

刘军,石颖,王婷婷,等. microRNA 与右心衰竭的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(5): 133-138.

Liu J, Shi Y, Wang TT, et al. Research update on microRNAs and right ventricular failure [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(5): 133-138.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.05.022

microRNA 与右心衰竭的研究进展

刘 军,石 颖,王婷婷,左祥荣*

(南京医科大学第一附属医院重症医学科,南京 210029)

【摘要】 与 microRNA(miRNA/miR)在疾病诊断和治疗中应用有关的研究日益增多,但是在心血管领域,目前大多数的研究局限于 miRNA 在左心室的应用,很少涉及右心室。因此,本综述回顾了最新的文献,总结 miRNA 在右心疾病中的应用。我们首先回顾 miRNA 腔室特异性的表达以及在右心相关疾病中的应用;其次,重点讨论了循环 miRNA 在肺动脉高压和右心室衰竭患者诊断和预后中的应用现状;最后,介绍使用 miRNA 调节剂治疗肺动脉高压的潜力及其对右心室产生的有益影响。我们希望,随着对右心室 miRNA 研究的不断深入,最终将有助于改善肺动脉高压和右心室衰竭的治疗现状。

【关键词】 microRNA;右心衰竭;肺动脉高压;右心室重构;生物标志物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 05-0133-06

Research update on microRNAs and right ventricular failure

LIU Jun, SHI Ying, WANG Tingting, ZUO Xiangrong*

(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Studies on diagnoses and treatments based on microRNAs (miRNA/miR) are increasing. However, currently most studies in the field of cardiovascular diseases are limited to the application of miRNAs in the left ventricle, and few studies have involved the right ventricle. Therefore, this review examines the latest literature and summarizes the application of miRNAs in right heart disease. We first review intraventricular-specific expression of miRNAs and their application in right heart-related disease. Second, the application status of circulating miRNAs in patients with pulmonary hypertension and right ventricular failure is discussed. Finally, the potential of miRNA modulators in the treatment of pulmonary hypertension and their beneficial effects on the right ventricle are described. We hope that the continued accumulation of evidence on miRNAs in the right heart will help improve treatment for patients with pulmonary hypertension and right ventricular disease.

【Keywords】 microRNAs; right ventricular failure; pulmonary hypertension; right ventricular remodeling; biomarker

右心衰竭是以静息或运动时右心供血不足和体循环静脉压力升高为特征的复杂的临床综合

征^[1]。右心衰竭的发病率、患病率、病残率和病死率均很高,是严重危害人类健康的疾病之一^[2]。迄

【基金项目】 国家自然科学基金(81200159);江苏省“六大人才高峰”项目(2012-WS-028);江苏省“青年医学人才”项目(QNRC2016557);江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目(LGY2019067)。

【作者简介】 刘军(1984—),男,在读硕士研究生,主治医师,主要从事右心衰竭的基础研究。E-mail: xiaoqiao986308@163.com

【通信作者】 左祥荣(1978—),男,博士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事右心衰竭和肺动脉高压的基础研究。

