

MicroRNAs 在心血管自噬中的调节作用*

曾召林 陈姣姣 王 佐**

(南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化湖南省重点实验室, 衡阳 421001)

摘要 自噬作为一种进化上高度保守的细胞降解途径, 其调节异常与心血管疾病的发生、发展密切相关。研究显示, 在心血管系统中, 基础水平自噬对维持心肌正常收缩和传导至关重要, 而在缺血/再灌注损伤和心力衰竭等心血管病理状态下, 自噬水平明显增强。细胞自噬是一种多基因参与的复杂过程, 近年来越来越多的证据表明, microRNAs(miRNAs)在心血管系统发育、正常生理功能维持以及不同心血管疾病(cardiovascular disease, CVDs)自噬中具有重要调节作用。本文通过对 miRNAs 与 CVDs 自噬调节方面的进展进行归纳, 针对 miRNAs 对 CVDs 自噬的潜在机制进行总结, 望为心血管疾病的诊断和治疗提供新的方向。

关键词 自噬, microRNA, 动脉粥样硬化, 心血管疾病
学科分类号 R54

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0098

细胞内物质主要通过两种途径进行降解, 即泛素蛋白酶体系统和自噬。细胞自噬是真核生物细胞内普遍存在的一种自稳机制, 通过双膜自噬体将胞质内含物递送至溶酶体降解过量或有缺陷的细胞器及长寿蛋白。根据其生理功能和递送形式的不同可将自噬大致分为三类: 分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy)、微自噬(microautophagy)和大自噬(macroautophagy), 通常所指的自噬是指“大自噬”。大多数组织中的自噬发生在基础水平, 并有助于细胞质成分的更新, 在生物体的发育、分化和组织重塑中发挥作用。病理情况下自噬被高度诱导, 其水平可增加 10 倍以上, 并且自噬过程受到自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)的严格调控^[1](表 S1)。

在人类, 大约 90% 的基因组 DNA 被转录成 RNA, 但只有 2% 被翻译成蛋白质^[2]。非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA)是一类非编码蛋白质的 RNA, 根据其功能的不同大致可分为以下两组: 管家 ncRNAs 和调控 ncRNAs。前者通常稳定表达, 对细胞存活至关重要, 包括转运 RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)、核小 RNA(small nuclear RNA, snRNA)、

核仁小 RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)、向导 RNA(guide RNA, gRNA)和端粒酶 RNA(telomerase RNA)。后者主要包括 PIWI 相互作用 RNA(piwi-interacting RNA, piRNA)、小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)、微小 RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)。就目前所知, miRNAs 是 CVDs 相关自噬的主要参与者, 也是本文所要讨论的主要内容。miRNA 是内源性的小 ncRNA, 它们的产生是通过多步连续过程进行的(图 1)。成熟的 miRNA 长约 22 个核苷酸, 通过与靶基因信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的 3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合, 在转录后水平调控靶基因的表达, 在绝大多数情况下 miRNA 抑制靶基因的表达, 但少数情况下 miRNA 也可以增加靶基因的蛋白质表达水平。miRNAs 参与许多

* 国家自然科学基金(81070221)和湖南省高校科技创新研究团队和湖南省重点学科建设项目(15C1201)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0734-8281279, E-mail: smt121101@163.com

收稿日期: 2018-04-02, 接受日期: 2018-07-26

生物事件, 如细胞增殖、分化和死亡. 在哺乳动物中, miRNAs 参与胚胎的早期成熟、干细胞分化和凋亡^[3]. 迄今为止人类已经发现了超过 2 000 种 miRNA, 并且数量仍在增长, 其中许多 miRNAs

参与自噬途径. 在这篇综述中, 我们简要总结 miRNAs 在心血管系统发育、生理功能维持及其在 CVDs 自噬中的调节作用, 以期为 miRNAs- 自噬 - CVDs 相关研究者提供背景知识的梗概.

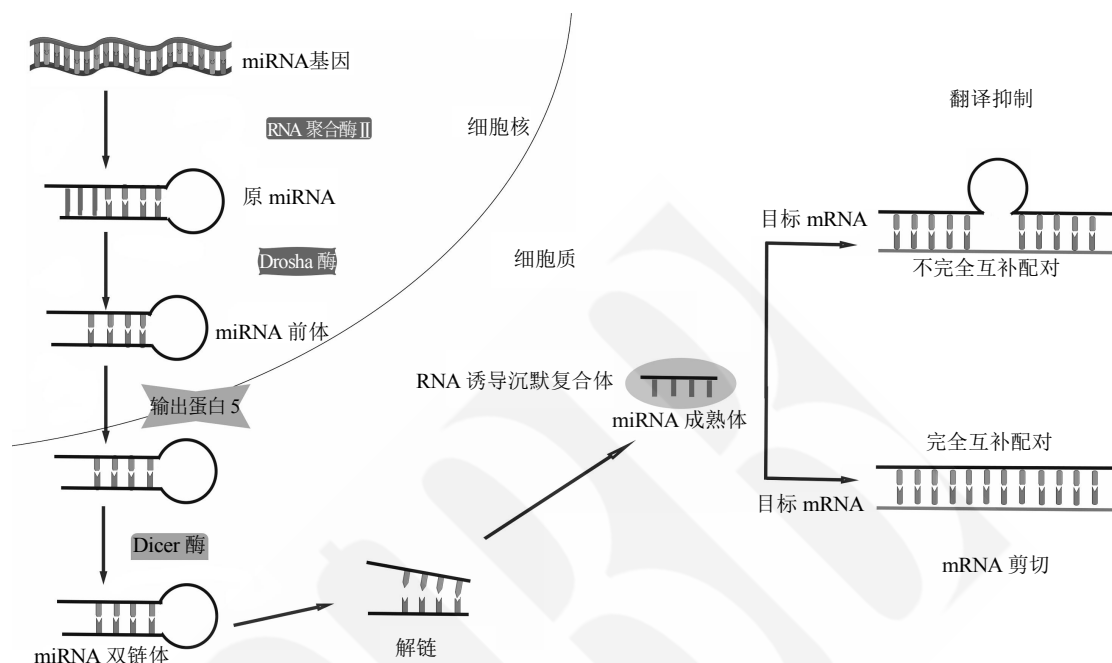


Fig. 1 Schematic of miRNA biogenesis and their functions

图1 miRNA 生成及功能示意图

在细胞核中, miRNA 基因由 RNA 聚合酶 II (pol II) 转录以产生初级转录物 (pri-miRNA). 随后, RNase III Drosha-DGCR8 复合物切割 pri-miRNA 形成 60~70 个核苷酸的前体 miRNA (pre-miRNA). 然后转运蛋白输出蛋白 5 (Exportin 5) 通过识别 pre-miRNA 3' 端的二核苷酸突出端与 pre-miRNA 结合, 并依赖 Ran-GTP 将 pre-miRNA 运送至细胞质. 细胞质 Dicer 酶将 pre-miRNA 切割加工成大约 22 个核苷酸 (nt) 的 miRNA 双链体 (duplex), 其中成熟 miRNA 来自 pre-miRNA 的一个臂, 而 pre-miRNA 的另一个臂产生与 miRNA 相同长度的片段 miRNA*. 随后在 RNA 解旋酶的作用下 miRNA 双链体解开, miRNA 参与形成 RNA 诱导沉默复合物 (RISC), 而 miRNA* 被降解. miRNA 通过碱基对相互作用指导复合物识别靶分子的 3' 非翻译区 (3' untranslated regions, 3' UTRs), 对靶 mRNAs 进行翻译抑制 (miRNA 与靶 mRNA 的 3' UTR 不完全互补), 或降解靶 mRNAs (miRNA 与靶 mRNA 的 3' UTR 完全互补).

