

# 基于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的 miRNA 在心肌纤维化的研究进展

张诺琪<sup>1</sup>, 于国慧<sup>1</sup>(综述), 王亚玲<sup>2\*</sup>(审校)

(1.河北医科大学基础医学院 2020 级临床医学 3 大班,河北石家庄 050017;

2.河北医科大学第二医院心内科,河北石家庄 050000)

**[摘要]** 心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是多种心血管疾病终末阶段的主要病理表现,转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smads(drosophila mothers against decapentaplegic)信号通路的异常激活广泛参与纤维化疾病的发生,是导致心肌纤维化的关键通路;微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性小分子非编码 RNA,具备调控功能,主要在转录后水平调控基因的表达。现有研究已表明,miRNA 是影响 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号转导的重要调节因子,深入阐明 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路相关的 miRNA 在心肌纤维化中的调控机制,可以为预防、诊断及治疗心肌纤维化提供新的研究思路。

**[关键词]** 心内膜心肌纤维化症;微 RNAs;TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.01.017

**[中图分类号]** R542.23

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-3205(2024)01-0089-05

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是多种心血管系统疾病发展到终末阶段的常见病理改变,其特征为心脏成纤维细胞异常激活分化为肌成纤维细胞、细胞外基质合成与降解间的平衡被打破、胶原纤维沉积过多且排列紊乱、各种胶原成分比例失调等,它不仅可引起心脏舒缩功能显著减弱或不协调,还可能造成心脏发生结构重构和电重构,心脏功能减退加剧,最终诱导心律失常、心力衰竭等发生,是人类生命健康面临的巨大威胁之一, MF 的生物标志物及相关治疗靶点也是当下研究的热点之一<sup>[1]</sup>。MF 的出现可能与多种信号通路的异常激活密切相关,其中转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smads(drosophila mothers against decapentaplegic)通路被认为是影响 MF 的经典通路,其激活可以触发纤维化相关基因的过表达<sup>[2]</sup>。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一种主要在转录后水平调控基因表达的单链小分子非编码 RNA,普遍参与机体的病理及生理过程。近

年来许多研究成果表明,miRNA 广泛地参与了 MF 的发生与发展过程<sup>[3]</sup>。由于 miRNA 的功能及机制复杂,全面深入了解 miRNA 的作用非常必要,本文重点关注 MF 发生发展过程中 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路相关 miRNA 的作用机制,并就研究现状及最新进展作简要综述。

## 1 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路

TGF- $\beta$ 1 是转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )三种亚型之一,它在 MF 发展中发挥着最重要的作用。Smads 蛋白位于 TGF- $\beta$  家族的下游,是 TGF- $\beta$  家族的直接作用底物,参与 TGF- $\beta$ 1 信号转导的 Smads 蛋白有 Smad2/3/4/7。

TGF- $\beta$ 1/Smads 信号转导途径为:TGF- $\beta$ 1 活化后首先识别并结合细胞表面的转化生长因子  $\beta$  受体(transforming growth factor- $\beta$  receptor, TGF $\beta$ R) II,然后结合 TGF $\beta$ R I 的丝氨酸/苏氨酸激酶区并使其发生磷酸化, TGF- $\beta$ 1、TGF $\beta$ R II、TGF $\beta$ R I 形成稳定的异源三聚体,异源三聚体募集并磷酸化下游的 Smad2/3 将信号传导至细胞质内,磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 在胞质结合形成稳定复合物,并转移到细胞核,在核内调控特定基因的转录。TGF $\beta$ R III、Smad7 是 TGF- $\beta$ 1 介导 Smads 通路的负向调控因子,能够减弱信号转导强度<sup>[4]</sup>。

TGF- $\beta$ 1/Smads 通路对心脏的生理及病理过程具有调节作用,在 MF 进程中的作用至关重要。

[收稿日期]2022-11-11

[基金项目]河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目(H2021206141);河北医科大学大学生创新性实验项目(USIP2022119)

