DOI:10.16016/j.1000-5404.201510023

核转录因子 YY1 对缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡的影响及其机制

陈红梅,王 伟,王新全,李良鹏,王旭开,曾春雨,王红勇 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科,重庆市心血管病研究所)

[**摘要**] **目的** 探讨核转录因子阴阳 1(yin yang 1,YY1) 对体外缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡的抑制作用及其机制。**方法** 体外分离培养新生大鼠心肌细胞,利用无糖培养基及含 95% N_2 + 5% CO_2 混合气体的缺氧装置(Billups-rothenberg)诱导建立缺血缺氧心肌细胞凋亡模型,通过建立过表达 YY1 重组质粒并将其转染入心肌细胞内,观察 YY1 对缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡的影响。实验分为对照组、YY1 组、缺血缺氧组、缺血缺氧 + YY1 组、缺血缺氧 + LY294002 组、缺血缺氧 + YY1 + LY294002 等 6 组(n = 4)。CCK-8 法检测各组心肌细胞活力,TUNEL 法检测各组心肌细胞凋亡情况,fQT-PCR 检测 YY1 mRNA 表达水平,Western blot 法检测 YY1、磷酸化丝氨酸苏氨酸激酶(p-Akt_{ser473})及生存素(Survivin)蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比,缺血缺氧组在缺血缺氧刺激 6 h 后心肌细胞活力下降、凋亡率明显增高[(0.55 ± 0.02) *vs* (1.14 ± 0.02)、(38.25 ± 1.65)% *vs* (1.38 ± 0.15)%,P < 0.01]。缺血缺氧前预转染 YY1 重组质粒后,与缺血缺氧组相比,缺血缺氧 + YY1 组心肌细胞活力上升、凋亡率降低、p-Akt_{ser473} 和 Survivin 蛋白表达增加[(0.78 ± 0.03) *vs* (0.55 ± 0.02)、(14.50 ± 1.56)% *vs* (38.25 ± 1.65)%、p-Akt_{ser473}相对灰度值:(0.82 ± 0.03) *vs* (0.28 ± 0.03)、Survivin 相对灰度值:(0.93 ± 0.02) *vs* (0.36 ± 0.02),P < 0.01]。经 PI3K/Akt 信号通路特异性抑制剂 LY294002 干预后,缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组与缺血缺氧 + YY1 组相比,心肌细胞活力下降、凋亡率增加、p-Akt_{ser473}和 Survivin 蛋白表达显著降低[(0.62 ± 0.02) *vs* (0.78 ± 0.03)、(27.75 ± 1.12)% *vs* (14.50 ± 1.56)%,p-Akt_{ser473}相对灰度值:(0.43 ± 0.02) *vs* (0.82 ± 0.03),Survivin 相对灰度值:(0.27 ± 0.02) *vs* (0.93 ± 0.02),P < 0.01]。**结论** 核转录因子 YY1 可抑制缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡,且该作用与 PI3K/Akt 信号通路的激活相关。

[**关键词**] 心肌细胞;细胞凋亡;yin yang 1;缺血缺氧;PI3K/Akt 信号通路
[**中图法分类号**] R322.11; R329.26; R364.4 [**文献标志码**] A

Effects and related mechanisms of transcription factor Yin Yang 1 on ischemic hypoxia induced cardiomyocytes apoptosis

Chen Hongmei, Wang Wei, Wang Xinquan, Li Liangpeng, Wang Xunkai, Zeng Chunyu, Wang Hongyong (Department of Cardiology, Chongqing Institute of Cardiovascular Diseases, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of a transcription factor, Yin Yang 1 (YY1) on the apoptosis of cardiomyocytes induced by ischemic hypoxia and investigate the related mechanisms. **Methods** Cardiomyocytes were isolated from neonatal rat heart tissue and then cultured *in vitro*. Sugar-free culture medium and Billups-rothenberg (95% N_2 + 5% CO_2) was used to induce the apoptosis of cardiomyocytes. Plasmid of YY1 overexpression was established and then tansfected into the cardiomyocytes. Then the cells were divided into 6 groups of cells, that is, normal control group, YY1 group, ischemic hypoxia group,

