

· 综述 ·

微小 RNA 对心脏衰老调控作用的研究进展

王珊, 潘慧, 陈铭, 郑晓月, 毛拥军*

(青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛 266000)

【摘要】 心脏衰老及增龄相关的心血管疾病仍是增加社会负担的严峻问题。揭示心脏衰老及衰老相关的心血管疾病的分子机制, 为延缓衰老及疾病的早期诊断和治疗开辟了新思路。微小核糖核酸(miRNA)是一类短的非编码 RNA, 其可在转录后水平参与调控基因的表达。本文将重点介绍 miRNA 的结构和功能, miRNA 对心脏衰老特征表现的影响, miRNA 对心脏衰老分子机制以及年龄相关的心血管疾病的调控作用。

【关键词】 微小核糖核酸; 心脏衰老; 机制

【中图分类号】 R339.3+8

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.02.031

Research progress of roles of microRNAs in regulation of cardiac aging

WANG Shan, PAN Hui, CHEN Ming, ZHENG Xiao-Yue, MAO Yong-Jun*

(Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China)

【Abstract】 Cardiac aging and cardiac senescence-associated cardiovascular diseases continue to be a serious problem that increases the social burden. Revealing the molecular mechanisms of cardiac aging and cardiac senescence-associated cardiovascular diseases provides a new opinion for the early diagnosis and treatment of delaying aging and diseases. A microRNA (miRNA) is a small single-stranded non-coding RNA molecule that has been found to be involved in the regulation of gene expression at the post-transcriptional level. This paper focuses on the structure and function of miRNA, and its regulatory effects on the characteristics and molecular mechanisms of aging hearts and on age-related cardiovascular diseases.

【Key words】 microRNA; cardiac aging; mechanism

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(31571829).

Corresponding author: MAO Yong-Jun, E-mail: maoyongjun@qduhospital.cn

流行病学研究发现, 至 2050 年, 全球范围内 ≥ 65 岁的老年人口将超过 15 亿, 占总人口的 16%^[1]。人口老龄化逐渐成为全球热点问题, 伴随而来的是衰老相关疾病患病率的增加, 给社会医疗体系造成负担。年龄是心血管疾病的独立危险因素, 同时, 心血管疾病也是 ≥ 65 岁老年人死亡的主要病因^[2]。微小核糖核酸(miRNA, miRNA)的发现为心脏衰老提供了新的干预靶点。

1 心脏老化

随着心肌细胞的衰老、凋亡及坏死, 心肌干细胞储备耗竭且缺乏增殖能力, 导致心肌细胞数量随年龄增长而减少。细胞衰老被认为是衰老过程的主要标志, 是心脏衰老过程的主要参与者。与衰老相关

的心血管疾病(包括房颤、心力衰竭及高血压等)的患病率也逐年增加^[3]。心脏衰老特征表现为心肌肥厚、心肌纤维化和左心室舒张功能障碍。研究发现, 哺乳动物心肌细胞衰老的主要机制包括氧化应激、自噬和凋亡等^[4]。了解相关的心血管衰老机制, miRNA 是重要的研究方向之一。

2 miRNA 结构和功能

绝大多数的 miRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录生成约 300~1000 bp 的初始转录本, 在核糖核酸酶 III Drosha 切割下生成约为 100 bp 的 miRNA 前体^[5]。随后由核孔转运蛋白将 miRNA 前体转运至细胞质中, 在 Diser 酶作用下生成长约 20~25 bp 的 miRNA 双链^[6]。双链 miRNA 被降解成一条成熟链 miRNA

收稿日期: 2020-12-22; 接受日期: 2021-03-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31571829)

通信作者: 毛拥军, E-mail: maoyongjun@qduhospital.cn

(引导链)和一条互补链 miRNA。互补链 miRNA 在胞质中被 Argonaute 蛋白降解,引导链 5'端不稳定被结合在 RNA 诱导的沉默复合物上,从而影响靶基因信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 的表达^[7]。miRNA 进化过程高度保守,在细胞增殖、分化、新陈代谢、凋亡、发育和衰老以及许多衰老相关疾病 (如心血管疾病、癌症和神经退行性疾病) 的病理生理中也发挥重要作用^[8]。Kinser 等^[9]在秀丽线虫和果蝇中发现可延长寿命的 miRNA 包括 LIN-4 和 LET-7。Du 等^[10]在哺乳动物的研究中也发现了可调节寿命的 miRNA,如 miR-17。

