

综述

心肌纤维化的信号转导机制及新型抑制剂的研究进展

郑海清^{1,2} 应苗法¹ 顾胜龙^{1,2} 赵蕊¹ 金烨成¹ 李明星^{1*}

(1)浙江大学医学院附属邵逸夫医院药剂科, 杭州 310016; (2)杭州市下沙医院药剂科, 杭州 310018)

摘要 心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是心肌重构发生的重要病理过程, 能够引起心脏衰竭甚至死亡。心肌组织中成纤维细胞异常增殖并转化为肌成纤维细胞以及心肌细胞外基质代谢紊乱导致沉积是心肌纤维化形成的主要病理基础。心肌纤维化发生的分子机制较复杂, 已发现多种信号通路参与了心肌纤维化的发生。该文主要对参与调控心肌纤维化的信号转导机制进行了综述, 并对新型信号抑制剂的进展进行了小结。

关键词 心肌纤维化; 分子信号机制; 新型抑制剂

Molecular Signaling Mechanism behind Myocardial Fibrosis and
Advances in Novel InhibitorsZheng Haiqing^{1,2}, Ying Miaofa¹, Gu Shenglong^{1,2}, Zhao Rui¹, Jin Yecheng¹, Li Mingxing^{1*}⁽¹⁾Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China;⁽²⁾Department of Pharmacy, Xiasha Hospital Hangzhou, Hangzhou 310018, China)

Abstract Myocardial fibrosis (MF) is an important pathological process of myocardial remodeling, and causes heart failure and even death. The main pathological basis of myocardial fibrosis is the abnormal proliferation of fibroblasts and substantial conversion to myofibroblasts in myocardium, and metabolic disorders of myocardial extracellular matrix that leads to deposition of it. The molecular mechanism of myocardial fibrosis is complicated, and previous studies have confirmed that several of signaling pathways were involved in the regulation of myocardial fibrosis. This article reviews the signaling transduction involved in the regulation of myocardial fibrosis, and summarizes the research progress of novel signaling inhibitors.

Keywords myocardial fibrosis; molecular signaling mechanism; novel inhibitors

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是由多种致病因素导致的心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)增殖, 促使细胞外基质过度增多和沉积的病理过程, 是多种心血管疾病发展至终末阶段的共同病理改变^[1]。在心血管系统中, 当心肌组织因缺血、炎

症及衰老等致病因素受损时, 心肌细胞凋亡, CFs增殖并转为肌成纤维细胞, 促使细胞外基质过度沉积, 导致MF的发生^[2]。近年来研究发现, 多种信号转导通路参与调控细胞因子分泌、炎症反应及心肌组织微环境改变, 介导MF的发生。因此, 深入探究MF发

收稿日期: 2018-08-04 接受日期: 2018-09-27

浙江省自然科学基金(批准号: LYY19H310010)、国家自然科学基金(批准号: 8170140653)和浙江省公益技术应用研究计划项目(批准号: 2016C33131)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-87887513, E-mail: mxlsrrsh18@zju.edu.cn

Received: August 4, 2018 Accepted: September 27, 2018

This work was supported by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Grant No.LYY19H310010), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.8170140653) and Zhejiang Provincial Public and Application Research Project Program (Grant No.2016C33131)

*Corresponding author. Tel: +86-571-87887513, E-mail: mxlsrrsh18@zju.edu.cn

网络出版时间: 2019-02-21 14:12:09 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190221.1411.010.html>

生的分子信号机制, 将为MF的防治提供新的干预靶点^[1]。

1 CFs和肌成纤维细胞在MF发生中的作用

在心脏组织中, CFs位于心肌间质, 是合成胶原蛋白(I、III、IV、V型)的重要细胞。在正常心肌内, CFs处于静息状态, 能够产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMPs), MMPs可以降解细胞外基质, TIMPs能够抑制MMPs的活性, 使细胞外基质的含量处于动态平衡^[3]。当受到其他刺激后, CFs被激活, 表现为异常增殖、凋亡减少、合成的胶原蛋白增加, 一部分活化的CFs发生细胞表型的转换, 分化为肌成纤维细胞, 促进细胞外基质的分泌, 引起细胞外基质过度沉积, 最终导致MF的发生。肌成纤维细胞主要位于心瓣膜, 具有编码I、III型胶原蛋白的基因, 其数量多少与MF的病理进程密切相关^[4]。目前研究发现, 在不同的因素如细胞因子、机械性张力的刺激下, 多种类型细胞如CFs、循环纤维细胞、上皮细胞及骨髓间充质干细胞等均可分化为肌成纤维细胞^[5]。与CFs相比, 肌成纤维细胞能够合成并分泌更多的细胞外基质, 促进MF的发生。

