

MiR-182 模拟物提高 1 型糖尿病小鼠的心脏功能

孟哲颖, 王玉, 南淑良, 林艳端, 徐卫平, 胡兵, 申锴

(上海交通大学附属第六人民医院超声医学科; 上海超声医学研究所, 上海 200233)

【摘要】 目的 探讨 miR-182 模拟物对 1 型糖尿病小鼠心脏功能的影响及可能作用机制。**方法** 40 只 8 周龄雄性 C57 小鼠随机分为正常对照组 ($n=5$), miR-182 模拟物对照组 ($n=5$), 1 型糖尿病组 ($n=15$), 1 型糖尿病 + miR-182 模拟物治疗组 ($n=15$)。腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 建立 1 型糖尿病动物模型。实验于 8 周末结束, 采用小动物用高分辨超声仪测量小鼠心脏功能; 运用透射电镜观察心肌组织超微结构改变; 利用 real-time PCR 技术检测心肌组织 β -肌球蛋白重链 (β -MHC), α -肌球蛋白重链 (α -MHC), 心房钠尿肽 (ANP), I 型 (Col I) 和 III 型胶原 (Col III) mRNA 及 miR-182 mRNA 的表达含量。**结果** ① miR-182 模拟物可改善 1 型糖尿病小鼠的心脏功能, 增加心脏射血分数及左室短轴缩短率 ($P<0.01$); ② miR-182 模拟物可降低糖尿病小鼠心肌组织 ANP、Col I、Col III 的表达及 β/α -MHC 比值 ($P<0.01$); ③ miR-182 模拟物可改善 1 型糖尿病小鼠心肌超微结构变化, 减轻自噬。**结论** MiR-182 模拟物能改善 1 型糖尿病小鼠的心脏功能, 其机制可能与减轻心肌肥大和心肌纤维化, 减轻线粒体结构损伤及减轻自噬有关。

【关键词】 miR-182; 糖尿病; 心脏功能; 心肌肥大; 自噬; 小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 04-0001-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.04.001

Improvement of cardiac function by MiR-182 mimics in type 1 diabetic mice

MENG Zhe-ying, WANG Yu, NAN Shu-liang, LIN Yan-duan, XU Wei-ping, HU Bing, SHEN E

(Department of Medical Ultrasonics, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital;
Shanghai Institute of Medical Ultrasonics, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of miR-182 mimics on cardiac function in type 1 diabetic mice and explore the mechanisms of action. **Methods** Forty 8-week-old C57 mice were randomly divided into 4 groups: control group ($n=5$), miR-182 mimics control groups group ($n=5$), type 1 diabetes group ($n=15$) and type 1 diabetes treated by miR-182 mimics ($n=15$). Eight weeks after modeling, the cardiac function was evaluated by a high-resolution ultrasonic imaging system for small animals (Vevo 2100). The samples of cardiac tissue was used to observe the ultrastructural changes by electron microscopy and to detect the expression levels of β -MHC, α -MHC, ANP, Col I, Col III and miR-182 mRNA. **Results** ① MiR-182 mimics improved the cardiac function of type 1 diabetic mice with an increase of left ventricular function and left ventricular short axis fractional shortening ($P<0.01$); ② MiR-182 mimics significantly decreased the expression level of ANP, Col I, Col III protein and the ratio of β/α -MHC in cardiac tissue; ③ MiR-182 mimics induced ultrastructural changes of cardiac tissue in type 1 diabetic mice and the phenomenon of autophagy. **Conclusions** MiR-182 mimics may improve the cardiac function of type 1 diabetic mice, which is associated with decreased expression of hypertrophy-related gene ANP, β/α -MHC ratio and expression of Col I, Col III, reduction of mitochondrial damage and autophagy.