[作者简介]张诺琪(2001—),女,河北张家口人,河北医科大学基础医学院学生,从事临床医学学习。

\* 通信作者。E-mail:wangyaling81@163.com

TGF-β1/Smads 信号转导途径激活,诱导心肌细胞凋亡,激活成纤维细胞并促使其转化为肌成纤维细胞,内皮细胞表型及功能改变转分化为间质细胞,同时刺激细胞上调纤维化相关基因表达,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达降低,其抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP)呈相反趋势表达,细胞外基质异常增加,胶原过度沉积且成分比例失调<sup>[5]</sup>。最新研究发现扩心方可能通过抑制 TGF-β1/Smad2 信号通路改善扩张型心肌病大鼠 MF<sup>[6]</sup>,基于 TGF-β1/Smads 信号通路逆转 MF 可能成为未来研究的重要方向。

## 2 miRNA

miRNA 是一类单链小分子非编码 RNA,由内源基因编码,长度约 22 个核苷酸。多重因素影响下, RNA 聚合酶 II 作用于细胞核内编码 miRNA 的基因,使其转录形成原始 miRNA(pri-miRNA),接着经 RNase III 酶 Drosha 剪切,形成前体 miRNA(pre-miRNA),在核孔转运蛋白 Exportin5 的识别与转作用下,pre-miRNA 通过核孔复合体进入细胞质,经 RNase III 酶 Diser 剪切形成长约 22 bp 的双链 miRNA<sup>[7]</sup>。双链 miRNA 的引导链参与了 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的形成,与 mRNA 的 3' UTR 特定序列依照碱基互补配对原则相结合,在转录后水平抑制靶标 mRNA 翻译或者影响 mRNA 的稳定性,从而对基因表达进行负向调节,随从链则立即降解,这就是 miRNA 在生物体内的经典作用机制,新的研究发现随从链也可能作为功能链发挥重要作用。此外,miRNA 还存在多种非经典作用机制,如结合其他功能蛋白、直接参与基因的转录过程、促进蛋白质表达、对线粒体相关基因 mRNA 进行靶向调控等<sup>[8]</sup>。近年来越来越多的研究表明,miRNA 在 MF 病理过程中发挥着不可忽视的调控作用,有望成为改善 MF 的新靶点<sup>[3]</sup>。

