

· 热点关注 ·

miR-17-92 基因簇在心血管疾病中的作用

扫描二维码
查看更多王双双¹, 徐先琳¹, 张斌强¹, 陈琴华², 陈继舜¹

【摘要】 我国心血管疾病负担沉重, 严重威胁着人们的身心健康。研究证实, 微小RNA (miRNA) 在心血管疾病演变过程中扮演着重要角色。部分miRNA具有成簇聚集在染色体上的特点, 其中miR-17-92基因簇是目前研究最为广泛的基因簇。本文归纳了近年来miR-17-92基因簇在心血管疾病中作用的相关研究, 分析了miR-17-92基因簇各成员 (miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-20a、miR-92a) 在动脉粥样硬化、心力衰竭、肺动脉高压、冠心病、心肌病病程进展中发挥的促进或抑制作用, 并指出在今后的研究中需进一步明确miR-17-92基因簇各成员在心血管疾病中的相互协调作用机制, 以便为临床治疗提供新靶点与新思路。

【关键词】 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 心力衰竭; 肺动脉高压; 冠心病; 心肌病; miR-17-92基因簇; 综述
【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.073

Role of miR-17-92 Gene Cluster in Cardiovascular Diseases WANG Shuangshuang¹, XU Xianlin¹, ZHANG Binqiang¹, CHEN Qinhu², CHEN Jishun¹

1. Department of Cardiovascular Medicine, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. Clinical Laboratory, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Corresponding author: CHEN Jishun, E-mail: cjs1974@qq.com

【Abstract】 The burden of cardiovascular diseases in China is heavy, which seriously threatens people's physical and mental health. Research has confirmed that microRNA (miRNA) plays an important role in the evolution of cardiovascular diseases. Some miRNAs are characterized by clustering on chromosomes, among which miR-17-92 gene cluster is the most widely studied gene cluster at present. This paper summarizes the relevant research on the role of miR-17-92 gene cluster in cardiovascular disease in recent years, analyzes the promotion or inhibition role of each member of miR-17-92 gene cluster (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92a) in the progression of atherosclerosis, heart failure, pulmonary hypertension, coronary heart disease, and cardiomyopathy, and points out that it is necessary to further clarify the coordination mechanism of each member of the miR-17-92 gene cluster in cardiovascular disease in future studies, so as to provide new targets and new ideas for clinical treatment.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Heart failure; Pulmonary arterial hypertension; Coronary disease; Myocardial diseases; miR-17-92 gene cluster; Review

近年我国心血管疾病的发病率仍处于上升趋势, 且其死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位, 因此对心血管疾病的防治刻不容缓^[1]。研究显示, 微小RNA (microRNA, miRNA) 可作为心血管疾病的新型早期诊断生物标志物^[2]。其中miR-17-92基因簇是一个存在于哺乳动物中的高度保守的基因簇, 其共有6个成员, 分别为miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-

20a、miR-92a^[3]。近年研究发现, miR-17-92基因簇成员或可共同协调参与心血管疾病的发生发展^[4]。但目前国内在该领域的综述较少, 且多局限于肿瘤方面。本文旨在综述miR-17-92基因簇在心血管疾病中的作用, 以期对心血管疾病的临床治疗提供新靶点与新思路。

1 miR-17-92基因簇在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 中的作用

AS是冠心病、缺血性脑卒中等多种心脑血管疾病的重要病理基础, 可严重威胁人类的生命健康。内皮细胞损伤是AS发生发展的始动环节^[5], 而线粒体功能障碍在内皮细胞损伤过程中起重要作用^[6]。高血压、高血糖、高血脂等AS危险因素会诱导细胞内线粒体释放大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 进而损伤细胞内蛋白质、核酸等生物大分子, 促进炎症

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81872509); 十堰市科技局引导项目 (21Y73); 国药东风科研项目 (2022Q28)

