

综述

MiRNA在自身免疫性心肌炎中的研究进展

周妤婕, 陈治奎*

(宁波大学附属李惠利医院心血管内科, 宁波 315040)

摘要: 自身免疫性心肌炎(autoimmune myocarditis, AMC)常因机体的细胞和体液免疫功能障碍, 引发心肌组织周围炎症细胞浸润, 诱发自身免疫反应, 进而逐渐发展为慢性损伤和扩张性心肌病, 严重影响患者的预后。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)常在自身免疫性心肌炎中表达失调, 调控基因表达或免疫细胞激活与分化, 参与调节心肌细胞的生长和凋亡。本文分别从miRNA在自身免疫性心肌炎中的潜在作用机制、诊断及预后的生物标志物及治疗方面, 对miRNA在自身免疫性心肌炎中的研究进展及存在的问题进行简要阐述。

关键词: 微小核糖核酸; 自身免疫性心肌炎; 发病机制; 生物标志物; 治疗

Research progress of miRNA in autoimmune myocarditis

ZHOU Yujie, CHEN Zhikui*

(Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Lihui Hospital, Ningbo University, Ningbo 315040, China)

Abstract: Autoimmune myocarditis (AMC) is often caused by cellular and humoral immune dysfunction in the body, leading to infiltration of inflammatory cells around myocardial tissue, triggering an autoimmune response, and gradually developing into chronic injury and dilated cardiomyopathy, seriously affecting the prognosis of patients. MicroRNA (miRNA) is often dysregulated in autoimmune myocarditis, regulating gene expression or immune cell activation and differentiation, and participating in regulating the growth and apoptosis of myocardial cells. This review briefly elaborates on the research progress and existing problems of miRNA in autoimmune myocarditis from its potential mechanism, diagnostic and prognostic biomarkers, and treatment.

Key Words: microRNA; autoimmune myocarditis; pathogenesis; biomarkers; treatment

心肌炎是一种由感染、自身免疫反应及有毒物质诱发的心脏炎症性疾病^[1], 其中自身免疫性心肌炎(autoimmune myocarditis, AMC)因机体的细胞和体液免疫功能障碍, 产生多种自身抗体, 导致心肌组织周围炎症细胞浸润, 诱发抗心肌自身免疫反应, 持续对心肌组织进行自我攻击, 进而逐渐发展为慢性损伤和扩张性心肌病, 严重影响了患

者的预后^[2,3]。而该疾病因临床表现多样, 经皮心内膜心肌活检(percutaneous endomyocardial biopsy, EMB)潜在风险性高, 进一步提高了该病诊断及治疗的挑战性^[4]。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类由21~25个核苷酸组成的内源性非编码单链RNA, 主要通过靶信使RNA(messenger RNA, mRNA)的相互作用, 调控

收稿日期: 2023-04-07

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(202003N4227)

第一作者: E-mail: zz25797@163.com

*通信作者: E-mail: czk3231@163.com

各种基因表达及细胞的生长和凋亡。多项研究发现, miRNA参与了多种心血管疾病的病理生理过程, 影响了心肌细胞的生长和凋亡^[5]、心脏电传导功能^[6]、内皮细胞功能^[7]及炎症反应, 成为近年来心血管疾病诊断和预后中的研究热点^[8], 其中不乏对AMC发生和发展的报道。本文针对近年来miRNA在AMC的研究新进展, 分别从发病机制, 筛查诊断及治疗上进行简要阐述。

1 MiRNA在自身免疫性心肌炎中的发病机制

自身免疫性心肌炎的病因复杂多样, 可由特定病原体、药物(免疫调节剂)、毒物、放射、其他自身免疫性疾病、遗传等因素诱导^[9], 而其发病机制尚不明确。对此, 目前大多数机制相关的研究建立在由心肌自身抗原、心肌自身抗原表位、活化自身免疫细胞、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导构建的实验性自身免疫性心肌炎(experimental autoimmune myocarditis, EAM)细胞及动物模型上, 影响炎症细胞因子的分泌, 引发慢性炎症, 乃至组织重塑。当前基因调控、免疫细胞的激活与分化在AMC的发病机制中占据重要地位^[10](图1)。

