

DOI: 10.13376/j.cblls/2022051

文章编号: 1004-0374(2022)04-0437-11

长链非编码RNA MEG3对心脏作用的研究进展

刘益凤, 曲雪峰, 陈一豪, 王 茵*

(杭州医学院食品科学与工程学院, 杭州 310013)

摘要: 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA 分子, 主要通过调节细胞增殖、分化、凋亡和信号转导等复杂多样的过程, 影响组织器官的功能以及疾病的发生发展。母系表达基因 3 (MEG3) 属于长链非编码 RNA 的一种, 是参与基因表达的重要调节因子。MEG3 最初引起人们关注的方向是其具有肿瘤抑制作用, 为肿瘤的诊断和治疗提供新思路和新方法。目前研究表明 MEG3 也是影响心功能的关键调控因子, 通过调节心血管形成、心脏肥大、心脏纤维化、心肌细胞凋亡等参与心血管疾病的发生发展。该文主要就 MEG3 对心脏的作用以及与心血管疾病相关潜在关系的研究进展进行讨论。

关键词: 长链非编码 RNA; MEG3; 心功能; 调控作用

中图分类号: Q522; R541

文献标志码: A

Research progress of long noncoding RNA MEG3 on heart

LIU Yi-Feng, QU Xue-Feng, CHEN Yi-Hao, WANG Yin*

(School of Food Science and Engineering, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, China)

Abstract: Long noncoding RNA (lncRNA) is a kind of non-protein-coding RNA molecule with the length of longer than 200 nucleotides. It mainly affects the function of tissues and organs, even the occurrence and development of diseases by regulating complex and diverse processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis and signal transduction. Maternal expression gene 3 (MEG3) is one of the long noncoding RNAs and an essential regulator of gene expression. Initially, MEG3 attracted researchers' attention because of its tumor inhibitory effect, which provides new methods for tumor diagnosis and treatment. At present, many studies have shown that MEG3 is also the key factor to affect cardiac function. It participates in the occurrence and development of cardiovascular diseases by regulating cardiovascular formation, cardiac hypertrophy, cardiac fibrosis and cardiomyocyte apoptosis. Therefore, this review mainly discusses the research progress of MEG3 on heart and its potential role in cardiovascular diseases.

Key words: long noncoding RNA; MEG3; cardiac function; regulatory effect

随着基因组学和科学技术的不断进步, 目前发现人类基因组 DNA 约 70% 会进行转录, 但只有约 2% 的基因组转录具有编码蛋白质的功能, 能转录但不编码蛋白质的基因组即非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA), 其中长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子称为长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)^[1]。在过去的几十年里, 人类的生命科学研究进入分子水平, lncRNA 成为现阶段的研究热点, 越来越多的研究表明 lncRNA 表达水平的

改变与疾病的复杂生物过程的发生发展有明显的联系, 对于一些临床疾病的研究有巨大的应用潜力。现有的研究证明 lncRNA 在肿瘤诊疗方面发挥重要作用^[2], 特别是近年来还出现了大量与 lncRNA 及其在心血管生物学和疾病病因中的作用相关的研

收稿日期: 2021-10-08; 修回日期: 2021-11-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(82003445); 浙江省营养学医学支撑学科建设项目(16-zc03)

*通信作者: E-mail: wy3333@163.com

究, 这些 lncRNA 已经成为心血管领域广泛功能表征的研究主题。LncRNA 在哺乳动物中含量丰富, 种类较多, 链长且保守性低^[3], 具有复杂的空间结构, 作用广泛, 参与调节基因转录、翻译和翻译后修饰等基因表达调控的所有过程^[4]。LncRNA 位于蛋白质编码基因的基因间和内含子区域, 经常独立于周围的蛋白质编码基因进行调节和转录, 在体内通过控制蛋白质的合成、RNA 的成熟和转运以及改变染色体结构从而使转录基因沉默等多种复杂机制发挥调控作用, 还会影响微小 RNA (microRNA, miRNA) 的活性、蛋白质的亚细胞定位和内源性小干扰 RNA (siRNA) 的产生^[5]。根据 lncRNA 调节基因表达和蛋白质功能的机制进行分类, 主要有三类: 第一类是 RNA 海绵, 也称为竞争性内源 RNAs (ceRNAs), 即 RNA 介导的游离 miRNA 的整合, 通常为基因表达转录后控制, 例如 H19、母系表达基因 3 (MEG3) 和人肺腺癌转移相关转录本 1 基因 (MALAT1); 第二类是转录调节基因, 即 RNA 通过结合组蛋白修饰物或转录因子来影响调节因子的募集, 如心脏自噬抑制因子 (CAIF)、MANTIS 和 NET1; 第三类是翻译调节基因, 即 RNA 通过直接与蛋白质本身或结合配偶体 (binding partners) 相互作用来改变蛋白质功能, 如 AIRN、CCRR 和 ZFAS1^[6]。

1 MEG3的生物学功能

母系表达基因 3 (MEG3) 是近年来发现的典型 lncRNA 之一, 位于人类染色体 14q 32.3 区域的 DLK1-MEG3 基因位点^[7], 由 35 kb 大小的 10 个外显子组成, 能够编码长度约 1.6 kb 的非编码 RNA, 选择性 RNA 剪接能使该基因位点产生大量转录异构体, 主要表达的亚型包括外显子 1~4 和 8~10^[8], 基因序列分析未能在 MEG3 中识别出显著的开放阅读框, 因此该基因被归类于长链非编码 RNA。MEG3 是一种在人类垂体中高度表达的母系表达基因, 能被 DNA 甲基转移酶 (DNMTs) 家族甲基化和抑制, 存在于细胞核和细胞质中, 编码多个互补 DNA (cDNA) 的亚型^[9]。该 lncRNA 具有与 EZH2 相似的靶点, 能与染色质相互作用, 如多梳抑制复合物 2 (PRC2), 通过建立 RNA-DNA 三联体识别相互作用的靶点, 有助于调节转化生长因子- β (TGF- β) 途径基因的表达^[10]。MEG3 的启动子由一个 TATA 盒和一个 CCAAT 盒组成, 该基因转录的 RNA 的 3' 端在 RNA 聚合酶 II 的作用下被多聚腺苷酸化^[11-12]。在 DLK1-MEG3 区的基因表达受两个不同甲基化区

