

表观遗传调控在心肌缺血作用机制中的研究进展

孙洋洋, 郝春华, 陈芙蓉, 王维亭*, 汤立达*

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

摘要: 随着现代生活方式的转变, 缺血性心脏病已成为全球心血管疾病患者的主流死亡因素。迅速恢复血流灌注是治疗心肌缺血的重要途径, 然而血流再灌注会诱发心肌梗死, 甚至会引起无法逆转的心肌细胞死亡, 因此寻找新的途径治疗心肌缺血迫在眉睫。DNA 甲基化、组蛋白乙酰化与非编码 RNA 等表观遗传调控是后基因时代的重点研究对象, 越来越多的证据表明表观遗传学调控直接影响心脏的发育, 参与多种缺血性心脏病的发生与发展过程, 对心肌缺血的诊断和治疗具有重要意义。对近年来 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化与非编码 RNA 在心肌缺血中的作用机制做一综述。

关键词: 心肌缺血; 作用机制; 表观遗传修饰

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)12-3807-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.064

Research progress on epigenetic regulation in mechanism of myocardial ischemia

SUN Yang-yang, HAO Chun-hua, CHEN Fu-rong, WANG Wei-ting, TANG Li-da

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Safety Evaluation Co. Ltd, Tianjin 300301, China

Abstract: With the change of modern life style, ischemic heart disease has become the leading cause of death in patients with cardiovascular disease worldwide. A rapid restoration of blood flow is the most effective treatment of myocardial ischemia. However, reperfusion of blood causes much more additional myocardial damage, even irreversible cardiac cell death. Thus, finding new strategies to conquer myocardial ischemia is an urgent clinical need. Epigenetic regulation including DNA methylation, histone acetylation, and non-coding RNA are key research objects in the post-gene era. More and more evidences show that epigenetic regulation directly affects the development of the heart, involves in the occurrence and development of various ischemic heart diseases, and it is significant for the diagnosis and treatment of myocardial ischemia. The mechanism of DNA methylation, histone acetylation, and non-coding RNA in myocardial ischemia in recent years are reviewed in this paper.

Key word: myocardial ischemia; mechanism; epigenetic regulation

我国是缺血性心脏病的患病大国, 2015 年我国缺血性心脏病死亡人数达 146 万, 死亡率为 0.114 8%^[1], 全球范围内的缺血性心脏病死亡率也在不断增长, 根据预测, 2020 年全球缺血性心脏病死亡人数较 1990 年增长 74%^[2]。心肌缺血是指心脏血流灌注减少, 导致心肌供氧不足, 心肌细胞能量代谢异常, 部分心肌梗死。血流再灌注治疗是心肌缺血的重要治疗手段, 然而缺血再灌注会导致心肌细胞坏死, 诱发更严重心肌梗死, 阻碍心肌缺血的治疗, 因此在治疗心肌缺血的道路上克服这一障碍尤为重要。

表观遗传学调控是指在基因序列不发生改变的

前提下, 基因表达发生可遗传的变化, 近年来研究较为火热的是 DNA 甲基化, 组蛋白乙酰化和非编码 RNA。表观遗传学与心脏疾病关系紧密, 从基因表型的角度研究疾病的进展与机制是近年来的研究热点。DNA 甲基化是通过甲基转移酶的催化使基因碱基序列中的胞嘧啶被甲基化修饰, 一般来说甲基化修饰会关闭基因的启动子区, 使基因不能表达, 并且这种抑制是可遗传的^[3]。在心肌缺血及再灌注损伤过程中, 大量基因的甲基化水平发生变化, 导致基因的表达异常, 加剧心肌损伤, DNA 甲基化抑制剂能有效改善心肌缺血再灌注损伤。组蛋白乙酰

收稿日期: 2019-10-26

作者简介: 孙洋洋, 研究实习生, 主要从事心脑血管药物新药评价研究。E-mail: sunyangyang@tjpr.com

*通信作者 王维亭, 研究员, 研究方向为心脑血管药理学。E-mail: 23006858@163.com

汤立达, 研究员, 主要从事新药药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。E-mail: tangld@tjpr.com

