

MicroRNA 与心房颤动心房纤维化关系的研究进展

赵清¹, 杨文涛¹, 李向东¹, 单兆亮²

¹解放军总医院研究生院, 北京 100853; ²解放军总医院第六医学中心 心血管病医学部, 北京 100086

摘要:心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 简称房颤, 是临床上最常见的心律失常之一, 其发病率近年来持续升高。心房纤维化是房颤发生的重要病理基础, 驱动此改变的具体机制仍待明确。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 参与转录后基因表达的调控, 近来对组织特异性 miRNA 进行的研究证实了 miRNA 在房颤的心房重构发生过程中的作用。本文综述了 miRNA 与房颤心房纤维化的最新研究进展及其在房颤治疗方面的潜力。

关键词: 微小核糖核酸; 心房颤动; 心房纤维化; 心肌细胞; 病理机制

中图分类号: R 654.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)11-1220-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.11.020

网络出版时间: 2021-11-04 09:40

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20211103.1004.002.html>

引用本文: 赵清, 杨文涛, 李向东, 等. MicroRNA 与心房颤动心房纤维化关系的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (11): 1220-1224.

Research advances in relationship between microRNA and atrial fibrosis in atrial fibrillation

ZHAO Qing¹, YANG Wentao¹, LI Xiangdong¹, SHAN Zhaoliang²

¹ Graduate School, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ² Department of Cardiovascular Medicine, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SHAN Zhaoliang. Email: shanzl301ghp@163.com

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia in clinic, with increasing prevalence in recent years. Atrial fibrosis is a crucial factor in the initiation and progression of atrial fibrillation, but the specific mechanism driving this change remains to be clarified. MicroRNA (miRNA) involves in the regulation of post-transcriptional gene expression, recent studies on tissue-specific miRNA have shown that it plays an important role in the atrial remodeling of AF. This article reviews the latest research advances in the association between miRNA and atrial fibrosis as well as its capacity in the treatment of AF.

Keywords: microRNA; atrial fibrillation; atrial fibrosis; cardiomyocytes; pathological mechanism

Cited as: Zhao Q, Yang WT, Li XD, et al. Research advances in relationship between microRNA and atrial fibrosis in atrial fibrillation [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (11): 1220-1224.

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 简称房颤, 为目前临床上最常见的心律失常之一, 被认为是心力衰竭和脑卒中的独立危险因素, 具有较高的致残率和病死率^[1]。心房纤维化作为心房结构重构的标志性改变, 更是房颤发生、发展的重要病理机制^[2]。研究表明, 微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 会通过调控离子通道蛋白表达、调节细胞外基质的降解平衡等方式参与调控心房重构, 从而表现出促房颤或抗房颤的作用。同时, miRNA 具备较高的稳定性和组织靶向性, 因此基于 miRNA 与房颤心房纤维化关系的深入研究, 将为寻找房颤防治新靶点提供有效切入点^[3]。本文结

合近年来的研究, 主要阐述 miRNA 在房颤心房纤维化方向的进展。

1 房颤与心房纤维化

房颤的基本特征是正常节律的心房电活动被快速、非同步的房性激动替代, 从而引发无效的房性收缩。房颤发生时快而绝对不整齐的心室律, 导致心排量显著减少, 进一步造成机械功能紊乱。迄今为止, 心房纤维化、遗传 (通道蛋白的突变)、炎症、自主神经重构等, 均被认为可能参与房颤发生, 但其确切完整的潜在分子机制仍未被完全揭示^[3-4]。

心房纤维化以心房细胞间质出现异常胶原纤维的沉积为特征表现, 是多种神经体液介质相互作用引起的。心房纤维化是心房结构重构的特征性改变, 可引起心房不均质传导, 造成单向传导阻滞和折返的发生, 从而引发房颤, 同时长期房颤可加重心房纤维化, 进而再次促进房颤的进展和维持, 即所谓的“房颤促房颤”^[5]。研究发现, 在

收稿日期: 2021-08-02

基金项目: 军队保健专项科研基金 (17BJZ208)

Supported by Special Research Fund for Military Health Care (17BJZ208)