3 miRNA 对心脏衰老特征表现的作用

3.1 miRNA 和心肌肥厚

心肌肥厚是心脏衰老的标志,是一种有力的代偿形式,但其并不是无限度的,若疾病不断进展,最终仍会导致心力衰竭^[11]。随年龄的增长,钙调节功能受损,导致氧化应激增加及心肌细胞死亡数量增加。心肌细胞数量减少,剩余细胞代偿性肥大,从而导致心肌增厚。有研究发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 信号通路的失调与心肌肥厚和衰老有关^[12]。miR-1 可通过直接靶向 IGF-1,间接抑制 IGF/磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路来调控心肌肥厚的发生发展^[13]。在心肌肥厚模型中发现 miR-378 表达降低,但体外过表达 miR-378,可阻止心肌肥厚的发展^[14]。miR-29 可通过调控 IGF-1 来促进心肌肥厚的发展。miR-27b 以过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 为靶点调控心肌肥厚^[15]。miR-23a、miR-212 和 miR-132 以具有逆转或抑制心肌肥厚作用的叉头转录因子 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 为靶点参与心肌肥厚的发展^[16]。

3.2 miRNA 和心肌纤维化

心脏老化的特征之一为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白、血小板反应素-2、纤维连接蛋白和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达增加,从而促进心肌纤维化。ECM 主要由成纤维细胞分泌,而成纤维细胞在衰老过程中通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 分化为肌成纤维细胞,导致基质过度堆积,促进心肌纤维化的发生。miR-21 通过激活丝裂原活化蛋白激酶通路而促进心肌纤维化。miR-

22/29/30/133 与心肌纤维化有关。其中,miR-29/30 富集于心肌成纤维细胞,miR-133 特异性表达于心肌细胞,而在纤维化的心脏中发现这 3 种 miRNAs 表达均下调^[17]。miR-30/133 直接靶向 CTGF,通过减少胶原的产生发挥其抗纤维化的作用^[18]。miR-19a、miR-19b 靶向 TGF- β 的负调节因子 TGF- β R2,延缓心肌纤维化和心脏重塑。miR-34a 与心脏老化和心肌纤维化的形成有关,可促进 TGF- β 诱导的心肌成纤维细胞活化,促进心肌纤维化。miR-15 家族可靶向 TGF- β R1 从而抑制 TGF- β 活性,延缓心肌纤维化的发生^[19]。miR-7a/b 抑制 TGF- β 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,降低 I 型胶原的表达,抑制成纤维细胞的增殖和迁移,继而发挥抗纤维化作用。

3.3 miRNA 和左心室舒张功能障碍

心脏衰老的显著特征是左心室舒张功能减退。随年龄增长而出现的心室舒张功能障碍可能与肌节蛋白磷酸化降低有关,而环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G 信号通路可调控肌节蛋白磷酸化过程^[20]。miR-181b 已被证明可通过调节蛋白激酶 G mRNA 的表达,调控左心室舒张功能。衰老小鼠心脏肌浆网/肌浆网膜 Ca^{2+} -三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 表达减少,导致 Ca^{2+} 循环受损从而加速左心室舒张功能障碍。miR-22 可调节心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的活性,通过调节肌浆网钙再摄取功能,进一步调控左心室舒张功能^[21]。miR-25 可抑制心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的活性,使钙循环受损最终导致左心室舒张功能障碍^[22]。

