

综述

微小核糖核酸调控去乙酰化酶对心肌代谢重构影响的研究进展

鲁连菊、李俭强综述, 李为民审校

摘要 心脏需要糖脂代谢产生大量能量维持其高效运转, 三磷酸腺苷(ATP)生成障碍可导致心脏功能受损, 反之, 心脏疾病时糖脂代谢发生重排, 因而调控能量平衡极其重要。微小核糖核酸(miRNA)是调控转录后基因表达水平的一类小的非编码 RNA, 参与多种心血管疾病发生、发展过程, 其调控代谢途径的关键环节, 参与能量平衡的维持。去乙酰化酶(sirtuin, 简称 SIRT)利用 NAD^+ 作为底物, 能够使细胞感受到亚细胞区域的不同能量变化。而且, SIRT 表达也由 miRNA 调控, 涉及 miRNA 功能、乙酰化/去乙酰化重排和代谢改变等一个复杂的调节轴。本文重点介绍 miRNA 如何调控心肌代谢及 miRNA 调控 SIRT 对心肌代谢重构的意义, 探讨 miRNA 作为心肌代谢生物标志物的潜在价值及利用 miRNA 治疗心血管疾病的相关研究。

关键词 综述; 核糖核酸酶类; 肌细胞, 心脏, 代谢

非编码核糖核酸(RNA)在真核生物的基因表达调控中发挥重要作用, 尤其在心血管系统, 微小核糖核酸(miRNA)在心脏中高表达。多项研究证实了 miRNA 对于心血管疾病的发生、发展和心脏的正常生理功能具有重要影响。研究表明, miRNA 参与调控妊娠高血压、冠心病及支架内再狭窄等疾病的病理生理过程。在小鼠中, miRNA 生物合成关键酶核糖核酸内切酶(Dicer)的心脏特异性缺失, 可引起心力衰竭, 最终导致胚胎死亡^[1]。实际上, miRNA 主要通过调控心肌代谢参与多种心血管疾病的发生、发展过程, 其用于指导心血管疾病诊治方面的研究也日益受到关注。去乙酰化酶(sirtuin, 简称 SIRT)利用 NAD^+ 作为底物, 使细胞感受到亚细胞区域的不同能量变化, 而乙酰化/去乙酰化重排和代谢改变可引起多种心脏疾病, 而且其受 miRNA 调控, 因此进一步研究 miRNA 如何调控 SIRT 及 SIRT 功能障碍与心脏疾病关系等, 具有重要临床指导意义。

1 miRNA 与心肌代谢

1.1 miRNA 和心肌代谢重构的概念

miRNA 是真核生物中通过特异性识别和结合其靶基因 mRNA 3' 末端非编码区(3' UTR), 由此调控 mRNA 转录后基因表达的小的非编码内源性 RNA 分子(约为 22 个核苷酸)。随着研究进一步深入, 发现 miRNA 在人体发育过程、正常生理机能和疾病的发生、发展以及与外界环境的“互动”中起着重要调节作用, 可以通过上调或者下调代谢相关的 miRNA, 控制代谢信号通路中的关键酶, 尤其在脂肪合成、脂肪酸氧化代谢和葡萄糖代谢方面, 因此 miRNA 视为代谢靶基因的关键调控者。

正常心脏进行电机械活动所需能量都是以三磷酸腺苷(ATP)形式提供, ATP 生成和利用呈动态平衡, 进而保持心脏组织结构不断更新和内环境稳定, 对维持心脏功能具有重要意义。心肌肥大时线粒体功能改变, 同时伴随底物利用

的明显改变即由脂肪酸转向葡萄糖, 依赖提高葡萄糖代谢达到 ATP 的总体产量, 因此增加心肌细胞的额外负担, 发生了代谢重构。研究表明, 这种代谢适应部分通过参与底物转运、代谢等相关蛋白质编码基因转录率改变来实现的。因此, 2004 年 Bilsen 等^[2]提出了心肌代谢重构, 指在心脏慢性超负荷及底物供应改变时, 出现心脏能量代谢途径紊乱, 从而导致一系列结构和功能异常的现象。研究发现, 扩张型心肌病所致心力衰竭中, 磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr)/ATP 比值与患者死亡率呈负相关, 代谢改变影响心脏病患者症状及预后, 调控代谢成为重要的研究方向^[3]。