1 自噬和 miRNAs 在心血管系统发育和生理功能维持中的作用

细胞基础水平自噬对心肌细胞发育、分化、收缩和信号传导十分重要. 选择性敲除模型动物中的自噬基因是研究自噬在维持正常心脏功能中作用的常用研究方法^[4]. 目前的研究发现在众多的 ATGs 中, ATG13 对于心脏发育最为重要. 由 ULK1 (或 ULK2)、FIP200、Atg13 和 Atg101 组成的 ULK1 复合物在形成自噬体的起始步骤中起重要作用. Takeshi 等^[5]发现小鼠胚胎 Atg13 的缺陷将导致发育迟缓和心肌生长缺陷. 在另一项研究中, Zhang

等^[6]报道了成纤维生长因子受体底物 2 α (fibroblast growth factor receptor substrate 2 α , FRS2 α) 介导的信号途径可以抑制心肌细胞成熟和心肌间质细胞分化, 抑制 FRS2 α 将上调自噬, 促进心肌分化. 此外, 在斑马鱼中敲除重要的自噬基因 (包括 atg5、atg7 和 Beclin 1) 可导致心脏循环障碍、房室结构和瓣膜发育异常, 并可检测到关键转录因子 (包括 foxn4、tbx5 和 tbx2) 表达缺陷. 与这些结果相似, Atg5 缺陷小鼠表现出 Tbx2 (转录抑制因子 Tbx2 是 T-box 基因家族重要成员之一, 其编码产物作为转录抑制因子可调控胚胎发育) 表达和瓣膜发育异常, 以及房室分隔缺陷^[7].

ATG7 和 ATG5 对心肌细胞正常功能维持具有重要作用, 当用 Atg7-RNAi 腺病毒干扰 Atg7 的表达时, 新生小鼠心肌细胞中活细胞数量显著减少, 而抑制 Atg5 表达几乎导致自噬的完全抑制, 并伴随过度的细胞器积聚和心肌肥大. 在成年小鼠心脏中, 特异性敲除 Atg5 将导致心力衰竭(heart failure, HF), 并引起相关的泛素化蛋白质积累和线粒体损伤^[8]. 这些研究结果提示自噬在脊椎动物心脏发育和维持正常生理功能中具有重要调节作用.

microRNAs 对心血管系统的发育和正常生理功能维持也至关重要. 例如, miR-222 通过直接靶向 P27、HIPK-1/2 和 CITED-4 促进心肌细胞增殖、分化和存活^[9]. miR-199 可通过靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) mRNA 的 3'-UTR 抑制 PGC-1 α 的表达, 抑制 miR-199 可导致生理性心肌肥大^[10]. 除了参与维持心肌细胞的正常生理功能之外, miRNAs 还广

泛参与血管生成和衰老, 与年轻内皮细胞 (endothelial cells, EC) 相比, 衰老 EC 中 miR-125a-5p 表达显著增加, 在年轻的 EC 中 miR-125a-5p 的过表达抑制血管生成和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 而通过使用 miR-125a-5p 抑制剂 (inhibitor) 抑制衰老 EC 中 miR-125a-5p 的表达可恢复血管生成功能并上调 VEGF^[11]. 此外, 在我们以前的研究中发现 miR-125b-5p 可以通过靶向抑制 Ets1 下调 apo(a) 的表达, apo(a) 是脂蛋白 (a) (lipoprotein (a), Lp(a)) 的核心组分, 是心血管疾病的独立危险因素, 提示 miR-125b-5p 可能具有心血管保护作用^[12].

2 miRNAs 在心血管疾病自噬中的调节作用

通过影响自噬相关基因及其调节因子的表达, miRNAs 几乎参与了自噬调节的整个过程 (图 2).

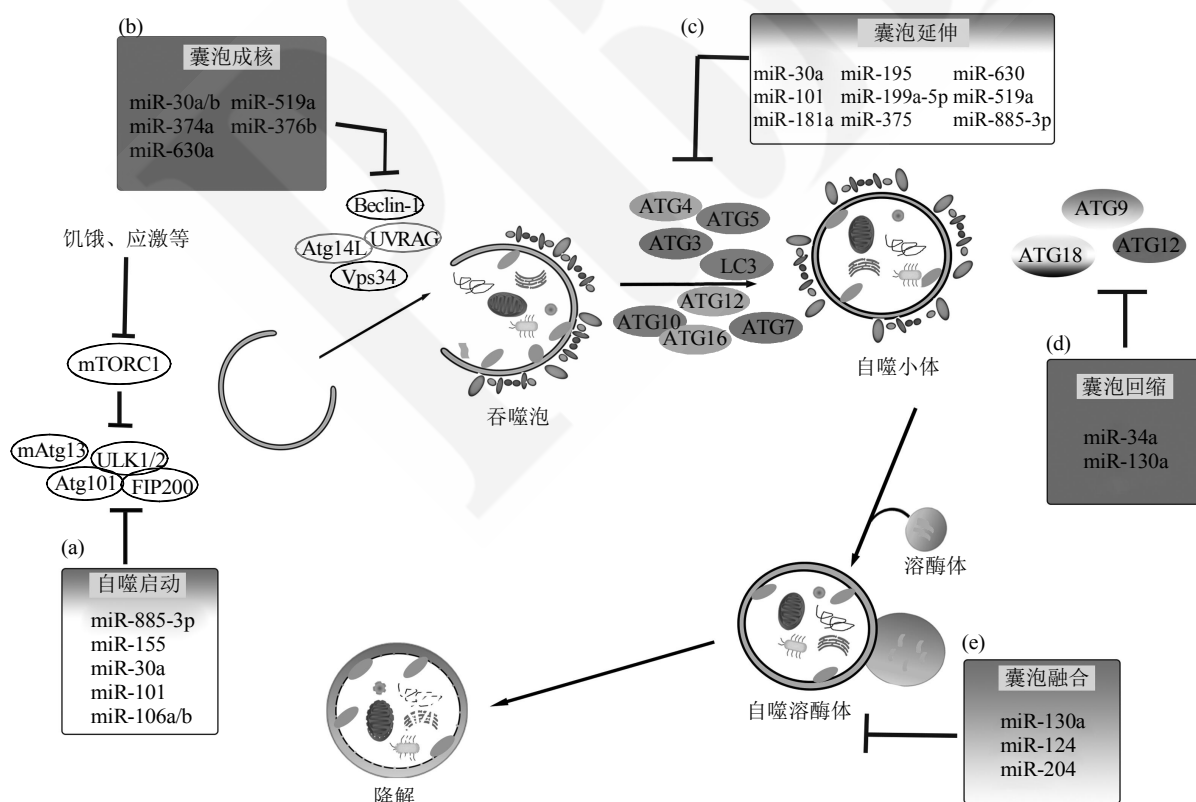


Fig. 2 Role of microRNAs in different phase of autophagy

图 2 microRNAs 在自噬不同阶段的作用

(a) 自噬诱导激活阶段: ULK 复合物参与自噬激活, miR-30a 和 miR-106b 调节 ULK1, miR-885-3p 调节 ULK2, miR-155 调节 mTOR. (b) 囊泡成核阶段: Beclin-1 在自噬囊泡成核阶段起关键作用, Beclin-1 被 miR-30a/b、miR-376b 和 miR-519a 靶向抑制, 从而抑制自噬, miR-630 和 miR-374a 调节 UVRAG. (c) 囊泡延伸阶段: miR-519a 靶标包括 Atg16 和 Atg10, miR-375 调节 Atg7, miR-630 通过靶向 Atg12 调节自噬, miR-30a、miR-181a 调节 Atg12-Atg5, miR-204 靶向自噬标记蛋白 LC3, miR-101 调节 Atg4, miR-199a-5p 通过靶向 ATG7 调节自噬. (d) 囊泡回缩阶段: miR-130a 干扰 ATG9-Atg2-Atg18 复合物形成, 抑制自噬体双层膜结构的闭合, miR-34a 通过靶向 Atg9 调节自噬流. (e) 囊泡融合阶段: miR-124 调节 Beclin1, miR-204 调节 LC3, miR-130a 调节 Atg2.

