

非编码RNA在肿瘤治疗相关心脏毒性中的作用及应用前景

黄 愿¹, 鄢文婷¹, 马永霞¹, 万敬强¹, 王 刚¹,
李燕玲², 李建锋², 谢 萍^{2*}

(¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; ²甘肃省人民医院心内一科, 兰州 730000)

摘要: 肿瘤治疗相关心脏毒性(tumor treatment-related cardiotoxicity, TTRC)是导致癌症患者预后不良的重要因素, 目前尚无有效的防治策略。非编码RNA(ncRNA)广泛存在于真核生物的细胞核和细胞质中, 具有调节基因表达的功能, 在TTRC的发生发展中发挥了重要作用。本文对近年来ncRNA在TTRC中的研究成果进行了综述, 较详细地阐述了相关作用机制, 指出ncRNA在治疗和监测TTRC方面具有广阔的应用前景, 分析了目前研究的局限性并提出了相关建议, 旨在为该领域的深入研究以及加快临床转化提供新指导与新见解。

关键词: 非编码RNA; 肿瘤; 心脏毒性; 治疗靶点; 生物标志物

Role and application prospect of non-coding RNA in tumor treatment-related cardiotoxicity

HUANG Yuan¹, YAN Wenting¹, MA Yongxia¹, WAN Jingqiang¹,
WANG Gang¹, LI Yanling², LI Jianfeng², XIE Ping^{2*}

(¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Tumor treatment-related cardiotoxicity (TTRC) is an important factor leading to poor prognosis of cancer patients, and there are no effective prevention and treatment measures. Non-coding RNA (ncRNA) widely presents in the nucleus and cytoplasm of eukaryotes, has the function of regulating gene expression and play an important role in the occurrence and development of TTRC. In this paper, the recent research achievements of ncRNA in TTRC are reviewed, and the relevant mechanism is described in detail. It is pointed out that ncRNA has a broad application prospect in the treatment and monitoring of TTRC. The limitations of current research are analyzed and relevant suggestions are put forward. This paper aims to provide new guidance and insights for further research in this field and to accelerate clinical transformation.

Key Words: non-coding RNA; tumor; cardiac toxicity; therapeutic target; biomarker

目前, 国内外肿瘤的发病率一直处于上升趋势, 已对人类生命健康构成了严重的威胁。传统

放化疗以及新型的分子靶向疗法、免疫疗法在很大程度上提高了患者的生存率, 然而这些治疗方

收稿日期: 2022-11-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860047); 甘肃省国际科技合作项目(20YF3WA011); 兰州市人才创新创业项目(2018-RC-72); 甘肃中医药大学研究生创新基金项目(LCCX2021007)

第一作者: E-mail: huangyuan_med@163.com

*通信作者: E-mail: pingxie66@163.com

式也会损害机体循环系统,使大约33%的肿瘤幸存者最终死于心血管并发症^[1]。心脏作为循环系统的核心结构,是肿瘤疗法毒副反应损害的靶器官之一,较易发生肿瘤治疗相关心脏毒性(tumor treatment-related cardiotoxicity, TTRC)。TTRC可诱导心肌细胞发生凋亡、氧化应激和自噬等反应来损伤心脏亚结构,出现心律失常、心肌病、心力衰竭等多种病变^[2,3]。除癌细胞毒性外,TTRC已成为推动机体衰退的重要因素,严重影响着肿瘤患者的预后生活质量。因此,现阶段急需寻找防治TTRC的策略,在维护心脏正常生理功能的基础上,展现肿瘤治疗的最大效益。

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不具有蛋白质翻译功能的RNA分子,根据链的长度分为微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等^[4]。最初,ncRNA被视为“基因剪切垃圾”;后来,随着表观遗传学领域的兴起,ncRNA得到了广泛关注,人们发现其在转录、转录后水平发挥着强大的基因调控功能^[5]。近年来,诸多学者报道ncRNA与TTRC的发生发展密切相关,有望成为TTRC的治疗靶点和生物标志物。本文综述了ncRNA在TTRC中的作用和应用前景,对防治TTRC具有重要意义。

1 MiRNA

MiRNA最早发现于线虫体内,是由18~22个核苷酸构成的短链ncRNA。人体中超过三分之一的基因受miRNA调控,其通过与信使RNA(message RNA, mRNA)的3'-非翻译区(3'-UTR)结合,促使靶基因片段降解或翻译阻遏而发挥功能^[6]。

1.1 化疗

化疗是最常见的肿瘤治疗方式,通过抑制DNA复制,阻碍癌细胞分裂。蒽环类药物作为对心脏毒性最大的化疗药物,具有剂量依赖性和损伤不可逆的特点。据统计,当阿霉素的累积剂量达到150 mg/m²、350 mg/m²和550 mg/m²时,心脏事件的发生率分别为7%、18%和65%^[7];当剂量达到700 mg/m²时,心力衰竭的风险将上升到48%^[8]。与抑制拓扑异构酶Ⅱ的抗肿瘤机制不同,阿霉素所致心脏毒性的发病机制与氧化应激、凋亡、自

