本文引用:刘慧杰,常晓宾,赵卫星. miRNA 与急性心肌梗死研究新进展[J]. 新乡医学院学报,2015,32(5):470-473.

【综述】

miRNA 与急性心肌梗死研究新进展

刘慧杰[1], 常晓宾[2], 赵卫星[3]

(1. 新乡医学院第三附属医院心胸外科,河南 新乡 453003;2. 新乡医学院三全学院病理学教研室,河南 新乡 453003;3. 新乡医学院病理学教研室,河南 新乡 453003)

摘要: miRNA 是真核生物中广泛存在的一种 RNA 分子,参与体内各种各样的生物学过程,包括凋亡、增殖、分化和细胞周期等。目前,研究发现 miRNA 对心脏的发育有着精细调控,在心血管系统的病理生理过程中起着重要作用。本文就近年来与心肌梗死相关的 miRNA 研究进展情况进行综述。

关键词: miRNA;心肌梗死;纤维化

中图分类号: R542.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)05-0470-04

临床上急性心肌梗死的发病率高,预后多不良,已经引起医学界的高度关注。miRNA 是真核生物中广泛存在的一种长度为 21 ~ 23 个核苷酸的 RNA 分子,是由具有发夹结构、长度为 70 ~ 90 个核苷酸的单链 RNA 前体(pre-miRNA)经 Dicer 酶剪切后形成的。成熟的 miRNA 可与其他蛋白质一起组成 RNA 诱导的沉默复合体,通过与靶 mRNA 分子的3′端非编码区域互补匹配,从而促进靶基因的降解或沉默,进而调控相关基因的表达,参与体内各种各样的生物学过程,包括凋亡、增殖、分化和细胞周期等。目前,研究发现 miRNA 对心脏的发育有着精细调控,此外还在心血管系统的病理生理过程中起重要作用。临床上心血管系统疾病的发生、发展过程无不与 miRNA 有着密切的联系,特别是 miRNA 与心肌梗死关系的研究备受人们关注,已成为生命科学领域研究的热点。本文就近年来与心肌梗死相关的 miRNA 研究进展情况进行综述。

1 miRNA-1

miRNA-1 主要表达于骨骼肌和心肌组织中,在心肌形成及发育过程中起重要作用[1]。研究发现,miRNA-1 可通过阻遏 Na^+-Ca^{2+} 离子通道 1 相关基因来保护心肌细胞的功能[2],并且 miRNA-1 还可通过下调 twinfilin-1 的表达抑制心肌细胞肥大[3]。但是另一项研究显示,发生心肌梗死后,过表达的 miRNA-1 可通过增强靶点间隙连接蛋白 43 和钾离子通道亚基 Kir2.1 转录后发生抑制,减慢电传导,促进细胞膜电位去极化,从而诱发心肌梗死后心律失常,并指出 miRNA-1 过表达与 β 肾上腺素能受体-cAMP-蛋白激酶 A 信号通路及血清反应因子相关,可通过 β 受体阻断剂普萘洛尔阻断此通路并抑制血清反应因子的表达,从而下调 miRNA-1,减少心肌梗死后心律失常的发生[4]。因此,miRNA-1 有望成为保护心肌、对抗心肌梗死后心律失常的新治疗靶点。

在大鼠心肌梗死模型中,miRNA-1 在发生心肌梗死后迅速表达,并在梗死后 6 h 达高峰,3 d 后降至基线水平,进一步研究发现,其血液中 miRNA-1 表达水平与心肌梗死患者中获得结果相似且与肌酸激酶同工酶成正相关[5]。在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者全血中 miRNA-1 表达水平明显升高,与心肌肌钙蛋白 I 相关,血浆 miRNA-1 较心肌肌钙蛋白 I 升高更早,并且研究还发现全血中 miRNA-1 在 AMI 后 4 h 至 2 周有较高的敏感性和特异性[6]。因此,全血中 miRNA-1 也可能作为早期诊断 AMI 的生物标志物。

