

- [8] Kim SW, Zhang HZ, Kim CE, et al. Amniotic mesenchymal stem cells have robust angiogenic properties and are effective in treating hindlimb ischaemia [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(3): 525-534.
- [9] Warrier S, Haridas N, Bhonde R. Inherent propensity of amnion-derived mesenchymal stem cells towards endothelial lineage: vascularization from an avascular tissue [J]. *Placenta*, 2012, 33(10): 850-858.
- [10] Kim SW, Zhang HZ, Guo L, et al. Amniotic mesenchymal stem cells enhance wound healing in diabetic NOD/SCID mice through high angiogenic and engraftment capabilities [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41105.
- [11] Fatimah SS, Tan GC, Chua K, et al. Stemness and angiogenic gene expression changes of serial-passage human amnion mesenchymal cells [J]. *Microvasc Res*, 2013, 86: 21-29.
- [12] Zhang Y, Wang D, Zeng H, et al. Differentiation of human amniotic mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells induced by regenerating pancreatic extract [J]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2012, 28(2): 214-221.
- [13] Kadam SS, Sudhakar M, Nair PD, et al. Reversal of experimental diabetes in mice by transplantation of neo-islets generated from human amnion-derived mesenchymal stromal cells using immuno-isolatory macrocapsules [J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(8): 982-991.
- [14] Li F, Miao ZN, Xu YY, et al. Ransplantation of human amniotic mesenchymal stem cells in the treatment of focal cerebral ischemia [J]. *Molecular Med Rep*, 2012, 6(3): 625-630.
- [15] Kim KS, Kim HS, Park JM, et al. Long-term immunomodulatory effect of amniotic stem cells in an Alzheimer's disease model [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(10): 2408-2420.
- [16] Ge X, Wang IN, Toma I, et al. Human amniotic mesenchymal stem cell-derived induced pluripotent stem cells may generate a universal source of cardiac cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(15): 2798-2808.
- [17] Otaka S, Nagura S, Koike C, et al. Selective isolation of nanog-positive human amniotic mesenchymal cells and differentiation into cardiomyocytes [J]. *Cell Reprogram*.
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.041
- 2013, 15(1): 80-91.
- [18] Lin X, Li HY, Chen LF, et al. Enhanced differentiation potential of human amniotic mesenchymal stromal cells by using three-dimensional culturing [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 352(3): 523-535.
- [19] Kim SW, Zhang HZ, Kim CE, et al. Amniotic mesenchymal stem cells with robust chemotactic properties are effective in the treatment of a myocardial infarction model [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1062-1069.
- [20] Gray FL, Turner CG, Ahmed A, et al. Prenatal tracheal reconstruction with a hybrid amniotic mesenchymal stem cells-engineered construct derived from decellularized airway [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(6): 1072-1079.
- [21] Huo SZ, Shi P, Pang XN. Effect of the human amniotic membrane loaded with human amniotic mesenchymal stem cells on the skin wounds of SD rats [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2011, 33(6): 611-614.
- [22] Li H, Chu Y, Zhang Z, et al. Construction of bilayered tissue-engineered skin with human amniotic mesenchymal cells and human amniotic epithelial cells [J]. *Artif Organs*, 2012, 36(10): 911-919.
- [23] Zhang D, Jiang M, Miao D. Transplanted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in mouse [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16789.
- [24] Lange-Consiglio A, Tassan S, Corradetti B, et al. Investigating the efficacy of amnion-derived compared with bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in equine tendon and ligament injuries [J]. *Cytother*, 2013, 15(8): 1011-1020.
- [25] Manochantr S, Kheolamai P, Rojphisan S, et al. Immuno-suppressive properties of mesenchymal stromal cells derived from amnion, placenta, Wharton's jelly and umbilical cord [J]. *Int Med J*, 2013, 43(4): 430-439.
- [26] Han K, Lee J, Kwon S, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells are a potential source for uterine stem cell therapy [J]. *Cell Prolif*, 2008, 41(5): 709-725.