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2011JJB10020)
[**通信作者**] 王红勇,E-mail:whysir@aliyun.com
曾春雨,E-mail:chunyuzeng01@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0734.009.html(2015-12-21)

ischemic hypoxia + YY1 group, ischemic hypoxia + LY294002 group and ischemic hypoxia + YY1 + LY294002 group. The viability of cardiomyocytes of above groups was measured by CCK-8 assay. Cell apoptosis was measured with TUNEL assay. The mRNA expression of YY1 was detected by real-time quantitative PCR. The expression levels of YY1, phosphorylated Aktser473 and survivin were detected by Western blotting. **Results** Compared with the normal control group, the viability was significantly decreased (0.55 ± 0.02 *vs* 1.14 ± 0.02, $P<0.01$) and the apoptosis increased [(38.25 ± 1.65)% *vs* (1.38 ± 0.15)%, $P<0.01$] in the ischemic hypoxia treatment group after 6 hours' ischemia-hypoxia stimulation. But transfection of YY1 overexpression plasmid prior to ischemic hypoxia stimulation could significantly reverse the phenomena [0.78 ± 0.03 *vs* 0.55 ± 0.02, (14.50 ± 1.56)% *vs* (38.25 ± 1.65)%, $P<0.01$], and enhanced the protein levels of p-Aktser473 and survivin (0.82 ± 0.03 *vs* 0.28 ± 0.03, 0.93 ± 0.02 *vs* 0.36 ± 0.02, $P<0.01$). However, the inhibitor of PI3K/Akt signal pathway, LY294002, suppressed the cell viability (0.62 ± 0.02 *vs* 0.78 ± 0.03, $P<0.01$) and apoptosis [(27.75 ± 1.12)% *vs* (14.50 ± 1.56)%, $P<0.01$], and repressed the expression levels of p-Aktser473 (0.43 ± 0.02 *vs* 0.82 ± 0.03, $P<0.01$) and survivin (0.27 ± 0.02 *vs* 0.93 ± 0.02, $P<0.01$) induced by YY1 plasmid transfection. **Conclusion** YY1 inhibits the apoptosis in ischemic hypoxia-induced cardomyocytes, which may be mediated by activation of PI3K/Akt signal pathway.

[**Key words**] cardomyocytes; apoptosis; Yin Yang 1; ischemia-hypoxia; PI3K/Akt signal pathway

Supported by the Key Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2011jjB10020). Corresponding author: Wang Hongyong, E-mail: whysir@aliyun.com; Zeng Chunyu, E-mail: chunyuzeng01@163.com

目前,缺血性心脏病的患病率和病死率持续上升[1]。缺血性心脏病心肌因缺血缺氧致心肌细胞死亡,细胞数目不断减少,因此,如何有效减少心肌细胞死亡成为治疗缺血性心肌病需优先考虑的问题。虽然有研究尝试心肌细胞增殖与再生[2],但增殖极缓,不能补充病变状态下的心肌丢失。研究证实持续性缺血缺氧可造成不可逆的心肌细胞凋亡[3],那么阻断缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡进程,可能成为治疗缺血性心脏病的重要策略。近年来研究发现,阴阳 1(yin yang 1,YY1)在细胞凋亡中发挥重要作用。YY1 是核转录因子 GLI-Kruppel 家族成员之一[4],可调控多个细胞凋亡家族[5-6],抑制细胞凋亡。研究证实 YY1 在心肌细胞中表达,而且还在许多心血管疾病包括先天性心脏病[7]、病理性心肌肥大[8]时呈差异性表达。然而,目前 YY1 与心肌细胞凋亡之间的关系、其是否能抑制缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡及其机制尚不清楚。本研究利用原代乳鼠心肌细胞,以无糖培养基和缺氧装置建立心肌细胞缺血缺氧凋亡模型,观察 YY1 对心肌细胞凋亡的影响,并研究其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1~3 d 龄 SD 乳鼠 40 只,雌雄不拘。由第三军医大学大坪医院实验动物中心提供。新生胎牛血清、DMEM 高糖培养基、DMEM 无糖培养基、D-Hanks 液(Hyclone 公司),胶原酶Ⅱ、胰蛋白酶(Worthington 公司),YY1 抗体(Abcam 公司),Akt、磷酸化 Akt_{ser473}、Survivin 抗体(Cell Signal Technology 公司),β-actin 抗体(美国 Santa Crusz 公司),YY1 重组质粒(重庆大学生物工程研究院),Lipofectamine 2000(Invitrogen 公司),反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒(日本 TaKaRa 公司),LY294002、5-溴-2-尿嘧啶脱氧核苷(Brdu)(美国 Sigma 公司),原位末端转移酶标记(TUNEL 法)试剂盒(Roche 公司),CCK-8 检测试剂盒(日本同仁化学研究所),荧光显微镜(日本 Nikon 公司)。

