

miR-206 与心血管疾病研究进展

王皓月^{1,2}, 田晶^{2,3}, 韩清华^{2,3}

(1. 山西医科大学第一临床医学院心血管内科, 2. 山西医科大学细胞生理学教育部重点实验室,

3. 山西医科大学第一医院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 心血管疾病; miR-206; 研究进展

[摘要] 微小 RNA(microRNA, miRNA) 是一大类短链非编码 RNA, 可以直接结合靶基因的 3' 非翻译区, 进而影响基因表达, 在心血管疾病中发挥关键作用。其中, microRNA-206(miR-206) 是心脏发育和生理活动的关键调控因子, 不仅可以作为诊断的标志分子, 也可作为疾病治疗的定向作用点。本文综述了 miR-206 调节心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、自主神经细胞等细胞的基本功能, 以及 miR-206 在冠状动脉疾病、心肌梗死、心力衰竭、心律失常、肺动脉高压等疾病发生发展中的具体作用和机制。

[中图分类号]

[文献标识码] A

Research progress of miR-206 and cardiovascular disease

WANG Haoyue^{1,2}, TIAN Jing^{2,3}, HAN Qinghua^{2,3}

(1. The Cardiovascular Medicine Department of First Clinical Medical College, Shanxi Medical University; 2. Key laboratory of Cellular Physiology of Shanxi Medical University, Ministry of Education; 3. The Cardiovascular Medicine Department of the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] cardiovascular disease; miR-206; research progress

[ABSTRACT] MicroRNAs (miRNAs), a large class of short non-coding RNAs, can directly bind to the 3' untranslated region of target genes, thus affecting gene expression and playing a key role in cardiovascular diseases. Among them, miRNA-206 (miR-206) is a key regulator of heart development and physiological activities, and can not only be used as a marker molecule for diagnosis, but also as a targeted action point for disease treatment. This paper reviews the basic functions of miR-206 in regulating cardiomyocytes, endothelial cells, smooth muscle cells, autonomic nerve cells and other cells, as well as the specific roles and mechanisms of miR-206 in the occurrence and development of coronary artery disease, myocardial infarction, heart failure, arrhythmia, pulmonary hypertension and other diseases.

微小 RNA(microRNA, miRNA) 在疾病中具有重要作用。其中, microRNA-206(miR-206) 在许多心血管疾病中发挥作用, 现就 miR-206 在冠状动脉疾病、心肌梗死、心力衰竭、心律失常、肺动脉高压中的病理生理学作用及机制进行总结。

1 miR-206 概述

miRNA 是转录后调节因子, 在细胞核和细胞质中合成, 与靶基因 3' 非翻译区结合来调控目标基

因, 具体表现为促进 mRNA 降解或抑制蛋白合成^[1]。已有大量心血管领域文献证实, miRNA 不仅参与心血管器官正常生理发育, 而且在心血管疾病的病理生理过程中发挥着重要作用, 可作为心血管疾病诊断和治疗的关键生物靶点^[2]。

miR-206 是迄今为止研究最多的 miRNA 之一, 编码基因位于人类染色体 6p12.2, 序列高度保守^[3]。生物信息学分析预测 miR-206 靶基因约有 500 多个, 对预测的靶基因进行信号通路分析发现其主要参与 Wnt 信号等通路, 功能富集分析发现其

[收稿日期] 2021-01-08

[修回日期] 2021-07-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81970204); 山西省重点研发计划项目(201903D421024、201903D321104); 山西省回国留学人员科研资助项目(2020-173); 山西省教育厅高校科技创新计划(晋科教 20203 号)

[作者简介] 王皓月, 硕士研究生, 研究方向为 miRNA 与冠心病, E-mail 为 sxwhy0920@163.com。通信作者韩清华, 博士, 主任医师, 研究方向为 miRNA 与冠心病, E-mail 为 syhqh@souhu.com。