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2014-12-19)

microRNA 在心律失常中的作用^{*}

郭 鑫 综述, 杨 俊[△] 审校

(三峡大学心血管病研究所/三峡大学第一临床医学院心内科, 湖北宜昌 443000)

[关键词] 微 RNAs; 心律失常, 心性; 离子通道; 心电传递

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)09-1270-03

microRNA(miRNA)是一种进化高度保守的内源性非编码单链 RNA, 在调控基因表达过程中发挥重要作用, 广泛参与

心血管疾病的发生、发展^[1-2], 调控心肌细胞的增殖分化、心肌收缩及心电传导等。研究发现, miRNA 通过影响离子通道基

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170133, 81200088)。

[△] 通讯作者, Tel: 13972561866; E-mail: yangjun@medmail.com.cn。

作者简介: 郭鑫(1988—), 在读硕士, 主要从事临床冠心病研究。

因表达及功能,参与心律失常的病理、生理过程。心肌细胞跨膜离子通道功能紊乱是心律失常发生的病理、生理基础,miRNA 通过调控钠、钾、钙等离子通道基因表达或功能,干扰离子通道电流传导,影响心脏自律性、传导性及有效不应期等电生理特性,从而诱发心律失常。大量研究表明,miRNA 与心律失常的发生密切相关。在各种右心房疾病中,miRNA 表达谱存在明显差异^[3],而在左心房疾病该差异则不显著^[4-5]。此外,在二尖瓣狭窄患者中,房颤和窦性心律失常 miRNA 表达谱也不同^[5-6]。因此,miRNA 可能在调控心脏兴奋传导及诱导心律失常过程中发挥重要作用。此外,miRNA 不仅直接影响离子通道基因表达和功能,还可作用于相关转录因子,间接调节离子通道基因,从而参与心律失常的病理、生理过程。本文对 miRNA 在心律失常中的作用进行综述如下。

1 miRNA 功能

miRNA 是内源性保守的单链(长约 22 个核苷酸)非编码 RNA,可靶向作用于 mRNA 并在转录后翻译水平抑制基因表达。人类基因组编码 1 424 种 miRNA 序列,可作用于约 60% 蛋白编码基因^[7]。每种 miRNA 调控数十到数百种不同的靶基因,其 5' 末端 7~8 个核苷酸(“种子”区)与靶 mRNA 的 3' 非编码区(3'-untranslated region, 3'UTR)互补序列结合,引起该 mRNA 的剪切降解,131I-fibrinogen test 导靶 mRNA 降解,这取决于 miRNA 与结合位点互补结合的程度、结合位点的数目及与结合位点的亲和性。miRNA 与靶 mRNA 互补性越强,其降解靶 mRNA 的可能性越大;反之,miRNA 则易在翻译水平抑制靶 mRNA。

2 miRNA 与心律失常

2.1 miR-1 与心律失常

2.1.1 miR-1 与离子通道 miR-1 可靶向作用的心脏离子通道基因及其编码蛋白包括:缝隙连接蛋白 a1(GJA1)/Cx43/IJ、内向整流钾通道 J 亚家族成员 2(KCNJ2)/Kir2.1/IK1、钾电压门控通道亚家族 H 成员 2(KCNH2) 人类 *ether-à-go-go-related* 基因(HERG)/IKr、钾电压门控通道 KQT 样亚家族成员 1 (KCNQ1)/KvLQT1/IKs 及钾电压门控通道 IsK 相关家族成员 1 (KCNE1)/mink/Iks。因此,miR-1 表达改变或基因缺陷均可影响心脏电活动相关的离子通道,从而诱发心律失常。

2.1.2 miR-1 致心律失常 利用荧光素酶报告基因及蛋白质印迹分析技术发现:miR-1 可靶向作用于 GJA1 和 KCNJ2 基因^[8]。Cx43 在细胞间电信号转导过程中至关重要,Kir2.1 可调控心肌细胞膜电位变化,二者是调节心脏兴奋性的重要因素。研究表明,miR-1 在心肌梗死大鼠心脏组织中过表达可减慢心脏传导速度,延长复极过程,诱发室性早搏和心律失常。另一方面,用特异性反义寡核苷酸抑制 miR-1 功能后,Cx43 及 Kir2.1 表达水平恢复正常,QRS 波及 QT 间期延长等心电图表现消失,心肌梗死后心律失常的发生也随之降低。

