

miRNA150 与心血管疾病的研究进展

李 磊 夏 豪 王 欣 童随阳

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.004

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种具有负性调控单个基因或基因网络功能的内源性非编码短链核糖核苷酸,主要通过结合特定靶基因互补序列来影响其的降解或翻译过程,调控细胞的发生、新陈代谢、增殖、分化、凋亡等多种生物过程^[1,2]。最新研究发现,多种 miRNAs 参与到了心血管疾病的发生、发展过程,在心肌缺血、心肌肥厚、心肌组织纤维化、新血管生成、脂质代谢、心律失常和心力衰竭等一系列心血管病理过程中扮演着重要的角色,有望为预防和诊治心血管疾病指明新的目标靶点^[3,4]。

miRNA150 是一个由大约 22nt 组成的单链非编码小分子 RNA,具有组织表达的特异性,主要表达在脾脏、胸腔、腹腔、心肌等^[5]。miRNA150 参与了免疫系统、造血系统的发生和胚胎发育过程,其异常表达会导致免疫系统和血液系统疾病的发生及影响胚胎发育过程^[5,6]。在有关心血管疾病的动物造模研究中,运用主动脉缩窄术造模的压力负荷可促进大鼠心肌组织 miRNA150 的表达下调^[7];在心肌缺血再灌的动物实验中,同样观察到了 miRNA150 表达下调的情况^[8]。近来研究发现,miRNA150 参与到了心血管疾病的发生、发展过程,并发挥了十分重要的调控作用。

一、miRNA150 的形成与生物学功能

1. miRNA150 的形成与作用机制:miRNA150 能在转录后水平调控靶位基因的表达,在人和其他哺乳动物都有发现。其形成是先通过 RNA 聚合酶 II 的作用转录生成原始 miRNA150,再经过 RNase III - Drosha 复合体酶切作用后形成约 70nt 的具有茎环中间体结构的 miRNA150 前体,然后又在转运蛋白 Exportin - 5 的作用下识别并转运至细胞质,由胞质内的关键因子 Dicer 识别前体 miRNA150 双链的 5' 末端磷酸及 3' 末端突出部位,并在距离茎环大约两个螺旋

转角的地方剪切螺旋体的双链,切断双链后形成了不完全配对的 RNA 双螺旋二聚体。紧接着在 RNA 解旋酶作用下该二聚体结构转入 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC) 中,之后与反义链 miRNA150 从双螺旋二聚体结构中分离并被降解;而成熟的 miRNA150 与 RISC 结合,通过与靶向信使 RNA 特异性配对,负性调控靶位基因的表达。

2. miRNA150 的靶基因及生物学功能:miRNA150 具有组织特异性,在人体正常的生理情况下,淋巴结和脾脏的 miRNA150 水平明显高于其他组织,成熟 T 细胞和 B 细胞的 miRNA150 表达高度上调,在胸腺、心脏和脑也可检测到 miRNA150,而在其他组织上检测不到。它通过作用于靶基因,负性调控信使 RNA 参与相应的细胞、组织和器官的生理或病理调控过程,影响机体的免疫功能和生长发育^[9]。miRNA150 在胚胎发育中具有着举足轻重的作用。c - Myb 是 miRNA150 的一个作用靶位点,miRNA150 的表达异常将影响内源性 c - Myb 的转录和翻译水平的表达,进而干扰胚胎发育。Lin 等^[10]研究发现 miRNA150 的表达水平与 c - Myb 呈负相关,在斑马鱼受精卵中 miRNA150 的过表达或 c - Myb 的沉默表现出相似的严重表型缺陷,并且这种由 miRNA150 诱导的表型畸变能被 c - Myb mRNA 反转。该研究证实了 miRNA150 能够影响胚胎发育过程。

二、miRNA150 与心血管疾病

1. miRNA150 与心脏重构:心脏的容量、压力负荷增加,包括心肌缺血、心肌梗死等各种急慢性缺血或坏死性心肌病,这些因素都会引起心脏重构,发生心肌肥大、心肌细胞数量减少、胞外基质增多、心肌组织纤维化、心肌细胞基因表型改变等一系列病理生理改变。近年来的大量研究证实了 miRNA150 参与到心脏重构的病理生理过程。

Zhu 等^[11]研究发现在引起心室重构的多种途径中 miRNAs 发挥着重要的作用。Devaux 等^[12]研究中

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81270184)

作者单位:430000 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:夏豪,博士生导师,电子信箱:xiahaol966@163.com