作者简介: 赵清, 女, 硕士, 主治医师。Email: qingqing.037@163.com

通信作者: 单兆亮, 男, 博士, 教授, 解放军总医院心血管病医学部心律失常科主任。Email: shanzl301ghp@163.com

快速心房起搏动物模型中存在明显的纤维化因子(如 Ang II 和 TGF- β 1)上调,并观察到心房间隙中的胶原内容过度沉积,功能上表现出异质性,出现 P 波时限延长,更易发展为房颤^[6]。DECAAF 是一项多中心、前瞻性的研究^[7],共入选拟行射频消融的房颤患者 260 例,于消融前应用延迟增强磁共振成像(late gadolinium enhancement MRI, LGE-MRI)技术可视化地对心房纤维化的程度进行了量化评估。按心房纤维化程度由轻到重分为四期,结果显示心房纤维化的程度是房颤复发的重要预测指标,纤维化程度每增加 1%,房颤复发风险增加 6%(3%~8%, $P < 0.01$)。该研究同时提出了针对不同期患者的治疗策略:对于一期、二期及三期局灶性纤维化患者,可选择经导管射频消融术;对于三期弥漫性纤维化患者,首选药物治疗;对于四期患者,仅适宜药物治疗。

2 miRNA 与房颤心房纤维化

miRNA 是长度 15~23 个核苷酸的单链非蛋白编码核糖核酸,不仅能与靶基因的 3'端非翻译区域(3'UTR)互补结合,通过抑制信使 RNA(messsage RNA, mRNA)翻译或促进 mRNA 降解来负性调节基因表达,还能与 mRNA 的 3'UTR 和 CDS 结合,可调节几乎所有病理生理过程^[2,8]。以往的研究观察到 miRNA 广泛参与心肌自主收缩、离子通道活性等心脏活动的调节,近年来研究表明房颤动物模型和房颤患者的血浆和心肌组织中均有 miRNA 表达水平的改变,miRNA 表达的上调或下调可改变房颤的易感性,调节异常的致病 miRNA 可能具备重要的治疗价值^[9]。虽然房颤是临床上常见的持续性心律失常之一,但由于阵发

性房颤、无症状房颤和亚临床房颤的表现形式,使得其诊断极具挑战性。由于标准心电图监测不足以检测房颤,因此生物标志物可能在诊断管理中至关重要。近年来,多个 miRNA 被提名为潜在的生物标志物,用于房颤诊断和预后评估(表 1)。

2.1 hsa-miR-21 研究发现,与病情控制良好的房颤患者和窦性心律人群相比,急性新发房颤患者血浆 hsa-miR-21 水平显著升高^[10]。Tao 等^[11]发现,与窦性心律者相比,房颤患者 TGF- β 1、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白和 hsa-miR-21 的表达显著升高,而 WWP-1 的表达降低。进一步证明敲除 hsa-miR-21 能够失活 TGF- β 1/Smad2 信号通路,上调 WWP-1 的表达从而抑制心肌成纤维细胞增殖,而上调 hsa-miR-21 会产生相反的效果。临床对房颤消融术后患者随访发现,房颤复发患者的血清 hsa-miR-21 浓度显著高于窦性心律的患者,是射频消融术后房颤复发的独立危险因素^[12-13],这均提示 hsa-miR-21 有望成为临床上房颤潜在的生物标志物,用于诊断及预后评估。

2.2 hsa-miR-29s 术后房颤是心脏手术后常见的并发症,其术前评估很有挑战性。Rizvi 等^[14]研究 90 例行冠脉旁路移植术且既往无房颤病史的患者,随访观察发现 34 例于术后新发房颤。与术后维持窦性心律患者相比,房颤患者 hsa-miR-29a、hsa-miR-29b 和 hsa-miR-29c 表达水平均显著下降,ROC 曲线分析提示 hsa-miR-29s 作为循环生物标志物在识别心脏术后房颤风险方面具有适度的预测能力。这为推进 hsa-miR-29s 临床上作为可能的生物标志物用于术后房颤的预测和疗效评估提供了一定的理论基础。

