

MicroRNAs 与心力衰竭的诊断和治疗

邹 华 综述, 何 泉[△] 审校(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【关键词】 MicroRNAs; 心力衰竭; 诊断; 基因治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.056 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1422-02

MicroRNAs(miRNAs)是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,其大小长约 20~25 个核苷酸。成熟的 miRNAs 是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的,通过碱基互补配对的方式识别 mRNA,并根据互补程度的不同指导降解靶 mRNA 或者阻遏 mRNA 的翻译。研究表明,miRNAs 参与各种各样的调节途径,包括发育、病毒防御、造血过程、器官形成、细胞增殖和凋亡、脂肪代谢等。目前,在人类基因组内超过 1 500 miRNAs 已经被鉴定(www.mirbase.org),并且随着生物信息学及高能测序技术的进步,相信有更多的 miRNAs 被发现。研究已经发现众多特异的 miRNAs 参与了心脏发育、病理改变,而在心力衰竭的病理生理过程中也发现了一系列的 miRNAs 参与其中。本文现针对 miRNAs 与心力衰竭的诊断和治疗展开综述。

1 miRNAs 与心肌肥厚及心力衰竭

近年来发现,许多 miRNAs 具有心脏组织的特异性并在心力衰竭的病理生理过程中发挥了重要作用。既往研究发现,在心肌肥厚的过程中,许多胚胎发育期表达的基因被重新激活。针对这一现象,2007 年 Thum 等^[1]将心力衰竭的成人心脏与 12~14 周的胎儿心脏进行了 miRNAs 表达谱的比较,结果发现 80% 的 miRNAs 表达是一致的,但是 miR-21、miR-29b、miR-129、miR-210、miR-211、miR-212、miR-423 表达明显上调,而 miR-30、miR-182、miR-526 表达明显下降。

在压力负荷诱导心力衰竭的动物模型中发现,miR-1 在早期,甚至心肌尚未肥厚前,即出现表达下调^[2]。随后的研究也发现,无论是体内还体外实验均提示 miR-1 表达的下调均可以增加细胞的体积^[3-4]。但 miR-1 在心力衰竭的病理过程中不同的研究有着不同发现,部分研究发现在扩张型及缺血型心肌病中,miR-1 的表达下调^[5-6],然而有的研究报道 miR-1 的表达上调^[7-8]。Han 等^[9]认为 miR-1 在心肌肥厚的过程中出现了表达的下调,但在心力衰竭的继续进展中其表达水平返回基线甚至更低。除了 miR-1,另一种肌肉特异表达的 miRNA、miR-133,同样在心肌肥厚的过程中出现表达下调^[4,10]。在低表达 miR-133 的小鼠上表现出心肌肥厚、心力衰竭以及异常的心肌细胞增生^[11]。

Ikeda 的一项研究中比较了缺血性、先天性及主动脉瓣狭窄等不同病因导致心肌肥厚的心肌 miRNAs 表达谱改变,发现 miRNAs 表达谱是不一样的。Sucharov 等的研究也得到了与 Ikeda 一样的结果。该研究提示不同病理过程可以出现不同的 miRNAs 表达谱改变。这就说明 miRNAs 表达谱的改变具有重要的临床诊断价值。

2 miRNAs 与心力衰竭的诊断

因为许多 miRNAs 表现出组织特异性,很多研究利用相

应的组织检测 miRNAs 表达水平。但近年研究已经证明很多 miRNAs 不仅仅表达在细胞内,而且可以在体液中,比如血液、唾液及尿液中检测出来^[12]。此类 miRNAs 被称为循环 miRNAs(circulating miRNA 或 c-miRNAs)。大约 90% 的循环 miRNAs 被蛋白(如脂蛋白、RNA 结合蛋白等)包裹,还有 10% 的循环 miRNAs 被膜性结构的微泡包裹^[12]。循环 miRNAs 另一特点是其在细胞外的稳定性,Chen 等^[13]研究发现,血清中循环 miRNAs 可以抵抗核糖核酸酶的降解,在反复冻融以及极端 pH 条件下也能保持稳定。这些研究均提示了循环 miRNAs 具备了成为疾病诊断标志物的潜力。