1.1 基因调控机制

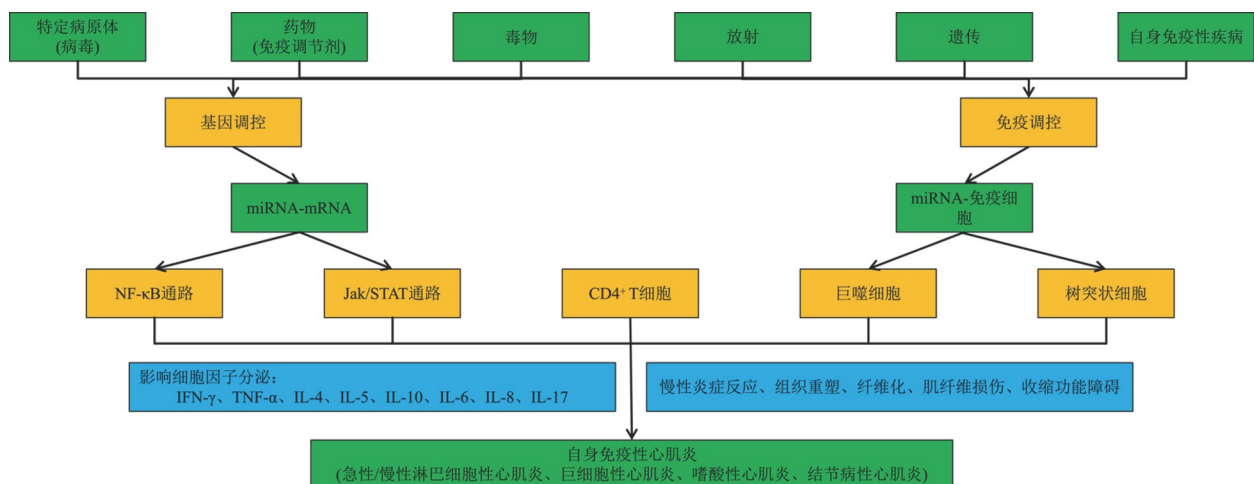
通过对AMC患者miRNA和mRNA的表达差异分析发现, miRNA可通过与靶基因mRNA的3'-非翻译区特异性结合, 参与心肌炎的发生和发展^[11]。

kappa-B(NF-κB)信号通路具有介导免疫应答的正常生理功能, 而miRNA在该通路中发挥了重要作用。FAS/FASL和NFIL3是NF-κB信号通路中重要的组成部分, miR-98可与FAS/FASL基因的3'-非翻译区特异性结合, 介导的外部死亡受体途径的细胞凋亡, 调控心肌细胞的凋亡^[12]。MiR-203也可以与NFIL3基因的3'-非翻译区结合, 负向调节NFIL3, 促进TNF-α、IL-6、IL-8的表达和产生, 加快细胞凋亡^[13]。NF-κB诱导的促炎反应与AMC的发生和发展密不可分, 而NF-κB p50是NF-κB通路中的关键因子, 在EAM大鼠模型中, miR-590-3p的表达显著减少, 负向调节p50的表达, 使IL-6、TNF-α和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的表达和产生增多。除了miR-590-3p外, 其他一些miRNA, 如miR-16、miR-152和miR-183, 可能也参与了该通路的调控^[14]。

另外, 有研究表明, JAK/STAT通路几乎与所有的自身免疫性疾病相关, miR-141-3p的抑制负向调节了STAT4基因, 增加血清炎症因子(IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-6、IL-17)水平, 造成心肌组织炎症细胞浸润及损伤^[15]。

1.2 免疫调控机制

AMC作为免疫系统相关疾病, 其发生、发展必然与免疫细胞(CD4⁺ T细胞、巨噬细胞、树突状细胞)密切相关。MiRNA对T细胞的调控作用涉及了CD4⁺ T细胞各个方面, 包括发育、滤泡形成、



IFN-γ: 干扰素-γ(interferon gamma); TNF-α: 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α); IL: 白细胞介素(interleukin)

