

# MiR-133a 在心血管疾病中的研究进展

王燕庆,王彦玲(综述),陈 华,刘东霞\*(审校)

(河北省人民医院心脏中心,心血管内五科,河北 石家庄 050051)

**[摘要]** MiR-133a 作为一种新型的潜在生物标志物,在多种心血管疾病中发挥作用,尤其在心肌纤维化、心肌保护等方面作用显著,本文就 miR-133a 的分子结构及其在心血管疾病中的作用研究进展作一综述。

**[关键词]** 心血管疾病;微 RNAs;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.005

**[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)01-0025-05

心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是临床医生、研究人员和政府为减少对全球健康负担和社会经济成本的影响而面临的重要挑战,为遏制CVD的流行,试图控制传统的危险因素似乎是不够的,据流行病学调查显示,CVD的发病率及病死率非但没有减少,反在上升。miR-133a在心肌纤维化、心肌肥大、心肌重构等方面起调节作用,是一个非常具有潜力的治疗靶点和有前景的生物标志物<sup>[1-2]</sup>。本文就 miR-133a 的分子结构及其在心血管疾病中的作用研究进展作一综述。

## 1 miR-133a 的分子结构及功能

miRNAs 是从细胞核内的内源性宿主基因通过 RNA 聚合酶 II 转录而来的,而 miR-133 是整个 miRNAs 系谱中的一员,拥有两种亚型,包含 miR-133a(miR-133a-1、miR-133a-2)和 miR-133b,两者具有单一的碱基差异,均是骨骼肌特异 miRNA,在哺乳动物骨骼肌和心肌中高度表达。miR-133、miR-1、miR-206 和 miR-499 共同构成了骨骼肌中大约 25% 的 miRNAs,它们被称为 myomiRs<sup>[3-6]</sup>。在人类基因组中,miR-133a-1、miR-133a-2 和 miR-133b 分别位于第 18、20 和 6 号染色体上,参与细胞增殖、分化、凋亡等进程。在 CVD 中 miR-133a 的突出功能是介导心肌肥大、心肌细胞分化和相关的心脏疾病,其异常表达可引起心律失常、心力衰竭或其他心脏疾病<sup>[7-8]</sup>。

## 2 miR-133a 与急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)

AMI 是发病率和病死率最高的 CVD 之一,主要表现为典型的细胞级联死亡,导致心肌细胞丢失和纤维化瘢痕形成,心肌重构,心肌顺应性下降,最终导致心功能受损和随后的心力衰竭。越来越多的证据表明,miRNAs 可能在 CVD 中发挥重要作用,特别是 miR-133a 是心脏中含量最丰富的 miRNAs 之一。多项研究表明,miR-133a 参与了 AMI 的早期病理以及随后的心脏重构<sup>[9-10]</sup>。Li 等<sup>[11]</sup>探讨了阿魏酸钠对 AMI 大鼠 miR-133a 及左心室重构的影响,结果显示,阿魏酸钠能改善模型大鼠的心脏血流动力学指标,降低心肌梗死面积、左心室重量指数和心肌胶原容积,增加 miR-133a 的表达,证明 miR-133a 可在改善心肌重构中发挥作用。与此同时,进一步探讨了 miR-133a 对大鼠心肌梗死后心室重构的可能的调控机制,结果显示心肌梗死后 miR-133a 的过度表达,下调了转化生长因子  $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$ ,TGF- $\beta 1$ )蛋白水平和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF),最终减少心肌胶原沉积,抑制心肌纤维化,改善心功能。Stienen 等<sup>[12]</sup>研究 AMI 合并心力衰竭后,依普利酮降低血清中 III 型胶原蛋白氨基末端前肽(recombinant procollagen III N-terminal propeptide,P III NP)和 I 型胶原蛋白羧基末端前肽(type I procollagen carboxyl-terminal peptide,P I CP)水平及血清 miRNAs 是否可以确定依普利酮抗纤维化作用,入组 198 例患者,结果显示只有 miR-133a 与 PICP 下降相关,没有一种 miRNAs 与 P III NP 变化相关,证明 miRNAs 不能预测依普利酮对 P I CP 和 P III NP 变化的影响。Wang 等<sup>[13]</sup>通过

