

- tor in the 'genomic galaxy' [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(10):1110-1117.
- [11] Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, et al. Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes [J]. *Genome Med*, 2010, 2(2):9.
- [12] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 770-798.
- [13] 朱大年, 吴博威, 樊小力. 生理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 363-368.
- [14] Guay C, Roggli E, Nesca V, et al. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease [J]. *Transl Res*, 2011, 157(4): 253-264.
- [15] Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion [J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 226-230.
- [16] El Ouaamari A, Baroukh N, Martens GA, et al. miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic beta-cells [J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2708-2717.
- [17] Joglekar MV, Joglekar VM, Hardikar AA. Expression of islet-specific microRNAs during human pancreatic development [J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9(2): 109-113.
- [18] Huang B, Qin W, Zhao B, et al. MicroRNA expression profiling in diabetic GK rat model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, 41: 472-477.
- [19] Zhou B, Li C, Qi W, et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 2032-2043.
- [20] Herrera BM, Lockstone HE, Taylor JM, et al. MicroRNA-125a is over-expressed in insulin target tissues in a spontaneous rat model of type 2 diabetes [J]. *BMC Med Genomics*, 2009, 2: 54.
- [21] Chang J, Nicolas E, Marks D, et al. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1 [J]. *RNA Biol*, 2004, 1: 106-113.
- [22] Yang YM, Seo SY, Kim TH, et al. Decrease of microRNA-NA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2209-2220.
- [23] Ryu HS, Park SY, Ma D, et al. The induction of microRNA targeting IRS-1 is involved in the development of insulin resistance under conditions of mitochondrial dysfunction in hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17343.
- [24] Fernandez-Valverde SL, Taft RJ, Mattick JS. MicroRNAs in  $\beta$ -cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications [J]. *Diabetes*, 2011, 60(7): 1825-1831.
- [25] Kurtz CL, Peck BC, Fannin EE, et al. MicroRNA-29 fine-tunes the expression of key FOXA2-activated lipid metabolism genes and is dysregulated in animal models of insulin resistance and diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63(9): 3141-3148.
- [26] Fred RG, Bang-Berthelsen CH, Mandrup-Poulsen T, et al. High glucose suppresses human islet insulin biosynthesis by inducing miR-133a leading to decreased polypyrimidine tract binding protein-expression [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10843.
- [27] Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 434-446.
- [28] Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 649-653.
- [29] Xu Q, Yao MX, Chen L. MicroRNAs 103 and 107: potential molecular links between diabetes and cancer [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(13): 2553-2555.
- [30] Wilfred BR, Wang WX, Nelson PT, et al. Energizing miRNA research: a review of the role of miRNAs in lipid metabolism, with a prediction that miR-103/107 regulates human metabolic pathways [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 91(3): 209-217.

(收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-06-15)

• 综述 •

## 微小 RNA 在急性心肌梗死中调控作用的研究进展\*

彭兰芬<sup>1</sup>, 陈载鑫<sup>1</sup>, 张少丰<sup>1</sup>, 辛培建<sup>2</sup> 综述, 朱振宇<sup>2△</sup> 审校 (1. 广东医学院附属厚街医院检验医学中心, 广东东莞 523945; 2. 中山大学临床检验标准化研究中心, 广州 510080)

【关键词】 微小 RNA; 急性心肌梗死; 生物标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2959-04

