

microRNAs 调控心衰的机制及中医药干预研究现状

Research status on the mechanism of microRNA in regulating heart failure and the intervention of traditional Chinese medicine

许宝妹¹, 杨振宇¹, 杨丽萍¹,
赵小鹏², 张 丽¹

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃
兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 心血
管三科, 甘肃 兰州 730020)

XU Bao - mei¹, YANG Zhen - yu¹,
YANG Li - ping¹,
ZHAO Xiao - peng², ZHANG Li¹

(1. School of Traditional Chinese and
Western Medicine, Gansu University of
Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu
Province, China; 2. Department of
Cardiology III, Affiliated Hospital of
Gansu University of Chinese Medicine,
Lanzhou 730020, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省科技计划基金资助项目
(25JRRA974); 甘肃省科技计划基
金资助项目(21JR7RA584); 甘肃中
医药大学研究生创新创业基金资助
项目(2026CXCY - 251)

作者简介: 许宝妹(2002 -), 女, 硕士研究生,
主要从事中西医结合防治心血管疾
病方面的研究

通信作者: 赵小鹏, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13359430589
E - mail: Zxp8617@ sina. com

摘要:心力衰竭(HF)是指心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和或射血功能受损,心排出量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和或体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征,是多种心血管疾病发展的终末阶段,是我国城乡居民主要的死亡原因之一。微小核糖核酸(microRNA)是一类内源性非编码单链脱氧核糖核酸(RNA),在转录后水平调控基因的表达,参与心肌重构、细胞死亡、能量代谢、炎症免疫等心衰的多种病理进程,展现出作为疾病治疗靶点的潜力。中药(TCM)具有多靶点、多途径的作用特点,microRNA调控在HF防治中展现出独特优势,本文就近年来microRNA调控HF的研究现状及中药干预机制作出综述,希望为HF相关后续研究有所帮助。

关键词:中医药;心力衰竭;细胞凋亡;心肌纤维化;微小核糖核酸

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.019

中图分类号:R541.6 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2026)09-1323-07

Abstract: Heart failure (HF) refers to a clinical syndrome caused by structural or functional cardiac disorders that impair ventricular filling and/or ejection function, resulting in insufficient cardiac output to meet the metabolic demands of bodily tissues. Its clinical manifestations include congestion in the pulmonary and/or systemic circulation, as well as inadequate blood perfusion to organs and tissues. As the terminal stage of various cardiovascular diseases, HF ranks among the leading causes of death for urban and rural residents in China. microRNA (miRNA) is a class of endogenous non - coding single - stranded ribonucleic acids (RNAs) that regulate gene expression at the post - transcriptional level. They are involved in multiple pathological processes of HF, such as myocardial remodeling, cell death, energy metabolism and inflammatory immunity, thus exhibit potential as therapeutic targets for the disease. Traditional Chinese medicine (TCM), characterized by multi - targeted and multi - pathway actions, has shown unique advantages in the prevention and treatment of HF by modulating miRNAs. This article reviews the recent research status on miRNA - mediated regulation of HF and the mechanisms underlying TCM interventions, with the aim of providing insights for subsequent HF - related studies.

key words: traditional Chinese medicine; heart failure; cell apoptosis; myocardial fibrosis; micro ribonucleic acid

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心脏疾病的终末阶段,主要表现为心输出量减少所致的周围组织灌注不足^[1],该病具有高发病率、高死亡率及低治愈率的特点,严重降低患者生活质量。流行病学数据显示,我国现有心衰患者约890万,其中半数患者有心源性猝死风险^[2]。新诊断的心衰患者多合并高血压或既往心肌梗死史的老年人^[3]。现代医学“五朵金花”疗法虽可以缓解症状,但长期应用易引发药物不良反应、病情反复,且难以逆转心肌病理性重构,部分患者的远期死亡率仍居高不下。因此,探索新的心衰治疗靶点具有重要临床意义。

微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)是一类内源性非编码RNA,通过调控信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)的稳定性,参与转录后基因表达调控,生理状态下,miRNA在心脏发育与功能维持中发挥关键作用。病理状态下,参与心肌重构、细胞死亡、能量代谢及炎症免疫等多种过程^[4],展现出作为治疗靶点的潜力。心力衰竭在中医学中属于“心胀”“心痹”等范畴,本文旨在阐述miRNA在HF中的作用机制,探讨中药调控miRNA表达防治HF的最新研究现状,以期中医药防治HF提供新思路与理论依据,为未来研究及治疗策略提供参考。

