

• 综述 •

microRNAs 在心肌梗死中的研究进展

王丽平¹

[提要] microRNAs(miRNAs)是一种非编码小分子 RNA,通过降解 mRNA 或阻碍其翻译调控基因的表达。心肌梗死是一种常见的心血管疾病,导致心脏重构,最终发展为心力衰竭。miRNAs 在心肌梗死的病理生理发展过程中起着重要作用,其可以促进或抑制心肌细胞凋亡,调控心肌细胞增殖,调节血管再生,此外还能调控心脏成纤维细胞重编程为心肌细胞。本文将综述 miRNAs 在心肌梗死中的最新进展和治疗前景。

[关键词] microRNAs;心肌梗死;研究进展

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.002

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress on microRNAs in myocardial infarction

WANG Liping

(Electrocardiogram Room, Urgent Care Centre, Second Hospital Affiliated to Lanzhou University, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: WANG Liping, E-mail: wlp_lzush@163.com

Summary MicroRNAs (miRNAs) are small noncoding RNAs which could regulate gene expression by translation or induce degradation of mRNA. Myocardial infarction is a common cardiovascular disease that results in cardiac remodeling and leads to the development of heart failure. Several miRNAs have been shown to control important processes of the pathophysiological of myocardial infarction. MiRNAs can promote or inhibit cardiomyocyte cell death, control cardiomyocyte proliferation, and regulate neovascularization. Moreover, miRNAs also involve in the reprogramming of cardiac fibroblasts into cardiomyocytes. In this review, we focus on the current research progress of the role of miRNAs and discuss the therapeutic potential of miRNAs in myocardial infarction.

Key words microRNAs; myocardial Infarction; research progress

microRNAs(miRNAs)是一种进化上高度保守的非编码小分子单链 RNA 分子,大小 19~25 个核苷酸,通过与信使 RNA(mRNA)结合抑制其翻译或促进其降解,对 mRNA 的稳定及翻译效率起到重要的调控作用,从而实现其对基因表达的负性调节。miRNAs 广泛参与细胞的生长、发育、分化及凋亡。在心血管系统中,miRNAs 参与心脏发育、血管再生、心肌肥厚以及心力衰竭等生理和病理生理过程^[1]。心肌梗死是一种常见的心血管疾病,不仅导致心肌细胞坏死、凋亡,还累及一系列复杂的病理生理过程而导致心脏重构,最终发展为心力衰竭。研究表明,miRNAs 在调节心肌梗死的病理生理发展过程中起着重要作用,本文将综述 miRNAs 在心肌梗死研究中的最新进展和治疗前景。

1 调控心肌细胞凋亡或增殖

1.1 促进心肌细胞凋亡

急性心肌梗死发生后心肌细胞凋亡不仅影响心肌梗死面积,而且促成心肌重构。促进心肌细胞

凋亡的 miRNAs 有 miRNA-1、miR-15 家族、miR-34 和 miR-140 等,而抑制心肌细胞凋亡的 miRNAs 有 miR-24、miRNA-133 和 miR-214 等。miR-15 家族包含 6 个紧密关联的 miRNAs,在缺血性损伤的细胞中增加,诱导心肌细胞凋亡,通过锁核酸技术阻断 miR-15 家族(包括 miR-15b, miR-16 和 miR-195)的表达,能够减小缺血再灌注损伤后的梗死面积^[2]。miR-34 家族包括 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c^[3]。急性心肌梗死发生后,miR-34 家族表达显著上调并调控心肌细胞凋亡。体内研究发现,通过锁核酸技术阻断或拮抗 miR-34 的表达能够提高心肌细胞存活,改善梗死后心肌功能恢复^[4]。沉默 miR-34a 还能改善中度肥厚型心肌病患者的心脏功能^[5]。miR-140 能够通过调控线粒体融合蛋白 1 来减少线粒体有丝分裂,抑制 miR-140 的表达能够减少心肌梗死面积^[6]。此外,还有许多 miRNAs 能够诱导或促进心肌细胞凋亡,如 miR-92a、miR-150、miR-181a 和 miR-320 等。

