

# 微小 RNA 对缺血再灌注损伤心肌线粒体作用的研究进展

耿争光, 谢鹏, 傅小云

(遵义医学院附属医院重症医学科, 贵州省遵义市 563003)

[关键词] 微小 RNA; 心肌缺血再灌注损伤; 心肌线粒体; 线粒体自噬

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤是造成心肌结构损伤、功能障碍的一种病理生理过程, 进一步发展会导致级联的多器官功能障碍。线粒体是一种结构功能复杂且对外界环境反应敏感的细胞器, 其稳态的维持依赖于正常形态、功能及数量的相对稳定状态。线粒体质量与代谢异常和心血管疾病尤其是心肌缺血再灌注损伤的发生密切相关。微小 RNA 是近年来研究较多的在缺血再灌注损伤心肌线粒体保护中具有重要作用的调控因子。本文通过微小 RNA 对心肌缺血再灌注损伤时线粒体形态、功能、线粒体自噬和线粒体 DNA 几个方面的调控机制与相关前沿进展进行综述, 为微小 RNA 参与缺血再灌注心肌线粒体损伤的后续研究提供一定的理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Research progress in the study of myocardial mitochondrial effect on ischemia reperfusion injury by microRNA

GENG Zhengguang, XIE Peng, FU Xiaoyun

(Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[KEY WORDS] microRNA; myocardial ischemia reperfusion injury; myocardial mitochondria; mitophagy

[ABSTRACT] Myocardial ischemia reperfusion injury is a pathophysiological process that causes damage to myocardial structure and dysfunction, and further development leads to multi-organ dysfunction of cascade. Mitochondria is an organelle that is complex in structure and responsive to external environment, and its steady state depends on the relative stability of normal form, function and quantity. Mitochondrial quality and metabolic abnormalities are closely related to the occurrence of cardiovascular diseases, especially myocardial ischemia reperfusion injury. MicroRNAs are the regulatory factors that have important role in myocardial mitochondrial protection during ischemia reperfusion injury in recent years. In this paper, the regulation mechanism of mitochondrial morphology, function, mitochondrial autophagy and mitochondrial DNA by microRNAs were reviewed. It provides a theoretical basis for the follow-up study of microRNA in ischemia reperfusion myocardial mitochondrial injury.

心血管疾病是世界范围内发病率和死亡率的主要原因, 其中缺血性心脏病是导致死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。现如今, 对于心肺脑复苏术、冠状动脉搭桥、冠状动脉血管成形术和溶栓等再灌注手段仍然是治疗心肌缺血性疾病的最有效方法<sup>[2]</sup>, 然而, 这些方法可能会导致心脏功能的进一步恶化, 出现缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)。心肌 IRI 是 ICU 工作者监护治疗中常常面对的棘手问题。参与 IRI 调控的因素很多, 近年来研究证实, 线粒体功能障碍是引起损伤的关键环节<sup>[3]</sup>。线粒体

是一种动态细胞器, 其功能的保持来源于线粒体稳态的维持, 即随着生理环境的改变, 线粒体通过自身调节, 来维持其形态、功能、数量及遗传等方面的平衡, 以保证自身结构和功能, 使其更好地适应多变的环境。

大量研究表明, 微小 RNA (microRNA, miRNA) 广泛参与到心肌 IRI, 并通过调节线粒体功能达到对心肌 IRI 的调控作用<sup>[4-5]</sup>, 为临床上心肌 IRI 的保护提供新的治疗靶点和诊断标志物<sup>[6]</sup>。本文就 miRNA 及其在心肌 IRI 中对线粒体形态、功能、线粒

[收稿日期] 2018-04-11

[修回日期] 2018-05-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560308); 贵州省普通本科高等学校科技拔尖人才支持项目(黔教合 KY[2016]078)

[作者简介] 耿争光, 硕士研究生, 研究方向为心肌线粒体保护, E-mail 为 478507012@qq.com。通信作者傅小云, 博士, 主任医师, 研究方向为心肌线粒体保护, E-mail 为 422318085@qq.com。