化是一种特殊的蛋白修饰^[4]，主要发生在 H3 与 H4 的氨基酸残基上，包括乙酰化和去乙酰化两方面^[5]。组蛋白是染色体的骨架和 DNA 的载体。组蛋白乙酰化修饰影响染色体的空间结构，改变基因的表达量及表达方式，组蛋白乙酰化的调控同样能在基因水平上改善缺血及再灌注引起的损伤。非编码 RNA 包括长链非编码 (lncRNA) RNA 与短链非编码 RNA，在早期非编码 RNA 被认为是“无用的小分子”，而近几十年的研究发现，lncRNA 与 miRNA 参与调控生物体内的多种生命进程，在氧化应激、钙超载、细胞凋亡与坏死和线粒体损伤等多个重要的心肌缺血再灌注机制中起到重要的作用^[6]。本文将对 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和非编码 RNA 与心肌缺血再灌注的相关机制进行阐述。

1 DNA 甲基化

1.1 DNA 甲基化与心肌缺血

DNA 甲基化主要发生在富含 CpG 的 DNA 启动子区域，受 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 的调控。DNA 甲基化通常分为两种形式，一种是从头甲基化，即未被甲基化修饰的 DNA 双链被修饰，另一种是保留甲基化，即将两条 DNA 单链其中一条已经被甲基化修饰，对未被甲基化的一条进行修饰。在哺乳动物中，甲基化修饰主要发生在 CpG 二核苷酸中胞嘧啶上第 5 位碳原子上，甲基转移酶不具有靶向识别基因的特异性，但染色体结构及组蛋白修饰的变化能调节甲基转移酶对 DNA 的接近性，从而减少 DNA 甲基化^[7]。DNA 甲基化是哺乳动物体内最基本的基因修饰形式，在多种心脏病，DNA 甲基化水平都发生明显变化。DNA 甲基化与心肌缺血是双向调控，在心肌缺血过程中，DNA 甲基化水平变化显著，血清及心脏中全基因组甲基化水平明显升高，同样在心脏组织中 DNA 甲基化水平异常会加重心肌缺血^[8]。

1.1.1 全基因组甲基化 全基因组甲基化水平是指某一组织血液中存在的所有基因所能检测出的甲基化修饰水平。Kumar 等^[9]通过检测冠心病病人外周血淋巴细胞中全基因组甲基化水平发现，与正常人相比冠心病患者的全基因组甲基化水平升高，在鼠、兔等动物心肌缺血模型中，血液细胞中全基因组甲基化水平也明显高于对照动物，近几年的研究认为全基因组甲基化水平可作为心血管疾病的发病标志。

1.1.2 特定基因甲基化 特定基因甲基化在心肌缺血过程中同样发挥着重要作用，在冠心病病人血样

中 TIMP1、ABCA1 和 ACAT1 的甲基化水平高出正常人 50% 以上，这 3 个基因与动脉粥样硬化，心肌梗死等疾病密切相关^[10]。二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2 (DDAH2) 能够显著降解不对称二甲基精氨酸，在冠心病人体内 DDAH2 启动子区的甲基化水平升高，DDAH2 表达减少，导致血液中不对称二甲基精氨酸水平升高，明显加重缺血后的心脏损伤^[11]。至今为止，已发现有超过 170 个与心肌缺血损伤和冠心病相关的基因，在疾病过程中，甲基化水平发生明显变化^[12]。