2 MF发生的分子信号机制

2.1 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3Ks)是一个能在肌醇环3位磷酸化磷脂酰肌醇磷脂的酶家族, 具有异二聚体结构; 活化的PI3Ks优先磷酸化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)并转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸肌醇(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3), 激活下游的蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或Akt)和磷酸肌醇依赖性激酶-1(Phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK-1)^[6]。活化的PI3Ks/Akt信号能够激活或抑制下游靶基因如结节性硬化复合物1/2(tuberous sclerosis complex 1/2, *TSC1/2*)、促凋亡蛋白*Bad*、糖合成激酶3(glycogen synthase kinase 3, *GSK3*)等的表达, 调控细胞的生长、生存、迁移及代谢等生命活动^[7]。

研究发现, 心肌成纤维细胞中PI3Ks/Akt信号通路的活化在调节心肌细胞外基质的重塑中具有重要

的作用。血小板源性生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)是一个重要的促有丝分裂因子, 能够活化PDGF- β /PI3K/Akt信号通路, 诱导CFs增殖并转化为肌成纤维细胞, 增加胶原蛋白的合成, 导致MF的发生^[8]。另有研究显示, 肿瘤坏死因子样细胞凋亡诱导剂(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)与心脏重构、功能障碍及MF的发生密切相关; TWEAK能够抑制PI3K/Akt信号通路的活化, 缓解心肌细胞的凋亡, 发挥心脏保护功能^[9]。最新研究发现, 在急性心梗大鼠模型中, miR-26a表达上调并活化PI3K/Akt信号, 增加p-Akt、MMP-9(matrix metalloproteinase-9)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达, 诱导MF的发生^[10]。由此表明, PI3K/Akt参与了心肌重塑及MF的发生, 抑制了PI3K/Akt信号通路的活化, 有助于改善心肌损伤。

2.2 转化生长因子- β 信号通路

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一类主要由上皮细胞和淋巴细胞分泌的蛋白质, 与细胞表面的TGF- β 受体结合, 主要通过TGF- β /Smads信号通路发挥生物学功能, 广泛参与胚胎形成、免疫调控及血管生成等过程。在细胞外膜, TGF- β 与受体结合产生异三聚体结构, 活化细胞质中受体相关的Smads蛋白产生转导信号, 转移至细胞核调控下游靶基因的表达^[11]。以往研究发现, TGF- β 在调节成纤维细胞的增殖、分化及细胞外基质的生成等过程中发挥重要作用, TGF- β 1/Smad信号参与了心肌纤维化的发生^[12]。TGF- β 1能够诱导CFs分化成肌成纤维细胞, 促进胶原蛋白的分泌, 加重心肌纤维化^[13]。

有研究发现, 在大鼠CFs中, TGF- β 1通过活化Smad3信号通路增加赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)的活性和表达, LOX能促进I和III型胶原蛋白翻译后修饰, 形成成熟的纤维胶原蛋白, 诱导MF及心肌功能紊乱^[14]。在心肌梗死大鼠模型中, 参附注射液能够抑制TGF- β /Smads信号通路的活化, 下调Smad2、Smad3的表达, 增加Smad7的表达, 抑制MF和心肌重构的进程^[15]。进一步的研究发现, 在自发性高血压大鼠模型中, 淫羊藿次苷II能够抑制TGF- β 1/Smad2信号通路的活化, 改善大鼠的MF^[16]。以上研究表明, TGF- β /Smad信号通路的活化在MF和心肌重构发生过程中具有重要作用, 但其下游靶

基因仍未明确, 还需进一步探究。

2.3 丝裂原活化的蛋白激酶信号通路与MF

丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)是一种细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 主要由细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)、ERK5、p38MAPK和氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)组成。MAPKs信号通路存在于多种细胞中, 介导刺激信号由细胞膜转导至细胞核, 发生三级酶促级联反应(MAPKKK→MAPKK→MAPK), 激活下游的效应分子, 参与调控细胞的增殖、分化和凋亡等过程^[17]。