图1 MiRNA在自身免疫性心肌炎中的发病机制

促进抗体产生、增殖和细胞因子产生等^[16]。MiR-155缺陷小鼠的体液及细胞免疫反应均有所减弱,同时诱导CD4⁺ T细胞向Th2细胞分化偏斜,使体内Th2细胞因子IL-4、IL-5和IL-10分泌增加^[17,18]。在另一项研究中发现,循环外泌体上装载有丰富的miR-142,其通过与甲基-CpG结合结构域蛋白2和细胞因子信号传导抑制因子1相结合,使CD4⁺ T细胞功能障碍,激活免疫反应,促进了EAM的进展^[19]。MiR-155还可以调控巨噬细胞在M1/M2之间的平衡,通过旁分泌作用促进巨噬细胞向M1型极化,促进CD45⁺白细胞和CD68⁺或CD11b⁺单核细胞/F4/80⁺巨噬细胞的浸润,介导心肌肥厚,进一步导致心脏功能下降^[20]。树突状细胞(dendritic cell, DC)是最有效的抗原提呈细胞,miR-3076-3p受NEAT1基因调控,调节NLRP3炎症小体的表达,参与了DC耐受性的诱导作用,调控EAM小鼠及细胞模型的炎症细胞浸润及T细胞的分化与增殖^[21]。

2 MiRNA在自身免疫性心肌炎中的诊断及预后生物标志物

目前,心肌炎的诊断通常需利用冠状动脉血管

成像或冠状动脉造影检查排除伴有冠状动脉疾病,再通过心血管磁共振成像、脱氧葡萄糖-正电子体层扫描等检查对心肌炎患者进行病情评估,但目前EMB仍是诊断心肌炎的金标准^[4,22]。心血管磁共振成像和脱氧葡萄糖-正电子体层扫描的价格昂贵且可靠性有限,而EMB的技术含量较高且有一定危险性,故上述手段均难以在临床中得到普遍开展,因此,积极寻找无创、快速、特异的诊断方法势在必行。当前越来越多的研究证实,miRNA在心血管疾病的发生发展过程中发挥重要作用(图2),有可能成为AMC潜在的新型生物标志物。

2.1 诊断及鉴别诊断的生物标志物

以往的研究认为,miRNA作为心肌炎的诊断标准缺乏准确率^[23],但近期越来越多的研究却出现了相反的意见。Grodzka等^[24]发现,与健康者相比,心肌炎患者血清中miR-155和miR-206的含量明显增加,且经ROC曲线分析,该miRNA的诊断性能均高于路易斯湖标准、心肌肌钙蛋白T、肌酸激酶同工酶及N-端脑利钠肽前体,可作为新型的潜在循环生物标志物。AMC因免疫调控网络失

