



评述

miRNA 在冠心病诊断和治疗中的研究进展

廖江铨^{①②}, 刘咏梅^①, 王阶^{①*}

① 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;

② 北京中医药大学研究生院, 北京 100029

* 联系人, E-mail: wangjie0103@126.com

收稿日期: 2015-01-27; 接受日期: 2015-02-26

国家自然科学基金(批准号: 81173166)资助项目

doi: 10.1360/N052014-00241

摘要 miRNA 是一类长度为 18~22 nt 的非编码小 RNA, 可通过影响靶 mRNA 的翻译, 对靶基因表达进行调控. 最新研究表明, miRNA 在冠心病的发生发展中起重要的调控作用, 本文将对与冠心病密切联系的 miRNA 相关研究及 miRNA 干扰技术在冠心病治疗方面的研究进展进行综述, 以探讨 miRNA 在冠心病等疾病诊断和治疗的应用前景.

关键词

miRNA

冠心病

生物标记物

miRNA 干扰

microRNAs(miRNAs)是一类非编码小 RNA, 长度为 18~22 nt^[1], 可在转录后水平, 通过碱基互补配对的方式与靶 mRNA 3'端非翻译区结合, 对该 mRNA 的翻译进行抑制, 调控相应靶基因的表达^[2]; 亦有最新研究表明, miRNA 可与靶基因 5'端结合^[3], 激活靶基因的表达^[4,5]. miRNAs 参与生物体的细胞分化^[6]、生长发育^[7,8]、凋亡^[9,10]等生命活动. 最新的研究表明, miRNA 在冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生、发展中起重要调控作用^[10]. 心血管疾病仍然是世界上导致死亡的主要疾病之一^[11], CHD 是心血管疾病中发病率和致死率都很高的常见病, 已有研究显示, 与冠心病相关的 miRNA 包括心肌细胞富集的 miR-1, miR-499, miR-208 和 miR-133, 内皮细胞富集的 miR-17, miR-145 和 miR-126, 白细胞富集的 miR-146, miR-155, miR-223 和 miR-21. 本文将对与冠心病密切联系的 miRNA 相关研究及 miRNA 干扰技术在冠心病治疗方面的研究进展进行综述, 以探讨 miRNA 在冠心病等疾病诊断和治疗的应用前景.

1 miRNA 作为冠心病的生物标记物

1.1 心肌细胞富集的 miRNA

与心肌损伤关联最密切的 miRNA 来自心肌细胞自身, 且最有可能作为心肌损伤的生物标记物. 其中 miR-1, miR-133, miR-208 和 miR-499 是目前研究最集中的心肌细胞富集的 miRNA.

(1) miR-1. miR-1 在心肌细胞和骨骼肌细胞中均有表达, 但心肌细胞占大多数. miR-1 家族由 2 个序列相同但与染色体结合位点不同的 miRNA 构成, 分别为 miR-1-1 和 miR-1-2^[12]. miR-1-1 和 miR-1-2 在包括心肌细胞等肌肉组织的发育和生理机能中扮演重要角色. 已有研究表明, miR-1 在心肌肥大、心肌梗塞、心律失常等心脏病中发挥关键作用.

大部分检测 miR-1 的实验研究表明, 冠心病急性发病后循环 miR-1 表达水平升高, 包括 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[13~21]、非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST

引用格式: 廖江铨, 刘咏梅, 王阶. miRNA 在冠心病诊断和治疗中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 748–754

