汪波,占贞贞,曾麒燕. 心肌纤维化的表观遗传调控研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 92-97.
Wang B, Zhan ZZ, Zeng QY. The epigenetic regulation of myocardial fibrosis: an update [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 92-97.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.03.016

心肌纤维化的表观遗传调控研究进展

汪 波[1],占贞贞[2],曾麒燕[1*]

(1. 广西医科大学生物化学与分子生物学教研室,南宁 530021;
2. 同济大学附属东方医院心力衰竭研究所,上海 200120)

【摘要】 心力衰竭是慢性心血管疾病终末期死亡的主要因素之一,心肌不良重构在心力衰竭的发生中起到关键性作用,而心肌纤维化是心肌不良重构的一个重要表现。越来越多的研究表明,表观遗传调控机制在心肌纤维化的发生及发展过程中发挥重要的作用。本文主要综述了 DNA 甲基化修饰、组蛋白修饰以及 microRNA 等表观遗传机制调控心肌纤维化发生发展的研究进展。

【关键词】 心肌纤维化;表观遗传调控;DNA 修饰;组蛋白修饰;microRNA
【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2019) 03-0092-06

The epigenetic regulation of myocardial fibrosis: an update

WANG Bo[1], ZHAN Zhenzhen[2], ZENG Qiyan[1*]

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China.
2. Institute of Heart Failure, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120)

【Abstract】 Heart failure is one of the leading causes of death for patients at the end stage of chronic cardiovascular disease. The adverse remodeling of the myocardium plays a critical role in the occurrence of heart failure, and myocardial fibrosis is an important manifestation of adverse cardiac remodeling. Increasing evidence indicates that the epigenetic regulatory mechanisms play important roles in the occurrence and development of myocardial fibrosis. This review focuses on the progress of research on epigenetic regulation, including DNA methylation, histone modification, and microRNA, in myocardial fibrosis.

【Keywords】 myocardial fibrosis; epigenetic regulation; DNA modification; histone modification; microRNA

心肌纤维化的典型特点是心肌组织中细胞外基质过度沉积,形成瘢痕组织,致使心肌失去正常的舒缩功能,以及影响心肌组织的电生理作用。心肌组织中的多种细胞在心肌纤维化的过程中发挥作用,包括心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及炎症细胞等[1]。成纤维细胞是心肌组织中含量最丰富的非心肌细胞,在心肌纤维化的过程中,其发挥的作用最为重要。当心脏暴露在病理条件下,如压力负荷、心肌梗死等,心肌成纤维细胞为维持心脏的正常结构而激活增殖,并转化为肌成纤维细胞,分泌大量的细胞外基质纤维化蛋白在心肌组织中过度沉积,最终致使心力衰竭的发生[2]。

目前研究发现多种机制可调节心肌纤维化,包括调节起始的炎症反应以及纤维化相关信号通路

[基金项目]国家自然科学基金(81571541)。
[作者简介]汪波(1990—),男,在读硕士研究生,主要从事心血管疾病发生机制研究。E-mail: wangb1003@126.com
[通信作者]曾麒燕(1968—),女,博士,教授,主要从事细胞生物学方向研究。E-mail: zengnn6@hotmail.com

的激活从而达到控制纤维化反应的强度。在心肌压力应激反应及损伤中,常伴随着大量的心肌细胞坏死,坏死的心肌细胞释放大量的内源性危险因子,募集炎症细胞到达心肌组织。炎症细胞既可以清除坏死的心肌细胞及细胞外基质,也会分泌 TGF-β 等促纤维化因子[3]。TGF-β 主要依赖于经典的 TGF-β/smad 通路,上调众多纤维化相关基因的表达,从而促进心肌的纤维化。多种信号调节分子参与 TGF-β/smad 通路的调控从而控制纤维化相关基因的表达,而近年来发现,表观遗传调控机制在心肌纤维化相关基因的表达调控中亦发挥着重要的作用。