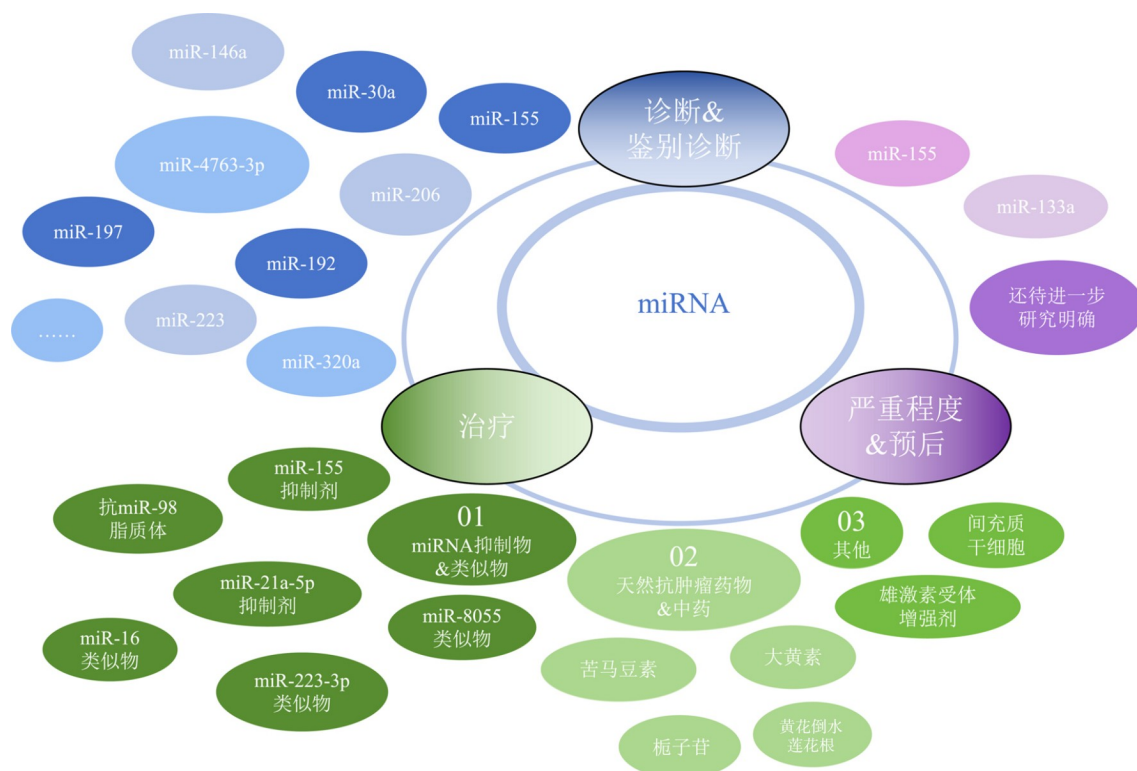


图2 MiRNA在自身免疫性心肌炎中的诊断及治疗作用

衡, 负反馈缺失, 正反馈不断放大, 形成细胞因子级联反应, 启动“细胞因子风暴”, 诱发暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM), 严重威胁人类的生命健康, 急需得到尽快诊断及治疗^[25]。Zhang等^[26]对FM患者循环外泌体miRNA谱进行分析发现, miR-30a、miR-192、miR-146a、miR-155和miR-320a均有成为诊断FM潜在无创生物标志物的可能, 其中miR-155和miR-320a的组合应用表现出了较高的诊断准确性。与此同时, Nie等^[27]也进行了相似实验, 发现与健康组相比, miR-4763-3p在心肌梗死患者中表达水平没有明显变化, 但在FM中却表现出较高的敏感性和特异性, 进而认为miR-4763-3p可能是FM的潜在生物标志物。

同时有研究发现, miR-197、miR-223、miR-93和miR-379的表达可以协助区分病毒性、炎症性患者和健康供体, 并且特异性超过93%, 而根据miR-21和miR-30a-5p的表达, 又能筛选出扩张性心肌病患者且特异性超过95%^[28]。MiRNA中的mmu-miR-721由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞合成, 在急性自身免疫性或病毒性心肌炎小鼠的血浆中明显上调, 但不存在于急性心肌梗死小鼠中。同时, 人类同系物hsa-miR-Chr8:96在调整年龄、性别、射血分数和血清肌钙蛋白水平后, 在疾病鉴别诊断中仍保持一定的价值^[29]。另外, 在风湿性心肌炎儿童患者中发现, miR-16-5p、miR-223-3p和miR-92a-3p均有显著下调, 但这些miRNA能否成为儿童风湿性心肌炎的诊断标志物还有待进一步阐明^[30]。综上研究表明, 相较于传统的检查手段, miRNA检测创伤小、价格低廉、敏感性及特异性均较高, 是AMC潜在的筛查方法。

2.2 严重程度及其预后相关的生物标志物

MiR-133a和miR-155的表达水平在AMC中表现出时间依赖性, 且与EMB的炎症细胞数相关, 当miR-133a表达增加, 可有效减少EMB的纤维化和心肌细胞坏死, 有助于左室功能的恢复。又经过长期的随访发现, 高水平的miR-133a的死亡率、恶性心律失常及心衰的概率明显减小, 生存期也更长, 故有望成为有助于预测AMC预后结局的相关指标^[31]。但关于这方面的研究目前尚不多见, 没有相关可靠的随访数据支持, 因此, miRNA能

否成为AMC预后判断的指标也有待进一步明确。

3 MiRNA在自身免疫性心肌炎中的治疗

目前关于AMC尚无特异性治疗方法, 临床治疗的策略主要以对症治疗和预防并发症的治疗为主, 但对预后改善影响不大。基于对miRNA参与AMC发病机制的研究, 或许能为其治疗方案提供新的思路。