1.2 miRNA 与心肌代谢重构的相互作用

心肌代谢通路是调控多种代谢相关酶, 后者参与底物利用和氧化磷酸化产生 ATP 的过程。研究证据表明, miRNA 通过调控多重代谢通路关键酶的表达, 与能量调控和维持代谢平衡密切相关。

心肌细胞糖代谢: 心肌可以利用多种底物, 主要是游离脂肪酸和葡萄糖, 分别占心脏耗能的 65% 和 30%, 而乳酸、酮体和氨基酸等物质提供的能量只占 5% 左右。miRNA 中的多个基因可以调控糖代谢。小鼠心脏特异性 miR-208 可以调控中介复合物 13 (mediator complex13, MED13), 该复合物调节甲状腺激素和其他核激素的转录, 影响能量消耗和体重, 从而预防肥胖、改善全身胰岛素敏感性和葡萄糖抵抗^[4]。miR-199a/214 复合体通过激活心肌代谢靶基因-过氧化物酶体增殖刺激受体(Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) PPAR β/δ 调控代谢转化, 即由健康心肌细胞底物中的脂肪酸氧化代谢转化为心力衰竭时葡萄糖的利用增加^[5]。I 型糖尿病小鼠心脏 miRNA-141 上调可以调控 Slc25a3 基因表达, 该基因催化磷酸进入线粒体基质编码蛋白, 亦或通过质子转运或替换羟基进而减少 ATP 生成^[6]。肌肉特异性的 miRNA-1 表达水平与心脏疾病有关, 其靶蛋白 Junction 表达

作者单位: 150001 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院 心内科

作者简介: 鲁连菊 住院医师 硕士 主要从事冠心病研究 Email: 1075852312@qq.com 通讯作者: 李为民 Email: liweimin_2009@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 07-0724-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.07.029

增加会使氧化应激增强,导致 ATP 明显减少。给予抗氧化剂治疗 4 周后,可以抑制糖尿病诱导的心肌损伤,控制氧化剂/抗氧化剂的水平,可以直接地控制 miRNA 水平及其靶蛋白 junctin 表达^[7]。miR-93 通过下调葡萄糖转运受体(glucose transporter 4, GLUT-4)可以抑制心肌细胞葡萄糖的吸收^[8]。在人体分化的脂肪组织中,miR-223 的过表达与 GLUT-4 蛋白含量降低和胰岛素刺激葡萄糖摄取有关。而在心肌细胞中,miR-223 过表达会诱导心肌细胞 GLUT-4 蛋白表达,揭示了 miRNA 的跨组织多效性,表明 miRNA 能上调分化心肌细胞的靶基因^[9]。

心肌细胞脂代谢:上述提到发生心脏疾病时,底物利用发生转变,但脂质代谢仍是心脏供能的主要方式。线粒体脂肪酸- β 氧化是脂肪酸降解产生乙酰辅酶 A 的过程,进而活化柠檬酸循环和产生 ATP,该过程涉及的许多线粒体酶是由 miRNA 控制。除经典的转录调控者,如 SREBF 和肝 X 受体(liver X receptor, LXR),几种 miRNA 都可以调控脂肪酸代谢的关键基因表达,如 miR-1、miR-122、miR-33、miR-26、miR-378、miR-143、miR34a、miR-335 等。其中,miR-1 是通过负调控心脏型脂肪酸结合蛋白 3(fatty acid-binding protein3, FABP3)的表达,该蛋白与心肌细胞脂肪酸摄取相关^[10]。体内胆固醇主要是巨噬细胞维持流入、内源合成、酯化/水解和流出之间平衡的结果。在巨噬细胞中,miR-27a/b 通过调控 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、载脂蛋白 A1、脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、脂肪酸转运蛋白 36(C cluster of D differentiation 36, CD36)和胆固醇酯酰转移酶-1(cholesterol ester acyl transferase-1, ACAT-1)的表达影响细胞胆固醇的代谢^[11]。在培养的心肌细胞中,与正常对照细胞相比,miR-696 过表达直接作用靶基因-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferators activated receptor gamma co-activator-1 α , PGC-1 α),导致脂肪酸氧化降低^[12]。Rayner 等^[13]培养了 THP-1、HepG2 等细胞和 LDLR^{-/-}小鼠,通过细胞水平和在体研究表明,miR-33 通过抑制肝脏 ABCA1 表达来调控高密度脂蛋白(HDL)的生成和细胞内胆固醇流出,达到代谢平衡。该团队在另一项研究中发现,LDLR^{-/-}动脉粥样硬化模型小鼠接受抗 miR-33 治疗可以升高包括肝 ABCA1 在内的 miR-33 靶向基因的表达,升高 HDL 水平,促进了在体胆固醇逆转运,使动脉粥样硬化消退^[14]。