[收稿日期]2023-05-30

[基金项目]河北省卫生健康委员会科技基金项目(20190279)

[作者简介]王燕庆(1986-),男,河北魏县人,河北省人民医院主治医师,医学硕士,从事心血管内科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:ldx0912@163.com

基础研究发现 lncRNA HAGLR 通过调节 miR-133a-3p/MAPK1 轴调节小鼠心肌缺血一再灌注损伤。Bian 等<sup>[14]</sup>发现一种从含有锌指(human helicase with zinc finger domain, Helz)基因的解旋酶上转录的一种新型环状 RNA(circHelz)通过抑制 miR-133a-3p 功能,触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体介导的促炎反应和随后的心肌细胞凋亡,从而引起心肌损伤。可见 miR-133a 参与多种机制调节,且研究越来越深入。最新的一项有关 miR-133a 对 ST 段抬高与非 ST 段抬高心肌梗死诊断价值的 meta 分析<sup>[10]</sup>,纳入 55 篇文章,943 例 AMI 患者,结果显示随着 STEMI 患者比例的增加,miR-133a 血浆浓度有升高的趋势。此外,在仅包含 STEMI 患者的亚组中,miR-133a 浓度显著高于仅包含非 ST 段抬高心肌梗死患者的亚组,证明 miR-133a 确实具有诊断能力。Zhu 等<sup>[15]</sup>探讨了在 AMI 大鼠中来源于被设计好的脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)产生的包含巨噬细胞移动抑制因子的外泌体(macrophage migration inhibitory factor-exosome, MIF-exo)是否具有良好的心脏保护作用,结果显示 MIF-Exo 显著促进体外脐静脉内皮细胞增殖、迁移和血管生成,抑制心肌细胞凋亡,减少心肌纤维化面积,改善心功能。外泌体 miRNAs 测序和 qRT-PCR 证实 miRNA-133a-3p 在 MIF-Exo 中显著增加。目前以上研究多处于基础研究或小样本研究,仍需要更多的试验研究进行证实 miR-133a 临床应用的可行性。

### 3 miR-133a 与心律失常

心律失常是 CVD 中发生率较高的疾病,严重者可引起患者死亡,其发生发展多与心脏重构密切相关。Boštjančič 等<sup>[16]</sup>发现发生心室颤动的 AMI 患者梗死组织和远端心肌的解剖样本的 miR-133a 的水平,在 AMI 合并心室颤动的患者中,观察到 miR-133a/b 的下调,且这种下调在心肌梗死后 2~7 d 更强,无论 VF 是否存在,远端心肌中 miR-1、miR-208 均上调。结果显示 miR-133a/b 的下调可能促进心肌梗死患者 VF 的发展,而远端心肌 miR-1 和 miR-208 的上调可能在心肌梗死后心脏重构中起一定作用。另一项是关于 miRNAs 在心室颤动引起的心脏骤停复苏后的关键器官中的调节作用相关研究<sup>[17]</sup>,发现在心脏、大脑和其他组织中表达的循环 miRNAs 在心室颤动引起的心脏骤停死亡病

例、存活出院病例和正常人群之间存在差异,并与复苏结果相关。其中现场死亡病历和存活到出院病历心脏特异的 miR-133a、miR-133b 水平较低。在心房颤动等存在心房纤维化的研究中同样有发现,Lo 等<sup>[18]</sup>针对 miRNAs 在缺氧条件下对纤维化分子机制的调节作用,可能介导心房纤维化的研究中,发现在 HL1 心房肌细胞中,miRNA-7a/e 和 miRNA-133a 通过抑制靶向的胶原蛋白表达和抑制 JNK 通路的转录减弱缺氧诱导的心房纤维化。以上两种研究可能会导致新的治疗策略的发展。

