

miRNA 在阿霉素相关心脏毒性中调控作用的研究进展

董香军, 郝长来*

(承德医学院附属医院 血液内科, 中国河北 承德 067000)

摘要: 心脏毒性是抗肿瘤药物阿霉素(doxorubicin, DOX)临床应用的主要限制之一, 会促进严重心血管并发症的发展, 这是一个亟待解决的健康问题。尽管经过了多年研究, 但心脏毒性的机制仍然不清楚, 也没有有效的早期预测或治疗方法。因此, 需要进一步了解心脏毒性的发生机制, 以确保在心肌发生不可逆损伤之前制定早期预防或治疗策略。近年来, 微 RNA (microRNA, miRNA)在阿霉素诱导的心脏毒性(doxorubicin-induced cardiotoxicity, DIC)中的作用引起了人们的广泛关注, miRNA 可能通过多种途径调控 DIC 的发生与发展, 被认为是一个很有希望的探索领域。本文综述了 DIC 中与 miRNA 相关的前沿研究, 探讨了使用 miRNA 作为治疗靶点的可能性和前景, 并分析了其应用的局限性和挑战。

关键词: 阿霉素(DOX); 心脏毒性; 微 RNA (miRNA); 氧化应激; 线粒体损伤; 自噬; 凋亡

中图分类号: Q752, R541.9, R96

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)04-0290-08

Research Progress of MicroRNAs in Regulating Doxorubicin-related Cardiotoxicity

DONG Xiangjun, HAO Changlai*

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

Abstract: Cardiotoxicity is one of the main limitations of antitumor drug doxorubicin (DOX) in clinical use. It can aggravate cardiovascular problems and is regarded as a serious medical issue that needs to be addressed urgently. Despite years of research, the mechanism of cardiotoxicity is still unknown, and there is no effective method for early predication or treatment. Therefore, further understanding of its mechanism is needed to develop early prevention or treatment strategies and to avoid irreversible damage to the myocardium. The roles of microRNAs (miRNAs) in DOX-induced cardiotoxicity (DIC) have drawn wide attention recently. miRNAs control the occurrence and progression of DIC in many ways, and may become a promising breakthrough in coping with DIC. This paper reviewed the progress of miRNAs associated with DIC, the possibility and prospect of using miRNAs as therapeutic targets, and the limitations and challenges of their application.

Key words: doxorubicin (DOX); cardiotoxicity; microRNA (miRNA); oxidative stress; mitochondrial damage; autophagy; apoptosis

(Life Science Research, 2023, 27(4): 290-297)

化疗药物阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的心脏毒性(doxorubicin-induced cardiotoxicity, DIC)是癌症治疗中最令人担忧的副作用, 其特征是剂量

依赖性的进行性心功能障碍^[1-2]。目前, DIC 的血清生物学标志物有心脏肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)和心肌肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoen-

收稿日期: 2022-07-04; 修回日期: 2022-09-29; 网络首发日期: 2022-11-24

基金项目: 河北省自然科学基金项目(H2013406112); 河北省教育厅在读研究生创新能力培养项目(CXZZSS2022135)

作者简介: 董香军(1995—), 女, 河南南阳人, 硕士研究生; * 通信作者: 郝长来(1964—), 男, 河北廊坊人, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事恶性血液病的基础与临床研究, E-mail: haochanglai882@163.com。

zyme, CK-MB)等^[3],但它们还存在着一些局限性,比如,这些标志物只有在心肌组织损伤发生后或心肌细胞死亡后才能被检测到,对DIC的早期诊断有一定的难度。因此,仍需要寻找新的、有效的、高度特异性的生物标志物。另一方面,目前临床上用于减轻DIC的药物有限,主要包括右丙亚胺^[4]、他汀类药物^[5]、脂质体制剂^[6]等,因此还需要探索更多新型的用于治疗DIC的心脏保护药物。

近几年,随着转录组测序(RNA-seq)^[7]的快速发展,许多学者将注意力集中在微RNA(miRNA)在DIC中的可能作用上。miRNA^[8]是一种内源性非编码RNA,长度约为22个核苷酸,主要通过结合在目标mRNA的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR),诱导mRNA的降解或阻断其翻译过程,从而参与靶基因表达的转录后调控。miRNA可以影响多种细胞过程,如细胞增殖、分化和凋亡等,它们的失调可导致细胞生长和生物合成异常,进而导致一些疾病的发生^[9]。多项研究阐明,miRNA参与了各种心血管疾病,如心力衰竭和药物诱导的心脏毒性等,有希望成为各种心血管疾病的生物标志物^[10-11],提示miRNA可以被认为是心血管疾病的潜在诊断和治疗靶点。

1 miRNA与DIC

近年来,越来越多的证据表明,miRNA水平的变化与各种心血管疾病和心脏组织损伤有关,miRNA参与了部分心脏功能,包括电信号传导、心肌收缩和生长等^[12-13]。而且,研究已经发现部分miRNA与一些药物的心脏毒性的发病机制密切相关,包括蒽环类药物、抗心律失常药物、免疫抑制剂和受体阻断剂等^[14]。另外,有研究报道,DOX对心脏组织和血浆中miRNA的整体表达有明显的影响,相关的miRNA表达失调^[15]。更重要的是,细胞实验和动物实验已经证明,miRNA是DIC的潜在调节因子^[16-17]。总的来讲,现有研究提示,miRNA可以作为调控分子,通过控制参与不同细胞通路的基因的表达,调节氧化应激、线粒体损伤、细胞自噬和凋亡,从而参与到DIC的发生与进展(表1)。

