

微小RNA在心房颤动中的研究进展

阿尔祖古丽·麦麦提¹, 麦五久代·吐尔逊¹, 阿比旦·尼加提¹, 冯 艳^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院心电学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘 要

微小RNA (miRNA) 是一种小的非编码RNA, 参与调控转录后基因表达。近年来miRNA在心房颤动中的调控作用成为研究热点。miRNA广泛参与心房电重构、结构重构和神经重构。根据现有研究, 参与电重构的miRNA主要包括miRNA-1、miRNA-328、miRNA-499、miRNA-208、miRNA-26; 参与结构重构的miRNA主要包括miRNA-21、miRNA-29、miRNA-133、miRNA-26; 参与神经重构的miRNA主要包括miRNA-30、miRNA-206等。深入研究miRNA与心房重构的相关性, 为心房颤动的诊疗提供新的思路。

关键词

心房颤动, miRNA, 重构

Research Progress of MicroRNA in Atrial Fibrillation

Aerzuguli·Maimaiti¹, Maiwujiudai·Tuerxun¹, Abidan·Nijiati¹, Yan Feng^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Electrocardiogram, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

MicroRNA (miRNA) is a small non-coding RNA, which is involved in the regulation of post-transcriptional gene expression. In recent years, the regulatory role of miRNA in atrial fibrillation has become a research hotspot. miRNAs is widely involved in atrial electrical remodeling, structural remodeling and neural remodeling. According to the existing research, miRNAs involved in elec-

*通讯作者。

trical reconfiguration mainly include miRNA-1, miRNA-328, miRNA-499, miRNA-208 and miRNA-26; miRNAs involved in structural reconstruction mainly include miRNA-133, miRNA-21, miRNA-29, miRNA-26 and miRNA-208; miRNAs involved in neural remodeling mainly includes miRNA-30 and miRNA-206. In-depth study on the correlation between miRNA and atrial remodeling provides new ideas for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation.

Keywords

Atrial Fibrillation, miRNA, Remodeling

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. 引言

心房颤动(Atrial fibrillation, AF)是最常见的室上性心律失常,其发病率和死亡率高,大大增加了心力衰竭、中风和全身血栓栓塞的风险[1]。相关流行病学统计数据表明,AF患者的平均年龄为75岁,约70%的患者年龄在65~85岁之间[2]。随着全球人口老龄化,心房颤动的疾病负担将增加,使得心房颤动中的危险因素识别至关重要[3]。

1993年, Lee等[4]首次在秀丽隐杆线虫中发现了微小RNA(miRNA)。miRNA是由大约22个核苷酸组成的单链非蛋白质编码RNA。miRNA通过在3'非翻译区与靶信使RNA结合参与转录后基因表达的调节[5]。miRNA在各种发育过程中发挥着至关重要的作用,包括细胞生长、增殖、分化和代谢。在哺乳动物基因组中,已经报道了大约2200个miRNA,大约三分之一的人类基因组由miRNA调节[6]。miRNA通过降解或抑制其靶信使RNA的翻译,从而调节基因表达并在广泛的生物学过程中发挥重要作用[7]。

近年来,miRNA在AF中的调控作用成为研究热点,miRNA通过调节心房重构在AF的病理生理学中发挥着至关重要的作用。研究表明miRNA与心房电重构、结构重构和自主神经重构密切相关,从而导致AF的发生。本文主要综述了部分相关的miRNA与心房电重构、结构重构和自主神经重构相关性,为AF的诊疗提供新的思路。

2. miRNA与心房电重构

2.1. miRNA-1

miRNA-1主要在心脏组织中表达,并在心血管疾病的发生发展中发挥重要作用[8]。研究发现,在兔心房快速起搏模型中,miRNA-1过表达通过下调电压门控钾通道亚家族E成员1(KCNE1)和电压门控钾通道亚家族E成员2(KCNE2)基因,缩短右心房速搏诱发的心房有效不应期(AERP),增加内向整流钾电流(IKs)。此外,KCNE1和KCNB2基因的下调与抗miRNA-1抑制剂寡核苷酸敲低miRNA-1成反比。KCNE1和KCNB2是miRNA-1的靶基因[5]。有人认为,这些钾通道基因的靶向下调会放大AF的持续时间和发生率。该研究证明了miRNA-1在AF电重构中的关键作用,及miRNA-1在AF治疗中的临床重要性。

