

MicroRNA 在糖尿病性心脏病中作用和功能研究进展

刘季禹 郭玲*

哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科,黑龙江哈尔滨 150000

关键词 糖尿病性心脏病; miRNA; 线粒体; 治疗策略

中图分类号 R587.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220117

糖尿病合并心脏病患者的死亡率是非糖尿病患者的2~4倍,65岁以上的糖尿病患者中约有68%死于心脏病^[1,2]。糖尿病性心脏的代谢特征是心脏组织出现胰岛素抵抗,心肌细胞葡萄糖摄入减少,而线粒体脂肪酸氧化水平增加。这种利用能量底物方式的慢性改变和心肌代谢对环境的适应能力的丧失,称为糖尿病性心脏病的病理状态^[3,4]。心脏肥大和心肌纤维化是糖尿病性心脏病的心脏结构变化,其伴随着氧化应激,表现为线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡的增加,最终导致糖尿病性心力衰竭,其特征为心肌的严重收缩功能障碍^[5,6]。

近年研究揭示了糖尿病状态下心脏的蛋白质组学变化。在代谢水平上,糖尿病性心肌细胞中葡萄糖摄入和氧化的减少与胰岛素刺激的葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的表达降低和丙酮酸脱氢酶(PDH)的活性降低相关,而线粒体脂肪酸摄入和氧化水平的增加与乙酰辅酶A羧化酶(ACC)活性的降低有关。目前已发现丙二酰辅酶A低水平会增加肉毒碱棕榈酰转移酶I和 β -羟酰基辅酶A脱氢酶活性。糖尿病性心脏病中活性氧(ROS)产生的增加是由于过量脂肪酸氧化,NADPH氧化酶活性增加和非偶联一氧化氮合酶(NOS)等因素造成的^[7]。而在糖尿病环境中心肌细胞凋亡的原因是抗细胞凋亡蛋白Bcl-2的表达降低和促凋亡蛋白p53的表达增加^[8,9]。

miRNA是约22nt长的单链非编码RNA,与RNA诱导沉默复合物(RISC)结合后能抑制其靶mRNA被翻译成蛋白质。miRNA的差异表达已经在多种心血管病,如动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭中被报道^[10,11]。由于心肌细胞的线粒体是糖尿病性心脏病发病机制的核心,本文将重点介绍miRNA对线粒体的病理途径的调节和讨论基于miRNA的糖尿病性心脏病的治疗策略。

miRNA对糖尿病性心脏病中能量代谢底物的调节

miRNA可以通过两个主要途径转录,经典途径或非经典途径^[12,13]。在经典途径中,pri-miRNA从其基因的外显子和内含子中转录,其包含一个到几个发夹环结构。转录后,DGCR8和Drosha切割细胞核中的pri-miRNA,产生更短的(约65nt)pre-miRNA^[14,15]。然后通过exportin-5和RanGTP转运pre-miRNA^[16]。在细胞质中,Dicer酶修饰pre-miRNA,产生成熟的miRNA(19-22nt),其与RISC结合。在非经典途径中,内含子中的发夹结构可以被剪接出来,直接产生pre-miRNA,其后的过程途径与经典miRNA途径相同^[17]。

miRNA参与调节线粒体正常工作所必需的蛋白质的表达。最近,有报道显示miRNA通过靶向能量底物代谢、氧化应激和细胞凋亡等途径影响线粒体功能。

miRNA调节胰岛素信号传导和糖酵解等途径Li等^[18]发现糖尿病性心脏中胰岛素信号传导相关组分的下调受miRNA调节的影响。例如let-7 miRNA在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠心肌中过表达,而胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)、胰岛素受体(IR)和GLUT4的蛋白表达显著降低。此外,研究发现通过使用let-7 antimiR抑制let-7 miRNA,可增加磷酸化Akt和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)的表达,从而增强对缺血再灌注损伤的心脏保护作用。IR和IR底物2(IRS2)已经被验证为let-7的直接靶标,在使用let-7 antimiR时观察到IGF-1R、IR和GLUT4表达的正常化,支持以上推论。

