

本文引用: 张绍香, 周乐, 李慧娟, 等. GATA4 促进细胞衰老及相关疾病进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(4): 359-366. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.04.010.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-04-0359-08

· 文献综述 ·

GATA4 促进细胞衰老及相关疾病进展

张绍香, 周乐, 李慧娟, 吕运成

桂林医科大学基础医学院广西糖尿病系统医学重点实验室 桂林医科大学第二附属医院心血管内科, 广西桂林市 541199

[摘要] GATA4 是 GATA 转录因子家族的关键成员, 在细胞衰老中起关键作用。GATA4 通过慢性炎症、氧化应激、细胞周期、细胞凋亡与代谢改变等机制促进细胞衰老。GATA4 促进血管内皮细胞衰老, 驱动冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)的发生发展; GATA4 促进病理性心肌组织重构与肥厚及心力衰竭的进展; GATA4 促进晶状体上皮细胞衰老, 加速老年性白内障(ARC)的发生发展。总之, GATA4 在细胞衰老及相关心血管疾病中发挥重要作用, 可作为衰老相关疾病诊断和治疗的潜在靶标。

[关键词] GATA4; 细胞衰老; 衰老相关疾病

[中图分类号] R5; Q54

[文献标识码] A

GATA4 promotes cellular senescence and the progression of related diseases

ZHANG Shaoxiang, ZHOU Le, LI Huijuan, LÜ Yuncheng

Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine of the Faculty of Basic Medical Sciences Guilin Medical University & Cardiology Department of the Second Affiliated Hospital, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China

[ABSTRACT] GATA4, a key member of the GATA zinc finger family, plays a crucial role in cellular senescence. GATA4 affects chronic inflammation, oxidative stress, cell cycle progression, apoptosis, and metabolic alterations to facilitate the development of cellular senescence. GATA4 promotes vascular endothelial cell senescence and drives the development of coronary atherosclerotic heart disease (CAD); GATA4 facilitates pathological myocardial tissue remodeling, hypertrophy, and the progression of heart failure; GATA4 accelerates lens epithelial cell senescence, hastening the onset and progression of age-related cataract (ARC). Conclusively, GATA4 plays an important role in cellular senescence and related cardiovascular diseases, and can serve as a potential target for the diagnosis and treatment of age-related diseases.

[KEY WORDS] GATA4; cellular senescence; aging-related diseases

GATA 转录因子(GATA transcription factor, GATA-TF)家族包含 GATA1 至 GATA6 共 6 个成员, 主要通过识别并结合靶 DNA 序列中的 WGATAR (A/T) GATA (A/G) 顺式作用元件, 调控下游基因的表达及生物学功能^[1-2]。其中, GATA4 主要在中胚层和内胚层衍生的组织中表达, 例如心脏、肝脏、肺脏、性腺和肠道, 且已被证实对细胞衰老过程具有显著的促进作用^[3-4]。细胞衰老是一种以细胞生长和增殖能力不可逆性丧失为主要特征的病理过程。在这一过程中, 衰老细胞会出现活性氧生成增加, 以及衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory

phenotype, SASP) 的转变等一系列病理生理学变化^[5-6]。目前, GATA4 在促进衰老方面已有初步研究, 但其调控细胞衰老的作用机制及在衰老相关疾病进展中的作用尚未完全阐明。基于此, 本文主要综述了 GATA4 的蛋白结构及生物学功能、促进衰老的分子机制, 并概括了 GATA4 在衰老相关心血管疾病, 如冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 和心力衰竭中的影响, 以期评价和展望 GATA4 对衰老相关疾病进展的综合效应及其潜在应用价值。

[收稿日期] 2025-02-12

[修回日期] 2025-04-10

[基金项目] 广西壮族自治区自然科学基金项目 (2024JJA141030); 国家自然科学基金项目 (82160098); 广西临床重点专科项目 (桂卫医发[2023]26 号)

[作者简介] 张绍香, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢与血管衰老, E-mail: zsx22181001@163.com。通信作者吕运成, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂代谢与血管衰老, E-mail: anthony0723@163.com。

1 GATA4 介绍

GATA4 是 GATA 转录因子家族的重要成员,其基因位于染色体 8p23.1-p22 区域,包含 50 000 个碱基对,并通过 7 个外显子编码,形成由 442 个氨基酸构成的蛋白质,其分子量约为 50 kDa^[7]。GATA4 蛋白包含多个关键功能域:两个 N-末端转录激活域(N-terminal transcription activation domain, N-TAD)、两个中央锌指结构域(zinc finger domain, ZFD)、一个核定位信号(nuclear localization signal, NLS)和一个 C-末端区域(C-terminal region, CTR)(图 1)。这些功能域共同决定了 GATA4 蛋白的胞内定位及其生物学功能,与 GATA4 的促衰老作用密切相关^[7-8]。