Liao J Q, Liu Y M, Wang J. miRNAs in the of diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 748–754, doi: 10.1360/N052014-00241

segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)^[15,21-23]和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)^[21,22]. 不同研究之间 miR-1 升高的程度不同, 15~200 倍不等. 有研究表明^[19], 循环 miR-1 水平与肾小球滤过率相关, 提示 miR-1 可通过肾脏排泄, 这可能是不同研究中 miR-1 升高程度不同的原因之一. Oerlemans 等人^[22]研究表明, 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)早期(3 h)即可检测出 miR-1 和 miR-499. 在此研究亚组分析中, 有 194 名疑似 ACS 患者, 其中 23 名通过冠状动脉造影术(percutaneous coronary intervention, PCI)确诊为 ACS. 194 名疑似 ACS 患者入选时检测高敏肌钙蛋白 T 均为阴性, 而 23 名最后确诊的 ACS 患者发病前检测 miR-1, miR-208, miR-499, miR-21 和 miR-146 即为阳性. 这些患者中高敏肌钙蛋白 T 的 AUC(area under curve)并不高(0.74; 95%CI 0.62~0.85), 而 miR-1 和 miR-499 的 AUC 则明显较高敏肌钙蛋白 T 高(0.79 和 0.83), 说明在冠心病的早期诊断中, miR-1 和 miR-499 较高敏肌钙蛋白 T 敏感度更高. miR-1 与心肌梗死的面积相关, 在动物实验中证实, 当缺血心肌得到再灌注后, 心肌梗死面积得到改善, miR-1 表达水平较再灌注前下降^[17]. 但亦有研究结果^[24]提示, 在稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SA)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者中, PCI 术前和术后 miR-1 和 miR-208a 表达水平均未见明显改变, 在此研究中只有 miR-499 在急性心肌梗死患者 PCI 术前表达明显升高, 术后 6 h 即回复基线水平. miR-1 能反映 ACS 中心肌损伤, 敏感度较高, 且表达较早, 总体来说 miR-1 作为冠心病的生物标志物具有良好前景.

(2) miR-208. miR-208 包括 miR-208a 和-208b 2 条序列基本相同的 miRNA, 均位于染色体 14, 只有 3 个寡核苷酸具有差异^[12]. miR-208 在心肌细胞纤维化和心肌细胞肥大的病理过程中发挥作用^[25], 但关于冠心病的不同研究中 miR-208 表达水平有所不同. 如 Nabialek 等人^[24]检测 26 名患者(包括 MI(myocardial infarction)、稳定型 CHD 和正常对照)PCI 术前和术后 miRNA, miR-208 在各组中均未见明显改变, miR-1 检测结果与 miR-208 相似, 与其他已有研究结果有所差异. 只有 miR-423-5p 在 MI 患者 PCI 术前有所升高, 术后 6 h 即回复基线水平. Zile 等人^[26]研究结果提示, 包括 miR-1, miR-21, miR-29a, miR-133a 和 miR-208

在内的 miRNA 与 MI 存在时间关联性, 与 MI 发生时比较, miR-1 在 MI 发生 48 h 有所下降, 而 miR-208 则未有改变, 至 5 天后表达增高, 一直保持至 90 天后. Bostjancic 等人^[27]对 MI 死亡患者和其他创伤死亡患者进行解剖, 检测心脏组织中 miRNA 表达量. 与创伤死亡患者比较, MI 死亡患者 miR-208 表达增多, miR-1 和 miR-133a 表达减少. 但本研究中并未描述 MI 患者死亡时距离 MI 发生时间长短, 存在死亡后降解的可能性, 故研究结果与在体循环中 miRNA 水平的可比性存在疑问, 仍需要进一步研究才能为诊断冠心病发挥更可靠的作用.

(3) miR-133. miR-133a 和 miR-133b 只有 1 个寡核苷酸不同, 虽然位于不同染色体, 但均在心肌细胞、平滑肌细胞和骨骼肌细胞中表达^[28]. miR-133 在血管平滑肌细胞的增殖和血管重构中具有关键性作用, 并能影响血管粥样硬化^[12].

关于 miR-133 与冠心病的研究较少, 已有的研究^[14,21]表明, miR-133 在 MI 后表达上升, 且与肌钙蛋白水平相关, 提示 miR-133 的表达上升与心肌细胞损伤有关. 在 UA 患者中 miR-133 也有所上升, 但上升幅度不及在 STEMI 和 NSTEMI 患者中^[21]. 有关 miR-133 与冠心病的研究仍需进一步探索, 以明确其在冠心病发病、诊断和治疗中的作用.

