

miR-21 在心血管疾病中作用的研究进展

马明仁¹, 焦丕奇¹, 王菲¹, 刘燕¹, 宋佳¹, 弓宵², 马凌¹

¹解放军联勤保障部队第九四〇医院 心血管内科, 甘肃兰州 730050; ²西北民族大学 医学部, 甘肃兰州 730000

摘要: 心血管疾病是全球范围内致死、致残的主要疾病之一, 该类疾病早期临床表现不明显, 易被忽视, 且进展迅速、预后较差, 寻找新诊疗手段已成为该领域的研究焦点。miR-21 是表达丰富和高度保守的微 RNA 之一, 在疾病病理生理进展中发挥关键的调节和细胞间信使作用, 已证实 miR-21 在心脏组织中高表达且对维持心脏稳态至关重要。本文以心肌细胞凋亡、脂类代谢、心肌纤维化为切入点总结 miR-21 在心血管疾病中的相关研究, 探讨其作为特异性诊疗靶标的应用前景和面临的挑战。**关键词:** 心血管疾病; miR-21; 心肌细胞凋亡; 脂类代谢; 心肌纤维化

中图分类号: R54 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)06-0715-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.06.019

网络出版时间: 2022-04-26 15:16 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20220425.1538.008.html

引用本文: 马明仁, 焦丕奇, 王菲, 等. miR-21 在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (6): 715-718, 封三.

Research advances in role of miR-21 in cardiovascular diseases

MA Mingren¹, JIAO Piqi¹, WANG Fei¹, LIU Yan¹, SONG Jia¹, GONG Xiao², MA Ling¹

¹Department of Cardiology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; ²Faculty of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: MA Ling. Email: 1764535920@qq.com

Abstract: Cardiovascular disease is one of the major diseases that cause death and disability in the world. Due to unobvious early clinical manifestations, this disease is likely to be ignored, leading to rapid progress and poor prognosis. Novel therapeutic approaches of diagnosis and treatment have become the research focuses in this field. MiR-21, as one of the abundantly expressed and highly conserved microRNAs, plays a key regulatory and intercellular messenger role in the pathophysiological progression of diseases. It has been confirmed that miR-21 is highly expressed in cardiac tissue and is essential for maintaining cardiac homeostasis. This paper summarizes the research progress of miR-21 in cardiovascular diseases by taking cardiomyocyte apoptosis, lipid metabolism and myocardial fibrosis as the breakthrough points, and discusses its application prospects and challenges as a specific diagnosis and treatment target.

Keywords: cardiovascular diseases; miR-21; cardiomyocyte apoptosis; lipid metabolism; myocardial fibrosis

Cited as: Ma MR, Jiao PQ, Wang F, et al. Research advances in role of miR-21 in cardiovascular diseases [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (6): 715-718, inside back cover.

全球每年因心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 死亡的人数约占疾病死亡总数的 31.5%, 约是癌症死亡人数的 2 倍^[1]。CVD 已成为严重影响公共卫生的重要问题^[2]。常见 CVD 主要包括急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)、扩张性心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM)、心力衰竭 (heart failure, HF)、肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 和心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 等^[3]。近年来 CVD 的发病率虽然得

到了一定控制, 但仍需全面阐明发病机制以制订更加简捷、快速、有效的防控和诊疗措施。微 RNA(miRNA/miR) 是进化上保守的一类长度为 18~25 个核苷酸的非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA), 其中 miR-21 是较早发现且被广泛关注的 miRNA 之一^[4]。大量研究佐证了 miR-21 与 CVD 密切相关, 但其复杂调控网络尚未阐明, 极大地限制 miR-21 在临床上推广应用。鉴于此, 本文聚焦 miR-21 与 CVD 的相关性, 梳理汇总当前研究进展, 以期为 miR-21 在 CVD 中的相关研究和临床应用提供新思路。

1 miR-21 概述

miR-21 编码基因定位于染色体 17q23.2 区域的空泡膜蛋白 1 基因座内^[5], 具有 5'-UAG CUUAUCAGACUGAU-3'保守序列, 是长度为 22

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR1RA181)

Supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR1RA181)

