

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.023

综 述

病理性心肌肥厚分子机制研究进展

吴冰综述 刘小熊,夏豪审校

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2015BAI08B01); 国家自然科学基金资助项目(81900364)

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

通信作者: 夏豪, E-mail: xiahao1966@163.com

【摘要】 心肌肥厚是心脏对各种损伤性刺激适应的结果,是心血管疾病独立的危险因素,最终可导致心力衰竭、恶性心律失常、猝死等。心肌肥厚发病机制涉及复杂的信号通路激活及病理改变,目前尚不完全明确,且临床治疗效果不理想。因此,明确心肌肥厚的病理机制,寻找新的治疗靶点具有重要意义,文章就病理性心肌肥厚分子机制的研究进展作一综述。

【关键词】 心肌肥厚,病理性;信号通路;分子机制**【中图分类号】** R542.2 **【文献标识码】** A

Research progress on molecular mechanism of pathological cardiac hypertrophy Wu Bing, Liu Xiaoxiong, Xia Hao.
Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xia Hao, E-mail: xiahao1966@163.com

Funding program: National Science and Technology Support Project (2015BAI08B01); National Natural Science Foundation of China (81900364)

【Abstract】 Cardiac hypertrophy is the result of the adaptation of the heart to various damaging stimuli, and is an independent risk factor for cardiovascular disease, which can eventually lead to heart failure, malignant arrhythmia, and sudden death. The pathogenesis of cardiac hypertrophy involves complex signaling pathway activation and pathological changes, which is not yet fully understood, and the clinical treatment effect is not ideal. Therefore, it is of great significance to clarify the pathological mechanism of cardiac hypertrophy and find new therapeutic targets. This article reviews the research progress of the molecular mechanism of pathological cardiac hypertrophy.

【Key words】 Cardiac hypertrophy, pathological; Signaling pathways; Molecular mechanisms

心肌肥厚(cardiac hypertrophy)是指各种因素作用下出现的心脏质量和体积的增加,包括心肌细胞的肥大、心肌间质细胞增生及心肌细胞外基质改变等变化。心肌肥厚是预测心脏疾病进展和不良预后的主要因素,它通常与缺血性心脏病、心脏瓣膜疾病、高血压和心力衰竭等疾病有关^[1]。心肌肥厚有2种类型:生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚。病理性心肌肥厚会导致不良的心血管事件,包括心力衰竭、恶性心律失常和猝死等^[2]。随着人民生活水平提高及人口老龄化程度增加,心肌肥厚及心力衰竭发病率和患病率明显增高。然而,目前心肌肥厚的发病机制尚不明确,临床上对心肌肥厚及心力衰竭的治疗效果并不理想。因此,探索心肌肥厚的发病机制,寻找新的治疗靶点尤为重要。本文通过收集整理近年来心肌肥厚相关研究文献,重点对病理性心肌肥厚分子机制的研究进展作一综述,为病理性心肌肥厚的干预和治疗提供理论依据。

1 心肌肥厚概述

成年后大多数心肌细胞是终末分化的,在生理条件下不会

增殖。然而,在心脏瓣膜病、心肌病、缺血性心脏病、高血压等病理过程中,心肌组织对心脏负荷的增加做出代偿反应,使心肌细胞蛋白质合成增加,体积增大,心肌细胞间质纤维化及细胞间质增加,从而导致心肌肥厚^[3-4]。容量负荷过重时,肌小节串联复制排列使心肌细胞的长度增加,表现为离心性肥厚;压力负荷过重时,肌小节并行复制排列使心肌细胞直径增加,表现为向心性肥厚^[5-6]。当心肌肥厚与正常的心脏功能如体育锻炼或者妊娠相关时,被称为生理性心肌肥厚,由于毛细血管网的相应扩张,扩大的心肌细胞得到了充分的营养,心脏的结构或功能不会发生异常。当心肌肥厚与心脏功能障碍如大量神经体液介质的产生、血流动力学超负荷、损伤和心肌细胞的丧失相关时,心肌细胞的生长超过了毛细血管充分供应营养和氧气的能力导致的心肌肥厚,被称为病理性心肌肥厚。病理性心肌肥厚使心肌收缩力下降,顺应性降低,氧耗量增加,最终导致心力衰竭、恶性心律失常和心源性猝死^[7-8]。Framingham心脏研究和其他人群研究的数据表明,病理性心肌肥厚会增加室性