### 4 miR-133a 与高血压

高血压的发病率仍然很高,研究也在逐渐深入,多项研究显示,miR-133a 与高血压相关,并且与高血压引起的相关并发症也有关。日本的一项研究<sup>[19]</sup>评估了在正常血压的日本人中,miRNAs 对血压变化和高血压发展的影响,纳入 84 例血压正常的参与者(男性 33 例和女性 51 例),5 年内 29 例参与者患上了高血压,同时发现新发高血压组血清 miR-133a 水平较正常血压组低,证明 miR-133a 是预测和预防高血压的潜在生物标志物。有学者针对高血压发病机制进行研究<sup>[20]</sup>,发现 Ang II 通过抑制 miR-133a 促进肾素受体(prorenin receptor, PRR)表达提高人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVECs)的凋亡率,有望应用于高血压预防及药物研发。Koval 等<sup>[21]</sup>针对原发性动脉高血压患者的血浆 miR-133a 的水平进行研究,发现在原发性高血压患者中,血浆 miR-133a 水平显著低于健康个体,左心室肥厚等器官损伤患者血浆中 miR-133a 水平显著低于无左心室肥厚患者,且显著低于健康个体。在原发性高血压患者中,miR-133a 水平差异无统计学意义,而存在危险因素、合并心脑血管器官损害的患者,miR-133a 水平差异有统计学意义。一项评估高血压并射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者外周血单核细胞中 miR-1、miR-133a、miR-21、miR-208b、miR-499 和 miR-26b 的基因表达水平,并评估其与运动能力的关系的研究<sup>[22]</sup>,发现 miR-26b、miR-208b 和 miR-499 在 HFpEF 高血压患者中表现出明显的表达谱,并与功能能力相关,而 miR-133a 并未发现有意义表现。另一项针对原发性醛固酮增多症和非典型盐皮质激素过剩患者尿细胞外囊泡中的 miRNAs 水平进行研究<sup>[23]</sup>,发现 miR-133a 的表达随着疾病严重程度的增加而降低,并与血压和血浆肾素活性相关,表明

其有可能作为新型的标志物。Hromadnikova 等<sup>[24]</sup>对于妊娠并发症是否会诱导儿童出生后心脑血管疾病相关的 *microna* 基因表达的改变进行研究,发现妊娠高血压、先兆子痫或胎儿生长受限的儿童中,引起 miR-133a-3p 的上调是长期的,可能这类儿童更容易发展成心脑血管疾病,为日后通过筛选特定的 miRNAs 将高危儿童群体分层并实施早期一级预防,可能会使这类儿童受益。

## 5 miR-133a 与肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PAH)

PAH 是一种因心脑血管疾病引起的肺循环阻力增加的临床常见病症。miR-133a 可参与 PAH 的病理过程。国外有学者研究<sup>[25]</sup> miRNAs 水平与小鼠的 PAH 严重程度是否有相关性,结果显示疾病严重组 miR-133a 明显减少,同时 miR-214 表达增加。另一项关于雌激素通过调节 miR-133a 信号通路降低大鼠 PAH 风险的基础研究<sup>[26]</sup>,显示雌激素可激活 miR-133a 启动子,使细胞停滞于 G0/G1 期,从而呈剂量依赖性抑制细胞增殖,从而减轻 PAH。进一步研究证实 miR-133a 可与 CTGF、血清应答因子结合,并降低其表达。此外,血清应答因子还被证明是 miR-133a 启动子的激活剂。另一项针对人群的研究,探讨吸烟对女性肺癌患者体内 miRNAs 水平影响的研究<sup>[27]</sup>显示,尼古丁/烟酰胺代谢、炎症和 PAH 与 miR-133a-3p 相关。临床上相关研究较少,需大量研究去证实 miR-133a 对 PAH 的诊断价值。

## 6 miR-133a 与慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF)

CHF 是不同原因导致的心脏收缩或舒张功能下降引起的一种疾病,是各类心脏疾病的终末阶段。其发病机制是心肌重构、心脏纤维化,多种研究已显示 miR-133a 是参与心力衰竭的作用因子。国内有学者对建立的缺血性心肌病大鼠模型研究<sup>[28]</sup>,心肌缺血再灌注组和缺氧/复氧处理组 LncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 高表达, miR-133a-3p 和胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R) 表达下调。MALAT1 基因敲除可减轻 MALAT1 的促凋亡作用和体内、外心肌损伤。系统地说, MALAT1 抑制 miR-133a-3p 的直接靶标 IGF1R,从而抑制 PI3K/Akt/eNOS 通路,从机制上证明了 MALAT1 通过

