

• 综述 •

表观遗传学在扩张型心肌病中的研究进展*

沈丽娟¹ 陆曙¹ 孔令晶¹ 杨葛魏² 邢清敏¹

[摘要] 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM)是以扩大的心室和收缩功能障碍为特征的一种心脏病。DCM在所有心肌病中发病率最高,是一种严重威胁人类健康与生命的重大慢性病。DCM的病因及发病机制未完全明确,亦无特效药物及方法。因此,探寻DCM新的发病机制,从而寻找新的治疗方法和药物靶点,对临床救治具有重大意义。表观遗传学是不改变基因序列而引起的细胞表型和基因表达的可遗传改变,并受基因与环境相互作用的影响。本文将从DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA等4个主要表观遗传学角度,综述DCM表观遗传学领域的一些新进展,为诊治DCM提供潜在的新途径。

[关键词] 扩张型心肌病;表观遗传学;DNA甲基化;组蛋白;非编码RNA

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.002

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Recent advances of epigenetics in dilated cardiomyopathy

SHEN Lijuan¹ LU Shu¹ KONG Lingjing¹ YANG Gewei² XING Qingmin¹

(¹Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu, 214071, China; ²Nanjing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: LU Shu, E-mail: 21045659@qq.com

Summary Dilated cardiomyopathy(DCM) has the highest morbidity among all the cardiomyopathies which was characterized by enlarged ventricle and loss of systolic function. DCM is a serious chronic disease which seriously threatens human health. The etiology and pathogenesis of DCM are not completely clear, and there is no specific treatment drugs and methods. Therefore, it is great important for clinical treatment to explore the new pathogenesis of DCM and find new treatment methods and drug targets. Epigenetics does not involve the changes of genetic sequences but focuses on the stable inheritance of genes in different individuals. It is affected by the interaction between genes and environments. We present some of the recent progress in the field of epigenetics in DCM by focusing on the three major epigenetic modifications, that is, DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, and noncoding RNAs which have the promise to yield potential new avenues for more effective treatment of the disease.

Key words dilated cardiomyopathy; epigenetics; chromatin; DNA methylation; histone modification; non-coding RNAs

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,

DCM)是心源性猝死和心力衰竭的重要病因,也是世界范围内儿童和成人需要接受心脏移植的主要原因之一,预后较差^[1-2]。我国DCM发病率为19/10万,病死率高达42.24%^[3]。根据表现谱系的临床和遗传学证据,DCM可以分为家族性和非家族性。DCM的发病机制主要与基因突变、感染、药物和中毒等有关,20%~35%的DCM患者具有典型

*基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20201141);江苏省中医药管理局领军人才培养(No: SLJ0217);无锡市2019年度“太湖人才计划”国际国内顶尖医学团队(No:锡组通【2019】68号);无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才(No:BJ2020067)

¹南京中医药大学无锡附属医院(江苏无锡,214071)

²南京中医药大学

通信作者:陆曙,E-mail:21045659@qq.com

[15] Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for fulminant myocarditis on in-hospital mortality: propensity score analyses[J]. J Card Fail, 2015, 21(5): 391-397.

[16] Kühl U, Lassner D, Von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(14): 1295-1296.

[17] Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, et al. Venoarte-

rial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-Year multi-institutional experience[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(3): 919-926.

[18] McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis[J]. N Engl J Med, 2000, 342(10): 690-695.