早搏、非持续性室速的发生率,并相应增加心源性猝死的风险。俄勒冈州意外猝死研究(Oregon SUDS)证实,病理性心肌肥厚是心源性猝死风险增加的独立因素^[9]。也有研究表明,发展中国家因病理性心肌肥厚所致心力衰竭死亡人数占总死亡人数的 25%^[7]。

2 病理性心肌肥厚分子机制

机械压力超负荷和神经体液增多等刺激通过多种信号通路调节细胞反应,包括基因表达、蛋白质合成和细胞代谢,导致毛细血管稀薄、代谢紊乱、钙处理改变、炎症反应、细胞衰老、细胞死亡和纤维化等一系列复杂的病理生理变化,进而引起病理性心肌肥厚。因此,信号通路的调控对病理性心肌肥厚的防治至关重要。

2.1 蛋白激酶通路

2.1.1 环鸟苷酸(cGMP)/蛋白激酶 G(PKG):cGMP/PKG 信号通路是抗心肌肥厚的一个潜在靶点。cGMP 是鸟苷酸环化酶受体和心房利尿肽(ANP)、B 型利尿肽(BNP)及一氧化氮(NO)受体的第二信使。cGMP 参与调节心肌细胞的生长和凋亡等生理过程,心肌细胞中 cGMP 信号的主要下游靶点是 cGMP 依赖性蛋白激酶 I(PKG-I)。cGMP/PKG 信号通路的激活可抑制心肌肥厚。有研究表明,压力超负荷诱导的心肌肥厚模型中,STAT3 基因敲除可抑制 cGMP/PKG 信号通路激活,从而加重心肌肥厚^[10]。也有研究表明,沙库巴曲缬沙坦可通过部分恢复 PKG 信号通路从而抑制压力超负荷诱导的心肌肥厚^[11]。越来越多的药物通过提高 cGMP 水平,并激活 PKG 通路起到减轻心肌肥厚和心力衰竭的作用。

2.1.2 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/AKT:PI3K 信号传导的主要靶点是 AKT,也被称为蛋白酶 B(PKB)。PI3K 是诱导心肌肥大、间质纤维化和心脏功能障碍的关键酶。PI3K/AKTs 信号诱导的心肌肥厚是由 2 个直接靶蛋白介导的,即哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)。AKT 可直接磷酸化 GSK-3 β ,GSK-3 β 又磷酸化 NFAT,从而促进 NFAT 蛋白的细胞质转运和转录失活。AKT 的另一个下游靶点是 mTOR。激活的 AKT 通过翻译和磷酸化机制激活 mTOR,导致新陈代谢的改变和细胞生长的增加^[12]。有研究表明,青大颗粒通过 PI3K/AKT 信号通路可抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚^[13]。PI3K/AKT 信号通路作为防治心肌肥厚的潜在靶点,可能为临床研究新药提供有价值的理论依据。

2.1.3 Janus 家族的酪氨酸激酶(JAK)/转录信号转导者和激活者(STAT):JAK/STAT 信号通路在心肌肥厚过程中起着重要作用^[14]。JAK/STAT 可传递白介素-6(IL-6)、心肌营养素 1(CT-1)和白血病抑制因子(LIF)信号,促进心肌肥厚的发展。哺乳动物的 JAK 家族由 4 个成员组成,其中 Tyk2、JAK1 和 JAK2 在心肌细胞中表达。激活的 JAKs 会将细胞膜上的 STATs 蛋白磷酸化,被激活的 STAT 二聚体聚集在细胞核中,以激活其目标基因的转录^[15]。JAK/STAT 与心肌肥厚和心肌重塑、缺血预处理和缺血/再灌注引起的心脏功能障碍有关。通过 JAK2 抑制剂阻断 JAK/STAT 信号传导已被证明可以改善心脏舒张末期压力、收缩性和顺应性,但可能会增加心肌细胞凋亡^[16],目前