1.2 抑制心肌细胞凋亡

miR-24 属于 miR-23/24/27 家族,体外研究表明其具有保护心肌细胞的功能,心肌梗死发生后 miR-24 的过表达能减小梗死面积并改善心脏功

¹ 兰州大学第二医院急救中心心电图室(兰州,730030)
通信作者,王丽平,E-mail:wlp_lzush@163.com

能,其作用机制可能与下调 Bcl-2 家族成员之一的促凋亡蛋白 Bim 有关^[7]。miR-24 的调节机制较复杂,在心肌梗死后的心肌细胞和成纤维细胞中表达被抑制,但在人工培养的缺氧心肌细胞中表达增加。miR-24 的表达影响血管再生,损害心肌细胞兴奋-收缩偶联,抑制 miR-24 表达能够促进心血管生成和改善缺血后的心脏功能。在 H_2O_2 诱导的心肌凋亡细胞中,miR-214 的过表达对心肌细胞有保护作用^[8]。而 miR-214 的基因缺失加剧了心肌缺血再灌注后的损伤,miR-214 作用于钠钙交换体 1 从而阻断心肌细胞钙超载,导致心脏功能恶化^[9]。此外研究还发现,miR-7a/b, miR-20a、miR-138、miR-499 和 miR-874 等可抑制心肌细胞凋亡。

1.3 诱导心肌细胞增殖

相比于肝脏和皮肤细胞,心肌细胞在出生后不久会停止分裂增殖,因此研究诱导心肌细胞增殖有助于治疗心脏病^[10]。研究表明,在小鼠出生 1 周以内,心肌细胞保留其增殖能力,在此期间如果心脏受损会再生^[11]。miR-15 家族(包括 miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-195 和 miR-497)在这一时期起主要作用,仅在小鼠刚出生后低水平表达,高水平表达诱导心肌细胞失去增殖能力^[12]。抑制 miR-15b 和 miR-16 可使出生后小鼠心肌细胞增殖期延长,可能与细胞周期检测点激酶 1 有关。研究还发现,miR-195 转基因小鼠出生时心脏畸形且大大减小^[13]。与 miR-15 家族相反,miR-17~92 家族(包括 miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-20a 和 miR-92a)诱导心肌细胞增殖^[14]。心肌细胞这些特定基因的缺失会抑制心肌细胞增殖并影响出生时心脏的重量,通过嵌入 miR-17~92 家族基因会使出生小鼠有更大的心脏,而成年小鼠心肌细胞增殖则会改善心肌梗死发生后心脏功能恢复。miR-17~92 家族的过度表达也会诱发心律失常和心肌梗大,可能主要是与 miR-17~92 家族中 miR-19a 和 miR-19b 调控的缝隙连接蛋白 43 异常抑制有关^[15]。

2 调控血管再生

心肌组织再生是高代谢活动,需要充足的营养供应,因此血管再生至关重要。研究发现,一些 miRNAs 诱导或抑制血管再生,如 miR-15、miR-24、miR-26、和 miR-17~92 家族通过抑制内皮细胞功能抑制血管再生,而 miR-210 通过抑制抗血管生成因子诱导血管再生。

miR-17~92 家族调控急性心肌梗死发生后血管再生。在细胞培养中发现,miR-92a 具有抑制内皮细胞迁徙和侵袭的功能。急性心肌梗死发生后通过药物拮抗 miR-92a 表达能增加毛细血管密度和改善小鼠心脏功能^[16]。此外 miR-92a 基因缺失也能使心肌梗死后小鼠恢复。最近一项临床前大