域 (DMRs) 的严格控制, 这两个区域由多个甲基化 CpG 位点组成, 包括: 基因间 DMR (IG-DMR), 位于 MEG3 转录起始位点上游约 13 kb; 受精后衍生次级 DMR (MEG3-DMR), 该区域与上游 1.5 kb 的启动子重叠。位于基因启动子的初级 DMR 是印迹控制区 (ICR), 因此, 初级 DMR 在整个相关印迹簇中既决定亲本来源又能调节基因表达, 而次级 DMR 通常位于启动子或基因体内, 这些区域的甲基化一般与基因沉默有关^[13]。此外, 环磷酸腺苷 (cAMP) 是 MEG3 的阳性调节元件, 位于 MEG3 近端启动子 -69 和 -49 序列之间, 能通过 cAMP 应答元件 (CRE) 诱导 MEG3 的表达^[14]。许多 miRNA 已经被证明在转录后水平调节 MEG3 的表达, 反之, MEG3 充当许多 miRNA 的竞争性内源性 RNA, 通过海绵状 miRNAs 影响各种细胞过程, 如增殖、凋亡和血管生成^[15]。

MEG3 是具有肿瘤抑制功能的 lncRNA, 现在认为 MEG3 与包括癌症和心脑血管疾病在内的各种疾病发展密切相关, 是正常生命活动中不可或缺的功能和调节因子^[16]。近年来 MEG3 作为肿瘤抑制因子被广泛研究, 它在人类许多肿瘤和肿瘤衍生细胞系中起到抑制肿瘤细胞的增殖以及诱导肿瘤细胞凋亡和自噬的作用, 比如在肺癌、乳腺癌和鼻咽癌等^[17]。MEG3 还可以直接与肿瘤抑制因子 p53 的 DNA 结合域和许多 p53 靶基因结合, 通过不同的机制调节 p53 抑癌基因的表达, 在某些情况下, 启动子区域的高甲基化也可能是其潜在的抑癌机制^[18]。此外, MEG3 在肿瘤之外的其他多种相关疾病中的作用机制也逐渐被明确, 如人们发现 MEG3 在心脏组织中表达丰富, 能够参与调控心脏疾病的发生、发展。本文主要就 MEG3 对心脏的作用及其与心血管疾病相关潜在关系的研究进展进行讨论。通过探究 MEG3 与心脏功能相关靶点及通路的作用关系, 可将其作为临床治疗心血管疾病相应的生物标志物或治疗靶点, 也有助于研究者深入了解心血管疾病的具体发病机制, 寻找更好的方法用于心血管疾病的临床诊断应用和治疗干预。

2 MEG3对心脏功能的作用

2.1 MEG3与心血管形成

血管内皮细胞位于血管最里层, 该类细胞发生功能障碍与许多心血管疾病密切相关, 如心肌梗死、动脉粥样硬化等^[19]。内皮细胞, 如心脏微血管内皮细胞 (CMECs), 占总心脏细胞的三分之一, 在正常

条件下维持冠状微血管和邻近心肌细胞的功能,甚至在病理生理条件下的血管生成中起关键作用^[20]。内皮细胞的增殖和迁移可以促进血管再内皮化,这是心血管损伤修复的重要步骤^[21]。心肌梗死后心肌修复和再生的关键就是促进缺血心肌的血管生成,但是目前有利于内皮细胞存活、避免缺血心肌细胞凋亡和实现长期心脏血管生成的有效方法仍在研究之中^[22]。MEG3对内皮细胞的调节作用主要表现为可以影响内皮细胞增殖,另一方面也可以通过增加炎性介质促进细胞凋亡。研究表明,微小RNA miR-21过表达可促进内皮细胞增殖和血管生成,拮抗心肌梗死模型中诱导的内皮细胞损伤,在心肌梗死中起保护作用^[23]。与正常动脉组织对比,冠状动脉疾病组织中MEG3表达水平下降,MEG3过表达可下调miR-21的表达,抑制内皮细胞增殖以及细胞周期蛋白D1、Ki-67和增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,同时还能抑制I型胶原、V型胶原和蛋白多糖的表达,进而抑制内皮细胞增殖^[24]。2021年,Liao等^[25]揭示了一种在心肌梗死期间有关内皮细胞新的分子机制,也是心脏末梢细胞(CTs)-内皮细胞通讯的基础,即通过CTs的外泌体及其miRNA载体抑制内皮细胞凋亡并促进其生长,具体为外源性miRNA-21-5p靶向沉默可诱导细胞死亡的Cdipl1基因,从而下调激活的caspase-3,最终在缺血和缺氧条件下抑制内皮细胞的凋亡,促进心肌梗死后的血管形成和再生。

此外,He等^[26]研究发现,MEG3可以通过降低miR-9的表达抑制血管内皮细胞增殖和血管生成,参与调节内皮细胞表型。Boon等^[27]在体内和体外实验中发现,由MEG3介导的基因表达的表现遗传调控的改变引起了衰老过程中的内皮功能障碍,抑制MEG3的表达可以增强内皮细胞的功能。然而,在缺氧条件下,人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)能调节MEG3的转录,敲除MEG3可以抑制血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)mRNA和蛋白的表达水平,从而抑制内皮细胞迁移和血管生成,提示MEG3在血管形成中起积极作用^[28]。MEG3还可以与多聚嘧啶序列结合蛋白3(PTBP3)相互作用,通过p53信号调节基因表达和内皮功能,协同调控DNA损伤修复,MEG3和PTBP3的低表达可诱导p53基因上调,促进细胞凋亡^[29]。

MEG3还在调节动脉粥样硬化细胞增殖中起关键作用^[23]。Zhang等^[30]发现lncRNA-MEG3/miR-223/NLRP3轴在动脉粥样硬化中介导内皮细胞的焦磷酸

化,初步实验显示MEG3在冠心病患者动脉粥样硬化的动脉壁组织中表达较低,在血管平滑肌细胞中内源性表达。在动脉粥样硬化发展过程中,MEG3通过miR-26a/Smad1轴调节血管平滑肌细胞的增殖/凋亡平衡,当MEG3过表达时,血管平滑肌细胞中miR-26a的表达降低,Smad1的表达增加,能抑制血管平滑肌细胞的增殖并诱导其凋亡^[31]。组蛋白去乙酰化酶4(HDAC4)属于II类组蛋白乙酰化酶,过表达时可以促进血管平滑肌细胞增殖^[32],沉默HDAC4会上调MEG3,引起miR-125a-5p表达下调,最终导致干扰素调节因子1(IRF1)表达下降^[33],血管平滑肌细胞的增殖和迁移受到抑制,进而影响心血管的形成。