GATA4 与其他核蛋白相似,其在细胞质与细胞核之间的运输和定位依赖于 NLS 与核输出信号(nuclear export signal, NES)。细胞质 GATA4 mRNA 进入核糖体被翻译成蛋白质前体,随后在内质网和高尔基体等细胞器中经历磷酸化、乙酰化和泛素化等加工修饰^[9]。合成后的细胞质 GATA4 蛋白依赖于 NLS 进入细胞核,以发挥其转录调节功能。NLS 位于 N 端第 271 ~ 295 残基之间的富含正电荷氨基酸序列,主要通过非经典途径与 importin β 相互作用,从而介导 GATA4 通过核孔复合体进入细胞核^[4,10]。在未经刺激的细胞中,GATA4 蛋白可分布于细胞核与细胞质,当使用苯肾上腺素激活 NLS 途径后,观察到 GATA4 蛋白主要定位于细胞核^[11]。

此外,在 GATA4 蛋白的 N-TAD 中发现一个富含亮氨酸的区域,该区域构成心肌细胞特异性的 GATA4 NES^[12]。有研究发现,GATA4 的 NES 序列位于 N 端第 49 ~ 54 残基之间^[13](图 1)。利用腺病毒载体过表达 SIRT3 蛋白,通过靶向 GATA4 的 NES,有效防止苯肾上腺素介导的 GATA4 在细胞核内的累积,从而抑制 GATA4 的转录调节功能^[11]。GATA4 蛋白序列的 NLS 与 NES 精细协调,确保 GATA4 蛋白在细胞质与细胞核间的精确定位及分布平衡。

作为转录调节因子,GATA4 主要通过 ZFD 和 TAD 发挥对靶基因的转录调节作用。GATA4 包含两个 ZFD 和两个 N-TAD。ZFD 内含有高度保守的 DNA 结合域(Cys-X2-Cys-X17-Cys-X2-Cys),其中 N-ZFD 位于第 217 至 241 位氨基酸残基之间,在稳定 GATA4 与 DNA 的结合过程中发挥着关键作用;而 C-ZFD 则位于第 271 至 295 位氨基酸残基之间,负责识别并结合靶 DNA 序列中的 WGATAR(A/T)GATA(A/G)顺式作用元件^[8,14-15]。TAD 通过作用于转录共激活因子,促进转录起始复合物(transcription initiation complex, TIC)形成,从而启动相应靶基因的转录表达^[12]。

GATA4 的表达及其功能受到精确调控,影响因素包括 DNA 损伤、氧化应激、炎症反应、代谢紊乱以及表观遗传修饰等^[3,16]。随着学术界对其功能探讨的不断深入,GATA4 在促进细胞衰老及相关疾病发展过程中受到了广泛关注。