1.3 代谢刺激调节 miRNA 表达

miRNA 表达改变是对各种环境刺激的反应,提示 miRNA 与新陈代谢的关系是双向的。研究表明,高血糖明显降低 miR-126 和 miR-375 的表达^[15, 16]。 β 细胞系和胰岛细胞长期暴露于棕榈酸会导致 miR-146 及 miR-34a 呈时间和剂量依赖性的表达。为应对高脂肪饮食,miR-378 和 miR-378* 在小鼠肝脏中的表达上调^[17]。在心力衰竭中,miR-223 的表达下调与右心室功能障碍和 DNA 损伤密切相关,诱导胰岛素样生长因子 I 型受体(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和 IGF-IR 下游信号下调,加重多聚 ADP 核糖聚合酶-1(PARP-1)/DNA 损伤信号^[18]。上述研究表明,miRNA 可作为调节代谢途径对环境变化的能量传感器,以适应细胞、组织和器官的能量需求。

2 SIRT 在代谢中的重要作用

蛋白质赖氨酸残基乙酰化是进化上高度保守的蛋白质翻

译后修饰,参与多种生物学功能,如长期代谢需求没有得到满足,代谢酶乙酰化状态的改变参与代谢途径或信号级联,可能会导致心脏疾病的发生。乙酰化/去乙酰化之间的平衡是由一组 SIRT 严格监管的,SIRT 利用 NAD⁺ 作为底物,因此分布于细胞不同部分的 SIRT 都能使细胞感受到亚细胞区域的不同能量变化。SIRT 表达也由 miRNA 调控,涉及 miRNA 功能、乙酰化/去乙酰化重排和代谢改变等一个复杂的调节轴。因此,SIRT 如何通过翻译后的乙酰化介导代谢改变,如何受到 miRNA 调控及 SIRT 功能障碍与心脏疾病关系等,具有重要临床指导意义。

2.1 miRNA 调控 SIRT 影响代谢平衡

在哺乳动物细胞中,研究发现由酶驱动的蛋白质脱乙酰作用中,酵母 SIRT2 基因功能的 7 种(SIRT1~7)同源基因调节不同的代谢途径,SIRT1 和 SIRT2 穿梭于细胞核和细胞质之间,而 SIRT6 和 SIRT7 主要位于细胞核,SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 主要在线粒体中,是具有不同的去乙酰化酶的作用。在 SIRT 这个家族中,SIRT3 在线粒体中去乙酰作用最广泛,而 SIRT4 作为一种有效的 ADP-核糖基转移酶的功能,SIRT5 的丙二酰化和琥珀酰化得到更广泛认可。

SIRT1 在调节细胞死亡/生存起着至关重要的作用,小鼠转基因研究表明,随着心脏特异性 SIRT1 的过表达,SIRT1 对心脏遭受氧化应激可产生有益效果。而 SIRT1 的表达是由几个 miRNA 调节维持能量动态平衡与代谢适应。在心脏中,miR-217 通过靶向 SIRT1 参与动脉粥样硬化的发生发展,影响 FOXO1 的乙酰化状态^[19]。SIRT1 基因敲除小鼠心脏表现出明显的发育缺陷^[20]。心力衰竭时 SIRT1 表达上调,表明 SIRT1 可能对心力衰竭早期具有保护作用^[21]。通过测定乙酰化状态,SIRT1 调控很多靶点、关键转录因子和代谢酶,参与心脏多种信号通路和代谢过程,如 PGC-1 α 、人 LKB1、糖酵解磷酸甘油酸变位酶-1(phosphoglycerate mutase, PGAM-1)等。SIRT1 可通过脱乙酰化和激活另一个靶点-PPAR α 刺激脂肪酸氧化,从而增加能量产出和抑制心肌肥厚^[22]。SIRT1 也可以激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt 又称 PKB 或 Rac)磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号通路,通过 Akt 的脱乙酰化,最终导致心肌细胞肥大反应增强^[23]。Liu 等^[24]证实,非诺贝特可通过调节 PPAR α /SIRT1/PGC-1 α 通路抑制心房颤动(房颤)时心房的代谢重构。在该实验中,房颤患者和兔/HL-1 细胞模型可明显抑制该通路,从而减少下游糖脂代谢。总之,SIRT1 介导代谢适应心脏复杂的能量需求变化。

