

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.050

microRNA 在常见致死性心脏病中的改变 *

杜君丽 高成芳 单丽娜 范燕宾 杨 巍[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内六科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:微小 RNA(microRNA,miRNA) 是一类真核生物内源性非编码单链的小 RNA 分子,长度大约为 19-23 个核苷酸,拥有高度的保守性,不编码蛋白质,也是近年来研究最热门的一个新领域,通过与靶 mRNA 特异性结合来调节基因表达,且表达都具有组织特异性。最近,许多研究表明 miRNA 在心血管系统疾病和肿瘤疾病方面的相关研究都取得了突破性的进展,miRNA 在肿瘤疾病中是通过调节癌基因及抑癌基因而调控肿瘤的生物学过程,在心血管系统疾病中与心肌肥厚及心肌再生等过程有密切的关系,包括冠状动脉疾病、心肌肥大、心肌梗死、心律失常、高血压和心力衰竭等疾病,且在心脏病学中扮演着及其重要的角色。MiRNA 的表达量增加或者减少对心血管系统疾病都有影响,该文对新近有关的 miRNA 在心血管系统疾病中的研究进展、诊断、治疗以及预后予以综述。

关键词:miRNA; 冠状动脉疾病; 心肌梗死; 心力衰竭

中图分类号:R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)17-3386-03

microRNA Changes Common Fatal Heart Disease*

DU Jun-li, GAO Cheng-fang, SHAN Li-na, FAN Yan-bin, YANG Wei[△]

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Micro RNA (microRNA, miRNA) are a class of small RNA molecules derived eukaryotic non-coding single stranded, about 19-23 nucleotides in length, with a highly conserved, not encode proteins, recent studies also one of the hottest new areas, through specific binding to target mRNA to regulate gene expression, and the expression is tissue specific. Recently, many studies have shown that miRNA-related research in cardiovascular disease and cancer diseases have made a breakthrough, miRNA in cancer diseases by regulating oncogenes and tumor suppressor genes and regulation of biological processes in the cardiovascular system diseases are closely related to cardiac hypertrophy and cardiac regeneration process, including coronary artery disease, myocardial hypertrophy, myocardial infarction, arrhythmia, hypertension and heart failure and other diseases, and plays its important role in cardiology. MiRNA expression of the increase or decrease of cardiovascular disease has an impact on the research progress in recent miRNA-related diseases of the cardiovascular system, diagnosis, treatment and prognosis to be reviewed.

Key words: miRNA; Coronary artery disease; Acute myocardial infarction; Heart failure

Chinese Library Classification(CLC): R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3386-03

前言

微小 RNA(miRNA) 是存在于大多数真核生物中的最为广泛的内源性的小 RNA 分子,也是近年来新发现的基因控制的领域,构成了一个相对较新的类基因表达调节,其长度大约为 19-23 个核苷酸,拥有高度的保守性能,不编码任何蛋白质分子,且非编码的 RNA 家族是代表着一种新型的基因表达的调制器,其转录过程通常是由 RNA 聚合酶 II 调节的,它的产生是拥有典型的发夹结构的单链 RNA 分子前体经过 Dicer 酶加工修饰后生成的^[1]。它通过与特定的目标 mRNA 分子的 3' 端非编码区互补匹配后导致该 mRNA 分子的翻译受到抑制^[2],还能够通过促进降解和翻译抑制性这两种方式参加靶基因的表达

及其调控^[3-5]。miRNA 分子以特异性序列方式来调节基因的表达,其在生长发育、代谢、细胞凋亡及其人类众多疾病方面都起着非常重要的生物学作用。从 1993 年 Lee 等^[6] 发现第一个 miRNA 的研究过程开始到 2000 年后在微生物、动植物以及人类等多种物种中陆续发现了多种形式和功能不一的 miRNA,miRNA 已经被引领至生物标志物的研究领域,成为人们近年来研究的热点和重点,并证实其与许多重要的生理、病理过程如胚胎发育、损伤修复、糖尿病、心血管疾病及多种肿瘤的发生和发展等有密切的联系,一些新的令人兴奋的研究成果已经崭露头角,miRNA 在心血管系统的生物合成中发挥了关键性的作用,以及在心血管疾病的各种代谢和信号转导途径中发挥了重要的调节作用,并成为新一代心血管疾病的诊断、治疗及预