2.2 MEG3与心肌细胞凋亡

心肌梗死是世界范围内高死亡率的主要心血管疾病^[34]。当心脏的血液供应长期减少(即心肌缺血)并且心肌细胞修复机制无法逆转的情况下,就会发生心肌梗死,而心肌细胞凋亡是梗死后损伤的交叉点,会导致心室重构和心力衰竭^[35-36]。细胞凋亡是需要大量的基因表达才能形成的复杂过程,目前的证据表明,敲除MEG3通过调节增殖和凋亡相关基因(如MMP7、CCND1、CDKN1A和CASP1)来减少细胞损伤,从而起保护作用^[37-40]。在人肺腺癌基底上皮细胞(A549细胞)中,MEG3通过上调凋亡基因CASP7、CCND3和APAF1的表达和下调A549细胞中BCL2A1和凋亡抑制因子5(API5)的表达来调节细胞凋亡^[41]。研究发现,心肌梗死后小鼠受损心脏中MEG3的表达逐渐升高,进一步实验发现MEG3在啮齿动物心肌细胞中有促凋亡作用^[18]。在缺氧条件下,MEG3由p53直接上调,通过与RNA结合蛋白FUS的直接结合参与凋亡调节,证明p53诱导的MEG3-FUS复合物在心肌细胞凋亡中起重要作用^[18]。

MEG3缺失对缺氧引起的心肌细胞损伤具有保护作用。Li等^[42]研究发现MEG3敲除能保护心肌细胞免受凋亡和活性氧的诱导,并有助于减少心脏重塑和改善心脏功能,与p53相关的ERS和NF- κ B信号通路可能参与MEG3敲除介导的缺血性心肌损伤过程。Gong等^[40]研究了MEG3缺失对缺氧大鼠心肌细胞H9c2的影响,结果表明敲除MEG3可通过增加细胞活力、迁移和侵袭等方式减少细胞凋亡,从而减轻缺氧诱导的H9c2细胞损伤。Zhou等^[43]进一步研究发现,在缺氧的H9c2细胞中MEG3和TRPV4的表达水平显著升高,而miR-325-3p的表

达水平明显降低, 敲除 MEG3 可通过 miR-325-3p 下调 TRPV4 的表达来缓解缺氧导致的大鼠心肌细胞损伤。此外, 还发现 miR-183 的表达和沉默 MEG3 对心肌细胞缺氧均具有显著影响。p27 是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 已被确定为 miR-183 的靶基因, 其表达受 miR-183 的负调控, 敲除 p27 可减轻缺氧引起的大鼠心肌细胞损伤^[44]。在缺氧条件下, MEG3 能增加 FoxO1 的活性, 促进心肌细胞凋亡^[45], 而敲除 MEG3 后 miR-183 表达升高, 负性调节靶基因 p27, 进一步激活 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路, 减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤^[40]。PI3K/AKT 信号通路是细胞存活、增殖和迁移的重要途径, 该通路激活可以使 FOXO3a 磷酸化并从细胞核转移到细胞质, 从而抑制心肌细胞的凋亡, 同时 FOXO3a 的下游靶分子凋亡调节蛋白 Bim 表达降低^[46-47], 能够保护心肌细胞免受缺氧诱导的损伤, 而 FoxO1 和 FOXO3a 蛋白都属于叉头转录因子家族, 也可以参与调节心肌细胞的增殖和凋亡^[48]。

2.3 MEG3与心脏肥大

心脏肥大是由心脏负荷过重引起心肌细胞体积增大的一种适应性代偿状态^[49], 是一种典型的心脏疾病, 如主动脉狭窄和扩张性心肌病等^[50], 主要表现为心肌细胞过大和心室壁肥厚两种病理模式^[51]。心肌细胞持续性肥大可以改变细胞外胶原的沉积, 诱导肾上腺素能反应性的丧失, 并改变细胞代谢, 使其成为心力衰竭和猝死最重要的危险因素之一^[52-53]。越来越多的研究表明, lncRNA 可以改变心脏功能, 参与心脏肥大的调节, 在心脏肥大的进展中起着不可或缺的重要作用^[54]。例如, Chaer (心脏肥大相关表观遗传调节剂) 可以直接与 PRC2 的催化亚基相互作用, 从而阻止组蛋白 H3K27 启动子区域发生甲基化进而参与心肌肥大的调控作用^[55]。组蛋白乙酰化因子 Brg1 是一种染色质重塑蛋白, 能够调节心脏生长、分化和基因表达, Mhrt 与 Brg1 结合能够拮抗 Brg1 的功能, 从而触发异常的基因表达和心肌疾病^[56-57]。Chast 能诱导心肌细胞自噬, 并通过抑制 Plekhh1 的表达来促进心肌肥大^[58]。除了基因或染色质的调节作用外, 核仁组成区也起到 miRNA 海绵的作用, 如 CHRF、ROR、H19 和 MIAT 分别通过分泌 miR-489^[59]、MiR-133^[60]、miR-675^[61] 和 miR-150^[62] 参与心肌肥大进程。

虽然已经进行了许多关于 lncRNA 在心脏肥大中相关作用的研究, 并且已经部分确定了其机制, 但 MEG3 在心肌肥大方面的作用仍不明确。为了探

讨 MEG3 在心肌肥大过程中的具体作用, Zhang 等^[63] 通过横向主动脉狭窄 (TAC) 建立心肌肥大小鼠模型, 血管紧张素 II (Ang- II) 诱导心肌细胞肥大, 结果发现 MEG3 在 TAC 术后小鼠心脏组织中表达明显增强, qRT-PCR 分析表明, Ang- II 处理后的心肌细胞中 MEG3 表达上调, 而沉默 MEG3 会抑制和逆转心肌细胞的肥大, 表明 MEG3 参与心脏肥大的发生发展进程。HDAC9 已被证明是人类疾病中 miRNA 的靶点^[64]。接下来, Zhang 等^[63] 深入研究发现 MEG3 能被转录因子 STAT3 上调, 并作为 ceRNA 与 miR-361-5p 竞争性结合上调 HDAC9, 即 STAT3 促进 MEG3 转录, MEG3 表达增加从而调节 miR-361-5p/HDAC9 轴诱导心脏肥大, 进而影响心肌肥厚发生发展进程。

