本文引用：刘 欣，唐红悦，张明明. 急性心肌梗死演进过程中 miRNA 的作用[J]. 中国动脉硬化杂志，2023，31(11)：1001-1006.　　DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.11.011.

[文章编号]　1007-3949(2023)31-11-1001-06

·文献综述·

急性心肌梗死演进过程中 miRNA 的作用

刘 欣[1]，唐红悦[2]，张明明[3]

(1.河北医科大学研究生学院，河北省石家庄市 050000；2.河北北方学院研究生学院，河北省张家口市 075000；3.河北省人民医院临床医学研究中心，河北省石家庄市 050000)

[摘　要]　急性心肌梗死(AMI)是导致全球心脑血管疾病死亡的主要原因之一，快速高效诊断 AMI 对疾病的治疗及预后起重要作用。研究认为，微小 RNA(microRNA，miRNA)可能成为诊断 AMI 的重要分子标志物，为 AMI 治疗提供方向。文章总结了 miRNA 作为 AMI 诊断标志物的可行性、对 AMI 的影响及相关分子机制。

[关键词]　miRNA；　急性心肌梗死；　调控；　全过程

[中图分类号]　R5　　[文献标识码]　A

Research progress on the involvement of miRNA in the regulation of the whole process of acute myocardial infarction

LIU Xin[1], TANG Hongyue[2], ZHANG Mingming[3]

(1. *Graduate School of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang*, *Hebei* 050000, *China*; 2. *Graduate School of Hebei North University*, *Zhangjiakou*, *Hebei* 075000, *China*; 3. *Clinical Medicine Research Center*, *Hebei General Hospital*, *Shijiazhuang*, *Hebei* 050000, *China*)

[**ABSTRACT**]　Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of death from cardiovascular and cerebrovascular diseases worldwide. Rapid and efficient diagnosis of AMI plays an important role in the treatment and prognosis of the disease. Studies suggest that microRNA (miRNA) may be an important molecular marker for the diagnosis of AMI and provide directions for AMI treatment. This review summarizes the feasibility of miRNA as a diagnostic marker for AMI, its effect on AMI and its related molecular mechanisms.

[**KEY WORDS**]　microRNA；　acute myocardial infarction；　regulation；　whole process

急性心肌梗死(acute myocardial infarction，AMI)是危害人类健康的主要疾病之一，其特征为冠状动脉血流量减少导致急性心肌坏死[1]。目前诊断 AMI 常用的临床标志物有肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase-MB，CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T，cTnT)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I，cTnI)、肌红蛋白(myoglobin，Myo)等，其中 cTnT 是诊断 AMI 的最常用指标，但这些临床指标均存在一定缺陷，有些特异性不强，有些灵敏度不高[2]。目前迫切需要一种新型的高灵敏度、高特异性并且可以早期检测到的心肌生物标志物。确定新标志物可能对 AMI 早期诊断、修复心肌损伤、提高患者生存率、改善生活质量有益[3]，近期有研究表明部分微小 RNA(microRNA，miRNA)可以在 AMI 发生早期即发生改变[4]，为 AMI 的新标志物筛选提供了新的思路。

miRNA 是广泛存在于真核生物中的长 21～24 个核苷酸的 RNA 分子，是一种不能通过翻译来合成蛋白质的非编码 RNA，通常与目标基因的 3′非翻译端结合，调节转录水平的基因表达[5]。miRNA 在各类生物体内均有表达，对细胞增殖、凋亡、分化和代谢的调控过程起重要作用[6]。它在正常人和患者

[收稿日期]　2023-04-27　　[修回日期]　2023-06-29

[基金项目]　河北省自然科学基金联合基金项目(H2022307031)；河北省科技厅重点研发计划项目(20377776D)

[作者简介]　刘欣，硕士研究生，研究方向为动脉粥样硬化性疾病的病因和机制研究，E-mail：liuxin669811@163.com。通信作者张明明，博士，主任检验师，硕士研究生导师，研究方向为动脉粥样硬化相关疾病的病因和机制研究，E-mail：zhangmm197612@126.com。