2 miRNA在DIC中的调控作用

2.1 miRNA与DOX诱导的氧化应激

2.1.1 DIC相关的氧化应激

在过去的几十年里,DIC的机制被广泛研究,

表1 与DIC相关的miRNA
Table 1 The miRNAs associated with DIC

miRNA	Expression	Target	Pathway	Mechanism	Function	Reference
miR-152	↑	<i>Nrf2</i>	Nrf2 pathway	Inhibit ROS and superoxide related with DOX	Positive	[23]
miR-200a	↑	<i>Nrf2</i>	Nrf2 pathway	Regulate oxidative stress	Positive	[24]
miR-140-5p	↑	<i>Nrf2</i>	Nrf2/Sirt2	Change the expression levels of	Negative	[26]
		<i>Sirt2</i>	pathway	Keap1 and FOXO3a		
miR-451	↑	<i>Cab39</i>	AMPK	Aggravate the oxidative stress and cardiomyocyte	Negative	[32]
			pathway	apoptosis induced by DOX		
miR-124	↑	<i>Shc</i>	Shc1/p66Shc pathway	Inhibit oxidative stress	Positive	[27]
miR-34a-5p	↑	<i>Sirt1</i>	Sirt1/p66Shc	Regulate the balance of redox in myocardial cells,	Negative	[28]
			pathway	increase apoptosis and aggravate DIC		
miR-128-3p	↑	<i>PPARγ</i>	PPAR γ	Increase oxidative stress and inflammation	Negative	[30]
miR-532-3p	↑	<i>ARC</i>	ARC	Excessive mitotic division, resulting in heart damage	Negative	[40]
miR-30	↓	<i>p53</i>	p53/Drp1	Inhibit mitochondrial division and apoptosis	Positive	[41]
miR-499-5p	↓	<i>p21</i>	p21	Inhibit mitochondrial fission	Positive	[43]
miR-15b-5p	↑	<i>Bmpr1a/ALK3</i>	ALK pathway	Aggravate mitochondrial dysfunction and apoptosis	Negative	[46]
miR-29b	↓	<i>Bax</i>	Caspase pathway	Alleviate mitochondrial dysfunction and apoptosis	Positive	[47]
miR-30 family	↓	<i>Beclin1</i>	miR-30/Beclin1 pathway	Inhibit autophagy	Positive	[58-59]
miR-146a	↑	<i>TAF9b</i>	TAF9b/p53	Reverse the decrease of mitochondrial autophagy and	Positive	[60]
				the increase of apoptosis, and alleviate chronic DIC		
		<i>NRG-1</i>	NRG-1/ErbB pathway	Enhance cell death and promote acute DIC	Negative	[62]
miR-215-5p	↑	<i>ZEB2</i>	miR-215-5p/ZEB2 axis	Increase cardiomyocyte apoptosis	Negative	[67]
miR-1303	↓	<i>TLR4</i>	NF- κ B	Reduce cardiomyocyte apoptosis	Positive	[68]
let-7f-2-3p	↑	<i>XPO1</i>	XPO1/HAX-1	Increase cardiomyocyte apoptosis	Negative	[70]
miR-199a-3p	↓	<i>GATA4</i>	GATA4	Inhibit cardiomyocyte aging	Positive	[74]
miR-221-3p	↑	<i>Sirt2</i>	Sirt2	Promote cardiomyocyte aging	Negative	[76]

有相当多的证据表明, 氧化应激是 DOX 诱导的心脏损伤的关键过程^[18]。研究表明, DOX 在 NADPH 脱氢酶和 NO 合酶作用下生成活性更强的半醌自由基, 半醌能迅速将其未配对的电子转移到分子氧上, 产生大量超氧阴离子自由基, 从而使心肌中的氧自由基显著增加, 导致过度氧化应激, 氧化应激损伤与细胞损伤、DNA 损伤密切相关^[19]。另外, DOX 还直接与铁相互作用, 形成复合物, 破坏铁稳态, 产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS), 导致显著的氧化应激和线粒体功能障碍^[20]。因此, 从机制上来说, 氧化应激和 ROS 可以加重 DIC。抑制氧化应激可能是一种有效预防和治疗心脏毒性的方法。

2.1.2 氧化应激与 miRNA

近年来研究表明, 在 DOX 诱导的氧化应激反应中, miRNA 介导的基因表达调控起着关键作用^[21]。

作为调控 DOX 诱导的心肌氧化损伤的重要因素, 核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 可以通过负调控 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1) 的聚合, 调节一些抗氧化基因和抗氧化应激酶的表达, 从而减轻 DOX 诱导的心脏损伤^[22]。有证据表明, 在 DIC 中, miR-152 和 miR-200a 的过表达均会激活 Nrf2 信号通路, 以抑制 DOX 相关的 ROS 和超氧化物物的生成^[23-24]。去乙酰化酶 Sirt2 (sirtuin 2) 通过增加叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 和超氧化物歧化酶的水平, 在抗氧化防御中起着重要作用^[25]。Zhao 等^[26]证实, DOX 治疗显著提高了心肌细胞以及大鼠心脏组织中 miR-140-5p 的表达水平, miR-140-5p 通过调节下游的 Nrf2 和 Sirt2 信号通路, 改变 Keap1 和 FOXO3a 的表达水平, 参与到 DIC 的发生与发展。因此, miR-140-5p/Nrf2/Sirt2 很有可能是预防和/或治疗 DIC 的新靶点。

Liu 等^[27]发现, miR-124 可以通过抑制 p66-Shc (含 66 kD Src 同源性 2 结构域蛋白) 信号通路介导的氧化应激来减轻 DIC。p66Shc 是 ShcA 接头分子的一种亚型, 通过增加 ROS 浓度作为细胞内氧化信号转导的关键介质来调节细胞内氧化还原平衡, miR-124 通过下调 p66Shc 的表达, 抑制 DOX 诱导的氧化应激, 从而减轻 DIC。因此, miR-124 有望成为 DOX 相关心肌病的治疗靶点。相

反, miR-34a-5p 通过抑制 Sirt1 上调 p66Shc 的表达, 促进了心肌细胞中氧化应激的发生, 进而导致 DIC 的加重^[28]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是一种细胞核激素受体, 可以改善动物心脏的氧化应激和炎症, 并减轻 DOX 诱导的心脏损伤^[29]。Zhang 等^[30]的研究显示, DOX 处理后, 心脏组织和心肌细胞中 miR-128-3p 的表达水平增加, miR-128-3p 主要是通过抑制 PPAR γ 的表达, 显著增加 ROS 的产生, 进而加剧 DOX 引起的心脏氧化损伤; 而抑制 miR-128-3p 后 DOX 诱发的氧化应激损伤可减轻。因此, 抑制 miR-128-3p 可能是缓解 DOX 诱导的心脏损伤的有效策略。

AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种参与细胞氧化还原反应的调节因子, 具有抑制 DOX 诱导的氧化应激的能力^[31]。有研究发现, 在 DOX 治疗后的心脏中, miR-451 水平显著升高, 其通过靶向下流的钙结合蛋白 39 (calcium binding protein 39, Cab39) 并抑制 AMPK 信号通路, 加重 DOX 诱导的氧化应激和心肌细胞凋亡; 而抑制 miR-451 可激活 AMPK 信号通路, 减轻心脏损伤, 改善心脏的收缩功能^[32]。因此, 抑制 miR-451 的表达水平可为预防 DOX 诱导的心肌损伤提供一种新的治疗手段。

2.2 miRNA 与 DOX 诱导的线粒体损伤

2.2.1 DIC 相关的线粒体损伤

研究表明, 线粒体是 DOX 作用于心脏组织的主要靶标, 心脏毒性可能涉及线粒体功能的破坏^[33]。线粒体损伤是 DIC 的关键机制之一, 可导致电子传递链中断、ATP 生成水平受损、ROS 生成增加、心肌细胞凋亡和心功能下降^[34]。DOX 诱导的心脏组织线粒体损伤的显著特征包括氧化还原循环异常、线粒体 DNA 氧化损伤、线粒体内膜电位降低、线粒体自噬级联反应的触发等^[35]。这些因素的共同作用导致线粒体结构和功能紊乱。因此, 线粒体可能是一个有前景的逆转 DIC 的治疗靶点。

大量研究表明, miRNA 在确保线粒体结构和功能方面发挥着关键作用^[36-38]。调节相关 miRNA 的表达水平以减轻线粒体损伤是 DIC 治疗机制的关键步骤。

2.2.2 线粒体结构损伤与 miRNA

在结构上, 线粒体不断发生融合和裂变, 以维持其正常功能^[39]。DOX 治疗后, miR-532-3p 表

达上调,其通过直接靶向具有胱天蛋白酶募集结构域的细胞凋亡阻遏物(apoptosis repressor with caspase recruitment domain, ARC),导致线粒体分裂过度,造成心脏损伤^[40]。更重要的是,miR-532-3p调节的DIC中的线粒体裂变,并未参与DOX的抗肿瘤作用,这为我们寻找既不影响DOX的化疗效果又可以保护心脏的药物提供了方向。既往研究显示,miR-30家族成员可以抑制线粒体分裂^[41]。在DIC模型中,miR-30家族成员的表达水平降低,而p53上调。p53转录激活发动蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1),Drp1通过启动线粒体裂变程序来传递p53的凋亡信号^[42]。因此,miR-30通过抑制p53及其下游靶标Drp1的表达来抑制线粒体分裂和随之而来的细胞凋亡,从而参与DOX相关的心脏损伤。类似地,DOX处理后的心肌细胞中miR-499-5p表达水平降低,致使靶基因p21上调,进而诱发DIC中的线粒体裂变^[43]。

2.2.3 线粒体功能障碍与miRNA

DOX所致的线粒体功能损伤与细胞凋亡、自噬等密切相关,可诱发心脏毒性^[44]。骨形态发生蛋白受体1A(bone morphogenetic protein receptor type 1A, Bmpr1a;也称为ALK3)是一种与心血管系统密切相关,对心脏具有保护作用的激酶,以往有报道称Bmpr1a的缺失有损于心肌收缩力^[45]。相关研究显示,miR-15b-5p通过抑制ALK通路,使通路中的主要受体Bmpr1a显著下调,从而加重DOX诱导的线粒体功能损伤和线粒体依赖性细胞凋亡;相反,抑制miR-15b-5p则可以减轻上述不良作用,这为降低DIC提供了一个新的视角^[46]。

另外,Jing等^[47]发现在暴露于DOX的心肌细胞中,上调的miR-29b通过直接靶向B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)编码基因的3'-UTR,抑制线粒体依赖性途径,从而预防DOX诱导的细胞凋亡,减轻DOX所致的心脏损伤。Bax通过与线粒体膜上的孔蛋白结合,改变其通透性,接着影响线粒体内膜电位,导致线粒体膜去极化,细胞色素c(cytochrome c, Cytc)从线粒体释放到细胞质。释放的Cytc与胱天蛋白酶(caspase)结合形成复合物,激活caspase级联反应。这个过程消耗大量的ATP,可导致细胞的裂解和死亡^[48]。因此,miR-29b有望成为化疗期间DIC的一个新治疗靶点。

由此可知,把miRNA作为一种新的治疗策

略,并逐渐改进,可能会对蒽环类药物引起的线粒体损伤起到一定的缓解作用。

2.3 miRNA与DOX诱导的自噬

2.3.1 DIC相关的自噬

DOX治疗引起的自噬失调被证明是导致心脏毒性的重要机制之一^[49]。自噬是细胞通过溶酶体或者液泡清除自身受损或功能失调的细胞器(如线粒体)和多余的蛋白质聚集物等,完成细胞成分降解的细胞代谢过程^[50]。在心脏中,自噬在保护心肌细胞结构和功能方面具有重要作用^[51]。自噬既是促进衰老或受损细胞成分降解的一种自我保护机制,也是应激条件下的一种适应性反应,可维持细胞和组织内稳态。过度的自噬对心脏功能有害,可导致自噬性细胞死亡,这种死亡被称为II型程序性细胞死亡,是一种非凋亡依赖的细胞程序性死亡,并且会促进心脏功能障碍。

据了解,DOX会改变心脏内自噬的调节^[52]。然而,关于自噬在DIC发展中的作用存在相互矛盾的研究结果^[53-54]。大多数学者更倾向于DOX通过上调自噬诱发心脏毒性^[55-56]。

2.3.2 DOX诱导的自噬与miRNA

近年来研究表明,miRNA在调控DOX诱导的自噬失调中发挥着重要作用^[57],提示通过miRNA靶向自噬相关途径可能是减少心肌损伤的有效策略。

miR-30家族(包括miR-30a、-30b、-30c、-30d和-30e)在人心脏中均有表达,并通过靶向葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, Grp78)参与心肌细胞的病理生理活动^[58]。近期有研究表明,调节miR-30a/Beclin1途径能够有效抑制心肌过度自噬,减轻DOX诱导的心肌损伤^[59]。由此可知,miR-30家族是针对DIC的潜在心脏保护分子,这对未来探索miRNA在DIC中的调节作用有重要意义。

