

PGC-1 α 在心血管疾病中的重要作用及机制

唐楠 刘方圆 杨振 樊迪 邓伟 唐其柱

摘要 PGC-1 α 是近年来备受关注的核受体辅助激活因子,通过与 PPARs、NRFs 和 ERRs 等核受体相互作用,调节线粒体的生物合成,物质和能量代谢以及抗氧化应激,因而奠定其在心脏中的重要作用。本文就 PGC-1 α 在心肌肥厚、心力衰竭、心肌病、动脉粥样硬化以及心肌缺血等心血管疾病中的做用及机制做简要阐述。

关键词 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α 心肌肥厚 动脉粥样硬化 心肌缺血

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.006

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (PGC-1 α),首先是在受寒冷刺激的棕色脂肪细胞中发现的一种蛋白,其与氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)相互作用,随后发现其通过刺激解偶联蛋白 UCP1 的生成而参与适应性产热^[1]。此后,人们开始对 PGC-1 α 产生兴趣,开展了大量研究实验,逐渐发现其生物活性远不止适应性产热,辅助激活的核受体远不止 PPAR γ ,接受的刺激信号也远不止寒冷刺激。

早期很多实验均表明 PGC-1 α 对于线粒体的生成以及氧化呼吸功能有着不可或缺的作用。心脏过表达 PGC-1 α 的小鼠线粒体生物合成明显增加,PGC-1 α 和 PGC-1 β 双敲除的小鼠,在出生后不久即表现出了明显的线粒体的形态学改变,如线粒体染色体的断裂或延长,线粒体嵴的坍塌,以及环状的线粒体,并出现心肌功能障碍^[2]。PGC-1 α 在维持能量代谢平衡中也起着非常关键的作用,它调控了众多物质代谢过程中的关键酶的基因表达,参与调控呼吸链中的大部分酶,还调节 Krebs 循环中的酶、脂肪酸 β 氧化中的所有关键酶,以及脂肪酸运输蛋白的基因表达。过表达 PGC-1 α 的心肌细胞显著增加了脂肪酸的氧化。此外,PGC-1 α 还有促进血管生成的作用,这一作用是通过低氧刺激 PGC-1 α 表达,而后 PGC-1 α 与核受体相互作用,增加血管内皮生长因子 (VEGF) 的分泌^[3]。因此,PGC-1 α 还可以通过血管生成调节心肌细胞的能量状态。

实现上述功能,PGC-1 α 须辅助共激活核受体,介导目的基因的转录激活以完成对线粒体生成、能量物质代谢等的调控。PGC-1 α 与多种核受体及转录因子相互作用,其中过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs)、核呼吸因子 (NRFs)、雌激素相关受体 (ERRs) 等核受体是迄今研究较多的 PGC-1 α 作用靶点。大量研究证实,PGC-1 α 结合并辅助共激活 PPAR α ,从而诱导产生许多脂肪酸转运和氧化相关蛋白。PGC-1 α 可通过辅助共激活 NRF-1、NRF-2 调节线粒体生成。线粒体生成不仅需要线粒体 DNA 的复制还需要线粒体自身基因组的转录,而联系核基因组和线粒体基因组需要线粒体转录因子 A (TFAM) 的介导,TFAM 基因的表达正是由 PGC-1 α 辅助激活 NRF-1、NRF-2 诱导的。ERRs 是另一类重要的 PGC-1 α 辅助共激活核受体,新生大鼠心肌中 ERR α 的过表达强烈诱导了很多基因的表达,糖利用相关蛋白如 GLUT4,脂肪酸氧化相关蛋白,如 CD36,氧化磷酸化相关蛋白 ATP5b、CYCS,而 ERR α 的 mRNA 的表达也受 PGC-1 α 的诱导。有研究发现,Kruppel 样因子 4 (Klf4) 是 ERR/PGC-1 发挥作用所必需的,Klf4 的缺失导致了线粒体生物起源受损和线粒体的成熟障碍^[4]。大量其他转录因子也可以通过与 PGC-1 α 相互作用而发挥生物活性,最新的研究发现线粒体丙酮酸酸载体 (MPC) 也是 PGC-1 α 的作用靶点,其对于 PGC-1 α 在线粒体呼吸和线粒体生成方面起着重要作用^[5]。