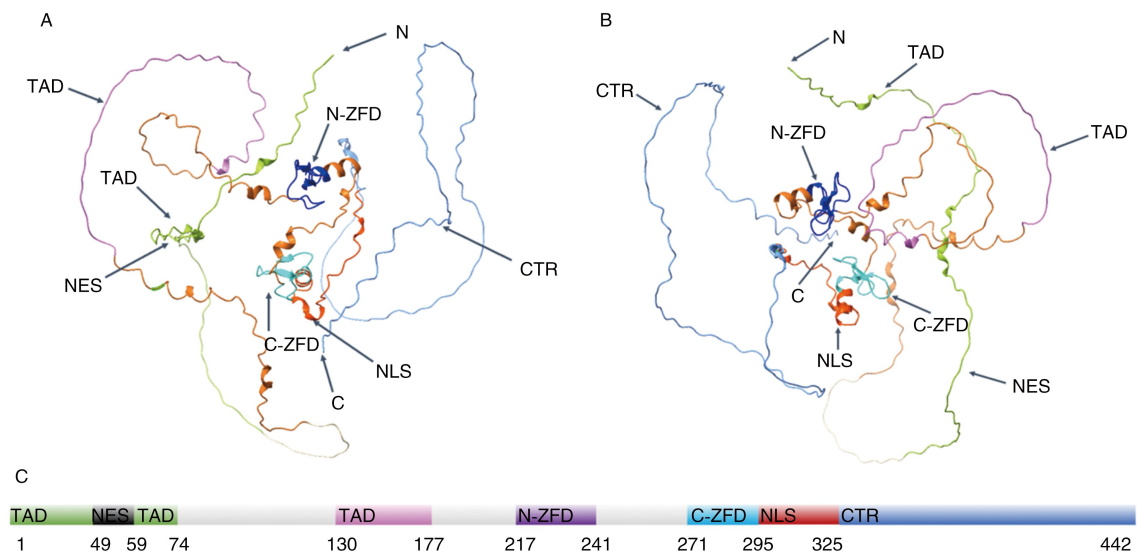


图 1. GATA4 蛋白质序列及功能域

A: 背部观; B: 底部观; C: 序列注释; N-ZFD: N 端锌指结构域; C-ZFD: C 端锌指结构域。

Figure 1. Protein sequence and functional domains of GATA4

2 GATA4 促进衰老的作用机制

2.1 GATA4 诱发慢性炎症

GATA4 通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径引发慢性炎症,并诱发 SASP,进而促发细胞衰老(图 2)。GATA4 通过诱导肿瘤坏死因子受体相关因子 3 作用蛋白 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 interacting protein 2, TRAF3IP2) 和白细胞介素 1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 的表达,作为 NF- κ B 的上游调节因子,启动并维持 NF- κ B 的活性。TRAF3IP2 作为一种 E3 泛素连接酶,与 IL-1 α 协同作用,促进 NF- κ B 的核转位及基因表达,从而驱动慢性炎症及 SASP 发生。在叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, TBHP) 诱导髓核细胞 (nucleus pulposus cell, NPC) 发生的炎症和退变模型中,过表达 GATA4 可有效活化 NF- κ B 途径,促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达。加入 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸酯 (pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC) 后,GATA4 促进 TNF- α 和 IL-6 表达的作用被有效抑制,这证实了 GATA4 通过活化 NF- κ B 通路促进细胞发生炎症和衰老^[17]。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 DNA 损伤反应 (DNA damage reaction, DDR) 中,GATA4 可激活人牙髓细胞 (human dental pulp cell, HDPC) 中的 NF- κ B 途径,诱发炎症反应,上调 TNF- α 、IL-6 和白细胞介素 IL-8 (interleukin-8, IL-8) 等促炎因子表达,进而促进衰老进展^[17-18]。研究发现,在 LPS 诱导的炎症微环境下,HDPC 中 GATA4 蛋白水平显著升高,与此同时,衰老相关蛋白 p53 和 p16 水平以及 SA- β -gal 阳性细胞数也显著增加。当利用 siRNA 敲低 GATA4 后,p53 和 p16 蛋白水平以及 SA- β -gal 阳性细胞数显著降低,提示 GATA4 通过影响细胞周期促进细胞衰老的进程^[19]。最新研究表明,在雄性 SD 大鼠中,赖氨酸甲基转移酶 2A (lysine methyltransferase 2A, KMT2A) 介导的自噬功能受损通过抑制 GATA4 降解,导致其异常积累,进而激活 SASP,包括白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等因子,最终促进 NPC 衰老^[20]。GATA4 激活 NF- κ B 通路还诱导产生 SASP,促进细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞外基质蛋白酶的分泌释放,从而引发邻近组织细胞衰老^[21-22]。最新研究发现,在人成纤维细胞中,GATA4 通过 NF- κ B 通路诱导 SASP 的分泌,进而促进细胞衰老^[4]。在 IMR-90 成纤维细胞衰老模型

中,Chien 等^[21]观察到 NF- κ B 能促进 SASP 的发生。进一步的研究发现,在人类二倍体成纤维细胞 (IMR90 和 BJ) 衰老过程中,GATA4 表达可触发 NF- κ B 通路活化 SASP,而 GATA4 缺失明显抑制 NF- κ B 活化。V-Rel 禽网状内皮组织增殖病毒癌基因同源物 A (V-Rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA) 缺失显著阻碍 GATA4 诱导的 SASP 相关基因表达^[23-24]。在成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 中,过表达 GATA4 促进 p16 和 SASP 相关基因表达,反之,敲低 GATA4 则降低 p16 和 SASP 相关基因表达^[25]。这些研究结果表明,GATA4 作为 NF- κ B 通路的关键上游调控因子,在慢性炎症及 SASP 的发生发展中发挥核心作用。

2.2 GATA4 促进氧化应激

GATA4 可加剧氧化应激,损伤 DNA 和其他细胞成分,诱发 DDR 及细胞衰老进程(图 2)。过表达 GATA4 可增强血管内皮细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成,同时下调抗氧化基因的表达,降低细胞的抗氧化能力,致使细胞无法有效清除过量的 ROS。此外,GATA4 的表达还会诱导 SASP,促使血管内皮细胞释放多种炎症因子,从而形成有害的炎症微环境,间接地加剧氧化应激反应。过量的 ROS 还会损害线粒体功能,导致能量代谢紊乱,加速细胞衰老^[26-27]。在自发性高血压大鼠及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 处理的 H9c2 细胞中,GATA4 mRNA 水平显著升高,通过直接结合烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, Nox2) 启动子区激活其转录,导致关键 ROS 生成酶 Nox2 的表达上调。进一步的研究发现,心脏特异性转录因子 NK2 同源框 5 (NK2 homeobox 5, Nkx2-5) 可与 GATA4 形成转录复合体,协同增强 Nox2 启动子的活性。用 siRNA 敲低 GATA4 后可显著抑制 Nox2 的表达,这进一步证实了 GATA4 在氧化应激中的关键作用^[28]。上述研究揭示了 GATA4 在氧化应激和细胞衰老过程中的核心作用,它通过直接激活 Nox2 转录并抑制抗氧化作用,加剧了 ROS 的累积以及氧化损伤。

2.3 GATA4 调节细胞周期

GATA4 可影响细胞周期,从而促进衰老进程(图 2)。科学界认为,衰老细胞的生长停滞通常是通过阻断 G1 期的细胞周期来实现的,以此防止受损细胞启动 DNA 复制^[29-30]。实际上,不同类型的细胞衰老呈现出具有差异性的细胞周期阻滞特征。例如,在因慢性低水平大分子损伤引发的复制性衰

老过程中,细胞周期主要停滞于 G2 期;而由严重 DNA 损伤发出的 DNA 损伤信号,则会致使细胞出现永久性的 G1 期停滞^[31]。稳定的细胞周期阻滞不仅是衰老的决定性特征,而且对于阻止功能失调细胞的增殖也起着至关重要的作用。有报道,GATA4 可通过 Twist1 信号通路调控细胞周期相关基因,如 GATA4 可以抑制细胞周期蛋白 D1 和细胞周期依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 的表达,从而阻碍细胞周期从 G1 期向 S 期的正常过渡。此外,GATA4 还有可能对细胞周期蛋白 G2 的调控产生影响,进而干扰 G2 期的正常运转,影响血管内皮细胞的增殖,引发血管内皮细胞功能障碍。这表明 GATA4 通过调节细胞周期,加剧了衰老进程^[32]。上述研究揭示了 GATA4 调控细胞周期相关基因表达,从而驱动细胞衰老进程的分子机制,为理解衰老细胞周期阻滞的异质性提供了实验证据。

