

文章编号: 1004-0374 (2010) 08-0788-05

## microRNAs 与心血管疾病

薛胜将, 欧和生\*

(南华大学药物药理研究所, 衡阳 421001)

**摘要:** microRNAs (miRNAs) 是一类长 21~25 nt 的非编码内源性蛋白质的 RNAs, 它们在转录后水平调控基因的表达, 包括细胞增殖、分化和凋亡等一系列生理进程, 影响生物体的生长发育, 并与多种疾病相关。随着研究人员对 microRNAs 参与疾病的发病机制的研究, 可能为人类某些疾病的治疗开辟一条新的途径。该文总结 miRNAs 在调控心血管疾病发生作用方面的研究成果, 并对 miRNA 与心肌肥厚、心肌纤维化、心肌梗死、高血压、心率失常等的关系进行综述和展望。

**关键词:** microRNAs; 心血管疾病; 心肌肥厚; 心肌纤维化; 心肌梗死; 高血压; 心率失常  
**中图分类号:** Q52; R54 **文献标识码:** A

## microRNAs and cardiovascular diseases

XUE Sheng-jiang, OU He-sheng\*

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China)

**Abstract:** microRNAs (miRNAs) is the term used to describe endogenous and short (21-25 nucleotides long) regulatory RNA molecules that govern gene expression at the post-transcriptional level. They regulate the expression of genes in all kinds of physiological processes including cells proliferation, differentiation and apoptosis etc, and further, they contact with a variety of human diseases. To elucidate the role of miRNAs in diseases, researchers have done lots of researches and pointed out that research results may provide a novel strategy for the therapy of many diseases. This article summarizes the progress in the study on the role of miRNAs in cardiovascular diseases and the relationship between miRNAs and cardiovascular diseases including myocardial hypertrophy, myocardial fibrosis, myocardial infarction, hypertension and arrhythmia etc.

**Keywords:** microRNAs; cardiovascular diseases; myocardial hypertrophy; myocardial hypertrophy; myocardial infarction; hypertension; arrhythmia

自从Lee等<sup>[1]</sup>在秀丽新小杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中发现一个调控时序的基因 *lin-4* 以来, 科学家陆续从动物、植物、病毒中鉴别出数百种 miRNAs, 并且发现它们与多种生命活动有关<sup>[2-5]</sup>。近年来, 研究人员发现许多 miRNAs 在心肌细胞增殖凋亡以及心血管疾病的发病机制中起着重要作用。

### 1 microRNAs

microRNAs (miRNAs) 是一种广泛存在于真核生物中长 21~25 nt 的非编码蛋白质的 RNAs, 这些分子能够与和它们的序列互补的 mRNA 分子相结合, 有时候甚至可以与特定的 DNA 片断结合, 这种结合

导致基因的沉默。这是 miRNAs 调节基因表达的重要方式。

miRNAs 主要通过依赖于 miRNAs 和靶基因的互补性的两种不同机制反向调控靶基因的表达, 即靶 RNA 的切割和翻译抑制来调控基因的表达。如 miR-17-5p 和 miR-20a 可以被转录因子 E2F 转录活化, 这些活化的 miRNAs 均可靶定 E2F 的 mRNA, 影响 E2F 的蛋白合成, 预防细胞周期中 E2F 的异常积

收稿日期: 2010-01-09; 修回日期: 2010-03-26

基金项目 国家自然科学基金项目 (30871186; 30670834);  
湖南省教育厅科研基金重点课题项目 (06A060)

\* 通讯作者: E-mail: hsou01@yahoo.com

累, 对增殖信号进行严格控制<sup>[6]</sup>。2009年7月, 罗切斯特大学Aab心血管研究所的科学家在Nature杂志上在线发表了关于细胞分化命运与细胞可塑性的研究进展, 证实miR-145和miR-143通过转录一系列的细胞因子, 定向诱导小鼠心脏祖细胞分化为心脏平滑肌细胞<sup>[7]</sup>。据推测, miRNAs能够调节人类三分之一的基因。对miRNAs的分析, 揭示其参与器官形成、胚胎发育和生长关系, 有助于促进人类疾病机制的研究。miRNAs在癌症、心脏病、白血病、艾滋病等多种疾病中都起到一定的作用。

