

• 综 述 •

miRNAs 在缺血性心脏疾病中的研究进展^{*}

康瑞霞¹, 李 佳¹, 程玉钊¹, 刘 聪¹, 倪 艳¹, 邹 韵^{2△}

(1. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030045; 2. 国家药监局高级研修学院, 北京 100073)

[摘 要] 缺血性心脏疾病是全球范围内导致心血管疾病死亡的重要原因,其发病机制复杂且尚未完全阐明。近年来,微小 RNA(miRNAs)作为调控基因表达的重要因子在缺血性心脏疾病的研究中引起了广泛关注。然而目前对 miRNAs 在该领域的研究仍存在一些问题,限制了其在临床的推广应用。该文就 miRNAs 在缺血性心脏疾病中的生物学功能、作用机制及其潜在的临床应用进行了综述,以期对缺血性心脏疾病的早期诊断、预后评估和治疗提供新的思路。

[关键词] 微小 RNA; 缺血性心脏疾病; 作用机制; 临床应用; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.036 **中图法分类号:**R541

文章编号:1009-5519(2025)08-1954-05 **文献标识码:**A

Research progress of miRNAs in ischemic heart disease^{*}

KANG Ruixia¹, LI Jia¹, CHENG Yuchuan¹, LIU Cong¹, NI Yan¹, ZOU Yun^{2△}

(Shanxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030045, China; 2. National Medical Products Administration Institute of Executive Development, Beijing 100073, China)

[Abstract] Ischemic heart disease is a major cause of cardiovascular mortality worldwide, and its complex pathogenesis remains poorly understood. Recently, microRNAs (miRNAs), as an important factor to regulate gene expression, has attracted extensive attention in the study of ischemic heart diseases. However, there are still some problems in the research of miRNAs in this field, which limit its clinical application. This article reviewed the biological functions, mechanisms of action and potential clinical applications of miRNAs in ischemic heart disease. It aims to offer new insights for the early diagnosis, prognosis and treatment of this condition.

[Key words] MicroRNA; Ischemic heart disease; Mechanisms of action; Clinical applications; Review

缺血性心脏疾病是全球范围内导致死亡的主要原因之一,其流行病学现状显示,随着生活方式的改变和老龄化社会的到来缺血性心脏疾病的发病率持续上升,每年造成的死亡人数超过 900 万,且这一数字在未来几年可能继续上升。缺血性心脏疾病的发病率和死亡率与多种因素密切相关,包括年龄、性别、生活方式、遗传因素,以及社会、经济状态等。此外随着生活方式的变化和老龄化社会的到来缺血性心脏疾病的流行病学特征也在不断演变,尤其是在发展中国家,心血管疾病负担日益加重^[1]。

微小 RNA(miRNAs)是一类重要的非编码小 RNA,通常由 20~25 个核苷酸组成,广泛存在于动植物细胞中。miRNAs 的结构特征使其能特异性地识别并结合目标 mRNA 的 3'-非翻译区(UTR),通过与靶 mRNA 的互补序列结合抑制其翻译或促进其降

解,调控基因表达,进而影响细胞生长、分化、凋亡等过程^[2]。最新统计数据显示,人类中已发现的成熟 miRNAs 有 2 694 条,占约 3% 的人类基因编码,但调控约 60% 的基因表达^[3]。在心血管疾病的发生和发展中 miRNAs 扮演着重要角色,其表达水平的变化与心脏功能损伤、心室重构、心力衰竭等病理过程密切相关。有研究发现,特定的 miRNAs 不仅在缺血性心脏疾病的发生和发展中发挥了重要的调控作用,也是潜在的生物标志物,可能成为新的治疗靶点,现将 miRNAs 在缺血性心脏疾病中的生物学功能、作用机制及其潜在的临床应用综述如下,以期对缺血性心脏疾病的早期诊断和干预提供新的思路。

1 miRNAs 的生物合成与调控机制

miRNAs 是长度为约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA,其生物合成过程主要包括 2 个步骤:首先由

^{*} 基金项目:国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目/中药化学(zyyzdxk-2023023);山西省基础研究计划青年科学研究项目(202203021212067)。