体自噬及线粒体 DNA 调控等方面的研究进展进行综述。

## 1 miRNA 概述

miRNA 是一组进化上高度保守的内源性非编码小分子 RNA,在动植物中起着重要的调节作用,成熟的 miRNA 通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(untranslated region,UTR)特异性结合,通过阻止其翻译、脱甲基化帽子或脱腺苷化的方式下调相应蛋白的表达,最终导致多个靶基因沉默<sup>[7]</sup>。从 1993 年 miRNA Lin-4 首次被发现并报道至今,已有数千种 miRNA 被发现,几乎存在于所有的真核生物中。miRNA 属于非编码 RNA(non-coding RNA,ncRNA)的一种,因其绝大多数不编码蛋白质,故以前被认为是“垃圾基因”,如今随着实验和信息技术的发展,miRNA 逐渐成为研究热点。

大量研究证实 miRNA 在心血管系统相关疾病中发挥重要作用,例如心肌 IRI、心肌梗死、心房颤动和心肌肥大<sup>[2,8-10]</sup>。另外,有报道称多种 miRNA 在心脏中呈特异性分布,如 miR-499 除了在骨骼肌中有少量释放外,几乎完全存在于心肌中<sup>[11]</sup>;miR-208 仅在心肌中表达且不受其他器官损伤的干扰<sup>[12]</sup>;Kakimoto 等<sup>[13]</sup>对 miR-208 家族进一步研究证实,miR-208a 在心房中的表达具有较高的特异性,而 miR-208b 则多表达于心室肌中。这为攻克某一特定器官或某器官特定部位的疾病指明了方向。

## 2 miRNA 参与心脏 IRI

心脏 IRI 是指在缺血基础上恢复心脏的血流灌注后,心肌的结构和(或)功能反而恶化,甚至导致不可逆性损伤的现象<sup>[14]</sup>。心脏 IRI 是近年来心血管领域研究的重点,miRNA 也被证明通过改变其表达情况,改变对心肌 IRI 的应答。部分 miRNA 呈负性调控,即表达上调、呈现心肌损害作用,如 miR-1、miR-192-5p 等。在心肌 IRI 时,过表达 miR-1 通过抑制心肌细胞缝隙连接蛋白 43(connexin 43,Cx43)的表达和再分配引起心律失常和心肌梗死面积的增大<sup>[15]</sup>;miR-192-5p 在缺氧/复氧环境下高表达,通过靶向于脂肪酸结合蛋白 3(fatty acid binding protein 3,FABP3)基因增加 H9c2 心肌细胞凋亡数量,并且伴随着凋亡相关基因 Bax/Bcl-2 比值的增高<sup>[16]</sup>;而部分 miRNA 呈正性调控,即表达下调、呈现心肌保护作用,如 miR-499、miR-21、miR-144/451

等。上调 miR-499 通过靶向调节凋亡基因程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4,PDCD4),减少缺血后处理诱导的心肌缺血再灌注的梗死区域,发挥心脏保护作用<sup>[17]</sup>;在异氟烷诱导的心肌 IRI 中,上调 miR-21 通过 Akt/NOS/mPTP 的级联效应减少缺血时心肌梗死面积和 NADH 水平,增强再灌注时心功能的恢复能力<sup>[18]</sup>;miR-144/451 靶向于 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1,Rac-1)基因,减少 ROS 的产生,起到保护心肌的作用<sup>[19]</sup>。

## 3 miRNA 对 IRI 心肌线粒体的调控作用

心脏 IRI 表现为代谢紊乱、功能缺失及心肌结构损伤的变化,其中始动环节是能量代谢障碍,心肌细胞超微结构改变表现为基底膜部分缺失、质膜破坏、线粒体极度肿胀、嵴断裂、溶解等,其发病机制如自由基损伤作用、细胞内钙超载和白细胞大量激活等均与线粒体结构及功能的完整性密切相关<sup>[14]</sup>。大量研究发现 miRNA 通过调节线粒体形态、影响线粒体功能、参与线粒体自噬及调控线粒体 DNA 等方面对心肌 IRI 起到重要的作用。