主要参与生物合成调节等生物学过程^[4]。miR-206 作为肌肉特异表达的 miRNA 家族成员之一^[5], 除去参与骨骼肌的生长发育和病理变化外^[6], 在许多疾病如心血管疾病和肿瘤中发挥作用, 具有诊断和治疗价值^[7-9]。大多数学者认为, miR-206 在健康心脏中低水平表达, 而在心肌梗死、心力衰竭、心律失常等心血管疾病状态下, 表达水平倍增, 说明心血管疾病的发生发展往往伴随着 miR-206 表达的变化, 研究 miR-206 在心血管疾病中的作用具有十分重要意义。

2 miR-206 与冠状动脉疾病

冠状动脉疾病广泛分布于世界各地, 是世界范围内致死的主要原因之一。一项临床试验表明, 冠状动脉疾病患者血浆中 miR-206 表达水平与冠状动脉病变呈正相关。在接受冠状动脉旁路移植术后的患者血浆中 miR-206 也呈明显上调^[10], 提示 miR-206 可以作为冠状动脉疾病预后的生物标志物。多项研究发现 miR-206 调节血管内皮细胞和血管平滑肌细胞, 而这两种细胞的病理改变与冠状动脉疾病发生发展和预后密切相关, 通过调控 miR-206 来稳定血管细胞, 是预防和治疗冠状动脉疾病的关键。

2.1 miR-206 与血管内皮细胞

血管内皮细胞组成血管壁的内层, 其损伤后的异常增殖和凋亡, 是冠状动脉疾病的病理生理基础。研究发现动脉粥样硬化的血管内皮细胞中 miR-206 呈高表达, 通过调节其下游靶点连接蛋白 43 (connexin-43, Cx43) 转录后缺失来抑制血管内皮细胞的增殖和迁移^[11]。

此外, miR-206 在冠心病患者内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 和血浆中都有丰富表达, 并且表达量与不同临床、病理特征间无显著相关性^[12]。EPC 可定植在受损部位并分化为成熟的内皮细胞, 修复血管进而生成新生血管^[13], 在促进缺血诱导的血管新生、血管内源性自我修复和维持内皮完整性等方面起着稳定血管的作用。miR-206 可通过多种途径影响 EPC: ①磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt/内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 在 EPC 动员、归巢和分化过程中起着至关重要的作用^[14]。研究表明, miR-206 可下调 PI3K/Akt/eNOS 信号转导通路, 促进冠心病患者 EPC 的凋亡并抑制其存活, 从而导致冠状动脉疾病的发生^[15]。②血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,

VEGF) 在促进 EPC 的迁移、增殖分化和新生血管形成中也起着重要作用^[16]。研究发现, miR-206 通过抑制 VEGF 的表达, 显著减弱冠心病患者 EPC 的活性和侵袭力, 并促进其凋亡^[12]。

2.2 miR-206 与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 组成血管壁的中层, 参与斑块稳定和血管重塑, 在动脉粥样硬化的形成中起重要作用^[17]。目前 miR-206 影响 VSMC 增殖和迁移的途径有: ①叉头框蛋白 P1 (forkhead box protein P1, FoxP1) 是一种转录因子, 可调节 VSMC 增殖、胶原合成以及与斑块活动脱落相关的炎性因子^[18]。实验表明动脉粥样硬化组织中 miR-206 表达降低, 与 FoxP1 的 mRNA 和蛋白表达呈负相关。深入研究发现 miR-206 降低 VSMC 的相对存活率, 可能是由 FoxP1 过表达所导致^[19]。②Cx43 是重要的缝隙连接蛋白, 广泛存在于成人室心肌。有研究表明心肌蛋白通过刺激 miR-206 产生靶向沉默蛋白 Cx43, 进而促进 VSMC 增殖和迁移, 最终导致冠心病的发生^[20]。

除去上述 miR-206 对 VSMC 增殖和迁移的影响外, VSMC 分泌型和收缩型之间的表型转换, 也是血管成形术后发生再狭窄的关键因素^[21], miR-206 可通过锌指蛋白 580 (zinc finger protein 580, ZFP580) 参与血管成形术后 VSMC 表型转换和内膜损伤的形成^[22]。