Greco等^[19]发现miRNA-216a在患有和未患有糖尿病的心脏衰竭患者体内均过表达,并且其表达

*通信作者:郭玲,E-mail:1541189166@qq.com,黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号

与左心室射血分数呈负相关。miRNA-216a 靶向并抑制 caveolin 2, 一种支架蛋白和 IR 的底物, 有助于将 IRS-1 募集到 IR 并进行胰岛素信号传导。但 miRNA-216a 过度表达在调节糖尿病和非糖尿病心力衰竭患者中间代谢中的作用尚未得到有效解答。

Zhen 等已经报道 miRNA-199a-3p 在 STZ 诱导的糖尿病小鼠中过表达, 并且它还具有经验证的 caveolin 2 靶标作用。该研究表明 miRNA-195 在 STZ 诱导的瘦素受体基因纯合突变 (Leprdb/db, db/db) 小鼠心脏以及从 db/db 小鼠分离的心肌细胞中过表达, 而 sirtuin 1 (Sirt1) 蛋白水平显著降低。抑制 miRNA-195 增加糖尿病小鼠 Sirt1 表达。Sirt1 是胰岛素信号传导途径的下游效应子, 表明 miRNA 不仅用于微调 IR 和 IRS2, 还可以沿着胰岛素信号级联进一步调节蛋白质的表达^[20]。总之, miRNA 靶向糖尿病性心脏的胰岛素信号传导组分可能有助于解释在糖尿病病症中观察到的该途径的蛋白质组学变化。

miRNA 调节脂肪酸转运和氧化、三羧酸循环、电子传递链和 ATP 生成 Chen 等^[21~22] 报道糖尿病性心脏中脂肪酸摄入和氧化的上调受 miRNA 调节的影响。该研究证明 miRNA-133a 在 STZ 诱导的糖尿病小鼠心脏中显著下降, 并且 miRNA-133a 是羧基受体 4 (TR4) 的直接调节因子, 通过溶质载体家族 27 成员 1 (Slc27a1 / FATP1) 诱导其脂质摄入分子 CD36 和脂质积累的启动子的表达。这一结论与已报道的 STZ 诱导的糖尿病大鼠心脏组织中 CD36 表达的增加一致。

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)- α 是负责脂肪酸氧化基因表达程序的主要转录因子^[23]。PPAR- γ 共激活因子 (PGC)-1 α 是 PPAR- α 的必需辅激活因子和中链酰基辅酶 A 脱氢酶的诱导剂, 已被发现其直接受 miRNA-29 家族 (miRNA-29a-c) 调控^[24]。Amr 等^[25] 观察到与非糖尿病心脏相比, miRNA-210 在心脏衰竭的糖尿病人心中上调。miRNA-210 是铁-硫簇装配支架蛋白 ISCU1 / 2 的已知负调节因子, 其在乌头酸酶和电子传递链的复合物 I 的功能中起重要作用^[26]。Baseler 等^[27] 观察到 STZ 诱导的糖尿病小鼠 miRNA-141 显著上调, 发现 miRNA-141 是溶质载体家族 25 成员 3 (Slc25a3) 的直接负调节因子, 这对无机磷酸盐进入线粒体基质至关重要。已经报道 miRNA-378 在纤维间线粒体 (IFM 位于肌原纤维之间的线粒体) STZ 诱导的糖尿病小鼠中过表达, 并且 miRNA-378 是 ATP 合酶 FO