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81271676)

作者简介:杜君丽(1986-),女,硕士研究生,E-mail:113536458@qq.com

[△] 通讯作者:杨巍,男,主任医师,教授;主要研究方向:壳聚糖肝素涂层镁合金完全可降解药物洗脱支架的实验研究;

E-mail:hydyangwei@tom.com

(收稿日期:2014-12-13 接受日期:2014-12-27)

后的新型的生物标志物。

1 miRNA 与冠状动脉疾病 (Coronary Artery Disease, CAD)

冠状动脉疾病是由冠状动脉粥样硬化引起的。动脉粥样硬化是一种炎症性的疾病,其特征是动脉粥样硬化斑块的形成^[7]。近来的研究证明多个 miRNAs 与冠状动脉疾病的发生、发展紧密相关。Fichtlscherer et al^[8]首次在临床选取了 36 例冠心病患者和 17 例健康受试者,用实时定量 PCR 的方法检测血清中 miRNAs 的变化,发现不同 miRNA 的表达变化和冠心病具有紧密的关联性:血管内源性的 miR-17、miR-126 和 miR-92a 在冠心病患者血浆中表达水平呈降低趋势;活化的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和单核-巨噬细胞中表达上调的 miR-155、血管平滑肌特异性的 miR-143 和 miR-145 在冠心病患者血浆中表达水平也呈降低趋势;相反,具有心肌特异性的 miR-133、miR-208a 在冠心病中表达水平呈明显增高趋势^[9]。Diehl et al.^[10]的研究发现了 miR-19、miR-21、miR-146 和 miR-223 在急性冠脉综合征中的表达是增高的。Li et al.^[11]发现了 miR-130a、miR-21、miR-27b 和 miR-210 在外周动脉疾病中表达是增高的,且 miR-130a 和 miR-27b 的表达变化与疾病的严重程度呈正相关。

内皮损伤可引起内皮细胞的很多活性功能发生改变,进而引起严重的细胞间的相互作用并逐渐形成动脉粥样硬化的病理损伤,但在循环内皮细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 中的 miR-221 和 miR-222 在冠状动脉疾病中的表达是上调的,根据最新的数据,miR-221 和 miR-222 的表达水平与 EPCs 的数量变化呈相反改变,miR-221 和 miR-222 对内皮细胞的迁移、管腔的形成有明显的抑制作用,且 EPCs 的数量减少进一步导致动脉粥样硬化斑块的破裂、血栓形成,从而增加冠心病发病以及发生发展的风险。Takahashi et al.^[12]检测了与炎症水平密切关联的、在外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中的 miR-146a 和 miR-146b,发现这两种 miRNA 在 CAD 中表达是降低的,进一步研究得出 miR-146a 是心血管事件独立的预测因子,抑制 miR-146a 的表达能够达到抗动脉粥样硬化的效果。此外,针对细胞中的 miRNA, Menno 等^[13]用 qRT-PCR 的方法检测到冠心病患者 PBMCs 中的 miR-135a 的表达在冠心病患者的血浆中升高了 5 倍,通过 miRNA 目的基因生物信息学分析得出的结论是在冠心病患者细胞内 cadherin/Wnt 信号改变与 PBMCs 中 miRNAs 的表达变化有密切关系。此外,他们在进一步研究结果中发现稳定性心绞痛患者 PBMCs 中的 miRNA-135、miRNA-147 表达显著降低;相反,不稳定型心绞痛患者 PBMCs 中 miR-134、miR-370、miR-198 表达显著升高。这一观察结果说明了,miRNAs 可以对不同类型的心绞痛患者进行病情评估和危险分层,能够辨别出患者是否有发生急性冠脉综合征的风险。