噬等有关。

机体氧化还原反应处于动态平衡状态,阿霉素治疗增强了机体氧化反应。当机体受到过氧化物刺激时,核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)从Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)释放后结合抗氧化反应元件,促使Nrf2依赖性抗氧化基因的转录,减弱机体氧化应激反应^[9]。有研究表明,miRNA可直接或间接调节Nrf2及其相关因子的表达^[10-12]。阿霉素可下调miR-152的表达水平,低表达的miR-152减弱了对Keap1的降解能力,促进更多Keap1结合Nrf2而阻断其功能,给予miR-152模拟剂后,恢复了Nrf2在阿霉素心脏毒性中的抗氧化功能^[10]。在阿霉素处理的小鼠心脏组织和大鼠心肌细胞中miR-24-3p的含量下降,过表达miR-24-3p可激活Nrf2缓解心肌氧化应激而不影响炎症反应,当Nrf2被沉默时,miR-24-3p模拟剂的保护作用被消除^[11]。除Keap1外,蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)也与Nrf2的活化有关。激活的AKT可抑制Nrf2的核输出与降解,缓解阿霉素诱导的心脏氧化应激^[13]。MiR-495-3p在暴露于阿霉素的心肌细胞中显著降低,通过上调10号染色体上缺失的磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达,使AKT激活受限,促进Nrf2降解,从而加剧了心肌氧化应激反应^[12]。

阿霉素能诱导心肌细胞自噬和凋亡反应失调,使心壁厚度变薄,影响心脏收缩和舒张功能。DNA损伤后,细胞周期蛋白G(CyclinG)的表达量和稳定性显著增强,对正常生长的细胞具有抑制作用^[14]。阿霉素可上调CyclinG1,机制为miR-488-3p促使CyclinG1表达增加,导致心肌细胞活力下降、自噬抑制以及凋亡增加^[15]。在阿霉素处理的心肌细胞中沉默miR-488-3p后,CyclinG1的表达量将进一步增加,心肌受损程度也随之加重^[15]。同理,在阿霉素处理后miR-147-y低表达的猪心肌细胞中,继续转染miR-147-y抑制剂后,发现细胞凋亡程度更加严重,表明miR-147-y与阿霉素介导的心脏毒性有关^[16]。研究者进一步用双荧光素酶报告基因实验确认了TOR调控相关蛋白(regulatory associated protein of TOR, RAPTOR)为miR-147-y的

靶基因。miR-147-y模拟物通过靶向*RAPTOR*抑制细胞凋亡,从而发挥保护作用。据报道,miR-133家族由miR-133a-1、miR-133a-2和miR-133b组成,它们在心脏病的病理生理过程中具有重要作用^[17,18]。阿霉素使心肌中miR-133b下调,减弱了miR-133b对其靶标聚嘧啶束结合蛋白1(polyrimidine tract binding protein 1, PTBP1)和转凝胶蛋白2(transgelin 2, TAGLN2)的负向调控作用,进而增强半胱天冬酶活性,促进心肌细胞凋亡和胶原纤维沉积^[19]。另外,阿霉素诱导的心脏毒性也与内质网应激有关。内质网应激时,转录因子剪接型X-盒结合蛋白1(spliced X-box binding protein 1, XBP1)结合相应启动子区的反应元件,p21活化激酶2(p21 activates kinase 2, PAK2)可通过XBPs依赖途径改善内质网功能^[20,21]。较严重的内质网应激不易通过机体调节来适应,并且会导致miRNA失调以及细胞凋亡。在阿霉素诱导的H9c2细胞内质网应激模型中,miR-194-5p发生上调,并抑制了PAK2/XBP1s轴致心肌细胞凋亡^[22]。

有学者研究发现,连续的阿霉素干预会诱导心肌细胞衰老,导致具有衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的心肌细胞生成增多^[23]。SASP是由细胞因子、趋化因子和细胞外基质因子组成的因子集,获得SASP的细胞会促进周围健康细胞衰老^[24,25]。GATA结合蛋白4(GATA binding protein 4, GATA4)作为衰老调节网络中激活SASP的重要开关,可被阿霉素处理后低表达的miR-199a-3p上调,进而增强SASP的分泌,促进心脏衰老以及衰老表型向周围的传播^[23]。除GATA4外,蛋白磷酸酶1核目标亚基(protein phosphatase 1 nuclear targeting subunit, PNUTS)也参与心肌细胞的衰老过程,其可减少端粒缩短、防止DNA损伤和细胞凋亡^[26]。MiR-34a能靶向PNUTS,增强阿霉素诱导的H9C2细胞衰老,人血清外泌体通过下调miR-34a、上调PNUTS,抑制了心肌细胞衰老,而这种治疗效应在miR-34a模拟物作用后会下降^[27]。

1.2 放疗

肿瘤放疗继发的毒性心脏毒性常见于肺癌、乳腺癌等胸部肿瘤中,可损伤心肌、心包、瓣膜、冠状动脉等亚结构,多在10年后出现临床症状^[28]。

心脏富含线粒体,电离辐射可直接导致线粒体呼吸链断裂,增加活性氧含量,激活氧化应激反应破坏脂质和蛋白质等大分子物质;同时,活性氧也可促进心肌细胞凋亡,损害心肌功能^[29]。因此,氧化应激和细胞凋亡是心脏辐射毒性的主要发病机制。