作者单位: 1.442000湖北省十堰市, 湖北医药学院附属国药东风总医院心内科

2.442000湖北省十堰市, 湖北医药学院附属国药东风总医院实验中心

通信作者: 陈继舜, E-mail: cjs1974@qq.com

因子的释放及氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 在血管壁的沉积, 从而加剧内皮细胞损伤^[7]。既往研究表明, miR-17-92基因簇在调节内皮细胞功能方面发挥着关键作用, 但其具体机制尚不明确^[8]。WANG等^[9]研究发现, ox-LDL可诱导人主动脉内皮细胞中ROS的过度生成, 同时可上调miR-18a表达; 而上调miR-18a表达可加剧ox-LDL诱导的内皮细胞凋亡, 反之, 抑制miR-18a表达可减少ox-LDL诱导的内皮细胞凋亡; 分析原因, miR-18a主要通过靶向调控过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号通路来增加ROS的释放及减少NO的生成, 进而实现其促细胞凋亡作用; 故该研究推测血液循环中miR-18a可能通过增强线粒体氧化应激来促进内皮细胞凋亡, 从而加速AS进展。另有研究报道, 在ox-LDL刺激下, 人主动脉内皮细胞中miR-20a表达明显下降, 进一步研究发现, miR-20a可通过负向调控Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓系分化因子88蛋白 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路而抑制促炎因子的释放, 并通过TLR4/肿瘤坏死因子受体相关因子6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 信号通路抑制线粒体中ROS的产生, 从而延缓ox-LDL诱导的AS进展^[10]。微粒指从各种细胞中脱落的直径范围为0.1~1.0 μ m的微小囊泡^[11], 已有研究证明, 内皮细胞微粒不仅可以作为反映内皮功能障碍的潜在指标, 而且可通过携带相关miRNA介导细胞间的信号传导, 从而调控AS进程^[12]。缺氧可参与AS的发生、发展^[13]。LIANG等^[14]研究发现, 在缺氧条件下, 人脐静脉内皮细胞来源的内皮细胞微粒可携带高水平miRNA-19b并进入内皮细胞, 其通过直接抑制下游靶基因转化生长因子 β 2的表达而抑制内皮细胞迁移及血管生成能力, 从而减缓AS进展。

以上研究结果表明, miR-17-92基因簇可以通过影响内皮细胞损伤过程或血管生成因子的表达而影响AS的发生发展过程。笔者仅从内皮细胞损伤因素方面探究, 就已看到miR-17-92基因簇成员在AS中巨大的潜在诊断和治疗价值。而AS发病涉及多种因素及假说, 故后续应从其他方面进一步研究miR-17-92基因簇与AS的关联。

2 miR-17-92基因簇在心力衰竭中的作用

心力衰竭指由于心肌结构和功能缺陷导致心室充盈或血液排出障碍而引起的一种临床综合征, 为多种心血管疾病进展的终末期。研究发现, 病理性心肌肥厚 (以下简称心肌肥厚) 为心力衰竭发生发展的独立危险因素^[15]。越来越多的证据表明, miRNA可调节不

同心肌肥厚信号通路, 其有望成为心力衰竭潜在的治疗靶点^[16]。XU等^[17]研究发现, 在主动脉缩窄手术诱导的心肌肥厚大鼠模型和血管紧张素II (angiotensin II, Ang II) 诱导的新生乳大鼠心肌细胞肥大模型中, miR-17呈高表达; 进一步研究表明, 线粒体融合蛋白2 (mitofusin 2, Mfn2) 基因为miR-17的靶基因, miR-17可通过靶向抑制Mfn2表达并激活磷脂酰激酶-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 从而抑制心肌细胞自噬, 进而促进心肌肥厚。LIU等^[18]研究发现, 在Ang II诱导的心肌肥厚模型中, miR-19a/b能调节磷酸二酯酶5A (phosphodiesterase-5A, PDE5A) 基因的表达, 进而起到抗心肌肥厚的作用。ZHANG等^[19]比较了射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者和健康人群血清miR-19b表达水平, 研究结果显示, HFrEF患者血清miR-19b表达水平明显降低; miR-19b表达水平与N末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平呈负相关; 此外, 在区分HFpEF和HFrEF时, miR-19b和NT-proBNP联合检测的诊断效能高于单独NT-proBNP; 提示miR-19b可能是诊断HFrEF的一个强有力的生物标志物。KALAMPOGIAS等^[20]通过PCR分析19例急性心力衰竭和慢性心力衰竭患者血清中miRNA表达情况, 结果显示, 急性心力衰竭患者血清中miR-92a表达水平较慢性心力衰竭患者明显升高, 提示miR-92a可能作为区分急性心力衰竭和慢性心力衰竭的潜在生物标志物。SU等^[21]对564例受试者进行队列研究, 结果显示, 急性心力衰竭患者血液循环中表达水平最高的miRNA为miR-19b, 且高表达的miR-19b与急性心力衰竭患者的死亡率和再入院风险增加相关。亦有研究发现, 当心肌梗死患者发展为心力衰竭时, 其血浆中miR-20a高度富集, 因此血浆miR-20a表达水平有可能成为预测心肌梗死患者未来心力衰竭事件发生风险的生物标志物^[22]。