当 SIRT1 通过脱乙酰的核转录因子为主调节代谢功能,而 SIRT3 是通过直接作用线粒体代谢酶,此作用是通过介导一系列关键的调节靶点和代谢相关的通路的脱乙酰化。研究证实,SIRT3 具有丰富的线粒体酶乙酰辅酶 A 合成酶-2(AceCS-2),该酶促进乙酸以乙酰辅酶 A 形式进入 TCA 循环。SIRT3 可以调节三羧酸循环和糖酵解,因此将葡萄糖氧化和氧化磷酸化连接起来^[25]。在另一项研究中,丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)、异柠檬酸脱氢酶 2(isocitrate dehydrogenase2, IDH2)和谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)已被确定由 SIRT3 活化和脱乙酰基激活酶的活性^[26]。自从 SIRT3 被证明参与了代谢相关的每一个方面,其在心脏疾病的发展过程中的作用也被阐明。SIRT3 缺

陷小鼠为适应肥厚性刺激的反应会导致严重的心肌肥厚,而 SIRT3 的过表达会防止原代培养的心肌细胞的心肌肥厚和功能障碍^[27]。Bochaton 等^[28]通过 H9C2 细胞缺氧复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)损伤模型,证明 Sirt3 能使乙酰化的 Cyclophilin-D 蛋白脱乙酰基,提高线粒体渗透性转换孔开放阈值,保证线粒体内代谢及生存相关信号传导的正常进行。因此, SIRT3 对心脏有益的作用可作为一种新型的心脏保护策略。

除了 SIRT1 与 SIRT3, 其他 SIRT 对维持能量平衡和心脏健康起着重要作用。SIRT2 调节细胞细胞应激耐受性, 敲除或抑制 SIRT2 可保护缺血再灌注损伤。SIRT6 是血糖代谢和应激抵抗的重要调节者, 该 SIRT 可通过胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-Akt 信号传导和靶基因 c-Jun 抑制心肌肥厚的发展^[29]。SIRT7 可以调节心脏细胞凋亡和回应心脏应激反应, 在动物模型研究中, SIRT7 缺失的小鼠表现出炎症性心脏病和心肌肥厚^[30]。SIRT7 调节脂质代谢紊乱, 脂肪酸的吸收和甘油三酯的合成和存储, 可能是通过靶向核受体-羧基受体 4/ 转化生长因子 β 激活的蛋白激酶(TR4/TAK1)^[31]。总之, SIRT 不仅是能量状态的传感器, 也可以调节细胞动态和内在代谢, 保护心肌免受代谢性应激影响。

总之, 这些结果表明, SIRT 不仅是能量状态的传感器, 也可以调节细胞动态和内在代谢, 保护心肌免受代谢性应激影响。SIRT 家族对心脏健康有益的净效应, 指出 SIRT 与协调核和线粒体程序的协同作用。miRNA 对心脏疾病能量平衡的复杂的调控作用, 是通过 SIRT 介导代谢蛋白乙酰化的改变, 强调开发新的 miRNA 治疗与代谢相关的心脏疾病是一种很具前景的策略。

2.2 miRNA 为基础的治疗策略

介导 miRNA 干预心血管疾病是一种很有潜力的维持心脏功能的治疗方法, 研究已证实 miRNA 缺失或异常表达如何参与心脏疾病的发生发展过程。目前利用两种方法调节外源性 miRNA 水平, 即应用 antimiR 抑制 miRNA 水平或使用 miRNA 模拟物提高 miRNA 水平。antimiR 是单链反义寡核苷酸分子, 通过结合到成熟的 miRNA 可以直接沉默 miRNA, 防止其与靶基因 mRNA 结合。在动物模型中, 通过应用 antimiR 长期抑制 miRNA 能够预防心血管疾病, 而且没有毒性。miRNA 模拟物是一类合成的双链寡核苷酸 miRNA 类似物, 广泛用于恢复靶细胞中起“保护”作用的 miRNA 的表达水平, 可进一步加工成单链 miRNA。

