

肥胖性心肌病发病机制研究进展

徐斯驰 唐其柱

摘要 肥胖性心肌病是肥胖引起的一种多因素共同作用的代谢性疾病,随着肥胖人群的增多,肥胖性心肌病的发生也逐渐增高,但目前对肥胖引起的心功能病变的机制尚无明确的研究。本文从胰岛素抵抗、脂质毒性、微血管改变、线粒体功能异常、活性氧的产生、内毒素、纤维化等方面对肥胖性心肌病的发病机制做一综述。

关键词 肥胖 心肌病 发病机制

中图分类号 R542.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.040

肥胖是一种多因素引起的代谢性疾病,WHO对肥胖定义为体重指数 $>30\text{kg}/\text{m}^2$,我国标准定为体重指数 ≥ 28 为肥胖,男性腰围 $\geq 85\text{cm}$,女性腰围 $\geq 80\text{cm}$ 为肥胖。在1项长达30年,跨度为188个国家和地区的长期随访研究显示,全球肥胖超重人群从1980年的8.57亿上升到了21亿人,约占地球人口的30%,且在全球内迅速蔓延^[1,2]。每年死于肥胖并发症人数高达430万。WHO研究数据显示,中国肥胖人群位于世界第2位,目前成人肥胖人数已达4600万,超重人数达3亿。

有大量研究显示肥胖可增加多种心血管、内分泌以及代谢性等多种疾病的风险。其发病机制主要和能量代谢异常、毒性代谢产物直接损害、胰岛素抵抗密切相关。肥胖性心肌病早在1981年就得到Cheyne的关注,主要是指肥胖患者在排除缺血性心脏病、瓣膜病、糖尿病等其他疾病外,因心肌广泛变性而导致患者出现乏力、呼吸困难、体力活动耐力下降、下肢水肿等表现,即主要从舒张性心力衰竭到收缩性心力衰竭的演变。肥胖性心肌病发病机制复杂,涉及神经内分泌代谢等多种因素,本文结合国内外最新研究对肥胖性心肌病的发病机制的做一综述。

一、胰岛素抵抗

肥胖引起多种组织代谢紊乱,其中胰岛素抵抗和肥胖性心肌病发生密切相关。体内脂肪和非脂肪组织过多的脂质沉积,造成体内正常的糖代谢途径受损,外周组织如肌肉、骨骼等对葡萄糖利用障碍,糖利用

障碍可导致肝脏载脂蛋白B和LDL合成增加,HDL合成减少,损害血管内皮细胞,同时导致血浆继发性的胰岛素升高产生胰岛素抵抗,同时脂肪细胞肥大也会妨碍正常脂质的沉积,促进胰岛素抵抗的发生^[3]。胰岛素抵抗可以增加纤溶酶原激活物抑制物水平,导致血液黏稠度增加,加重心肌缺血缺氧。高胰岛素血症激活RASS系统,导致交感活性增加,患者血压升高,进而加快心室重构。既往研究证实肥胖患者血压水平和BMI呈正比关系。RAAS系统的激活,导致醛固酮水平明显升高,醛固酮受体不仅存在肾组织,还广泛存在血管内皮、细胞外基质、脂肪组织等。研究表明醛固酮主要通过磷脂酰肌醇3激酶($\text{PI}_3\text{K}-\text{AKT}$ 途径)-NO途径损害胰岛素受体,同时通过氧化应激和胰岛素受体与胰岛素样生长因子相互交叉作用,干扰体内胰岛素的敏感度^[4]。

胰岛素抵抗也可导致肥胖患者体内脉管和内皮NO释放系统受损,主要是通过 $\text{PI}_3\text{K}-\text{Akt}$ 信号途径,而对于MAPK作用的ET-1则没有明显改变,并可导致循环血液游离脂肪酸(FFA)增多,增多的FFA进一步降低NO的活性。同时研究发现胰岛素受体2在介导胰岛素导致内皮NO释放中起重要作用,在高脂饮食导致的小鼠中胰岛素受体-2表达水平、AKT的活性、磷酸化的NO释放系统、毛细血管内皮细胞、胰岛素的释放均明显下调,而这种现象可以由前列腺素类似物激动剂提高内皮NO的活性而改善,这种作用在内皮特殊的IRS-2基因敲除的小鼠中同样得到证实^[5]。该实验得出血液中升高的FFA主要是通过损害胰岛素介导的内皮细胞NO释放系统来影响内皮功能的病理过程。