运用一种系统性生物学方法发现,miRNA150 通过抑制 C 反应蛋白和肾上腺素能 β 受体的表达来调控心室重构。Martinelli 等^[13]研究发现在生理性左心室心肌肥厚中发现 miRNA150 上调,miRNA150 在病理性左心室肥厚中有多种功能。最近发现由实验性糖尿病诱导的心肌肥厚与 miRNA150 的表达下调和 p300 表达增加相关^[14]。有 3 项研究发现 miRNA150 在胸主动脉结扎术中表达下调,并且 miRNAs 在心肌细胞受抑制被动的过度表达致使细胞的大小发生了明显的减小变化,说明了一些 miRNAs 抑制心肌细胞生长起着显著性的作用,通过抑制性的调控作用促进心肌肥厚的发生与发展^[15-17]。miRNAs 调节是一个动态调节的过程,miRNA150 在细胞分化和增殖过程中的上调说明了它在心肌细胞分化和生长等方面上起着十分重要的作用。Wu 等^[18]研究发现 miRNA150 在转录水平上直接作用于促凋亡基因 EGR2。

Duan 等^[19]研究发现 miRNA150 通过靶向作用于转录联合激动因子 p300 来调控高糖诱导的心肌细胞肥大。研究同时证实 p300 抑制剂没有影响 miRNA150 的表达,说明在高糖诱导心肌肥厚里 p300 与 miRNA150 之间不存在反馈环。miRNA150 可以通过靶向作用小鼠 p300 的 3' - UTR 位点来调控 p300 调控的心肌肥厚。PKC β_2 信号通路的激活是主要的高糖诱导糖尿病性心肌病和其他糖尿病并发症等功能失调特征之一^[20,21]。但 PKC β_2 通过什么机制来调控 miRNA150 的表达尚不清楚,有待未来的实验研究证实。这些最新的机制可以帮助我们更好更全面的理解心肌肥厚的病理机制,进而主观能动性地发掘新的治疗靶点。

2. miRNA150 与高血压:高血压是一种以动脉压升高为主要表现伴有或不伴有多种心血管危险因素的全身性的心血管综合征,其病因及发病机制至今未明。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮轴是重要的外周血管阻力的激素调节因子,在高血压发生和发展过程中占有重要的作用,特别是在难治性高血压中。醛固酮 (aldosterone, Ald) 是盐皮质激素中的调节细胞外液量和钠钾盐代谢平衡作用最强的激素,主要作用于肾皮质集合管的上皮,具有保钠排钾、激活交感神经,增高血压作用,其分泌除了传统的认识在肾上腺皮质区由球状带细胞合成和分泌而来外,心血管系统也存在独立的 Ald 形成系统,且不受肾素 - 血管紧张素系统的作用影响,在心肌细胞、血管壁细胞的局部有肾素 mRNA 的表达^[22]。近年来研究发现,miRNA150 可能

通过调节醛固酮合成酶 (CYP11B2) 的表达来影响 Ald 的合成,而后者可通过作用于血管内皮及肾小管直接或间接地来影响血压水平。

Ald 可与血管壁细胞、心肌细胞、远曲小管和集合管上皮细胞等胞内的受体结合,形成复合物;随即该复合物穿透核膜,进入核内,与 Ald 反应基因特异性结合,调节相应的信使 RNA 表达,生成多种 Ald 诱导蛋白,然后通过作用于心血管、肾脏等多个组织器官影响调节血压水平。CYP11B2 是合成 Ald 的关键酶,主要存在于肾上腺皮质球状带和外周血管等组织部位中,其表达可以显著地影响 Ald 的水平^[23]。Zuo 等^[24]实验研究中发现,miRNA150 - KO 小鼠的收缩压明显增高,而其血浆 Ald 水平和肾上腺皮质 CYP11B2 的表达显著增高和增强,据此推测 miRNA150 直接或间接地参与了高血压的调控,可能与高血压呈负相关。