通过锁核酸(LNA)修饰的 antimiR 抑制 miR-15 可以保护心肌细胞, 从而改善心脏功能^[32]。Dahl 盐敏感大鼠心力衰竭模型的研究表明, antimiR-208a 不仅防止心脏重构, 而且提高心脏功能与生存率^[33]。注射 antagomiR-25 显著延缓小鼠的心力衰竭进展, 改善心脏功能和提高生存率^[34]。在另一项研究中, LNA 修饰 antimiR 介导 miR-33 家族抑制胆固醇和脂质内稳态的关键调节因子, 增加高密度脂蛋白胆固醇和保护心血管^[35]。围产期心肌病动物模型, 使用 LNA 修饰的 miR-146a 的拮抗剂或者敲除该基因能够减少心力衰竭的表型, 提示 miR-146a 是心力衰竭的治疗靶点之一^[36]。在心力衰竭时, miR-199b 在心脏的表达水平明显升高。建立心肌肥厚小鼠模型, 给予 antagomiR 介导抑制 miR-199 可通过减少关键的

转录因子 NFAT 活性, 防止和逆转心肌肥大^[37]。在心脏特异 miR-133 诱导转基因小鼠模型, 随着压力负荷过重, miR-133 过表达抑制心肌细胞凋亡和改善心脏功能^[38]。另一组研究表明, 体外超声介导 miR-133 模拟过表达可逆转心肌细胞肥大^[39]。miR-590 和 miR-199a 通过腺病毒(adeno-associated virus, AAV)过表达诱导心肌再生和防止心脏功能心肌梗死后功能的恶化, 由此提出了一种新的治疗方法, 过表达的 miRNA 可以使受损的心脏恢复增殖能力^[40]。AAV 介导长期抑制 miR-669a 可防治心脏肥大和提高生存率^[41]。在心肌缺血/再灌注大鼠模型中, miR-22 通过 AAV 过表达可以显著减少梗死面积和心肌细胞凋亡, 从而改善心脏功能^[42]。

3 展望

miRNA 介导调控心肌代谢和能量平衡的启动和发展, 可成为心血管疾病和代谢疾病的潜在靶点。目前, 多数研究基于调控单个 miRNA, 而心脏疾病可能由多个 miRNA 共同参与。因此, 同时调节多个 miRNA 可能是未来潜在的研究方向。我们需要从各个方面了解影响心肌代谢重构的特点, 改善线粒体功能, 阻断代谢重构与心脏疾病发生、进展的恶性循环, 从而达到精准治疗。

参考文献

- [1] 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: 303-317.
- [2] Bilsen M, Smeets P, Gilde A, et al. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn-outs syndrome. *Cardiovasc Res*, 2004, 61: 218-226.
- [3] Neubauer S, Horn M, Crammer M, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997, 96: 2190-2196.
- [4] Grueter CE, van Rooij E, Johnson BA, et al. A cardiac microRNA governs systemic energy homeostasis by regulation of MED13. *Cell*, 2012, 149: 671-683.
- [5] el Azzouzi H, Leptidis S, Dirkx E, et al. The hypoxia-inducible microRNA cluster miR-199a approximately 214 targets myocardial PPARdelta and impairs mitochondrial fatty acid oxidation. *Cell Metab*, 2013, 18: 341-354.
- [6] Figueira MF, Monnerat-Cahli G, Medei E, et al. MicroRNAs: potential therapeutic targets in diabetic complications of the cardiovascular and renal systems. *Acta Physiol*, 2014, 211: 491-500.
- [7] Yildirim SS, Akman D, Catalucci D, et al. Relationship between downregulation of miRNAs and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of miR-1. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67: 1397-1408.
- [8] Lu H, Buchan RJ, Cook SA. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism. *Cardiovasc Res*, 2010, 86: 410-420.
- [9] Chen YH, Heneidi S, Lee JM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*, 2013, 62: 2278-2286.
- [10] Varrone F, Gargano B, Carullo P, et al. The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 88-95.
- [11] Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1