(收稿日期:2020-12-23)

的遗传学基础,涉及的相关致病基因主要编码肌小节蛋白、离子通道蛋白、核膜层蛋白、结构蛋白等^[4],但仍有很大一部分 DCM 患者的遗传基础尚不清楚。由同一基因突变引起的疾病表型的差异增加了对疾病认识的复杂性。

随着研究深入,学者们逐渐发现,表型性状不仅由 DNA 编码序列的遗传变异决定,而且还由基因组的表观状态决定,这决定了基因的表达方式。因此,表观遗传学研究主要集中在基因表达变化的调控机制上。研究表明,表观遗传调控和功能障碍在人类生理和疾病中的重要性日渐增加^[5-6]。本文将重点对 DCM 中涉及的 4 个主要表观遗传修饰,即 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 进行综述。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)的作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸(Sadenosyl methionine, SAM)作为甲基供体,与胞嘧啶的 C5 位结合形成 5-甲基胞嘧啶(5 mC)的化学修饰过程^[8]。这种修饰反应主要发生在胞嘧啶-鸟嘌呤(G)二核苷酸(CpG)位点上^[7]。许多基因,尤其是管家基因的启动子区域或部分外显子及内含子富含 CpG 二核苷酸的区域,即 CpG 岛。在整个基因组中,CpG 岛通常位于基因的启动子区域^[9]。

已知哺乳动物中 DNA 甲基化涉及 3 种 DNMTs 即 DNMT1、DNMT3A、DNMT3B, DNMT3A、DNMT3B 主要参与从头合成甲基化,在发育早期高表达,并参与细胞分化,对胚胎期和新生儿期的发育不可或缺^[8]。而 DNMT1 通过将 DNA 甲基化模式从亲本 DNA 链复制到新合成的子链上来维持 DNA 复制过程中已建立的 DNA 甲基化^[9]。DNMT1 与心肌细胞的功能相关,其参与介导心肌肥大、纤维化和心力衰竭等^[10-11]。

在人类基因组中,尽管高度甲基化被认为可以抑制转座子活性,但是甲基化的基因体通常与活跃转录的基因有关。相比之下,启动子区域中 CpG 岛的超甲基化可通过募集转录阻遏物或掩盖转录激活因子的结合而导致长期稳定的基因抑制^[12]。在整体或单个基因水平上,DNA 甲基化的动态变化对于正常发育和疾病(包括心肌细胞成熟和疾病)中的细胞分化至关重要^[13]。因此,DNA 甲基化是表观遗传学调控的重要机制。

Movassagh 等^[14]首次报道了人类正常心脏和心肌病终末期心脏的第 1 份全基因组 DNA 甲基化图谱,这项研究首次表明,DNA 甲基化与心肌病有关。Hass 等^[15]检测了特发性 DCM 心脏的 DNA 甲基化模式,鉴定了许多在 DCM 中具有未知角色的基因。以上两项研究均支持 DNA 甲基化在心

脏基因调控和 DCM 发生中的潜在作用。通过动物实验进一步验证了 DNA 甲基化在心脏发育中的功能,证明 DNA 甲基化介导的基因调控可能是 DCM 的重要发病机制之一^[15]。

为进一步验证 DNA 甲基化与心脏基因表达之间的相关性,研究者们进行了 DCM 人群研究,揭示了多个与 DCM 相关的表观遗传位点,其中 DNA 甲基化模式与 DCM 显著相关^[16-18]。DCM 表现为心肌细胞收缩和(或)舒张功能的障碍,而在心肌收缩和舒张功能的调节中, Ca^{2+} 转运起着关键作用, Ca^{2+} 转运受到多种钙调控蛋白的调节。肌内质网钙三磷酸腺苷酶(sarco endoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase, SERCA)是介导心肌收缩时 Ca^{2+} 转运的关键因素^[19]。研究发现 SERCA2a 异常是 DCM 心力衰竭发病机制之一,且 SERCA2a 活性与心力衰竭程度相关^[19]。SERCA2a 启动子区 CpG 岛发生甲基化改变,从而调控 SERCA2a 蛋白的表达和活性,影响心肌 Ca^{2+} 浓度以及心肌功能^[20]。这也进一步证明了将 DNA 甲基化模式作为 DCM 诊断的新型表观遗传学生物标记的潜力^[16]。

