

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.08.0996

微小 RNA 对心肌梗死中心肌细胞活性的影响及治疗前景

王 宁^{1,2}, 刘启龙¹, 郑丽红¹, 杨 阳², 文 平^{1*}

1. 大连医科大学附属儿童医院心脏中心, 大连 116012

2. 第四军医大学生物医学工程系卫生装备教研室, 西安 710032

[摘要] 微小 RNA(micro RNAs, miRs)是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA。心肌梗死(myocardial infarction, MI)是导致心脏重构和慢性心力衰竭的常见心血管事件, 诸多 miRs 被发现在 MI 的病理生理机制中发挥重要作用。miRs 对心肌细胞的存活及增殖活性有多方面影响, 这些特性在治疗 MI 等缺血性心脏病中有着重要的指导意义。本文首先引入 MI 及 miRs 的研究概况, 随后详细介绍了在心肌细胞存活及增殖中承担一定角色的 miRs, 最后展望了 miRs 应用于 MI 治疗的前景并提出局限性。

[关键词] 微 RNAs; 心肌梗死; 心力衰竭; 心脏肌细胞

[中图分类号] R 542.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)08-0996-06

Influence of microRNAs on cardiomyocyte viability in myocardial infarction and its therapeutic potential: research progress

WANG Ning^{1,2}, LIU Qi-long¹, ZHENG Li-hong¹, YANG Yang², WEN Ping^{1*}

1. Department of Cardiovascular Surgery, Dalian Children's Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116012, Liaoning, China

2. Department of Health Equipment, Faculty of Biomedical Engineering, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

[Abstract] MicroRNAs (miRs), initially discovered in eukaryotes, are endogenous small noncoding RNAs that regulate gene expression. Myocardial infarction is a common cardiovascular event resulting in cardiac remodeling and subsequent chronic heart failure. A number of miRs have been reported to regulate important pathophysiological processes of myocardial infarction. They have multiple effects on the survival and proliferation of cardiomyocytes, which is of great significance to myocardial infarction and other ischemic heart diseases. In this review we introduced the general knowledge of myocardial infarction and miRs, and described several miRs which are crucial for survival and proliferation of cardiomyocytes. We also discussed the therapeutic potential and limitations of miRs in future treatment of myocardial infarction.

[Key words] microRNAs; myocardial infarction; heart failure; cardiac myocytes

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(8): 996-1001]

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是当今世界的主要死因之一, 其治疗策略因而成为心血管基础与临床研究领域的重要探索对象。尽管目前已有的一些应对方案, MI 仍然有着较高的急性期死亡率和远期并发症(如心力衰竭)发生率。心肌缺血可导致细胞缺氧及随后的一系列细胞级联反应, 如活性氧水平的升高、内皮细胞的激活、损伤区域炎性趋化因子和细胞因子的产生, 继而募集中性粒细胞及其他

炎症细胞至梗死区域, 最终产生急性心肌损伤^[1]。上述病理性级联信号通路可进一步诱发氧化剂和蛋白水解酶的释放, 导致心肌细胞死亡、内皮毛细血管损伤和梗死区域扩大^[1]。虽然早期再灌注可减轻组织损伤, 但心肌细胞的慢性丢失会迫使残余的正常心肌发生重构。心脏重构在初始阶段是维持正常心功能的适应性代偿机制, 但最终会导致心肌纤维化、左心室扩大和心力衰竭^[2]。毛细血管密度的降低是

[收稿日期] 2015-09-04 **[接受日期]** 2016-04-13

[基金项目] 国家自然科学基金(81102687), 第四军医大学博士学位资助课题(2013D01), Supported by National Natural Science Foundation of China (81102687) and the Excellent Doctoral Project of the Fourth Military Medical University (2013D01).