1 microRNA 调控心衰

1.1 miRNA 与心肌重构

心肌重构是心力衰竭的核心病理基础,心肌肥大是心肌重构的早期代偿形式,晚期则出现心肌纤维化,miRNA通过靶向多种信号通路和转录因子,在心肌重构中发挥调控作用。

心肌肥大是心脏对压力负荷或容量负荷的代偿性反应,以心肌细胞蛋白质合成增加和肌节结构组织改变为特征^[5],部分miRNA可以促进肥大,如miR-128可以通过靶向MyoD家族抑制剂(MyoD family inhibitor, MDFI),推动Wnt/ β -链蛋白通路的激活,促进心肌肥大^[6];也有部分可以抑制肥大,维持心肌细胞的正常表型和功能,如miR-1通过降低钙调蛋白和肌细胞增强因子2A(myocyte enhancer factor2A, Mef2a)的表达水平来抑制心脏肥大^[7],miR-1还被证实可以位置特异性氧化编码心脏肥大,在小鼠心肌细胞中特异性抑制,7位8-氧代鸟嘌呤修饰的微小RNA-1(7-8-oxoguanine-modified microRNA-1, 7O⁸G-miR-1)可以减轻心脏肥大^[8]。

心肌纤维化的特征是成纤维细胞的积累和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积,转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,

TGF- β)/斯玛德蛋白(small mothers against decapentaplegic, Smad)信号通路在心肌重构的心肌纤维化进展中发挥重要作用,上调结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达,促进胶原蛋白合成及ECM沉积^[9]。miR-21通过靶向程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4, PDCD4)和Smad家族成员7(Smad family member 7, SMAD7)等负调控因子,解除TGF- β 信号通路的抑制,促进成纤维细胞活化和胶原沉积^[10]。miR-29则直接调控多种ECM蛋白的mRNA,抑制心肌纤维化的进展^[11],miR-133和miR-30均可以下调CTGF表达,抑制心肌纤维化,同时在尼古丁暴露下的房性成纤维细胞中,通过降低miR-133表达,使TGF- β 1表达上调,促进胶原蛋白生成以及纤维化^[12-13]。综上,miRNA在心肌重构中体现为双向调控机制,干预其表达可以达到抑制心肌重构,减轻心肌受损的目的。

1.2 miRNA 与细胞死亡

心肌细胞死亡是心衰进展的直接驱动因素,miRNA通过调控多种程序性细胞死亡方式(如凋亡、焦亡、铁死亡及自噬与线粒体自噬),在心衰中发挥调控作用。细胞凋亡主要由线粒体依赖的内源性途径B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)/Bcl-2系统和死亡受体介导的外源性通路共同驱动,如肿瘤坏死因子 α /TNF相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor- α /TNF-related apoptosis-inducing ligand, TNF α /TRAIL)通路^[14],过表达miR-125b可以通过靶向Bcl-2同源拮抗剂/杀伤剂(Bcl-2 homologous antagonist/killer 1, BAK1)抑制心肌细胞凋亡,改善HF小鼠的心功能^[15]。miR-129-5p可以通过自噬相关蛋白14(autophagy related 14, ATG14)调控磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素机制靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路,抑制H₂O₂诱导的H9C2细胞凋亡^[16]。焦亡是由NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)激活驱动的促炎性程序性细胞死亡方式,伴随强烈炎症反应,可以加剧组织损伤。上调miR-223可以抑制细胞焦亡半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteine-aspartic protease 1, Caspase-1)、NLRP3等相关蛋白表达,降低血清白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、IL-18水平,减轻焦亡相关损伤,改善慢性心衰心脏功能^[17]。miR-155则通过活化即刻早期基

因 *c-fos* (cellular proto-oncogene *c-fos*, *c-Fos*)/NLRP3/Caspase-1 通路促进焦亡,加剧心肌损伤^[10]。铁死亡是以脂质过氧化和活性氧(reactive oxygen species, ROS)爆发为特征的调节性坏死形式,丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(dual specificity phosphatase 1, DUSP1)可以通过抑制脂质过氧化和减少 ROS 积累来抑制铁死亡,*miR-101-3p* 通过抑制 DUSP1 诱发小鼠心肌细胞铁死亡^[18-19]。自噬、线粒体自噬、过度或不足的自噬过程都会损害心功能,*miR-29b-3p* 通过靶向抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β),促进保护性自噬,减轻缺氧引起的心肌细胞损伤^[20],*miR-324-5p* 则抑制线粒体裂变调节蛋白 1(mitochondrial fission regulator 1, Mif1)表达,减少线粒体过度裂变和细胞死亡^[21]。