型动物实验心脏导管检查术证明,拮抗 miR-92a 表达能够减少梗死面积^[17]。另一个成员 miR-20a 作用机理尚不明确,抑制 miR-20a 的表达能够促进或抑制内皮细胞增殖和迁移^[18-19];旁系同源的 miR-106b~25 家族基因缺失同样减少了下肢静脉缺血后的新血管生成^[20]。

miR-26a 的超表达抑制了斑马鱼尾静脉丛的形成^[21]。通过锁核酸技术拮抗 miR-26a 的表达能够诱导血管再生、减小梗死面积和改善心脏功能。miR-15 家族不仅诱导心肌细胞凋亡和抑制心肌细胞增殖,同时还抑制血管生成,其机理可能是通过调控促血管生成因子和促内皮细胞生长因子 A、纤维母细胞生长因子 2 和蛋白激酶 Akt-3 等蛋白抑制血管生成^[22]。基于 miR-15 家族对心肌细胞和血管再生的不利影响,通过抑制 miR-15 家族基因的表达来改善缺血后心肌细胞恢复和预防心力衰竭是很有前景的治疗方法。

急性心肌梗死发生后心肌细胞缺氧诱导 miR-210 表达上调,miR-210 在体外的过表达或者心肌内注射携带 miR-210 的小环载体减少心肌细胞死亡,改善心脏功能和促进血管再生,其机制可能与抗血管生成的酪氨酸蛋白激酶受体 A3 和促进凋亡的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 1 有关^[23]。

3 调控干/祖细胞

急性心肌梗死发作后,来源于人体心脏、骨骼和脂肪组织的祖细胞移植具有良好的治疗作用。但由于移植细胞不能高效的归巢、移植细胞的低存活率和心脏祖细胞有限的分化能力限制了细胞疗法的发展。miRNAs 能调节这些过程,可能会提高细胞疗法的疗效^[24-25]。miRNAs 通过调控心脏干/祖细胞旁分泌诱导心肌细胞再生。抑制干/祖细胞功能的包括 miR-15 家族和 miR-34,而 miR-1、miR-21、miR-24、miR-126、miR-155、miR-221 和 miR-499 通过各种机制增强干祖细胞功能。

miR-126 的过表达增强了间充质干细胞和骨髓源性促血管生成细胞的存活和迁移,可能与通过增加 PI3K/Akt 信号传导改善细胞存活或者 miR-126 过表达细胞的旁分泌有关^[26-27]。此外,体外研究发现 miR-155 过表达能够阻止细胞坏死,保护心脏干细胞^[28]。miR-34a 不仅损害心肌细胞,还损害骨髓来源细胞,抑制 miR-34a 表达促进细胞存活可能与调控细胞调节因子和细胞凋亡调控基因 Bcl-2 有关^[29]。

miRNAs 之间也存在协同效应,例如 miR-21、miR-24 和 miR-221 能够有效改善细胞移植后心脏祖细胞的存活,一定程度上抑制 Bcl-2 家族中的 Bim 蛋白的表达^[30]。miR-1、miR-133、miR-208 和 miR-499 在体外与药物结合抑制 JAK 通路,增强心脏成纤维细胞的基因表达^[31]。而 miR-1 和 miR-

133 在体外增强转录因子表达,诱导成纤维细胞重编程为心肌细胞^[32]。这些 miRNAs 组合同样能在体内增加心肌样细胞的生成,心脏特有的转录因子和成纤维细胞的重编程能够减小小鼠梗死面积和改善心肌功能^[33]。

4 细胞间通讯

含有 miRNAs 的细胞外囊泡或者蛋白质复合物在细胞间的通讯有助于心肌细胞再生,运送 miR-126、miR-132、miR-146 促进心肌细胞再生。miRNAs 可以在细胞之间通过细胞外囊泡(外泌体、脱落的囊泡和凋亡小体)和蛋白复合物传递^[34]。此外,miRNAs 还可通过间隙连接在心肌细胞和心脏干细胞之间通讯。心血管系统中,miRNAs 通过细胞外囊泡或者蛋白复合物从内皮细胞转运至平滑肌细胞,调节平滑肌细胞表型转换。CD34⁺ 细胞分泌的外泌体含有丰富的促血管生成因子和 miR-126 改善心肌梗死缺血后的新血管生成^[35]。有研究表明,心脏祖细胞通过细胞外囊泡转运的 miR-210 抑制成熟的心肌细胞凋亡^[36]。心脏祖细胞和内皮细胞分泌的外泌体富集 miR-126 和 miR-210,能够促进急性心肌梗死模型小鼠的心脏祖细胞存活并提高心脏功能^[37]。在内皮细胞中囊泡转运 miR-132 通过抑制三磷酸鸟苷酶活化蛋白来诱导血管生成;外泌体转运的 miR-146a 与抑制细胞凋亡、促进心肌细胞增殖和促进血管再生有关^[38]。这些细胞间通讯连接或许能够用来转运 miRNAs 至特定的细胞类型中促进再生。

