

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.012

心房颤动与 miRNA

曹鹏

【摘要】 心房颤动（房颤）的发生、发展机制复杂，除心脏解剖结构外，心脏结构重构、电重构、自主神经系统调节以及钙离子（Ca²⁺）运转异常均可引起局灶异位放电而引发房颤，或通过一个折返机制触发折返性房颤发生并持续也是导致房颤的重要机制。深入研究发现微RNA（miR）调控信使RNA可以改变有关路径、离子通道蛋白、转运蛋白等的合成和降解，进而影响离子流导致Ca²⁺运转异常、心脏电重构；影响成纤维细胞导致组织纤维化，引起心脏结构性重构，最终引发房颤。心脏的发育、细胞增殖、引起房颤的折返机制的基质形成等都与miR相关，miR有望成为诊断房颤新的生物标志物和上游治疗的新靶点。

【关键词】 心房颤动；微核糖核酸；重构；纤维化

Atrial fibrillation and miRNA Cao Peng. Department of Cardiology, Tianjin Hexi Hospital, Tianjin 300202, China

Corresponding author, Cao Peng, E-mail: caop@163.com

【Abstract】 The mechanism underlying atrial fibrillation (AF) is not completely understood due to its complexity. In addition to anatomical structure of the heart, structural remodeling, electrical remodeling, autonomic nervous system regulation, and calcium ion (Ca²⁺) malfunctioning can also cause focal ectopic discharges and trigger AF. Moreover, triggering the incidence and persistence of reentrant AF through a reentry maintenance mechanism is also an important mechanism leading to AF. Further studies have found that the synthesis and degradation of related pathways, ion channel proteins and transporters can be changed through the role of microRNA (miR) in regulating messenger RNA. It not only affects the ionic current, leading to abnormal Ca²⁺ transport and cardiac electrical remodeling, but also influences fibroblasts, resulting in tissue fibrosis and structural remodeling, and eventually inducing the incidence and maintenance of AF. Cardiac development, cardiomyocyte proliferation and substrate formation due to reentry mechanism causing AF were correlated with miR. MiR would become a novel biomarker for diagnosis of AF and a novel target for upstream treatment.

【Key words】 Atrial fibrillation; MicroRNA; Remodeling; Fibrosis

心房颤动（房颤）是临床上最常见的心律失常，人口老龄化是新发房颤最重要的危险因素和房颤患者数量增加的重要原因。2010年美国房颤患病人数为270万~610万，预计到2030年房颤患病数将上升至1210万。而欧盟55岁以上成人中房颤的患病数在2010年为880万，到2060年将达到1790万^[1]。房颤可分为首次发现的房颤、阵发性房颤、持续性房颤、长期持续性房颤及永久性房颤^[2]。目前房颤的诊断是以症状评估和间歇性心律监测为基础，对许多“无症状”的患者可能造成漏诊或误诊。此外，对于经过治疗的房颤患者是否存在复发风险，尚缺乏有效的预测指标。有研究利用心电图P波离散度来预测房颤的发生及筛查高危人群^[3]。还有许多从分子生物学方面探讨寻找对房颤的诊断和（或）预后有价值的生物

标志物，其中比较有影响和发展前途的是微RNA（miR）。下面对房颤发生的机制和miR，以及两者之间关系的研究进展做一阐述。

一、房颤的发生发展机制

1. 与心房及周边的解剖特点相关

心房及周边的解剖特点：①右心房由上及下腔静脉、界嵴、冠状窦、卵圆窝、三尖瓣环等不同组织结构构成，心电传导存在着部位依从性；左心房连接肺静脉开口，两个心房各附有心耳，这些部位的心肌细胞在某些特定条件下会产生快速且密集电信号，并在不同部位组织中的传导速度各不相同，因此容易发生折返和产生碎裂波；②心房肌比心室肌更容易缺血而导致细胞纤维化，肌壁薄厚不均而使传导速度不均一；③心房肌细