2.4 MEG3与心脏纤维化

心脏纤维化是影响心肌梗死和心力衰竭进展的主要因素^[65], 其特征是细胞外基质中蛋白过度沉积, 损害心脏功能^[66]。心脏成纤维细胞主要负责细胞外基质的稳态维持, 尤其是损伤后的愈合^[67], 并产生不同类型的基质金属蛋白酶 (MMPs)。MMPs 是一种钙依赖性含锌内肽酶, 能水解心脏细胞外基质中的成分^[68]。但是相关研究表明, 基质金属蛋白酶家族特定成员的水平越高, 不仅不能改善心肌基质降解和纤维化, 反而会产生相反的结果, 即心肌组织顺应性降低和心脏舒张功能障碍^[68]。MEG3 是心脏 MMP-2 的关键调节因子, 在体外实验中沉默 MEG3 会抑制 MMP-2 启动子上 p53 的结合位点的活性, 负调控 MMP-2 的表达; 在体内, 抑制 MEG3 会引起 MMP-2 表达减少, 阻遏心脏纤维化和舒张功能障碍的发展^[69]。已有研究表明抑制 MMP-2 可以预防小鼠 TAC 诱导的心肌肥大和纤维化^[70]。在 TAC 术后的第 1 周, 即心脏重构的早期, 预防性抑制 MEG3 会导致 MMP-2 的表达和活性降低, 从而减少心脏纤维化和改善舒张功能, 对心脏具有保护作用^[69]。在另一项研究中发现, MMP-2 在心脏中过度表达能够诱导心脏重塑和纤维化, 而不会造成叠加损伤^[71], 这为 MMP-2 在心脏细胞外基质重塑中起作用提供了有力的证据。除了调节 MMP-2 的表达, MEG3 还能影响其他与心脏纤维化进展和舒张功能障碍有关的基因表达。例如, 已经发现在 BT-549 人上皮细胞中沉默 MEG3 能通过表观遗传机制上调 TGF- β ^[10]; 但是在心肌细胞中, 体外抑制 MEG3 会下调心肌成纤维细胞中 TGF- β 亚型的表达, 这一结果在体内实验研究中同样得到证实, 即 MEG3 对 TGF- β 的下

调作用能进一步预防心脏纤维化的发展^[69]。此外,还有许多其他的 miRNA 和 lncRNA 在心脏纤维化中起关键作用^[72], 比如 H19、MIAT、MHRT、miR-3185 等^[73-75]。

2.5 MEG3与心脏炎症

心肌炎是指以心肌的局限性或弥漫性炎性病变为主要表现的疾病, 可导致心脏生理功能的显著改变, 包括心肌收缩功能损伤和心率异常, 其中病毒性心肌炎 (VMC) 最常见^[76]。据报道, MEG3 作为 ceRNA 与 miR-223 结合并下调 miR-223 的表达^[30]。miR-223 是一种在心脏中常见的 miRNA, 能通过调节 M1/M2 巨噬细胞极化来改善 VMC 引起的组织损伤^[77]。M1/M2 巨噬细胞极化不平衡是局部炎症反应和组织修复的关键因素^[78], 如 M1 巨噬细胞可加重心肌炎症, M2 巨噬细胞可减轻心肌炎症^[79]。Xue 等^[80]发现 MEG3 可以参与 M1/M2 巨噬细胞的平衡调节, 在 VMC 小鼠获得的的心脏组织中观察到 MEG3 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 的表达水平明显升高, 而 miR-223 表达显著降低; 沉默 MEG3 可以上调 miR-223 并下调 TRAF6 和 NF- κ B, 减少 M1 型巨噬细胞极化, 增加 M2 巨噬细胞极化, 从而减轻心肌细胞炎症损伤。总之, MEG3 的下调能抑制炎症发生, 并通过 miR-223/TRAF6/NF- κ B 轴诱导 M2 巨噬细胞极化, 以此缓解病毒性心肌炎^[80]。

心脏瓣膜病变是一种常见的疾病, 会造成不可逆的心肌损伤, 且随着疾病的发展而恶化, 最终导致心力衰竭^[81]。研究发现瓣膜病变常伴有心肌炎症性损伤^[82]。已有的报道证明细胞内 JNK 和 NF- κ B 是炎症损伤中起重要作用的两种信号通路^[83]。miR-101a 不仅对缺氧处理的神经细胞具有抗损伤作用^[84], 还能改善大鼠心肌梗死后心脏功能^[85]。在此基础上, Tang 等^[86]发现了 miR-101a 在心肌炎症损伤中起抑制作用, 且 MEG3 能通过 JNK 和 NF- κ B 途径下调 miR-101a, 恶化细胞炎症损伤。动脉粥样硬化是最常见的慢性炎症性疾病之一^[87], 在经氧化低密度脂蛋白处理后的巨噬细胞中, 沉默 MEG3 通过调节 MEG3/miR-204/CDKN2A 轴来发挥其在炎症损伤中的保护作用^[88]。此外, MEG3 通过 miR-203 减轻慢性阻塞性肺疾病诱导的细胞炎症, 从而改善慢性阻塞性肺疾病的发病过程^[89]。MEG3 还能抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 增强自噬和抑制 TNF α 处理的角蛋白细胞和银屑病小鼠的炎症^[90]。

2.6 MEG3与其他心血管疾病

缺血再灌注 (I/R) 损伤是临床麻醉中缺血性心

血管疾病的常见病理机制^[91-92]。及时再灌注 (包括直接经皮冠状动脉介入治疗和溶栓治疗) 是缺血性心脏病最有效的治疗策略, 但是可导致心肌细胞损伤, 通常称为心肌 I/R 损伤^[93]。目前研究结果表明, 长链非编码 RNA MEG3 在脑和肝脏缺血再灌注损伤的保护中起着重要作用, 为了探究 MEG3 在心肌缺血再灌注损伤中的具体作用, Zou 等^[94]利用大鼠心脏 I/R 模型和心肌 I/R 细胞模型研究 MEG3 在保护心肌 I/R 损伤中的作用及其与 miR-7-5p 的关系。结果表明, MEG3 能与 miR-7-5p 直接结合, 且 miR-7-5p 水平与 H9c2 细胞中 MEG3 水平的变化呈负相关, 即心肌 I/R 后 MEG3 显著上调, miR-7-5p 明显下调, DNA 修复酶 (PARP) 和 caspase-3 的水平降低, 而 MEG3 上调会加剧 I/R 诱导的肌酸激酶 (CK) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 活性增加、细胞凋亡、细胞增殖减少。总之, 在心肌 I/R 损伤中 MEG3 上调通过 miR-7-5p/PARP1 途径诱导心肌细胞凋亡, 为心肌缺血再灌注损伤的治疗提供了新的靶点。此外, Yu 等^[95]根据已有的研究结果推测循环 MEG3/miR-223 轴可能是心肌缺血再灌注损伤的潜在生物标志物和危险因素预测因子, 但这一推测仍需通过实验证据进行验证。