3 miR-206 与心肌梗死

由于冠状动脉内血管成形术的应用, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的疗效得到了显著提升, 然而仍有患者在治疗后发生心力衰竭等不良后果^[23]。AMI 后心力衰竭与心肌细胞程序性死亡显著相关^[24], 进一步了解心肌细胞凋亡的机制可为 AMI 患者提供新的治疗策略。同时随着细胞性心肌成形技术快速发展, 促进心肌干细胞分化为心肌细胞有望发展为治疗 AMI 新型途径。miR-206 与心肌细胞凋亡和心肌干细胞的分化有着密切关系。

3.1 miR-206 与心肌细胞凋亡

多项研究证实, miR-206 表达水平在梗死心肌组织中显著升高^[25-26], 提示过表达 miR-206 诱导心肌细胞凋亡, 但其具体信号通路尚存在争议, 目前研究的信号通路有以下几种: ①胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是重要抗凋亡因子, 通过线粒体和细胞色素 C 途径发挥相关作

用。Shan 等^[25]发现梗死心肌中过表达 miR-206 仅仅减弱 IGF-1 表达,而不影响其 mRNA 含量,表明 miR-206 对 IGF-1 转录后抑制是其调节心肌细胞程序性死亡途径之一。另有研究发现,IGF-1 可有效地抑制高糖浓度下心肌 miR-206 表达,保护心肌免受程序性死亡^[26]。说明 miR-206 可以抑制 IGF-1 促进心肌梗死,反之 IGF-1 可以下调 miR-206,抑制心肌梗死。miR-206 和 IGF-1 交互作用维持心肌细胞的稳态。②热休克蛋白(heat shock protein, HSP)可产生抗凋亡蛋白,阻止蛋白质破坏和水解。Shan 等^[26]发现心肌细胞在高糖环境下刺激 miR-206 产生,并在转录后水平减少 HSP60 而促进细胞程序性死亡。③肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 不仅在肝脏中高表达,在心肌细胞中也广泛存在,是心血管疾病的潜在治疗靶点。江哥等^[27]发现心肌细胞在高糖情况下过表达 miR-206-3p, miR-206-3p 靶向下调 LXR α 后加速细胞凋亡,促进心肌梗死的发生。

上述研究表明过表达 miR-206 可通过促进不同的信号通路诱导心肌细胞凋亡,但另一部分研究则提出 miR-206 可通过其他信号通路保护心肌细胞:①组胺是一种广泛分布的生物胺,参与一系列心肌代谢调节。组胺缺乏可加重 AMI 诱导的心肌细胞凋亡,而 AMI 早期内源性组胺水平升高,发挥心肌保护作用^[28]。Ding 等^[29]发现 miR-206 在组胺与组胺 1 受体复合物刺激下显著表达,进而减少 Caspase-8 的激活和细胞凋亡,抑制心肌梗死。②蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 已经成为调节衰竭心脏胰岛素敏感性和收缩功能的潜在靶点^[30]。Yan 等^[31]发现梗死心肌中 miR-206 升高,通过抑制 PTP1B,缩小心肌细胞的体积,抑制心肌细胞凋亡,发挥保护心脏的作用。

与梗死心肌中 miR-206 升高相反的是,miR-206 在缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)的心肌组织中明显减少,可通过以下途径发挥作用:①miR-206 通过负调控生长阻滞 DNA 损伤诱导基因 45 β (growth arrest DNA damage-inducible gene 45 β , GADD 45 β) 和 p53 介导的信号通路抑制凋亡^[32],表明过表达 miR-206 对心肌 I/R 损伤有保护作用。②YAP (Yes-associated protein, YAP) 促进出生后心脏中心肌细胞的生长和存活。Yang 等^[33]表明 YAP 增加心肌 miR-206 表达,miR-206 又通过沉默心肌的 FoxP1 蛋白,诱导心肌的生理性肥大并保护心脏免受 I/R 损伤。

