

# MiR-30e在心血管疾病中的研究进展

王 胜, 李 飞

延安大学附属医院心内科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

## 摘 要

根据美国心脏病协会(American Heart Association on Heart Disease and Stroke)的数据统计。全球范围内每年大约有1730万人死于心血管疾病及相关并发症, 并且这个数字还在逐年增加。miRNA的发现和研究表明为诊断和治疗心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)提供了新的思路。目前已知的人类miRNA有3000个以上, 最初的分析推测其可调控人类至少三分之一的编码基因。也就是说miRNA为多种疾病的诊断、治疗及预后提供了潜在靶点。MicroRNAs (miRNAs)是由RNA聚合酶II (Pol II)转录的初级miRNA (primiRNA)产生的约22个核苷酸的小RNA家族。Mir-30家族是miRNA家族中的一个重要成员, 由Mir-30a、Mir-30b、Mir-30c、Mir-30d和Mir-30e组成, Mir-30c又分为Mir-30c-1和Mir-30c-2, 由位于人类染色体1、6和8的6个基因编码。

## 关键词

miRNA, MiR-30e, 心肌肥厚, 心肌凋亡, 心肌梗死, 缺血/再灌注, 心力衰竭

# Research Progress of MiR-30e in Cardiovascular Disease

Sheng Wang, Fei Li

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

According to the American Heart Association, Globally, approximately 17.3 million people die from cardiovascular disease and related complications each year, and this number is increasing every year. miRNA discovery and research provide new ideas for the diagnosis and treatment of cardiovascular disease (CVD). There are currently more than 3000 known human miRNAs, and initial analyses have hypothesized that they regulate at least one-third of the genes encoded in hu-

mans. This means that miRNAs provide potential targets for the diagnosis, treatment and prognosis of a variety of diseases. microRNAs (miRNAs) are small RNA families of approximately 22 nucleotides produced by primary miRNAs (pri-miRNAs) transcribed by RNA polymerase II (Pol II). The Mir-30 family is an important member of the miRNA family, consisting of Mir-30a, Mir-30b, Mir-30c, Mir-30d, and Mir-30e, with Mir-30 30c is divided into Mir-30c-1 and Mir-30c-2, which are encoded by six genes located on human chromosomes 1, 6 and 8.

## Keywords

miRNA, MiR-30e, Myocardial Hypertrophy, Myocardial Apoptosis, Myocardial Infarction, Ischemia/Reperfusion, Heart Failure

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

miR-30 家族是心脏中高丰度的 miRNA。miR-30 家族的研究主要集中在心肌肥大、心肌梗死、心力衰竭和缺血再灌注损伤, miRNA-30e 作为 Mir-30 家族中重要的一员, 在心血管疾病的发病机制有着重要的作用。本文将重点叙述 miRNA-30e 与心血管疾病的 关系与相关研究进展。

## 2. MiR-30e 与心肌肥厚的关系

心肌肥厚是心脏为了适应压力导致的心肌细胞体积增大, 重量增加。根据是否与心功能障碍有关分为生理性肥大和病理性肥大, 生理性肥大的特征是心肌轻度生长, 是为适应压力而产生, 不作为心力衰竭的危险因素[1]。但当心肌肥大与心功能障碍有关时, 就会被称为病理性肥大。通常认为由生理性肥大向病理性肥大转变可能是肌质网  $Ca^{2+}$  运输增强和肌原纤维功能受损导致的, 所以当刺激因素不消除心肌将会由生理性肥大转变为病理性肥大[2]。心肌肥厚通常由缺血性心肌病、高血压病、瓣膜性疾病引起。现已发现多种 miRNA 在心肌肥厚中存在着差异表达, 而 miR-30e 在心肌肥厚中扮演着重要的作用。Li 等的研究中, 在体外构建的心肌细胞肥大模型中发现 miR-30e 表达水平下调[3], 同时他们发现, Twf1 为 miR-30e 的靶基因。在 LI 等人的研究中发现 Twf1 肥厚小鼠心脏模型和去氧肾上腺素诱导的肥厚性心肌细胞中表达增加, 过表达 Twf1 可引起心肌细胞的肥厚[4], 而 miR-30e 可以通过抑制 Twf1 的表达来调控心肌肥厚的发生发展。王等发现 Ang-II 诱导心肌细胞肥大后 miR-30e-5p 表达明显降低。此外, miR-30e-5p 的过度表达减弱了 Ang-II 处理的心肌细胞肥大[5]。Wang 等在研究中发现 Kcnq1ot1 通过靶向 GMiR-30e-5p/ADAM9 信号通路在血管紧张素 II 诱导的心肌肥大中发挥作用, 而且 Kcnq1ot1 的沉默可以减轻血管紧张素 II 处理的心肌细胞的肥大行为, 表明这可以作为一种抗心肌肥大的方法[6]。虽然早期心肌肥厚有利于维持正常的心功能, 但由于心肌肥厚本身也可增加心肌耗氧量, 降低心肌顺应性, 故长时间会导致心力衰竭, 增加猝死发生率[7]。所以 miR-30e-5p 在诊断心肌肥厚及改善预后、预防疾病进展中有着重要作用。