5 结论

miRNAs 治疗应用到临床必须经过大型动物实验,miR-15 和 miR-92a 治疗方法已经被用于小型猪心肌梗死和重构模型,但其他有希望的 miRNAs 尚未开展大型动物实验^[39]。miRNAs 疗法的发展包含许多挑战。许多 miRNAs 是心脏疾病的作用靶点,但同时也影响其他疾病进程,例如 miR-34 的抑制促进心脏修复,但可能会造成肿瘤形成^[3]。此外,仅有少数 miRNAs 在特定的细胞类型中表达,例如 miR-208 只在心肌细胞中表达,大部分 miRNAs 在各种类型组织和细胞中表达。因此,miRNAs 治疗的不良反应可能会累及全身系统。

总之,大量实验数据表明,miRNAs 精密地控制心肌梗死的病理生理进程。一些 miRNAs 或许会成为急性心肌梗死发生后的治疗靶点,抑制或过表达 miRNAs 或许会减少急性心肌梗死发生后心脏组织损伤,促进血管再生和预防由于心脏重构引起的心力衰竭。相信不久的将来应用 miRNAs 诱导人纤维细胞重编程为心肌细胞或心肌细胞增殖将成为心脏疾病的治疗的新方法。

参考文献

[1] SMALL E M, FROST R J, OLSON E N. MicroR-

NAs add a new dimension to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2010, 121: 1022—1032.

- [2] HULLINGER T G, MONTGOMERY T G, SETO A G, et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury[J]. *Circ Res*, 2012, 110: 71—81.
- [3] HERMEKING H. The miR-34 family in cancer and apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17: 193—199.
- [4] BOON R A, IEKUSHI K, LECHNER S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function[J]. *Nature*, 2013, 495: 107—110.
- [5] BERNARDO B C, GAO X M, THAM Y K, et al. Silencing of miR-34a attenuates cardiac dysfunction in a setting of moderate, but not severe, hypertrophic cardiomyopathy[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e90337.
- [6] LI J, LI Y, JIAO J, et al. Mitofusin 1 is negatively regulated by microRNA 140 in cardiomyocyte apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 1788—1799.
- [7] LI R C, TAO J, GUO Y B, et al. In vivo suppression of microRNA-24 prevents the transition toward decompensated hypertrophy in aortic-constricted mice [J]. *Circ. Res*, 2013, 112: 601—605.
- [8] AURORA A B, MAHMOUD A I, LUO X, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca²⁺ overload and cell death[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1222—1232.
- [9] LV G, SHAO S, DONG H, et al. MicroRNA-214 protects cardiac myocytes against H₂O₂-induced injury[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115: 93—101.
- [10] PORRELLO E R, OLSON E N. A neonatal blueprint for cardiac regeneration[J]. *Stem Cell Res*, 2014, 13: 556—570.
- [11] PORRELLO E R, MAHMOUD A I, SIMPSON E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart[J]. *Science*, 2011, 331: 1078—1080.
- [12] PORRELLO E R, JOHNSON B A, AURORA A B, et al. miR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2011, 109: 670—679.
- [13] PORRELLO E R, MAHMOUD A I, SIMPSON E, et al. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 187—192.
- [14] CHEN J, HUANG Z P, SEOK H Y, et al. miR-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult hearts [J]. *Circ Res*, 2013, 112: 1557—1566.
- [15] 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: 1460—1467.
- [16] IACONETTI C, POLIMENI A, SORRENTINO S, et al. Inhibition of miR-92a increases endothelial proliferation and migration in vitro as well as reduces