表观遗传调控是指在不改变 DNA 碱基序列的前提下对基因的表达进行调节,其机制包括各种 DNA 修饰、组蛋白修饰、非编码 RNA 的调控作用等。核小体是染色质的基本结构,由 147 bp 的 DNA 缠绕在组蛋白上形成,其中组蛋白又包括 H2A、H2B、H3 和 H4 等形成的八聚体,通过对组蛋白进行修饰,改变染色质构象,从而达到对基因的表达实现表观遗传调控。近年来发现 DNA 甲基化修饰、组蛋白修饰以及 microRNA 等表观遗传机制参与了心肌纤维化的发生发展过程。

1 DNA 甲基化与心肌纤维化

DNA 甲基化是调节基因表达的重要表观遗传修饰途径。DNA 甲基化主要集中在 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳原子上,散在存在于哺乳动物基因组中约 70% CpG 胞嘧啶存在甲基化修饰[4],另外存在一些片段长度在 200 bp 以上,成簇存在于哺乳动物启动子中或靠近启动子区域的 CpG 被称之为 CpG 岛,与散在存在的 CpG 相反,CpG 岛通常为非甲基化状态,但在机体处于异常或疾病状态时,CpG 岛会发生甲基化,从而使相关基因沉默。DNA 甲基化依赖于 DNA 甲基化转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的协助,哺乳动物主要表达三类 DNMTs,分别为 DNMT3A、DNMT3B 及 DNMT1A,其中 DNMT1A 主要涉及维持 DNA 甲基化模式,DNMT3A/B 则起到从头催化 DNA 甲基化的作用[5]。

研究发现,心肌纤维化的发生与多种基因的 DNA 甲基化有关(图 1)。缺氧可通过缺氧诱导因子 1α(hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1α)诱导 DNA 超甲基化,并且促进 DNA 甲基化转移酶 DNMT1、DNMT3B 表达,通过 siRNA 敲低 DNMT3B 的表达后能显著降低胶原蛋白 1 和 α 平滑肌激动蛋白的表达;此外,利用 DNMT 的抑制剂也可以抑制 TGF-β 促纤维化的作用[6]。Tao 等[7]的研究发现,在心肌成纤维细胞激活的过程中 RASSF1A 的表达降低,并且伴随着 DNMT3A 的过表达,而 DNMT3A 可抑制 RASSF1A 的表达,并最终导致纤维化的发生。另外,过度的自噬可加剧心肌肥大以及心肌纤维化,研究显示 DNMT3A 可直接抑制 miR-200b 的表达,促进小鼠主动脉缩窄术模型小鼠心脏自噬的发生,并最终影响着心肌纤维化的发展[8]。miR-369-5p 过表达可抑制心肌成纤维细胞的增殖以及心肌纤维化水平,这一过程是通过 miR-369-5p 直接抑制 DNMT3A 的表达而使 Patched1 超甲基化抑制失活实现的[9]。RASAL1 是一种能抑制 Ras 信号通路活化的 Ras-GTP 酶,研究显示在纤维化心脏中 RASAL1 的启动子区域超甲基化,使 Ras 信号通路激活增加引起心肌纤维化,而通过 TET 依赖的 RASAL1 启动子去甲基化作用可逆转 TGF-β 诱导的纤维化[10]。由此可见,DNA 甲基化相关的修饰酶通过直接或间接的机制途径,影响纤维化相关基因的表达,从而调控心肌纤维化的程度,但是所调控的靶基因是否存在特异性,以及是否还有其他的核蛋白共同参与调控过程,需要进一步深入研究。

2 组蛋白修饰与心肌纤维化

组蛋白是染色质的重要组成,组蛋白尾的氨基酸末端从核小体突出,为相关修饰提供多种表观遗传学修饰位点,从而调控基因的转录表达。组蛋白修饰方式主要包括乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化以及 SUMO 化等[11]。与 DNA 修饰相似,组蛋白修饰也由不同的修饰酶介导,包括去乙酰/甲基化酶、乙酰/甲基转移酶等。在心肌纤维化过程中,研究发现组蛋白乙酰化、甲基化和磷酸化修饰及其对应的修饰酶与心肌纤维化的发生发展密切相关(图 1)。