1.2 方法

1.2.1 新生大鼠心肌细胞原代培养 心肌细胞分离采用胰酶和胶原酶混合消化法,纯化采用差速贴壁法和 Brdu 化学抑制法。具体如下:取出生 1~3 d 的乳鼠,全身酒精消毒后至无菌操作台,剪开胸腔,取下心脏,D-Hanks 液洗去残血,除去心耳及心房,将心肌组织剪碎至沙砾大小,加入 0.125% 胰酶洗涤,组织静置沉降后移去上清液,转入 100 mm 培养皿,将 0.125% 胰酶和 0.08% 胶原酶按 1∶1 比例体积加入,置 CO_2 孵箱 37 ℃消化 30 min,用等体积含 50 % 胎牛血清的培养液终止消化。800 × *g* 4 ℃离心 5 min,弃上清并用含 10 % 体积胎牛血清及 0.01 mmol/L Brdu 的培养液重悬。以 200 目钢网过滤重悬液,接种至培养皿,置 5 % CO_2 孵箱 37 ℃培养 60 min,使成纤维细胞贴

壁,以获得较纯的心肌细胞。计数、调整细胞密度至 1×10^5 cfu/mL,接种至培养板内,置入细胞培养箱 24 h 后换液,72 h 后更换为不含 Brdu 的培养液。

1.2.2 心肌细胞转染质粒 细胞培养至第 3 天,转染前 2 h 更换无血清 opti-MEM 培养液,将质粒 2 μg 和 Lipfectamine 2000 5 μL 分别加入 50 μL opti-MEM 培养基,混匀室温孵育 5 min,将质粒混合液与 Lipfectamine 2000 混合液合并混匀,室温孵育 20 min 后加入细胞中,6 h 更换为 DMEM 高糖培养基。24 h 检测 YY1 mRNA 表达水平,48 h 检测 YY1 蛋白表达水平。

1.2.3 模拟缺血缺氧环境 缺氧为缺氧试剂 $Na_2S_2O_4$ 与缺氧装置(Billups-rothenberg)双重缺氧模型。具体如下:细胞培养在含 10 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 的培养液中,迅速放入缺氧装置,将 95 % N_2 +5 % CO_2 混合气体以 10 L/min 流量充入密闭容器,持续 15 min,同时关闭进出口,间隔 5 min 再次充气,重复 3 次。缺血为细胞培养至第 5 天,缺氧刺激前 PBS 液洗两遍,加入无糖 DMEM 培养液,模拟缺血环境。

1.2.4 实验分组及干预 将纯化的心肌细胞进行分组及干预。①对照组:DMEM 高糖培养基培养心肌细胞。②YY1 组:转染 YY1 重组质粒,DMEM 高糖培养基正常培养心肌细胞。③缺血缺氧组:在缺氧环境中,以无糖 DMEM 培养基,37 ℃、CO_2 培养心肌细胞 6 h 诱导细胞凋亡。④缺血缺氧 + YY1 组:转染 YY1 重组质粒,48 h 后放入在缺氧环境,以无糖 DMEM 培养基,37 ℃、CO_2 培养心肌细胞 6 h 诱导细胞凋亡。⑤缺血缺氧 + LY294002 组:缺氧前 1 h 加入 PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 50 μmoL/L,在缺氧装置中,以无糖无血清 DMEM 培养基,37 ℃、CO_2 培养心肌细胞 6 h 诱导细胞凋亡。⑥缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组:转染 YY1 质粒 48 h,缺血缺氧前 1 h 加入 PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 50 μmoL/L,在缺氧环境中,以无糖 DMEM 培养基,37 ℃、CO_2 培养心肌细胞 6 h 诱导细胞凋亡。