## 2 microRNAs 与心血管疾病

近几年心血管疾病发病率逐渐升高, 据世界卫生组织统计, 心血管疾病目前已成为致死最多的疾病之一, 心血管疾病的研究已成为刻不容缓的任务。近来研究表明, miRNAs在心血管疾病的发病过程中扮演着极其重要的角色。Yang等<sup>[8]</sup>研究发现, 冠心病患者和心肌梗死大鼠模型心肌梗死周边区miR-1表达增高; 除miR-1外, 研究人员还发现miR-133、miR-206、miR-24也在心脏发育中起一定作用。van Rooij等<sup>[9]</sup>发现, 体内心肌miR-195过度表达足以诱发心肌肥厚, 进而导致心力衰竭。miRNAs在心血管系统不同发育阶段均起重要作用, 调节生理及病理条件下心肌细胞的增殖、分化、凋亡, 以及对其机械重塑、电重塑都有着重要影响。

### 2.1 microRNAs 与心脏发育

心脏的发育受到众多分子的调控。随着对miRNAs研究的深入, 人们发现miR-1-1和miR-1-2在发育心脏中含量丰富。它们共同受到肌源性转录因子, 如SRF、Mef2、MyoD调节<sup>[10, 11]</sup>。在心肌细胞中, 转录因子SRF先诱导miR-1-1和miR-1-2的表达, miR-1-1和miR-1-2再抑制转录因子Hand2和Notch的配基Delta, 从而影响心肌祖细胞的增殖、分化。Srivastava<sup>[12]</sup>研究表明, 依赖于SRF的miR-1、miR-133在心脏发育过程中表达逐渐上调, 直至成年, 两者维持在一个高水平。Chen等<sup>[13]</sup>研究发现, SRF基因突变的胚胎干细胞不能向心肌细胞分化, 但转染miR-1能修复SRF基因突变的中胚层祖细胞向心肌细胞分化。miR-1能够通过下调组蛋白去乙酰酶HDAC4的表达促进成肌细胞分化, 而miR-133则能够通过抑制SRF的表达, 抑制其分化起始, 从而促进成肌母细胞的增生。此外, Zhao等<sup>[14]</sup>还发现miR-1通过其下游靶基因Hand2来调节心脏发育过程中细胞增殖和分化之间的平衡。心肌发育稳定及成

熟对心脏节律及冲动传导的影响至关重要, 包括窦房结、房室结及心肌传导系统在内的电生理基础均受到miR-1的影响, 如电冲动传导关键蛋白connexin43控制miR-1家族成员在心肌组织中的分布和表达, 能够有效地避免不良电重构, 增强其电学稳定<sup>[13]</sup>。种种迹象表明: miRNAs在心脏发育阶段起着至关重要的作用。

### 2.2 microRNAs 与心肌肥厚

心肌肥厚伴随心肌重塑适应不良反应, 可导致心衰或猝死, 这也是心血管疾病发病率和死亡率的主要决定因素。到目前为止, 在临床上由心肌肥厚导致的心衰的发病率和致死率都还处于居高不下的状态, 不过最近关于miRNAs与心肌肥厚的研究为心肌肥厚的预防与治疗指出了一条新的途径。

