

非编码 RNA 与心房颤动结构重构的关系

邹轶伦 孙党辉 李悦

【摘要】 心房结构重构是心房颤动(房颤)发生和赖以维持的关键环节。微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA 等非编码 RNA 在促进房颤心房结构重构中发挥重要作用。深入分析非编码 RNA 促进心房结构重构、导致房颤发生的病理生理机制具有重要临床意义,并可为寻找房颤防治新靶点提供理论依据。

【关键词】 心房颤动;非编码 RNA;结构重构;微小 RNA;长链非编码 RNA;环状 RNA

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.009

心房颤动(房颤)时炎症反应、氧化应激和血管紧张素 II (Ang II) 等可促使心房发生重构,包括电重构、结构重构及神经重构,而心房重构可增加房颤的易感性及房颤持续时间,导致恶性循环。心房结构重构被认为是房颤发生和赖以维持的关键环节,主要病理表现为心肌细胞退行性变、自噬和凋亡、细胞器损伤、炎症细胞浸润、心肌断裂及胶原沉积等。结构重构能够导致心房肌电活动紊乱,促进多重折返形成,导致房颤发生。同时,结构重构能改变缝隙连接蛋白的水平及分布,导致心房收缩不协调,进一步促进房颤发生发展。

人类基因组绝大多数基因通过中心法则转录成 RNA,但仅有 1%~2% 能够翻译出蛋白质,称为编码 RNA,不能编码蛋白质的 RNA 称为非编码 RNA,主要包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNA)以及小核 RNA(snRNA)、小核仁 RNA(snoRNA)和小干扰 RNA(siRNA)等。非编码 RNA 在房颤结构重构中发挥重要调控作用,本文介绍非编码 RNA 对房颤心房结构重构的调节作用和分子机制,及其在房颤防治中的应用前景。

1 miRNA 在房颤结构重构中的作用

miRNA 是长度为 19~23 个核苷酸的单链非编码 RNA,其通过与目标 mRNA 3' 端非翻译区(3'-UTR)互补结合,调节靶标 mRNA 的降解和翻

译,指导 RNA 诱导沉默复合体调节靶基因表达,介导转录后基因调控,在细胞生长、增殖、分化和代谢等多种生理过程中发挥重要作用。房颤心房重构的发生与多种 miRNA 密切相关。

1.1 miRNA 与心肌纤维化

1.1.1 miR-10a 动物研究显示,miR-10a 过表达可促进房颤大鼠心房组织和体外成纤维细胞(CF)中 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和转化生长因子(TGF)- β 1 蛋白的表达,抑制 Smad7 蛋白表达,促进 CF 增殖,延长房颤持续时间,miR-10a 特异性拮抗剂可抑制上述效应。此外,给予 TGF- β 1 可逆转 miR-10a 下调对心脏纤维化的抑制作用。生物信息学分析和荧光素酶检测结果表明,miR-10a 可直接与原癌基因 *Bcl-6* 的 3'-UTR 结合,而 *Bcl-6* 表达与 TGF- β 1 表达呈负相关。上述结果表明,miR-10a 可能通过直接作用于靶基因 *Bcl-6*,激活 TGF- β 1/Smads 信号途径,促进心脏纤维化^[1]。

1.1.2 miR-17 Zhang 等^[2]在 TGF- β 1 诱导的 CF 中发现 miR-17 表达水平升高,伴有 CF 增殖和胶原蛋白分泌增加,miR-17 可负向调节 Smad7 mRNA 和蛋白水平,沉默 miR-17 或过表达 Smad7 均可抑制 TGF- β 1 诱导的 CF 增殖和胶原蛋白分泌。白藜芦醇可通过降低 CF 细胞中 miR-17,促进 Smad7 表达,从而抑制 TGF- β 1 诱导的 CF 增殖和胶原蛋白分泌,改善 CF 纤维化。