综上, miR-17-92基因簇可以调节多种心肌肥厚相关基因如Mfn2、PDE5A基因等的表达, 进而通过多条途径参与心力衰竭的发生、发展, 其可以作为心力衰竭诊断、类型区分及预后判断的潜在生物标志物。miR-17-92基因簇在心肌肥厚中的作用机制复杂多样, 深入了解其与心肌肥厚相关信号分子的调控关系可为防治心力衰竭提供新思路。

3 miR-17-92基因簇在肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 中的作用

PAH指由于各种原因导致肺动脉压力异常增高的恶性肺血管疾病, 患者预后差且目前尚无有效治疗

手段。肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cells, PSMCs) 的异常增殖在PAH发生发展中发挥着重要作用^[23]。研究证实, 异常表达的miR-17-92基因簇可能在PAH中发挥重要作用^[24]。缺氧可促进PSMCs增殖^[25], LIU等^[26]研究发现, 在低氧(3%氧气)刺激下, 人PSMCs中miR-17表达水平升高, 第10号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源蛋白(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21表达水平降低; 荧光素酶实验结果显示, miR-17直接以PTEN和p21为靶标来介导PSMCs的增殖。ZHOU等^[27]研究显示, miR-20a通过靶向腺苷三磷酸结合转运体A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)而促进缺氧诱导的PAH的发生; RT-PCR结果显示, 在PAH小鼠肺组织中, miR-20a表达水平明显升高, ABCA1表达水平明显降低; 且miR-20a能促进PSMCs的增殖和迁移。另有研究证实, miR-18a可通过抑制神经源性基因座Notch同源蛋白2表达来发挥促PSMCs增殖作用^[28]。综上, miR-17-92基因簇可通过多种PSMCs增殖相关信号通路影响PAH进程。

LI等^[29]纳入了35例PAH患者和20例健康受试者, 结果显示, 与健康受试者相比, PAH患者血清miR-17表达水平升高, 且miR-17诊断PAH的ROC曲线下面积为0.857; 此外, 其还发现, 血液循环中miR-17表达水平与平均肺动脉压、平均右心房压呈负相关; 提示miR-17可用于诊断PAH及评估患者病情严重程度。PAH是系统性硬化症的严重并发症之一, 而系统性硬化症相关PAH患者常预后不良^[30]。WUTTGE等^[31]研究发现, 系统性硬化症相关PAH患者血浆中miR-20a表达上调, 且进一步证实了miR-17、miR-20a可预测PAH患者预后。但有学者认为, 低表达的miR-17、miR-20a可介导PAH病情进展^[32]。国内学者研究发现, 与正常对照组相比, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者血清中miR-17、miR-20a表达水平明显下降; 同时该研究还发现, 血液循环中miR-20a表达水平与右心室长轴应变、右心室面积变化分数、三尖瓣收缩期瓣环位移等反映右心室功能障碍的指标之间呈正相关, 而右心室功能障碍是预测PAH患者预后的重要指标; 提示下调miR-17、miR-20a表达对慢性血栓栓塞性肺动脉高压有保护作用^[33]。上述相矛盾的研究结果提示: miR-17-92基因簇虽可通过调控PSMCs增殖相关信号通路而影响PAH进程, 但PAH的病变过程涉及多种不同的调控因子及信号通路, 且miRNA表达也存在时间及组织特异性, 故miR-17-92基因簇表达水平在PAH病程进展过程中可能会出现双向改变, 但其具体机制仍需进一步探索。