二、脂质损害

肥胖患者体内脂肪组织和心肌组织内过多的脂

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270303)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:唐其柱,教授,博士生导师,电子信箱:qztang@whu.

edu.cn

质沉积,会导致细胞脂质代谢功能障碍,通过多种途径损害心肌。脂肪组织是人体重要的内分泌组织,可产生脂肪细胞因子,包括瘦素、脂联素、内脂素、网膜素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等内分泌活性物质,并可通过多种途径影响代谢功能。其中白细胞介素-6 (IL-6)、抵抗素、色素上皮衍生因子 (PEDF) 在调节食物摄入中起重要作用,并显著影响胰岛素敏感度。这些脂肪因子在胰岛素抵抗、内皮功能障碍、促炎反应、肥胖症、进食障碍、动脉粥样硬化、1 型和 2 型糖尿病的发生和发展中起着重要作用。

研究证实脂肪细胞功能异常可明显影响心肌细胞的功能,有研究采用 Perilipin-1 (一种只表达在脂滴表面的蛋白,主要负责调节甘油三酯的合成和水解) 缺失的小鼠发现该组小鼠出现明显组织学营养不良,体内脂肪含量明显减少,并且同时出现基础脂肪明显分解,血浆脂肪酸明显增加,过量的脂肪酸 β -氧化的脂毒性和活性氧的产生,以及抗氧化能力降低共同导致心肌细胞肌丝紊乱、线粒体不规则肿胀和嵴结构破坏,最终导致心肌细胞明显肥大,进一步导致心功能不全的发生^[6]。Unsold 等^[7]用高脂饮食构建肥胖小鼠模型中发现,饲养 2 个月后小鼠心肌细胞 PI_3K -AKT-Smad 含量明显升高,而在两个月之后,含量明显减低,取而代之的是 PP2A 和 SOCS3 明显升高。得出脂质主要是通过 PI_3K -AKT-Smad 信号通路导致心肌重构,但长期慢性代谢因素导致其含量下调,心肌失代偿增加,从而导致心肌病的发生。内脏脂肪和心血管关系密切,最新研究表明,血管周围脂肪在很大程度上独立于内脏脂肪可单独作用血管系统^[8]。血管周围脂肪和血管紧密接触,控制着血管舒缩和血管重塑,在形态偏瘦个体内,血管周围脂肪调节血管舒张并同时可以发挥抗炎作用,在肥胖患者主要表现为促炎作用,主要是因为抗炎细胞、促炎细胞以及脂肪细胞因子不平衡所致。血管周围脂肪还可以导致血管胰岛素抵抗,从而破坏胰岛素介导的血管舒张和重塑功能。

三、微循环改变

心脏血管中微血管占据 95%,其功能的改变对整个心肌的血流灌注乃至心脏功能起至关重要作用。肥胖患者冠脉静息血流并无明显改变,一旦心脏能量需求增加,心肌灌注则明显减少。肥胖者体内长期存在慢性低水平的血管炎症可能导致微循环改变,主要为扩大的脂肪组织和浸润的巨噬细胞释放的促炎介质造成内皮狭窄,于此同时微循环血管舒张收缩功能

障碍,进一步导致肥胖患者心肌供血不足。Bagi 等^[9]发现肥胖患者心脏脂肪浸润增加,脂肪组织血管供血相对较少,导致脂肪组织低氧诱导因子 HIF-1 α (hypoxia induced factor- α) 水平升高,进而导致不同脂肪因子增加,如瘦素、抵抗素、IL-6、TGF 明显升高,加重对心肌微血管的损害。