在压力超负荷诱导的心力衰竭中,miR-212是通过下调叉头框转录因子O3(forkhead box transcription factor O3, FOXO3)来促进病理性左心室肥厚的关键分子^[30]。Sárközy等^[31]研究发现,在以50 Gy剂量局部照射的大鼠心脏模型中,舒张功能随时间逐渐降低,miR-212含量不断升高,而FOXO3的表达量仅在第19周下降,表明miR-212也与电离辐射导致的左心室肥厚有关,但独立于FOXO3发挥作用。MiR-29和miR-223-3p也在心脏辐射毒性中发挥着重要作用。MiR-29b可靶向正五聚蛋白-3(pentraxin-3, PTX-3)和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DDP-4)减轻放疗后的血管炎症反应^[32]; miR-223-3p能抑制磷酸二酯酶4D(phosphodiesterase 4D, PDE4D)的表达并激活AMPK通路缓解全心照射后小鼠心肌细胞凋亡和心肌组织纤维化程度,恢复心功能^[33]。在放疗前后,另有一些miRNA的表达量会发生变化,但均未深入研究具体机制。例如,大鼠心脏辐射后miR-1和miR-15b下调,miR-21上调^[34];在乳腺癌放疗患者血液中发现miR-222、miR-155分别是表达最高和最低的miRNA^[35]。

1.3 靶向治疗

与传统化疗相比,分子靶向疗法通过阻断癌细胞表面受体而干扰相关信号通路来发挥抗癌作用。此类药物影响的信号通路也可能与机体正常代谢有关,这将诱导组织或器官出现病态。心肌细胞表面富含人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2),曲妥珠单抗引起的心脏毒性与其HER2通路抑制有关,可致活性氧过度产生、线粒体功能障碍以及能量产生受阻,从而导致心肌细胞死亡^[36]。

对72例HER2阳性的乳腺癌患者术后行表柔比星/环磷酰胺联合多西他赛加曲妥珠单抗(EC-D+T)方案,16.7%的患者出现了心脏毒性^[37]。研究者进一步发现,患者血液中miR-130a的表达量与左心

室射血分数呈负相关, 与肌钙蛋白 I 呈正相关, 并且miR-130a在有无心脏毒性患者的血液中均增加, 但在心脏毒性患者中的上升幅度更明显^[37]。贝伐珠单抗是靶向血管内皮生长因子的药物, 也会引起心脏毒性反应。在接受贝伐珠单抗治疗的非小细胞肺癌患者中发现, miR-30c的血清含量逐渐上升到用药结束后1个月才下降, 与治疗期间的心脏毒性呈正相关^[38]。Zhao等^[39]发现, miR-1254和miR-579在贝伐珠单抗所致心脏毒性患者的血液中表现出高特异性, miR-1254在心脏毒性的临床诊断方面显示出更强的相关性。因此, 今后miR-30a、miR-130c、miR-1254、miR-579分子可能对监测曲妥珠、贝伐珠单抗诱导的心脏毒性以及判断肿瘤患者预后具有一定的辅助作用。

1.4 免疫疗法

免疫疗法是继化疗、放疗及靶向疗法以来最新型的肿瘤治疗方式, 其可阻断程序性死亡受体-1 (programmed cell death ligand-1, PD-1)等, 增强T细胞对癌细胞的识别与杀伤能力。T细胞活性增强后, 可同癌细胞具有共同抗原表位的心肌细胞发生交叉反应, 导致心肌炎症。据报道, 肿瘤免疫疗法的心脏毒性事件发生率较低, 最常见类型心肌炎在我国的发生率为1.06%, 但具有惊人的病死率, 仅PD-1单抗相关的心肌炎高达36%^[40]。

MiR-34a是肿瘤免疫疗法所致心脏毒性的重要

参与者。Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)可抑制巨噬细胞的M1极化, 缓解心脏炎症和动脉粥样硬化^[41]。使用PD-1抑制剂治疗后, miR-34a含量随时间升高, 上调的miR-34a能够降解KLF4, 促使巨噬细胞浸润心肌发生心肌炎^[42]。Xia等^[43]发现, PD-1抑制剂处理的巨噬细胞源外泌体可诱导心肌细胞miR-34a-5p上调, 使miR-34a-5p靶向PNUTS的3'-UTR, 抑制PNUTS表达, 从而加速心脏衰老, 导致小鼠心脏损伤。

可见, 许多研究揭示了miRNA在TTRC中的作用, 它们通过负性调控不同基因发挥功能(图1)。

2 LncRNA与circRNA

LncRNA是长度超过200个核苷酸的ncRNA分子, 具有表观遗传调控、基因组印记、蛋白质修饰、RNA替代剪接等功能^[44]。CircRNA是一种共价环状闭合的ncRNA, 由mRNA的前体形式经过反向剪接形成, 分为外显子circRNA、内含子circRNA和外显子-内含子circRNA三类, 可充当miRNA海绵、结合RNA结合蛋白、调节亲本基因表达和编码蛋白质^[45]。LncRNA和circRNA均可海绵吸附miRNA, 抑制miRNA与mRNA的3'-UTR结合, 从而提高靶基因表达水平(图2)。在TTRC中, LncRNA和circRNA主要通过海绵吸附miRNA发挥功能。