综上, 异常表达的miR-17-92基因簇可以通过调

控PSMCs增殖而在PAH的发生发展过程中发挥重要作用, 其极有可能成为防治PAH的新靶点。

4 miR-17-92基因簇在冠心病 (coronary artery disease, CAD) 中的作用

CAD指多种危险因素诱导的AS改变引起冠状动脉出现不同程度狭窄, 造成心肌缺血、缺氧甚至坏死的心脏病, 是全球心血管疾病死亡的主要原因^[34]。目前越来越多的研究表明, miR-17-92基因簇与CAD之间存在密切联系^[35]。LIN等^[36]在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 大鼠模型中发现, miR-18a可通过靶向调控血清脑源性神经营养因子的表达而激活下游Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 进而抑制心肌细胞自噬。而心肌细胞自噬对维持心脏正常功能有重要作用^[37]。ZHOU等^[38]研究发现, AMI患者血液循环中miR-20a表达水平较健康受试者升高, 并指出miR-17-92基因簇可能是诊断AMI的潜在生物标志物。CREEMERS等^[39]研究也显示, 在AMI患者出现临床症状的4 h内, 所有患者血浆中可检测到参与心脏发育的miRNA, 而仅约85%的患者血浆中可检测到肌钙蛋白, 指出将miRNA作为诊断早期AMI的生物标志物可能比肌钙蛋白更有优势。XUE等^[40]研究了AMI患者PCI前、PCI后1 h血浆miR-17表达水平 (患者从出现AMI症状到行PCI的时间均 <4 h), 结果发现, 与健康人群相比, AMI患者PCI前、后1 h血浆miR-17表达水平均升高; 此外, AMI患者PCI前、PCI后1 h血浆miR-17表达水平与超敏肌钙蛋白T水平均呈正相关; 这一结果表明miR-17可作为AMI早期诊断的生物标志物。

冠状动脉支架置入术是PCI中常用的方法, 而术后一定比例的患者存在支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR), 给临床治疗带来一定困扰。既往研究证实, CAD患者发生ISR可影响PCI后的长期预后^[41]。JIANG等^[42]研究发现, 与非ISR组相比, ISR组患者血浆miR-17表达水平升高; 且多因素Logistic回归分析结果显示, miR-17升高是CAD患者发生ISR的独立危险因素; 进一步研究发现, miR-17可靶向抑制金属基质蛋白酶抑制剂1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 的表达, 进而限制TIMP-1对金属基质蛋白酶活性的有效抑制。而临床研究表明, 金属基质蛋白酶可参与PCI后ISR的发生发展^[43]。MAYER等^[44]研究发现, 血液循环中miR-19a低表达与稳定性冠状动脉疾病 (stable coronary artery disease, SCAD) 患者死亡率增加有关, 提示SCAD患者miR-19a表达水平降低可导致更高的心血管疾病死亡风险。SINGH等^[45]研究发现, 急性冠脉综合征患者血浆miR-19b表达水平越低, 其发生阿司匹林抵抗及主要心

脑血管不良事件(如心肌梗死、脑卒中等)的风险越高。相关研究证实,慢性肾功能不全与心血管疾病死亡风险增加密切相关^[46],而MUENDLEIN等^[47]研究发现,血液循环中miR-19b、miR-20a水平降低与冠状动脉造影后SCAD患者的肾功能下降明显相关。这些研究均提示,miR-17-92基因簇极有可能成为预测CAD患者预后的新型生物标志物。

近年来,干细胞疗法在生物医学领域受到越来越多的关注,尤其是在血管生成方面。CHEN等^[48]研究发现,在心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型小鼠心脏组织中注射含有胸腺素 β 4外泌体的人工干细胞(T β 4-Exosome-releasing artificial stem cells, T β 4-ASCs),可激活MI周边冠状动脉的侧支血液循环,恢复MI区血供;进一步研究证实,T β 4-ASCs来源的外泌体miR-17可通过靶向作用于脯氨酰羟化酶3而启动相关血管生成基因的转录,从而刺激MI区周围血管的生成。