PPARs、NRFs 和 ERRs 形成复杂的物质能量网络,而 PGC-1 α 便是这复杂网络的一个调节者,通过整合各种体外刺激信号和体内神经体液信号,有序地维持着心脏组织的能量代谢平衡。PGC-1 α 可接受寒冷、饥饿、运动等细胞外刺激信号,从而增强 PGC-

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81300070,81270303,81470516,81530012)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:唐其柱,电子信箱:qztang@whu.edu.cn

1 α 相关信号通路的活化,很多生理信号能通过转录水平和转录后水平调节 PGC-1 α 的活性,而这些作用机制也已被大量的研究证实。PGC-1 α 可由丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号分子和胰高糖素或是肾上腺素信号通路下游的 cAMP 信号分子介导活化,这两条信号通路最终作用于 PGC-1 α 基因启动子上一个保守 cAMP 反应元件 (CRE),进而促进 PGC-1 α 的转录。此外,PGC-1 α 基因表达还受很多信号分子的影响,如 MEK2、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶、钙/钙调神经磷酸酶、AMP 激活蛋白激酶 (AMPK)、p53、一氧化氮。很多蛋白还可以通过翻译后修饰来调节 PGC-1 α 的活性。PGC-1 α 蛋白的半衰期相对较短,很快就被泛素化,在蛋白酶体降解。p38 丝裂原活化蛋白激酶通过磷酸化 PGC-1 α 的 3 个保守位点来抑制其降解。AMPK 也直接磷酸化 PGC-1 α 蛋白,促进 PGC-1 α 的生物活性。相反,PGC-1 α 被 Akt 激酶磷酸化后活性将被抑制。此外,GCN5 乙酰转移酶通过乙酰化作用而降低 PGC-1 α 的活性,而 NAD 依赖的 SIRT1 型组蛋白去乙酰化酶使 PGC-1 α 去乙酰化并增强其活性^[6]。总之,PGC-1 α 表达受多种信号的影响,受细胞内代谢状态如 ADP/ATP 水平 (AMPK)、氧化还原状态 (SIRT1) 的影响,这些信号共同调节 PGC-1 α 的活性,维持着机体物质能量代谢的动态平衡。

PGC-1 α 在线粒体基因生成、糖脂代谢及能量生成中有着重要作用,已成为目前备受关注的调控因子。PGC-1 α 主要表达于一些线粒体含量高和氧化代谢活跃的组织,如心肌、骨骼肌、肾脏、肝脏及棕色脂肪组织,而能量对于心脏尤为重要,本文主要就其在心血管疾病中的重要作用及机制做一概述。

一、PGC-1 α 与心肌肥厚和心力衰竭

很多实验观察到,脂肪酸运输和氧化过程在内的目标基因突变、高能磷酸盐的运输障碍、抗线粒体活性氧 (ROS) 的缺乏和线粒体 DNA 校正活动的异常,都会导致心脏功能不全。这些观察结果表明,线粒体功能障碍可能导致心脏病。线粒体是心脏能量的来源,占心肌细胞体积的 40%,正常情况下,心脏中 ATP 生成量的 60% ~ 80% 来自线粒体脂肪酸 β 氧化,心肌纤维中的线粒体严格地保持着 ATP 浓度,ATP 稍有一定的减少就会引发严重的问题,而在心肌肥厚和心力衰竭时,脂肪酸 β 氧化基因的表达明显减少^[7]。同时,越来越多的研究表明能量缺乏是心肌肥厚向心力衰竭发生、发展的重要原因。此外,在

人类心脏衰竭和啮齿类动物模型中发现许多线粒体蛋白的表达下降,而 PGC-1 α 的表达在压力超负荷引起的心肌肥厚中下降,这提示 PGC-1 α 因子可能发挥着某种作用。