2 miRNA-208

miRNA-208 被称为肌源性 miRNA,高表达于心肌组织中,miRNA-208 家族包括 miRNA-208a 和 miRNA-208b。研究发现 miRNA-208 参与了心肌肥大、心肌纤维化过程,并调节其他心肌基因的表达和功能[7]。在大鼠 AMI 模型中,血浆 miRNA-208a 水平在结扎冠状动脉 1 h 后升高,3 h 达峰值,6 ~ 12 h 后逐渐下降,24 h 后消失,并且在 AMI 患者中,miRNA-208a 具有 90.9% 敏感性和 100.0% 特异性,且在症状出现的最初 4 h 内敏感性更高。miRNA-208a 较 miRNA-1、miRNA-133、miRNA-499 对心肌梗死的诊断更灵敏、更具有特异性[8]。

3 miRNA-133

miRNA-133 表达于平滑肌、骨骼肌和心肌组织中,研究发现 miRNA-133 能够调控血管平滑肌细胞的表型,促进动脉粥样硬化的发生、发展[9]。研究

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.05.027
收稿日期:2014 - 10 - 27
作者简介:刘慧杰(1981 -),女,河南封丘人,学士,主管护师,研究方向:心肌梗死的分子生物学研究。
通信作者:赵卫星(1958 -),男,河南新乡人,学士,教授,研究方向:组织病理学;E-mail:zwx9@xxmu.edu.cn。

证实 miRNA-133 在 AMI 患者中表达升高[10],D′Alessandra 等[11]研究发现,miRNA-133 在 ST 段抬高型心肌梗死的患者血清中明显升高,其中 miRNA-133 在血清中达峰值时间与心肌肌钙蛋白 I 达峰值时间一致。Widera 等[12]研究指出,在急性冠状动脉综合征患者血清中 miRNA-133 水平明显升高,且患者血清中 miRNA-133a 和 miRNA-208b 水平与死亡风险密切相关。但在 AMI 患者心肌细胞中,miRNA-133 过表达可以保护心肌细胞,通过进一步研究发现,miRNA-133 可在 miRNA 和蛋白 2 个水平抑制 caspase-9 的表达,进而防止心肌细胞的凋亡[13],同时 miRNA-133 还能够抑制心肌细胞和成纤维细胞表达结缔组织生长因子,抑制心肌纤维化,从而改善心室肌的纤维化及舒张功能[14-15]。由此可见,miRNA-133 将来可能成为 AMI 诊断和预后的生物标志物,且上调 miRNA-133 表达有可能成为治疗心肌肥厚的重要思路之一。

4　miRNA-21

miRNA-21 是由单个基因编码、在进化上高度保守的 miRNA。miRNA-21 可以在哺乳动物多种组织器官上表达,如心脏、脾脏、小肠等[16],而且 miRNA-21 在多种心血管细胞中高表达,如血管平滑肌细胞[17]、血管内皮细胞[18]、心肌细胞[19]和心脏成纤维细胞[20]等。近年来研究发现,小鼠心肌梗死 24 h 内,心肌梗死区 miRNA-21 的表达明显升高[21]。Cheng 等[22]在小鼠 AMI 模型中发现,miRNA-21 在梗死区域表达量明显下调。但在 AMI 后 6 ~ 24 h,其在梗死小鼠心脏上的交界区明显上调。进一步研究发现在 AMI 后 24 h 内上调 miRNA-21 的表达可以明显缩小心肌梗死面积,并可能通过调控其靶基因程序性细胞死亡因子和其下游分子活化蛋白-1 保护缺血心肌细胞,防止其死亡[21-24]。

心肌纤维化是心肌梗死后心肌缺血再灌注心脏的病理生理改变之一。Roy 等[20]在鼠的心肌缺血再灌注损伤模型研究中发现,心肌缺血再灌注损伤可以诱导心肌细胞 miRNA-21 上调,抑制其靶点抑癌基因磷酸酶基因,诱导成纤维细胞基质金属蛋白酶-2 表达增加,促进心肌纤维化和心肌重构。郭东等[25]研究发现,心肌梗死后上调的 miRNA-21 可以通过调节转化因子-β 信号通路中 Smad7 的表达来促进成纤维细胞的增殖分化,进而调节心肌梗死后的心肌重构。Adam 等[26]研究指出,在小鼠心肌梗死后给予 antagomir-21 抑制 miRNA-21 表达,能够阻止左心房纤维化。并且 Cardin 等[27]研究发现,在大鼠心肌梗死模型中,左心房 miRNA-21 表达上调,导致左心房纤维化,出现心房颤动,而给予 anti-miRNA-21 处理后左心房纤维化及心房颤动发生明显减少,由此可见 miRNA-21 与心肌梗死的关系密切,如何实现 miRNA-21 既保护心肌细胞又减少心肌纤维化可能是将来研究的热点。miRNA-21 目前已成为许多疾病的标志物[28],且与肿瘤的发生相关[29-32]。

