

诊断心脏疾病新的标志物——微小 RNA

高 扬 罗 明

【摘要】 微小 RNA 是一种长度约 18~25 个核苷酸的非编码单链 RNA,它对调节生理及病理条件下心肌细胞的增殖、分化及凋亡有重要作用。该文主要介绍其在心脏病中的作用及其作为新的生物标志物用于心脏疾病临床诊断的意义。

【关键词】 微小 RNA;心脏发育;心脏疾病;生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.014

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是非编码 RNA,与多种心脏疾病的发生有重要的关系。目前发现的 miRNA 表达具有组织特异性和时序性,提示其对组织和细胞的功能特异性具有决定作用,它在细胞生长和发育过程中具有多种调节作用,从而影响病理生理及疾病过程。

1 概述

1993 年 Lee 等^[1]首先在线虫中发现了能阶段性调控胚胎后期发育的基因 lin-4,之后许多 miRNA 被相继发现。miRNA 是一类长度约为 18~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA 分子,仅占真核细胞基因组的 1%~2%,却调节 30% 的编码基因^[2]。miRNA 的表达分布具有组织特异性,主要通过与信使靶 RNA(mRNA)的 3'非翻译区结合,抑制翻译过程或者引起靶 mRNA 降解,进而在转录水平影响靶基因表达^[3]。

2 miRNA 与心脏发育及心脏疾病

2.1 miRNA 与心脏发育

心脏是动物胚胎第一个形成的器官,对胚胎发育和生命的维持起重要作用^[4]。目前发现与心脏发育有关的 miRNA 主要是 miR-1 和 miR-133。过表达 miR-1 可使心室细胞较早退出细胞周期,细胞增殖受到抑制,实验小鼠出现薄壁心室和心衰。利用同源重组技术定向剔除 miR-1-2 基因的小鼠 50% 死于室间隔缺损,部分存活的小鼠发生电传导异常,如心率减慢、PR 间期缩短、QRS 波群增宽及与猝死相关的束支传导阻滞,这表明 miR-1 在心脏发育过程中的重要作用^[5]。miR-133 与 miR-1 效应相反,miR-133 抑制分化、促进增殖,过量表达 miR-133 的胚胎虽能够形成心肌组织,但由于这种胚胎

处于高度分化状态,可导致心脏在发育过程中不能环化形成心腔。

也有研究表明 miR-206 可调节成肌分化过程^[6,7],miR-24 能够促进成肌分化标志基因的表达^[8]。这些 miRNA 均可以作为心脏发育过程中的特异性生物标志物。

2.2 miRNA 与心肌肥厚

心肌肥厚是许多心血管疾病和内分泌紊乱共同的病理生理机制^[9]。Carè 等^[10]研究发现,体外过表达 miR-133 可抑制心肌肥大发生,而敲除 miR-133 可促进心肌肥厚发生。Cheng 等^[11]观察发现,缩窄主动脉后小鼠心脏的 miRNA 表达谱发现,升高水平最明显的为 miR-21,在血管紧张素 II 和苯肾上腺素刺激后的乳鼠肥大的心肌细胞中,miR-21 也明显上调,用 miR-21 的反义寡核苷酸可明显抑制血管紧张素 II 和苯肾上腺素引起的心肌肥大,表明 miR-21 在心脏肥大形成过程中发挥作用。然而,也有文献报道 miR-21 对心肌肥大的调节具有与上述相反的作用^[12]。黄颖等^[13]发现,自发性高血压大鼠肥厚的左心室肌组织中 miRNA 的表达有明显改变,提示 miRNA 可能参与自发性高血压左心室肥厚的发生发展。van Rooij 等^[14]发现,心脏肥厚时上调的 miR-195 可以诱发小鼠心脏的病理性增长,最终导致心力衰竭。心脏特异性 miR-208 在心肌肥厚和心肌纤维化过程中起重要作用。但是,有些 miRNA 在肥厚心肌中表达降低,如 miR-133 能够抑制血清应答因子,而血清应答因子可促进细胞不良增殖最终导致心力衰竭^[15]。Chen 等^[16]发现心脏特异性 Dicer 小鼠出生后因发生迅速进展的扩张型心肌病导致心衰而死亡。与小鼠模型的表型相似,扩张型心肌病晚期患者发生心衰的心脏组织中 Dicer 的表达也降低,但在应用左心室辅助装置使心