胞内分布大量的植物神经末梢, 在外界因素的影响下产生异常的兴奋点; ④心房肌细胞之间的侧连接比较多, 其肌电活动和电信号传导存在各向异性, 容易产生多个异位起搏点而诱发房颤。

2. 房颤的病理生理学

当心脏因各种原因受损后, 心脏会发生电重构、结构重构、自主神经系统调节和钙离子 (Ca^{2+}) 运转异常, 可引起局灶异位放电而引发房颤或通过一个折返机制触发折返性房颤发生并持续。

2.1 结构重构

结构重构的特征是心房扩大和组织纤维化。在某些功能条件下, 心房的大小是持续折返引发房颤的关键因素, 尽管左心房持续扩张, 但如果降低心房纤维化, 房颤的进展将被抑制。虽然心力衰竭的血流动力学恢复后左心房扩张得以逆转, 但房颤的持续进展与持续的心房纤维化保持一致, 心肌纤维化引起局部传导紊乱而致房颤的发生。

2.2 电重构

电重构是由控制心房电生理特性的离子通道、离子泵和交换器等通过心房重构而发生变化的过程。电重构可以改变连接蛋白的表达、功能或定位, 改变细胞间的电偶联, 由此发生缓慢和 (或) 异质性传导而促进折返性房颤的发生并使房颤维持下去。

2.3 自主神经系统

自主神经系统控制调节心房生物电, 有助于房颤的启动和维持。肾上腺素能的激活增加了 L 型 Ca^{2+} 流、2 型兰尼碱受体开放的概率, 也增加了由 Ca^{2+} / 钙调素依赖的蛋白激酶 II ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaMK II}$) 和蛋白激酶 A 途径磷酸化的肌质网的 Ca^{2+} 载荷, 因而增加了延迟后除极 (DAD) 的风险, 并且肾上腺素能的激活在因各种重构诱导的、形成异位电活动所致的房颤中可能发挥关键作用。房颤相关性重构导致自主神经的过度支配, 并促进脆弱的房颤底物形成^[4]。

2.4 Ca^{2+} 运转异常

房颤最明显直接的结果就是诱发 DAD 相关的自发性心房异位活动。长期持续房颤的患者发生致心律失常的 DAD/ 触发活动的风险增加^[5]。有证据表明, 快速的心房速率可能导致 Ca^{2+} 沉默。儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速相关的心房 Ca^{2+} 运转异常通过抑制钠离子流降低心房传导速度。计算模型也表明, 阈值以下的 DAD 可以通过降低钠离子流导致局部传导减慢和 (或) 阻滞^[4]。最终,

Ca^{2+} 依赖的信号可以促进心房电重构和结构重构。因此, 除局灶性异位电活动外, Ca^{2+} 运转异常也有助于促折返的底物形成, 以维持房颤。

二、miR 概述

1. miR 的概念

miR 是一类由内源基因编码经剪切衍化形成的长度为 20~25 nt (核苷酸)、具有调控功能的非编码单链 RNA, 通常与信使 RNA (mRNA) 的 3'-非翻译区 (3'UTR) 结合, 从而抑制 mRNA 的翻译过程或促进 mRNA 的降解, 在调控基因表达、细胞周期、生物体发育时序等方面起重要作用。一个 miR 可以调控数个基因, 也可以数个 miR 调控一个基因, miR 调控了 30% 的编码蛋白的基因, 因此被预测参与了几乎所有细胞的活动过程。