[作者简介] 王 宁, 硕士, 主治医师. E-mail: wnjackie@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0411-83770047, Email: wenpingkerke@163.com

MI后心肌重构过程中的关键步骤,可作为新兴治疗策略的靶点。虽然目前对MI分子机制的研究取得了一定进展,但在MI相关的心力衰竭中,心肌细胞、细胞外基质和血管之间的分子信号通路所扮演的角色仍需进一步研究。

微小RNA(microRNAs, miRs)是一类在真核生物中发现的内源性非编码RNA,长约22个核苷酸。miRs可作用于靶基因的3'端非翻译区从而调控基因表达。基因组内约60%的基因由miRs调控,miRs可参与生理和病理状态下细胞间的信号转导^[3]。这些内源性编码的miRs可对心血管系统产生一定影响,miRs的生物合成在正常心功能中发挥重要作用。同时miRs也参与心脏疾病的病理机制。例如,miR-21在心力衰竭中扮演了促炎因子的角色,且治疗性拮抗miR-21能够减缓失代偿性纤维化的进程^[4]。与一般药物只作用于一条信号通路不同,miRs能同时调控多个下游分子,进而影响多条信号通路。研究表明,miR-29于MI后表达降低,可直接作用于编码胶原蛋白、原纤维蛋白和弹性蛋白的mRNA等多种参与心脏纤维化的分子,影响衰竭心脏中纤维瘢痕的形成^[5]。miR-92a和miR-24亦是多种MI相关疾病的治疗靶点^[6]。本文将重点讨论miRs对MI中心肌细胞存活及增殖活性的影响以及基于miRs的新兴治疗手段。

1 miRs在心肌细胞存活中的作用

诱导心肌细胞存活是提高MI后心脏收缩功能的重要方法,而心肌细胞的存活与凋亡由多种保护性和抑制性miRs共同调控。

1.1 保护性miRs

1.1.1 miR-24 据报道,miR-24对离体心肌细胞具有保护作用^[6]。虽然miR-24在心肌细胞中的特异性表达对于胚胎发育期小鼠是致命的,但其过表达能减少MI后的梗死面积并改善心功能^[7]。Wang等^[8]证实miR-24在MI后的心脏中表达下调,其过表达可减少心脏成纤维细胞中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的分泌以及信号转导分子2/3(mothers against decapentaplegic homolog 2/3, SMAD2/3)的磷酸化,从而抑制MI后的心脏纤维化。miR-24的心肌保护效应与其对促凋亡分子B淋巴细胞瘤-2(B-cell

lymphoma-2, Bcl-2)样蛋白11(Bcl-2-like protein 11, Bim)的作用也具有密切联系^[9]。然而,miR-24发挥缺血后调节作用的机制较为复杂:miR-24在MI后心肌细胞和成纤维细胞中的表达是下调的,但在体外培养的缺氧后心肌细胞中表达上调^[9]。值得注意的是,miR-24还具有抗血管生成效应并可损害兴奋收缩耦联,抑制miR-24能促进缺血后新血管的形成并改善心脏功能^[10]。miR-24拮抗剂可抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、内皮转录因子2(GATA binding protein 2, GATA-2)和丝/苏氨酸蛋白激酶4(p21 activated kinase 4, PAK4)的表达,从而改善小鼠MI后的恢复^[10]。因此,对于以miR-24过表达作为MI的治疗策略尚存争议。

1.1.2 miR-214 miR-214是一种在心脏遭受应激后表达上调的具有保护功能的miR^[11]。其过表达有助于保护过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡,而其缺失能加重缺血再灌注后的细胞死亡^[12]。miR-214在心力衰竭患者体内表达升高,并可抑制X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)介导的内皮细胞血管生成^[11]。研究表明,miR-214的保护效应可由钠钙交换体1(sodium-calcium exchanger 1, NCX1)、亲环蛋白D(亦称为线粒体肽脯氨酰顺反异构酶F, cyclophilin D)和钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶II型亚基 δ (calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II subunit δ , CAMK2D)等介导。其中,NCX1能够诱导应激状态下的钙超载^[12]; cyclophilin D可调节线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的关闭^[13]。然而,另有证据提示miR-214在心肌细胞中的慢性特异性过表达可作用于组蛋白-赖氨酸/N-甲基转移酶EZH2(histone lysine/N-methyl transferase EZH2),从而诱导扩张性心肌病^[14]。造成上述分歧的原因虽尚未明晰,但综合来看,miR-214在MI后一过性表达能产生短期保护效应,而其长期、慢性的过表达会导致心肌细胞的病理改变。