1.2 DNA 甲基化抑制剂

孕期长时间暴露在尼古丁环境中，会大大增加新生儿对心肌缺血敏感性，Ke 等^[13]研究显示尼古丁会加重大鼠心肌缺血性左室损伤，并且与 DNA 甲基化的升高密切相关，同时尼古丁通过影响胎鼠的发育过程，导致新生大鼠缺血性损伤后心功能恢复困难。DNA 甲基化抑制剂 5-Aza 能显著逆转尼古丁引起的心肌缺血损伤，改善大鼠左室功能增加冠状动脉血流量，对心肌缺血起到治疗作用，并降低胎鼠患心肌缺血的概率^[14]，5-Aza 属于核苷类甲基化抑制剂，这类 DNMT 抑制剂一般具有毒性，但其功能稳定作用机制明确，临床应用较为广泛。除核苷类甲基化抑制剂外，甲基化抑制剂还包括非核苷类的氨基苯甲酸类、茶多酚类和胍类，以及反义寡核苷酸类抑制剂。地西他滨和阿扎胞苷这两种核苷类甲基化抑制剂已被批准用于临床上联合治疗急性骨髓性白血病白血病，但核苷类药物对 DNMT 的选择不具有特异性，且通常伴有强烈的副作用和骨髓毒性。通过化学结构的筛选及设计得到的喹诺酮衍生物 SGI-1027 属于非核苷类，对 DNMT 具有明显的选择性，且不具有毒性，受到了广泛的关注^[15]，越来越多人工优化设计得到的甲基化抑制剂的出现，有望解决天然甲基化抑制剂的劣势。在临床上，还没有甲基化抑制剂应用于心脏疾病治疗的研究，但基于甲基化抑制剂的研究前景，实现在心肌缺血中的应用值得期待。

2 组蛋白乙酰化

2.1 组蛋白乙酰化与心肌缺血

组蛋白精氨酸残基上的乙酰化修饰能中和残基上的正电荷，抑制组蛋白与 DNA 的正负电荷相互作用，从而破坏了组蛋白与 DNA 的结合，导致染色质结构疏松，使染色体更易招募基因表达抑制剂或激活剂，引起基因表达混乱。组蛋白乙酰化的催

化酶分为两种：组蛋白乙酰化转移酶（HATs）和组蛋白去乙酰化酶（HDACs）。HATs 主要包括 MYST 家族、GANT 家族、核激素偶联激动剂以及 TAF1 家族。HDACs 主要分为 4 类：I 类 HDACs 由 HDAC 1、HDAC 2、HDAC 3 和 HDAC 8 组成；II 类 HDACs 分为两个子类 IIa HDACs 和 IIb HDACs，IIa 类主要包括 HDAC 4、HDAC 5、HDAC 7 和 HDAC 9，IIb 类是 HDAC 6 和 HDAC 10；III 类 HDACs 是 SIRT 家族，主要是 SIRT1-7；IV 类 HDACs 是 HDAC 11。组蛋白去乙酰化酶抑制剂（HDACi）能够有效降低组蛋白的去乙酰化水平，主要可分为 4 类：短链脂肪酸类如丙戊酸、异羟肟酸类如曲古抑菌素 A、苯甲酰胺类如恩替诺特、环肽类如缩酚酸肽^[16]。组蛋白乙酰化修饰后会改变染色体的结构，使得转录因子以及修饰激活因子更容易接近 DNA，影响 DNA 的转录与表达^[17]。组蛋白乙酰化对于血栓持续堵塞冠脉溶栓有着重要作用，降低组蛋白乙酰化能显著促进血栓溶解，改善由于心肌梗死引起的局部心脏组织坏死。

2.2 组蛋白去乙酰化酶

多数的组蛋白去乙酰化酶会加重心肌缺血损伤，但 III 类 HDACs SIRT 家族中的 SIRT 1、SIRT 3、SIRT 5 和 SIRT 6 对心脏具有明显的保护作用^[18]。敲除小鼠心脏中的 SIRT 1 都会使小鼠丧失心肌内源性保护，加重心肌缺血损伤引发，SIRT 1 过表达小鼠在缺血再灌注损伤或是急性心梗后，梗死面积减小。SIRT 1 主要是通过抑制细胞凋亡和氧化应激改善心肌功能，SIRT 1 能有效减少促凋亡因子 Bax、caspase-3 的表达，促进 MSD、Bcl-xL 等改善氧化应激损伤。SIRT 3 是线粒体 NAD⁺ 依赖性赖氨酸去乙酰化酶，在 Langendorff 小鼠心脏再灌注模型中，敲除心肌细胞中的 SIRT3 导致小鼠心脏在缺血损伤后，心功恢复困难，梗死面积增大^[19]。SIRT 3 的缺失一般是由于线粒体异常引起的，构建线粒体特异性敲除 SIRT 3 小鼠发现，诱导性的细胞肿胀加重，线粒体膜通透性增强，ROS 产物增多，Ca²⁺ 超载严重，心脏完全丧失心功恢复能力。在心肌缺血再灌注损伤模型中，SIRT 5 的表达下调时心肌梗死加重，SIRT 5 能够减轻缺血损伤导致的线粒体呼吸链紊乱、心肌细胞损伤，但具体机制仍需要进一步研究^[20]。