作者简介: 马明仁, 男, 硕士, 主管技师。研究方向: 高原高寒相关心血管疾病发病机制。Email: 84878163@qq.com

通信作者: 马凌, 男, 硕士, 主任医师, 主任。Email: 1764535920@qq.com

个核苷酸的 ncRNA。miR-21 序列中鉴定出了保守增强子元件,包括激活蛋白 1、Ets 家族转录因子 PU.1、CCAAT/增强子结合蛋白- α 、核因子 I、血清反应元件、p53、信号转导与转录激活因子 3。miR-21 是机体表达最丰富的 miRNA,在大多数细胞中存在,在 CVD、肿瘤和炎症诱导疾病中均能观察到 miR-21 表达变化,也有研究证实 miR-21 参与调节各种免疫、发育和中枢神经系统疾病进展^[6]。细胞特异性研究表明 miR-21 在巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞中表达水平最高^[7],miR-21 在所有心血管细胞中均有分布,在心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)中的表达水平明显高于心肌细胞^[8]。miR-21 的分布特性使其容易在血浆、血清等体液中被鉴定,因此也成为 CVD 特异性诊疗靶点最佳研究对象。

2 miR-21 与心肌细胞凋亡

心肌细胞为了更好地适应环境会启动自身程序性细胞凋亡,这种凋亡受到机体的严密监控,miRNA 在其中扮演重要的“监控”职责。miR-21 作为心肌细胞丰富表达的 miRNA,在抑制心肌细胞凋亡中发挥关键调控作用。早期动物实验表明大鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)区域与梗死边缘区域 miR-21 差异表达,上调 miR-21 表达后 MI 面积减少 29%,表明 miR-21 对心肌细胞具有抗凋亡和修复作用^[9]。Song 等^[10]同样验证了 miR-21 在 MI 中抑制心肌细胞凋亡、改善心脏功能的关键调控作用。心肌细胞对缺氧极为敏感,miRNA 测序研究缺氧应激对大鼠心肌细胞(H9C2)及其相应外泌体的影响发现,低氧诱导的外泌体 miRNA(包括 miR-21-5p、miR-378-3p、miR-152-3p 和 let-7i-5p)具有潜在抗心肌细胞凋亡作用^[11]。Gu 等^[12]研究证实血清来源的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)显著减少 AMI 细胞模型和 AMI 小鼠模型的心肌细胞凋亡,并减轻 AMI 小鼠心肌梗死面积,AMI 后小鼠心脏中 miR-21 表达与血清 EV 呈负相关,miR-21 可降低血清 EV 抑制心肌细胞凋亡的作用,血清 EV 通过调节 miR-21/PDCD4 信号通路保护 AMI。Hinkel 等^[13]在猪的 MI 和 HF 模型中发现 miR-21 在左心室心肌的远端和边缘区逐渐上调,这与 miR-21 发挥抗心肌细胞凋亡作用密切相关。Zhang 等^[14]探讨了 miR-21 介导的成纤维细胞生长因子 1(fibroblast growth factor 1, FGF1)对冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)大鼠心肌缺血的保护作用,发现 miR-21 可特异性介导 FGF1 表达,

从而减轻心肌缺血/再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤,发挥抗心肌细胞凋亡和保护心脏的功能。大量研究已证实红景天苷对心肌损伤、心肌缺氧和 I/R 损伤具有保护作用,Liu 等^[15]研究数据表明红景天苷预处理逆转了缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)诱导的 miR-21 下调,减弱心肌细胞毒性和凋亡,抑制了心肌 I/R 损伤,miR-21 有助于红景天苷对 H9C2 细胞中 H/R 诱导的氧化应激的保护作用。Huang 等^[16]也验证了在 H/R 损伤期间 H9C2 细胞中 miR-21 表达下调自噬显著增加,miR-21 及其前体的过表达可通过激活 AKT/mTOR 通路,抑制自噬活性并减少细胞凋亡。研究发现 miR-21 在缺血后处理(ischemic postconditioning, IPost)小鼠心脏中显著上调,IPost 可以减少 I/R 损伤引起的左心室梗死面积,改善心脏功能,抑制心肌细胞凋亡,敲低 miR-21 可以逆转 IPost 对小鼠 I/R 损伤的保护,miR-21 通过 PTEN/Akt 信号通路在心肌细胞凋亡中发挥保护作用^[17]。转染 miR-21 模拟短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)的人心肌细胞凋亡率明显下降,这与下调 p-JNK、p-p38 MARK 和 Caspase-3 的蛋白表达有关,表明 miR-21 通过激活 JNK/p-38 MARK/Caspase-3 信号通路抑制肿瘤坏死因子- α 诱导的凋亡^[18]。