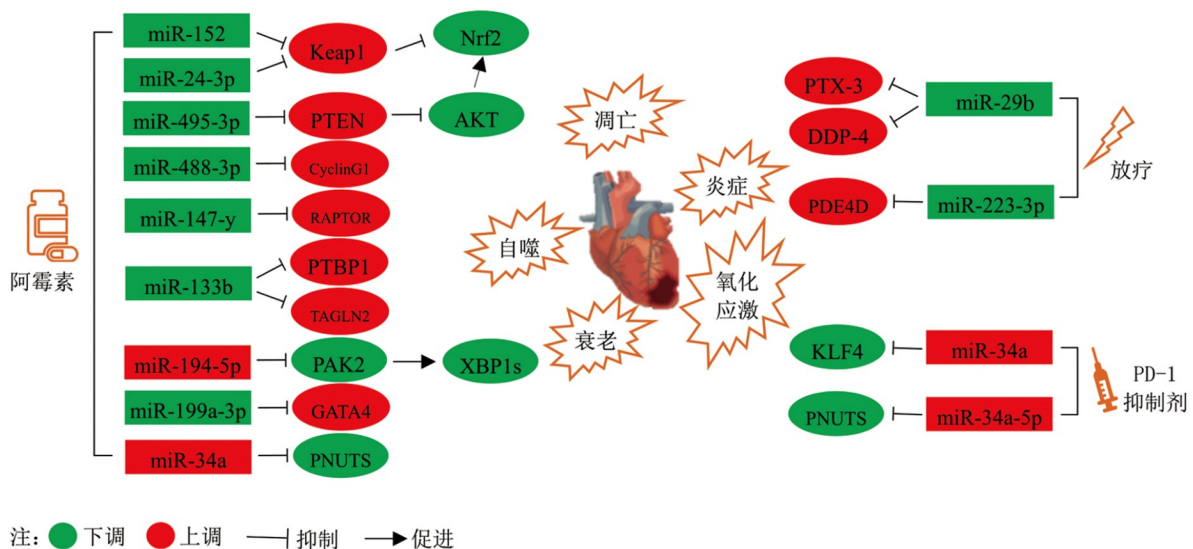


图1 MiRNA在TTRC中的作用图解

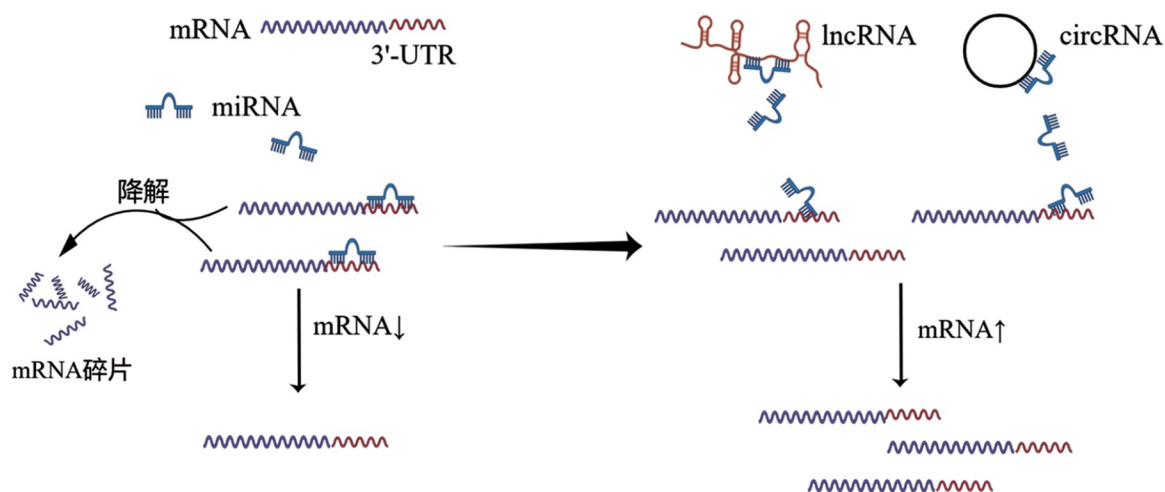


图2 LncRNA、circRNA海绵吸附miRNA的机制图解

据文献报道, lncPVT1、lncSNHG1、lncNEAT1和lncCMDL-1参与了阿霉素介导的心脏毒性^[46-49]。lncPVT1在阿霉素处理后的心肌细胞中升高, 通过吸附miR-187-3p间接上调AGO1蛋白表达, 促进了心肌细胞凋亡^[46]。基因*SNHG1*位于人11号染色体上, 其编码的lncSNHG1在暴露于阿霉素的AC16细胞中下调, 当lncSNHG1过表达后, 可抑制miR-195降解Bcl-2, 进而缓解阿霉素的心脏毒副作用^[47]。HS1相关蛋白X-1(HS1 associated protein X-1, HAX-1)是一种抗凋亡蛋白, 由核输出蛋白1(exportin 1, XPO1)从细胞核运输到细胞质发挥生物功能。阿霉素能抑制心肌细胞中XPO1向核外输出HAX-1, 加重细胞凋亡程度, 这与lncNEAT1下调、减弱对let-7f-2-3P的吸附能力、使XPO1含量降低有关^[48]。此外, 阿霉素也会损坏线粒体功能。当线粒体裂变和自噬时, 动力相关蛋白1(dynamitin related protein 1, Drp1)被招募到线粒体外膜周围形成环状结构, 导致线粒体膜收缩而影响功能的发挥^[50]。Drp1的定位或激活受其磷酸化状态的影响, 在体外过表达lncCMDL-1促使Drp1的S637磷酸化缓解了阿霉素诱导的线粒体裂变和自噬^[49]。