在动物实验中发现,心肌坏死死后血浆中 miR-208a 迅速升高^[14]。在人类急性心肌梗死患者中,其血浆中 miR-208a 和 miR-499 水平明显升高,其中血浆中 miR-208a 水平具有很好的敏感性和特异性,而且表现出与肌钙蛋白相似的诊断准确性^[15-16]。Widera 等^[17]在急性冠状动脉综合症的队列研究中发现,血浆中 miR-1、miR-133a/b、miR-208a/b 和 miR-499 被检测到表达升高,并且与高敏 TnT 水平密切相关。

2009 年, Tijssen 等^[18]分析了心力衰竭患者接受再同步治疗前后 miRNAs 表达谱,结果发现 71.4% 的异常表达 miRNAs 在接受治疗后恢复了正常水平。这个结果说明了 miRNAs 可以作为反映心力衰竭水平的分子标志物。但是获得心肌标本需要侵入性的活检会降低临床的实用性。因此与心力衰竭相关的循环 miRNAs 也成为了研究的一个重要方向。Tijssen 等^[18]发现循环 miRNAs、miR-423-5p 水平的升高可以有效地反映心力衰竭的水平。Fukushima 等^[19]也发现血浆中 miR-126 水平的升高与心力衰竭评级呈正相关。Matsumoto 等^[20]观察了急性心肌梗死致心力衰竭患者中血浆中循环 miRNAs 的表达改变,发现 3 个与 P53 基因相关的 miRNA, miR-192、miR-194 以及 miR-34a 的表达明显升高。

3 miRNAs 治疗心力衰竭的研究

目前利用 miRNAs 治疗疾病的策略基本上有两种,分别是 antagomiRs 和 miR mimics。antagomiRs 是人工合成的小分子单链核苷酸,其序列可以与特定的成熟 miRNA 完全互补。当局部或全身注射 antagomiRs 后,竞争性地与其特定的 miRNA 结合,从而阻止了 miRNA 与其靶 mRNA 结合。因此 antagomiRs 可视为 miRNAs 的竞争性抑制剂^[21]。miR mimics 也是人工合成的双链核苷酸序列,类似未成熟的前体 miRNAs。当 miR mimics 进入细胞后会被 miRNAs 的合成系统识别,经过相应的酶切后变成成熟 miRNAs。因此 miR mimics 治疗策略是作为表达下调 miRNAs 的替代治疗^[22]。

在心力衰竭的研究中, Thum 等^[23]在压力负荷诱导心力衰竭的动物模型中,针对 miR-21 的 antagomir 进行治疗,结果

[△] 通讯作者, E-mail: hequan822@aliyun.com。

发现注射了 antagomir 的动物其心肌肥厚及纤维化水平明显较对照组要减轻。Montgomery 等^[24]则是针对 miR-208a 设计了 antagomir, 给予 antagomir 治疗高血压诱导心力衰竭的小鼠模型, 实验中发现心肌中 miR-208a 水平被明显抑制, 小鼠的心功能、心肌重塑水平均得到了明显改善。Suckau 等^[25]利用病毒包裹治疗压力负荷诱导的大鼠心力衰竭发现, miR-mimics 可以有效地改善心肌的肥厚及纤维化, 心腔扩大明显较对照组下降。遗憾的是, 目前 miRNAs 治疗心力衰竭的实验仅局限于动物实验, 尚未有临床试验研究。

4 不足及展望

是否 miRNAs 或 c-miRNAs 可以真正成为临床上常用的检测指标? 从目前的研究来看应该充满信心。但是要真正应用到临床还有很多困难需要克服。首先, 目前的研究多集中在动物实验中, 临床试验中纳入患者数量偏少, 而且对照组多为健康人群, 因此 miRNAs 相关的大型前瞻性队列研究是非常需要的。其次, miRNAs 治疗心力衰竭尚存在很大的困难, 因为 miRNAs 治疗心力衰竭最大的局限性在于其只能针对某一个 miRNA, 而病理过程涉及众多的 miRNAs。

心力衰竭是各种心脏疾病导致的终末病理生理结果, 涉及各种不同的病理生理过程, 而 miRNAs 表达谱在不同的病理生理过程中呈现出不同的改变, 对于诊断及指导治疗有着重要的意义。相信随着研究的深入, miRNAs 会逐步进入临床, 参与心力衰竭的诊断及治疗。

参考文献

[1] Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. MicroRNAs in the human heart; a Clue to fetal gene reprogramming in heart failure[J]. *Circulation*, 2007, 116(3):258-267.