van Rooij等<sup>[9]</sup>在研究小鼠心肌肥大和心力衰竭时, 发现小鼠心脏组织中的12种microRNAs表达变化, 部分miRNAs表达变化与人类衰竭心脏组织中microRNAs变化相似并且研究特别指出miR-133能够抑制SRF, 从而抑制心力衰竭。Cheng等<sup>[15]</sup>体内外研究也表明, 在小鼠肥大的心肌细胞中, miR-21表达明显上调, 进一步用特异的反义核苷酸拮抗miR-21的表达, 发现能明显抑制心肌细胞肥大。Sayed等<sup>[16]</sup>研究发现, miR-1拮抗RasGAP、Cdk9、Rheb、fibronectin基因表达而影响心肌肥厚, 且在肥厚性心肌病及房性扩张中miR-133表达降低。Caré等<sup>[17]</sup>证实miR-133通过负性调控RhoA、Cdc42、Nelf-A/WHSC2基因的表达而抑制心肌肥厚。Tasuguchi等<sup>[18]</sup>也发现miR-21和miR-18b表达下调或用核苷酸修饰的反义寡核苷酸锁定抑制, 均能诱发心肌肥厚, 而往心肌细胞导入miR-21或miR-18b可抑制心肌细胞肥厚发生。van Rooij等<sup>[19]</sup>另一研究发现, 由 $\beta$ -MHC(myosin heavy chain)内含子编码的心脏特异性miR-208在心肌肥厚、纤维化及 $\beta$ -MHC表达过程中起重要作用。

### 2.3 microRNAs 与心肌纤维化

心肌纤维化是由中~重度的冠状动脉粥样硬化性狭窄引起心肌纤维持续性和反复加重的心肌缺血缺氧所产生的结果, 导致逐渐发展为心力衰竭的IHD, 即慢性缺血性心脏病。

van Rooij等<sup>[20]</sup>发现miR-29能使细胞外基质蛋白, 如胶原蛋白、弹性蛋白的合成增加, 促进其心纤维化进程。miR-29在心肌梗死周围区表达下调, 许多细胞外基质相关基因都是miR-29的作用靶点, 包括ELN、FBN1、COL1A1、COL1A2和

COL3A1。TGF- $\beta$  不仅是心脏胶原生成与沉积的主要调节因子，而且与成纤维细胞转化为肌成纤维细胞有关，后者是参与纤维化过程的主要细胞类型；细胞培养显示，TGF- $\beta$  可使成纤维细胞中的 miR-29 表达下调，其表达下调至少是病理性心肌重构以及心衰发生时出现胶原沉积增多的原因之一。在应激状态下，miR-208 通过降低甲状腺素受体相关蛋白 1 (THRAP1) 的表达，抑制甲状腺受体信号通路，激活胎型基因，增加  $\beta$ -MHC 蛋白表达<sup>[19]</sup>。Thum 等<sup>[21]</sup> 在心衰小鼠身上发现 miR-21 表达量大量增加。在体外试验中发现，miR-21 抑制剂能诱导成纤维细胞凋亡数量增加，而 miR-21 过表达时能减少成纤维细胞凋亡数量。Thum 等<sup>[21]</sup> 报道，拮抗 miR-21 可望纠正心力衰竭时的不良信号转导通路，具有成为预防和治疗靶标的潜能，同时也为将来使用 miRNAs 治疗心衰提供了理论及技术上的支持。miR-133、miR-30c 通过沉默 CTGF 基因的表达，减少纤维蛋白合成，抑制心脏纤维化，而上调 miR-133、miR-590 的表达有助于防止心房纤维化的发生<sup>[22]</sup>。