上述研究从不同方面分析了miR-17-92基因簇在CAD中的作用,其可以作为CAD早期诊断及疾病进展的潜在预测指标,这为未来CAD的诊疗提供了一个新方向。

5 miR-17-92基因簇在心肌病中的作用

心肌病指一组累及心肌组织,临床上以心脏结构异常、进行性心力衰竭和/或心律失常为特征的疾病。肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的遗传性心肌病,其以心脏重构为特征,但目前临床上现有的诊断及治疗方法存在局限性^[49]。既往研究表明,miRNA在心脏重构的病理过程中发挥着重要作用^[50]。因此,与HCM相关的miRNA可能是其潜在的新的治疗靶点。DANIELSON等^[51]研究发现,使用转基因技术使健康小鼠心脏中miR-17-92基因簇超表达可导致严重的HCM,分析原因,miR-17-92基因簇可直接抑制下游连接蛋白43的转录表达,从而对心肌细胞产生不可逆损伤。还有研究发现,与健康受试者相比,HCM患者血清中许多种miRNA的表达发生了改变,其中miR-17、miR-18a、miR-19b表达均上调^[52]。综上,miR-17-92基因簇可能作为HCM靶向治疗的靶点标志物。

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者的一种慢性不可逆的心脏并发症,具有极高的发病率和死亡率^[53]。然而,DCM的发病机制目前尚未完全阐明,其诊断和治疗策略仍然具有挑战性。AHMED等^[54]研究显示,病例组(DCM患者)miR-17表达水平较对照组(健康对照者)略有上升且为对照组的1.65倍。COPIER等^[55]研究发现,高脂饮食诱导的DCM模型小鼠血浆miR-19b表达水平下降。另一项研究表明,miR-20a或可通过下调靶基因Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶2而抑制NF- κ B信号通路,进而抑制DCM

进展^[56]。上述研究结果均提示,miR-17-92基因簇在DCM中有重要作用。此外,越来越多的证据证实,受损线粒体释放的过多的ROS为DCM的致病因素^[57]。而LI等^[58]研究发现,miR-92a的拟似物可抑制高糖诱导的ROS的生成,从而抑制心肌细胞凋亡,并可通过减少db/db小鼠心脏脂质堆积而起到保护心脏舒张功能的作用,指出miR-92a或可作为DCM的治疗靶点。

上述研究表明,异常表达的miR-17-92基因簇可通过调控下游相关靶基因的表达来参与氧化应激、心脏重构等过程,进而促进HCM、DCM的发生发展,故其可能作为HCM、DCM的治疗靶点。但目前心肌病的靶向分子治疗研究仍处于初级阶段,因此需要进一步深入探索miR-17-92基因簇在心肌病中作用的具体机制,以期为心肌病患者的临床治疗带来新的希望。

6 小结及展望

综上所述,miR-17-92基因簇具有丰富的生物学功能,其可通过调节多种基因及蛋白的表达而参与众多生物学过程。上调或下调的miR-17-92基因簇成员对AS、心力衰竭、PAH、CAD、心肌病等心血管疾病有着不同的影响,miR-17-92基因簇有望成为心血管疾病治疗的新靶点,这为未来心血管疾病的诊疗提供了新依据。在以后的研究中仍需要进一步明确miR-17-92基因簇各成员在心血管疾病演变过程中的具体作用与机制,以期为心血管疾病的诊疗提供更多更有价值的临床依据。

