

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.035

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1712.010.html>(2022-01-26)

微小 RNA 在心房颤动中的研究进展*

汪尊冬 综述,刘维琴[△]审校
(贵州中医药大学,贵阳 550025)

[摘要] 心房颤动(简称房颤)是临床上最常见的持续性心律失常,同时也是一种高发病率和 high 病死率的疾病,给家庭和社会带来严重的经济负担。近年来微小 RNA 在房颤发病中的作用越发得到重视。微小 RNA 通过电重构、结构重构对房颤的诱发及维持有重要作用,该文以微小 RNA 在房颤电重构、结构重构过程中发挥的作用进行阐述。

[关键词] 心房颤动;微小 RNA;电重构;结构重构**[中图分类号]** R541.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1783-05

Research progress of MicroRNAs in atrial fibrillation*

WANG Zundong, LIU Weiqin[△]

(Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China)

[Abstract] Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent arrhythmia in clinic, and it is also a disease with high morbidity and mortality, which brings serious economic burden to families and society. With the exploration in recent years, the role of MicroRNA (miR) in the pathogenesis of atrial fibrillation attracts more and more attention. miR plays an important role in the induction and maintenance of atrial fibrillation through electrical remodeling and structural remodeling, so this article reviews the role of miR in the electrical and structural remodeling of atrial fibrillation.

[Key words] atrial fibrillation; MicroRNA; electrical remodeling; structural remodeling

微小 RNA 是由 18~25 个核苷酸组成的内源性非编码单链小 RNA,它首次由 LEE 等在秀丽隐杆线虫中发现^[1]。研究^[2-3]表明,微小 RNA 在不同类型的组织和细胞中都有表达,其非调控表达对健康和疾病有重要影响。微小 RNA 通过与其靶基因 mRNA 的 3'非翻译区碱基配对结合抑制 mRNA 翻译或沉默目的基因,从而达到抑制靶基因表达的目的。AKERMAN 等^[4]发现,1 个微小 RNA 可以调控多个 mRNA,而同 1 个 mRNA 可以是多个微小 RNA 的靶目标,所以微小 RNA 调控蛋白的途径是非常复杂的。微小 RNA 与肿瘤、神经系统、心血管系统疾病发病息息相关,通过介导细胞增殖、凋亡来抑制或促进疾病进展^[5]。本文对微小 RNA 在心房颤动(简称房颤)发生和维持中的作用机制进行阐述。

1 微小 RNA 与电重构

电重构和结构重构是房颤的基础,而微小 RNA 通过介导离子通道重构、纤维化在电重构和结构重构过程中发挥重要作用。

房颤发生后数小时内离子通道发生重构,其特征是 L 型钙电流和瞬时外向电流显著下调,内向整流钾

电流和乙酰胆碱依赖性钾电流上调。这些改变缩短了动作电位时程(APD)和有效不应期(ERP),随着波长的缩短则有利于房颤的诱发和维持^[6]。

1.1 Ca^{2+} 通道

房颤初期,心肌细胞反复除极导致细胞内 Ca^{2+} 超载,从而引起离子通道的改变,故心房肌内钙超载被认为是房颤患者心房电重构的始动因素。在人心脏上表达的 Ca^{2+} 通道蛋白的种类主要为 L 型钙通道蛋白(LTCC)和 T 型钙通道蛋白,而在维持“钙稳态”中发挥主要作用的是 LTCC。房颤时细胞内钙超载,机体在自身保护机制作用下,L 型电压依赖性钙通道亚基 $\alpha 1C$ 和 L 型电压依赖性钙通道亚单位 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ ($Cav\beta 1/2$)的表达降低以减少细胞对 Ca^{2+} 的摄入,而这一改变可能导致动作电位持续时间的缩短,有利于房颤的诱发和维持^[6]。而在 Ca^{2+} 通道改变的过程中,有许多微小 RNA 参与其中。

1.1.1 miR-328

LU 等^[7]的研究结果显示,房颤犬模型的 miR-328 水平升高了 3.9 倍,房颤患者的 miR-328 水平升高了 3.5 倍。计算机预测,LTCC 上的 $\alpha 1C$ 和 $\beta 1$ 亚

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760910);贵州省科技支撑项目(黔科合支撑[2018]2770)。 作者简介:汪尊冬(1991—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事中西医结合心血管疾病预防方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:652453911@qq.com。

