

心肌细胞衰老的生物学特性

杨青卓¹, 吴辉^{2,3*}, 刘滴^{2,3}, 李云墨^{2,3}, 周刚^{2,3}, 张栋^{2,3}, 刘艳芳^{2,3}

(¹宁夏医科大学临床医学院, 银川 750004; ²三峡大学心血管病研究所, 宜昌 443003;

³宜昌市中心人民医院心血管内科, 宜昌 443003)

摘要: 心肌细胞衰老与心血管疾病的发生发展密切相关。研究心肌细胞衰老的相关生物学特性, 对于延缓甚至逆转心肌细胞衰老具有重要意义。心肌细胞衰老的生物学特性复杂多样, 本文重点对蛋白内稳态失调、代谢性重构、年龄相关转录组改变、年龄相关表观遗传学转变以及端粒短缩五个方面的心肌细胞衰老生物学特性进行综述。

关键词: 衰老; 心肌细胞; 代谢; 表观遗传; 端粒

Biological characteristics of cardiomyocyte senescence

YANG Qingzhuo¹, WU Hui^{2,3*}, LIU Di^{2,3}, LI Yunzhao^{2,3}, ZHOU Gang^{2,3},

ZHANG Dong^{2,3}, LIU Yanfang^{2,3}

(¹School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

²Institute of Cardiovascular Disease, China Three Gorges University, Yichang 443003, China;

³Department of Cardiology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China)

Abstract: Cardiomyocyte senescence is closely related to the occurrence and development of cardiovascular disease. The study of the biological characteristics related to cardiomyocyte senescence is of great significance for delaying or even reversing cardiomyocyte senescence. The biological characteristics of cardiomyocyte aging are complex and diverse. This review focuses on the five aspects of cardiomyocyte senescence biological characteristics: protein homeostasis dysregulation, metabolic remodeling, age-related transcriptome changes, age-related epigenetic transitions, and telomere shortening.

Key Words: senescence; cardiomyocyte; metabolism; epigenetic; telomere

心血管疾病已成为全球居民死亡的主要原因, 其患病率随着年龄的增长而增加, 在老年人中尤为普遍。其中, 衰老是心血管疾病的一个独立危险因素。随着老龄化问题在全球范围内日益严重, 全球65岁以上的人口正以前所未有的速度增长, 心血管疾病患者数量也随之快速增多^[1]。心肌细胞属于终末分化细胞, 由于其可再生性较差, 在衰老过程中, 心肌细胞的细胞器功能、胞

内大分子以及离子稳态等都会累积损伤, 进而损害了心肌细胞的收缩、舒张以及电传导功能, 引起与心肌衰老相关的心脏功能障碍, 最终导致各种心血管疾病的发生^[2]。因此, 深入了解衰老心肌细胞的生物学特性显得极为重要。本文就目前衰老心肌细胞生物学特性的研究进展进行综述, 旨在为干预或延缓心肌细胞衰老提供重要理论基础和研究方向。

收稿日期: 2022-07-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(82170260); 湖北省自然科学基金面上项目(2020CFB533)

第一作者: E-mail: 3184683920@qq.com

*通信作者: E-mail: cardiology_wh@126.com

1 衰老心肌细胞的结构与功能

心肌细胞占心脏细胞总数的30%~40%，总体积的80%，会在衰老的过程中发生明显的形态与功能的变化^[3]。研究发现，阿霉素作为一种公认的衰老应激源，可以使新生大鼠心肌细胞出现与老年心肌细胞相似的形态变化，表现为心肌细胞体积增大、形态扁平以及出现空泡状结构^[4]。此外，衰老的心肌细胞缩短受损、起搏频率增加、收缩功能障碍、代谢功能障碍，并且可以分泌衰老相关的分泌表型因子以诱导包括成纤维细胞在内的相邻细胞类型的衰老^[5,6]。