[2] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2007, 100(3):416-424.

[3] Elia L, Contu R, Quintavalle M, et al. Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions[J]. *Circulation*, 2009, 120(23):2377-2385.

[4] Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM, et al. Systemic delivery of genes to striated muscles using adeno-associated viral vectors[J]. *Nat Med*, 2004, 10(8):828-834.

[5] Smits M, Mir SE, Nilsson RJ, et al. Down-regulation of miR-101 in endothelial cells promotes blood vessel formation through reduced repression of EZH2[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16282.

[6] Kim GH, Samant SA, Earley JU, et al. Translational control of FOG-2 expression in cardiomyocytes by microRNA-130a[J]. *PLoS One*, 2009, 4(7):e6161.

[7] Katare R, Riu F, Mitchell K, et al. Transplantation of human pericyte progenitor cells improves the repair of infarcted heart through activation of an angiogenic program involving micro-RNA-132[J]. *Circ Res*, 2011, 109(8):894-906.

[8] Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger

RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support[J]. *Circulation*, 2009, 119(9):1263-1271.

[9] Han M, Toli J, Abdellatif MA. MicroRNAs in the cardiovascular system[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26(3):181-189.

[10] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(48):18255-18260.

[11] Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(23):3242-3254.

[12] Zhu H, Fan GC. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2011, 1(2):138-149.

[13] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum; a novel class of biomarkers for diagnosis of Cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, 18(10):997-1006.

[14] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(11):1944-1949.

[15] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6):659-666.

[16] Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(7):1183-1185.

[17] Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(5):872-875.

[18] Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure[J]. *Circ Res*, 2010, 106(6):1035-1039.

[19] Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure[J]. *Circ J*, 2011, 75(2):336-340.

[20] Matsumoto S, Sakata Y, Suna S, et al. Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2013, 113(3):322-326.

[21] Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'[J]. *Nature*, 2005, 438(768):685-689.

[22] Weber M, Baker MB, Moore JP, et al. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(4):643-648.

[23] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. Micro(下转第 1425 页)

免使用刺激性太强的物品;禁用手抓挠皮肤;保持皮肤的干燥、清洁,发现患者皮肤糜烂,应停止化疗。多巡视此类患者,及时更换敷料,并注意向主管医师反映病情变化。

2.3 饮食护理 头颈部放疗会导致味觉减退或消失,出现不同程度的胃肠道反应,如恶心、呕吐、便血等。放疗会消耗机体热能,因此在这期间的饮食很重要,除了注意营养的补充,还要保证足够的蛋白质及热能,多吃滋润清淡的食物,忌食辛辣、刺激性食物。对于并发严重口腔溃疡不能进食的患者,可遵医嘱酌情予以营养素输注,提高免疫力。

2.4 心理护理 患者在得知自己的病情较严重,情绪往往非常低落,甚至出现深度焦虑、精神抑郁等状况,对于癌症患者出现此类情况的概率更大。因此对于此类患者的心理护理尤为重要。在日常护理中,护士要留心观察这类患者的情绪反应,通过简单地交谈和询问,了解患者的心理状况和动向。积极引导他们以坚定的信念、乐观的情绪、愉快的心境配合治疗,不但可以提高患者的免疫力,更有助于提高治疗效果,延长生存时间,提高生存质量。