MiRNA抑制剂或类似物对AMC具有一定的治疗效果。MiR-155抑制剂可逆转由EAM导致的树突状细胞的Th17极化细胞因子减少、Th17/Treg的分化和功能障碍, 降低自身免疫反应, 减轻心肌炎的炎症反应和心脏损伤的严重程度^[32]。而经抗miR-21a-5p治疗后的EAM的Balb/c小鼠, 其体外的促炎细胞因子IL-6、TNF- α 显著减少, caspase-1和caspase-9的mRNA表达也有很强的衰减趋势, 减少了心肌细胞的死亡或“焦亡”。另外, 在其体内的炎症反应和心肌纤维化均得到了有效减轻^[33]。Chen等^[34]向MyHC- α 诱导的EAM小鼠注射抗miR-98脂质体, 发现经抗miR-98治疗的小鼠心脏B细胞中IL-10的表达受到了抑制, 显著减轻了心肌的炎症反应。

作为DOCK2即Rac激活剂的上游调控因子, 当miR-16的表达增强时可以负向调节CD40的mRNA及蛋白质的表达, 减少TNF- α 、IL-6和IL-8的炎症因子的表达, 促进LPS诱导的AMC模型的心肌细胞生长, 减少细胞的凋亡和减弱炎症反应^[35,36]。在LPS构建的细胞心肌炎细胞模型中发现, 过表达的miR-8055可减弱circACSL1诱导的MAPK14的上调, 使心肌细胞的促炎因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、心肌损伤标志物(心肌肌钙蛋白T、肌酸激酶同工酶及N-端脑利钠肽前体)、细胞活力等炎症指标下降, 减轻心肌损伤水平^[37]。MiR-223-3p作为一个经典的免疫调节因子, 在树突状细胞中的过表达可抑制NLRP3炎症小体的激活, 抑制IL-1 β 的分泌, 又能促进DC向耐受性DC表型的分化, 并诱导Treg的生成, 增强了与Treg增殖相关的免疫抑制反应, 保护EAM小鼠免受AMC的心肌损伤^[38]。而在程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)抑制剂诱导的小鼠动物模型中发现, 当miR-34a在巨噬细胞中的表达受到抑制时, 可逆转由PD-1抑

制剂诱导的*KLF4*沉默, 调节巨噬细胞活化, 逆转由免疫疗法引发的心脏毒性作用^[39]。

天然抗肿瘤药物或中药治疗的研究是目前较热门的领域。苦马豆素是一种从灰苦马豆中提取的天然生物碱和抗肿瘤药物, 可通过p38MAPK/NF- κ B通路抑制miR-429的表达, 同时抑制由LPS诱导的炎症因子分泌, 从而减少AMC的细胞凋亡和炎症损伤, 展现了其在抗细胞凋亡和抗炎方面的功能, 为小儿AMC提供了新的治疗思路^[40]。另外, 大黄素也是一种从草本植物中提取的天然抗肿瘤药物。Yang等^[41]发现, 其同样也可以减轻由LPS诱导的心肌细胞的凋亡和炎症损伤, 并且可以下调miR-223的表达, 使JNK信号通路失活, 为临床治疗心肌炎提供了体外证据。黄花倒水莲根中药治疗可通过下调miR-369的表达, 影响抗凋亡蛋白Bcl-2和凋亡蛋白Bax的表达, 进一步靶向激活了AKT信号通路, 从而减轻心肌细胞的损伤^[42]。同时, 栀子苷中药治疗也为AMC的治疗提供了类似的新思路, 通过上调miR-145来抑制MEK/ERK通路, 减轻了LPS诱导大鼠心肌细胞损伤^[43]。

除此以外, 还有经雄激素受体降解增强剂(ASC-J9)治疗的EAM小鼠, 其miR-125b的表达受到抑制, 进而抑制了由AR诱导的胶原蛋白的生成, 限制了AMC向炎症性扩张性心肌病进展^[44]。同种异体心脏移植大鼠经间充质干细胞治疗后, miR-155的表达抑制, 可刺激CD4⁺细胞向Th2细胞分化及增加Treg细胞的表达, 调控Th1细胞分泌IL-2和IFN- γ 及Th2细胞分泌IL-4和IL-10等细胞因子, 从而减轻心肌细胞的免疫反应, 延长寿命^[2,45]。

4 问题和展望

综上所述, 在AMC从慢性炎症反应到心肌组织纤维化或重塑的过程中, miRNA均参与其中, 这为AMC的早期诊断及治疗提供了新的思路和广阔的应用前景。但仍有许多因素制约了miRNA在AMC上的临床应用: (1)大部分实验基于动物及细胞研究, 缺乏大样本、多中心的临床数据支持; (2)在心肌炎的疾病进展过程中, 涉及多种基因、免疫细胞及细胞因子的改变, 其中在病理上的差异尚不明确, 且这种信号通路及生理的网络性调