基的基因 CACNA1C 和 CACNB1 分别是 miR-328 的潜在靶点。他们又通过腺病毒转染和转基因方法使得 miR-328 在犬模型上过表达,这一结果提示房颤易感性增强,而 L 型钙电流减弱,心房动作电位时间缩短。当使用 miR-328 抑制剂时上述结果得到了反转。MCMANUS 等^[8]的研究也得到了类似的结果,房颤患者循环 miR-328 表达上调,调节 LTCC 密度,缩短心房有效不应期,增强房颤易感性。又有研究指出,房颤期间心房中 CACNA1C 和 CACNA2B 的表达降低,而 miR-328 升高,且伴随年龄的增加,miR-328 表达升高^[9]。LI 等^[10]分别将 miR-328 模拟物和 miR-328 抑制剂注射入新西兰大白兔右心房并快速起搏右心房,房颤模型建立 7 d 后检测发现,与阴性对照组相比,miR-328 模拟物组心房有效不应期显著降低,而 miR-328 抑制剂组的心房有效不应期显著增加;在原代心肌细胞中通过调整 miR-328 的表达水平,发现 CACNA1C 蛋白表达趋势与 miR-328 表达趋势相反。

1.1.2 miR-208a/b

CANÓN 等^[11]的实验结果表明 miR-208a/b 在房颤中的表达明显升高。LTCC 亚基 1C 和 2(分别由 CACNA1C 和 CACNB2 基因编码)和肌浆网 ATP 酶 Ca^{2+} 泵(SERCA2)被预测为 miR208 的靶标。miR-208b 的表达与 LTCC 密度呈负相关,提示慢性房颤相关的 miR-208b 通过抑制 LTCC 的表达而减少 I-CaL。

1.1.3 miR-21

miR-21 在房颤患者中表达明显升高,与 Ca^{2+} 亚单位 $\alpha 1\text{C}$ 、 $\beta 2$ (CACNA1C、CACNB2)表达呈负相关。miR-21 转染 HL-1 细胞后,L 型钙通道电流性质改变与房颤患者心房肌细胞 L 型钙通道电流相似,均明显降低^[12]。

1.1.4 miR-499

LING 等^[13-14]前期研究发现,在房颤患者右心耳组织中发现 miR-499 表达显著上升;该研究之后的研究发现,与无房颤病史的窦性心律患者相比,永久性房颤患者心房肌 CACNB2 蛋白表达显著下调 67%,且 CACNB2 蛋白的表达水平明显低于无房颤病史的窦性心律患者。结合微小 RNA 预测工具,猜测 CACNB2 是 miR-499 的靶基因,通过调控蛋白参与 L 型钙电流电重构。LING 将 miR-499 模拟物与 miR-499 抑制剂分别转染入 HL-1 细胞中,结果发现转染 miR-499 的细胞中,CACNB2 蛋白表达显著下调 75%,而转染抑制剂的细胞中 CACNB2 蛋白表达上调 2 倍以上。然而在转染过程中检测发现,CACNB2 mRNA 表达无明显变化,提示 miR-499 下调心肌细胞 CACNB2 的表达可能是由于抑制了蛋白质合成,下调 LTCC 亚单位参与电重构。

1.2 钾通道

人体心房、心室细胞上的钾离子通道可分为电压依赖性和受体启动性两大类型。其中,电压依赖性钾

离子通道包括内向整流钾离子通道、瞬时外向整流钾离子通道和延迟整流钾离子通道 3 种。Kir2.1 蛋白和内向整流钾电流上调是房颤相关离子重塑的一个标志;乙酰胆碱依赖性钾电流介导迷走神经对心率和心房复极的影响,其激活可缩短动作电位(AP)时程,引起超极化,对于房颤的诱发和维持有很大影响^[15]。