2.1 组蛋白乙酰化修饰

组蛋白乙酰化的状态取决于严格控制其平衡的两种组蛋白修饰酶:组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)。HATs 催化向核小体组蛋白上的赖氨酸残基加入乙酰基团,导致染色

质松弛,使 DNA 与转录因子及其他调控因子的亲和力更强,促进 DNA 的转录。而 HDACs 催化乙酰基团从赖氨酸处分离,导致染色质更为紧密,从而抑制基因的转录[12]。

根据在细胞中的定位,HATs 可分为两类:A 型位于核内,是核小体组蛋白乙酰化的主要催化酶类,B 型定位于细胞质,主要作用是乙酰化新合成的非组蛋白如某些信号分子蛋白[13]。关于 HATs 在心肌纤维化中的研究仍然有限。目前已有研究表明 P300 与心肌纤维化有关,如 CTRP3(C1q and TNF related 3)可通过抑制 P300 与 SMAD3 之间的作用从而降低心肌纤维化[14]。组蛋白乙酰转移酶 KAT8(lysine acetyltransferase 8,又称为 MOF)可以松弛 NOX(NADPH oxidase)启动子周围的染色质结构从而激活 NOX 的转录,在敲除 MOF 后可显著降低缺氧/复氧诱导的 NOX 转录激活、ROS 的释放、心肌梗死及后期的纤维化面积[15],因此 MOF 是缺血再灌注损伤诱导的心肌纤维化中重要的调节分子。然而,其他的组蛋白乙酰转移酶是否通过靶向组蛋白或非组蛋白从而参与心肌纤维化尚待探索。

对于 HDACs,目前在哺乳动物体内共发现四类 18 种,分别为Ⅰ型去乙酰化酶(HDAC 1 ~ 3,8)、Ⅱ型去乙酰化酶(HDAC 4 ~ 7,9,10)、Ⅲ型去乙酰化酶(SIRT,SIRT 1 ~ 7)和只在人类中发现的第Ⅳ型去乙酰化酶 HDAC11。研究发现,选择性抑制Ⅰ型 HDACs 后可阻断心肌成纤维细胞的细胞周期进程,解除周期蛋白依赖性激酶抑制因子 P15 和 P57 基因的抑制,最终可有效抑制血管紧张素Ⅱ诱导的心肌纤维化[16]。另据报道,在充血性心衰中 HDAC1 和 HDAC2 表达升高,通过小分子抑制剂 Mocetinostat 抑制其活性后,可显著降低小鼠充血性心衰模型心脏中 CD90 阳性心肌肌成纤维细胞的激活而逆转心肌纤维化[17]。SAHA 是一种广谱 HDAC 抑制剂,SAHA 处理 DOCA-salt 高血压模型大鼠可有效抑制高血压诱导的心肌纤维化[18]。ITF2357 是一种针对多种疾病并进入到三期临床实验的 HDAC 抑制剂,在 Dahl 盐敏感大鼠模型中,ITF2357 可显著抑制与心室舒张功能障碍有关的心肌结构变化,包括心肌肥厚以及心肌纤维化水平[19]。SIRT2 的蛋白表达在心肌肥厚心脏组织中显著降低,研究发现 *Sirt*2 基因敲除小鼠中血管紧张素诱导的心肌纤维化显著加重,而心脏特异性过表达 SIRT2 可通过直接激活 AMPK 下游的激酶 LKB1 从而抑制血管紧张素诱导的心肌纤维化[20]。另有研究表明 HDAC6、SIRT6(sirtuin 6)和 SIRT3(sirtuin 3)等都可通过不同的机制参与心肌纤维化进程的调控[21-23]。因此,针对组蛋白去乙酰化酶开发更为有效和特异的抑制剂对于心肌纤维化相关疾病的临床治疗研究具有重要的价值。