尽管 DNA 甲基化被认为是稳定的,但在疾病中却观察到 CpG 岛甲基化的异常模式,这构成了超过组织特异性差异甲基化区域,导致了疾病的不同表型^[12]。研究发现,敲除 DNMT3A 而不是 DNMT1 或 DNMT3B 会破坏小鼠胚胎中的心肌细胞分化^[21]。在心脏中特异性敲除 DNMT3B 可导致心肌细胞间质纤维化和心肌细胞肌节的排列紊乱,加速收缩功能恶化^[20]。使用 DNMT 抑制剂可减轻压力超负荷引起的心力衰竭^[21],以及去甲肾上腺素引起的大鼠心脏肥大^[22]。

总之,异常的 DNA 甲基化与 DCM 的基因表达密切相关,但是其对 DCM 的特定贡献还有待进一步探讨。此外,DNA 甲基化调节剂在 DCM 中的作用应在以后的研究中进行深入探讨。

2 组蛋白修饰

组蛋白是真核细胞染色质的基本功能单位,与 DNA 共同组成核小体,组蛋白共有 5 种,分别是 H1、H2A、H2B、H3、H4^[23]。组蛋白的翻译后修饰(posttranslational modifications, PTMs)改变染色质的可及性、稳定性和结构,具有重要的生物学功能^[24]。目前发现的组蛋白的 PTMs 包括甲基化、乙酰化、磷酸化、脱氨基、 β -N-乙酰氨基葡萄糖、ADP 核糖基化、泛素化等^[25]。组蛋白修饰对基因组的最终表达具有决定性的影响,决定了基因组在特定细胞、生理或病理环境中的功能。

研究表明,组蛋白修饰与 DCM 的发展之间存在密切的关系。Ito 等^[26]在终末期非缺血性 DCM 患者的左心室组织中观察到了组蛋白修饰的整体

变化,与正常心脏组织相比,DCM 心脏组织中的组蛋白 H3 四号赖氨酸的三甲基化、H3 九号赖氨酸的二甲基化和 H3 九号赖氨酸的三甲基化水平普遍下降。进一步研究发现,在植入左心室辅助装置后,这些组蛋白修饰的变化部分逆转,心功能显著改善^[26]。

除甲基化外,组蛋白中赖氨酸残基的去乙酰化也是影响染色质功能的主要 PTMs 事件。组蛋白去乙酰化是通过去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)对翻译后的组蛋白进行去乙酰化修饰实现的^[27]。HDAC 在心脏肥大^[28]、心力衰竭^[29]和舒张功能障碍^[30]中的重要性已得到广泛研究。在真核生物中,共有 4 类 HDAC 超家族基因。研究发现,HDAC1 和 HDAC2 的心脏特异性敲除会导致新生儿致死,并伴有 DCM 以及编码骨骼肌特异性收缩蛋白和钙通道的基因上调^[31]。但是,目前对组蛋白乙酰化在 DCM 发病机制中的具体作用的认识仍不全面。

3 染色质重塑

真核细胞基因组 DNA 包含于染色质中,DNA 和组蛋白修饰的主要结果之一是染色质的位置和结构的变化,即染色质重塑。染色质重塑由一群染色质重塑复合物以 ATP 依赖的方式进行,使核小体结构重排,从而改变 DNA 的可及性,最终调控基因的转录^[32]。人类染色质重塑复合物分为 4 个亚家族,包括 SWI/SNF、ISWI、CHD 和 INO80^[32]。这些染色质重塑复合物的亚基可能帮助复合物参与细胞内的诸多生物过程,如基因转录、DNA 复制和损伤修复等^[33]。

BRG1 相关因子(BRG1-associated factors, BAF)和多溴化 BAF(polybromoassociated BAF, PBAF)是哺乳动物基因组中两个主要的 SWI/SNF 复合物。在心脏发育过程中,BAF 复合物 Baf60C 对于心脏扩大前后是必不可少的^[34]。Baf60C 的基因失活导致小鼠胚胎的心脏发育不全和明显的心脏功能障碍^[35]。心肌细胞中 Baf60C 的缺失导致出生后 DCM 表型,收缩功能受损^[35]。同样,PBAF 复合物 Baf180 对心脏发育也是必不可少的^[36]。但是,DCM 中染色质重塑的其他认识仍然有限。

