

文章编号 1006-8147(2022)03-0248-05

论著

MIR-138-5p 通过靶向组蛋白去乙酰化酶调节心脏肥大

侯维纳, 吕爱婷, 孙琪青, 冯迎军

(郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院心内科, 郑州 450000)

摘要 目的:探究 MIR-138-5p 对心脏肥大的影响及其机制。方法:首先构建体外心脏肥大的模型,HE 染色、 α -肌动蛋白染色和 RT-PCR 方法,分别检测模型大鼠心脏的横断面积和血管紧张素 II (Ang II) 处理的心肌细胞(H9c2)的表面积和心肌细胞中 MIR-138-5p mRNA 表达情况;MIR-138-5p-mimic 转染 Ang II 处理过的 H9c2 细胞, α -肌动蛋白染色和 Western 印迹分别检测心肌细胞的表面积和心肌肥大标志物的蛋白表达水平;采用 TargetScan 在线软件筛选 miR-138-5p 的潜在靶基因,并进一步验证。MIR-138-5p-mimic、pcDNA-HDAC4 共转染 Ang II 处理过的 H9c2 细胞, α -肌动蛋白染色和 Western 印迹法分别检测心肌细胞的表面积和心肌肥大标志物的蛋白表达水平。结果:相对于 Sham 组,模型大鼠的心脏体积及心脏横截面均明显增大,心肌细胞中的 MIR-138-5p mRNA 表达水平明显降低($F=21.578, P<0.001$);相对于 Con 组,Ang II 组心肌细胞的表面积明显增大,且 MIR-138-5p mRNA 表达水平明显降低($F=23.790, P<0.001$)。相对于 Ang II +miR-NC 组,Ang II +miR-mimic 组心肌细胞的表面积($F=8.325, P<0.01$)、心肌肥大标志蛋白表达水平($F=9.532, P<0.01$)和心肌细胞中 HDAC4 mRNA 表达水平明显降低($F=25.530, P<0.001$);相对于 MIR-138-5p-mimic+pcDNA-Con 组,MIR-138-5p-mimic+pcDNA-HDAC4 组心肌细胞的表面积明显减小($F=10.134, P<0.01$),心肌肥大标志蛋白表达水平明显升高。结论:MIR-138-5p 通过靶向组蛋白脱乙酰基酶-8(HDAC4)调节心脏肥大反应。

关键词 MIR-138-5p;靶向;组蛋白去乙酰化酶;心脏肥大

中图分类号 R541

文献标志码 A

MIR-138-5p regulates cardiac hypertrophy by targeting histone deacetylase

HOU Wei-na, LYU Ai-ting, SUN Qi-qing, FENG Ying-jun

(Department of Cardiology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, East Third Street, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To explore the effect of MIR-138-5p on cardiac hypertrophy and its mechanism. **Methods:** Firstly, the model of cardiac hypertrophy *in vitro* was constructed. HE staining, α -actin staining and RT-PCR were used to detect the cross-sectional area of the model rat heart, the surface area of Ang II-treated cardiomyocytes(H9c2) and the expression of MIR-138-5p mRNA in the cardiomyocytes. MIR-138-5p-mimic was transfected into H9c2 cells treated with Ang II, α -actin staining and Western-blotting were used to detect the surface area of cardiomyocytes and the protein expression level of cardiac hypertrophy markers. TargetScan online software was used to screen potential target genes of MIR-138-5p and further verify. MIR-138-5p-mimic, pcDNA-histone deacetylase-4(HDAC4) were co-transfected into H9c2 cells treated with Ang II, α -actin staining and Western-blotting was used to detect the surface area of cardiomyocytes and the protein expression level of cardiac hypertrophy markers. **Results:** Compared with the Sham group, the heart volume and heart cross-section of model rats were significantly increased, and the expression level of MIR-138-5p mRNA in cardiomyocytes was significantly decreased($F=21.578, P<0.001$). Compared with the Con group, the surface area of cardiomyocytes in the Ang II group was significantly increased, and the expression level of MIR-138-5p mRNA was significantly reduced($F=23.790, P<0.001$). Compared with the Ang II + miR-NC group, the surface area of cardiomyocytes ($F=8.325, P<0.01$) and the expression of cardiac hypertrophy marker proteins in the Ang II + miR-mimic group were significantly reduced($F=9.532, P<0.01$). Compared with the Ang II +miR-NC group, the Ang II +miR-mimic group was found the expression level of HDAC4 mRNA in cardiomyocytes was significantly reduced($F=25.530, P<0.001$). Compared with the MIR-138-5p-mimic+pcDNA-Con group, the surface area of cardiomyocytes in the MIR-138-5p-mimic+pcDNA-HDAC4 group was significantly reduced($F=10.134, P<0.01$), and the expression level of cardiac hypertrophy marker protein was obviously elevated. **Conclusion:** MIR-138-5p regulates cardiac hypertrophy by targeting HDAC4.

