

- [2] Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*, 1993, 88: 750-763.
- [3] Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46: 1489-1500.
- [4] Zimmermann R, Baki S, Dengler TJ, et al. Troponin T release after heart transplantation. *Br Heart J*, 1993, 69: 395-398.
- [5] Labarrere CA, Nelson DR, Cox CJ, et al. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA*, 2000, 284: 457-464.
- [6] 薛莉, 王彦卿. 心肌肌钙蛋白 I 与慢性心力衰竭. *中国循环杂志*, 2005, 20: 244.
- [7] 刘春萍, 陆慰萱, 王孟昭, 等. 急性肺血栓栓塞血浆肌钙蛋白 I 的改变及其对预后的评估. *中国循环杂志*, 2004, 19: 50-52.
- [8] Erbel C, Taskin R, Doesch A, et al. High-sensitive troponin T measurements early after heart transplantation predict short- and long-term survival. *Transpl Int*, 2013, 26: 267-272.
- [9] Potapov EV, Wagner FD, Loebe M, et al. Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. *Int J Cardiol*, 2003, 92: 163-167.
- [10] Riou B, Dreux S, Roche S, et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation*, 1995, 92: 409-414.
- [11] Venkateswaran RV, Ganesh JS, Thekkudan J, et al. Donor cardiac troponin-I: a biochemical surrogate of heart function. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 2009, 36: 286-292.
- [12] Lin KY, Sullivan P, Salam A, et al. Troponin I levels from donors accepted for pediatric heart transplantation do not predict recipient graft survival. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30: 920-927.
- [13] Khush KK, Menza RL, Babcock WD, et al. Donor cardiac troponin I levels do not predict recipient survival after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26: 1048-1053.
- [14] Vijay P, Sharp TG, Darraca A, et al. Donor troponin-T levels in heart transplantation: 7-year follow-up study. *J Cardiac Failure*, 2004, 10: S70.
- [15] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32: 951-964.
- [16] Mullen JC, Bentley MJ, Scherr KD, et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 2002, 22: 233-237.
- [17] Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 405-412.
- [18] Muñoz-Esparza C, Garrido IP, Blanco R, et al. Usefulness of high sensitivity troponin T assay in detecting acute allograft rejection after heart transplantation. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64: 1109-1113.
- [19] Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29: 914-956.

(收稿日期: 2014-05-17)
(编辑: 梅平)

综述

肌联蛋白基因截断突变致家族性扩张型心肌病的研究进展

李发有综述, 范洁审校

摘要 扩张型心肌病是心力衰竭和心脏移植最常见的原因之一。家族性扩张型心肌病约占扩张型心肌病的 20%~35%，遗传缺陷在家族性扩张型心肌病中起重要作用。近年来随着第二代测序技术成熟应用于扩张型心肌病的基因筛查，对扩张型心肌病的分子遗传机制有了新的认识。肌联蛋白基因 (TTN) 截断突变致扩张型心肌病的机制是目前国外研究的热点，而国内关于 TTN 截断突变的研究鲜有报道。现就家族性扩张型心肌病的遗传特点、TTN 截断突变和突变基因的致病机制作一综述。

关键词 扩张型心肌病；家族性；肌联蛋白基因；截断突变

扩张型心肌病 (DCM) 是一种原因不明的以心腔左心室和 (或) 双心室扩大、心肌收缩功能减弱为主要特征的异质性心肌病。临床表现为进行性加重的心力衰竭、心律失常、血栓栓塞甚至猝死。常根据病因是否明确将 DCM 分为特发性 (原发性) DCM 和继发性 (获得性) DCM。

特发性 DCM 原因不明，行心血管疾病筛查，家族性扩张型心肌病 (FDCM) 比例高达 48%^[1]。扩张型心肌病患者中，约有 25% 为基因突变遗传因素所致^[2]，提示遗传缺陷在 FDCM 的发病过程中具有重要作用。到目前为止，已经发现 31 个常染色体和 2 个 X 染色体突变基因与 FDCM 有关，现