2 衰老心肌细胞的生物学特征

2.1 蛋白内稳态失调

蛋白内稳态是指参与控制蛋白质合成、折叠、构象维持、运输、组装和转运的一系列分子相互协调作用的稳态^[7]。由于长期暴露于应激环境和较高频率的基因突变，衰老细胞中蛋白质平衡系统的某些组成部分变得不堪重负，从而导致蛋白内稳态失调，最终影响其发挥正常的生物学功能。

蛋白内稳态失调是衰老的主要标志。由于心肌细胞是终末分化的细胞，衰老的心肌细胞不能及时将受损的蛋白质清除，故蛋白内稳态失调在衰老心肌细胞中更为明显。在心肌细胞衰老的过程中，两个主要的蛋白水解系统，即溶酶体介导的自噬降解途径和泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)的效率逐渐下降，可引起蛋白内稳态失调^[8]。Kitzman等^[9]对老年心衰患者进行研究发现，在无营养不良的情况下，限制卡路里或通过间歇性进食的方式减少卡路里的摄入量，能够改善人类的心血管因素特征并延缓衰老表型。Abdellatif等^[10]进一步探讨了限制卡路里在干预心肌细胞衰老中的具体机制，表明卡路里限制后通过刺激腺苷-磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)及FOXO长寿信号通路，最终诱导自噬的发生，从而延缓心肌细胞衰老的过程。此外，Ren等^[11]研究证实，在动物和人体的心肌细胞衰老过程中均观察到自噬水平显著下调。有研究结果证实，姜黄素在体内通过促进自噬和减少氧化应激而减轻心脏

衰老^[12]。老年小鼠心脏中存在抑制自噬的现象，这与蛋白质聚集、氧化应激和心脏功能障碍有关。Cho等^[13]通过实验证明了渐进阻力跑步机运动干预小鼠，可以改善自噬通量、蛋白质清除、氧化还原平衡、线粒体质量和心脏功能。Chang等^[14]在以果蝇心脏为模型的系统中发现，心脏特异性基因敲除*TGF-INHB*可以诱导自噬并缓解与年龄相关的心功能障碍。尽管UPS在心血管疾病中被广泛研究，但对其在心脏衰老过程中的作用知之甚少。Bulteau等^[15]研究发现，与8月龄大鼠相比，在26月龄衰老大鼠心脏中，心脏特异性蛋白酶体20S的表达显著降低，提示蛋白酶体在心脏衰老过程中可能发挥重要作用。Blice-Baum等^[16]的研究则证明，在果蝇中过表达*FOXO*可对抗心脏衰老，同时伴随UPS相关基因的表达增加。基因芯片数据显示，在老年果蝇中UPS相关基因的表达下调，而通过基因敲除技术敲除UPS相关基因后，幼龄果蝇的心脏功能下降。以上研究提示，心肌细胞衰老过程中自噬和UPS的效率逐渐下降，引起蛋白内稳态失调，而通过上调心肌细胞内自噬水平和UPS水平可清除受损的蛋白质，维持蛋白质平衡，从而改善细胞功能障碍，延缓心肌细胞衰老。相关研究虽已证实蛋白内稳态失调与心肌细胞衰老存在密切联系，但目前其在心肌细胞衰老发生和发展过程中的作用及机制尚未研究透彻，有待进一步深入研究阐述。

2.2 代谢性重构

心脏新陈代谢的改变是公认的心肌细胞衰老的主要因素^[17]。其中，血脂异常、血糖异常和胰岛素抵抗等代谢改变会导致心肌细胞过早衰老^[18]。在不同的状态和环境中，心肌细胞要获得持续的、最大化的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)，对能量底物的选择至关重要。例如，在年轻心肌细胞的有氧代谢中，线粒体脂肪酸氧化和葡萄糖氧化是能量产生的主要来源，而只有少量ATP产生于糖酵解。但衰老心肌细胞的有氧代谢灵活性受损，主要表现为线粒体脂肪酸氧化的能力降低，葡萄糖代谢的依赖性增强^[19]。虽然导致细胞衰老的确切机制到目前为止还不完全清楚，但线粒体结构和功能的改变已经成为衰老过程的重要调节因素。已有研究表明，在衰老心肌细胞内，肌浆网依赖性钙泄漏会导致