1.1.3 miR-323a-3p AngII 可诱导大鼠 CF 中 miR-323a-3p 上调,使 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、基质金属蛋白酶(MMP)2 和 MMP9 的 mRNA 表达水平增

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院研究生培养基地(邹轶伦),心内科(孙党辉,李悦)

通信作者:李悦,E-mail:ly99ly@vip.163.com

加,而 miR-323a-3p 下调则可抑制大鼠 CF 增殖、胶原蛋白产生及 TGF- β 蛋白表达。荧光素酶实验证实组织金属蛋白酶抑制因子 3 (TIMP3) 是 miR-323a-3p 的靶标,而 TIMP3 可负向调控 TGF- β 表达,从而抑制 CF 增殖和 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的分泌。该研究提示,miR-323a-3p 可通过 TIMP3/TGF- β 途径促进心脏纤维化,抑制 miR-323a-3p 可能成为治疗心脏纤维化治疗的潜在靶标^[3]。

1.1.4 miR-425 和 miR-744 AngII 处理 CF 可下调 miR-425 和 miR-744,使 I 型胶原蛋白和 α -SMA 过度表达,促进心肌纤维化,而 miR-425 或 miR-744 过表达可显著逆转上述作用。双荧光素酶测定和免疫印迹均证实 TGF- β 1 是 miR-425 和 miR-744 的直接靶标。miR-425 和 miR-744 可通过抑制 TGF- β 1 表达抑制心肌纤维化^[4]。

1.2 miRNA 与心房纤维化

1.2.1 miR-21 miR-21 在心脏纤维化中发挥重要作用,其促纤维化作用主要与抑制软脂酰化磷蛋白 1 (Spry1) 有关。房颤患者心房肌 miR-21 表达上调,抑制下游 Spry1 蛋白表达,引起胶原合成增加,导致心房纤维化。动物研究也发现,上调心房 CF 中 miR-21,可激活促丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路,抑制 Spry1 蛋白表达,从而促进心房重构和纤维化。miR-21 特异性拮抗剂能够显著抑制 MAPK/ERK 信号通路,减轻心房纤维化^[5]。miR-21 还可通过降低肿瘤抑制细胞黏附分子 1 (CADM1) 表达,促进转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化,通过 CADM1/STAT3 通路促进炎症反应相关的心房纤维化^[6]。在心包炎和房颤大鼠模型中给予 miR-21 特异性拮抗剂可抑制 STAT3 磷酸化、纤维化相关基因表达并降低房颤易感性。此外,快速心房起搏家兔的心房肌可使 miR-21 表达上调,miR-21 通过 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制 Smad7 表达,促进 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白沉积,引起心肌纤维化,导致房颤发生^[7]。miR-21 还可通过抑制磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 基因,促进磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 表达,增加心房间质胶原含量,促进心房结构重构。多西环素可通过抑制 miR-21 和 PI3K 表达,减轻慢性间歇缺氧诱导的心房肌纤维化,提示多西环素可能通过 miR-21/PI3K/PTEN 信号通路抑制房颤的心房纤维化^[8]。上述研究证实,miR-21 可通过多种途径参与心房纤维化,抑制 miR-21 相