例如, miR-325 和 miR-216a 通过调节 Beclin1 上调自噬, 促进 CVDs 的发展^[13-14]. 相反, miR-214-3p 可以通过调节 ATG5 抑制自噬, 同样促进 CVDs 的发生^[15]. 而 miR-34a 通过抑制 ATG9 的表达抑制自噬, 进而阻碍 CVDs 进展^[16]. 简而言之, miRNAs 可通过影响不同的 ATG 或其他相关靶点影响 CVDs 的发生发展(表 S2).

2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是导致冠心病和卒中的主要危险因素. 概括而言, 动脉粥样硬化可被认为是由修饰的脂蛋白、单核细胞衍生的巨噬细胞、T 细胞和 EC 之间的相互作用引起的慢性炎症性疾病. 内皮损伤和自噬异常促进 As 的发生和发展^[17]. 血管内皮受到有害刺激后 EC 自噬增强以保护细胞免受损伤. 自噬异常可引发 EC 凋亡, 导致内皮完整性丧失, 局部脂质沉积, 动脉粥样硬化和斑块不稳定, 甚至引发急性冠状动脉闭塞和猝死^[18].

miR-155 是一种多功能 miRNA, 在各种生理和病理条件下起着调节作用. 在氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)处理的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中 miR-155 表达显著增加, 抑制 miR-155 可抑制自噬活性. miR-155 可以通过增强 LC3 和降低 p62 mRNA 水平增强 ox-LDL 诱导的 HUVEC 自噬^[19]. 此外, miR-155 可通过靶向 FAS 相关的死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)抑制 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞凋亡, 抑制 As 斑块的形成^[20].

miR-129-5p 是一种肿瘤抑制 miRNA^[21]. 高脂饮食诱导 miR-129-5p 表达增加可以下调 Beclin1 抑制 EC 自噬, 加剧 As^[22]. 在人类不稳定斑块中 miR-216a 表达相对较高^[23]. miR-216a 通过下调 Beclin1 和 ATG5 抑制 ox-LDL 诱导的自噬, 增加 HUVECs 中 ox-LDL 积累和单核细胞黏附, 促进 As 的形成和发展^[14]. miR-214 在调节心肌细胞肥大和 HF 方面至关重要, 并与冠状动脉疾病相关^[24-25]. miR-214-3p 可通过直接靶向 ATG5 的 3'-UTR 抑制 HEK293 细胞自噬. 这种下调自噬的作用可能在 As 的形成和发展中起作用^[15]. 另外有研究报道 Ox-LDL 以时间和剂量依赖性方式下调人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAECs)中 miR-21 的水平. 过表达 miR-21 可以增强 ox-LDL 诱导的 HAECs 自噬, 抑制 As. 但 miR-21 不改变

溶酶体数量, 而是提高 HAECs 的溶酶体功能^[26].

2.2 心肌梗死与缺血再灌注损伤

自噬可能在维持急性心肌缺血期间能量产生和心肌活力方面起关键作用^[27]. 包括溶栓和介入治疗(支架植入术(percutaneous coronary intervention, PCI)和冠脉搭桥手术(coronary artery bypass grafting, CABG))在内的再灌注治疗通过及时恢复冠状动脉血流可使急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者受益, 然而, 随后的缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤增加了 HF、心肌顿抑、心律失常、心肌微血管功能障碍和死亡的风险, 明显减少了部分患者从再灌注治疗中的获益程度. 因此, 预防和减轻 I/R 损伤有望改善 AMI 患者的预后^[28]. 再灌注后心肌细胞过度自噬可能是导致心肌重塑和功能障碍的关键因素^[29-30]. Jian 等^[31]最先在心肌细胞(cardiomyocytes, CM)中将 miR-204 鉴定为缺氧/复氧损伤过程的自噬调节分子. 随后许多 miRNAs 在 MI 或 I/R 损伤中调节自噬的作用被发现.

miRNA-221 通过 DDIT4/mTORC1 和 Tp53inp1/p62 途径显著抑制 I/R 诱导的自噬体形成, 加剧 I/R 损伤^[32]. 遗憾的是作者没有进行相关的体内实验. miR-497 可靶向凋亡抑制基因 Bcl-2 和自噬基因微管相关蛋白 1 轻链 3B(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3B)下调 Bcl-2 和 Bcl-w 表达, 抑制肿瘤发生促进缺血性神经元死亡^[33-34]. 此外, 研究发现 miR-497 在心肌细胞中高表达, 沉默 miR-497 将改善心肌细胞的缺氧/复氧损伤, 并减少小鼠 MI 面积^[35].

AMI 患者血浆中 miR-30a 水平显著升高^[36]. 缺氧通过增加 Beclin1、Atg12 和 LC3 II/LC3I 比率诱导心肌细胞自噬, 而抑制 miR-30a 将下调上述基因的表达, 减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤^[37]. 因此, miR-30a 可能成为治疗缺血性心脏病的潜在靶标之一. miR-539 通过靶向 MEK 的 3'-UTR 抑制 MEK 的表达, 抑制细胞增殖并促进凋亡. 在大鼠实验中, 研究者发现 miR-539 可通过上调 ATG5 促进 H9C2 细胞(研究心肌病变的常用细胞系, 来源于大鼠)自噬, 抑制 MI^[38].