糖尿病心肌病 (DCM) 是糖尿病 (DM) 患者最严重的并发症之一^[96], 是无高血压和冠状动脉疾病的糖尿病患者心力衰竭的独立危险因素^[97], 其发病机制仍不清楚。目前的研究表明, 高血糖可导致线粒体损伤和心肌细胞凋亡^[98-99]。心肌细胞凋亡在糖尿病心肌病的发生发展中起着重要作用^[100], 与心肌肥厚、纤维化和重塑密切相关^[101]。Zhang 等^[102]研究发现 MEG3 下调可减轻高糖在体外诱导的心肌细胞损伤和凋亡, 其分子机制与抑制线粒体介导的凋亡途径有关。Chen 等^[103]研究了在高糖条件下 MEG3 对人 AC16 心肌细胞的潜在调节作用, 确定了 PDCD4 为 AC16 细胞中 miR-145 的直接靶点, 也是影响细胞凋亡的关键介质, MEG3 可能作为 ceRNA 抑制 miR-145 的表达, 从而减轻 miR-145 对高糖处理的 AC16 细胞中 PDCD4 表达的抑制, 首次证明 MEG3 基因敲除可部分通过调节 miR-145/PDCD4 轴保护人心肌细胞免受高糖诱导的凋亡。因此, 靶向 MEG3 可能成为抑制糖尿病心肌病发展的一种新的治疗策略。

先天性心脏病 (CHD) 是最常见的先天性畸形, 其病因复杂多样, 主要受遗传畸变和环境因素相互作用的影响, 还与胎儿的生活条件有关^[104]。在不

同的表观遗传学机制中, DNA 甲基化具有高度动态性, 心肌细胞发育过程有相关基因组具有去甲基化特征^[105]。研究表明, 先天性心脏病的心肌组织中存在基因甲基化程度增加, 且与基因表达下调密切相关^[106-107]。Chang 等^[108]发现先天性心脏病患者的白细胞中 8 个印记基因的 gDMRs 甲基化发生改变, 其中 MEG3 甲基化降低与先天性心脏病风险增加相关, 具体发病机制有待进一步实验阐明。Luo 等^[109]研究证实在 MEG3/miR-214/EGFR 信号通路中, 位于上皮生长因子受体 (EGFR) 3'UTR 中 miR-214 结合位点的 rs884225 多态性的 T>C 替换与原发性高血压风险增加相关, 且 rs884225 单核苷酸多态性可作为原发性高血压诊断和治疗的预测性生物标志物。

综上所述, 表 1 对 lncRNA MEG3 在不同心血管疾病中的作用机制进行了总结。

3 结语

长链非编码 RNA 以前被认为是转录的噪音, 没有生物学功能。但是近年来越来越多的研究发现长链非编码 RNA 参与多种生理、病理过程, 可能起到关键作用。现阶段研究发现, 长链非编码 RNA MEG3 在心血管形成、心肌细胞凋亡、心肌肥厚、心肌纤维化、心肌炎症、心肌缺血再灌注及糖尿病心肌病等发生、发展中发挥重要作用, 可能是调控心脏疾病发生的关键因子。长链非编码 RNA MEG3 对心血管疾病的调控作用, 使其有望成为新的治疗靶点, 有理由相信这些新发现的信号通路和分子机制将为心血管疾病的诊断和防治提供新的思路, 为受损心肌的功能和结构再生寻找更好的临床治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet*, 2015, 31: 239-51
- [2] Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, et al. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2012, 7: e49462
- [3] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172: 393-407
- [4] Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 761-72
- [5] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-14

表1 长链非编码RNA MEG3在不同心血管疾病中的作用机制

心血管疾病	实验模型	MEG3水平	相关基因/miRNA	功能/机制	文献
影响心血管形成	冠状动脉疾病组织	下调	miR-21	MEG3与miR-21呈负相关, MEG3过表达可下调miR-21, 进而抑制内皮细胞增殖	[24]
	人脐静脉内皮细胞(HUVEC)	—	miR-9	MEG3通过负调节miR-9, 抑制血管内皮细胞生长和血管生成	[26]
	敲除MEG3的人脐静脉内皮细胞(HUVEC); MEG3沉默表达的小鼠	下调	Ezh2、Jarid2	在心血管衰老过程中MEG3表达上调, 抑制MEG3的表达可以增强内皮细胞的功能	[27]
	低氧诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)	上调	HIF-1 α 、VEGFR2	在缺氧条件下, 敲除MEG3会抑制内皮细胞迁移和血管生成	[28]
	人脐静脉内皮细胞(HUVEC)	—	PTBP3、p53	MEG3协同PTBP3通过p53信号通路调控DNA损伤修复, 保护内皮功能	[29]
	动脉粥样硬化小鼠模型; 人主动脉内皮细胞(HAECs)	上调	miR-223、NLRP3	LncRNA-MEG3/miR-223/NLRP3轴在动脉粥样硬化中介导内皮细胞的焦磷酸化	[30]
	冠心病组织; 人血管平滑肌细胞	上调	miR-26a、Smad1	MEG3通过调节miR-26a/Smad1轴调节动脉粥样硬化中血管平滑肌细胞的增殖/凋亡平衡	[31]

表1 长链非编码RNA MEG3在不同心血管疾病中的作用机制(续表)

