

## 【综述】

通信作者:林 飞(1972-),女,河南焦作人,博士,副主任中医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治冠状动脉性心脏病;  
E-mail:linfeixixi@aliyun.com。

织、不同发育阶段中,miRNA 的表达水平有显著差异,这是物种间差别最主要的原因。一些 miRNA 表达具有细胞和组织特异性,对 miRNA 的调控功能有重要意义。

**1.2 miRNA 的作用机制** miRNA 基因不编码蛋白质,在进化上具有高度保守性。成熟的 miRNA 与其互补链结合成双螺旋结构,双螺旋结构打开,其中 1 条与 RNA 诱导的基因沉默复合物形成非对称的 RISC 复合物。该复合物能够通过 与靶信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 特异性的碱基互补配对,引起靶 mRNA 降解或者抑制其翻译,从而对基因进行转录后的表达调控<sup>[10]</sup>。miRNA 可以在转录后调控数千个基因的表达。单个 miRNA 能够平行地调控多个靶基因,这些基因在功能上不一定重叠。单个 mRNA 可以包含不同 miRNA 的多个结合位点,从而形成一个复杂的 miRNA-mRNA 相互作用网络,进而发挥生物学作用<sup>[11-12]</sup>。单个 miRNA 通过其多个靶基因来调节多个生物过程和信号通路,形成多靶点、多环节的功能特点,一旦出现失常,将引起疾病的发生<sup>[13]</sup>。

**1.3 miRNA 与 CVD** miRNA 在胚胎发生、增殖、血管生成、凋亡、细胞生长分化和肿瘤发生等多种病理生理过程中起着重要作用,在血管生成、心肌收缩、脂质代谢、能量代谢、炎症反应、氧化应激、斑块形成、心律排列和心肌细胞生长等过程中发挥潜在的作用<sup>[14-15]</sup>。异常的 miRNA 表达可能导致不同的 CVD,如冠状动脉性心脏病、高血压病、心律失常、急性心肌梗死、再狭窄、心脏瓣膜病、肺动脉高压、糖尿病伴血管并发症以及冠状动脉和外周动脉疾病等。HF 被定义为一种临床综合征,冠状动脉性心脏病、高血压、瓣膜性心脏病、心律失常、病毒性感染(如心肌炎、心肌病)等一些 CVD 是 HF 的常见病因<sup>[16-18]</sup>。大量研究报道,循环 miRNA 主要从心脏结构、形态重构和能量代谢重构方面来调节心肌细胞肥大、凋亡及细胞外基质胶原沉积和纤维化,从而参与 HF 的病理过程<sup>[19-21]</sup>。

## 2 miRNA 参与调节心脏结构、形态重构

**2.1 miRNA 与心肌肥大** 心肌肥大是指心肌细胞体积增大、直径增宽或长度增加和肌节数量增多。

有学者在主动脉弓缩窄(coarctation of aorta, TAC)导致的心功能障碍小鼠模型中调控 miR-217 的表达,在体内压力超负荷心肌肥大小鼠模型中调控 miR-20b 的表达,结果发现,miR-217、miR-20b 可通过抑制第 10 号染色体上磷酸酶和张力蛋白同源

缺失基因(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)在心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞中的表达来激活蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)通路,进而增大心肌细胞体积,减弱心肌收缩力,加重心肌肥厚和功能障碍<sup>[19-20]</sup>。miR-1 通过其 3' 未翻译区域内高度保守的靶位点抑制钙调蛋白编码 mRNA 的翻译,通过钙调神经磷酸酶下调钙调蛋白信号(心肌细胞生长和功能的中枢调节因子)的转导,抑制 Mef2a 和 Gata4 (钙依赖性基因表达变化的关键转录因子),调节心肌细胞的生长反应<sup>[21]</sup>。有研究发现,异丙肾上腺素和醛固酮诱发心肌细胞肥大时,miR-23a 表达上调,其表达受钙神经素-激活 T 细胞核因子通路所调节,通过下调肌肉特殊指环蛋白 1 发挥调节心肌细胞肥大的作用<sup>[22]</sup>。PIScr 4 可以竞争性地与 miR-214 结合,使 miR-214 靶基因的表达下调,进而调控 miR-214-Mfn2 轴,促进 Mfn 2 基因表达,减轻心肌细胞肥大<sup>[23]</sup>。