4 miRNA 和心脏衰老机制

4.1 miRNA 和氧化应激

随着年龄的增长,心肌细胞线粒体功能衰退,产生大量活性氧。而此时机体清除能力下降,不断生成的活性氧会修饰和干涉细胞 DNA、蛋白质和脂质,从而引起细胞的氧化损伤,导致细胞氧化和抗氧化功能失衡,发生氧化应激,造成细胞衰老和组织损伤。此外,活性氧会破坏线粒体完整性,从而造成氧化应激进一步加剧的恶性循环。miR-34a、146a 和 181a 会促进线粒体衰老^[23,24]。在过氧化氢诱导的大鼠血管平滑肌细胞老化模型中,发现 miR-21 可通过其靶基因死亡程序 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 及下游活化蛋白-1 调节,保护内皮细胞免受氧化应激损伤^[25]。miR-145 通过靶向 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白家族成员 B

细胞淋巴瘤-2 相互作用蛋白 3,减少活性氧的产生,保护心肌细胞免受氧化应激损伤^[26]。miR-210 可促进氧化应激的发生^[27]。

4.2 miRNA 和自噬

维持细胞正常功能运行依赖于蛋白质组的更新和维护。自噬主要是清除受损蛋白质、异常细胞器和可溶性蛋白质包涵体,自噬减少是心脏衰老的重要机制之一。研究发现,miR-22 在衰老心肌细胞中表达上调,抑制 miR-22 的表达可激活自噬的发生^[28]。miR-30a 通过抑制自噬基因 Beclin1 的表达抑制自噬信号通路,降低自噬活性^[29]。miR-20a 和 miR-106b 可抑制 unc-51 样自噬激活激酶 1 复合物而启动自噬^[30]。自噬的其他负调控因子包括 miR-101、miR-199a、miR-221、miR-222 和 miR-374a。miR-210、miR-486-5P、miR494 和 miR-542-5P 等可通过 mTOR 依赖机制调节自噬^[31-33]。

4.3 miRNA 和细胞凋亡

细胞凋亡即细胞程序性死亡,是细胞被诱导激活后主动发生的自毁反应。凋亡是衰老心肌细胞的基本特征,在心脏衰老过程中起重要作用。miR-17-3p 通过靶向促凋亡基因前列腺凋亡反应因子-4 降低了该基因的表达,发挥抗衰老作用^[34]。miR-15 和 miR-29 被发现可通过直接抑制抗凋亡基因 Bcl-2 调节凋亡通路。有研究发现,抑制 miR-155 后可减少心肌细胞凋亡并保护心脏功能^[35]。miR-1、miR-100 和 miR-132 可直接或间接抑制 Bcl-2 的表达,促进心肌细胞凋亡^[36]。miR-21 可通过靶向 PDCD4 发挥抗凋亡作用。此外,miR-24 和 miR-93 可靶向磷酸酯酶抑制基因发挥抗凋亡作用。

5 miRNA 和衰老相关的心血管疾病

5.1 miRNA 和房颤

房颤是最常见的心脏传导障碍疾病,其患病率与年龄有关。中国房颤流行病学调查结果显示,<60 岁的男性和女性房颤患病率分别为 0.43%和 0.44%,而≥60 岁的男性和女性房颤患病率分别为 1.83%和 1.92%。miRNA 已被证明在房颤的发生和维持中发挥重要的作用。心房电生理重构主要由离子通道表达和活性的改变及离子电流变化引起。最常见的改变包括内向整流钾电流的增加和内向 L 型钙电流的减少。研究发现,在房颤患者中,miR-26 表达下降导致患者 IK1 表达上调,从而促进房颤的发作和维持^[37]。miR-29、miR-133 和 miR-590 与

TGF-β 通路有关,在房颤患者中表达下调,增加了心房胶原蛋白生成,从而维持房颤发生^[38]。心脏特异性表达的 miR-328 与房颤易感性有关,其表达上调可增加小鼠对房颤的易感性。