1.3 miRNA 与心脏代谢

进行性能量匮乏是心衰的核心特征,线粒体功能障碍与脂肪酸氧化受损是其关键病理机制^[22]。*miR-122*通过抑制靶基因心脏和神经嵴衍生表达因子 2 激活动力蛋白相关蛋白 1 依赖性线粒体裂变,促进心肌细胞凋亡,加速心力衰竭进展^[23],*miR-199a-214*簇则通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体 δ 诱导线粒体损伤和脂肪酸代谢障碍,加剧心衰^[24],*miR-208a-3p* 抑制沉默信息调节因子 3 降低线粒体复合体 I 亚基烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶亚基 1 活性(调节其乙酰化状态),可以引发线粒体损伤,促进心衰^[25]。HF 后,心脏成纤维细胞中 *miR-214-3p* 过表达,其下调电压型机械敏感离子通道 1(piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1)、上调赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX),并降低线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, MFN2)等线粒体蛋白,诱导线粒体功能障碍^[26]。*miR-181c* 直接抑制线粒体编码的环氧化酶-1(cyclooxygenase-1, COX1)的呼吸链复合物 IV 亚基,损伤线粒体功能及基因组,诱发心衰^[27]。

1.4 miRNA 与炎症免疫

炎症环境失衡可以加速心衰进展,炎症信号通路是 miRNA 介导免疫调控的关键靶点,巨噬细胞是心脏炎症免疫应答的核心细胞,维持 miRNA 表达平衡,选择性调控巨噬细胞极化状态,有望缓解心衰进展。*miR-155*通过靶向 TNF- α 、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和 *c-Fos*/NLRP3/Caspase-1 通路促进炎症反应,同时 *miR-155* 促进巨噬细胞 M1 极化发挥促炎作用^[10]。*miR-146a* 通过靶向白细胞介素-1 受体相关激酶 1(interleukin-1 receptor-

associated kinase 1, IRAK1)/肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6),负反馈调节 NF- κ B 信号,同时减少促炎 M1 巨噬细胞,并促进 M2 巨噬细胞极化抑制炎症过度激活^[28]。*miR-21*也可以促进巨噬细胞 M2 极化,发挥组织修复和抗纤维化作用,细胞外囊泡细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)介导的 miRNA 跨细胞通讯揭示了炎症免疫调控的新维度,*miR-139-3p* 和 *miR-182* 可以促进巨噬细胞的恢复促进表型^[29],为基于 miRNA 的精准免疫治疗提供新思路。

2 中药调控 miRNA 干预 HF

2.1 中药活性成分

2.1.1 丹参酮 II A

丹参酮是丹参主要活性成分,具有抗炎、抑制细胞凋亡、缓解心肌重构等多种药理作用。丹参酮 II A 可以升高心力衰竭大鼠下降的 *miR-133* 水平,其上调 *miR-133* 表达与激活心肌细胞中的丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 1/2(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2, MAPK ERK1/2)通路相关^[30]。冯俊等^[31]在研究丹参酮 II A 调节 *miR-133* 水平对慢性心衰心肌重构的影响时发现,丹参酮 II A 处理后,大鼠心功能明显改善,提示丹参酮 II A 可以逆缓心衰,丹参酮 II A 组与 *miR-133* 抑制剂组的心脏指数(heart weight index, HWI)分别为 (3.15 ± 0.20) 和 $(2.76 \pm 0.08) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)分别为 (2.68 ± 0.08) 和 $(2.15 \pm 0.03) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,上述指标在 2 组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这表明丹参酮 II A 可能通过上调 *miR-133* 水平发挥抗心力衰竭心肌重构的作用。

2.1.2 葛根素

葛根素是传统中药葛根中提取的有效活性成分,具有有效改善心肌缺血、改善循环等作用,在急性心肌梗死模型中,葛根素可以上调 *miR-130a-5p* 表达,抑制高迁移率族蛋白 B2(high mobility group box 2, HMGB2)/NF- κ B 活性,减轻心肌损伤和炎症^[32]。血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚小鼠模型中,葛根素可以上调 *miR-15b* 和 *miR-195* 表达,抑制 TGF- β 信号通路中由 p38 介导的非经典通路,从而抑制心肌肥厚反应,延缓心力衰竭的进展^[33]。汪坚敏等^[34]研究表明,葛根素可以干预 Bcl-2、Bax 蛋白表达,慢性充血性心衰大鼠模型中,实验组与对照组的 Bcl-2 相对表达水平分别为 270.60 ± 7.60 和 212.40 ± 5.25 ,Bax 相对表达水平分别为 127.50 ± 5.42 和 213.70 ± 6.73 ,