除此之外,血管内皮功能不良也是高血压发生的原因之一,血管内皮细胞分泌的内皮素与内皮源性舒张因子失衡在高血压的发生、发展中起着重要的作用^[25]。Zuo 等^[24]研究发现氧化应激和血管内皮细胞的 NADPH 氧化酶活性能够影响大血管内皮舒张功能。有研究发现某些 miRNAs 具有调节氧化应激的作用,氧化应激失调是高血压重要的发病机制之一。Miyata 等在实验研究中发现大鼠间质细胞的氧自由基生成增加,可能与 Ald 提高 NADPH 氧化酶活性有关;Zhu 等研究发现,在肾上腺致密斑 MMDD1 细胞添加 Ald 刺激的实验,其 NADPH 氧化酶活性显著增加。研究证实 Ald 可通过作用于不同靶细胞或组织,激发 NADPH 氧化酶的活性,使血管内皮细胞功能不良,从而导致高血压的发生。miRNA150 如何参与或通过调节氧化应激机制来控制影响血压,有待进一步实验证实。

3. miRNA150 与缺血性心肌病:缺血性心肌病是指由于某种原因导致心肌长期缺血,伴收缩功能损害,以心力衰竭为主要表现的一组临床综合征。动脉粥样硬化是缺血性心肌病的主要病因之一,心肌供需氧失衡、心肌细胞能量代谢障碍、血管内皮功能失调等是其主要的发病机制。近年有研究发现,miRNA150 可能介入到了缺血性心肌病的发生、发展过程中。在缺血刺激条件下,在骨髓中单核细胞源性 miRNA150 的表达受到抑制。有研究证实 CXCR4 是 miRNA150 的一个靶位点,它预示着 miRNA150 可能介入到缺血性心脏病 EPC 聚集调控过程中。

Rolland - Turner 等研究发现,腺苷能够刺激 EPC 的迁移,腺苷可通过下调 miRNA150 的表达来调控增强 CXCR4 的表达。在体外实验中,这种机制牵扯到 A_{2B} 受体的激活,CXCR4 表达上调和 miRNA150 表达下调,可以改善缺血性心脏病的缺血情况,提高血管再生能力。该研究同时证实了 miRNA150 在 EPC 的表达,预示着 miRNA150 可能会成为促进心肌细胞再生和修复的一个新的潜在靶点。

4. miRNA150 与心肌梗死:在心肌梗死(MI)急性期,许多血浆中的 miRNAs 在分子水平上发生了的变化。近年有研究发现,miRNA150 与 MI 之间有关联。通过对 miRNA150 和 MI 之间相互关系的研究,明确 MI 时 miRNA150 的变化规律,将有助于发现临床上早期诊断 MI 的新型分子标志物,并可提供有效防治 MI 的新方向。Hsu 等研究发现处于急性心肌梗死急性期的患者,血浆 miRNA150 浓度水平较正常人水平有着明显的增高。Li 等研究证实了 miRNA150 可通过下调 c - Myb 基因的表达而加剧过氧化氢(H₂O₂)诱导的心肌细胞损伤程度,提示着 miRNA150 可作为诊断 ST 段抬高性心肌梗死的新型标志物,结合传统心肌酶谱检查更全面的发现和确诊。Nina 等研究发现,心肌梗死患者相比非正常人心脏组织 miRNA150、miRNA146a 和 miRNA155 表达发生变化,这些 miRNAs 参与到了天然的免疫调控过程,但是 miRNA150 的靶向作用因子尚不清楚。miRNA150 与心脏破裂的发生呈负相关,与未发生心梗后心脏破裂的相比较,miRNA150 是显著下调的。Devaux 等研究证实,miRNA150 能够预测心肌梗死后左心室功能和心室重构,并优于当前预测心梗后左心室功能失偿的标志物 Nt - proBNP。低水平 miRNA150 与心肌梗死后心室重构有关联,miRNA150 有保护心脏,减轻梗死后心脏破裂发生的作用。该研究同时发现了,miRNA150 显著地调控 CRP 和 ADRB1 的表达,在心脏修复调控上发挥着重要的作用。在 ST 段抬高性心肌梗死后心脏重塑阶段,miRNA150 一直保持低水平,预示着 miRNA150 可以作为心肌梗死患者不良预后的有力监测标志物。

5. miRNA150 与心律失常:心律失常即心电节律的异常,是临床上最常见的问题之一,而心房颤动(auricular fibrillation, AF)是最常见的持续性快速心律失常,具有潜在的危险,其发病机制多涉及心房多发游走的折返通路。最近大量实验证实,miRNA150 与 AF 有显著的关联。研究 miRNA150 与 AF 之间的

