

本文引用: 王慧莹, 刘雨舒, 赵勇, 等. 转录因子 SOX9 在心血管系统中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(6): 531-538. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.06.010.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-06-0531-08

· 文献综述 ·

## 转录因子 SOX9 在心血管系统中的作用研究进展

王慧莹<sup>1</sup>, 刘雨舒<sup>2</sup>, 赵勇<sup>3</sup>, 傅羽<sup>2</sup>

哈尔滨医科大学附属第一医院 1. 心血管内科, 2. 全科医学, 3. 普外科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

**[摘要]** 心血管疾病是影响全球人类健康的重要问题, 其发病率呈逐年上升趋势。近年来, 越来越多的研究表明, Y 染色体性别决定区 (SRY) 相关高迁移率组盒蛋白 9 (SOX9) 作为具有高度保守性的转录因子, 在基因转录水平上广泛地参与调控心脏发育和心血管系统疾病进展过程。SOX9 可单独或联合其他蛋白质, 与下游靶基因启动子区域的对应顺式作用元件结合, 参与调控心脏发育下游或心血管疾病相关基因的表达。因此, SOX9 有可能成为心血管系统新型治疗靶点。本文以 SOX9 为切入点, 系统叙述其结构与功能, 并概述 SOX9 在心脏重构和血管重塑中的最新研究进展, 以期为未来预防和治疗心血管系统疾病提供新的思路和方法。

**[关键词]** 心血管系统疾病; Y 染色体性别决定区相关高迁移率组盒蛋白 9; 心脏发育; 心脏重构; 血管重塑

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress on the role of transcription factor SOX9 in cardiovascular system

WANG Huiying<sup>1</sup>, LIU Yushu<sup>2</sup>, ZHAO Yong<sup>3</sup>, FU Yu<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, 2. Department of General Practice, 3. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

**[ABSTRACT]** Cardiovascular disease is an important problem affecting global human health, and its incidence is increasing year by year. In recent years, more and more studies have shown that sex-determined region of Y (SRY)-related high mobility group-box 9 (SOX9) gene, as a highly conserved transcription factor, is widely involved in regulating cardiac development and cardiovascular disease progression at the level of gene transcription. SOX9, alone or in combination with other proteins, can bind to corresponding cis-acting elements in the downstream target gene promoter region and participate in regulating the expression of downstream heart development or cardiovascular disease-related genes. Therefore, SOX9 has the potential to be a new therapeutic target for the cardiovascular system. In this paper, the structure and function of SOX9 were systematically described, and the latest research progress of SOX9 in cardiac remodeling and vascular remodeling was summarized, in order to provide new ideas and methods for the prevention and treatment of cardiovascular system diseases in the future.

**[KEY WORDS]** cardiovascular diseases; SRY-related high mobility group-box9; cardiac development; cardiac remodeling; vascular remodeling

研究表明, Y 染色体性别决定区 (sex-determined region of Y, SRY) 相关高迁移率组盒蛋白 9 (SRY-related high mobility group-box 9, SOX9) 作为一种重要的转录因子在性别决定、软骨细胞分化、心脏瓣膜发育以及多种肿瘤的发生发展中起到了不可替代

的作用<sup>[1-4]</sup>。目前, SOX9 的研究大多集中于软骨发育和肿瘤侵袭等方面, 虽然其在心血管系统领域中研究相对较少, 但因 SOX9 与心脏发育密切相关, 同时能够促进心脏重构和血管重塑等病理过程, 因此近年来受到越来越多心血管系统研究者的关注(图 1)。

[收稿日期] 2024-05-30

[修回日期] 2024-07-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81200143 和 82170513); 哈尔滨医科大学附属第一医院院基金项目(2021M33)

[作者简介] 王慧莹, 硕士研究生, 研究方向为高血压血管重塑, E-mail: 18254187997@163.com。通信作者傅羽, 博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为高血压血管重塑, E-mail: fuyu198010@163.com。

目前为止,在脊柱动物中共发现 20 种以上 SOX 蛋白,其中 SOX9 属于 SRY 相关的含有高迁移率组 (high mobility group, HMG) 盒转录因子家族之一<sup>[5]</sup>。在人类,SOX9 基因位于染色体 17q24.3-25.1 区段内。Wright 等<sup>[6]</sup>在小鼠胚胎发育过程中发现了包括 SOX9 基因在内的 7 个 SOX 家族新基因。随后, Wagner 等<sup>[2]</sup>首次在短指发育不良伴性反转患者中发现了 SOX9 基因的突变与失活。在 SOX 家族中, SOX8、SOX9 和 SOX10 在 HMG 结构域中具有 80% 以上的序列同源性,同一性程度高于其他 SOX 家族蛋白,因此 SOX8、SOX9 和 SOX10 共同组成 SOX 家族的 SOXE 组<sup>[1]</sup>。本文通过总结近几年有关 SOX9 与心血管系统疾病的最新研究进展(表 1),阐述 SOX9 在心脏发育、心脏重构和血管重塑中的作用,阐明 SOX9 在心血管系统中作用的可能机制,以期为治疗心血管系统疾病提供新的思路。