(4) miR-499. miR-499 是 miR-208 家族成员, 几乎只在心肌细胞表达^[29]. miR-499 在心脏疾病中具有关键性调控作用, 有研究认为, 对其进行调控可对相关心脏疾病达到治疗效果^[30]. 多项研究结果均显示 miR-499 在心脏疾病中表达改变, 是良好的生物标志物.

Oerlemans 等人^[22]研究表明, 与 miR-1 相似, miR-499 在 ACS, NSTEMI 和 UA 患者中均明显升高, 而在疑似 ACS 患者中, miR-1 和 miR-499 的 AUC 值较超敏肌钙蛋白高, 表明其敏感度较超敏肌钙蛋白更高, 且 miR-499 在 MI 患者血清中表达升高的时间较超敏肌钙蛋白提前^[21,31], 说明 miR-499 可作为 MI 诊断的优秀生物标志物.

根据以上研究结果, miR-1, miR-133, miR-499 和 miR-208 均具有作为 MI 的早期生物标志物的潜力. miR-1, miR-133 在心肌高表达, 但在骨骼肌的表达也很高, miR-133 甚至高于在心肌的表达; miR-499 在骨骼肌也有表达, 可能低于其在心肌的表达. 因此, 这 3 个 miRNA 用作心肌损伤的标志物时, miR-1, miR-

133 具有较高的灵敏度,但是特异性较差,必须排除骨骼肌损伤的存在^[12](可以结合检测骨骼肌特异表达的 miRNA 以提高其特异性)。相对于 miR-1, miR-133 和 miR-499, miR-208 心肌表达特异性较高,用其作为标志物相应的特异性也较好,但其在心肌的表达量不高,影响其灵敏度。所以今后研究的方向可能是寻找可行的 miRNA 组合方法来同时提高和改善灵敏度和特异度问题^[22]。

1.2 内皮细胞富集的 miRNA

目前认为,内皮细胞结构和功能性损伤是动脉粥样硬化的开始,长期高脂血症、血流动力学改变及炎症因子的参与,导致内皮功能障碍,脂质侵入动脉中膜,逐渐演变为纤维粥样斑块,最终导致冠心病的发生。与内皮细胞和动脉粥样硬化密切相关的 miRNA 主要包括 miR-126, miRNA-92a 和 miRNA-145。

miR-126 主要在血管内皮细胞表达,在血管形成和增生上发挥重要作用^[32,33]。关于 miR-126 与冠心病之间联系的研究中,有研究表明,其在急性心肌梗死后表达下降^[19];亦有研究表明,与正常人对, UA 患者血浆中 miR-126 表达有所上升^[34]。值得关注的是, Sun 等人^[35]对 31 名 CHD 患者和 36 名正常人血浆 miR-126 进行比较,发现 CHD 患者血浆 miR-126 并未明显升高或降低,但具有 CHD 危险因素且低密度脂蛋白胆固醇偏高而冠脉造影未能诊断 CHD 的人,血浆 miR-126 水平升高,似乎提示 miR-126 与血脂代谢异常密切相关,且在 CHD 的预防具有一定意义。Yu 等人^[36]对 491 名 PCI 术后接受双联抗血小板患者进行随访一年,检测 PCI 术后第一天清晨的血浆 miR-126,并记录一年内心血管事件,研究发现,血浆 miR-126 与心血管事件发生时间有密切联系,PCI 术后 miR-126 水平越高,心血管事件出现越早;糖尿病、左室射血分数、高血压和 miR-126 是心血管事件的独立危险因素。miR-126 富集于内皮细胞,目前研究认为其通过调控血管形成和增生,以及影响脂质代谢与血管内皮病理性改变,发挥其在冠心病中的作用。至于 miR-126 是否能作为 CHD 一级预防的生物标记物,则仍需进一步研究。