作者贡献:陈琴华、陈继舜进行文章的构思与设计、文章的可行性分析;王双双、徐先琳、张斌强负责文献/资料收集、整理;王双双撰写论文,进行论文的修订;陈继舜负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2020概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545.DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [2] SCHULTE C, KARAKAS M, ZELLER T. MicroRNAs in cardiovascular disease—clinical application [J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(5): 687-704. DOI: 10.1515/cclm-2016-0576.
- [3] MENDELL J T. miRiad roles for the miR-17-92 cluster in development and disease [J]. Cell, 2008, 133(2): 217-222. DOI: 10.1016/j.cell.2008.04.001.
- [4] ORTUÑO-SAHAGÚN D, ENTERRÍA-ROSALES J, IZQUIERDO V, et al. The role of the miR-17-92 cluster in autophagy and atherosclerosis supports its link to lysosomal storage diseases [J]. Cells, 2022, 11(19): 2991. DOI: 10.3390/cells11192991.
- [5] CHATZIZISIS Y S, COSKUN A U, JONAS M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25): 2379-2393. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.

- [6] STAMERRA C A, DI GIOSIA P, GIORGINI P, et al. Mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease: pathophysiology and emerging therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9530007. DOI: 10.1155/2022/9530007.
- [7] LEE S R, KIM N, NOH Y H, et al. Mitochondrial DNA, mitochondrial dysfunction, and cardiac manifestations [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22 (7): 1177-1194.
- [8] TRÉGUER K, HEINRICH E M, OHTANI K, et al. Role of the microRNA-17-92 cluster in the endothelial differentiation of stem cells [J]. *J Vasc Res*, 2012, 49 (5): 447-460. DOI: 10.1159/000339429.
- [9] WANG G M, YANG Y D, MA H G, et al. LncRNA FENRR inhibits ox-LDL induced mitochondrial energy metabolism disorder in aortic endothelial cells via miR-18a-5p/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 622665.
- [10] CHEN M T, LI W, ZHANG Y, et al. MicroRNA-20a protects human aortic endothelial cells from ox-LDL-induced inflammation through targeting TLR4 and TXNIP signaling [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 103: 191-197. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.129.
- [11] THÉRY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: composition, biogenesis and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2 (8): 569-579. DOI: 10.1038/nri855.
- [12] PERNOMIAN L, MOREIRA J D, SANTOS GOMES M. In the view of endothelial microparticles: novel perspectives for diagnostic and pharmacological management of cardiovascular risk during diabetes distress [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9685205. DOI: 10.1155/2018/9685205.
- [13] YU B Q, WANG X, SONG Y T, et al. The role of hypoxia-inducible factors in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108186. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108186.
- [14] LIANG H Z, LI S F, ZHANG F, et al. Effect of endothelial microparticles induced by hypoxia on migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by delivering microRNA-19b [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (22): 2726-2733. DOI: 10.4103/0366-6999.245271.
- [15] 薛周铭, 李静, 梁雪琦, 等. 心肌肥厚信号转导途径的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (1): 29-35. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.01.006.
- [16] SONG D W, RYU J Y, KIM J O, et al. The miR-19a/b family positively regulates cardiomyocyte hypertrophy by targeting atrogin-1 and MuRF-1 [J]. *Biochem J*, 2014, 457 (1): 151-162. DOI: 10.1042/BJ20130833.
- [17] XU X, SU Y L, SHI J Y, et al. MicroRNA-17-5p promotes cardiac hypertrophy by targeting Mfn2 to inhibit autophagy [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21 (9): 759-771. DOI: 10.1007/s12012-021-09667-w.
