect of Zhen Wu Tang on the regulation of apoptosis by miRNA-1 and miRNA-133 in CHF rats with heart and kidney yang deficiency[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2021. [杨婷. 真武汤对心肾阳虚CHF大鼠miRNA-1、miRNA-133调控细胞凋亡的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.]
- [50] Liu RF, Yang T, Wu LJ, *et al.* Cardiac Kang Punch modulates miRNA-21/PTEN/Akt/MMP-2/FasI expression against myocardial fibrosis in heart failure rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2018, 29(12): 2862-2865. [刘蓉芳, 杨婷, 吴玲娇, 等. 心康冲剂调控miRNA-21/PTEN/Akt/MMP-2/FasI表达抗心衰大鼠心肌纤维化研究[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(12): 2862-2865.]
- [51] Liu RF, Tan X, Zhang H, *et al.* Xinkang Granule regulates the anti-myocardial apoptosis of microRNA1, microRNA133/caspases in rats with chronic heart failure[J]. *J Basic Chin Med*,

- 2019, 25(8): 1047-1051. [刘蓉芳, 谭雄, 张辉, 等. 心康冲剂调控慢性心衰大鼠miRNA1、miRNA133/caspases抗心肌凋亡[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1047-1051.]
- [52] Liu N. Qi-Replenishing and Blood-activating Traditional Chinese Medicine to promote angiogenesis of ischemic cardiac microvascular endothelial cells in rats of microRNA mechanism and influence microRNA-223-3p of myocardial infarction with heart failure patients[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2015. [刘宁. 益气活血中药促进大鼠缺血心肌微血管内皮细胞血管生成的microRNA作用机制及对心肌梗死合并心衰患者microRNA-223-3p的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.]
- [53] Shi Y, Fan GW. Effect of shenfu injection on the expression profile of myocardial miRNA in rats with chronic congestive heart failure[J]. Chin Pharm, 2017, 28(22): 3048-3052. [施洋, 樊官伟. 参附注射液对慢性充血性心力衰竭大鼠心肌miRNA表达谱的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3048-3052.]
- [54] Wang JF, Ding XF, Zhu LT, *et al.* Qiliqiangxin regulates microrna expressions in a rat model of post-infarction heart failure[J]. Mol Cardiol Chin, 2017, 17(4): 2174-2179. [汪菁峰, 丁雪峰, 朱凌侗, 等. 芪蒴强心对心肌梗死后心力衰竭大鼠miRNA表达的调控作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2017, 17(4): 2174-2179.]
- [55] Huang XW, You ZD, Chen J, *et al.* Effect of Radix Ilicis Pubescentis on heart function and the miR133a expression in chronic heart failure rats[J]. Trad Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(1): 48-50, 92. [黄习文, 游志德, 陈洁, 等. 毛冬青对心衰模型大鼠心功能及miR133a表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1): 48-50, 92.]

(责任编辑: 蒋铭敏)