[△] 通信作者, E-mail: 52sodagreen@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250526.1337.017\(2025-05-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250526.1337.017(2025-05-26))

RNaseⅢ 家族酶 Droscha 在细胞核内将初级 miRNA (pri-miRNA) 剪切为前体 miRNA (pre-miRNA), 其次 pre-miRNA 在细胞质中经另一种 RNaseⅢ 家族酶 Dicer 进一步处理最终生成成熟 miRNAs。成熟 miRNAs 与其他蛋白质形成 RNA 诱导沉默复合物, 通常与目标基因的 3'-UTR 互补结合, 少数与 5'-UTR 或编码 mRNA 区域结合, 在转录后水平负向调节基因表达, 参与细胞发育、分化、代谢、疾病发生等多种生物学过程。该过程受多种内、外源性因素调控, 包括转录因子、RNA 结合蛋白、小 RNA 等^[4]。有研究发现, miRNAs 的生物合成不仅依赖于其序列特征, 还受到其二级结构的影响, 如某些特定的结构元素 (如 bGWG) 能促进 miRNAs 的加工^[5]。此外 miRNAs 可通过竞争性内源 RNA 机制相互调控, 进一步增加了其在细胞内的调控复杂性^[6]。

大多数 miRNAs 在细胞质中对靶基因起着负调控的作用, 随着研究的深入, 除 miRNAs 经典的负向调控机制外, 也有证据表明, 一些 miRNAs 可通过转录因子或其他调控元件正向调控靶基因, 发挥激活靶基因的功能。有研究发现, miRNAs 通过靶向增强子以非常规方式激活基因转录^[3,7]。

上述研究为理解 miRNAs 在生物体内的调控网络提供了重要基础。随着 miRNAs 研究的不断深入, 其在疾病发生和发展中的作用也取得了显著进展。有研究表明, miRNAs 在多种疾病的发生和发展中起着重要作用, 包括癌症、神经性疾病、心血管疾病等^[4]。

2 miRNAs 调控缺血性心脏疾病的机制

2.1 miRNAs 与心肌细胞凋亡 心肌细胞凋亡在缺血性心脏疾病中扮演着重要角色, miRNAs 作为关键的调控因子, 通过调节多种信号通路影响心肌细胞的存活与死亡。多项研究已证实, miR-1 在心肌缺血/再灌注损伤中表现出显著的下调, 特别是在心肌细胞中, miR-1 的下调与心肌细胞凋亡相关, 抑制 miR-1 可提高抗凋亡蛋白——B 淋巴细胞瘤-2 基因的表达, 从而减少心肌细胞的死亡, 在小鼠心肌缺血/再灌注模型中过表达 miR-1 会导致细胞死亡, 加重心肌损伤, 导致心脏功能下降^[8]。miR-21 在心血管疾病中普遍上调, 尤其是在急性心肌梗死和相关的缺血-再灌注损伤中。miR-21 被证实在心肌缺血/再灌注损伤中具有保护作用, 通过抑制 PDCD4、AKAP8、BARD1 等基因保护心肌细胞, 减少细胞凋亡^[8]。大鼠心肌缺血/再灌注损伤导致 miR-145 表达显著下降, 其过表达可通过抑制 CaMKII 介导的抗凋亡途径减轻缺血/再灌注引起的心肌损伤^[9]。miR-15b 在小鼠急性心肌梗死模型及原代大鼠心肌细胞缺氧模型中上调, 下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因、丝裂原活化蛋白激酶 3 的表达, 加剧缺血/再灌注损伤后心肌细胞的凋亡过程^[10]。最新研究表明, miR-15b 还可抑制线粒体融合蛋白

Mfn2 的表达, 进而激活 PERK/CHOP 通路, 导致内质网应激和心肌细胞凋亡^[11]。此外, miR-181a 也被发现通过靶向不同的凋亡相关基因调节心肌细胞在缺血环境下的生存与凋亡^[12]。miR-328-3p 在心肌梗死模型中被发现显著增加, 通过调控 Caspase 信号通路促进心肌细胞的凋亡^[13]。在大鼠心肌缺血/再灌注和 H9C2 缺氧/复氧模型中 miR-327 表达上调, 其靶基因凋亡抑制因子——ARC 下调, 导致凋亡蛋白——Fas、FasL、caspase-8、Bax、cleaved caspase-9、cleaved caspase-3 水平升高, cytochrome-C 释放, 诱导心肌细胞在缺血/再灌注损伤中的凋亡^[14]。