- neointimal proliferation in vivo after vascular injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107: 1–14.
- [17] HINKEL R, PENZKOFER D, Z? HLKE S, et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model[J]. *Circulation*, 2013, 128: 1066–1075.
- [18] PIN A L, HOULE F, GUILLONNEAU M, et al. miR-20a represses endothelial cell migration by targeting MKK3 and inhibiting p38 MAP kinase activation in response to VEGF[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15: 593–608.
- [19] SUÁREZ Y, FERN? NDEZ-HERNANDO C, YU J, et al. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 14082–14087.
- [20] SEMO J, SHARIR R, AFEK A, et al. The 106b~25 microRNA cluster is essential for neovascularization after hindlimb ischaemia in mice[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3212–3223.
- [21] ICLI B, WARA A K, MOSLEHI J, et al. MicroRNA-26a regulates pathological and physiological angiogenesis by targeting BMP/SMAD1 signaling[J]. *Circ Res*, 2013, 113: 1231–1241.
- [22] SPINETTI G, FORTUNATO O, CAPORALI A, et al. MicroRNA-15a and microRNA-16 impair human circulating proangiogenic cell functions and are increased in the proangiogenic cells and serum of patients with critical limb ischemia[J]. *Circ Res*, 2013, 112: 335–346.
- [23] HU S, HUANG M, LI Z, et al. MicroRNA? 210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2010, 122: S124–S131.
- [24] MATSA E, SALLAM K, WU J C. Cardiac stem cell biology: glimpse of the past, present, and future[J]. *Circ Res*, 2014, 114: 21–27.
- [25] DIMMELER S, DING S, RANDO T A, et al. Translational strategies and challenges in regenerative medicine[J]. *Nat Med*, 2014, 20: 814–821.
- [26] JANSEN F, YANG X, HOELSCHER M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of microRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles [J]. *Circulation*, 2013, 128: 2026–2038.
- [27] HUANG F, ZHU X, HU X Q, et al. Mesenchymal stem cells modified with miR-126 release angiogenic factors and activate Notch ligand Delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 484–492.
- [28] LIU J, VAN MIL A, VRIJSEN K, et al. MicroRNA-155 prevents necrotic cell death in human cardiomyocyte progenitor cells via targeting RIP1[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15: 1474–1482.
- [29] XU Q, SEEGER F H, CASTILLO J, et al. MicroRNA-34a contributes to the impaired function of bone marrow-derived mononuclear cells from patients with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 2107–2117.
- [30] HU S, HUANG M, NGUYEN P K, et al. Novel MicroRNA prosurvival cocktail for improving engraftment and function of cardiac progenitor cell transplantation[J]. *Circulation*, 2011, 124: S27–S34.
- [31] JAYAWARDENA T M, EGEMNAZAROV B, FINCH E A, et al. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2012, 110: 1465–1473.
- [32] NAM Y J, SONG K, LUO X, et al. Reprogramming of human fibroblasts toward a cardiac fate[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 5588–5593.
- [33] JAYAWARDENA T M, FINCH E A, ZHANG L, et al. MicroRNA induced cardiac reprogramming in vivo: evidence for mature cardiac myocytes and improved cardiac function[J]. *Circ Res*, 2015, 116: 418–424.
- [34] BOON R A, VICKERS K C. Intercellular transport of microRNAs[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 186–192.
- [35] MOCHARLA P, BRIAND S, GIANNOTTI G, et al. AngiomiR-126 expression and secretion from circulating CD34+ and CD14+ PBMCs; role for proangiogenic effects and alterations in type 2 diabetics[J]. *Blood*, 2013, 121: 226–236.
- [36] BARILE L, LIONETTI V, CERVIO E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103: 530–541.
- [37] ONG S G, LEE W H, HUANG M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease; role of exosomal microRNA transfer[J]. *Circulation*, 2014, 130: S60–S69.
- [38] CHENG H S, SIVACHANDRAN N, LAU A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting proinflammatory pathways[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5: 949–966.
- [39] BELLERA N, BARBA I, RODRIGUEZ-SINOVAS A, et al. Single intracoronary injection of encapsulated antagomiR-92a promotes angiogenesis and prevents adverse infarct remodeling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e000946.

(收稿日期:2015-07-29 修回日期:2015-10-10)