1.2.1 miR-1

miR-1 是一种肌肉特异性表达的 miRNA,在人心肌和骨骼肌中含量丰富^[16]。GIRMATASION 等^[17]经过对 62 例左房组织样本(31 例房颤)的检测,在房颤患者的组织样本中,miR-1 的表达减少了约 86%,而 Kir2.1 mRNA(基因 KCNJ2)显著增加。体外快速刺激人心房组织也得到上述类似结果。BILL-CZKI 等^[9]的实验结果与上述研究一致,内向整流钾电流和 Kir2.1 蛋白表达随房颤的发生而升高,miR-1 的表达却相反。JIA 等^[18]对家兔行起搏器起搏 1 周后检测得到的结果却与上述结果有所不同。起搏器起搏 1 周后,家兔心房组织中的 miR-1 表达增加,心房有效不应期缩短,延迟整流钾电流通道(I_{ks})显著增加。体内感染慢病毒后过表达 miR-1 使得心房有效不应期缩短,I_{ks} 增加;使用抗 miR-1 抑制剂寡核苷酸(AMO-1)后可逆转上述作用。荧光素酶活性测定证实 KCNE1 和 KCNB2 为 miR-1 的靶基因,KCNE1 和 KCNQ1 编码缓慢激活的 I_{ks}。缓慢激活的 I_{ks} 在动作电位平台的后期起作用,当 I_{ks} 增加时复极加快,动作电位时程(APD)缩短。miR-1 表达增加可抑制 KCNE1 和 KCNB2 的表达,缩短右心房的有效不应期,增加房颤的易感性。

1.2.2 miR-499

LING 等^[13]研究发现,永久性房颤患者右心耳中 SK3 蛋白的表达下降约 46%,miR-499 表达上升约 2.33 倍。使用预测工具提示与其他微小 RNA 相比,miR-499 在靶向 KCNN3 方面的预测得分更高,荧光素酶报告显示 KCNN3 在其 3'UTR 中包含 1 个保守序列,与 miR-499 的种子位点互补。将 miR-499 模拟物与抑制剂分别转染 HL-1 细胞发现,转染 miR-499 的细胞中 SK3 蛋白表达下降,而转染 miR-499 抑制剂的细胞中 SK3 蛋白表达上升,这些结果都提示 SK3 受 miR-499 的调控。miR-499 的种子序列在小鼠 KCNN3 和人 KCNN3 的 3 个转录本之间高度保守。因此,根据 miR-499 种子序列,人 KCNN3 的 3 个转录本可能都是 miR-499 的靶标。这一系列结果提示 miR-499 靶基因 KCNN3 调控的 SK3 可能参与房颤电重构的过程。

1.2.3 miR-26a/b

miR-26a/b 的表达在犬房颤模型及房颤患者中均明显减少(>50%),与此同时发现 Kir2.1 蛋白和 KCNJ2 mRNA 的表达水平在房颤犬模型和患者中都增加。研究者将 miR-26 转染入 H9C2 中,与对照细胞相比,Kir2.1 蛋白的表达明显下调;当使用 AMO-

26 后可逆转这种抑制作用。用全细胞膜片钳检测细胞电位时发现,转染 miR-26 后的内向整流钾电流减少;使用 AMO-26a 后抑制了内向整流钾电流的减少^[19]。研究者通过上述实验表明,miR-26 的靶基因为 KCNJ2,通过调整 Kir2.1 蛋白的表达,促进或抑制内向整流钾电流来影响房颤电重构。DU 等^[20] 为研究长非编码 RNA(lncRNA) TCONS-00106987 在房颤发病中的作用发现,心房注射过表达 TCONS-00106987 病毒的新西兰大白兔的心房有效不应期(AERP)缩短,房颤诱发性增加;而 TCONS-00106987 抑制剂组的结果则相反。根据生物信息学研究结果,TCONS-00106987 包含 miR-26 的结合位点。将 TCONS-00106987 与 miR-26 共转染原代心肌细胞后发现,miR-26 可以部分逆转 TCONS-00106987 过表达引起的 KCNJ2 表达上调;而 TCONS-00106987 转染组中的 KCNJ2 表达明显增加。

1.2.4 miR-30d

MORISHIMA 等^[21] 检测了 33 例(房颤 14 例)右心耳组织样本,同时分离的新生大鼠心肌细胞。实验者使用 miRNA 微阵列平台,发现 miR-30d 和 miR-499-5p 在心肌细胞中高表达,进一步分析发现 miR-30d 是负责离子通道重构的候选 miRNA。miR-30d 可能的靶基因是 KCNJ3,且与 miR-30d 呈负相关。在房颤患者心肌细胞中,miR-30d 表达增加,而 miR-30d 靶基因 KCNJ3 表达减少。体外分离新生大鼠心肌细胞后过表达 miR-30d,结果显示抑制心肌细胞 KCNJ3 mRNA 和 Kir3.1 蛋白的表达,进而抑制乙酰胆碱依赖性钾电流的表达。相反,miR-30d 基因敲除可上调 KCNJ3 mRNA 和 Kir3.1 蛋白水平。