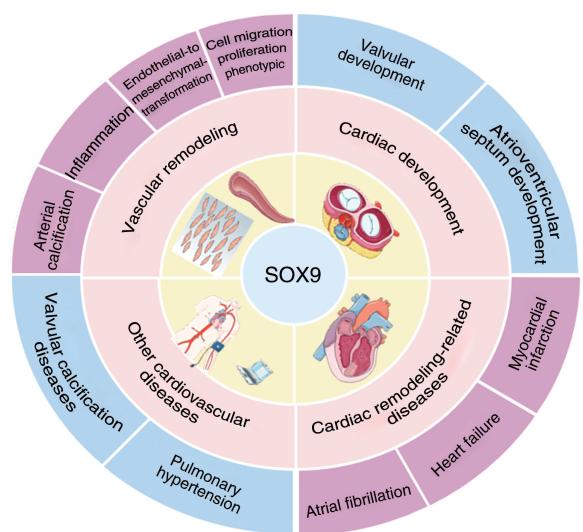


图 1. 近年来转录因子 SOX9 与心血管系统的热点研究领域

Figure 1. Hot research areas of transcription factor SOX9 and cardiovascular system in recent years

表 1. 转录因子 SOX9 对心血管系统疾病进展的影响

Table 1. The effect of transcription factor SOX9 on the progress of cardiovascular system diseases

疾病	SOX9 表达量	细胞	机制	效应	参考文献
心肌梗死	↑	成纤维细胞、修复性成纤维细胞	SOX9 下调可抑制 PKB/GSK-3β/β-catenin 信号通路; SOX9 通过促进 miR-223-3p 表达和抑制 MEF2C 转录加剧缺氧诱导的心肌细胞凋亡	减弱成纤维细胞的增殖、迁移和收缩能力,并且抑制细胞外基质的沉积; 恶化心肌梗死患者心功能和加重心脏重构病理过程	[7-10]
心力衰竭	↑	成纤维细胞、内皮细胞	SOX9 是 miR-129-5p 的直接靶标,可抑制下游 β-catenin 表达; 内皮细胞可以激活邻近的成纤维细胞,然后迁移并沉积基质以响应 SOX9	同时抑制心肌纤维化和钙化,从而改善心力衰竭患者的预后; 促进心力衰竭后心肌纤维化的过程	[11-12]
心房颤动	↑	成纤维细胞	SOX9 作为 TGF-β1 的下游	促进细胞的分化、胶原沉积和细胞迁移	[13]
主动脉瓣膜钙化	↑ 或 ↓	主动脉内皮细胞、主动脉间质细胞	SOX9 在瓣膜内皮-间质协作相互作用这一过程中高表达; miR-101-3p 在钙化的 HAVIC 中可直接靶向作用于 SOX9, 下调 SOX9 表达, 调节软骨生成和成骨	内皮间质转化和旁分泌信号诱导了主动脉瓣膜间质细胞的病理重塑和钙化; 抑制 miR-101-3p 后 SOX9 表达恢复,阻止了钙化条件下 HAVIC 的成骨	[14-15]
血管重塑	↑	血管平滑肌细胞	SOX9 作为 PI3Kγ 的下游效应因子; 细胞质中自噬可以通过促进 p27 降解来增强细胞核中 SOX9 表达; 转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 α 过表达同步诱导 SOX9 的过表达	有利于 VSMC 增殖和迁移,促进 VSMC 表型转化; 促进 VSMC 转分化为成骨细胞样/骨软骨细胞样 VSMC, 促进血管钙化	[16-19]
	↑	血管内皮细胞	SOX9 在体内持久诱导染色质发生状态改变; SOX9 增强子的染色质开放程度提高可能以 YAP 依赖的方式上调 EndMT 基因	驱动 EndMT 过程,引导内皮细胞向间充质细胞转化	[20-21]

注:PKB/GSK-3β/β-catenin:蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3β/β 连环蛋白 (protein kinase B/glycogen synthase kinase-3β/β-catenin);MEF2C:肌细胞增强因子 2C(myocyte enhancer factor 2C);TGF-β1:转化生长因子 β1(transforming growth factor-β1);HAVIC:人主动脉瓣间质细胞(human aortic valve interstitial cell);PI3Kγ:磷脂酰肌醇 3 激酶 γ(phosphoinositide 3-kinase γ);EndMT:内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition)。