其他内皮细胞富集的 miRNA,如 miR-92a 和 miR-145,关于冠心病的研究均较少,研究结果差异性较大,但包括 miR-126 在内,内皮细胞富集的

miRNA 由于在 ACS 中多为表达下调,敏感度和灵敏度均不如表达上升的心肌细胞富集的 miRNA。且已有研究表明,其与肌钙蛋白等现有心肌细胞损伤标记物比较, AUC 值并无优势^[12],在临床中诊断价值似乎不如心肌细胞富集的 miRNA,但在血脂代谢异常等 CHD 危险因素的评判和 CHD 的一级预防方面具有潜在的价值。

1.3 白细胞富集 miRNA

由于外周血白细胞在动脉粥样斑块稳定、斑块破裂和 MI 早期炎症反应中均有所涉及,与白细胞相关的 miRNA 在 MI 的诊断和二级预防中能发挥一定作用^[37]。在动脉粥样硬化过程中,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)对斑块形成起关键作用, LDL 可通过调控 miR-155 相关炎症和凋亡反应,在动脉粥样硬化不同时期影响局部巨噬细胞中脂质的流入和排出,导致泡沫细胞形成、最终形成斑块^[38]。动物实验证实,下调 miR-155 可引起巨噬细胞炎症反应减轻和动脉粥样硬化缓解^[39]。另有研究报道, miR-342-5p 可通过直接抑制 Akt1 引起 miR-155 水平升高,导致局部细胞发生炎症反应;下调 miR-342-5p 表达可抑制动脉粥样硬化的发展^[40]。上述研究表明,巨噬细胞相关 miRNA 在冠心病病理过程中起着重要作用。miR-146 参与白细胞的炎症反应,能调控 toll 样受体和相关细胞因子的信号转导^[34,41]。上文提到 Oerlemans 等人^[22]的研究表明,循环 miR-146 表达水平在 MI 后升高 11 倍,在 NSTEMI 患者中较 UA 患者高。与 miR-1 及 miR-499 相似,在超敏肌钙蛋白 T 阴性、后期 PCI 检查证实 ACS 的患者中, miR-146 表达升高,提示在心肌细胞损伤时 miR-146 较超敏肌钙蛋白 T 更早表达。但比较 miR-146 与高敏肌钙蛋白 T 的 AUC 时未有明显统计学差异,当 miR-1, miR-499 和 miR-146 分别与临床危险因素、超敏肌钙蛋白联合诊断 ACS 时, miR-146 未能如 miR-1, miR-499 一般提高诊断的可信度。

2 miRNA 干扰技术在冠心病治疗中的作用

miRNA 能够与靶 mRNA 相应位点结合,在转录后水平使蛋白质翻译受抑制或降解靶 mRNA,从而使靶基因沉默^[42]。新的观点和研究结果提示, miRNA 可以激活靶基因的表达,从而达到调控作用^[4,5]。通

过调整生物体内 miRNA 的表达, 抑制或升高相应靶基因表达, 恢复基因表达平衡, 是 miRNA 治疗学的基本研究策略^[43]. miRNA 在疾病中的治疗学研究方法大致分为 2 类: (i) 功能缺失性研究, 降低或敲除目标 miRNA; (ii) 功能获得性研究, 过表达目标 miRNA. 应用这 2 类技术, 可以使疾病状态下 miRNA 的表达失衡得到恢复, 从而达到治疗疾病的目的^[43].