## 3 TGF-β1/Smads 信号通路相关的 miRNA 在心肌纤维化中的作用

多种 miRNA 通过直接或间接途径参与 TGF-β1/Smads 信号通路,对心肌纤维化的发生发展具有重要调控意义(图 1)。

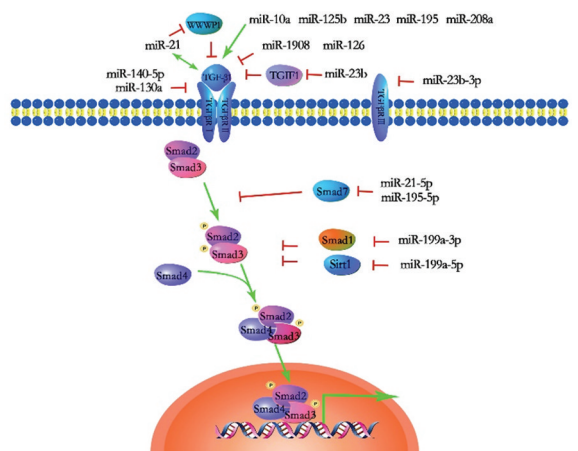


图 1 miRNA 在 TGF-β1/Smads 信号通路介导的心肌纤维化中的作用

正常箭头表示激活作用及核转位;T 型箭头表示抑制作用

### 3.1 miRNA-21 在体外培养的心肌成纤维细胞中,过表达 miRNA-21 能明显提高成纤维细胞的活力,且 TGF-β1 表达量大幅提升<sup>[9]</sup>;用 TGF-β1 处理心肌成纤维细胞后,miRNA-21 表达明显增多<sup>[10]</sup>。miRNA-21 与 TGF-β1 之间存在相互促进的循环,这可能是加快 MF 进程的重要原因。将 miRNA-21 模拟物转染至 TGF-β1 处理的心脏成纤维细胞,促进了 TGF-β1 对 Smad7 的抑制作用,Smad2 和 Smad3 的磷酸化水平进一步增加<sup>[11]</sup>。用血管紧张素 II (angiotensin II, Ang- II) 处理 miRNA-21 敲除小鼠的心脏成纤维细胞,TGF-β 和 p-Smad2/3 的表达减少,抑制 miRNA-21 能够减弱 Ang- II 诱导的 TGF-β/Smads 信号转导<sup>[12]</sup>。孟华等<sup>[13]</sup>通过数据库预测发现,miRNA-21-5p 可与 Smad7 的 3' UTR 区结合,在调控 Smad7 表达方面具有潜在的功能;进一步检测表明,miRNA-21-5p 过表达组 Smad7 的 mRNA 及蛋白质含量均显著下调。朱参战等<sup>[9]</sup>利用双荧光素酶报告基因检测证实,miRNA-21-5p 对 Smad7 具有靶向调控作用,miRNA-21-5p 通过靶向抑制心肌成纤维细胞 Smad7 的表达而促进胶原沉积和心脏纤维化过程;此外,miRNA-21-5p 对心肌成纤维细胞的促纤维化作用可以因为 Smad7 的过表达而发生逆转。通过下调 TGF-β1/Smads 信号通路负调节因子 Smad7 蛋白的表达进而实现对该通路的激活,提高心脏成纤维细胞的活力,促进其增殖和迁移,最终导致 MF,这可能是 miRNA-21-5p 发挥作用的重要方式之一。miRNA-21 还能通过下调 TGF-β1 信号的负调控因子 WW 结构域蛋白 1 使 TGF-β1/Smad2 信号通路激活,从而显著提高了心脏成纤维细胞的增殖能力<sup>[14]</sup>。上述研究一致表明,miRNA-21 在提高心肌成纤维细胞的增殖和迁移等能力、推动 MF 发生发展过程中发挥重要作用,

激活 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路可能是 miRNA-21 促使成纤维细胞发挥生物学作用的重要靶途径。

miRNA-21 也可作用于心肌细胞参与 MF,但目前仍存在争议。在缺氧处理不同时间的心肌细胞中,miRNA-21、TGF- $\beta$ 1、Smad3 表达均增高,且 miRNA-21 与 TGF- $\beta$ 1/Smad3 存在显著正相关;在缺氧心肌细胞中过表达 miRNA-21 后,TGF- $\beta$ 1 和 Smad3 表达明显升高,抑制 miRNA-21 表达得到相反的结果<sup>[15]</sup>。由这一结果推测 miRNA-21 可能通过激活 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路诱导心肌细胞凋亡,刺激心脏进行瘢痕修复,生成大量胶原纤维,同时高表达的 TGF- $\beta$ 1 也可通过旁分泌激活心脏成纤维细胞,与前述 miRNA-21 的促纤维化作用相一致。但史东东等<sup>[16]</sup>研究表明,miRNA-21-5p 通过靶向下调 TGF- $\beta$ 1 的表达水平,增加心肌细胞存活率并抑制其凋亡,具有保护心脏的作用,袁媛等<sup>[17]</sup>、范丽等<sup>[18]</sup>的研究也认为 miRNA-21 能够改善心肌细胞的损伤。

动物实验同样表明,miRNA-21 具有调控 MF 的作用。miRNA-21 抑制剂能够有效减轻缺血/再灌注损伤后的心脏重塑<sup>[19]</sup>。使用柯萨奇病毒 B3 诱导小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化模型,较模型组而言,miRNA-21 抑制剂组 TGF- $\beta$ 1 蛋白的心脏表达量明显降低,Smad7 蛋白表达量显著升高,MF 程度降低,心脏功能得到有效改善<sup>[20]</sup>。结扎小鼠左冠状动脉前降支建立心肌梗死模型,向小鼠心肌注射 miRNA-21 抑制剂,Smad2 和 Smad3 的磷酸化水平下降,改善了心肌梗死后的纤维化<sup>[11]</sup>。

miRNA-21 与 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路之间存在复杂的交互作用,上述研究有助于深入理解 MF 的发病机制,并为抗纤维化的临床治疗提供理论指导作用。但目前仍未完全阐明 MF 过程中 miRNA-21 发挥作用的生物学机制,还需要进一步研究证明。