## 1 SOX9 与心脏发育

心脏作为人体的重要脏器,其发育过程及涉及的机制十分复杂。心脏发育过程大致包括心脏瓣膜发育和房室间隔的发育等。

### 1.1 SOX9 与心脏瓣膜发育

SOX9 在小鼠心脏瓣膜发育的早期阶段有助于瓣膜原基形成,在晚期阶段有利于瓣膜小叶的成熟<sup>[4]</sup>。目前的研究表明,在胚胎原始瓣膜结构中,SOX9 不存在于瓣膜内皮细胞中,却高表达于内皮向间充质转化后的内皮衍生瓣膜间质细胞群中,这说明 SOX9 在促进内皮细胞向间充质细胞转化过程中起决定性作用<sup>[22-23]</sup>。Akiyama 等<sup>[24]</sup>发现 SOX9 突变小鼠胚胎会因心力衰竭在妊娠中期死亡。他们发现,在 SOX9 缺失小鼠胚胎的心内膜间充质细胞中,表皮生长因子受体酪氨酸激酶 ErbB3 激活量下调,导致小鼠胚胎心脏瓣膜发育异常和心内膜垫形成障碍。Qu 等<sup>[25]</sup>在小鼠心脏瓣膜晚期发育过程中,发现存在一个重要的 Tie1/SOX9 信号轴。Tie1 是一种内皮特异性受体酪氨酸激酶,瓣膜内膜中 Tie1 降低会导致瓣膜间质细胞中 SOX9 表达增强。在血流干扰下,该信号轴通过内皮细胞将干扰转化为旁分泌 SOX9 的信号,从而上调 SOX9 表达;在瓣膜重塑期间,SOX9 调节正常细胞外基质的形成过程,有助于瓣膜发育。Harvey 等<sup>[26]</sup>建立了心外膜特异性 SOX9 基因敲除小鼠,推测 SOX9 基因缺失降低了心外膜衍生细胞侵袭心室肌的能力,最终导致心脏房室沟发育缺陷和二尖瓣呈黏液瘤样病变。但该研究并未具体揭示 SOX9 基因调节心外膜衍生细胞侵袭作用的发生过程和其具体机制。

当前研究表明,SOX9 在胚胎期心脏瓣膜形成中起到关键作用,但 SOX9 在出生后瓣膜生长和成熟阶段的作用仍有待深入探究。基于 SOX9 在胚胎期对瓣膜发育的作用,我们推测,SOX9 在出生后可能继续调控瓣膜细胞的表型和功能,从而发挥维持瓣膜细胞特定特性和功能的作用。同时,SOX9 作为关键转录因子,可能参与到细胞增殖、分化、迁移和凋亡相关的通路中,调控心脏瓣膜的细胞外基质组成表达和分布,从而影响瓣膜的力学性质和稳定性,促进瓣膜成熟和适应血流动力学变化。

### 1.2 SOX9 与房室间隔发育

房室间隔的形成依赖于房室间充质复合体的正确形成。房室间充质复合体由房室垫、背侧间质突起和间充质帽组成。Deepe 等<sup>[27]</sup>在第二心野特异性 SOX9 基因敲除小鼠胚胎中发现,SOX9 基因缺

失的胚胎在产时或产后不久死亡,胚胎几乎都出现完全性房室间隔缺损或孤立性房间隔缺损。由此可见,SOX9 可能与房室间充质复合体中间充质帽的发育有关。

SOX9 在心脏发育过程中不同时间和空间的表达对于心脏瓣膜、心内膜垫、房室间隔形成等生理过程至关重要。未来进一步研究 SOX9 在心脏不同细胞中的定位、表达量的差异及其动态变化过程,同时联合其他相关因子,探索 SOX9 与细胞外基质成分的关系,研究 SOX9 如何调控心脏瓣膜中细胞外基质成分的表达和分布,揭示 SOX9 与心脏瓣膜发育相关信号通路的相互作用机制,可能为一些先天性心脏疾病,比如先天性瓣膜发育异常、先天性房室间隔缺损等,提供预防和治疗思路。基于以上研究,可以使我们更全面地了解 SOX9 在心脏发育中的贡献,为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

## 2 SOX9 与心脏重构相关疾病

### 2.1 SOX9 与心肌梗死

Lacraz 等<sup>[28]</sup>发现,在心肌梗死小鼠的心脏组织中,SOX9 可以通过调节多种细胞外基质蛋白表达加重小鼠缺血性损伤后心肌纤维化程度;同时,SOX9 在缺血性心脏病患者的心脏组织中与 I 型胶原表达共定位。由此,他们确定了 SOX9 是缺血性损伤期间心肌纤维化的关键调节因子。Ruiz-Villalba 等<sup>[7]</sup>在心肌梗死模型猪以及心肌梗死患者的心脏组织中均发现,即使在新的心脏成纤维细胞亚群(即修复性心脏成纤维细胞),SOX9 也是介导心肌纤维化反应的重要调节因子。Scharf 等<sup>[8]</sup>发现,SOX9 在小鼠心肌梗死后形成的瘢痕中表达上调,而在成纤维细胞特异性 SOX9 缺失小鼠中,心肌梗死后形成的瘢痕明显减轻,他们推测这种改变可能是在成纤维细胞中 SOX9 调控了心肌纤维化和炎症的发展过程。进一步研究发现,SOX9 在心脏成纤维细胞中的特异性缺失降低了成纤维细胞的增殖、迁移和收缩能力,并且减少了细胞外基质的沉积。同样,SOX9 缺失也减轻了心肌梗死后慢性期瘢痕处的持续白细胞浸润,表明 SOX9 可能是炎症反应的一个调控因子,但 SOX9 与炎症的关系以及确切机制目前研究还不够明确。Scharf 等人仅研究了 SOX9 缺失可能减少心肌梗死后瘢痕的形成,但对于已经形成的瘢痕以及敲除 SOX9 是否会发挥治