2.2 组蛋白甲基化修饰

组蛋白上的赖氨酸和精氨酸残基的甲基化修饰更为复杂,赖氨酸可以发生单甲基化、双甲基化和三甲基化修饰,精氨酸可以被单甲基化、双甲基化[24]。根据组蛋白甲基化位点的不同,可导致不同的基因表达状态,如 H3K4me3、H3K36me3 和 H3K79me3 等可促使基因的转录的激活,而 H3K9me3、H3K27me3 及 H4K20me3 等可导致基因转录的抑制[25]。另外,组蛋白同一位点甲基化的不同修饰状态也可导致基因转录水平的不同,例如 H3K9me 可促进基因的转录,而 H3K9me3 则抑制基因的表达[26]。

组蛋白残基甲基化水平的动态平衡是由甲基转移酶和去甲基化酶维持的。组蛋白赖氨酸甲基转移酶至少可分为 8 个家族共 33 个成员,包括 KMT1-KMT8,其中只有 KMT4(lysine methyltransferase 4)缺少典型的 SET 催化结构域[27]。G9a 是一种能够催化 H3K9 单/双甲基化的甲基转移酶,研究发现 G9a 可与 MEF2C(myocyte enhancer factor 2C)形成复合体并结合异染色质抑制抗心肌肥厚基因的表达,G9a 敲除后心肌纤维化水平显著升高,促进心肌肥厚[28]。血管紧张素Ⅱ可诱导内皮细胞 SET1(SET domain containing 1)的表达,SET1 被募集到内皮素 1 启动子区域促进内皮素 1 的转录,导致心肌肥厚及纤维化水平增加,通过内皮细胞特异敲除 SET1 可显著降低血管紧张素Ⅱ诱导的心肌肥大及心肌纤维化[29]。

组蛋白去甲基化酶已发现有 20 多种,根据同源性可分为 7 个亚家族,包括 KDM1(lysine demethylase 1)、KDM2/7、KDM3、KDM4、KDM5 和 KDM6[30]。以往的研究发现 KDM4A(lysine demethylase 4 A)缺失可显著改善主动脉缩窄诱导的小鼠心肌纤维化程度及心肌肥大[31]。PHF8(PHD finger protein 8)可催化 H3K9me1/2 和 H4K20me1 组蛋白去甲基化,Liu 等[32]的研究发现 PHF8 可通过抑制 Akt-mTOR 通路从而抑制主动脉缩窄诱导的心肌肥厚,并且在 PHF8 转基因小鼠中

TAC 诱导的纤维化水平显著降低。但是，对于其他种类的组蛋白甲基化或去甲基化酶，其在心肌纤维化中的功能有待进一步研究，而且也有待开发相应的抑制剂或激动剂，以用于心肌纤维化相关疾病的临床治疗研究。

3　MicroRNA 与心肌纤维化

MicroRNA 是一类具有 19 ~ 25 个核苷酸序列的短链非编码 RNA。MicroRNA 可与目的 mRNA 的 3’ UTR 区互补结合，从而降解 mRNA 或抑制 mRNA 的翻译，最终影响蛋白质的合成[33]。MicroRNA 分子在不同物种中高度保守，是多种细胞生理病理过程包括发育、增殖、分化、凋亡和应激反应等的重要调节因子[34]。越来越多的研究表明特定 microRNA 的表达与心肌纤维化的发生发展有着密不可分的关系，在心脏疾病中，microRNA 作为潜在的诊断标志及治疗靶点越来越受到人们的关注(图 1)。

在人及小鼠纤维化心脏中 miR-125b 表达显著升高，研究发现 miR-125b 可抑制 p53 介导的成纤维细胞增殖，体内抑制 miR-125b 的表达可降低纤维化相关基因的表达，并最终降低血管紧张素 Ⅱ 诱导的心肌纤维化水平[35]。在主动脉缩窄小鼠模型中，抑制 miR-21 的表达可降低激酶 ERK 的活性，从而抑制心肌间质纤维化以及心功能障碍[36]。另一项研究发现，通过纳米材料靶向心梗后心脏巨噬细胞过表达 miR-21，使其转变为抗炎性巨噬细胞，最终可降低心梗后纤维化水平[37]。其他更多的研究表明 miR-25 和 miR-29 等促进压力负荷以及心肌梗死诱导的心肌纤维化，而 miR-101a/b 和 miR-378 等可通过不同的作用途径抑制心脏纤维化的进程[38-42]。这些研究表明 miRNA 的确参与心肌纤维化的病理过程调控，但是是否能成为心肌纤维化相关疾病的诊断标志物或者治疗的靶标，还需深入探索。