缺氧会诱发心肌脂肪细胞分化异常,进一步加重心脏脂肪细胞肥大。HIF 是一种典型的异质二聚体转运因子,包含最基本的螺旋-环-螺旋结构,包括 PER-SIM-芳基碳氢化合物核转运蛋白受体 (ARNT) 结构域,该二聚体主要包括两个氧敏感结构域 HIF-1 α 和 HIF-2 α ,以及 1 个氧不敏感因子 HIF-1 β ,血氧变化首先主要有 HIF-脯氨酰羟化酶 (PHDs) 感知^[10]。哺乳动物中 HIF- α 主要有 PHD 亚型 2 调控。HIF 加剧了脂肪细胞的缺氧,抑制脂肪细胞分化,并启动脂肪组织纤维化,从而脂肪组织的生长被限,过量的甘油三酯则存储在异位组织。Mussa 等^[11]发现,微循环障碍和多种内分泌代谢性心血管疾病密切相关,并且提出孕妇过度饮食可能会影响小儿血管床进而影响血管收缩功能,增加罹患心血管疾病的风险。Tona 等发现,肥胖患者在未出现任何心脏疾病之前,即可发现患者存在冠脉血流障碍,推测可能是微循环障碍,而这种微循环改变和 BMI 没有明显关系,提示可能通过脂肪组织释放的慢性炎性因子作用于心脏细胞导致心肌微血管功能受损。有研究发现高脂饮食组小鼠脂肪组织的氧含量较正常体重小鼠脂肪组织氧含量明显下降,并且脂肪组织越多,氧含量越低,提出低氧可以抑制脂肪细胞的合成,影响脂肪重头合成途径导致脂肪细胞肥大,进一步导致脂肪组织糖脂代谢紊乱,导致脂肪产生更多的促炎因子,加重心肌损害。

四、活性氧的产生

有研究显示过多的脂肪组织可以产生更多的活性氧从而进一步损伤心肌^[12]。肥胖性心肌病患者心脏的活性氧产生明显增多,进而损伤心肌细胞内质网功能,造成心肌能量利用障碍,导致心肌 Ca^{2+} 的稳态发生改变、心肌细胞收缩和舒张功能障碍,从而介导心血管疾病发生。Chattopadhyay 等^[13]通过测量肥胖小鼠皮下白色脂肪组织线粒体氧化应激参数 (包括蛋白质羰基、荧光脂质过氧化产物和丙二醛) 发现含氧代谢产物明显增多,同时 ROS 的产生也明显增加,相应抗谷胱甘肽过氧化酶和超氧化物歧化酶含量明显降低,提示线粒体氧化磷酸化异常,产生更多的毒

性氧化代谢产物。Heinrich 发现高脂饮食后小鼠体内微血管床面积增大,相应的白细胞、血小板计数增多,同时高脂饮食肥胖小鼠体内 ROS 明显增加,血管黏附因子含量明显升高,共同导致体内内皮细胞功能障碍,从而损伤血管。