关信号通路,可逆转结构重构,减少房颤发生发展。

1.2.2 miR-27b 活化素受体样激酶 5 (ALK5) 是 TGF- β 1-I 型受体 (TGF- β RI),当与上游 TGF- β 1 特异性结合时,Smad2/Smad3 发生磷酸化并进入细胞核,诱导促纤维化基因转录,该过程是 AngII 介导的心脏重构和纤维化的重要环节。与对照组相比,AngII 诱导组小鼠心房肌细胞 miR-27b 表达呈时间依赖性降低。miR-27b 过表达可显著抑制 I 型胶原蛋白 α 1 (COL1A1) 和 III 型胶原蛋白 α 1 (COL3A1) 的沉积以及纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 和 α -SMA 的表达,从而减轻 AngII 诱导的心房纤维化。双荧光素酶分析证实 miR-27b 与 ALK5 mRNA 的 3'-UTR 存在保守的结合位点,miR-27b 可直接抑制 ALK5 的活性与表达。miR-27b 通过与 ALK5 mRNA 的 3'-UTR 结合,负向调控 ALK5/Smad-2/3 信号通路,改善房颤纤维化和房颤发展^[9]。miR-27b-3p 过表达可降低房颤的发生率和持续时间,减轻心房纤维化,增加心房连接蛋白 (CX)43 表达,并降低 I 型胶原蛋白、 α -SMA、III 型胶原蛋白、TGF- β 1、Wnt 家族成员 3a (Wnt3a) 及 p- β -连环蛋白的表达。荧光素酶活性测定结果表明,Wnt3a 是 miR-27b-3p 的靶标。上述研究表明,miR-27b-3p 通过靶向调节 Wnt3a 及 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,增加 CX43 表达,减弱心房纤维化^[10]。

1.2.3 miRNA-29b I、III 型胶原蛋白是构成心肌胶原的主要成分,胶原纤维的数量及分布改变可促进纤维化发生。miRNA-29b 可靶向调控 COL1A1 和 COL3A1 等胶原纤维蛋白,引起细胞外基质沉积。与健康人相比,房颤患者和充血性心力衰竭合并房颤患者血浆 miRNA-29b 水平显著降低 (分别减少 54% 和 84%)^[11]。在小鼠模型中通过腺病毒沉默 miRNA-29b 可显著增加心房肌 COL1A1 表达和胶原含量,提示 miRNA-29b 表达下调可减少对 COL1A1 和 COL3A1 的转录抑制,增加心房组织胶原含量,促进心房纤维化,增加房颤易感性。

1.2.4 miR-30a 和 miR-30c 在快速起搏的房颤兔模型中,心房组织中 miR-30a 减少伴有转录因子 Snail1、骨膜素表达水平升高和组织纤维化加重,体外实验显示 miR-30a 过表达可抑制大鼠心脏 CF 中 Snail1、骨膜素表达,而骨膜素表达水平与纤维化程度呈正相关。双荧光素酶实验证实 miR-30a 可通过与 Snail1 mRNA 的 3'UTR 结合在 CF 中负向调节 Snail1 表达。因此,推测 miR-30a 和 Snail1 可能是治疗房颤所致心肌纤维化的潜在靶标,但 Snail1

调节骨膜素的机制尚待进一步证实。Xu 等^[12]发现,miR-30c 在腹主动脉缩窄(AAC)大鼠模型和 TGF- β 1 诱导的 CF 中显著下调。体外实验证实,miR-30c 过表达可靶向抑制 TGF- β 1-II 型受体(TGF- β -R II)表达,从而抑制 CF 增殖、分化、迁移和胶原蛋白产生,而下调 miR-30c 则效果相反。经腺病毒介导将 miR-30c 转移到大鼠下腔静脉中,可减轻 AAC 后左房纤维化,提示 miR-30c 可能是心房纤维化的潜在治疗靶标。

1.2.5 miR-133 和 miR-590 结缔组织生长因子(CTGF)是细胞外基质合成的促进因子,在多种器官组织纤维化过程中发挥重要作用。miR-133 通过与 CTGF mRNA 的 3'-UTR 直接作用,抑制 CTGF 产生。敲减心肌细胞和 CF 中 miR-133,可促进 CTGF 表达;给予 miR-133 激动剂则起到相反作用^[13]。在房颤犬模型中,心房肌 miR-133 表达显著降低,而胶原蛋白含量和纤维化水平增加^[14]。由此可见,miR-133 通过负向调控 CTGF 表达逆转房颤相关的心肌纤维化。此外,在快速心房起搏诱导的房颤犬模型中,尼古丁可使快速起搏犬的房颤易感性提高 8~15 倍,并刺激心房产生大量胶原,促进心房纤维化,这可能与尼古丁抑制 miR-133 和 miR-590 表达、促进 TGF- β 1 和 TGF- β -R II 表达有关,而过表达 miR-133 或 miR-590 均可抑制尼古丁的上述效应。将 miR-133 或 miR-590 转染至体外培养的心房 CF,可见 miR-133 或 miR-590 上调能降低 TGF- β 1 和 TGF- β -R II 蛋白水平及心房胶原含量。因此,miR-133/miR-590 能够抑制房颤犬模型中尼古丁诱导的心房纤维化,改善房颤结构重构^[15]。