疗作用目前仍未知,但他们的研究可以说明,在成纤维细胞中 SOX9 是心肌梗死后心肌纤维化和炎症的主要调节因子。

目前,SOX9 与心肌梗死的研究大多定位于心脏成纤维细胞,与心肌梗死后的心肌纤维化过程相关,显示出作为改善心肌梗死预后的潜在靶标的可能。研究发现,转录因子 SOX9 发挥作用与 miRNA 密切相关。心肌梗死后心脏成纤维细胞中 SOX9 受到 miR-145 的直接调控,miR-145 在心脏中发挥的治疗作用有一部分是通过下调 SOX9 实现的。Cui 等<sup>[9]</sup>在大鼠心肌梗死模型中发现 SOX9 表达量与 miR-145 表达量呈负相关。SOX9 下调可抑制蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3β/β 连环蛋白 (protein kinase B/glycogen synthase kinase-3β/β-catenin, PKB/GSK-3β/β-catenin) 信号通路,从而减轻心肌纤维化和心脏功能障碍。这也进一步说明 SOX9 基因可以作为一个改善心肌梗死预后新的干预靶点。此外,Rui 等<sup>[10]</sup>在体外缺氧处理的 AC16 细胞模型中发现,SOX9 通过与 miR-223-3p 启动子区域结合上调其表达,高表达的 miR-223-3p 靶向抑制肌细胞增强因子 2C (myocyte enhancer factor 2C, MEF2C) 转录。miR-223-3p 过表达或 MEF2C 敲除可抵消 SOX9 的促凋亡作用。由此可见,SOX9 通过促进 miR-223-3p 表达和抑制 MEF2C 转录加剧了缺氧诱导的心肌细胞凋亡,进一步恶化心肌梗死患者心功能和加重心脏重构病理过程。然而,该实验仅局限于体外细胞层面,并未在动物实验中验证,研究缺乏一定的全面性。

然而,目前关于 SOX9 在心肌梗死中的具体作用机制还需进一步探究,特别是其在不同时间点、不同病理条件下的表达和调控机制。此外,SOX9 在人体心肌梗死中的表达水平变化及其临床意义目前研究较少,有待更多临床研究的验证。尽管存在诸多挑战和不确定性,但 SOX9 作为心肌梗死治疗靶点的潜力不容忽视。目前关于 SOX9 作为心肌梗死治疗靶点的研究仍处于起步阶段,需要更多的基础研究和临床前研究来验证其可行性。

## 2.2 SOX9 与心力衰竭

心肌纤维化和钙化都会导致心力衰竭的不良结局,Sun 等<sup>[29]</sup>在小鼠体内研究衰老导致心力衰竭时发现,粒细胞髓源性抑制细胞 (granulocytic myeloid-derived suppressor cell, G-MDSC) 可以上调成纤维细胞中成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 的表达。SOX9 作为 FGF2 的下游基因,是 G-MDSC 和 FGF2 发挥促纤维化作用

所需的。此外,他们还发现 SOX9 水平上调仅存在于成纤维细胞中,而在 G-MDSC 中表达量不上调。成纤维细胞中存在的 FGF2/SOX9 信号传导轴在衰老导致的心力衰竭心肌纤维化过程中发挥着重要作用。Medzikovic 等<sup>[11]</sup>在小鼠和人类中探究心脏成纤维细胞转化为肌成纤维细胞和成骨成纤维细胞的共同上游机制时发现,发挥心脏保护作用的 miR-129-5p 靶向成纤维细胞(非心肌细胞),通过 miR-129-5p/SOX9 轴来调节心肌纤维化和钙化。SOX9 是 miR-129-5p 的直接靶标,可抑制下游 β-catenin 表达。该发现也表明,在非缺血性心力衰竭中降低 SOX9 表达可以作为新的药物研发方向,可以同时抑制心肌纤维化和钙化,从而改善心力衰竭患者的预后。

Trogisch 等<sup>[12]</sup>最新研究发现,在发生心力衰竭时 SOX9 与纤维化的关系不仅仅局限于成纤维细胞,内皮细胞中转录因子 SOX9 的表达增加也是诱导心肌纤维化的重要步骤。在压力超负荷引起的收缩性心力衰竭和高脂肪饮食及一氧化氮合酶抑制引起的舒张性心力衰竭两种小鼠模型中,他们发现内皮细胞特异性过表达 SOX9 后,心脏发生纤维化甚至出现心力衰竭;而内皮 SOX9 缺失则可防止两种心力衰竭小鼠模型中的心肌纤维化和心脏功能障碍。此外,小鼠内皮细胞还可以激活邻近的成纤维细胞,然后迁移并沉积基质以响应 SOX9,这也进一步说明了心力衰竭时 SOX9 在成纤维细胞和内皮细胞中都可以促进心脏的纤维化过程。

基于现有研究,SOX9 在心力衰竭中的表达上调在初始阶段可能是机体对心脏损伤的一种适应性反应,旨在通过促进心肌纤维化过程来修复受损心肌组织。然而,过度的纤维化可能导致心脏结构和功能的恶化,从而导致心力衰竭的进展。目前关于 SOX9 在心力衰竭中具体作用机制研究相对较少,特别是其在不同类型心力衰竭(如扩张型心肌病、肥厚型心肌病等)中的表达变化和功能仍需进一步探索。通过深入研究 SOX9 在心力衰竭中的具体作用机制和调控位点,有可能为心力衰竭的临床治疗提供新的方向。

