

RUNX1 在心室重塑中的作用

丁立群 沈嘉祺 贾鑫 王傲 王玉玖

【摘要】 心室重塑是心脏受到损伤后的一种机体适应性反应,是损伤修复和心室整体代偿及继发的病理生理过程。RUNX1 作为一种转录因子,在机体的生长发育过程中起到了关键作用,对其研究主要集中在造血、癌症方面。近年来越来越多的研究证实 RUNX1 在心室重塑中扮演了重要的角色,对心肌细胞、非心肌细胞以及基质细胞蛋白均有不同程度的影响。本文就 RUNX1 在心室重塑过程中的作用在细胞分子层面作一综述。

【关键词】 RUNX1; 心室重塑; 心肌细胞; 非心肌细胞; 基质细胞蛋白

[中图分类号]R541.3 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.015

The role of RUNX1 in ventricular remodeling Ding Liqun, Shen Jiaqi, Jia Xin, Wang Ao, Wang Yujiu. The first affiliated hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong, 256600, China.

Corresponding author: Wang Yujiu, Email: yujiuwang@126.com

【Abstract】 Ventricular remodeling is an adaptive response to heart injury, which is a pathophysiological process of injury repair, ventricular global compensation and secondary. As a transcription factor, RUNX1 plays a key role in the growth and development of the body, and the research on it is mainly focused on hematopoiesis and cancer. In recent years, more and more studies have confirmed that RUNX1 plays an important role in ventricular remodeling, affecting cardiomyocytes, non-cardiomyocytes and matricellular proteins in varying degrees. This article reviews the role of RUNX1 in ventricular remodeling at the cellular and molecular level.

【Keywords】 RUNX1; Ventricular remodeling; Cardiomyocytes; Non-cardiomyocytes; Matricellular proteins

RUNX 基因家族(RUNX1、RUNX2 和 RUNX3)编码脱氧核糖核酸结合 α 亚基,与核心结合因子 β 配对形成异源二聚体转录因子,与造血、成骨和神经发生密切相关,是造血、成骨和神经发生所必需的,对其他发育过程也很重要^[1]。关于 RUNX1 的研究主要集中在白血病和癌症方面^[2],而近年来越来越多的研究提出 RUNX1 在心血管疾病中发挥着重要作用^[3-4]。

许多心血管疾病,如心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)、高血压、心脏瓣膜疾病、心肌病等,都会有不同程度的心脏功能受损的发生,而在心腔扩大、心肌肥厚的代偿过程中,心肌细胞、胞外基质、胶原纤维网等均发生相应的变化,即心室重塑(ventricular remodeling),除了因为代偿能力有限、代偿机制的负面影响外,心肌细胞的能量供应不足及利用障碍导致心肌细胞坏死、纤维化也是失代偿的重要因素。心肌细胞的减少使整体心肌收缩力下降;纤维化的增加使心室顺应性降低,重塑愈趋明显,心肌不能发挥应有的射血效应,从而形成恶性循环^[5]。在细胞分子水平上,心室重塑是心肌细胞功

能性、结构性、电生理信号通路等一系列复杂变化的结果,伴随这些变化的是成纤维细胞增殖和胶原沉积(纤维化)、血管平滑肌细胞增殖迁移、内皮功能障碍和炎症^[6];目前预防或逆转不良重构的治疗仍不足,因此需要新的策略来限制其发生发展,以治疗心血管疾病患者并改善预后^[7]。该综述将从细胞分子层面重点讨论 RUNX1 在心室重塑中起到的作用及机制,为今后的治疗提供线索。

一、RUNX1 对心肌细胞的影响

RUNX1 在新生儿心肌细胞中有表达,是一种祖细胞标记物,在成人心肌细胞中的表达水平很低^[8];在出生 7 天内,心脏的增殖和再生能力丧失的同时, RUNX1 基因会因甲基化而失活^[9]。Kubin 等^[10]在研究抑瘤素 M 与心肌重构的关系时,发现在心肌梗死的邻近交界区的心肌细胞中,也检测到 RUNX1 的表达,但具体机制尚不明确。