上述指标在2组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示葛根素具有拮抗心衰心肌细胞凋亡的作用。

2.1.3 姜黄素

姜黄素源于中药姜黄,具有抗炎、抗氧化等特性。在H-R模型中,姜黄素处理后,*miR-21-5p*表达降低,*Bcl-2*表达则升高,且H9C2细胞凋亡率及Caspase-3、Bax蛋白相对表达水平均降低,表明姜黄素可以靶向调控*miR-21-5p*从而抑制H9C2细胞凋亡^[35]。压力超负荷诱导心衰小鼠模型姜黄素处理后,上调*miR-29b*表达并抑制HDAC4的活性,抑制了胶原蛋白的合成和纤维化信号的传导,缓解心肌重构^[36]。

2.1.4 丹皮酚

丹皮酚是中药牡丹皮主要活性成分之一,阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的CHF模型大鼠中,丹皮酚能够下调*miR-21-5p*,上调SKP2表达,激活PI3K/Akt通路,显著改善心肌细胞功能^[37]。时召平等^[38]研究表明,丹皮酚可以显著下调心肌组织中的TGF- β 1水平,减少心肌间质纤维化,模型组、丹皮酚中剂量组和高剂量组的TGF- β 1分别为(12.41 ± 43.16)、(164.47 ± 12.54)和(113.26 ± 14.35) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (均 $P < 0.05$),缺氧H9c2细胞模型中^[39],缺氧模型组、*miR-21*模拟剂组与*miRNA-21*抑制剂组的TNF- α 分别为(520.7 ± 14.2)、(559.4 ± 13.6)和(411.5 ± 10.8) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (均 $P < 0.05$)。为丹皮酚调控*miR-21*抑制心肌纤维化,缓解心衰提供可能。

2.1.5 芍药苷

芍药苷是芍药干燥根茎的有效提取物,具有免疫调节以及抗氧化和抗炎特性,LI等^[40]研究表明,芍药苷能够通过抑制ROS产生来下调*miR-1*,恢复*Bcl-2*表达,抑制DOX诱导心肌细胞凋亡,保护心脏功能。芍药苷通过下调*miR-21*,降低对靶蛋白Smad7的抑制,降低抗血管紧张素II(angiotensin II, Ang-II)诱导的心肌细胞表面积及心肌肥厚性标志物ANP、BNP的表达量,发挥对心肌的保护性作用^[41]。

2.1.6 乌头碱类

赵彩霞等^[42]研究表明,乌头碱可以改善大鼠的心脏功能,缓解心衰,模型组、乌头碱组和乌头碱+*miR-150-5p*组心脏指数分别为(4.15 ± 0.28)、(2.91 ± 0.18)和(3.85 ± 0.26) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,左心室质量指数分别为(0.78 ± 0.08)、(0.62 ± 0.06)和(0.74 ± 0.0) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ (均 $P < 0.05$),提示乌头碱可以通过上调*miR-150-5p*,靶向下调细胞周期蛋白D2

(cyclin D2, CCND2)缓解心室重构,减轻心衰。

2.1.7 人参皂苷 Rb1

人参皂苷Rb1是人参的主要活性成分之一,具有强心、改善心室重构等作用,YAN等^[43]研究表明,人参皂苷Rb1可以调控H/I中*miRNA*表达水平,与对照组相比,H/I组*miR-1*、*miR-29a*和*miR-208*表达水平均增加(分别为对照组的5.9、3.4和9.3倍),而*miR-21*和*miR-320*相对表达水平均显著下降(分别为对照组的0.35和0.41倍)。GS-Rb1治疗后,H/I组*miRNA*表达上调可以逆转,提示人参皂苷Rb1可以下调*miR-1*、*miR-29a*和*miR-208*表达,上调*miR-21*和*miR-320*表达来缓解心肌损伤,改善心衰。

2.2 经典复方

2.2.1 麝香保心丸(气滞寒凝证)

麝香保心丸具有活血止痛,开窍辟秽的功效,可以显著下调*miR-144-3p*表达,模型组和SPB组的*miR-144-3p*相对表达水平分别为 390.37 ± 44.51 和 1.66 ± 0.58 ($P < 0.05$),解除对靶基因溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的转录抑制,上调其表达,增强心肌细胞抗氧化能力,减少脂质过氧化物的堆积,从而抑制铁死亡,缓解心衰^[44]。黎镇赐等^[45]研究表明,*miRNA-497*是SPB改善心功能的关键分子,AMI大鼠模型中,SPB组、SPB+*miR-497*激动剂组和SPB+*miR-497*抑制剂组的心肌细胞凋亡率分别为 12.28 ± 3.06 、 19.58 ± 3.93 和 8.19 ± 3.06 (均 $P < 0.05$),提示下调*miR-497*水平,可以减少心肌细胞凋亡,为*miR-497*介导SPB改善大鼠心衰提供可能。