2.2 miRNAs 与自噬 自噬在受外部因素影响较小时抑制细胞凋亡, 然而当细胞处于严重压力下时自噬会吞噬过多的内部蛋白质和细胞器, 导致细胞无法存活, 细胞缓慢地向凋亡过渡。在中度缺血或缺氧期间自噬可使心肌细胞能有效维持足够的能量。然而在严重和长期心肌缺血的情况下细胞内自噬显著增加, 导致随后的细胞死亡。miR-223 可通过蛋白激酶 B / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径抑制自噬和凋亡, 保护心脏组织免受缺血损伤和心肌细胞缺氧损伤^[15]。在心肌缺血条件下组胺通过增强 miR-206、miR-216b 表达抑制自噬相关基因——Atg13 介导的自噬和凋亡, 从而减轻心脏损伤^[16]。抑制 miR-92a-3p 能促进内皮细胞中与自噬相关的基因——ATG4a 的表达, 使内皮细胞自噬水平显著增加, 有助于细胞在缺血后的存活和功能恢复, 进而减轻急性心肌梗死后的组织损伤^[17]。

2.3 miRNAs 与心脏血管新生 心脏血管新生是心脏缺血性疾病恢复的重要过程, 近年来, 有研究发现, miRNAs 在心脏缺血后能通过调控多条信号通路促进血管新生, 如 miR-210-3p 在缺氧环境下显著上调, 促进 c-kit+ 心脏干细胞分泌与血管生成相关的因子, 如血管内皮生长因子和纤维母细胞生长因子, 从而增强血管新生能力^[18]。脂肪组织来源的间充质干细胞提取的外泌体可通过 miR-205 促进微血管内皮细胞的增殖和迁移, 使血管生成增加, 从而减轻心肌梗死小鼠的心脏损伤, 促进心脏功能恢复^[19]。此外, miR-223-5p 在间充质干细胞衍生的外泌体中被发现具有促进血管新生的能力, 通过抑制 CCR2 的活化, 减少单核细胞浸润, 改善缺血后的心脏功能^[20]。这些研究为 miRNAs 在心脏缺血后血管新生的潜在治疗应用提供了依据。

2.4 miRNAs 与炎症反应 心肌缺血后炎症反应的激活对心脏的损伤与修复至关重要。近年来, 越来越多的研究表明, miRNAs 在调节炎症反应中发挥了重要作用。miR-146a-5p 在缺血条件下上调, 能通过激活细胞 Toll 样受体 7 信号通路促进心肌炎症, 并导致心肌细胞功能障碍^[21]。含有 miR-146a 的脂肪衍生干细胞外泌体在大鼠心肌梗死后心力衰竭模型中可降

低核因子-κB p65 磷酸化,抑制心肌炎症、凋亡和纤维化,减少梗死面积^[22]。miR-421 能通过抑制细胞 Toll 样受体 4 信号通路减轻缺血/再灌注损伤引起的炎症反应,显示出其在心脏缺血性疾病中的保护作用^[23]。此外,近期有研究探讨了血小板来源的 miRNAs 在心肌缺血/再灌注损伤中的作用,结果显示,血小板来源的 miRNAs 缺失会导致心肌炎症的加重、血管生成受损,以及心脏纤维化的加速,最终导致心肌梗死面积的增加,表明血小板来源的 miRNAs 在心肌缺血后的炎症调节及重塑过程中也起着关键作用^[24]。这些研究结果强调了 miRNAs 在调节心肌缺血后炎症反应中的重要性。