5.2 miRNA 和心力衰竭

心力衰竭是一种与年龄相关的疾病,以心脏收缩力下降、心脏重塑和多种神经激素机制激活为特征。心力衰竭的患病率随着年龄的增长而上升,<55 岁的人群患病率仅为 4%,而>75 岁的人群患病率达 20%。有研究发现,与健康人相比,心力衰竭患者 miR-18a-5p、miR-26b-5p、miR-27a-5p、miR-27a-3p、miR-30e-5p、miR-106a-5p、miR-199a-3p、miR-652-3p 和 miR-199a-3 表达降低。有研究发现,miR-126 和 miR-508-5p 可预测心力衰竭患者的心血管死亡率^[39]。Jin 等^[5]的微阵列研究结果显示,miR-1、miR-29、miR-30 和 miR-133 在心力衰竭患者中表达下调,而 miR-21、miR-23、miR-27、miR-125、miR-132、miR-146、miR-195、miR-214、miR-223 和 miR-342 的表达上调。Rab1a 基因是心肌肥厚的正性调控因子,可诱导心力衰竭的发生。miR-101 过表达可降低其靶基因 Rab1a 的表达,从而延缓心力衰竭的发生^[40]。

5.3 miRNA 和高血压

高血压是老年人群中常见的疾病之一,患病的风险随年龄的增长而增加。我国≥65 岁的老年群体高血压患病率高达 50%,≥80 岁的老年群体患病率>90%。高血压的发病机制较复杂,包括内皮细胞和血管平滑肌细胞功能障碍,氧化应激和炎症增强以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活^[41]。miR-155 和 miR-221/222 通过抑制血管炎症和氧化应激改善内皮细胞功能,延缓高血压的发生。血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme,ACE)可催化血管紧张素 I(angiotensin I,Ang I)水解成 Ang II,从而促进血管收缩,使血压升高。ACE 被发现是 miR-143/145 的靶基因,二者呈负相关^[42]。miR-143/145 表达降低会使 ACE 表达增加,从而导致血压升高。有研究发现,miR-92a、miR-130a、miR-155 和 miR-195 的表达与高血压有关^[43]。在 AngII诱导的高血压患者中发现,miR-29b 可通过抑制 TGF-β/Smad3 信号通路,逆转血管重构,延缓高血压的发生。

6 小结和展望

心脏衰老是心血管疾病的独立危险因素,明确

miRNA 对心脏衰老的特征表现和分子机制的影响,以及 miRNA 在衰老相关心血管疾病中的调控作用,有利于临床制定与衰老相关的心血管疾病的防治策略。miRNA 介导基因表达调控的一个非常重要的作用是,单个 miRNA 可以同时调控多个靶基因,从而参与多条生理通路的复杂调控。因此,在衰老过程中找到时间和空间上的差异靶点,对于了解心脏衰老的微调至关重要。利用转基因技术干预特定的 miRNA(如 miR-34a)可能有利于延缓心脏衰老。全面了解心脏老化过程,通过多靶基因在健康和疾病中的时空调控机制,了解其精确的生理作用,对于促进老年人群新型治疗干预措施的开发具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Magenta A, Lorde R, Syed SB, *et al.* Molecular therapies delaying cardiovascular aging: disease or health-oriented approaches[J]. Vasc Biol, 2020, 2(1): R45-R58. DOI: 10.1530/VB-19-0029.
- [2] Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, *et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing[J]. Nature, 2019, 571(7764): 183-192. DOI: 10.1038/s41586-019-1365-2.
- [3] Lapikova-Bryhinska T, Zhukovska A, Nagibin V, *et al.* Altered biogenesis of microRNA-1 is associated with cardiac dysfunction in aging of spontaneously hypertensive rats[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 459(1-2): 73-82. DOI: 10.1007/s11010-019-03551-6.
- [4] Chiao YA, Rabinovitch PS. The aging heart[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(9): a025148. DOI: 10.1101/cshperspect. a025148.
- [5] Jin W, Wang J, Liu CP, *et al.* Structural basis for pri-miRNA recognition by drosha[J]. Mol Cell, 2020, 78(3): 423-433. e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.02.024.
- [6] Li Y, Zhu Y, Li G, *et al.* Noncoding RNAs in cardiovascular aging[J]. 2018, 1086: 37-53. DOI: 10.1007/978-981-13-1117-8_3.
- [7] Han J, LaVigne CA, Jones BT, *et al.* A ubiquitin ligase mediates target-directed microRNA decay independently of tailing and trimming[J]. Science, 2020, 370(6523): eabc9546. DOI: 10.1126/science. abc9546.
- [8] Majidinia M, Karimian A, Alemi F, *et al.* Targeting miRNAs by polyphenols: novel therapeutic strategy for aging[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 173: 113688. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113688.
- [9] Kinser HE, Pincus Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process[J]. Hum Genet, 2020, 139(3): 291-308. DOI: 10.1007/s00439-019-02046-0.
- [10] Du WW, Yang W, Fang L, *et al.* miR-17 extends mouse lifespan by inhibiting senescence signaling mediated by MKP7[J]. Cell