ERK1/2、p38MAPK和JNK作为MAPKs信号通路的主要组成单元, 广泛参与MF的形成过程。在果糖刺激的心肌细胞中, ERK1/2、p38MAPK和JNK的表达上调, 引起MF的发生, 使用甘草苷能够抑制MAPKs信号通路, 对果糖诱导的MF发挥保护作用^[18]。另有研究发现, 活化素A是MF形成的重要的调控因子; 活化素A能够活化ERK1/2、p38MAPK通路, 上调I型胶原蛋白的表达, 促进血管紧张素II诱导心肌细胞的增殖、分化, 使用活化素A抑制剂卵孢抑素能够抑制此过程^[19]。最新研究发现, TGF-β1能够诱导心肌纤维细胞的增殖和分化, 上调I、III型胶原蛋白的表达, 并活化ERK1/2、p38MAPK的磷酸化, 而采用氧化苦参碱和TGF-β1抑制剂SB431542干预能够抑制心肌纤维细胞的增殖和分化成CFs, 抑制TGF-β1诱导MF的进程^[20]。由此可知, ERK1/2、p38MAPK可通过影响胶原蛋白的合成及CFs的分化调控MF的发生、发展。

2.4 RhoA/Rho激酶信号通路与MF

Rho蛋白属于Ras超家族小分子GTP蛋白, 包含RhoA、RhoB、RhoC 3种异构体, 在序列上具有高度的同源性, 且具有相似的生物学功能, 主要参与对细胞转录、增殖、凋亡及细胞骨架重组的调控。目前研究较为清楚的是RhoA, 其主要分成4个结构域: GTP酶结构域、GTP/GDP结合域、效应物结合域及羧基末端。其中, GTP酶结构域和GTP/GDP结合域主要作用是水解GTP, 效应物结合域的作用是向下游传递信号, 羧基末端与膜结构相互作用调控细胞骨架。Rho激酶(Rho kinase, ROCK)是RhoA下游的主要靶分子, 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 含有2种亚型即ROCK1和ROCK2。活化的RhoA激活

下游ROCK1/2蛋白, 使肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)磷酸化, 调控心肌细胞的增殖、分化、迁移, 参与心肌损伤、心肌肥大及MF等过程。

早期研究发现, RhoA/ROCK参与了心肌梗死后MF的病理过程; 长期使用雌二醇能抑制RhoA/ROCK/丝切蛋白信号通路的活化, 抑制丝切蛋白的磷酸化, 减轻大鼠心梗后MF的发展^[21]。另外, 尾加压素II活化RhoA/ROCK信号通路, 诱导心肌缺血再灌注大鼠模型发生MF; 采用选择性尾加压素II受体拮抗剂SB-710411干预能够抑制RhoA激酶的活性, 下调ROCK1和ROCK2蛋白的表达, 发挥心肌保护作用^[22]。进一步研究发现, 在大鼠心梗模型中, 尼可地尔能够抑制RhoA/ROCK信号通路的活化并增加巨噬细胞M2极化表型分子的表达, 对心肌梗死后MF的形成产生潜在的治疗作用^[23]。

2.5 Janus激酶/信号转导与转录激活子信号通路与MF

Janus激酶(Janus kinases, JAKs)是一类非受体型酪氨酸激酶, 包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2; 哺乳动物的信号转导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族包含7个成员, 即STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B及STAT6。JAKs能够与细胞因子受体链选择性偶联, 将蛋白的酪氨酸残基磷酸化, 与含有Src同源结构域2(Src homology domain 2, SH2)的STATs结合并使其磷酸化, STATs在受体表面与酪氨酸残基结合形成二聚体, 转移至细胞核, 调控靶基因的转录^[24]。在心脏组织中, JAKs/STAT信号通路能够调控多种炎症因子、血管生成因子、细胞外基质蛋白等的表达, 参与了心肌肥厚、心脏重构及MF的发生^[24]。

研究发现, 辛伐他汀能够抑制JAK的上调及STAT的磷酸化, 阻断JAK1/STAT3信号通路的活化, 逆转异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚^[25]。另外, 在异丙肾上腺素诱导的MF大鼠模型中, 水苏碱通过抑制JAK2/STAT3信号通路的活化, 降低促炎因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、TGF-α、γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)的表达, 改善MF的进展^[26]。最新研究发现, 硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)改善糖尿病性MF与下调JAK/STAT信号通路有关; H₂S能够抑制JAK12、STAT1356的表达, 调控氧化压力、炎症反应及细胞凋亡, 对糖尿病性MF具有潜在的治疗作

用^[27]。以上研究提示, JAK/STAT信号通路在MF形成过程中具有重要作用, 阻断JAK/STAT的活化可有效改善MF的进程。

2.6 T细胞核因子信号通路与MF

活化的T细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)信号通路由 Ca^{2+} 、钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)和NFAT组成。细胞内高浓度的 Ca^{2+} 能与CaN A/B异二聚体结合, 使钙调蛋白发生构象改变并将钙调磷酸酶A活化位点暴露, 引起NFAT去磷酸化并转移至细胞核, 诱导靶基因的表达, 调控细胞的收缩、增殖及分化^[28]。