节复杂多样, 均需要进一步阐明; (3)采集的生物样本来源也不明确, 没有普遍适用性及可重复性, miRNA的检测方法、技术及结果分析都不够成熟, 没有统一且可靠的标准, 故其成为AMC的特异性诊断及预后判断的生物标志物还有待进一步深入及突破; (4)目前关于miRNA的给药方式、使用剂量、相关副作用的研究尚未明确, 还需要进行相关研究认证。

总之, miRNA在AMC的发生和发展中占据了相当重要的作用, 其通过对基因调控或免疫细胞调节, 影响细胞因子分泌, 促进或抑制了心肌损伤, 成为AMC诊断及治疗的潜在新型生物标志物; 与此同时, miRNA也为AMC的发病机制研究提供了新的方向, 有望成为人类针对AMC诊断或治疗的一大突破口, 不过距离将其应用于临床诊疗的常规方案仍有很长的路要走。

参考文献

- [1] Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(11): e007405
- [2] Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac autoimmunity: myocarditis. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003: 187-221
- [3] 赵春明, 张晓杰. 自身免疫性心肌炎的治疗进展. *中外医疗*, 2015, 34(8): 197-198
- [4] Sagar S, Liu PP, Cooper Jr LT. Myocarditis. *Lancet*, 2012, 379(9817): 738-747
- [5] Song Y, Zhang C, Zhang J, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction. *Theranostics*, 2019, 9(8): 2346-2360
- [6] Kleeberger JA, Tomsits PJ, Kääb S, et al. Non-coding RNA and cardiac electrophysiological disorders. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1229: 301-310
- [7] Liao Z, Chen Y, Duan C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdipl silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction. *Theranostics*, 2021, 11(1): 268-291
- [8] Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71
- [9] 王斯, 魏欣, 肖乾凤. 心肌炎的分类及治疗进展. *心血管病学进展*, 2021, 42(4): 337-341
- [10] 李萌, 吕仕超, 吴美芳, 等. 实验性自身免疫性心肌炎动