**3.2 miRNA-195 大鼠心肌梗死模型中,miRNA-195、TGF- $\beta$ 1、Smad3 表达水平显著升高,Smad7 表达降低;miRNA-195 拮抗剂处理后,TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路被抑制,纤维化程度有所改善<sup>[21]</sup>。**miRNA-195 过表达的原代心肌细胞的培养基中,TGF- $\beta$ 1 浓度显著升高,用该培养基处理成纤维细胞后,其 Smad2/3 蛋白磷酸化水平明显增加,同时纤维化相关基因表达上调<sup>[22]</sup>。由此推测 miRNA-195 的作用机制之一可能为:miRNA-195 促进心肌细胞分泌 TGF- $\beta$ 1,TGF- $\beta$ 1 作用于成纤维细胞激活 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路发挥一系列生物学效应,进而调控大鼠心肌梗死后 MF 的发生发展。Ding 等<sup>[23]</sup>通过体内体外实验证实,抑制 miRNA-195-5p

可以抑制内皮间质转化,能够有效减轻糖尿病性心脏病大鼠的 MF 程度,其机制可能与 miRNA-195-5p 对 smad7 的靶向作用有关;在高糖处理的内皮细胞中过表达 miRNA-195-5p 的同时引入 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路的抑制剂,内皮间质转化被抑制,反向证明 miRNA-195-5p 通过 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号发挥对 MF 的调节作用。

miRNA-195 可以通过多种途径调节 MF 的发生,TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的激活可能是它发挥作用的机制之一,更多机制还需更深入的研究。

**3.3 miRNA-199 为使 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路处于激活状态,用 Ang- II 刺激分离培养的小鼠心肌成纤维细胞,发现 miRNA-199a 转录本、miRNA-199a-3p、-5p 的表达均上调;Smad3 抑制剂处理后,miRNA-199a 转录本、miRNA-199a-3p、-5p 表达均显著降低<sup>[24]</sup>。**将 miRNA-199a-3p 模拟物瞬时转染至体外培养的心肌成纤维细胞,细胞纤维化相关基因 mRNA 和蛋白质均呈现高表达状态,作用机制可能为 miRNA-199a-3p 通过靶向抑制 Smad1 表达,提高 Smad3 磷酸化水平,发挥促纤维化作用<sup>[25]</sup>。过表达 miRNA-199a-5p 也能发挥同样的作用,它可以靶向抑制沉默信息调节因子 1 表达,使其无法发挥去乙酰化功能,加剧 Smad3 乙酰化程度,同时上调 Smad3 磷酸化水平,增强 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号,促进 MF 发展<sup>[24]</sup>。miRNA-199a-3p、-5p 可以加强 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号转导,从而刺激胶原纤维形成,而 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的激活又可以提高 miRNA-199a-3p、-5p 的表达,形成正反馈循环,进一步加重了 MF 程度。

在高血压大鼠心脏重构过程中,miRNA-199b-5p、TGF- $\beta$ 1、Smad3 表达量显著升高,用药物贝那普利干预后,表达量下降,心脏重构程度减轻,提示 miRNA-199b-5p 与 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路之间的潜在作用<sup>[26]</sup>。研究人员证实,miRNA-199b-5p 在心肌成纤维细胞的细胞核中高度表达,核 miRNA-199b-5p 可以在体内外激活细胞周期依赖蛋白 9 表达,而细胞周期依赖蛋白 9 诱导 Smad3 接头的磷酸化,这对于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号的完全激活是不可或缺的<sup>[27]</sup>。所以,在心脏重塑过程中 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号转导很可能介导了 miRNA-199b-5p 诱导纤维化相关基因表达的作用。