## 3. MiR-30e 与缺血再灌注心肌损伤的关系

缺血/再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, IRI)是临床上一种较为常见的病理生理现象, 是指组织、

器官供血中断, 一定时间内再恢复血供, 原缺血组织、器官不仅功能没有恢复, 反而使功能障碍和结构损伤进一步加重的现象。导致这一现象的出现目前认为是在能力代谢障碍的基础上, 伴随着自由基的大量产生、细胞内钙超载、心肌细胞凋亡、中性粒细胞浸润及血管内皮细胞功能障碍[8]。最近研究发现 MiR-30e 在心肌缺血/再灌注损伤有着一定的作用。在 Cheng 等的研究中发现, 在心肌缺血/再灌注损伤大鼠和缺氧/复氧损伤处理的心肌细胞的心肌组织中发现 miR-30e 减少和 SOX9 增加。miR-30e 上调或 SOX9 下调可减少心肌梗死/RI 大鼠的心功能损伤, 并抑制心肌组织中的氧化应激、炎症、心肌细胞凋亡和心肌酶。恢复 miR-30e 或沉默 SOX9 可增强细胞活力并抑制缺氧/复氧处理心肌细胞的凋亡。同时下调 SOX9 可以逆转 miR-30e 下调对心肌损伤、心室重构、心肌细胞损伤和凋亡的影响。他们还发现 miR-30e 可以以 SOX9 为靶点, miR-30e 上调可以抑制 SOX9 来减轻心肌梗死/缺氧/复氧损伤。这为基于 miR-30e/SOX9 的靶向治疗心肌缺血/再灌注损伤提供了新的线索[9]。

#### 4. MiR-30e 与心肌凋亡的关系

急性心肌梗死是严重危害人类生命健康的疾病, 而心肌梗死后心功能的恶化一直是临床治疗中的难点之一。心肌细胞凋亡是心肌梗死后尤其是非梗死区心肌细胞丢失的主要方式, 梗死边缘区和非梗死区的心肌细胞凋亡是引起晚期心功能不全的重要因素[10]。在 Su 等的研究中发现, 在缺血/缺氧(IH)环境中的心肌细胞中, miR-30e-3p 表达和自噬均受到显著抑制, 心肌细胞凋亡增加。当 miR-30e-3p 的过度表达时增加了自噬并抑制了凋亡, 同时可以抑制 Egr-1 的表达并减少了细胞损伤。此外, 抑制 miR-30e-3p 可减少自噬, 增加凋亡和细胞损伤。这表明在 IH 初期, 靶向上调 miR-30e-3p 表达的可以增加自噬以减轻心肌细胞损伤[11]。在 Wang 等人的研究中发现, 冠状动脉微栓塞后心肌细胞中 miR-30e-3p 下调, 伴随自噬抑制和心功能下降。所以 MiR-30e-3p 可能通过调节心肌细胞凋亡和自噬参与冠状动脉微栓塞诱导的心脏功能障碍[12]。在他们的另一篇文章中发现, miR-30e-5p 可能通过抑制 Bim 来保护缺氧诱导的人类诱导的多能干细胞衍生心肌细胞凋亡[13]。在 Chen 等的研究中, miR-30e-5p 表达在心肌梗死的发展过程中也异常降低。而且 miR-30e-5p 通过靶向 PTEN 减少心肌梗死的炎症反应和心肌细胞凋亡, 这对寻找有效的心肌梗死治疗靶点具有重要意义[14]。他们的研究表明 miR-30e-5p 可能是冠状动脉微栓塞的潜在治疗靶点。在 Pu 等人的研究中, 同样发现 miR-30e 在心肌梗死大鼠心肌组织中低表达。同时过度表达 miR-30e 可改善大鼠心肌组织的病理损伤、心肌细胞凋亡和纤维化。还有 miR-30e 可以靶向 LOX1 减少 OGD 诱导的 H9C2 细胞凋亡和细胞毒性, 从而改善心肌梗死大鼠的心功能。他们亦发现过度表达 miR-30e 可以阻断心肌梗死大鼠心肌组织中的 NF- $\kappa$ B p65/Caspase-9 信号从而抑制心肌细胞的凋亡和纤维化[15]。故 miR-30e 在心肌细胞凋亡中过表达可能成为一种新的治疗靶点。