Key words miR-138-5p;targeting;histone deacetylase;cardiac hypertrophy

基金项目 河南省医学科技攻关计划(2018020617)

作者简介 侯维纳(1988-),女,主治医师,硕士,研究方向:小儿心血管;E-mail:houn1988@163.com。

心脏肥大是对重度压力的生理反应,可使心脏功能恢复正常^[1]。心肌细胞持续增大需要更多的氧气,而冠状动脉的血液供应不足,可导致心力衰竭甚至猝死^[2]。尽管越来越多的文献研究了调节心脏肥大的分子靶点,但其详细的分子机制尚未全面了解。

MicroRNA(miRNA)是约19~25个核苷酸的保守非编码单链RNA,它们通过与靶mRNA的3'UTR结合来抑制翻译和(或)降解靶mRNA^[3]。miRNA通过调节其靶基因参与多种生物过程,如增殖、分化、凋亡、发育、血管生成和免疫应答^[4]。如miR-142-3p是调节心脏中早期胚胎干细胞分化的重要因素,并且对心脏发育具有负面调节作用^[5]。Roberto等^[6]发现MIR-138-5p表达与骨肉瘤的预后有关;然而MIR-138-5p在心肌肥大模型大鼠及心肌细胞中表达如何,发挥何作用尚不清楚。本研究通过成功构建压力超负荷心肌肥大大鼠模型(TAC)和心脏肥大体外模型,探究MIR-138-5p在肥大心肌细胞的表达,对心脏肥大反应的作用及其初步机制,希望基于MIR-138-5p的分子机制为改善心脏肥大提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 TAC的建立 所有动物护理和实验均根据美国国立卫生研究院发布的《实验动物的护理和使用指南》(NIH出版物,2011年修订)和郑州大学第一附属医院动物护理和使用委员会的机构指南进行。从郑州大学第一附属医院实验动物中心[SCXK(豫)2017-0001]购买了6周龄的成年雄性Sprague-Dawley鼠,体重约200~250 g,共20只,每组10只。根据以前文献,进行腹主动脉缩窄术。用水合氯醛(350 mg/kg,腹腔内)麻醉大鼠,开胸后,用弯头眼科镊轻柔分离腹主动脉,横贯腹主动脉,然后用26号针头将6-0丝线缝合在主动脉周围,导致主动脉腔部分狭窄。在假手术组中,除没有主动脉缝合,其余步骤与TAC手术相同。然后将实验分为2组,即主动脉缩窄组(AB)和假手术组(Sham)。

1.2 组织病理学 分析手术切除左心室组织,在10%福尔马林缓冲液中固定,石蜡包埋,切成5 μm厚的切片。用苏木精-曙红染色,并在光学显微镜下观察。

1.3 心肌细胞培养和实验方案 将大鼠H9c2心肌细胞(中国科学院,上海,中国)接种到含有10%胎牛血清(HyClone, South Logan, UT)的Dulbecco改良的Eagle培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中,放置在37℃和5%CO₂恒温箱中培养。为了构建体外心脏肥大模型,将H9c2细胞用浓度为1.0 mmol/L的血管紧张素Ⅱ(AngⅡ, Sigma - Aldrich, St. Louis, MI)