3 miR-21 与 CVD 相关脂类代谢

脂质代谢紊乱是 CVD 的重要风险因素之一,已证实 miRNA 能够在多个器官中调节脂类代谢,改变机体低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的含量从而参与 CVD 进程,是脂质稳态的重要调节因子。心血管相关病变是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者死亡的主要原因, Surina 等^[19]描述了 5/6 肾切除大鼠 CKD 模型的左心室病理学特征,发现 miR-21-5p 在左心室表达上调,并证实 miR-21-5p 通过靶向 PPAR α 改变许多与脂肪酸氧化和糖酵解相关的转录物的表达,在 H9C2 细胞中进一步研究发现 miR-21-5p 的过表达减弱了 H9C2 细胞中的脂质含量和脂质过氧化,对糖酵解和脂肪酸氧化途径的依赖可通过细胞内 miR-21-5p 的丰度来调节。长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)GAS5 及其靶 miR-21 调节血脂、巨噬细胞、Th 细胞、血管平滑肌细胞,参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)及相关 CHD 发生发展, Jiang 和 Du^[20]进一步探讨其循环表达与 CHD 患者常见生化指标、狭窄

严重程度、细胞因子的相关性,发现 Lnc-GAS5 与 CHD 患者的 miR-21 水平呈负相关,循环中的 Lnc-GAS5 及其靶 miR-21 有望作为治疗 CHD 潜在靶点。氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的血管内皮损伤、氧化应激和炎症反应在 AS 的病理生理中起着至关重要的作用。miR-21 可介导 CASC7 许多病理生理机制, Pei 等^[21]采用 ox-LDL 刺激 HUVEC 和 VSMC 来建立 AS 体外模型检测 CASC7 水平,分析 CASC7/miR-21 轴中 TLR4/NF- κ B 和 PI3K/AKT 通路的潜在功能,结果表明 LncRNA-CASC7 通过抑制 miR-21 表达,调节 TLR4/NF- κ B 和 PI3K/AKT 信号通路,影响 ox-LDL 诱导的 AS 细胞模型病理进展。Feng 等^[22]也证实不同剂量和次数的脂多糖刺激巨噬细胞后, miR-21 通过 TLR4-NF- κ B 途径负调节脂多糖诱导的巨噬细胞脂质积累和炎症反应,表明过表达 miR-21 可作为预防和治疗 AS 疾病新方案。诸多研究证据表明 miR-21 与脂类代谢密切相关,而脂类代谢异常又是 CVD 重要危险因素,尤其是在 CHD 病理进程中。因此,阐明 miR-21 与 CVD 相关脂类代谢机制或许会为 CVD 诊疗提供更多可行方案。

4 miR-21 与心肌纤维化

心肌纤维化是心脏重塑中的重要事件,包括成纤维细胞激活和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度产生^[23], CF 向肌成纤维细胞转化是纤维化的关键机制。ECM 由多种结构蛋白、基质细胞分子、蛋白聚糖、乙酰透明质酸以及各种糖蛋白组成,它们相互协作和连接以产生生物活性聚合物。研究表明 ncRNA(miR-19、miR-21、miR-26、miR-29、miR-30、miR-133、miR-140 等)在与 ECM 破坏或分解相关的疾病(如心/肺纤维化、心肌病、骨关节病和癌症等)中表达失调,ncRNA 在调节 ECM 构象、改变位于该环境中细胞表型方面发挥重要调控作用^[24]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导 miR-21 表达,TGF- β 信号转导的 SMAD 效应子与 DROSHA 相互作用以促进初级 miR-21 加工成前体 miR-21(pre-miR-21),TGF- β /Smad2/3 依赖或非依赖性通路是心肌纤维化发病机制中的主要信号分子核心^[25]。Yuan 等^[26]发现 miR-21 在体内 MI 后梗死区表达上调,生物信息学、蛋白质印迹分析和荧光素酶报告基因检测表明 Smad7 是 miR-21 直接靶标,miR-21 过表达促进了 TGF- β 1 诱导的 CF 激活,miR-21 通过 TGF- β /Smad7 信号通路在 MI 后 CF 激活和心

