

# miRNA 在心脏代谢性疾病研究进展及治疗方向

陈 露 姜海燕

内蒙古自治区人民医院 内蒙古自治区呼和浩特市 010000

**摘 要:** 心脏代谢性疾病是导致人类死亡率增高的重要因素之一, 肥胖的成年人中有一多半是有代谢综合征的, 基础代谢障碍会直接影响细胞摄取 ATP, 从而影响细胞代谢。miRNA 是单链非编码 RNA, 通过直接或间接影响糖代谢和脂质代谢产生或转运 ATP, 从而促进或延缓心肌细胞的凋亡。各种 miRNA 亚型调控信使 RNA 的翻译直接影响心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压及糖尿病性心肌病等病理生理机制。目前, 研究发现了多种基因靶点, 下调或上调 miRNA 的亚型, 改变基因的表现遗传, 从而精准治疗心脏代谢性疾病成为可能, 因此分子靶向治疗和诊断心血管疾病具有潜在的应用价值。

**关键字:** 心脏代谢性疾病; miRNA; 靶向治疗; 基因表达

## Research progress and therapeutic directions of miRNA in cardiometabolic diseases

Lu Chen, Haiyan Jiang

Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital Inner Mongolia 010017

**Abstract:** Metabolic heart diseases are one of the leading causes of increased mortality in humans. More than half of obese adults have metabolic syndrome, and basal metabolic dysfunction directly affects cellular ATP uptake, thereby influencing cellular metabolism. miRNA, a single-stranded non-coding RNA, promotes or delays cardiomyocyte apoptosis by directly or indirectly affecting glucose and lipid metabolism, resulting in the production or transport of ATP. Various subtypes of miRNA regulate the translation of messenger RNA, directly impacting the pathophysiology of heart failure, atherosclerosis, hypertension, and diabetic cardiomyopathy. Currently, multiple gene targets have been identified, and downregulation or upregulation of miRNA subtypes can alter gene epigenetics, making precise treatment of metabolic heart diseases possible. Therefore, molecular targeted therapy and diagnosis of cardiovascular diseases hold significant potential value.

**Keywords:** Cardiometabolic diseases, miRNA, targeted therapy, gene expression

### 一、心脏代谢的基本分子机制

心脏代谢性疾病是一些疾病的合并症, 主要包括心力衰竭、冠状动脉疾病、糖尿病以及肾功能衰竭等, 这些都是导致人类死亡率升高的重要因素。脂肪细胞功能障碍是心脏代谢性疾病的因素之一, 其中脂肪细胞的肥大被认为是主要原因, 脂肪细胞肥大后会促进组织氧化代谢增加, 从而引发代谢综合征。<sup>[1]</sup> 健康肥胖的成年人中有一多半是有代谢综合征的, 未来可能有更多的人患心血管疾病。<sup>[2]</sup> 新的研究表明, 动脉粥样硬化和心脏代谢性疾病风险增加的另一个指标是异位脂肪沉积, 它是指增值沉积增加相关的肝和心外膜脂肪-17, 内脏脂肪和异位脂肪作为 2 型糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病的新兴危险因素的证据。<sup>[3]</sup>

miRNA 是 18-23 个核苷酸组成的单链非编码 RNA, 主要调控转录后基因的表达, 与靶基因 3-非编码区 (UTP) 互补来抑制和/或诱导 miRNA 降解。miRNA 参与细胞分化、增值及死亡等生物进程, 一个核苷酸序列确定的 miRNA 可以靶向多个靶基因, 一个靶 miRNA 也可以和多个 miRNA 序列

结合, 若 miRNA 与靶序列结合失调, 会导致细胞增殖缓慢甚至凋亡。线粒体中也存在着 miRNA, 叫做线粒体 miRNA, 在心血管系统生理和病理条件下调节线粒体功能和能量代谢, 促进或抑制血管的生成。<sup>[4]</sup> 一种双链 RNA 结合蛋白——DGCR8 与 Digegeorge 结合将原始 miRNAs 加工成 pre-miRNA 后, 在 RAN-GTP 的作用下, pre-miRNAs 通过 XPO5 从细胞核进入细胞质中, 在 Dicer-I 的催化下产生一个大约 22 个核苷酸序列的成熟的双链 miRNA, 诱导 RNA 诱导沉默复合体(RISC), 这个复合体也被称为 miRISC II, 用于含有 Argonaute 蛋白作为主要效应成分的 miRNA, miRNA::mRNA 靶序列之间的部分互补性导致翻译抑制, 这种互补性导致通过 Argonaute 蛋白的核酸内切酶活性降解靶 miRNA。<sup>[5]</sup>