1.3 钠通道

心脏钠通道传导的电流负责心肌细胞的快速去极化,对维持心脏的脉冲传导至关重要。心肌钠通道由成孔 α 亚基和辅助调节 β 亚基组成。 α 亚基由 SCN5A 基因编码;大多数影响心脏钠通道的突变都位于该基因上^[22]。SCN5A 基因编码心脏钠通道 NaV1.5,当此基因突变或转录异常时,可以引发许多疾病例如:长 QT 综合征、Brugada 综合征、房颤等^[22-24]。

miR-192-5p:ZHAO 等^[24] 在检测了风湿性瓣膜病房颤患者和对照组风湿性瓣膜病患者左心耳组织后发现,miR-192-5p 与人 SCN5A 的 3'-UTR 结合,负向调节 NaV1.5 的表达,降低 INa 浓度。为了进一步确认 miR-192-5p、SCN5A/NaV1.5 的关系,研究者分别将 miR-192-5p 模拟物和阴性对照 miRNA 模拟物转染人结肠癌细胞、人结肠腺癌细胞和人胚胎肾细胞。实时荧光定量 PCR 分析显示,与阴性对照模拟物相比,miR-192-5p 模拟物显著降低了 SCN5A mRNA 的表达水平,降幅为 17%;Western blot 分析表明,miR-192-5p 模拟物与阴性对照模拟物相比显著降低了 NaV1.5 蛋白的表达水平 66%。研究者用

miR-192-5p 反义寡核苷酸探针对房颤患者的左心耳进行原位杂交,房颤患者 miR-192-5p 的表达较非房颤患者显著上调 1.6 倍。miR-192-5p 与 SCN5A 的 3'-UTR 结合,抑制 NaV1.5 的表达,降低 INa 浓度,在房颤诱发和维持中发挥作用。

2 微小 RNA 与结构重构

电重构是房颤发生初始阶段的病理改变,而结构重构是房颤得以长期维持的物质基础,也是心房最明显的改变^[25]。心房扩张、心房纤维化是房颤结构重构的主要特征。心房纤维化可能导致传导速度减慢、传导阻滞以促进折返,增加房颤的易感性^[26]。房颤组织电镜显示心房纤维方向混乱,线粒体数量增多和体积增加,细胞核增大,肌浆网和粗面内质网均有异常^[27]。心房纤维化是多种心脏损伤纤维增殖信号通路共同作用的结果,血管紧张素 II、醛固酮和转生长因子- β 1(TGF- β 1)对于纤维化有很大的促进作用^[25]。

2.1 miR-21

心肌成纤维细胞的增殖在房颤患者的心肌纤维化和心房重构中起到了重要作用。与窦性心律组相比,房颤患者 miR-21 表达增加,而 WW 结构域包含蛋白 1(WWP-1)表达降低;转染 miR-21 模拟物的心脏成纤维细胞可增加 miR-21 的表达,降低 WWP-1 的表达,而转染 miR-21 抑制剂后所起作用则相反^[28]。另一研究^[29]表明,快速心房起搏家兔可通过 miR-21 下调 Smad7 诱导心肌纤维化。转染 miR-21 抑制剂后,Smad7 的表达明显增加,而 I/III 型胶原的表达明显降低。成年大鼠心肌成纤维细胞用 TGF- β 1 处理后发现 miR-21 表达增加,Smad7 表达下降;使用 TGF- β 1 抑制剂后可降低 miR-21 表达^[29]。miR-21 通过 TGF- β 1/Smad7 信号通路介导房颤心房纤维化。ADAM 等^[30]、CARDIN 等^[31]、CAO 等^[32] 的实验也得到类似结果。