1.2.6 miR-146b-5p 组织金属蛋白酶抑制因子 4(TIMP4)可抑制 MMP-9,参与细胞外基质降解和纤维化形成。Wang 等^[16]发现,在房颤患者心房组织中,miR-146b-5p、MMP-9 和胶原含量增加,而 TIMP4 下调。荧光素酶实验证实,TIMP-4 是 miR-146b-5p 的直接靶标,而 CF 中转染 miR-146b-5p 可降低 TIMP4 并增加胶原含量。

2 lncRNA 在房颤结构重构中的作用

lncRNA 是长度>200 核苷酸的非编码 RNA,lncRNA 在心力衰竭、心肌肥厚和房颤等多种心血管疾病中起着重要作用。

2.1 lncRNA 与心肌纤维化

2.1.1 lncRNA-生长停滞特异性转录子 5(GAS5) ALK5 为 TGF- β -RI,抑制 ALK5 表达可拮抗心

肌纤维化过程。Lu 等^[17]研究显示,房颤患者右心耳组织 ALK5 表达上调而 GAS5 显著降低。体外实验证实,GAS5 过表达可抑制 ALK5 表达和心肌细胞生长;敲除 GAS5 后,ALK5 表达明显升高并伴有心肌细胞增殖活跃,进一步分子机制实验证实 GAS5 能够直接调控 ALK5。GAS5 通过靶向作用于 ALK5 抑制心肌细胞增殖,逆转心肌纤维变性,诱导重构。

2.1.2 lncRNA-NRON 巨噬细胞在不同信号因子刺激下,分化为经典激活型(M1)或替代激活型(M2)。M1 型巨噬细胞主要发挥促炎作用,而 M2 型巨噬细胞发挥组织损伤修复作用,两者可相互转化。调节 M1/M2 转化平衡,可减少心肌重构并改善心功能。活化 T 细胞核因子 3(NFATc3)是一种敏感的转录因子,可与细胞核中白细胞介素(IL)-12 的启动子结合,促进 IL-12 转录。IL-12 可促进 M2 型巨噬细胞极化为 M1 型,引起心肌纤维化。Sun 等^[18]采用活化 T 细胞核因子的非编码 RNA 阻遏物 NRON 和 IL-12 过表达载体共转染的 Ang II 诱导的小鼠心房 CF,将巨噬细胞与 CF 共同培养,发现 NRON 可通过抑制 NFATc3 活性,减少 IL-12 转录和表达,以此促进 M2 向 M1 转化,抑制胶原生成,减轻 Ang II 所致纤维化。而 IL-12 过表达可拮抗 NRON 上述作用。NRON 通过调节巨噬细胞 M1/M2 极化抑制心肌纤维化,有望成为房颤治疗的新靶点。

2.1.3 lncRNA-PCAT1 房颤患者心房组织中前列腺癌相关转录物 1(PCAT1)、TGF- β 1 表达明显上调,敲除 PCAT1 可显著抑制 CF 增殖及 TGF- β 1 表达。PCAT1 可通过调控 TGF- β 1 表达,诱导 CF 增殖活化,促进心房重构^[19]。