MiR-29 可以直接针对以下 4 个通路因子来抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,调节心肌肥大。(1)糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK 3 $\beta$ ): GSK 3 $\beta$  可降解  $\beta$ -catenin,在小鼠体内,GSK3 $\beta$  被转基因为高活性的 S9A 突变体,可保护心脏免受 TAC 诱导而形成心肌肥厚;(2) CTNNB1 基因:CTNNB1 基因编码的蛋白质能够阻止激活的  $\beta$ -catenin 与转录因子 T 细胞增强因子/淋巴细胞增强因子相互作用,CTNNB1 基因缺乏会导致心脏肥大;(3) HMG 盒转录抑制因子 (HMG-box transcription factor 1, HBP1):HBP1 是 T 细胞增强因子/淋巴细胞增强因子的负调节因子,能够减轻心肌肥大;(4) p120 Catenin:p120 Catenin 是一种骨架蛋白,GLIS2 蛋白与连接素 p120 Catenin 结合后形成被 HBP1 切割的转录抑制因子,同样能抑制心肌肥厚<sup>[24]</sup>。

p53-miR-18-hs $\beta$ 2-IGF-IIR 轴是体外和体内心肌细胞肥大的关键调控途径。在血管紧张素 II (angiotensin- II, Ang- II) 刺激的新生大鼠心肌细胞中,被激活的 p53 基因能够下调 miR-18 的表达,此过程触发了热休克因子 2 (heat shock factor 2, HSF-2) 的表达和胰岛素样生长因子受体 II (insulin-like growth factor receptor, IGF-IIR) 诱导的心肌细胞的肥大<sup>[25]</sup>。Ang- II /miR-154-5p/Arsb 轴是心脏重塑的关键级联,miR-154-5p 的过表达程度与 Ang- II 的诱导程度相似时,miR-154-5p 与芳基硫酸酯酶对应的 mRNA 非翻译区 3' 端相互作用,直接抑制  $\alpha$ -硫酸酶 B 的表达,参与丝裂原活化蛋白激酶 p38/Janus 激酶/信号转导和转录激活因子通路的调控,加速氧化应激和

炎症反应,进而激活心肌肥大的细胞信号<sup>[26]</sup>。

**2.2 miRNA 与心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF)** MF 的重要病理基础是心脏细胞外基质蛋白合成与降解失衡,心脏成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 的过度增殖及其向肌成纤维细胞的转分化可促进  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 的表达,以及胶原的过度合成和分泌。

研究发现,在 TAC 小鼠皮下注射靶向抗 miR-154 的核酸后,可抑制诱导纤维化的胶原Ⅲ、胶原 I 和潜在基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达,使胶原沉积、MMP2 丰度减弱;miR-154 对 Dickkopf 相关蛋白 2 (Dickkopf related protein 2, DKK2) 的靶向性可上调  $\beta$ -catenin 的表达,激活 Wnt 信号通路及 CFs,提高  $\beta$ -catenin、 $\alpha$ -SMA、胶原 I 和胶原Ⅲ的表达水平,增强 CFs 的增殖和迁移能力<sup>[27]</sup>。有研究发现,糖尿病心肌病小鼠心脏内皮细胞中 miR-146a 过度表达,其以白细胞介素-1 相关激酶 1 (interleukin-1 receptor associated kinase 1, IRAK1) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor associated factor 6, TRAF6) 为靶点,通过调节核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 的活性来降低心脏炎症标志物和细胞外基质蛋白水平,从而减轻 MF<sup>[28]</sup>。