此后,在很多心肌肥厚和心力衰竭的动物模型中均发现了 PGC-1 α 的表达下降。PGC-1 α 敲除的小鼠早期即出现了心力衰竭症状,虽然 PGC-1 α 敲除的小鼠心脏线粒体含量正常,但是 ANP、BNP 和 β -MHC 的升高提示心功能不全的存在。与此相一致,PGC-1 α 敲除后,心脏无法增加正性肌力刺激后的输出量,在主动脉横缩术后更是表现出严重的心功能障碍。这表明 PGC-1 α 是维持心脏正常输出功能所必需的,对于维持心力衰竭后代偿状态也是至关重要的。ERR α 敲除的小鼠在主动脉横缩术后表现出与 PGC-1 α 敲除非常相似的表型:能量受损,包括磷酸肌酸和 ATP 水平降低,并逐渐发展为心脏衰竭,表明 ERR α 在 PGC-1 α 的生物学作用中起着重要作用。

在 PE 诱导的心肌肥大模型中,通过腺病毒转染心肌细胞,使其过表达 PGC-1 α ,发现心肌细胞的肥大程度减轻,而用 siRNA 干扰 PGC-1 α 的表达后,明显加重了 PE 诱导的心肌细胞肥大。PGC-1 α 的这一保护作用是通过抑制钙调神经磷酸酶/NFATc4 信号通路实现的^[8]。近年来发现的 microRNA-22 也有致心肌肥厚和心力衰竭的作用,其中一种重要的机制便是通过下调 PGC-1 α 而减少 PPAR α 和 ERR α 目的基因的表达^[9]。而在 T3 诱导的心肌细胞肥厚模型以及在体实验中发现,短时间的 T3 刺激导致一过性 PGC-1 α 的降低,延长 T3 刺激时间,PGC-1 α 的表达上升并维持在高水平,这可能与之前的结论相悖,但值得肯定的是 PGC-1 α 在 T3 所致的心肌肥厚中起到保护作用,实验中通过 RNA 干扰技术使 PGC-1 α 弱表达,结果加重了心肌肥厚,而 PGC-1 α 过表达则减轻了心肌肥厚,这一作用由 p38 MAPK 信号通路介导^[10]。PGC-1 α 早相的降低可能提示在 T3 的刺激下心肌细胞已经出现了功能障碍,随后,T3 致机体耗氧量的增加和 ROS 的增加可能代偿性引起 PGC-1 α 的后相升高。

心肌病和心力衰竭中模型中还出现了底物使用的变化,在胎儿发育过程中,当氧缺乏时,脂肪酸水平较低,心脏主要消耗葡萄糖和乳酸;出生后不久,与心脏负荷的急速增加相对应,大量的脂肪酸运输和氧化的基因被诱导,底物的使用转变为脂肪酸为主;而心肌肥厚和心力衰竭时,心脏的能量来源又转为以葡萄

糖的消耗为主,而下调的 PGC-1 α 及其辅激活受体 PPAR α 可能是这种不良代谢转变的原因^[11]。在一项人脐静脉内皮细胞的研究中发现卡维地洛的抗心力衰竭作用源于增加了 PGC-1 α 的表达,从而增加线粒体的生成^[12]。总之,这些研究表明 PGC-1 α 在调节心脏的电子呼吸链的效率和脂肪酸的氧化中发挥了巨大作用,也因此影响着心肌肥厚和心力衰竭的发生、发展。

当然,值得注意的是 PGC-1 α 的心脏保护作用可能有一个阈值效应。在一些实验研究中,PGC-1 α 敲除的小鼠只在压力负荷过重时才加重心功能障碍,而并不影响在基础状态下的心脏输出,在压力超负荷的心肌肥厚模型中,维持生理量的 PGC-1 α 的表达对收缩功能并没有产生影响,在过表达 PGC-1 α 组,心脏射血分数和左心室舒张末压和线粒体氧化功能仍没有改善,但是却发现过表达 PGC-1 α 组的 VEGF 显著升高,因此推测 PGC-1 α 可能是通过 ERR α 介导的血管内皮生长因子机制,起到保护血管,减少细胞凋亡,从而减少纤维化,降低病理性心肌重构而发挥保护作用^[13]。因此,PGC-1 α 在心肌肥厚中的保护作用毋庸置疑的,但是若想成为一个治疗性的靶点,还需要进行更多的实验研究。