线粒体钙沉淀代偿性增加,从而限制了新陈代谢的灵活性^[20]。此外,Lesnefsky等^[21]研究发现,线粒体中DNA氧化损伤、自噬抑制和生物合成减少也是衰老引起的线粒体代谢障碍的具体原因。

已有临床前研究确定了在衰老心肌细胞中参与调节心脏新陈代谢的信号通路。其中,AMPK起着至关重要的作用,它是一种长寿因子,同时也是心脏能量状态的主要调节因子。在心肌缺血引起心肌能量供应不足的条件下,通过促进脂肪酸的氧化、葡萄糖和脂肪酸的摄取、线粒体的生物合成、糖酵解及自噬来激活并加速ATP的生成和减轻ATP的消耗^[22]。Quan等^[23]通过构建小鼠衰老模型发现,在衰老心肌细胞中缺氧诱导因子和肿瘤抑制因子p53下调,从而使Sestrin2水平(AMPK激活剂)降低,最终导致AMPK活性降低,导致底物代谢的改变。相反,补充重组蛋白Sestrin2可显著延缓心肌细胞衰老。这提示Sestrin2-AMPK信号减弱引起的心脏新陈代谢改变可能是心肌细胞衰老的原因之一,AMPK活性显著降低导致心肌细胞代谢性重构,从而加速了心肌细胞衰老。Kurian等^[24]在小鼠模型中发现了新的心脏干细胞,并分离出新生心脏干细胞和老年心脏干细胞,对其进行批量RNA测序实验后,结果表明随着心脏组织的老化,心肌细胞中染色质代谢重构和组蛋白乙酰化之间的联系发生了变化。代谢性重构在心肌细胞衰老发生发展过程中的重要性越来越受到关注,然而其主要机制尚不清楚,仍需大量研究进一步探索。

2.3 年龄相关转录组改变

目前,越来越多的证据表明,年龄相关转录组的改变在衰老心肌细胞的临床前模型中存在。与年轻小鼠相比,从衰老小鼠心脏分离的心肌细胞在蛋白质合成、线粒体功能、自噬、代谢酶、胶原沉积和细胞死亡或生长等基因转录水平上有很大的差异^[25]。

有研究表明,除了编码RNA外,包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)在内的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在衰老心肌细胞中也存在转录水平的变化^[26]。Chen等^[27]采用高通量RNA测序技术对