早期研究发现, 活化的CaN/NFAT信号能够增加CFs中III型胶原蛋白、心肌素相关转录因子A的表达, 诱导CFs的分化^[29]。细胞内储运的 Ca^{2+} 流出参与了多种疾病的病理和生理过程。在大鼠心肌纤维细胞中, 血管紧张素II(angiotensin II, AngII)促进储藏的 Ca^{2+} 流入胞内, 导致MF的发生; 采用SKF-96365抑制 Ca^{2+} 流入, 能够抑制AngII诱导的NFATc4的转移, 改善AngII诱导的MF^[30]。另有研究发现, 电场刺激能够增加CFs内 Ca^{2+} 浓度及CaN的活性, 促进NFATc3向核内转移, 诱导细胞的增殖; 使用CaN抑制剂或RNA干扰能够抑制电场刺激诱导的细胞增殖^[31]。

2.7 Wnt信号通路

Wnt是一类糖蛋白, 含有19个已知配体和3个蛋白受体(Frz、LRP5/6、Ror/Ryk)。 β -连环蛋白(β -catenin)属于细胞骨架蛋白家族, 在无刺激情况下其蛋白酶体退化。目前已发现的Wnt信号通路主要包括经典的Wnt/ β -catenin通路、平面细胞极性(planar cell polarity, PCP)即Wnt/PCP通路、Wnt/ Ca^{2+} 通路, 参与调控细胞的增殖、分化、迁移及干细胞自我更新等过程^[32]。在细胞膜上, Wnt蛋白能与受体Frz、LRP5/6结合并抑制 β -catenin的退化, 使 β -catenin堆积在细胞质并转移至细胞核, 与T细胞因子(T cell factor, TCF)/淋巴增强因子(lymphoid enhancing factor, LEF)相互作用, 调控下游靶基因(如*p21*、*Cyclin D1*)的表达, 活化细胞的转录^[33]。

已有研究发现, 心梗后Wnt1/ β -catenin通路活化, 引起 β -catenin和Wnt1表达增加, GSK-3 β 过磷酸化; 采用乙醛脱氢酶2处理心梗的大鼠模型, I、III型胶原蛋白及 α -SMA的表达减少, 抑制Wnt1/ β -catenin信号通路对心肌梗死后MF发挥保护功能^[34]。另有

研究发现, Wnt/ β -catenin信号通路作为TGF- β 下游的靶分子, 对调控CFs的分化及MF的发生过程具有重要作用^[35]。TGF- β 能够促进Wnt分泌, 产生Wnt/ β -catenin信号; TGF- β 活化激酶1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)能够抑制TGF- β 诱导Wnt分泌, 阻断Wnt/ β -catenin信号, 抑制CFs的分化和MF的进程^[35]。

2.8 复杂的信号分子网络调控机制

以往研究发现, 心肌细胞内多条信号通路能够相互作用, 参与调控MF的发生。Li等^[36]研究发现, TGF- β 1/Smads位于PI3K/Akt、MAPKs通路的上游, 镰孢菌酸能够抑制异丙肾上腺素诱导TGF- β 1/Smads的活化, 进而阻断下游PI3K/Akt、MAPKs信号, 降低胶原蛋白的蓄积, 减缓MF的进程。肝配蛋白B2是受体酪氨酸激酶亚家族Eph的配体, 能够活化STAT3和TGF- β 1/Smad3信号通路并与其相互作用, 促进CFs向肌成纤维细胞分化, 诱导MF的发生^[37]。最近有研究证实, 低氧能够阻断TGF- β 1/Smad2/3/RhoA信号通路, 抑制TGF- β 1诱导CFs分化成肌成纤维细胞^[38]。然而, 另有研究发现, TGF- β 1具有抗心肌成纤维细胞凋亡的作用; TGF- β 1能够活化Smad3和ERK1/2-Akt信号通路, 抑制缺血再灌注诱导的心肌成纤维细胞的凋亡^[39]。

另外, 胡椒碱能够抑制Akt的活化, 阻断下游GSK3 β 信号, 抑制CFs分化成肌成纤维细胞^[40]。Lal等^[41]研究发现, GSK3 β 能够与Smad3相互作用抑制TGF- β 1/Smad3通路的活化, 抑制CFs向肌成纤维细胞转化; 敲除GSK3 β 导致Smad3的转录活性受到抑制, 诱导CFs向肌成纤维细胞表型转化。随后, Blyszczuk等^[42]研究发现, β -catenin和TGF- β 1信号通路的交互作用在CFs分化成肌成纤维细胞的过程中具有重要的作用; TAK1能够调控Wnt蛋白的分泌, 活化Wnt/ β -catenin信号, 抑制T细胞因子(TCF)/ β -catenin的转录能够抑制TGF- β 诱导肌成纤维细胞的生成。