2.3 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

广泛的研究认为 HDACs 能够促进心肌缺血的

进程，加重损伤，抑制 HDACs 的作用能有效改善心肌缺血损伤。曲古抑菌素 A（TSA）是异羟肟酸类组蛋白去乙酰化酶抑制剂，主要抑制 I 类、II 类 HDACs，在大鼠缺血 30 min 再灌注 24 h 模型中，给与 TSA 能显著减小心脏梗死面积，增强血清中 LDH、CK 和 AST 活性，降低 MDA 水平，促进 SOD 的活性，有效改善缺血再灌注后损伤^[21]。TSA 处理 Langendorff 离体缺血 30 min 再灌注 30 min 小鼠心脏模型的研究发现，通过 TSA 抑制 HDACs 后能有效升高 MKK3 的乙酰化与磷酸化水平，进一步刺激 Akt-1 通路从而保护心脏功能，预防心室重构^[22]。恩替诺特（MS-275）比 TSA 选择性及敏感性更高一些，MS-275 只对 I 类 HDACs 具有抑制作用，给与冠状动脉结扎大鼠 MS-275 后，大鼠左室功能明显恢复，血清辅酶活性增强，血流动力学得到明显改善^[23]。以上两种 HDACi 都具有毒性，丁基甲基二乙基磷酸酯（AN-7）是一种低毒性 HDACi，心肌缺血患者经 AN-7 治疗后，与对照患者对比血红素氧合酶的水平明显升高，同时 AN-7 可促进啮齿类动物心肌细胞中血红素氧合酶的表达，血红素氧合酶重要的心肌缺血损伤保护分子，能有效抑制炎症和细胞凋亡^[24]。

组蛋白乙酰化在心脏疾病中的具体作用机制仍需进一步探索和揭示。多数组蛋白去乙酰化药物的研发仍面对着许多问题，即便如此，大量化合物对组蛋白乙酰化酶抑制能力的证实及噻唑类衍生物降低组蛋白乙酰化特异性的发现，显示了组蛋白乙酰化在心肌缺血治疗中的潜力。

3 非编码 RNA

生物体内只有 1%~2% RNA 能被编码翻译为蛋白，其余大部分的 RNA 都不能被编码，非编码 RNA 能与生物体内所有大分子物质产生相互作用，其中包括 DNA、RNA 和蛋白质^[25]。过去几十年的研究证实非编码 RNA 在生物功能中扮演了重要的角色，非编码 RNA 能够调节基因的转录，影响翻译过程，参与信号通路，充当转运子等^[26]。近几十年的研究揭示了非编码 RNA 参与心脏疾病的发生与发展。

3.1 微小 RNA

微小 RNA（microRNA，miRNA）是一类 22nt 左右的内源性小分子 RNA，其作用机制是与靶 mRNA 的 3'端结合，影响 mRNA 的稳定性和翻译过程^[27]。miRNA 参与了生物体内细胞分化，细胞凋

亡, 能量代谢, 血管生成等多种生理过程^[28]。研究显示在心肌缺血过程中 miRNA 参与细胞凋亡, 能量代谢, 氧化应激, 钙超载和细胞自噬等损伤机制^[29]。