中的表达量具有明显差异,并且在外周血液环境可以稳定存在,因此具有诊断 AMI 的潜力[7]。

目前对于 miRNA 与 AMI 调控关系的相关研究很多,相关文献多且复杂,本文主要将 miRNA 在调控 AMI 中所取得的研究进展进行分类总结,发现 miRNA 在调控 AMI 的过程中具有规律性,为临床进一步发现 miRNA 调控 AMI 新通路提供思路。

1 miRNA 的形成及作用机制

与转录因子一样,非编码 RNA 也可以调节基因的表达。miRNA 是一种小的非编码 RNA,自 1993 年被 Lee 从线虫体内发现以来,其他研究团队相继在植物和动物体内发现了多种 miRNA,已经显示出其具有调节基因活性的能力[8]。

1.1 miRNA 的形成过程

存在于细胞核中的 miRNA 基因的初级转录产物 pri-miRNA 被核糖核酸酶 Drosha 切割为前体 miRNA(pre-miRNA),再次经过初步剪切后,由转运蛋白-输出蛋白 5(esportin-5)将其从细胞核内转运到细胞质中,再经另一种核糖核酸酶 Dicer 进一步切割转运出来的 miRNA 产生成熟 miRNA,成熟的 miRNA 与其他蛋白质一起组成 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex,RISC),从而引起靶 mRNA 降解或者翻译抑制[9]。

1.2 miRNA 的作用机制

目前 miRNA 常见的作用机制可分为两种,第一种常见于植物,当 miRNA 与靶基因能够完全互补配对结合时,其作用方式和机制与小干扰 RNA(small interfering RNA,siRNA)相似,可以直接降解 mRNA;第二种机制常见于动物,当 miRNA 与靶基因不完全互补配对结合时,将会阻止翻译过程而不影响 mRNA 的稳定性,是目前最常见的作用机制。

2 miRNA 在 AMI 发生、发展过程中的作用机制

2.1 miRNA 可以作为急性心肌梗死诊断标志物

AMI 患者与健康人部分 miRNA 存在表达水平的差异性,AMI 发生时,患者体内 miRNA 水平有些升高、有些降低,通过检测 AMI 患者体内 miRNA 水平变化可以为疾病的诊断提供依据。有证据表明,非编码 RNA 在心脏生理和功能中起着重要作用[10],不同的 miRNA 调控心肌梗死的机制不同,在心肌梗死发生时,miRNA 可能被释放到血液中发挥作用[11],因此 miRNA 的表达及其特征对疾病的诊断具有重要意义,可以作为 AMI 诊断的生物标志物。

目前研究认为 miR-1 是诊断 AMI 的特异性标志物,其在急性胸痛发病 3 h 内对 AMI 的诊断意义极大,检验效能较 cTnI(AMI 起病 3 h 后才开始升高)更高,cTnI 在发病 3 h 内的诊断效能不如 miR-1,miR-1 可以作为早期诊断 AMI 的特异性敏感标志物[12]。作为 AMI 诊断标志物,能检测早期心肌损伤、窗口期长十分重要,因此对在疾病病程不同时间点升高的各类 miRNA 进行联合检测能更为准确地诊断 AMI。已有研究发现,在 AMI 患者血浆中 miR-17-5p、miR-145-3p、miR-126-5p 的表达水平显著升高,受试者工作特征曲线分析显示 miR-17-5p、miR-145-3p 和 miR-126-5p 对 AMI 具有较好的诊断效能,这 3 种 miRNA 的水平在 AMI 早期(发病后 4 h 内)被观察到升高,相对于心肌肌钙蛋白的诊断效能优势更高[13]。而 miR-208、miR-494、miR-499 和 miR-1303 在 AMI 患者中升高的时间则较以上 3 个 miRNA 较晚,miR-208、miR-494 和 miR-499 的峰值出现在发病 12 h 后,miR-1303 峰值出现在发病 6~12 h 之间、或发病 12 h 之后,可以为 AMI 的诊断提供较长时间段,降低误诊和漏诊的概率。此外 miRNA 被证明与 AMI 的酶学诊断“金指标”心肌肌钙蛋白的表达水平相关,Li 等[14]研究发现,血浆中 miR-22-5p 和 miR-150-3p 的表达水平在 AMI 早期显著升高,并且比 cTnI 更早达到峰值。