急性心肌梗死 (AMI) 是冠心病的一种危重临床类型, 其进展迅速, 后果严重。如果在数小时内得不到明确诊断及适当的

\* 基金项目: 广东省东莞市科技局重点课题资助项目 (2012105102030)。

△ 通讯作者, E-mail: zhuzheny@mail.sysu.edu.cn。

治疗, 心肌就会缺血缺氧造成不可逆的坏死, 因此, AMI 的早期诊断至关重要。

微小 RNA(miRNA) 是一类长度为 18~25 个核苷酸的小分子单链 RNA, 广泛存在于真核生物中。它由 DNA 转录产生, 但并不翻译成蛋白质, 而是在蛋白质合成中调节其他基因功能, 因此 miRNA 是调控其他蛋白质编码基因的基因<sup>[1]</sup>。miRNA 在生物的生长、发育和疾病发生的病理生理机制中扮演着重要角色, 许多疾病以一种或几种 miRNA 表达异常为特征。确定组织或者血浆中表达量异常的 miRNA 种类, 对于疾病的早期诊断和发展进程都有重要作用<sup>[2]</sup>。循环外周血液中心肌细胞来源的 miRNAs 在心血管系统疾病发生的生理和病理机制中都发挥非常重要的作用, 其表达远远早于各种释放到循环血液中的蛋白质如各种心肌生化标志物的出现, 是心血管疾病新的标志物, 多种心血管系统疾病的病理改变早期有 miRNA 分子的参与, 包括 AMI、心肌病、心律失常和动脉血管硬化等<sup>[3]</sup>。尽管 miRNA 的功能尚待阐明, 但通过对其表达谱的研究已经发现 miRNA 具有很强的细胞、组织或疾病特异性, 这些特异表达的 miRNA 既是其功能研究的基础, 又是很好的疾病标志物<sup>[4]</sup>。

## 1 miRNA 生物合成及功能

miRNA 的合成从转录生成初级 miRNA(pri-miRNA) 开始, 通过 Drosha 和 Dicer 等相关合成酶的加工, 最终生成成熟的 miRNA, 成熟的 miRNA 和相关蛋白质形成 RNA 诱导沉默复合物(RISC, 也称 miRISC) 调控基因转录后的翻译过程<sup>[5]</sup>。

成熟 miRNA 调控靶 mRNA 翻译的机制主要有三种: (1) 二者不完全互补, 即二者不完全配对结合时, 主要影响翻译过程, 而对 mRNA 的稳定性无任何影响。(2) 二者完全互补, 即二者完全配对结合后, 类似 siRNA 与靶 mRNA 的结合, 特异性的切割 mRNA。(3) 上述两种模式均具备, 当其与靶 mRNA 完全互补配对时, 直接靶向切割 mRNA, 而不完全互补配对时起调节基因翻译的作用。

上述 miRNA 调控 mRNA 表达的机制说明 miRNA 与靶 mRNA 不是一一对应的关系, 一个 miRNA 可以调控不同的 mRNA 的表达, 而多个 miRNA 可以调控同一个 mRNA 的表达。鉴于 miRNA 在生物体担负着举足轻重的作用, 越来越多的实验室开展了 miRNA 的相关研究。现在, 对 miRNA 生物机制的研究和 miRNA 与疾病关系的研究已成为世界生物学的研究热点之一。

## 2 miRNA 在 AMI 中的调控作用

### 2.1 miRNA 与动脉粥样硬化病理进程相关

AMI 最根本的原因是冠状动脉粥样硬化和在此基础上形成冠状动脉血栓所致。miRNA 可以通过对内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞和单核细胞等相关细胞功能和形态的调控, 通过影响脂质代谢途径、慢性炎症反应过程及对血小板的活化和聚集, 参与冠状动脉粥样硬化的发病过程。最近 Loyer 等<sup>[6]</sup> 在小鼠中的研究发现, 动脉粥样硬化进程与血管内血流切变力和氧化型低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL) 密切相关, 提出 miRNA-92a 为动脉粥样硬化相关 miRNA, 称其为 atheromiR。通过对小鼠动脉和人类动脉粥样硬化斑块分析显示, miRNA-92a 作为动脉粥样硬化的候选 miRNA, 在低切变力和 oxLDL 的共同作用下, 可调节内皮细胞的活化并优先表达于低切变力处。miRNA-92a 的这种表达方式与 Kruppel 样转录因子(KLF)2、KLF4 和细胞信号传导抑制因子 5 相关, 所以通过抑制其表达可防止内皮细胞