就 FDCM 的诊断标准、遗传特点及肌联蛋白基因截断突变的研究进展情况进行综述如下。

1 扩张型心肌病的定义及家族性扩张型心肌病的诊断标准

扩张型心肌病的定义^[3]：左心室短缩分数 (FS) <25% 和 (或) 左心室射血分数 (LVEF) <45%，且左心室舒张末期内径 (LVEDD) >117% 按年龄和体表面积校正的预计值，排除任何病因明确的肝脏疾病。

家族性扩张型心肌病的诊断标准^[3]：患者家族中有两个或以上家族成员符合扩张型心肌病的诊断标准；或是扩张型心肌病患者一级亲属在 35 岁前有不明确原因的猝死家族史。

2 家族性扩张型心肌病的遗传学特征

遗传方式的多样性^[4]:包括常染色体显性遗传及隐性遗传、X 连锁遗传和线粒体遗传。常染色体显性遗传即患者的双亲之一往往是患者,家族成员中常有多例患者,可达半数以上,男女患病机会均等,其特点是有近 50% 的外显率;常染色体隐性遗传,即患者的双亲都不是患者,但均是致病基因的携带者;X-连锁遗传,其特点是女性携带 FDCM 相关基因,但不发病,患者均为男性。

遗传基因外显率不全^[5]:即携带致病突变的个体不表现出 FDCM 的任何表型,因此,在携带可疑致病突变而缺失 FDCM 表型的部分个体,尚不能认为突变与 FDCM 无关,对任何年龄临床心血管评估阴性的高危家族成员,不能排除 FDCM 晚发的可能性。需要周期性重复对高危家族成员筛查和评估。FDCM 还显示出年龄相关性的外显率,致病突变个体通常要到 40~60 岁或更晚才表现出疾病表型。另一个 FDCM 的特征是多变的表型,即部分患者仅表现出部分表型特征。很多 FDCM 的家属仅有超声心动图的异常或传导系统异常,而无明显的临床症状,存在无症状的致病基因的携带者。目前已知的 DCM 致病基因包括编码肌节蛋白、Z 线、细胞骨架、线粒体、RNA 结合蛋白、肌浆网及核膜^[5]。而肌节蛋白和细胞骨架蛋白是 DCM 致病基因最常见的突变靶点。

3 肌联蛋白基因截断突变致家族性扩张型心肌病的病理生理机制

许多心肌病都有遗传因素参与,它们大多数发生在编码肌节蛋白和细胞骨架蛋白的基因上。TTN 编码巨蛋白肌联蛋白,肌联蛋白是肌小节的重要组成部分,也是人体最大的蛋白和第三大含量最多的横纹肌蛋白,由大约 33000 个氨基酸组成。两分子肌联蛋白共同横跨肌节并锚定在肌节 Z 线和 M 线上^[6,7]。人类肌联蛋白的分子结构由四个不同的部分组成,它们分别是位于氨基端的 Z 线、I 带和 A 带区以及位于羧基端的 M 线,M 线的末端由最后 6 个外显子(358-363)或 Mex1 至 Mex6 编码,肌联蛋白扮演着装配肌节的重要角色^[8],感受机械刺激并转换成生物化学信号,在横纹肌中提供被动张力,调节肌节的主动收缩力^[9]。与其他已知的 DCM 致病基因相比,关于 TTN 突变效应的研究相对较晚。TTN 的分子大小是肌球蛋白的 12~16 倍,TTN 包含 283kb 碱基对、363 个外显子,编码 38138 个氨基酸^[11,10]。这足以表明它是常见的突变靶点。有两方面的原因可以解释为什么有较少的 TTN 突变被发现。首先巨大的 TTN 分子使传统的分子生物学方法难以运用于检测突变。其次,存在大量的多种 TTN 蛋白亚型,TTN 经过选择性剪切后产生多种骨骼肌和心肌亚型^[7],并且受 RNA 结合基序蛋白(RBM)基因的调控,该基因与大约 2% 的 DCM 有关^[11,12]。心脏相关的亚型包括 N2B、N2BA 和 NOVEX-3^[6]。进一步的研究表明有多种亚剪切途径能产生 N2BA 亚型,剪切途径的异质性在肌节的 PEVK 区更为复杂^[10]。更新的扩张型心肌病指南提到在 Bcl-2 相关抗凋亡基因 3 (BAG3) 上的突变,包括大段缺失突变占 DCM 的 2%,而 TTN 截断突变占 DCM 的 25%^[1]。TTN 截断突变在 DCM 患者中高达 27%,而单基因引起的 DCM 仅占 6%~8%^[6]。TTN 相关的 DCM 在先前的研究中已有报道^[12,13]。