2.2 miR-132

与对照组相比,miR-132 在犬和人房颤标本中表达下调,结缔组织生长因子(CTGF)mRNA 及蛋白的表达均上调^[33]。为进一步确认 miR-132 与 CTGF 蛋白之间的关系,QIAO 等^[33] 分别将 miR-132、miR-132 抑制剂及阴性对照转染入 SD 大鼠的心脏成纤维细胞,结果发现,与阴性对照相比,转染 miR-132 组 CTGF mRNA 表达下调;而转染 miR-132 抑制剂组中 miR-132 表达下调,CTGF mRNA 表达上升。此外,该研究团队采用双荧光素酶报告系统检测到 miR-132 通过与 CTGF 的 3-UTR 结合而抑制 CTGF 的表达,可抑制心房纤维化进展。

2.3 miR-27b

WANG 等^[34] 研究发现 miR-27b 是 TGF- β 1/ALK5/Smad-2/3 信号通路的调节因子。研究者分别在动物及细胞层次进行实验,在血管紧张素 II 诱导的房颤中 miR-27b 表达下调,过表达 miR-27b 通过调控靶基因 ALK5/Smad-2/3 信号通路表达抑制心房纤维

化,这使得 miR-27b 成为一个治疗心房纤维化的潜在靶点。

2.4 miR-133a-3p

YAO 等^[35]的研究表明,miR-133a-3p 是 MIAT (心肌梗死相关转录本)的靶基因。与假手术大鼠组相比,房颤诱导后 MIAT 的相对表达显著增加;而 miR-133a-3p 的表达相对降低。使用慢病毒小发夹沉默 MIAT 组的房颤大鼠的 AERP 较房颤模型组的 AERP 明显延长;而当使用含 MIAT 沉默基因与抑制 miR-133a-3p 表达的病毒共感染组大鼠的 AERP 明显短于 MIAT 基因沉默组。与假手术组相比,右心房 Mason 胶原染色显示房颤大鼠右心房胶原含量明显增加,而 MIAT 基因敲除后房颤纤维化明显减轻;而予以抑制 miR-133a-3p 表达的病毒转染后显著逆转了通过敲除 MIAT 基因的缓解作用。MIAT/miR-133a-3p 轴通过影响房颤大鼠纤维化相关基因 I 型胶原、Ⅲ型胶原、CTGF 和 TGF- β 1 的表达调节纤维化进展。

此外,miR-30c 可抑制 TGF- β 1 的表达,减少成纤维细胞的增殖、分化及胶原蛋白(I、Ⅲ型胶原蛋白)的生成从而延缓心房纤维化的进程^[36]。转化生长因子- β 1 受体 3(TGFB3)是 miR-23b-3p 和 miR-27b-3p 的靶基因,miR-23b-3p 和 miR-27b-3p 通过靶向 TGFB3 促进人心房成纤维细胞中 Smad3 的激活,从而促进心房纤维化,miR-23b-3p 和 miR-27b-3p 可能是治疗房颤的潜在靶点^[37]。使用 miR-96 抑制剂后可通过上调靶向 Klf13 mRNA 减弱 Ang-Ⅱ诱导的小鼠心脏成纤维细胞的增殖、迁移和胶原生成,这又为治疗房颤提供了一个新可能^[38]。

3 微小 RNA 与房颤治疗

目前尚未有文献报道将微小 RNA 运用于治疗临床上的房颤患者,而微小 RNA 更多的是进行房颤动物模型的治疗。LI 等^[10]分别将 miR-328 类似物与抑制剂注射入家兔心肌组织后快速右心房快速起搏,结果发现,与模型组相比,抑制剂组心房有效不应期显著延长。WANG 等^[34]将含 miR-27b 的病毒注射入小鼠心包腔内,然后使用血管紧张素构建心肌纤维化模型,14 d 后检测发现,miR-27b 病毒组心肌纤维化较空白病毒组明显减轻。

4 结 语

心房颤动是一种发病机制十分复杂的心律失常,具体发病机制目前尚未完全明确,但是微小 RNA 在房颤的诱发和维持中的作用越来越得到重视。微小 RNA 在外周血中稳定表达,操作简便,易于获得,对于房颤的诊断具有深远意义。目前虽尚无运用微小 RNA 治疗临床房颤患者的文献报道,但已有临床试验对微小 RNA 治疗作用进行评估;使用 miR-34 类似物治疗多发性实体瘤,miR-122 抑制剂治疗丙型肝炎,miR-103/107 抑制剂治疗糖尿病^[39]等。随着研究的不断深入,对 miRNA 表达水平进行调控可以对房