对 JAK2 抑制剂是否促进心肌细胞凋亡仍有争议,需要进一步探讨。

2.1.4 蛋白激酶 C(PKC):PKC 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族,由于受体依赖的磷脂酶 C 的激活和膜磷酸肌醇的水解而被激活。PKC 是调节心肌细胞生长和肥大的关键酶,在心脏的信号转导中发挥着重要作用。目前已知的 10 个 PKC 家族成员被分为 3 类:经典 PKCs、新型 PKCs 和非典型 PKCs。PKC 的活性取决于其在细胞内的定位、表达和磷酸化水平。心肌细胞的牵拉可激活 PKC- ϵ ,PKC- ϵ 的激活可能是导致心室肥大的重要因素,它对细胞生长有积极作用^[17]。PKC- β 被证明在心肌肥大中发挥了重要作用^[18]。PKC- α 的激活或 PKC- α 表达的增加与肥大、扩张型心肌病、缺血性损伤或有丝分裂原刺激有关。近期研究表明,经典 PKCs(cPKCs)激活可能具有抗心肌肥大作用,而新型 PKCs(nPKCs)激活具有促心肌肥厚的作用,预示着不同的 PKCs 亚型可能在心肌肥厚调控中具有相反的作用^[19]。各种 PKC 亚型在心肌肥厚中的具体作用需要进一步探索,这也将为防治心肌肥厚提供重要依据。

2.2 与 Ca²⁺ 相关途径 生理性和病理性心脏肥大都与心肌细胞的 Ca²⁺ 水平升高有关。Ca²⁺ 调节各种 Ca²⁺ 依赖性信号通路的活动,包括 CaN-NFAT 信号通路和钙调蛋白依赖性激酶 II(CaMK II)信号通路。

2.2.1 CaN-NFAT:CaN-NFAT 通路是研究最早的信号通路之一。机械压力和神经体液介质,如儿茶酚胺和血管紧张素 II(Ang-II)与 G 蛋白偶联的跨膜蛋白受体结合,诱导细胞内 Ca²⁺ 释放并激活 CaN-NFAT 信号通路。CaN 是一种由 Ca²⁺ 激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白磷酸酶,它能使胞质中的 NFAT 去磷酸化,诱导其核转位和参与心肌肥大的基因表达。在压力超负荷诱导的病理性肥大心脏中,CaN-NFAT 通路被激活,但在运动训练后的生理性肥大心脏中 CaN-NFAT 通路却没有被激活^[6],这表明 CaN-NFAT 通路可能只与病理性心肌肥厚相关。研究表明,TRPC 也参与了 CaN/NFAT 信号通路的激活,抑制 TRPC 的基因表达可以减弱心脏肥大。近期有研究表明,盐酸水苏碱可通过抑制 CaN-NFAT 通路从而减轻去氧肾上腺素诱导的心肌肥厚^[20]。然而,对于通过干扰 CaN-NFAT 信号通路来治疗病理性心肌肥厚是否是一种理想的治疗策略还需要进一步探讨。

2.2.2 CaMK II:CaMK II 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,受 Ca²⁺/钙调蛋白复合物、ROS 和由 cAMP 直接激活的交换蛋白(EPAC)调节。CaMK II 将神经体液激动剂的刺激与肥大基因表达联系起来。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活增加了 Ang-II 的水平,并通过激活 CaMK II 信号直接诱发心脏肥大。CaMK II 的激活导致心脏肥大,而抑制 CaMK II 则可改善心肌肥大,并改善心力衰竭^[21]。心脏特异性 CaMK II 基因过表达导致心肌细胞肥大,与诱导胎儿基因表达有关。CaMK II 有 4 种异构体(α 、 β 、 γ 和 δ)。CaMK II δ 是心肌中的主要异构体,其亚型 CaMK II δ B 对诱导新生鼠心室肌细胞的肥大和 ANF 表达最为有效^[22]。有研究表明,在压力超负荷诱导早期,核周围 CaMK II δ C 的激活促进了肌细胞 Ca²⁺ 瞬时和核转录反应的适应性增加,然而核 Ca²⁺-CaMK II δ C 轴的慢性进展导致偏心性心肌肥厚

和心力衰竭的发生。CaMK II δ 敲除的小鼠对压力过载的反应显示出不太明显的心脏肥大,同时收缩功能障碍得到改善,存活率更高^[23]。近期有研究表明,蛋白聚糖可抑制 CaMK II 的激活,从而抑制压力超负荷诱导的病理性心肌肥厚^[24]。CaMK II 可以作为治疗心肌肥厚的潜在靶点。