二、PGC-1 α 与心肌病

在很多心肌病中也同样发现了 PGC-1 α 的下调,大量证据表明糖尿病损害了心脏线粒体功能,增加了心脏的氧化应激,PGC-1 α 的下调与糖尿病有关,特别是 PGC-1 α 基因上的一个单核苷酸位点 Gly482Ser 的多态性更是与糖尿病的发病密切相关^[14]。因此,降低 ROS,恢复线粒体氧化功能可以改善糖尿病心肌病的心脏收缩功能,后发现白藜芦醇可通过 SIRT1/PGC-1 α 信号通路增加 PGC-1 α 相关基因的表达,降低心肌纤维的氧化应激,提高线粒体的氧化磷酸化而预防糖尿病心肌病^[15]。另有研究发现,与运动行为相结合的褪黑素补充,可以通过上调 PGC-1 α 增强机体抗氧化活性,改善高脂血症,从而缓解胰岛素抵抗,这为糖尿病心肌病的治疗提供了一个新方向^[16]。此外,大量研究证实了脂联素的下调增加了糖尿病患者罹患心血管病的风险,在糖尿病小鼠模型中,给予外源性的脂联素治疗,发现其通过激活 AMPK 使 PGC-1 α 的表达上调,增加了线粒体的生成,降低了缺血性心脏病的发生^[17]。还有研究发现,在铁沉积性心肌病中,脂联素显示出保护作用,而这一作用是通过 PPAR α /PGC-1 α 信号通路实现的,

PGC-1 α 辅助激活 PPAR α ,进而激活下游血红素加氧酶 1 (HO-1),减轻了心肌损伤^[18]。在阿霉素诱导扩张型心肌病后,PPAR α 及 PGC-1 α 蛋白在模型组中的表达明显低于正常组,线粒体内高能磷酸盐含量和线粒体转运活性明显降低,心功能显著下降,而予 PPAR α 激动剂预处理后,PPAR α /PGC-1 α 蛋白表达增加的同时,明显改善了阿霉素心肌病小鼠线粒体腺嘌呤核苷酸转运体 (ANT) 转运活性,对血流动力学指标也有改善作用,延缓了心力衰竭的发展,而抑制 PPAR α /PGC-1 α 表达时则产生了相反的作用,加速了心腔扩张和心力衰竭的进展^[19]。这些研究证实了 PGC-1 α 在心肌病中也扮演了重要的角色,为心肌病的发病机制提供了思路,可能为心肌病的治疗提供了新策略。

三、PGC-1 α 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的病理过程复杂,但血管内皮细胞损伤、凋亡,平滑肌细胞增殖、迁移,单核、巨噬细胞浸润,脂质代谢异常和泡沫细胞的大量堆积仍被认为是其主要的病理特征。近来研究发现,PGC-1 α 作为线粒体合成和脂质代谢的主要调节因子,同样可影响动脉粥样硬化的过程。

内皮细胞通过调节物质交换、炎性细胞的运输来维持组织稳态,内皮功能障碍是慢性心血管疾病的早期特征,内皮细胞功能障碍通常与过量的 ROS 相关,因此抗氧化途径是保护内皮细胞免受伤害的关键。许多蛋白质可以降低活性氧,有的抑制 ROS 的产生,如线粒体解偶联蛋白 (UCP2、UCP3) 和腺嘌呤核苷酸转运体 (ANT); 有的直接清除 ROS,如锰超氧化物歧化酶 (MnSOD)、过氧化氢酶、过氧化物酶 (PRX) 3、Prx5 和硫氧还蛋白 2 (TRX2)。PGC-1 α 直接调节这抗氧化因子。诱导内皮细胞中 PGC-1 α 的过表达,锰超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、Prx3、Prx5、TRX2 和 ANT 均升高,同时过表达 PGC-1 α 会使内皮细胞中的 ROS 水平降低,PGC-1 α 通过协同 ERR α 增加抗 ROS 基因的表达,减少 ROS 介导的线粒体毒性和细胞凋亡^[20]。内皮细胞中 ROS 的下降也与趋化因子和黏附分子减少有关,包括血管细胞黏附分子 (VCAM)-1、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 NF- κ B,提示 PGC-1 α 在内皮细胞相关的炎性中发挥着作用。PGC-1 α 另一重要作用是抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 介导的炎性反应,减少炎性因子的黏附,减轻 TNF- α 所致的细胞内和线粒体内 ROS 的升高,降低 ApoE 敲除的小鼠 PGC-1 α 的表达后,发现