不同年龄段猪心肌细胞中RNA的表达谱进行分析发现,与年轻心肌细胞相比,衰老心肌细胞中所有RNA组成员(mRNA和ncRNAs)均存在表达差异,并且在不同RNA组成员之间存在多组协同控制关系,证实了circRNA-miRNA-mRNA的共表达网络可能与心肌细胞衰老相关。Qipshidze等^[28]研究发现,与年轻小鼠相比,衰老小鼠心肌梗死后的心肌细胞中miR-1水平显著升高,并且miR-1水平升高与左室室壁厚度变薄相关。同样地,Gupta等^[29]分别构建在体和离体的动物及细胞模型实验发现,衰老小鼠心肌细胞中miR-22水平显著高于年轻小鼠,在体外衰老心肌细胞中抑制miR-22能激活自噬并抑制心肌细胞肥大。同样,在体内用miR-22抑制剂抑制衰老小鼠心肌梗死后的miR-22表达能激活心脏自噬,从而改善心功能,并防止梗死后心脏不良重构的发生。这提示miR-22可能是老年心肌梗死患者有希望的治疗靶点和生物标记物。此外,有研究发现,与年轻小鼠相比,衰老小鼠的心肌细胞中miR-34家族显著上调。在年轻小鼠中过表达miR-34抑制了心肌梗死后心肌细胞的增殖和心脏再生。在体内沉默或敲除miR-34a可减少与年龄相关的心肌细胞死亡以及急性心肌梗死后心肌细胞的死亡和纤维化,从而改善心脏功能^[30,31]。Wang等^[32]探讨了ncRNAs延缓衰老的潜在机制,发现蛋白磷酸1核靶向亚基是miRNA-34a的直接靶点,通过调节细胞凋亡、端粒短缩和DNA损伤/修复途径,来延缓心肌细胞衰老,促进急性心肌梗死后心肌细胞的功能恢复。Zhuang等^[33]的研究表明,H19作为一种高度转化的lncRNA,在衰老小鼠心脏中显著增加。H19基因过表达显著促进了心肌细胞衰老,而H19基因敲除则显著抑制心肌细胞衰老,H19作为竞争内源性RNA调节细胞因子信号转导抑制物1的表达,从而刺激p53/p21信号通路导致心脏衰老。尽管越来越多的研究显示,心肌细胞衰老与心肌细胞中转录组水平的改变密切相关,但转录水平的改变在心肌细胞衰老中的确切作用及分子机制尚未完全确定,还需要进一步的研究,从而更好地确定其在心肌细胞衰老中的靶点和生物学功能。

2.4 年龄相关表观遗传学转变

在心肌细胞衰老的过程中,表观遗传因子发

生了重要的改变(全部或局部特异性染色质重塑、组蛋白的丢失、DNA甲基化、组蛋白修饰及核重组)。这些表观遗传的改变可能是心脏在衰老过程中易患包括缺血性心脏病在内的许多衰老相关心脏疾病的潜在机制。例如, 由核纤层蛋白基因突变引起的Hutchinson-Gilford早衰综合征是一种罕见的遗传性早衰形式, 其特征是大多数患者在大约13岁时死于动脉粥样硬化性心血管病, 研究还发现, 其与生理性衰老在表观遗传缺陷方面有显著的相似性^[34,35]。