E-mail: 13913979197@139.com

今为止,右心衰竭的发病机制尚不明确,而且大量临床研究证实治疗左心衰竭的药物对右心衰竭没有明显的疗效^[3-5],这就提示左心衰竭和右心衰竭的发病机制存在明显的差异。2018 年美国胸科协会(ATS)就“右室功能评估的研究现状:认识不足和未来方向”这一主题发布官方的研究报告称:阐明肺动脉高压综合征患者右心衰竭分子机制是未来三大重要研究领域之一^[6]。microRNA(miRNA/miR)是由 18~25 个核苷酸组成的非编码 RNA,它们主要与 mRNA 的 3'末端非编码区结合,从而在转录后水平上调节基因表达。作为整个基因网络的主要调节因子,miRNA 对细胞功能具有关键的调节作用。miRNA 对维持心脏正常发育及正常心功能起着重要的作用。多种 miRNA 已被认为是心脏发育阶段的重要调控因子,在心脏衰竭的发病机制中发挥作用,如调控心室重构、心室肥大、细胞凋亡和缺氧^[7-9]。miRNA 被认为是治疗心血管疾病的一个新靶点^[10]。目前对 miRNA 研究主要集中在左心及左心相关性疾病中。由于左右心室在胚胎起源、形态结构、代谢特征、对负荷的反应、以及基因表达等方面均有明显不同,因此,探讨 miRNA 在右心衰竭中的独特作用,可能为阐明右心衰竭的发病机制提供新的视角,并可能成为右心衰竭新的诊断标志物和治疗靶点。为此,我们总结目前已知的关于 miRNA 与右心衰竭的相关研究,特别是关于右心及其相关疾病中 miRNA 的表达和应用,为深入研究和 miRNA 与右心衰竭的关系提供帮助。

1 右心室 miRNA 的时空表达谱

目前已经获得大量与左心疾病相关的 miRNA 的表达、测序、调控数据^[11-13]。相比之下,右心室中 miRNA 表达、测序、调控数据还比较少。但动物研究表明,miRNA 在心脏不同区域(左心室、右心室、左心房、右心房)的表达不同,这就提示 miRNA 的表达具有腔室特异性^[14-15]。

1.1 miRNA 心室特异性表达

2015 年,Paulin 等^[16]首次证明:当发生右心衰时,随着右心室肥大的进展,右心室中 miR-208 的水平持续降低,这一点与左心室中 miR-208 表达截然相反。另有研究发现^[17]:在肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)大鼠右心室中 miR-21-5p、31a-5p 等表达增加,而在左心室中仅有 miR-208b,miR-31a-3p 和 miR-31a-5p 表达升高。最新的

一项研究表明^[18],低氧条件下 let-7e-5p、miR-29c-3p 等在左右心室表达存在差异。动物研究发现从右心室肥厚进展至右心衰竭的过程中,miR34a、28、93 和 148a 在右心室中表达增加,左心室中表达没有增加^[19]。在扩张型心肌病动物模型中,右心室与左心室中有 14 个 miRNA 的表达存在差异^[20]。这说明右心可能存在其独特的 miRNA 表达谱。

1.2 miRNA 时间特异性表达

在右心衰竭进展过程中,从早期的代偿性肥厚到后期的失代偿性肥厚,右心室功能和结构不断在变化。miRNA 表达可能随之产生变化。Reddy 等^[21]对小鼠从右心室肥大到衰竭过程进行连续 10 d 动态观察,2 d 后右心室出现代偿性肥厚但 microRNA 表达无显著性差异;4 d 后右心室出现失代偿性心肌肥厚,此时有 32 条 microRNA 表达明显差异;10 d 后出现右心衰竭,49 条 microRNA 表达明显有差异。Drake 等^[22]对肺动脉缩窄和慢性缺氧导致的右心衰竭动物模型进行研究发现,右心衰早期阶段 miR-133a 表达正常,当发展至右心衰竭晚期时 miR-133a 表达下降。上述研究表明右心衰竭的不同阶段不同 miRNA 的表达不同,即使同一 miRNA 在不同的阶段表达趋势也不同。

1.3 miRNA 细胞特异性表达

虽然研究表明 miRNA 在心脏的表达具有心室特异性,但这些研究存在一个共同的缺点,那就是主要研究右心组织中 miRNA 的变化,而不是针对特定的细胞进行研究(如心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞等)。在心力衰竭发生发展过程中,心脏基本结构发生了根本性变化,因此 miRNA 表达的变化可能是由于心脏细胞组成发生改变造成的。例如,纤维母细胞特异性 miRNA 可能在心肌纤维化时表达增多,而这种表达变化是因为成纤维细胞在心肌细胞所占比重增加引起的,并不是由于其表达增多引起了心肌纤维化。如果对整个心脏组织进行分析,并不能明确 miRNA 表达与细胞组成改变之间的因果关系。在犬心力衰竭模型中,专门研究了组织中和细胞中 miRNA 表达差异,发现一些心肌细胞特异性的 microRNA(miR-1, miR-208b, miR133a/b)几乎只在成纤维细胞中发生改变^[23]。也许我们应同时关注组织和细胞类型特异性 microRNA 表达的变化。