【Key words】 MiR-182; Diabetes; Cardiac function; Cardiac hypertrophy; Autophagy; Mice

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (NO. 81270208)。

[作者简介] 孟哲颖 (1990 年 -), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向: 糖尿病心肌病的基础与临床。E-mail: doubao1223@sjtu.edu.cn。

[通讯作者] 申锴, 女, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 糖尿病心肌病的基础与临床。E-mail: sjlyxzs@163.com。

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DC)^[1]是由高血糖直接作用心肌细胞引起的心肌组织原发性损害,病理表现不具有特异性。在糖尿病心肌病的发生发展过程中,心肌细胞呈现不同程度的心肌细胞凋亡、心肌细胞肥大及心肌组织胶原成分累积导致心肌纤维化,逐渐加重并最终致心力衰竭,如何减轻、阻止、逆转糖尿病心肌病的病理变化及其分子机制是目前研究的热点。MicroRNA (miRNA)是一类内源性、具有 22 个左右核苷酸大小的非编码 RNA 分子,在进化中呈现高度保守性,通过碱基匹配原则识别靶基因 3' 非翻译区 (3' UTR) 的靶位点,从而抑制编码蛋白靶基因的翻译和 (或) 降解靶基因^[2]。本文拟用 miR-182 模拟物^[3] (正义链: 5'-uuuggcaaugguagaacucacacu-3', 反义链: 5'- agugugaguuccauugccaaa-3') 治疗 1 型糖尿病小鼠,探索 miR-182 与糖尿病心肌病发生发展的关系,及 miR-182 模拟物是否影响小鼠心脏功能和可能机制。

1 材料与方法

1.1 糖尿病动物模型建立及实验分组

SPF 级 C57 BL/6J 小鼠 40 只,雄性,鼠龄 5~6 周,体重 18~20 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司【SCXK(沪)2007-0005】,实验于上海交通大学附属第六人民医院动物实验中心进行【SYXK(沪)2011-0128】。随机分为 4 组:正常对照组 (normal control, $n=5$), miR-182 模拟物对照组 (mir-182 control, $n=5$), 1 型糖尿病组 (DM, $n=15$), 1 型糖尿病 + miR-182 模拟物治疗组 (DM + miR-182, $n=15$)。鼠龄 8 周时通过腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 建立 1 型糖尿病动物模型,注射剂量为 150 mg/kg,一次性注射,当天即让小鼠自由进食饮水。注射 STZ 后 48 h 经鼠尾静脉采血,血糖大于 16.7 mmol/L 定为糖尿病诊断标准,血糖升高后 DM + miR-182 组小鼠每 3 d 经尾静脉注射中性脂肪乳剂和 miR-182 模拟物合成的载药系统,剂量为 1 mg/kg,连续给药 8 周至实验结束^[3]。miR-182 对照组只注射中性脂肪乳剂,给药剂量及时间同 DM + miR-182 组。

1.2 主要试剂及仪器

Streptozotocin (STZ, Sigma 公司,美国), One-touch II 血糖仪 (强生公司,美国); 透射电镜 (I200Ex, 日本); 小动物用高分辨超声仪 (Vevo

2100, VisualSonics 公司,加拿大); 中性脂肪乳剂和 miR-182 模拟物合成的寡核苷酸载药系统及 Trizol 试剂 (Sigma 公司,美国)。

1.3 超声心动图测量心脏功能

实验达终点时,通过小动物用高分辨超声仪检测小鼠心脏功能:按照高分辨小动物超声成像系统的操作说明,麻醉采用 1.5% 戊巴比妥钠按 0.1 mL/20 g 腹腔注射,然后将其置于 37℃ 的恒温垫上,用 4 个电极连接小鼠四肢末端并固定。获取胸骨旁长轴切面 M 型超声图像,测定左心室舒张末期内径 LVIDd,左室收缩末期内径 LVIDs,每组原始数据取连续 3 个心动周期的平均值,软件自动测算出左室射血分数 (ejection fraction, EF), 左室短轴缩短率 (fractional shortening, Fs)。

1.4 透射电镜检测

小鼠心脏剪去心房、右室及大血管组织,取左室心肌组织,切成大小约为 1 mm³ 组织块,放入 3% 戊二醛固定液固定 2 h, 1% 锇酸固定 2 h, 逐级酒精、丙酮脱水后,环氧树脂包埋,超薄切片,经铀、铅双重染色后,透射电镜观察心肌超微结构的变化。余心脏组织迅速冻于液氮中并转存在 -80℃ 冰箱,后续试验待用。