目前 miRNA 干扰技术在肿瘤领域研究较多, 如乳腺癌^[44,45]及胃癌^[46~48]等. 在 miRNA 干扰技术治疗冠心病方面, Hosoda 等人^[30]通过质粒转染技术使 miR-499 在大鼠(*Rattus norvegicus*)心肌干细胞(rCSCs)中过表达, 并将 rCSCs 注射至经冠脉结扎的大鼠心肌梗死部位边缘, 以单纯冠脉结扎大鼠为对照组, 观察术后大鼠心脏功能改变. 发现实验组较对照组左室收缩功能有所改善; miR-499 通过抑制其靶基因 *Sox6* 和 *Rod1*, 增强心肌梗死后心肌细胞的分化和发育, 帮助心脏进行自我修复. Qin 等人^[49]在心肌缺血大鼠模型中过表达 miR-21, 使左室厚度、心肌梗死面积较对照组明显降低, 并且 1 周以后, 左室收缩压明显改善, 细胞凋亡明显减少, 表明 miR-21 对缺血条件诱导的心肌细胞凋亡具有保护作用^[43]. miR-126, miR-145 和 miR-155 等 miRNA 有可能作为动脉粥样硬化的治疗靶点^[50]. 如上文所述, miR-155 是 LDL 作用于巨噬细胞的受体基因之一, 且在动脉粥样硬化不同阶段有不同作用^[38], 根据患者所处不同疾病阶段对 miR-155 进行干预, 下调 miR-155 的表达水平, 可达到减轻炎症反应、缓解粥样斑块等效果^[40].

miRNA 干扰技术发展迅速, 转录技术走向更成熟化、稳定化和低成本化, 但受制于对 miRNA 生理病理功能的认识以及其具有“单基因多靶点”和“多基因共靶点”的特点, 将其应用于临床疾病治疗仍需要大量基础和临床研究.

3 miRNA 作为生物标记物在冠心病诊断与治疗中的优势和不足

miRNA 参加生物体内几乎所有细胞活动, 作为后转录的枢纽, 影响大部分物质的合成. miRNA 参与调控不同心血管疾病, 发挥病理性或保护性调控作用. 相比其他生物标志物, miRNA 对人们重新认识冠

心病等疾病和扩展其治疗手段有着独特的优势: (i) 来源明确. 在特定的组织中表达, 特异性高; (ii) 检测灵敏度高. 经过近年的技术发展, 目前研究使用的基因芯片技术对 miRNA 的检出率较满意; (iii) 反应迅速. 一般病理检测的生物标志物多为细胞因子等蛋白, miRNA 在信号转录至 mRNA 前即可检测. 因此, miRNA 作为包括冠心病在内等众多疾病诊断的生物标志物具有其优点, 同时在 miRNA 水平对疾病进行干预亦随着对 miRNA 认识加深和基因转染等技术的成熟, 变得越来越可以实现. 但 miRNA 作为冠心病等疾病的生物标记物进行诊断和治疗, 仍有其不足之处: (i) 很多 miRNA 的靶基因仍未明确, 导致很多 miRNA 的功能尚未清楚, 且 miRNA 靶基因的预测和鉴定难度较大, 成本较高; (ii) 单个 miRNA 可有多个靶基因, 不同 miRNA 可作用于单个靶基因, 且不同 miRNA 作用于同一靶基因的不同位点时, 发挥的调控作用不同, 因此 miRNA 调控网络的建立和具体描绘难度和工作量都非常大; (iii) miRNA 必须作用于 mRNA 特定位点, 才可发挥其调控作用. 且 miRNA 转染技术仍存在一些不可忽视的问题, 如 miRNA 的稳定性问题. 与 mRNA 相似, miRNA 在其组装后运输和操作过程中容易被 RNA 酶降解; miRNA 转染技术目前多通过脂质体转染试剂将 miRNA mimics 导入目标细胞内, 但转染率等指标仍不理想, 尤其是对于原代细胞和悬浮细胞. miRNA 转染技术仍有很大发展空间, 故通过 miRNA 干扰进行疾病治疗仍处于起步阶段.