在circRNA方面, 已发现circSKA3、circITCH和circFOXO3与阿霉素、电离辐射诱导的心脏毒性有关^[51-53]。CircSKA3充当miR-1303的海绵, 上调Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的表达介导阿霉素诱导的心脏毒性, 敲低circSKA3后抑制了细胞凋亡, 使细胞活力得以恢复^[51]。CircITCH是

来源于基因*ITCH*外显子7-14位的circRNA分子, 可充当miR-330-5p的天然海绵, 上调沉默调节蛋白6(sirtuin 6, SIRT6)、存活素(Survivin)和肌浆网Ca²⁺-ATPase2a(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase2a, SERCA2a), 缓解阿霉素诱导的心肌细胞损伤和功能障碍^[52]。这些靶标的功能已被证实, 例如SIRT6能减轻氧化应激、Survivin可抑制凋亡, 以及SERCA2a可恢复心肌细胞收缩力^[54-56]。另外, 心肌细胞遭受电离辐射后, 过表达circFOXO3缓解了DNA损伤和凋亡程度^[53], 而在乳腺癌细胞中过表达circFOXO3却促进了细胞凋亡^[57], 这表明circFOXO3可能在不同细胞中具有不一样的功能, 值得进一步探讨。

总之, lncPVT1、circSKA3等分子可能是TTRC的新型治疗靶点(图3)。

3 应用前景

3.1 治疗靶点

一直以来, 人们在不影响抗癌效果的同时, 致力于最大限度减轻TTRC。右丙亚胺曾被美国食品药品监督管理局批准用于防治蒽环类药物所致的心脏毒性, 但由于继发恶性肿瘤、降低阿霉素疗效的缘故遭到了临床限用^[58]。我们课题组前期研究发现, 电离辐射促使p38MAPK/p53通路相关蛋白异常表达, 导致心肌细胞或心肌成纤维细胞的氧化应激和凋亡反应增强, 丹参酮II A磺酸钠可纠正异常表达的蛋白质, 抵抗放疗毒性^[59-61]。类似

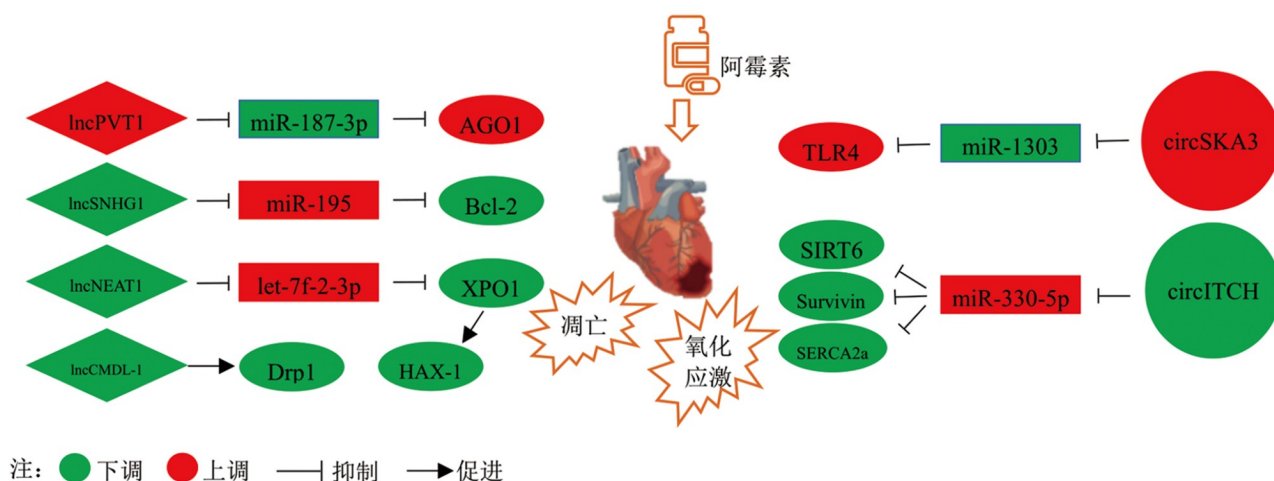


图3 LncRNA、circRNA在TTRC中的作用图解

研究较多,但仍没有疗效确切的药物可以特异性地防治TTRC。

ncRNA通过不同途径调控基因表达介导TTRC反应,可能是TTRC的潜在治疗靶点(表1)。本实验室也正在研究circRNA在放射性心脏损伤中的作用,预期为防治放疗相关的心脏毒性提供靶点。通过归纳文献可知:(1)目前ncRNA的基因疗法已在体外细胞或小型动物模型中进行了广泛实验,在人体的安全性和适用性方面可能还有待探讨;(2)某ncRNA并非调控单个基因发挥作用,这种非特异性可能会对目标基因产生脱靶效应而影响功能发挥。因此,推动临床试验进展以及寻找高特异性ncRNA或者增强ncRNA对目标基因的靶向性可能将是今后需要攻克的难题。