3 与治疗相结合的特殊护理干预

放疗期间口腔颌面部并发症的控制需要治疗与护理的配合。根据临床治疗方法的不同,护理方法也需要作相应的调整才能保持最佳治疗效果,同时防止发生新的不良反应。湿性敷料是一种新的治疗方法,其作用原理主要是激活细胞活性功能,使创面不经过一般的结痂过程而自然愈合,每次换药都可保护新生的肉芽组织及上皮细胞不受损伤。敷料的功能是吸收渗出,保护伤口抵御继发感染和避免机械刺激。臧德华等^[16]观察了湿性敷料在放射线皮肤损害护理中的应用。对于湿性敷料的治疗方式,对应的护理方法与常规干性敷料相比则需要明显调整,需增加敷料的频次,保持湿性敷料的密封性,防止漏液,及时发现导致敷料松动及脱落的原因,同时减少局部护理的频次。激光局部治疗也是一种特殊治疗方法。近红外光的照射能够促进血液循环,激活或诱导皮肤和黏膜浅层的巨噬细胞和 T、B 淋巴细胞,提高患者自身免疫能力,增强巨噬细胞的吞噬功能,抑制或减轻炎症。同时照射还可缓解疼痛。在实施该治疗的过程中,护理人员需特别注意以下几个方面:(1)注意保护患者眼睛。由于治疗机输出光线为近红外光,长时间直射眼睛会造成视网膜损伤,故治疗过程中需做好防护措施,嘱患者戴保护镜,避免激光直接照射患者眼睛。(2)加强巡视。在治疗过程中,护士每隔 2~3 min 应巡视 1 次,明确照射部位无偏斜,确保患者不会因不适而自行去除眼部保护,以保证治疗安全、稳定地实施^[17]。

综上所述,在头颈部恶性肿瘤的放疗期间,根据患者病情发展变化进行动态干预调整,实施针对性护理干预措施,配合

医师的治疗方案及时调整护理策略,才能充分发挥临床护理效果,降低并发症发生率,避免发生新的并发症,提高患者生存质量与生活质量。

参考文献

- [1] 刘平,胡春宏.头颈部恶性肿瘤的同步放化疗研究进展[J].肿瘤研究与临床,2000,4(4):284-286.
- [2] 陈裕胜,林材元,苏伟,等.老年吸入性肺炎 62 例诊治探讨[J].实用医学杂志,2004,20(2):165-166.
- [3] 杨益群.鼻咽癌放射性口腔黏膜炎的临床分析及护理[J].护士进修杂志,2010,25(9):807-808.
- [4] 孙皎,刘群.日本老年患者口腔护理方法介绍[J].中华护理杂志,2004,39(6):477-478.
- [5] 齐会萍,赵晓丽.注射负压吸引法用于口腔护理[J].护理学杂志,2006,21(2):9.
- [6] 卢爱工,张秀云,代红,等.两种不同操作方式口腔护理的研究[J].护士进修杂志,1992,7(10):21-22.
- [7] Abidia RF. Oral care in the intensive care unit[J]. J Contemp Dent Pract, 2007, 8(1):76-82.
- [8] Grap MJ, Munro CL, Ashtiani B, et al. Oral care interventions in critical care: frequency and documentation[J]. Am J Crit Care, 2003, 12(2):113-118.
- [9] 龙羽玲.采用纱球进行口腔护理的效果观察[J].南方护理学报,2000,7(5):9-10.
- [10] 谢似平,李映兰.口腔护理方法的研究进展[J].现代护理,2008,14(1):54-55.
- [11] 张秀英,王宏宇,刘丽华.浅谈口腔冲洗法的临床应用[J].工企医刊,1996,9(3):132.
- [12] 陆秀萍.手术后危重病人的口腔护理[J].广西医学,2001,23(6):1570-1571.
- [13] 李娇娥,易滨,傅春华.强氧化离子水含漱治疗口腔溃疡的观察[J].中华护理杂志,2000,35(3):33-34.
- [14] 史清秀.口腔护理法的临床应用进展[J].护士进修杂志,2004,19(8):748-749.
- [15] 苏庆琪.个体化护理干预在口腔颌面部恶性肿瘤患者术后放疗期间的应用[J].齐鲁护理杂志,2013,19(1):9-10.
- [16] 臧德华,王学红,吴情.湿性敷料在放射性皮肤损害护理中的应用[J].护理研究,2012,26(2):158-159.
- [17] 刘慧平.激光治疗仪辅助治疗重型口炎病人的护理[J].护理研究,2011,25(11):1002-1003.

(收稿日期:2013-10-16 修回日期:2013-12-28)

(上接第 1423 页)

RNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. Nature, 2008, 456(7224):980-984.

[24] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure[J]. Circulation, 2011,

124(14):1537-1547.

[25] Suckau L, Fechner H, Chemaly E, et al. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy[J]. Circulation, 2009, 119(9):1241-1252.

(收稿日期:2013-10-28 修回日期:2014-01-13)