1.1.3 其他保护性miRs 体内外实验结果表明,miR-7a/b能够负性调控多聚(腺苷二磷酸-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]的表达,从而减少缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡^[15]。miR-138

过表达可通过丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MLK3)/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/c-jun 通路使心肌细胞抵抗慢性低氧损伤^[16]。此外, Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac-1) 介导的氧化应激信号通路在敲除 miR-144/451 的小鼠体内增强, 并限制了缺血预适应的保护作用^[17]。miR-210 可作用于 p53 蛋白和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 以降低线粒体活性氧的产生, 从而发挥心肌保护效应^[18]。

1.2 抑制性 miRs

1.2.1 miR-15 miR-15 家族包括 6 个密切相关的 miRs, 它们在缺血后表达增高并诱导心肌死亡^[19]。研究表明, 基于锁核酸 (locked nucleic acid, LNA) 设计的反义 miRs (anti-microRNAs, anti-miRs) 能够以种子序列为靶标, 抑制 miR-15b、miR-16 和 miR-195 等家族成员的表达, 从而减小缺血再灌注损伤的梗死面积^[20]。一方面, miR-15 作用于 Bcl-2 从而促进细胞凋亡^[21]; 另一方面, miR-15 能够抑制 ADP 核糖基化因子样蛋白 2 (ADP-ribosylation factor-like protein 2, Arl2), 继而促使线粒体变性^[22]。此外, miR-195 能够下调沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 的表达, 从而促进心肌凋亡^[21]。

1.2.2 miR-34 miR-34 是最先在癌细胞中被发现的能够负性调控细胞存活的 miR, 其家族成员有 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c。miR-34 可被细胞肿瘤抗原 p53 调节, 其异常表达是诸多癌症的共同特征^[23]。用基于 LNA 的 anti-miRs 抑制 miR-34 表达, 能改善在体 MI 模型的心肌存活状况并维持其心脏收缩功能^[24]。此外, miR-34 在包括人在内的哺乳动物心脏衰老过程中表达增加, 抑制 miR-34 能够减轻衰老诱导的心功能障碍^[24]。

miR-34 能够作用于多种促细胞存活基因的 mRNA^[24-25]。SIRT1 是最早发现的能够促进细胞凋亡的 mRNA 靶标, miR-34 能够抑制 SIRT1-p53 通路而发挥促凋亡效应^[25]。miR-34 还能作用于一些原先未被发现在心肌细胞存活中发挥作用的 mRNA 靶标, 包括 B 细胞淋巴瘤蛋白 6 (B-cell lymphoma 6 protein, BCL6)、蛋白 O 岩藻糖基转移酶 1 (GDP-fucose protein O-fucosyltransferase 1,

POFUT1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 1 调节亚基 10 (serine/threonine-protein phosphatase 1 regulatory subunit 10, PPP1R10) 和脑信号蛋白-4B (semaphorin-4B, SEMA4B)。其中, PPP1R10 过表达对 MI 后心功能有保护效应^[24]。

1.2.3 miR-320 miR-320 在小鼠心肌缺血再灌注后表达下调^[26]。miR-320 可促进离体心肌细胞死亡, 这在过表达 miR-320 的在体转基因小鼠模型中同样得到了印证。相应的, 沉默 miR-320 能够减小在体模型缺血再灌注后的梗死面积。蛋白质组学研究发现, miR-320 对心脏的不利作用与其以热休克蛋白 $\beta 6$ 为靶标密切相关, 而后者是已知具有心脏保护效应的蛋白^[26]。然而, Song 等^[27]研究发现, miR-320 在大鼠缺血再灌注模型中表达增高, 抑制其表达可在左心室重构中发挥保护作用。造成此分歧的原因可能与动物模型种系的不同有关。