粥样斑块中的炎性因子增加^[21]。最近的一些研究还发现,PGC-1 α 基因缺乏的小鼠促进血管凋亡,这和增加的 ROS、线粒体功能障碍以及端粒反转录酶的减少有关^[22]。

在众多动物实验中发现,长期的血管紧张素 II 可引起内皮功能障碍,同时可检测到乙酰胆碱的内皮依赖性血管舒张作用降低,而在野生型小鼠中激活 AMPK 可逆转此内皮功能障碍,但在 PGC-1 α 敲除的老鼠激活 AMPK 却没有出现此逆转现象,表明 PGC-1 α 介导了内皮依赖性血管舒张,而内皮依赖性血管舒张功能障碍被普遍认为是动脉粥样硬化的先决条件。大量体内、体外实验结果显示 PGC-1 α 改善了脂肪酸诱导的内皮依赖性血管舒张功能障碍,在血管紧张素 II 刺激的内皮功能障碍和高血压模型中,PGC-1 α 的表达下降,而内皮细胞过表达 PGC-1 α 则减轻血管紧张素 II 的这一不良影响,PGC-1 α /ERR α 诱导内皮一氧化氮合酶(eNOS)的生成,从而促进 NO 的生物活性,改善血管舒张功能,抑制动脉粥样硬化^[23]。

血管平滑肌细胞也参与粥样斑块的形成,而 PGC-1 α 对血管平滑肌细胞(VSMCs)的 ROS 也有类似内皮细胞中的清除作用。还有研究发现,敲除巨噬细胞 PGC-1 α 基因,共轭亚油酸不能抑制泡沫细胞的形成,相反,PGC-1 α 表达水平升高能明显抑制泡沫细胞形成,另外,氧化性低密度脂蛋白(oxLDL)进入血管壁,会引发血管壁的氧化损伤和炎症反应,而 PGC-1 α 可阻碍 oxLDL 进入细胞,因而可降低血管壁的损伤^[24]。有研究发现,血管平滑肌细胞中 PGC-1 α 过表达增加 ATP 结合转运体 A1(ABCA-1)表达,进而增强胆固醇逆向转运能力增强,降低胆固醇水平,从而起到抗动脉粥样硬化作用。最近发现的可溶性豆蔻纤维具有抗动脉粥样硬化的作用,而其很大一部分作用是通过增加 SIRT1 和 PGC-1 α 的表达而实现的。

四、PGC-1 α 与心肌缺血

ST 段抬高的急性心肌梗死(STEMI)是心血管疾病的主要死亡原因,临床上一直在改善灌注策略以减少缺血时间,进而提升 STEMI 患者的存活率。然而,许多患者在缺血再灌注后仍然有广泛的心肌坏死,因此,探究缺血后灌注的保护机制有助于为临床治疗心肌缺血性疾病提供依据。早年很多心肌缺血动物模型中发现 PGC-1 α 表达水平下降,而使用 PPARs 激动剂以维持 PGC-1 α 的表达水平可以减少心肌梗死