miR-133a-3p 调节 PI3K/Akt/eNOS 信号通路。另一项针对主动脉缩窄建立的心室压力超负荷模型中研究<sup>[29]</sup>发现, miR-133a 可在主动脉缩窄后第 1 天迅速下降,并在 6~8 周逐渐恢复到基础水平,进一步研究,与未处理的小鼠相比,经雾化吸入 miR-133a 的治疗小鼠 14 d 和 28 d 保留了左心室内径、射血分数和缩短率,显示了对心力衰竭进展的保护作用。Gholaminejad 等<sup>[30]</sup>及 Ben-Zvi 等<sup>[31]</sup>发表的文章均也证明了 miR-133a 与心力衰竭的相关性, miR-133a 的上调,可抑制心肌重构,改善心功能。

## 7 miR-133a 与其他相关疾病

目前通过对 miR-133a 研究深入,越来越多的研究发现在 CVD 中 miR-133a 广泛参与。Qaisar 等<sup>[32]</sup>在健康老年和心力衰竭患者中,将 miR-133a 水平与骨质疏松症的指标相关联,结果发现 miR-133a 水平低于健康对照组,在相关指标中,握力和四肢的骨质量指数与 miR-133a 相关性最强,证明了 miR-133a 可能是一个潜在生物标志物。Nandi 等<sup>[33]</sup>对建立的 T1DM 心肌病大鼠模型研究发现 miR-133a 是一种抗肥大和抗纤维化的 miRNA,具有抑制心肌重构的作用。在最近的多项针对糖尿病人群研究<sup>[34-36]</sup>发现, miRNA-133a 与 T2DM 患者心脏舒张和收缩功能受损有关。这一发现可能成为预防 T2DM 患者舒张期功能障碍的有效治疗靶点。Rubiš 等<sup>[37]</sup>探讨扩张型心肌病纤维化相关的 miRNAs 的水平及其与细胞外基质纤维化的关系,对 70 例扩张型心肌病患者进行评估,发现无论在哪个时间点, miR-133a 都无法区分患者有无扩张型心肌病,且无论细胞外基质纤维化状态或病程长短,患者 12 个月的 miR-133a 水平都是相似的。Szemraj-Rogucka 等<sup>[38]</sup>评估经心脏核磁晚期钆增强证实左心室致密化不全患者的血浆中在心肌纤维化中 miRNAs 的水平,结果显示 miR-21、miR-29a、miR-30d 和 miR-133a 的表达上调,证实上述基因可作为心肌纤维化的潜在生物标志物。

## 8 miR-133a 对 CVD 预后的预测价值

miR-133a 在 CVD 预后方面的预测价值也是大家关注的重点。国外有一项研究<sup>[39]</sup>,一方面评价 miR-133a 与心血管磁共振评价心肌损伤的关系,另一方面评价 miR-133a 在 ST 段抬高型心肌梗死再灌注中的预后价值。216 例 ST 段抬高型心肌梗死患者发病后 12 h 内接受直接血管成形术患者的 miR-133a 浓度,根据入院时 miR-133a 的中位数将

患者分为2组。心血管磁共振检查用于评估梗死范围、心肌挽救和微血管阻塞。主要的临床终点是主要不良心血管事件的发生(定义为梗死后6个月内死亡、再梗死和新的充血性心力衰竭),结果显示心血管磁共振评价的标志物(梗死范围、微血管阻塞、心肌挽救指数)均与循环 miR-133a 浓度显著相关,而 miR-133a 浓度的最强预测因子是症状开始至再灌注的时间和心肌挽救的数量。但 miR-133a 浓度不能独立预测临床事件。可以看到的是在高危 ST 段抬高型心肌梗死人群中,miR-133a 浓度可以提供预后信息。国内同样有一项关于评价 miR-133a 在 AMI 患者中的诊断及预后价值的研究<sup>[40]</sup>,发现 AMI 患者的 miR-133a 表达明显高于非 AMI 患者和健康对照组。AMI 患者 miR-133a 水平在胸痛发作后 2 h 内显著升高,并在接下来的 9 h 内持续升高。急诊经皮冠状动脉介入治疗组术后 24 h miR-133a 浓度显著低于入院时。Kaplan-Meier 分析显示 miR-133a 水平高于中位数的 AMI 患者发生主要心血管不良事件的概率显著高于对照组。证实 miR-133a 水平升高与 AMI 的密切相关,且其浓度测定可作为对传统预后指标的补充,为临床提供预后信息。