Ang-Ⅱ 和转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 可诱导血管生成性级联反应。有研究报道,用  $\alpha$ -组织相容性复合体 2 (actin alpha 2, Acta-2) 启动子构建的转基因小鼠中,Ang-Ⅱ 可显著降低心肌细胞中 miR-1954 的表达,上调  $\alpha$ -SMA 和成纤维细胞特异性蛋白-1 (fibroblast specific protein-1, FSP-1) 的表达<sup>[29]</sup>。心肌特异性过表达 miR-1954 可减弱胶原、TGF- $\beta_1$ 、FSP-1、Acta-2 和结缔组织生长因子等纤维化标志物的表达,加速心脏 CFs 的表型转换。同样,在经 Ang-Ⅱ 诱导处理过的小鼠心肌细胞中,miR-101a/b 的表达受抑制,c-Fos/TGF- $\beta_1$  信号传导通路的信号活动被减弱,心脏 CFs 的增殖被抑制<sup>[30]</sup>。

miR-29 家族可以调控多种 mRNA,编码参与纤维化的蛋白质,包括多种胶原、纤维蛋白和弹性蛋白。在急性梗死心肌附近的心肌组织中,miR-29 的表达水平减低,胶原、纤维蛋白及弹性蛋白含量增多,纤维化反应增强。miR-29 在心脏 CFs 中的过度表达也会降低胶原的产生<sup>[31]</sup>。

**2.3 miRNA 与心肌细胞凋亡** 心肌细胞为非再生细胞,死亡后心肌细胞数量减少,心肌纤维增殖,导致心脏重构,心肌细胞凋亡和自噬是与心脏重构相关的 2 种细胞死亡类型。

miR-223 在人体和大鼠梗死的心肌组织中过表达,靶向沉默聚 ADP-核糖聚合酶-1 (poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1) 可通过 Akt/哺乳动物雷帕霉素 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径保护心肌细胞免受缺氧导致的凋亡和过度自噬<sup>[32]</sup>。miR-199a 可通过靶向 GSK 3 $\beta$ /mTOR 复合物信号通路,来减弱自噬相关基因 5 (autophagy related gene 5, ATG5) 的表达,miR-199a 过表达能够抑制心肌细胞自噬<sup>[33]</sup>。miR-19a-3p/19b-3p 可通过靶向 TGF- $\beta$  受体 II 的 mRNA,抑制 TGF- $\beta$ /Smad2 信号转导,改变 Smad2 和 Smad3 的磷酸化激活方式,进而抑制心脏 CFs 自噬<sup>[34]</sup>。

miR-155 通过细胞因子信号抑制物 1 (suoessor of cytokine signaling 1, SOCS1)/NF- $\kappa$ B 信号途径加速巨噬细胞向 M1 型分化,促进炎症反应,诱导内质网应激,激活 CCAAT 增强子结合蛋白 (CCAAT enhancer binding protein, C/EBP) 和 caspase-12,加速心肌梗死后心肌细胞的凋亡<sup>[35]</sup>。抑制 miR-153 可影响核因子 E2 相关因子/血红素加氧酶-1 信号通路,使神经元免受缺氧/复氧过程诱导的细胞损伤,维持氧化还原状态的动态平衡,防御细胞内氧化应激,减少缺血/再灌注诱导的心肌细胞凋亡<sup>[36]</sup>。miR-23a 靶向 Fox O3a 基因 (forkhead box O3a, Fox O3a) 可调控心肌细胞凋亡,下调 miR-23a 可抑制缺血/再灌注诱导的氧化应激和细胞凋亡;过表达 miR-23a 可减弱磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 信号通路活性,降低 Fox O3a 的磷酸化水平,抑制 B 细胞淋巴瘤-2 基因的表达,减少过氧化氢诱导的细胞凋亡<sup>[37]</sup>。