Gramlich 等^[14]首次报道敲入 TTN 突变小鼠的特性,这跟先前报道的人体 TTN 突变相似^[15],这种常染色体上的显性遗传

产生一个终止密码子和一个截断表达蛋白,杂合子个体最终发展为扩张型心肌病致猝死,但外显率不全。用 TTN 蛋白抗体的蛋白免疫印迹技术证实敲入 TTN 突变的杂合个体有截短的肌联蛋白表达,这种截短的肌联蛋白量比预想中的要少,可能与升高的蛋白水解作用有关^[10]。Roncarati 等^[16]用全外显子测序来探究家族性 DCM 异质性的原因,该研究发现双杂合子突变核纤层蛋白 A/C 基因(Lamin A/C, LMNA):p.K219T/TTN:p.L4855F 患者心脏移植的年龄远远小于单杂合子的 LMNA:p.K219T 患者。与单杂合子突变相比,观察到双杂合子突变患者的心肌细胞核增长,肌节排列紊乱,心肌细胞核聚集现象。在 LMNA:c.656A>C+TTN:c.14563C>T 患者可以观察到显著的心肌纤维化。该研究认为 TTN:c.14563C>T 在携带 LMNA 突变的状态下作为一个修饰因子恶化 DCM 的临床表现。c.14563C>T 把脂肪族氨基酸亮氨酸替换成芳香族氨基酸苯丙氨酸,突变致病性预测工具 Taster 预测 c.14563C>T 是一个致病性替换,基于文献数据,亮氨酸替换苯丙氨酸能导致受影响蛋白的功能缺失。

最近的一个研究表明,两个碱基对插入的 TTN 杂合子小鼠是能存活的并且显示正常的心脏形态。另一方面,当杂合子小鼠长期给以血管紧张素 II 或异丙肾上腺素,小鼠的左心室显著扩大^[14]。因此,在应急情况下,小鼠肌联蛋白的功能缺陷被显现出来。核纤层蛋白 A 结合到肌联蛋白的羧基端能导致肌节的机械-化学力量的转换^[17],从而推断 LMNA 和 TTN 的复合突变以协同作用的方式恶化肌节的机械-化学力量转换。

近年来,第二代测序技术(NGS)已经发现了许多新的 TTN 突变,并逐渐认识到 TTN 是人类遗传性疾病的一个重要突变基因^[18],事实上几乎所有新报道的 TTN 突变都是杂合子,这些突变在成人发病的心肌或骨骼肌中呈现出显性表型。特别是杂合子 TTN 截断突变已经被报道是 DCM 最常见的遗传因素,然而,截断 TTN 突变也被报道在 3% 的正常健康人群,这足以说明解释 TTN 突变的病理机制是困难的^[6]。此外,几个与疾病相关的肌联蛋白结构域作用仍有待确定,这包括肌联蛋白丝氨酸-苏氨酸激酶结构域(TK),TK 结构域在控制肌肉组织的基因表达和蛋白质转换中起重要作用。敲出纯合子小鼠 TK 编码区和邻近的 TTN 外显子(Mex1 和 Mex2)可导致孕中期的胚胎死亡^[8]。McNally 等^[19]认为一些 TTN 突变破坏肌联蛋白的激酶结构域,可能损害传递细胞信号的蛋白导致异常的肌节延长,当肌节拉伸过长时,对信号的感知、传达障碍使得心肌细胞更易受到来自肌肉活动的损害,另外一些突变可能会破坏肌节在肌肉收缩时的弹性回缩。Herman 和同事观察到少数对照组携带肌联蛋白功能异常的基因突变,这一现象表明可能有其他遗传或环境因素增强了这些突变的致病能力,而那些无症状的个体可能携带有其他突变基因,这些突变基因主动抑制了 TTN 突变的效应。