3.2 生物标志物

目前,临床中缺乏监测TTRC的可靠方法。活检是诊断各种疾病最精确的方法,而其创伤较大,难以被患者接受,并且心脏操作风险高,可能不适用于观察TTRC的病理变化。多普勒超声心动图和放射性核素血管造影等技术虽为诊断心血管疾病最常用手段,但其敏感性欠佳^[62]。肌钙蛋白是辅助诊断心绞痛、心肌梗死等急性病变时极为重要的生物标志物,血清清除速度快,而TTRC病变缓慢呈渐进性,故心肌酶谱相关生物标志物可能也不是TTRC的最佳监测方案^[63]。

开发用于TTRC早期临床评估的可靠生物标志物可以在不可逆性损害发生之前检测易感患者的

亚临床心脏损伤风险。ncRNA具有分布特异、表达丰富和性能稳定等特点,在监测TTRC方面具有一定优势。许多研究报道了TTRC诱导的失调性ncRNA(表1)。针对目前研究形式,谈几点建议:首先,其他抗癌药物也可诱导ncRNA失调,而目前研究主要集中在阿霉素与miRNA方面,后续应进一步拓展研究范围,并注意区分不同肿瘤疗法所致的失调ncRNA;其次,体内外复制的TTRC模型可能与癌症患者多年接受治疗累积的心脏毒性不同,今后应尽可能选取临床TTRC患者的血液样品或心肌标本进行研究;最后,应该标准化ncRNA的采集和量化方法,实验结果的可重复性和稳定性有助于保障ncRNA作为TTRC生物标志物的价值。

4 结语

随着医学诊疗方法和新药研究的不断进步,肿瘤病死率显著降低,而肿瘤治疗过程中的许多并发症仍未解决,尤其是TTRC。在癌症幸存群体中,TTRC的危害性日益显现,其不但会损害心脏正常的生理功能,更不利于肿瘤患者预后。TTRC可诱导体内外ncRNA表达失调,ncRNA能通过调控基因表达缓解TTRC介导的氧化应激、凋亡和自噬等反应来保护心脏结构和功能。总之,ncRNA为今后防治TTRC提供了新的方向,在治疗靶点和生物标志物的开发方面具有广阔的应用前景,但也存在诸多挑战,尚需不断深入研究。

表1 NcRNA在TTRC中的表达和功能

疗法	NcRNA	表达	调控轴	样本	功能	参考文献
阿霉素	MiR-152	下调	Keap1/Nrf2	大鼠原代心肌细胞、小鼠心肌组织	氧化应激、细胞凋亡、炎症反应	[10]
	MiR-24-3p	下调	Keap1/Nrf2	H9c2细胞、小鼠心肌组织	氧化应激、细胞凋亡	[11]
	MiR-495-3p	下调	PTEN/AKT	H9c2细胞、小鼠心肌组织	氧化应激、细胞凋亡、纤维化	[12]
	MiR-488-3p	下调	CyclinG1	小鼠原代心肌细胞、小鼠心肌组织	细胞凋亡、自噬	[15]
	MiR-147-y	下调	RAPTOR	猪原代心肌细胞	细胞凋亡、自噬	[16]
	MiR-133b	下调	PTBP1、TAGLN2	HL-1细胞、小鼠心肌组织	细胞凋亡、纤维化	[19]
	MiR-194-5p	上调	PAK2/XBP1s	H9c2细胞、小鼠心肌组织	细胞凋亡、内质网应激	[22]
	MiR-199a-3p	下调	GATA4	人诱导的多能干细胞源心肌细胞	衰老	[23]
	MiR-34a	上调	PNUTS	H9c2细胞	衰老	[27]
	LncPVT1	上调	MiR-187-3p/AGO1	H9c2细胞	细胞凋亡	[46]
	LncSNHG1	下调	MiR-195/Bcl-2	AC16细胞	细胞凋亡	[47]
	LncNEAT1	下调	Let-7f-2-3p/XPO1/HAX-1	H9c2细胞、大鼠心肌组织	细胞凋亡	[48]
	LncCMDL-1	下调	Drp1	H9c2细胞、大鼠心肌组织	细胞凋亡、自噬	[49]
	CircSKA3	上调	MiR-1303/TLR4	AC16细胞	细胞凋亡	[51]
	CircITCH	下调	MiR-330-5p/SIRT6、Survivin、SERCA2a	人诱导的多能干细胞源心肌细胞、小鼠心肌组织	氧化应激、DNA损伤	[52]
放疗	MiR-212	上调		大鼠心肌组织	左心室肥厚	[31]
	MiR-29b	下调	PTX-3、DDP-4	人颈动脉平滑肌细胞、人颈动脉内皮细胞	炎症反应	[32]
	MiR-223-3p	下调	PDE4D	小鼠心肌组织	氧化应激、细胞凋亡、纤维化	[33]
	MiR-1、MiR-15b	下调		大鼠心肌组织		[34]
	MiR-21	上调		大鼠心肌组织		[34]
	MiR-222	上调		乳腺癌患者血液		[35]
	MiR-155	下调		乳腺癌患者血液		[35]
	CircFOXO3	上调		AC16细胞	细胞凋亡	[53]
EC-D+T方案	MiR-130a	上调		乳腺癌患者血液		[37]
贝伐珠单抗	MiR-30c	上调		非小细胞肺癌患者血液		[38]
	MiR-1254、MiR-579	上调		心脏毒性患者血液		[39]
PD-1抑制剂	MiR-34a	上调	KLF4	HL-1细胞、小鼠心肌组织	炎症反应	[42]
	MiR-34a-5p	上调	PNUTS	HL-1细胞、小鼠心肌组织	衰老	[43]