功能紊乱和动脉粥样硬化的发生。另有研究发现, miRNA-126 参与调控内皮细胞的迁移、增殖及凋亡, 敲除老鼠 miRNA-126 的基因序列后, 造成血管完整性的破坏及影响血管的形成; miRNA-21 通过增加黏附分子作用于过氧化物酶增殖物激活受体  $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ), 使 PPAR- $\alpha$  表达减少, 促进动脉粥样硬化进展; miRNA-146a 与动脉粥样斑块形成的病理过程及斑块的稳定性相关<sup>[7-9]</sup>。

### 2.2 miRNA 与心脏基因调控有关

miRNA 的表达具有细胞和组织特异性, 目前认为具肌肉和心脏组织特异性且在心肌细胞中表达丰富 miRNA 有五种, 分别为 miR-1、miR-133、miR-206、miR-208、miR-499。其中 miR-1 和 miR-133 具肌肉特异性并调节心脏的生长发育; miR-208 和 miR-499 则具有心脏组织特异性并且在心肌中表达丰富。以上 miRNA 在 AMI 等心脏疾病的发病机制、诊断、预后和治疗方面均具有重大意义<sup>[10]</sup>。现已有研究提示 miR-1、miR-18b、miR-21、miR-133、miR-195、miR-208 等参与控制或调节心肌肥大这一病理过程。miR-1、miR-133a、miR-208 在 AMI 鼠动物模型或冠脉闭塞-局部缺血再灌注猪动物模型中均显著升高, 并在 120 min 内呈现高峰。而在经皮冠脉介入治疗的 STEMI 患者循环血浆中均显著升高, 其中 miR-208 最初检测不到, 在症状出现后约 1 h 随即升高, 在 12 h 内呈现峰值。同时认为 miR-1 和 miR-133 与肾小球过滤率有负相关, 表明其可能在一定时间段后被肾清除, 并在尿液中检测到, 但未检测到 miR-208。miR-208 与肌钙蛋白 T 和射血分数相关<sup>[11-12]</sup>。

2009 年美国新泽西州学者 Dong 等<sup>[13]</sup> 在 AMI 大鼠模型中研究了 miR-21 的表达情况, 认为 miR-21 在梗死区明显下调, 而在梗死区周边却上调; 梗死区的过表达可明显减少梗死面积; 2011 德国学者关于 AMI 患者外周血液中的全基因组 miR 表达分析的相关研究表明, miR-1291、miR-663b 具有诊断 AMI 的高敏感度和特异度, 采用 20 个 miRNA 谱, 其诊断效能更佳(敏感度 90%、特异度 96%、准确度 93%), 而 miR-30c、miR-145 表达水平与梗死范围大小及心肌钙蛋白 T(cTnT) 释放相关, 认为 miR 是潜在治疗靶标<sup>[14]</sup>。

国内学者对心肌梗死相关性 miRNA 研究情况: 2010 年哈尔滨医科大学研究人员对循环血液中的 miR-1 进行了研究, 认为其可作为潜在的 AMI 标志物<sup>[15]</sup>; 山东徐冬梅等<sup>[16]</sup> 研究认为 miR-1 与心肌缺血损伤有关; 韦永强等<sup>[17]</sup> 为观察 AMI 患者 miR-1 表达情况和体外反搏治疗(ECP) 对其水平的影响, 结果显示 miR-1 可作为 AMI 患者发病和病情进展的一项新型标志物。ECP 可使 miR-1 表达下调, 患者心功能获得改善。