脏纤维化过程中起关键作用。另一项研究也表明 miR-21 通过靶向 Jagged1 和 SMAD7 介导 TGF- β 引起的成纤维细胞活化。心脏巨噬细胞 (cardiac macrophage, cMP) 是心肌稳态和疾病的重要调节因子, RNA 测序显示 miR-21 是 cMP 中表达最高的 miRNA。Ramanujam 等^[27]探讨巨噬细胞 miR-21 在心肌稳态和疾病相关重塑中的功能,发现 cMP 在压力超负荷的心脏纤维化和功能障碍中起重要作用,并揭示巨噬细胞 miR-21 是 cMP 促纤维化作用的关键分子。心脏纤维化是糖尿病性心脏病的主要特征之一,表现为心脏细胞外基质蛋白的过度积累。miR-21、miR-150-5p、miR-155、miR-451 等在糖尿病患者心脏中上调,并通过靶向 CF、内皮细胞和心肌细胞中的信号通路促进心脏纤维化^[28]。心肌纤维化是 CVD 发生发展的主要病理表现,miR-21 在其中发挥的重要调控作用毋庸置疑,其表达水平与组织纤维化程度密切相关,虽然 miR-21 在细胞研究模型中被证实具有促纤维化作用,但能否将其作为诊疗心肌纤维化相关疾病的特异性靶点有待更多研究佐证。

5 结语

本文以心肌细胞凋亡、脂类代谢异常、心肌纤维化为切入点总结了 miR-21 与 CVD 的最新研究进展。miR-21 在 CVD 中发挥的关键调控作用已有大量研究报道(表 1),通过文献总结发现当前对于 miR-21 在 CVD 中的相关研究大多停留在生物信息预测、细胞和动物模型验证水平,尚未全面系统反映 miR-21 在机体内发挥的整体调控作用,限制了其在临床上的推广应用。心肌细胞内部凋亡信号通路的复杂性使得 miR-21 在调控心肌细胞凋亡方面存在差异性。已有实验数据证实 miR-21 在心肌细胞中起到抗凋亡作用,而在另外一些细胞类型中发挥促凋亡作用,对此现象合理的解释是 miR-21 具有多个靶基因,靶基因也同时受到多个 miRNA 调控,miR-21 在心肌细胞凋亡中只是一个节点,其复杂的调控机制尚未阐明。miR-21 是协同指数最高的 miRNA,其在高协同 miRNA 对中频繁出现,如 miR-21 与 miR-1 协同在抗心肌细胞凋亡方面作用显著,miR-21 与 miR-146 协同调节 p38-Caspase3 信号通路发挥抗心肌细胞凋亡作用^[40]。miR-21 在脂类代谢异常中发挥的关键调控作用已被证实,也有研究报道 miR-21 抑制冠心病炎症过程的同时参与冠状动脉斑块形成,导致斑块不稳定性增加,miR-21 参与 CVD 调控具有复杂性和两面性。miR-21 无疑是心肌纤维

表1 miR-21 在 CVD 中的靶点、表达、作用和信号通路
Tab. 1 The target, expression, role and signaling pathway of miR-21 in CVD

CVD	miRNAs	Target	Expression	Function	Signaling pathway	Ref
AF	miR-21	WWP-1	Increased	Inhibits cardiac fibroblasts proliferation	TGF- β 1/Smad2	[29]
	miR-21	CADM1	Increased	Promotes cardiac fibrosis	CADM1/STAT3	[30]
	miR-21	STAT3	Increased	Promote myocardial fibrosis	JAK/STAT	[31]
	miR-21	CACNA1C/ CACNB2	Increased	Increased susceptibility to atrial fibrillation	Ca ⁺	[32]
MI	miR-21	PDCD4	Decreased	Protece against AMI	miR-21/PDCD4	[12]
	miR-21	Samd7	Increased	Critical role in CF activation and cardiac fibrosis after MI	TGF- β /Smad7	[33]
	miR-21	KBTBD7	Increased	Attenuates inflammation, cardiac dysfunction	p38/ NF- κ B	[17]
HF	miR-21	PTEN/AKT/ BAD	Increased	Enhancing angiogenesis and cardiomyocyte survival	Phosphatase and tensin homolog/Akt	[34]
	miR-21	SPRY1	Increased	Fibrosis	ERK-MAP	[35]
DCM	miR-21	SPRY1	Increased	Fibrosis	miR-21/SPRY1/ERK	[36]
AS	miR-21	CASC7	Increased	Induced lipid accumulation and inflammatory responses	TLR4/NF- κ B、PI3K/AKT	[21]
	miR-21-3p	ADAM10	Decreased	Aggravates the atherosclerotic lesion	AGE/RAGE	[37]
	miR-21	Dusp-8	Increased	Restrict the formation of AS plaques	c-Jun N-terminal kinase (JNK)	[38]
PAH	miR-21	TGF- β 1, Smad2	Increased	Regulates pulmonary hypertension	TGF- β 1/Smad2	[39]