### 二、miRNA 与基础代谢产物之间的关系

GLUT4 (葡萄糖转运体)、KLF15、硒蛋白和 IGF-1 (胰岛素样生长因子-1) 是近年来研究发现的调控心肌细胞对葡萄糖摄取的枢纽, GLUT4 的 mRNA 的 3'端 UTP 有与 miRNA

特异性结合位点 miR-17、miR-20b、miR-93、miR-105、miR-106b、miR-150 和 miR291a 的, miR-133 和 miR-223-3p 直接抑制葡萄糖转运体的表达, 而溶质载体家族 2 成员 4 (Slc2a4) 的 3' 末端 UTP 通过与 miR-150 结合去间接抑制 GLUT4 的表达, 从而破坏胰岛素抵抗(IR)心肌细胞的葡萄糖摄取和消耗。过表达的 miR-223 在不影响 GLUT1 的情况下, 会上调 GLUT4 的表达, 增加 PI3K 独立葡萄糖摄取。下调 miR-1 和 miR-133a 通过增加胰岛素样生长因子(IGF-1)和 Akt 信号通路的活性, 增加 GLUT4 表达, 促进 GLUT4 转位介质 Akt 底物 160kd (AS160)的磷酸化, 促进葡萄糖通过 GLUT4 转运。<sup>[6-8]</sup>

靶基因 CD36 作为 miRNA 影响脂质代谢的枢纽, 它的信使 RNA 的 3' 末端核苷酸序列 UTR 有多个和 miRNA 结合的位点 miR-130a、miR-134、mi-141、miR-16、miR-199a、miR-363、miR-15b、miR-22 等。<sup>[9]</sup>线粒体脂肪酸的调控需要 miR-33a 和 miR-33b 控制自己的基因: 肉碱 o-辛酰转移酶 (CROT)、肉碱棕榈酰转移酶 1A (CPT1A)、羧基酰基辅酶 a-脱氢酶(HADHB)和必需的脂质代谢调节因子 amp 激活的蛋白激酶(AMPK  $\alpha$  1)。右心衰时, miR-197 和 miR-146b 上调会抑制脂肪酸氧化基因表达, 如 Cpt1b 和 Fabp4a。miR-30c 通过降低活性氧的产生、葡萄糖消耗和脂质沉积, 保护糖尿病性心肌病心脏细胞的凋亡和心力衰竭。<sup>[10, 11]</sup>

### 三、miRNA 直接影响心脏代谢性疾病

microRNA-132-3p (miR-132)临床研究显示了参与心肌细胞生长、自噬、钙触发、钙释放和收缩性的信号通路, 会下调了抗肥大、促自噬转录因子 Fork head box O3 (FOXO3) 的表达, 也抑制了参与细胞内钙触发、钙释放和收缩性的基因的表达, 例如导致心脏重构的肌浆/内质网 Ca<sup>2+</sup> ATPase 2A (SERCA2A); 心肌组织中 miR-132 的过度激活导致进行性不良心脏重构, 从而导致心衰。此项研究表明 CDR132L 对不良的心脏重构有很强作用, 左室射血分数(LVEF)有剂量依赖性的改善, 脑钠肽氨基末端片段浓度降低。<sup>[12]</sup> miR-181c 参与了射血分数保留的心力衰竭患者的运动适应过程, 我们通过构建 miRNA-基因相互作用网络并进行基因集富集分析, 确定了 273 个靶基因和 5 个信号通路在低反应者中富集。在射血分数保留的心力衰竭患者中, 循环 miR-181c 是运动训练反应的标志。高 miR-181c 水平有助于在培训前识别低反应者, 所以 miRNAs 可以区分运动低反应者和运动高反应者。

[13]

循环 miR-21 诊断亚临床糖尿病性心脏病 (DCM) 的效率优于糖化血红蛋白。循环 miR-21 结合糖尿病持续时间、糖化血红蛋白和血脂在 DCM 诊断中具有最大的曲线面积。miR-21 不仅与舒张功能障碍密切相关, 而舒张功能障碍是 DCM 的最早标志还可通过改善线粒体的生物生成和减少细胞凋亡来阻止高糖诱导的细胞损伤, 提示 miR-21 可能是 DCM 的诊断和治疗靶点。<sup>[14]</sup> 糖尿病心脏的一个离散特征是由于细胞外基质或心肌细胞增加引起的心肌组织异常增厚或增大, miR-133 在心肌组织中大量表达, 其功能是调节心脏不同的病理生理和生理途径, 包括糖尿病患者心脏肥厚和高血糖诱导心脏肥厚。<sup>[15]</sup>胰岛素样生长因子-1 和糖皮质激素调节激酶 1 可能是 miR-133a 的靶点, 因为它们可能参与了心肌肥厚的过程。<sup>[16]</sup>