### 2.3 参与心肌纤维化

心肌纤维化是由中度至重度的冠状动脉粥样硬化性狭窄引起心肌纤维持续性和(或)反复加重的心肌缺血缺氧所产生的结果, 是心脏重塑的另一重要病理改变。miR-29 家族(miR-29a、miR-29b、miR-29c) 与心肌纤维化相关<sup>[18]</sup>, 能够抑制心肌纤维化的发生。在心脏中 miR-29 主要表达于心肌成纤维细胞, 许多细胞外基质相关的基因(如 ELN、FBN1、COL1A1、COL1A2、COL3A1) 是 miR-29 的靶基因。研究发现, 发生心肌梗死后第 3 天 miR-29 下调与 I 型、III 型胶原蛋白相关基因(COL1A1、COL1A2、COL3A1) 表达上调有关, 且在梗死边缘区出现弹性蛋白表达增加<sup>[10]</sup>。miR 133 和 miR 30c 也与心肌纤维化有关。北京施冰等<sup>[19]</sup> 研究了大鼠 AMI 模型 miR-214 的表达变化, 认为 miR-214 可能参与调控了心肌梗死后心室重塑。

**2.4 参与血管新成的 miRNA** miR-130a、miR-17~92 簇和 miR-378 是促进血管生成的 miRNA, 而 miR-221、miR-222 则通过作用于其靶基因干细胞因子受体 c-kit 并间接调节内皮细胞一氧化氮酶(eNOs)的表达, 进而抑制血管内皮细胞分化、增殖、血管生成, 而 miR-15b 通过可能的靶基因血管内皮生长因子和血管生成素 2(Ang2)来抑制新血管和生成<sup>[10]</sup>。miR-320 的许多靶基因均与血管生成相关。miRNA-126 在新血管形成中发挥了重要作用, 血管内皮 miRNA-126 是缺血相关血管生成信号的重要潜在靶点和调节位点<sup>[9,20]</sup>。

**2.5 miRNA 与心肌细胞电生理调控** 心脏的电生理活动由离子通道和膜蛋白控制, miRNA 调节心脏传导和心律失常。AMI 后心律失常的发生率几乎为 100%, 室性心律失常是心脏猝死的高风险因素, 而心力衰竭则是心血管疾病病变的终末期。心衰患者发生房颤最为常见, 是患者死亡的主要原因。目前关于探讨离子通道等相关基因与 miRNA 的关系成为研究热点<sup>[21]</sup>。研究较多的是 miRNA-1、miRNA-328、miRNA-26 和 miRNA-499。miRNA-1 具心肌特异性, 在房颤患者组织样品中表达减少 86%, 其作用靶点是心脏内向整流钾通道电流和间隙连接蛋白基因; 有趣的是, 其在室性心律失常下表达水平却增加。因此在心房与心室不同组织中其调控作用有待进一步深入研究; miRNA-26 也可有效地抑制内向整流钾通道电流减少心律失常的发生<sup>[22-23]</sup>。房颤患者中 miRNA-328 表达增强, 其作用靶点是编码 L-型钙通道的 CACNA1C 和 CACNB1, 此外 miRNA-328 水平的升高可减少钾内流和缩短动作电位间期 APD, 导致心律失常发生的可能。另外, AF 患者心房组织中 miRNA-499 上调, 有利于 AF 电生理重构, 其靶基因是编码 SK3(人类弱传导钙激活钾通道蛋白 hSKCa3)的 KCNN3(Ca<sup>2+</sup>激活 K<sup>+</sup>通道蛋白基因 3)<sup>[24-25]</sup>。

### 3 miRNA 的临床应用

**3.1 miRNA 稳定性与检测方法** 由于难于获取心脏组织, miRNA 的检测主要依赖于外周血液标本。miRNA 在血浆、血清和尿液中的稳定性非常好。Mitchell 等<sup>[26]</sup>和 Tijssen 等<sup>[27]</sup>发现血浆室温放置 24 h 或反复冻融 8 次, 或极端 pH(pH=1 和 pH=13)处理 3 h 和 DNA 酶(DNase)处理 3 h, 对血浆中内源 miRNA 分子几乎没有影响。而其他大多数 RNAs 在这些条件下一般都会被降解。另外, Chen 等<sup>[4]</sup>采用 RT-PCR 方法从肺癌 A549 细胞提取的 RNA 中随机扩增出一些 miRNA, RNase 处理 3 h 后, 仍可以检测到半数以上的 miRNA, 而对照的大分子 RNA(18S rRNA、28S rRNA、GAPDH、 $\beta$ -actin、U6)则被迅速降解, 显示了血浆、血清等体液中的 miRNA 作为理想的疾病标志物所需的某些特征。血浆中 RNA 耐受 RNase 降解的可能机制: (1)RNA 可能与 DNA 退火, 使得它们既耐受 DNase 降解又能耐受 RNase 降解; (2)RNA 可能被包入脂质或脂蛋白复合物内而受到保护; (3)RNA 可能是通过化学修饰或者和蛋白结合而受到保护。