编码自噬系统中唯一 E1 酶的 ATG7 在膜延伸中起关键作用. 该基因是自噬的重要标记分子, 并具有调节细胞存活和死亡的能力^[39]. 作为自噬促进基因, ATG7 参与许多疾病, 包括癌症、神经系统疾病和心血管疾病. ATG7 是 miR-188-3p 的靶基

因, 过表达 miR-188-3p 可以抑制 ATG7 表达. 病理条件下, 如 I / R 显著增加自噬促进因子 (autophagy promoting factor, APF) 表达水平. 该过程抑制 miR-188-3p 活性, 增加 ATG-7 表达促进自噬, 参与调节 MI 和 HF^[40-42].

miR-22 是一种心肌细胞自噬抑制因子, 其在我心肌细胞中高表达, 并在 MI 和心肌重构中发挥重要作用^[43]. 收缩性心力衰竭患者血浆中 miR-22 的水平与早期死亡率高度相关. 此外, 它在小鼠和人心肌的老化过程中表达增加. 抑制 miR-22 表达可以改善 MI 后的心脏功能, 并抑制老年小鼠的心肌重构^[44]. 但另一项研究报告了相反的实验结果. Li 等^[45]发现 miR-22 通过直接靶向 p38 α 促进自噬并抑制细胞凋亡, 保护心肌免受饥饿诱导的心肌损伤.

miR-122 被认为是一种肿瘤抑制 miRNA, 同时 miR-122 还可作为临床观察 AMI 的生物标志物^[46]. 在缺氧条件下, H9C2 心肌细胞中 miR-122 的表达增加. 敲低 miR-122 增加缺氧诱导的 H9C2 心肌细胞活性和自噬, 然而确切的机制尚不清楚^[47]. 转录因子 E2F1 是细胞周期进程、DNA 损伤应答、代谢、癌症发展和凋亡的中心参与者^[48]. 在心肌 I/R 损伤中, E2F1 表达增加^[49]. miR-325 表达在缺氧 / 复氧和 I/R 时上调, Long 等^[13]发现 E2F1 可以上调 miR-325, 其通过靶向抑制带有 caspase 富集结构域的凋亡抑制因子 (apoptosis repressor with caspase recruitment domain, ARC) 促进自噬并加剧 MI 和 HF. ARC 是在心肌和骨骼肌中高表达的抗凋亡因子, ARC 与 Beclin1 结合后可抑制自噬^[50].

has-miR-99a 由 21 号染色体编码, 靶标包括涉及心血管病理学的各种分子, 如 mTOR 和成纤维细胞生长因子受体 3^[51-52]. miR-99a 通过 mTOR/P70/S6K 信号途径促进自噬并抑制细胞凋亡. 过表达 miR-99a 可以改善 MI 小鼠的心脏功能, 并增加 MI 后小鼠的存活率^[53]. Shao 等^[54]发现 miR-34a 可通过直接靶向肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), 抑制 I/R 损伤后 TNF α 的表达, 抑制心肌细胞自噬, 减轻 I/R 损伤.

远程缺血预处理 (remote ischemic preconditioning, rIPC) 指使用血压袖带或止血带诱导肢体短暂缺血和再灌注. 最近几项研究表明, rIPC 可以改善心脏手术 (包括择期和急诊冠状动脉手术) 以及卒中患者的远期预后. rIPC 可以增加 I/R 损伤小鼠心肌细胞中 miR-144 水平, miR-144 通过下调磷酸化 mTOR 和总 mTOR 水平, 增强自噬并抑制 I/R, 这

可能涉及 rIPC 对心肌细胞的保护机制^[55].

在人类和大鼠 MI 模型的梗塞心肌组织中 miR-223 的表达增加. MiR-223 通过与多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1) mRNA 的 3'-UTR 结合, 抑制 PARP 蛋白表达, 阻止缺氧诱导的细胞损伤, 过表达 miR-223 或沉默 PARP-1 可正向调控 Akt / mTOR 通路, 抑制缺氧诱导的细胞凋亡和通过 Akt / mTOR 途径的过度自噬, 保护缺血 / 缺氧状态下的心肌细胞^[56].

干细胞治疗是近年来广为研究和十分具有前景的治疗手段, 干细胞通过诱导分化为心肌细胞, 促进血管生成, 促进内源性心脏干细胞增殖, 并分泌细胞因子、趋化因子和生长因子以激活内源性修复反应来修复受损的心脏、抑制细胞凋亡和纤维化、抑制心室重建并改善心肌梗死后心脏的短 / 长期功能. 最近 Ma 等^[57]发现沉默 miR-143 促进 H₂O₂ 诱导的 c-kit⁺ 心脏祖细胞 (cardiac progenitor cells, CPCs) 自噬, 并且作者证实 ATG7 是 miR-143 的靶基因. 在 MI 模型小鼠体内, 给予 miR-143 抑制剂, 可以增加 c-kit⁺ CPCs 的数量, 改善心脏功能.

2.3 心肌肥厚

心肌肥厚引起的心功能受损严重影响患者的生活质量, 但其分子机制仍不明确^[16]. 除肥厚型心肌病外, 心室肥厚的最常见原因是长期不受控制的收缩期高血压和心脏瓣膜狭窄. 在细胞水平上, 心肌肥大通常表现为心肌细胞数量增加、体积增大伴随细胞骨架重构. 在分子水平上, 心肌肥大可上调胎儿型基因的表达^[58]. 生理上, 心肌肥大是对压力超负荷的初始适应性反应. 然而, 持续的压力超负荷常引起 HF, 甚至猝死, 导致患者预后不良^[59].

血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是导致高血压和心肌肥大的重要因素, Ang II 可通过诱导心肌细胞发生过度自噬介导心肌肥大的发生和发展. 有研究发现 Ang II 可以下调 miR-30, 增加 Beclin1 的表达, 诱导心肌细胞发生过度自噬并最终导致心肌肥大的发生^[60]. miR-30 可以与 Beclin1 mRNA 的 3'-UTR 结合, 抑制 Beclin1 表达, Beclin1 是酵母 Atg6 的哺乳动物同系物, 是第一个被发现的哺乳动物自噬相关蛋白质^[61].

ATG9A 是参与调节自噬体形成的唯一跨膜蛋白质. ATG9A 在高尔基体、内涵体和所谓的“ATG9A 储库”及细胞质中含有 ATG9A 的囊泡之间的循环为自噬体形成提供了物质来源^[62]. Huang 等^[16]报道, miR-34a 可以结合 ATG9A mRNA 的

3'-UTR, 抑制 Ang II 处理的心肌细胞中 ATG9A 的表达和自噬活性, 这种作用可抑制心肌肥厚的发生和发展。

miR-199a 主要在心肌细胞中表达, 并与心肌肥大相关^[63]。miR-199a 在饥饿诱导的心肌细胞自噬期间表达降低, 过表达 miR-199a 可以通过靶向热休克蛋白 5(heat shock 70 kDa protein 5, Hspa5) 抑制心肌细胞自噬^[64]。HSPA5 也称为 GRP78, 是一种内质网应激相关蛋白质, 它通过阻断蛋白质-蛋白质聚集, 在细胞保护中发挥重要作用^[65], 并参与细胞自噬^[66]。

调节心肌肥大的主要途径, 涉及抑制促肥大钙调神经磷酸酶/NFAT 信号传导途径中的抗肥大 FoxO 转录因子, FoxO 可诱导心肌细胞自噬和凋亡^[67]。miR-212 和 miR-132 直接靶向 FoxO3, 过度表达这些 miRNAs 会导致促肥大钙调神经磷酸酶/NFAT 信号的激活, 最终引起自噬受损, 导致病理性心肌肥大、HF 和死亡, 给予 miR-132 antagomir (即 miR-132 抑制剂, 转染细胞时使用 inhibitor, 处理动物时使用 antagomir) 可以抑制小鼠心肌肥大和 HF 的发生和发展, 这为病理性心肌肥大和 HF 提供了一种可能的潜在干预靶标^[68]。

2.4 心肌病

心肌病是一组异质性心肌疾病, 由不同病因引起(遗传因素多见), 病变可局限于心脏本身(原发性心肌病), 也可全身系统性疾病伴心脏受累(继发性心肌病), 但由于心血管疾病(如心脏瓣膜病和高血压病所导致的心肌病变)继发的心肌病理性改变不属于心肌病范畴。