- [18] LIU K, HAO Q Y, WEI J, et al. MicroRNA-19a/b-3p protect the heart from hypertension-induced pathological cardiac hypertrophy through PDE5A [J]. *J Hypertens*, 2018, 36 (9): 1847-1857. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001769.
- [19] ZHANG L, XU R L, LIU S X, et al. Diagnostic value of circulating microRNA-19b in heart failure [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50 (11): e13308. DOI: 10.1111/eci.13308.
- [20] KALAMPOGIAS A, OIKONOMOU E, SIASOS G, et al. Differential expression of microRNAs in acute and chronic heart failure [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29 (30): 5130-5138. DOI: 10.2174/0929867329666220426095655.
- [21] SU Y, SUN Y X, TANG Y S, et al. Circulating miR-19b-3p as a novel prognostic biomarker for acute heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (20): e022304. DOI: 10.1161/JAHA.121.022304.
- [22] GAO G Y, CHEN W W, LIU M, et al. Circulating microRNAs as novel potential biomarkers for left ventricular remodeling in postinfarction heart failure [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 5093803. DOI: 10.1155/2019/5093803.
- [23] 张卫芳, 徐菲, 陶泽颖, 等. 微小RNA在肺动脉高压PASCs表型转化中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38 (4): 506-511. DOI: 10.12360/CPB202103132.
- [24] CHEN T J, ZHOU G F, ZHOU Q Y, et al. Loss of microRNA-17-92 in smooth muscle cells attenuates experimental pulmonary hypertension via induction of PDZ and LIM domain 5 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (6): 678-692.
- [25] HÄNZE J, WEISSMANN N, GRIMMINGER F, et al. Cellular and molecular mechanisms of hypoxia-inducible factor driven vascular remodeling [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97 (5): 774-787.
- [26] LIU G J, HAO P, XU J, et al. Upregulation of microRNA-17-5p contributes to hypoxia-induced proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells through modulation of p21 and PTEN [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1): 200. DOI: 10.1186/s12931-018-0902-0.
- [27] ZHOU Y, FANG X L, ZHANG Y, et al. MiR-20a-5p promotes pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration by targeting ABCA1 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34 (12): e22589. DOI: 10.1002/jbt.22589.
- [28] MIAO R, LIU W, QI C, et al. MiR-18a-5p contributes to enhanced proliferation and migration of PASCs via targeting Notch2 in pulmonary arterial hypertension [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 117919. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117919.
- [29] LI H W, YANG Z M, GAO F, et al. MicroRNA-17 as a potential diagnostic biomarker in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (6): 300060520920430. DOI: 10.1177/0300060520920430.
- [30] HESSELSTRAND R, WILDT M, EKMEHAG B, et al. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult [J]. *Scand J Rheumatol*, 2011, 40 (2): 127-132. DOI: 10.3109/03009742.2010.508751.
- [31] WUTTGE D M, CARLSEN A L, TEKU G, et al. Circulating plasma microRNAs in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61 (1): 309-318. DOI: 10.1093/rheumatology/keab300.
- [32] CHEN T J, HUANG J B, DAI J B, et al. PAI-1 is a novel component of the miR-17-92 signaling that regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotypes [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315 (2): L149-161. DOI: 10.1152/ajplung.00137.2017.
- [33] MIAO R, GONG J N, GUO X J, et al. Diagnostic value of miRNA expression and right ventricular echocardiographic functional parameters for chronic thromboembolic pulmonary hypertension with