相互关系,对于探索发现新型抗心律失常药物、预防和治疗 AF,具有十分广阔的应用前景。

当前的研究并未发现 miRNA150 水平与 AF 之间的相互作用机制,但是有研究发现,低浓度水平 miRNA150 涉及炎症、血小板聚集、纤维化心房机械性和电重构等导致 AF 的各种通路中。Goren 等研究中发现心房颤动和非心房颤动两组患者之间,血小板 miRNA150 表达水平有很大的差异。血小板 miRNA150 水平与相匹配的 AF 患者血清样本之间重大的关联也许支持 miRNA150 作为胞外信号分子的作用。David 等研究观察到在实验条件下 AF 患者 miRNA150 水平低于无 AF 患者,血浆中 miRNA21 和 miRNA150 在心肌组织中的表达水平与心房颤动患者心房重塑之间有着巨大的联系,说明了循环 miRNAs 在心肌基因调控发挥着重要的作用,miRNA150 可以影响心房纤维化,可作为心房颤动易患的标志检测物,预测心房颤动。该研究同时论证了 miRNA150 与 AF 强度和持续时间之间的剂量 - 反应关系,研究表明持续性 AF 患者 miRNA150 水平高于阵发性 AF 患者;心房组织中 miRNA150 水平与 AF 状态无关,提示了 AF 患者血浆中 miRNA150 水平与心脏 miRNA150 表达也许无关联。Liu 等研究发现循环低 miRNA150 水平与 AF 显著相关,低 miRNA150 可能会导致心肌纤维化,促进 AF 的形成。随着研究的深入,可能发现 miRNA150 影响心律失常的靶位点和作用机制,从而为 miRNA150 用于临床诊断和防治心律失常提供更坚实的理论基础。

6. miRNA150 与血管生成:新生血管形成是机体发生 MI 后心脏修复中的必须经过的环节,通过在梗死的血管附近形成侧支血管循环,使梗死组织内发生再血管化,从而修复梗死部位,代偿心脏功能。血管再生是损伤的组织修复的重要一步,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最强的促血管生成的影响因子之一,可激活并提高内皮细胞的迁移、增殖能力,促进新生毛细血管的生成。最新研究发现,miRNA150 参与了新生血管的生成过程,并发挥着重要的作用。Tano 等研究发现 miRNA150 通过下游靶基因 Cxcr4 调控起源于骨髓的单核细胞转移,进一步证实了 miRNA150 在心肌组织和新生血管修复再生等病理过程中发挥着重要的作用。由此得出,miRNA150 可能会成为通过刺激骨髓细胞动员来治疗心肌缺血新的作用靶点。Yu 等研究发现 miRNA150 抑制剂可有效的抑制 miRNA150 的

表达,在转染 48h 后促进了相关 VEGF - A 基因的转录和翻译,VEGF - A 可能是 miRNA150 的下游靶位点,miRNA150 在调控 VEGF - A 基因表达方面发挥着重要的作用。miRNA150 在新生血管生成调节过程中具有重要的作用,鉴于此,可为今后心血管疾病的治理提供新的方向和解决方案。

三、miRNA150 在心血管疾病诊断和治疗中应用

生命科学领域的迅速发展推动了转化医学的临床应用。心血管疾病高发的严峻形势亟需我们寻找一个有效而又稳定的生物学标志物能够转化运用于临床,为能够更早、更明确的诊断,并能在发病早期及时干预治疗提供方向标。多项研究证实 miRNA150 介入了多种心血管疾病的病理生理过程,并与疾病的发生、发展状况有着显著的关联。为此,预示着 miRNA150 可作为心血管疾病的预防及诊疗和判断预后的特异性指标。

循环 miRNAs 在血清及血浆中稳定表达,在全血、尿液中也可检测到。检测血清中 miRNA150 水平的变化可作为诊断心血管疾病的一种全新并有效的辅助手段。miRNA150 在不同心血管疾病中表达不一致,或上调或下调,可以结合检测血清中其他细胞因子或特异性标志物的含量变化及患者具体的疾病表征进行诊断,从而进一步的确诊相关疾病。根据 miRNA150 浓度的变化情况,可作为判断某些心血管疾病预后的指标。

Liu 等研究发现 AF 患者的血浆中 miRNA150 水平显著低于健康人群,循环低水平 miRNA150 与 AF 高度相关。Devaux 等研究发现,ST 段抬高性急性心肌梗死患者在处于心室重塑的过程中,血清循环 miRNA150 浓度处于低水平,由此得出结论 miRNA150 可能可以更早更准确的预测心室重构的风险,可以更好的预测临床预后。此外,某些研究发现,miRNA150 可通过特异性结合靶位基因,负性调控目的基因的表达,这为通过利用 miRNA150 的调节作用预防和防治心血管疾病提供了新的理论依据。