#### 2.4 microRNAs 与心肌梗死

心肌梗死指心肌的缺血性坏死，是在冠状动脉病变的基础上，冠状动脉的血流急剧减少或中断，使相应的心肌出现严重而持久的急性缺血，最终导致心肌的缺血性坏死。

Yang 等<sup>[8]</sup> 研究发现，器质性心脏病患者心脏及大鼠心肌梗死模型梗死周边区 miR-1 表达增高。miR-1 水平增高可减少 connexin43 蛋白表达，后者对心肌细胞之间的电耦联至关重要，通过序列互补原理可以预测 connexin43 蛋白是 miR-1 靶目标。miR-1 水平增高亦可导致 Kir2.1 表达降低，因而 Kir2.1 是可预测的 miR-1 另一个靶目标。Shan 等<sup>[23]</sup> 也发现在心肌梗塞患者中 miR-1 和 miR-206 表达显著增加，并参与 IGF-1 转录后抑制导致心肌细胞凋亡。活性氧 (ROS) 导致的心肌细胞损害在心血管系统疾病中起了重要的作用。最新研究表明，miR-21 在 ROS 导致损害的心肌细胞中表达上调，miR-21 抑制 PDCD4 的表达，减少 ROS 对心肌细胞的损害<sup>[21]</sup>。Chen 等<sup>[24]</sup> 研究表明，miR-1 通过抑制 HSP60、HSP70 蛋白表达而促进心肌细胞凋亡。miR-133 抑制 caspase 基因的表达，从而抑制心肌细胞凋亡<sup>[25]</sup>。Ren 等<sup>[26]</sup> 体外研究发现，miR-320 过表达促进心肌细胞的坏死和凋亡，增加缺血/灌注 (I/R) 心脏的凋亡和缺血范围，敲除 miR-320 可对细胞起到保护作用。进一步研究发现，miR-320 通过反向调节 HSP20 而参与 I/R 诱导的

心肌损伤调节。这些表明 miRNAs 与心肌损伤、心肌凋亡密切相关，而 miR-1、miR-206、miR-320 有可能成为治疗心肌梗死的新靶点。

#### 2.5 microRNAs 与高血压

高血压病是指在静息状态下动脉收缩压和(或)舒张压增高 ( $\geq 140/90$  mmHg)，高血压常见的并发症有冠心病、糖尿病、心力衰竭、高血脂、肾病、周围动脉疾病、中风、左心室肥厚等。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活在高血压发生和维持中具有重要的作用，Xu 等<sup>[27]</sup> 发现自发性高血压大鼠主动脉 miRNA-155 的表达比对照组低。推测 miRNA-155 可能通过调控 AT1R 的表达而参与高血压的发生和维持。miRNA-155 可抑制 RAAS 的激活，从而治疗肾素依赖性高血压。血管平滑肌紧张度是影响血压的重要因素。Rhee 等<sup>[28]</sup> 通过修饰基于 miR-30a 的短发夹 RNA (shRNAmiR) 成功特异性地抑制了平滑肌 Ca (L) 的表达，而对心肌 Ca (L) 没有影响。这为人类治疗高血压提供了一种全新而长效的治疗模式。

高血压病患者由于动脉压持续性升高，引发全身小动脉硬化，从而影响组织器官的血液供应，造成各种严重的后果，成为高血压病的并发症。根据临床统计，大约 93% 的高血压病并发动脉硬化。单核源巨噬/泡沫细胞是动脉粥样硬化炎症反应的最主要细胞，ox-LDL 则是局部单核细胞被激活的主要刺激因子。Chen 等<sup>[29]</sup> 利用 ox-LDL 刺激人原代外周血单核细胞，体外检测 ox-LDL 刺激不同时间后的细胞，结果发现 5 个 miRNAs 存在显著的差异表达：其中 miR-125a-5p 出现了显著的上调。导入 miR-125a-5p 抑制物 (miR-125a-5p inhibitor)，发现抑制 miR-125a-5p 的表达可显著提高细胞对脂类的摄取，并提高了相关的清道夫受体 (scavenger receptor) 的表达和炎症细胞因子的分泌。Chen 等<sup>[29]</sup> 认为 miRNA-125a-5p 可能部分参与调控 oxLDL 刺激的单核细胞的炎症反应的脂类摄取和 ORP9 表达，而该过程有可能起到了阻止动脉粥样硬化发生的作用。