2. miR 的形成和作用机制

细胞核中的每个基因被 RNA 聚合酶 II 转录并形成发夹环结构的初级转录物 (pri-miR), 再被 DGCR8 因子识别与 Drosha 酶结合, 被切割成更小的约 70 nt 的 miR 前体 (pre-miR)。Pre-miR 在 Exportin 5 转运蛋白的作用下由细胞核内被输送到细胞质中, 被 Dicer 酶识别作用后形成一个短双链的 miR, 且在 AGO2 蛋白共同作用下解开双链, 留下的一条导链在 AGO2 等蛋白作用下形成一个 RNA 诱导的沉默复合体, 此时的导链即为成熟 miR。miR 与靶基因上的 mRNA 序列完全互补时, 则直接剪切、降解靶 mRNA; 不完全互补时, 则抑制靶 mRNA 的翻译功能; 这两种情况都会阻碍基因靶 mRNA 的翻译, 使基因沉默或者表达减少, 从而抑制蛋白质的合成。

3. miR 在临床研究中的意义

由于各个组织部位基因不同, 而 miR 具有组织特异性, 不同组织中表达谱也各不相同, 因此, 检测与某个部位组织相关的 miR 的表达, 可以了解该组织是否正常或者生长发育是否出现迟缓、增殖和凋亡等, 病变的程度与分期, 以及治疗后的恢复程度。另外, 通过人为干预 (促进或抑制) miR 的表达使其调控靶基因, 从而达到治疗目的。

三、miR 与心脏的关系及作用

1. miR 与心脏的发育和心肌细胞增殖

Nkx2.5-Cre 大鼠被特异性地删除了 Dicer 酶, 因而影响大鼠心脏早期发育, 导致其胚胎第 12.5 日因心力衰竭 (心衰) 而夭折。目前发现影响骨

骨骼肌、心肌细胞发育的 miR 有 miR-1b、miR-1d、miR-133、miR-143、miR-206 和 miR-208，而 miR-1、miR-133 在大鼠和人类心脏发育过程中起着关键的协调作用。细胞周期的多个阳性调控因子是心肌细胞中富集的 miR 抑制增殖的靶点，细胞周期的负调控因子则是 miR 促进心肌细胞增殖的靶点，如 miR-1、miR-99/100、miR-128 和 miR-499 等^[6]。

2. miR 与心脏重构

参与心电重构的 miR 有 miR-1、miR-26、miR-208a、miR-328 和 miR-499。它们的靶基因是编码的离子通道蛋白、连接蛋白或参与钙信号转导的蛋白质，其导致转导减慢或动作电位持续时间缩短易发生折返，这些是房颤病理生理学的标志。参与心脏结构重塑的 miR 有 miR-21、miR-26、miR-29b、miR-30、miR-133 和 miR-590 等。这些 miR 调控了编码蛋白的基因，而这些蛋白参与细胞外基质 (ECM) 转换和促纤维化或抗纤维化信号级联，作为折返的解剖底物导致心房纤维化。

3. miR 在房颤中的作用

与房颤有关的循环 miR 水平升高的有 miR-9、miR-152、miR-374a、miR-454 和 miR-664。更常见的是房颤中的 miR 水平偏低，如 miR-99b、miR-150 和 miR-328。在 12 项对照病例研究中，心肌的 miR 上调的 209 种中出现在 3 项以上研究中的有 miR-15b、miR-21、miR-24、miR-30a、miR-142-3p、miR-146b、miR-208b、miR-223 和 miR-499；下调的 105 种中出现在 3 项以上研究中的有 miR-125b、miR-143 和 miR-145；而存在上、下调的 miR 有 miR-21、miR-24、miR-30a、miR-125b 和 miR-145，这可能与组织来源不同有一定的关系^[7]。

Cardin 等 (2012 年) 认为 miR-21 与心肌纤维化密切相关，当 miR-21 被敲除后明显抑制了房颤过程和心肌梗死后房颤的诱导率，并抑制了心房纤维化，表明 miR-21 是房颤底物的重要信号分子，并指向 miR-21 是作为预防房颤的分子层面干预的潜在靶点。虽然系统的抗 miR-21 管理可能抵抗心衰诱导的心房结构重构和左心室功能损害而起保护作用，但也有其不利的一面，例如，缺血预处理和预防腹主动脉瘤扩张需要 miR-21 的抗凋亡作用^[8]。也有研究提出了相反的结论，miR-21 水平升高可明显降低房颤风险，提示与房颤相关的分子机制可能存在差异^[9]。