除去 I/R 损伤以外,心肌细胞缺氧复氧

(hypoxia/reoxygenation, H/R) 所致的氧化应激损伤也是导致急性心肌梗死治疗后预后不佳的重要原因。邴艳萍等^[34]发现 H/R 心肌细胞中长链非编码 RNA NEAT1 (long non-coding RNA NEAT1, lncRNA NEAT1) 表达显著升高,降低 miR-206 水平,促进心肌细胞自噬与凋亡,加重 H/R 损伤。

3.2 miR-206 与心肌分化

心肌细胞丢失和再生不足是心肌梗死的主要致病因素,细胞性心肌成形术可以一定程度上弥补上述问题,通过恢复受损心肌的收缩功能来达到治愈的目的。肌源性干细胞(muscle derived stem cell, MDSC)可潜在分化为心肌细胞^[35],是细胞性心肌成形术的关键。虽然心脏中含有大量的心脏干细胞,但是心脏作为支持生命体征最重要的器官,直接提取这些心脏干细胞十分危险且难以操作。研究者开始应用更为容易获取和安全有效的骨骼肌来源的骨髓间充质干细胞,但如何进一步分化为心肌细胞尚无统一标准。研究证实,miR-206 抑制剂可增强下游靶点 Cx43 的缝隙连接作用,阻止骨髓间充质干细胞向骨骼肌分化,最终分化为心脏类似的表型。Tchao 等^[36]利用 miR-206 抑制剂这一作用,开发了一种从人 MDSC 分化为心肌细胞的新方法,为细胞性心肌成形术提供了理论依据。

4 miR-206 与心力衰竭

许多心脏疾病最终都会进展为心力衰竭,其主要病因包括控制不佳的高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等基础疾病。心室重塑是心力衰竭不可逆的重要病理改变,重塑程度越高,心血管事件的风险越高,miR-206 在心室重塑中起着不可忽视的作用。研究表明,参与细胞周期调控的 E2 因子 6 (E2 factor 6, E2F6) 可诱导 miR-206 过表达,过表达 miR-206 抑制下游因子 Cx43,进而增加左心室舒张期末内径和减小射血分数,最终发展为心力衰竭^[37-38]。

虽然部分研究证实 miR-206 导致心肌重塑、甚至加重心肌损害,然而另一部分研究得到相反的结论。高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB-1) 是一种高度保守核蛋白,在心血管疾病中有调节炎症和再生的作用^[39]。体内外研究均表明 HMGB-1 可促进 miR-206 表达,降低组织型金属蛋白酶抑制剂 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase 3, TIMP3),从而增强慢性衰竭心脏的左心室功能,并减轻左心室重构^[40]。

5 miR-206 与心律失常

房性心律失常是一种常见疾病,其发病率高,治疗效果欠佳。多项研究表明心脏自主神经重塑(autonomic nerve remodeling, ANR)参与急、慢性心律失常的发病,miR-206 在 ANR 的作用中充当关键因子。

5.1 miR-206 与心房扑动

研究表明,在房速模型中 miR-206 直接作用于 GTP 环化水解酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) 基因。GCH1 基因编码的 GCH1 是从头合成四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)的限速酶。BH4 是生成一氧化氮(nitric oxide, NO)必不可少的辅助因子,且 NO 对神经细胞的分化和增殖有调控作用^[41]。过表达 miR-206 抑制 GCH1,降低 BH4 和 NO 的含量,从而促进了房速模型中 ANR 的重构。此外,miR-206 也可通过调节 GCH1 的表达,缩短心房有效不应期。miR-206 促进 ANR 同时缩短心房有效不应期,两者同时作用加重心律失常^[42]。