2.2.2 强心汤(心肾阳虚证)

强心汤由卢健棋以益气温阳、活血利水为则创制,毛美玲等^[46]等研究表明,在CHF模型中,强心汤可以下调*miR-125b-5p*表达,模型组和强心汤高剂量组大鼠左心室*miR-125b-5p*平均光密度分别为 10.10 ± 1.60 和 4.20 ± 1.52 ($P < 0.05$),同时可以抑制NF- κ B通路的激活,模型组和高剂量组的NF- κ B分别为(650.72 ± 0.07)和(0.35 ± 0.03) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;模型组和强心汤高剂量组的TNF- α 分别为(158.84 ± 21.44)和(73.88 ± 10.87) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,IL-1 β 分别为(239.68 ± 27.51)和(127.89 ± 16.67) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,IL-6分别为(141.68 ± 23.36)和(75.58 ± 8.36) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,上述指标在2组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示其可以减轻心肌炎症、病理损伤及心肌纤维化,保护

心血管内皮祖细胞,改善心功能。

2.2.3 心衰康(脾肾阳虚证)

由葶苈大枣泻肺汤和真武汤化裁而来,为慢性心衰后期“宗气下陷、脾肾阳虚、水饮内停”病机而设。研究表明,心衰康胶囊能够下调 *miR*-25 表达、上调肌质网钙 ATP 酶 2a (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} - ATPase 2a, SERCA2a) 表达,模型组与高剂量组的 *miR*-25 相对表达水平分别为 1.49 ± 0.12 和 1.13 ± 0.17 , SERCA2a 蛋白相对表达水平分别为 0.32 ± 0.09 和 0.87 ± 0.24 (均 $P < 0.05$),其通过抑制心肌病理损伤,进而改善心功能^[47]。

2.2.4 黄芪-丹参汤(气血血瘀证)

黄芪丹参汤可以通过抑制心包脂肪组织(pericardial adipose tissue, PAT)来源外泌体中 *miR*-27a-3p 表达,逆转活化蛋白激酶 $\alpha 2$ 亚基(AMP-activated protein kinase alpha 2 subunit, AMPK $\alpha 2$ -AMP)信号通路的抑制状态,进而启动 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) 蛋白/E3 泛素连接酶,介导的线粒体自噬,实验数据显示,可以有效降低心衰标志物 BNP 水平,超声心动图证实,心脏射血分数射血分数(ejection fraction, EF)、缩短分数(fractional shortening, FS)等功能指标得到显著恢复,显著减轻心脏质量/胫骨长度比(heart weight/tibia length ratio, HW/TL)和心肌细胞的横截面积,同时减少心肌细胞间的胶原沉积和纤维化区域,通过苏木精-伊红染色(hematoxylin and eosin, HE)和马松三色染色(Masson's trichrome stain, Masson)等组织染色证实,能够有效减轻心肌肥大、炎症浸润和心肌纤维化等病理改变,改善心脏功能^[48]。

2.2.5 苓桂术甘汤(阳虚饮停证)

苓桂术甘汤由张仲景所创,温通心阳及利水化饮之效。赵廉政等^[49]研究表明,苓桂术甘汤联合艾灸疗法能够降低 *miR*-125b-5p 水平,调节辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(T helper 17 cell / regulatory T cell, Th17/Treg)平衡,从而改善心功能。在心阳亏虚型 CHF 患者中,治疗前,对照组和试验组组的 *miR*-125b-5p 相对表达水平分别为 2.41 ± 0.60 和 2.34 ± 0.51 ; Th17/Treg 水平分别为 1.42 ± 0.19 和 1.38 ± 0.23 ; 左心室射血分数分别为 $(38.43 \pm 4.54)\%$ 和 $(38.56 \pm 4.65)\%$; 治疗后,对照组和试验组的 *miR*-125b-5p 水平分别为 1.51 ± 0.32 和 1.23 ± 0.24 ; Th17/Treg 水平分别为 0.87 ± 0.16 和 0.68 ± 0.11 ; 左心室射血分数分别为 $(43.52 \pm 3.16)\%$ 和 $(46.47 \pm 3.40)\%$, 上述指标在治

疗前后比较及在治疗后组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示心功能改善,对 CHF 有显著治疗作用。