miRNA 还可作为区分 AMI 和非 AMI 的标志物,Pinchi 的研究团队[15]发现,miR-208 在区分 AMI 患者与非 AMI 患者中显示出极高的特异性,在 AMI 患者中,miR-208 的表达量上调,而在非 AMI 患者中,miR-208 表达量则无明显变化;Xue 等[16]的研究发现,与非 AMI 患者相比,AMI 患者血浆中 miR-26a-1、miR-146a 和 miR-199a-1 表达水平显著上调,其中 miR-146a 通过靶向两个 Toll 样受体(Irak1 和 Traf6)在心肌梗死病理过程中发挥重要作用,miR-26a-1 的区分结果最为准确;除了在 AMI 发病早期即可检测到外,Li 等[14]研究还发现 miR-22-5p、miR-132-5p 和 miR-150-3p 分别显示出中等程度的区分 AMI 患者与非 AMI 患者的能力,这 3 种 miRNA 的组合可能为 AMI 的早期识别和区分疾病类型提供更大的诊断价值。

2.2 miRNA 通过调控心肌细胞凋亡,诱导或抑制 AMI 的发生

AMI 引起的缺氧可引起包括凋亡在内的心肌

细胞损伤,大量的实验和临床研究表明,心肌细胞凋亡发生在心肌梗死区附近的边界区。它通常由氧化应激、缺血、缺氧损伤和再灌注引起,随后加重心功能障碍。目前已有研究表示,细胞凋亡与 AMI 心肌细胞的死亡有关,它对心室的重建和心功能的改变起着重要作用[17]。

2.2.1 miRNA 促进心肌细胞凋亡,加速 AMI 发生 非编码 RNA 之间常可以通过相互作用调节代谢,长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA)心肌梗死调节因子(myocardial infarction-regulatory factor,MIRF)被证明可以与 miR-26a 相互作用共同促进心肌细胞凋亡,其研究结果表明 lncRNA MIRF 可以通过靶向 miR-26a 调控促凋亡基因 Bcl2 拮抗/杀伤因子 1(Bcl2-antagonist/killer 1,Bak1)的表达促进心肌细胞凋亡,加速 AMI 的发生发展[18];此外,研究表明缺氧可以诱导心肌细胞发生氧化应激和凋亡,在缺氧条件下,miR-19b-3p 表达上调,miR-19b-3p 可以通过下调人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)促进心肌缺血再灌注诱导心肌细胞凋亡,进而诱导 AMI 的发生[19]。

2.2.2 miRNA 抑制心肌细胞凋亡,减少 AMI 发生 另一种非编码 RNA,lncRNA FGD5-AS1 则在 AMI 患者中表达下降,其可以通过减少心肌细胞的凋亡和炎症,显著减少心肌梗死的面积和改善心脏功能,miR-223-3p 是 FGD5-AS1 的直接作用靶点,通过下调蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB/Akt)的活性,减轻心肌凋亡和损伤[20]。X 染色体失活特异转录因子(X inactive specific transcript,Xist)也是一种 lncRNA,在 X 染色体失活、控制肿瘤细胞增殖、抑制 AMI 的发生等方面发挥着重要作用,其与参与调控心肌缺血再灌注时心肌细胞损伤的 miR-7a-5p 具有结合位点,下调 Xist 和 miR-7a-5p 可改善心肌凋亡和损伤,预防 AMI 的发生[21]。同时,SRY-box 转录因子 6(SRY-box transcription factor 6,SOX6)也是调节心肌细胞凋亡的重要靶基因,研究发现 M2 型巨噬细胞来源的外泌体可携带 miR-1271-5p,通过直接靶向下调 SOX6 减少缺氧诱导的心肌细胞凋亡,防止 AMI 的发生[22];Wang 等研究[23]认为,来自健康人的血浆外泌体在防止 AMI 发生方面是有益的,而血浆外泌体中含有的 miR-342-3p 则可能是保护心肌细胞的重要因素。他们发现 miR-342-3p 分别通过靶向 SOX6 和转录因子 EB(transcription factor EB,TFEB),减轻 H_2O_2 诱导的心肌损伤并减少 H9c2 心肌细胞的凋亡和自噬,从而促进外泌体介导的心脏修复,避免 AMI 再次发生,有助于患者恢复及预后。研究表明,缺氧条件下 miR-18-5p 表达下调,若想抑制细胞凋亡的发生,则需要上调 miR-18-5p,然后靶向家族转录因子 1(family transcription factor 1,RUNX1)基因抑制缺氧诱导的心肌氧化应激和细胞凋亡[24]。miR-532-5p 被 Ma 的研究团队发现在缺氧诱导的 H9c2 细胞和 AMI 大鼠的心肌中表达下调,并且其下调减轻了缺氧诱导的 H9c2 细胞凋亡,miR-532-5p 可以通过直接靶向基因程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4 gene,PDCD4)抑制缺氧诱导的 H9c2 细胞的凋亡,具有心肌保护作用,减少了 AMI 的发生[25];miR-27a-5p 则通过抑制自噬相关 7 基因(autophagy related 7,Atg7)减轻缺氧诱导的大鼠心肌细胞损伤和凋亡,miR-27a-5p 在 H9c2 细胞和大鼠 AMI 模型心肌中的表达在不同缺氧暴露时间点中均下调,miR-27a-5p 通过直接靶向 Atg7 调控自噬和凋亡,以减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤,可能是治疗缺氧相关心脏病的新靶点[26]。miR-126-5p 可能作为一种新型 miRNA,在缺氧条件下过表达促进 H9c2 细胞活力,并通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinaseB,PI3K/Akt)信号通路靶向白细胞介素 17A(interleukin-17A,IL-17A)抑制 H9c2 细胞凋亡,与健康人相比,AMI 患者血清中 miR-126-5p 的表达显著降低,而 miR-126-5p 的靶基因 IL-17A 的表达显著升高[27]。