例外,一些研究表明,miRNA-1通过降低细胞内浓度来调节心脏电重构,最终降低CACNB2表达的钙离子[9]。Shan等[10]发现,当miRNA-1过表达时,心房肌细胞内Ca²⁺内流增加,导致AF发生,而

另一项研究发现, miRNA-1 在 AF 患者中下调, 从而抑制了 L 型钙通道的 CACNB2 亚基(Cav β 2)的表达。最终, 细胞内 Ca²⁺浓度的降低抑制了 AF 的发生[9]。Terentyev 等[11]研究发现, 在大鼠心肌细胞中, miRNA-1 的下调可能会改善 Ca²⁺的处理, 从而对 AF 产生有益的影响。Li 等[12]推测 miRNA-1 通过介导离子通道的表达和活性降低心律失常, 可作为潜在的抗心律失常靶点。

2.2. miRNA-328

miRNA-328 促进心房电重构。已有研究发现, 左心房内径是房颤发生的独立危险因素, 随着心功能分级的增加, 房颤患者 miRNA-328 的表达水平升高[13], 由此得出, miRNA-328 可能参与房颤患者心房重构过程。在犬 AF 模型和人 AF 模型中发现 miRNA-328 表达上调, 腺病毒诱导的 miRNA-328 由于 I 型钙通道电流(ICaL)减少和动作电位持续时间(APD)缩短而增加 AF 的诱导性[14]。同时, 一项研究表明, 循环血液中 miRNA-328 的上调增加了 AF 的患病率, 并在心肌细胞的钙处理和电重构中发挥重要作用[5]。miRNA-328 的上调降低了人类和犬模型中 CACNA1C 和 CACNB1 的基因表达。因此, ICaL 降低了 L 型钙通道活性, 缩短了 APD, 增加了 AF 的易损性[15]。据报道, miRNA-328 在左心耳中的表达高于 AF 患者外周血和肺静脉血液中的表达, 而在对照组中未观察到这一点。因此, 我们推测 miRNA-328 在左心房的局部表达可能参与了 AF 患者的心脏重构[16]。miRNA-328 通过犬心房的腺病毒感染和小鼠的转基因方法再现了 AF 的表型, 例如 AF 易感性增强, ICaL 电流减弱, 心房动作电位持续时间缩短[17]。此外, 用拮抗剂使 miRNA-328 水平正常化逆转了这种情况, 内源性 miRNA-328 的基因敲低抑制了 AF 的易感性。miRNA-328 通过靶向 L 型钙通道基因, 有助于 AF 的不良心房电重构[17]。因此, 这项研究揭示了 AF 的一种新的分子机制, 并表明 miRNA-328 是 AF 的潜在治疗靶点。

2.3. miRNA-499

在一项比较 AF 患者和对照个体的 miRNA 表达研究中, 发现 AF 患者的心房组织中 miRNA-499 上调[18]。miRNA-499 靶向并下调编码小电导钙激活钾通道蛋白 3 (SK3)的基因 KCNN3, 该基因具有单核苷酸多态性, 与 AF 的发生有关[19]。一项对永久性 AF 患者和正常窦性心律患者的比较研究发现, miRNA-499 上调可通过靶向 KCNN3 基因, 显著下调心脏 SK3 的表达[18]。快速 AF 患者的 miRNA-499 表达量是慢速 AF 患者和对照组患者的 2.3 倍[15]。此外, 有研究发现, 心房 miRNA-499 的上调诱导 CACNB2 表达的下调, 并有助于心房颤动的电重构[20]。

2.4. miRNA-208

miRNA-208 为心脏特异性 miRNA, 有 miRNA-208a 和 miRNA-208b 两种亚型, 分别在心脏发育的不同阶段表达。来自胞浆的 Ca²⁺通过肌浆网 Ca²⁺三磷酸腺苷 2a 型(SERCA2a)转运回肌浆网, 从而影响肌浆和胞浆 Ca²⁺浓度。Canon 等[21]发现, 在 AF 患者和对照个体的心房肌细胞中, miRNA-208b 的上调与 SERCA2mRNA 的降低之间存在负相关。miRNA-208b 的体外过表达也降低了 SERCA2 蛋白的表达。miRNA-208 在小鼠模型中过表达, 由于间隙连接蛋白-40 表达的心律失常基因重构, 导致心律失常负担增加[22]。