此外,Zhao 等^[9]研究发现,miR-1-2 可靶向作用于心脏复极转录因子 iroquois 同源异型盒 5(Irx5),从而抑制钾电压门控通道 Shal 相关亚家族成员 2(KCND2)和瞬时外流 K⁺ 电流(Ito)相关的钾通道亚基 Kv4.2。在 miR-1-2 突变体中,Irx5 及 Irx4 蛋白表达水平增加,并伴随 KCND2 表达水平的降低。以上研究表明,miR-1 表达水平增加可抑制 Irx5 及 Irx4 表达,从而干扰小鼠心室去极化水平,并诱发心律失常。Terentyev 等^[10]发现,在心脏组织中,蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)调节亚基 B56 α 是 miR-1 潜在的作用靶点,miR-1 在翻译水平抑制其 mRNA 表达,导致钙/钙调蛋白激酶 II(CaMKII)依赖性雷尼丁受体(ryanodine receptor, RyR2)过度

磷酸化,并增强 RyR2 活性,促进肌浆网内(sarcoplasmic reticulum, SR)Ca²⁺ 释放,从而诱发心律失常。因此,miR-1 在心律失常病理生理过程中发挥重要作用,并有望成为治疗心律失常的新靶点。

2.2 miR-133 与心律失常 miR-133 在心肌和骨骼肌中显著高表达,并可调控 Kv4 基因编码的 I_{to,f}(Kcnip2)等心肌离子通道活性。Matkovich 等^[11]研究发现,miR-133a 表达增加可延长 QT 间期。此外,在慢性心力衰竭的心肌细胞中,miR-1 和 miR-133 均可作用于 PP2A 的调节和催化亚基并降低其表达;药物抑制 PP2A 活性可引起舒张期 Ca²⁺ 峰改变,这表明 miR-1 和 miR-133 可能在调节 Ca²⁺ 通道中发挥作用。

此外,miR-133 与房颤(atrial fibrillation, AF)的发生密切相关。AF 最显著的病理、生理学特征是心房结构及电生理改变,其发病率随年龄增加而增加。MiR-133 在调控慢性 AF 心房结构改变过程中发挥重要作用。Shan 等^[12]发现,miR-133 可靶向作用并抑制转化生长因子 β 1(TGF- β 1)及其 II 型受体(TGF- β R II)基因表达,抑制胶原蛋白合成,从而抑制 AF 心房重塑的病理过程。此外,在 AF 动物模型中研究发现,与老年组犬比较,成年组犬 miR-133 表达水平显著降低^[13]。然而,Cooley 等^[4]发现,与窦性心律(sinus rhythm, SR)相比,miR-133 在 AF 中的表达较低。

2.3 miR-208a 与心律失常 研究表明,miR-208a 在调控动作电位传导过程中至关重要。miR-208a 过表达可引起心律失常、心肌肥厚及纤维化,是心源性猝死的重要预测因子^[14]。miR-208a 基因缺失可增加 AF 及其他心律失常发生的风险^[14]。

2.4 miR-328 与心律失常 在 AF 动物模型及 AF 患者组织样本中均发现 miR-328 的表达上调。小鼠体内 miR-328 过表达可增加 AF 发生率,其可降低 L 型 Ca²⁺ 通道电流、缩短心房动作电位时程。同时,给予 miRNA 抑制剂持续处理则可降低 AF 发生率^[15,5]。

2.5 其他 miRNAs 研究发现,miR-212 可作用于 Kir2.1 调控内向整流钾通道电流密度^[5]。miR-21 在 AF 患者左心房中表达增加,抑制 miR-21 表达则可降低心房纤维化和 AF 发生^[16-17]。此外,心肌与平滑肌组织中 miR-17-92 过表达可引发扩张型心肌病、肥厚型心肌病及心律失常,并增加纯合子和杂合子动物心房与心室异位搏动和心律失常的发生率。miR-17-92 对下游靶点脂质磷酸酶及张力蛋白同源物基因 PTEN 与 Cx43 的异常调控可引起程序性电刺激转基因动物持续性、致命性的室性心动过速或心室颤动^[18]。此外,miR-155、miR-181 与心脏传导功能的缺失相关。特异性血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II receptor 1, AT1R)基因多态性患者血液循环中 miR-15 表达水平升高,发生室性心动过速及猝死的风险亦增加^[19]。MiR-181a 在心肌梗死后室性心动过速过程中也发挥作用。