2.3 过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPARs) PPARs 是一组核受体蛋白,作为转录因子调节各种基因的表达,在调节细胞分化、发育及碳水化合物、脂肪代谢中发挥重要作用。PPARs 有 3 种异构体,即 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ/δ 。PPAR α 和 PPAR γ 配体都具有多效性,可以抑制病理性心肌肥厚^[25]。PPAR 激动剂可通过减少脂肪毒性和胶原积累、抑制各种炎症细胞因子和拮抗各种氧化还原调节的转录因子来改善心肌肥厚的程度^[26]。有研究表明,葛根素通过激活 PPAR γ 通路抑制压力超负荷诱导的心肌肥厚的发生^[27]。这些药物可以降低心血管并发症的风险;然而,它们长期保护心脏的临床效果还有待探讨。

2.4 有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) MAPK 级联是高度保守的信号转导途径,它将各种细胞外信号与细胞内信号包括细胞分化、运动、分裂和死亡等联系起来。它们使底物蛋白的丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化,并调节细胞活动。MAPK 信号传导有 3 个主要分支,即 p38 MAPK、c-Jun N 端激酶 (JNKs) 和细胞外信号调节激酶 (ERKs)。p38 MAPK 和 JNKs 对诱导心肌肥厚反应包括特定基因表达和增加蛋白质合成有重要意义,而 ERKs 与生长相关反应有关^[28]。JNK 的活性在压力超负荷时上调,而 p38 的活性在容量超负荷时被明显诱导^[29]。压力超负荷或 GPCR 激动剂会使小 G 蛋白如 Ras、Raf 激活,从而进一步激活 MAPK 信号通路。JNK 可通过抑制 CaN-NFAT 信号传导抑制心脏肥大^[30]。有研究表明,前列腺素 E1 通过抑制 MAPK 通路激活而抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚^[31]。以上研究表明,MAPK 是调控心肌肥厚的关键通路,作为防治心肌肥厚的潜在治疗靶点,为研发新的药物提供理论依据。

2.5 Wnt 途径 Wnts 是高度保守的,由 350 ~ 400 个氨基酸组成的分泌型糖蛋白。Wnt 信号转导通路是调控胚胎心脏发育的信号通路之一,Wnt 信号的激活可导致心脏和血管的异常^[32]。Wnt 信号转导通路可分为经典的 Wnt 信号通路和非经典 Wnt 信号通路。前者主要是通过 Wnt/ β 连环蛋白 (β -catenin) 通路进行信号传递,各种原因导致经典 Wnt 信号通路激活会促进 β -catenin 聚集并与转录因子结合,从而促进肥厚基因表达,导致心肌肥厚;后者主要通过 Wnt/ Ca^{2+} 和 Wnt/JNK 通路进行信号传递。如 G 蛋白介导卷曲蛋白家族激活 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路,促进 Ca^{2+} 释放,进而激活 CaMK II、蛋白激酶和 CaN,导致心肌肥厚的发生。Wnts 作为干预心肌肥厚的潜在靶点,受到广泛关注。

2.6 自噬 自噬是机体降解有毒物质、损伤的蛋白质和细胞器等来维持细胞内环境稳定的过程。自噬可以分为宏观自噬、微观自噬和伴侣介导的自噬。自噬被饥饿、缺血再灌注、感染、ROS 和缺氧等激活。越来越多的证据表明,自噬在心脏肥大中起作用。多个与肥大有关的信号通路也广泛地参与自噬调