2.5. miRNA-26

miRNA-26 家族包括三种亚型(miRNA-26a-1、miRNA-26a-2 和 miRNA-26b),它们都具有相同的种子序列和相同的靶基因。大量研究表明, 向内 K⁺电流(IK1)的增加, 以及主要潜在钾电压门控通道亚家族 J 成员 2 (KCNJ2) mRNA 及其编码的内向整流钾通道(Kir) 2.1 蛋白的表达增加, 是 AF 相关心房电重构的一

个突出特征[23]。然而, IK1 失调在 AF 中的机制尚不清楚。在犬心动过速性心肌病模型中, 心房 AF 中 miRNA-26 下调, 导致瞬时受体电位阳离子 3 通道上调, 瞬时受体电位阳离子 3 通道调节钙注入并与心房重构相关[24]。与未发生 AF 的对照组相比, AF 犬和 AF 患者的心房样品中 miRNA-26 亚型的表达显著降低, 体外研究验证了 KCNJ2 是 miRNA-26 的靶点。在小鼠体内敲低内源性 miRNA-26 导致 AF 易感性增加, 同时伴有 IK1 和 Kir2.1 蛋白水平升高[25]。同时, 有研究发现, miRNA-26 的下调可能通过靶向调节 KCNJ2 来促进 AF [26]。

3. miRNA 与心房结构重构

3.1. miRNA-21

心房纤维化是 AF 的重要发病机制, 但其信号转导尚不完全清楚。因此, Adam 等[27]研究了 miRNA-21 及其下游靶点 Sprouty1 在 AF 中的作用, 心脏过表达 Rac1 的转基因小鼠, 导致自发性 AF 和心房纤维化的发展。miRNA-21 还可以通过调节转录因子信号转导器和转录激活因子 3 磷酸化介导的炎症过程来加剧心房纤维化的过程[7]。几项研究报道了 miRNA-21 在心房重构进展中的作用, 心房重构可能促进 AF 的发生和维持。Cardin 等[28]发现, 心房 miRNA-21 敲低可抑制心房纤维化和 AF 促进, 提示 miRNA-21 是 AF 底物的重要信号分子。miRNA-21 的表达有助于心房的结构重构。Nishi 等[29]发现, miRNA-21 在人类心房组织中的表达与心房纤维化呈正相关, 并可能影响 AF 的发生, 表明其作为生物标志物的潜力。Ramanujam 等[30]报告了 miRNA-21 在心脏巨噬细胞中的关键调节作用, 它控制旁分泌向心脏成纤维细胞的促纤维化信号传导, 从而决定心脏重构和整体心脏功能。通过数据表明, 抑制巨噬细胞中的 miRNA-21 对治疗纤维化心肌病具有治疗前景。总之, 几项研究提供了关于 miRNA-21 在心房结构重构和 AF 病理生理中潜在作用的一致证据。

3.2. miRNA-29

人类 miRNA-29 家族的 miRNA 具有三个成熟成员, 即 miRNA-29a, miRNA-29b 和 miRNA-29c。miRNA-29 在成纤维细胞中高表达, 其抑制作用可在心肌梗死后诱导细胞培养物和小鼠中的胶原表达[23], 这证明了降低 miRNA-29 表达的促纤维化作用。Zhang 等[31]研究证明了 miRNA-29b 在血管紧张素 II 诱导的小鼠心脏纤维化中的抗纤维化作用。AF 患者血浆 miRNA-29b 水平(约降低 54%)和充血性心力衰竭合并 AF 患者血浆 miRNA-29b 水平(约降低 84%)明显低于对照组。此外, 慢性 AF 患者与窦性心律人群相比, miRNA-29b 在心房中的表达降低了约 54%。在小鼠中, 腺相关病毒介导的 miRNA-29b 的下调显著增加了心房胶原蛋白-1A1 信使 RNA 的表达和心脏组织中胶原蛋白的含量。这表明 miRNA-29 在心房纤维化重构中的潜在作用[32]。由此可见, miRNA-29 可能在心房结构重构中发挥作用, 并可能具有作为生物标志物或治疗靶点的价值。