2.2 lncRNA 与心房成纤维化

2.2.1 lncRNA-PVT1 房颤患者左房组织中变性浆细胞瘤异位 1(PVT1)的表达随心功能分级增加而逐渐升高,并与 Spry1、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白升高呈正相关,与 miR-128-3p 降低呈负相关。PVT1 过表达可显著抑制 miR-128-3p,上调 Ang II 诱导的 I、II 型胶原蛋白及 TGF- β 1/Smad 信号相关蛋白的表达,而敲除 PVT1 则可拮抗上述作用。双荧光素酶实验证实 miR-128-3p 与 PVT1 及 Sp1 mRNA 均存在作用位点。PVT1 可通过海绵作用抑制 miR-128-3p 表达,并通过 miR-128-3p/SP1/TGF- β 1/Smad 轴促进心房纤维化^[20]。

2.2.2 lncRNA-MIAT 在房颤大鼠模型心房组织和外周血白细胞中,心肌梗死相关转录本(MIAT)表达显著增加,而 miR-133a-3p 表达显著减少。敲除 MIAT 可上调 miR-133a-3p 表达,抑制 I 型胶原蛋白、II 型胶原蛋白、CTGF 和 TGF- β 1 等纤维化相关基因表达,增加房颤有效不应期,减少房颤持续时间以及心肌细胞凋亡,减轻房颤诱发的心房纤维化。而 miR-133a-3p 拮抗剂可逆转上述作用。双荧光素酶实验证实 miR-133a-3p 受 MIAT 直接调控。MIAT 靶向调控 miR-133a-3p,使其表达下调,从而减轻房颤和房颤诱发的心肌纤维化^[21]。

3 circRNA

circRNA 是通过前体 mRNA 反向剪接下游 3 个剪接位点和上游 5 个剪接位点形成的具有环形结构、长度约为 100 个碱基的非编码 RNA。circRNA 在进化过程中高度保守,能够与其他非编码 RNA 特别是 miRNA,通过海绵效应或竞争性结合内源 RNA 调节基因表达,参与 miRNA 介导的转录后调节。circRNA 在房颤发病过程中发挥重要作用。

3.1 circRNA-1099 等

miRNA-29b 表达下调可促进 COL1A1 和 COL3A1 的 mRNA 转录,增加心房胶原含量,导致心房纤维化。Hu 等^[22]发现,miR-29b-1/2 与 24 种表达下调的 circRNA(如 circRNA-1099、circRNA-11017 及 circRNA-11040 等)相互作用,直接或间接参与房颤结构重构。

3.2 circRNA-002085

circRNA 相关竞争性内源 RNA(ceRNA)网络分析显示,非瓣膜性持续性房颤患者左心耳中 circRNA-002085 显著上调,生物信息学分析显示 circRNA-002085 与 miR-21 存在相互作用^[23]。如前所述,miR-21 可通过多种途径促进心肌纤维化,但 circRNA-002085 与 miR-21 间的作用机制尚未阐明。

3.3 circRNA-000203

miR-26b-5p 过表达可抑制心脏 CF 中 I 型胶原 α 2(COL1A2)、COL3A1、CTGF 和 α -SMA 的表达。而 circRNA-000203 在 AngII 诱导的小鼠心脏 CF 中显著上调。circRNA-000203 过表达可增加小鼠 CF 中 COL1A2、COL3A1 和 α -SMA 的表达。双荧光素酶检测表明,miR-26b-5p 可与 COL1A2 和 CTGF 的

3'UTR 靶向结合,而 circ-000203 可阻断上述作用。circRNA-000203 通过抑制 miR-26b-5p 促进心肌纤维化^[24]。

3.4 circRNA-010567

circRNA-010567 在 Ang II 诱导小鼠心脏 CF 中显著上调。生物信息学及双荧光素酶实验证实,miR-141 与 circRNA-010567 及 TGF- β 1 均存在作用位点。沉默 circRNA-010567 可上调 miR-141 并抑制 TGF- β 1 及纤维化相关蛋白(I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白和 α -SMA)的表达,提示 circRNA-010567/miR-141/TGF- β 1 轴在心肌纤维化中发挥重要作用^[25]。