Death Dis, 2014, 5(7): e1355. DOI: 10.1038/cddis.2014.305.

- [11] Watanabe K, Narumi T, Watanabe T, *et al.* The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling[J]. PloS One, 2020, 15(2): e0226053. DOI: 10.1371/journal.pone.0226053.
- [12] Verjans R, van Bilsen M, Schroen B. MiRNA deregulation in cardiac aging and associated disorders[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2017, 334: 207-263. DOI: 10.1016/bs.iremb.2017.03.004.
- [13] VElia L, Contu R, Quintavalle M, *et al.* Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions[J]. Circulation, 2009, 120(23): 2377-2785. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879429.
- [14] Nagalingam RS, Sundaresan NR, Gupta MP, *et al.* A cardiac-enriched microRNA, miR-378, blocks cardiac hypertrophy by targeting Ras signaling[J]. J Biol Chem, 2017, 292(12): 5123. DOI: 10.1074/jbc.A112.442384.
- [15] Wang Y, Chen S, Gao Y, *et al.* Serum microRNA-27b as a screening biomarker for left ventricular hypertrophy[J]. Tex Heart Inst J, 2017, 44(6): 385-389. DOI: 10.14503/THIJ-16-5955.
- [16] Mziaut H, Henniger G, Ganss K, *et al.* MiR-132 controls pancreatic beta cell proliferation and survival through Pten/Akt/Foxo3 signaling[J]. Mol Metab, 2020, 31: 150-62. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.11.012.
- [17] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(2): a022210. DOI: 10.1101/cshperspect. a022210.
- [18] Rubiś P, Totoń-żurańska J, Wiśniewska-Śmiałek S, *et al.* The relationship between myocardial fibrosis and myocardial microRNAs in dilated cardiomyopathy: a link between mir-133a and cardiovascular events[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(4): 2514-2517. DOI: 10.1111/jcmm.13535.
- [19] Ji T, Feng W, Zhang X, *et al.* HDAC inhibitors promote pancreatic stellate cell apoptosis and relieve pancreatic fibrosis by upregulating miR-15/16 in chronic pancreatitis[J]. Hum Cell, 2020, 33(4): 1006-1016. DOI: 10.1007/s13577-020-00387-x.
- [20] Weber NC. 'Conditioning the heart' — lessons we have learned from the past and future perspectives for new and old conditioning' drugs'[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(8): 1909-1912. DOI: 10.1111/bph.13119.
- [21] Gurha P, Abreu-Goodger C, Wang T, *et al.* Targeted deletion of microRNA-22 promotes stress-induced cardiac dilation and contractile dysfunction[J]. Circulation, 2012, 125(22): 2751-2761. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044354.
- [22] Jeong D, Yoo J, Lee P, *et al.* miR-25 tough decoy enhances cardiac function in heart failure[J]. Mol Ther, 2018, 26(3): 718-729. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.11.014.
- [23] Qu X, Wang N, Cheng W, *et al.* MicroRNA146a protects against intracerebral hemorrhage by inhibiting inflammation and oxidative