Chauveau 等^[8]认为杂合子双亲的表型缺陷证明不是所有的截断 TTN 突变,尤其是在 M 线上的突变,都有临床表型,除非伴有第二种突变。在他们的研究中,基因型和表型的分析表明心脏的表型严重性与 TTN 突变的位置有关,父母有 TK 区的突变会表现出危及生命的心脏表型,而那些羧基端的突变很少会有严重的表型,甚至无任何心肌受累。截短肌联蛋白的错折叠、蛋白间相互作用的紊乱及肌节结构的不完整性和弹性回缩力异常都可能导致疾病表型的表达。

Herman 等^[6]的研究纳入了 312 例 DCM 患者, 231 例肥厚型心肌病, 249 例对照, 并用第二代测序技术分析所有研究对象 TTN 基因。该研究发现多种 TTN 突变, 包括错义突变、无义突变、框移突变、剪切突变、重复数突变。这些突变预测可能改变肌联蛋白的氨基酸序列, 并将它们归类为 TTN 截断突变。因为 TTN 无义突变、框移突变、剪切突变及重复数突变被预测实质性改变肌联蛋白结构, 这些突变在 DCM 组比肥厚型心肌病组和对照组频率更高, 且发现突变与 DCM 共显遗传, 推断这些突变可能导致 DCM。研究者发现 DCM 中 TTN 截断突变是随机分布在肌联蛋白上, 它们主要集中在肌节的 A 带区域而不存在于 Z 带和 M 带区。肥厚型心肌病组和对照组中突变的空间分布与 DCM 组不同, 在肥厚型心肌病组和对照组中发现的突变很少集中在肌联蛋白的 A 带区域 (40% vs 84%) 与 DCM 组突变相对。TTN 截断突变的 DCM 患者通常不伴有传动系统或骨骼肌系统疾病。来源于 TTN 截断突变的人体心肌组织病理特征改变类似于特发性 DCM。TTN 突变 (包括无义突变和框移突变) 预测能引起蛋白截短, 剪切供体或受体位点突变引起外显子跳跃或外显子序列缺失和大段的串联插入, 推断这些等位基因突变产生生物学特性异常的截短肌联蛋白, 最终导致 DCM 的发生。在 DCM 组中, 用第二代测序技术检出的 TTN 截断突变比用双脱氧法的检测率高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。DCM 家系研究显示 TTN 截断突变外显率在 40 岁以上的患者中超过 95%。TTN 截断突变可能通过以下几个机制改变完整的肌联蛋白结构导致 DCM。RNA 和蛋白监视途径最可能降解一些截短的肌联蛋白肽, 低水平的肌联蛋白可能限制肌节的形成和引起心功能不全、心室重构。免疫组化分析显示一些截短肌联蛋白的羧基端整合在肌节上, 引起隐性的早发的的骨骼肌和心肌病。另外, 如果邻近的 TTN 截断突变由于单倍剂量不足引起 DCM, 那么这种突变的分布更集中于肌联蛋白的易变区。相比之下, 该研究观察到 DCM 的一个不均一突变分布, 这与没有 DCM 的患者不一致。这种不规则的突变分布表明 DCM 截短的肌联蛋白被整合到肌节上, 是以一种负显性的机制引起 DCM。

Gerull 等^[20]在研究澳大利亚 DCM 大家系中报道了一种新的 TTN 杂合突变, 该突变缺失一个碱基对 (c.62890delG) 表现出与疾病共分离现象, 这种 TTN 基因上碱基对 (c.62890delG) 的缺失引起基因的移码突变, 由于提前出现终止密码子产生了截短的 A 带肌联蛋白, 而在 300 例的对照组中未发现这种突变。家族性 DCM 表现出不完全的疾病外显率和多变的表型表达, 常常使得临床诊断困难。在家系研究中观察到一个大的表型变化范围, 发病年龄从 20~80 岁不等。关于家族性 DCM 不完全的疾病外显率原因目前还不清楚, 可能与性别、遗传或表观遗传修饰或其他因素有关。

近年来, 不断改进的遗传病诊断技术提高了对 DCM 复杂的遗传学认识, 增加了我们对致病突变和原来不明意义的突变识别, 第二代测序技术显著减少了测序成本, 使得基因检测, 尤其像 TTN 这样分子量大的基因检测成为可能, 随着突变基因集合的增多, 第二代测序技术诊断 FDCM 的敏感性高达 27%~37%, 使其应用于临床筛查无症状 FDCM 拥有较好的前景^[21]。