4 展望

在病理状态下, miRNA 表达量不同, 其可能成为各种疾病的候选生物标志物^[51]. 冠心病相关 miRNA 的研究近几年处于起步阶段, miRNA 的种类、产生机制和作用的探索仍在继续. 随着更详尽的 miRNA 研究的开展, miRNA 靶基因研究日渐完善, 结合系统生物学等研究的结果, 将会加深对包括冠心病等各种疾病产生和发展机制的认识, 增加疾病检测、预测的准确性及灵敏度^[51], miRNA 干扰技术亦将随之得到长足发展, 疾病治疗的手段将会更加丰富和有效.

参考文献

- 1 蒋琰, 项阳. MicroRNA 在冠心病中的作用研究. 东南大学学报(医学版), 2012, 5: 639–643
- 2 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. Science, 2001, 294: 853–858
- 3 Panda A C, Sahu I, Kulkarni S D, et al. miR-196b-mediated translation regulation of mouse *insulin2* via the 5' UTR. PLoS One, 2014, 9: e101084
- 4 Place R F, Li L C, Pookot D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 1608–1613
- 5 Ørom U A, Nielsen F C, Lund A H. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation. Mol Cell, 2008, 30: 460–471
- 6 Sluijter J P, van Mil A, van Vliet P, et al. MicroRNA-1 and -499 regulate differentiation and proliferation in human-derived cardiomyocyte progenitor cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 859–868
- 7 Kota J, Chivukula R R, O'Donnell K A, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. Cell, 2009, 137: 1005–1017
- 8 Lin C J, Gong H Y, Tseng H C, et al. miR-122 targets an anti-apoptotic gene, *Bcl-w*, in human hepatocellular carcinoma cell lines. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 375: 315–320
- 9 Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. Nat Genet, 2005, 37: 766–770
- 10 刘咏梅, 虞桂, 王阶. microRNA 与心血管疾病. 中国分子心脏病学杂志, 2011, 11: 380–384
- 11 Go A S, Mozaffarian D, Roger V L, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2014, 129: e28–e292
- 12 Deddens J C, Colijn J M, Oerlemans M I, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for the early diagnosis of acute coronary syndrome. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6: 884–898
- 13 Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4: 446–454
- 14 D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. Eur Heart J, 2010, 31: 2765–2773
- 15 Gidlöf O, Smith J G, Miyazu K, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord, 2013, 13: 12
- 16 Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391: 73–77
- 17 Cheng Y, Tan N, Yang J, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. Clin Sci, 2010, 119: 87–95
- 18 Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J, et al. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. Cardiology, 2011, 118: 217–226
- 19 Long G, Wang F, Duan Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction. Int J Biol Sci, 2012, 8: 811–818
- 20 Wang G K, Zhu J Q, Zhang J T, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. Eur Heart J, 2010, 31: 659–666
- 21 Widera C, Gupta S K, Lorenzen J M, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51: 872–875
- 22 Oerlemans M I, Mosterd A, Dekker M S, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. EMBO Mol Med, 2012, 4: 1176–1185
- 23 Olivieri F, Antonicelli R, Lorenzi M, et al. Diagnostic potential of circulating miR-499-5p in elderly patients with acute non ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol, 2013, 167: 531–536
- 24 Nabialek E, Wańha W, Kula D, et al. Circulating microRNAs (miR-423-5p, miR-208a and miR-1) in acute myocardial infarction and stable coronary heart disease. Minerva Cardioangiol, 2013, 61: 627–637
- 25 van Rooij E, Sutherland L B, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. Science, 2007,