探究 miRNAs 在冠状动脉疾病发生发展过程中的表达变化,有助于人类进一步认识冠状动脉疾病,从而发现新的冠状动脉疾病诊断标志物、治疗靶点、疗效评价及预后预测因子。

2 miRNA 与急性心肌梗死 (Acute Myocardial Infarction, AMI)

心肌梗死急性期伴有多种 miRNA 的表达发生变化。通过对 miRNA 和急性心肌梗死(AMI)之间相互关系变化的研究,

试图明确 miRNA 和 AMI 之间相互变化的规律和表达情况,能够在临床工作中早期诊断 AMI 提供相关的有价值的线索。急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)包括了不稳定型心绞痛(UAP)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)。由于炎症在动脉粥样硬化和 ACS 的发生发展中起关键性的作用^[14],免疫细胞或许也可以为循环 miRNA 提供了重要来源,被用作为生物标志物^[15,16]。近期也有一些研究提示血液中的 miRNA 与 AMI 的发生、发展有密切联系。经研究发现 miR-208 具有高度的心肌特异性, Ji et al.^[17]揭示了在异丙肾上腺素造成的大鼠的急性心肌损伤模型中 miRNA 数列分析得出的结果表明了在血浆中 miR-208 的含量是处于基线位置,检测不到其水平。但在给予异丙肾上腺素处理 3 h 后 miR-208 的含量是增加的,12 h 后 miR-208 的含量是处于明显增加的趋势,与血浆中的心脏肌钙蛋白 I(cTnI)的水平呈现高度的相关性^[17]。血浆中的 miR-208 的水平在大鼠肾脏梗死的模型中无升高趋势,说明循环 miR-208 在 AMI 中的升高有其特异性。在临床研究中 miR-208a 在非 AMI 患者中检测不到,在 AMI 患者中检测率为 91%,在 20 例 AMI 患者中有胸痛的相关症状且发病低于 4 h 其检测率为 100%。人体血浆中 miR-208a 的升高,表明 miR-208a 可以成为临床工作中早期诊断心肌损伤的新型生物标志物。Ai 等人^[18]用实时 PCR 的方法对 90 名 AMI 患者和 60 名健康受试者血清中的 miR-1 的表达变化进行了检测,结果发现在健康受试者的血浆中 miR-1 水平显著低于 AMI 患者,表明了 miR-1 在心肌细胞中的表达也有其特异性,其与心梗面积有密切的相关性^[19],但与性别和年龄无关。D'Alessandra^[20]证明,miR-1 与 cTnI 有相关性,而 Cheng^[19]证明,miR-1 与肌酸激酶同工酶(CK-MB)有相关性。临床工作中用多普勒超声心电图给 AMI 的患者做检查时发现 miR-1 的表达变化与左室射血分数呈现出负相关性^[21]。提示 miR-1 有助于 AMI 的诊断以及观察心梗后心衰的表达变化,有可能成为临床上一个新型的生物标志物。miR-133 对心肌表达有特异性,其分为 miR-133a 和 miR-133b 两种亚型。miR-133a 的表达在 AMI 患者的血浆中是升高的,在心律失常患者的血浆中表达却无明显变化,则 miR-133a 与 AMI 有相关性,与心律失常无相关性,因此 miR-133a 也有可能成为 AMI 的新生标志物。miR-499 也具有心肌特异性。在 AMI 患者出现发病症状 6h-12h 后达高峰,且升高的 miR-499 在心梗后 48h 仍可以检测到,3 天后回落到正常水平。揭示了 miR-499 也可以作为早期诊断 AMI 的生物标志物。