面积和心肌细胞凋亡,有助于保护心室功能。诱导 PGC-1 α 过表达已经在神经组织和骨骼肌缺血及激烈运动时表现出有利影响,另有其他研究表明,适度、短暂的 PGC-1 α 过表达在应激状态下可以产生有益的影响。缺血后灌注(I/R)模型中,对照组棕榈酸的氧化以及乙酰辅酶 A 的产量明显下降,而缺血后用七氟醚预处理 I/R 组脂肪酸 β 氧化显著增加,与之相对应的是 PGC-1 α /PPAR α 的表达水平也升高,因而推测由此增加的内源性甘油三酯的利用可能是促进梗死后心功能恢复的原因,而 PGC-1 α 的表达水平升高与 Sirt1 的升高有关。类似的,硫化氢预处理心肌缺血模型后可以提高 Sirt1/PGC-1 α 的表达,降低心肌梗死面积和心肌酶(LDH、CK)的漏出,从而减轻缺血后灌注心肌损伤,改善心功能,Sirt1 特异性抑制剂 EX-527 的应用则很大程度上抵消了这些作用。通过在再灌注起始采用缺血 10s,灌注 10s 的 6 次循环的方法进行 I/R 的预处理,发现预处理组心肌的氧化损伤明显降低,这是通过调节神经元型一氧化氮合酶(nNOS)发挥效用的,而 nNOS 的保护作用部分是通过增加磷酸化的 AMPK,进而诱导 PGC-1 α 的表达,达到抗氧化损伤的作用,这提示了 PGC-1 α 在 I/R 中的保护作用。

一项纳入 31 例前降支 STEMI 病例的研究发现,患者入院时的 PGC-1 α 的表达程度对心肌坏死的程度有明显的预测作用,入院时检测到血清中 PGC-1 α 水平较高的一组在 6 个月的随访中显示出较高的心肌挽救指数,并且左心室重构较轻,收缩功能恢复得较好。然而,在 STEMI 急性期诱导 PGC-1 α 的表达,发现其梗死面积增加,6 个月的随访发现左心室舒张末期容积增加,虽然与对照组相比不伴有明显的收缩功能恶化,研究者提示这种有害作用可能与 PGC-1 α 介导的腺嘌呤核苷酸转移酶(ANT-1)的增高有关,缺血事件后过度 and 持久激活 PGC-1 α 对心功能的恢复有着不良影响^[25]。最近的一项研究提示 PGC-1 α 在动脉可塑性的维持及应对急性压力负荷时具有正面作用^[26]。综合文献报道,PGC-1 α 在心肌缺血中可能具有保护作用,需要更多的实验来探究其具体机制,以期为心肌缺血的治疗提供临床方案。

五、展 望

PGC-1 α 在心血管系统的线粒体生物合成,物质能量代谢和抗氧化应激等方面发挥着重要作用,它在心肌肥厚、心力衰竭、心肌病、动脉粥样硬化以及心

肌缺血中都有着举足轻重的作用。可能正是因为 PGC-1 α 的下游分子之多,生理效应之广泛,调控之错综复杂,才会出现一些与主流观点相悖的观察结果,例如在动物模型中,PGC-1 α 的过表达出现心脏毒性事件,而其基因的缺失又会导致心功能不全;在临床研究中,关于心肌功能障碍时 PGC-1 α 表达的上调或是下调也有互相矛盾的结论。但是,PGC-1 α 对于心血管疾病的保护作用已被认可。随着研究的深入,越来越多的 PGC-1 α 作用靶点为人们所发现,其调控机制也逐渐清晰。因此,PGC-1 α 的众多信号通路上的分子以及 PGC-1 α 的剪接体 PGC-1 α 4 可能成为治疗心血管疾病的干预靶点。