组分 ATP6 的直接负调节物^[28]。这些研究结果表明 miRNA 在糖尿病性心脏能量代谢的调节中起关键作用。

糖尿病性心脏中 miRNA 和 ROS 的相互作用调节

目前研究认为氧化应激是 miRNA 表达失调的结果和原因。Saito 等^[29] 发现, STZ 诱导的糖尿病大鼠的血糖波动增加了心肌细胞 miRNA-200c 和 miRNA-141 水平, 伴随着 ROS 产生和 NADPH 氧化酶和硫氧还蛋白的上调, 同时也降低了过氧化氢酶和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。虽然血糖控制已被证明可以减轻一些外周糖尿病症状, 但糖尿病性心脏病甚至在血糖正常化后也会进展。研究表明即使在 STZ 诱导的糖尿病小鼠血糖控制后, miRNA 对许多心肌损伤途径的调节仍然异常, 包括氧化应激 (失调的 miRNA-221、miRNA-146a、miRNA-34a、miRNA-210、miRNA-19b、miRNA-27a、miRNA-155) 持续存在。与对照组相比, 糖尿病组和胰岛素治疗组的心脏纤维化、肥大和氧化应激均上调, miRNA-125b 似乎在调节糖尿病心功能障碍方面具有广泛的作用^[30]。

STZ 诱导的糖尿病性心脏病中过量的 ROS 产生与 miRNA-499、miRNA-1、miRNA-133a 和 miRNA-133b 的表达降低有关, 因为用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸治疗可使这些 miRNA 水平恢复正常。进一步研究证明, Junctin 是心肌细胞 Ca^{2+} 处理的关键组成部分, 是 miRNA-1 的直接靶标, 因此在糖尿病性心脏中被上调, 并已被证明会损害心脏舒张并诱发心脏肥大和心律失常^[31]。但 miRNA 调节 ROS 产生的机制、氧化应激影响 miRNA 的差异表达和调节糖尿病性心脏的多种病理生理途径的机制仍然有待进一步研究。

糖尿病患者心肌细胞凋亡的 miRNA 调节

在糖尿病性心脏病和糖尿病性心力衰竭的情况下, 糖尿病性心脏的心肌细胞凋亡率增加。细胞凋亡由多种因素决定, 包括 LPS 毒性和高浓度 ROS 攻击等。miRNA-34b 在糖尿病性心力衰竭中显著上调, 已有报道其通过充当 p53 的重要下游效应子来促进细胞凋亡^[32]。研究显示 miRNA-30c 和 miRNA-181a 在糖尿病患者和糖尿病性心肌病大鼠的心肌细胞中下调^[33]。p53 是 miRNA-30c 和 miRNA-181a 的有效靶标, 并且这些 miRNA 的水平降低与增加的 p53 途径激活心肌细胞肥大和凋亡相关。高糖处理的心肌细胞和糖尿病大鼠中 miRNA-30d 的上调也

被证明在心脏线粒体诱导的程序性细胞死亡中发挥重要作用,已经证实其直接靶向和叉形头转录因子的 O 亚型(forkhead box O3, FOXO3),具有下游效应包括 caspase 募集结构域(ARC)凋亡抑制因子表达下调和 caspase-1 表达上调^[34,35]。

Zhao 等^[36]报道高葡萄糖处理的大鼠心肌 H9C2 细胞具有增强 miRNA-34a 表达,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,并增加细胞凋亡水平。研究发现 Bcl-2 在 STZ 诱导的 I 型糖尿病小鼠模型中过表达,而被 miRNA-195 靶向下调,并且 miRNA-195 降低 ROS 产生并抑制细胞凋亡^[37]。此外, Zheng 等^[38]报道用高葡萄糖处理的大鼠心肌 H9C2 细胞增加 miRNA-1 表达,能引起靶向 IGF-1 下调,细胞色素氧化酶 C 释放增加和细胞凋亡水平增加。研究发现体外和体内高葡萄糖增加 miRNA-1/miRNA-206 表达,参与调控热休克蛋白 60 (Hsp60) 的翻译后修饰,保护糖尿病心肌免受损伤^[39]。Katare 等^[40]发现 miRNA-1 上调引起靶向原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Pim-1)和 Bcl-2 的下调,并增加 STZ 心脏中促凋亡的 caspase-3 活性,诱导细胞凋亡。