3 miRNA 在 AMI 并发症及预后中的作用机制

3.1 miRNA 与心肌缺血再灌注损伤

治疗心肌梗死最有效的策略是通过溶栓或经皮冠状动脉介入治疗早期快速恢复心肌灌注,但恢复缺血心肌的血流会引起进一步的损伤,称为缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IR)[28]。IR 可导致缺血组织进一步损伤、细胞死亡,甚至器官功能障碍等不可逆的病理改变,使 AMI 患者死亡率升高,这是严重的 AMI 临床并发症,影响 AMI 患者的预后。了解 miRNA 调控心肌缺血再灌注的机制可为 AMI 治疗和预后提供重要依据。

miR-24 可以通过调控核因子 κB/肿瘤坏死因子 α(nuclear factor-kappa B/tumor necrosis factor-α,NF-κB/TNF-α)通路保护心肌缺血再灌注损伤,miR-24 具有抑制心肌细胞凋亡的生理功能,而 NF-

κB 信号通路参与了细胞凋亡相关基因的转录调控，当机体发生 IR 时，miR-24 可以通过抑制 NF-κB/TNF-α 通路相关蛋白的表达来改善心肌细胞的损伤[29]。在小鼠 IR 模型中，大黄素可以抑制 miR-142-3p 的转录因子 RUNX1 的表达，从而下调 miR-142-3p 的转录水平；此外，miR-142-3p 还可以负向调节多巴胺受体 D2（dopamine receptors D2，DRD2）的表达，DRD2 作为一种抗炎因子，可以抑制 NF-κB 的磷酸化，从而减少炎性细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的产生，预防 IR。miR-208a 和 Notch/NF-κB 信号通路在心肌细胞的功能调控中具有重要作用，miR-208a 通过直接靶向染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 9（chromodomain helicase DNA binding protein 9，CHD9）的 3′UTR 促进 Notch/NF-κB 信号通路的激活，促进 IR 的发生，而 CHD9 的过表达则可以挽救由 miR-208a 模拟转染增强的 IR，因此 miR-208a 可以促进 IR 的进程，有潜力成为 IR 早期诊断的生物标志物，并可能用作缺血性心脏病临床治疗的治疗靶点[30]。

3.2 miRNA 通过改善心肌细胞功能对 AMI 后心脏起保护作用

AMI 发生后出现不良心血管事件的主要原因为心脏纤维化及心肌重构，因此 miRNA 通过多种调控通路来抗心肌细胞凋亡、促进血管生成、减少心脏纤维化、改善心脏缺血，从而减少心肌重构，对 AMI 患者的心肌细胞和心脏组织起到保护作用，改善 AMI 患者的临床预后。