循环 miRNA 检测通常包括: miRNA 的提取, 可用 Trizol LS 或离心柱法分离纯化; 反转录; 荧光定量 PCR。目前 miRNA 检测的 qRT-PCR 方法主要是基于茎环的 RT-PCR 方法和基于 poly(A)加尾的 RT-PCR 方法。这两种方法均可以采用 Taqman 探针或者 SYBR 荧光染料, 前者特异性更高, 后者通用性好。

**3.2 miRNA 临床诊断** miRNA 的表达具有组织特异性, 临床可通过测定 miRNA 水平来早期诊断或鉴别诊断疾病。血

浆中 miRNA 水平对心脏疾病的诊断已多有报道<sup>[10-15]</sup>。Corsten 等<sup>[28]</sup>分别在 AMI、病毒性心肌炎、扩张型心肌病和急性心力衰竭患者中进行了心脏相关 miR(miR1、miR133a、miR208b、miR499)、纤维化相关 miR(miR21、miR29b)和炎症相关 miR(miR146、miR155、miR223)的研究, 发现相对于健康对照组来说, AMI 患者 miR208b 和 miR499 分别呈 1 600 倍和 100 倍升高, 并与肌钙蛋白 T(cTnT)相关, 说明其从受损心肌细胞释放; 在病毒性心肌炎中二者分别呈 30 倍和 6 倍升高; 在心衰患者中则呈现 2 倍左右升高; 在扩张性心肌病中未发现变化。同时炎症相关 miRNA 并未发现明显升高。

Tijssen 等<sup>[27]</sup>证实了血浆 miRNA-423-5p 的水平可作为心力衰竭的又一项诊断指标, 血浆中的 miRNA 可评估心脏疾病的严重程度和预后。比如, 血浆 miRNA-30c 和血浆 miRNA-145 与 cTnT 水平显著相关, 可用来反映梗死面积, 继而判断心肌梗死严重程度和预后<sup>[29-30]</sup>。

**3.3 miRNA 临床治疗** miRNA 在心血管疾病的病理生理学的作用普遍存在, 不论是上调或下调可作为介入治疗的靶点。目前在治疗上的方法主要有两大类: 一是增强 miRNA 表达方面的功能获得性研究, 如设计合适的病毒载体, 最为有用的是腺相关病毒(AAVs), 其方法是通过导入感兴趣的 miRNA 片段到载体中, AAVs 特定的血清型与心肌细胞高度亲和并具低免疫原性, 使得它们适于将核酸传递给心肌细胞达治疗目的。二是 miRNA 功能抑制性方法研究, 利用 miRNA 反义寡核苷酸如 2-O-甲基修饰的寡核苷酸, 通常将其命名为 miRNA 拮抗剂 antagomir, 结构上与 miRNA 互补结合抑制其功能。同样作用的还有锁核苷酸(LNA)和 miRNA“海绵”。虽然从理论上来说, 上述方法可直接调整 miRNA 水平进而影响其功能, 但 miRNA 与靶 mRNA 不是一一对应的关系, 一个 miRNA 可以调控不同的 mRNA 的表达, 而多个 miRNA 可以调控同一个 mRNA 的表达。如上调 miRNA-133 可改善心肌肥大, 但另一方面却容易导致心律失常。如何使 miRNA 治疗方法最优化服务临床, 还任重道远<sup>[31]</sup>。