5　miRNA-24

研究证实,miRNA-24 在心肌梗死后表达上调,miRNA-24 可通过调控内皮一氧化氮合酶、热休克蛋白 70 以及热休克基因转录因子 1 表达进而减小梗死灶面积[21,33]。研究发现,在小鼠心肌梗死模型中,心肌梗死后 24 h 梗死边缘区 miRNA-24 明显下调,上调 miRNA-24 水平可明显减少梗死边缘区心肌细胞凋亡,减小心肌梗死范围[13,34],并且能抑制心肌细胞在缺血缺氧条件下的凋亡水平,进而改善心肌梗死后心肌功能[35]。随着研究的深入发现,miRNA-24 可通过 Bcl-2、caspase-3、caspase-8、caspase-9 等途径实现对心肌细胞凋亡的调控[36-37],发挥保护心肌细胞的作用。

6　miRNA-92

有研究者在心肌梗死模型中研究发现,miRNA-92 具有抑制血管形成作用,若能够抑制其表达则能够增加血管形成,改善心室功能,减小心肌梗死面积[38]。Wu 等[38]研究发现,miRNA-92a 过表达可以减少抗粥样硬化血流调控性转录因子即锌指样转录因子 2 的表达,促进动脉粥样硬化的发生、发展。王虹等[39]研究发现,在慢性稳定性心绞痛合并糖尿病患者循环血中 miRNA-92a 的表达水平明显升高,促进了心肌梗死的发生、发展。但吴峰等[40]研究发现,miRNA-92b 可通过调控其靶基因血小板源性生长因子-β 对斑马鱼心肌细胞再生发挥重要的作用,通过进一步实验发现,降低 miRNA-92b 的表达水平,可促进斑马鱼心肌细胞的增殖,由此可见 miRNA-92 的表达可能是影响心肌梗死预后的重要因素。

7　miRNA-29

在心肌梗死后纤维化的过程中,van Rooij 等[41]研究发现,miRNA-29 参与了该过程,miRAN-29 在小鼠心肌梗死边缘区的表达水平较正常心肌低 2 倍。进一步实验证实,抑制 miRNA-29 能够诱导胶原纤维蛋白及弹力蛋白表达,从而促进心肌纤维化;当体外转染 miRNA-29 类似物后发现心肌细胞 mRNA 水平明显降低,达到抑制心肌纤维化的目的。Port 等[42]也证实了 miRNA-29 具有调控胶原蛋白表达的功能。

8　miRNA-214

miRNA-214 在小鼠心肌梗死及缺血再灌注损伤的实验模型中对梗死的心肌组织具有一定的保护作用。Aurora 等[43]推测其作用机制可能是 miRNA-

214 在心肌缺血再灌注损伤中,抑制了钠钙交换体 1,影响了 Ca^{2+} 的运输;在敲除 miRNA-214 的小鼠模型中,心肌梗死小鼠的心肌收缩力下降,心肌纤维化和心肌细胞凋亡较对照组更加显著。但另一项研究却表明,在心肌细胞低氧损伤环境下存在 miRNA-214 过表达,抑制 miRNA-214 后,心肌细胞在低氧环境下的增殖抑制明显减轻,凋亡率明显下降[44],而且也有实验证实 miRNA-214 通过抑制血管生长因子从而抑制梗死区血管生成[45]。

9 miRNA-101

miRNA-101 包括 miRNA-101a 和 miRNA-101b 2 个亚型。研究发现,在心肌梗死后梗死周边区域心肌组织内 miRNA-101 表达明显下调,提示可能对心肌梗死组织有保护作用;miRNA-101 在分子水平上能够抑制 c-fos 和转化生长因子-β_1 的表达,减少心脏纤维母细胞和胶原基质的产生,从而阻止心肌纤维化[46]。