节^[33]。PI3K/AKT 途径通过下游蛋白 mTOR 和 GSK3 β 参与心脏肥大,两者都能调节心肌细胞自噬^[34]。 Ca^{2+} /钙蛋白信号通路已被证明能以 AMPK 依赖的方式抑制自噬并促进心脏肥大^[35]。研究发现,心肌肥厚早期自噬被诱导,而后期自噬则被过度抑制;在 Atg5 基因表达下调小鼠压力超负荷诱导的心肌肥厚实验中,自噬被明显抑制,心肌肥厚较野生型小鼠明显增强^[36];Beclin1 过表达的转基因小鼠压力超负荷诱导的心肌肥厚实验中,自噬活性显著增强,心肌肥厚和心肌纤维化程度明显增强。这表明自噬对心肌肥厚的调控是双向的,心肌肥厚是自噬水平失衡的结果,自噬的激活或抑制都可导致心肌肥厚的发生。自噬对心肌肥厚的影响也可能与刺激因素及损伤程度等有关。近期有研究表明,白藜芦醇、黄连素及姜黄素等天然药物可以通过不同通路调控自噬从而影响心肌肥厚^[37]。这也可能为心肌肥厚的干预提供思路。

3 小结

心脏为适应各种因素刺激发生代偿性改变,最终失代偿导致病理性心肌肥厚发生、发展。目前虽然在细胞分子等水平上对心肌肥厚产生机制取得了一定的认识,但病理性心肌肥厚潜在机制较复杂,不是单一信号通路激活的结果,往往涉及多个信号通路同时激活、共同作用。因此,要从整体上认识心肌肥厚信号通路,从而找到更有效的治疗靶点。就目前的研究结果,病理性心肌肥厚及心力衰竭是多因素共同作用的结果,在治疗上也需多方位联合用药来控制甚至逆转病情进展,从而改善症状和预后。

参考文献

- [1] Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98 (2): 74-84. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0566.
- [2] Braunwald E. Heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [3] 肖坤, 谢东明. 心肌肥厚的发病机制与治疗现状 [J]. *赣南医学院学报*, 2017, 37 (3): 495-500. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2017.03.049.
- [4] Hlavackova L, Vrankova S, Janega P, et al. The effect of indapamide on development of myocardial hypertrophy and fibrosis in L-NAME-induced hypertension in rat [J]. *Physiol Res*, 2011, 60 (6): 845-852. DOI: 10.33549/physiolres.932201.
- [5] 吴小龙, 薛明明, 司明明, 等. 心肌肥厚发生机制及药物治疗的研究进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21 (5): 803-806. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.05.014.
- [6] Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-262. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.001.
- [7] 薛周铭, 李静, 梁雪琦, 等. 心肌肥厚信号转导途径的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (1): 29-35. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.01.006.
- [8] Kavey RE. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: predictors and prevalence [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15 (5): 453-457. DOI: 10.1007/s11906-013-0370-3.