2.4 GATA4 促进细胞凋亡

GATA4 可参与细胞凋亡进程,进而促进细胞衰老(图 2)。GATA4 通过上调促凋亡基因(如 Bax 和 Caspase)以及下调抗凋亡基因(如 Bcl-2 和 Bcl-xl)表达,从而增强细胞对凋亡信号的敏感性。这种基因表达的失衡不仅会促进细胞凋亡,还会加剧细胞损耗,进而推动细胞衰老的发生与发展^[33]。Li 等在人晶状体上皮细胞(human lens epithelial cell, HLEC)中观察到,GATA4 过表达导致 Bcl-2 蛋白水平下降, Bax 蛋白水平上升;相反,使用 GATA4 抑制剂处理后 Bcl-2 蛋白水平显著增加,而 Bax 蛋白水平显著

降低。这些证据表明,GATA4 能促进细胞凋亡及衰老发生^[34-35]。上述研究揭示了 GATA4 通过上调促凋亡相关基因,下调抗凋亡基因表达,促进细胞损耗与衰老进展。

2.5 GATA4 改变代谢过程

GATA4 可改变脂质代谢,进而促进细胞衰老(图 2)。研究表明,GATA4 mRNA 水平与 HLEC 衰老相关的脂质指标,即总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及甘油三酯(triglyceride, TG)的水平呈正相关,而与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)的水平呈负相关^[36]。Patankar 等^[31]在小鼠肝脏中观察到,GATA4 缺失导致胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 分泌增加, GLP-1 激活肝脏 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK),抑制固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 的成熟,以及其下游脂质生成基因的表达。这一过程显著降低了肝脏中 TG 和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA) 的积累,从而减少脂质蓄积。而正常 GATA4 表达通过抑制 GLP-1 信号,增强 SREBP-1c 介导的脂质合成,从而导致肝脏中 TC、LDLC 和 TG 水平升高,形成脂毒性环境,进而促进细胞衰老。以上研究提示,GATA4 通过改变体内脂质代谢过程,在细胞衰老和相关代谢紊乱中发挥重要作用。