Wang 的研究团队[31]通过进行 RT-qPCR 实验发现，miR-155 在小鼠 AMI 后的心脏组织中表达量显著增多，含有 miR-155 的外泌体能够控制小鼠成纤维细胞的生长，促进成纤维细胞炎症，从而增加 AMI 后心脏破裂的风险；而缺少 miR-155 表达的小鼠，AMI 后心脏破裂的风险则明显降低，因此减少 miR-155 在体内的表达可以提高心功能从而起到心脏保护作用。Zhu 的研究团队[32]则检测到 miR-133a-3p 在 AMI 患者中表达显著增加，其通过介导 Akt 信号通路促进血管生成、抗细胞凋亡、减少纤维化面积并改善缺血心脏的功能，对 AMI 具有保护作用；Fan 等[33]通过在大鼠中建立 AMI 模型，用慢病毒法将 miRNA-210 激动剂转染进入大鼠体内，使 miRNA-210 的表达量上调，同时检测到大鼠体内肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）的表达显著增加，此时检测大鼠心脏功能指标可以发现，miR-210 的过表达具有促进血管生成的作用，大鼠的心脏功能得到恢复，可在改善心脏收缩方面带来更好的临床结局；在人类细胞和小鼠 AMI 模型中，血清源性细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）明显降低了人心肌细胞凋亡面积，同时明显降低了 AMI 后小鼠心肌的梗死面积，而抑制 miR-21 则可减弱血清 EV 对抑制人心肌细胞凋亡的保护效果（在 AMI 中小鼠心脏 miR-21 表达降低，而血清 EV 表达升高），PDCD4 是 miR-21 作用的靶基因，抑制 PDCD4 有助于 miR-21 和血清 EV 在心肌细胞中的抗凋亡作用，为 miRNA 保护心脏功能提供了重要意义[34]；miRNA 极为敏感，在其调控通路或靶基因发挥作用前，极易被血液中的酶降解；另一方面，miRNA 不仅只调控心脏疾病相关通路，而是影响人体内多个通路，因此在靶器官发生作用时常会影响其他器官，造成不良影响，因此采用聚合物纳米粒子为载体，使 miRNA 精准地传递至靶器官，能够极大地改善心脏防护效应[35]。外泌体、聚合物纳米粒子也能够通过把 miRNA 传递至靶细胞发挥重要作用[36]，聚乳酸-羟基乙酸共聚物（poly lactic-co-glycolic acid，PLGA）纳米颗粒能够有效传递 miR-124-3p 至大鼠心肌梗死模型，到达心肌组织后通过调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路调节氧化应激损伤，保护心肌组织避免损伤；miR-133 在心肌细胞生长、心脏稳态维持、心功能恢复等方面发挥着积极作用，对 AMI 的恢复具有重要意义[37]，通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽（Arg-Gly-Asp，RGD）修饰的聚乙二醇-聚乳酸纳米粒（Arg-Gly-Asp-polyethylene glycol-polylactic acid，RGD-PEG-PLA）载体递送 miR-133 可改善心功能损伤，减少心肌梗死面积，抑制心肌细胞凋亡、炎症反应和氧化应激，对心脏起到保护作用，其机制可能与 miR-133 靶向调控沉默信息调节因子 2 相关酶类 3/AMP 依赖的蛋白激酶[（silent mating type information regulation2 homolog3/adenosine 5′-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，SIRT3/AMPK]通路有关[12]。补体 C1q/肿瘤坏死相关蛋白 9（C1q/TNF-related protein-9，CTRP9）也被证实可以通过减少炎症损伤、纤维化、氧化应激和凋亡等损伤保护心肌细胞，从而对心脏起到保护作用[38]。