瞬时受体通道蛋白(transient receptor potential channel, TRPC)是介导细胞 Ca^{2+} 内流的跨膜钙通道蛋白, 能够调控心肌成纤维细胞的分化。TRPC3能够活化NFAT和ERK1/2通路, 调控CFs的分化, 诱导房颤的发生。TGF- β 和AngII能够活化p38MAPK-血清效应因子(serum response factor, SRF)通路, 上调TRPC6的表达, TRPC6活化 Ca^{2+} -CaN通路, 诱导CFs分化成肌成纤维细胞^[43]。由此可知, 心肌细胞内存在着复杂的信号网络共同调控着MF的发生及进展。

3 干预MF发生的信号转导抑制剂

目前,临床常用防治MF的药物包括:血管紧张素酶抑制剂(依那普利、培哚普利、赖诺普利)、他汀类药物(辛伐他汀、阿托伐他汀)、血管紧张素II受体拮抗剂(氯沙坦、缬沙坦)、醛固酮受体拮抗剂(螺内酯、依普利酮)等。随着对MF发生的病理机制及分子机制的深入研究,一些新型的分子信号抑制剂逐渐被开发出来,但大多数抑制剂的研究仍处于体外阶段,体内的临床研究仍需进一步探索。

LY294002是PI3K/Akt信号通路特异性抑制剂,能够抑制血红素诱导PI3K/Akt通路的活化,下调I型胶原蛋白和Caspase-3的表达,改善心脏损伤及纤维化^[44]。但LY294002溶解性差,易引起毒性反应,目前仅止步于体外研究阶段。另有研究发现,PI3K抑制剂渥曼青霉素能够抑制p-Akt的表达,减轻心梗后心脏功能的紊乱^[45]。RhoA/Rho通路抑制剂法舒地尔能够减轻糖尿病性心脏功能紊乱,改善心肌纤维化。进一步研究发现,法舒地尔通过抑制RhoA/Rho通路的活化,调控细胞内Ca²⁺的清除,减缓MF的进程^[46]。Y27632是Rho蛋白激酶抑制剂,能够显著降低内脂素和I型胶原蛋白的表达,抑制高糖诱导CFs的增殖,对糖尿病性心脏病具有潜在的治疗作用^[47]。

齐墩果酸是过氧化物酶增殖活化受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α)激动剂,能够抑制TAK1的磷酸化,阻断TGF- β 及下游p38MAPK、NF- κ B信号通路,抑制胶原蛋白的合成,改善心肌肥厚相关的MF^[48]。降糖药二甲双胍通过抑制TGF- β 1/Smad2信号通路的活化,抑制CFs中胶原的合成,减轻MF^[49]。依那普利通过降低AngII、TGF- β 1和ROS的产生,抑制ROS/p38MAPK/TGF- β 1信号转导通路,减少CFs的分化和胶原蛋白的生成积聚,抑制MF的发展^[50]。SM16是一种口服激活素激酶5(activin like kinase 5, ALK5)抑制剂,ALK5能被TGF- β 活化,磷酸化下游的Smad2/3,调控MF的发生发展;采用TGF- β 抗体及SM16作用于MF模型小鼠,能够减少细胞外基质的合成,减轻MF;但是,SM16具有明显的心肌毒性,能够增加动物的死亡率^[51]。前期研究发现,在研药物Serelaxin能够抑制TGF- β 1的表达及Smad2的磷酸化,减轻异丙肾上腺素诱导小鼠心肌纤维化^[52]。但是在一项III期临床试验中,Serelaxin不能降低急性心衰住院患者5天内心衰恶

化和6个月死亡率,因此宣告失败。

MAPK信号通路参与调控MF的发生、发展,其抑制剂PD98059可抑制醛固酮诱导CFs的增殖。另外,黄芪甲苷通过抑制MAPK信号,减少I型胶原蛋白的合成,改善异丙肾上腺素诱导的MF^[53]。p38MAPK抑制剂FR167653抑制p38MAPK的磷酸化,下调三磷酸吡啶核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的氧化亚基(p22、p47、gp91)及炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1)的表达,抑制大鼠心肌纤维化,对高血压性心血管重构具有潜在的治疗作用^[54]。