4 非编码 RNA

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一种不编码蛋白质基因组转录产物。ncRNA 除了在转录和转录后水平上发挥作用外,还在表观遗传学调控中发挥重要作用^[37]。根据转录本大小,ncRNA 可以分为小型非编码 RNA(<200 nt)和长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA > 200 nt)。小型非编码 RNA 主要有核内小分子 RNA(small nuclear RNA, snRNA)、核仁小分子

RNA (small nucleolar RNAs, snoRNA)、微小 RNA(microRNA, miRNA)、piwi-interacting RNA (piRNA)、干扰小 RNA (Small interfering RNA, siRNA)等。

miRNA 是一类由内源基因编码的长 21~23 个核苷酸的单链 ncRNA 分子。越来越多的研究发现,miRNA 参与心脏发育、心肌重塑、心肌肥厚、心肌细胞凋亡、心律失常和心力衰竭等病理生理过程^[38]。近年来,miRNA(miR)在 DCM 中的作用也逐渐受到研究者的关注。研究比较了一组特发性 DCM 和缺血性 DCM 的患者血浆 miRNA 表达谱,发现在 DCM 患者中,miR-24-3p、miR-28-5p、miR-100-5p、miR-103-3p、miR-125b5p、miR-214-3p、let-7b-5p 和 let-7c-5p 表达升高,并且 miR-15b-5p、miR-106a-5p 可作为鉴别特发性 DCM 和缺血性 DCM 的标志物^[39]。还有研究发现,miR-133 与 DCM 的心脏重塑之间存在联系^[40]。另外,在炎症性 DCM 患者中观察到,miR-133a 表达水平与纤维化、心肌细胞坏死、左室功能和临床预后相关^[41]。miR-208 是源自 MYH6 基因内含子 27 的心脏特异性 miRNA,其编码 α -MHC 蛋白。miR-208 在 DCM 患者的心内膜活检组织中明显上调,进一步研究发现,miR-208 水平升高是临床预后较差的有力预测指标^[42]。这些研究表明,miRNAs 作为 DCM 的诊断和潜在治疗靶标具有重大前景。

lncRNA 涉及基因调控的每个步骤,从表观遗传调控到 RNA 加工和翻译,以及与 miRNA 相互作用,其表达差异与心脏发育、心肌细胞损伤和修复、心肌纤维化、心室重构、氧化应激、血管内皮细胞和血管重塑等密切相关^[43-45]。研究者在 DCM 患者中鉴定出 998 个失调的 lncRNA,包括 661 个上调的 lncRNA 和 327 个下调的 lncRNA,进一步分析显示,下调的 lncRNA 主要与间隙连接、肥厚型心肌病、吞噬体和 DCM 病理生理有关;上调的 lncRNA 主要与代谢过程的调节、器官形态发生和含核碱基的化合物代谢过程的调节有关^[43]。Zhang 等^[46]发现,lncRNA ENST00000507296 和 ENST00000532365 能够作为诊断 DCM 心力衰竭的生物标记物,并且较高的循环 lncRNA ENST00000507296 水平预示 DCM 患者的高心血管事件风险。研究者发现,阿霉素诱导的 DCM 大鼠模型心肌组织中 lncRNA H19 的表达明显上调,促进 DCM 心肌细胞的凋亡^[47]。另外研究表明,lncRNA H19 与 micro RNA-675 互补性结合可以参与调控心肌纤维化。随着技术的发展,可对 lncRNA 进行更多的功能和机制研究,以探索 DCM 发病机制和病理生理过程中不断扩大的 ncRNA 领域。