功能改善后 Dicer 表达增加。这提示 miRNA 与扩张型心肌病以及心衰的形成有密切关系。Corsten 等^[17]发现,在急性心衰的患者 miR-499 表达升高 2 倍。Fukushima 等^[18]发现,血浆 miR-126 与心功能分级呈负相关,可能是一个有用的心衰生物标志物。Tijssen 等^[19]也发现,心衰患者血浆中有 6 个 miRNA 升高,可能成为心衰诊断的生物标志物。

2.3 miRNA 与心律失常

心律失常与心肌细胞离子通道功能异常有关,这种功能异常可能是原发的,也可能继发于某些心脏疾病。心律失常可能与 miRNA 的表达异常相关,miR-1 和 miR-133 对心脏传导系统功能起重要作用^[5,20]。Yang 等^[20]发现,在成年大鼠心室肌细胞中,miR-1 的过表达可通过抑制连接蛋白 43 (Cx43)、Kir2.1 的编码基因,从而减慢电传导和延长复极,促发心律失常。Lu 等^[21]发现,将 miR-1 转染到缺血诱导的大鼠心律失常模型,能增加心律失常的评分和室性心动过速的发生率;而转染 miR-1 反义核苷酸则可明显改善心律失常。Xiao 等^[22]研究发现,将外源性 miR-133 转染至家兔心肌细胞,可导致长 QT 综合征,该效应能够被 miR-133 反义抑制剂所抑制。miR-1 还可促进心脏胚胎干细胞心肌细胞分化过程中的电生理成熟^[23]。这提示 miR-1 和 miR-133 可能作为标志物,用于诊断心律失常。

2.4 miRNA 与心肌梗死

miRNA 可能在急性心肌梗死的病理生理中发挥关键作用^[24,25]。Dong 等^[26]发现,miR-21 在心肌梗死区的表达明显降低,在临界区表达明显增高。通过构建腺病毒载体过表达 miR-21,可显著降低急性心肌梗死后 24 h 的梗死面积。miR-21 表达的上调对心肌梗死具有保护作用。Cheng 等^[27]发现,心肌细胞坏死后释放的 miR-1 在培养基中能稳定存在 24 h;急性心肌梗死的大鼠在发病 6 h 内血浆 miR-1 水平快速增长并达到峰值,miR-1 可能成为一个新的诊断标志物。Adachi 等^[28]的研究证实,miR-499 也是一个心肌特异 miRNA,可能作为另一个生物标志物。

许多心脏疾病的发生发展与 miRNA 异常表达有关,它作为一种生物标记物,检测其表达变化可以用于心脏疾病风险的评价、早期诊断及治疗效果的评价。在人体已经测序并确定的 miRNA 有 700 多种,而编码这些 miRNA 的基因已超过