心血管疾病	实验模型	MEG3水平	相关基因/miRNA	功能/机制	文献
心肌细胞凋亡	大鼠血管平滑肌细胞; 大鼠静脉移植模型	—	HDAC4, miR-125a-5p, IRF1	沉默HDAC4可通过调节MEG3/miR-125a-5p/IRF1轴抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移	[32]
	心肌梗死小鼠心脏组织; 心肌细胞	上调	p53	MEG3在啮齿动物心肌细胞中有促凋亡作用, 由p53诱导的MEG3-FUS复合物在心肌细胞凋亡中起重要作用	[18]
心肌细胞凋亡	心肌梗死小鼠模型; 新生小鼠心肌细胞	上调	p53	敲除MEG3能减少心肌细胞凋亡, 这可能与p53相关的ERS和NF-κB信号通路有关	[42]
	缺氧诱导的H9c2细胞	上调	miR-183, p27, PI3K/AKT/FOXO3a	沉默MEG3可能通过介导miR-183抑制p27, 从而激活PI3K/AKT/FOXO3a信号通路, 减轻缺氧诱导的H9c2细胞损伤	[40]
心脏肥大	缺氧诱导的H9c2细胞	上调	miR-325-3p, TRPV4	MEG3通过miR-325-3p调节TRPV4的表达, 加重缺氧诱导的心肌细胞损伤	[43]
	缺氧诱导的心肌A10细胞	上调	Foxo1, Foxo3a	MEG3通过Foxo1信号通路促进缺氧心肌细胞凋亡	[45]
心脏纤维化	TAC小鼠模型; 血管紧张素II处理的心肌细胞	上调	miR-361-5p, HDAC9, STAT3	沉默MEG3能抑制和逆转心肌细胞肥大, STAT3诱导MEG3上调从而调节miR-361-5p/HDAC9轴诱导心脏肥大	[63]
	TAC小鼠模型; 小鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞	上调	MMP-2	抑制MEG3伴随着MMP-2的表达下调, 能减少心脏纤维化和改善心脏舒张功能	[69]
心脏炎症	病毒性心肌炎小鼠模型	上调	miR-223, TRAF6, NF-κB	MEG3下调能抑制炎症并通过miR-223/TRAF6/NF-κB轴诱导M2巨噬细胞极化, 缓解病毒性心肌炎	[80]
	人MVICs细胞	—	miR-101a	MEG3能通过JNK和NF-κB信号通路下调miR-101a, 恶化心肌细胞炎症损伤	[86]
心肌缺血再灌注损伤(MI/R)	经ox-LDL处理的巨噬细胞	上调	miR-204, CDKN2A	MEG3通过调节巨噬细胞的MEG3/miR-204/CDKN2A轴来发挥其在炎症损伤中的保护作用	[88]
	RAW264.7	上调	miR-7-5p	MI/R损伤中MEG3上调通过miR-7-5p/PARP1途径诱导心肌细胞凋亡	[94]
糖尿病心肌病(DCM)	心肌缺血再灌注H9c2和293细胞	—	miR-223	MEG3/miR-223轴可能是MI/R的潜在生物标志物和危险因素	[95]
	高糖诱导的大鼠原代心肌细胞	上调	—	下调MEG3能通过抑制线粒体介导的凋亡途径减轻高糖诱导的心肌细胞损伤	[102]
先天性心脏病原发性高血压	高糖诱导的AC16细胞	上调	miR-145, PDCD4	敲除MEG3基因可通过调节miR-145/PDCD4轴保护人心肌细胞免受高糖诱导的细胞凋亡	[103]
	CHD儿童外周血样	—	—	MEG3甲基化降低与先天性心脏病风险增加相关	[108]
原发性高血压	原发性高血压患者血液样本	—	rs884225基因型, miR-214, EGRF	rs884225单核苷酸多态性可作为诊断治疗原发性高血压的预测性生物标志物	[109]

- [6] Moore JBI, Uchida S. Functional characterization of long noncoding RNAs. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35: 199-206
- [7] Wylie AA, Murphy SK, Orton TC, et al. Novel imprinted DLK1/GTL2 domain on human chromosome 14 contains motifs that mimic those implicated in IGF2/H19 regulation. *Genome Res*, 2000, 10: 1711-8
- [8] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48: R45-53
- [9] Tan MC, Widagdo J, Chau YQ, et al. The activity-induced long non-coding RNA Meg3 modulates AMP A receptor surface expression in primary cortical neurons. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 124
- [10] Mondal T, Subhash S, Vaid R, et al. MEG3 long noncoding RNA regulates the TGF- β pathway genes through formation of RNA-DNA triplex structures. *Nat Commun*, 2015, 6: 7743
- [11] Miyoshi N, Wagatsuma H, Wakana S, et al. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes Cells*, 2000, 5: 211-20
- [12] Zhang X, Zhou Y, Mehta KR, et al. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5119-26
- [13] Murphy SK, Wylie AA, Coveler KJ, et al. Epigenetic detection of human chromosome 14 uniparental disomy. *Hum Mutat*, 2003, 22: 92-7
- [14] Zhao J, Zhang X, Ansell PJ, et al. Cyclic AMP stimulates MEG3 gene expression in cells through a cAMP response element (CRE) in the MEG3 proximal promoter region. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38: 1808-20
- [15] Moradi M, Fallahi H, Rahimi Z. Interaction of long noncoding RNA MEG3 with miRNAs: a reciprocal regulation. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 3339-52
- [16] Zhang Y, Luo G, Zhang Y, et al. Critical effects of long non-coding RNA on fibrosis diseases. *Exp Mol Med*, 2018, 50: e428
- [17] 邹燕, 戴盛明. 长链非编码RNA MEG3调控作用相关的信号通路研究进展. *中国免疫学杂志*, 2017, 33: 1741-3
- [18] Wu H, Zhao ZA, Liu J, et al. Long noncoding RNA Meg3 regulates cardiomyocyte apoptosis in myocardial infarction. *Gene Ther*, 2018, 25: 511-23
- [19] Pircher A, Treps L, Bodrug N, et al. Endothelial cell metabolism: a novel player in atherosclerosis? Basic principles and therapeutic opportunities. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 247-57
- [20] Reddy S, Zhao M, Hu DQ, et al. Physiologic and molecular characterization of a murine model of right ventricular volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304: H1314-27
- [21] Araldi E, Suarez Y. MicroRNAs as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1861: 2094-103
- [22] Park M, Shen YT, Gaussin V, et al. Apoptosis predominates in nonmyocytes in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297: H785-91
- [23] Yang F, Liu W, Yan X, et al. Effects of miR-21 on cardiac microvascular endothelial cells after acute myocardial infarction in rats: role of phosphatase and tensin homolog (PTEN)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signal pathway. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3562-75
- [24] Wu Z, He Y, Li D, et al. Long noncoding RNA MEG3 suppressed endothelial cell proliferation and migration through regulating miR-21. *Am J Transl Res*, 2017, 9: 3326-35
- [25] Liao ZF, Chen YL, Duan C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdipl silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction. *Theranostics*, 2021, 11: 268-91
- [26] He C, Yang W, Yang J, et al. Long noncoding RNA MEG3 negatively regulates proliferation and angiogenesis in vascular endothelial cells. *DNA Cell Biol*, 2017, 36: 475-81
- [27] Boon RA, Hofmann P, Michalik KM, et al. Long noncoding RNA Meg3 controls endothelial cell aging and function: implications for regenerative angiogenesis. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68: 2589-91
- [28] Ruan WC, Zhao F, Zhao SY, et al. Knockdown of long noncoding RNA MEG3 impairs VEGF-stimulated endothelial sprouting angiogenesis via modulating VEGFR2 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Gene*, 2018, 649: 32-9
- [29] Shihabudeen Haider Ali MS, Cheng X, Moran M, et al. LncRNA Meg3 protects endothelial function by regulating the DNA damage response. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 1505-22
- [30] Zhang Y, Liu X, Bai X, et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *J Pineal Res*, 2018, 64: e12449
- [31] Bai Y, Zhang QG, Su YJ, et al. Modulation of the proliferation/apoptosis balance of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis by lncRNA-MEG3 via regulation of miR-26a/Smad1 axis. *Int Heart J*, 2019, 60: 444-50
- [32] Zheng X, Wu Z, Xu K, et al. Interfering histone deacetylase 4 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells via regulating MEG3/miR-125a-5p/IRF1. *Cell Adh Migr*, 2019, 13: 41-9
- [33] Gareri C, Iaconetti C, Sorrentino S, et al. miR-125a-5p modulates phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting ETS-1. *J Mol Biol*, 2017, 429: 1817-28
- [34] Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*, 2017, 136: 1908-19
- [35] Diwan A, Krenz M, Syed FM, et al. Inhibition of ischemic cardiomyocyte apoptosis through targeted ablation of Bnip3 restrains postinfarction remodeling in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2825-33
- [36] Wei C, Wang Y, Li M, et al. Spermine inhibits endoplasmic