处理24 h,将细胞分为Con组和AngⅡ组。

1.4 实时定量PCR 根据制造商说明书,使用TRIzol试剂(Life Technologies, Carlsbad, CA)从样品中提取总RNA;cDNA合成后(All-in-One First-Strand cDNA Synthesis试剂盒, GeneCopoeia Inc, Santa Cruz, CA),使用MIR-138-5p对应的引物,在ABI 7500HT系统(Applied Biosystems, Foster City, CA)上使用All-in-One qPCR Mix(GeneCopoeia Inc, USA)进行实时定量PCR(qRT-PCR);β-肌动蛋白用作内部对照,进行重复反应对于每个样品,使用2^{-ΔCT}方法计算基因表达的相对变化;每个实验的所有样品一式两份进行。

1.5 MIR-138-5p的过表达 基因过表达质粒,包括pcDNA3.1/CCCTC结合因子(CTCF)、pcDNA3.1/SNHG16、pcDNA3.1/IGF1和相对阴性对照(NC, pcDNA3.1)以及MIR-183-5p模拟物(miR-mimic)和对照模拟物(miR-NC)均购自上海基因制药(中国)。将大鼠H9c2心肌细胞接种在6孔板中,使用补充有10%FBS的RPMI 1640培养基培养。使用Opti-MEM Reduced Serum Medium(Gibco, Carlsbad, CA, USA)在第2天当细胞丰度约60%~70%时,每个孔加入等量(200 nmol/L)的miR-mimic和miR-NC,用Lipofectamine 2000(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)转染细胞。6 h后,将培养基更换为补充有2% FBS的RPMI 1640,转染48 h后,用AngⅡ处理细胞,24 h后收集细胞,并通过定量RT-PCR或蛋白质印迹进行分析,将细胞分为Con组(生理盐水+生理盐水)、AngⅡ组(1.0 mmol/L的AngⅡ+生理盐水)、AngⅡ+miR-NC(1.0 mmol/L的AngⅡ+200 nmol/L MIR-NC)、AngⅡ+MIR-138-5p-mimic组(1.0 mmol/L的AngⅡ+200 nmol/L MIR-138-5p-mimic),共4组。

1.6 共转染细胞系构建 靶向大鼠组蛋白去乙酰化酶(HDAC)4cDNA的siRNA序列由GenePharma设计和合成。siRNA序列如下:5'-GCCGAAAUGU-UAAGAGAUU-3',合并乱序的siRNA作为阴性对照。编码不含miR-138-5p响应性3'-UTR的全长人HDAC4 cDNA开放阅读框(ORF)的哺乳动物表达质粒购自Invitrogen。空质粒用作阴性对照。根据制造商的说明书,使用Lipofectamine 2000(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA),将NC+pcDNA-Con、miR-138-5p-mimic+pcDNA-Con和miR-138-5p-mimic+pcDNA-HDAC4(Sino Biological Inc.)共转染大鼠H9c2心肌细胞。将细胞分为Con组(生理盐水+生理盐水)、AngⅡ组(1.0 mmol/L的AngⅡ+生理盐水)、

Ang II + MIR-NC (1.0 mmol/L 的 Ang II + 200 nmol/L MIR-NC)、Ang II + MIR-138-5p-mimic 组 (1.0 mmol/L 的 Ang II + 200 nmol/L MIR-138-5p-mimic) 和 Ang II + MIR-138-5p-mimic + pcDNA-HDAC4 (1.0 mmol/L 的 Ang II + 200 nmol/L MIR-138-5p-mimic + pcDNA-HDAC4 混合物) 组, 共 5 组。