### 3.1 miRNA 对 IRI 心肌线粒体形态的调控

活细胞中的线粒体是一种处于不断分裂和融合的动态变化的双层膜结构细胞器。线粒体的整体形态是呈动态变化的,它会依据细胞生理状况的不同而产生顺应性改变,在多数情况下线粒体有一个相当规则的从圆球形到圆柱状的形态,在个别情况下,它会显示如杯形、环形或圆盘形等特殊形状,因而可以增加与细胞溶液之间物质交换的可能性。线粒体分裂是一个线粒体分裂成两个或更多的小球状线粒体并在细胞分裂时分配给子细胞的过程,但线粒体融合形成了管状或长形状的线粒体。

多种类型的 miRNA 报道参与到 IRI 心肌线粒体的动态变化中。miR-30 家族(包括 miR-30a、-30b、-30c、-30d 和 -30e)的所有成员均在心脏中大量表达,miR-30b 可降低亲环素 D(cyclophilin D,CypD)的表达,减少 IRI 心肌细胞坏死数量,其中 CypD 是线粒体转化膜孔(mitochondrial permeability transition pore pathway,mPTP)的必需成分之一<sup>[20]</sup>;另外,miR-30 家族还可通过作用于 p53 和 DRP1 来调节线粒体的分裂和细胞凋亡,当予以过氧化氢处理后,miR-30a、miR-30b 和 miR-30d 的表达降低,p53 和 DRP1 含量增加,从而引起线粒体外膜产生碎裂片增多,线粒体分裂增加,而 miR-30c 和 miR-

30e 的含量保持不变<sup>[21]</sup>。miR-181 家族也均参与到心肌 IRI 线粒体的调控中。miR-181 家族包括 miR-181a1、miR-181a2、miR-181b1、miR-181b2、miR-181c、miR-181d 6 个分子,分别占据 3 条独立的染色体上,其中位于 1 号染色体负链的是 miR-181a1 和 miR-181b1,miR-181a2 和 miR-181b2 位于 9 号染色体正链,miR-181c 和 miR-181d 位于 19 号染色体正链。经 IRI 处理后,透射电镜下观察对比野生型小鼠组、miR-181a/b 基因敲除小鼠组和 miR-181c/d 基因敲除小鼠组的单个线粒体形态发现,miR-181c/d 基因敲除小鼠组的线粒体体积明显小于其他两组,而其他两组之间对比无差异,即 miR-181c/d 在维持 IRI 心肌线粒体形态、防止线粒体水肿中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。