- [9] Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 237:60-63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
- [10] Zhao W, Chen Y, Yang W, et al. Effects of cardiomyocyte-specific deletion of STAT3-A murine model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 613123. DOI:10.3389/fcvm.2020.613123.
- [11] Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, et al. Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(4):e005565. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565.
- [12] Ba L, Gao J, Chen Y, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58:152765. DOI:10.1016/j.phymed.2018.11.025.
- [13] Cheng Y, Shen A, Wu X, et al. Qingda granule attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and apoptosis and modulates the PI3K/AKT pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111022. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111022.
- [14] Varghese R, George Priya Doss C, Kumar RS, et al. Cardioprotective effects of phytopigments via multiple signaling pathways [J]. *Phyto-medicine*, 2022, 95: 153859. DOI:10.1016/j.phymed.2021.153859.
- [15] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106210.
- [16] Xin LH, Liu R, Yang XW. Losartan promotes myocardial apoptosis after acute myocardial infarction in rats through inhibiting Ang II-induced JAK/STAT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):409-417. DOI:10.26355/eurrev_202001_19939.
- [17] Scruggs SB, Wang D, Ping P. PRKCE gene encoding protein kinase C-epsilon-Dual roles at sarcomeres and mitochondria in cardiomyocytes [J]. *Gene*, 2016, 590(1):90-96. DOI:10.1016/j.gene.2016.06.016.
- [18] Luo M, Chen PP, Yang L, et al. Sodium ferulate inhibits myocardial hypertrophy induced by abdominal coarctation in rats: Involvement of cardiac PKC and MAPK signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108735. DOI:10.1016/j.biopha.2019.108735.
- [19] Pohjolainen L, Easton J, Solanki R, et al. Pharmacological protein kinase C modulators reveal a pro-hypertrophic role for novel protein kinase C isoforms in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 553852. DOI: 10.3389/fphar.2020.553852.
- [20] Zheng J, Tian J, Wang S, et al. Stachydrine hydrochloride suppresses phenylephrine-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting the calcineurin/nuclear factor of activated T-cell signalling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173386. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173386.
- [21] Takla M, Huang CL, Jeevaratnam K. The cardiac CaMK II-Nav1.5 relationship: From physiology to pathology [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139:190-200. DOI:10.1016/j.yjmcc.2019.12.014.
- [22] Beckendorf J, Van Den Hoogenhof MMG, Backs J. Physiological and unappreciated roles of CaMK II in the heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4):29. DOI:10.1007/s00395-018-0688-8.
- [23] Ljubojevic-Holzer S, Herren AW, Djalalinac N, et al. CaMK II deltaC drives early adaptive Ca²⁺ change and late eccentric cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2020, 127(9):1159-1178. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316947.
- [24] Yang Y, Yu WW, Yan W, et al. Decorin induces cardiac hypertrophy by regulating the CaMK II/MEF-2 signaling pathway in vivo [J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(5):857-862. DOI:10.1007/s11596-021-2426-y.
- [25] Zhang J, Yang C, Qiu H, et al. 14,15-EET involved in the development of diabetic cardiac hypertrophy mediated by PPARs [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2022, 159: 106620. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2022.106620.
- [26] Warren JS, Oka SI, Zablocki D, et al. Metabolic reprogramming via PPARalpha signaling in cardiac hypertrophy and failure: From metabolomics to epigenetics [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(3):H584-H596. DOI:10.1152/ajpheart.00103.2017.
- [27] Hou N, Huang Y, Cai SA, et al. Puerarin ameliorated pressure overload-induced cardiac hypertrophy in ovariectomized rats through activation of the PPARalpha/PGC-1 pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1):55-67. DOI:10.1038/s41401-020-0401-y.
- [28] Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, et al. ERK: A key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2164. DOI:10.3390/ijms20092164.
- [29] Romero-Becerra R, Santamans AM, Folgueira C, et al. p38 MAPK pathway in the heart: New insights in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7412. DOI:10.3390/ijms21197412.
- [30] Ramos-Kuri M, Meka SH, Salamanca-Buentello F, et al. Molecules linked to Ras signaling as therapeutic targets in cardiac pathologies [J]. *Biol Res*, 2021, 54(1):23. DOI:10.1186/s40659-021-00342-6.
- [31] Shen Y, Wang X, Yuan R, et al. Prostaglandin E1 attenuates Ang II-induced cardiac hypertrophy via EP3 receptor activation and Netrin-1 upregulation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 159:91-104. DOI:10.1016/j.yjmcc.2021.06.009.
- [32] Gajos-Michniewicz A, Czyz M. WNT signaling in melanoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4852. DOI:10.3390/ijms21144852.
- [33] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. The role of autophagy in cardiovascular pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):934-950. DOI:10.1093/cvr/cvab158.
- [34] Tang L, Xie J, Yu X, et al. MiR-26a-5p inhibits GSK3beta expression and promotes cardiac hypertrophy in vitro [J]. *Peer J*, 2020, 8:e10371. DOI:10.7717/peerj.10371.
- [35] Lu W, Cai H, Chen Y, et al. Ghrelin inhibited pressure overload-induced cardiac hypertrophy by promoting autophagy via CaMKK/AMPK signaling pathway [J]. *Peptides*, 2021, 136: 170446. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170446.
- [36] Ott C, Jung T, Brix S, et al. Hypertrophy-reduced autophagy causes cardiac dysfunction by directly impacting cardiomyocyte contractility [J]. *Cells*, 2021, 10(4):805. DOI:10.3390/cells10040805.
- [37] Wu X, Liu Z, Yu XY, et al. Autophagy and cardiac diseases: Therapeutic potential of natural products [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1):314-341. DOI:10.1002/med.21733.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.024

综 述

肿瘤源性外泌体参与肿瘤转移的相关信号通路研究

罗静综述 马洪,胡赞审校

基金项目:贵州省教育厅自然科学研究项目(黔教合 KY 字[2017]005)

作者单位:550001 贵阳,贵州医科大学附属口腔医院口腔颌面外科(罗静、马洪),口腔病理科(胡赞)