UM-206是一种Wnt3a/Wnt5a小分子肽抑制剂,能够抑制Wnt3a/Wnt5a与卷曲蛋白结合,降低心肌梗死扩张及肌成纤维细胞的数量,抑制心衰的发展^[55]。最近的研究发现,醛脱氢酶-2对缺血性心脏病具有保护作用;醛脱氢酶-2能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路,减少I、III型胶原的合成,改善心肌梗死相关的MF^[56]。另外,CaN特异性抑制剂环孢素A可抑制醛固酮诱导大鼠心肌纤维化模型中CFs的增殖,降低胶原合成及CaN的表达,减轻大鼠MF的进程^[31]。

4 小结与展望

综上所述,细胞内多条信号通路参与调控MF的发生、发展,阻断信号通路的活化,调控下游靶基因的表达,减少CFs的分化及胶原蛋白的沉积,延缓MF的进程。但是,细胞内的信号转导通路是一个复杂的信号网络,相互连接、制约,导致MF的治疗药物难以对其进行调控。目前,国内外对参与MF发生的信号转导抑制剂的研究仍处于临床前研究阶段,以动物实验居多,还不能供临床应用。因此,深入探究MF发生的信号转导机制及各条转导通路之间的关系,寻找下游关键的靶分子,有助于揭示MF形成的分子机制,为临床MF靶向治疗药物的开发提供理论依据。

参考文献 (References)

- 1 Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, *et al.* Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(2): 177-91.
- 2 Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W, *et al.* Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. *Front Physiol* 2017; 8: 238.
- 3 Wenjin D, Bifeng A, Weiwei O, Shengfa S, Bing L. Effects of