#### 5. MiR-30e 与心力衰竭的关系

在心力衰竭中, 很多研究已经发现 MiR-30e 表达水平下调[15] [16] [17]。急性心力衰竭(AHF)中是临床常见的危重症, 患者左心功能突然出现异常, 加重了心脏负荷, 降低心肌收缩力, 导致患者心排量严重减少, 出现心源性休克症状及组织灌注不足的综合征。常出现急性肺水肿、低氧血症, 临床症状有难以平卧、发绀、呼吸困难、咳粉红色泡沫状痰等症状, 应予积极抢救治疗[18]。在急性心力衰竭发现循环 miRNA 明显减少, 这些 miRNA 与 AHF 的关联进一步得到了高度一致的模式的支持, 即 miRNA 水平的增加与 HF 的敏感性降低。在 Ekaterina S. Ovchinnikova 等人的研究中发现, miR-18a-5p、miR-26b-5p、miR-27a-3p、miR-30e-5p、miR-106a-5p、miR-199a-3p 和 miR-652-3p 这七种 miRNA 在 AHF 患者中水平显著降低。而且其中 miR-18a-5p 和 miR-652-3p 可预测 AHF 患者 180 天死亡率[17]。在 Pu 等人的研究中, 发现来自大鼠骨髓间充质干细胞的外体 miR-30e 显著抑制 LOX1 的表达, 从而下调 NF- $\kappa$ B p65/Caspase-9

信号的活性,改善大鼠心肌梗死后的心力衰竭[15]。在 Eline L. Vegter 等人的研究中发现,在心力衰竭动物的动物模型和匹配对照组并未观察到先前在人类心力衰竭中发现的循环 miRNA 表达差异,这项研究虽然存在一定的局限性,如研究使用的动物数量较少,或缺乏关于循环 miRNA 的测量和标准化技术的金标准,但这同时强调了循环 miRNA 的复杂性,而且这可能对目前报道的人心衰和心衰动物模型中循环 miRNA 谱之间一致的不一致发现使未来的翻译循环 miRNA 研究具有重要意义[19]。充血性心力衰竭是指在静脉回流正常的情况下,由于原发的心脏损害引起心输出量减少和心室充盈压升高,临床上以组织血液灌注不足以及肺循环和或体循环淤血为主要特征的一种综合征[19]。在 Francine Z. Marques 等人的分析中,发现在充血性心力衰竭患者的冠状窦样本中 miR-30e-5p 下调,并被衰竭的心脏吸收[16]。这些研究表明 miR-30e 或许是未来治疗心力衰竭的一种新的方法。

## 6. 结语

心血管疾病在我国乃至全球都有很高的发病率,同时心血管疾病的死亡率一直居高不下。而 MiR-30e 在心肌肥大、心肌梗死、心力衰竭和缺血再灌注损伤的发病机制中扮演着重要的角色,但目前 MiR-30e 在这些疾病中的研究还是很匮乏,所以通过 MiR-30e 在心肌肥大、心肌梗死、心力衰竭和缺血再灌注损伤等中的治疗有很大的期待,值得我们继续深入研究。