2 miRNA 在右心室重构发病机制中的作用

心室重构是心力衰竭主要发病机制之一,包括

结构、功能以及基因表型等一系列改变。心室重构导致心肌肥厚、心肌纤维化、毛细血管密度减少、心肌细胞凋亡,最终出现右心衰竭。

2 miRNA 与右心室重构

心室重构是心力衰竭主要发病机制之一,包括结构、功能以及基因表型等一系列改变。心室重构导致心肌肥厚、心肌纤维化、毛细血管密度减少、心肌细胞凋亡,最终出现右心衰竭。

慢性缺氧和肺动脉结扎是右心肥厚与衰竭常用的两种造模方式^[24]。慢性缺氧和肺动脉结扎抑制右室中 miR-223 表达,使 IGF-IR 表达和 IGF-1 信号传导增强,导致平滑肌细胞增殖,右室肥大;而过表达 miR-223 可以减轻右心室肥厚,改善右心室功能^[25]。血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 通过抑制肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cells, PAMCs) 的增殖和迁移来预防 PAH 产生,抑制心肌细胞肥大,心肌纤维化、改善心室重构和功能。Zhang 等^[26]发现:在缺氧诱导的 PAH 大鼠中,miRNA let-7b 表达增加,并且靶向抑制 ACE2 的表达,导致心肌细胞肥大、心肌纤维化。HIF1- α 是 MiR-199a 靶基因,miR-199a 过表达抑制 HIF1- α (低氧诱导因子-1) 表达,HIF1- α 表达下降使血管生成因子表达减少,最终导致心脏肥大^[25]。Potus 等^[27]研究证实:miR-126 过表达可以促进右心衰患者右室中血管内皮细胞再生能力,改善右心室功能。因此可以推测增加 miR-126 表达、抑制 miR-199a 表达可能有助于恢复右心室微血管密度,从而改善右心室功能。在右心室肥大到衰竭过程中,对 miRNA 进行动态分析发现:miR-148a、miR-93 具有抗心肌细胞凋亡作用,miR-34a 在心脏细胞凋亡和损伤中

也发挥关键作用^[21]。

因此 miRNA 可能广泛参与了心室重构的全过程(见表 1),了解其功能对基于 miRNA 的诊断和治疗具有重要意义。

3 循环 miRNA—右心衰竭诊断的潜在生物标志物

3.1 循环 miRNA

B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 和 N 端前脑利钠肽 (N-terminal brain natriuretic peptide, NT proBNP) 目前被用作诊断心力衰竭,但是其特异性和敏感性不能完全令人满意。因此有必要开发一种新的诊断标志物,它应该优于利钠肽,并具有附加诊断价值;因此越来越多的研究人员将目光转向循环 miRNA。

广泛而稳定地存在于细胞外液(血清/血浆、尿液、乳汁、组织间液)中的 miRNA 被称为“循环 miRNA”。在正常人和患者体内,循环 miRNA 的表达谱存在明显的差异,而且可以被快速检测,因此循环 miRNA 很可能成为多种疾病(肿瘤、糖尿病、心脏病、脓毒症等)的新型诊断标志物^[28]。将循环 miRNA 作为心血管疾病诊断的新型标志物具有极大潜力。目前已有多种循环 miRNA 被认为可能作为左心衰竭的诊断标志物^[29]。但与右心衰竭相关循环 miRNA 的研究尚不多。