1.5 Real-time RT-PCR 检测

用 Trizol 试剂抽提总 RNA,进行浓度和纯度检测,取 2 μg 总 RNA 按照 M-MLV 逆转录酶进行反转录 (RT),合成 cDNA,加入 SYBR Premix ExTaq,行 PCR 循环。检测目的基因 β-肌球蛋白重链 (β-myosin heavy chain, β-MHC)、α-肌球蛋白重链 (α-MHC),心房钠尿肽 (ANP), I 型 (Col I) 和 III 型胶原 (Col III)。甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 作为内参照,检测 miR-182 mRNA, U6 为内参,具体引物序列见表 1。总反应体积 20 μL,扩增条件:94℃ 预变性 5 min, 94℃ 60 s, 62℃ 40 s, 72℃ 60 s, 最后延伸 10 min, 目的基因扩增 32 个循环,内参扩增 27 个循环。以目的基因 β-MHC、α-MHC、ANP、Col I、Col III 与 GAPDH 比率进行定量分析。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件包完成,计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 及 $P < 0.01$ 为差异有显著性。

表 1 β-MHC, α-MHC, ANP, Col I, Col III, miR-182 及 U6, GAPDH 的 PCR 扩增引物序列

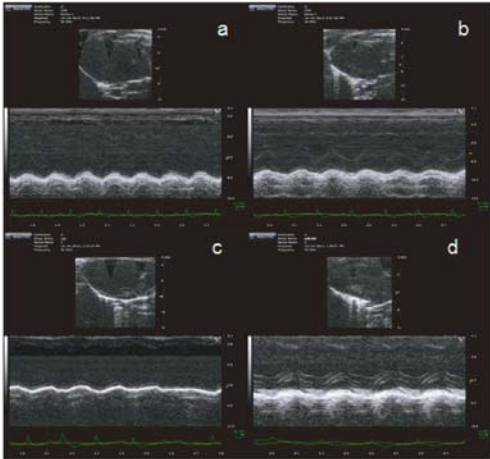
Tab. 1 Primer sequences of β-MHC, α-MHC, ANP, Col I, Col III, miR-182, U6 and GAPDH

NAME	Primer sequence (Forward) (5'-3')	Primer sequence (Reverse) (5'-3')
β-MHC	TGCAAAGGCTCCAGG TCTGAG	GCCAACACCACCCTGTCCAAG
α-MHC	CTGCTGGAGAGGTTATTCTCTC	GGAAGAGTGAGCGGCGCATC
Col I	GACGCATGGCCAAGAAGACA	GCACCAGGAGGACCAGGAAGT
Col III	AAACTGGTGAAGGTGGCTATG	TTTTCACCTCCAACCTCCAATG
ANP	GGCTCCTTCTCCATCACCAA	TGTTATCTTCGGTACCG
miR-182	uuuggcaaugguagaucacacacg	agugugaguucaccauugccaaa
U6	ATGGGTGCAAGTCCTAGCC	TTCTCGGCGTCTTCTTTCTCG
GAPDH	AATGGATTGGACGCATTGGT	TTGCACTGGTACGTGTGAT

2 结果

2.1 糖尿病小鼠心脏功能变化

与正常对照组比较, DM 组小鼠心脏功能参数 EF 和 FS 明显降低 ($P < 0.01$); 而 DM + miR-182 组较 DM 组 EF 和 FS 明显升高 ($P < 0.01$); 但 miR-182 对照组与正常对照组差异无显著性 ($P > 0.05$), 见图 1、表 2。各组小鼠体重及血糖变化, 见表 3。



注: a: 正常对照组; b: miR-182 模拟物对照组; c: 1 型糖尿病组; d: 1 型糖尿病 + miR-182 模拟物治疗组。

图 1 小鼠心脏超声表现

Note: a: Normal control group; b: miR-182 control group; c: DM group; d: DM + miR-182 group

Fig. 1 Echocardiography performance of the mice

表 3 各组小鼠体重及血糖变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of body weight and blood glucose of the mice in each group

组别 Groups	STZ 注射后 48 hDM 建模成功时		STZ 注射后 8 周实验结束时	
	体重 B. W. /g	血糖 /mmol/L	体重 B. W. /g	血糖 /mmol/L
正常对照组 Normal control	22.8 ± 0.6	7.9 ± 1.4	27.9 ± 1.5	7.4 ± 1.8
miR-182 模拟物对照组 miR-182 control	22.9 ± 0.4	7.0 ± 1.8	28.2 ± 2.1	6.9 ± 0.9
1 型糖尿病组 DM	23.4 ± 0.9	21.2 ± 2.3 [#]	18.9 ± 1.1 [*]	25.5 ± 2.1 [#]
1 型糖尿病 + miR-182 模拟物治疗组 DM + miR-182	23.7 ± 0.8	22.8 ± 1.7 [#]	22.2 ± 2.8 [*]	14.2 ± 2.6

注: [#] $P < 0.01$ vs. 正常对照组血糖值; ^{*} $P < 0.01$ vs. STZ 注射 8 周后正常对照组体重。

Note: [#] $P < 0.01$ vs. blood glucose of normal control group; ^{*} $P < 0.01$ vs. body weight of the normal control group at 8 weeks after STZ injection.