4 展望

遗传因素在 FDCM 发生发展过程中起着重要作用, 从基因水平寻找 FDCM 病因及发病机制具有重要的意义, 突变基

因的检测为 FDCM 的诊断与防治开辟了新的途径, 这将有利于对 FDCM 的早期诊断、早期预防及特定基因的个体化治疗。近年来随着第二代测序技术应用于基因突变检测, TTN 截断突变致 FDCM 的分子遗传学机制受到越来越多的关注。然而 FDCM 的发病是环境和遗传因素相互作用的结果, 其表型和外显率的异质性启示我们可能有其他修饰基因参与 FDCM 的发病, 目前 FDCM 分子遗传学机制还不十分清楚, 从基因水平或蛋白质组学水平研究 FDCM 的分子遗传学机制仍是今后研究的一个主要方向。

参考文献

- [1] Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15: 1-8.
- [2] 陈在嘉. 心血管病与基因突变 (1) 家族性肥厚型心肌病和扩张型心肌病与基因突变. *中国循环杂志*, 1999, 3: 4-5.
- [3] Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1999, 20: 93-102.
- [4] Fatkin D. Guidelines for the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*, 2011, 20: 691-693.
- [5] Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1641-1649.
- [6] Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2012, 366: 619-628.
- [7] Guo W, Bharmal SJ, Esbona K, et al. Titin diversity—alternative splicing gone wild. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 753675.
- [8] Chauveau C, Bonnemann CG, Julien C, et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 980-991.
- [9] Voelkel T, Linke WA. Conformation—regulated mechanosensory control via titin domains in cardiac muscle. *Pflugers Arch*, 2011, 462: 143-154.
- [10] Greaser ML. Stressing the giant: a new approach to understanding dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47: 347-349.
- [11] Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 930-941.
- [12] Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*, 2012, 18: 766-773.
- [13] Yoskovitz G, Peled Y, Gramlich M, et al. A novel titin mutation in adult-onset familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2012, 109: 1644-1650.
- [14] Gramlich M, Michely B, Krohne C, et al. Stress-induced dilated cardiomyopathy in a knock-in mouse model mimicking human titin-based disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47: 352-358.
- [15] Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Gen*, 2002, 30: 201-204.
- [16] Roncarati R, Viviani Anselmi CV, Krawitz P, et al. Doubly heterozygous LMNA and TTN mutations revealed by exome sequencing in a severe form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21: 1105-1111.
- [17] Simon DN, Wilson KL. The nucleoskeleton as a genome-associated dynamic 'network of networks'. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12: 695-708.
- [18] Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology*, 2013, 81: 1205-1214.
- [19] McNally EM. Genetics: broken giant linked to heart failure. *Nature*,

2012, 483: 281–282.

- [20] Gerull B, Atherton J, Geupel A, et al. Identification of a novel frameshift mutation in the giant muscle filament titin in a large Australian family with dilated cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84: 478–483.

- [21] Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*, 2014, 16: 601–608

(收稿日期:2014–10–19)

(编辑:许菁)

综述

Notch 信号和核因子- κ B 信号通路与心肌梗死后心室重构之间关系的研究进展

晋金兰综述, 韦建瑞审校

摘要 心室重构是急性心肌梗死进展为心力衰竭的重要原因, 如何预防和(或)逆转心肌梗死后心室重构是心力衰竭防治的热点问题, 但目前心室重构发病机制仍未彻底阐明。Notch 信号和核因子- κ B 信号与心肌梗死后心室重构关系密切。本文就这两个信号通路与心室重构之间关系的研究进展做一综述。

关键词 Notch 信号; 核因子- κ B 信号; 心室重构

急性心肌梗死后发生的心室重构是导致该类患者进展为心力衰竭(心衰)的重要原因, 心衰患者的 5 年死亡率接近 50%。寻找有效预防和(或)逆转心室重构的方法对于心衰的防治具有十分重要的意义, 并且成为近年来心血管研究领域的热点问题^[1-2]。Notch 信号通路在心血管系统的发生、发育、生理和病理过程中发挥重要作用。近年研究发现, 这一信号通路在心室重构过程中发挥调控作用。核因子- κ B(NF- κ B)是一种具有转录调节作用的序列特异性脱氧核糖核酸结合蛋白, 它有多向调节功能, 广泛参与多个基因的转录调控。最近研究提示, NF- κ B 信号通路也在心室重构过程中起重要作用。本文就 Notch 信号和 NF- κ B 信号通路在心肌梗死后心室重构中的作用及相互关系的研究进展做一综述。