1.7 荧光素酶活性测定 通过 PCR 扩增 HDAC4 基因的 3'UTR 区段并插入载体中。使用 Quick Change Site-Directed Mutagenesis Kit (Agilent) 产生破坏 HDAC4 3'UTR 区域的 miR-138-5p 结合位点的突变构建体。使用 Lipofectamine 200 (Invitrogen) 将具有 miR-138-5p 模拟物的 HDAC4 3'UTR 或 mut-HDAC4 3'UTR 质粒共转染到细胞中。转染 48 h 后, 通过双荧光素酶报告分析系统 (Promega) 分析荧光素酶活性。

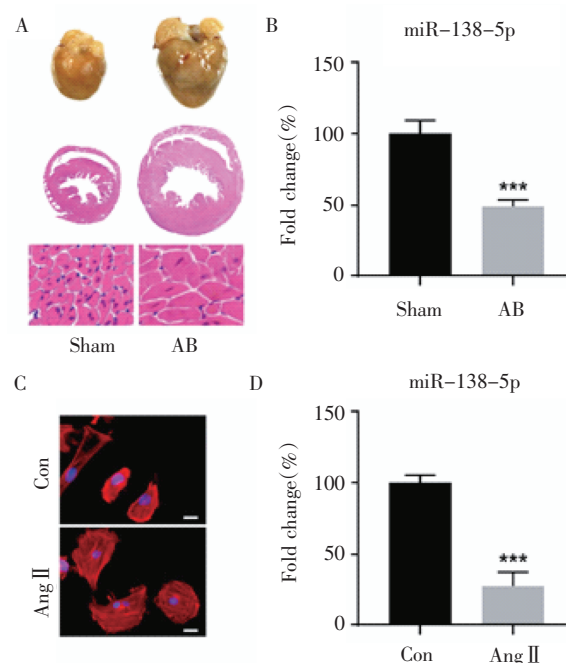
1.8 免疫荧光 (IF) 染色 首先将固定在 4% 甲醛中的心肌细胞在 0.1% Triton X-100 中渗透 45 min, 然后在 4℃ 下用 α -actinin 抗体 (Abcam, Cambridge, UK) 处理过夜。与二抗孵育 1 h 后, 将 H9c2 细胞在 4', 6-二 mid 基-2-苯基吡啶 (DAPI) 溶液中培养, 然后通过荧光显微镜 (Carl Zeiss, Dublin, CA) 进行 IF 捕获, 使用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行细胞表面积测量。所有实验至少重复 3 遍。

1.9 蛋白质提取和蛋白质印迹 根据制造商的说明, 使用 RIPA 裂解缓冲液 (Beyotime, Shanghai, China) 从培养的心肌细胞中提取总蛋白。收集上清液, 用 Pierce BCA 蛋白质测定试剂盒 (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) 计算蛋白质浓度。然后, 通过 10% SDS-PAGE 分离等量的蛋白质并转移至 PVDF 膜 (Millipore, Bedford, MA, USA)。在室温下用 5% 脱脂乳封闭 1 h 后, 将膜用一抗在 4℃ 下免疫染色过夜, 在 TBST 中洗涤 3 次, 然后在室温下与辣根过氧化物酶-标记的二抗 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) 孵育 1 h。用增强的化学发光试剂 (Cell Signaling Technology Inc., USA) 检测条带信号。通过用 GAPDH 抗体探测相同的印迹来标准化蛋白质水平。一抗购自以下来源: anti-ANF、anti-BNP、anti- β -MHC 及 anti-GAPDH (Santa Cruz, CA, USA); 使用 image J 软件扫描和量化每个条带的强度。所有实验至少重复 3 遍。