3.3. miRNA-133

miRNA-133 主要在心肌细胞和成纤维细胞中表达, 其靶向缺失、过表达和反义介导的敲低已证明其在心脏重构中的重要作用[23]。miRNA-133a 是一种促纤维化细胞因子, 靶向调控转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- β) 和结缔组织生长因子, 在控制心肌细胞外基质的结构变化中发挥了重要作用, 从而促进结构重构[32]。有研究表明, 胶原蛋白-1A1 是参与心肌纤维化的关键基因, 是 miRNA-133a 的直接靶标。在体内, miRNA-133a 的心肌下调可能代表了一种调节机制, 通过增加胶原蛋白-1A1 表达造成心脏损伤导致心肌纤维化[33]。miRNA-133a 还通过抑制 TGF- β 和促进纤维化的其他因子的表达来预防心脏纤维化[34], 因此, 它是心房颤动的生物标志物和潜在的治疗靶点, 可以预防心脏纤维化及其并发症。

3.4. miRNA-26

miRNA-26 除了在电重构中的作用外, miRNA-26 还可能通过调节瞬时受体电位通道 3 (TRPC3) 的表达来促进心房纤维化重构。TRPC3 是一种非选择性阳离子通道, 介导各种细胞类型的 Ca^{2+} 进入。在房颤犬的心房成纤维细胞中, TRPC3 表达和 TRPC3 介导的 Ca^{2+} 进入均增加; 这些变化增强了 Ca^{2+} 依赖性细胞外信号调节激酶信号和成纤维细胞的增殖和分化, 促进了心房纤维化[24]。因此, miRNA-26 下调可能是 AF 发展的中心机制, 影响心肌细胞 IK1 升高和成纤维细胞 TRPC3 上调[24]。

4. miRNA 与心房自主神经重构

4.1. miRNA-30

心脏自主神经系统的失调通过增加 G 蛋白门控钾通道电流, 缩短动作电位持续时间[35], 在 AF 的发生和维持中发挥着重要作用。在持续性 AF 患者中, miRNA-30d 的上调与乙酰胆碱敏感的内向整流性钾离子电流(IKAch)下调有关[36]。因此, miRNA-30 可能在心房神经重构中发挥作用。

4.2. miRNA-206

目前, 越来越多的证据表明 miRNA-206 在心血管疾病中发挥着至关重要的作用。有报道称, 在犬模型中, 通过靶向三磷酸鸟苷环化水解酶 1 (GCH1) 下调 miRNA-206 可通过 BH4 通路加剧自主神经重构, 抑制心房有效不应期的表达, 从而增加 AF 敏感性[37]。右心房起搏犬体内慢病毒介导的 miRNA-206 过表达与活性氧(ROS)增加、神经密度和心房有效不应期缩短有关。荧光素酶检测证实 miRNA-206 直接调控抗氧化超氧化物歧化酶 1 (SOD1) [38]。这些结果表明, miRNA-206 可能通过降低 SOD1 和增加 ROS 诱导自主神经重构。

5. 结语

到目前为止, 还没有明确的 miRNA 被确定为临床有用的生物标志物或 AF 治疗的靶点。miRNAs 被认为在调控多种导致 AF 的基因表达中发挥着关键作用。近年来, miRNAs 逐渐成为哺乳动物心血管发育和疾病发生的关键调节因子, 包括肥大、心力衰竭、心律失常、心脏损伤等。每个 miRNA 可以调控多个功能相似的 miRNA, 从而影响复杂的生物过程。miRNA 表达的变化在心血管病理生理学的不同方面发挥着重要作用, 而 miRNA 活性的调节可以为心血管疾病提供潜在的新治疗靶点。随着对 miRNAs 研究的不断深入, 以及对新 miRNAs 功能的深入了解, 在 miRNAs 在 AF 领域取得了显著进展。AF 发生发展的分子生物学机制得到了完善, 为 AF 的诊断、治疗及预防提供了新的策略。然而, 目前的文献大多缺乏全面的研究, 对 miRNA 在 AF 中的基因调控的认识还存在一些空白。深入研究 miRNA 在 AF 患者中的表达水平和具体机制, 靶向调控 miRNA 预防和逆转 AF, 将改善心房重构, 为 AF 的诊断和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Cintra, F.D. and Figueiredo, M. (2021) Atrial Fibrillation (Part 1): Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Basis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **116**, 129-139.
- [2] Yuan, K., Zhao, P. and Wang, L. (2021) Molecular Mechanism of Atrial Remodeling in Patients with Aging Atrial Fibrillation under the Expression of microRNA-1 and microRNA-21. *Bioengineered*, **12**, 12905-12916. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2008668>
- [3] Park, J.H., Lee, H., Kim, J.W. and Song, T.J. (2023) Association between Periodontal Disease Status and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *BMC Oral Health*, **23**, Article No. 461. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03165-x>