10 其他 miRNA

其他 miRNA 还有 miRNA-320、miRNA-499 和 miRNA-126。在心肌梗死组织中过表达的 miRNA-320 能够抑制热休克蛋白 20 的表达,从而诱导了大鼠心肌细胞凋亡,大大增加心肌梗死面积[47]。在心肌梗死组织中也发现 miRNA-499 高表达[48],同样在大鼠和小鼠 AMI 模型中,循环血液中 miRNA-499 水平明显升高[49]。miRNA-499 的这种增高现象可通过上调 CnAα 和 CnAβ 蛋白的表达,激活钙依赖磷酸酶的活性,减少线粒体分裂蛋白在线粒体内的聚集,阻碍线粒体分裂蛋白介导的线粒体裂解,进而发挥抗心肌细胞凋亡作用[50]。Hosoda 等[51]研究表明,miRNA-499 在人类心肌干细胞中的表达,抑制了靶基因 Sox6 和 Rod1 的表达,能够促进心肌梗死后心肌细胞再生,促进心室重构,改善心室功能。

在内皮细胞中的 miRNA-126 是特异性表达的 miRNA 之一[13]。研究者将过表达 miRNA-126 的间充质干细胞注射到小鼠心肌梗死模型中的梗死区域,惊奇地发现梗死后组织内血管的生成明显增加[52]。其机制是 miRNA-126 可通过增加血管内皮生长因子等信号,抑制 Spred-1 表达,进而促进新生血管的形成。van Solingen 等[53]研究也进一步验证了 miRNA-126 对缺血诱导下新生血管形成具有重要的调控作用。

11 展望

miRNA 在心血管疾病领域的研究表明,其在心肌梗死的发生、发展过程中扮演着重要角色[54]。深入研究 miRNA 在心肌梗死过程中的功能,将丰富对心肌梗死的认识,拓宽心肌梗死诊断和治疗的思路与方法,为未来 miRNA 干预治疗心肌梗死提供新的靶点。然而,miRNA 与心血管疾病的发生、发展研究尚处于刚刚起步阶段,研究结果多来源于体外研究、细胞株研究或动物实验,miRNA 在人类心血管疾病中的变化以及许多的环路调控还有待进一步深入研究。

参考文献:

[1] Wang R, Li N, Zhang Y, *et al*. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers of acute myocardial infarction[J]. *Intern Med*, 2011, 50(17): 1789-1795.

[2] Yang B, Lin H, Xiao J, *et al*. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 486-491.

[3] Li Q, Song X W, Zou J, *et al*. Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(14): 2444-2452.

[4] Lu Y, Zhang Y, Shan H, *et al*. MicroRNA-1 downregulation by propranolol in a rat model of myocardial infarction: a new mechanism for ischaemic cardioprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(3): 434-441.

[5] Cheng Y, Tan N, Yang J, *et al*. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(2): 87-95.

[6] 钱宗杰,谢福生. 早期急性心肌梗死患者全血中 microRNA-1 的表达[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(5): 571-574.

[7] Callis T E, Pandya K, Seok H Y, *et al*. microRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2772-2786.

[8] 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[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6): 659-666.

[9] Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, *et al*. microRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch *in vitro* and vascular remodeling *in vivo*[J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 880-893.

[10] Bronze-da-Rocha E. microRNAs expression profiles in cardiovascular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 985408.

[11] D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, *et al*. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22): 2765-2773.

[12] Widera C, Gupta S K, Lorenzen J M, *et al*. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(5): 872-875.

[13] 余华东,余强. 心肌梗死中微小 RNA 的研究进展及临床应用前景[J]. 重庆医学, 2014, 43(19): 2514-2517.

[14] Duisters R F, Tijsen A J, Schroen B, *et al*. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): 170-178.

[15] Matkovich S J, Wang W, Tu Y, *et al*. microRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 166-175.

[16] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al*. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 735-739.

[17] Ji R, Cheng Y, Yue J, *et al*. microRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of microRNA

in vascular neointimal lesion formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(11):1579-1588.

[18] Suarez Y, Fernández-Hernando C, Pober J S, *et al*. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2007, 100(8):1164-1173.

[19] Cheng Y, Ji R, Yue J, *et al*. microRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6):1831-1840.

[20] Roy S, Khanna S, Hussain S R, *et al*. microRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1):21-29.

[21] Yin C, Salloum F N, Kukreja R C. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70[J]. *Circ Res*, 2009, 104(5): 572-575.

[22] Cheng Y, Zhu P, Yang J, *et al*. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3):431-439.

[23] Kukreja R C, Yin C, Salloum F N. microRNAs: new players in cardiac injury and protection[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(4): 558-564.

[24] 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.