miR-21 在成纤维细胞中的高表达，说明与心肌纤维化加重有关，但不限于房颤。miR-21 对纤维

化的潜在作用有几种机制，最受关注的是 miR-21 对侧支发芽因子同源物 1 (SPRY1, RTK 信号拮抗剂) 的抑制作用。Sprouty-1 抑制促纤维化的细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路。在瓣膜性房颤患者和心肌缺血大鼠中，SPRY1 的下调与 miR-21 的上调相关^[10]。拮抗剂 -21 对小鼠或基于锁核酸的抗 miR-21 对大鼠活体的抑制，抑制了心肌纤维化的进展和房颤。

可是，在心力衰竭领域研究中，关于 miR-21 在纤维化中的作用也有不同的报道。Thum 等^[11] 的研究表明，在胸主动脉收缩反应中，通过拮抗剂的注射来抑制 miR-21 可以保护小鼠抗心肌纤维化和减轻心功能障碍。另外，Patrick 等^[12] 的研究认为，miR-21 的基因缺失或微小的基于锁核酸的抗 miR 的抑制在各种应激反应中都没有改变心脏纤维化的结果，如胸主动脉收缩反应和心肌梗死。不同的结果可来自抗 miR-21 和拮抗剂 -21 化学成分不同的效力以及用于不同的研究^[13]。

此外，也有 miR-21 和信号转导和转录激活器 3 (STAT3) 与细胞黏附分子 1 (CADM1) 在心肌纤维化中的作用以及有关它们之间潜在的相互作用的研究。miR-21 和 STAT3 蛋白在活化的成纤维细胞和纤维化组织中增多，转化生长因子- β 1 通过 STAT3 诱导成纤维细胞的活化和增殖^[14]。而 CADM1 在心肌纤维化组织和成纤维细胞中的表达明显降低。CADM1 可抑制 STAT3 活性并控制成纤维细胞增殖，使 miR-21 的表达减少。因此，CADM1/STAT3 信号通路在心肌纤维化发展中起重要作用，而 miR-21 和 STAT3 信号通路可相互调节。miR-21 模拟物促进了 STAT3 信号通路的过表达，并降低了 CADM1 的表达；用拮抗剂 -21 敲掉心房 miR-21 抑制了慢性心肌梗死后大鼠的心房纤维化并延缓了房颤的进一步升级，miR-21 可能是心肌纤维化中直接抑制 CADM1 表达的较好替代指标。因此，考虑 STAT3 和 miR-21 在与房颤相关的纤维化过程中两者之间可能形成一个反馈，并通过心脏手术激活而促进房颤^[15]。此外，miR-21 的沉默能抑制 α -平滑肌肌动蛋白的表达。越来越多的研究提示，miR-21 与多种紊乱有关，在心脏纤维化过程中及房颤患者的心房组织和血浆中 miR-21 的表达也增加。

四、miR 的临床应用前景

在不同的心脏疾病状态，在心肌中和循环中

检出不同的 miR-S 类型及簇, 有利于将来对房颤进行早期预判、诊断和鉴别诊断。Liu 等^[16]对冷冻消融术后患者房颤复发的研究显示, 房颤者左心房血中 miR-21、IL-18 的水平均高于外周静脉血, 非阵发性房颤者高于阵发性房颤者, 房颤复发者高于无复发者, 这可能为房颤的诊断提供新的生物标志物。Cao 等^[17]的研究揭示房颤患者有 20 种差异表达 miR (DEMIs) 被辨别出, 其中 7 种上调、13 种下调, 有 2307 种差异表达 mRNAs (DEMs) 被发现, 在 DEMIs/DEMs 相互作用网络中, 相互作用最多的是上调的 miR-193-b 和下调的 miR-16, 它们分别对 72 和 65 种靶 DEMs 有相互作用, 而在 20 种 DEMIs 中有 4 种 miR (miR-490-3p、miR-630、miR-146b-5p 和 miR-367) 对区分房颤患者和健康人群有潜在的价值。另有研究对比 90 例房颤患者射频消融前后 3 个月与 90 名健康受试者的研究显示, 射频可能通过逆转 miR 调节离子通道蛋白的变化而产生影响, 特别是对于外向 K 电流通道如 *I_{kur}*、*I_{kr}* 和 *I_{ks}*。这可能在房颤的电重塑中起主要作用。其中 miR-1266 可能是一种抗心律失常相关的 miR, 也是未来房颤干预的靶点^[18]。