3 小结与展望

心力衰竭的病理机制复杂,涉及多层面、多环节的分子失调。*miRNA* 通过调控心肌重构、细胞死亡、代谢重塑及炎症免疫等关键环节,形成了相互交织的网络化调节系统,为理解心衰的发生发展提供了新视角。中医药以其“多成分-多靶点”的整体调节特点,与 *miRNA* 网络调控的特性高度契合。现有研究表明,多种中药活性成分及复方可以通过调节特定 *miRNA* 表达,协同改善心衰的多个病理环节,有效缓解心肌损伤、改善心功能,展现出其独特优势。然而,当前研究仍存在机制不够深入、方法标准化不足、临床转化路径不清等挑战。未来应进一步阐明中药精确调控 *miRNA* 的分子机制,并推动研究从现象描述向机制阐明发展。同时,积极探索中医药整体调节与现代医学精准靶向干预(如标准抗心衰药物或 *miRNA* 靶向疗法)的有机结合,精准化的 *miRNA* 干预策略有望成为心衰治疗的新方向,为心力衰竭的防治开辟更具创新性的路径

参考文献:

- [1] AMGALAN D, KITSIS N, *et al.* A mouse model for the most common form of heart failure [J]. *Nature*, 2019, 568 (7752): 324—325.
- [2] 刘星雨, 孟鼎伦, 李舒弘, 等. 中药药对抗心衰药理作用的研究进展[J]. *药学报*, 2025, 60(9): 2667—2678.
- [3] LI L, LI Z, XX P, *et al.* Comorbidities and incidence of heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and Meta-analysis of cohort studies. [J/OL]. *BMJ open*, 2025, 15(7): e93306. 2025-08-01 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40750285/>.
- [4] KABLAK-ZIEMBIK A, BADACZ R, OKARSKI M, *et al.* Cardiac microRNAs: Diagnostic and therapeutic potential[J]. *Arch Med Sci*, 2023, 19(5): 1360—1381.
- [5] BERNARDO C, WEEKS K L, PRETORIUS L, *et al.* Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 191—227.
- [6] YANJUN S, YUNFEN G, HAOYI Y, *et al.* The role of *miR*-128 and MDFI in cardiac hypertrophy and heart failure: Mechanistic [J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(14): e18546. 2024-07-01 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39046458/>.
- [7] IKEDA S, HE A, KONG S W, *et al.* *microRNA*-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and *Mef2a* genes[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2193—2204.
- [8] SEOK H, LEE H, LEE S, *et al.* Position-specific oxidation of