目前的研究发现,在心肌细胞中miR-146a大量表达,其通过靶向TAF9b/p53途径来减弱细胞凋亡和调整自噬水平,从而部分逆转DIC^[60]。TAF9b是TATA结合蛋白(TATA-binding protein, TBP)相关因子(TBP-associated factor, TAF)的一种,能够与p53结合并保持其稳定性,通过调节p53参与细胞过程^[61]。miR-146a通过靶向TAF9b降低p53的稳定性,抑制TAF9b/p53途径,从而逆转p53诱发的线粒体自噬减少和细胞凋亡增加,减弱DIC^[60]。但是,也有研究表明,急性DIC与miR-146a

诱导的神经调节蛋白 1 (neuregulin 1, NRG1)/ErbB 通路抑制有关^[62]。DOX 治疗后, miR-146a 的上调通过靶向 ErbB4 参与急性 DIC, 并可增强 DOX 诱导的细胞死亡。因此, miR-146a 可能是参与 DIC 的重要因子, 具体机制有待进一步的研究。

2.4 miRNA 与 DOX 诱导的凋亡

2.4.1 DIC 相关的凋亡

有报道指出, DOX 处理后的心肌细胞中凋亡发生率升高^[63]。细胞凋亡是一种独特的细胞死亡形式, 旨在通过消除多细胞生物体中不需要的细胞来维持整个机体的健康和稳态, 它已成为心血管疾病中靶器官损伤的决定因素^[64]。心肌细胞过度凋亡是诱导心肌损伤的关键因素之一, 与 DIC 的病理过程密切相关, 而阻断细胞凋亡具有心脏保护作用^[65]。简言之, 预防 DOX 诱导的细胞凋亡可能是一种减轻心肌损伤的很有前途的策略。

2.4.2 miRNA 通过调控基因表达增加细胞凋亡

miRNA 可通过控制基因表达介导 DOX 诱导的心肌细胞凋亡, 加速 DIC 的进展。研究表明, miR-34a 在 DOX 诱导的心脏损伤中呈现出过表达, 在心肌细胞凋亡过程中起着重要的调节作用^[28]。miR-34a 可以通过抑制 Sirt1 来增加 p66Shc 的表达, 导致 Bax 的表达增加、Bcl-2 的表达降低和 caspase-3 的激活, 从而促进 DOX 诱导的心肌细胞凋亡, 加重 DIC; 而抑制 miR-34a 可减轻心肌损伤。因此, miR-34a 抑制剂可能成为一种治疗 DOX 诱导的心肌损伤的新药物。Li 等^[66]的研究表明, 在 DOX 处理的小鼠模型中, miR-1 表达上调, 并通过抑制 Bcl-2 的表达导致心肌细胞凋亡, 因此, 降低 miR-1 表达可能也是减少 DOX 诱导的心肌细胞凋亡的一种有希望的策略。

此外, 新发现的 miR-215-5p/ZEB2 轴可能有助于化疗药物引起的与心肌凋亡相关的心肌毒性的治疗^[67]。DOX 诱导心肌细胞损伤并上调 miR-215-5p, miR-215-5p 靶向锌指 E 盒结合蛋白 2 (zinc finger E-box-binding homeobox 2, ZEB2), 促进细胞凋亡; 抑制 miR-215-5p 则可通过上调 ZEB2 的表达来保护心肌细胞, 使其免受 DOX 诱导的损伤, 推测给予 miR-215-5p 抑制剂可能是一种通过减少细胞凋亡来改善心脏损伤、恢复心脏功能的方法。

2.4.3 miRNA 通过参与 circRNA 调控加剧细胞凋亡

miRNA 可通过参与环状 RNA (circular RNA,

circRNA) 的调控加剧 DOX 诱导的心肌细胞凋亡。近期一项研究报道, miR-1303/TLR4 轴可以调控 DIC^[68]。DOX 在损害心肌细胞活力、促进细胞凋亡的同时降低了心肌细胞中 miR-1303 的表达, 而 miR-1303 过表达部分逆转了这种现象。有报道称, circRNA 可作为 miRNA 的内源性海绵, 防止 miRNA 靶向的 mRNA 降解^[69]。circ-SKA3 通过 miR-1303/TLR4 轴参与 DIC。一方面, circ-SKA3 可直接与 miR-1303 结合, 从而直接靶向 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4); 另一方面, circ-SKA3 可以通过海绵化 miR-1303 间接调控 TLR4, 从而加剧 DOX 诱导的心肌细胞凋亡^[68]。

2.4.4 miRNA 通过参与 lncRNA 调控减轻细胞凋亡

miRNA 也可通过参与长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 的调控减轻 DOX 诱导的心肌细胞凋亡。let-7f-2-3p 在 DOX 处理的心肌细胞中显著上调, 其可通过抑制核输出蛋白 1 (exportin 1, XPO1) 介导的造血底物相关蛋白 X-1 (hematopoietic substrate-1-associated protein X-1, HAX-1) 核输出, 增加心肌细胞凋亡, 参与 DIC^[70]。lncRNA NEAT1 被证明是抑制 let-7f-2-3p 表达的内源性海绵 RNA, 其过表达消除了 DOX 导致的 let-7f-2-3p 表达上调, 增加了 XPO1 介导的 HAX-1 核输出, 减少了细胞凋亡, 进而减轻了心脏毒性^[70]。因此, lncRNA-miRNA 相互作用的研究可能有助于分析 DIC 的发病机制, 并有利于开发减轻心肌损伤的新药。

2.5 miRNA 与 DOX 诱导的心肌细胞衰老

2.5.1 DIC 相关的心肌细胞衰老

近期一项研究表明, DIC 可能是由心肌细胞衰老引起的^[71]。DOX 会使心肌细胞停滞在 G0/G1 期, 从而使细胞增殖受损, 最终导致心脏衰老^[72]。Demaria 等^[73]提出, 减少化疗药物诱导的细胞衰老可以缓解用药后的一些不良影响, 包括骨髓抑制、心脏功能障碍, 甚至癌症复发。

2.5.2 miRNA 直接调控细胞衰老

Xia 等^[74]的研究发现, DOX 刺激后心肌细胞活力受损并发生细胞衰老, 其中 miR-199a-3p 过表达显示出对细胞衰老的抵抗作用。miR-199a-3p 的升高通过抑制 GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, GATA4) 的表达, 阻止细胞衰老的扩散, 进而改善 DIC 所带来的损害。以上信息提示, 调节 miR-199a-3p/GATA4 通路, 可以减少衰老