3.2 循环 miRNA 与右心衰

有研究发现,肺高压导致的右心超负荷患者循环中 miR-1, miR26a 等水平降低,而 miR-21, miR-130a 等升高^[30]。miR-21、miR-29c 与心肌纤维化有关^[31],这提示循环中 miR-21、miR-29c 水平或许可以预测心肌纤维化。在另一项前瞻性研究中,循环 miR-21 水平与缺氧性肺高压患者右心功能障碍的

表 1 与右心重构有关 miRNA 及其功能

Table 1 MiRNAs and their functions which are related to right ventricular remodeling

微小 RNA miRNA	功能 Functions
miRNA-223	抑制 IGF-IR 表达,减轻心室肥厚 Inhibit the expression of IGF-IR and alleviate ventricular hypertrophy
miRNA let-7b	靶向抑制 ACE2 的表达,导致心肌细胞肥大、心肌纤维化 Inhibit the expression of ACE2, leading to cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis
miRNA-199a	抑制 HIF1- α 表达,使血管生成因子表达减少,导致心脏肥大 Inhibit HIF1- α expression and reduce the expression of angiogenic factors, leading to cardiac hypertrophy
miRNA-126	促进血管内皮细胞再生,恢复右心室微血管密度 Promote vascular endothelial cell regeneration, restore right ventricular microvessel density
miRNA-148a、miRNA-93、miRNA-34a	抗心肌细胞凋亡作用 An anti-apoptotic effect on cardiomyocytes

注:IGF-IR: 人胰岛素样生长因子-1 受体; ACE2: 血管紧张素转换酶 2; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α 。

Note. IGF-IR, Insulin-like Growth Factor-1 Receptor. ACE2, Angiotensin-Converting Enzyme 2. HIF-1 α , Hypoxia Inducible Factor-1 α .

严重程度密切相关^[30]。miR-424(322)与肺高压的预后和疾病严重程度明显相关:心功能评级越好(WHO I-II),miR-424(322)水平越低,相反,心功能评级越差(WHO III-IV),miR-424(322)水平越高。该研究还发现,在注射野百合碱一周后循环 miR-424(322)水平明显升高,2 周后明显下降,在右心室肥厚后期又升高,因而,miRNA 可以用于监测右心室重构的动态过程的变化^[32]。这些研究展示了循环 miRNA 作为右心衰竭标志物的巨大潜力,但还需要进一步系统地研究,评估右心衰患者中循环 miRNA 作为新生物标志物的价值。

3.3 心肌外泌体 miRNA

外泌体是细胞分泌的直径 30~100 nm 的囊泡,其中包含 DNA、RNA、蛋白质、脂质等多种生物分子,参与调节靶细胞的行为,从而促进细胞与细胞之间的通讯。这些特异性 miRNA 对心脏功能的具有重要的调节作用,广泛参与各种心血管疾病的进展,如心肌梗死、心肌病、PAH 等^[33-35]。在急性心肌梗塞中,心肌特异性 miRNA 比心肌肌钙蛋白更早(梗死后 4 h)在血液中检测到,这表明它们在早期诊断心肌梗死病理方面具有潜在优势^[36]。另有研究显示,miR-181 家族抑制 NF- κ B 信号传导并调节内皮细胞的活化,增殖和免疫细胞稳态,负向调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移行为^[37]。此外心脏特异性 miRNA 也具有抗凋亡(miR-133a 和 miR-499)、抗纤维化(miR-324)和抗氧化(miR-1)特性^[38]。临床前研究表明,外泌体可用于治疗心血管疾病,如 PAH、急性心肌梗塞。未来的临床研究需要进一步证实外泌体治疗心血管疾病的疗效。