表 1 miRNA 作为潜在生物标志物用于房颤诊断和预后评估
Tab. 1 Summary of miRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers

miRNA	Histologic origin	Target	Regulation direction of target genes	Reference
hsa-miR-21	Blood plasma/cardiac atrium	TGF- β , MMP9, STAT3, WWP-1	Down (blood plasma); up (tissue)	[10-11]
hsa-miR-29s	Blood plasma	FBN, Col I, Col III	Down	[14-15]
hsa-miR-125a	Blood plasma	IL-6R	Down	[16]
miR-126	Blood serum	EGFL7	Down	[17]
miR-133a	Blood plasma	KCNH2, KCNQ1, HCN2, HCN4, TGF- β 1	Down	[3,18]
hsa-miR-133b; hsa-miR-328; hsa-miR-499	Blood plasma	SMAD7, FASLG	Up	[10]
hsa-miR-142-5p; hsa-miR-223-3p	Exosome			[19]
hsa-miR-155-5p; hsa-miR-24-3p	Cardiac atrium	eNOS	Up	[20]
has-miR-483-5p	Exosome			[19,21]
hsa-miR-199a	Cardiac atrium	SIRT1	Down	[22]
hsa-miR-409	Blood plasma	SMAD2, ITGB3, ACE, CDKN2B	Down	[2]
hsa-miR-432	Blood plasma			[23]

2.3 hsa-miR-126 在心脏组织中高度表达,其在血管生成生理过程中发挥着积极作用。近期一项研究比较了 hsa-miR-126 在正常对照组、房颤组、心力衰竭组以及房颤合并心力衰竭组血清中的表达,表明 hsa-miR-126 在房颤患者血清中表达水平较对照组明显降低,心力衰竭合并房颤患者的 hsa-miR-126 水平均显著低于心力衰竭或房颤患者。此外,房颤患者的血浆肽 (NT-proBNP) 水平低于心力衰竭患者或心力衰竭合并房颤患者。提示血清 hsa-miR-126 水平与疾病严重程度之间存在相关性^[17]。

2.4 hsa-miR-133a 一项前瞻性研究共纳入 42 例行冠状动脉旁路移植术患者,随访发现,与术后窦性心律患者相比,术后新发房颤患者循环 hsa-miR-133a 明显降低,且 hsa-miR-133a 表达水平与房颤发生风险呈负相关^[18]。

2.5 hsa-miR-133b、hsa-miR-328 和 hsa-miR-499 一项在急诊室进行的实验性研究发现,与病情控制良好的房颤患者和窦性心律人群相比,急性新发房颤患者血浆 hsa-miR-133b、hsa-miR-328 和 hsa-miR-499 水平显著升高^[10]。在临床上,这可能有助于对患者进行有效评估,从而早期发现房颤。然而,这些结果仍需更大样本量的人群中进行验证,以确认这几种 miRNA 在房颤早期检测和监测中的应用价值。

2.6 hsa-miR-142-5p、hsa-miR-223-3p 和 has-miR-483-5p 为了明确持续性房颤患者与窦性心律患者血浆外泌体 miRNA 表达水平是否存在差异,Wang 等^[19]首先对房颤组和窦性心律组外泌体中的 miRNA 进行了初步的高通量测序,然后进一步对房颤组和窦性心律组中的 6 个表达有差异的 miRNA 进行了定量实时逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR)。单变量 logistic 回归分析显示 hsa-miR-142-5p、hsa-miR-223-3p 和 has-miR-483-5p 与

房颤的发生相关,而多变量 logistic 回归分析显示 hsa-miR-483-5p 与房颤的发生独立相关。这一发现揭示了血浆外泌体 miRNA 在房颤严重程度或预后的评估方面作为生物标志物的巨大潜力。

3 miRNA 与房颤的治疗

目前临床上对房颤的治疗方法主要有药物治疗、射频消融、左心耳封堵等,受限于药物的疗效较差、不良反应和难以避免的手术并发症,现有治疗仍不足以满足临床需求。近年来,对于心房纤维化发病分子机制研究的深入,使得 miRNA 或可成为房颤治疗新靶点(表 2)。