- miR-1* encodes cardiac hypertrophy [J]. *Nature*, 2020, 584 (7820):279—285.
- [9] YOSHIMATSU Y, WATABE T, *et al.* Roles of TGF- β signals in endothelial-mesenchymal transition during cardiac fibrosis[J/OL]. *Int J Inflam*, 2011, 2011:724080. 2011-08-22 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187661/>.
- [10] ANWAR A, KHAN M J, *et al.* Pathogenic and clinical significance of inflammation-associated microRNAs in cardiovascular diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1):940.
- [11] FLORIS E, NUTILE F, COZZOLINO C, *et al.* Cardiometabolic therapies shape non-coding RNA landscapes in cardiovascular fibrosis[J]. *Metabolites*, 2025, 15(10).
- [12] 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.
- [13] DUISTERS R F, TIJSEN A J, 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, 6.
- [14] 于婷婷, 缪桂华, 蔡福良, 等. 不同细胞死亡形式在缺血性卒中中的作用及相关治疗研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2026, 23(2):138—146.
- [15] ZHANG B, MAO S, LIU X, *et al.* *miR-125b* inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):72.
- [16] YANG W, HAN Y, Yang C, *et al.* *microRNA-19b-1* reverses ischaemia-induced heart failure by inhibiting cardiomyocyte apoptosis and targeting Bcl2 I11/BIM [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(7):1221—1229.
- [17] 陈莉, 路美娟. 中医药调控射血分数保留的心力衰竭相关信号通路的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2026(9):1360—1365.
- [18] YU J, LI H, HUANG C, *et al.* Identification and characterization of ferroptosis-related genes in therapy-resistant gastric cancer [J/OL]. *Medicine*, 2024, 103(20):e38193. 2024-05-17 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38758860/>.
- [19] 孟素艳, 张琳, 马亮. *miR-101-3p* 通过抑制 DUSP1 诱发心力衰竭小鼠心肌细胞铁死亡[J/OL]. 重庆医科大学学报, 2026;1—7. 2026-04-17 [2026-05-14], <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.004098/>.
- [20] YU T, LIU H, GAO M, *et al.* Dexmedetomidine regulates exosomal *miR-29b-3p* from macrophages and alleviates septic myocardial injury by promoting autophagy in cardiomyocytes *via* targeting glycogen synthase kinase 3 β [J/OL]. *Burns Trauma*, 2024, 12:tkae42. 2024-01-01 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39502342/>.
- [21] WANG K, ZHANG D L, LONG B, *et al.* NFAT4-dependent *miR-324-5p* regulates mitochondrial morphology and cardiomyocyte cell death by targeting Mtf1 [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(12):e2007. 2015-12-03 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633713/>.
- [22] WANG M, ZHU Z, HE X, *et al.* The crosstalk between mitochondrial dysfunction and fatty acid metabolism in heart failure: Mechanisms and therapeutic strategies[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1679085. 2025-10-09 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41142255/>.
- [23] SHI Y, ZHANG Z, YIN Q, *et al.* Cardiac-specific overexpression of *miR-122* induces mitochondria-dependent cardiomyocyte apoptosis and promotes heart failure by inhibiting Hand2[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11):5326—5334.
- [24] EL A H, LEPTIDIS S, DIRKX E, *et al.* The hypoxia-inducible microRNA cluster *miR-199a-214* targets myocardial PPAR δ and impairs mitochondrial fatty acid oxidation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3):341—354.
- [25] 马丽娟, 周祁娜, 张健, 等. *miRNA-208a-3p* 过表达致慢性心衰大鼠心肌细胞线粒体钙超载和功能障碍的机制研究[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(6):791—797.
- [26] TREVELYAN C J, MACCANNELL A, STEWART L, *et al.* *miR-214-3p* regulates *piezo1*, lysyl oxidases and mitochondrial function in human cardiac fibroblasts [J/OL]. *Matrix Biol*, 2024, 132:34—46. 2024-06-24 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38925225/>.
- [27] DAS S, BEDJA D, CAMPBELL N, *et al.* *miR-181c* regulates the mitochondrial genome, bioenergetics, and propensity for heart failure *in vivo* [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e96820. 2014-08-29 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810628/>.
- [28] ALIMOHAMMADI M, AMANI D, ADCOCK I M, *et al.* Dual role of *miR-146a* in non-small cell lung cancer progression: Molecular mechanisms and clinical potential [J/OL]. *Cell Signal*, 2025, 136:112115. 2025-09-06 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40921310/>.
- [29] RURIK J G, LE PHU C, MUSTROPH J, *et al.* RNA-ssisting immunity to heal the heart: A new frontier in therapeutics [J]. *Cardiol Plus*, 2025, 10(2):129—144.
- [30] LI Z, YANLI W, YUMET L, *et al.* Tanshinone IIA improves *miR-133* expression through MAPK ERK1/2 pathway in hypoxic cardiac myocytes. [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(4):843—852.
- [31] 冯俊, 陈华文. 丹参酮 II A 通过调节 *miR-133* 水平对慢性心力衰竭心肌重构的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(8):803—806.
- [32] FAN C, WANG Q, CHEN Y, *et al.* Puerarin from pueraria lobate attenuates ischemia-induced cardiac injuries and inflammation *in vitro* and *in vivo*: The key role of *miR-130a-5p/HMGB2* pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(4):952—961.
- [33] ZHANG X, LIU Y, HAN Q. Puerarin attenuates cardiac hypertrophy partly through increasing *miR-15b/195* expression and suppressing non-canonical transforming growth factor beta (Tgf β) signal pathway [J/OL]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:1516—1523. 2016-05-15 [2026-01-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145790/>.
- [34] 汪坚敏, 吴莘, 张春炳, 等. 葛根素对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2008(2):186—188.
- [35] 谢瑾, 李红, 罗浩. 姜黄素下调 *miR-21-5p* 减轻缺氧/复氧诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7):1339—1346.
- [36] YU X, YING L, XIANG L X, *et al.* Curcumin attenuates pressure