在心肌细胞中的扩散,这可能为减轻DOX引起的心脏损伤提供新的思路。

2.5.3 miRNA通过参与lncRNA的调控间接逆转细胞衰老

先前的研究表明,lncRNA可能作为调节DIC的竞争性内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA),与DOX相关的miRNA结合并影响其靶基因的表达^[75]。近期的研究报道,经过巨噬细胞迁移抑制因子预处理的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)分泌的外泌体lncRNA NEAT1,通过结合miR-221-3p减弱DOX诱导的心脏衰老^[76]。此外,该研究还表明,MSC通过抑制miR-34a/Sirt1轴逆转DOX诱导的衰老。

3 miRNA在DIC治疗策略中的应用

3.1 miRNA可作为DIC的潜在生物标志物

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是细胞释放到细胞外基质中的膜状囊泡,可分为3个亚组:外泌体(exosome, Exos)、微囊泡和凋亡体,广泛存在于各种体液和细胞上清液中,稳定携带一些重要的信号分子(核酸、酶、激素和神经递质等),在细胞间通信中至关重要,同时在许多生理和病理过程中具有重要作用,并显示出作为疾病的新型生物标志物、作为治疗剂和药物输送载体的巨大前景^[77]。近期,Beaumier等^[78]对接受DOX化疗的犬类进行了研究,发现在DOX治疗过程中一些细胞外囊泡相关miRNA(EV-miRNA)存在差异性表达:miR-107和miR-146a下调、miR-502上调,这些miRNA携带特定的细胞信号,包括可能指示心肌毒性损伤的信号,参与DIC的发展。这项研究结果与人类病例中接受单药蒽环类药物化疗的儿科癌症患者的情况相似,表明EV-miRNA可能作为检测DIC的有潜力的生物标志物,为减少不可逆的心脏损伤提供新的途径。

3.2 miRNA可作为DIC的潜在治疗靶点

近年来,使用miRNA治疗DIC的研究已取得了一定的进展。一种有效的方法是将miRNA模拟物或抑制剂直接转运至受损的心脏。Sun等^[79]将miR-21模拟物装载到血浆来源外泌体中,再将这种结合物输送入循环系统,发现递送到心脏的外泌体miR-21显著降低了细胞死亡,并恢复了DIC小鼠模型中的心脏功能。另一项研究表明,给DOX处理的小鼠皮下注射miR-375抑制剂可缓解心脏损伤^[80]。Milano等^[81]将从心脏祖细胞(car-

diac progenitor cell, CPC)分离的外泌体静脉注射到大鼠体内,发现其通过上调miR-146a-5p,抑制靶基因*Nox4*、*Smad4*和*Mpo*等的表达,使DOX诱导的氧化应激、心肌纤维化和左心室功能障碍得到改善。

一些天然产物可通过干扰miRNA的水平对抗DIC从而起到心脏保护作用。例如,鸢尾素可以逆转DOX导致的心肌中miR-425的显著下调,而miR-425可通过靶向受体相互作用蛋白激酶1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)减少心肌中的氧化应激、细胞凋亡和炎症,进而改善DOX诱导的纤维化和心功能障碍^[82]。Zhao等^[26]通过建立体内和体外DOX心肌损伤模型发现,薯蓣皂苷(一种天然甾体皂苷)通过抑制miR-140-5p,激活Nrf2/Sirt2信号通路,进而通过显著抑制DOX治疗造成的心肌氧化损伤来减轻DIC。不过,这些天然产物通过调节miRNA来对抗DIC的深层机制和临床应用还有待进一步研究。

另一种新的方法是通过外泌体递送miRNA,与传统心脏保护疗法相比,这种新发现的治疗策略有非常大的优势。一方面,源于心脏祖细胞和胚胎的外泌体可通过抑制氧化应激或炎症来防止DIC的发生,在预防DIC方面具有很大的潜力^[83]。另一方面,MSC-Exos调控miRNA在DIC的治疗中起重要作用。近期的一项研究发现,miR-96在DOX处理的大鼠心脏中下调,而给大鼠注射骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)来源的外泌体之后,miR-96的水平明显上调,其通过抑制Rac1/NF- κ B信号通路,使心肌免受DOX诱发的毒性伤害^[84]。

4 DIC治疗中miRNA相关疗法的局限性和挑战

尽管目前基于miRNA的治疗策略在抑制DIC中取得了一定进展,但仍存在一些局限性和阻碍:1)部分miRNA在不同组织或器官中均有表达,缺乏与DIC相关的心肌组织的特异性;2)大多数miRNA可以作用于多个靶基因,多个miRNA也可以作为一个功能簇来协调某个靶基因的表达,因此,较难确定miRNA的作用部位及相关机制;3)与细胞和动物实验相比,miRNA在人体心脏组织样本中的研究难度较大;4)一些miRNA在DIC中具有相互矛盾的双重调控作用,如保护作用和负面作用;5)miRNA检测与治疗的

经济和时间成本较高。

5 总结与展望

心血管疾病和癌症是全球两种主要的过早死亡原因,在过去的十年中,由于综合治疗的改进,特别是抗癌药物的巨大发展和应用,癌症患者的生存率有了很大的提高,然而抗肿瘤药物治疗相关的心脏毒性是肿瘤临床治疗面临的一个巨大挑战,给越来越多的肿瘤生存者带来巨大的健康和经济负担。因此,监测并提前预防化疗过程中的心脏毒性极其重要。DOX 引起的心肌损伤副作用是 DOX 临床应用的一个主要问题,确切机制尚未得到完全阐明,目前亟需研究者们进一步探索其机制以寻找一些对抗 DOX 诱发的心肌病的新策略。

近年来,多项研究证明 miRNA 参与了包括心血管系统在内各种生理、病理过程,miRNA 的研究为多种疾病的治疗和干预带来了新的希望。本文重点阐述了由 DOX 引起的与心脏毒性相关的 miRNA 表达失调和下游细胞过程的改变,讨论了 miRNA 在 DIC 中可能的调控机制,可加强人们对 miRNA 在 DOX 化疗所致的心脏毒性发病机制中的潜在作用的了解。