颤的进程进行干预,这为房颤新疗法提供了新的可能。

参考文献

- [1] LEE R C,FEINBAUM R L,AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*,1993,75(5):843-854.
- [2] VISHNOI A,RANI S. MiRNA Biogenesis and regulation of diseases:an overview[J]. *Methods Mol Biol*,2017,1509:1-10.
- [3] FRIEDLANDER M R,LIZANO E,HOUBEN A J,et al. Evidence for the biogenesis of more than 1 000 novel human microRNAs[J]. *Genome Biol*,2014,15(4):R57.
- [4] AKERMAN A W,MUKHERJEE R. MicroRNAs emerging as mediators of remodeling with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*,2013,10(7):1010-1011.
- [5] WANG J,CHEN J,SEN S. MicroRNA as biomarkers and diagnostics [J]. *J Cell Physiol*,2016,231(1):25-30.
- [6] HEIJMAN J,VOIGT N,NATTEL S,et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression[J]. *Circ Res*,2014,114(9):1483-1499.
- [7] 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.
- [8] MCMANUS D D,LIN H,TANRIVERDI K,et al. Relations between circulating microRNAs and atrial fibrillation: data from the framingham off spring study[J]. *Heart Rhythm*,2014,11(4):663-669.
- [9] BILICZKI P,BOON R A,GIRMATSION Z,et al. Age-related regulation and region-specific distribution of ion channel subunits promoting atrial fibrillation in human left and right atria [J]. *Europace*,2019,21(8):1261-1269.
- [10] LI Z,WANG X,WANG W,et al. Altered long non-coding RNA expression profile in rabbit atria with atrial fibrillation: TCONS_00075467 modulates atrial electrical remodeling by sponging miR-328 to regulate CACNA1C[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2017,108:73-85.
- [11] CAÑÓN S,CABALLERO R,HERRAIZ-MARTÍNEZ A,et al. miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes;

- implications in human chronic atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 162-173.
- [12] BARANA A, MATAMOROS M, DOLZ-GAITÓN P, et al. Chronic atrial fibrillation increases microRNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current[J]. *Cir Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(5): 861-868.
- [13] LING T Y, WANG X L, CHAI Q, et al. Regulation of the SK3 channel by microRNA-499—potential role in atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(7): 1001-1009.
- [14] LING T Y, WANG X L, CHAI Q, et al. Regulation of cardiac CACNB2 by microRNA-499: potential role in atrial fibrillation[J]. *BBA Clinical*, 2017, 7: 78-84.
- [15] EHRLICH J R. Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(2): 129-135.
- [16] ZHAO Y, SAMAL E, SRIVASTAVA D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis[J]. *Nature*, 2005, 436(7048): 214-220.
- [17] GIRMATSION Z, BILICZKI P, BONAUEA A, et al. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(12): 1802-1809.
- [18] JIA X, ZHENG S, XIE X, et al. MicroRNA-1 accelerates the shortening of atrial effective refractory period by regulating KCNE1 and KCNB2 expression: an atrial tachypacing rabbit model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85639.
- [19] LUO X, PAN Z, SHAN H, et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1939-1951.
- [20] DU J, LI Z, WANG X, et al. Long noncoding RNA TCONS-00106987 promotes atrial electrical remodelling during atrial fibrillation by sponging miR-26 to regulate KCNJ2[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12777-12788.
- [21] MORISHIMA M, IWATA E, NAKADA C, et al. Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K(+) Channel, IK_{ACh}[J]. *Circ*, 2016, 80(6): 1346-1355.
- [22] RUAN Y, LIU N, PRIORI S G. Sodium channel mutations and arrhythmias [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(5): 337-348.
- [23] WILDE A A M, AMIN A S. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, brugada syndrome, and cardiomyopathy[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5): 569-579.
- [24] ZHAO Y, HUANG Y, LI W, et al. Post-transcriptional regulation of cardiac sodium channel gene SCN5A expression and function by miR-192-5p[J]. *Biochim Biophysica Acta*, 2015, 1852(10 Pt A): 2024-2034.
- [25] PELLMAN J, SHEIKH F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(2): 649-665.
- [26] BURSTEIN B, NATTEL S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 802-809.
- [27] KOURLIOUROS A, SAVELIEVA I, KIOTSE KOGLOU A, et al. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(2): 243-252.
- [28] TAO H, ZHANG M, YANG J J, et al. MicroRNA-21 via dysregulation of WW domain-containing protein 1 regulate atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(1): 104-113.
- [29] HE X, ZHANG K, GAO X, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(10): 1696-1708.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] CAO W, SHI P, GE J J. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 88.
- [33] QIAO G, XIA D, CHENG Z, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4143-4150.
- [34] WANG Y, CAI H, LI H, et al. Atrial overexpression of microRNA-27b attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation by targeting ALK5[J]. *Hum Cell*, 2018, 31(3): 251-260.
- [35] YAO L, ZHOU B, YOU L, et al. (下转第 1793 页)