- 物模型的建立与评价. 中国比较医学杂志, 2013, 23(2): 69-72
- [11] Li F, Li J, Hao J, et al. Deep learning-based medical data association rules to explore the connectivity and regulation mechanism of miRNA-mRNA network in myocarditis. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 9272709
- [12] Zhang BY, Zhao Z, Jin Z. Expression of miR-98 in myocarditis and its influence on transcription of the FAS/ FASL gene pair. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 1-9
- [13] Li Y, Liu X, Du A, et al. miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6605-6613
- [14] Zhao S, Yang G, Liu PN, et al. MiR-590-3p is a novel microRNA in myocarditis by targeting nuclear factor kappa-b *in vivo*. *Cardiology*, 2015, 132(3): 182-188
- [15] Pan A, Tan Y, Wang Z, et al. STAT4 silencing underlies a novel inhibitory role of microRNA-141-3p in inflammation response of mice with experimental autoimmune myocarditis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317 (3): H531-H540
- [16] Zhang Y, Zhang Y, Gu W, et al. TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841: 15-44
- [17] Wang J, Han B. Dysregulated CD4⁺ T cells and microRNAs in myocarditis. *Front Immunol*, 2020, 11: 539
- [18] Dosil SG, Rodríguez-Galán A, Sánchez-Madrid F, et al. MicroRNAs in T cell-immunotherapy. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1): 250
- [19] Sun P, Wang N, Zhao P, et al. Circulating exosomes control CD4⁺ T cell immunometabolic functions via the transfer of miR-142 as a novel mediator in myocarditis. *Mol Ther*, 2020, 28(12): 2605-2620
- [20] Heymans S, Corsten MF, Verhesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure. *Circulation*, 2013, 128(13): 1420-1432
- [21] Zhang M, Zheng Y, Sun Y, et al. Knockdown of NEAT1 induces tolerogenic phenotype in dendritic cells by inhibiting activation of NLRP3 inflammasome. *Theranostics*, 2019, 9(12): 3425-3442
- [22] Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, et al. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med*, 2021, 21 (5): e505-e510
- [23] Halushka PV, Goodwin AJ, Halushka MK. Opportunities for microRNAs in the crowded field of cardiovascular biomarkers. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2019, 14(1): 211-238
- [24] Grodzka O, Procyk G, Gąsecka A. The role of microRNAs in myocarditis—what can we learn from clinical trials? *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16022
- [25] 吴丝雨, 涂丹娜. 暴发性心肌炎的发病机制及早期诊断进展. 中国医刊, 2023, 58(1): 31-36
- [26] Zhang Y, Li X, Wang D, et al. Serum exosome microRNA panel as a noninvasive biomarker for molecular diagnosis of fulminant myocarditis. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 20: 142-151
- [27] Nie X, He M, Wang J, et al. Circulating miR-4763-3p is a novel potential biomarker candidate for human adult fulminant myocarditis. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17: 1079-1087
- [28] Aleshcheva G, Pietsch H, Escher F, et al. MicroRNA profiling as a novel diagnostic tool for identification of patients with inflammatory and/or virally induced cardiomyopathies. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(1): 408-422
- [29] Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, et al. A novel circulating noncoding small RNA for the detection of acute myocarditis. *N Engl J Med*, 2021, 384 (21): 2014-2027
- [30] Gumus G, Giray D, Bobusoglu O, et al. MicroRNA values in children with rheumatic carditis: a preliminary study. *Rheumatol Int*, 2018, 38(7): 1199-1205
- [31] Besler C, Urban D, Watzka S, et al. Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(12): 1442-1451
- [32] Yan L, Hu F, Yan X, et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response. *J Mol Med*, 2016, 94(9): 1063-1079
- [33] Mirna M, Paar V, Topf A, et al. A new player in the game: treatment with antagomiR-21a-5p significantly attenuates histological and echocardiographic effects of experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2): 556-572
- [34] Chen X, Dong S, Zhang N, et al. MicroRNA-98 plays a critical role in experimental myocarditis. *Int J Cardiol*, 2017, 229: 75-81
- [35] Wang L, Zhang Y, Zhu G, et al. miR - 16 exhibits protective function in LPS-treated cardiomyocytes by targeting DOCK2 to repress cell apoptosis and exert anti-inflammatory effect. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1760-1768
- [36] Li QQ, Xi J, Li BQ, et al. MiR-16, as a potential NF-κB-related miRNA, exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced myocarditis via mediating CD40 expression: A preliminary study. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(2): e22426
- [37] Zhang L, Han B, Liu H, et al. Circular RNA circACSL1 aggravated myocardial inflammation and myocardial injury by sponging miR-8055 and regulating MAPK14 expression. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 487

- [38] Chen L, Hou X, Zhang M, et al. MicroRNA-223-3p modulates dendritic cell function and ameliorates experimental autoimmune myocarditis by targeting the NLRP3 inflammasome. *Mol Immunol*, 2020, 117: 73-83
- [39] Xia W, Zou C, Chen H, et al. Immune checkpoint inhibitor induces cardiac injury through polarizing macrophages via modulating microRNA-34a/Kruppel-like factor 4 signaling. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 575
- [40] Lv H, Zhang S, Hao X. Swainsonine protects H9c2 cells against lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammatory injury via down-regulating miR-429. *Cell Cycle*, 2020, 19(2): 207-217
- [41] Yang Y, Jiang Z, Zhuge D. Emodin attenuates lipopolysaccharide-induced injury via down-regulation of miR-223 in H9c2 cells. *Int Heart J*, 2019, 60(2): 436-443
- [42] 代天, 杨萍, 赵谦, 等. 黄花倒水莲下调miR-369对LPS诱导大鼠心肌细胞损伤的保护机制研究. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(20): 2462-2467
- [43] Su Q, Yao J, Sheng C. Geniposide attenuates LPS-induced injury via up-regulation of miR-145 in H9c2 cells. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1229-1237
- [44] Wang Y, Ma W, Lu S, et al. Androgen receptor regulates cardiac fibrosis in mice with experimental autoimmune myocarditis by increasing microRNA-125b expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1): 130-136
- [45] Huang H, He J, Teng X, et al. Combined intrathymic and intravenous injection of mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft associated with decrease in miR-155 expression. *J Surg Res*, 2013, 185(2): 896-903