1.10 统计学处理 本实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 18.0 软件将实验中的数据 (重复 3 次) 进行统计分析。多组之间比较采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MIR-138-5p 在压力负荷和 Ang II 引起的心肌肥大中的表达 建立 Ang II 诱导的原发性心肌肥大和 TAC 大鼠模型。结果显示, 与假手术组相比, AB 组大鼠的心脏体积以及心脏横截面积明显增大 (图 1A), 且心肌细胞中 MIR-138-5p 的 mRNA 水平明显下降 (图 1B, $F=21.578$, $P < 0.001$); 相对于 Con 组, Ang II 组细胞表面积明显增大 (图 1C); 且心肌细胞中 miR-138-5p 的 mRNA 水平明显下降 (图 1D, $F=23.790$, $P < 0.001$)。



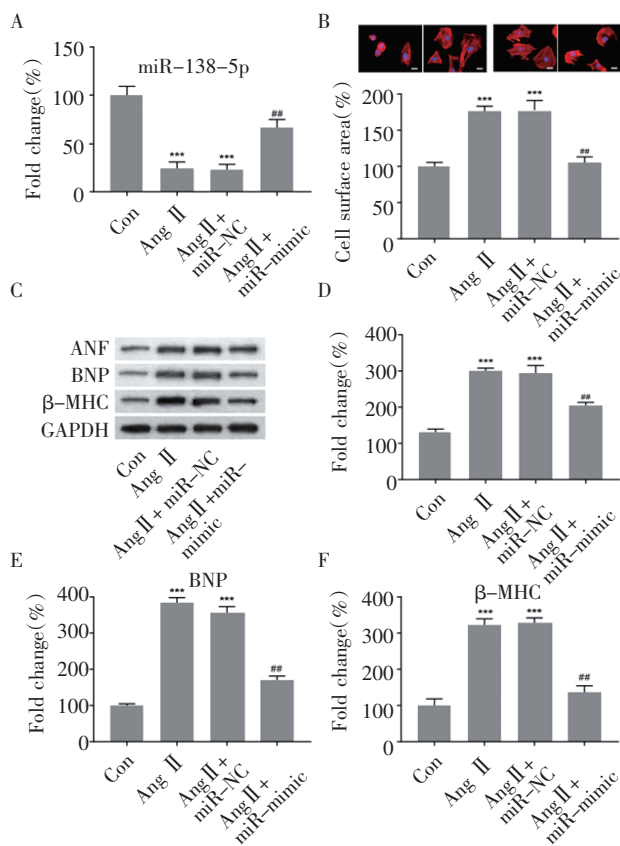
注: A: 心脏大体图和 HE 染色图; B: MIR-138-5p 在 TAC 大鼠中 mRNA 表达水平; C: 心肌细胞的 α -肌动蛋白染色; D: miR-138-5p 在 Ang II 诱导的心肌肥大中 mRNA 表达水平。与假手术组相比, *** $P < 0.001$, $n=10$; 与对照组相比, *** $P < 0.001$, $n=3$

图 1 MIR-138-5p 在压力负荷和 Ang II 引起的心肌肥大中的表达情况
Fig 1 The expression of MIR-138-5p in myocardial hypertrophy caused by pressure overload and Ang II

2.2 MIR-138-5p 过表达对 Ang II 诱导的心肌肥大的影响 本实验通过 α -肌动蛋白染色和 Western 印迹评估了各组心肌细胞的表面积心肌肥大标志物表达情况, 结果显示: 与 Ang II + miR-NC 组相比, Ang II + MIR-138-5p-mimic 组心肌细胞中 MIR-138-5p 表达明显增加 (图 2A)。与 Ang II + MIR-NC 组相比, Ang II + MIR-138-5p-mimic 组心肌细胞的表面积 (图 2B) 和心肌肥大标志物表达均明显下降 (图 2D-F, $F=9.532, 11.199, 8.125$, 均 $P < 0.01$)。