### 3.2 miRNA 对 IRI 心肌线粒体功能的调控

线粒体的主要功能就是通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),而参与生物氧化的各种酶类也大多位于 IMM 和线粒体的嵴上,因此也常称线粒体为生物氧化和能量代谢的主要场所。线粒体功能状况的生物标志物有超氧阴离子生成量、ATP 生成量和线粒体膜电位等。Gurha 等<sup>[23]</sup>在对心肌特异性 miR-22 转基因小鼠研究中发现,过表达 miR-22 除了会导致心脏收缩功能紊乱和心衰以外还会出现一系列与能量代谢和线粒体功能相关因子的改变,但未进一步证明心肌细胞过表达 miR-22 与线粒体 ATP 生成减少、线粒体膜电位改变和线粒体功能紊乱的关系,Du 等<sup>[2]</sup>通过心肌 IRI 模型进一步证明,IRI 通过激活 ROS 诱导的 p53/p21 通路上调心肌细胞内 miR-22 的表达,过表达的 miR-22 又可通过靶向于沉默信息调节因子 1(sirtuin type-1,Sirt 1)和过氧化物酶体增殖物激活型受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ,PGC1 $\alpha$ ),降低心肌细胞线粒体内 ATP 的生成量和膜电位水平,增加线粒体中超氧阴离子生成量,加重线粒体氧化损伤。PGC1 $\alpha$  和 Sirt 1 在调控线粒体功能方面均发挥重要作用:PGC1 $\alpha$  通过激活线粒体的生物合成和能量转换等方面而参与线粒体功能的调控<sup>[24]</sup>;Sirt 1 可通过调节相关转录因子(如 p53、FoxO 家族等)及其共调节因子去乙酰化而保障心血管系统免于线粒体氧化应激所造成的相关损伤作用,另外,Sirt 1 还能够作用于 PGC1 $\alpha$  的多个赖氨酸位点上,使其去乙酰化,增加 PGC1 $\alpha$  活性,从而维持线粒体的正常生理功能<sup>[25]</sup>。miR-30a 可直接靶向于 p53 基因,在心肌 IRI 时发挥抗线粒体氧化损伤的作用。三碘甲状腺

原氨酸可通过诱导 miR-30a 上调,减少 p53 表达,增加心肌细胞线粒体 ATP 生成量和细胞色素 C 氧化酶(cytochrome c oxidase,COX)活性,减少线粒体超氧阴离子生成量,减少心肌细胞的凋亡数量,从而起到维持心肌细胞正常功能的作用<sup>[26]</sup>。有学者研究认为在心血管疾病伴糖尿病的患者中,心脏 IRI 的病情会恶化,可能是 miR-200c 与 miR-141 的高表达引起线粒体超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的降低导致 ROS 升高所致<sup>[27]</sup>。

### 3.3 miRNA 对 IRI 心肌线粒体自噬的调控

线粒体在心肌细胞的生长和死亡中均发挥重要作用,健康的线粒体产生 ATP 维持细胞的生长发育,功能失调的线粒体产生过量的 ROS 导致细胞病理性损伤。为了阻止细胞死亡、维持线粒体功能,损伤的线粒体就需要被分解、清除和更新,而线粒体自噬就是防止功能失调的线粒体造成正常细胞损伤的一种方式。miRNA 通过调控于自噬相关蛋白的转录而发挥相应的作用。如 miR-101 下调微管解聚蛋白 1(stathmin1,STMN1)、Ras 相关蛋白 Rab-5A 和自噬相关基因 4D(autophagy related gene 4D,ATG4D),miR-204 抑制微管相关蛋白 1 轻链 3 II(microtubule-associated protein 1 light chain 3 II,LC3 II)蛋白,miR-30a 抑制自噬基因 Beclin1,可能是产生自噬过程的相关因素<sup>[28]</sup>。miR-410 在心肌 IRI 中表达增加,而过表达的 miR-410 会进一步降低心肌细胞活性、ATP 产生量、线粒体膜电位和线粒体自噬水平,增加细胞色素 C 的释放、Caspase-3 和 Bax 的表达,导致心肌细胞线粒体自噬障碍,究其原因可能是 miR-410 靶向抑制了高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1,HMGB1)基因,该基因可通过提高热休克蛋白 B1(heat shock protein B1,HSPB1)的表达影响线粒体自噬、提高心肌细胞活性,维持线粒体的功能<sup>[29]</sup>。

### 3.4 miRNA 对 IRI 线粒体 DNA 的调控

线粒体 DNA(mitochondrial DNA,mtDNA)存在于线粒体中,是动物体内唯一的核外遗传物质,与氧化磷酸化的呼吸链相比邻,为裸露的环状结构,与细胞核 DNA 相比,没有组蛋白的结合和保护,直接暴露于线粒体基质中,线粒体的基质含有高浓度的氧化剂,没有组蛋白保护的 mtDNA 很容易受氧化剂的氧化而发生突变或损伤,并且线粒体中没有有效的 DNA 损伤修复机制,复制过程中易产生序列取代变异,因此其进化速率比核基因的快 5~10 倍<sup>[30]</sup>。有报道称,肌肉特异性(骨骼肌和心肌)的 miR-1 在细胞质中可通过靶向于肌细胞增强因子 2