- macrophages. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 54–64.
- [12] Aoi W, Naito Y, Mizushima K, et al. The microRNA miR-696 regulates PGC-1 α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol, Endocrinol Metab*, 2010, 298: E799–E806.
- [13] Rayner KJ, Surez Y, Dvalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*, 2010, 328: 1570–1573.
- [14] Rayner KJ, Sheedy FJ, Moore KJ. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2921–2931.
- [15] Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*, 2010, 107: 810–817.
- [16] Keller DM, Clark EA, Goodman RH. Regulation of microRNA-375 by cAMP in pancreatic beta-cells. *Mol Endocrinol*, 2012, 26: 989–999.
- [17] Carrer M, Liu N, Grueter CE, et al. Control of mitochondrial metabolism and systemic energy homeostasis by microRNAs 378 and 378*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 15330–15335.
- [18] Shi L, Kojonazarov B, Elgheznawy A, et al. miR-223-IGF-IR signalling in hypoxia- and load-induced right ventricular failure: a novel therapeutic approach. *Cardiovasc Res*, 2016, 111: 184–193.
- [19] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation*, 2009, 120: 1524–1532.
- [20] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog(SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 10794–10799.
- [21] Alcendor RR, Kirshenbaum LA, Imai S, et al. Silent information regulator 2 α , a longevity factor and class III histone deacetylase, is an essential endogenous apoptosis inhibitor in cardiac myocytes. *Circ Res*, 2004, 95: 971–980.
- [22] Planavila A, Iglesias R, Giral M, et al. Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2011, 90: 276–284.
- [23] Sundaresan NR, Pillai VB, Wolfgeher D, et al. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy. *Sci Signal*, 2011, 4: ra46.
- [24] Liu GZ, Hou TT, Yuan Y, et al. Fenofibrate Inhibits atrial metabolic remodelling in atrial fibrillation through PPAR- α /sirtuin 1/PGC-1 α pathway. *Br J Pharmacol*, 2016, 173: 1095–1109.
- [25] Hirschey M, Shimazu T, Goetzman E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature*, 2010, 46: 121–125.
- [26] Hallows WC, Lee S, Denu JM. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10230–10235.
- [27] Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, et al. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119: 2758–2771.
- [28] Bochaton T, Crola-Da-Silva C, Pillot B, et al. Inhibition of myocardial reperfusion injury by ischemic postconditioning requires sirtuin 3-mediated deacetylation of cyclophilin D. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 84: 61–69.
- [29] Maksin-Matveev A, Kanfi Y, Hochhauser E, et al. Sirtuin 6 protects the heart from hypoxic damage. *Exp Cell Res*, 2015, 330: 81–90.
- [30] Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. *Circ Res*, 2008, 102: 703–710.
- [31] Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, et al. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab*, 2014, 19: 712–721.
- [32] Hullinger TG, Montgomery RL, Seto AG, et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury. *Circ Res*, 2012, 110: 71–81.
- [33] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*, 2011, 124: 1537–1547.
- [34] Wahlquist C, Jeong D, Rojas-Muñoz A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature*, 2014, 508: 531–535.
- [35] Rottiers V, Obad S, Petri A, et al. Pharmacological inhibition of a microRNA family in nonhuman primates by a seed-targeting 8-mer anti-miR. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 212ra162.
- [36] Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 2013, 123: 2143–2154.
- [37] da Costa Martins PA, Salic K, Gladka MM, et al. MicroRNA-199b targets the nuclear kinase Dyrk1a in an auto-amplification loop promoting calcineurin/NFAT signalling. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 1220–1227.
- [38] Castaldi A, Zaglia T, Di Mauro V, et al. MicroRNA-133 modulates the beta1-adrenergic receptor transduction cascade. *Circ Res*, 2014, 115: 273–283.
- [39] Gill SL, O'Neill H, McCoy RJ, et al. Enhanced delivery of microRNA mimics to cardiomyocytes using ultra-sound responsive microbubbles reverses hypertrophy in an in-vitro model. *Technol Health Care*, 2014, 22: 37–51.
- [40] Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration. *Nature*, 2012, 492: 376–381.
- [41] Quattrocchi M, Crippa S, Montecchiani C, et al. Long-term miR-669a therapy alleviates chronic dilated cardiomyopathy in dystrophic mice. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000284.
- [42] Yang J, Chen L, Yang J, et al. MicroRNA-22 targeting CBP protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-apoptosis in rats. *Mol Biol Rep*, 2014, 41: 555–561.

(收稿日期: 2016-12-08)

(编辑: 许菁)