表 2 小鼠心脏功能变化 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 2 Cardiac function of the mice in each group

组别 Groups	EF	FS
正常对照组 Normal control	81.204 ± 2.904	50.819 ± 2.173
miR-182 模拟物对照组 miR-182 control	82.068 ± 1.713	51.182 ± 2.733
1 型糖尿病组 Type I DM	54.881 ± 3.042 [#]	24.035 ± 1.528 [*]
1 型糖尿病 + miR-182 模拟物治疗组 Type I DM + miR-182	68.913 ± 3.860 [#]	37.314 ± 2.782 [*]

注: [#] $P < 0.01$ vs 正常对照组; ^{*} $P < 0.01$ vs 1 型糖尿病组。

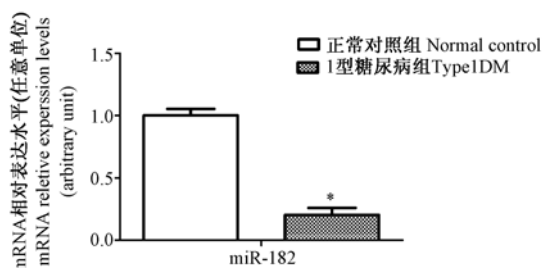
Note: [#] $P < 0.01$ vs. normal control group; ^{*} $P < 0.01$ vs. DM group.

2.2 小鼠心肌组织 miR-182 mRNA 的表达

与正常对照组比较, DM 组心肌组织内 miR-182 mRNA 表达水平降低 ($P < 0.01$) 见图 2; 小鼠心肌组织的 β/α-MHC 比值及 ANP, Col I, Col III 表达变化, 与正常对照组比较, DM 组心肌组织内 β/α-MHC 比值及 ANP、Col I、Col III 表达水平均明显升高 ($P < 0.01$); DM + miR-182 组较 DM 组显著降低 ($P < 0.01$); 但 miR-182 组与正常对照组差异无显著性 ($P > 0.05$), 见图 3。

2.3 小鼠心肌超微结构改变

电镜结果显示 miR-182 对照组与正常对照组呈现心肌纤维丰富呈纵向平行紧密排列, Z 线和 M 线清晰, 线粒体呈圆形或椭圆形, 基质浓密、嵴完整且丰富, 延长轴有序排列在肌丝束之间; DM 组呈现心肌纤维排列紊乱, 心肌间质纤维增生; 心肌细胞间出



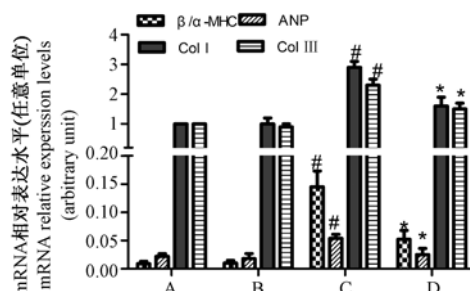
注: * $P < 0.01$ vs. 正常对照组。

图2 小鼠心肌组织 miR-182 mRNA 表达变化

Note: * $P < 0.01$ vs. normal control group.

Fig. 2 Changes of miR-182 in the cardiac tissues of mice in normal control group and DM group