心源性细胞分泌的外泌体富集了包括 miR-146a、miR-181b 和 miR-126 在内的多种 miRNA,其中 miR-181b 在巨噬细胞极化过程中变化显著,miR-181b 靶向调节蛋白激酶 C $\delta$  (protein kinase C $\delta$ , PKC $\delta$ ),巨噬细胞被 PKC $\delta$  抑制后发生过继转移,该过程对心脏发挥了保护性作用。有研究发现,在梗死心肌巨噬细胞富集区提高 miR-21 的转录水平,能够减少梗死组织内 CD68 阳性的巨噬细胞数量,巨噬细胞的极化状态从促炎性转变为修复性,从而促进心脏微血管生成,减少远端心肌细胞的凋亡,减轻心肌梗死后重塑<sup>[38-40]</sup>。

### 3 miRNA 参与调节心脏能量代谢重构

心肌维持正常泵功能需要的 95% 的能量中 (所需总能量的 95% 由脂肪酸氧化和葡萄糖酵解),60% ~ 90% 来源于游离脂肪酸的氧化生成,10% ~ 40% 来源于葡萄糖酵解。心力衰竭时,心脏发生结构改变的同时伴随着不良的代谢改变,包括心脏能

量代谢底物代谢紊乱和细胞内线粒体损伤。心肌能源供给由以脂肪酸氧化为主转变为以葡萄糖酵解为主即为代谢重构<sup>[41-42]</sup>。

有学者用生物合成的 miR-苹果酸酶 1 (malate dehydrogenase 1, ME1) 处理经过 TAC 手术的大鼠心脏后发现,该大鼠心肌细胞中 ME1 的生成被抑制,心肌细胞中谷胱甘肽的含量增多,乳酸积累量减少,心肌细胞内氧化还原状态改善,葡萄糖氧化效率提高,心肌收缩性增强<sup>[43]</sup>。在压力超负荷小鼠模型中,miR-146a 可靶向调节二氢脂肪酰化琥珀酰转移酶,降低  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合物的靶区亚组分,减弱葡萄糖代谢反应。无论是 miR-146a 的先天性缺失或是后天性被抑制,压力超负荷小鼠的心功能均能维持在正常范围<sup>[44-45]</sup>。

MiR-21-3p 在脂多糖处理的小鼠心脏中可靶向抑制 SH3 结构域蛋白 2,导致心肌细胞内线粒体超微结构损伤<sup>[46]</sup>;miR-181c 可靶向调节细胞色素 C 氧化酶 1 的 mRNA,miR-181c 过度表达可使线粒体复合体 IV 组分失衡,进一步导致线粒体活性氧生成增加,线粒体出现功能紊乱<sup>[47]</sup>;miR-199a 和 miR-214 协同调节过氧化物酶体增殖物激活受体- $\delta$ ,使 HF 小鼠心肌细胞中线粒体的能量代谢从游离脂肪酸代谢向糖酵解方向转变<sup>[48]</sup>;miR-210 可靶向抑制铁硫簇组装蛋白,降低线粒体复合体 I 活性,进而抑制心肌细胞线粒体呼吸,促进过氧化氢诱导的 H9C2 心肌细胞氧化应激过程中细胞能量代谢的转移<sup>[49]</sup>;miR-106 靶向抑制线粒体融合蛋白 2 后,心肌细胞内出现线粒体嵴缺陷、线粒体膜明显去极化、活性氧生成增加,进而诱导心肌细胞代谢改变<sup>[50]</sup>;miR-208a 通过靶向抑制肉碱棕榈酸转移酶 1C 介导的脂肪酸转运,进而降低心肌线粒体脂肪酸  $\beta$  氧化水平<sup>[51]</sup>。

4 展望

miRNA 家族是基因表达调控网络中的重要组成部分,参与多条信号传导通路。目前,miRNA 不仅被用于疾病早期诊断和中长期预后潜在标志物,还被用于各种 CVD 的治疗。随着对 miRNA 在心血管系统中的作用研究的深入,将 miRNA 与心血管疾病的传统危险因素相结合,能够提高对患者危险分层的精准性,甚至进一步开展疾病诊断和治疗的新技术,开发更好的治疗靶点,研发新药物。

参考文献:

[1] DU X, PATEL A, ANDERSON C S, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China and opportunities for improvement; JACC international [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): 3135-3147.