从以上的结果在心梗早期 miR-208 与 miR-1、miR-133a 和 miR-499 相比较,利用 ROC 曲线分析显示 miR-208 在它们的表达变化中敏感性及特异性最明显^[22],但是作为 miR-208 家族的成员 miR-208b 也有心肌特异性表达,且和 miR-499 在疾病的严重程度上有一定的相关性, Devaux et al.^[23]验证得出了 miR-208b 和 miR-499 与心脏肌钙蛋白 T (cTnT) 和磷酸激酶(CK)也有相关性。最近 Meder et al.^[24]在 20 例 AMI 患者和 20 例健康受试者血清中的很多循环 miRNA 做了对比,发现 miR-208a/b、miR-133a/b、miR-1 和 miR-499 等很多种 miRNAs 在 AMI 中不属于变化最明显的,而是以 miR-1291 和 miR-663b 的变化最明显,它们的 AUC 分别为 0.91 和 0.94。此外,miR-145 和 miR-30 与心梗面积也呈正相关。以上结果提示,心肌梗死急性期有多种 miRNAs 的表达发生变化,其中不

乏有心肌特异性的 miRNA。但是通过检测和观察这些心肌特异性的 miRNA 的表达情况,有希望为临床提供更多的、更准确的早期诊断 AMI 的敏感性及特异性的指标。

3 miRNA 与心力衰竭(Heart Failure, HF)

心力衰竭是一种复杂多变的临床综合征,也是各种心血管疾病的终末阶段,更被喻为心血管疾病的头号杀手。2010 年, Tijssen 等人^[29]应用实时定量 PCR 的方法在临床上选择了 50 例呼吸困难者(包括 30 例 HF 患者、20 例非 HF 患者)和 39 例健康受试者检测其血浆中 miRNA 的表达变化,他们从中选择了 16 个变化最大的 miRNAs,发现 miR-423-5p 在 HF 患者中表达的特异性最高,且与 HF 的 NYHA 分级呈正相关,与血清 BNP 及生物标志物 -N 端脑利钠肽(N-terminal brain natriuretic peptide, NTproBNP)的水平有相关性,与射血分数呈负相关。此外, miRNA-126 随着心功能的改善,其水平明显升高,与 HF 的 NYHA 分级、年龄和 BNP 均有相关性。

在最近的研究中我们发现 miRNA-210 与充血性心衰有相关性,miRNA-210 在组织时可以特定诱导缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α),抑制 ISCU,保护细胞免受细胞凋亡^[26]。在大鼠心衰模型中 miRNA 的数列分析显示 miRNA-210 是上调的,与充血性心衰和 BNP 有相关性,是充血性心衰的慢性预后的一个生物标志物。在动物实验中压力负荷下导致心功能障碍使 miRNA 的功能失调已经被证实,临床调查中的 miRNA 也可以作为高血压型心衰的生物标志物^[27],且 miRNA-210 的表达水平与 HF 的 NYHA 分级呈相关性^[28],这也说明了一个事实,患者通过改善脑利钠肽的水平,进一步降低血浆中 miRNA-210 的水平^[28]。miRNAs 对不同原因所致的心衰起不同的预测作用。Sucharov 等人^[29]发现,在不同的心衰类型中(先天性扩张型心肌病,非缺血性心肌病和缺血性心肌病),尽管心衰类型的 miRNA 表达有重叠性,但相同的 miRNA 在不同病因导致的心衰表达过程也存在着显著的差异性。2013 年,Wei et al.^[30]等人选取了 51 例缺血性心肌病(Ischemic cardiomyopathy, ICM),51 例非缺血性心肌病(Non-ischemic cardiomyopathy, NICM),30 例健康受试者,用实时定量 PCR 的方法发现 16 个 miRNAs 在 ICM 和 NICM 表达有差异性,11 个 miRNAs 上调,5 个 miRNAs 下调,其中 miRNA-126 和 miRNA-508-5p 的变化最明显是心衰的独立预后因素,与心衰有密切相关性。此外,miRNA 在非缺血性扩张型心肌病和缺血性扩张型心肌病中表达也是不一样的,miR-107, miR-142-5p 和 miR-139 在两种扩心病导致的心衰中都是下调的,miR-125b 和 miR-497 在缺血性扩张型心肌病中是上调的,miR-142 和 miR-29b 在非缺血性扩张型心肌病中的表达是上调的。由此可见,我们需要更进一步的探究,检测不同 miRNA 的表达水平可为心衰的诊断、预后和疗效评估提供更准确的依据。