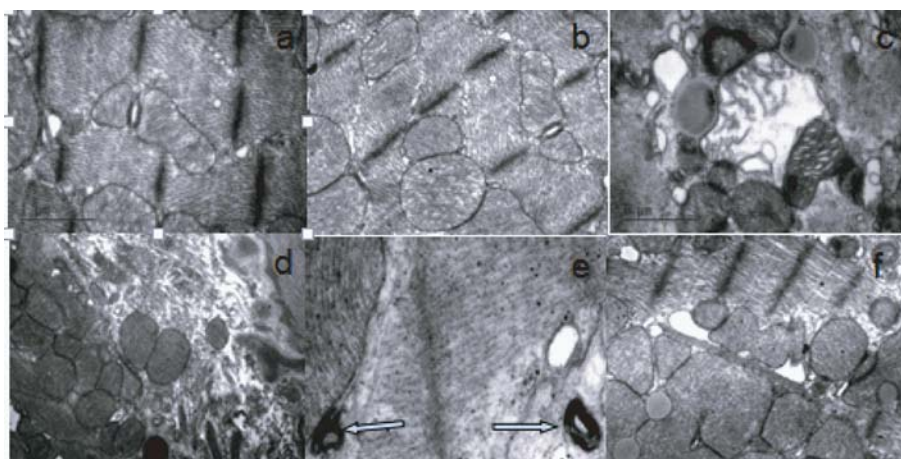
现较多脂滴,线粒体排列聚集紊乱,形态异常,线粒体明显肿胀,嵴溶解或消失,心肌细胞间出现自噬体(见图4-e,箭头所示);DM + miR-182 组呈现线粒体改变有所改善,体现在线粒体嵴溶解断裂较少,嵴稍肿胀,未见明显自噬体,见图4。



注: # $P < 0.01$ vs 正常对照组; * $P < 0.01$ vs 1 型糖尿病组; A: 正常对照组; B: miR-182 模拟物对照组; C: 1 型糖尿病组; D: 1 型糖尿病 + miR-182 模拟物治疗组。

图3 小鼠心肌组织 β/α-MHC 比值及 ANP, Col I, Col III 表达变化 Note: # $P < 0.01$ vs. normal control group; * $P < 0.01$ vs. DM group; A: Normal control group; B: miR-182 control group; C: DM group; D: DM + miR-182 group

Fig. 3 Changes of β/α-MHC ratio, ANP, Col I, Col III in the myocardial tissues of mice in each group



注 a: 正常对照组, b: miR-182 模拟物对照组, c: 糖尿病组见线粒体明显肿胀, 嵴溶解消失, 脂滴增多, d: 糖尿病组见血管旁大量纤维, e: 糖尿病组见自噬体, f: 糖尿病 miR-182 模拟物治疗组。

图4 小鼠心肌超微结构变化, 各组小鼠心肌组织线粒体及自噬改变

Note: a: Normal control group. b: miR-182 of the control group. c: DM group; A swollen mitochondrion with ruptured cristae and increased lipid droplets. d: DM group; Cardiac fibrosis. e: DM group; Autophagic vacuoles. f: DM + miR-182 group.

Fig. 4 Ultrastructural changes in the myocardial tissues of mice

3 讨论

MiRNAs 在人类基因中约占 3%, 却控制着近 30% 的基因表达, 既参与调节组织、器官的形成以及增殖、代谢、造血等细胞生理过程, 也在各种疾病的发生和发展过程中发挥重要作用^[2,5]。miRNA 可以通过调节转录水平影响蛋白的产生从而参与心肌肥大的形成, 近来研究表明, miRNAs, 如 miR-26b、miR-150、miR-27a 及 miR-143 与心肌肥大的病理生理有密切联系^[6]。同时在糖尿病小鼠心肌组织已发现差异表达的 miRNAs^[7], 提示 miRNA 参与 DC 的

生发展。

在前期实验中发现 2 型糖尿病小鼠心肌组织中有 miRNAs 表达下调, 其中 mir-182 的表达水平减低最具有统计学意义(数据待发表), 那么 mir-182 在 1 型糖尿病小鼠心肌组织中是否也呈下调表达? 调控 miR-182 是否影响小鼠心脏功能。本实验以 1 型糖尿病小鼠为动物模型, 首先测量糖尿病小鼠的心脏功能, 因小鼠心率可高达约 600 ~ 700 次/分钟, 即使小鼠进行麻醉后, 心率仍可达到 300 次/分钟(麻醉对心脏功能改变没有明显影响), 在此情况下医用心超仪器难以对小鼠心脏功能进行准确测量。本实

验采用小动物专用高分辨超声仪对小鼠左心室 EF、FS 进行测量,可以有效检测小鼠整体心脏收缩功能变化^[2,9],心脏超声参数 EF、Fs 是反映心脏收缩功能的金指标,结果显示 DM 组小鼠心脏 EF 与 Fs 明显降低,1 型糖尿病小鼠给予 miR-182 模拟物后心脏 EF 与 Fs 均有不同程度增高,提示 miR-182 模拟物可以改善糖尿病心肌病造成的心脏功能损害。