3.1 rno-miR-10a 2019 年 Li 等^[24]使用大鼠房颤模型探究 rno-miR-10a 对 TGF- β 1/Smads 信号通路的调控和成纤维细胞增殖中的作用,研究发现 rno-miR-10a 过表达可以促进 I 型胶原、III 型胶原、 α -SMA 和 TGF- β 1 蛋白的表达,但抑制 Smad7 蛋白的表达,并显著延长房颤发作的持续时间,而 rno-miR-10a 下调可导致与过表达完全相反的结果。表明 rno-miR-10a 通过上调 TGF- β 1/Smads 信号通路来促进房颤大鼠的心肌纤维化,这为将 rno-miR-10a 作为治疗靶标,拮抗其表达以发挥抗房颤心房纤维化的作用奠定了基础。

3.2 hsa-miR-23-b-3p 和 hsa-miR-27b-3p 房颤患者的左心耳组织中 hsa-miR-23-b-3p 和 hsa-miR-27b-3p 表达显著增加,荧光素酶测定显示 hsa-miR-23-b-3p 和 hsa-miR-27b-3p 通过靶向上调 TGF- β 3 来持续促进心房纤维化,提示 miR-23b-3p 和 miR-27b-3p 将是潜在的心房纤维化治疗靶点^[25]。

3.3 mmu-miR-27b-3p 基于小鼠的房颤模型研究发现,mmu-miR-27b-3p 通过靶向上调 ALK5 使 Smad-2/3 信号通路失活来改善心房纤维化和房颤,表明 miR-27b 在左心房中发挥了抗房颤心房纤维化作用,可能作为一种新的治疗靶点^[26]。

3.4 rno-miR-28b Wang 等^[27]应用快速起搏成功

表 2 miRNA 作为房颤潜在治疗靶点
Tab. 2 Summary of miRNAs as potential therapeutic targets

miRNA	Histologic origin	Target	Regulation direction of target genes	Reference
rno-miR-10a	Cardiac atrium	TGF- β 1, α -SMA, Smads	Up	[24]
hsa-miR-23-b-3p; hsa-miR-27b-3p	Cardiac atrium	TGF- β 3	Up	[25]
mmu-miR-27b-3p	Cardiac atrium	ALK5, Cx40	Up	[26]
rno-miR-28b	Cardiac atrium	ERK	Up	[27]
mmu-miR-29b	Cardiac atrium	TGF- β 3	Down	[28]
ocu-miR-30a	Cardiac atrium	Snail1	Down	[29]
mmu-miR-133a; mmu-miR-133b	Cardiac atrium	Wnt/calcium TGF- β 1	Down	[30]
cnf-miR-133; cnf-miR-590	Blood plasma	TGF- β 2	Down	[31]
mmu-miR-206	Cardiac atrium	Cx43	Up	[32]

建立了持续性房颤大鼠模型, 通过 RT-PCR 检测发现, rno-miR-28b 在左心房肌细胞中明显升高, 伴随心肌细胞的增殖减弱, 细胞凋亡增强。进一步使用 ERK 通路的阻滞剂降低了 rno-miR-28b 的表达并抑制了细胞凋亡, 表明 microRNA-28b 可能是治疗持续性房颤的新靶点。

3.5 ocu-miR-30a Yuan 等^[29]应用快速起搏成功建立了持续性房颤兔模型, 同时体外使用血管紧张素 II 上调心脏成纤维细胞纤维化。体内实验表明, 随着心肌纤维化程度的增加, miR-30a 在心肌组织中的平均表达水平显著降低, 而 snail1 和 periostin 的表达水平在一定时间内显著增加 ($P < 0.05$)。体外实验表明, miR-30a 在心脏成纤维细胞中的过表达导致 snail1 和 periostin 的平均表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 而抑制 miR-30a 则显著增加了 snail1 和 periostin 的平均表达水平 ($P < 0.05$)。因此, 推测 miR-30a 和 snail1 可能是房颤心肌纤维化的潜在治疗靶点。

3.6 mmu-miR-133a/b Cheng 等^[30]分析对比了 ZFH3-KD 与对照 HL-1 小鼠心房肌细胞的不同 miRNA 表达谱, 并探索了潜在的潜在信号转导。与对照相比, ZFH3-KD 细胞中 mmu-miR-133a/b 的显著下调增加了 Wnt/calcium 和 TGF- β 1 的表达。心电图显示, mmu-miR-133a/b 模拟物减少了 ZFH3-KD 诱导的小鼠房性心律失常。提示心脏重塑和房颤可能被 mmu-miR-133a/b 模拟物逆转。