化领域的明星分子，但当前研究主要集中于 miR-21 对心肌纤维化病理进程调控，而忽略了 miR-21 如何调节 CF 的生理功能，今后有待深入研究以更加系统地阐明 miR-21 调控心肌纤维化机制。

miR-21 在 CVD 事件发生、发展中的关键调控作用已有大量研究证据佐证，但应用在临床还存在诸多问题，例如 miR-21 是组织高表达的 miRNAs，其作为 CVD 生物标志物的特异性如何？实现临床转化用于治疗 CVD，miR-21 在体内安全性如何评价，是否会产生毒性不良反应仍然未知。此外，miR-21 在 CVD 相关疾病中往往会呈现动态变化表达，不同病理时期其表达会发生相应变化，对于此变化临床应用后该如何监测^[41]？这些问题有待于深入开展临床研究以逐步解决。

参考文献

- 1 陈思, 陈光辉. miR-214 在心血管疾病中的作用综述 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (12): 1270-1273.
- 2 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76 (25): 2982-3021.
- 3 Dai BB, Wang F, Nie X, et al. The cell type-specific functions of miR-21 in cardiovascular diseases [J]. Front Genet, 2020, 11: 563166.
- 4 Zhang J, Liu YJ, Liu LJ. Hyperoside prevents Sepsis-associated cardiac dysfunction through regulating cardiomyocyte viability and inflammation via inhibiting miR-21 [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138: 111524.
- 5 Jenike AE, Halushka MK. miR-21: a non-specific biomarker of all maladies [J]. Biomark Res, 2021, 9 (1): 18.
- 6 Bai X, Bian ZG. microRNA-21 is a versatile regulator and potential treatment target in central nervous system disorders [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 842288.
- 7 Khamina K, Diendorfer AB, Skalicky S, et al. A microRNA next-

generation-sequencing discovery assay (miND) for genome-scale analysis and absolute quantitation of circulating microRNA biomarkers [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (3): 1226.

- 8 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.
- 9 Li MH, Tang XF, Liu XY, et al. Targeted miR-21 loaded liposomes for acute myocardial infarction [J]. J Mater Chem B, 2020, 8 (45): 10384-10391.
- 10 Song Y, Zhang C, Zhang JX, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction [J]. Theranostics, 2019, 9 (8): 2346-2360.
- 11 Zhang JW, Ma JD, Long KR, et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (4): E711.
- 12 Gu HY, Liu ZY, Li YQ, et al. Serum-derived extracellular vesicles protect against acute myocardial infarction by regulating miR-21/PDCD4 signaling pathway [J]. Front Physiol, 2018, 9: 348.
- 13 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.
- 14 Zhang B, Liu H, Yang G, et al. The Protective Effects of miR-21-Mediated Fibroblast Growth Factor 1 in Rats with Coronary Heart Disease [J/OL]. https://doi.org/10.1155/2021/3621259.
- 15 Liu B, Wei HL, Lan M, et al. microRNA-21 mediates the protective effects of salidroside against hypoxia/reoxygenation-induced myocardial oxidative stress and inflammatory response [J]. Exp Ther Med, 2020, 19 (3): 1655-1664.
- 16 Huang ZQ, Wu SJ, Kong FQ, et al. microRNA-21 protects against cardiac hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting excessive autophagy in H9c2 cells via the Akt/mTOR pathway [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21 (3): 467-474.
- 17 Yang LS, Wang B, Zhou QQ, et al. microRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7 [J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (7): 769.
- 18 Wang ZH, Sun XY, Li CL, et al. miRNA-21 expression in the serum of elderly patients with acute myocardial infarction [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5728-5734.