五、线粒体功能异常

肥胖者线粒体数量和功能发生明显改变。辅酶 Q10 是线粒体电子传递链的一个重要组成部分。Alam 等^[14]研究发现在糖尿病、肥胖、心力衰竭、高血压人群中辅酶 Q 明显缺乏,同时发现补充辅酶 Q10 对炎症、氧化应激和肥胖有改善作用,并进一步回顾证实了补充辅酶 Q10 对心血管疾病并发症的作用。研究表明驱动线粒体融合和分裂蛋白在维持细胞内 Ca^{2+} 的稳态,细胞凋亡,血管内皮细胞增生,肌原纤维重组有重要意义,在糖尿病、肥胖和心力衰竭患者中发现线粒体分裂减少,认为是一种心肌缺血代偿性的适应作用,同时发现脂质在调节线粒体分裂和融合方面有重要作用^[15]。Farinha 等^[16]发现在绝经后肥胖女性患者进行健康的运动生活方式对比试验发现,每周至少 3 次的有氧运动可以明显改善外周血单核细胞的抗氧化酶活性,而低强度的身体活动不能诱导线粒体预适应,提示线粒体会适应能量代谢需要而改变自身的能量代谢途径。另外肥胖患者由于胰岛素抵抗,葡萄糖利用障碍,血液脂肪酸增多,脂肪酸氧化加强,会产生过多的 NADPH, NADPH 的氧化增多,导致细胞外基质 ROS 产生增多,体内生物活性的 NO 受损。Abdurrahim 等^[17]发现在高脂饮食构建肥胖性心肌病模型中,高脂饮食组心脏舒张功能明显降低,运用体外隔离培养的线粒体和 MRS(磁共振波谱)证明,发现高脂饮食组过氧化物酶,超氧化物歧化酶水平明显升高,以丙酮酸和苹果酸为代表的糖代谢无明显改变,而以棕榈酰-左旋肉碱和苹果酸为底物的脂质代谢明显增加,提示高脂组脂肪酸 β -氧化明显升高,同时活性氧自由基明显升高,Ⅲ型胶原含量明显升高,内质网钙调蛋白 ATP 酶明显升高,受磷蛋白磷酸化水平明显降低。提出高脂饮食可能是通过氧化应激产生的毒性氧化代谢产物和纤维化等途径损害心肌导致舒张性心力衰竭的发生。

六、内源性毒素

在肥胖患者中观察到低水平的肠源性内毒素,其中脂多糖(LPS)水平明显升高。低水平的血浆内毒素被称为代谢毒素血症,在肥胖患者中经常观察到这种状态与升高的促炎和氧化环境共存,LPS 通过 Toll

样受体 4 (TLR4) 介导一系列氧化相关反应损伤心肌^[18]。Brahe 等^[19]发现肥胖者肠道特定的几种菌群和代谢综合征以及胰岛素抵抗密切相关,提示肠道基因组学预测和证实代谢性疾病的可能性。Frisard 等^[20]在培养骨骼肌细胞时候发现,LPS 组骨骼肌细胞未结合偶联蛋白含量明显升高,超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 和丙酮酸脱氢酶活性的增加,而再加入抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸和过氧化氢酶时,这种由 LPS 介导的底物氧化和最大线粒体氧化呼吸被抑制,提示活性氧在内毒素的心肌损害中起重要作用。从腓肠肌和股四头肌分离出来的线粒体注射 LPS 也表现为呼吸控制率降低,而且 ADP 和 FCCP(线粒体氧化磷酸化抑制剂)刺激的呼吸明显降低。

七、炎症反应

肥胖者体内存在低水平的炎症反应,肥胖患者体内脂肪组织炎症因子表达升高,TNF- α 、IL-6 明显升高,进而介导胰岛素抵抗的发生。同时肥胖患者脂肪细胞本身就能合成和分泌多种促炎因子,形成局部和全身炎症反应。在脂肪组织中,巨噬细胞是重要的炎症细胞,主要通过分泌单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 介导炎症作用。另外研究表明,在高脂饮食诱导心肌病的模型中,高脂饮食组小鼠心肌纤维化程度重、TNF- α 明显增强,IL-10 明显降低,而通过高脂饮食配合运动组小鼠心肌纤维化程度明显减轻,TNF- α 明显下降,IL-10 明显上升,得出运动减轻高脂饮食导致肥胖性心肌病主要通过较少 TNF- α ,增强 IL-10 表达^[21]。研究发现食源性肥胖小鼠白色脂肪内脂肪干细胞比例明显减少,给予脂肪干细胞治疗可以明显减少脂肪细胞肥大,并减少巨噬细胞分泌 TNF- α 来减轻白色脂肪组织的炎症反应,提出脂肪来源的干细胞主要是通过处理改造的脂肪定居巨噬细胞从促炎性 M1 表型向抗炎 M2 亚型改变,作为其特征在于的 MHC II 类表达降低,但巨噬细胞 IL-10 的产生增加,而 TNF- α 和 IL-12 的表达降低^[22]。而 M1 型促炎性巨噬细胞分泌的巨噬微泡可以进一步恶化肥胖诱导的胰岛素抵抗的发病,降低胰岛素信号转导并减少人脂肪细胞葡萄糖的摄取,同时减少 p-Akt 的活化,通过 NF- κ B 等炎症信号通路的活化,多种方式导致代谢异常。