参考文献

- Puigserver P, Wu Z, Park CW, *et al.* A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*,1998, 92(6):829-839
- Martin OJ, Lai L, Soundarapandian MM, *et al.* A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during postnatal cardiac growth[J]. *Circ Res*,2014,114(4):626-636
- Thom R, Rowe GC, Jang C, *et al.* Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis in muscle by truncated peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC)-1 α [J]. *J Biol Chem*,2014,289(13):8810-8817
- Liao X, Zhang R, Lu Y, *et al.* Kruppel-like factor 4 is critical for transcriptional control of cardiac mitochondrial homeostasis[J]. *J Clin Invest*,2015,125(9):3461-3476
- Koh E, Kim YK, Shin D, *et al.* MPC1 is essential for PGC-1 α -induced mitochondrial respiration and biogenesis[J]. *Biochem J*,2018,475(10):1687-1699
- 郭茜,郭家彬,李梨,等. PGC-1 α 与线粒体 O 生成调控在心血管疾病中的作用[J]. *中国药理学通报*,2013,1:1-5
- Aubert G, Vega RB, Kelly DP. Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart[J]. *Biochim Biophys Acta*,2013,1833(4):840-847
- Liu XP, Gao H, Huang XY, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha protects cardiomyocytes from hypertrophy by suppressing calcineurin-nuclear factor of activated T cells c4 signaling pathway[J]. *Transl Res*,2015,166(5):459-473
- Gurha P, Wang T, Larimore AH, *et al.* MicroRNA-22 promotes heart failure through coordinate suppression of PPAR/ERR-nuclear hormone receptor transcription[J]. *PLoS One*,2013,8(9):e75882
- Xu W, Hou D, Jiang X, *et al.* The protective role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α in hyperthyroid cardiac hypertrophy[J]. *J Cell Physiol*,2012,227(9):3243-3253
- Din S, Konstantin MH, Johnson B, *et al.* Metabolic dysfunction consistent with premature aging results from deletion of Pim kinases[J]. *Circ Res*,2014,115(3):376-387
- Yao K, Zhang WW, Yao L, *et al.* Carvedilol promotes mitochondrial biogenesis by regulating the PGC-1/TFAM pathway in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,470(4):961-966
- Pereira RO, Wende AR, Crum A, *et al.* Maintaining PGC-1 α expression following pressure overload-induced cardiac hypertrophy preserves angiogenesis but not contractile or mitochondrial function[J]. *FASEB J*,2014,28(8):3691-3702
- Vandenbeek R, Khan NP, Estall JL. Linking metabolic disease with the PGC-1 α Gly482Ser polymorphism[J]. *Endocrinology*,2018,159(2):853-865
- Fang WJ, Wang CJ, He Y, *et al.* Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1 α deacetylation[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2018,39(1):59
- Rahman MM, Kwon H, Kim M, *et al.* Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*,2017,92:606-614
- Yan W, Zhang H, Liu P, *et al.* Impaired mitochondrial biogenesis due to dysfunctional adiponectin-AMPK-PGC-1 α signaling contributing to increased vulnerability in diabetic heart[J]. *Basic Res Cardiol*,2013,108(3):329
- Lin H, Lian WS, Chen HH, *et al.* Adiponectin ameliorates iron-overload cardiomyopathy through the PPAR α -PGC-1-dependent signaling pathway[J]. *Mol Pharmacol*,2013,84(2):275-285
- 王学胜,杨永曜,杨天和,等. PPAR α /PGC-1 α 在阿霉素扩张型心肌病小鼠心肌组织中的表达及作用[J]. *中国病理生理杂志*,2015,7:1160-1165
- Besse-Patin A, Leveille M, Oropeza D, *et al.* Estrogen signals through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α to reduce oxidative damage associated with diet-induced fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*,2017,152(1):243-256
- Stein S, Lohmann C, Handschin C, *et al.* ApoE-/- PGC-1 α -/- mice display reduced IL-18 levels and do not develop enhanced atherosclerosis[J]. *PLoS One*,2010,5(10):e13539
- Xiong S, Salazar G, Patrushev N, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α is a central negative regulator of vascular senescence[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2013,33(5):988-998
- Craige SM, Kroller-Schon S, Li C, *et al.* PGC-1 α dictates endothelial function through regulation of eNOS expression[J]. *Sci Rep*,2016,6:38210
- McCarthy C, Lieggi NT, Barry D, *et al.* Macrophage PPAR gamma Co-activator-1 α participates in repressing foam cell formation and atherosclerosis in response to conjugated linoleic acid[J]. *EMBO Mol Med*,2013,5(9):1443-1457
- Fabregat-Andres O, Ridocci-Soriano F, Estornell-Erill J, *et al.* Blood PGC-1 α concentration predicts myocardial salvage and ventricular remodeling after ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*,2015,68(5):408-416
- Kadlec AO, Barnes C, Durand MJ, *et al.* Microvascular adaptations to exercise: protective effect of PGC-1 α [J]. *Am J Hypertens*,2018,31(2):240-246

(收稿日期:2018-03-21)

(修回日期:2018-04-26)