通信作者:马洪,E-mail:mahong1966@126.com

【摘要】 外泌体是多种活细胞分泌的囊泡,含有 RNA、蛋白质等成分,通过参与细胞间的物质和信息交换,在多种生理病理过程及肿瘤治疗中发挥重要作用。在癌症中,外泌体可能通过调节免疫反应和促进血管生成参与肿瘤的生长和转移。肿瘤源性外泌体(TDEs)由肿瘤细胞主动产生和释放,并将信息从肿瘤细胞传递给位于近处或远处的正常或异常细胞。TDEs 参与肿瘤转移的各个过程,是早期检测肿瘤的潜在标志,TDEs 可促进肿瘤向其他细胞扩散并激活靶细胞中的信号通路,但其所涉及的机制十分复杂。基于此,现就 TDEs 在转移过程中发挥的关键作用及其在上皮-间质转化(EMT)过程中所涉及的信号通路做一综述。

【关键词】 恶性肿瘤;肿瘤源性外泌体;外泌体;上皮-间质转化;信号通路

【中图分类号】 R739.8;R739.6

【文献标识码】 A

Study on related signaling pathways of tumor-derived exosomes involved in tumor metastasis Luo Jing*, Ma Hong, Hu Yun. * Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Ma Hong, E-mail: mahong1966@126.com

Funding program: Natural Science Research Project of Guizhou Provincial Department of Education ([2017]005)

【Abstract】 Exosomes are vesicles secreted by a variety of living cells, containing RNA, protein and other components. They play an important role in various physiological and pathological processes and tumor treatment by participating in the exchange of substances and information between cells. In cancer, exosomes may be involved in tumor growth and metastasis by modulating immune responses and promoting angiogenesis. Tumor-derived exosomes (TDEs) are actively produced and released by tumor cells and transmit information from tumor cells to normal or abnormal cells located near or far away. TDEs are involved in various processes of tumor metastasis and are potential markers for early detection of tumors. TDEs can promote tumor spread to other cells and activate signaling pathways in target cells, but the mechanisms involved are very complex. Based on this, this paper reviews the key roles of TDEs in the process of metastasis and the signaling pathways involved in the epithelial-mesenchymal transition (EMT).

【Key words】 Malignant tumor; Tumor-derived exosomes; Epithelial to mesenchymal transition; Signaling pathway

肿瘤转移占肿瘤相关死亡的90%^[1],转移是一个多步骤的过程。外泌体是一类细胞外囊泡,其主要作用是在机体细胞间传递信息,有助于肿瘤的发生和发展,包括正常细胞转化为恶性细胞及血管生成。外泌体可能诱导或促进肿瘤的形成,而肿瘤源性外泌体(tumour-derived exosomes, TDEs)是肿瘤细胞的首选信使,可促进转移等各种肿瘤内生物学过程,其通过直接激活信号通路如 PI3K/AKT 或 MAPK/ERK 等来促进肿瘤生长。肿瘤源性外泌体帮助肿瘤细胞调节其生长的微环境,更有利于肿瘤的发生和发展^[2]。

1 外泌体结构

外泌体是活细胞分泌的最小类型的细胞外囊泡,几乎在所有体液中均可发现,包括血液、汗液、眼泪、尿液、唾液、母乳、腹

水和脑脊液,直径为 30 ~ 150 nm^[3]。1981 年在体外培养的绵羊网织红细胞上清液中首次发现被双层膜包围的小囊泡,并于 1987 年将细胞外囊泡命名为外泌体。外泌体由特定的分子特征定义,其常用分子标记是表面四分体,包括 CD9、CD63、CD81 及热休克蛋白(HSP60 和 HSP90)^[4]。TDEs 诱导分子特征,导致恶性细胞离开原发性肿瘤,并通过趋化作用促进肿瘤细胞向前哨淋巴结的迁移并建立了促进转移的支持环境。外泌体中的脂质成分包括鞘磷脂(SM)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酸(PA)、神经酰胺和胆固醇,这些脂质成分反映了产生它们的细胞类型,一般认为,来源于同一类型细胞的外泌体含有相似的蛋白质、核酸和脂质,而在癌细胞和非癌细胞分泌的外泌体中其所含的胆固醇和磷脂不同^[5]。外泌体