## 参考文献

- [1] 陈琴花. Syndecan4 调控生理性心肌肥大机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京大学, 2019.
- [2] Oldfield, C.J., Duhamel, T.A. and Dhalla, N.S. (2020) Mechanisms for the Transition from Physiological to Pathological Cardiac Hypertrophy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **98**, 74-84. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0566>
- [3] 李青, 胡斌, 牛鑫, 等. MiR-30e 调控心肌肥厚的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(20): 3804-3806+3813.
- [4] Li, Q., Song, X.W., Zou, J., et al. (2010) Attenuation of microRNA-1 Derepresses the Cytoskeleton Regulatory Protein Twinfilin-1 to Provoke Cardiac Hypertrophy. *Journal of Cell Science*, **123**, 2444-2452. <https://doi.org/10.1242/jcs.067165>
- [5] 王微微. 长链非编码 RNA Kcnq1ot1 作为 miR-30e-5p 分子海绵通过调控 ADAM9 表达来调控心肌肥厚[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [6] Wang, W., Wu, C., Ren, L., et al. (2020) MiR-30e-5p Is Sponged by Kcnq1ot1 and Represses Angiotensin II-Induced Hypertrophic Phenotypes in Cardiomyocytes by Targeting ADAM9. *Experimental Cell Research*, **394**, Article ID: 112140. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112140>
- [7] Hunter, J.J. (1999) Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 1276-1283. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910213411706>
- [8] 刘永国, 任澎. 心肌缺血/再灌注损伤的机制研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(21): 3267-3269.
- [9] Cheng, N., Li, L., Wu, Y., et al. (2021) microRNA-30e Up-Regulation Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Promotes Ventricular Remodeling via SOX9 Repression. *Molecular Immunology*, **130**, 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.11.009>
- [10] Jayasankar, V., Woo, Y.J., Pirolli, T.J., Bish, L.T. and Berry, M.F. (2005) Induction of Angiogenesis and Inhibition of Apoptosis by Hepatocyte Growth Factor Effectively Treats Posts ischemic Heart Failure. *Journal of Cardiac Surgery*, **20**, 93-101. <https://doi.org/10.1111/j.0886-0440.2005.200373.x>
- [11] Su, B., Wang, X., Sun, Y., et al. (2020) miR-30e-3p Promotes Cardiomyocyte Autophagy and Inhibits Apoptosis via Regulating Egr-1 during Ischemia/Hypoxia. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 7231243. <https://doi.org/10.1155/2020/7231243>
- [12] Wang, X.T., Wu, X.D., Lu, Y.X., et al. (2017) Potential Involvement of MiR-30e-3p in Myocardial Injury Induced by Coronary Microembolization via Autophagy Activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **44**, 1995-2004. <https://doi.org/10.1159/000485905>
- [13] Mo, B., Wu, X., Wang, X., et al. (2019) miR-30e-5p Mitigates Hypoxia-Induced Apoptosis in Human Stem Cell-De-

- rived Cardiomyocytes by Suppressing Bim. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 1042-1051. <https://doi.org/10.7150/ijbs.31099>
- [14] Chen, Y., Yin, Y. and Jiang, H. (2021) miR-30e-5p Alleviates Inflammation and Cardiac Dysfunction after Myocardial Infarction through Targeting PTEN. *Inflammation*, **44**, 769-779. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01376-w>
- [15] Pu, L.M., Kong, X.Y., Li, H. and He, X. (2021) Exosomes Released from Mesenchymal Stem Cells Overexpressing microRNA-30e Ameliorate Heart Failure in Rats with Myocardial Infarction. *American Journal of Translational Research*, **13**, 4007-4025.
- [16] Marques, F.Z., Vizi, D., Khammy, O., *et al.* (2016) The Transcardiac Gradient of Cardio-microRNAs in the Failing Heart. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 1000-1008. <https://doi.org/10.1002/ejhf.517>
- [17] Ovchinnikova, E.S., Schmitter, D., Vegter, E.L., *et al.* (2016) Signature of Circulating microRNAs in Patients with Acute Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 414-423. <https://doi.org/10.1002/ejhf.332>
- [18] 徐晓飞. 无创呼吸机治疗急性心力衰竭的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2016, 14(10): 1669-1670+1728. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.10.020>
- [19] 方圻, 王士雯, 宁田海, 等. 充血性心力衰竭诊断和治疗对策[J]. 中华心血管病杂志, 1995(2): 83-94.