2.3 MIR-138-5p 与 HDAC4 基因的靶点验证 结果显示, 在 WT 组中, miR-mimic 组的 HDAC4 相对荧光素酶活性比 miR-NC 组显著降低 (图 3A, $F=22.578$,

$P<0.001$);而 Mut 组中,两组的 HDAC4 相对荧光素酶活性无统计学意义(图 3A)。Western 印迹结果显示:与 NC 组相比,miR-mimic 组 HDAC4 蛋白水平表达显著下降(图 3B, $F=25.530$, $P<0.001$)。

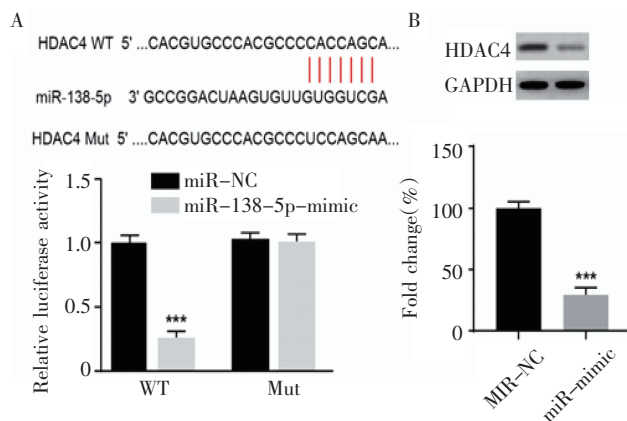


注:A:转染后,miR-138-5p mRNA 表达水平;B:心肌细胞的 α -肌动蛋白染色和心肌细胞表面积;C:蛋白质免疫印迹;D-F:心钠素(ANP)、脑钠肽(BNP)和 β -肌球蛋白重链(β -MHC)蛋白表达水平。与对照组相比,*** $P<0.001$, $n=3$;与 Ang II + miR-NC 组相比,## $P<0.01$, $n=3$

图2 MIR-138-5p 过表达对抗 Ang II 诱导的心肌肥大的影响

Fig 2 The effect of MIR-138-5p overexpression on Ang II-induced cardiac hypertrophy

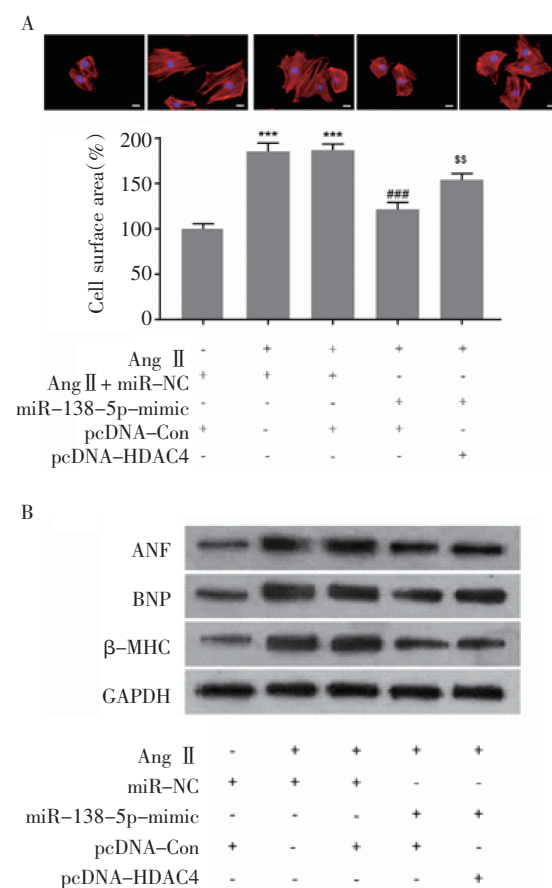
2.4 miR-138-5p 通过靶向 HDAC4 影响 AngII 诱导的心肌肥大 本实验为了探究 MIR-138-5p 抑制 Ang II 诱导的心肌肥大是否与 HDAC4 表达有关,于是 miR-138-5p 模拟物与 HDAC4 共转化为 H9c2 细胞系,检测转染 HDAC4 后 miR-138-5p 模拟物 H9c2 细胞的表面积及心肌肥大标志物的蛋白水平。结果显示,与 Ang II 组相比,Ang II +miR-138-5p-mimic 组心肌细胞表面积明显减小,且其中心肌肥大标志蛋白表达明显降低($F=24.634$, 23.214 , 23.734 , 均 $P<0.001$),见图 4;与 Ang II +miR-138-5p-mimic 组相比,Ang II +miR-138-5p-mimic+pcDNA-HDAC4 组心肌细胞表面积明显增大,且其中心肌肥大标志蛋白表达明显升高($F=10.134$, $P<0.01$),见图 4。