2.5 miRNAs 与心肌重塑 心脏重构是心脏缺血性疾病后常见的病理变化,miRNAs 在这一过程中发挥着关键的调控作用,如 miR-21 在缺血后被发现上调,通过抑制转化生长因子 β 信号通路,减轻心肌纤维化及改善心功能^[25]。miR-30 家族成员在心肌重塑中也扮演着重要角色。有研究表明,miR-30d 的下调与心肌细胞凋亡和纤维化的增加密切相关,提示其可能成为治疗心脏重塑的潜在靶点^[26]。此外,miR-29c 通过调节自噬相关信号通路参与了心脏缺血后重构过程,抑制过度自噬,减轻心脏损伤^[27]。miR-133a 在心脏重构中具有重要功能,能通过抑制心肌肥大和纤维化,促进心脏的适应性重构^[28]。miR-214-3p 的表达在心脏纤维母细胞中显著增加,并与心脏重塑相关的多种信号通路相互作用,调节心脏的炎症反应和纤维化过程^[29]。这些发现表明,miRNAs 不仅在心脏缺血的早期阶段具有保护作用,同时,也在后续的心脏重构过程中发挥重要影响,为未来的治疗策略提供了新的方向。

3 miRNAs 在缺血性心脏疾病早期诊断和预后评估中的研究进展

miRNAs 在血液中的稳定性和可检测性使其成为理想的生物标志物,适于非侵入性检测,能为缺血性心脏疾病患者提供早期诊断和预后评估的依据。

3.1 miRNAs 在缺血性心脏疾病早期诊断中的研究进展 在缺血性心脏疾病中特定 miRNAs 的表达水平变化与心肌损伤、心力衰竭等病理状态密切相关,使其成为潜在的早期诊断标志物。miR-1、miR-208a/b、miR-499 是众所周知的心脏特异性 miRNAs,在心肌中高表达,在心脏的发生和心脏功能方面起着关键作用。miR-208、miR-499 在急性心肌梗死早期释放至循环中,并在急性心肌梗死患者中上调,多项 meta 分析结果显示,miR-208、miR-499 以其高灵敏度和高特异性显示了其作为诊断急性心肌梗死的生物标志物的可靠性。此外 miR-1、miR-133、miR-21、miR-208 等 miRNAs 在急性心肌梗死患者血清中显著升高,这些 miRNAs 水平与心脏损伤程度相关^[30]。一项对急性心肌梗死患者血浆样本进行的 miRNAs 分析结果

显示,miR-451a、miR-21-5p 表达水平与心肌损伤严重程度均呈负相关,提示这 2 种 miRNAs 可能作为急性心肌梗死的早期诊断标志物^[31]。另一项研究则通过检测外泌体中 miRNAs 的变化发现,miR-183 在心肌缺血患者中显著上调,且其水平与心肌损伤程度相关,显示出作为生物标志物的潜力^[32]。高特异性 miRNAs 是具有前景的生物标志物,在血液循环中较传统心脏生物标志物表现出更高的特异性,与传统生物标志物的结合可能是一种更好的诊断方式,可以弥补二者缺乏的灵敏度或特异度,在诊断准确性方面提供更好的检测结果,如 miR-499 在区分急性心肌梗死(AMI)和非 AMI 的诊断准确率超过肌酸激酶同工酶,与肌钙蛋白 I 相当,更重要的是 AMI 患者血浆 miR-499 水平在胸痛发作 1 h 就开始升高,此外 miR-499 与肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I 高度相关^[30]。

3.2 miRNAs 作为缺血性心脏病预后评估的研究进展 在缺血性心脏疾病的研究中 miRNAs 不仅作为早期诊断的生物标志物,还被广泛探讨作为预后评估的潜力。多项研究表明,特定 miRNAs 的表达水平与患者临床结局密切相关,如 miR-21、miR-126 在急性冠状动脉综合征患者中被发现与心脏事件发生率呈正相关,提示其可能作为预后评估的标志物^[33]。此外 miRNAs 在心脏重塑和心力衰竭进展中的作用也受到关注。有研究表明,miR-29、miR-133 的表达变化与心室重构及心功能下降密切相关,可能为临床预后评估提供重要信息^[34]。随着 miRNAs 研究的深入,越来越多的 miRNAs 被确认与缺血性心脏疾病患者预后相关,为开发基于 miRNAs 的个体化治疗策略提供了新的思路 and 方向。通过整合 miRNAs 与传统临床参数的分析,有望建立更为精准的预后评估模型,从而改善患者的管理和疗效。