Takotsubo 心肌病(takotsubo cardiomyopathy, TCM)是 1990 年 Sato^[69]首次描述的一种急性心脏综合征。其特征为短暂可逆的严重左心室功能障碍、局部室壁运动异常、心脏过度收缩, 但心尖部收缩障碍。其临床表现, 心电图检查结果和心肌酶检测结果通常与急性冠状动脉综合征相似, 但与冠状动脉闭塞无关。这种疾病通常发生在中、老年妇女, 在情绪改变或压力过大后^[70]。在心肌细胞中肾上腺素诱导 ERK 磷酸化依赖性 β -连环蛋白核转位, 导致 miR-371-5p 表达增加, 尽管大多数情况下 miRNA 与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 结合后抑制蛋白质的表达, 但也有报道 miRNA 增加靶基因蛋白质表达的情况, 正如这项研究中所揭示的那样, 研究者发现 miR-371a-5p 与 Bcl2 相关抗凋亡基因 3 (BCL2-associated athanogene 3, BAG3)mRNA 的

3'-UTR 结合后 BAG3 的蛋白质表达增加, BAG3 是与热休克蛋白 70 的 ATPase 结构域相互作用的辅助伴侣 BAG 家族成员, 在心肌细胞中高表达, 参与分子伴侣介导的自噬。在小鼠中 BAG 的缺失将导致致死性的心肌病。TCM 患者常伴随 BAG3 3'-UTR 中的 g2252c 突变, 这导致 miR-371a-5p 不能与 BAG3 的 3'-UTR 结合, 当受到肾上腺素刺激时 BAG3 便不再增加, 这可能是 TCM 发病机制之一^[71]。

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种常见的单基因遗传性疾病, 在一般人群中发病率约为 0.2%^[72]。HCM 的特征在于不明原因的心肌肥大、心肌细胞排列紊乱和间质纤维化, 并且是导致心脏性猝死和 HF 的重要原因^[73]。miR-451 在 HCM 中明显下调, 其通过直接与结节性硬化症基因 1 (tuberous sclerosis complex 1, TSC1)的 3'-UTR 结合抑制自噬(TSC1 是 mTORC1 上游的负性调节因子)。提示 TSC1 可能是 miR-451 调节 HCM 自噬的潜在靶点^[74]。

糖尿病性心肌病是糖尿病的常见并发症之一, 心肌肥大和收缩功能障碍是其主要特征。Feng 等^[75]报道, 在糖尿病小鼠和体外高葡萄糖诱导的肥大心肌细胞中, miR-133a 表达减少。高表达 miR-133a 抑制心肌肥大, 其可能的机制是 miR-133a 靶向人丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Sgk1 (human serine/threonine-protein kinase, SGK1)和胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R), 抑制其表达。同样, 在另一项研究中, Nandi 等^[76]发现相对于健康心肌细胞, miR-133a 在糖尿病 HF 患者的心肌细胞中表达减少。miR-133a 可以通过靶向 Beclin1 和 LC3B 抑制糖尿病 HF 患者心肌细胞自噬。此外, 糖尿病 HF 患者中的 mTOR 活性明显低于健康人。这一发现意味着 mTOR 抑制可能是糖尿病性心肌病中自噬诱导的主要机制。

2.5 心力衰竭

HF 是心脏病末期综合征, 如心肌梗死、心脏瓣膜病、高血压性心脏病和肥厚型心肌病皆可导致 HF 的发生。HF 严重影响患者的生活质量和预后, 寻找有效控制 HF 的策略显得尤为重要。以上阐述了 miRNAs 在原发心血管疾病自噬中的调节作用, 通过干预这些 miRNAs 可能部分逆转或延缓 CVDs 的进程, 避免或减轻 HF。

除了心脏疾病本身所致的 HF 外, 心脏毒性药

物所致的 HF 也较为常见。多柔比星(又名阿霉素)是一种蒽环类化合物, 广泛用于治疗人类肿瘤性疾病, 如急性白血病、卵巢癌和恶性淋巴瘤。然而, 阿霉素具有明显的心脏毒性, 严重影响心脏功能, 最终导致充血性心力衰竭。因此, 限制了阿霉素的临床应用, 并且对使用该药的癌症患者生活质量构成巨大挑战。作为内源性多效羧肽酶的血管紧张素转化酶 2(angiotension converting enzyme 2, ACE2)可代谢多种血管活性肽底物, 包括 Ang II、Des-Arg9 和 Apelin-13。一些临床和动物实验结果显示了 ACE2 对心脏功能的保护作用。外源性给予 rhACE2(重组人 ACE2)可以改善心室功能, 减少 Ang II 介导的心肌肥厚和纤维化^[77-78]。miR-30 家族包括 miR-30a、b、c、d、e 五个成员, 他们在人心中表达并参与心肌细胞的病理生理过程^[79]。ACE2 可以上调 miR-30(a、c 和 e)的表达, miR-30e 直接与 Beclin1 mRNA 的 3'-UTR 结合, 抑制自噬基因 Beclin1 的表达, 并改变 LC3- II / I 比率, 抑制阿霉素对心脏的副作用, 并改善左心室射血功能^[80]。因此, ACE2 可作为改善阿霉素心脏副作用的潜在靶标。

miR-222 最先在 HUVECs 中发现, 其参与心血管系统中的许多病理生理过程。过表达 miR-222 可诱导小鼠发生 HF。这种效应可能是由 miR-222

调控 p27, 激活 mTOR 信号通路并抑制自噬所引起的^[81]。这项研究显示了自噬对心脏正常功能维持的重要性, 并提示靶向调控 miR-222 表达可能成为 HF 治疗的新策略。

近年来糖尿病的发病率呈上升趋势, 糖尿病性心脏病导致的 HF 占有心力衰竭病例的约 30%^[82]。HF 患者中, miR-133a 的表达显著降低, 自噬和 ATGs(包括 Beclin1、LC3B 和 ATG)上调, 加剧心肌肥大。这种趋势在糖尿病性心衰患者中更为明显^[28]。总之, 自噬广泛参与 HF 的发生发展, 并且许多自噬过程受 miRNAs 调控。

3 总结与展望

由于缺乏有效的治疗靶标, CVDs 在全球的发病率和死亡率逐年升高。近年来, 自噬与 ncRNAs 的研究发展迅速, ncRNAs 用于 CVDs 诊断和治疗的潜力得到大量研究的支持。本文针对最近几年 miRNAs 在心血管系统发育、正常生理功能维持及 CVDs 自噬过程中的调控作用进行总结, 发现 miRNAs 可以通过调节自噬影响多种 CVDs 的进展(图 3), 表明与自噬相关的 miRNAs 可能是 CVDs 治疗的潜在靶标。因此, 通过检测和 / 或干预自噬相关 miRNAs, 并针对这些 miRNAs 进行药物的研发及检测可能是未来预防及治疗 CVDs 的重要方向。