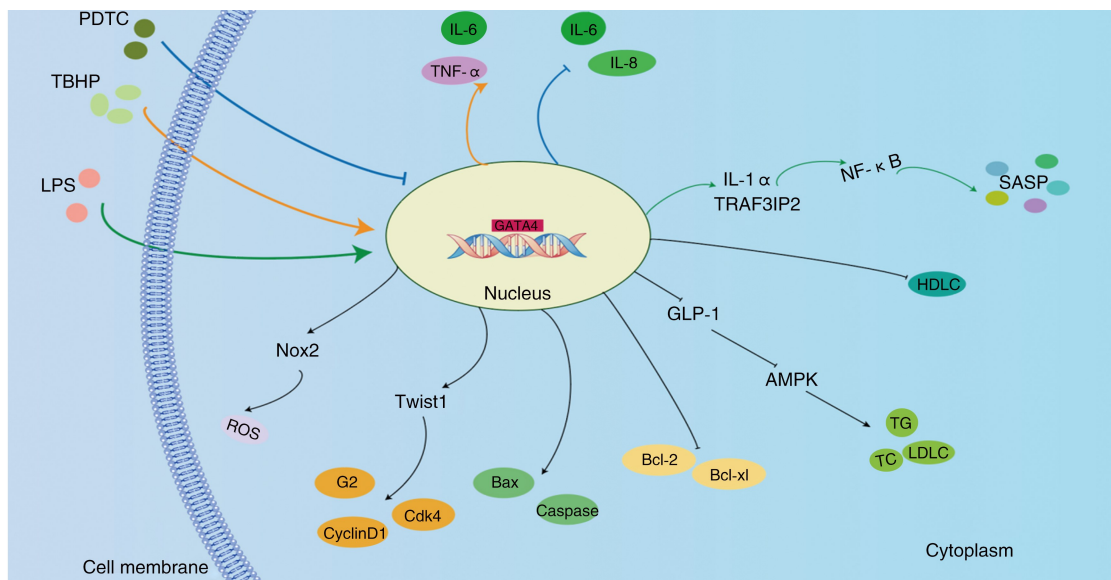


图 2. GATA4 调控衰老的作用机制

→:促进;—|:抑制。

Figure 2. The mechanism of GATA4 in regulating aging

3 GATA4 促进细胞衰老与衰老相关疾病的发生

3.1 GATA4 促进心肌细胞衰老与心力衰竭

GATA4 通过炎症反应、氧化应激参与病理性心肌肥厚 (pathological cardiac hypertrophy, PCH) 及心力衰竭的进展 (表 1)。临床上观察到,在伴有主动脉瓣狭窄和病理性左心室肥厚的患者中,GATA4 的表达显著上调^[38]。研究证实,在心脏衰老过程中,GATA4 的自噬降解受到抑制,进而促进心肌细胞肥大和功能障碍^[39]。在横向主动脉缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 诱导的雄性 C57BL/6 小鼠模型中发现,转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 表达下调,导致 GATA4 蛋白水平显著增加,伴随心肌细胞衰老标志物细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1 (又称 p21) 和磷酸化组蛋白 H2AX 的显著升高。补充 TFEB 能够增强 GATA4 的自噬性降解,同时缓解心肌肥厚和细胞衰老表型^[40]。在 Bmi-1 缺失的 C57BL/6J 小鼠模型中,GATA4 的自噬降解亦受到阻碍,自噬通量下降,GATA4、心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 和脑钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 蛋白水平显著上调,促进 p16 依赖性心肌细胞衰老,最终加剧心脏重构。过表达 Bmi-1 则显著下调 GATA4 水平,心脏结构和功能明显得到改善^[39]。当 GATA4 在心肌细胞和小鼠心脏中呈过表达状态时,能够显著诱导心肌肥厚;反之,对其进行抑制则会致使肥厚相关基因的表达水平下降^[41-42]。在 Ang II 诱导的小鼠心脏肥大模型中,circRNA_000203 过表达可显著提高 GATA4 的 mRNA 和蛋白水平,心肌细胞肥大及相关标志物 ANP 和 β 肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 水平升高^[43]。GATA4/NF- κ B 通路在心房纤维化中起关键驱动作用,抑制 GATA4/NF- κ B 显著改善心力衰竭 C57BL/6 小鼠心脏的慢性重构^[23]。在自发性高血压大鼠模型中采用没食子酸 (gallic acid, GA) 进行治疗,GA 对心肌肥厚的治疗作用与 GATA4 的下调相关。GA 还能干扰 GATA4 与 Nox2 启动子之间的结合,进一步降低 Nox2 基因的转录活性,减少 ROS 的生成,从而减轻氧化应激反应,改善心肌肥厚与心脏功能^[28]。GATA4 通过整合自噬抑制、氧化应激及 NF- κ B 炎症信号,驱动心肌肥厚与细胞衰老的协同恶化,且其作为调控“肥厚-衰老”恶性循环的核心枢纽,为靶向干预心力衰竭提供了新策略。

3.2 GATA4 促进血管内皮细胞衰老与冠心病

GATA4 通过炎症反应与 SASP、细胞周期及脂质代谢,促进血管内皮细胞衰老和 CAD 的发生发展 (表 1)。此外,在严重 CAD 患者的外周血单个核细胞中,GATA4 的表达显著上调,提示 GATA4 与 CAD 的严重程度呈正相关^[44]。电离辐射能够上调人脐静脉血管内皮细胞中 GATA4 蛋白的表达,促使衰老标志蛋白 p21 和 p16 的表达水平显著升高,SASP 相关因子 IL-6 和 IL-8 的 mRNA 表达也显著上调,SA- β -gal 阳性细胞数显著增多,进而诱导血管内皮细胞早衰,为动脉粥样硬化病变奠定了基础^[45]。GATA4/Twist1 信号通路通过调节细胞周期因子影响血管内皮细胞增殖,并通过诱导内皮间质转化 (endothelial to mesenchymal transition, EndMT) 导致血管内皮细胞功能障碍。进一步在高脂高胆固醇饮食喂养的 C57BL/6 小鼠模型中敲除 GATA4 和 Twist1 基因后,主动脉粥样硬化病变显著受到抑制^[32]。在雄性 C57BL/6 小鼠和斑马鱼胚胎模型中观察到,血流低剪切应力通过 GATA4 诱导血管内皮细胞中 Twist1 的表达,从而增强血管内皮细胞增殖和慢性炎症,促进主动脉粥样硬化的发生发展。而在雄性 C57BL/6 小鼠中敲除 GATA4,发现主动脉粥样硬化病变面积显著减少^[46]。GATA4 借助整合炎症、SASP、细胞周期阻滞以及 EndMT 等多种机制,促使血管内皮细胞衰老并加快动脉粥样硬化进程,其在人类、小鼠和斑马鱼等不同物种间的一致性证据彰显了其作为 CAD 核心靶点的潜力。

3.3 GATA4 促进晶状体上皮细胞衰老与老年性白内障

GATA4 通过慢性炎症、细胞凋亡及脂质代谢促进 HLEC 衰老及 ARC (表 1)。在 HLEC 体外衰老和凋亡模型中,Xie 等^[47]观察到长时间低剂量 H_2O_2 处理、UVB 照射和轻度加热条件下,GATA4 mRNA 水平显著上调而 HLEC 活力则下降明显。与健康透明晶状体相比,ARC 患者晶状体囊膜中 GATA4 mRNA 和蛋白水平显著增加,提示 GATA4 在 HLEC 的衰老与凋亡中发挥重要作用。有报道称,在 ARC 患者晶状体前囊膜中检测到 GATA4 蛋白表达水平均明显增高,提示高表达的 GATA4 参与 ARC 的发病过程^[48]。进一步的研究证实,在 HLEC 中过表达 GATA4 时,Bcl-2 蛋白表达降低而 Bax 蛋白表达升高;反之,在给予 GATA4 抑制剂后,Bcl-2 蛋白表达增高而 Bax 蛋白表达降低,表明 GATA4 可促进 HLEC 凋亡,而 HLEC 凋亡是启动 ARC 的重要因