1.2.4 其他抑制性 miRs 研究表明, 自噬现象在心脏急性缺血和心力衰竭中广泛存在, 且在缺血再灌注后的心肌细胞中有所增强^[28]。Hamacher-Brady 等^[28]发现, 当 HL-1 心肌细胞内自噬水平增高时, 缺血再灌注诱导的细胞凋亡显著下降, 提示自噬在心肌缺血再灌注损伤中可能具有保护作用。Li 等^[29]报道, miR-497 表达下调能够适度增高自噬水平以减轻心肌损伤; 且在低氧状态下, miR-497 能够调控离体心肌细胞的自噬信号通路和囊泡形成。

此外, miR-140 可负性调控线粒体融合蛋白-1, 后者能阻止心肌细胞内的线粒体分裂, 提示 miR-140 在心肌细胞凋亡中扮演重要角色。miR-92a 可促进小鼠缺血再灌注后的心肌凋亡^[30]。miR-122 在配对盒基因 8 (paired box gene 8, Pax-8) 敲除小鼠的 H9C2 心肌细胞内表达增高, 并参与凋亡相关基因的表达^[31]。

2 miRs 在心肌细胞增殖中的作用

心脏的再生能力较肝脏、皮肤等其他组织器官弱, 这与心肌细胞极其有限的增殖能力是密切相关的。因此, 诱导心肌细胞增殖有助于心脏再生。

2.1 促进增殖的 miRs

2.1.1 miR-17~92 miR-17~92 基因簇的 miRs 亦可诱导心肌细胞增殖, 包括 miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b、miR-20a 和 miR-92a^[32]。心肌细

胞特异性敲除 miR-17~92 能够降低心肌细胞增殖和出生时的心脏质量,而 miR-17~92 过表达可诱导胚胎期、出生后和成年期小鼠心肌细胞的增殖能力,并发挥 MI 后的心脏保护效应。研究表明,磷酸酶-张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是 miR-17~92 基因簇的主要靶点^[32]。因此,miR-17~92 基因簇是心脏再生修复治疗的重要切入点。

2.1.2 miR-199a 和 miR-590 在对近千种不同 miRs 的高通量过表达筛选后发现,miR-199a 和 miR-590 的异位表达能够增强新生大鼠心肌细胞的增殖能力。miR-199a 和 miR-590 可抑制许多细胞周期的负性调控因子,包括 Homer 蛋白同系物 1 和唯同源域蛋白^[33]。腺伴随病毒 9 介导的 miR-199a 和 miR-590 过表达可诱导成年小鼠心肌细胞的增殖并刺激 MI 后的心肌再生^[33]。

2.2 抑制增殖的 miRs

2.2.1 miR-15 小鼠心肌细胞在出生后 7 d 以内能保持增殖能力,若其心脏在此阶段遭受损伤便能够得到修复^[34]。新生小鼠的心脏 miRs 表达谱显示,miR-15 家族(包括 miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-195 和 miR-497)的表达水平在小鼠刚出生后较低,但在心肌细胞丧失增殖能力后增高^[35]。抑制 miR-15b 和 miR-16 可激活细胞周期检测点激酶-1 (checkpoint kinase-1, Chk1),从而延长出生后小鼠心肌细胞的增殖期^[35-36]。此外,miR-195 转基因小鼠有心脏畸形,且出生后的心脏大小有所减小^[36]。

2.2.2 miR-133a miR-133a 是最先被发现在心脏高表达的 miRs 之一,其能够抑制心肌细胞增殖^[37]。研究表明,miR-133a 的遗传缺失对半数胚胎期小鼠具有致死效应,而其余存活的小鼠由于心肌的异常增殖而产生了心肌病和心衰^[38]。miR-133 对细胞增殖的作用与小鼠中的 G₁/S 期特异性细胞周期蛋白和斑马鱼中的双特异性蛋白激酶 TTK 有关^[38]。然而,近期研究表明 miR-133a 能够通过降低 MI 后心脏纤维化和肥大的程度,促进血管化和心肌细胞增殖,发挥心肌保护效应^[39]。

3 结论

目前,miRs 在 MI 中心肌细胞存活和增殖活性的研究虽已取得一定进展,但仍存在诸多局限性。

首先,大部分研究仍局限于 MI 造成的永久性损伤模型,这与临床上多采取直接干预和实施再灌注的实际情况相违背。若想规避这种局限性,只能采取能反映临床实际的缺血再灌注模型来研究。其次,系统给药的方式不能实现器官或者细胞的特异性,miRs 的在体过表达目前仍需依靠病毒,寻找更安全可靠的靶向治疗策略是将 miRs 最终投入应用临床的关键环节。