316: 575–579

- 26 Zile M R, Mehurg S M, Arroyo J E, et al. Relationship between the temporal profile of plasma microRNA and left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Genet*, 201, 4: 614–619
- 27 Bostjancic E, Zidar N, Stajer D, et al. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction. *Cardiology*, 2010, 115: 163–169
- 28 Chen J F, Mandel E M, Thomson J M, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 2006, 38: 228–233
- 29 Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 2010, 56: 1183–1185
- 30 Hosoda T, Zheng H, Cabral-da-Silva M, et al. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a mircrine mechanism. *Circulation*, 2011, 123: 1287–1296
- 31 Devaux Y, Vausort M, Goretti E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 2012, 58: 559–567
- 32 Fish J E, Santoro M M, Morton S U, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*, 2008, 15: 272–284
- 33 Kuhnert F, Mancuso M R, Hampton J, et al. Attribution of vascular phenotypes of the murine *Egfl7* locus to the microRNA miR-126. *Development*, 2008, 135: 3989–3993
- 34 Wang J, Yu G. A systems biology approach to characterize biomarkers for blood stasis syndrome of unstable angina patients by integrating microRNA and messenger RNA expression profiling. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 510208
- 35 Sun X, Zhang M, Sanagawa A, et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol. *Thromb J*, 2012, 10: 16
- 36 Yu X Y, Chen J Y, Zheng Z W, et al. Plasma miR-126 as a potential marker predicting major adverse cardiac events in dual antiplatelet-treated patients after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 2013, 9: 546–554
- 37 Konstandin M H, Aksoy H, Wabnitz G H, et al. Beta2-integrin activation on T cell subsets is an independent prognostic factor in unstable angina pectoris. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104: 341–351
- 38 Zhang E, Wu Y. Dual effects of miR-155 on macrophages at different stages of atherosclerosis: LDL is the key? *Med Hypotheses*, 2014, 83: 74–78
- 39 Du F, Yu F, Wang Y, et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 759–767
- 40 Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Chan L, et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis. *Circulation*, 2013, 127: 1609–1619
- 41 Taganov K D, Boldin M P, Chang K J, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 12481–12486
- 42 Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res*, 2008, 79: 581–588
- 43 单冬凯, 丁雪燕, 宋晓伟, 等. miRNA 与心血管疾病治疗学. *生命的化学*, 2013, 33: 427–432
- 44 Pinto R, De Summa S, Pilato B, et al. DNA methylation and miRNAs regulation in hereditary breast cancer: epigenetic changes, players in transcriptional and post-transcriptional regulation in hereditary breast cancer. *Curr Mol Med*, 2014, 14: 45–57
- 45 Wang S, Shu J Z, Cai Y, et al. Establishment and characterization of *MTDH* knockdown by artificial MicroRNA interference—functions as a potential tumor suppressor in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 2813–2818
- 46 Guo H M, Zhang X Q, Xu C H, et al. Inhibition of invasion and metastasis of gastric cancer cells through snail targeting artificial microRNA interference. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12: 3433–3438
- 47 Cai S R, Wang Z, Chen C Q, et al. Role of silencing phosphatase of regeneration liver-3 expression by microRNA interference in the growth of gastric cancer. *Chin Med J*, 2008, 121: 2534–2538
- 48 Wang Z, He Y L, Cai S R, et al. Expression and prognostic impact of PRL-3 in lymph node metastasis of gastric cancer: its molecular mechanism was investigated using artificial microRNA interference. *Int J Cancer*, 2008, 123: 1439–1447
- 49 Qin Y, Yu Y, Dong H, et al. MicroRNA 21 inhibits left ventricular remodeling in the early phase of rat model with ischemia-reperfusion injury by suppressing cell apoptosis. *Int J Med Sci*, 2012, 9: 413–423
- 50 Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Neth P, et al. MicroRNA-126, -145, and -155: a therapeutic triad in atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 449–454
- 51 孙士鹏, 李金明. 循环 microRNA 的研究现状与展望. *分子诊断与治疗杂志*, 2010, 2: 361–366, 354

miRNAs in the of Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases

LIAO JiangQuan^{1,2}, LIU YongMei¹ & WANG Jie¹

1 Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

miRNAs are one of the small non-coding RNAs, which could regulate the target genes by interfering the translation of mRNAs. Recent researches have shown that miRNAs play a significant role in cardiovascular diseases. In this article we review the latest research about miRNAs related to cardiovascular diseases and the miRNA interference technology, to explore the future of miRNAs in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.

miRNA, coronary heart disease, biomarker, miRNA interference

doi: 10.1360/N052014-00241