4 小结与展望

在过去的几年中,越来越多的科学证据显示,无论在动物实验或者人类研究的里程碑上,miRNA 在不同的心血管疾病的病理生理学过程中有着重大且非凡的意义。且存在在体液中的 miRNA,使它们成为非常合适的无创性检查的新型生物标志物。miRNA 被发现几乎参与所有的心血管生物学过程,如心脏发育、心肌细胞再生、心脏重塑、应激性创伤及各种心脏病

病,并逐渐形成了一个新型的研究领域。miRNAs 是基因表达调控网络中新近发现的成员,由目前的研究成果表明,miRNAs 在心血管疾病中的作用研究虽然已经取得重大进展,如它可以通过靶基因从而调节细胞的分化、增殖以及凋亡,对心血管系统产生相应的调控作用,也有可能对心血管疾病的诊断、治疗以及预后带来新的方法和策略。然而,目前研究的 miRNA 和 miRNA 的靶基因都是冰山一角,关于更多的 miRNA 和心功能之间的关系,需要我们更进一步的研究和探索。

目前,研究人员在冠心病、心肌梗死、心衰和心律失常等不同的心血管疾病中分别找到了与之相关的表达异常的 miRNAs。这些表达不同的 miRNAs,对不同的心血管疾病的发生和发展有可能起着决定性作用。因此,miRNAs 的异常表达情况还能为心血管疾病的早期诊断及预后提供了新的视野。但是 miRNA 与心血管疾病的研究仍处于起步阶段,相信经过大量的基础研究和临床试验,人们对 miRNA 与心血管疾病的发生发展会有更深刻的认识,从而为心血管疾病的治疗及预后提供更好的方法和策略。

参考文献(References)

- [1] Ronald H.A. Plasterk. MiRNAs in Animal Development[J]. Cell, 2006, 124(5): 877-881
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297
- [3] Bartel DP. MiRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297
- [4] Kim VN. MiRNA precursors in motion: exportin-5 mediates their nuclear export[J]. Trends Cell Biology, 2004, 14(4): 156-159
- [5] Liu J, Valencia-Sanchez MA, Hannon GJ, et al. MiRNA dependent localization of targeted mRNAs to mammalian p-bodies [J]. Nature Cell Biology, 2005, 7(7): 719-723
- [6] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V, et al. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993, 75: 843-854
- [7] Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473: 317-325
- [8] Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. Circ Res, 2010, 107: 677-684
- [9] Fichtlscherer S, Rosas, Henrik F, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease [J]. Circ Res, 2010, 107(5): 677-684
- [10] Diehl P, Fricke A, Sander L, et al. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation [J]. Cardiovasc Res, 2012, 93: 633-644
- [11] Li T, Cao H, Zhuang J, et al. Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412: 66-70
- [12] Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, et al. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels [J]. Clin Sci (Lond), 2010, 119: 395-405
- [13] Menno H, Christian A C, Bente H, et al. The peripheral blood mononuclear cell microRNA signature of coronary artery disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3): 792-797