素^[34]。周添等^[36]在 ARC 合并 2 型糖尿病患者的 HLEC 中高表达 GATA4, 其与血浆 TC 和 LDLC 水平的升高及 HDLC 水平的降低密切相关, 可进一步损害眼球局部血管与房水代谢, 改变 HLEC 所处的微

环境。该研究还进一步证明, 上调 GATA4 表达与 HLEC 的凋亡率升高相关。值得注意的是, 过度的细胞凋亡影响晶状体的透明度损害眼球屈光系统, 导致 ARC 的发生发展。

表 1. GATA4 对细胞衰老与相关疾病的影响
Table 1. Effects of GATA4 on cellular senescence and related diseases

动物/细胞模型	干预方式	GATA4 表达	病理生理改变
雄性 C57BL/6 小鼠	TAC 诱导 ^[40]	↑	心肌肥厚 ↑
C57BL/6J 小鼠	Bmi-1 缺失 ^[39]	↑	自噬通量、GATA4、ANP 及 BNP 蛋白表达、病理性心肌肥厚 ↑
C57BL/6J 小鼠	过表达 Bmi-1 ^[41-42]	↓	心脏功能和结构明显改善
心肌细胞及小鼠心脏	Ang II 诱导 ^[43]	↑	GATA4、ANP 及 β -MHC ↑
C57BL/6 小鼠	抑制 GATA/NF- κ B ^[23]	↓	慢性重构明显改善
人脐静脉血管内皮细胞	电离辐射 ^[45]	↑	p16、p21、IL-6、IL-8 mRNA 及 SA- β -gal 阳性细胞数 ↑
C57BL/6 小鼠	高脂高胆固醇饮食, 敲除 GATA4 和 Twist1 基因 ^[32]	↓	主动脉粥样硬化病变面积 ↓
雄性 C57BL/6 小鼠和斑马鱼胚胎血管内皮细胞	血流低剪切应力 ^[46]	↑	TWIST1、慢性炎症、主动脉粥样硬化病变面积 ↑
雄性 C57BL/6 小鼠	敲除 GATA4 ^[46]	↓	主动脉粥样硬化病变面积 ↓
HLEC	长时间低剂量 H ₂ O ₂ 处理、UVB 照射和轻度加热 ^[47]	↑	细胞活力 ↓ GATA4 ↑
HLEC	过表达 GATA4 ^[36]	↑	Bcl-2 蛋白 ↓ Bax 蛋白 ↑

注: ↑: 增加/促进; ↓: 减少/抑制。

4 小 结

综上所述, GATA4 作为 GATA 锌指转录因子家族的成员, 通过诱导慢性炎症、促进氧化应激、调节细胞周期和细胞凋亡等机制, 影响血管壁、心肌组织、晶状体上皮细胞等衰老的发生发展, 并在冠心病、心力衰竭、老年性白内障等衰老相关疾病中发挥关键作用。然而, 目前 GATA4 在衰老进程中的有关研究面临多重挑战。首先, GATA4 的表达及其生物学功能调节极为复杂, 受到转录水平和转录后水平多种因素的协同严格调控, 并且 GATA4 促衰老的下游靶标通路仍有待进一步明确。其次, 对于 GATA4 促衰老的相关机制研究不够全面和深入。现有文献报道大多聚焦于炎症反应和氧化应激, 而对细胞周期、代谢改变等其他促衰老机制的探讨相对较少。再次, 许多研究是基于特定时间点进行的横向分析, 缺乏对 GATA4 在整个衰老过程中动态变化的长期全面追踪和深入剖析, 因此难以把握

GATA4 促衰老作用随时间变化的特征和规律。最后, 关于 GATA4 的促衰老效应, 目前也存在一定的争议和矛盾之处。有研究观察到上调 GATA4 有助于改善胆固醇的转运和代谢, 减少血管壁内脂质沉积, 进而保护血管壁免于衰老改变及动脉粥样硬化, 这与 GATA4 促进血管壁衰老明显相悖^[49]。因此, 未来可联合多个临床中心和多个实验平台, 开展中长期连续性的流行病学观察研究, 探究 GATA4 在人群衰老过程中的表达及功能变化, 从而综合评估 GATA4 在人类衰老中的病理生理学作用。掌握大队列高通量筛查所得的 GATA4 基因位点多态性、位点突变情况等人群数据, 剖析其与人类衰老相关的心脑血管疾病发生发展的关联及价值, 力求探寻 GATA4 作为这些疾病早期筛查及诊断潜在生物标志物的可能性^[50]。深入探究 GATA4 的上游调控因子及表观遗传机制, 同时全面挖掘其下游调节靶点, 研发针对 GATA4 上游调节机制与下游靶基因的生物制剂或化学药物, 有望为细胞衰老及相关疾病

的干预与防治提供全新策略。相信随着对 GATA4 调控作用及功能认识的不断加深,其临床应用潜力将得到进一步开发与利用。

[参考文献]