miRNA-22 在心肌缺血再灌注模型中表达明显下调, Lu 等^[30]研究发现 Ad-miRNA-22 大鼠在缺血再灌注损伤后, 与对照模型相比, 梗死面积减小, 心脏左室功能增强, 冠状动脉血流量升高。进一步研究发现, miRNA-22 通过结合 CBP (CREB 结合蛋白) 抑制 P53、Bax 等凋亡蛋白的表达, 抑制细胞凋亡, 改善心脏功能^[31]。在心肌缺血损伤过程中, 线粒体功能障碍是导致细胞能量代谢紊乱的元凶, Chen 等^[32]构建缺血再灌注模型发现, miRNA-15a/b 的表达明显上调, 给与 miRNA-15a/b 抑制剂后能显著改善小鼠缺血后左室心脏功能, 细胞水平研究发现 miRNA-15a/b 通过结合血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2), 影响细胞凋亡, 抑制凋亡因子的表达, 促进心肌细胞功能恢复, miRNA-15a/b 还可以通过调节细胞能量代谢抑制心肌缺血损伤^[33-34]。miRNA-145 上调可明显抑制由二氧化氢引起的 ROS 升高, 改善氧化应激损伤, 恢复心肌功能^[35], 在心脏缺血损伤后, 心肌细胞的氧化应激过程较为复杂, 抗氧化治疗抑制是研究的热点, 过表达或沉默 miRNA 实现抗氧化作用可能是心肌细胞功能恢复的临床新希望。miRNA-145 同样参与了缺血损伤后的钙超载过程, miRNA-214 能通过抑制 CaMK II 通路, 减轻线粒体与细胞内的钙超载, 保护心肌细胞, 改善左室功能^[36]。生理上细胞自噬有助于机体清除损伤细胞, 维持机体健康, 但在缺血损伤过程中, 细胞自噬水平增加, 过度自噬导致细胞死亡, 加重心脏损伤。miRNA-221 通过抑制 DDIT4/mTORC1 和 Tp53inp1/p62 通路, 抑制自噬体的形成及酶降解功能, 从而减少细胞自噬, 对缺血后损伤起到保护作用^[37]。近十年来, miRNA 在心脏疾病中的作用机制研究已经较为成熟, 但更为高效特异的 miRNA 抑制剂及模拟物治疗方案仍有待探究, miRNA 调节的广泛性导致其在临床应用上的缺陷较为明显。

3.2 长链非编码 RNA

lncRNA 是一类长度大于 200nt 的功能性 RNA, 与 miRNA 相似, lncRNA 能与大分子物质相互结合^[38]。研究显示 lncRNA 与 miRNA 也具有相互作用, lncRNA 可以通过影响 miRNA 实现对细胞功能的调控^[39]。

Chen 等^[40]对缺氧复氧处理后 H9C2 心肌细胞进行基因芯片检测, 结果显示有 797 个 lncRNA 的表达出现明显差异, 其中 309 个表达上调, 488 个表达下调。缺血再灌注损伤后的心脏组织基因芯片分析结果显示, 在缺血心脏组织中有 151 个基因的表达出现差异^[41], 这说明在缺血损伤过程中 lncRNA 可能起到重要的作用。Lnc-AK123483 能够通过调节 caspase-3、PARP 等靶向基因促进细胞凋亡, 加重心肌缺血损伤^[42]; lncRNA-Neat1 通过上调叉头转录因子 1 (Foxo1) mRNA 促进心肌细胞自噬, 加重心肌缺血再灌注损伤^[43]。以上两个 lncRNA 都是直接作用下游靶点基因, 影响缺血损伤, lncRNA 也可以作用于 miRNA 对心肌缺血损伤产生调节作用。lncRNA H19-mir103/107-FADD-RIPK1/3 轴是参与调节细胞坏死, 加重心肌缺血的经典通路, 自 2012 年以来, 越来越多的 lncRNA-miRNA 调节轴被发现。Lnc Neat-mir-495-3p 能够激活 MAPK6, 加重缺血再灌注后的氧化应激损伤^[44]; 抑制 lncRNA TUG1 能够上调靶 microRNA miR-142-3p 从而促进高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 和 Ras 相关 C3 肉毒菌毒素底物 1 (Rac1) 的生成, 抑制细胞坏死与自噬, 改善心肌功能^[45]。在实验研究中应用 lncRNA 模拟物抑制剂治疗心肌缺血再灌注损伤, 然而在临床上还无法实现 lncRNA 模拟物的应用。