注:A:HDAC4 相对荧光酶活性;B:HDAC4 的蛋白表达水平;与 miR-NC 组相比,*** $P<0.001$, $n=3$

图3 MIR-138-5p 与 HDAC4 基因的靶点验证

Fig 3 Target validation of MIR-138-5p and HDAC4 genes



注:A:心肌细胞的 α -肌动蛋白染色和心肌细胞表面积;B:如心钠素(ANP)、脑钠肽(BNP)和 β -肌球蛋白重链(β -MHC)蛋白表达水平;与 Con 组相比,*** $P<0.001$, $n=3$;与 Ang II +miR-NC 组相比,## $P<0.01$, $n=3$;与 Ang II +miR-138-5p-mimic 组相比,## $P<0.01$, $n=3$

图4 miR-138-5p 通过靶向 HDAC4 影响 Ang II 诱导的心肌肥大

Fig 4 miR-138-5p affects Ang II-induced cardiac hypertrophy by targeting HDAC4

3 讨论

心肌肥大可有效补偿心肌的重负荷。然而,心肌细胞持续增大可能导致心脏负担过重,甚至有致死危险^[7-8]。已有研究发现,大量的 miRNAs 在心脏肥

大中发挥重要作用。例如,miR-142-3p的过表达通过调节线粒体功能,来改善心脏肥大^[9]。然而,miR-138-5p在心脏肥大中表达如何,发挥何作用及其分子机制尚未文献报道。

在本研究中,首次发现在压力TAC大鼠模型和Ang II诱导的心肌肥大模型中,miR-138-5p的表达明显下调。有研究发现,miRNA-138-5p靶向NFIB-Snail1轴以抑制结直肠癌细胞迁移和化学耐药性^[10],也已证明其可通过靶向survivin来促进膀胱癌细胞的增殖和侵袭^[11]。然而,miRNA-138-5p在心脏肥大中发挥何作用,尚不清楚。

为了探究miRNA-138-5p对心脏肥大反应的作用,将miRNA-138-5p-mimic转染到Ang II处理过的心肌细胞(H9c2),采用 α -肌动蛋白染色和蛋白质免疫印迹方法检测心肌细胞的表面积和心肌肥大标志蛋白的表达情况,结果显示,相对于Ang II+miR-NC组,Ang II+miR-138-5p-mimic组心肌细胞的表面积和心肌肥大标志蛋白,如心钠素(ANP)、脑钠肽(BNP)和 β -肌球蛋白重链(β -MHC)表达均明显下降。这些发现表明,心肌细胞中miR-138-5p的过表达可以减弱心脏肥大反应。

接下来,笔者采用TargetScan在线软件和荧光素酶测定法,发现miR-138-5p可以干扰HDAC4的基因表达,且RT-PCR结果也证实了HDAC4是miR-138-5p的靶基因。