关于 DCM 中表观遗传学的认知仍是初步的,

迫切需要验证 DCM 中许多表观遗传变化的因果作用。随着人类基因组中更多类型的表观遗传调控的发现,表观遗传调控的领域仍在不断扩展。深入探讨表观遗传学调控在 DCM 中的作用,将其作为 DCM 早期诊断的特异性标志物、治疗靶点或预后指标是未来研究的方向,为 DCM 的表观遗传治疗和靶向新药的研发提供理论依据。

参考文献

- [1] Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 2017, 390(10092): 400-414.
- [2] 庞军,吴强,程文立.泛素蛋白酶体系在扩张型心肌病发生发展中的作用研究进展[J].*临床心血管病杂志*, 2020,36(10):882-885.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J].*临床心血管病杂志*, 2018,34(5):421-434.
- [4] Cho KW, Lee J, Kim Y. Genetic variations leading to familial dilated cardiomyopathy[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(10):722-727.
- [5] Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(10): 1057-1068.
- [6] Rosa-Garrido M, Chapski DJ, Vondriska TM. Epigenomes in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2018, 122(11):1586-1607.
- [7] Liu Y, Tian X, Liu S, et al. DNA hypermethylation: A novel mechanism of CREG gene suppression and atherosclerogenic endothelial dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2020,32:101444.
- [8] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1):23-38.
- [9] Chen Z, Zhang Y. Role of Mammalian DNA methyltransferases in development[J]. *Annu Rev Biochem*, 2020,89:135-158.
- [10] He Y, Ling S, Sun Y, et al. DNA methylation regulates α -smooth muscle actin expression during cardiac fibroblast differentiation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):7174-7185.
- [11] Chaturvedi P, Kalani A, Givvimani S, et al. Differential regulation of DNA methylation versus histone acetylation in cardiomyocytes during HHcy in vitro and in vivo: an epigenetic mechanism[J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(7):245-255.
- [12] Luo C, Hajkova P, Ecker JR. Dynamic DNA methylation: In the right place at the right time[J]. *Science*, 2018, 361(6409):1336-1340.
- [13] Gilsbach R, Preissl S, Grüning BA, et al. Dynamic DNA methylation orchestrates cardiomyocyte development, maturation and disease[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5288.
- [14] Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, et al. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts[J]. *Circulation*, 2011, 124(22):2411-2422.
- [15] Haas J, Frese KS, Park YJ, et al. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3):413-429.
- [16] Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, et al. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure[J]. *Circulation*, 2017, 136(16):1528-1544.
- [17] Jo BS, Koh IU, Bae JB, et al. Methylome analysis reveals alterations in DNA methylation in the regulatory regions of left ventricle development genes in human dilated cardiomyopathy[J]. *Genomics*, 2016, 108(2): 84-92.
- [18] Koczor CA, Lee EK, Torres RA, et al. Detection of differentially methylated gene promoters in failing and nonfailing human left ventricle myocardium using computation analysis[J]. *Physiol Genomics*, 2013, 45(14):597-605.
- [19] 沈丽娟,戴飞,陆曙,等.苓桂养心汤对扩张型心肌病大鼠心肌保护作用及肌浆网钙调控蛋白的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017,23(18):145-151.
- [20] 张阳,张志宇,王辉,等.表观遗传学在心力衰竭中的最新研究进展[J].*中国医学科学院学报*, 2020, 42(1):103-107.
- [21] Fang X, Poulsen RR, Wang-Hu J, et al. Knockdown of DNA methyltransferase 3a alters gene expression and inhibits function of embryonic cardiomyocytes[J]. *FASEB J*, 2016, 30(9):3238-3255.
- [22] Han P, Li W, Yang J, et al. Epigenetic response to environmental stress: Assembly of BRG1-G9a/GLP-DNMT3 repressive chromatin complex on Myh6 promoter in pathologically stressed hearts[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt B):1772-1781.
- [23] Draizen EJ, Shaytan AK, Marinormairenz L, et al. HistoneDB 2.0: a histone database with variants-an integrated resource to explore histones and their variants[J]. *Database(Oxford)*, 2016, 2016:1-2.
- [24] Venkatesh S, Workman JL. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(3):178-189.
- [25] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications[J]. *Cell Res*, 2011, 21(3): 381-395.
- [26] Ito E, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Histone modification is correlated with reverse left ventricular remodeling in nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(5):1531-1539.
- [27] Gallinari P, Di Marco S, Jones P, et al. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: From molecular biology to cancer therapeutics[J]. *Cell Res*, 2007, 17(3):195-211.
- [28] Ago T, Liu T, Zhai P, et al. A redox-dependent pathway for regulating class II HDACs and cardiac hyper-