目前就 miRNA-199 在 MF 发生发展、诊断治疗的关系的研究仍然不完善,还需要进一步的研究。

**3.4 miRNA-23 心房颤动患者右心耳组织中,miRNA-23 和 TGF- $\beta$ 1 表达水平均大幅提高,且二者表达呈正相关<sup>[28]</sup>,对 miRNA-23 进行基因干扰能**

够降低 TGF- $\beta$  的表达,显著改善风湿性心脏病大鼠 MF 的严重程度<sup>[29]</sup>。另一研究发现,小鼠脓毒症模型中,心肌组织 miRNA-23b 表达水平上调,TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路激活,加入 miRNA-23b 抑制剂阻止了脓毒症诱导的 TGF- $\beta$ 1 和 Smad2/3 的高表达,作用机制可能为 miRNA-23b 靶向抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路的转录抑制因子来促进 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路的激活,从而介导脓毒症晚期心脏纤维化重塑<sup>[30]</sup>。杨真祯等<sup>[31]</sup>发现,在分离培养的人心房肌成纤维细胞中,成纤维细胞的活力、增殖能力、迁移能力不因为 miRNA-23b-3p 的过表达而发生显著变化,但会导致纤维化相关基因的表达大幅上调;miRNA-23b-3p 可与 TGF- $\beta$ R III 特定位点靶向结合抑制其表达,无论是沉默 TGF $\beta$ R III 还是过表达 miRNA-23b-3p 均能使纤维化相关蛋白表达水平明显升高以及 Smad3 磷酸化水平大幅上调,提示 miRNA-23b-3p 通过靶向抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的负调控因子 TGF- $\beta$ R III,从而激活该通路,促进胶原沉积和心脏纤维化过程。

有关 miRNA-23 与 MF 的研究尚不全面,miRNA-23 在 MF 的发生发展中具体发挥的作用及其重要性还有待进一步的探讨。

**3.5 其他 miRNA** miRNA-125b 在心肌成纤维细胞过表达后,与纤维化有关的基因表达水平显著升高,TGF- $\beta$ 1/Smads 通路相关蛋白 TGF- $\beta$ 1 的表达水平及 Smad2/Smad3 蛋白磷酸化水平均有明显上调,这些结果提示,miRNA-125b 对心肌成纤维细胞的一系列调控作用可能是通过 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路实现的<sup>[32]</sup>。miRNA-10a 过表达可促进心房组织 TGF- $\beta$ 1 表达、降低 Smad7 表达从而激活 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路,提升了心脏成纤维细胞的增殖能力并加速心房颤动诱导的心脏纤维化<sup>[33]</sup>。制备急性心肌梗死大鼠模型并上调 miRNA-208a 在模型大鼠体内的表达,发现 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 表达异常升高,沉默 miRNA-208a 得到相反结果,提示 miRNA-208a 对 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路的调节作用<sup>[34]</sup>。在小鼠心肌成纤维细胞转染 miRNA-140-5p 模拟物后,Smads 依赖的 TGF- $\beta$ 1 信号通路相关蛋白 TGF $\beta$ R I 明显下调、Smad2 磷酸化程度降低、Smad7 的表达明显增加,miRNA-140-5p 能够靶向作用于 TGF $\beta$ R I 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号降低纤维化程度<sup>[35]</sup>。在缺氧条件下培养的心肌成纤维细胞中,miRNA-130a 过表达能够下调 TGF $\beta$ R I 表达、减弱 Smad3 磷酸化程度,且 TGF $\beta$ R I 是 miRNA-130a 的靶基因,miRNA-130a 靶向作用于 TGF $\beta$ R I 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号转导,阻碍了成

纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,从而发挥抗纤维化特性<sup>[36]</sup>。miRNA-126 能够使心肌梗死大鼠 TGF- $\beta$ 1、Smad2 和 Smad3 相对表达量显著降低,阻断 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号的促纤维化作用<sup>[37]</sup>。大鼠心梗模型显示,miRNA-1908 过表达后 TGF- $\beta$ 1 和 Smad2/3 的表达被抑制,从而显著改善了心脏功能、降低 MF 程度,可能机制为 miRNA-1908 通过靶向 TGF- $\beta$ 1 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路的激活改善 MF<sup>[38]</sup>。