4　展望

尽管心脏纤维化过程中表观遗传调控的研究取得了一定的进展，但还存在着许多未知之处。近年来随着高通量甲基化测序等新技术体系的出现和完善，为研究表观遗传调控在心肌纤维化病理生理学中的作用提供新的有效手段。目前越来越多的新的表观修饰方式被发现，如在组蛋白氨基酸残基在上还有巴豆酰化、丙酰化、丁酰化、琥珀酰化等

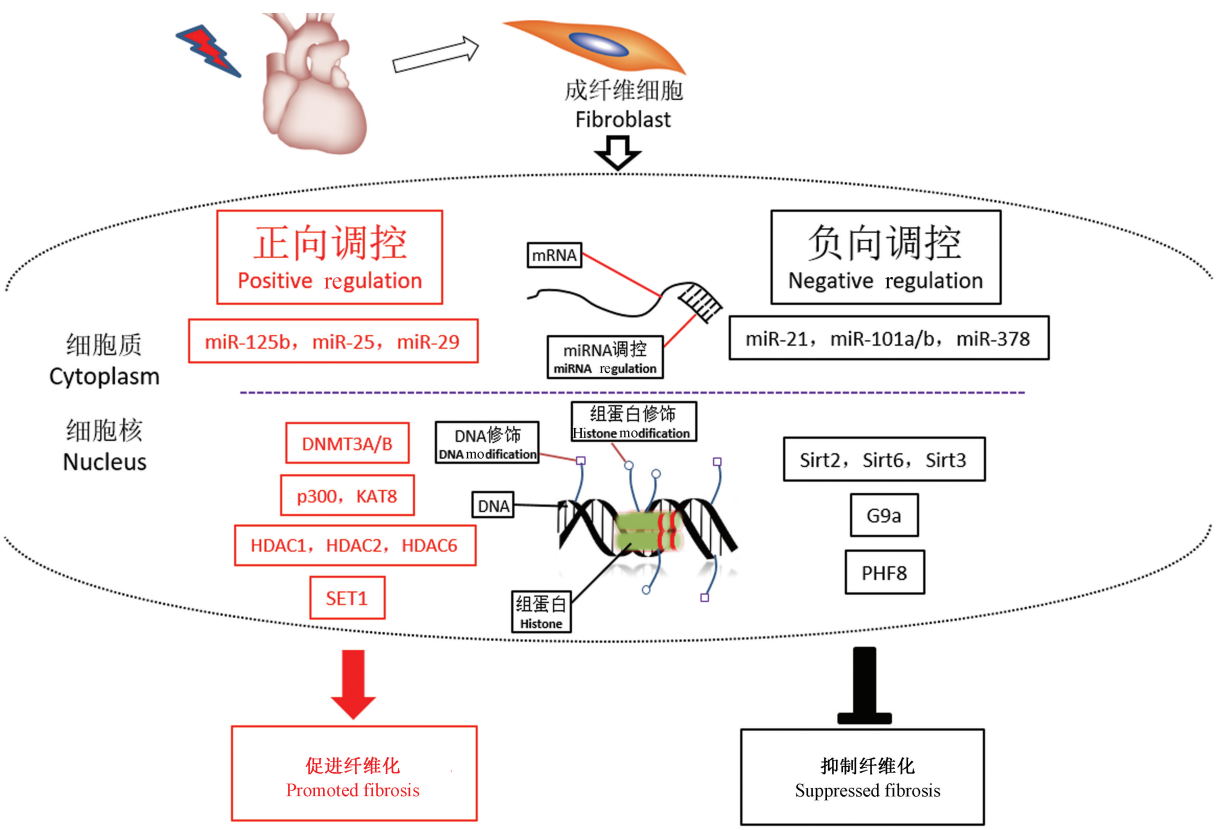

图 1　心肌纤维化的表观遗传学调控

Figure 1　Epigenetic regulation of myocardial fibrosis

全新的修饰类型,在 RNA 上存在 m6A、m1A 及 m5C 等新型修饰,以及染色质三维空间结构的改变等,这些新型表观修饰方式的阐明将大大的拓展我们在心脏疾病中的研究思路。最近的研究就发现 RNA 的 m6A 去甲基化酶 FTO(alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase)参与心肌纤维的调控[43],那么其他的新发现的表观修饰方式是否也在心肌纤维化中发挥调节作用将是新的研究方向。另外,这些众多的表观遗传修饰机制是协同还是竞争性的参与调节不同心脏疾病诱导的心肌纤维化过程,又是哪些因素启动这些表观遗传修饰,这些问题都有待解决。这些表观机制的阐明将有助于我们针对各种介导表观修饰的表观酶分子,开发相应的抑制剂或激动剂,从而用于具有巨大的潜力和前景的心肌纤维化相关疾病的临床治疗应用研究。

参考文献:

[1] Uriel N, Sayer G, Annamalai S, et al. Mechanical unloading in heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(5): 569-580.

[2] Ma Y, Iyer RP, Jung M, et al. Cardiac fibroblast activation post-myocardial infarction: current knowledge gaps [J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(5): 448-458.

[3] Lim GB. Heart failure: Macrophages promote cardiac fibrosis and diastolic dysfunction [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(4): 196-197.

[4] Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals [J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(3): 204-220.

[5] Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation [J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(2): 81-92.

[6] Watson CJ, Collier P, Tea I, et al. Hypoxia-induced epigenetic modifications are associated with cardiac tissue fibrosis and the development of a myofibroblast-like phenotype [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(8): 2176-2188.