- TGF- β 1 on myocardial fibrosis due to different reasons. *Sci Technol Rev* 2016; 34(2): 221-5.
- 4 Yang X, Chen B, Liu T, Chen X. Reversal of myofibroblast differentiation: a review. *Eur J Pharmacol* 2014; 734: 83-90.
- 5 Yu TS, Ling Y, Guan DW. Progress in myofibroblast and its application in forensic medicine. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2013; 29(2): 140-3.
- 6 Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Front Mol Neurosci* 2011; 4: 51.
- 7 Guidetti GF, Canobbio I, Torti M. PI3K/Akt in platelet integrin signaling and implications in thrombosis. *Adv Biol Regul* 2015; 59: 36-52.
- 8 Fan H, Ma L, Fan B, Wu J, Yang Z, Wang L. Role of PDGFR- β /PI3K/AKT signaling pathway in PDGF-BB induced myocardial fibrosis in rats. *Am J Transl Res* 2014; 6(6): 714-23.
- 9 Yang B, Yan P, Gong H, Zuo L, Shi Y, Guo J, *et al.* TWEAK protects cardiomyocyte against apoptosis in a PI3K/AKT pathway dependent manner. *Am J Transl Res* 2016; 8(9): 3848-60.
- 10 Zhang S, Cui R. The targeted regulation of miR-26a on PTEN-PI3K/AKT signaling pathway in myocardial fibrosis after myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(2): 523-31.
- 11 Meng X, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015; 6: 82.
- 12 Meng X, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(6): 325-38.
- 13 宋秉春, 张金国. 心肌纤维化发病机制及治疗进展. 济宁医学院学报(Song Binchun, Zhang Jinguo. *J Jining Med Univ*) 2015; 38(1): 65-7.
- 14 Voloshenyuk TG, Landesman ES, Khoutorova E, Hart AD, Gardner JD. Induction of cardiac fibroblast lysyl oxidase by TGF- β 1 requires PI3K/Akt, Smad3, and MAPK signaling. *Cytokine* 2011; 55(1): 90-7.
- 15 Ni J, Shi Y, Li L, Chen J, Li L, Li M, *et al.* Cardioprotection against heart failure by Shenfu injection via TGF- β /Smads signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 7083016.
- 16 Fu S, Li Y, Wu Y, Yue Y, Qian Z, Yang D. Icariside II attenuates myocardial fibrosis by inhibiting nuclear factor- κ B and the TGF- β 1/Smad2 signalling pathway in spontaneously hypertensive rats. *Biomed Pharmacother* 2018; 100: 64-71.
- 17 Li M, Wang Y, Jiang D, Wang Y, Yu S. Advances in research on signal transduction mechanisms and their inhibitors for the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells. *Chin Pharmacol Bulletin* 2015; 31(5): 605-10.
- 18 Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Xu J, Sun L, Li S. The protective role of liquiritin in high fructose-induced myocardial fibrosis via inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1337-49.
- 19 Hu J, Wang X, Wei S, Tang Y, Zhou Q, Huang C. Activin A stimulates the proliferation and differentiation of cardiac fibroblasts via the ERK1/2 and p38-MAPK pathways. *Euro J Pharmacol* 2016; 789: 319-27.
- 20 Yini X, Hai X, Hong L, Yan C, Yanyan Z, Ling T, *et al.* Inhibitory effects of oxymatrine on TGF- β 1-induced proliferation and abnormal differentiation in rat cardiac fibroblasts via the p38MAPK and ERK1/2 signaling pathways. *Mol Med Rep* 2017; 16(4): 5354-62.
- 21 Lee T, Lin S, Chang N. Membrane ER α attenuates myocardial fibrosis via RhoA/ROCK-mediated actin remodeling in ovariectomized female infarcted rats. *J Mol Med* 2014; 92(1): 43-51.
- 22 Luo S, Chen S, Qin Y, Chen Z. Urotensin-II receptor antagonist SB-710411 protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via RhoA/ROCK pathway. *PLoS One* 2016; 11(1): e146094.
- 23 Lee T, Lin S, Chang N. Nicorandil regulates the macrophage skewing and ameliorates myofibroblasts by inhibition of RhoA/Rho-kinase signalling in infarcted rats. *J Cell Mol Med* 2017; 22(2): 1056-69.
- 24 Aittomäki S, Pesu M. Therapeutic targeting of the JAK/STAT pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114(1): 18-23.
- 25 Al-Rasheed NM, Al-Oteibi MM, Al-Manee RZ, Al-Shareef SA, Al-Rasheed NM, Hasan IH, *et al.* Simvastatin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through modulation of the JAK/STAT pathway. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3217-29.
- 26 Zhao L, Wu D, Sang M, Xu Y, Liu Z, Wu Q. Stachydrine ameliorates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by suppressing inflammation and oxidative stress through inhibiting NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways in rats. *Int Immunopharmacol* 2017; 48: 102-9.
- 27 Liu M, Li Y, Liang B, Li Z, Jiang Z, Chu C, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats through the JAK/STAT signaling pathway. *Int J Mol Med* 2018; 41(4): 1867-76.
- 28 Lighthouse JK, Small EM. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 91: 52-60.
- 29 Herum KM, Lunde IG, Skrbic B, Florholmen G, Behmen D, Sjaastad I, *et al.* Syndecan-4 signaling via NFAT regulates extracellular matrix production and cardiac myofibroblast differentiation in response to mechanical stress. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 54: 73-81.
- 30 Zhang B, Jiang J, Yue Z, Liu S, Ma Y, Yu N, *et al.* Store-operated Ca²⁺ entry (SOCE) contributes to angiotensin II-induced cardiac fibrosis in cardiac fibroblasts. *J Pharmacol Sci* 2016; 132(3): 171-80.
- 31 Chen Q, Zhang W, Chen X, Bao Y, Wang J, Zhu W. Electrical field stimulation induces cardiac fibroblast proliferation through the calcineurin-NFAT pathway. *Canad J Physiol Pharmacol* 2012; 90(12): 1611-22.
- 32 Gough NR. Focus Issue: Wnt and β -catenin signaling in development and disease. *Sci Signal* 2012; 5(206): g2.
- 33 Li MX, Jiang DQ, Wang Y, Chen QZ, Ma YJ, Yu SS, *et al.* Signal mechanisms of vascular remodeling in the development of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016; 67(2): 182-90.
- 34 Zhao X, Hua Y, Chen H, Yang H, Zhang T, Huang G, *et al.* Aldehyde dehydrogenase-2 protects against myocardial infarction-related cardiac fibrosis through modulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1371-81.
- 35 Blyszczuk P, Müller-Edenborn B, Valenta T, Osto E, Stellato M, Behnke S, *et al.* Transforming growth factor- β -dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis. *Euro Heart J* 2017; 38(18): 1413-25.
- 36 Li X, Zhang Z, Wang H. Fusaric acid (FA) protects heart failure induced by isoproterenol (ISP) in mice through fibrosis prevention via TGF- β 1/SMADs and PI3K/AKT signaling pathways.