4 miRNA 抑制剂和模拟物的开发

miRNAs 作为重要的调控因子在多种疾病的发生和发展中扮演着关键角色。因此,开发针对 miRNAs 的抑制剂和模拟物成为治疗策略中的一个重要方向。miRNAs 抑制剂主要通过靶向特定的 miRNAs,阻断其与目标 mRNA 的结合,从而恢复目标基因的表达。目前,尚未有进入Ⅲ期临床试验或获得食品药品监督管理局批准的 miRNAs 治疗药物。最早进入Ⅰ期临床试验的 miRNAs 癌症治疗药物是 MRX34(miR-34a 模拟物),由于免疫介导的毒性和患者死亡而于 2016 年终止。Viridian Therapeutics(前身为 miRagen Therapeutics)开发的 miRNA-29b 的模拟物是治疗纤维化很有前景的药物,但在Ⅱ期临床试验后也被终止。Regulus Therapeutics 公司开发的治疗 Alpert 综合征的 miR-21 antimiR 在 2022 年被提前终止。此外针对 miR-22(丙型肝炎感染的重要宿主因子)的 2 个抗 miRNAs 也在Ⅱ期临床试验被终止^[35]。值得一提的是用于治疗缺血性心力衰竭的

miR-132-3p 抑制剂——CDR132L 在 I b 期临床试验中显示了良好的安全性和耐受性,可有效改善患者心脏功能,Ⅱ期临床试验正在进行中,有望成为第 1 个在心血管治疗中靶向 miRNAs 的药物^[30]。

由于 miRNAs 具有多靶点的特性,治疗过程中可能发生脱靶效应,导致对非目标基因的抑制或激活,从而引发不良反应。另外 miRNAs 的体内递送仍是一个主要挑战,有效的递送载体不仅需将 miRNAs 有效地送达目标细胞,还需避免引发免疫反应或毒性反应。许多研究集中在开发有效的递送系统方面,如使用纳米颗粒、水凝胶等新型递送系统提高 miRNAs 体内递送的生物利用度和靶向性,降低系统性毒性,从而增强疗效^[36-37]。这些技术的进展为 miRNAs 的临床应用提供了新的机遇。

5 小结与展望

miRNAs 作为调控基因表达的关键分子,参与了缺血性心脏疾病的多种生理和病理过程,其重要性不容忽视,针对特定 miRNAs 的研究不仅能揭示其在疾病发展中的作用,还可能成为早期诊断、预后评估及新的治疗靶点。但 miRNAs 从实验室研究到临床应用的转化仍面临诸多挑战:(1)基础研究中不同物种之间 miRNAs 序列缺乏保守性可能导致临床应用的障碍;(2)一个 miRNA 可靶向多个基因,一个基因可同时收到多个 miRNAs 的调控,形成了复杂的调控网络,准确识别其作用基因较为困难;(3)miRNAs 递送系统的稳定性和靶向性仍需提高,靶向多个基因的特性可能导致不良反应,临床有效的 miRNAs 疗法其潜在的不良反应尚未明确。但随着技术的进步和研究的深入,推动 miRNAs 基础研究的临床应用,miRNAs 有望在未来的临床实践中发挥更大的作用。

参考文献

[1] BRUNHAM L R, LONN E, MEHTA S R. Dyslipidemia and the current state of cardiovascular disease: epidemiology, risk factors, and effect of lipid lowering[J]. Can J Cardiol, 2024, 40(8): 4-12.

[2] SINGH D D, KIM Y, CHOI S A, et al. Clinical significance of MicroRNAs, long Non-Coding RNAs, and CircRNAs in cardiovascular diseases[J]. Cells, 2023, 12(12): 1629.

[3] 苏睿, 徐荣君, 石文静, 等. 微小 RNA: 一种全新的转录后基因调控小 RNA: 解读 2024 年诺贝尔生理学或医学奖[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(11): 17-26.

[4] KOMATSU S, KITAI H, SUZUKI H I. Network regulation of microRNA biogenesis and target interaction[J]. Cells, 2023, 12(2): 306-309.