总之,MI 的诊断和治疗是须谨慎对待的艰巨任务,miRs 疗法在 MI 处理的常规手段之外提供了新的途径。利用 miRs 调控心肌细胞存活和增殖活性对于 MI 后的心脏再生修复有着巨大的研究与应用前景。确定和 MI 相关的 miRs 对于发展 miRs 疗法有着重要的指导价值,但仍需开展大量临床试验去验证其可行性,最终将 miRs 疗法发展成为诊断和治疗缺血性心脏病的有效策略。

[参考文献]

- [1] SHINDE A V, FRANGOIANNIS N G. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70: 74-82.
- [2] JESSUP M, BROZENA S. Heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2007-2018.
- [3] AMBROS V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431: 350-355.
- [4] THUM T, GROSS C, FIEDLER J, FISCHER T, KISSLER S, BUSSEN M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008; 980-984.
- [5] YE Y, PEREZ-POLO J R, QIAN J, BIRNBAUM Y. The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43: 534-542.
- [6] GUO C, DENG Y, LIU J, QIAN L. Cardiomyocyte-specific role of miR-24 in promoting cell survival[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19: 103-112.
- [7] LORENZEN J M, KAUCSAR T, SCHAUERTE C, SCHMITT R, RONG S, HÜBNER A, et al. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 2717-2729.
- [8] WANG J, HUANG W, XU R, NIE Y, CAO X,

- MENG J, et al. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16: 2150-2160.
- [9] QIAN L, VAN LAAKE L W, HUANG Y, LIU S, WENDLAND M F, SRIVASTAVA D. miR-24 inhibits apoptosis and represses Bim in mouse cardiomyocytes [J]. *J Exp Med*, 2011, 208: 549-560.
- [10] MELONI M, MARCHETTI M, GARNER K, LITTLEJOHNS B, SALA-NEWBY G, XENOPHONTOS N, et al. Local inhibition of microRNA-24 improves reparative angiogenesis and left ventricle remodeling and function in mice with myocardial infarction [J]. *Mol Ther*, 2013, 21: 1390-1402.
- [11] DUAN Q, YANG L, GONG W, CHAUGAI S, WANG F, CHEN C, et al. MicroRNA-214 is upregulated in heart failure patients and suppresses XBP1-mediated endothelial cells angiogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230: 1964-1973.
- [12] AURORA A B, MAHMOUD A I, LUO X, JOHNSON B A, VAN ROOIJ E, MATSUZAKI S, et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca^{2+} overload and cell death [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1222-1232.
- [13] GUTIÉRREZ-AGUILAR M, BAINES C P. Structural mechanisms of cyclophilin D-dependent control of the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850: 2041-2047.
- [14] YANG T, ZHANG G F, CHEN X F, GU H H, FU S Z, XU H F, et al. MicroRNA-214 provokes cardiac hypertrophy via repression of EZH2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436: 578-584.
- [15] LI B, LI R, ZHANG C, BIAN H J, WANG F, XIAO J, et al. MicroRNA-7a/b protects against cardiac myocyte injury in ischemia/reperfusion by targeting poly(ADP-ribose) polymerase [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e90096.
- [16] HE S, LIU P, JIAN Z, LI J, ZHU Y, FENG Z, et al. miR-138 protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis via MLK3/JNK/c-jun pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441: 763-769.
- [17] WANG X, ZHU H, ZHANG X, LIU Y, CHEN J, MEDVEDOVIC M, et al. Loss of the miR-144/451 cluster impairs ischaemic preconditioning-mediated cardioprotection by targeting Rac-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94: 379-390.
- [18] MUTHARASAN R K, NAGPAL V, ICHIKAWA Y, ARDEHALI H. microRNA-210 is upregulated in hypoxic cardiomyocytes through Akt- and p53-dependent pathways and exerts cytoprotective effects [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: H1519-H1530.
- [19] LIU L F, LIANG Z, LV Z R, LIU X H, BAI J, CHEN J, et al. MicroRNA-15a/b are up-regulated in response to myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9: 28-32.
- [20] HULLINGER T G, MONTGOMERY R L, SETO AG, DICKINSON B A, SEMUS H M, LYNCH J M, et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury [J]. *Circ Res*, 2012, 110: 71-81.
- [21] ZHU H, YANG Y, WANG Y, LI J, SCHILLER P W, PENG T. MicroRNA-195 promotes palmitate-induced apoptosis in cardiomyocytes by down-regulating Sirt1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92: 75-84.
- [22] NISHI H, ONO K, IWANAGA Y, HORIE T, NAGAO K, TAKEMURA G, et al. MicroRNA-15b modulates cellular ATP levels and degenerates mitochondria via Arl2 in neonatal rat cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 4920-4930.
- [23] WANG L, YU J, XU J, ZHENG C, LI X, DU J. The analysis of microRNA-34 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with corresponding pericarcinous tissues [J]. *Gene*, 2015, 554: 1-8.
- [24] BOON R A, IEKUSHI K, LECHNER S, SEEGER T, FISCHER A, HEYDT S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function [J]. *Nature*, 2013, 495: 107-110.
- [25] YAMAKUCHI M, FERLITO M, LOWENSTEIN C J. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 13421-13426.
- [26] REN X P, WU J, WANG X, SARTOR M A, QIAN J, JONES K, et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20 [J]. *Circulation*, 2009, 119: 2357-2366.
- [27] SONG C L, LIU B, DIAO H Y, SHI Y F, LI Y X, ZHANG J C, et al. The protective effect of microRNA-320 on left ventricular remodeling after

