

Notch 和 NF- κ B 信号通路与心肌重塑相关性研究进展

刘 瑜, 杨 慧, 李汇华

(首都医科大学基础医学院病理教研室, 北京市 100069)

[关键词] Notch; 核因子 κ B; 心肌重塑; 信号通路

心肌重塑是心血管疾病的共同病理过程, 可见于高血压、动脉粥样硬化、心肌缺血、心肌病、心力衰竭等, 是心血管疾病发生、发展和维持的病理基础。研究发现有多重因素参与心肌重塑的发生发展, 同时这些因素相互促进, 共同维持心肌重塑的发展。

Notch 信号通路由一组在进化上高度保守的细胞膜配体、受体及下游分子组成。细胞间受体配体作用可激活 Notch 信号转导过程, 从而直接调节基因转录, 使细胞基因表达受相邻细胞调控。Notch 信号在细胞分化、胚胎发育、组织自我更新过程等生理过程和许多病理过程(包括肿瘤)中都发挥重要的调控作用。

Notch 信号通路不仅在心脏及血管的发育和分化中起着重要作用, 其与心血管疾病的发生发展也密切相关。研究表明, 心肌梗死组织或培养的心肌细胞给予肝细胞生长因子(HGF)可使 Hes1 和 Akt 表达升高, 心肌梗死后给予腺病毒转染 Notch-1 受体胞内段基因(NICD)后可改善其血流动力学, 表明心肌损伤之后, 心肌细胞 Notch 信号通路激活可激活 c-Met 和 Akt, Notch 和 Akt 信号途径形成了正反馈挽救机制, 提示这种 Notch 基因的重新表达是继发于心肌损伤后的一种适应性反应, 并且与存活心肌修复再生密切相关。在心肌肥厚的心脏, Notch 信号明显上调, 在 Ang II 过表达的转基因小鼠中抑制 Notch1 信号通路可以加重心肌肥大和心肌纤维化, 心脏功能明显减低, 死亡率升高, 一侧肾动脉结扎的 Notch1 基因敲除小鼠也表现出明显的

心肌肥大和心肌纤维化。

核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 是一种具有多向性转录调节作用的序列特异性 DNA 结合蛋白,细胞内外的许多刺激信号都能激活 NF- κ B,从而启动多种活性物质包括相应细胞因子、黏附分子、炎症因子、免疫相关受体等物质的基因表达,引起细胞和组织损伤,参与许多病理过程的发生与发展。各种原因导致心肌损伤时,心脏中各种炎性细胞如中性粒细胞、巨噬细胞等激活,释放大量的活性氧簇,激活 NF- κ B,在转录水平激活各种炎细胞因子,参与心肌重塑的发展过程。

近期研究发现,Notch 和 NF- κ B 信号通路在机体正常生命活动及癌变过程中相互关联,存在多个水平上的串话关系。例如在子宫颈癌细胞株中,Notch-1 可与 IKK 信号复合体相互作用而刺激 NF- κ B;在肝脏星形细胞中,NICD 作为 I κ B α 表达的去抑制物起降低 NF- κ B 活性的作用;在经过 LPS/IFN 刺激的小鼠腹膜巨噬细胞中,Notch1 信号通路可以激活 NF- κ B,促进炎症反应;在造血干细胞中,Notch-1 活性受到抑制可明显下调 NF- κ B 的转录活性,提示 Notch 受体途径是调节 NF- κ B 的重要信号通路。

Notch 与 NF- κ B 信号通路的串话关系较为复杂,其与心肌重塑发生发展相关性仍需进一步研究证实,考虑到两者在调节细胞增殖、分化等生命活动中的作用,对两者相互作用的研究将为心肌重塑的临床治疗提供依据,特别是以这两大信号通路靶点的结合作为心肌重塑之治疗手段可能成为今后努力的方向。

[基金项目] 国家杰出青年基金项目(81025001)资助

[作者简介] 刘瑜,讲师,主要研究方向为心肌重塑的病理机制,E-mail 为 lymermaid@sohu.com。通讯作者李汇华,教授,博士研究生导师,主要研究方向为心血管疾病的病理生理机制研究,E-mail 为 hhli1935@yahoo.cn。

(此文编辑 李小玲)