[5] BAEK S C, KIM B, JANG H, et al. Structural atlas of human primary microRNAs generated by SHAPE-MaP[J]. Mol Cell, 2024, 84(6): 1158-1172.

[6] FU Y, SUN H. Biogenesis, cellular effects, and biomarker

value of circHIPK3[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 256-259.

[7] 梁英, 于文强. miRNA 的发现之旅: 2024 年诺贝尔生理学或医学奖解读[J]. 自然杂志, 2024, 46(6): 421-428.

[8] JAYAWARDENA E, MEDZIKOVIC L, RUFFENACH G, et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and their potential as therapeutic strategy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1512.

[9] LIU Z, TAO B, FAN S, et al. MicroRNA-145 Protects against myocardial ischemia reperfusion injury via camkii-mediated antiapoptotic and anti-inflammatory pathways[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8948657.

[10] LIU Y, YANG L, YIN J, et al. MicroRNA-15b deteriorates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating Bcl-2 and MAPK3[J]. J Investig Med, 2018, 66(1): 39-45.

[11] ZHANG W, ZHANG M, MA J, et al. MicroRNA-15b promotes cardiac ischemia injury by the inhibition of Mitofusin 2/PERK pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 226: 116372.

[12] KIM K W, KIM S W, LIM S, et al. Neutralization of hexokinase 2-targeting miRNA attenuates the oxidative stress-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2021, 78(1): 57-68.

[13] HUANG J, WANG F, SUN X, et al. Myocardial infarction cardiomyocytes-derived exosomal miR-328-3p promote apoptosis via caspase signaling[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 2365-2378.

[14] LI Q, YANG J, ZHANG J, et al. Inhibition of microRNA-327 ameliorates ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocytes apoptosis through targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3753-3767.

[15] LIU X, DENG Y, XU Y, et al. MicroRNA-223 protects neonatal rat cardiomyocytes and H9c2 cells from hypoxia-induced apoptosis and excessive autophagy via the Akt/mTOR pathway by targeting PARP-1[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 118: 133-146.

[16] DING S, ABUDUPATAER M, ZHOU Z, et al. Histamine deficiency aggravates cardiac injury through miR-206/216b-Atg13 axis-mediated autophagic-dependant apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 694-697.

[17] ROGG E M, ABPLANALP W T, BISCHOF C, et al. Analysis of cell type-specific effects of MicroRNA-92a provides novel insights into target regulation and mechanism of action[J]. Circulation, 2018, 138(22): 2545-2558.

[18] SHEN L, FAN G, YANG G, et al. Paracrine effects of mir-210-3p on angiogenesis in hypoxia-treated c-kit-positive cardiac cells[J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2237690.

[19] WANG T, LI T, NIU X, et al. ADSC-derived exosomes attenuate myocardial infarction injury by promoting miR-205-mediated cardiac angiogenesis[J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 6.

[20] LI S, YANG K, CAO W, et al. Tanshinone IIA enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells de-

rived exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury via up-regulating miR-223-5p [J]. J Control Release, 2023, 358:13-26.

[21] SHIMADA B K, YANG Y, ZHU J, et al. Extracellular miR-146a-5p induces cardiac innate immune response and cardiomyocyte dysfunction[J]. Immunohorizons, 2020, 4 (9):561-572.

[22] PAN J, ALIMUJIANG M, CHEN Q, et al. Exosomes derived from miR-146a-modified adipose-derived stem cells attenuate acute myocardial infarction-induced myocardial damage via downregulation of early growth response factor 1[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3):4433-4443.

[23] GUO L L, GUO M L, YAO J, et al. MicroRNA-421 improves ischemia/reperfusion injury via regulation toll-like receptor 4 pathway [J]. J Int Med Res, 2020, 48 (3): 300060519871863.

[24] SCHUTTE J P, MANKE M C, HEMMEN K, et al. Platelet-Derived MicroRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia [J]. Circ Res, 2023, 132 (7): e96-113.