4 结语

DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和非编码 RNA 是心肌缺血损伤的新型标记物, 对心肌缺血损伤的诊断与治疗具有重要的意义。越来越多的表观遗传药物走向了临床, 在肿瘤、白血病等疾病中起到重要作用, 但由于这类药物的毒性和低靶向性, 在心脏疾病中的应用仍然需要不断探索。

参考文献

- [1] 张干深, 宇传华, 罗丽莎, 等. 1990—2015 年中国缺血性心脏病疾病负担趋势分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(10): 915-21.
- [2] 张蔚湜. 我国 20 世纪 90 年代缺血性心脏病死亡国际比较和趋势预测 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2005, 13(4): 151-154.
- [3] Köhler F, Rodríguez-Paredes M. DNA Methylation in epidermal differentiation, aging, and cancer [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 134(9): 392-413.
- [4] Rose NR, Klose RJ. Understanding the relationship between DNA methylation and histone lysine methylation

- [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(12): 1362-1372.
- [5] Uckelmann M, Sixma T K. Histone ubiquitination in the DNA damage response [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2017, 56(12): 92-101.
- [6] 李光, 邢小燕, 张美双, 等. 基于表观遗传学调控的中医药防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *药理学学报*, 2016, 51(7): 1047-1053.
- [7] Grunert M, Dorn C, Cui H, et al. Comparative DNA methylation and gene expression analysis identifies novel genes for structural congenital heart diseases [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(1): 464-477.
- [8] Duan L, Hu J, Xiong X, et al. The role of DNA methylation in coronary artery disease [J]. *Gene*, 2018, 64(6): 91-97.
- [9] Kumar Varun, Sharma P, Bairagya H R, et al. Inhibition of human 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by peptides leading to cholesterol homeostasis through SREBP2 pathway in HepG2 cells [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(6): 604-615.
- [10] Ma S C, Zhang H P, Kong F Q, et al. Integration of gene expression and DNA methylation profiles provides a molecular subtype for risk assessment in atherosclerosis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4791-4799.
- [11] Niu P P, Cao Y, Gong T, et al. Hypermethylation of DDAH2 promoter contributes to the dysfunction of endothelial progenitor cells in coronary artery disease patients [J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1): 70-76.
- [12] Li D, Yan J, Yuan Y, et al. Genome-wide DNA methylome alterations in acute coronary syndrome [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 220-232.
- [13] Ke J, Dong N, Wang L, et al. Role of DNA methylation in perinatal nicotine-induced development of heart ischemia-sensitive phenotype in rat offspring [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76865-76880.
- [14] Hou J, Lü A L, Liu B W, et al. Combination of BMP-2 and 5-AZA is advantageous in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells differentiation into cardiomyocytes [J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(12): 1291-1299.
- [15] 江芮, 吕柯舜, 潘学峰, 等. 表观遗传药物研发的现状与挑战 [J]. *生物技术通报*, 2019, 35(8): 213-225.
- [16] 周易, 蒋学俊, 易欣. 组蛋白乙酰化修饰及其对缺血-再灌注损伤的影响研究进展 [J]. *广西医学*, 2018, 40(14): 1599-1602.
- [17] Larsson P, Bergh N, Lu E, et al. Histone deacetylase inhibitors stimulate tissue-type plasminogen activator production in vascular endothelial cells [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35(2): 185-192.
- [18] Kızıltunç E, Kösem A, Özkan C, et al. Serum sirtuin 1, 3 and 6 levels in acute myocardial infarction patients [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 113(1): 33-39.
- [19] Parodi-Rullán R M, Chapa-Dubocq X, Rullán P J, et al. High sensitivity of SIRT3 deficient hearts to ischemia-reperfusion is associated with mitochondrial abnormalities [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(4): 275-293.
- [20] Liu L, Wang Q, Zhao B, et al. Exogenous nicotinamide adenine dinucleotide administration alleviates ischemia/reperfusion-induced oxidative injury in isolated rat hearts via Sirt5-SDH-succinate pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 8(7): 1705-1720.
- [21] Li Z, Liu Y, Dai X, et al. TSA protects H9c2 cells against thapsigargin-induced apoptosis related to endoplasmic reticulum stress-mediated mitochondrial injury [J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(4): 595-600.
- [22] Yu L, Lu M, Wang P, et al. Trichostatin A ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(3): 190-196.
- [23] Zhao T C, Du J, Zhuang S, et al. HDAC inhibition elicits myocardial protective effect through modulation of MKK3/Akt-1 [J]. *PloS One*, 2013, 8(6): e654-e674.
- [24] Herr D J, Baarine M, Aune S E, et al. HDAC1 localizes to the mitochondria of cardiac myocytes and contributes to early cardiac reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114(1): 309-319.
- [25] Kessler-Icekson G, Hochhauser E, Sinai T, et al. A histone deacetylase inhibitory prodrug - butyroyloxymethyl diethyl phosphate - protects the heart and cardiomyocytes against ischemia injury [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(5): 592-599.
- [26] Svennerholm K, Haney M, Biber B, et al. Histone deacetylase inhibition enhances tissue plasminogen activator release capacity in atherosclerotic man [J]. *PLoS One*, 2015;10(3): e0121-196.
- [27] 宗月香. 非编码 RNA 与染色体变化 [J]. *科技信息*, 2012(14): 102-103.
- [28] Peters M M C, Sampaio-Pinto V, da Costa Martins P A. Non-coding RNAs in endothelial cell signalling and hypoxia during cardiac regeneration [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 44(1): 17-26.
- [29] Mohr A M, Mott J L. Overview of microRNA biology [J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1): 3-11.
- [30] Lu T X, Rothenberg M E. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [31] Turkieh A, Charrier H, Dubois-Deruy E, et al. Noncoding RNAs in cardiac autophagy following myocardial infarction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 22(6): 8438-8650.
- [32] Chen Z, Li C, Lin K, et al. MicroRNAs in acute