- [4] Lee, R.C., Feinbaum, R.L. and Ambros, V. (1993) The *C. Elegans* Heterochronic Gene *Lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *Lin-14*. *Cell*, **75**, 843-854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y)
- [5] Komal, S., Yin, J.J., Wang, S.H., et al. (2019) MicroRNAs: Emerging Biomarkers for Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiology*, **74**, 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.05.018>
- [6] Mir, R., Elfaki, I., Khullar, N., et al. (2021) Role of Selected miRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Cardiovascular Diseases, Including Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction and Atherosclerosis. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **8**, Article 22. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020022>
- [7] Sygitowicz, G., Maciejak-Jastrzebska, A. and Sitkiewicz, D. (2021) A Review of the Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 4430. <https://doi.org/10.3390/jcm10194430>
- [8] Li, J., Dong, X., Wang, Z. and Wu, J.H. (2014) MicroRNA-1 in Cardiac Diseases and Cancers. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **18**, 359-363. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.5.359>
- [9] Lu, Y., Hou, S., Huang, D., et al. (2015) Expression Profile Analysis of Circulating microRNAs and Their Effects on Ion Channels in Chinese Atrial Fibrillation Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 845-853.
- [10] Shan, H., Zhang, Y., Cai, B., et al. (2013) Upregulation of microRNA-1 and microRNA-133 Contributes to Arsenic-Induced Cardiac Electrical Remodeling. *International Journal of Cardiology*, **167**, 2798-2805. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.07.009>
- [11] Terentyev, D., Belevych, A.E., Terentyeva, R., et al. (2009) MiR-1 Overexpression Enhances Ca²⁺ Release and Promotes Cardiac Arrhythmogenesis by Targeting PP2A Regulatory Subunit B56 α and Causing CaMKII-Dependent Hyperphosphorylation of RyR2. *Circulation Research*, **104**, 514-521. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.181651>
- [12] Li, W., Liu, M., Zhao, C., et al. (2020) MiR-1/133 Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Electrical Remodeling in Mice with Viral Myocarditis. *Cardiology Journal*, **27**, 285-294. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0036>
- [13] 刘兆奕, 吴桂平, 林瑶瑶, 等. microRNA-328 与心房颤动患者心房重构的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(1): 28-32.
- [14] Lu, Y., Zhang, Y., Wang, N., et al. (2010) MicroRNA-328 Contributes to Adverse Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circulation*, **122**, 2378-2387. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958967>
- [15] Kim, G.H. (2013) MicroRNA Regulation of Cardiac Conduction and Arrhythmias. *Translational Research*, **161**, 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.12.004>
- [16] Soeki, T., Matsuura, T., Bando, S., et al. (2016) Relationship between Local Production of MicroRNA-328 and Atrial Substrate Remodeling in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiology*, **68**, 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2015.12.007>
- [17] Shi, K.H., Tao, H., Yang, J.J., et al. (2013) Role of microRNAs in Atrial Fibrillation: New Insights and Perspectives. *Cellular Signalling*, **25**, 2079-2084. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.06.009>
- [18] Ling, T.Y., Wang, X.L., Chai, Q., et al. (2013) Regulation of the SK3 Channel by MicroRNA-499—Potential Role in Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, **10**, 1001-1009. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.03.005>
- [19] Ellinor, P.T., Lunetta, K.L., Glazer, N.L., et al. (2010) Common Variants in KCNN3 Are Associated with Lone Atrial Fibrillation. *Nature Genetics*, **42**, 240-244. <https://doi.org/10.1038/ng.537>
- [20] Ling, T.Y., Wang, X.L., Chai, Q., et al. (2017) Regulation of Cardiac CACNB2 by microRNA-499: Potential Role in Atrial Fibrillation. *BBA Clinical*, **7**, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2017.02.002>
- [21] Canon, S., Caballero, R., Herraiz-Martinez, A., et al. (2016) MiR-208b Upregulation Interferes with Calcium Handling in HL-1 Atrial Myocytes: Implications in Human Chronic Atrial Fibrillation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **99**, 162-173. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.08.012>
- [22] Callis, T.E., Pandya, K., Seok, H.Y., et al. (2009) MicroRNA-208a Is a Regulator of Cardiac Hypertrophy and Conduction in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 2772-2786. <https://doi.org/10.1172/JCI36154>
- [23] Parikh, M. and Pierce, G.N. (2021) A Brief Review on the Biology and Effects of Cellular and Circulating microRNAs on Cardiac Remodeling after Infarction. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4995. <https://doi.org/10.3390/ijms22094995>
- [24] Harada, M., Luo, X., Qi, X.Y., et al. (2012) Transient Receptor Potential Canonical-3 Channel-Dependent Fibroblast Regulation in Atrial Fibrillation. *Circulation*, **126**, 2051-2064. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121830>
- [25] Luo, X., Pan, Z., Shan, H., et al. (2013) MicroRNA-26 Governs Profibrillatory Inward-Rectifier Potassium Current Changes in Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 1939-1951. <https://doi.org/10.1172/JCI62185>