- reticulum stress-induced apoptosis: a new strategy to prevent cardiomyocyte apoptosis. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38: 531-44
- [37] Deng D, Liang H. Silencing MEG3 protects PC12 cells from hypoxic injury by targeting miR-21. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48: 610-9
- [38] Wu J, Meng F, Li H. High expression of lncRNA MEG3 participates in non-small cell lung cancer by regulating microRNA-7-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 5938-45
- [39] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): a tumor suppressor long non coding RNA. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109129
- [40] Gong L, Xu H, Chang H, et al. Knockdown of long non-coding RNA MEG3 protects H9c2 cells from hypoxia-induced injury by targeting microRNA-183. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 1429-40
- [41] Wang M, Tan J, Jiang C, et al. Inorganic arsenic influences cell apoptosis by regulating the expression of MEG3 gene. *Environ Geochem Health*, 2021, 43: 475-84
- [42] Li X, Zhao J, Geng J, et al. Long non-coding RNA MEG3 knockdown attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by targeting p53 following myocardial infarction. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 8369-80
- [43] Zhou Y, Li X, Zhao D, et al. Long non-coding RNA MEG3 knockdown alleviates hypoxia-induced injury in rat cardiomyocytes via the miR-325-3p/TRPV4 axis. *Mol Med Rep*, 2021, 23: 18
- [44] Zhou N, Fu Y, Wang Y, et al. p27 kip1 haplo-insufficiency improves cardiac function in early-stages of myocardial infarction by protecting myocardium and increasing angiogenesis by promoting IKK activation. *Sci Rep*, 2014, 4: 5978
- [45] Zhao L, Li X, Gao L, et al. LncRNA MEG3 accelerates apoptosis of hypoxic myocardial cells via FoxO1 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 334-40
- [46] Zhao Y, Wu J, Liangpunsakul S, et al. Long non-coding RNA in liver metabolism and disease: current status. *Liver Res*, 2017, 1: 163-7
- [47] Juhasz B, Thirunavukkarasu M, Pant R, et al. Bromelain induces cardioprotection against ischemiareperfusion injury through Akt/FOXO pathway in rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294: H1365-70
- [48] Wang X, Chen WR, Xing D. A pathway from JNK through decreased ERK and Akt activities for FOXO3a nuclear translocation in response to UV irradiation. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 1168-78
- [49] Balakumar P, Jagadeesh G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared?. *Phar Res*, 2010, 62: 365-83
- [50] Lyon RC, Zanella F, Omens J, et al. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res*, 2015, 116: 1462-76
- [51] Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-62
- [52] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 387-407
- [53] Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, et al. Long-term cardiovascular risks associated with adverse pregnancy outcomes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73: 2106-16
- [54] Xu L, Wang H, Jiang F, et al. LncRNA AK045171 protects the heart from cardiac hypertrophy by regulating the SP1/MG53 signalling pathway. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 3126-39
- [55] Wang Z, Zhang XJ, Ji YX, et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy. *Nat Med*, 2016, 22: 1131-9
- [56] Hang CT, Yang J, Han P, et al. Chromatin regulation by Brg1 underlies heart muscle development and disease. *Nature*, 2010, 466: 62-7
- [57] Han P, Li W, Lin CH, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature*, 2014, 514: 102-6
- [58] Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, et al. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 326ra22
- [59] Wang K, Liu F, Zhou LY, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ Res*, 2014, 114: 1377-88
- [60] Jiang F, Zhou X, Huang J. Long non-coding RNA-ROR mediates the reprogramming in cardiac hypertrophy. *PLoS One*, 2016, 11: e0152767
- [61] Liu L, An X, Li Z, et al. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovasc Res*, 2016, 111: 56-65
- [62] Zhu XH, Yuan YX, Rao SL, et al. LncRNA MIAT enhances cardiac hypertrophy partly through sponging miR-150. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 3653-60
- [63] Zhang J, Liang Y, Huang X, et al. STAT3-induced upregulation of lncRNA MEG3 regulates the growth of cardiac hypertrophy through miR-361-5p/HDAC9 axis. *Sci Rep*, 2019, 9: 460
- [64] Rastogi B, Kumar A, Raut SK, et al. Downregulation of miR-377 promotes oral squamous cell carcinoma growth and migration by targeting HDAC9. *Cancer Invest*, 2017, 35: 152-62
- [65] Lai CH, Han CK, Shibu MA, et al. Lumbrokinase from earthworm extract ameliorates second-hand smoke-induced cardiac fibrosis. *Environ Toxicol*, 2015, 30: 1216-25
- [66] Gaspard GJ, MacLean J, Rioux D, et al. A novel β -adrenergic response element regulates both basal and agonist-induced expression of cyclin-dependent kinase 1 gene in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306: C540-50
- [67] Wu Y, Li Y, Zhang C, et al. S100a8/a9 released by CD11b⁺Gr1⁺ neutrophils activates cardiac fibroblasts to initiate angiotensin II-Induced cardiac inflammation and injury. *Hypertension*, 2014, 63: 1241-50
- [68] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*, 2007, 87: 1285-42