4 小结与展望

尽管目前对于 miRNA 与 AMI 调控关系的研究已经开展了很多，但是想要 miRNA 在临床上作为 AMI 生物标志物被广泛应用，仍然面临许多问题：（1）miRNA 由于存在靶基因簇，因此作用比较广泛，在临床上能否用于基因治疗仍存在问题。（2）

miRNA 种类繁多,想要作为诊断标志物很难进行选择。因此如果想要确定 miRNA 是否可以作为诊断、治疗和评估 AMI 预后的标志物,仍需要开展进一步的研究:(1)miRNA 调控 AMI 作用广泛,除基本的信号通路外,其还可以通过其他机制,如 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 机制发挥精准调控作用,可能用于 AMI 的治疗。(2)目前的研究发现,miR-1 作为 AMI 的诊断标志物特异性最高,其不光在细胞中具有特异性,在血浆、血清和尿液中的表达也很稳定,其高稳定性、特异性、敏感性的特点有助于后续进行大规模临床检测,帮助寻找新的分子靶点。

[参考文献]

[1] GUO J, LIU H B, SUN C, et al. MicroRNA-155 promotes myocardial infarction-induced apoptosis by targeting RNA-binding protein QKI[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4579806.

[2] DUQUE-OSSA L C, GARCÍA-FERRERA B, REYES-RETANA J A. Troponin I as a biomarker for early detection of acute myocardial infarction[J]. Curr Probl Cardiol, 2023, 48(5): 101067.

[3] DESAI N R, KENNEDY K F, COHEN D J, et al. Contemporary risk model for inhospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (action) registry® -get with the guidelines (GWTG)® [J]. Am Heart J, 2017, 194: 16-24.

[4] GUO M, LI R, YANG L F, et al. Evaluation of exosomal miRNAs as potential diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction using next-generation sequencing[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(3): 219.

[5] NEIBURGA K D, VILNE B, BAUER S, et al. Vascular tissue specific miRNA profiles reveal novel correlations with risk factors in coronary artery disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1683.

[6] THANIGAIMANI S, IYER V, BINGLEY J, et al. Association between serum microRNAs and abdominal aortic aneurysm diagnosis and growth[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2023, 65(4): 573-581.

[7] WEI R B, FENG Y Q. Noncoding RNA in the regulation of acute aortic dissection: from profile to mechanism[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 2371401.

[8] MENON A, ABD-AZIZ N, KHALID K, et al. miRNA: a promising therapeutic target in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11502.

[9] HOSSEINI M, SAHEBI R Z, AGHASIZADEH M, et al. Investigating the predictive value of microRNA21 as a biomarker in induced myocardial infarction animal model[J]. Gene Reports, 2022, 27: 101578.

[10] BARTEKOVA M, JELEMENSKY M, DHALLA N S. Emerging role of non-coding RNAs and extracellular vesicles in cardioprotection by remote ischemic conditioning of the heart[J]. Rev Cardiovasc Med, 2019, 20(2): 59-71.

[11] KURA B, KALOCAYOVA B, DEVAUX Y, et al. Potential clinical implications of miR-1 and miR-21 in heart disease and cardioprotection[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 700.

[12] SUN B X, LIU S W, HAO R B, et al. RGD-PEG-PLA delivers miR-133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(6): 575.

[13] XUE S, LIU D C, ZHU W J, et al. Circulating miR-17-5p, miR-126-5p and miR-145-3p are novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Front Physiol, 2019, 10: 123.

[14] LI H X, ZHANG P X, LI F J, et al. Plasma miR-22-5p, miR-132-5p, and miR-150-3p are associated with acute myocardial infarction[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 5012648.

[15] PINCHI E R A, FRATI P, AROMATARIO M, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9): 6005-6016.

[16] XUE S, ZHU W J, LIU D C, et al. Circulating miR-26a-1, miR-146a and miR-199a-1 are potential candidate biomarkers for acute myocardial infarction[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 18.

[17] ZHANG J W, MA J D, LONG K R, et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 711.

[18] SU X M, LV L F, LI Y, et al. lncRNA MIRF promotes cardiac apoptosis through the miR-26a-Bak1 axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20: 841-850.

[19] LI K, YA X J, DUAN X J, et al. miRNA-19b-3p stimulates cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia reperfusion via downregulating PTEN[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 9956666.

[20] FANG X L, SHI S G. lncRNA FGD5-AS1 acts as a ceRNA to regulate lipopolysaccharide-induced injury via the miR-223-3p-3p/GAS5 axis in cardiomyocytes[J]. Hum Exp Toxicol, 2022, 41: 9603271221138969.