#### 2.6 microRNAs 与心律失常

心律失常通常表现为心律起源部位、心搏频率与节律以及冲动传导等任一项异常。细胞膜离子通道的异常，是心律失常发生的重要结构基础。4 期自动去极激活产生一种电流  $I_f$ ，而该编码  $I_f$  离子流的通道分子称为超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道 (HCN)。Luo 等<sup>[30]</sup> 研究发现在体内外肥大的心肌细胞中，miR-1、miR-133 表达降低的同时伴有

HCN2、HCN4 蛋白水平的显著升高。转染 miR-1/miR-133 抑制了肥大心肌细胞 HCN2、HCN4 蛋白表达的异常增高。因此, 调控 miR-1/miR-133 表达有望成为治疗心律失常的新途径。如下调 miR-1、miR-133 表达, 有望修复受损的窦房结及传导组织, 对缓慢性心律失常进行生物治疗。上调 miR-1、miR-133 表达治疗窦性心动过速、抑制异位兴奋点, 从而避免钙离子拮抗剂、 $\beta$  受体阻断剂等的心脏负性收缩、传导作用。

快速激活延迟整流钾电流 (I<sub>kr</sub>) 是人类心肌细胞动作电位 3 期快速复极的主要电流, 它由延迟整流钾通道蛋白介导。Ether-a-go-go 相关基因 (编码心肌细胞关键性钾通道 I<sub>kr</sub> 的一种长 QT 间期综合征基因) 编码延迟整流钾通道蛋白的  $\alpha$  亚基。研究表明, 兔患糖尿病性心脏病时, miR-133 在心肌表达上调, 在转录后水平抑制 ERG 蛋白表达, 从而导致心肌复极化减慢和 QT 间期延长<sup>[31]</sup>。此外, Terentyev 等<sup>[32]</sup>发现 miR-1 靶向作用于蛋白质磷酸酶 2A (PP2A) 的调节亚基 B56, 使肌浆网兰尼碱受体 (RyR2) 高度磷酸化, 致使 RyR2 对钙敏感性增加, 增加心肌细胞内流钙离子流, 降低钙离子对瞬变电压的依赖性, 增强自发性钙离子活性, 同时减少肌浆网钙容量, 从而导致心律失常的发生。Yang 等<sup>[8]</sup>证实, miR-1 通过抑制编码钾离子通道主要亚基 Kir2.1、connexin43 蛋白的表达而促进心律失常的发生。Zhao 等<sup>[33]</sup>敲除小鼠 miR-1-2 基因, 导致钾离子通道数量增加, 从而引起心率减慢、PR 间期缩短、QRS 波增宽、束支传导阻滞。由此可见, miR-1 通过作用于多个靶点而影响离子通道蛋白的表达。随着研究的深入, 可能发现 miR-1 更多的靶点, 从而为 miR-1 用于临床治疗心律失常提供更坚实的理论基础。

### 3 展望

某些特定的 miRNAs 表达差异已经被证明可以用于精确的预测患者的病情。从治疗的角度, miRNAs 表达谱可能为临床上确定治疗方案提供一个强有力的工具。同样比较病变部位和正常组织的 miRNAs 表达方式, 进行大范围的 miRNAs 表达扫描, 可以鉴定疾病有关的新的 miRNAs。临床上, 可以通过经常的或者持续的 2' 氧甲基化或者锁核酸 (LNA) 等修饰的反义寡聚核苷酸给药使 miRNAs 失活, 这比其他治疗手段毒性更低。令人振奋的是, 由丹麦制药公司 Santaris Pharma 开发的针对丙型肝炎的 microRNA 药物 SPC3649 (LNA-antimiR<sup>TM</sup>-122) 已经

进入临床实验阶段。miRNAs 在一些疾病中的机制还不太明确, 但是对 miRNAs 的基础研究以及应用研究还在不断的向着纵深发展, 从而进一步揭示 miRNAs 作用机制以及进一步探讨 miRNAs 与疾病的关系, 我们期待有更多新的研究成果不断涌现并最终能促进人类健康事业的发展。