[7] Tao H, Yang JJ, Chen ZW, et al. DNMT3A silencing RASSF1A promotes cardiac fibrosis through upregulation of ERK1/2 [J]. Toxicology, 2014, 323: 42-50.

[8] Zhao XD, Qin RH, Yang JJ, et al. DNMT3A controls miR-200b in cardiac fibroblast autophagy and cardiac fibrosis [J]. Inflamm Res, 2018, 67(8): 681-690.

[9] Tao H, Dai C, Ding JF, et al. Epigenetic aberrations of miR-369-5p and DNMT3A control Patched1 signal pathway in cardiac fibrosis [J]. Toxicol, 2018, 410: 182-192.

[10] Xu X, Tan X, Tampe B, et al. Epigenetic balance of aberrant Rasal1 promoter methylation and hydroxymethylation regulates cardiac fibrosis [J]. Cardiovasc Res, 2015, 105(3): 279-291.

[11] Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation [J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76: 75-100.

[12] Tamaru H. Confining euchromatin/heterochromatin territory: jumonji crosses the line [J]. Genes Dev, 2010, 24(14): 1465-1478.

[13] Brownell JE, Allis CD. Special HATs for special occasions: linking histone acetylation to chromatin assembly and gene activation [J]. Curr Opin Genet Dev, 1996, 6(2): 176-184.

[14] Wu D, Lei H, Wang JY, et al. CTRP3 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting Smad3 activation and inhibiting myofibroblast differentiation [J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93(12): 1311-1325.

[15] Yu L, Yang G, Zhang X, et al. Megakaryocytic leukemia 1 (MKL1) bridges epigenetic activation of NADPH oxidase in macrophages to cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Circul, 2018, 138(24): 2820-2836.

[16] Williams SM, Golden-Mason L, Ferguson BS, et al. Class I HDACs regulate angiotensin II-dependent cardiac fibrosis via fibroblasts and circulating fibrocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 67: 112-125.