四、展望

调控因子一直以来都是生命科学领域的研究热点,随着生物技术的快速发展和新的实验方法走进实验室,miRNAs 成为了目前的研究热门,尤其是与心血管疾病的病理生理机制相关的方面更是引人注目。作为 miRNAs 中的一员,miRNA150 也是目前的研究热点之一,并在与心血管疾病相关作用研究方面已取得了重大的进展。

miRNA150 参与到了心肌肥厚、高血压、缺血性心肌病、心肌梗死、心律失常、新生血管生成等一系列心血管疾病的病理生理过程。有研究发现血清中 miRNA150 在不同的疾病中的表达含量有差异性和在不同的组织中有着表达特异性的特点,进一步研究证实 miRNA150 可能具有诊断、作为疾病预测标志物和治疗心血管疾病的作用。基于此,miRNA150 临床运用的前景十分可观。然而,结合不同的研究实验,笔者发现 miRNA150 的作用位点并不唯一,其对心血管疾病的代谢调控的机制尚未完全弄清,需要进一步的探讨和证实。对 miRNA150 的研究将有助于进一步理解 miRNA150 与心血管疾病的发生、发展机制,将来更好将研究结果转化应用于临床,为心血管疾病的临床诊疗提供新的线索。

参考文献

- 1 Du T, Zamore PD. Beginning to understand microRNA function[J]. Cell Res, 2007, 17(8): 661 - 663
- 2 Varma SD, Kovtun S. Protective effect of caffeine against high sugar - induced transcription of microRNAs and consequent gene silencing: A study using lenses of galactosemic mice[J]. Mol Vis, 2013, 19: 493 - 500
- 3 Papageorgiou N, Tousoulis D, Androulakis E, et al. The role of microRNAs in cardiovascular disease[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(16): 2605 - 2610
- 4 Van Rooij E, Olson EN. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets[J]. J Clin Invest, 2007, 117(9): 2369 - 2376
- 5 Zhou B, Wang S, Mayr C, et al. miRNA - 150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely[J]. Proc Natl Acad Sci, 2007, 104(17): 7080 - 7085
- 6 Xiao C, Calado DP, Galler G, et al. MiR - 150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c - Myb[J]. Cell, 2007, 131(1): 146 - 159
- 7 Van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress - dependent cardiac growth and gene express by a microRNA[J]. Science, 2007, 316(5824): 575 - 579
- 8 Bostjancic E, Zidar N, Glavac D. MicroRNA microarray expression profiling in human myocardial infarction[J]. Dis Markers, 2009, 27(6): 255 - 268
- 9 Zhou B, Wang S, Mayr C, et al. MicroRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed rematurely[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(17): 7080 - 7085
- 10 Lin YC, Kuo MW, Yu J, et al. c - Myb is an evolutionary conserved miR - 150 target and miR - 150/c - Myb interaction is important for embryonic development[J]. Mol Biol Evol, 2008, 25(10): 2189 - 2198

(下转第 15 页)

参考文献

- 1 李国政,苑敏,吴子芳,等. 子宫肌瘤与子宫腺肌病超声造影鉴别诊断的价值[J]. 首都医科大学学报,2011,32(2):293-296
- 2 徐栋,徐加英,王晓莹,等. 血清 CA125 结合超声造影检查对子宫肌瘤与子宫腺肌症的鉴别诊断价值[J]. 肿瘤学杂志,2012,18(12):956-959
- 3 陈亮,胡兵,吴齐英,等. 超声造影在子宫肌瘤与子宫腺肌病鉴别诊断中的价值[J]. 海南医学,2013,24(3):377-379
- 4 张金慧,杨宗利,房世保,等. 超声造影在宫颈癌分期中的应用[J]. 临床超声医学杂志,2013,15(6):395-398
- 5 管玲,杜润家,王丽云,等. 常规超声与超声造影诊断宫颈癌的对比分析[J]. 中华医学超声杂志:电子版,2011,8(4):863-867
- 6 张银燕,游存厚,王芳,等. 超声造影对不同分期宫颈癌的诊断价值[J]. 疾病监测与控制杂志,2013,7(2):123-124
- 7 丁燕,郭钰珍,管玲,等. 超声造影对子宫内膜癌分期的应用价值[J]. 重庆医学,2013,42(18):2103-2106
- 8 王爱珍,刘春英,谢晴,等. 超声造影和磁共振成像对子宫内膜癌肌层浸润的诊断价值[J]. 陕西医学杂志,2012,41(1):80-83
- 9 朱平,刘强,郭道宁,等. 二维超声宫腔声学造影诊断子宫内膜息肉的价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(10):1554-1555
- 10 张金娥,陈文卫,张玉国,等. 超声造影增强模式对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志,2009,20(8):620-622