八、纤维化

心肌重构是心力衰竭的基本病理生理机制,而纤维化是心肌重构的重要机制。肥胖患者体内发生一系列病理生理改变,包括容量和压力负荷加重,代谢

失调,神经体液因子的激活,炎性反应、氧化应激以及线粒体功能障碍都可以介导心肌损伤而导致纤维化^[23],同时基础心肌重构中成纤维细胞介导的心肌纤维化在肥胖性心肌病依然中起着重要作用。多种分子信号通路已牵涉在肥胖的纤维化反应的调节。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活化、诱导 TGF- β 、氧化应激、晚期糖基化终产物、内皮素 1、Rho 激酶信号转导、瘦素介导的活动、基质细胞蛋白上调(如凝血酶 1)均在肥胖者纤维化的发生中起重要作用。Glenn 等^[24]发现心肌细胞脂肪变性加重血管紧张素 II 通过 TGF- β 和活性氧的产生导致心肌纤维化。同时脂肪细胞缺氧促进免疫细胞的迁移和激活,进一步加重了脂肪组织纤维化。大量证据表明,无论是在啮齿动物模型和在临床上,脂肪组织的纤维化是与代谢功能障碍,心肌纤维化密切相关。现有研究表明,抗纤维化药物联合 HIF-1 受体拮抗剂在改善脂肪组织的氧供的同时还可改善代谢性疾病,从而可能有益于改善肥胖者心功能。

肥胖导致体内微环境发生一系列的病理生理改变。肥胖者体内血管床面积增大,水钠潴留,交感神经系统激活,激活体内 RAAS 系统,从而导致心肌耗量增加,加重心肌负担。同时肥胖患者血中 FFA 含量增加,过多的脂肪沉积以及各种内分泌作用导致肥胖者产生胰岛素抵抗、心肌葡萄糖功能障碍、高血糖葡萄糖、高水平胰岛素导致整体代谢紊乱,损伤血管内皮细胞和心肌能量代谢通路。脂肪酸的氧化导致线粒体功能障碍,过多的氧化毒性产物损伤细胞内质网功能导致 Ca^{2+} 离子转运障碍,共同影响心肌的收缩舒张功能。脂肪分泌的多种激素也可直接作用于心肌细胞,直接导致心肌细胞损伤。上述机制相互作用相互影响共同导致心肌损伤,但是依然有待于更深一步对机制的进一步探讨。