## 2.3 SOX9 与心房颤动

Wang 等<sup>[13]</sup>提取心房颤动手术患者右心耳组织,发现 SOX9 在心房颤动患者的心房组织中高表达,且表达程度与心房颤动患者的心房纤维化程度呈正相关。随后,在体外培养的大鼠心房成纤维细胞中用转化生长因子 β1 (transforming growth factor-

beta 1, TGF- $\beta$ 1)诱导心房纤维化模型,发现 TGF- $\beta$ 1 促进了 SOX9 表达。进而,他们用腺病毒在心房成纤维细胞中过表达 SOX9,发现 SOX9 促进了细胞的分化、胶原沉积和细胞迁移,而用 siRNA 敲低 SOX9 后心房成纤维细胞表现相反,从而确定了 SOX9 作为 TGF- $\beta$ 1 的下游同样在心房颤动中发挥着促进心房纤维化的作用。尽管目前 SOX9 在心房颤动相关疾病的研究较少,但由于心房颤动的发生往往伴随着心房结构的改变,而目前研究表明 SOX9 与心脏结构病变密切相关,由此可推测 SOX9 表达定位和表达量的异常可能对心房结构产生一定影响,进而成为心房颤动等心律失常疾病的潜在发病因素。同时,SOX9 与心脏离子通道功能的关系亟待研究,其是否可以通过影响某些离子通道基因的表达来调控心肌细胞的电生理特性目前仍是未知的。

综上所述,SOX9 与心肌梗死、心力衰竭和心房颤动等疾病发生心脏重构的过程密切相关。以往研究大多着眼于 SOX9 与心脏重构中纤维化关系的研究,对心脏重构的发病机制以及其他病理过程研究相对较少。同时,未来需要更多的临床研究来评估 SOX9 在心脏病患者中的表达变化,寻找针对 SOX9 的有效治疗策略。目前研究显示了未来针对 SOX9 基因的靶向抑制或敲除可能改善甚至逆转心室重塑这一难题的希望。

### 3 SOX9 与血管重塑

血管重塑存在于高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等多种心血管疾病中,病理过程复杂多样,与心血管系统疾病密不可分。血管内细胞的增殖、迁移和表型转化、内皮-间质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT) 以及炎症的发生发展等都会导致血管的病理性重塑<sup>[14,30]</sup>。

#### 3.1 SOX9 与细胞的增殖、迁移和表型转化

Tyson 等<sup>[31]</sup>首次在脉管系统中发现了 SOX9 表达,并证实 SOX9 是体外血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)、骨/软骨细胞转化的调节因子,影响 VSMC 表型调节。在动脉狭窄的小鼠模型中,病变血管的 VSMC 由收缩型向增殖型转变时,SOX9 的表达显著增加<sup>[15]</sup>。Yu 等<sup>[16-17]</sup>在主动脉移植大鼠模型和体外 VSMC 培养中发现,SOX9 可作为磷脂酰肌醇 3 激酶  $\gamma$  (phosphoinositide 3-kinase  $\gamma$ , PI3K $\gamma$ ) 的下游效应因子被其激活,发挥促 VSMC 表型调节的作用;位于细胞核的 SOX9 通过与心肌

素发挥物理作用,从心肌素/血清反应因子 (serum response factor, SRF) 复合物中取代心肌素,破坏心肌素与 SRF 的关联,从而导致 VSMC 特异性基因的抑制,VSMC 发生增殖和迁移,最终导致表型转化。随后,Yu 等<sup>[18]</sup>在同种异体主动脉移植大鼠模型中发现,VSMC 中 SOX9 特异性敲低能够通过抑制 VSMC 表型调节减弱新内膜形成。体外研究发现,p27Kip1 蛋白 (p27Kip1 protein, p27) 与位于 SOX9 启动子的 p130/E2F4 复合物相互作用下调自噬介导的 SOX9 转录,细胞质中自噬可以通过促进 p27 降解来增强细胞核中 SOX9 表达,促进移植 VSMC 发生表型调节。SOX9 作为一种可以发挥促进血管内细胞表型转化的转录因子,有利于血管内细胞的增殖和迁移,最终导致表型转换,在血管重塑病理过程中发挥着促进作用。

#### 3.2 SOX9 与内皮-间质转化

EndMT 即内皮细胞在多种刺激因素作用下逐渐失去其原有特征,并向间充质细胞转化。其中内皮细胞逐渐失去其形态和功能,内皮特性降低,获得收缩和合成胶原等间充质细胞特性<sup>[32]</sup>。SOX9 在胚胎发育和病理条件下的 EndMT 开始时即可被激活。在人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 作为 EndMT 模型的实验中,Fuglerud 等<sup>[20]</sup>发现仅仅是 SOX9 表达就可以激活间充质基因并引导内皮细胞向间充质细胞转化。SOX9 在体内促进动脉粥样硬化病变的机制是持久诱导染色质发生状态改变进而驱动 EndMT。Zhao 等<sup>[33]</sup>研究确定了 SOX9 在人和小鼠内皮细胞中表达,通过在小鼠脉管系统条件性敲除 SOX9,发现 SOX9 表达有助于血管内皮祖细胞维持静止状态,SOX9 敲除可以通过增加转录因子 RBPJ 表达和 Notch 信号传导来阻断 EndMT,从而减轻纤维化。在发生病理性 EndMT 的细胞中进一步增加内皮刺激信号,发现 SOX9 表达增加,细胞发生过度纤维化,此研究强调了 SOX9 在 EndMT 中的作用。Liu 等<sup>[21]</sup>的最新研究也表明 SOX9 增强子的染色质开放程度提高可能以 YAP 依赖的方式上调 EndMT 基因,如 TWIST1、TWIST2、SNAI1 等,最终导致 EndMT。辛伐他汀则正是因为抑制了该过程,可能成为治疗内皮功能障碍相关疾病的一种药物。