- right ventricular dysfunction and injury [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22 (1): 171. DOI: 10.1186/s12890-022-01962-8.
- [34] WANG C X, ENSSLE J, PIETZNER A, et al. Essential polyunsaturated fatty acids in blood from patients with and without catheter-proven coronary artery disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (2): 766. DOI: 10.3390/ijms23020766.
- [35] KARAKAS M, SCHULTE C, APPELBAUM S, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease—results from the large AtheroGene study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (7): 516–523. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw250.
- [36] LIN B, FENG D G, XU J. Cardioprotective effects of microRNA-18a on acute myocardial infarction by promoting cardiomyocyte autophagy and suppressing cellular senescence via brain derived neurotrophic factor [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 38. DOI: 10.1186/s13578-019-0297-8.
- [37] CAO D J, GILLETTE T G, HILL J A. Cardiomyocyte autophagy: remodeling, repairing, and reconstructing the heart [J]. *Current Science Inc*, 2009, 11 (6): 406–411. DOI: 10.1007/s11906-009-0070-1.
- [38] ZHOU Z J, YE H C F, MELLAS M, et al. Targeted polyelectrolyte complex micelles treat vascular complications in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (50): e2114842118. DOI: 10.1073/pnas.2114842118.
- [39] CREEMERS E E, TIJSEN A J, PINTO Y M. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (3): 483–495. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452.
- [40] XUE S, LIU D C, ZHU W J, et al. Circulating miR-17-5p, miR-126-5p and miR-145-3p are novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 123. DOI: 10.3389/fphys.2019.00123.
- [41] THEODOROPOULOS K, MENNUNI M G, DANGAS G D, et al. Resistant in-stent restenosis in the drug eluting stent era [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 88 (5): 777–785. DOI: 10.1002/ccd.26559.
- [42] JIANG F, ZHANG X, LU Y M, et al. Elevated level of miR-17 along with decreased levels of TIMP-1 and IL-6 in plasma associated with the risk of in-stent restenosis [J]. *Biosci Trends*, 2019, 13 (5): 423–429. DOI: 10.5582/bst.2019.01274.
- [43] BETON O, ARSLAN S, ACAR B, et al. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5 (6): 709–714.
- [44] MAYER O Jr, SEIDLEROVÁ J, ČERNÁ V, et al. The low expression of circulating microRNA-19a represents an additional mortality risk in stable patients with vascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 289: 101–106. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.008.
- [45] SINGH S, DE RONDE M W J, CREEMERS E E, et al. Low miR-19b-1-5p expression is related to aspirin resistance and major adverse cardio-cerebrovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (2): e017120. DOI: 10.1161/JAHA.120.017120.
- [46] PRIYADARSHINI G, RAJAPPA M. Predictive markers in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 535: 180–186. DOI: 10.1016/j.cca.2022.08.018.
- [47] MUENDLEIN A, GEIGER K, LEIHERER A, et al. Evaluation of the associations between circulating microRNAs and kidney function in coronary angiography patients [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318 (2): F315–321. DOI: 10.1152/ajprenal.00429.2019.
- [48] CHEN P E, NING X D, LI W R, et al. Fabrication of Tβ4-exosome-releasing artificial stem cells for myocardial infarction therapy by improving coronary collateralization [J]. *Bioact Mater*, 2022, 14: 416–429. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.01.029.
- [49] MARON B J, OMMEN S R, SEMSARIAN C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (1): 83–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
- [50] ANGELOPOULOS A, OIKONOMOU E, VOGIATZI G, et al. MicroRNAs as biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy: current state of the art [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (36): 7400–7412. DOI: 10.2174/0929867328666210405122703.
- [51] DANIELSON L S, PARK D S, ROTLLAN N, et al. Cardiovascular dysregulation of miR-17-92 causes a lethal hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenesis [J]. *FASEB J*, 2013, 27 (4): 1460–1467. DOI: 10.1096/fj.12-221994.
- [52] FANG L, ELLIMS A H, MOORE X L, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 314. DOI: 10.1186/s12967-015-0672-0.
- [53] FAN L, XIAO Q, ZHANG L, et al. CAPE-pNO₂ attenuates diabetic cardiomyopathy through the NOX4/NF-κB pathway in STZ-induced diabetic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1640–1650. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.026.
- [54] AHMED U, ASHFAQ U A, QASIM M, et al. Dysregulation of circulating miRNAs promotes the pathogenesis of diabetes-induced cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (4): e0250773. DOI: 10.1371/journal.pone.0250773.
- [55] COPIER C U, LEÓN L, FERNÁNDEZ M, et al. Circulating miR-19b and miR-181b are potential biomarkers for diabetic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 13514. DOI: 10.1038/s41598-017-13875-2.
- [56] LIU X Y, GUO B Y, ZHANG W, et al. MiR-20a-5p overexpression prevented diabetic cardiomyopathy via inhibition of cardiomyocyte apoptosis, hypertrophy, fibrosis and JNK/NF-κB signalling pathway [J]. *J Biochem*, 2021, 170 (3): 349–362. DOI: 10.1093/jb/mvab047.
- [57] SCHILLING J D. The mitochondria in diabetic heart failure: from pathogenesis to therapeutic promise [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22 (17): 1515–1526. DOI: 10.1089/ars.2015.6294.
- [58] LI H, DAI B, FAN J, et al. The different roles of miRNA-92a-2-5p and let-7b-5p in mitochondrial translation in db/db mice [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 424–435. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.06.013.

(收稿日期: 2022-11-16; 修回日期: 2023-02-01)

(本文编辑: 崔丽红)