(myocyte enhancer factor 2, Mef2) 和/或组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDAC4) 基因促进 mtDNA 的转录和翻译而抑制核 DNA 的功能<sup>[31]</sup>。Yang 等<sup>[29]</sup>研究发现,在心肌 IRI 时,上调 miR-410 在引起线粒体自噬障碍的同时也会使线粒体标志蛋白 COX-IV 积聚和 mtDNA 的增加;Das 等<sup>[22]</sup>报道,在心肌 IRI 时,miR-181c 可通过结合于线粒体基因 mt-COX1 的 3'末端,调控线粒体呼吸链复合物 IV 中重要组成部分的表达。

#### 4 问题与展望

线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 包括线粒体的生物合成、线粒体融合与分裂、线粒体自噬等是一种保证线粒体正常生理状态的变化过程,是维持线粒体稳态的重要方面。线粒体质量控制是在心肌细胞中维持心肌正常功能状态的关键,决定着心肌线粒体的命运,线粒体质量控制的分子机制是目前线粒体生物研究的焦点问题之一。越来越多的研究表明,部分 miRNA 在心脏中含量丰富,并且通过降解靶 mRNA 或抑制靶 mRNA 的表达参与心肌 IRI 线粒体形态、功能、线粒体自噬和线粒体 DNA 的调控。

尽管目前 miRNA 在心肌线粒体保护方面取得了重要进展,为 IRI 提供新的治疗靶点,但关于 miRNA 在心肌 IRI 线粒体保护方面的研究仍存在一些阻碍,如:①虽然 miRNA 在离体细胞、动物模型中显示具有较好的研究和应用价值,但是否能应用于临床,或者其效果如何,相关报道甚少,还需进一步补充;②尽管部分报道称 miRNA 取材简便,在身体多种类型的体液中都可以检测到,但大多数 miRNA 的专一性不强,无法独立于某种组织或器官而存在,就会在治疗该部位疾病的同时导致其他器官不良反应的发生,为临床特定部位疾病的研究带来困难;③多数 miRNA 的调控机制是“多对多”的,即一种 miRNA 可调控多个 mRNA,而一种 mRNA 又可以同时受调控于多个 miRNA;④有部分报道显示如 miR-21 等在 IRI 中具有保护与损伤的双重作用。因此,在以后的实验中,找到具有心肌线粒体保护作用的特异性 miRNA 是研究的方向和重点,从而为 IRI 心肌线粒体损伤的治疗提供新的理论依据和新的有效靶点。

#### [参考文献]

[1] Bei Y, Tao L, Cretioiu D, et al. MicroRNAs mediate bene-

ficial effects of exercise in heart[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1000: 261-280.

- [2] Du JK, Cong BH, Yu Q, et al. Upregulation of microRNA-22 contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury by interfering with the mitochondrial function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 96: 406-417.
- [3] 杨阳, 刘益, 丁芳宝. 微小 RNA 参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(4): 584-588.
- [4] Díaz I, Calderónsánchez E, Toro R D, et al. miR-125a, miR-139 and miR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8898.
- [5] Makhdoomi P, Roohbakhsh A, Karimi G. MicroRNAs regulate mitochondrial apoptotic pathway in myocardial ischemia-reperfusion-injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1635-1644.
- [6] Economou EK, Oikonomou E, Siasos G, et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 624-633.
- [7] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [8] Kelm NQ, Piell KM, Wang E, et al. MicroRNAs as predictive biomarkers for myocardial injury in aged mice following myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5214-5221.
- [9] Doñate Puertas R, Jalabert A, Meugnier E, et al. Analysis of the microRNA signature in left atrium from patients with valvular heart disease reveals their implications in atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196666.
- [10] Yuan J, Liu H, Gao W, et al. MicroRNA-378 suppresses myocardial fibrosis through a paracrine mechanism at the early stage of cardiac hypertrophy following mechanical stress[J]. *Theranostics*, 2018, 8(9): 2565-2582.
- [11] 曹彬, 郭仁维. microRNA 在早期诊断急性心肌梗死中的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(1): 44-47.
- [12] Ji X, Takahashi R, Huiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(11): 1944-1949.
- [13] Kakimoto Y, Tanaka M, Kamiguchi H, et al. MicroRNA deep sequencing reveals chamber-specific miR-208 family expression patterns in the human heart[J]. *Int J Cardiol* 2016, 211: 43-48.
- [14] 钱睿哲, 何志巍. 病理生理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 183-195.
- [15] Bian B, Yu XF, Wang GQ, et al. Role of miRNA-1 in regulating connexin 43 in ischemia-reperfusion heart injury: a