#### 3.3 SOX9 与炎症

炎症是一个复杂的生物学过程,涉及多种细胞、分子和信号通路的相互作用,与血管重塑密切相关。Arévalo 等<sup>[34]</sup>在腹主动脉瘤小鼠模型中发现主动脉中膜 SOX9 的表达增加,他们认为主动脉中

膜软骨形成分化增加是由于 YAP/TAZ-TEAD 和心肌素对 SOX9 基因的抑制作用随时间发展逐渐减少所导致的。SOX9 表达增加证明与主动脉中膜内蛋白聚糖的聚集增加有紧密联系,这是主动脉瘤形成的机制之一。表达增加的 SOX9 和之后的蛋白聚糖合成可能通过 Toll 样受体引发炎症反应,发挥相应损伤作用。此外,SOX9 增加发生在平滑肌细胞促炎转变和表型调节之前,SOX9 的这种作用是此种模型中最早可检测到的变化。这项研究证实了 SOX9 在主动脉瘤发生中的部分作用,但这项研究还不够完善,他们并未确定血管中特异缺失 YAP/TAZ 基因后 SOX9 表达增加在动脉瘤发展过程中的具体作用。SOX9 在不同类型炎症中的具体作用可能存在差异,因此,SOX9 与炎症更深入的关系还需要在更多疾病模型中进行验证和探究。

### 3.4 SOX9 与动脉钙化

钙化是晚期动脉粥样硬化的一个突出特征。研究表明,在动脉粥样硬化性血管钙化病变中存在 VSMC 转分化为成骨细胞样/骨软骨细胞样 VSMC,促进血管钙化的平滑肌细胞表型是成骨细胞样/骨软骨细胞样 VSMC<sup>[35-36]</sup>。VSMC 转分化涉及软骨细胞分化早期的主要调节因子 SOX9 含量的增加,SOX9 作为骨软骨生成标志物,其表达的增加更加强化了 EndMT、骨软骨生成和新血管生成在动脉钙化过程中的相互作用<sup>[37]</sup>。在体外磷酸盐和钙诱导的 VSMC 钙化模型中发现,转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$  (CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ )过表达可同步诱导 SOX9 的过表达,而 SOX9 的沉默显著抑制了磷酸盐和钙诱导的 VSMC 的钙化<sup>[19]</sup>。Augstein 等<sup>[15]</sup>在动物模型中证明动脉斑块和狭窄病变中存在着 SOX9 表达增加,同时伴随 VSMC 细胞外基质改变和钙沉积。在体外实验中,他们探索了 SOX9 表达与动脉粥样硬化的关联。血小板源生长因子 BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB) 和 TGF- $\beta$ 1 都可单独诱导 SOX9 含量增加,二者又可以相互调节自身表达来共同影响 SOX9 表达。他们发现在 TGF- $\beta$ 1 诱导下的 SOX9 增加对细胞外基质靶基因的诱导可能会稳定斑块,但过度表达 SOX9 会出现凋亡细胞数量增加,促进晚期动脉粥样硬化斑块不稳定。而 Faleeva 等<sup>[38]</sup>最新研究则表明,SOX9 与血管钙化在空间上无关。由此可见,目前 SOX9 与血管钙化的关系以及具体机制很大部分仍是未知的和不确定的。

综上所述,SOX9 作为一种重要的转录因子,在血管重塑的多种过程中发挥着重要作用。SOX9 可

以通过调控血管壁细胞(如 VSMC)的增殖、迁移、表型转化以及细胞外基质的组成和结构等生理过程,对血管重塑产生深远影响。但目前对于 SOX9 在血管重塑中的具体机制研究仍不够深入,未来进一步探究 SOX9 如何调控 VSMC 的表型转化、是否存在调控 EndMT 的具体信号通路以及 SOX9 与炎症、动脉钙化病变中的确定关系及更多具体机制,有望为病理性血管重塑的预防和治疗提供新的思路和方法。