- Biomed Pharmacother 2017; 93: 130-45.
- 37 Su SA, Yang D, Wu Y, Xie Y, Zhu W, Cai Z, *et al.* EphrinB2 regulates cardiac fibrosis through modulating the interaction of Stat3 and TGF-beta/Smad3 signaling. *Circ Res* 2017; 121(6): 617-27.
 - 38 Yan Z, Shen D, Liao J, Zhang Y, Chen Y, Shi G, *et al.* Hypoxia suppresses TGF-B1-induced cardiac myocyte myofibroblast transformation by inhibiting Smad2/3 and Rhoa signaling pathways. *Cell Physiol Biochem* 2018; 45(1): 250-7.
 - 39 Vivar R, Humeres C, Ayala P, Olmedo I, Catalán M, García L, *et al.* TGF-β1 prevents simulated ischemia/reperfusion-induced cardiac fibroblast apoptosis by activation of both canonical and non-canonical signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(6): 754-62.
 - 40 Ma ZG, Yuan YP, Zhang X, Xu SC, Wang SS, Tang QZ. Piperine attenuates pathological cardiac fibrosis via PPAR-γ/AKT pathways. *EBioMedicine* 2017; 18: 179-87.
 - 41 Lal H, Ahmad F, Zhou J, Yu JE, Vagnozzi RJ, Guo Y, *et al.* Cardiac fibroblast glycogen synthase kinase-3 regulates ventricular remodeling and dysfunction in ischemic heart. *Circulation* 2014; 130(5): 419-30.
 - 42 Blyszczuk P, Muller-Edenborn B, Valenta T, Osto E, Stellato M, Behnke S, *et al.* Transforming growth factor-beta-dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis. *Eur Heart J* 2017; 38(18): 1413-25.
 - 43 Davis J, Burr AR, Davis GF, Birnbaumer L, Molkentin JD. A TRPC6-dependent pathway for myofibroblast transdifferentiation and wound healing *in vivo*. *Develop Cell* 2012; 23(4): 705-15.
 - 44 Worou ME, Belmokhtar K, Bonnet P, Vourc HP, Machet MC, Khamis G, *et al.* Hemin decreases cardiac oxidative stress and fibrosis in a rat model of systemic hypertension via PI3K/Akt signalling. *Cardiovasc Res* 2011; 91(2): 320-9.
 - 45 Cheng Y, Jiang S, Hu R, Lv L. Potential mechanism for endothelial progenitor cell therapy in acute myocardial infarction: Activation of VEGF-PI3K/Akt-eNOS pathway. *Ann Clin Lab Sci* 2013; 43(4): 395-401.
 - 46 Lai D, Gao J, Bi X, He H, Shi X, Weng S, *et al.* The Rho kinase inhibitor, fasudil, ameliorates diabetes-induced cardiac dysfunction by improving calcium clearance and actin remodeling. *J Mol Med* 2017; 95(2): 155-65.
 - 47 Yang R, Chang L, Liu S, Jin X, Li Y. High glucose induces Rho/ROCK-dependent visfatin and type I procollagen expression in rat primary cardiac fibroblasts. *Mol Med Rep* 2014; 10(4): 1992-8.
 - 48 Bansal T, Chatterjee E, Singh J, Ray A, Kundu B, Thankamani V, *et al.* Arjunolic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, regresses cardiac fibrosis by inhibiting non-canonical TGF-beta signaling. *J Biol Chem* 2017; 292(40): 16440-62.
 - 49 Xiao H, Ma X, Feng W, Fu Y, Lu Z, Xu M, *et al.* Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res* 2010; 87(3): 504-13.
 - 50 Yu M, Zheng Y, Sun H, Yu D. Inhibitory effects of enalaprilat on rat cardiac fibroblast proliferation via ROS/P38MAPK/TGF-β1 signaling pathway. *Molecules* 2012; 17(3): 2738-51.
 - 51 Engebretsen KV, Skårdal K, Bjørnstad S, Marstein HS, Skrbic B, Sjaastad I, *et al.* Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 76: 148-57.
 - 52 Samuel CS, Bodaragama H, Chew JY, Widdop RE, Royce SG, Hewitson TD. Serelaxin is a more efficacious antifibrotic than enalapril in an experimental model of heart disease. *Hypertension* 2014; 64(2): 315-22.
 - 53 Dai H, Jia G, Lu M, Liang C, Wang Y, Wang H. Astragaloside IV inhibits isoprenaline-induced cardiac fibrosis by targeting the reactive oxygen species/mitogen-activated protein kinase signaling axis. *Mol Med Rep* 2017; 15(4): 1765-70.
 - 54 Takeshima H, Kobayashi N, Koguchi W, Ishikawa M, Sugiyama F, Ishimitsu T. Cardioprotective effect of a combination of Rho-kinase inhibitor and p38 MAPK inhibitor on cardiovascular remodeling and oxidative stress in Dahl rats. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(4): 326-36.
 - 55 Laeremans H, Hackeng TM, van Zandvoort MA, Thijssen VL, Janssen BJ, Ottenheijm HC, *et al.* Blocking of frizzled signaling with a homologous peptide fragment of wnt3a/wnt5a reduces infarct expansion and prevents the development of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(15): 1626-35.
 - 56 Zhao X, Hua Y, Chen H, Yang H, Zhang T, Huang G, *et al.* Aldehyde dehydrogenase-2 protects against myocardial infarction-related cardiac fibrosis through modulation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1371-81.