[2] NGUYEN N, CANSECO D C, FENG X, et al. A calcineurin-Hoxb13 axis regulates growth mode of mammalian cardiomyocytes [J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 1-6.

[3] LEI M M. In vivo elongation of thin filaments results in heart failure [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226138.

[4] GONZALEZ A, SCHELBERT E B, DIEZ J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706.

[5] MICHLEWSKI G P, CACERES J F. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis [J]. *RNA*, 2018, 25(1): 068692.

[6] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.

[7] AKMAK H A, DEMIR M. MicroRNA and cardiovascular diseases [J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71.

[8] REMSBURG C, KONRAD K, SAMPILO N F, et al. Analysis of microRNA functions [J]. *Methods Cell Biol*, 2019, 151: 323-334.

[9] HUANG C K, KAFERT-KASTING S, THUM T. Preclinical and clinical development of noncoding RNA therapeutics for cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(5): 663-678.

[10] HUANG Y. The novel regulatory role of incRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 5768-5775.

[11] LIN F, ZHAO G, CHEN Z, et al. CircRNA miRNA association for coronary heart disease [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2527-2536.

[12] 林飞, 赵国安, 陈志刚, 等. 急性心肌梗死 circRNA-miRNA 网络相关性及其可能调控机制分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(11): 851-854.

[13] LU Y, THAVARAJAH T, GU W, et al. Impact of miRNA in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): e159-e170.

[14] ZHOU S S, JIN J P, WANG J Q, et al. miRNA in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1073-1084.

[15] ZHAO G. Significance of non-coding circular RNAs and micro RNAs in the pathogenesis of cardiovascular diseases [J]. *J Med Genet*, 2018, 55(11): 713-720.

[16] NAGY O, BARATH S, UJFALUSI A. The role of microRNAs in congenital heart disease [J]. *EJIFCC*, 2019, 30: 165-178.

[17] BAYES-GENIS A, LANFEAR D E, RONDE M, et al. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1): 67-75.

[18] NIE X, FAN J, LI H, et al. MiR-217 promotes cardiac hypertrophy and dysfunction by targeting PTEN [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 254-266.

[19] ZHANG M, JIANG Y, GUO X, et al. Long non-coding RNA cardiac hypertrophy-associated regulator governs cardiac hypertrophy via regulating miR-20b and the downstream PTEN/AKT pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7685-7698.

[20] IKEDA S, HE A, KONG S W, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and Me2a genes [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2193-2204.