4 miRNA—右心衰竭治疗潜在的新靶标

4.1 miRNA 靶向治疗

目前 miRNA 是右心衰竭最具潜力的治疗靶点,miRNA 是蛋白质表型的重要调节因子,而且 miRNA 调节作用是可逆的。理论上来说,可以使用特异调节剂改变 miRNA 在体内的表达,从而对疾病的发生发展过程进行干预——即 miRNA 靶向治疗。目前,主要有 2 种方案:(1)miRNA 表达水平下调的情况下进行替代治疗即应用 miRNA 类似物(miRNA mimics);(2)致病性 miRNA 表达上调的情况下抑制其表达,即应用 miRNA 抑制剂(Antimi R)。

4.2 AntimiR

AntimiR 具有广泛的应用前景,并且有些研究

报道称已经成功将 AntimiR 应用于治疗肺动脉和右心室疾病。miR-145/143 簇在 PAH 进程中起着主导作用,与对照组相比,在 miR-145 基因敲除或用 AntimiR-145 处理的小鼠中,右心室收缩末期压力明显下降^[39]。研究发现,miR-17 簇控制细胞发育,凋亡和增殖,用 AntimiR 抑制 miR-17 表达可抑制肺血管和右心室重构,从而改善 PAH 中的心肺功能^[40]。此外 miR-21、miR-27 A、miR-17-92 簇、miR-124、miR-138、miR-150、miR-204、miR-206、miR-210、miR-328、miR-424/503 均在肺血管重构中发挥不同的作用^[41]。因此,用靶向治疗的方法,抑制作用于肺血管系统的 miRNA 给治疗 PAH 和右心衰带来了一个新契机。但是众多研究涉及不同的 miRNA 靶点,并无共同之处,具体机制也不清楚,各个治疗靶相互之间是否具有协同作用也不清楚,值得深入研究。

4.3 miRNA 类似物

miRNA 类似物是 PAH 和右心室重构的另一条治疗途径。miRNA 类似物是小的、合成的、化学修饰的双链寡核苷酸,与内源 miRNA 类似。用 miRNA 类似物提高 miR-223^[25]的表达,可以改善心室重构,增强右心室功能。另外使用 miR-140-5p 类似物,可以抑制 PAH,降低右心室后负荷、改善心功能^[42]。已经证实右心室 miR-126 的水平与右心衰竭疾病严重程度负相关^[27]。即使是在野百合碱诱导的 PAH 晚期,应用特异性 miR-126 类似物也可以恢复组织 miR-126 水平,通过增加心脏血管密度和减少心肌纤维化,改善右心功能。因此,恢复 PAH 患者 miR-126 的水平可能是治疗 PAH 诱导的右心衰竭的一个非常有希望的方法。然而,尽管目前首个进入人体临床试验的 miRNA 靶向疗法—Miravirsen,已经在治疗丙型肝炎 IIa 期临床试验中显示出了治疗潜力,但是在基于 miRNA 的疗法应用于临床之前,还需要解决诸如药代动力学,靶向传递和潜在副作用等问题。

5 展望

近年来,我们对 miRNA 及其在心力衰竭中潜在作用的了解日益加深。尽管关于 miRNA 的作用和起源仍存在许多疑问,但越来越多的研究已经阐述了其与右心衰竭之间的关系。右心室特异性 miRNA 不断被发现,并且参与右心衰竭的多个方面如右心室肥厚、重构等,此外,循环 miRNA 很有希望成为诊断右心衰竭和预测右心衰竭预后的新型标

志物。应用 AntimiR 和 miRNA 类似物靶向调控 miRNA 给治疗右心衰竭带来了希望,拓宽 PAH 和右心衰竭治疗方案的选择范围。当然,miRNA 对右心衰竭诊断、治疗和预测右心衰竭预后的能力还需要在大样本研究中进一步验证,然后才能付诸实施。我们相信,在将来,基于 miRNA 的诊断治疗工具很可能给右心相关性疾病,尤其是右心衰竭患者带来巨大益处。

参考文献:

- [1] 李庆, 李建美, 张宇清. 急性右心衰竭诊治进展 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(2): 139-144.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 右心衰竭诊断和治疗中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6): 449-461.
- [3] Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3): 226-241.
- [4] Katz MG, Fargnoli AS, Gubara SM, et al. Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models [J]. Heart Fail Rev, 2019, 24(5): 759-777.
- [5] Kholidani CA, Fares WH. Management of right heart failure in the intensive care unit [J]. Clin Chest Med, 2015, 36(3): 511-520.
- [6] Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. an official American thoracic society research statement [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(4): e15-e43.
- [7] Wehbe N, Nasser SA, Pintus G, et al. MicroRNAs in cardiac hypertrophy [J]. Int J Mol, 2019, 20(19): 4714.
- [8] Chouvarine P, Legchenko E, Geldner J, et al. Hypoxia drives cardiac miRNAs and inflammation in the right and left ventricle [J]. J Mol Med, 2019, 97(10): 1427-1438.
- [9] Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(5): 457-468.
- [10] Chen J, Huang ZP, Seok HY, et al. Mir-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult hearts [J]. Circ Res, 2013, 112(12): 1557-1566.
- [11] Melman YF, Shah R, Das S. MicroRNAs in heart failure: is the picture becoming less miRky? [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(1): 203-214.
- [12] Hang P, Guo J, Sun C, et al. MicroRNAs as candidate drug targets for cardiovascular diseases [J]. Current Drug Targets, 2017, 18(4): 463-472.
- [13] Shah P, Bristow MR, Port JD. MicroRNAs in heart failure, cardiac transplantation, and myocardial recovery: biomarkers with therapeutic potential [J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 454-464.
- [14] Murach KA, McCarthy JJ. MicroRNAs, heart failure, and aging: potential interactions with skeletal muscle [J]. Heart Fail Rev, 2017, 22(2): 209-218.
- [15] Singh AR, Sivadas A, Sabharwal A, et al. Chamber specific gene expression landscape of the zebrafish heart [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147823.
- [16] Paulin R, Sutendra G, Gurtu V, et al. A miR-208-Mef2 axis drives the decompensation of right ventricular function in pulmonary hypertension [J]. Circ Res, 2015, 116(1): 56-69.
- [17] Joshi SR, Dhagia V, Gairhe S, et al. MicroRNA-140 is elevated and mitofusin-1 is downregulated in the right ventricle of the Sugen5416/hypoxia/normoxia model of pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(3): 689-698.
- [18] Reddy S, Bernstein D. Molecular mechanisms of right ventricular failure [J]. Circulation, 2015, 132(18): 1734-1742.
- [19] Fu BC, Lang JL, Zhang DY, et al. Suppression of miR-34a expression in the myocardium protects against ischemia-reperfusion injury via SIRT1 protective pathway [J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(17): 1270-1282.
- [20] 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.
- [21] Reddy S, Zhao M, Hu DQ, et al. Dynamic microRNA expression during the transition from right ventricular hypertrophy to failure [J]. Physiol Genomics, 2012, 44(10): 562-575.
- [22] Drake JJ, Bogaard HJ, Mizuno S, et al. Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(6): 1239-1247.
- [23] Chen Y, Wakili R, Xiao J, et al. Detailed characterization of microRNA changes in a canine heart failure model: Relationship to arrhythmogenic structural remodeling [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 77(1): 113-124.
- [24] 王宇杰, 左祥荣. 右心衰竭动物模型的建立和比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(6): 92-97.
- [25] Shi L, Kojonazarov B, Elgheznawy A, et al. miR-223-IGF-IR signaling in hypoxia- and load-induced right ventricular failure: a novel therapeutic approach [J]. Cardiovasc Res, 2016, 111(3): 184-193.
- [26] Zhang R, Su H, Ma X, et al. MiRNA let-7b promotes the development of hypoxic pulmonary hypertension by targeting ACE2 [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(3): L547-L557.
- [27] Potus F, Ruffenach G, Dahou A, et al. Downregulation of MicroRNA - 126 contributes to the failing right ventricle in

- pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2015, 132(10): 932-943.
- [28] Komal S, Yin JJ, Wang SH, et al. MicroRNAs: Emerging biomarkers for atrial fibrillation [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(6): 475-482.
- [29] Chen YT, Wong LL, Liew OW, et al. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): the diagnostic value of circulating MicroRNAs [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1651.
- [30] Wei C, Henderson H, Spradley C, et al. Circulating miRNAs as potential marker for pulmonary hypertension [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64396.
- [31] Thomas T, Carina G, Jan F, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts [J]. *Nature*, 2008, 456(7224): 980-984.
- [32] Chang WT, Hsu CH, Huang TL, et al. MicroRNA - 21 is associated with the severity of right ventricular dysfunction in patients with hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2018, 34(6): 511-517.
- [33] Baptista R, Marques C, Catarino S, et al. MicroRNA - 424 (322) as a new marker of disease progression in pulmonary arterial hypertension and its role in right ventricular hypertrophy by targeting SMURF1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 53-64.
- [34] Mitchelson KR, Qin WY. Roles of the canonical myomiRs miR-1, -133 and -206 in cell development and disease [J]. *World J Biol Chem*, 2015, 6(3): 162-208.
- [35] Xu JY, Chen GH, Yang YJ. Exosomes: a rising star in falling hearts [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 494.
- [36] Chen X, Zhang L, Su T, et al. Kinetics of plasma microRNA-499 expression in acute myocardial infarction [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(5): 890-896.
- [37] Sun X, Sit A, Feinberg MW. Role of miR-181 family in regulating vascular inflammation and immunity [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(3): 105-112.
- [38] Sindi HA, Russomanno G, Satta S, et al. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1185.
- [39] Mohsenin V. The emerging role of microRNAs in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(3): 1059-1067.
- [40] Lu Z, Li S, Zhao S, Fa X, et al. Upregulated miR-17 Regulates Hypoxia-Mediated Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation and Apoptosis by Targeting Mitofusin 2 [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3301-3308.
- [41] Bienertova-Vasku J, Novak J, Vasku A, et al. MicroRNAs in pulmonary arterial hypertension: pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(3): 221-234.
- [42] Zhu TT, Zhang WF, Yin YL, et al. MicroRNA - 140 - 5p targeting tumor necrosis factor - α prevents pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9535-9550.

[收稿日期] 2020-08-08

中国医学科学院首次建立新冠肺炎恒河猴模型, 当选“中国生命科学十大进展”

SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 暴发, 对全球构成了重大公共卫生威胁。动物模型对于阐明病毒感染与发病机制、传播途径以及药物和疫苗评价十分关键, 是国务院联防联控机制科研攻关组部署的五大主攻方向之一。中国医学科学院医学实验动物研究所秦川团队率先建立了 COVID-19 的转基因小鼠模型和恒河猴模型, 并于 2020 年 2 月 18 日通过科技部组织的新冠动物模型鉴定。这两种动物模型首次阐明了 SARS-CoV-2 感染的致病性, 加深了对 COVID-19 病因学和病理学的认知, 促进了抗病毒药物和疫苗研发。该项研究作为知识创新类项目“新冠肺炎动物模型的构建”, 于 2021 年 1 月 13 日当选中国科协生命科学学会联合体评选的 2020 年度中国生命科学十大进展, 对防控当前全球面临的新冠肺炎疫情有重大意义。其中, 恒河猴新冠肺炎模型研究, 由秦川团队联合中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、中国医学科学院病原生物学研究所、首都医科大学的研究团队进行, 研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Model & Experimental Medicine*, 2020, 3: 93-97)。

该模型是国际上第一个构建的新冠病毒恒河猴模型, 其研制方法和标准已提供给世界卫生组织(WHO), 供国际研究使用。