[17] Nural-Guvener HF, Zakharova L, Nimlos J, et al. HDAC class I inhibitor, Mocetinostat, reverses cardiac fibrosis in heart failure and diminishes CD90+ cardiac myofibroblast activation [J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2014, 7: 10.

[18] Iyer A, Fenning A, Lim J, et al. Antifibrotic activity of an inhibitor of histone deacetylases in DOCA-salt hypertensive rats [J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(7): 1408-1417.

[19] 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): eaao0144.

[20] Tang X, Chen XF, Wang NY, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy [J]. Circul, 2017, 136(21): 2051-2067.

[21] Tao H, Yang JJ, Hu W, et al. HDAC6 promotes cardiac fibrosis progression through suppressing RASSF1A expression [J]. Cardiol, 2016, 133(1): 18-26.

[22] Tian K, Liu Z, Wang J, et al. Sirtuin-6 inhibits cardiac fibroblasts differentiation into myofibroblasts via inactivation of nuclear factor κB signaling [J]. Transl Res, 2015, 165(3): 374-386.

[23] Guo X, Yan F, Li J, et al. SIRT3 attenuates AngII-induced cardiac fibrosis by inhibiting myofibroblasts transdifferentiation via STAT3-NFATc2 pathway [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(7): 3258-3269.

[24] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications [J]. Cell Res, 2011, 21(3): 381-395.

[25] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705.

[26] Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome [J]. Cell, 2007, 129(4): 823-837.

[27] Black JC, van Rechem C, Whetstine JR. Histone lysine

methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact [J]. Mol Cell, 2012, 48(4): 491-507.

[28] Papait R, Serio S, Pagiatakis C, et al. Histone methyltransferase G9a is required for cardiomyocyte homeostasis and hypertrophy [J]. Circulation, 2017, 136(13): 1233-1246.

[29] Yu L, Yang G, Weng X, et al. Histone methyltransferase SET1 mediates angiotensin II-induced endothelin-1 transcription and cardiac hypertrophy in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(5): 1207-1217.

[30] Nottke A, Colaiacovo MP, Shi Y. Developmental roles of the histone lysine demethylases [J]. Development, 2009, 136(6): 879-889.

[31] Zhang QJ, Chen HZ, Wang L, et al. The histone trimethyllysine demethylase JMJD2A promotes cardiac hypertrophy in response to hypertrophic stimuli in mice [J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2447-2456.

[32] Liu X, Wang X, Bi Y, et al. The histone demethylase PHF8 represses cardiac hypertrophy upon pressure overload [J]. Exp Cell Res, 2015, 335(1): 123-134.

[33] Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(5): 457-468.

[34] Iorio MV, Piovan C, Croce CM. Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1799(10-12): 694-701.

[35] Nagpal V, Rai R, Place AT, et al. MiR-125b is critical for fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis [J]. Circulation, 2016, 133(3): 291-301.

[36] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts [J]. Nature, 2008, 456(7224): 980-984.

[37] Bejerano T, Etzion S, Elyagon S, et al. Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction [J]. Nano Lett, 2018, 18(9): 5885-5891.

[38] Wahlquist C, Jeong D, Rojas-Munoz A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart [J]. Nature, 2014, 508(7497): 531-535.

[39] Abonnenc M, Nabeebaccus AA, Mayr U, et al. Extracellular matrix secretion by cardiac fibroblasts: role of microRNA-29b and microRNA-30c [J]. Circ Res, 2013, 113(10): 1138-1147.

[40] Pan Z, Sun X, Shan H, et al. MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor-β1 pathway [J]. Circul, 2012, 126(7): 840-850.

[41] Zhou Y, Shiok TC, Richards AM, et al. MicroRNA-101a suppresses fibrotic programming in isolated cardiac fibroblasts and *in vivo* fibrosis following trans-aortic constriction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 121: 266-276.

[42] 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.

[43] Mathiyalagan P, Adamiak M, Mayourian J, et al. FTO-dependent N^6-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair [J]. Circul, 2019, 139(4): 518-532.

〔收稿日期〕2018-10-22