- [1] TREMBLAY M, SANCHEZ-FERRAS O, BOUCHARD M. GATA transcription factors in development and disease[J]. *Development*, 2018, 145(20): dev164384.
- [2] PEÑA-MARTÍNEZ E G, MESSON-BIRD J L, RODRÍGUEZ-RÍOS J M, et al. Cardiovascular disease-associated non-coding variants disrupt GATA4-DNA binding and regulatory functions[J]. *HGG Adv*, 2025, 6(2): 100415.
- [3] ZHU X D, CHEN Z Y, SHEN W Y, et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 245.
- [4] JOUNG J, HEO Y, KIM Y, et al. Cell enlargement modulated by GATA4 and YAP instructs the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1696.
- [5] 刘晨, 成姣, 刘焯, 等. 内皮细胞衰老与血管功能障碍[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(10): 916-920.
LIU C, CHENG J, LIU Y, et al. Endothelial cell senescence and vascular dysfunction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(10): 916-920.
- [6] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. *Cell*, 2023, 186(2): 243-278.
- [7] LOWRY J A, ATCHLEY W R. Molecular evolution of the GATA family of transcription factors: conservation within the DNA-binding domain[J]. *J Mol Evol*, 2000, 50(2): 103-115.
- [8] MERIKA M, ORKIN S H. DNA-binding specificity of GATA family transcription factors[J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(7): 3999-4010.
- [9] 俞立玮, 桂永浩. Gata4 转录后蛋白共价修饰[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(10): 800-802.
YU L W, GUI Y H. Post-transcriptional protein modification of Gata4[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2012, 14(10): 800-802.
- [10] PHILIPS A S, KWOK J C, CHONG B H. Analysis of the signals and mechanisms mediating nuclear trafficking of GATA-4. Loss of DNA binding is associated with localization in intranuclear speckles[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34): 24915-24927.
- [11] SUNDARESAN N R, GUPTA M, KIM G, et al. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2758-2771.
- [12] MORRISEY E E, IP H S, TANG Z, et al. GATA-4 activates transcription via two novel domains that are conserved within the GATA-4/5/6 subfamily[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(13): 8515-8524.
- [13] MORISCO C, SETA K, HARDT S E, et al. Glycogen synthase kinase 3beta regulates GATA4 in cardiac myocytes[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(30): 28586-28597.
- [14] MACKAY J P, KOWALSKI K, FOX A H, et al. Involvement of the N-finger in the self-association of GATA-1[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(46): 30560-30567.
- [15] TRAINOR C D, OMICHINSKI J G, VANDERSON T L, et al. A palindromic regulatory site within vertebrate GATA-1 promoters requires both zinc fingers of the GATA-1 DNA-binding domain for high-affinity interaction[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(5): 2238-2247.
- [16] XIONG H, HUA F, DONG Y, et al. DNA damage response and GATA4 signaling in cellular senescence and aging-related pathology[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 933015.
- [17] KIM J C, LEE Y H, YU M K, et al. Anti-inflammatory mechanism of PPAR γ on LPS-induced pulp cells: role of the ROS removal activity[J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(4): 392-400.
- [18] SUEMATSU N, TSUTSUI H, WEN J, et al. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes[J]. *Circulation*, 2003, 107(10): 1418-1423.
- [19] 黄佩, 乔玮玮, 孟柳燕. 自噬通过 GATA4 调控人牙髓细胞衰老反应[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(12): 1142-1147.
HUANG P, QIAO W W, MENG L Y. Autophagy regulates senescence in human dental pulp cells via GATA4[J]. *J Oral Sci Res*, 2020, 36(12): 1142-1147.
- [20] WU O, JIN Y, ZHANG Z, et al. KMT2A regulates the autophagy-GATA4 axis through METTL3-mediated m⁶A modification of ATG4a to promote NPCs senescence and IVDD progression[J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 67.
- [21] CHIEN Y, SCUOPPO C, WANG X, et al. Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF- κ B promotes senescence and enhances chemosensitivity[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(20): 2125-2136.
- [22] ROVILLAIN E, MANSFIELD L, CAETANO C, et al. Activation of nuclear factor-kappa B signalling promotes cellular senescence[J]. *Oncogene*, 2011, 30(20): 2356-2366.
- [23] KANG C, XU Q, MARTIN T D, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4[J]. *Science*, 2015, 349(6255): aaa5612.
- [24] QIAO W, HUANG Y, BIAN Z, et al. Lipopolysaccharide-induced DNA damage response activates nuclear factor κ B signalling pathway via GATA4 in dental pulp cells[J]. *Int Endod J*, 2019, 52(12): 1704-1715.
- [25] CHEN X, GONG W, SHAO X, et al. METTL3-mediated m⁶A modification of ATG7 regulates autophagy-GATA4 axis to promote cellular senescence and osteoarthritis progression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 87-99.
- [26] ZHANG S, XIA B, KALIONIS B, et al. The role and mechanism of vascular aging in geriatric vascular diseases[J]. *Aging Dis*, 2024, 16(4): 2237-2249.
- [27] 乔莞宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
QIAO W N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 312-321.
- [28] JIN L, PIAO Z H, SUN S, et al. Gallic acid reduces blood pressure and attenuates oxidative stress and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15607.
- [29] D'ADDA DI FAGAGNA F. Living on a break: cellular senescence