4 展望

非编码 RNA 在房颤发生发展过程中发挥重要作用,其由于稳定性和易获得性成为房颤诊断的潜在生物标志物。随着研究不断深入,非编码 RNA 在房颤发生发展中的作用机制将被进一步揭示,并有可能为房颤的预防及个体化治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Li PF, He RH, Shi SB, et al. Modulation of miR-10a-mediated TGF- β 1/Smads signaling affects atrial fibrillation-induced cardiac fibrosis and cardiac fibroblast proliferation [J]. Biosci Rep, 2019, 39(2):BSR20181931.
- [2] Zhang Y, Lu Y, Ong'achwa MJ, et al. Resveratrol inhibits the TGF- β 1-induced proliferation of cardiac fibroblasts and collagen secretion by downregulating miR-17 in rat [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:8730593.
- [3] Zhang J, Lang Y, Guo L, et al. MicroRNA-323a-3p promotes pressure overload-induced cardiac fibrosis by targeting TIMP3 [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(6): 2176-2187.
- [4] Wang L, Liu J, Xu B, et al. Reduced exosome miR-425 and miR-744 in the plasma represents the progression of fibrosis and heart failure [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(11): 626-633.
- [5] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts [J]. Nature, 2008, 456(7224): 980-984.
- [6] Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1):88.
- [7] He X, Zhang K, Gao X, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit [J]. Heart Vessels, 2016, 31(10):1696-1708.
- [8] Zhang K, Zhao L, Ma Z, et al. Doxycycline attenuates atrial remodeling by interfering with microRNA-21 and downstream phosphatase and tensin homolog (PTEN)/phosphoinositide

- 3-kinase (PI3K) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24;5580-5587.
- [9] Wang Y, Cai H, Li HM, et al. Atrial overexpression of microRNA-27b attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation by targeting ALK5 [J]. *Hum Cell*, 2018, 31(3);251-260.
- [10] Lv X, Li J, Hu Y, et al. Overexpression of miR-27b-3p targeting Wnt3a regulates the signaling pathway of Wnt/ β -catenin and attenuates atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019;5703764.
- [11] Dawson K, Wakili R, Ord? g B, et al. MicroRNA29: a mechanistic contributor and potential biomarker in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2013, 127(14);1466-1475.
- [12] Xu J, Wu H, Chen S, et al. MicroRNA-30c suppresses the pro-fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF- β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β R II [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6);3045-3057.
- [13] Duisters RF, Tijssen AJ, 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.
- [14] Xu GJ, Gan TY, Tang BP, et al. Changes in microRNAs expression are involved in age-related atrial structural remodeling and atrial fibrillation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(8);1458-1463.
- [15] Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3);465-472.
- [16] Wang J, Wang Y, Han J, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in the left atrium of patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation; role of miR-146b-5p in atrial fibrosis [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(5);1018-1026.
- [17] Lu J, Xu FQ, Guo JJ, et al. Long noncoding RNA GAS5 attenuates cardiac fibroblast proliferation in atrial fibrillation via repressing ALK5 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17);7605-7610.
- [18] Sun F, Guo Z, Zhang C, et al. LncRNA NRON alleviates atrial fibrosis through suppression of M1 macrophages activated by atrial myocytes [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11);BSR20192215.
- [19] Chen Q, Feng C, Liu Y, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 promotes cardiac fibroblast proliferation via upregulating TGF- β 1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(16);8247.
- [20] Cao F, Li Z, Wm D, et al. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF- β 1-Smad axis in atrial fibrillation [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1);7.
- [21] Yao L, Zhou B, You L, et al. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4);2605-2617.
- [22] Hu M, Wei X, Li M, et al. Circular RNA expression profiles of persistent atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease [J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(1);2-10.
- [23] Zhang Y, Ke X, Liu J, et al. Characterization of circRNA-associated ceRNA networks in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1);638-650.
- [24] Tang CM, Zhang M, Huang L, et al. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2017, 7;40342.
- [25] Zhou B, Yu JW. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF- β 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(4);769-775.

(收稿;2020-03-17 修回;2020-10-28)

(本文编辑:胡晓静)