### [参 考 文 献]

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75(5): 843-54
- [2] Golden TA, Schauer SE, Lang JD, et al. Short in teguments1/suspensor1/carpel factory, a Dicer homolog, is a maternal effect gene required for embryo development in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 2002, 130(2): 808-22
- [3] Brennecke J, Hipfner DR, Stark A, et al. Bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene *hid* in *Drosophila*. *Cell*, 2003, 113(1): 25-36
- [4] Xu P, Ve rnooy SY, Guo M, et al. The *Drosophila* microRNA Mir-14 suppresses cell death and is required for normal fat metabolism. *Curr Biol*, 2003, 13(9): 790-5
- [5] Kawasaki H, Taira K. Functional analysis of microRNAs during the retinoic acid-induced neuronal differentiation of human NT2 cells. *Nucleic Acids Res Suppl*, 2003, 3(9): 243-4
- [6] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature*, 2005, 435(7043): 839-43
- [7] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*, 2009, 460(7256): 705-11
- [8] Yang B, Lin H, Xiao J, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. *Nat Med*, 2007, 13(4): 486-91
- [9] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48): 18255-60
- [10] Iyer D, Chang D, Marx J, et al. Serum response factor MADS box serine-162 phosphorylation switches proliferation and myogenic gene programs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(12): 4516-21
- [11] Kwon C, Han Z, Olson EN, et al. MicroRNA1 influences cardiac differentiation in *Drosophila* and regulates Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(52): 18986-91
- [12] Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell*, 2006, 126(6): 1037-48
- [13] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 2006, 38(2): 228-33
- [14] Zhao Y, Small E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*, 2005, 436(3): 214-22
- [15] Cheng Y, Ji R, Yue J, et al. MicroRNAs are aberrantly ex-

- pressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? *Am J Pathol*, 2007, 170(6): 1831-40
- [16] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*, 2007, 100(3): 416-24
- [17] Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*, 2007, 13(5): 613-8
- [18] Tatsuguchi M, Seok HY, Callis Te, et al. Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6): 1137-41
- [19] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science*, 2007, 316(5824): 575-9
- [20] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of MicroRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35): 13027-32
- [21] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*, 2008, 456(7224): 980-4
- [22] Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and heart disease. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(6): 419-29
- [23] Shan ZX, Liu QX, Fu YH, et al. Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a model of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 597-601
- [24] Cheng Y, Liu X, Zhang S, et al. MicroRNA-21 protects against the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(1): 5-14
- [25] Xu C, Lu Y, Pan Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Sci*, 2007, 120(17): 3045-52
- [26] Slivestri P, Di Russo C, Rigattieri S, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2009, 4(2): 109-18
- [27] Xu CC, Han WQ, Xiao B, et al. Differential expression of microRNAs in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Sin*, 2008, 60(4): 553-60
- [28] Rhee SW, Stimers JR, Wang W, et al. Vascular smooth muscle-specific knockdown of the noncardiac form of the L-type calcium channel by microRNA-based short hairpin RNA as a potential antihypertensive therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(2): 775-82
- [29] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages. *Cardiovas Res*, 2009, 83(1): 131-9
- [30] Luo X, Lin H, Pan Z, et al. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20045-52
- [31] Xiao J2, Luo XB, Lin HX, et al. MicroRNA miR-133 represses HERG K<sup>+</sup> channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts. *J Biol Chem*, 2007, 282(17): 12363-67
- [32] Terentyev D, Belevych AE, Terentyeva R, et al. miR-1 overexpression enhances Ca<sup>2+</sup> release and promotes cardiac arrhythmogenesis by targeting PP2A regulatory subunit B56 alpha and causing CaMKII-dependent hyperphosphorylation of RyR2. *Circ Res*, 2009, 104(4): 514-21
- [33] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*, 2007, 129(2): 303-17