组蛋白脱乙酰基酶(HDACs)通过使组蛋白乙酰化或脱乙酰基化来控制各种生物过程,从而调节转录因子对基因启动子的可及性^[12]。HDAC分为4类:I类HDAC(HDAC1、2、3和8)、II类HDAC(HDAC4、5、6、7、9和10)、III类HDAC(SIRT1-7)和IV类HDAC(HDAC11)^[13]。有研究表明,HDAC4可在多种组织中广泛表达,尤其是在脑^[14]、心脏和骨骼肌中。在小鼠中,HDAC4可减轻由神经支配引起的骨骼肌萎缩^[15]。本研究已经证实miR-138-5p可抑制心脏肥大反应,而且HDAC4是miR-138-5p的靶基因。但在心脏肥大反应中,miR-138-5p和HDAC4的关系如何尚不清楚。

因此,在本实验中,笔者将miR-138-5p模拟物和HDAC4共转化到H9c2心肌细胞系中,检测转染HDAC4后的miR-138-5p模拟物H9c2的表面积和心肌肥大标志蛋白(如ANP、BNP和 β -MHC)水平。结果显示:相对于Ang II组,Ang II+miR-138-5p-mimic组心肌细胞表面积明显减小,且其中心肌肥大标志蛋白表达明显降低(图4, $F=24.634$ 、 23.214 、 23.734 、均 $P<0.001$);相对于Ang II+miR-138-5p-

mimic组,Ang II+miR-138-5p-mimic+pcDNA-HDAC4组心肌细胞表面积明显增大,且其中心肌肥大标志蛋白表达明显升高。总之,本数据进一步表明HDAC4是miR-138-5p的功能靶标,在心脏肥大反应中起重要作用。

综上所述,miR-138-5p通过抑制其靶基因HDAC4,抑制心脏肥大反应,为临床改善心脏肥大提供了实验基础。

参考文献:

- [1] SHIMIZU I, MINAMINO T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-262.
- [2] THAM Y K, BERNARDO B C, OOI J Y, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(9): 1401-1438.
- [3] XIAO Y, XU J Y, YIN W K. Aberrant epigenetic modifications of non-coding RNAs in human disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1094: 65-75.
- [4] 唐夏莉, 焦德敏, 陈君, 等. miRNA-126对肺癌A549细胞的增殖、迁移、侵袭及EGFR/AKT/mTOR信号通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(3): 458-463.
- [5] CHEN Z Y, CHEN F, CAO N, et al. miR-142-3p contributes to early cardiac fate decision of embryonic stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 6(5): 1-10.
- [6] ROBERTO G M, LIRA R C, DELSIN L E, et al. microRNA-138-5p as a worse prognosis biomarker in pediatric, adolescent, and young adult osteosarcoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 877-883.
- [7] LIU L, WANG C, SUN D, et al. Calhex ameliorates cardiac hypertrophy by inhibiting cellular autophagy *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1597-1612.
- [8] FREY N, OLSON E N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly[J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 45-79.
- [9] LIU B L, CHENG M, HU S, et al. Overexpression of miR-142-3p improves mitochondrial function in cardiac hypertrophy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, (108): 1347-1356.
- [10] XUWF, CHEN B, KE D, et al. MicroRNA-138-5p targets the NFIB-Snail1 axis to inhibit colorectal cancer cell migration and chemoresistance[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 475.
- [11] YANG R, LIU M, LIANG H, et al. miR-138-5p contributes to cell proliferation and invasion by targeting survivin in bladder cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 82.
- [12] AMODIO N, STAMATO M A, GULLÀ A M, et al. Therapeutic targeting of miR-29b/HDAC4 epigenetic loop in multiple myeloma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6): 1364-1375.
- [13] YANG D, XIAO CX, LONG F, et al. HDAC4 regulates vascular inflammation via activation of autophagy[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7): 1016-1028.
- [14] BROIDE R S, REDWINE J M, AFTAH N, et al. Distribution of histone deacetylases 1-11 in the rat brain[J]. *J Mol Neurosci*, 2007, 31(1): 47-58.
- [15] PIGNA E, SIMONAZZI E, SANNA K, et al. Histone deacetylase 4 protects from denervation and skeletal muscle atrophy in a murine model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ebiol Medi*, 2019, 40: 717-732.

(2021-06-18收稿)