5.2 miR-206 与心房颤动

miR-206 通过以下两种途径参与心房颤动的发病过程:①活性氧(reactive oxygen species, ROS)是触发和维持心房颤动的因素之一^[43]。以往研究表明,超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 过表达可减弱神经系统和心肌重构中过度的神经激活^[44],在清除细胞内 ROS(包括 H₂O₂, O²⁻ 和 OH⁻) 中起着重要的作用。心房颤动过表达 miR-206 可通过靶向抑制 SOD1,增加 ROS 的产生^[45],导致心脏 ANR 和电生理特性改变。②心肌细胞中 Cx43 是 miR-206 的下游因子,其下调参与心房颤动的发病过程,可导致心脏传导减慢和突发性心律失常^[37]。Jin 等^[46]发现过表达 miR-206,下调 Cx43,导致心率显著降低和 PR 间期显著延长。Jin 等^[47]另一个研究发现 miR-206 靶向下调 Cx43,加重缺血再灌注性心律失常,表现为心率、PR 间期、率压积和平均动脉压的变化幅度大,不稳定性高,这提示 miR-206/Cx43 信号通路可以成为诊疗心律失常的潜在靶点。

6 miR-206 与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是肺血管阻力逐渐增加导致的病理生理综合征,其中肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cell, PASMC)增生可使肺血管壁结构重建,进一步加重肺循环阻力。一项临床研究发现左心疾病患者循环血液中 miR-206 表达降低,与肺动脉收缩压

升高相关,miR-206 可独立预测 PH^[48]。多项研究表明在 PH 人群及小鼠模型中 miR-206 水平均显著下调^[48-50],miR-206 可能是缺氧导致 PH 的早期触发因子,然而 miR-206 影响 PH 的机制尚不明晰,目前有以下三种观点:①在 PASMC 中过表达 miR-206 可以抑制 PASMC 增殖、迁移和收缩,并促进平滑肌细胞分化标记物 α -SMA 和 Calponin 的表达和细胞程序性死亡^[49]。②在缺氧 PH 小鼠中 miR-206 低表达影响 HIF-1 α /FHL-1 通路进而加强 PASMC 增殖,促使 PASMC 对缺氧的生物学反应发生改变^[50-51]。③以往研究表明人低氧性肺动脉高压的加重与胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)的发生有关^[52],而 miR-206 可能是 IUGR 导致 PH 的相关因子。在 IUGR 大鼠中过表达 miR-206 可加速这些大鼠慢性缺氧后右心室收缩压增加和 PASMC 增殖。深入研究发现 miR-206 的这种作用与降低 PASMC 上 Kv1.5 和 Kv 电流的表达有关^[53]。

7 小结

miR-206 是重要的转录后因子,在心脏不同阶段的生理、病理活动中发挥关键作用(图 1)。总体来说 miR-206 是导致心血管疾病发生的一个有害因子,miR-206 过表达可以促进血管内皮细胞损伤、导致冠状动脉粥样硬化性心脏病、促进心肌细胞凋亡、诱导心肌梗死、促进心室重塑加重心力衰竭、促进自主神经重构触发心律失常、促进 VSMC 增殖诱发 PH。然而,目前 miR-206 与心血管疾病的研究尚未形成体系,对不同类型的心脏疾病有不同的影响,甚至有些相悖的研究报道,需要未来更深入的研究 miR-206 的具体作用及其内在机制,以及阐明 miR-206 抑制剂对不同疾病的治疗效果及不良反应。

[参考文献]

- [1] FABIAN M R, SONENBERG N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(6): 586-593.
- [2] FICHTLSCHERER S, ZEIHNER A M, DIMMELER S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2383-2390.
- [3] BOETTGER T, WÜST S, NOLTE H, et al. The miR-206/133b cluster is dispensable for development, survival and regeneration of skeletal muscle[J]. *Skelet Muscle*, 2014, 4(1): 23.
- [4] 康治理, 武振方, 刘晓伟, 等. 基于生物信息学分析的 hsa-miR-