参 考 文 献

[1] Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9): 938-945

[2] Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis*, 2018, 10(S35): S4282-S4295

[3] Manrique CR, Park M, Tiwari N, et al. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol*, 2017, 11: 117954681769798

[4] Matsui M, Corey DR. Non-coding RNAs as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 167-179

[5] Panni S, Lovering RC, Porras P, et al. Non-coding RNA

- regulatory networks. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1863 (6): 194417
- [6] Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60
- [7] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, 2018, 104(12): 971-977
- [8] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309-325
- [9] Itoh K, Tong KI, Yamamoto M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles. *Free Radical Biol Med*, 2004, 36(10): 1208-1213
- [10] Zhang WB, Lai X, Guo XF. Activation of Nrf2 by miR-152 inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via attenuation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8860883
- [11] Fan D, Chen H, Leng Y, et al. MiR-24-3p attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via the Nrf2 pathway in mice. *Curr Med Sci*, 2022, 42(1): 48-55
- [12] Meng J, Xu C. MicroRNA-495-3p diminishes doxorubicin-induced cardiotoxicity through activating AKT. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(7): 2076-2088
- [13] Zhang X, Hu C, Kong CY, et al. FNDC5 alleviates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating AKT. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 540-555
- [14] Shimizu A, Nishida J, Ueoka Y, et al. CyclinG contributes to G₂/M arrest of cells in response to DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 242(3): 529-533
- [15] Yan M, Cao Y, Wang Q, et al. MiR-488-3p protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting cyclin G₁. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5184135
- [16] Gao H, Xian G, Zhong G, et al. Alleviation of doxorubicin-induced cardiomyocyte death through miR-147-y-mediated mitophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 609: 176-182
- [17] Li N, Zhou H, Tang Q. MiR-133: a suppressor of cardiac remodeling? *Front Pharmacol*, 2018, 9: 903
- [18] Wang Y, Li M, Xu L, et al. Expression of Bcl-2 and microRNAs in cardiac tissues of patients with dilated cardiomyopathy. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 359-365
- [19] Li Z, Ye Z, Ma J, et al. MicroRNA-133b alleviates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis and cardiac fibrosis by targeting PTBP1 and TAGLN2. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 125
- [20] Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, et al. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*, 2001, 107(7): 881-891
- [21] Binder P, Wang S, Radu M, et al. PAK2 as a novel therapeutic target for cardioprotective endoplasmic reticulum stress response. *Circ Res*, 2019, 124(5): 696-711
- [22] Fa H, Xiao D, Chang W, et al. MicroRNA-194-5p attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis and endoplasmic reticulum stress by targeting P21-activated kinase 2. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 815916
- [23] Xia W, Chang B, Li L, et al. MicroRNA therapy confers anti-senescent effects on doxorubicin-related cardiotoxicity by intracellular and paracrine signaling. *Aging*, 2021, 13(23): 25256-25270
- [24] Kirkland JL, Tchkonian T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*, 2017, 21: 21-28
- [25] Lewis-McDougall FC, Ruchaya PJ, Domenjo-Vila E, et al. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12931
- [26] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature*, 2013, 495 (7439): 107-110
- [27] Liu Y, Liu Z, Xie Y, et al. Serum extracellular vesicles retard H9c2 cell senescence by suppressing miR-34a expression. *J Cardiovasc Trans Res*, 2019, 12(1): 45-50
- [28] Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128-2138
- [29] Ping Z, Peng Y, Lang H, et al. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3579143
- [30] Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun*, 2012, 3(1): 1078
- [31] Sárközy M, Gáspár R, Zvara Á, et al. Selective heart irradiation induces cardiac overexpression of the pro-hypertrophic mir-212. *Front Oncol*, 2019, 9: 598
- [32] Eken SM, Christersdottir T, Winski G, et al. MiR-29b mediates the chronic inflammatory response in radiotherapy-induced vascular disease. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 72-82
- [33] Zhang D, Deng J, Wu Y, et al. MicroRNA-223-3p protect against radiation-induced cardiac toxicity by alleviating myocardial oxidative stress and programmed cell death via targeting the ampk pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 801661
- [34] Kura B, Yin C, Frimmel K, et al. Changes of microRNA-1, -15b and -21 levels in irradiated rat hearts after treatment with potentially radioprotective drugs. *Physiol Res*, 2016, 65 Suppl 1: S129-S137