表观遗传学在改变 miRNA 表达中的作用

在参与调节 miRNA 表达的各种机制中,转录过程处于起始位置。miRNA 可以是基因内含子中发现的基因间隔序列,也可以是基因编码区内的 miRNA。在含有 miRNA 的每个基因簇中,miRNA 的表达可以通过启动子/基因间隔/基因内区域的 DNA 甲基化或通过 ORF 周围的组蛋白修饰水平来识别、控制^[41]。

研究人员已经开始研究 miRNA 如何在各种病理条件下进行表观遗传学控制。除此之外,miRNA 可以实现其作为改变细胞表观遗传学的直接调控手段。细胞的表观遗传机制包含多种形式的表观遗传调控:polycomb 阻遏复合物 1 (PRC1)、PRC2、组蛋白脱乙酰酶(HDACs)、HATs、HMTs 和 DNMTs 等^[42]。

在人股动脉粥样硬化斑块中,Aavik 等^[43]率先研究了全基因组 DNA 甲基化水平并发现与正常乳腺动脉相比,人股动脉粥样硬化斑块组织中的基因组的低甲基化显示出显著差异。研究者认为,动脉粥样硬化斑块中的这种表观遗传学改变是启动病变进展的潜在机制。在心脏中,通过横向主动脉收缩引起的过载诱导,I 类和 IIb 类 HDAC 通过 miRNA-133a 的调节显示出对心脏的负面影响。有报道显示,心律失常性心肌病与特定基因的突变有关,包括

plakophilin 2 (PKP2) 等。分析 HL-1 心肌细胞中的 PKP2 敲低模型的 miRNA 表达数据,筛选出 59 种差异调节的 miRNA。在这些差异调节的 miRNA 中,miRNA-184 显示出最显著的下调。研究者认为 miRNA-184 的表达是 DNMT1 通过其基因座的 DNA 高甲基化来控制的。通过 RNA 染色质免疫沉淀实验,证明了 pri-miR-208b 能够连接特定基因组位点并募集染色质修饰机制的能力^[44]。

Matsumoto 等^[45]研究了 miRNA 作为心力衰竭发生促成因素的作用。梗塞后 18d 的病例组显示 miRNA-192 显著增加,可能是其在 p53 应答中起作用。在 p53 途径中,miRNA-194 在外泌体中显著升高。研究者还将其与急性心肌梗死和心力衰竭发展的患者中的 miRNA-192、miRNA-194 和 miRNA-34a 的血清表达水平相关联。

miRNA 在糖尿病性心脏病中的治疗潜力

靶向失调的能量代谢途径已被作为心脏病患者的潜在疗法而被广泛研究。糖尿病性心脏病和糖尿病性心力衰竭的特征在于患者心肌细胞糖酵解减少,葡萄糖摄入减少及线粒体脂肪酸代谢增加。针对这些病理性代谢改变的策略,有药理学上改善心肌组织葡萄糖摄入,增加丙酮酸脱氢酶活性以允许更多的葡萄糖参与氧化反应,及抑制脂肪酸氧化。可以选择的药物包括葡萄糖转运激活剂(胰高血糖素样肽-1 模拟物/激动剂)、丙酮酸脱氢酶激活剂(二氯乙酸和左旋肉碱)、肉碱棕榈酰转移酶 I 抑制剂(哌可昔林和依托莫西)和脂肪酸氧化抑制剂(雷诺嗪和曲美嗪)等。由于 PPAR 转录因子家族对脂肪酸代谢的广泛调节,PPAR 激动剂正被考虑用于改善糖尿病性心肌病的线粒体功能。美托洛尔是一种 β 受体阻滞剂,已被证明能抑制 STZ 诱导的糖尿病大鼠的脂肪酸氧化并改善心脏功能。最近对抗心绞痛药物的研究也显示出在改善心肌氧利用率和能量底物代谢效率方面的作用^[46]。