- utin-proteasome system [J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(7): 542-550.
- [33] 李蓓蕾. PINK/parkin 介导 NASH 肝细胞线粒体选择性自噬机制及脂肝方的干预效应[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [34] WEN D, TAN R Z, ZHAO C Y, et al. Astragalus mongholicus bunge and panax notoginseng (Burkill) F. H. Chen formula for renal injury in diabetic nephropathy- and evidence for autophagy regulation[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 732.
- [35] 张伟, 李涛, 陈磊等. 红景天苷通过 PINK1-Parkin 通路在 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞中维持线粒体形态和功能[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(9): 1649-1653.
- [36] ZHANG C G, WANG R C, LIU Z Y, et al. The plant triterpenoid celastrol blocks PINK1-dependent mitophagy by disrupting PINK1's association with the mitochondrial protein TOM20[J]. J Biol Chem, 2019, 294(18): 7472-7487.
- [37] ZHI Y H, JIN Y X, PAN L L, et al. Schisandrin A ameliorates MPTP-induced Parkinson's disease in a mouse model via regulation of brain autophagy[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(11): 1012-1020.
- [38] 余婧萍, 贺春香, 李泽, 等. 芍药苷对 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬在 H₂O₂ 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤中的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(11): 45-51.
- [39] WU M, LU G, LAO Y Z, et al. Garciesculenxanthone B induces PINK1-Parkin-mediated mitophagy and prevents ischemia-reperfusion brain injury in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(2): 199-208.
- [40] 荆哲, 刘峰舟, 郭文韵, 等. 大蒜辣素对 db/db 糖尿病小鼠心肌细胞凋亡及 Pink1/Parkin 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(6): 601-605.
- [41] 刁佳宇, 赵宏谋, 宁玉洁, 等. 迷迭香酸激活 Parkin 介导的线粒体自噬并抑制高糖诱导的心肌细胞肥大[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(11): 1628-1633.
- [42] XIANG Q, WU M, ZHANG L, et al. Gerontoxanthone i and macluraxanthone induce mitophagy and attenuate ischemia/reperfusion injury [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 452.
- [43] WANG Z L, ZHANG H, LIU Z H, et al. Apigenin attenuates myocardial infarction-induced cardiomyocyte injury by modulating Parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. J Biosci, 2020, 45: 75.
- [44] LU Y, LI S, WU H F, et al. Beneficial effects of astragaloside IV against angiotensin II-induced mitochondrial dysfunction in rat vascular smooth muscle cells[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(5): 1223-1232.
- [45] CAO S T, WANG C C, YAN J T, et al. Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 147: 8-22.
- [46] QI J Y, XUE Q, KUANG L Y, et al. Berberine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by regulating mitophagy via PINK 1/Parkin pathway [J]. Transl Androl Urol, 2020, 9: 1712-1724.
- (收稿日期: 2021-11-12 修回日期: 2022-03-28)
-
- (上接第 1787 页)
- al. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4): 2605-2617.
- [36] XU J, WU H, CHEN S, et al. MicroRNA-30c suppresses the pro-fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF- β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β R II [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(6): 3045-3057.
- [37] YANG Z, XIAO Z, GUO H, et al. Novel role of the clustered miR-23b-3p and miR-27b-3p in enhanced expression of fibrosis-associated genes by targeting TGFBR3 in atrial fibroblasts[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3246-3256.
- [38] SU L, YAO Y, SONG W. Downregulation of miR-96 suppresses the profibrogenic functions of cardiac fibroblasts induced by angiotensin II and attenuates atrial fibrosis by upregulating KLF13[J]. Hum Cell, 2020, 33(2): 337-346.
- [39] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3): 203-222.
- (收稿日期: 2021-10-28 修回日期: 2022-03-26)