[21] KOPECHEK J A, MCTIERNAN C F, CHEN X, et al. Ultrasound

- and microbubble-targeted delivery of a microRNA inhibitor to the heart suppresses cardiac hypertrophy and preserves cardiac function[J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 7088-7098.
- [22] LV L, LI T, LI X, *et al.* The lncRNA Plscr4 controls cardiac hypertrophy by regulating miR-214[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 387-397.
- [23] SASSI Y, AVRAMOPOULOS P, RAMANUJAM D, *et al.* Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1614.
- [24] HUANG C Y, PAI P Y, KUO C H, *et al.* p53-mediated miR-18 repression activates HSF2 for IGF-1R-dependent myocyte hypertrophy in hypertension-induced heart failure[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2990.
- [25] WANG Q, YU X, DOU L, *et al.* MiR-154-5p functions as an important regulator of angiotensin II-mediated heart remodeling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8768164.
- [26] BERNARDO B C, NGUYEN S S, GAO X M, *et al.* Inhibition of miR-154 protects against cardiac dysfunction and fibrosis in a mouse model of pressure overload[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22442.
- [27] FENG B, CHEN S, GORDON A D, *et al.* MiR-146a mediates inflammatory changes and fibrosis in the heart in diabetes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 105: 70-76.
- [28] CHIASSON V, TAKANO A P C, GULERIA R S, *et al.* Deficiency of microRNA miR-1954 promotes cardiac remodeling and fibrosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e012880.
- [29] PAN Z, SUN X, SHAN H, *et al.* MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor- $\beta_1$  pathway[J]. *Circulation*, 2012, 126(7): 840-850.
- [30] ZHANG Y, WANG J H, ZHANG Y Y, *et al.* Deletion of interleukin-6 alleviated interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy of mice through affecting TGF- $\beta_1$  and miR-29 pathways[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23010.
- [31] 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.
- [32] LI Z, SONG Y, LIU L, *et al.* MiR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1205-1213.
- [33] ZOU M, WANG F, GAO R, *et al.* Autophagy inhibition of hsa-miR-19a-3p/19b-3p by targeting TGF- $\beta$  R II during TGF- $\beta_1$ -induced fibrogenesis in human cardiac fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24747.
- [34] HU J, HUANG C X, RAO P P, *et al.* MicroRNA-155 inhibition attenuates endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction via reducing macrophage inflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857: 172449.
- [35] HOU W, ZHU X, LUI J, *et al.* Inhibition of miR-153 ameliorates ischemia/reperfusion-induced cardiomyocytes apoptosis by regulating Nrf2/HO-1 signaling in rats[J]. *Biomed Eng Online*, 2020, 19(1): 15.
- [36] YANG Q H, YANG M, ZHANG L L, *et al.* The mechanism of miR-23a in regulating myocardial cell apoptosis through targeting FoxO3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5789-5797.
- [37] LAVINE K J, PIN A R, EPELMAN S, *et al.* The macrophage in cardiac homeostasis and disease: JACC macrophage in CVD series (Part 4)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2213-2230.
- [38] COUTO G, GALLET R, CAMBIER L, *et al.* Exosomal microRNA transfer into macrophages mediates cellular postconditioning[J]. *Circulation*, 2017, 136(2): 200-214.
- [39] BEJERANO T, ETZIN S, ELYAGONI S, *et al.* Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5885-5891.
- [40] KUMAR A A, KELLY D P, CHIRINOS J A. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1435-1450.
- [41] ZHOU B, TIANIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3716-3726.
- [42] HEGGERMONT W A, PAPAGEORGIOU A P, QUAEGBEUR A, *et al.* Inhibition of microRNA-146a and overexpression of its target dihydrolipoyl succinyltransferase protect against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction[J]. *Circulation*, 2017, 136(8): 747-761.
- [43] SUN W, ZHAO L, SONG X, *et al.* MicroRNA-210 modulates the cellular energy metabolism shift during H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress by repressing ISCU in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 383-394.
- [44] LAHEY R, CARLEY A N, WANG X, *et al.* Enhanced redox state and efficiency of glucose oxidation with miR based suppression of maladaptive NADPH-dependent malic enzyme 1 expression in hypertrophied hearts[J]. *Circ Res*, 2018, 122(6): 836-845.
- [45] WANG H, BEI Y, SHEN S, *et al.* MiR-21-3p controls sepsis-associated cardiac dysfunction via regulating SORBS2[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 43-53.
- [46] DAS S, KOHR M, DUNKERLY-EYRING B, *et al.* Divergent effects of miR-181 family members on myocardial function through protective cytosolic and detrimental mitochondrial microRNA targets[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e004694.
- [47] AZZOUZI H, LEPTIDIS S, DIRKX E, *et al.* The hypoxia-inducible microRNA cluster miR-199a ~ 214 targets myocardial PPAR $\delta$  and impairs mitochondrial fatty acid oxidation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3): 341-354.
- [48] SUN W, ZHAO L, SONG X, *et al.* MicroRNA-210 modulates the cellular energy metabolism shift during H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress by repressing ISCU in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 383-394.
- [49] GUAN X, WANG L, LIU Z, *et al.* MiR-106a promotes cardiac hypertrophy by targeting mitofusin 2[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 207-217.
- [50] BLUMENSATT M, FAHLUUSCH P, HILGERS R, *et al.* Secretory products from epicardial adipose tissue from patients with type 2 diabetes impair mitochondrial  $\beta$ -oxidation in cardiomyocytes via activation of the cardiac renin-angiotensin system and induction of miR-208a[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(1): 2.