心血管疾病中的差异 miRNA 表达已被证明可以调节能量底物代谢组分的表达,通过给予抗 miRs/antagomiRs 或 miRNA 类似物来靶向最重要的代谢参与组分是可行的治疗策略^[47]。miRNA 的调节策略目前已成功地用于改善糖尿病性心脏病或糖尿病性心力衰竭中发现的病理性心脏异常,见图 1。Wittig 等^[48]报道了给予小鼠压力超负荷诱导的模型 miRNA-21 特异性的 antagomiR,其心脏纤维化水平降低了。还有研究指出,antagomiR 介导的 miRNA-

199b 抑制逆转心力衰竭小鼠模型中的心脏肥大和纤维化。通过对 miRNA-208a 的抑制治疗已显示出其在预防高血压诱导的心力衰竭大鼠的病理性心脏重塑和改善高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠全身胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性的有效性^[49]。但目前还没有基于临床前 miRNA 的研究来揭示糖尿病性心脏病中靶向能量底物代谢成分的正常化的可能性。相信针对糖尿病性心脏病和糖尿病性心力衰竭中的能量底物代谢的 miRNA 的疗法具有非常光明的未来。

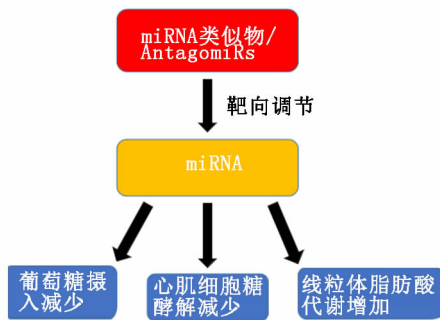


图1 靶向 miRNA 在糖尿病性心脏病中产生的治疗作用

参考文献

- 1 陈凌燕,尹卫东,唐朝克. LPL 和 Angptl4 在糖尿病性心脏病发生发展中作用的研究新进展[J]. 生理科学进展,2017,48(5):328-334.
- 2 Vijayakumar S,Vaduganathan M,Butler J. Glucose-lowering therapies and heart failure in type 2 diabetes mellitus: mechanistic links, clinical data, and future directions. [J]. Circulation, 2018, 137(10): 1060-1073.
- 3 王可,闫鹏,张恒亮,等. SCN5A 基因多态性与糖尿病心脏病患者左室功能的关系[J]. 实用医学杂志,2019,35(5):119-124.
- 4 Jia G,Whaley-Connell A,Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia-and insulin-resistance-induced heart disease[J]. Diabetologia,2018,61(1):21-28.
- 5 罗强,张逸杰,曹权,等. 脂肪酸异常代谢在糖尿病心脏重构中的作用[J]. 医学综述,2018,24(2):231-235.
- 6 Gao Y,Yang ZG,Ren Y, et al. Evaluation myocardial fibrosis in diabetes with cardiac magnetic resonance T1-mapping: Correlation with the high-level hemoglobin A1c[J]. Diab Res Clin Pract,2019,150(1):72-80.
- 7 Huynh K,Bernardo BC,McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways[J]. Pharmacol Ther,2014,142(3): 375-415.
- 8 Raut SK,Singh GB,Rastogi B, et al. Mir-30c and mir-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy[J]. Mol Cell Biochem,2016,417(1-2):191-203.
- 9 Zhao Y,Ponnusamy M,Dong Y, et al. Effects of mirnas on myocardial apoptosis by modulating mitochondria related proteins[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2017,44(4): 431-440.
- 10 沈凤,陶晓静,欧和生. miRNA-145 对血管平滑肌细胞功能调节与

心血管疾病研究进展[J]. 生理科学进展,2017,48(5):357-361.