参考文献

- 1 Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014,384(9945):766-781
- 2 Wang H, Liddell CA, Coates MM, *et al.* Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*,2014,384(9947):957-979
- 3 Xu L, Kitade H, Ni Y, *et al.* Roles of chemokines and chemokine receptors in obesity-associated insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomolecules*, 2015,5(3):1563-1579
- 4 Bruder-Nascimento T, da Silva MA, Tostes RC. The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: implications in obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014,6(1):90-98
- 5 Vila-Bedmar R, Cruces-Sande M, Lucas E, *et al.* Reversal of diet-induced obesity and insulin resistance by inducible genetic ablation of GRK2[J]. *Sci Signal*,2015,8(386):1-11
- 6 Liu S, Geng B, Zou L, *et al.* Development of hypertrophic cardiomyopathy in perilipin-1 null mice with adipose tissue dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*,2015,105(1):20-30
- 7 Unsöld B, Bremen E, Didié M, *et al.* Differential PI_3K signal transduction in obesity-associated cardiac hypertrophy and response to ischemia[J]. *Obesity:SilverSpring*,2015,23(1):90-9
- 8 Lastra G, Manrique C. Perivascular adipose tissue, inflammation and insulin resistance: link to vascular dysfunction and cardiovascular disease[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*,2015,22(1):19-26
- 9 Bagi Z, Broskova Z, Feher A. Obesity and coronary microvascular disease-implications for adipose tissue-mediated remote inflammatory response[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(3):453-461
- 10 Lin Q, Yun Z. The hypoxia-inducible factor pathway in adipocytes: the role of HIF-2 in adipose inflammation and hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2015,6(39):1-7
- 11 Musa MG, Torrens C, Clough GF. The microvasculature: a target for nutritional programming and later risk of cardio-metabolic disease[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2014,210(1):31-45
- 12 Carvajal K, Balderas-Villalobos J, Bello-Sanchez MD, *et al.* Ca²⁺ mishandling and cardiac dysfunction in obesity and insulin resistance: role of oxidative stress[J]. *Cell Calcium*, 2014,56(5):408-15
- 13 Chattopadhyay M, Khemka VK, Chatterjee G, *et al.* Enhanced ROS production and oxidative damage in subcutaneous white adipose tissue mitochondria in obese and type 2 diabetes subjects[J], *Mol Cell Biochem*, 2015,399(1-2):95-103
- 14 Alam MA, Rahman MM. Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Co-enzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2014,13(60):1-11
- 15 Frohman MA. Role of mitochondrial lipids in guiding fission and fusion[J], *J Mol Med: Berl*, 2015,93(3):263-269
- 16 Farinha JB, De Carvalho NR, Steckling FM3, *et al.* An active lifestyle induces positive antioxidant enzyme modulation in peripheral blood mononuclear cells of overweight/obese postmenopausal women[J]. *Life Sci*, 2015,121:152-157
- 17 Abdurrahim D, Ciapaite J, Wessels B, *et al.* Cardiac diastolic dysfunction in high-fat diet fed mice is associated with lipotoxicity without impairment of cardiac energetics in vivo[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014,1842(10):1525-1537
- 18 Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, *et al.* Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? [J]. *Biochimie*, 2015,6,(20):1-10
- 19 Brahe LK, Le Chatelier E, Pifti E, *et al.* Specific gut microbiota features and metabolic markers in postmenopausal women with obesity[J]. *Brahe LK*,2015,5(159):1-7

(下转第 161 页)