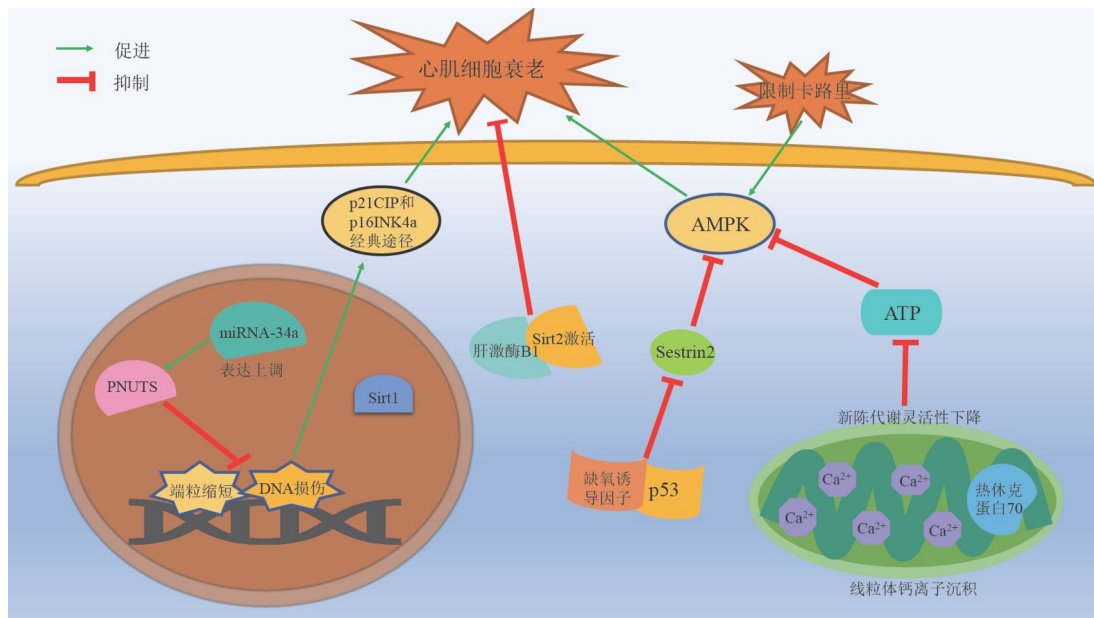
组蛋白的转录后修饰通过对基因表达的调节, 在心肌细胞衰老中发挥关键作用, 其中组蛋白甲基化和乙酰化是最重要的标志, 与寿命调节密切相关^[36]。组蛋白去乙酰化酶包括依赖 Zn^{2+} 的I、II、IV类经典组蛋白去乙酰化酶和依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的III类组蛋白去乙酰化酶(也称为sirtuins, Sirt)。Sirt有7种不同的亚型(Sirt1~7), Sirt2主要分布于细胞质中, Sirt1、Sirt6、Sirt7主要分布于细胞核中, Sirt3、Sirt4、Sirt5主要分布于线粒体中^[37,38]。Ren等^[11]通过构建衰老小鼠模型研究发现, Sirt1的表达随着心脏衰老逐渐下降。在分离的衰老小鼠心肌细胞中发现, 细胞舒缩功能障碍及线粒体自噬受损, 给予Sirt1激动剂SRT1720后可改善心肌细胞功能, 其可能的机制是通过促进Sirt1对转录因子FOXO1脱乙酰化所致。与之一致的是, 有研究发现, Sirt2在衰老小鼠的心脏中表达下降, Sirt2基因敲除小鼠在衰老过程中心肌细胞自发性肥大及凋亡显著加重。相反, 激活Sirt2可显著延缓心肌细胞衰老, 机制可能是Sirt2与肝激酶B1结合后, 通过对肝激酶B1的去乙酰化作用促进了下游AMPK相关信号通路的激活^[39]。与此同时, 有研究表明, Sirt家族成员及其介导的组蛋白甲基化修饰同样参与了衰老相关的心肌病理改变。Palomer等^[40]的研究指出, Sirt3及其介导的组蛋白H3K27去乙酰化作用通过抑制肿瘤坏死因子 α 介导的炎症反应及Fos/AP-1通路活性改善心肌细胞纤维化, 在Sirt3敲除小鼠上则观察到心肌纤维化加重、心功能减弱等心脏衰老表现。Maity等^[41]亦证实, Sirt6的缺失是引起衰老相关心肌纤维化的关键事件, 其机制或与Smad3基因启动子区组蛋白H3K9及H3K56去乙酰化修饰减弱、继而引起TGF- β 通路过

度激活有关。以上研究提示, 组蛋白去乙酰化酶在心肌细胞衰老过程中具有重要作用, 并为心肌细胞衰老的治疗提供了一个新的思路。此外, 几种经典组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 如丁酸钠、骆驼宁碱A已被证明可以延长寿命, 其通过抑制衰老的标志物, 影响早衰疾病中异染色质形成和转录本重组, 并已被批准用于人类治疗神经母细胞瘤、前列腺癌等罕见癌症^[42,43]。但组蛋白去乙酰化酶抑制剂对心肌细胞衰老的影响仍不清楚, 仍有待进一步研究确定其安全性、特异性和确切的分子作用机制。

2.5 端粒短缩

端粒是位于染色体末端的重复DNA序列, 主要通过与端粒蛋白shelterin形成复合物来保护染色体的正常结构与遗传信息完整。随着细胞不断增殖与老化, 端粒长度随之缩短, 继而导致DNA损伤、细胞周期停滞乃至细胞死亡。端粒缩短是衰老细胞的普遍特征^[44]。尽管心肌细胞作为非增殖细胞几乎永不分裂, 但动物研究却表明, 端粒缩短在心肌细胞衰老过程中发挥了关键作用。