- [69] Piccoli MT, Gupta SK, Viereck J, et al. Inhibition of the cardiac fibroblast-enriched lncRNA Meg3 prevents cardiac fibrosis and diastolic dysfunction. *Circ Res*, 2017, 121: 575-83
- [70] Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload. *Hypertension*, 2006, 47: 711-7
- [71] Bergman MR, Teerlink JR, Mahimkar R, et al. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H1847-60
- [72] Creemers EE, van Rooij Eva. Function and therapeutic potential of noncoding RNAs in cardiac fibrosis. *Circ Res*, 2016, 118: 108-118.
- [73] Tao H, Cao W, Yang JJ, et al. Long noncoding RNA H19 controls DUSP5/ERK1/2 axis in cardiac fibroblast proliferation and fibrosis. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25: 381-9
- [74] Qu X, Du Y, Shu Y, et al. MIAT is a pro-fibrotic long non-coding RNA governing cardiac fibrosis in post-infarct myocardium. *Sci Rep*, 2017, 7: 42657
- [75] Lang MJ, Ou DK, Liu ZH, et al. LncRNA MHRT promotes cardiac fibrosis via miR-3185 pathway following myocardial infarction. *Int Heart J*, 2021, 62: 891-9
- [76] Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1388-98
- [77] Gou W, Zhang Z, Yang C, et al. MiR-223/Pknox1 axis protects mice from CVB3-induced viral myocarditis by modulating macrophage polarization. *Exp Cell Res*, 2018, 366: 41-8
- [78] Das A, Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am J Pathol*, 2015, 185: 2596-606
- [79] Liu L, Yue Y, Xiong S. NK-derived IFN- γ /IL-4 triggers the sexually disparate polarization of macrophages in CVB3-induced myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 76: 15-25
- [80] Xue Y, Zhang S, Zheng C, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits M2 macrophage polarization by activating TRAF6 via microRNA-223 down-regulation in viral myocarditis. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 12341-54
- [81] Brinkley DM, Gelfand EV. Valvular heart disease: classic teaching and emerging paradigms. *Am J Med*, 2013, 126: 1035-42
- [82] Mohamed BA, Yang W, Litt H, et al. Valvular calcification, inflammation, and mortality in dialysis patients. *J Heart Valve Dis*, 2013, 22: 584-90
- [83] Bachar O, Adner M, Uddman R, et al. Toll-like receptor stimulation induces airway hyper-responsiveness to bradykinin, an effect mediated by JNK and NF- κ B signaling pathways. *Eur J Immunol*, 2004, 34: 1196-207
- [84] Sun Y, Li Y, Liu L, et al. Identification of miRNAs involved in the protective effect of sevoflurane preconditioning against hypoxic injury in PC12 cells. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35: 1117-25
- [85] Xiao L, He H, Ma L, et al. Effects of miR-29a and miR-101a expression on myocardial interstitial collagen generation after aerobic exercise in myocardial-infarcted rats. *Arch Med Res*, 2017, 48: 27-34
- [86] Tang S, Han J, Jiao H, et al. Long noncoding RNA MEG3 deteriorates inflammatory damage by downregulating microRNA-101a. *J Cell Biochem*, 2020, 121: 1801-10
- [87] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, 362: 801-9
- [88] Yan L, Liu Z, Yin H, et al. Silencing of MEG3 inhibited ox-LDL-induced inflammation and apoptosis in macrophages via modulation of the MEG3/miR-204/CDKN2A regulatory axis. *Cell Biol Int*, 2019, 43: 409-20
- [89] Wang Z, Chi X, Liu L, et al. Long noncoding RNA maternally expressed gene 3 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by up-regulation of miR-203 in ATDC5 cells. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 240-9
- [90] Tang Z, Zhang K, Lv S, et al. LncRNA MEG3 suppresses PI3K/AKT/mTOR signalling pathway to enhance autophagy and inhibit inflammation in TNF- α -treated keratinocytes and psoriatic mice. *Cytokine*, 2021, 148: 155657
- [91] Holleyman CR, Larson DF. Apoptosis in the ischemic reperfused myocardium. *Perfusion*, 2001, 16: 491-502
- [92] Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19: 572-84
- [93] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*, 2013, 123: 92-100
- [94] Zou L, Ma X, Lin S, et al. Long noncoding RNA-MEG3 contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury through suppression of miR-7-5p expression. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20190210
- [95] Yu W, Wang S, Chen J. MEG3/miR-223: a potentially reliable risk factor predictor for myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol*, 2019, 293: 259
- [96] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*, 2013, 18: 149-66
- [97] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 2014, 57: 660-71
- [98] Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22: 1545-62
- [99] Duncan JG. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813: 1351-9
- [100] Ho FM, Liu SH, Liau CS, et al. High glucose-induced apoptosis in human endothelial cells is mediated by sequential activations of c-Jun NH₂-terminal kinase and caspase-3. *Circulation*, 2000, 101: 2618-24
- [101] Engel D, Peshock R, Armstrong RC, et al. Cardiac myocyte apoptosis provokes adverse cardiac remodeling in transgenic mice with targeted TNF overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287: H1303-11
- [102] Zhang W, Geng X, Zhang W. Downregulation of lncRNA

- MEG3 attenuates high glucose-induced cardiomyocytes injury by inhibiting mitochondria-mediated apoptosis pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 7599-604
- [103] Chen Y, Zhang Z, Zhu D, et al. Long non-coding RNA MEG3 serves as a ceRNA for microRNA-145 to induce apoptosis of AC16 cardiomyocytes under high glucose condition. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20190444
- [104] Wong P, Denburg A, Dave M, et al. Early life environment and social determinants of cardiac health in children with congenital heart disease. *Paediatr Child Health*, 2018, 23: 92-5
- [105] Gilsbach R, Preissl S, Grüning BA, et al. Dynamic DNA methylation orchestrates cardiomyocyte development, maturation and disease. *Nat Commun*, 2014, 5: 5288
- [106] Serra-Juhé C, Cuscó I, Homs A, et al. DNA methylation abnormalities in congenital heart disease. *Epigenetics*, 2015, 10: 167-77
- [107] Grunert M, Dorn C, Cui H, et al. Comparative DNA methylation and gene expression analysis identifies novel genes for structural congenital heart diseases. *Cardiovasc Res*, 2016, 112: 464-77
- [108] Chang S, Wang Y, Xin Y, et al. DNA methylation abnormalities of imprinted genes in congenital heart disease: a pilot study. *BMC Med Genomics*, 2021, 14: 4
- [109] Luo F, Wu Y, Ding Q, et al. Rs884225 polymorphism is associated with primary hypertension by compromising interaction between epithelial growth factor receptor (EGFR) and miR-214. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 3714-23