## 4 SOX9 与其他心血管系统疾病

SOX9 作为机体骨/软骨发育的关键转录因子,在瓣膜钙化相关疾病和肺动脉高压中也表现出重要作用。有研究表明<sup>[39-41]</sup>,主动脉瓣膜内皮细胞通过 EndMT 和旁分泌信号诱导主动脉瓣膜间质细胞的病理重塑和钙化,SOX9 在瓣膜内皮-间质协作相互作用这一过程中高表达,说明 SOX9 与严重的主动脉瓣钙化相关。而 Chen 等<sup>[42]</sup>研究则表示,在钙化的人主动脉瓣中 miR-101-3p 水平升高。miR-101-3p 在钙化的人主动脉瓣间质细胞(human aortic valve interstitial cell, HAVIC)中可以直接靶向作用于 SOX9,下调其表达,调节软骨生成和成骨。相反,抑制 miR-101-3p 后 SOX9 的表达恢复,SOX9 的升高阻止了钙化条件下 HAVIC 的成骨。由此可见,SOX9 在瓣膜钙化疾病中的作用是复杂的,出现这种研究差异的原因可能需要我们未来进一步探究。但毋庸置疑的是,SOX9 的确在瓣膜钙化中扮演着重要的角色。同时,Chelladurai 等<sup>[43]</sup>通过 RNA 测序和染色质免疫共沉淀发现,包括 SOX9 在内的多种转录因子(如 TBX4、TBX5 等)在小鼠胎儿中表达,但在出生后被抑制,然而在患有肺动脉高压的成人中这些转录因子重新表达。通过 RNA 干扰沉默 SOX9 可使成人肺动脉成纤维细胞和平滑肌细胞中的肺动脉高压表型和间充质特征消退。由此,他们认为与肺发育相关的转录因子的表观遗传再激活是肺动脉高压的基础发病机制,并为未来的肺动脉高压临床治疗提供了借鉴意义。

## 5 结语与展望

综上所述,SOX9 是心脏发育所必需的转录因子,同时在心脏重构以及血管重塑中发挥着重要的作用。由于目前用于诊断多种心血管系统疾病的生物学标志物及延缓疾病进展的药物尚不明确,随

着基础实验和临床研究的不断深入, SOX9 作为一个新兴的诊断和治疗靶点, 有望成为心血管系统疾病潜在的诊断指标和有效预后标志物。但目前关于 SOX9 与心血管系统疾病的研究大多局限于体外细胞实验和动物实验, 样本数量较少, 研究缺乏系统性。未来的研究需要着力于 SOX9 促进心脏重构和血管重塑的其他更多机制, 扩大实验样本量, 扩展临床研究, 进一步评估 SOX9 作为心血管疾病干预靶点和预后风险分层的潜在价值, 从而为心血管疾病的防治提供更多可能性。期待在不远的将来, 我们对 SOX9 与心血管疾病的关系研究得更为广泛和明确, 进而延缓心血管疾病的进展, 提高患者生存质量。

#### [参考文献]

- [1] GRIMM D, BAUER J, WISE P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1): 122-153.
- [2] WAGNER T, WIRTH J, MEYER J, et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9 [J]. *Cell*, 1994, 79(6): 1111-1120.
- [3] BERNARD P, TANG P, LIU S, et al. Dimerization of SOX9 is required for chondrogenesis, but not for sex determination [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(14): 1755-1765.
- [4] LINCOLN J, KIST R, SCHERER G, et al. SOX9 is required for precursor cell expansion and extracellular matrix organization during mouse heart valve development [J]. *Dev Biol*, 2007, 305(1): 120-132.
- [5] KAMACHI Y, KONDOH H. SOX proteins: regulators of cell fate specification and differentiation [J]. *Development*, 2013, 140(20): 4129-4144.
- [6] WRIGHT E M, SNOPEK B, KOOPMAN P. Seven new members of the SOX gene family expressed during mouse development [J]. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21(3): 744.
- [7] RUIZ-VILLALBA A, ROMERO J P, HERNÁNDEZ S C, et al. Single-cell RNA sequencing analysis reveals a crucial role for CTHRC1 (collagen triple helix repeat containing 1) in cardiac fibroblasts after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2020, 142(19): 1831-1847.
- [8] SCHARF G M, KILIAN K, CORDERO J, et al. Inactivation of SOX9 in fibroblasts reduces cardiac fibrosis and inflammation [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(15): 126721.
- [9] CUI S, LIU Z, TAO B, et al. miR-145 attenuates cardiac fibrosis through the Akt/GSK-3β/β-catenin signaling pathway by directly targeting SOX9 in fibroblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(2): 209-221.
- [10] RUI L, LIU R, JIANG H, et al. SOX9 promotes cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction by promoting miR-223-3p and inhibiting MEF2C [J]. *Mol Biotechnol*, 2022, 64(8): 902-913.
- [11] MEDZIKOVIC L, ARYAN L, RUFFENACH G, et al. Myocardial fibrosis and calcification are attenuated by microRNA-129-5p targeting Asporin and SOX9 in cardiac fibroblasts [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(9): e168655.
- [12] TROGISCH F A, ABOUSSA A, KELES M, et al. Endothelial cells drive organ fibrosis in mice by inducing expression of the transcription factor SOX9 [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(736): eabq4581.
- [13] WANG H, CHEN Y, ZHAO S, et al. Effect of SOX9 on TGF-β1-mediated atrial fibrosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(11): 1450-1458.
- [14] YE C, ZHENG F, WU N, et al. Extracellular vesicles in vascular remodeling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(9): 2191-2201.
- [15] AUGSTEIN A, MIERKE J, POITZ D M, et al. SOX9 is increased in arterial plaque and stenosis, associated with synthetic phenotype of vascular smooth muscle cells and causes alterations in extracellular matrix and calcification [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2526-2537.
- [16] YU Q, LI W, XIE D, et al. PI3Kγ promotes vascular smooth muscle cell phenotypic modulation and transplant arteriosclerosis via a SOX9-dependent mechanism [J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 39-53.
- [17] XU Z, JI G, SHEN J, et al. SOX9 and myocardin counteract each other in regulating vascular smooth muscle cell differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(2): 285-290.
- [18] YU Q, LIU J X, ZHENG X, et al. SOX9 mediates autophagy-dependent vascular smooth muscle cell phenotypic modulation and transplant arteriosclerosis [J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105161.
- [19] CHEN P, HONG W, CHEN Z, et al. CCAAT/enhancer-binding protein alpha is a novel regulator of vascular smooth muscle cell osteochondrogenic transition and vascular calcification [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 755371.
- [20] FUGLERUD B M, DRISSLER S, LOTTO J, et al. SOX9 reprograms endothelial cells by altering the chromatin landscape [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(15): 8547-8565.
- [21] LIU C, SHEN M, TAN W L W, et al. Statins improve endothelial function via suppression of epigenetic-driven EndMT [J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(5): 467-485.
- [22] LOTTO J, CULLUM R, DRISSLER S, et al. Cell diversity and plasticity during atrioventricular heart valve EMTs [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5567.