Rota等^[45]采用荧光原位杂交定量技术对衰老小鼠左室心肌细胞的端粒长度进行检测, 发现衰老心肌细胞端粒长度显著缩短, 并与心肌肥大、纤维化等衰老表型一致。此外, Chang等^[46]通过构建端粒缩短加速的缺陷小鼠模型, 发现心肌细胞端粒缩短导致了严重的心功能障碍, 并表现出心脏早衰表型。然而, 在心肌细胞中, 端粒缩短与衰老之间的直接关联尚存在争议。一项对照研究显示, 健康人群心肌细胞的端粒长度在一生中保持稳定, 而心肌细胞端粒缩短则与致病性遗传突变密切相关^[47]。Anderson等^[48]的研究亦显示, 心肌细胞衰老表型可由线粒体功能障碍引起的端粒区DNA持续损伤激活经典衰老诱导途径(p21CIP和p16INK4a)直接介导, 而与细胞分裂及端粒缩短无关。有研究发现, Pim1作为一种心肌保护蛋白, 在维持年轻的细胞表型方面起重要作用, Pim1可以通过抑制转化生长因子 β 通路下游效应分子Smad2和Smad3的磷酸化来维持心肌细胞的端粒长度^[49]。这项研究证明了一种新的维持端粒长度的机制, 并为对抗衰老、保存心脏功能提供了一个潜在的靶点^[49]。综上所述, 虽然心肌细胞衰老与



在衰老的心肌细胞中,细胞自噬水平显著下降,线粒体内钙离子沉积,导致代谢调节灵敏度下降、蛋白质平衡紊乱。限制摄入卡路里可以刺激AMPK,通过诱导自噬延缓细胞衰老。组蛋白在心肌细胞衰老中发挥关键作用。激活Sirt2可显著延缓心肌细胞衰老,Sirt2与肝激酶B1结合后,通过对肝激酶B1的去乙酰化作用促进了下游AMPK相关信号通路的激活。而衰老的心肌细胞中由于缺氧诱导因子和肿瘤抑制因子p53的下调,从而使sestrin2水平降低,最终导致AMPK活性降低。心肌细胞衰老过程中,伴随着端粒的缩短和DNA损伤反应增加。MiR-34a直接作用于PNUTS,通过调节细胞凋亡、端粒缩短和DNA损伤/修复途径,延缓心肌细胞衰老。心肌细胞衰老表型也可由端粒区DNA持续损伤激活经典衰老诱导途径(p21CIP和p16INK4a)直接介导。Sirt2: 依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶2; AMPK: 腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase); ATP: 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate); PNUTS: 蛋白磷酸1核靶向亚基(protein phosphate 1 nuclear targeting subunit); sestrin2: 重组蛋白(AMPK激活剂)

图1 心肌细胞衰老的生物学特性

端粒缩短表现出了一定相关性,但与大多数可增殖细胞不同的是,心肌细胞衰老涉及的调控机制更复杂,端粒长度并不能准确评价心肌细胞的衰老情况。

3 小结与展望

随着社会老龄化现象的加剧,心血管疾病的发病率显著增加,心肌细胞衰老成为近年来心血管领域一个新的研究热点。鉴于心肌细胞衰老相关生物学特性的复杂性,阐明其特点及发生机制对于心肌细胞衰老相关的治疗具有重要意义。本文重点概述了蛋白质内稳态失调、代谢性重构、年龄相关转录组改变、年龄相关表观遗传学转变以及端粒短缩五个方面的心肌细胞衰老生物学特性,为干预或延缓心肌细胞衰老提供了理论基础(图1)。但本文仅是理解心肌细胞衰老复杂生物学特性的开始,未来仍需大量的细胞、动物以及临床层面的研究去补充和完善确切的分子机制。随着大规模基因组测序和转录组学、代谢组学、蛋