- outcomes in patients with Ewing's sarcoma and regional lymph node involvement[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59 (4): 617-620
- [19] Song HC, Sun N, Zhang WP, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the urogenital tract in children[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125 (5): 932-936
- [20] Tagarelli A, Spreafico F, Ferrari A, et al. Primary renal soft tissue sarcoma in children[J]. *Urology*, 2012, 80 (3): 698-702
- [21] Sonobe M, Bando T, Date H. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the chest wall invading lung with regional lymph node metastasis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35 (1): 185-187
- [22] Pang X, Chen P, Wen F, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the vagina in a 54-year-old woman: a case report[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285 (4): 1031-1033
- [23] Takigami I, Ohno T, Kitade Y, et al. Synthetic siRNA targeting the breakpoint of EWS/Flt-1 inhibits growth of Ewing sarcoma xenografts in a mouse model[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128 (1): 216-226
- [24] Sáinz-Jaspeado M, Lagares-Tena L, Lasheras J, et al. Caveolin-1 modulates the ability of Ewing's sarcoma to metastasize [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8 (11): 1489-1500
- [25] 封冰, 陈龙邦. 微小RNA与表观遗传调控肿瘤治疗新策略 [J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(01): 92-95
Feng Bin, Chen Long-bang. MicroRNA in epigenetics regulation of the neoplasma [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2011, 24 (01): 92-95
- [26] Barber-Rotenberg JS, Selvanathan SP, Kong Y, et al. Single enantiomer of YK-4-279 demonstrates specificity in targeting the oncogene EWS-FLI1[J]. *Oncotarget*, 2012, 3 (2): 172-182
- [27] Garofalo C, Mancarella C, Grilli A, et al. Identification of common and distinctive mechanisms of resistance to different anti-IGF-IR agents in Ewing's sarcoma [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26 (9): 1603-1616
- [28] Scotlandi K, Manara MC, Nicoletti G, et al. Antitumor activity of the insulin-like growth factor-I receptor kinase inhibitor NVP-AEW541 in musculoskeletal tumors [J]. *Cancer research*, 2005, 65 (9): 3868-3876
- [29] Yerushalmi R, Nordenberg J, Beery E, et al. Combined antiproliferative activity of imatinib mesylate (STI-571) with radiation or cisplatin in vitro[J]. *Exp Oncol*, 2007, 29(2): 126-131
- [30] Dalal S, Berry AM, Cullinane CJ, et al. Vascular endothelial growth factor: a therapeutic target for tumors of the Ewing's sarcoma family [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2005, 11 (6): 2364-2378
- [31] Uren A, Merchant MS, Sun CJ, et al. Beta-platelet-derived growth factor receptor mediates motility and growth of Ewing's sarcoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (15): 2334-2342
- [32] Zwerner JP, Guimbellot J, May WA, et al. EWS/FLI function varies in different cellular backgrounds [J]. *Exp Cell Res*, 2003, 290 (2): 414-419
- [33] Guan H, Jia SF, Zhou Z, et al. Herceptin down-regulates HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression and enhances taxol-induced cytotoxicity of human Ewing's sarcoma cells in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (5): 2008-2017

(上接第 3388 页)

- [14] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145: 341-355
- [15] Guo M, Mao X, Ji Q, et al. miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome. *Immunol [J]. Cell Biol*, 2010, 88: 555-564
- [16] Yao R, Ma Y, Du Y, et al. The altered expression of inflammation-related microRNAs with microRNA-155 expression correlates with Th17 differentiation in patients with acute coronary syndrome[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8: 486-495
- [17] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury[J]. *Clin Chem*, 2009, 55: 1944-1949
- [18] Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA -1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 391: 73-77
- [19] Cheng Y, Tan N, Yang J, et al. A translational study of circulating Cell-free microRNA -1 in acute myocardial infarction [J]. *Clin Sci*, 2010, 119: 87-95
- [20] D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 22: 2765-2773
- [21] Zhang R, Niu H, Ban T, et al. Elevated plasma microRNA -1 predicts heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1): 259-260
- [22] 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: 659-666
- [23] Devaux Y, Vausort M, Goretti E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction. [J]. *Clin Chem*, 2012, 58: 559-567
- [24] Meder B, Keller A, Vogel B, et al. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 13-23
- [25] Tijssen A J, Creemers E E, Moerland P D, et al. MiR423-5P as a circulation biomarker for heart failure [J]. *Circ Res*, 2010, 106: 1035-1039
- [26] Chan SY, Zhang YY, Hemann C, et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2 [J]. *Cell Metab*, 2009, 10, 273-284
- [27] Li RC, Tao J, Guo YB, et al. In vivo suppression of microRNA-24 prevents the transition toward decompensated hypertrophy in aortic-constricted mice[J]. *Circ Res*, 2013, 112: 601-605
- [28] Endo K, Naito Y, Ji X, et al. MicroRNA 210 as a biomarker for congestive heart failure[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 48-54
- [29] Sucharov C, Br istow MR, Port JD. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45 (2): 185-192
- [30] Wei L, Fraser JL, Lu ZY, et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells enhances angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 635-645