- [23] GALLINA D, LINCOLN J. Dynamic expression profiles of SOX9 in embryonic, post natal, and adult heart valve cell populations[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(1): 108-116.
- [24] AKIYAMA H, CHABOISSIER M C, BEHRINGER R R, et al. Essential role of SOX9 in the pathway that controls formation of cardiac valves and septa[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(17): 6502-6507.
- [25] QU X, VIOLETTE K, SEWELL-LOFTIN M K, et al. Loss of flow responsive Tie1 results in impaired aortic valve remodeling[J]. *Dev Biol*, 2019, 455(1): 73-84.
- [26] HARVEY A B, WOLTERS R A, DEEPE R N, et al. Epicardial deletion of SOX9 leads to myxomatous valve degeneration and identifies Cd109 as a novel gene associated with valve development[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 186: 16-30.
- [27] DEEPE R N, DRUMMOND J R, WOLTERS R A, et al. SOX9 expression in the second heart field; a morphological assessment of the importance to cardiac development with emphasis on atrioventricular septation[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(11): 376.
- [28] LACRAZ G P A, JUNKER J P, GLADKA M M, et al. Tomo-seq identifies SOX9 as a key regulator of cardiac fibrosis during ischemic injury[J]. *Circulation*, 2017, 136(15): 1396-1409.
- [29] SUN S N, NI S H, LI Y, et al. G-MDSCs promote aging-related cardiac fibrosis by activating myofibroblasts and preventing senescence[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 594.
- [30] HAO Y M, YUAN H Q, REN Z, et al. Endothelial to mesenchymal transition in atherosclerotic vascular remodeling[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 34-38.
- [31] TYSON K L, REYNOLDS J L, MCNAIR R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3): 489-494.
- [32] ALVANDI Z, BISCHOFF J. Endothelial-mesenchymal transition in cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(9): 2357-2369.
- [33] ZHAO J, PATEL J, KAUR S, et al. SOX9 and Rbpj differentially regulate endothelial to mesenchymal transition and wound scarring in murine endovascular progenitors[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2564.
- [34] ARÉVALO MARTÍNEZ M, RITSVALL O, BASTRUP J A, et al. Vascular smooth muscle-specific YAP/TAZ deletion triggers aneurysm development in mouse aorta[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(17): e170845.
- [35] BOBRYSHOV Y V. Transdifferentiation of smooth muscle cells into chondrocytes in atherosclerotic arteries in situ: implications for diffuse intimal calcification[J]. *J Pathol*, 2005, 205(5): 641-650.
- [36] 陈诚, 张钲, 彭瑜, 等. 血管平滑肌细胞表型的成骨转换与血管钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 627-633.
- CHEN C, ZHANG Z, PENG Y, et al. Osteogenic transition of vascular smooth muscle cells phenotype and vascular calcification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 627-633.
- [37] VASURI F, VALENTE S, MOTTA I, et al. ETS-related gene expression in healthy femoral arteries with focal calcifications[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 623782.
- [38] FALEEVA M, AHMAD S, THEOFILATOS K, et al. SOX9 accelerates vascular ageing by regulating extracellular matrix composition and stiffness[J]. *Circ Res*, 2024, 134(3): 307-324.
- [39] GEE T W, RICHARDS J M, MAHMUT A, et al. Valve endothelial-interstitial interactions drive emergent complex calcific lesion formation *in vitro*[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120669.
- [40] 钟国恒, 曾庆春. 瓣膜间质细胞异质性在钙化性主动脉瓣疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 829-836.
- ZHONG G H, ZENG Q C. Regulatory role of valve interstitial cell heterogeneity in calcific aortic valve disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(10): 829-836.
- [41] QIU M, LU Y, LI J, et al. Interaction of SOX5 with SOX9 promotes warfarin-induced aortic valve interstitial cell calcification by repressing transcriptional activation of LRP6[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 162: 81-96.
- [42] CHEN J, LIN Y, SUN Z. Inhibition of miR-101-3p prevents human aortic valve interstitial cell calcification through regulation of CDH11/SOX9 expression[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 24.
- [43] CHELLADURAI P, KUENNE C, BOURGEOIS A, et al. Epigenetic reactivation of transcriptional programs orchestrating fetal lung development in human pulmonary hypertension[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(648): eabe5407.

(本文编辑 许雪梅)