- rat model[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 27: 37-42.
- [16] Zhang Y, Huang R, Zhou W, et al. miR-192-5p mediates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via targeting of FABP3[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(4): 1-6.
- [17] Zhu J, Yao K, Wang Q, et al. Ischemic postconditioning-regulated miR-499 protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis through PDCD4[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6): 2364-2380.
- [18] Qiao S, Olson JM, Paterson M, et al. MicroRNA-21 mediates isoflurane-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury via Akt/nitric oxide synthase/mitochondrial permeability transition pore pathway[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(4): 786-798.
- [19] Wang X, Zhu H, Zhang X, et al. Loss of the miR-144/451 cluster impairs ischaemic preconditioning-mediated cardioprotection by targeting Rac-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 379-390.
- [20] Wang K, An T, Zhou LY, et al. E2F1-regulated miR-30b suppresses cyclophilin D and protects heart from ischemia/reperfusion injury and necrotic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(5): 743-754.
- [21] Sivakumar A, Subbiah R, Balakrishnan R, et al. Cardiac mitochondrial dynamics: miR-mediated regulation during cardiac injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110: 26-34.
- [22] Das S, Kohr M, Dunkerleyring B, et al. Divergent effects of miR-181 family members on myocardial function through protective cytosolic and detrimental mitochondrial microRNA targets[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e004694.
- [23] Gurha P, Wang T, Larimore AH, et al. microRNA-22 promotes heart failure through coordinate suppression of PPAR/ERR-nuclear hormone receptor transcription[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75882.
- [24] Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond[J]. *FEBS J*, 2015, 282(4): 647-672.
- [25] Winnik S, Auwerx J, Sinclair D A, et al. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(48): 3404-3412.
- [26] Forini F, Kusmic C, Nicolini G, et al. Triiodothyronine prevents cardiac ischemia/reperfusion mitochondrial impairment and cell loss by regulating miR30a/p53 axis[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(11): 4581-4590.
- [27] Saito S, Thuc LC, Teshima Y, et al. Glucose fluctuations aggravate cardiac susceptibility to ischemia/reperfusion injury by modulating microRNAs expression[J]. *Circ J*, 2016, 80(1): 186-195.
- [28] 李力力, 颜 婧, 陈代兴, 等. miRNAs 对线粒体功能的调控作用[J]. *生命科学*, 2013, 25(6): 609-613.
- [29] Yang F, Li T, Dong Z, et al. MicroRNA-410 is involved in mitophagy after cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting high-mobility group box 1 protein[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 2427-2439.
- [30] 林 飞, 陈恒文, 石卓林, 等. 基于 microRNA 和 mtDNA 的相关性阐述活血化痰中药防御心肌缺血再灌注损伤的分子机制[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(5): 1005-1010.
- [31] Zhang X, Zuo X, Yang B, et al. MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation[J]. *Cell*, 2014, 158(3): 607-619.
- (此文编辑 文玉珊)