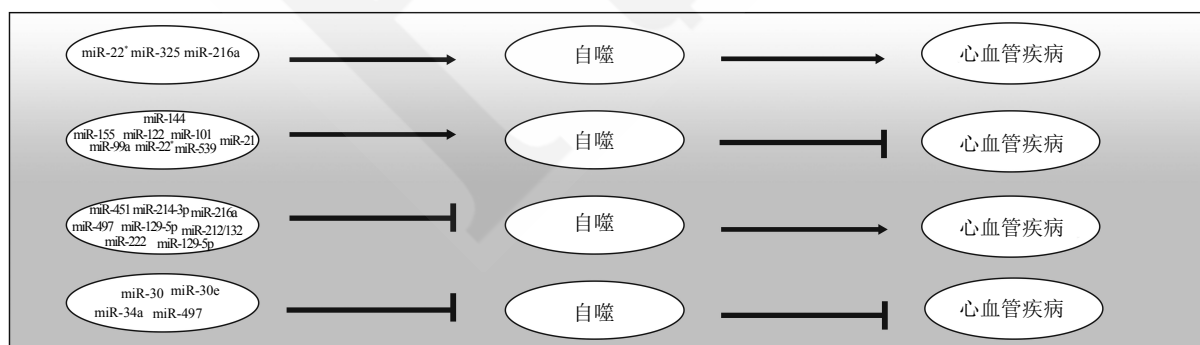


Fig. 3 Different forms of functional cross-regulation between miRNAs and autophagy in CVDs

图 3 miRNAs 在 CVDs 自噬调控中的不同形式

MicroRNAs、自噬和 CVDs 之间的详细关系请参考表 S2。

附件 表 S1 和表 S2 见本文网络版附录(<http://www.pibb.ac.cn>).

参 考 文 献

[1] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in

autophagosome formation. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2011, 27(1): 107-132

[2] Djebali S, Davis C A, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. Nature, 2012, 489(7414): 101-108

[3] Zeng Z L, Lin X L, Tan L L, et al. MicroRNAs: important regulators of induced pluripotent stem cell generation and

- differentiation. *Stem Cell Reviews*, 2018, **14**(1): 71–81
- [4] Mialet-Perez J, Vindis C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system. *Essays in Biochemistry*, 2017, **61**(6): 721–732
- [5] Kaizuka T, Mizushima N. Atg13 is essential for autophagy and cardiac development in mice. *Molecular and Cellular Biology*, 2016, **36**(4): 585–595
- [6] Zhang J, Liu J, Huang Y, *et al.* FRS2alpha-mediated FGF signals suppress premature differentiation of cardiac stem cells through regulating autophagy activity. *Circ Res*, 2012, **110**(4): e29–39
- [7] Lee E, Koo Y, Ng A, *et al.* Autophagy is essential for cardiac morphogenesis during vertebrate development. *Autophagy*, 2014, **10**(4): 572–587
- [8] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, *et al.* The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*, 2007, **13**(5): 619–624
- [9] Ding S, Huang H, Xu Y, *et al.* MiR-222 in Cardiovascular diseases: physiology and pathology. *BioMed Research International*, 2017, **2017**(1): 1–6
- [10] Li Z, Liu L, Hou N, *et al.* miR-199-sponge transgenic mice develop physiological cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research*, 2016, **110**(2): 258–267
- [11] Lee S, Choi E, Cha M J, *et al.* Impact of miRNAs on cardiovascular aging. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 2015, **12**(5): 569–574
- [12] Zeng J F, Zeng Z L, Zhang K, *et al.* miR-23b-3p and miR-125b-5p downregulate apo(a) expression by targeting Ets1 in HepG2 cells. *Cell Biol Int*, 2018, **42**(3): 313–323
- [13] Long B, Ding S L, Liu F, *et al.* Autophagic program is regulated by miR-325. *Cell Death Differ*, 2014, **21**(6): 967–977
- [14] Menghini R, Casagrande V, Marino A, *et al.* MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy. *Cell Death Dis*, 2014, **5**: e1029
- [15] Wang J, Wang W N, Xu S B, *et al.* MicroRNA-214-3p: a link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Acta Physiologica(Oxford, England)*, 2018, **222**(3): e12973
- [16] Huang J, Sun W, Huang H, *et al.* miR-34a modulates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy by direct inhibition of ATG9A expression and autophagic activity. *Plos One*, 2014, **9**(4): e94382
- [17] Glass C K, Witztum J L. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*, 2001, **104**(4): 503–516
- [18] Peng N, Meng N, Wang S, *et al.* An activator of mTOR inhibits oxLDL-induced autophagy and apoptosis in vascular endothelial cells and restricts atherosclerosis in apolipoprotein E(-)/(-) mice. *Scientific Reports*, 2014, **4**(5519): 1–9
- [19] Zhang Z, Pan X, Yang S, *et al.* miR-155 promotes ox-LDL-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators of Inflammation*, 2017, <http://doi.org/10.1155/2017/9174801>
- [20] Zhu G F, Yang L X, Guo R W, *et al.* miR-155 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of RAW2647 cells. *Mol Cell Biochem*, 2013, **382**(1–2): 253–261
- [21] Brest P, Lassalle S, Hofman V, *et al.* MiR-129-5p is required for histone deacetylase inhibitor-induced cell death in thyroid cancer cells. *Endocrine-Related Cancer*, 2011, **18**(6): 711–719
- [22] Geng Z, Xu F, Zhang Y. MiR-129-5p-mediated Beclin-1 suppression inhibits endothelial cell autophagy in atherosclerosis. *American Journal of Translational Research*, 2016, **8**(4): 1886–1894
- [23] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, *et al.* MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence *via* silent information regulator 1. *Circulation*, 2009, **120**(15): 1524–1532
- [24] Van Rooij E, Sutherland L B, 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): 18255–18260
- [25] Lu H Q, Liang C, He Z Q, *et al.* Circulating miR-214 is associated with the severity of coronary artery disease. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 2013, **10**(1): 34–38
- [26] Tang F, Yang T L, Zhang Z, *et al.* MicroRNA-21 suppresses ox-LDL-induced human aortic endothelial cells injuries in atherosclerosis through enhancement of autophagic flux: involvement in promotion of lysosomal function. *Exp Cell Res*, 2017, **359**(2): 374–383
- [27] Ahn J, Kim J. Nutritional status and cardiac autophagy. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2013, **37**(1): 30–35
- [28] Matsui Y, Takagi H, Qu X, *et al.* Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res*, 2007, **100**(6): 914–922
- [29] Zhang Y, Ren J. Targeting autophagy for the therapeutic application of histone deacetylase inhibitors in ischemia/reperfusion heart injury. *Circulation*, 2014, **129**(10): 1088–1091
- [30] Nemecek M, Alexandru N, Tanko G, *et al.* Role of microRNA in endothelial dysfunction and hypertension. *Current Hypertension Reports*, 2016, **18**(12): 87–108
- [31] Jian X, Xiao-Yan Z, Bin H, *et al.* MiR-204 regulate cardiomyocyte autophagy induced by hypoxia-reoxygenation through LC3- II . *International Journal of Cardiology*, 2011, **148**(1): 110–112
- [32] 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. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, **474**(1): 168–174
- [33] Katare R, Riu F, Mitchell K, *et al.* Transplantation of human pericyte progenitor cells improves the repair of infarcted heart through activation of an angiogenic program involving micro-RNA-132. *Circ Res*, 2011, **109**(8): 894–906
- [34] Shen L, Li J, Xu L, *et al.* miR-497 induces apoptosis of breast cancer cells by targeting Bcl-w. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2012, **3**(3): 475–480
- [35] Li X, Zeng Z, Li Q, *et al.* Inhibition of microRNA-497 ameliorates anoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes by suppressing cell apoptosis and enhancing autophagy. *Oncotarget*, 2015, **6**(22): 18829–18844