4 结语

miRNA 在生物体中的表达具备一定的组织或细胞特异性, 可稳定地存在于血清或血浆中, 且易获得, 使其有望成为一种新型房颤生物标志物, 有助于房颤发生风险及对治疗反应的评估。另外, miRNA 有可能成为房颤的治疗靶点。然而房颤纤维化的发生所涉及的基因及 miRNA 谱较广, 同时 miRNA 的调控兼具精密性及复杂性, 目前基于这一生物调控网络的研究尚不够深入和全面^[2-3]。因此, 如何控制 miRNA 作用于多靶点的不良作用, 即提高 miRNA 的靶向特异性, 是进一步研究亟待解决的问题。相信随着对房颤相关 miRNA 完整、系统及深入的研究, 通过靶向调控 miRNA 从而预防、逆转及治疗房颤的设想终将实现。

参考文献

1 Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Two-year outcome and predictors of

recurrence after a single procedure [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 76-81.

2 Zou RJ, Zhang DW, Lv L, et al. Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation-related stroke [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1) : 45.

3 Galenko O, Jacobs V, Knight S, et al. The role of microRNAs in the development, regulation, and treatment of atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 55 (3) : 297-305.

4 Natsume Y, Oaku K, Takahashi K, et al. Combined analysis of human and experimental murine samples identified novel circulating MicroRNAs as biomarkers for atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2018, 82 (4) : 965-973.

5 Lau DH, Linz D, Schotten U, et al. Pathophysiology of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: rotors, foci and fibrosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26 (9) : 887-893.

6 Polejaeva IA, Ranjan R, Davies CJ, et al. Increased susceptibility to atrial fibrillation secondary to atrial fibrosis in transgenic goats expressing transforming growth factor- β 1 [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27 (10) : 1220-1229.

7 Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of left atrial fibrosis by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging: methodology and clinical implications [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3 (8) : 791-802.

8 Yurikova OY, Aisina DE, Niyazova RE, et al. The Interaction of miRNA-5p and miRNA-3p with the mRNAs of Orthologous Genes [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2019, 53 (4) : 692-704.

9 Da Silva AM, De Araújo JN, De Freitas RC, et al. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of Atrial Fibrillation [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2017/7804763>.

10 Da Silva AMG, De Araújo JNG, De Oliveira KM, et al. Circulating miRNAs in acute new-onset atrial fibrillation and their target mRNA network [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29 (8) : 1159-1166.

11 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.

12 陈琳琳, 衣少雷, 王蔚宗, 等. 预测心房颤动患者射频消融术后复发的危险因素 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57 (3) : 49-57.

13 Zhou QF, Maleck C, Von Ungern-Sternberg SNI, et al. Circulating MicroRNA-21 correlates with left atrial low-voltage areas and is associated with procedure outcome in patients undergoing atrial fibrillation ablation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11 (6) : e006242.

14 Rizvi F, Mirza M, Olet S, et al. Noninvasive biomarker-based risk stratification for development of new onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 307: 55-62.

15 Dawson K, Wakili R, Ordög B, et al. MicroRNA29: a mechanistic contributor and potential biomarker in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2013, 127 (14) : 1466-1475.

16 Shen XB, Zhang SH, Li HY, et al. Rs12976445 polymorphism is associated with post-ablation recurrence of atrial fibrillation by modulating the expression of MicroRNA-125a and interleukin-6R [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6349-6358.

17 Wei XJ, Han M, Yang FY, et al. Biological significance of miR-126 expression in atrial fibrillation and heart failure [J]. *Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol*, 2015, 48 (11) : 983-989.