## 9 总 结

本文现就 miR-133a 在 AMI、高血压、心力衰竭、PAH 等多种 CVD 中的临床与基础研究进展进行了综述,证明 miR-133a 在心肌纤维化、心肌保护等多方面起作用,总之,miR-133a 在 CVD 中是一个有前景的生物标志物,未来 miR-133a 需要更多的研究进一步的探索和证实。

## [参考文献]

- [1] GarciaRios A, Ordovas JM. Chronodisruption and cardiovascular disease[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2022; 34:S32-S37.
- [2] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 30(1): 59-65.
- [3] Callis TE, Deng Z, Chen J, et al. Muscling through the microRNA world[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(2): 131-138.
- [4] Pegoraro V, Merico A, Angelini C, et al. MyomiRNAs dysregulation in ALS rehabilitation[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(1): 8.
- [5] Montanari E, Giorgetti R, Busardò FP, et al. Suitability of miRNA assessment in postmortem interval estimation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(4): 1774-1787.
- [6] McCarthy JJ, Esser KA, Peterson CA, et al. Evidence of myomiR network regulation of beta-myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy [J]. *Physiol Genomics*, 2009, 39(3): 219-226.
- [7] Li N, Zhou H, Tang Q. miR-133: a suppressor of cardiac remodeling? [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 903.
- [8] Liu Y, Liang Y, Zhang J, et al. MicroRNA-133 mediates cardiac diseases: Mechanisms and clinical implications [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 354(2): 65-70.
- [9] Xiao Y, Zhao J, Tuazon JP, et al. MicroRNA-133a and myocardial infarction [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(7): 831-838.
- [10] Wexler Y, Nussinovitch U. The Diagnostic value of mir-133a in ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 793.
- [11] Li G, Huang X. Influence of sodium ferulate on miR-133a and left ventricle remodeling in rats with myocardial infarction [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(3): 417-424.
- [12] Stienen S, Ferreira JP, Bär C, et al. Serum microRNAs and antifibrotic response to eplerenone in acute myocardial infarction complicated by systolic dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 332: 35-37.
- [13] Wang Z, Luo W, Zhong P, et al. lncRNA HAGLR modulates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice through regulating miR-133a-3p/MAPK1 axis [J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 1299-1307.
- [14] Bian Y, Pang P, Li X, et al. CircHelz activates NLRP3 inflammasome to promote myocardial injury by sponging miR-133a-3p in mouse ischemic heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 158: 128-139.
- [15] Zhu W, Sun L, Zhao P, 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.
- [16] Božtjančić E, Brandner T, Zidar N, et al. Down-regulation of miR-133a/b in patients with myocardial infarction correlates with the presence of ventricular fibrillation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 65-71.
- [17] Wander PL, Enquobahrie DA, Pritchard CC, et al. Circulating microRNAs and sudden cardiac arrest outcomes [J]. *Resuscitation*, 2016, 106: 96-101.
- [18] Lo C, Li L, Yang S, et al. MicroRNA Let-7a, -7e and -133a attenuate hypoxia-induced atrial fibrosis via targeting collagen expression and the JNK pathway in HL1 cardiomyocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9636.
- [19] Suzuki K, Yamada H, Fujii R, et al. Circulating microRNA-27a and -133a are negatively associated with incident hypertension: a five-year longitudinal population-based study [J]. *Biomarkers*, 2022, 27(5): 496-502.
- [20] Liu B, Lan M, Wei H, et al. Downregulated microRNA 133a induces HUVECs injury: Potential role of the (pro) renin