白组学等关联研究的进行,可能有助于进一步了解心肌细胞衰老的生物学特性基础。

参考文献

- [1] Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: a quest. *Aging Cell*, 2020, 19(2): e13080
- [2] Hu C, Zhang X, Teng T, et al. Cellular senescence in cardiovascular diseases: a systematic review. *Aging Dis*, 2022, 13(1): 103-128
- [3] Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, et al. Revisiting cardiac cellular composition. *Circ Res*, 2016, 118(3): 400-409
- [4] Huang P, Bai L, Liu L, et al. Redd1 knockdown prevents doxorubicin-induced cardiac senescence. *Aging*, 2021, 13(10): 13788-13806
- [5] Tang X, Li PH, Chen HZ. Cardiomyocyte senescence and cellular communications within myocardial microenvironments. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 280
- [6] Sweeney M, Cook SA, Gil J. Therapeutic opportunities for senolysis in cardiovascular disease. *FEBS J*, 2022. doi: 10.1111/febs.16351
- [7] Wachoski-Dark E, Zhao T, Khan A, et al. Mitochondrial

- protein homeostasis and cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3353
- [8] Ghosh R, Vinod V, Symons JD, et al. Protein and mitochondria quality control mechanisms and cardiac aging. *Cells*, 2020, 9(4): 933
- [9] Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*, 2016, 315(1): 36-46
- [10] Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, et al. Autophagy in cardiovascular aging. *Circ Res*, 2018, 123(7): 803-824
- [11] Ren J, Yang L, Zhu L, et al. Akt2 ablation prolongs life span and improves myocardial contractile function with adaptive cardiac remodeling: role of Sirt1-mediated autophagy regulation. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 976-987
- [12] Yang L, Shi J, Wang X, et al. Curcumin alleviates D-galactose-induced cardiomyocyte senescence by promoting autophagy via the SIRT1/AMPK/mTOR pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2990843
- [13] Cho JM, Park SK, Ghosh R, et al. Late-in-life treadmill training rejuvenates autophagy, protein aggregate clearance, and function in mouse hearts. *Aging Cell*, 2021, 20(10): e13467
- [14] Chang K, Kang P, Liu Y, et al. TGF β -INHB/activin signaling regulates age-dependent autophagy and cardiac health through inhibition of MTORC2. *Autophagy*, 2020, 16(10): 1807-1822
- [15] Bulteau AL, Szweda LI, Friguet B. Age-dependent declines in proteasome activity in the heart. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 397(2): 298-304
- [16] Blice-Baum AC, Zambon AC, Kaushik G, et al. Modest overexpression of FOXO maintains cardiac proteostasis and ameliorates age-associated functional decline. *Aging Cell*, 2017, 16(1): 93-103
- [17] Chen MS, Lee RT, Garbern JC. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5): 1173-1187
- [18] Ren J, Sowers JR, Zhang Y. Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: from pathophysiology to therapeutics. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(10): 699-711
- [19] Wang W, Zhang L, Battiprolu PK, et al. Malonyl CoA decarboxylase inhibition improves cardiac function post-myocardial infarction. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 385-400
- [20] Fernandez-Sanz C, Ruiz-Meana M, Castellano J, et al. Altered FoF1 ATP synthase and susceptibility to mitochondrial permeability transition pore during ischaemia and reperfusion in aging cardiomyocytes. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 441-451
- [21] Lesnefsky EJ, Chen Q, Hoppel CL. Mitochondrial metabolism in aging heart. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1593-1611
- [22] Ma Y, Li J. Metabolic shifts during aging and pathology. *Compr Physiol*, 2015, 5(2): 667-686
- [23] Quan N, Sun W, Wang L, et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to ischemia and reperfusion injury by modulating substrate metabolism. *FASEB J*, 2017, 31(9): 4153-4167
- [24] Kurian J, Bohl V, Behanan M, et al. Transcriptional profiling of cardiac cells links age-dependent changes in Acetyl-CoA signaling to chromatin modifications. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6987
- [25] Booth LN, Brunet A. The aging epigenome. *Mol Cell*, 2016, 62(5): 728-744
- [26] Lozano-Vidal N, Bink DI, Boon RA. Long noncoding RNA in cardiac aging and disease. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(10): 860-867
- [27] Chen J, Zou Q, Lv D, et al. Comprehensive transcriptional landscape of porcine cardiac and skeletal muscles reveals differences of aging. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 1524-1541
- [28] Qipshidze Kelm N, Piell KM, Wang E, et al. MicroRNAs as predictive biomarkers for myocardial injury in aged mice following myocardial infarction. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5214-5221
- [29] Gupta SK, Foinquinos A, Thum S, et al. Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction. *J Am College Cardiol*, 2016, 68(14): 1557-1571
- [30] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature*, 2013, 495(7439): 107-110
- [31] Yang Y, Cheng HW, Qiu Y, et al. MicroRNA-34a plays a key role in cardiac repair and regeneration following myocardial infarction. *Circ Res*, 2015, 117(5): 450-459
- [32] Wang H, Bei Y, Shi J, et al. Non-coding RNAs in cardiac aging. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(5): 1679-1687
- [33] Zhuang Y, Li T, Xiao H, et al. LncRNA-H19 drives cardiomyocyte senescence by targeting miR-19a/socs1/p53 axis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 631835
- [34] Zhang W, Song M, Qu J, et al. Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases. *Circ Res*, 2018, 123(7): 773-786
- [35] Aunan JR, Cho WC, Søreide K. The biology of aging and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. *Aging Dis*, 2017, 8(5): 628-642
- [36] Gharipour M, Mani A, Amini Baghbahadorani M, et al.