- myocardial infarction: evident value as novel biomarkers? [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(2): 140-147.
- [33] Yang J, Chen L, Yang J, *et al.* MicroRNA-22 targeting CBP protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-apoptosis in rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(1): 555-561.
- [34] Chen Z, Qi Y, Gao C. Cardiac myocyte-protective effect of microRNA-22 during ischemia and reperfusion through disrupting the caveolin-3/eNOS signaling [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4614-4626.
- [35] Hullinger T G, Montgomery R L, Seto A G, *et al.* Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 71-81.
- [36] Tu Y, Qiu Y, Liu L, *et al.* miR-15a/15b cluster modulates survival of mesenchymal stem cells to improve its therapeutic efficacy of myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(1): e010-157.
- [37] Yang Y, Ding S, Xu G, *et al.* MicroRNA-15a inhibition protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiomyocytes by targeting mothers against decapentaplegic homolog 7 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3699-3705.
- [38] Yan L, Guo N, Cao Y, *et al.* miRNA145 inhibits myocardial infarction-induced apoptosis through autophagy via Akt3/mTOR signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1537-1547.
- [39] Aurora A B, Mahmoud A I, Luo X, *et al.* MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2)(+) overload and cell death [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1222-1232.
- [40] Chen Q, Zhou Y, Richards A M, *et al.* Up-regulation of miRNA-221 inhibits hypoxia/reoxygenation-induced autophagy through the DDIT4/mTORC1 and Tp53inp1/p62 pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1): 168-174.
- [41] 隗思媛, 孟 畅, 李淑艳. 长链非编码 RNA 的功能与疾病治疗的潜力 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(2): 129-136.
- [42] Paraskevopoulou M D, Hatzigeorgiou A G. Analyzing miRNA-LncRNA interactions [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1402: 271-286.
- [43] Huang Z, Ye B, Wang Z, *et al.* Inhibition of lncRNA-HRIM increases cell viability by regulating autophagy levels during hypoxia/reoxygenation in myocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1341-1351.
- [44] Huang J, Zhou N, Watabe K, *et al.* Long non-coding RNA UCA1 promotes breast tumor growth by suppression of p27 (Kip1) [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(1): e1008.
- [45] Wang S M, Li G Q, Xian H B, *et al.* LncRNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4898-4907.