[21] LIANG D S, JIN Y M, LIN M M, et al. Down-regulation of Xist and miR-7a-5p improves LPS-induced myocardial injury[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(16): 2570-2577.

[22] LONG R, GAO L, LI Y P, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry miR-1271-5p to alleviate cardiac injury in acute myocardial infarction through down-regulating SOX6

[J]. Mol Immunol, 2021, 136: 26-35.
[23] WANG B, CAO C, HAN D J, et al. Dysregulation of miR-342-3p in plasma exosomes derived from convalescent AMI patients and its consequences on cardiac repair[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112056.
[24] LI P, JIA X Y. MicroRNA-18-5p inhibits the oxidative stress and apoptosis of myocardium induced by hypoxia by targeting RUNX1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(2): 432-439.
[25] MA J D, ZHANG J W, WANG Y J, et al. miR-532-5p alleviates hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis by targeting PDCD4[J]. Gene, 2018, 675: 36-43.
[26] ZHANG J, QIU W, MA J, et al. miR-27a-5p attenuates hypoxia-induced rat cardiomyocyte injury by inhibiting Atg7[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2418.
[27] REN Y, BAO R Z, GUO Z J, et al. miR-126-5p regulates H9c2 cell proliferation and apoptosis under hypoxic conditions by targeting IL-17A[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 67.
[28] YANG C F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Ci Ji Yi Xue Za Zhi, 2018, 30(4): 209-215.
[29] LI C L, FANG M, LIN Z K, et al. MicroRNA-24 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the NF-κB/TNF-α pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1288.
[30] ZHANG S W, ZHANG R J, WU F F, et al. MicroRNA-208a regulates H9c2 cells simulated ischemia-reperfusion myocardial injury via targeting CHD9 through Notch/NF-kappa B signal pathways[J]. Int Heart J, 2018, 59(3): 580-588.
[31] WANG C X, ZHANG C C, LIU L X, et al. Macrophage-derived miR-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. Mol Ther, 2017, 25(1): 192-204.
[32] ZHU W W, SUN L, ZHAO P C, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 61.
[33] FAN Z G, QU X L, CHU P, et al. MicroRNA-210 promotes angiogenesis in acute myocardial infarction [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5658-5665.
[34] GU H Y, LIU Z Y, LI Y Q, et al. Serum-derived extracellular vesicles protect against acute myocardial infarction by regulating miR-21/PDCD4 signaling pathway [J]. Front Physiol, 2018, 9: 348.
[35] CAI A A, ZHU Q X, ZENG Y, et al. Manganese oxide nanoparticles as MRI contrast agents in tumor multimodal imaging and therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 8321-8344.
[36] ZHAI J Q, WANG Y E, ZHOU X P, et al. Long-term sustained release poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres of asenapine maleate with improved bioavailability for chronic neuropsychiatric diseases[J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 1283-1291.
[37] CHENG Y, HE Q, LI N, et al. Activation of PTEN/P13K/Akt signaling pathway by miRNA-124-3p-loaded nanoparticles to regulate oxidative stress attenuates cardiomyocyte regulation and myocardial injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8428596.
[38] 毛少斌, 梁 斌. CTRP9 在心肌梗死后心肌重构中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 167-170.
MAO S B, LIANG B. Study advances on the role of CTRP9 in myocardial remodeling after myocardial infarction [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(2): 167-170.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 994 页)

[44] SCHROEDER E C, FRANKE W D, SHARP R L, et al. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: a randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2019, 14(1): e210292.
[45] PHOEMSAPTHAWEE J, SRITON B. Combined exercise training improves blood pressure at rest and during exercise in young obese prehypertensive men[J]. J Sports Med Phys Fitness, 2021, 61(3): 468-479.
[46] SEGURO C, VIANA R, LIMA G, et al. Improvements in health parameters of a diabetic and hypertensive patient with only 40 minutes of exercise per week: a case study[J]. Disabil Rehabil, 2020, 42(21): 3119-3125.
[47] LOPEZ P, RADAELLI R, TAAFFE D R, et al. Resistance training load effects on muscle hypertrophy and strength gain: systematic review and network Meta-analysis[J]. Med Sci Sports Exerc, 2021, 53(6): 1206-1216.

(此文编辑 文玉珊)