- How are epigenetic modifications related to cardiovascular disease in older adults? *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9949
- [37] Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, et al. Recent developments of HDAC inhibitors: emerging indications and novel molecules. *Brit J Clin Pharma*, 2021, 87(12): 4577-4597
- [38] Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics*, 2022, 49(4): 287-298
- [39] Tang X, Chen XF, Wang NY, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*, 2017, 136(21): 2051-2067
- [40] Palomer X, Román-Azcona MS, Pizarro-Delgado J, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 14
- [41] Maity S, Muhamed J, Sarikhani M, et al. Sirtuin 6 deficiency transcriptionally up-regulates TGF- β signaling and induces fibrosis in mice. *J Biol Chem*, 2020, 295(2): 415-434
- [42] Lorenz V, Hessenkemper W, Rödiger J, et al. Sodium butyrate induces cellular senescence in neuroblastoma and prostate cancer cells. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2011, 7(1): 265-272
- [43] Venkatesh R, Ramaiah MJ, Gaikwad HK, et al. Luotonin-A based quinazolinones cause apoptosis and senescence via HDAC inhibition and activation of tumor suppressor proteins in HeLa cells. *Eur J Medicinal Chem*, 2015, 94: 87-101
- [44] Rossiello F, Jurk D, Passos JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 135-147
- [45] Rota M, Hosoda T, De Angelis A, et al. The young mouse heart is composed of myocytes heterogeneous in age and function. *Circ Res*, 2007, 101(4): 387-399
- [46] Chang ACY, Ong SG, LaGory EL, et al. Telomere shortening and metabolic compromise underlie dystrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(46): 13120-13125
- [47] Chang ACY, Chang ACH, Kirillova A, et al. Telomere shortening is a hallmark of genetic cardiomyopathies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(37): 9276-9281
- [48] Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J*, 2019, 38(5): e100492
- [49] Ebeid DE, Khalafalla FG, Broughton KM, et al. Pim1 maintains telomere length in mouse cardiomyocytes by inhibiting TGF β signalling. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 201-211