- [35] Esplugas R, Arenas M, Serra N, et al. Effect of radiotherapy on the expression of cardiovascular disease-related miRNA-146a, -155, -221 and -222 in blood of women with breast cancer. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217443
- [36] Choksey A, Timm KN. Cancer therapy-induced cardiotoxicity—a metabolic perspective on pathogenesis, diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 441
- [37] Feng Q, Ren Y, Hou A, et al. MicroRNA-130a increases and predicts cardiotoxicity during adjuvant chemotherapy in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. *J Breast Cancer*, 2021, 24(2): 153-163
- [38] Zhou F, Lu X, Zhang X. Serum miR-30c level predicted cardiotoxicity in non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(3): 284-289
- [39] Zhao Z, He J, Zhang J, et al. Dysregulated miR1254 and miR579 for cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab in colorectal cancer. *Tumor Biol*, 2014, 35(6): 5227-5235
- [40] 苏非凡, 双卫兵. 免疫检查点抑制剂的毒副反应及管理. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2021, 13(02): 73-80
- [41] Tang RZ, Zhu JJ, Yang FF, et al. DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 11-24
- [42] 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
- [43] Xia W, Chen H, Chen D, et al. PD-1 inhibitor inducing exosomal miR-34a-5p expression mediates the cross talk between cardiomyocyte and macrophage in immune checkpoint inhibitor-related cardiac dysfunction. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001293
- [44] Liu CY, Zhang YH, Li RB, et al. LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardin transcription. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 29
- [45] Chen L, Wang C, Sun H, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis. *Briefings BioInf*, 2021, 22(2): 1706-1728
- [46] Zhan J, Hu P, Wang Y. LncRNA PVT1 aggravates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by targeting the miR-187-3p/AGO1 axis. *Mol Cell Probes*, 2020, 49: 101490
- [47] Chen S, Wang J, Zhou Y. Long non-coding RNA SNHG1 protects human AC16 cardiomyocytes from doxorubicin toxicity by regulating miR-195/Bcl-2 axis. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20191050
- [48] Liu Y, Duan C, Liu W, et al. Upregulation of let-7f-2-3p by long noncoding RNA NEAT1 inhibits XPO1-mediated HAX-1 nuclear export in both *in vitro* and *in vivo* rodent models of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Toxicol*, 2019, 93(11): 3261-3276
- [49] Aung LHH, Chen X, Cueva Jumbo JC, et al. Cardiomyocyte mitochondrial dynamic-related lncRNA 1 (CMDL-1) may serve as a potential therapeutic target in doxorubicin cardiotoxicity. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 638-651
- [50] Fonseca TB, Sánchez-Guerrero Á, Milosevic I, et al. Mitochondrial fission requires DRP1 but not dynamins. *Nature*, 2019, 570(7761): E34-E42
- [51] Li B, Cai X, Wang Y, et al. Circ-SKA3 enhances doxorubicin toxicity in AC16 cells through miR-1303/TLR4 axis. *Int Heart J*, 2021, 62(5): 1112-1123
- [52] Han D, Wang Y, Wang Y, et al. The tumor-suppressive human circular RNA circITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, Survivin, and SERCA2a. *Circ Res*, 2020, 127(4): e108
- [53] Qiu Y, Xie X, Lin L. CircFOXO3 protects cardiomyocytes against radiation-induced cardiotoxicity. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3): 177
- [54] Lombard DB, Schwer B, Alt FW, et al. SIRT6 in DNA repair, metabolism and ageing. *J Internal Med*, 2008, 263(2): 128-141
- [55] Lee PJH, Rudenko D, Kuliszewski MA, et al. Survivin gene therapy attenuates left ventricular systolic dysfunction in doxorubicin cardiomyopathy by reducing apoptosis and fibrosis. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(3): 423-433
- [56] Kho C, Lee A, Jeong D, et al. SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure. *Nature*, 2011, 477(7366): 601-605
- [57] Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing FOXO3 activity. *Cell Death Differ*, 2017, 24(2): 357-370
- [58] Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology*, 2019, 5(1): 18
- [59] Zhang W, Li Y, Li R, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents radiation-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 1-13
- [60] Zhou D, Yang WK, Zhang YF, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents radiation-induced damage in primary rat cardiac fibroblasts. *Chin J Nat Meds*, 2020, 18(6): 436-445
- [61] Wang G, Ma L, Wang B, et al. Tanshinone IIA accomplished protection against radiation-induced cardi-

- omyocyte injury by regulating the p38/p53 pathway. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 1478181
- [62] Sandhu H, Maddock H. Molecular basis of cancer-therapy-induced cardiotoxicity: introducing microRNA biomarkers for early assessment of subclinical myocardial injury. *Clin Sci*, 2014, 126(6): 377-400
- [63] Tonomura Y, Matsushima S, Kashiwagi E, et al. Biomarker panel of cardiac and skeletal muscle troponins, fatty acid binding protein 3 and myosin light chain 3 for the accurate diagnosis of cardiotoxicity and musculoskeletal toxicity in rats. *Toxicology*, 2012, 302(2-3): 179-189