## 4 展 望

MF 是多种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理变化,发病机制纷繁复杂,目前对其了解尚不全面,缺乏有效的治疗手段与措施。关于 miRNA 的研究已在 MF 发生机制等方面获得了重大突破,从表观遗传学角度丰富了 MF 的发病机制,有可能是疾病的生物学标志物和潜在治疗靶点。而 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路被认为是影响 MF 的经典信号通路,广泛参与了 MF 发展过程。miRNA 是影响 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号转导的重要调节因子,两者之间存在着精细复杂的调节,但作用机制尚未完全明确,部分存在争议,在今后的研究中需要更深入的探索。多项动物实验表明,调节 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路相关 miRNA 的表达能够在一定程度上改善心肌纤维化,miRNA 很可能成为治疗心肌纤维化的干预靶点,但目前缺乏临床证据的支持。尽管如此,这些发现仍为 MF 的早期诊断、精准治疗和良好预后指明新的道路,利用 miRNA 预测疾病,通过调控 miRNA 进而调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路实现有效抑制 MF 的发生发展,从而改善患者预后、提高患者生命质量,这将是未来心血管药物研发的一个重要的发展方向。有理由相信随着研究的深入和技术的发展,MF 的治疗有望实现开创性突破。

## [参考文献]

- [1] Travers JG, Sharp CA, Rubino M, et al. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen[J]. J Clin Invest, 2022, 132(5): e148554.
- [2] 杨萍芬, 牛艳芬. TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路在组织纤维化中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(10): 738-744.
- [3] 王峰, 闫欣欣, 张茜, 等. 微小 RNA 介导心肌纤维化信号通路的研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(2): 231-236.
- [4] 陈希琦, 张晓双, 周永坤, 等. TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路在纤维化疾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 351-354.
- [5] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 70-99.