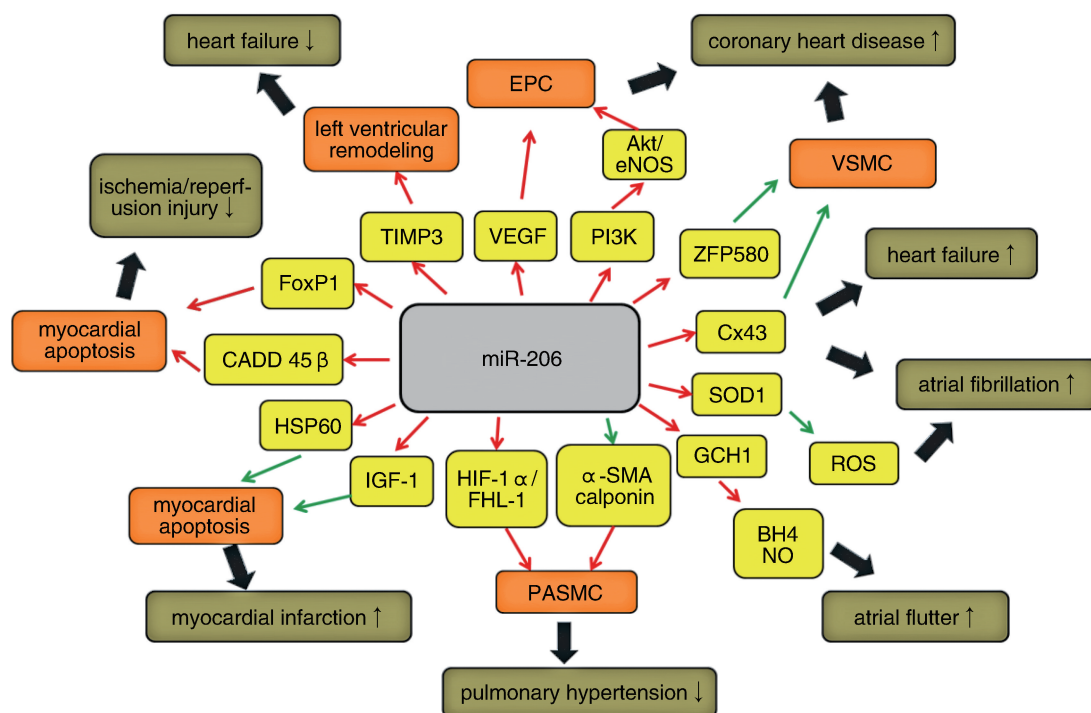


图 1. miR-206 在心血管疾病中作用及信号通路

↑表示增强, ↓表示减弱;绿色箭头表示促进,红色箭头表示抑制。

Figure 1. The role and signaling pathway of miR-206 in cardiovascular diseases

- 206 靶基因预测[J]. 东南国防医药, 2020, 22(2): 118-123.
- [5] RUSANOVA I, FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ J, FERNÁNDEZ-ORTIZ M, et al. Involvement of plasma miRNAs, muscle miRNAs and mitochondrial miRNAs in the pathophysiology of frailty[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 124: 110637.
- [6] NOVÁK J, VINKLÁREK J, BIENERTOVÁ-VAŠKU J, et al. MicroRNAs involved in skeletal muscle development and their roles in rhabdomyosarcoma pathogenesis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(11): 1739-1746.
- [7] WANG Y, GUO T, LIU Q, et al. CircRAD18 accelerates the progression of acute myeloid leukemia by modulation of miR-206/PRKACB axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10887-10896.
- [8] ZHANG H, WANG J, REN T, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-206 inhibits osteosarcoma progression by targeting TRA2B[J]. *Cancer Lett*, 2020, 490: 54-65.
- [9] ZHENG Y, YANG X, WANG C, et al. HDAC6, modulated by miR-206, promotes endometrial cancer progression through the PTEN/Akt/mTOR pathway[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3576.
- [10] ZEHTABIAN S H, ALIBAKHSHI R, SEYEDENA S Y, et al. Relationship between microRNA-206 plasma levels with the severity of coronary artery conflicts in patients with coronary artery disease [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(8): 581-585.
- [11] 郑莹, 马艳玲, 谷秀莲, 等. miR-206 对血管内皮细胞增殖的影响及其机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(6): 475-480.
- [12] WANG M, JI Y, CAI S, et al. miR-206 suppresses the progression of coronary artery disease by modulating vascular endothelial growth factor (VEGF) expression[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 5011-5020.
- [13] HRISTOV M, ZERNECKE A, LIEHN E A, et al. Regulation of endothelial progenitor cell homing after arterial injury[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2): 274-277.
- [14] ACKAH E, YU J, ZOELLNER S, et al. Akt1/protein kinase B- α is critical for ischemic and VEGF-mediated angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2119-2127.
- [15] TANG Y, ZHANG Y, CHEN Y, et al. Role of the microRNA, miR-206, and its target PIK3C2 α in endothelial progenitor cell function-potential Link with coronary artery disease[J]. *FEBS J*, 2015, 282(19): 3758-3772.
- [16] HAN X, LIU L, NIU J, et al. Serum VEGF predicts worse clinical outcome of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention therapy[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3247-3251.
- [17] DORAN A C, MELLER N, MCNAMARA C A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 812-819.
- [18] BOT P T, GRUNDMANN S, GOUMANS M J, et al. Forkhead box protein P1 as a downstream target of transforming growth factor- β induces collagen synthesis and correlates with a more stable plaque phenotype[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 33-43.
- [19] XING T, DU L, ZHUANG X, et al. Upregulation of microRNA-206 induces apoptosis of vascular smooth muscle cells and decreases risk of atherosclerosis through modulating FOXP1 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4097-4103.
- [20] LI H, XIANG Y, FAN L J, et al. Myocardin inhibited the gap protein connexin 43 via promoted miR-206 to regulate vascular smooth muscle cell phenotypic Switch[J]. *Gene*, 2017, 616: 22-30.
- [21] LI P, ZHU N, YI B, et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic Switch and vascular neointimal