- receptor in angiotensin II dependent hypertension[J]. *Mol Med Rep*,2019,20(3):2796-2804.
- [21] Koval S,Snihurska I,Yushko K, et al. Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension [J]. *Georgian Med News*,2019,290:52-59.
- [22] Marketou ME, Kontaraki JE, Maragkoudakis S, et al. MicroRNAs in peripheral mononuclear cells as potential biomarkers in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Hypertens*,2018,31(6):651-657.
- [23] Tapia-Castillo A, Carvajal CA, Pérez JA, et al. Clinical, biochemical, and miRNA profile of subjects with positive screening of primary aldosteronism and nonclassic apparent mineralocorticoid excess[J]. *Endocrine*,2022,77(2):380-391.
- [24] Hromadnikova I,Kotlabova K,Dvorakova L, et al. Postnatal expression profile of microRNAs associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases in children at the age of 3 to 11 years in relation to previous occurrence of pregnancy-related complications[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(3):654.
- [25] Kmecova Z, Veteszkova J, Lelkova-Zirova K, et al. Disease severity-related alterations of cardiac microRNAs in experimental pulmonary hypertension[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(12):6943-6951.
- [26] Zhou S,Zhu K,Du Y, et al. Estrogen administration reduces the risk of pulmonary arterial hypertension by modulating the miR-133a signaling pathways in rats[J]. *Gene Ther*,2020,27(3/4):113-126.
- [27] Ramírez-Salazar EG, Gayosso-Gómez LV, Baez-Saldaña R, et al. Cigarette smoking alters the expression of circulating microRNAs and its potential diagnostic value in female lung cancer patients[J]. *Biology (Basel)*,2021,10(8):793.
- [28] Liu X, Zhang Z, Zhong J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates myocardial ischemia-reperfusion injury through the PI3K/Akt/eNOS pathway by sponging miRNA-133a-3p to target IGF1R expression[J]. *Eur J Pharmacol*,2022,916:174719.
- [29] Modica J, Mauro VD, Barandalla-Sobrados M, et al. Nano-miR-133a replacement therapy blunts pressure overload-induced heart failure[J]. *Circulation*,2021,144(24):1973-1976.
- [30] Gholaminejad A, Zare N, Dana N, et al. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*,2021,26(4):997-1021.
- [31] Ben-Zvi I, Volinsk N, Grosman Rimon L, et al. Cardiac-peripheral transvenous gradients of microRNA expression in systolic heart failure patients[J]. *ESC Heart Fail*,2020,7(3):835-843.
- [32] Qaisar R, Karim A, Muhammad T, et al. Circulating MicroRNAs as biomarkers of accelerated sarcopenia in chronic heart failure[J]. *Glob Heart*,2021,16(1):56.
- [33] Nandi SS, Shahshahan HR, Shang Q, et al. MiR-133a mimic alleviates T1DM-induced systolic dysfunction in akita: an MRI-based study[J]. *Front Physiol*,2018,9:1275.
- [34] Sun D, Zhu Z, Zhang Y, et al. Relation of genetic polymorphisms in microRNAs with diastolic and systolic function in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2022,132(12):2877-2882.
- [35] Shahshahan HR, Kambis TN, Kar S, et al. Generating *Ins2<sup>+/-</sup>/miR-133aTg* mice to model miRNA-driven cardioprotection of human diabetic heart[J]. *Methods Mol Biol*,2021,2224:113-121.
- [36] Jin Z. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis[J]. *Pharmacol Res*,2021,174:105941.
- [37] Rubiš P, Totoň-žuraňska J, Kołton-Wróz M, et al. Twelve-month kinetics of circulating fibrosis-linked microRNAs (miR-21, miR-29, miR-30, and miR-133a) and the relationship with extracellular matrix fibrosis in dilated cardiomyopathy[J]. *Arch Med Sci*,2019,18(2):480-488.
- [38] Szemraj-Rogucka ZM, Szemraj J, Masiarek K, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for myocardial fibrosis in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy[J]. *Arch Med Sci*,2019,15(2):376-384.
- [39] Eitel I, Adams V, Dieterich P, et al. Relation of circulating MicroRNA-133a concentrations with myocardial damage and clinical prognosis in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*,2012,164(5):706-714.
- [40] Yuan L, Liu X, Chen F, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating MicroRNA-133a in patients with acute myocardial infarction[J]. *Clin Lab*,2016,62(7):1233-1241.

(本文编辑:赵丽洁)