1 Notch 信号通路简述

1917 年 Morgan 报道了一个果蝇突变体, 因其翅膀边缘出现缺刻而得名“notch”^[3]。20 世纪 80 年代, Young^[4]和 Wharton^[5]实验室各自独立发现了 Notch 基因及其编码的蛋白质。随后的研究表明, Notch 基因从无脊椎动物到哺乳动物等多个物种广泛表达, 是一个进化上高度保守的跨膜受体蛋白家族。

Notch 信号通路由 Notch 受体、Notch 配体和核效应物三部分组成。在哺乳动物中共发现 4 类 Notch 受体, 分别是 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4, 配体有 Jagged1、Jagged2、Delta-like 1、Delta-like 3 和 Delta-like 4 五种。当配体与 Notch 胞外区结合以后, 释放可溶性的 Notch 信号胞内部分(NICD)。NICD 被转移至细胞核内, 活化 Notch 信号的初级效应分子 CSL[即脊椎动物中的 CBF1、果蝇中的 Su(H)及线虫中的 Lag-1 等转录因子的缩写], 进而激活相关基因

的表达。

2 Notch 信号通路与心肌梗死后心室重构之间关系的研究

Notch 受体在心血管系统有表达^[6]。小鼠胚胎发育第 11 天时 Notch1 已在心脏开始表达, 这种表达在胚胎 12 周时达到高峰。Notch2 和 Notch3 表达与 Notch1 相似。Notch4 在心脏中的表达在胚胎 2 周时达到最高峰。JAG1 的表达相对比较恒定。Notch1 在流出道、房室管、室壁小梁以及心外膜表达, 在心房和心室肌致密层不表达。Notch2 在小鼠交配后 12.5 天不表达, 但是在房室管、肺动脉和主动脉表达。Notch3 在肺动脉和主动脉表达, Notch4 在主动脉内皮层表达。Notch 信号对于室壁小梁心肌细胞的增殖和分化起着非常关键的作用^[7]。

我们对于 Notch 信号下游的效应基因(靶基因)所知甚少^[8], 众所周知的靶基因包括 Hes 和 Hey 家族的转录因子^[9]。在 Hes 家族中, 目前知道只有 Hes1、Hes5、Hes7 受到 Notch 信号通路的调节。在 Hey 家族中, 目前只有 Hey1、Hey2 和 HeyL 受到 Notch 信号通路的调节。原位杂交表明, Hey2 主要在心肌致密层表达。

最近研究发现, Notch 信号在心衰的发生过程中也起着重要作用。研究表明, 乳鼠心肌细胞上表达有 Notch 信号受体 Notch1 和配体 Jagged1, 随着年龄增长, Notch1 的表达逐渐减弱^[10]。在小鼠心衰模型心肌细胞上 Notch1 及 Jagged1 的表达水平增加, 而敲除了 Notch1 基因的小鼠心衰模型心脏肥大反应加剧、心肌细胞纤维化程度增加、心功能下降、心肌细胞死亡率增加, 提示 Notch1 信号对小鼠心衰模型的心脏具有保护作用。在心肌梗死组织上, Notch 信号通路下游效应物 Hes1 表达升高, 研究表明心肌梗死后注射携带有 Notch1

基金项目: 广东省建设中医药强省科研课题(20141217); 广东省医学科研基金项目(B2012034); 广州市医药卫生科技项目(20151A011015); 广州市医药卫生科技项目(20141A011019)

作者单位: 510220 广东省广州市, 暨南大学医学院第四附属医院 广州市红十字会医院

作者简介: 晋金兰 副主任医师 博士 研究方向为心室重构发病机制研究 Email:jinyinlan@163.com 通讯作者: 韦建瑞 Email:jianruiw@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2015)07-0718-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2015.07.026