1.2.5 CCK-8 法检测心肌细胞活力 心肌细胞调整密度为 2×10^5/mL,加入 96 孔板,100 μL/孔,设置 6 复孔。分组干预后更换为含 10 % CCK-8 试剂的培养液 100 μL,另取不含细胞的空白培养液与 CCK-8 反应作为本底,于 37 ℃、5 % CO_2 培养箱中 1 h,使用酶标仪在 450 nm 处测定光密度值。

1.2.6 TUNEL 染色阳性率检测心肌细胞凋亡情况 分组干预后按照 TUNEL 试剂盒说明进行操作。荧光显微镜下观察凋亡的心肌细胞核呈绿色。每组标本观察 10 张细胞爬片,每张爬片在以 200 倍镜下为单位视野,随机选择 5 个视野观察,记录阳性细胞数目。凋亡指数 = 心肌细胞核 TUNEL 阳性细胞数/视野内心肌细胞核总数 ×100%,记录并计算各组凋亡指数。

1.2.7 反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测 mRNA 表达水平 干预后收集各组细胞,依据 TRIzol 说明书裂解,氯仿提取细胞总 RNA,核酸蛋白定量仪进行定量。按反转录试剂盒说明进行反转录为cDNA,产物直接用于 QT-PCR 反应,建立 20 μL 反应体系。设 β-actin 为内参,扩增条件分别为:94 ℃预变性 3 min;94 ℃变性 30 s;59 ℃退火 45 s,72 ℃延伸 45 s,40 个循环。扩增产物在 QT-PCR 仪记录并分析各组相对表达量。

1.2.8 细胞总蛋白提取和 Western blot 法检测蛋白表达水平 细胞干预后,收集各组细胞,依据蛋白裂解液 RIPA 说明书(使用前加入 10-苯甲基酰氟 PMSF)裂解,4 ℃ 12 000 × g 离心 20 min 提取蛋白,采用考马斯亮蓝法测定总蛋白表达水平,将等量蛋白质分别采用 10 % SDS 聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳进行分离。然后转至聚偏二氟乙烯膜上,室温下摇动封闭[TBST(Tris-HCl、NaCl、Tween20,pH:7.4) +5% 脱脂奶粉]1 h,洗膜 15 min,加入一抗(1∶800 稀释),4 ℃过夜,室温下洗膜 3 次,每次 15 min,加入二抗(1∶10 000 稀释)避光孵育 1.5 h,室温下洗膜 3 次,自动电泳凝胶扫描仪扫描,Quantity One 分析结果。

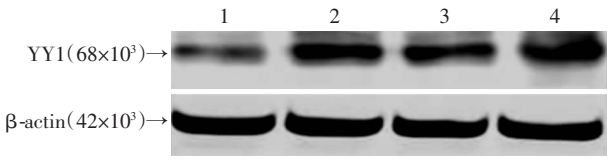
1.3 统计学方法

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 GraphPad Prism 5 统计软件进行数据分析,多组间比较采用单因素方差分析,两组之间均数比较采用 t 检验分析。

2 结果

2.1 YY1 重组质粒转染和缺血缺氧后 YY1 表达情况

与对照组相比,转染 YY1 重组质粒后, YY1 组 YY1 mRNA 表达水平增加约 30 倍($P<0.01$)、YY1 蛋白表达增加 3.45 倍($P<0.01$,图 1)。缺血缺氧刺激心肌细胞 6 h 后,与对照组相比,缺血缺氧组 YY1 mRNA 表达水平增加 3.02 倍($P<0.01$)、YY1 蛋白表达水平增加 1.63 倍($P<0.05$,图 1)。