- [6] 吴琼,董艺丹,王佑华,等.扩心方通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smad2 通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化[J].世界科学技术—中医药现代化,2022,24(1):243—251.
- [7] Jin W, Wang J, Liu CP, et al. Structural basis for pri-miRNA recognition by drosha[J]. Mol Cell, 2020, 78(3):423—433.
- [8] 李潇凡,耿丹丹,毕瑜林,等.miRNA 的非经典作用机制研究进展[J].生物技术通报,2022,38(12):1—10.
- [9] 朱参战,王新宏,刘昕,等.微小 RNA-21-5p 靶向 Smad7 调控转化生长因子- $\beta$ 1 诱导心肌纤维化促进房颤的发生[J].临床内科杂志,2019,36(7):485—489.
- [10] 徐华.miR-21 靶向调控 Jagged1 促进心肌纤维化[D].南昌:南昌大学,2018.
- [11] Yuan J, Chen H, Ge D, et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7 [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(6):2207—2219.
- [12] Li D, Mao C, Zhou E, et al. MicroRNA-21 mediates a positive feedback on angiotensin II-induced myofibroblast transformation[J]. J Inflamm Res, 2020, 13:1007—1020.
- [13] 孟华,安松涛,刘军,等.微小 RNA-21-5p 促进梗死心肌纤维化加重心力衰竭的作用及机制[J].中国心血管杂志,2019,24(6):545—549.
- [14] Tao H, Zhang M, Yang JJ, et al. MicroRNA-21 via dysregulation of WW domain-containing protein 1 regulate atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(1):104—113.
- [15] Zhang Y, Yuan B, Xu Y, et al. MiR-208b/miR-21 promotes the progression of cardiac fibrosis through the activation of the TGF- $\beta$ 1/Smad-3 signaling pathway:an in vitro and in vivo study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:924629.
- [16] 史东东,张栋,高刚利,等.miR-21-5p 靶向 TGF- $\beta$ 1 调节大鼠心肌细胞增殖和凋亡[J].延安大学学报(医学科学版),2021,19(4):19—23,38.
- [17] 袁媛,韩大鹏,朱永新.miR-21 通过激活 PI3K/Akt 信号通路对缺氧诱导的大鼠心肌细胞活性的作用机制[J].重庆医学,2021,50(13):2165—2170.
- [18] 范丽,姚亚妮,李瑜.miR-21 通过靶向 PDCD4 减轻小鼠心脏缺血再灌注损伤[J].解剖学研究,2019,41(5):407—411.
- [19] Hinkel R, Ramanujam D, Kaczmarek V, et al. AntimiR-21 prevents myocardial dysfunction in a pig model of ischemia/reperfusion injury [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(15):1788—1800.
- [20] 薛贻敏,陈明光,陈德伟,等.微小 RNA-21 在小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化中的作用[J].中华心血管病杂志,2018,46(6):450—457.
- [21] Wang DM, Jin JJ, Tian LM, et al. MiR-195 promotes myocardial fibrosis in MI rats via targeting TGF- $\beta$ 1/Smad [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(4):1325—1332.
- [22] 王冬梅.MiR-195 通过靶向 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路促进大鼠心肌梗死后心肌纤维化的机制研究[D].兰州:兰州大学,2022.
- [23] Ding H, Yao J, Xie H, et al. MicroRNA-195-5p downregulation inhibits endothelial mesenchymal transition and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting Smad7 and inhibiting transforming growth factor beta 1-Smads-snail pathway [J]. Front Physiol, 2021, 12:709123.
- [24] 张灼.微小 RNA miR-199a-5p 和 miR-199a-3p 在心肌纤维化中的表达和作用机制研究[D].广州:华南理工大学,2018.
- [25] 梁景南,朱文思,张灼,等.miR-199a-3p 靶向 Smad1 促进小鼠心肌纤维化相关基因的表达[J].南方医科大学学报,2018,38(10):1203—1208.
- [26] 吴雪燕,郑元琦,刘合焜,等.MicroRNA-199b-5 p 在贝那普利改善自发性高血压大鼠心脏重构中的作用[J].海峡药学,2018,30(7):11—15.
- [27] 曾妮.胞核内 miR-199b-5p 通过促进 CDK9 介导的 Smad3 激活促进心肌纤维化[D].广州:华南理工大学,2021.
- [28] Yu RB, Li K, Wang G, et al. MiR-23 enhances cardiac fibroblast proliferation and suppresses fibroblast apoptosis via targeting TGF- $\beta$ 1 in atrial fibrillation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10):4419—4424.
- [29] 姚峰,刘珍君,何思泉,等.miR-23 基因干扰通过下调 TGF- $\beta$  改善风湿性心脏病大鼠心肌纤维化和免疫紊乱[J].免疫学杂志,2021,37(7):590—595.
- [30] Zhang H, Caudle Y, Shaikh A, et al. Inhibition of microRNA-23b prevents polymicrobial sepsis-induced cardiac dysfunction by modulating TGIF1 and PTEN[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103:869—878.
- [31] 杨真祯,朱文思,肖珍,等.微小 RNA-23b-3p 通过靶向 TGFBR3 促进人心房肌成纤维细胞纤维化相关基因表达[J].中国病理生理杂志,2019,35(1):119—125.
- [32] 沈志方,许学升,孙继兰.MiR-125b 对心肌梗死后成纤维细胞的调控机制研究[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(7):853—856,860.
- [33] Li PF, He RH, Shi SB, et al. Modulation of miR-10a-mediated TGF- $\beta$ 1/Smads signaling affects atrial fibrillation-induced cardiac fibrosis and cardiac fibroblast proliferation[J]. Biosci Rep, 2019, 39(2):BSR20181931.
- [34] 刘国星,杜见霞,刘秀红,等.沉默 miR-208a 对急性心肌梗死大鼠心室重构的影响及机制研究[J].河北医药,2022,44(1):36—40.
- [35] 许丹丹,张毅,张飞雪,等.miR-140-5p 靶向转化生长因子  $\beta$  受体 I 调控乳小鼠心肌成纤维细胞的胶原表达[J].中国药理学与毒理学杂志,2020,34(10):729—735.
- [36] Feng Y, Bao Y, Ding J, et al. MicroRNA-130a attenuates cardiac fibrosis after myocardial infarction through TGF- $\beta$ /Smad signaling by directly targeting TGF- $\beta$  receptor 1[J]. Bioengineered, 2022, 13(3):5779—5791.
- [37] 曹建,徐晓辉,张龙,等. miR-126 对心肌梗死大鼠 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路的影响[J].心血管康复医学杂志,2021,30(5):557—562.
- [38] Chen Y, Li T, Gao Q, et al. MiR-1908 improves cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting TGF- $\beta$ 1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(7):2061—2069.