1000 种^[29]。探索 miRNA 表达与心脏疾病诊断的关系将对临床疾病预测、诊断及预后方面具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854.
- [2] Cheng C, Li LM. Interrupting microRNA activities by combining gene expression with microRNA target prediction[J]. *PLoS One*, 2008, 3(4):el 989.
- [3] Salloum FN, Yin C, Kukreja RC. Role of microRNAs in cardiac preconditioning[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56(6):581-588.
- [4] 魏 聪,胡 兵,申 镠. MicroRNAs 在心脏发育和疾病中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(3): 611-615.
- [5] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2 [J]. *Cell*, 2007, 129(2): 303-317.
- [6] Anderson C, Catoe H, Werner R. MIR-206 regulates connexin43 expression during skeletal muscle development [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34 (20) : 5863-5871.
- [7] Kim HK, Lee YS, Sivaprasad U, et al. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation[J]. *J Cell Biol*, 2006, 174 (5) : 677-687.
- [8] Sun Q, Zhang Y, Yang G, et al. Transforming growth factor-beta-regulated miR-24 promotes skeletal muscle differentiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36 (8) : 2690-2699.
- [9] Zhang C. MicroRNAs: role in cardiovascular biology and disease [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2008, 114(14): 699-706.
- [10] Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy[J]. *Nat Med*, 2007, 13(5):613-618.
- [11] 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.
- [12] Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE, et al. Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42 (6) : 1137-1141.
- [13] 黄 颖,伍伟锋. 自发性高血压大鼠肥厚左室心肌组织中微小 RNA 差异表达[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(1):81-84.
- [14] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of Stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48): 18255-18260.
- [15] Parlakian A, Charvet C, Escoubet B, et al. Temporally controlled onset of dilated cardiomyopathy through disruption of the SRF gene in adult heart[J]. *Circulation*, 2005, 112(19): 2930-2939.

和抗脂蛋白氧化作用,能降低氧化脂蛋白对细胞的毒性,可能有防治动脉粥样硬化的作用^[6]。丹参可降低动脉粥样硬化兔血清 TG 水平,而对 TC、LDL-C 和 HDL-C 无影响^[7]。本研究发现,丹参多酚酸盐能够降低 ApoE^{-/-}小鼠血清 TC 和 LDL-C。丹参多酚酸盐可能通过降低血清 TC 和 LDL-C 水平来发挥防治动脉粥样硬化的作用。另外,丹参多酚酸盐对小鼠和兔血脂成分的不同影响,可能与动物种属和动物的不同病理生理状态有关。

参 考 文 献

- [1] Choy PC, Siow YL, Mymin D, et al. Lipids and atherosclerosis [J]. *Biochem Cell Biol*, 2004, 82(1): 212-224.
 - [2] 袁恒杰. 丹参素药理作用研究新进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(5): 604-606.
 - [3] 叶 勇. 丹参有效成分分离的研究进展[J]. *药品评价*, 2005, 2(2): 146-148, 118.
 - [4] 杜冠华, 张均田. 丹参水溶性有效成分——丹酚酸研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2000, 20(5): 394-398.
 - [5] 王 洁, 张均田. 总丹酚酸抗脑缺血与抗血栓的关系[J]. *中国药理学通报*, 1999, 15(3): 237-239.
 - [6] 颜 平, 罗心平, 施海明, 等. 丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(16): 2092-2094.
 - [7] Zhao L, Gaudry L, Dunkley S, et al. Modulation of platelet and leucocyte function by a Chinese herbal formulation as compared with conventional antiplatelet agents[J]. *Platelets*, 2008, 19(1): 24-31.
- (收稿: 2011-08-31 修回: 2011-09-19)
(本文编辑: 丁媛媛)
-
- (上接第 108 页)
- [16] Chen JF, Murchison EP, Tang R, et al. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2111-2116.
 - [17] 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.
 - [18] Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure[J]. *Circ J*, 2011, 75(2): 336-340.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] Lu YJ, 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.
 - [22] Xiao J, Luo X, Lin H, et al. MicroRNA miR-133 represses HERG K⁺ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17): 12363-12367.
 - [23] Fu JD, Rushing SN, Lieu DK, et al. Distinct Roles of MicroRNA-1 and -499 in ventricular specification and functional maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27417.
 - [24] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, 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.
 - [25] Yin C, Wang X, Kukreja RC. Endogenous microRNAs induced by Heat-shock reduce myocardial infarction following ischemia-reperfusion in mice [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(30): 4137-4142.
 - [26] Dong SM, Cheng YH, 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.
 - [27] 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.
 - [28] 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.
 - [29] Kukreja RC, Yin C, Salloum FN. MicroRNAs, new players in cardiac injury and protection[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(4): 558-564.
- (收稿: 2011-10-25 修回: 2011-12-19)
(本文编辑: 丁媛媛)