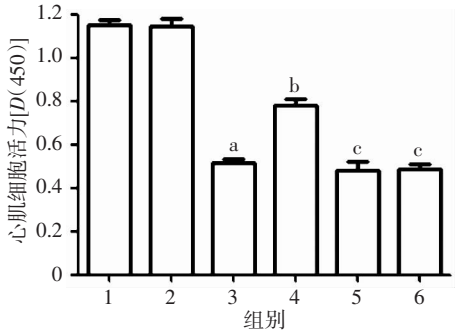
1:对照组;2:YY1 组;3:缺血缺氧组;4:缺血缺氧 + YY1 组

图 1 Western blot 法检测各组心肌细胞 YY1 蛋白的表达水平

2.2 YY1、LY294002 对缺血缺氧条件下心肌细胞活力的改变

对照组与 YY1 组心肌细胞活力差异无统计学意

义($P>0.05$)。与对照组相比,缺血缺氧刺激心肌细胞 6 h,缺血缺氧组心肌活力下降($P<0.01$)。缺血缺氧前预转染 YY1 重组质粒后,缺血缺氧 + YY1 组与缺血缺氧相比,心肌细胞活力上升($P<0.01$)。经 PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 处理后,缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组与缺血缺氧 + YY1 组相比,心肌细胞活力显著下降($P<0.01$)。见图 2。



1:对照组;2:YY1 组;3:缺血缺氧组;4:缺血缺氧 + YY1 组;5:缺血缺氧 + LY294002 组;6:缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与缺血缺氧组比较;c:$P<0.01$,与缺血缺氧 + YY1 组比较

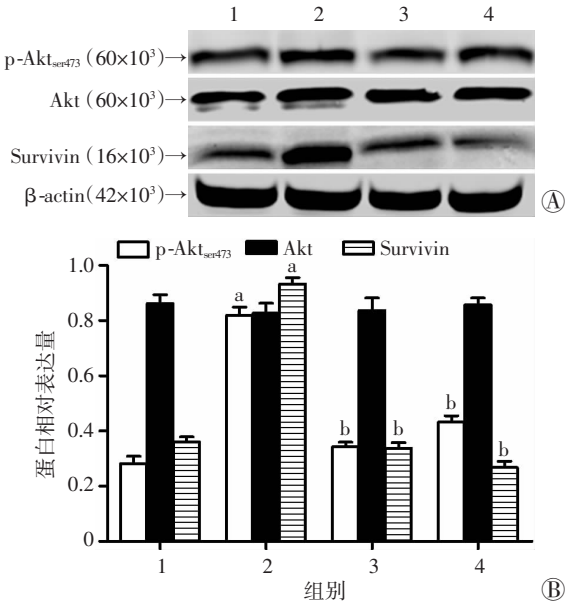
图 2　CCK-8 法检测各组心肌细胞活力情况($n=4$, $\bar{x}\pm s$)

2.3　YY1、LY294002 对缺血缺氧条件下心肌细胞凋亡的影响

对照组与 YY1 组心肌细胞凋亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。心肌细胞缺血缺氧 6 h,缺血缺氧组凋亡率显著高于对照组($P<0.01$)。缺血缺氧前预转染 YY1 重组质粒后,缺血缺氧 + YY1 组细胞凋亡率明显低于缺血缺氧组($P<0.01$)。心肌细胞运用 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 干预后,缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组与缺血缺氧 + YY1 组相比,凋亡率显著升高($P<0.01$),而与缺血缺氧组相比,凋亡率下降($P<0.01$)。提示 YY1 能降低心肌细胞凋亡率,但抑制剂 LY294002 不能完全抵消 YY1 的抗凋亡作用。见图 3。