- trophy[J]. *Cell*, 2008, 133(6):978-993.
- [29] Hohl M, Wagner M, Reil JC, et al. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1359-1370.
- [30] Jeong MY, Lin YH, Wennersten SA, et al. Histone deacetylase activity governs diastolic dysfunction through a nongenomic mechanism [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(427):144.
- [31] Montgomery RL, Davis CA, Potthoff MJ, et al. Histone deacetylases 1 and 2 redundantly regulate cardiac morphogenesis, growth, and contractility [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(14):1790-1802.
- [32] Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes[J]. *Ann Rev Biochem*, 2009, 78:273-304.
- [33] 丁健,王飞,金景姬,等.表观遗传之染色质重塑[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(11):994-1002.
- [34] Lickert H, Takeuchi JK, Von Both I, et al. Baf60c is essential for function of BAF chromatin remodeling complexes in heart development[J]. *Nature*, 2004, 432(7013):107-112.
- [35] Sun X, Hota SK, Zhou YQ, et al. Cardiac-enriched BAF chromatin-remodeling complex subunit BAF60c regulates gene expression programs essential for heart development and function[J]. *Biol Open*, 2018, 7(1):120.
- [36] Wang Z, Zhai W, Richardson JA, et al. Polybromo protein BAF180 functions in mammalian cardiac chamber maturation[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(24):3106-3116.
- [37] 丁向阳,余再新.长链非编码RNA参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(6):573-578.
- [38] Onrat ST, Onrat E, Ercan Onay E, et al. The genetic determination of the differentiation between ischemic dilated cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(11):644-651.
- [39] Dzięwiecka E, Totoń-Żurańska J, Wołkow P, et al. Relations between circulating and myocardial fibrosis-linked microRNAs with left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(3):285-293.
- [40] Besler C, Urban D, Watzka S, et al. Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(12):1442-1451.
- [41] Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, et al. Expression of microRNA-208 is associated with adverse clinical outcomes in human dilated cardiomyopathy [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(5):404-410.
- [42] Huang G, Liu J, Yang C, et al. RNA sequencing discloses the genome-wide profile of long noncoding RNAs in dilated cardiomyopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4):2569-2580.
- [43] 谢青,杨锐,王利红,等.长链非编码RNA在原发性高血压中的研究现状[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(12):1235-1239.
- [44] Chiang S, Huang M, Richardson DR. Treatment of dilated cardiomyopathy in a mouse model of Friedreich's ataxia using N-acetylcysteine and identification of alterations in microRNA expression that could be involved in its pathogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:104994.
- [45] Zhang X, Nie X, Yuan S, et al. Circulating long non-coding RNA ENST00000507296 is a prognostic indicator in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16:82-90.
- [46] Zhang Y, Zhang M, Xu W, et al. The long non-coding RNA H19 promotes cardiomyocyte apoptosis in dilated cardiomyopathy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17):28588-28594.
- [47] Huang S, Zhang L, Song J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 mediates cardiac fibrosis in experimental postinfarct myocardium mice model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2997-3006.

(收稿日期:2020-07-19)