[25] MOMPEON A, PEREZ-CREMADES D, PAES A B, et al. Circulating miRNA fingerprint and endothelial function in myocardial infarction: comparison at acute event and one-year follow-up[J]. Cells, 2022, 11(11):1823.

[26] ZHANG X, DONG S, JIA Q, et al. The microRNA in ventricular remodeling: the miR-30 family [J]. Biosci Rep, 2019, 39(8):BSR20190788.

[27] LI T, GU J, YANG O, et al. Bone marrow mesenchymal stem Cell-Derived exosomal miRNA-29c decreases cardiac ischemia/reperfusion injury through inhibition of excessive autophagy via the PTEN/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Circ J, 2020, 84(8):1304-1311.

[28] XIAO Y, ZHAO J, TUAZON J P, et al. MicroRNA-133a and myocardial infarction[J]. Cell Transplant, 2019, 28 (7):831-838.

[29] TREVELYAN C J, MACCANNELL A D V, STEWART L, et al. MiR-214-3p regulates Piezo1, lysyl oxidases and mitochondrial function in human cardiac fibroblasts[J]. Matrix Biol, 2024, 132:34-46.

[30] NAPPI F, AVTAAR SINGH S S, JITENDRA V, et al. The roles of microRNAs in the cardiovascular system [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18):14277.

[31] SALVATORI F, D' AVERSA E, SERINO M L, et al. miRNAs epigenetic tuning of wall remodeling in the early phase after myocardial infarction: a novel epidrug approach[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17):13268.

[32] ZHAO X, JIA Y, CHEN H, et al. Plasma-derived exosomal miR-183 associates with protein kinase activity and May serve as a novel predictive biomarker of myocardial ischemic injury[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1):179-187.

[33] TRAXLER D, DANNENBERG V, ZLABINGER K, et al. Plasma small extracellular vesicle cardiac miRNA expression in patients with ischemic heart failure, randomized to percutaneous intramyocardial treatment of adipose derived stem cells or placebo: subanalysis of the SCIENCE study[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13):10647.

[34] SONG R, ZHANG L. MicroRNAs and therapeutic potentials in acute and chronic cardiac disease[J]. Drug Discov Today, 2024, 29(11):104179.

[35] What will it take to get miRNA therapies to market? [J]. Nat Biotechnol, 2024, 42(11):1623-1624.

[36] KASINA V, WAHANE A, LIU C H, et al. Next-generation poly-L-histidine formulations for miRNA mimic delivery[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2023, 29: 271-283.

[37] HU S, LIANG Y, CHEN J, et al. Mechanisms of hydrogel-based microRNA delivery systems and its application strategies in targeting inflammatory diseases[J]. J Tissue Eng, 2024, 15:20417314241265897.

(收稿日期:2024-12-18 修回日期:2025-05-10)

(上接第 1953 页)

[46] BARBARAWI M, KHEIRI B, ZAYED Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4 (8): 765-776.

[47] ZAPOLSKI T, WYSOKINSKI A. Current views on the interaction between the treatment of osteoporosis and cardiovascular diseases [J]. Wiadomosci lekarskie, 2016, 69(4):665-674.

[48] LONCAR G, CVETINOVIC N, LAINSCAK M, et al. Bone in heart failure[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11(2):381-393.

[49] VERHEYEN N, SCHMID J, KOLESNIK E, et al. Prevalence and prognostic impact of bone disease in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2024, 11(3):1730-1738.

[50] HSU W W Q, ZHANG X W, SING C W, et al. Unveiling unique clinical phenotypes of hip fracture patients and the temporal association with cardiovascular events[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):4353.

[51] OLIVEIRA A, VAZ C. The role of sarcopenia in the risk of osteoporotic hip fracture[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34 (10):1673-1680.

[52] CHALHOUB D, BOUDREAU R, GREENSPAN S, et al. Associations between lean mass, muscle strength and power, and skeletal size, density and strength in older men[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(9):1612-1621.

[53] BOZIC B, LONCAR G, PRODANOVIC N, et al. Parathyroid hormone response to vitamin D insufficiency in elderly males with chronic heart failure[J]. Physiol Res, 2011, 60(Suppl 1):S155-S163.

(收稿日期:2024-12-10 修回日期:2025-04-12)