- as a DNA-damage response[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(7): 512-522.
- [30] 苑莉莉. 细胞周期及信号通路与细胞衰老关系的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2018, 32(12): 1109-1111.
YUAN L L. Research progress on the relationship between cell cycle, signaling pathways and cellular senescence[J]. *Pract Geriatr*, 2018, 32(12): 1109-1111.
- [31] ROGER L, TOMAS F, GIRE V. Mechanisms and regulation of cellular senescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13173.
- [32] MAHMOUD M, SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, et al. GATA4-Twist1 signalling in disturbed flow-induced atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2): 231-237.
- [33] ZHAO Y, MCLAUGHLIN D, ROBINSON E, et al. Nox2 NADPH oxidase promotes pathologic cardiac remodeling associated with doxorubicin chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 9287-9297.
- [34] 李路路, 张莹, 庄宪丽, 等. 老年性白内障合并2型糖尿病患者 VEGF、PEDF、GATA4 mRNA 表达变化对晶状体上皮细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(13): 3150-3154.
LI L L, ZHANG Y, ZHUANG X L, et al. The impact of changes in VEGF, PEDF, and GATA4 mRNA expression on lens epithelial cell apoptosis in patients with senile cataract combined with type 2 diabetes[J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(13): 3150-3154.
- [35] 林思, 朱华, 秦慧真, 等. 对叶百部总生物碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 和 cleaved Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 73-79.
LIN S, ZHU H, QIN H Z, et al. Effect of *Stemona tuberosa* alkaloids on apoptosis of SMMC-7721 cells and expression of Bcl-2, Bax, and cleaved Caspase-3[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(19): 73-79.
- [36] 周添, 曹庆清, 姚春晓, 等. 糖尿病性白内障患者晶状体上皮细胞 GATA4、GSK-3 β mRNA 表达水平与血脂、凋亡率的相关性研究[J]. *中国卫生检验*, 2022, 32(21): 2598-2602.
ZHOU T, CAO Q Q, YAO C X, et al. Correlation between the levels of GATA4, GSK-3 β mRNA in lens epithelial cells and blood lipid and the apoptosis rate in patients with diabetic cataract[J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2022, 32(21): 2598-2602.
- [37] PATANKAR J V, OBROWSKY S, DODDAPATTAR P, et al. Intestinal GATA4 deficiency protects from diet-induced hepatic steatosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(5): 1061-1068.
- [38] CUI H, SCHLESINGER J, SCHOENHALS S, et al. Phosphorylation of the chromatin remodeling factor DPF3a induces cardiac hypertrophy through releasing HEY repressors from DNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2538-2553.
- [39] CHEN H, ZHOU J, CHEN H, et al. Bmi-1-RING1B prevents GATA4-dependent senescence-associated pathological cardiac hypertrophy by promoting autophagic degradation of GATA4[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e574.
- [40] SONG R, LEI H, FENG L, et al. TFEB insufficiency promotes cardiac hypertrophy by blocking autophagic degradation of GATA4[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4): 101189.
- [41] KATANASAKA Y, SUZUKI H, SUNAGAWA Y, et al. Regulation of cardiac transcription factor GATA4 by post-translational modification in cardiomyocyte hypertrophy and heart failure[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(6): 672-675.
- [42] LIANG Q, DE WINDT L J, WITT S A, et al. The transcription factors GATA4 and GATA6 regulate cardiomyocyte hypertrophy *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(32): 30245-30253.
- [43] LI H, XU J D, FANG X H, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1323-1334.
- [44] KONTARAKI J E, KOCHIADAKIS G E, MARKETOU M E, et al. Early cardiac gene transcript levels in peripheral blood mononuclear cells reflect severity in stable coronary artery disease[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55(2): 119-125.
- [45] 刘萌萌, 宋曼, 田梅, 等. 氧化应激和 DNA 损伤在小剂量电离辐射诱导血管内皮细胞损伤中的作用研究[J]. *中国医学装备*, 2023, 20(2): 171-175.
LIU M M, SONG M, TIAN M, et al. Study on the role of oxidative stress and DNA damage in vascular endothelial cell injury induced by low dose ionizing radiation[J]. *China Med Equip*, 2023, 20(2): 171-175.
- [46] MAHMOUD M M, KIM H R, XING R, et al. TWIST1 integrates endothelial responses to flow in vascular dysfunction and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(3): 450-462.
- [47] XIE X, SONG X, LIU X, et al. Up-regulation of GATA4 regulates human lens epithelial cell function in age-related cataract[J]. *Ophthalmic Res*, 2020, 63(6): 564-571.
- [48] 古丽努尔·买买提, 张文娟, 谢小东. 探讨老年性白内障中 GATA4 表达量的改变[J]. *新疆医学*, 2021, 51(3): 317-319.
MAIMAITI G, ZHANG W J, XIE X D. To investigate the change of GATA4 expression in cataract[J]. *Xinjiang Med J*, 2021, 51(3): 317-319.
- [49] PAN X, BRADFIELD C A, HUSSAIN M M. Global and hepatocyte-specific ablation of Bmal1 induces hyperlipidaemia and enhances atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13011.
- [50] CHEN J, WANG S, PANG S, et al. Functional genetic variants of the GATA4 gene promoter in acute myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2861-2868.

(此文编辑 文玉珊)