- 11 王兴田,王荣,崔建华,等. 超声造影在卵巢包块诊断及鉴别诊断中的应用价值[J]. 江苏医药,2012,38(1):88-90
- 12 张煜,周静,李明星,等. 超声造影在卵巢肿瘤定性诊断中的临床价值[J]. 临床超声医学杂志,2013,15(6):403-405
- 13 张新玲,贺需旗,毛永江,等. 超声造影评估宫颈癌化疗疗效[J]. 中国医学影像技术,2013,29(6):998-1001
- 14 何光彬,周晓冬,李秋洋,等. 超声造影评价射频治疗子宫肌瘤的疗效及其应用价值[J]. 中华超声影像学杂志,2008,17(9):793-795
- 15 张新玲,郑楚珊,贺需旗,等. 比较二维超声造影与子宫输卵管造影术评价输卵管通畅性的价值[J]. 中国医学影像技术,2013,29(4):608-611
- 16 黄秀虹. 经阴道子宫输卵管超声造影诊断不孕症的应用价值分析[J]. 当代医学,2012,18(7):51-52
- 17 Hamed HO, Shahin AY, Elsamman AM. Hysterosalpingo - contrast sonography versus radiographic hysterosalpingography in the evaluation of tubal patency[J]. Int J Gynecol Obstet,2009,105(3):215-217
- 19 Bostjan L, Tomaz T. Hysterosalpingo - contrast sonography for infertility investigation[J]. Brief Communications,2010,108(1):70-71
(收稿日期:2014-07-07)
(修回日期:2014-08-29)

(上接第 12 页)

- 11 Zhu H, Fan GC. Role of microRNAs in the reperfused myocardium towards post - infarct remodeling[J]. Cardiovasc Res,2012,94(2):284-292
- 12 Devaux Y, Vausort M, McCann G, *et al.* MicroRNA - 150: a novel marker of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013,6(3):290-298
- 13 Martinelli NC, Cohen CR, Santos KG, *et al.* An analysis of the global expression of microRNAs in an experimental model of physiological left ventricular hypertrophy[J]. PLoS One, 2014,9(4):e93271
- 14 Duan X, Ji B, Wang X, *et al.* Expression of microRNA - 1 and microRNA - 21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model[J]. Cardiology,2012,122(1):36-43
- 15 Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE, *et al.* Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Mol Cell Cardiol,2007,42(6):1137-1141
- 16 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 USA,2006,103(48):18255-18260
- 17 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
- 18 Wu Q, Jin H, Yang Z, *et al.* MiR - 150 promotes gastric cancer proliferation by negatively regulating the pro - apoptotic gene EGR2[J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,392(3):340-345
- 19 Duan Y, Zhou B, Su H, *et al.* miR - 150 regulates high glucose - in-

- duced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the transcriptional co - activator p300 [J]. Experimental Cell Research, 2013,319(3):173-184
- 20 Nagareddy PR, Soliman H, Lin G, *et al.* Selective inhibition of protein kinase C beta2 attenuates inducible nitric oxide synthase - mediated cardiovascular abnormalities in streptozotocin - induced diabetic rats[J]. Diabetes,2009,58(10):2355-2364
- 21 Xia Z, Kuo KH, Nagareddy PR, *et al.* N - acetylcysteine attenuates PKCbeta2 overexpression and myocardial hypertrophy in streptozotocin - induced diabetic rats[J]. Cardiovasc Res,2007,73(4):770-782
- 22 Takeda R, Hatakeyana H. Aldosterone biosynthesis and action in vascular cells [J]. Steroids,1995,60(1):120-124
- 23 Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, *et al.* Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart[J]. Clin Sci,2002,102(4):381-386
- 24 Zuo Z, Lei H, Sun Z. MicroRNA - 150 knockout causes hypertension and endothelial dysfunction via upregulation of Cyp11 beta 2 [M]// Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011,58(5):E149
- 25 Cachoeiro V, Miana M, de Las Heras N, *et al.* Aldosterone and the vascular system[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2008,109(3-5):331-335

(收稿日期:2014-11-11)

(修回日期:2014-11-21)