- 19 Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, et al. miR-21 in human cardiomyopathies [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 767064.
- 20 Jiang Y, Du T. Relation of circulating lncRNA GAS5 and miR-21 with biochemical indexes, Stenosis severity, and inflammatory cytokines in coronary heart disease patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36 (2): e24202.
- 21 Pei XL, Wen YJ, Cui FC, et al. lncRNA CASC7 regulates pathological progression of ox-LDL-stimulated atherosclerotic cell models via sponging miR-21 and regulating PI3K/Akt and TLR4/NF- κ B signaling pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (23): 25408-25425.
- 22 Feng J, Li AT, Deng JY, et al. miR-21 attenuates lipopolysaccharide-induced lipid accumulation and inflammatory response: potential role in cerebrovascular disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 27.
- 23 Yuan KX, Zhao P, Wang LL. Molecular mechanism of atrial remodeling in patients with aging atrial fibrillation under the expression of microRNA-1 and microRNA-21 [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (2): 12905-12916.
- 24 Akbari Dilmaghnaei N, Shoorei H, Sharifi G, et al. Non-coding RNAs modulate function of extracellular matrix proteins [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2021, 136: 111240.
- 25 Dong L, Li JC, Hu ZJ, et al. Deletion of Smad3 protects against diabetic cardiomyopathy in db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (10): 4860-4869.
- 26 Yuan JX, Chen HT, Ge DW, et al. miR-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42 (6): 2207-2219.
- 27 Ramanujam D, Schön AP, Beck C, et al. microRNA-21-dependent macrophage-to-fibroblast signaling determines the cardiac response to pressure overload [J]. *Circulation*, 2021, 143 (15): 1513-1525.
- 28 Jin ZQ. microRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105941.
- 29 He XY, Zhang KY, Gao XR, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31 (10): 1696-1708.
- 30 Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17 (1): 88.
- 31 Xu X, Zhao Z, Li G. The Therapeutic Potential of MicroRNAs in Atrial Fibrillation [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/3053520>.
- 32 王咏春, 刘芳, 张续腾, 等. miR-21在心房颤动中的作用研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (18): 3669-3674.
- 33 Li QJ, Fang L, Chen JJ, et al. Exosomal microRNA-21 promotes keloid fibroblast proliferation and collagen production by inhibiting Smad7 [J]. *J Burn Care Res*, 2021, 42 (6): 1266-1274.
- 34 Qiao L, Hu SQ, Liu SY, et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (6): 2237-2250.
- 35 Powers JC, Sabri A, Al-Bataineh D, et al. Differential microRNA-21 and microRNA-221 upregulation in the biventricular failing heart reveals distinct stress responses of right versus left ventricular fibroblasts [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13 (1): e006426.
- 36 Li XC, Meng C, Han F, et al. Vildagliptin attenuates myocardial dysfunction and restores autophagy via miR-21/SPRY1/ERK in diabetic mice heart [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 634365.
- 37 Shao MZ, Yu MY, Zhao J, et al. miR-21-3p regulates AGE/RAGE signalling and improves diabetic atherosclerosis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38 (7): 965-975.
- 38 Gao L, Zeng HS, Zhang TT, et al. microRNA-21 deficiency attenuated atherogenesis and decreased macrophage infiltration by targeting Dusp-8 [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 291: 78-86.
- 39 Si JY, Yang B, Yu JX, et al. Effect of miR-21 on pulmonary arterial hypertension via the TGF- β 1/Smad2 signal pathway [J]. *Minerva Med*, 2020, 111 (2): 181-183.
- 40 Jayawardena E, Medzikovic L, Ruffenach G, et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and their potential as therapeutic strategy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1512.
- 41 Chang WT, Wu CC, Lin YW, et al. Dynamic changes in miR-21 regulate right ventricular dysfunction in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension [J]. *Cells*, 2022, 11 (3): 564.

(上接 714 页)

- 29 Mikulski D, Robak P, Perdas E, et al. Pretreatment serum levels of IL-1 receptor antagonist and IL-4 are predictors of overall survival in multiple myeloma patients treated with bortezomib [J]. *J Clin Med*, 2021, 11 (1): 112.
- 30 Hofbauer D, Mougiakakos D, Broggin L, et al. β 2-microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression [J]. *Immunity*, 2021, 54 (8): 1772-1787.
- 31 Zhao X, Hua M, Yan S, et al. The Genetic Polymorphisms of NLRP3 Inflammasome Associated with T Helper Cells in Patients with Multiple Myeloma [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2018/7569809>.
- 32 Nakamura K, Kassem S, Cleynen A, et al. Dysregulated IL-18 is a key driver of immunosuppression and a possible therapeutic target in the multiple myeloma microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33 (4): 634-648.