- 11 施冰,李俊峡. 外泌体源性 miRNA: 心血管疾病新的生物标志物[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(11):1396-1397.
- 12 Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. Nat Rev Molec Cell Biol,2014,15(8): 509-524.
- 13 毛竹君,祝利民,卢艳琳,等. miRNA 通过转录因子及 EMT 相关调控蛋白在胃癌侵袭转移中的作用机制研究[J]. 癌症进展,2019,17(8):890-892,896.
- 14 宋家会,蔡强,莫蓓蓓. 植物 pri-miRNA 转录及加工过程中的重要因子[J]. 生命科学,2017,29(4):406-413.
- 15 Ming Li,Liwei Duan, Yang xue. Long noncoding RNA/circular non-coding RNA-miRNA-mRNA axes in cardiovascular diseases. [J]. Life Sciences,2019,233:116440.
- 16 林飞,赵国安,陈志刚,等. 急性心肌梗死 circRNA-miRNA 网络相关性及其可能调控机制分析[J]. 中华医学杂志,2018,98(11): 851.
- 17 Li-ning SU,Xiao-qing SONG,Zhan-xia XUE, et al. Network analysis of microRNAs transcription factors and target genes involved in axon regeneration[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2018,19(4): 293-304.
- 18 Li J, Ren Y, Shi E, et al. Inhibition of the let-7 family micromas induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in diabetic rats[J]. Ann Thorac Surg,2016,102(3):829-835.
- 19 Greco S,Fasanaro P,Castelvecchio S, et al. MicroRNA dysregulation in diabetic ischemic heart failure patients[J]. Diabetes,2012,61(6): 1633-1641.
- 20 Kwon H, Lee J, Jeong K, et al. Fatty acylated caveolin-2 is a substrate of insulin receptor tyrosine kinase for insulin receptor substrate-1-directed signaling activation[J]. Bioch et Bioph Acta (BBA) - Molec Cell Res,2015,1853(5): 1022-1034.
- 21 Chen S,Puthanveetil P, Feng B, et al. Cardiac mir-133a overexpression prevents early cardiac fibrosis in diabetes[J]. J Cell Mole Med, 2014,18(3): 415-421.
- 22 Ahmed S,Kurusamy S,Armesilla AL, et al. BS18 Functional and molecular analysis of aberrant expression of microRNA-133a in endothelial cells during cardiovascular disease[J]. Briti Heart J,2019,105(Suppl 6):A1-A193.
- 23 Schilling JD. The mitochondria in diabetic heart failure: from pathogenesis to therapeutic promise [J]. Antioxid Redox Sign, 2015, 22(17):1515-1526.
- 24 Yang K, Wang L, Zhou G, et al. Phytol promotes the formation of slow-twitch muscle fibers through PGC-1 α miRNA but not mitochondria oxidation[J]. J Agricu Food Chem,2017;65(29):5916-5925.
- 25 Amr KS, Abdelmawgoud H, Ali ZY, et al. Potential value of circulating microRNA-126 and microRNA-210 as biomarkers for type 2 diabetes with coronary artery disease[J]. Brit J Biom,2018,75(2):1-6.
- 26 雍江,何军,彭潜龙. 肾积水模型小鼠肾组织中 EphrinA1、血管内皮生长因子、miRNA-210 的表达[J]. 中国医师杂志,2019,21(11):1672-1675.
- 27 Baseler WA,Croston TL,Dabkowski ER, et al. Mir-141 as a regulator of the mitochondrial phosphate carrier (slc25a3) in the type 1 diabetic heart[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2012,303(12):1244-