2.4　YY1、LY294002 对心肌细胞 p-Akt$_{ser473}$ 及 Survivin 蛋白表达的影响

缺血缺氧刺激心肌细胞 6 h,与缺血缺氧组相比,缺血缺氧 + YY1 组 Akt 磷酸化水平及 Survivin 蛋白表达量明显增加($P<0.01$)。而抑制剂 LY294002 处理心肌细胞后,缺血缺氧 + LY294002 组和缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组与缺血缺氧 + YY1 组相比,Akt 磷酸化水平及 Survivin 蛋白表达量降低($P<0.01$)。见图 4。提示 YY1 能上调 Akt$_{ser473}$ 和 Survivin 表达,同时暗示不同处理条件下,p-Akt$_{ser473}$ 和 Survivin 表达变化一致。



1:缺血缺氧组;2:缺血缺氧 + YY1 组;3:缺血缺氧 + LY294002 组;4:缺血缺氧 + YY1 + LY294002 组

A:Western blot 分析;B:各组 p-Aktser473、Akt 及 Survivin 相对表达量($n=4$, $\bar{x}\pm s$)　a:$P<0.01$,与缺血缺氧组比较;b:$P<0.01$,与缺血缺氧 + YY1 组比较

图 4　Western blot 法检测各组心肌细胞磷酸化 p-Aktser473、Akt 及 Survivin 蛋白的表达

3　讨论

缺血缺氧是缺血性心脏病心肌细胞发生凋亡最强的诱导因素。心肌缺血缺氧导致心肌细胞有氧代谢减弱,心肌因供能不足致细胞活力下降。同时,产生的代谢废物如果不能及时有效地清除,就会激活心肌细胞凋亡基因和凋亡信号通路[9-10],导致细胞凋亡的发生。细胞凋亡的显著特征是受基因调控,因此干预引起凋亡的基因或基因信号传导途径,阻断细胞凋亡进程可能对治疗缺血性心脏病有着重要意义。

YY1 作为抗细胞凋亡的重要转录因子[5],能够通过多种途径发挥抗细胞凋亡作用。研究发现 YY1 蛋白能结合 Akt 丝氨酸第 473 号磷酸化位点,促进 Akt 磷酸化[11],从而促进细胞存活。另外,YY1 能够促进 Survivin 表达发挥抗凋亡功能[6]。同时,YY1 可抑制凋亡终末效应酶活性[12],阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程。本研究发现缺血缺氧刺激后 YY1 mRNA 及蛋白表达显著上调,提示 YY1 可能参与了心肌细胞缺血缺氧后凋亡过程。在进一步探讨 YY1 对心肌细胞凋亡的影响研究中,我们通过缺血缺氧前预转染 YY1 质粒后,观察到心肌细胞活力上升,细胞凋亡率降低,