- overload - induced cardiac fibrosis in mice *via* modulating the *miR* - 29b/HDAC4 axis [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2026,16(2):59—67.
- [37] 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/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 695004. 2022 - 07 - 05 [2026 - 01 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865382/>.
- [38] 时召平, 曹凯, 赵静怡, 等. 丹皮酚对急性心肌梗死模型大鼠心肌病理改变及 TGF - β 1, Collagen III 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015,21(24):98—103.
- [39] 张春娇. 基于 microRNA 调控途径探讨丹皮酚和芍药苷配伍干预急性心肌缺血损伤的作用机制研究 [D]. 江苏 镇江: 江苏大学, 2018.
- [40] LI J Z, TANG X N, LI T T, *et al.* Paeoniflorin inhibits doxorubicin - induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating microRNA - 1 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2016,11(6):2407—2412.
- [41] 张会超, 徐里, 芮浩森, 等. 基于 *miR* - 21/Smad7 探讨芍药苷在抗血管紧张素 II 诱导心肌肥大中的作用 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2018,37(2):191—197.
- [42] 赵彩霞, 刘爽, 刘文秀, 等. 乌头碱调控 *miR* - 150 - 5p 表达对心力衰竭模型大鼠心功能及心室重构的影响 [J]. 现代药物与临床, 2024,39(5):1099—1106.
- [43] YAN X, XUE J, WU H, *et al.* Ginsenoside - Rb1 protects hypoxic - and ischemic - damaged cardiomyocytes by regulating expression of *miRNAs* [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:171306. 2015 - 08 - 30 [2026 - 01 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074986/>.
- [44] 叶健, 李凌燕, 席鑫, 等. 麝香保心丸基于 *miR* - 144 - 3p/SLC7A11 通路减轻心肌细胞铁死亡的机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022,42(11):1335—1340.
- [45] 黎镇赐, 吕婧, 刘震, 等. microRNA - 497 在麝香保心丸调控急性心肌梗死心室重构中作用机制的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020,18(17):2782—2786.
- [46] 毛美玲, 卢健棋, 潘朝铎, 等. 强心汤保护心血管内皮治疗慢性心力衰竭的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(2):238—248.
- [47] 张雪峰, 赵姝欣, 杨宇, 等. 心衰康胶囊对心力衰竭模型大鼠心肌组织 SERCA2a、*miR* - 25 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2023,64(7):716—721.
- [48] CHEN Z, ZHANG M, XU Q, *et al.* Huangqi - Danshen decoction improves heart failure by regulating pericardial adipose tissue derived extracellular vesicular *miR* - 27a - 3p to activate AMPK α 2 mediated mitophagy [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156187. 2024 - 11 - 07 [2026 - 01 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488874/>.
- [49] 赵廉政, 胡婷婷, 曹金霞. 苓桂术甘汤联合艾灸疗法对慢性心力衰竭患者的疗效及 *miR* - 125b - 5p、Th17/Treg 的影响 [J]. 四川中医, 2024,42(11):85—88.
- (本文编辑:王珊 收稿日期 2026 - 02 - 02)

· 科学文摘 ·

奥莱扎尔森治疗重症高甘油三酯血症和胰腺炎的风险研究

引自: MARSTON N A, BERGMARK B A, ALEXANDER V J, *et al.* Olezarsen for managing severe hypertriglyceridemia and pancreatitis risk [J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(5):429—441.

本研究进行了2项双盲、随机、安慰剂对照试验(CORE - TIMI 72a 和 CORE2 - TIMI 72b)。将患有严重高甘油三酯血症的患者以1:1:1的比例分配为A组、B组和C组。A组患者每月接受奥莱扎尔森 50mg, B组每月接受奥莱扎尔森 80 mg, C组接受安慰剂治疗, 共12个月。主要结局是6个月时甘油三酯水平的百分比变化, 报告为A、B组和C组之间的差异(安慰剂调整后的变化)。次要脂质结局包括12个月时甘油三酯水平的百分比变化, 以及6个月和12个月时载脂蛋白C - III、残余胆固醇和非高密度脂蛋白(非HDL)胆固醇的百分比变化。2项试验均对急性胰腺炎事件进行了评估。共1 061例患者被纳入初步分析(CORE - TIMI 72a 试验为617例, CORE2 - TIMI 72b 试验为444例)。6个月时, 在CORE - TIMI 72a 试验中, A组与B组安慰剂调整后的甘油三酯水平与基线相比的最小二乘平均变化分别为-62.9和-72.2个百分点; 在CORE2 - TIMI 72b 试验中, 分别为-49.2和-54.5个百分点(A、B组与C组的所有比较均 $P < 0.001$)。A、B组的甘油三酯、载脂蛋白C - III、残余胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇水平的降低幅度均显著大于安慰剂组(均 $P < 0.001$)。A、B组的急性胰腺炎的发生率显著低于C组(平均比率为0.15; 95%置信区间为0.05~0.40; $P < 0.001$)。各组的不良事件发生率相似。B组更常见肝酶水平升高和血小板减少症(血小板计数 $< 1.0 \times 10^4 \cdot \mu\text{L}^{-1}$), 且肝脂肪分数呈剂量依赖性增加。在患有严重高甘油三酯血症的患者中, 与安慰剂相比, 奥莱扎尔森治疗可以使6个月时甘油三酯水平和急性胰腺炎发病率显著降低。