- formation[J]. *Circ Res*, 2013, 113(10): 1117-1127.
- [22] SUN H, CAI S, ZHANG M, et al. MicroRNA-206 regulates vascular smooth muscle cell phenotypic Switch and vascular neointimal formation[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(7): 739-748.
- [23] CHEN J, HSIEH A F, DHARMARAJAN K, et al. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010 [J]. *Circulation*, 2013, 128(24): 2577-2584.
- [24] TOWER J. Programmed cell death in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 23(Pt A): 90-100.
- [25] SHAN Z X, LIN Q X, FU Y H, et al. Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a rat model of myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 597-601.
- [26] SHAN Z X, LIN Q X, DENG C Y, et al. miR-1/miR-206 regulate Hsp60 expression contributing to glucose-mediated apoptosis in cardiomyocytes[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(16): 3592-3600.
- [27] 江 翥, 何 清, 张 卉, 等. miR-206-3p 通过 LXR α 调控糖尿病病心肌病心肌细胞凋亡的研究 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(4): 418-424.
- [28] DENG L, HONG T, LIN J, et al. Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13131.
- [29] DING S, ABUDUPATAER M, ZHOU Z, et al. Histamine deficiency aggravates cardiac injury through miR-206/216b-Atg13 axis-mediated autophagic-dependant apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 694.
- [30] NGUYEN T D, SCHWARZER M, SCHREPPER A, et al. Increased protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activity and cardiac insulin resistance precede mitochondrial and contractile dysfunction in Pressure-Overloaded hearts [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(13): e008865.
- [31] YAN Y, DANG H, ZHANG X, et al. The protective role of miR-206 in regulating cardiomyocytes apoptosis induced by ischemic injury by targeting PTP1B[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20191000.
- [32] ZHAI C, QIAN Q, TANG G, et al. MicroRNA-206 protects against myocardial Ischaemia-Reperfusion injury in rats by targeting Gadd45 β [J]. *Mol Cells*, 2017, 40(12): 916-924.
- [33] YANG Y, DEL RE D P, NAKANO N, et al. miR-206 mediates YAP-Induced cardiac hypertrophy and survival [J]. *Circ Res*, 2015, 117(10): 891-904.
- [34] 邴艳萍, 宋璇, 姜楠, 等. lncRNA NEAT1 调控 miR-206 对缺氧复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1034-1041.
- [35] TCHAO J, KIM J J, LIN B, et al. Engineered human muscle tissue from skeletal muscle derived stem cells and induced pluripotent stem cell derived cardiac cells[J]. *Int J Tissue Eng*, 2013: 198762.
- [36] TCHAO J, HAN L, LIN B, et al. Combined biophysical and soluble factor modulation induces cardiomyocyte differentiation from human muscle derived stem cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6614.
- [37] GUTSTEIN D, MORLEY G E, TAMADDON H, et al. Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43[J]. *Circ Res*, 2001, 88(3): 333-339.
- [38] WESTENDORP B, MAJOR J L, NADER M, et al. The E2F6 repressor activates gene expression in myocardium resulting in dilated cardiomyopathy[J]. *FASEB J*, 2012, 26(6): 2569-2579.
- [39] DING H S, YANG J. High mobility group box-1 and cardiovascular diseases[J]. *Saudi Med J*, 2010, 31(5): 486-489.