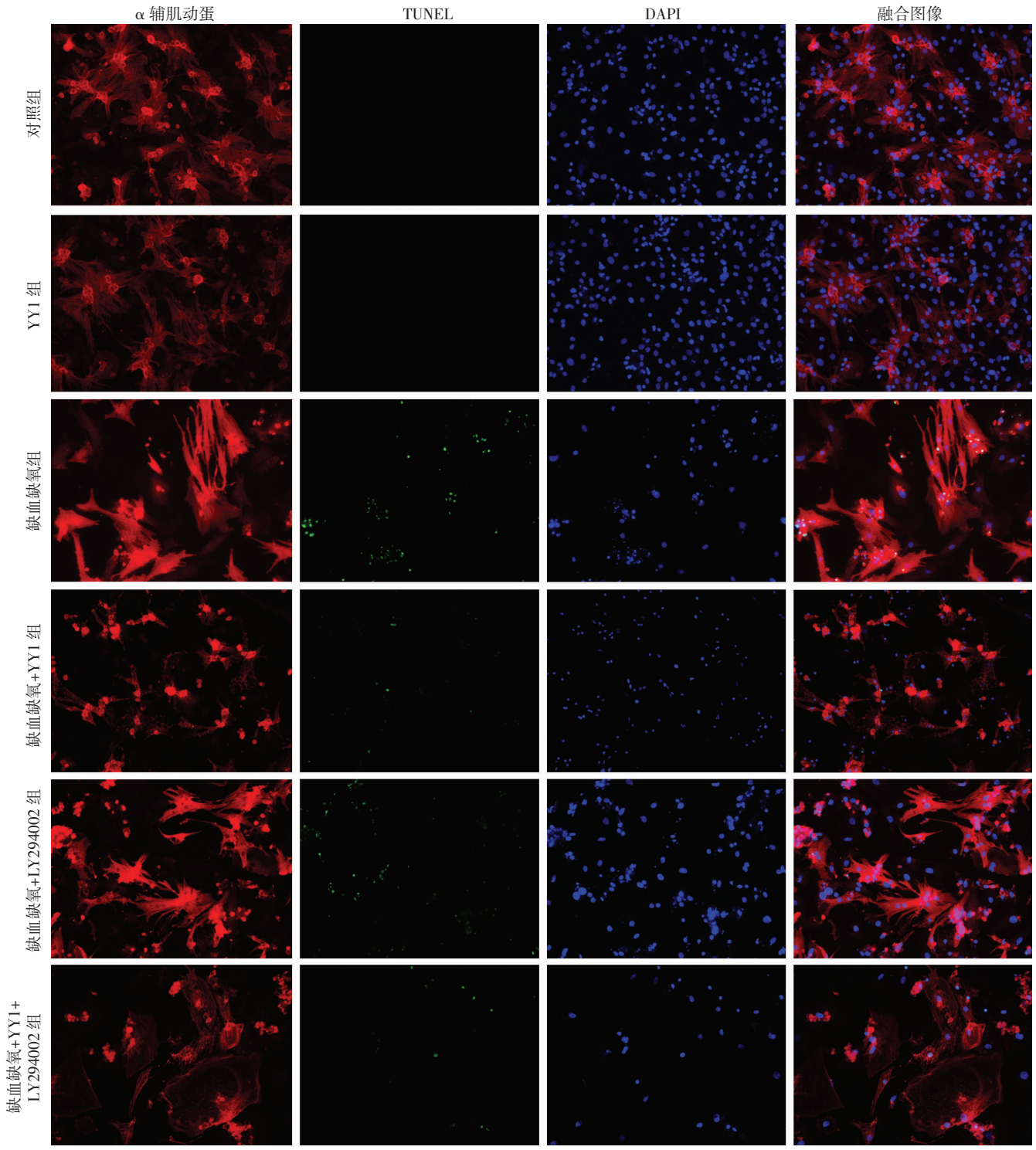


图3 TUNEL法检测各组乳鼠心肌细胞的凋亡率 (荧光显微镜 ×200)

表明YY1能够维持心肌细胞活性,抑制心肌细胞凋亡。

Akt是一种Ser/Thr蛋白激酶,与磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)构成PI3K/Akt信号通路,Akt的Ser473或Thr308磷酸化位点是PI3K/Akt信号通路激活的必要条件。研究证实,缺血缺氧刺激可活化Akt,活化后的Akt通过磷酸化作用激活或抑制下游靶基因,提高细胞对缺血缺氧的耐受性,促进细胞存活[13]。Survivin作为Akt下游蛋白起着关键的抗凋亡作用[9],Survivin是迄今发现最强的细胞凋亡抑制因子[14],Santini等[14]发现心肌细胞在受到缺血缺氧等外界刺激后,会产生Survivin抵抗刺激。缺血缺氧前预转染YY1重组质粒后,Akt_{ser473}和Survivin蛋白表达均增加,提示YY1

激活 PI3K/Akt 通路,Akt 的磷酸化诱导 Survivin 表达,减轻缺血缺氧刺激对心肌细胞造成的凋亡。若需进一步明确 YY1 抗心肌细胞凋亡是否完全依赖 PI3K/Akt 信号通路,还需阻断 PI3K/Akt 信号通路观察心肌细胞凋亡情况。本研究在转染 YY1 质粒的基础上,使用抑制剂 LY294002 完全阻断 PI3K/Akt 信号通路,该通路的失活直接导致 YY1 过表达心肌细胞的凋亡比例显著增加,但仍低于单纯缺血缺氧状态下凋亡比例,提示 LY294002 未完全抵消 YY1 的抗心肌凋亡作用,表明 YY1 抑制心肌凋亡可能存在其他非 PI3K/Akt 信号通路途径[15]。因此,除 PI3K/Akt 信号通路途径之外,是否存在其他信号通路参与 YY1 对心肌细胞的保护调控,有待进一步研究。