五、结 语

虽然房颤的机制是复杂的, 随着医学科技不断的进步和人们不断地探索研究, 现已经从结构变化向分子生物学更精准地转化, 调控 mRNA 的 miR 被越来越多地被发现, 它们参与多种病理生理途径, 其相互作用也逐渐地被发现和论证, 作为早期诊断房颤的新的生物标志物有潜在的价值, 为从上游进行早干预及治疗提供一种新的途径。

参 考 文 献

- [1] Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, 139 (10): e56-e528.
- [2] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (21): e1-e76.
- [3] 曹鹏, 曹圣宇. 心电图 P 波离散度与 P 波最大时限的平行和系列试验诊断对阵发性心房颤动的预测意义. *中国慢性病预防与控制*, 2021, 29 (8): 604-606.
- [4] Liu M B, de Lange E, Garfinkel A, et al. Delayed afterdepolarizations generate both triggers and a vulnerable substrate promoting reentry in cardiac tissue. *Heart Rhythm*, 2015, 12 (10): 2115-2124.
- [5] Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^+-Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2012, 125 (17): 2059-2070.
- [6] Ouyang Z, Wei K. miRNA in cardiac development and regeneration. *Cell Regen*, 2021, 10 (1): 14.
- [7] van den Berg N W E, Kawasaki M, Berger W R, et al. MicroRNAs in atrial fibrillation: from expression signatures to functional implications. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31 (3): 345-365.
- [8] 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. *Circ Res*, 2009, 104 (5): 572-575.
- [9] Galenko O, Jacobs V, Knight S, et al. The role of microRNAs in the development, regulation, and treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 55 (3): 297-305.
- [10] Zhang K, Ma Z, Wang W, et al. Beneficial effects of tolvaptan on atrial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36 (6): e12466.
- [11] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*, 2008, 456 (7224): 980-984.
- [12] Patrick D M, Montgomery R L, Qi X, et al. Stress-dependent cardiac remodeling occurs in the absence of microRNA-21 in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120 (11): 3912-3916.
- [13] Tijssen A J, Pinto Y M, Creemers E E. Non-cardiomyocyte microRNAs in heart failure. *Cardiovasc Res*, 2012, 93 (4): 573-582.
- [14] He X, Zhang K, Gao X, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit. *Heart Vessels*, 2016, 31 (10): 1696-1708.
- [15] Huang Z, Chen X J, Qian C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3/microRNA-21 feedback loop contributes to atrial fibrillation by promoting atrial fibrosis in a rat sterile pericarditis model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9 (7): e003396.
- [16] Liu Y, Luo D, Liu E, et al. MiRNA21 and IL-18 levels in left atrial blood in patients with atrial fibrillation undergoing cryoablation and their predictive value for recurrence of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2022, 64 (1): 111-120.
- [17] Cao Y, Cui L. Identifying the key microRNAs implicated in atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*, 2021, 25 (6): 429-436.
- [18] Yue Y N, Li B, Xu G Y, et al. Treating atrial fibrillation with radiofrequency ablation to reverse changes in microRNAs regulating the ion-channel proteins. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122 (6): 396-404.

(收稿日期: 2022-06-23)

(本文编辑: 杨江瑜)