- [36] Long G, Wang F, Duan Q, *et al.* Circulating miR-30a, miR-195 and let-7b associated with acute myocardial infarction. *Plos One*, 2012, **7**(12): e50926
- [37] Yang Y, Li Y, Chen X, *et al.* Exosomal transfer of miR-30a between cardiomyocytes regulates autophagy after hypoxia. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 2016, **94**(6): 711–724
- [38] Hui J, Huishan W, Tao L, *et al.* miR-539 as a key negative regulator of the MEK pathway in myocardial infarction. *Herz*, 2017, **42**(8): 781–789
- [39] Pattison J S, Osinska H, Robbins J. Atg7 induces basal autophagy and rescues autophagic deficiency in CryABR120G cardiomyocytes. *Circ Res*, 2011, **109**(2): 151–160
- [40] Ghavami S, Gupta S, Ambrose E, *et al.* Autophagy and heart disease: implications for cardiac ischemia-reperfusion damage. *Current Molecular Medicine*, 2014, **14**(5): 616–629
- [41] Cooney R, Baker J, Brain O, *et al.* NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*, 2010, **16**(1): 90–97
- [42] Bizargity P, Schroppel B. Autophagy: basic principles and relevance to transplant immunity. *American Journal of Transplantation*, 2014, **14**(8): 1731–1739
- [43] Cong B H, Zhu X Y, Ni X. The roles of microRNA-22 in myocardial infarction. *Acta Physiologica Sinica*, 2017, **69**(5): 571–578
- [44] Gupta S K, Foinquinos A, Thum S, *et al.* Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2016, **68**(14): 1557–1571
- [45] Li G, Wang G, Ma L, *et al.* miR-22 regulates starvation-induced autophagy and apoptosis in cardiomyocytes by targeting p38alpha. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, **478**(3): 1165–1172
- [46] D'alessandra Y, Devanna P, Limana F, *et al.* Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2010, **31**(22): 2765–2773
- [47] Zhang Z, Li H, Chen S, *et al.* Knockdown of microRNA-122 protects H9c2 cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis and promotes autophagy. *Medical Science Monitor*, 2017, **23**(1): 4284–4290
- [48] Denechaud P D, Fajas L, Giral A. E2F1, a novel regulator of metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 2017, **8**(311): 1–8
- [49] Angelis E, Zhao P, Zhang R, *et al.* The role of E2F-1 and downstream target genes in mediating ischemia/reperfusion injury *in vivo*. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2011, **51**(6): 919–926
- [50] Nam Y J, Mani K, Ashton A W, *et al.* Inhibition of both the extrinsic and intrinsic death pathways through nonhomotypic death-fold interactions. *Mol Cell*, 2004, **15**(6): 901–912
- [51] Sun D, Lee Y S, Malhotra A, *et al.* miR-99 family of microRNAs suppresses the expression of prostate-specific antigen and prostate cancer cell proliferation. *Cancer Res*, 2011, **71**(4): 1313–1324
- [52] Oneyama C, Ikeda J, Okuzaki D, *et al.* MicroRNA-mediated downregulation of mTOR/FGFR3 controls tumor growth induced by Src-related oncogenic pathways. *Oncogene*, 2011, **30** (32): 3489–3501
- [53] Li Q, Xie J, Li R, *et al.* Overexpression of microRNA-99a attenuates heart remodelling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2014, **18**(5): 919–928
- [54] Shao H, Yang L, Wang L, *et al.* MicroRNA-34a protects myocardial cells against ischemia-reperfusion injury through inhibiting autophagy *via* regulating TNFalpha expression. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie et Biologie Cellulaire*, 2018, **96** (3): 349–354
- [55] Li J, Rohailla S, Gelber N, *et al.* MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Research in Cardiology*, 2014, **109**(5): 423–438
- [56] Liu X, Deng Y, Xu Y, *et al.* MicroRNA-223 protects neonatal rat cardiomyocytes and H9c2 cells from hypoxia-induced apoptosis and excessive autophagy *via* the Akt/mTOR pathway by targeting PARP-1. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2018, **118**(1): 133–146
- [57] Ma W, Ding F, Wang X, *et al.* By targeting Atg7 microRNA-143 mediates oxidative stress-induced autophagy of c-Kit (+) mouse cardiac progenitor cells. *EBioMedicine*, 2018, **32**(1): 182–191
- [58] Ahmad F, Seidman J G, Seidman C E. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2005, **6**(1): 185–216
- [59] Hill J A, Olson E N. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*, 2008, **358**(13): 1370–1380
- [60] Pan W, Zhong Y, Cheng C, *et al.* MiR-30-regulated autophagy mediates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy. *Plos One*, 2013, **8**(1): e53950
- [61] Zhu H, Tannous P, Johnstone J L, *et al.* Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress. *J Clin Invest*, 2007, **117**(7): 1782–1793
- [62] Jin M, Klionsky D J. Transcriptional regulation of ATG9 by the Pho23-Rpd3 complex modulates the frequency of autophagosome formation. *Autophagy*, 2014, **10**(9): 1681–1682
- [63] Song X W, Li Q, Lin L, *et al.* MicroRNAs are dynamically regulated in hypertrophic hearts, and miR-199a is essential for the maintenance of cell size in cardiomyocytes. *J Cell Physiol*, 2010, **225**(2): 437–443
- [64] Chen L, Wang F Y, Zeng Z Y, *et al.* MicroRNA-199a acts as a potential suppressor of cardiomyocyte autophagy through targeting Hspa5. *Oncotarget*, 2017, **8**(38): 63825–63834
- [65] Petrovski G, Das S, Juhasz B, *et al.* Cardioprotection by endoplasmic reticulum stress-induced autophagy. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2011, **14**(11): 2191–2200
- [66] Cerezo M, Rocchi S. New anti-cancer molecules targeting HSPA5/BIP to induce endoplasmic reticulum stress, autophagy and apoptosis. *Autophagy*, 2017, **13**(1): 216–217
- [67] Ronnebaum S M, Patterson C. The FoxO family in cardiac function and dysfunction. *Annual Review of Physiology*, 2010, **72**(1): 81–94
- [68] Ucar A, Gupta S K, Fiedler J, *et al.* The miRNA-212/132 family

- regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nature Communications*, 2012, **3**(1078): 1–11
- [69] Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*, **1990**: 56–64
- [70] Kosuge M, Kimura K. Electrocardiographic findings of takotsubo cardiomyopathy as compared with those of anterior acute myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*, 2014, **47**(5): 684–689
- [71] D'avenia M, Citro R, De Marco M, *et al.* A novel miR-371a-5p-mediated pathway, leading to BAG3 upregulation in cardiomyocytes in response to epinephrine, is lost in Takotsubo cardiomyopathy. *Cell Death Dis*, 2015, **6**: e1948
- [72] Ommen S R. Hypertrophic cardiomyopathy. *Current Problems in Cardiology*, 2011, **36**(11): 409–453
- [73] Santos Mateo J J, Sabater Molina M, Gimeno Blanes J R. Hypertrophic cardiomyopathy. *Medicina Clinica*, 2018, **150**(11): 434–442
- [74] Song L, Su M, Wang S, *et al.* MiR-451 is decreased in hypertrophic cardiomyopathy and regulates autophagy by targeting TSC1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2014, **18**(11): 2266–2274
- [75] Feng B, Chen S, George B, *et al.* miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2010, **26**(1): 40–49
- [76] Nandi S S, Duryee M J, Shahshahan H R, *et al.* Induction of autophagy markers is associated with attenuation of miR-133a in diabetic heart failure patients undergoing mechanical unloading. *American Journal of Translational Research*, 2015, **7**(4): 683–696
- [77] Johnson J A, West J, Maynard K B, *et al.* ACE2 improves right ventricular function in a pressure overload model. *Plos One*, 2011, **6**(6): e20828
- [78] Zhong J, Basu R, Guo D, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*, 2010, **122**(7): 717–728, 718 p following 728
- [79] Chen M, Ma G, Yue Y, *et al.* Downregulation of the miR-30 family microRNAs contributes to endoplasmic reticulum stress in cardiac muscle and vascular smooth muscle cells. *International Journal of Cardiology*, 2014, **173**(1): 65–73
- [80] Lai L, Chen J, Wang N, *et al.* MiRNA-30e mediated cardioprotection of ACE2 in rats with Doxorubicin-induced heart failure through inhibiting cardiomyocytes autophagy. *Life Sciences*, 2017, **169**(1): 69–75
- [81] Su M, Chen Z, Wang C, *et al.* Cardiac-specific overexpression of miR-222 induces heart failure and inhibits autophagy in mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, **39**(4): 1503–1511
- [82] Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association. *Journal of Cardiac Failure*, 2008, **14**(7): 615–625

microRNAs Act as Regulators of Autophagy in Cardiovascular Disease*

ZENG Zhao-Lin, CHEN Jiao-Jiao, WANG Zuo**

(Institute of Cardiovascular Disease, Key Lab for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Autophagy is an evolutionarily conserved cellular degradation program. Abnormalities in autophagy are directly linked to human ailments. In the cardiovascular system, autophagy is essential for maintaining normal contraction and conduction at low basal levels under physiological conditions. Meanwhile, under pathological conditions, such as ischemia/reperfusion injury and heart failure, autophagy is enhanced. Accumulating evidence shows that microRNA plays a crucial role in autophagy in the cardiovascular system, including cardiac development, maintenance of normal physiological functions, and in different cardiovascular diseases (CVDs). In this review, we highlight the recent advances in the understanding of the relationship between microRNAs and the related autophagic regulation in CVDs. It is expected to provide a new direction for the diagnosis and therapy of CVDs.

Key words autophagy, microRNA, atherosclerosis, cardiovascular diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0098

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81070221) and the Innovative Research Team for Science and Technology in Higher Educational Institutions of Hunan Province and the Construct Program of the Key Discipline in Hunan Province (15C1201).

**Corresponding author.

Tel: 86-734-8281279, E-mail: smt121101@163.com

Received: April 2, 2018 Accepted: July 26, 2018

附 录

Table S1 Partial autophagy genes and their functions

表 S1 部分自噬基因及其功能

Autophagy complex	Mammals	Yeast	Function
Class III PI3-kinase complex	VPS34	Vps34	PI kinase
	VPS15	Vps15	Scaffold, Ser/Thr protein kinase
	ATG14L	Atg14	PAS targeting, component of PtdIns3K complex I
	BECN1	Atg6/Vps 30	Regulatory subunit, component of PtdIns3K complex I and II
	NRBF2	Atg38	Activator
ULK1/Atg1 complex	ULK1/2	Atg1	S/T kinase; phosphorylated by M/TORC1; recruitment of Atg proteins to the PAS
	ATG13	Atg13	Regulatory subunit
	ATG101		Regulatory, component of the complex with ATG13 and RB1CC1
	Fip200	Atg17	Scaffold
		Atg29	Ternary complex with Atg17 and Atg31
		Atg31	Ternary complex with Atg17 and Atg29
		Atg11	Scaffold
Atg8 Ubl conjugation system	ATG3	Aut1/atg3	Autophagosome formation mediates LC3; modification and ATG5-ATG12 binding
	ATG4	Aut2/atg4	Autophagosome formation, Assisted LC3 modification
	ATG7	Atg7	Mediates ATG5-ATG12 binding and LC3 modification
	LC3A/B/C, GABARAP, GABARAPL1/2	Atg8	Ubl, conjugated to PE, autophagosome formation /marker
Atg12 Ubl conjugation system	ATG5	Atg5	Autophagosome formation, forms a complex with ATG12
	ATG7	Atg7	E1-like enzyme
	ATG10	Atg10	E2-like enzyme, mediates ATG5-ATG12 binding and LC3 modification
	ATG12	Atg12	forms a complex with ATG5
	ATG16L	Atg16	Connect with ATG5-ATG12 to form multimers
Atg9 and its cycling system	ATG2	Atg2	Interacts with Atg18
	ATG9A/B	Atg9	Transmembrane protein, directs membrane to the phagophore
	WIPI1/2	Atg18	PtdIns3P-binding protein

Table S2 Summary of different microRNAs in CVD-related autophagy*

表 S2 不同 microRNA 在心血管自噬中的作用

MicroRNAs	Models	Targets	Related ATGs	Cell lines	Disease	Reference
MiR-325	Transgenic mice	ARC	Beclin1	CMs	I/R	[13]
MiR-30a	Rats	TNF- α	Beclin 1	NRCMs	MI, MH	[36, 37]
MiR-204	Rats	LC3-II	LC3-II	NRCMs	HR	[31]
MiR-199a	Rats	Hspa5, HIF1a	LC3, P62	NRCMs	IHD	[63]
MiR-99a	Mice	mTOR/P70/S6K	ATG5, ATG12	NMVMs	MI	[51, 52]
MiR-497	Mice	LC3B	LC3B	NRCs	I/R	[34]
MiR-144	Human, mouse	mTOR	mTOR	-	I/R	[55]
MiR-129-5p	ApoE ^{-/-} mice	Beclin1	Beclin1	HAECs	As	[21,22]
MiR-216a	Human	Beclin1	Beclin1, ATG5	HUVECs, HCAECs, HAECs	As	[14]
MiR-214-3p	ApoE ^{-/-} mice	ATG5	ATG5	HUVECs	As	[15]
MiR-21	-	P62, Beclin1	LC3, Beclin1	HAECs	As	[14,25,26]
MiR-221/222	-	PTEN/Akt	LC3II, ATG5, Beclin1	HUVECs, HAoSMCs	As	[32,81]
MiR-30	Rats	Beclin1	Beclin1	NCMs	LVH	[62]
MiR-34a	Rats	ATG9A	ATG9A	CMs	VH	[36,38]
MiR-212/132	Transgenic mouse	FoxO	LC3	H9c2 cells, PCMs	CH	[68]
MiR-30e	Rats	Beclin1	Beclin1	CMs	HF	[80]
MiR-221	Transgenic mouse	P27	LC3-II	CMs	HF	[32]
MiR-451	Human	TSC1	LC3, Beclin 1	NCMs	HCM	[74]
MiR-188-3p	Mouse	ATG7	ATG7	CMs	MI, HF	[40]
MiR-223	Rats	PARP-1	LC3	NRCMs	MI	[56]
MiR-143	Mouse	ATG7	ATG7	c-Kit ⁺ Cardiac Progenitor Cells	MI, HF	[57]
MiR-133a	Human, mice	SGK1, IGF1R, mTOR	Beclin1, mTOR LC3B, ATG3	CMs	DCM	[76]

*The detailed relationship among miRNAs, autophagy, and CVDs is shown in Fig. 3.