综上所述,我们认为 YY1 参与了缺血缺氧条件下心肌细胞的内源性保护,YY1 抑制缺血缺氧诱导的心肌细胞凋亡,在其抗凋亡过程中 PI3K/Akt 信号通路起到了重要作用。本研究关于 YY1 对缺血缺氧心肌细胞的抗凋亡作用可能为提高心肌细胞存活率、改善缺血性心脏病的疗效提供新的思路。

参考文献:

[1] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131(4): e29 – e322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152

[2] Lin Z, von-Gise A, Zhou P, *et al*. Cardiac-specific YAP activation improves cardiac function and survival in an experimental murine MI model[J]. Circ Res, 2014, 115(3): 354 – 363. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303632

[3] Zhang Y, Kohler K, Xu J, *et al*. Inhibition of p53 after acute myocardial infarction: reduction of apoptosis is counteracted by disturbed scar formation and cardiac rupture[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(3): 471 – 478. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.11.006

[4] Zhang Q, Stovall D B, Inoue K, *et al*. The oncogenic role of Yin Yang 1[J]. Crit Rev Oncog, 2011, 16(3/4): 163 – 197.

[5] Deng Z, Cao P, Wan M M, *et al*. Yin Yang 1: a multifaceted protein beyond a transcription factor[J]. Transcription, 2010, 1(2): 81 – 84. DOI: 10.4161/trns.1.2.12375

[6] Sui G, Affarel B, Shi Y, *et al*. Yin Yang 1 is a negative regulator of p53[J]. Cell, 2004, 117(7): 859 – 872.

[7] Gregoire S, Karra R, Passer D, *et al*. Essential and unexpected role of Yin Yang 1 to promote mesodermal cardiac differentiation[J]. Circ Res, 2013, 112(6): 900 – 910. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.259259

[8] Sucharov C C, Dockstader K, McKinsey T A. YY1 protects cardiac myocytes from pathologic hypertrophy by interacting with HDAC5[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(10): 4141 – 4153. DOI: 10.1091/mbc.E07-12-1217

[9] Yin Q, Jin P, Liu X, *et al*. SDF-1α inhibits hypoxia and serum deprivation-induced apoptosis in mesenchymal stem cell through PI3K/Akt and ERK1/2 signaling pathway[J]. Mol Bio Rep, 2011, 38(1): 9 – 16. DOI: 10.1007/s11033-010-0071-9

[10] Wang X, Cui L, Joseph J, *et al*. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(3): 753 – 760. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.12.009

[11] de-Nigris F, Crudele V, Giovane A, *et al*. CXCR4/YY1 inhibition impairs VEGF network and angiogenesis during malignancy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(32): 14484 – 14489. DOI: 10.1073/pnas.1008256107

[12] Riman S, Rizkallah R, Kassardjian A, *et al*. Phosphorylation of the transcription factor YY1 by CK2α prevents cleavage by caspase 7 during apoptosis[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(4): 797 – 807. DOI: 10.1128/MCB.06466-11

[13] 宋华培, 黄跃生, 党永明, 等. PI3K/Akt 信号途径抑制烧伤后大鼠缺血缺氧心肌细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 52 – 55. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2009.01.031

[14] Santini D, Abbate A, Scarpa S, *et al*. Surviving acute myocardial infarction: survivin expression in viable cardiomyocytes after infarction[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(12): 1321 – 1324.

[15] Zhang N, Li X, Wu C W, *et al*. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis[J]. Oncogene, 2013, 32(42): 5078 – 5088. DOI: 10.1038/onc.2012.526

(**收稿**:2015-07-25;**修回**:2015-11-02)

(编辑 栾 嘉)