18 Tsoporis JN, Fazio A, Rizos IK, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of

- candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121: 25-32.
- 19 Wang S, Min J, Yu Y, et al. Differentially expressed miRNAs in circulating exosomes between atrial fibrillation and sinus rhythm [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (10): 4337-4348.
- 20 Wang MJ, Sun LB, Ding W, et al. Ablation alleviates atrial fibrillation by regulating the signaling pathways of endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide via miR-155-5p and miR-24-3p [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (3): 4451-4462.
- 21 Harling L, Lambert J, Ashrafian H, et al. Elevated serum microRNA 483-5p levels may predict patients at risk of post-operative atrial fibrillation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51 (1): 73-78.
- 22 Yamac AH, Kucukbuzcu S, Ozansoy M, et al. Altered expression of micro-RNA 199a and increased levels of cardiac SIRT1 protein are associated with the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25 (3): 232-236.
- 23 龙秀环, 徐新, 张社兵, 等. MicroRNA-432与TGF- β 1在风湿性心脏病合并心房颤动患者中的表达 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32 (6): 633-636.
- 24 Li PF, He RH, Shi SB, et al. Modulation of miR-10a-mediated TGF- β 1/Smads signaling affects atrial fibrillation-induced cardiac fibrosis and cardiac fibroblast proliferation [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (2): BSR20181931.
- 25 Yang ZZ, Xiao Z, Guo HM, et al. Novel role of the clustered miR-23b-3p and miR-27b-3p in enhanced expression of fibrosis-associated genes by targeting TGFBR3 in atrial fibroblasts [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (5): 3246-3256.
- 26 Wang YS, Cai H, Li HM, et al. Atrial overexpression of microRNA-27b attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation by targeting ALK5 [J]. *Hum Cell*, 2018, 31 (3): 251-260.
- 27 Wang YB, Kang WQ, Wang X, et al. Functional role and mechanism of microRNA-28b in atrial myocyte in a persistent atrial fibrillation rat model [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3073-3078.
- 28 Zhang Y, Huang XR, Wei LH, et al. miR-29b as a therapeutic agent for angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting TGF- β /Smad3 signaling [J]. *Mol Ther*, 2014, 22 (5): 974-985.
- 29 Yuan CT, Li XX, Cheng QJ, et al. MiR-30a regulates the atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis by targeting snail 1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (12): 15527-15536.
- 30 Cheng WL, Kao YH, Chao TF, et al. MicroRNA-133 suppresses ZFH3-dependent atrial remodelling and arrhythmia [J]. *Acta Physiol*, 2019, 227: e13322.
- 31 Shan HL, Zhang Y, Lu YJ, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83 (3): 465-472.
- 32 Jin Y, Zhou TY, Cao JN, et al. MicroRNA-206 downregulates Connexin43 in cardiomyocytes to induce cardiac arrhythmias in a transgenic mouse model [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28 (11): 1755-1761.

(上接 1219 页)

- 43 李艳, 张磊. 隔药灸三门穴治疗糖尿病胃轻瘫的临床观察 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36 (6): 835-838.
- 44 冯日露, 麻静. 糖尿病胃轻瘫的发病机制、诊断和治疗研究进展 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36 (5): 761-766.
- 45 陈冬梅, 田新丽, 高洁, 等. 糖尿病并发胃轻瘫发病机制、诊断及治疗新进展 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24 (11): 1354-1357.
- 46 Mancini SA, Angelo JL, Peckler Z, et al. Pyloroplasty for refractory gastroparesis [J]. *Am Surg*, 2015, 81 (7): 738-746.
- 47 何奕涛, 蔡智立, 杨焱, 等. 氟西汀对2型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40 (11): 690-693.
- 48 胡亚荣, 万其容, 谢海鹰. 帕罗西汀对女性2型糖尿病伴抑郁患者胰岛素敏感性的影响 [J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19 (6): 397-398.
- 49 李斐. 文拉法辛联合心理干预治疗糖尿病伴抑郁效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (22): 5721-5722.
- 50 Ibrahimpasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment [J]. *Med Arch*, 2013, 67 (1): 7-9.
- 51 Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Pain Pract*, 2014, 14 (2): 167-184.
- 52 Dikici AS, Ustabasioglu FE, Delil S, et al. Evaluation of the tibial nerve with shear-wave elastography: a potential sonographic method for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Radiology*, 2017, 282 (2): 494-501.
- 53 严贵亮, 段建荣. 度洛西汀对糖尿病伴抑郁焦虑症状患者疗效的对照研究 [J]. *精神医学杂志*, 2018, 31 (1): 60-62.