- 1251.
- 28 Li S, Yang F, Wang M, et al. miR-378 functions as an onco-miRNA by targeting the ST7L/Wnt/ β -catenin pathway in cervical cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1047-1056.
- 29 Saito S, Thuc LC, Teshima Y, et al. Glucose fluctuations aggravate cardiac susceptibility to ischemia/reperfusion injury by modulating microRNAs expression [J]. *Circ J*, 2015, 80(1):186-195.
- 30 Costantino S, Paneni F, Thomas F Lüscher, et al. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(6):572.
- 31 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 [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):1397-1408.
- 32 Maroof H, Islam F, Ariana A, et al. The roles of microRNA-34b-5p in angiogenesis of thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2017, 58(1):153-166.
- 33 Raut SK, Singh GB, Rastogi B, et al. Mir-30c and mir-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1-2):191-203.
- 34 Xiao Q, Zhang G, Wang H, et al. A p53-based genetic tracing system to follow postnatal cardiomyocyte expansion in heart regeneration [J]. *Development*, 2017, 144(4):580-589.
- 35 Yu J, Nagasu H, Murakami T, et al. Inflammasome activation leads to caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43):15514-15519.
- 36 Zhao F, Li B, Wei YZ, et al. MicroRNA-34a regulates high glucose-induced apoptosis in h9c2 cardiomyocytes [J]. *J Huazhong U SCI-Med*, 2013, 33(6):834-839.
- 37 He X, Sun J, Huang X. Expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 in hippocampus of rats with diabetes and subarachnoid hemorrhage [J]. *Exp Ther Mmed*, 2017, 15(1):873-877.
- 38 Zheng D, Ma J, Yu Y, et al. Silencing of mir-195 reduces diabetic cardiomyopathy in c57bl/6 mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(8):1949-1958.
- 39 De Gonzalo-Calvo D, Van der Meer RW, Rijzewijk LJ, et al. Serum microRNA-1 and microRNA-133a levels reflect myocardial steatosis in uncomplicated type 2 diabetes [J]. *SCI Rep-UK*, 2017, 7(1):47.
- 40 Katare R, Caporali A, Zentilin L, et al. Intravenous gene therapy with pim-1 via a cardiotropic viral vector halts the progression of diabetic cardiomyopathy through promotion of prosurvival signaling [J]. *Circ Res*, 2011, 108(10):1238-1251.
- 41 杨兴卓, 张棋麟, 李敏, 等. 栖息于青藏高原不同海拔环境的两种草原毛虫 miRNA 转录组的比较分析 [J]. *中国科学*, 2018, 48(6):671-683.
- 42 Moutinho C, Esteller M. MicroRNAs and epigenetics [J]. *Adv Cancer Res*, 2017, 135:189-220.
- 43 Aavik E, Lumivuori H, Leppänen O, et al. Global dna methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a mirna cluster [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(16):993-1000.
- 44 Qin J, Xu J, Li C, et al. GW28-e0554 Study on the relations between the variation of miRNA-184 before and after treatment of acute myocardial infarction and prognosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(16):16.
- 45 Matsumoto S, Sakata Y, Suna S, et al. Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2013, 113(3):322-326.
- 46 Capobianco E, Fornes D, Roberti SL, et al. Supplementation with polyunsaturated fatty acids in pregnant rats with mild diabetes normalizes placental PPAR γ and mTOR signaling in female offspring developing gestational diabetes [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 53:39-47.
- 47 Lee TW, Bai KJ, Lee TI, et al. Ppars modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1):5.
- 48 Wittig JG, Billmeier M, Lozano-Velasco E, et al. Cardiac injections of AntagomiRs as a novel tool for knockdown of miRNAs during heart development [J]. *Dev Biol*, 2018, 445(2):163-169.
- 49 Keren Z, Tal TW, Yoav B, et al. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery [J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39:1565-1571.

(2019-12-12 收稿 2022-01-01 修回)

(上接第 64 页)

- 6 高想杰, 任丽华. rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的疗效分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(6):520-522.
- 7 侯婷婷. 急性胰腺炎患者血浆硫化氢、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数及病情严重程度的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):374-377.
- 8 Wang X, Dang A, Lv N, et al. Inflammation is associated with platelet coagulation function rather than enzymatic coagulation function in patients with takayasu arteritis [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(4):589-592.
- 9 梁春阳, 张强, 王斌, 等. 血栓弹力图和常规凝血试验在缺血性卒中凝血功能监测中的关联研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(8):790-795.
- 10 石铸, 符小丽, 夏佩珊, 等. 血栓弹力图与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(1):26-30.

(2020-03-12 收稿 2021-11-07 修回)