### 4 小 结

miRNA 是近 5 年来生命科学和医学界的明星分子, 其作为新的疾病诊断标志物, 非常值得关注与期待。许多疾病以一种或多种 miRNA 表达异常为特征, 确定组织或者血浆中表达量异常的 miRNA 种类, 对于疾病的早期诊断和鉴别诊断都有重要作用。近年来对 miRNA 的研究已取得重大进展, 越来越多的 miRNA 被陆续发现, 生物学功能也逐渐得到阐明, 但是 miRNA 在心血管疾病中的功能及其作用机制仍有待探讨, 在疾病进程中循环 miRNA 谱发生改变的机制目前仍不十分明确, 因此探求在特定组织或细胞中富集表达的 miRNA, 对于寻求组织损伤性疾病的血清 miRNA 标志物, 探讨 miRNA 在心血管疾病中的调节作用及其机制及基因治疗方面具有积极意义。

### 参考文献

- [1] Ying SY. miRNA 实验指南[M]. 郑晓飞, 译. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [2] Salic K, De Windt LJ. MicroRNAs as biomarkers for myocardial infarction[J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(3): 193-200.
- [3] 唐古生, 沈茜. 临床实验室检测循环微小 RNA 中应关注

- 的问题[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(10): 865-870.
- [4] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997-1006.
- [5] Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology[J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 336-342.
- [6] Loyer X, Potteaux S, Vion AC, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 434-443.
- [7] 梁鑫, 龚辉. 动脉粥样硬化炎症反应与 microRNA[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(6): 408-410.
- [8] Zhou J, Wang KC, Wu W, et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$  in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(25): 10355-10360.
- [9] Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, et al. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(9): 395-405.
- [10] Boštjancic E, Glavac D. miRNome in myocardial infarction: Future directions and perspective[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(9): 939-958.
- [11] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6): 659-666.
- [12] 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[J]. *Cardiology*, 2011, 118(4): 217-226.
- [13] Dong S, Cheng Y, Yang J, et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(43): 29514-29525.
- [14] Meder B, Keller A, Vogel B, et al. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(1): 13-23.
- [15] Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 73-77.
- [16] 徐冬梅, 于立成, 楚新梅, 等. 血清微小 RNA 可能是急性心肌梗死的标志物[J]. 山东医药, 2011, 51(36): 14-16.
- [17] 韦永强, 黄颖. 体外反搏对 AMI 患者血浆微小 RNA-1 表达水平的影响[J]. 新医学, 2011, 42(10): 674-676.
- [18] Silvestri P, Di Russo C, Rigattieri S, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2009, 4(2): 109-118.
- [19] 施冰, 米林, 于海奔, 等. 大鼠心肌梗死后血浆 miR-214 表达的变化[J]. 中国临床保健杂志, 2011, 14(3): 273-275.
- [20] 盛丽娟, 高平进. 微小 RNA 的血管生物学效应及其在高血压中的应用展望[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(7): 626-629.
- [21] Santulli G, Iaccarino G, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 15.
- [22] Girmatsion Z, Biliczki P, Bonauer A, et al. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(12): 1802-1809.
- [23] Luo X, Pan Z, Shan H, et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1939-1951.
- [24] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2378-2387.
- [25] Ling TY, Wang XL, Chai Q, et al. Regulation of the SK3 channel by microRNA-499-Potential role in atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(7): 1001-1009.
- [26] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [27] Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure[J]. *Circ Res*, 2010, 106(6): 1035-1039.
- [28] Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6): 499-506.
- [29] Meder B, Keller A, Vogel B, et al. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(1): 13-23.
- [30] Papoutsidakis N, Deftereos S, Kaoukis A, et al. MicroRNAs and the heart: small things do matter[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 216-230.
- [31] 单冬凯, 丁雪燕, 宋晓伟, 等. miRNA 与心血管疾病治疗学[J]. 生命的化学, 2013, 33(4): 427-432.