- stress[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3920–3928. DOI: 10.3892/etm.2019.8060.
- [24] Cheleschi S, Tenti S, Mondanelli N, *et al.* MicroRNA-34a and microRNA-181a mediate visfatin-induced apoptosis and oxidative stress *via* NF- κ B pathway in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 874. DOI: 10.3390/cells8080874.
- [25] Zhang Y, Xiao Y, Ma Y, *et al.* ROS-mediated miR-21-5p regulates the proliferation and apoptosis of Cr (VI)-exposed L02 hepatocytes *via* targeting PDCD4[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 191: 110160. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.110160.
- [26] Xia H, Li Y, Zhu G, *et al.* Activation of mitochondria apoptotic pathway is involved in the sevoflurane-induced hippocampal neuronal HT22 cells toxicity through miR-145/Binp3 axis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(11): 10873–10882.
- [27] Dai Y, Lin X, Xu W, *et al.* MiR-210-3p protects endometriotic cells from oxidative stress-induced cell cycle arrest by targeting BARD1[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 144. DOI: 10.1038/s41419-019-1395-6
- [28] Liu Z, Li T, Zhu F, *et al.* Regulatory roles of miR-22/Redd1-mediated mitochondrial ROS and cellular autophagy in ionizing radiation-induced BMSC injury[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 227. DOI: 10.1038/s41419-019-1373-z.
- [29] Zhang J, He JF. LncRNA-MALAT1 influences myocardial infarction by regulating miR-30a/beclin-1 pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 885–892. DOI: 10.26355/eurrev_202001_20073.
- [30] Wu H, Wang F, Hu S, *et al.* MiR-20a and miR-106b negatively regulate autophagy induced by leucine deprivation *via* suppression of ULK1 expression in C2C12 myoblasts[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(11): 2179–2186. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.07.001.
- [31] Si Y, Yang Z, Ge Q, *et al.* Long non-coding RNA Malat1 activated autophagy, hence promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis by sponging miR-101 in colorectal cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 50. DOI: 10.1186/s11658-019-0175-8.
- [32] Li Y, Zhang G, Wu B, *et al.* miR-199a-5p represses protective autophagy and overcomes chemoresistance by directly targeting DRAM1 in acute myeloid leukemia[J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 5613417. DOI: 10.1155/2019/5613417.
- [33] Xu J, Su Y, Xu A, *et al.* miR-221/222-mediated inhibition of autophagy promotes dexamethasone resistance in multiple myeloma[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(3): 559–570. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.01.012.
- [34] Verjans R, van Bilsen M, Schroen B. MiRNA deregulation in cardiac aging and associated disorders[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 334: 207–263. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2017.03.004.
- [35] Wei Y, Zhu M, Corbalán-Campos J, *et al.* Regulation of Csf1r and Bel6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 796–803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723.
- [36] Zhu WS, Guo W, Zhu JN, *et al.* Hsp90aa1: a novel target gene of miR-1 in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24498. DOI: 10.1038/srep24498.
- [37] 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. DOI: 10.1111/jcmm.15869.
- [38] Seeger T, Boon RA. MicroRNAs in cardiovascular ageing[J]. *J Physiol*, 2016, 594(8): 2085–2094. DOI: 10.1113/JP270557.
- [39] Templeton EM, Cameron VA, Pickering JW, *et al.* Emerging microRNA biomarkers for acute kidney injury in acute decompensated heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 26(5): 1203–1217. DOI: 10.1007/s10741-020-09928-w.
- [40] Wei L, Yuan M, Zhou R, *et al.* MicroRNA-101 inhibits rat cardiac hypertrophy by targeting Rab1a[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(4): 357–363. DOI: 10.1097/FJC.000000000000203.
- [41] Madonna R. Exploring the mechanisms of action of gliflozines in heart failure and possible implications in pulmonary hypertension[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 138: 106839. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106839.
- [42] Zhang J, Dong J, Martin M, *et al.* AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(4): 509–520. DOI: 10.1164/rccm.201712-2570OC.
- [43] Hijmans JG, Diehl KJ, Bammert TD, *et al.* Association between hypertension and circulating vascular-related microRNAs[J]. *J Hum Hypertens*, 2018, 32(6): 440–447. DOI: 10.1038/s41371-018-0061-2.

(编辑: 和雨璇)