研究指出,心肌梗死后启动了心脏的修复过程,主要表现为心肌细胞伸长,直径缩小,钙处理受损,特别是肌浆网(SR)介导的钙摄取减少^[11]。这些细胞改变是不良心脏重塑的基础,临床表现为左心室(LV)壁变薄、扩张和降低的收缩力^[12]。McCarroll 等^[4]使用心肌细胞特异性 RUNX1 缺乏症小鼠进行研究,详细定量了心肌梗死后小鼠心脏组织中 RUNX1 的表达,证明心肌梗死后 RUNX1 的上调会

导致不利的心室重塑。在梗死后的 4 周,梗死区的心肌细胞及梗死邻近交界区的 RUNX1 mRNA 的表达均增强,甚至持续到梗死后 8 周时,在远端左心室的心肌中表达也增强,这是非常重要的发现,因为 RUNX1 在 mRNA 和蛋白水平的表达变化不仅限于啮齿动物的心肌梗死模型,也发生在心肌梗死患者中^[13]。在还未心肌梗死的基线水平时,RUNX1 缺陷小鼠的超声心动图收缩参数与其对照组相同,然而,心肌梗死后,两组在收缩功能和心肌重构方面出现了明显的差异:对照组小鼠心肌梗死后出现典型的不良心脏重构,包括收缩功能下降、左心室游离壁变薄和左心室腔扩张,而 RUNX1 基因缺陷小鼠则明显缺乏相同的参数;心肌梗死后 8 周,对照组小鼠出现偏心性肥大,表现为心肌细胞伸长变薄,相比之下,在 RUNX1 缺陷的小鼠中明显检测不到这一点^[4]。

心肌梗死后 RUNX1 缺陷小鼠并未发生不利心室重塑的原因可能是由于 RUNX1 对心肌细胞钙稳态的影响。相比较于正常心肌细胞,心肌梗死患者和心梗动物模型有着较低幅度的钙瞬变和较慢的 Ca^{2+} 下降速度,这主要是由于心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCA) 减少肌浆网 (SR) 的钙摄取导致。心肌梗死后 2 周,RUNX1 缺陷小鼠心肌细胞较对照组钙瞬变增强,即 SR 释放 Ca^{2+} 更快,SERCA 从胞浆中清除钙的速度更快,且 SR 的钙含量更高^[4]。尽管 RUNX1 缺陷小鼠与对照组小鼠有着相同蛋白水平的 SERCA 抑制蛋白磷蛋白 (PLN),但在 RUNX1 缺陷的心肌细胞发现了负责 PLN 去磷酸化的蛋白磷酸酶 1 的平行下降^[4]。在 PLN 的磷酸化状态下,PLN 对 SERCA 的抑制作用减弱,促进 SR 钙摄取,从而降低舒张期末期细胞内钙离子浓度,改善心脏舒张功能^[14-15];肌浆网中钙离子浓度也增加,导致每次电刺激瞬间钙离子释放增加,从而改善心肌收缩^[16]。

有趣的是,RUNX1 缺陷小鼠与对照组小鼠心肌梗死后的梗死面积并未有显著差异,但 RUNX1 缺陷小鼠的收缩性有显著性改善^[4],这表明 RUNX1 缺陷可能通过维持存活心肌细胞的钙处理功能来补偿死亡心肌细胞的功能,而不是通过挽救缺血心肌细胞来改善收缩能力。

RUNX1 还可能与细胞分化有一定的联系。心肌细胞去分化是一种以成熟肌节结构丧失和胎儿基因表达谱激活为特征的表型,其可以通过降低收缩力和减少细胞能量需求来应对缺氧应激,与心室重塑密切相关^[17]。有研究者发现在去分化表型的细胞中 RUNX1 显著上调,但并未阐明 RUNX1 的上调是否参与介导了去分化过程^[18]。随后在一项观察成年鼠心肌细胞在体外与新生大鼠心肌细胞共培养模型中去分化能力的研究中,成年鼠心肌细胞的去分化和

增殖与 RUNX1 表达的增加相一致,而当心肌细胞再分化时 RUNX1 表达消失^[19]。虽然心肌细胞去分化可以增加在低氧条件下的应激抵抗力^[17],但是从长远来看,参与新陈代谢、钙稳态和收缩能力的胎儿基因的长期表达可能会导致线粒体功能障碍,收缩能力受损,从而导致不利的心室重塑^[20]。