在非 ST 段抬高性急性冠脉综合征中, miR3135b 在慢性心力衰竭中低表达, 并增加 GRACE 风险评分, 而 miR-28-3p 与心血管疾病无已知关联循环还尚未明确。<sup>[17]</sup> miRNA-146a 可能通过调控 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达参与颈动脉粥样硬化的发生发展, IL-6 和 TNF- $\alpha$  可能是颈动脉粥样硬化的潜在生物标志物。<sup>[18]</sup>

miR-146a 在哺乳动物中大量表达, 是免疫激活过程中诱导的第一个 miRNA, 被认为是先天免疫反应的显性负调控因子, 体外循环体 miR-146a 能够调节受体细胞的抗病毒反应, 是病毒感染发展的关键因素。糖尿病、肥胖和高血压中 miR-146 的下调可能会促进细胞因子的过度产生, 缺乏限制组织炎症损伤的反馈机制, 从而导致严重的 COVID-19。<sup>[19]</sup>

高血压是由几个基因表达调控的, 这些基因对患者的健康可能有或大或小的影响。miRNAs 与 ACE2 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导已经揭示了对高血压和心血管系统的最大保护作用, 研究表明 miRNA-126 会在脑出血和维持血管内皮调节中下调, 当 miRNA -181a 与肾素基因的 3'UTR 结合时, mRNA 的表达会减少。<sup>[20]</sup>不同类型的高血压与 miRNA 表达失调有关, 高血压患者中 miRNA let-7e 的表达水平比正常血压患者上调 3.23 倍。<sup>[21]</sup>

### 四、利用有针对性治疗方法的 miRNA 治疗心血管疾病

因此, 预防心血管病的发生和发展仍然是人类面临的一个重大难题, 通过健康教育去劝导患者尽量少吸烟、食用低胆固醇食物、规律用药控制高血压等, 从而减少致病危险因素。目前急性冠脉综合征最有效的治疗方法仍是缺血再灌注

治疗,然而心肌中预防性转染心脏保护基因来模拟缺血性心脏调节,在缺血-再灌注期间保护心脏远比早期机械再灌注治疗更能显著提高急性梗死患者的生存期。<sup>[22]</sup>20年前,在家兔和大鼠的研究中首次发现了心脏基因预处理的影响中发现短暂的条件反射性缺血会触发心脏的保护基因组反应,转录因子 ZAC1 基因被预处理和后处理都下调,因此, ZAC1 可能是一个的基因沉默靶点。<sup>[23-26]</sup>针对预处理和后处理引起的 microRNA 表达变化方向进行了系统的比较,心肌细胞能够识别出保护性胰岛素受体底物、microRNA 靶标以及这些靶标的特异性模拟物或拮抗物,这些靶标可能具有预处理和后处理类似的心脏保护作用。将这些称为“保护性 miRNA”并模拟 microRNA 125b,已经被识别并验证为一种强大的心脏细胞保护剂。未来将通过调节参与心脏保护信号转导的基因模拟内源性心脏保护,为重现内源性心脏保护提供了更好的转译到临床环境的可能性,成为治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病。<sup>[27]</sup>胆固醇积累与炎症活化之间的相互作用意味着巨噬细胞泡沫细胞的靶向治疗最终会减少血管壁炎症,从而减轻动脉粥样硬化病变负担,而 miRNA 抑制剂和模拟物的发展使我们对 miRNA 及其在健康和疾病中的靶标的了解迅速增长。<sup>[28]</sup>miRNAs 是在通过剪接过程中基因表达的负调控,以及聚焦某些 miRNAs 的翻译抑制,在细胞表型的表征中发挥作用,尽管研究已经证明了 miRNAs 在血压调节中的功能,但新的治疗、诊断和临床策略的动脉高血压的治疗仍需进一步探索。<sup>[20]</sup>最近,miR-34a 被认为是心血管纤维化、功能障碍和相关心血管疾病的重要调节因子,并且在 miR-34a、心血管纤维化和 Smad4/TGF- $\beta$ 1 信号转导之间有一个关键的联系,miR34a 已被阐明在多种心脏生物学途径中发挥关键作用,包括凋亡、炎症、自噬、衰老和纤维化,最终导致心功能障碍,所以靶向 miR-34a 在心血管疾病中的治疗是非常有潜力的。<sup>[29]</sup>