在动物或细胞模型中,miRNA 在调节心肌细胞存活或凋亡中的一些生物学和病理学功能已经被证实。目前,许多 miRNA 已被证明在心肌疾病患者中失调,它们调节了心肌细胞过程和心脏功能。当前研究提示,DOX 诱导的心肌损伤中的 miRNA 分析可能为理解 DOX 诱导的心力衰竭和心脏毒性以及探究新的生物标志物和治疗靶点提供新的机制见解。但是,目前的研究也存在一定的局限性,例如:多数 miRNA 在 DIC 中的作用以及调节机制在很大程度上仍是未知的,这些 miRNA 的确切作用仍需在今后的研究中来证实。

总之,miRNA 是一个值得进行深入研究的领域,miRNA 治疗方案具有良好的前景,可以帮助临床医生优化针对化疗患者的检测和治疗,争取在最大限度地利用 DOX 高效的抗肿瘤功能的同时,减轻其副作用,改善癌症化疗患者的预后。

参考文献(References):

- [1] KIM Y A, CHO H, LEE N, *et al.* Doxorubicin-induced heart failure in cancer patients: a cohort study based on the Korean National Health Insurance Database[J]. *Cancer Medicine*, 2018, 7(12): 6084-6092.
- [2] 林晖,左嵩,刘念,等.化疗相关心脏毒性作用的临床防治及进展[J].中华心血管病杂志(LIN Hui, ZUO Song, LIU Nian, *et al.* Research progress on the prevention and therapy for chemotherapy-related cardiotoxicity and cardiomyopathy[J]. *Chinese Journal of Cardiology*), 2017, 45(11): 1001-1004.
- [3] HENRIKSEN P A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. *Heart*, 2018, 104(12): 971-977.
- [4] CORREMANS R, ADÃO R, DE KEULENAER G W, *et al.* Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2019, 46(3): 204-215.
- [5] CHOTENIMITKHUN R, D'AGOSTINO R, LAWRENCE J A, *et al.* Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function[J]. *Canadian Journal of Cardiology*, 2015, 31(3): 302-307.
- [6] GYÖNGYÖSI M, LUKOVIC D, ZLABINGER K, *et al.* Liposomal doxorubicin attenuates cardiotoxicity via induction of interferon-related DNA damage resistance[J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(5): 970-982.
- [7] CHEN Y, XU Y J, DENG Z F, *et al.* MicroRNA expression profiling involved in doxorubicin-induced cardiotoxicity using high-throughput deep-sequencing analysis[J]. *Oncology Letters*, 2021, 22(1): 560.
- [8] PEREIRA J D, TOSATTI J A G, SIMÕES R, *et al.* MicroRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a systematic review and pathway analysis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110709.
- [9] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, *et al.* Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1723.
- [10] KALAYINIA S, ARJMAND F, MALEKI M, *et al.* MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2021, 50: 107296.
- [11] FA H G, CHANG W G, ZHANG X J, *et al.* Noncoding RNAs in doxorubicin-induced cardiotoxicity and their potential as biomarkers and therapeutic targets[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(4): 499-507.
- [12] 陈倩,刘艳. miRNA 在肿瘤治疗相关心脏毒性中的研究进展[J].中国肿瘤临床(CHEN Qing, LIU Yan. Research progress of miRNA in cancer therapy induced cardiotoxicity[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*), 2021, 48(12): 644-648.
- [13] KREUTZER F P, FIEDLER J, THUM T. Non-coding RNAs: key players in cardiac disease[J]. *The Journal of Physiology*, 2020, 598(14): 2995-3003.
- [14] SKÁLA M, HANOUSKOVÁ B, SKÁLOVÁ L, *et al.* MicroRNAs in the diagnosis and prevention of drug-induced cardiotoxicity[J]. *Archives of Toxicology*, 2019, 93(1): 1-9.
- [15] GIOFFRÉ S, RICCI V, VAVASSORI C, *et al.* Plasmatic and chamber-specific modulation of cardiac microRNAs in an acute model of DOX-induced cardiotoxicity[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 110: 1-8.
- [16] MA W J, WEI S S, ZHANG B K, *et al.* Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 434.
- [17] RAZAVI-AZARKHIAVI K, JAAFARI M R, ABNOUS K, *et al.* The cardiotoxic mechanism of doxorubicin (DOX) and pegylated liposomal DOX in mice bearing C-26 colon carcinoma: a study focused on microRNA role for toxicity assessment of new formulations[J]. *Pharmaceutical Research*, 2017, 34(9): 1849-1856.
- [18] CARRASCO R, CASTILLO R L, GORMAZ J G, *et al.* Role of oxidative stress in the mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: effects of preventive strategies[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 8863789.
- [19] SIMŮNEK T, STĚRBA M, POPELOVÁ O, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron[J]. *Pharmacological Reports*, 2009, 61(1): 154-171.
- [20] ICHIKAWA Y, GHANEFAR M, BAYEVA M, *et al.* Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(2): 617-630.