心肌肥大、心肌纤维化是心功能减低的重要原因。ANP 和 β/α -MHC 比值是反映心肌肥大的代表性指标^[8]。本实验中 DM 组心肌组织中 ANP 表达明显增加、 β/α MHC 比值明显升高,而 DM + miR-182 组心肌 ANP 表达水平和 β/α -MHC 比值显著降低,表明 miR-182 模拟物发挥心脏保护作用与减轻心肌肥大相关。心肌间质纤维化可能是糖尿病心肌病变的特征性表现,其中成纤维细胞和细胞外基质的作用和糖尿病心肌病心室重构的关系备受关注^[9,10]。本实验发现 DM 组心肌间质大量胶原纤维积累,同时 DM 组心肌组织内 Col I 及 Col III 胶原显著增加,而 DM + miR-182 组明显降低,提示 miR-182 参与 DC 发病,其模拟物可以降低心肌组织中胶原的含量,减轻糖尿病心肌病造成的心脏结构损害,提示 miR-182 模拟物改善糖尿病小鼠心功能与其减轻心肌肥大、心肌纤维化有关。

自噬 (autophagy)^[11] 是机体处于物质与能量代谢障碍时由细胞初级溶酶体处理内容性底物的重要生理过程,是机体主要的防御机制之一,以胞质中出现大量包裹胞质、细胞器的具有双层膜结构的自噬体为主要特征。糖尿病心肌能量障碍会诱导自噬,但是糖尿病心肌病变时如何诱导心肌细胞产生自噬以及自噬在细胞存活与死亡中的作用尚存在争议。有学者^[12] 认为糖尿病小鼠腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK 活性降低,自噬减少是导致糖尿病心肌病的原因之一;然而相反的观点^[13] 认为高糖导致胰岛素抵抗所致超氧化物过多,上调自噬,可能会诱导糖尿病心肌病。高糖诱导的心肌细胞死亡与 ROS 产生增多、促进内质网应激、激活自噬有关^[14]。在本实验中我们观察到 DM 组小鼠心肌中自噬体较正常对照组明显增多,而给予 miR-182 模拟物治疗后自噬小体明显减少。最近的文献表明^[15] miR-34 可通过抑制 ATG9A 的表达,抑制心肌自噬参与调节心肌细胞肥大,提示心肌自噬对于心肌肥大的影响,因此 miR-182 模拟物减轻心肌自噬的分子机制值得进一步研究。

实验显示 miR-182 模拟物可以提高 1 型糖尿病小鼠心脏 EF、Fs 从而改善心脏功能,主要是通过减低心肌细胞肥大相关基因、致心肌纤维化胶原基因的表达,减低细胞线粒体改变、减少心肌组织自噬小体数量而实现,因而上调 miR-182 有望成为改善糖

尿病心脏功能以及防治糖尿病心肌病的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1972, 6(30):595-602.
- [2] Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(2):102-114.
- [3] Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology [J]. *Nature*, 2011, 469(7330):336-342.
- [4] Trang P, Wiggins JF, Daige CL, et al. Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(6):1116-1122.
- [5] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854.
- [6] Martinelli NC, Cohen CR, Santos KG, et al. An analysis of the global expression of microRNAs in an experimental model of physiological left ventricular hypertrophy [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4):e93271.
- [7] 刁雪红, 申锴, 胡兵, 等. 糖尿病小鼠心肌组织 microRNA 表达谱分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2010, 30(10):1194-1198.
- [8] Patrizio M, Musumeci M, Stati T, et al. Propranolol causes a paradoxical enhancement of cardiomyocyte foetal gene response to hypertrophic stimuli [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(2):216-222.
- [9] Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(4):693-700.
- [10] Yang B, Li M, Shi ZG, et al. Bosentan ameliorates the expression of fibrotic related growth factors and collagen-I in diabetic mice [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(8):621-627.
- [11] Zhu H, Tannous P, Johnstone JL, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7):1782-1793.
- [12] Xie Z, Lau K, Eby B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(6):1770-1778.
- [13] Mellor KM, Bell JR, Young MJ, et al. Myocardial autophagy activation and suppressed survival signaling is associated with insulin resistance in fructose-fed mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(6):1035-1043.
- [14] Younce CW, Wang K, Kolattukudy PE. Hyperglycaemia-induced cardiomyocyte death is mediated via MCP-1 production and induction of a novel zinc-finger protein MCP1P [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4):665-674.
- [15] 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 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94382.

[收稿日期] 2014-04-24