- [40] LIMANA F, ESPOSITO G, D'ARCANGELO D, et al. HMGB1 attenuates cardiac remodelling in the failing heart via enhanced cardiac regeneration and miR-206-mediated inhibition of TIMP-3 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e19845.
- [41] ZHU X J, HUA Y, JIANG J, et al. Neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide inhibits neurogenesis in the adult dentate gyrus by down-regulating cyclic AMP response element binding protein phosphorylation[J]. *Neuroscience*, 2006, 141(2): 827-836.
- [42] WEI J, ZHANG Y, LI Z, et al. GCH1 attenuates cardiac autonomic nervous remodeling in canines with atrial-tachypacing via tetrahydrobiopterin pathway regulated by microRNA-206 [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018, 41(5): 459-471.
- [43] GOETTE A, BUKOWSKA A, LILLIG C H, et al. Oxidative stress and microcirculatory flow abnormalities in the ventricles during atrial fibrillation [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 236.
- [44] GAO J, ZHONG M K, FAN Z D, et al. SOD1 overexpression in paraventricular nucleus improves post-infarct myocardial remodeling and ventricular function[J]. *Pflugers Arch*, 2012, 463(2): 297-307.
- [45] ZHANG Y, ZHENG S, GENG Y, et al. MicroRNA profiling of atrial fibrillation in canines; miR-206 modulates intrinsic cardiac autonomic nerve remodeling by regulating SOD1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122674.
- [46] JIN Y, ZHOU T Y, CAO J N, et al. MicroRNA-206 downregulates connexin43 in cardiomyocytes to induce cardiac arrhythmias in a transgenic mouse model[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(11): 1755-1761.
- [47] JIN Y, ZHOU T, FENG Q, et al. Inhibition of MicroRNA-206 ameliorates Ischemia-Reperfusion arrhythmia in a mouse model by targeting connexin43[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(4): 584-592.
- [48] JIN P, GU W, LAI Y, et al. The circulating MicroRNA-206 level predicts the severity of pulmonary hypertension in patients with left heart diseases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2150-2160.
- [49] JALALI S, RAMANATHAN G K, PARTHASARATHY P T, et al. miR-206 regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and differentiation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46808.
- [50] YUE J, GUAN J, WANG X, et al. MicroRNA-206 is involved in hypoxia-induced pulmonary hypertension through targeting of the HIF-1 α /Fhl-1 pathway[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(7): 748-759.
- [51] 白延平, 李海军, 刘智娜. miR-206 在大鼠肺动脉高压模型中的表达和意义[J]. *心脏杂志*, 2019, 31(6): 654-659.
- [52] LV Y, TANG L L, WEI J K, et al. Decreased Kv1.5 expression in intrauterine growth retardation rats with exaggerated pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(11): L856-L865.
- [53] LV Y, FU L, ZHANG Z, et al. Increased expression of microRNA-206 inhibits Potassium Voltage-Gated Channel subfamily a member 5 in pulmonary arterial smooth muscle cells and is related to exaggerated pulmonary artery hypertension following intrauterine growth retardation in rats[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2): e010456.