- [21] HU X C, LIAO W, TENG L F, *et al.* circ_0001312 silencing suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity via miR-409-3p/HMGB1 axis[J]. *International Heart Journal*, 2023, 64(1): 71-80.
- [22] WANG Q, WANG B L, TIAN X X, *et al.* Cardamonin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by restraining oxidative stress and inflammation associated with Nrf2 signaling[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 122: 109547.
- [23] ZHANG W B, LAI X, GUO X F. Activation of Nrf2 by miR-152 inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via attenuation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 8860883.
- [24] HU X P, LIU H G, WANG Z W, *et al.* miR-200a attenuated doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulation of Nrf2 in mice[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 1512326.
- [25] DENG J, HUANG M, WU H. Protective effect of limonin against doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating nuclear factor-like 2 and Sirtuin 2 signaling pathways[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7975-7984.
- [26] ZHAO L S, TAO X F, QI Y, *et al.* Protective effect of dioscin against doxorubicin-induced cardiotoxicity via adjusting miR-140-5p-mediated myocardial oxidative stress[J]. *Redox Biology*, 2018, 16: 189-198.
- [27] LIU Y H, LI Y, NI J, *et al.* miR-124 attenuates doxorubicin-induced cardiac injury via inhibiting p66Shc-mediated oxidative stress[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 521(2): 420-426.
- [28] ZHU J N, FU Y H, HU Z Q, *et al.* Activation of miR-34a-5p/Sirt1/p66shc pathway contributes to doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 11879.
- [29] ARUNACHALAM S, TIRUPATHI PICHIAH P B, ACHIRAMAN S. Doxorubicin treatment inhibits PPAR γ and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models[J]. *FEBS Letters*, 2013, 587(2): 105-110.
- [30] ZHANG W B, ZHENG Y F, WU Y G. Inhibition of miR-128-3p attenuated doxorubicin-triggered acute cardiac injury in mice by the regulation of PPAR- γ [J]. *PPAR Research*, 2021, 2021: 7595374.
- [31] TIMM K N, TYLER D J. The role of AMPK activation for cardioprotection in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2020, 34(2): 255-269.
- [32] LI J, WAN W G, CHEN T, *et al.* miR-451 silencing inhibited doxorubicin exposure-induced cardiotoxicity in mice[J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 1528278.
- [33] WALLACE K B, SARDÃO V A, OLIVEIRA P J. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Circulation Research*, 2020, 126(7): 926-941.
- [34] YIN J, GUO J B, ZHANG Q, *et al.* Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway[J]. *Toxicology in Vitro*, 2018, 51: 1-10.
- [35] ZHANG R H, KRIGMAN J, LUO H K, *et al.* Mitophagy in cardiovascular homeostasis[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2020, 188: 111245.
- [36] 王春丽, 孙晓, 周敏, 等. 微小RNA-153-3p对阿霉素性心力衰竭小鼠心肌线粒体损伤的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*(WANG Chunli, SUN Xiao, ZHOU Min, *et al.* Influence of miR-153-3p on cardiomyocyte mitochondrial injury in mice with adriamycin-induced heart failure[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*), 2021, 13(5): 588-591.
- [37] DENG Z J, YAO J Q, XIAO N, *et al.* DNA methyltransferase 1 (DNMT1) suppresses mitophagy and aggravates heart failure via the microRNA-152-3p/ETS1/RhoH axis[J]. *Laboratory Investigation*, 2022, 102(8): 782-793.
- [38] LIU B L, CHENG M, HU S, *et al.* Overexpression of miR-142-3p improves mitochondrial function in cardiac hypertrophy[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 108: 1347-1356.
- [39] CATANZARO M P, WEINER A, KAMINARIS A, *et al.* Doxorubicin-induced cardiomyocyte death is mediated by unchecked mitochondrial fission and mitophagy[J]. *FASEB Journal*, 2019, 33(10): 11096-11108.
- [40] WANG J X, ZHANG X J, FENG C, *et al.* MicroRNA-532-3p regulates mitochondrial fission through targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Cell Death & Disease*, 2015, 6(3): e1677.
- [41] LI J C, DONATH S, LI Y R, *et al.* miR-30 regulates mitochondrial fission through targeting p53 and the dynamin-related protein-1 pathway[J]. *PLoS Genetics*, 2010, 6(1): e1000795.
- [42] LIN R W, HO C J, CHEN H W, *et al.* p53 enhances apoptosis induced by doxorubicin only under conditions of severe DNA damage[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(17): 2175-2186.
- [43] WAN Q G, XU T, DING W, *et al.* miR-499-5p attenuates mitochondrial fission and cell apoptosis via p21 in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Frontiers in Genetics*, 2019, 9: 734.
- [44] CUI L, GUO J B, ZHANG Q, *et al.* Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity[J]. *Toxicology Letters*, 2017, 275: 28-38.
- [45] EL-BIZRI N, WANG L L, MERKLINGER S L, *et al.* Smooth muscle protein 22alpha-mediated patchy deletion of Bmpr1a impairs cardiac contractility but protects against pulmonary vascular remodeling[J]. *Circulation Research*, 2008, 102(3): 380-388.
- [46] WAN G X, CHENG L, QIN H L, *et al.* miR-15b-5p is involved in doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting Bmpr1a signal in H9c2 cardiomyocyte[J]. *Cardiovascular Toxicology*, 2019, 19(3): 264-275.
- [47] JING X B, YANG J X, JIANG L, *et al.* MicroRNA-29b regulates the mitochondria-dependent apoptotic pathway by targeting Bax in doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 48(2): 692-704.
- [48] PILCO-FERRETO N, CALAF G M. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines[J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 49(2): 753-762.
- [49] DIRKS-NAYLOR A J. The role of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Life Sciences*, 2013, 93(24): 913-916.
- [50] KOLEINI N, KARDAMI E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46663-46680.
- [51] DUTTA D, XU J Z, KIM J S, *et al.* Upregulated autophagy protects cardiomyocytes from oxidative stress-induced toxicity[J]. *Autophagy*, 2013, 9(3): 328-344.
- [52] DULF P L, MOCAN M, COADĂ C A, *et al.* Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2023, 396(6): 1105-1115.
- [53] ABDULLAH C S, ALAM S, AISHWARYA R, *et al.* Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 2002.
- [54] XIAO B, HONG L, CAI X Y, *et al.* The true colors of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Oncology Letters*, 2019, 18(3): 2165-2172.
- [55] NAKAI A, YAMAGUCHI O, TAKEDA T, *et al.* The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress[J]. *Nature Medicine*, 2007, 13(5): 619-624.
- [56] BARTLETT J J, TRIVEDI P C, PULINILKUNNIL T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2017, 104: 1-8.
- [57] FELIZ-MOSQUEA Y R, CHRISTENSEN A A, WILSON A S, *et al.* Combination of anthracyclines and anti-CD47 therapy inhibit invasive breast cancer growth while preventing cardiac toxicity by regulation of autophagy[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, 172(1): 69-82.
- [58] CHEN M, MA G L, YUE Y, *et al.* Downregulation of the miR-30 family microRNAs contributes to endoplasmic reticulum stress in cardiac muscle and vascular smooth muscle cells[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 173(1): 65-73.
- [59] ZHANG X N, LV S C, ZHANG W Q, *et al.* Shenmai injection improves doxorubicin cardiotoxicity via miR-30a/Beclin 1[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 139: 111582.