- function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281–297
 - 2 Lecellier CH, Dunoyer P, Arar K, *et al.* A cellular microRNA mediates antiviral defense in human cells[J]. *Science*, 2005, 308(5721): 557–560
 - 3 Song L, Liu H, Gao S, *et al.* Cellular microRNAs inhibit replication of the H1N1 influenza A virus in infected cells[J]. *J Virol*, 2010, 84(17): 8849–8860
 - 4 Ma YJ, Yang J, Fan XL, *et al.* Cellular microRNA let-7c inhibits M1 protein expression of the H1N1 influenza A virus in infected human lung epithelial cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(10): 2539–2546
 - 5 Khongnomnan K, Makkoch J, Poomipak W, *et al.* Human miR-3145 inhibits influenza A viruses replication by targeting and silencing viral PB1 gene[J]. *Exp Biol Med*, 2015, 240(12): 1630–1639
 - 6 Zhang H, Li Z, Li Y, *et al.* A computational method for predicting regulation of human microRNAs on the influenza virus genome[J]. *BMC Syst Biol*, 2013, 7(Suppl 2): S3
 - 7 Scaria V, Hariharan M, Maiti S, *et al.* Host-virus interaction: a new role for microRNAs[J]. *Retrovirology*, 2006, 3: 68
 - 8 Kumar A, Vn MA, Raut AA, *et al.* Identification of chicken pulmonary miRNAs targeting PB1, PB1-F2, and N40 genes of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in Silico[J]. *Bioinform Biol Insights*, 2014, 8: 135–145
 - 9 Loveday EK, Diederich S, Pasick J, *et al.* Human microRNA-24 modulates highly pathogenic avian-origin H5N1 influenza A virus infection in A549 cells by targeting secretory pathway furin[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 1): 30–39
 - 10 Fang J, Hao Q, Liu L, *et al.* Epigenetic changes mediated by microRNA miR29 activate cyclooxygenase 2 and lambda-1 interferon production during viral infection[J]. *J Virol*, 2012, 86(2): 1010–1020
 - 11 Othumpangat S, Noti JD, Beezhold DH. Lung epithelial cells resist influenza A infection by inducing the expression of cytochrome c oxidase VIc which is modulated by miRNA 4276[J]. *Virology*, 2014, 468–470: 256–264
 - 12 Othumpangat S, Noti JD, Blachere FM, *et al.* Expression of non-structural-1A binding protein in lung epithelial cells is modulated by miRNA-548a on exposure to influenza A virus[J]. *Virology*, 2013, 447(1–2): 84–94
 - 13 Meliopoulos VA, Andersen LE, Brooks P, *et al.* MicroRNA regulation of human protease genes essential for influenza virus replication[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37169
 - 14 Bakre A, Andersen LE, Meliopoulos V, *et al.* Identification of host kinase genes required for influenza virus replication and the regulatory role of microRNAs[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66796
 - 15 Zhou Z, Li X, Liu J, *et al.* Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39–49
 - 16 Zhang L, Hou D, Chen X, *et al.* Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA[J]. *Cell Res*, 2012, 22(1): 107–126
 - 17 Title AC, Denzler R, Stoffel M. Uptake and function studies of maternal milk-derived microRNAs[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(39): 23680–23691
 - 18 Chen SC, Stern P, Guo Z, *et al.* Expression of multiple artificial microRNAs from a chicken miRNA126-based lentiviral vector[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22437
 - 19 Xu F, Liu G, Liu Q, *et al.* RNA interference of influenza A virus replication by microRNA-adapted lentiviral shRNA[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(10): 2971–2981
 - 20 Zhang H, Tang X, Zhu C, *et al.* Adenovirus-mediated artificial MicroRNAs targeting matrix or nucleoprotein genes protect mice against lethal influenza virus challenge[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(8): 653–662
 - 21 Perez JT, Pham AM, Lorini MH, *et al.* MicroRNA-mediated species-specific attenuation of influenza A virus[J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(6): 572–576
 - 22 Langlois RA, Albrecht RA, Kimble B, *et al.* MicroRNA-based strategy to mitigate the risk of gain-of-function influenza studies[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(9): 844–847
 - 23 Wichadakul D, Mhuantong W, Jongkaewwattana A, *et al.* A computational tool for the design of live attenuated virus vaccine based on microRNA-mediated gene silencing[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13 Suppl 7: S15
 - 24 Feng C, Tan M, Sun W, *et al.* Attenuation of the influenza virus by microRNA response element in vivo and protective efficacy against 2009 pandemic H1N1 virus in mice[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 38: 146–152
 - 25 Li J, Arévalo MT, Diaz-Arévalo D, *et al.* Generation of a safe and effective live viral vaccine by virus self-attenuation using species-specific artificial microRNA[J]. *J Control Release*, 2015, 207: 70–76
 - 26 Bandiera S, Pfeffer S, Baumert TF, *et al.* miR-122-a key factor and therapeutic target in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(2): 448–457
-
- (上接第 157 页)
- 20 Frisard MI, Wu Y, McMillan RP. Low levels of lipopolysaccharide modulate mitochondrial oxygen consumption in skeletal muscle[J]. *Metabolism*, 2015, 64(3): 416–427
 - 21 Kesharwani V, Chavali V, Hackfort BT, *et al.* Exercise ameliorates high fat diet induced cardiac dysfunction by increasing interleukin 10[J]. *Front Physiol*, 2015, 22(6): 124:1–7
 - 22 Shang Q, Bai Y, Wang G, *et al.* Delivery of adipose-derived stem cells attenuates adipose tissue inflammation and insulin resistance in obese mice through remodeling macrophage phenotypes[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(17): 2052–2064
 - 23 Cavallera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Transl Res*, 2014, 164(4): 323–335
 - 24 Glenn DJ, Cardema MC, Ni W, *et al.* Cardiac steatosis potentiates angiotensin II effects in the heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(4): 339–350

(收稿日期: 2015-07-30)

(修回日期: 2015-10-11)