### 参考文献:

- [1] SANTOS D, CARVALHO E. Adipose-related microRNAs as modulators of the cardiovascular system: the role of epicardial adipose tissue [J]. *J Physiol*, 2022, 600(5): 1171-87.
- [2] MONGRAW-CHAFFIN M, FOSTER M C, ANDERSON C A M, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(17): 1857-65.
- [3] NEELAND I J, ROSS R, DESPRÉS J P, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(9): 715-25.
- [4] SONG R, HU X Q, ZHANG L. Mitochondrial MiRNA in Cardiovascular Function and Disease [J]. *Cells*, 2019, 8(12).
- [5] KALAYINIA S, ARJMAND F, MALEKI M, et al. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2021, 50: 107296.
- [6] ESTEVES J V, ENGUITA F J, MACHADO U F. MicroRNAs-Mediated Regulation of Skeletal Muscle GLUT4 Expression and Translocation in Insulin Resistance [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 7267910.
- [7] JU J, XIAO D, SHEN N, et al. miR-150 regulates glucose utilization through targeting GLUT4 in insulin-resistant cardiomyocytes [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(10): 1111-9.
- [8] LU H, BUCHAN R J, COOK S A. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(3): 410-20.
- [9] ZHOU H, ZHANG J, EYERS F, et al. Identification of the microRNA networks contributing to macrophage differentiation and function [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 28806-20.
- [10] SOH J, IQBAL J, QUEIROZ J, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion [J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 892-900.
- [11] YIN Z, ZHAO Y, HE M, et al. MiR-30c/PGC-1  $\beta$  protects against diabetic cardiomyopathy via PPAR  $\alpha$  [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 7.
- [12] TÄUBEL J, HAUKE W, RUMP S, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 178-88.
- [13] GEVAERT A B, WITVROUWEN I, VAN CRAENENBROECK A H, et al. miR-181c level predicts response to exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an analysis of the OptimEx-Clin trial [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(15): 1722-33.
- [14] TAO L, HUANG X, XU M, et al. Value of

circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110944.

[15] AHMED U, KHALIQ S, AHMAD H U, et al. Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy and Role of miRNA [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2021, 31(1): 79-92.

[16] FENG B, CHEN S, GEORGE B, et al. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(1): 40-9.

[17] WANG A, KWEE L C, GRASS E, et al. Whole blood sequencing reveals circulating microRNA associations with high-risk traits in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261: 19-25.

[18] HUANG P, HE X Y, XU M. The Role of miRNA-146a and Proinflammatory Cytokines in Carotid Atherosclerosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6657734.

[19] ROGANOVIĆ J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19 [J]. *Med Hypotheses*, 2021, 146: 110448.

[20] ALI F, SHEN A, ISLAM W, et al. Role of MicroRNAs and their corresponding ACE2/Apelin signaling pathways in hypertension [J]. *Microb Pathog*, 2022, 162: 105361.

[21] LIU X, DONG Y, CHEN S, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 Predict Left Ventricular Remodeling after ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *Cardiology*, 2015, 132(4): 233-41.

[22] VARGA Z V, GIRICZ Z, BENCSIK P, et al. Functional Genomics of Cardioprotection by Ischemic Conditioning and the Influence of Comorbid Conditions:

Implications in Target Identification [J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(8): 904-11.

[23] SIMKHOVICH B Z, ABDISHOO S, POIZAT C, et al. Gene activity changes in ischemically preconditioned rabbit heart gene: discovery array study [J]. *Heart Dis*, 2002, 4(2): 63-9.

[24] ONODY A, ZVARA A, HACKLER L, JR., et al. Effect of classic preconditioning on the gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study [J]. *FEBS Lett*, 2003, 536(1-3): 35-40.

[25] VINCENT A, GAHIDE G, SPORTOUCH-DUKHAN C, et al. Down-regulation of the transcription factor ZAC1 upon pre- and postconditioning protects against I/R injury in the mouse myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 351-8.

[26] VARGA Z V, ZVARA A, FARAGÓ N, et al. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(2): H216-27.

[27] BARABÁSI A L, OLTVAI Z N. Network biology: understanding the cell's functional organization [J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(2): 101-13.

[28] KARUNAKARAN D, RAYNER K J. Macrophage miRNAs in atherosclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(12 Pt B): 2087-93.

[29] HUA C C, LIU X M, LIANG L R, et al. Targeting the microRNA-34a as a Novel Therapeutic Strategy for Cardiovascular Diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 784044.