[25] 郭东,张闽红,肖清萍,等. microRNA-21 通过促进成纤维细胞的增殖和分化调节心肌梗死后的心脏重塑[J]. 天津医药, 2014, 42(5):447-450.

[26] Adam O, Löhfelm B, Thum T, *et al*. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(5): 278.

[27] Cardin S, Guasch E, Luo X, *et al*. Role for microRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5):1027-1035.

[28] Yin C, Wang X, Kukreja R C. Endogenous microRNAs induced by heat-shock reduce myocardial infarction following ischemia-reperfusion in mice[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(30):4137-4142.

[29] 戴启宇,杨廷桐,于芳芳. 疾病标志物:血清 microRNA 的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2012, 29(6):558-562.

[30] 许晶晶,杨廷桐. microRNA 在非小细胞肺癌血清中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4):726-728.

[31] 王坦,王玉,杨廷桐. microRNA 在肺癌发生发展中的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(6):784-787.

[32] 万冬,杨廷桐,秦玉凤,等. miR-21/PDCD4 环路在卵巢癌中表达情况[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(9):10-13.

[33] Wang L, Qian L. miR-24 regulates intrinsic apoptosis pathway in mouse cardiomyocytes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85389.

[34] 王珏,黄伟聪,郑高承,等. microRNA-24 对心肌梗死后心肌细胞凋亡的调控作用[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(4): 590-596.

[35] Meloni M, Marchetti M, Garner K, *et al*. Local inhibition of microRNA-24 improves reparative angiogenesis and left ventricle remodeling and function in mice with myocardial infarction[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7):1390-1402.

[36] Qian L, van Laake L W, Huang Y, *et al*. miR-24 inhibits apoptosis and represses Bim in mouse cardiomyocytes [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3):549-560.

[37] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, *et al*. microRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice [J]. *Science*, 2009, 324(5935):1710-1713.

[38] Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, *et al*. Flow-dependent regulation of kruppel-like factor 2 is mediated by microRNA-92a[J]. *Circulation*, 2011, 124(5):633-641.

[39] 王虹,林英忠,周莹,等. 慢性稳定性心绞痛合并糖尿病患者循环 microRNA-92a 表达研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(6):26-29.

[40] 吴峰. miR-92b 在斑马鱼心脏再生中的作用和调控机制[D]. 上海:第二军医大学, 2013.

[41] van Rooij E, Sutherland L B, Thatcher J E, *et al*. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35): 13027-13032.

[42] Port J D, Walker L A, Polk J, *et al*. Temporal expression of miRNAs and mRNAs in a mouse model of myocardial infarction[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(19):1087-1095.

[43] Aurora A B, Mahmoud A I, Luo X, *et al*. microRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca^{2+} overload and cell death[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1222-1232.

[44] 王东,魏文平,王芳. microRNA-214 在缺氧所致心肌细胞损伤过程中的作用[J]. 心脏杂志, 2014, 22(4):393-396.

[45] van Mil A, Grundmann S, Goumans M J, *et al*. microRNA-214 inhibits angiogenesis by targeting Quaking and reducing angiogenic growth factor release[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):655-665.

[46] 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-beta1 pathway[J]. *Circulation*, 2012, 126(7):840-850.

[47] Ren X P, Wu J, Wang X, *et al*. microRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20 [J]. *Circulation*, 2009, 119(17): 2357-2366.

[48] Shieh J T, Huang Y, Gilmore J, *et al*. Elevated miR-499 levels blunt the cardiac stress response[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19481.

[49] Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, *et al*. Plasma microRNA-499 as a biomarker of acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(7):1183-1185.

[50] Wang J X, Jiao J Q, Li Q, *et al*. miR-499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin-related protein-1 [J]. *Nat Med*, 2011, 17(1):71-78.

[51] Hosoda T, Zheng H, Cabral-da-Silva M, *et al*. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a mircrine mechanism[J]. *Circulation*, 2011, 123(12):1287-1296.

[52] Huang F, Zhu X, Hu X Q, *et al*. Mesenchymal stem cells modified with miR-126 release angiogenic factors and activate Notch ligand Delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(2):484-492.

[53] van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R, *et al*. Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8A):1577-1585.

[54] 秦玉凤,杨旸,杨廷桐,等. miRNA-21 表达对大鼠心肌梗死交界区 MHC-a mRNA 的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(3):263-265.

(本文编辑:徐刚珍)