- myocardial ischemia-reperfusion injury in the rat model [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 17442-17456.
- [28] HAMACHER-BRADY A, BRADY N R, GOTTLIEB R A. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 29776-29787.
- [29] LI X, ZENG Z, LI Q, XU Q, XIE J, HAO H, et al. Inhibition of microRNA-497 ameliorates anoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes by suppressing cell apoptosis and enhancing autophagy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 18829-18844.
- [30] JIANG C, JI N, LUO G, NI S, ZONG J, CHEN Z, et al. The effects and mechanism of miR-92a and miR-126 on myocardial apoptosis in mouse ischemia-reperfusion model[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70: 1901-1906.
- [31] HUANG X, HUANG F, YANG D, DONG F, SHI X, WANG H, et al. Expression of microRNA-122 contributes to apoptosis in H9C2 myocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16: 2637-2646.
- [32] CHEN J, HUANG Z P, SEOK H Y, DING J, KATAOKA M, ZHANG Z, 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.
- [33] WANG J, MARTIN J F. Macro advances in microRNAs and myocardial regeneration [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29: 207-213.
- [34] PORRELLO E R, MAHMOUD A I, SIMPSON E, HILL J A, RICHARDSON J A, OLSON E N, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart[J]. *Science*, 2011, 331: 1078-1080.
- [35] PORRELLO E R, JOHNSON B A, AURORA A B, SIMPSON E, NAM Y J, MATKOVICH SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2011, 109: 670-679.
- [36] PORRELLO E R, MAHMOUD A I, SIMPSON E, JOHNSON B A, GRINSFELDER D, CANSECO D, 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.
- [37] BOŠTJANČIČ E, JERŠE M, GLAVAC D, ZIDAR N. miR-1, miR-133a/b, and miR-208a in human fetal hearts correlate to the apoptotic and proliferation markers[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240: 211-219.
- [38] LIU N, BEZPROZVANNAYA S, WILLIAMS A H, QI X, RICHARDSON J A, BASSEL-DUBY R, et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart[J]. *Genes Dev*, 2008, 22: 3242-3254.
- [39] IZARRA A, MOSCOSO I, LEVENT E, CAÑÓN S, CERRADA I, DÍEZ-JUAN A, et al. miR-133a enhances the protective capacity of cardiac progenitors cells after myocardial infarction [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3: 1029-1042.

[本文编辑] 魏学丽