- [15] SKIDMORE J A, BILLAH M, ALLEN W R. Investigation of factors affecting pregnancy rate after embryo transfer in the dromedary camel[J]. *Reproduction, Fertility, and Development*, 2002, 14(1/2): 109–116.
- [16] TIBARY A, ANOUASSI A, SGHIRI A, *et al.* Current knowledge and future challenges in camelid reproduction[J]. *Society of Reproduction & Fertility Supplement*, 2007, 64: 297–313.
- [17] NOWAK R M. *Walker's Mammals of the World. Vol. II*[M]. Baltimore: John Hopkins University Press, 1993: 236–238.
- [18] STEIN G, SRIVASTAVA M K, MERKER H J, *et al.* Effects of calcium channel blockers on the development of early rat postimplantation embryos in culture[J]. *Archives of Toxicology*, 1990, 64(8): 623–638.
- [19] NIKJOU D, NIASARI-NASLAJI A, SKIDMORE J A, *et al.* Synchronization of follicular wave emergence prior to superovulation in bactrian camel (*Camelus bactrianus*)[J]. *Theriogenology*, 2008, 69(4): 491–500.
- [20] SKIDMORE J A. The use of some assisted reproductive technologies in old world camelids[J]. *Animal Reproduction Science*, 2019, 207: 138–145.
- [21] ABD-ELFATTAH A, AGAG M, NASEF M, *et al.* Preservation of dromedary camel embryos at 4 °C for up to 5 days: factors affecting the pregnancy and pregnancy loss rates[J]. *Theriogenology*, 2020, 143: 44–49.

(上接第 297 页)

- [60] PAN J A, TANG Y, YU J Y, *et al.* miR-146a attenuates apoptosis and modulates autophagy by targeting TAF9b/p53 pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(9): 668.
- [61] FRONTINI M, SOUTOGLOU E, ARGENTINI M, *et al.* TAF9b (formerly TAF9L) is a bona fide TAF that has unique and overlapping roles with TAF9[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25(11): 4638–4649.
- [62] HORIE T, ONO K, NISHI H, *et al.* Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with miR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB pathway[J]. *Cardiovascular Research*, 2010, 87(4): 656–664.
- [63] ZHANG D X, MA D Y, YAO Z Q, *et al.* ERK1/2/p53 and NF- κ B dependent-PUMA activation involves in doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20(11): 2435–2442.
- [64] KITAKATA H, ENDO J, IKURA H, *et al.* Therapeutic targets for DOX-induced cardiomyopathy: role of apoptosis vs. ferroptosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1414.
- [65] WENNINGMANN N, KNAPP M, ANDE A, *et al.* Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring[J]. *Molecular Pharmacology*, 2019, 96(2): 219–232.
- [66] LI J Z, TANG X N, LI T T, *et al.* Paeoniflorin inhibits doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating miR-1 expression[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 11(6): 2407–2412.
- [67] XIONG X J, HE Q, LIU J H, *et al.* MicroRNA miR-215-5p regulates doxorubicin-induced cardiomyocyte injury by targeting ZEB2[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2021, 78(4): 622–629.
- [68] LI B, CAI X Y, WANG Y X, *et al.* circ-SKA3 enhances doxorubicin toxicity in AC16 cells through miR-1303/TLR4 axis[J]. *International Heart Journal*, 2021, 62(5): 1112–1123.
- [69] ZHOU Z X, ZHANG Y F, GAO J N, *et al.* Circular RNAs act as regulators of autophagy in cancer[J]. *Molecular Therapy Oncolytics*, 2021, 21: 242–254.
- [70] LIU Y Z, DUAN C F, LIU W, *et al.* Upregulation of let-7f-2-3p by long noncoding RNA NEAT1 inhibits XPO1-mediated HAX-1 nuclear export in both *in vitro* and *in vivo* rodent models of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Archives of Toxicology*, 2019, 93(11): 3261–3276.
- [71] PULAKAT L, CHEN H H. Pro-senescence and anti-senescence mechanisms of cardiovascular aging: cardiac microRNA regulation of longevity drug-induced autophagy[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 774.
- [72] RUSSO M, BONO E, GHIGO A. The interplay between autophagy and senescence in anthracycline cardiotoxicity[J]. *Current Heart Failure Reports*, 2021, 18(4): 180–190.
- [73] DEMARIA M, O'LEARY M N, CHANG J H, *et al.* Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse[J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(2): 165–176.
- [74] XIA W Z, CHANG B W, LI L Q, *et al.* MicroRNA therapy confers anti-senescent effects on doxorubicin-related cardiotoxicity by intracellular and paracrine signaling[J]. *Aging*, 2021, 13(23): 25256–25270.
- [75] WANG K, SUN T, LI N, *et al.* MDRL lncRNA regulates the processing of miR-484 primary transcript by targeting miR-361[J]. *PLoS Genetics*, 2014, 10(7): e1004467.
- [76] ZHUANG L, XIA W Z, CHEN D D, *et al.* Exosomal lncRNA-NEAT1 derived from MIF-treated mesenchymal stem cells protected against doxorubicin-induced cardiac senescence through sponging miR-221-3p[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 157.
- [77] VAN NIEL G, CARTER D R F, CLAYTON A, *et al.* Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(5): 369–382.
- [78] BEAUMIER A, ROBINSON S R, ROBINSON N, *et al.* Extracellular vesicular microRNAs as potential biomarker for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2020, 34(3): 1260–1271.
- [79] SUN W Q, ZHAO P, ZHOU Y G, *et al.* Ultrasound targeted microbubble destruction assisted exosomal delivery of miR-21 protects the heart from chemotherapy associated cardiotoxicity[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 532(1): 60–67.
- [80] ZHANG H, TIAN Y K, LIANG D G, *et al.* The effects of inhibition of microRNA-375 in a mouse model of doxorubicin-induced cardiac toxicity[J]. *Medical Science Monitor*, 2020, 26: e920557.
- [81] MILANO G, BIEMMI V, LAZZARINI E, *et al.* Intravenous administration of cardiac progenitor cell-derived exosomes protects against doxorubicin/trastuzumab-induced cardiac toxicity[J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(2): 383–392.
- [82] GUO L T, ZHENG X P, WANG E W, *et al.* Iridogenin treatment alleviates doxorubicin (DOX)-induced cardiotoxicity by suppressing apoptosis, inflammation and oxidative stress via the increase of miR-425[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 125: 109784.
- [83] NEMADE H, CHAUDHARI U, ACHARYA A, *et al.* Cell death mechanisms of the anti-cancer drug etoposide on human cardiomyocytes isolated from pluripotent stem cells[J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92(4): 1507–1524.
- [84] LEI B, WU X H, XIA K X, *et al.* Exosomal micro-RNA-96 derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibits doxorubicin-induced myocardial toxicity by inhibiting the Rac1/nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10(17): e020589.