3 展望

心律失常是一个复杂的病理生理过程,心脏离子通道基因表达及功能异常是其发生基础。大量研究均已证实,miRNAs 通过直接及间接方式广泛参与调控心肌细胞跨膜离子通道,从而影响心脏自律性、传导性及有效不应期等电生理特性,形成复杂的调控网络,参与心律失常病理生理过程。因此,具有重要调控功能的 miRNA 可能作为药物干预的新靶点^[20],并为心律失常的防治策略提供新思路。虽然 miRNA 与心律失常发生密切相关,然而其具体作用机制研究尚待完善。多种 miRNA 同时调控心律失常,而不同的 miRNA 又参与调节不同病

理状态下各种类型的心律失常,因此,针对miRNA在心律失常中的作用研究必将为心律失常的基因调控和治疗提供更多途径。

参考文献

- [1] Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):11-18.
- [2] Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):347-355.
- [3] Liu H, Chen GX, Liang MY, et al. Atrial fibrillation alters the microRNA expression profiles of the left atria of patients with mitral stenosis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:10.
- [4] Cooley N, Cowley MJ, Lin RC, et al. Influence of atrial fibrillation on microRNA expression profiles in left and right atria from patients with valvular heart disease[J]. *Physiol Genomics*, 2012, 44(3):211-219.
- [5] Kim GH. MicroRNA regulation of cardiac conduction and arrhythmias[J]. *Transl Res*, 2013, 161(5):381-392.
- [6] Xiao J, Liang D, Zhang Y, et al. MicroRNA expression signature in atrial fibrillation with mitral stenosis[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(11):655-664.
- [7] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue):D152-157.
- [8] Yang B, Lin H, Xiao J, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4):486-491.
- [9] 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.
- [10] Terentyev D, Belevych AE, Terentyeva R, et al. miR-1 overexpression enhances Ca^{2+} release and promotes cardiac arrhythmogenesis by targeting PP2A regulatory subunit B56 α and causing CaMKII-dependent hyperphosphorylation of RyR2[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4):514-521.
- [11] Matkovich SJ, Wang W, Tu Y, et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1):166-175.
- [12] Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodeling in canines[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3):465-472.
- [13] Xu GJ, Gan TY, Tang BP, et al. Changes in microRNAs expression are involved in age-related atrial structural remodeling and atrial fibrillation[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(8):1458-1463.
- [14] Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Bocchi EA. The emerging role of miR-208a in the heart[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(1):8-12.
- [15] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2010, 122(23):2378-2387.
- [16] Adam O, Löhfelm B, Thum T, et al. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(5):278.
- [17] Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5):1027-1035.
- [18] Danielson LS, Park DS, 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.
- [19] Blanco RR, Austin H, Vest RN 3rd, et al. Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2012, 18(9):717-723.
- [20] Konstantinos S, Stefanie D. Vascular microRNAs: from disease mechanisms to therapeutic targets[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1):3-4.

(收稿日期:2014-10-14 修回日期:2014-12-23)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.042

肝纤维化的细胞和分子机制

过 忆^{1,2} 综述,薛博瑜^{1△} 审校

(1. 南京中医药大学第一临床医学院内科教研室,南京 210023;2. 江苏省无锡市中医院消化科 214071)

[关键词] 肝硬化;自噬;细胞和分子;表观调控;凋亡;衰老

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)09-1272-04

肝纤维化(hapatoc fibrosis)是与慢性肝脏损伤相关的肝脏瘢痕修复反应,是多种慢性肝病进展至肝硬化的中间过程,其机制是持续性的肝实质细胞的损伤和(或)炎症,其特征是富含

I型和III型胶原蛋白的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解失衡^[1]。持续性的肝实质细胞损伤和(或)炎症最终导致部分患者肝硬化(hapatoc cirrhosis)。在欧洲,酒