- [26] Du, J., Li, Z., Wang, X., *et al.* (2020) Long Noncoding RNA TCONS-00106987 Promotes Atrial Electrical Remodeling during Atrial Fibrillation by Sponging miR-26 to Regulate KCNJ2. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 12777-12788. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15869>
- [27] Adam, O., Lohfelm, B., Thum, T., *et al.* (2012) Role of miR-21 in the Pathogenesis of Atrial Fibrosis. *Basic Research in Cardiology*, **107**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1007/s00395-012-0278-0>
- [28] Cardin, S., Guasch, E., Luo, X., *et al.* (2012) Role for MicroRNA-21 in Atrial Profibrillatory Fibrotic Remodeling Associated with Experimental Postinfarction Heart Failure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **5**, 1027-1035. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.973214>
- [29] Nishi, H., Sakaguchi, T., Miyagawa, S., *et al.* (2013) Impact of MicroRNA Expression in Human Atrial Tissue in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Surgery. *PLOS ONE*, **8**, e73397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073397>
- [30] Ramanujam, D., Schon, A.P., Beck, C., *et al.* (2021) MicroRNA-21-Dependent Macrophage-to-Fibroblast Signaling Determines the Cardiac Response to Pressure Overload. *Circulation*, **143**, 1513-1525. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050682>
- [31] Zhang, Y., Huang, X.R., Wei, L.H., *et al.* (2014) MiR-29b as a Therapeutic Agent for Angiotensin II-Induced Cardiac Fibrosis by Targeting TGF- β /Smad3 Signaling. *Molecular Therapy*, **22**, 974-985. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.25>
- [32] Dilaveris, P., Antoniou, C.K., Manolakou, P., *et al.* (2019) Biomarkers Associated with Atrial Fibrosis and Remodeling. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 780-802. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170918122502>
- [33] Castoldi, G., Di Gioia, C.R., Bombardi, C., *et al.* (2012) MiR-133a Regulates Collagen 1A1: Potential Role of miR-133a in Myocardial Fibrosis in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Journal of Cellular Physiology*, **227**, 850-856. <https://doi.org/10.1002/jcp.22939>
- [34] Menezes, J.A., Ferreira, L.C., Barbosa, L., *et al.* (2023) Circulating MicroRNAs as Specific Biomarkers in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Non-Coding RNA*, **9**, Article 13. <https://doi.org/10.3390/ncrna9010013>
- [35] Shen, M.J., Choi, E.K., Tan, A.Y., *et al.* (2011) Neural Mechanisms of Atrial Arrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*, **9**, 30-39. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.139>
- [36] Morishima, M., Iwata, E., Nakada, C., *et al.* (2016) Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K⁺ Channel, I_{K,ACh}. *Circulation Journal*, **80**, 1346-1355. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1276>
- [37] Wei, J., Zhang, Y., Li, Z., *et al.* (2018) GCH1 Attenuates Cardiac Autonomic Nervous Remodeling in Canines with Atrial-Tachypacing via Tetrahydrobiopterin Pathway Regulated by MicroRNA-206. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, **41**, 459-471. <https://doi.org/10.1111/pace.13289>
- [38] Zhang, Y., Zheng, S., Geng, Y., *et al.* (2015) MicroRNA Profiling of Atrial Fibrillation in Canines: MiR-206 Modulates Intrinsic Cardiac Autonomic Nerve Remodeling by Regulating SOD1. *PLOS ONE*, **10**, e122674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122674>