从心肌梗死对心脏造成的永久性损伤可以看出,心脏的再生能力十分有限^[21]。尽管有研究指出心肌细胞可以增殖,但年周转率低至 0.5%-2%,损伤后心肌细胞的增殖虽然有增加,但这对组织修复的帮助是微乎其微的^[22]。与之形成鲜明对比的,是在切除新生小鼠、斑马鱼及蝾螈的心脏后所出现的强大的增殖再生反应^[23]。因此,了解心肌细胞在成人心脏中的增殖再生机制对未来研究心脏的再生能提供非常大帮助。2019 年发布的一篇研究已经证实在大哺乳动物中,通过 microRNA-199a 刺激内源性心肌细胞增殖来增加心肌梗死后的心肌质量和收缩能力,从而实现心脏修复,但这种治疗的剂量需要严格控制^[24]。

虽然有证据明确 RUNX1 在斑马鱼心脏损伤后的心脏再生中起到关键作用^[25],但在哺乳动物心肌细胞的增殖再生过程中起到的作用仍不清楚,鉴于 RUNX1 在其他环境下可以调节增殖、分化和组织再生^[26],所以进一步研究 RUNX1 在心脏再生中的作用机制是非常必要的。

二、RUNX1 对非心肌细胞的影响

目前关于 RUNX1 在心脏中的研究主要集中在对心肌细胞的影响,但 RUNX1 也可能在其他非心肌细胞中存在作用。非心肌细胞主要包括内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、常驻免疫细胞和神经细胞等,每种细胞在心脏的生理及病理过程中均有自身的作用。

研究发现,心肌梗死后非心肌细胞中 RUNX1 的转录水平增加,在心肌梗死后第 1 天,梗死区内 14% 的非心肌细胞表达 Runx1,到心肌梗死后 2 周,梗死区和边缘区分别有高达 26% 和 35% 的非心肌细胞表达 RUNX1^[4]。另外,在小鼠的扩张型心肌病 (DCM) 模型中也观察到了类似的变化,与正常对照的小鼠心肌细胞相比,DCM 中非心肌细胞的 RUNX1 表达高至 4.8 倍^[27]。

1. RUNX1 对内皮细胞的影响:内皮细胞作为覆衬于全身血管内面的细胞,不仅能维持血管屏障,并且能合成和分泌多种生物活性物质,调节血管紧张性、调节炎症等,进而保持血液的正常流动和血管的长期通畅^[28]。缺氧和炎症是临床上常见的病理过程,缺氧促发炎症,而炎症又进一步加剧缺氧的发生,从而形成恶性循环,使疾病恶化^[29]。

血管内皮细胞对缺氧十分敏感,因缺氧而致的血管内皮损伤是绝大部分心血管疾病发生发展的重要因素^[30]。近年有研究提示,RUNX1 参与调节了细胞的缺氧反应、炎症等^[31-32]。研究发现,HIF-1 通路的活化作为细胞缺氧的标志之一,这一过程可以诱导 RUNX1 的表达;缺氧 24 小时时人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 ICAM 的转录表达显著增加,而当干扰 RUNX1 表达时,可以显著抑制炎症因子的转录表达,这提示 RUNX1 可以通过介导炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 ICAM 的表达而参与了缺氧诱导的内皮细胞炎症反应^[3]。

在血管生成方面,RUNX1 通过促进血管内皮钙黏蛋白和血管紧张素 1 的表达来诱导内皮细胞分化成熟及血管生成^[33]。胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)具有抗血管生成的特性,RUNX1 也可以通过抑制 IGFBP-3 的表达来促进血管的生成^[34]。

血管内皮生长因子(VEGF)参与癌细胞增殖、迁移和存活,同时也是血管生成的主要介质^[35]。矛盾的是,RUNX1 通过参与 VEGF 的转录调控,作为转录抑制因子抑制了活跃的血管生成^[36]。血管内皮生长因子 A(VEGF-A)作为主要因子之一,在急性髓系白血病(AML)患者中有着高表达,AML 患者的体细胞中检测到了 RUNX1 的体细胞突变,且该突变与 AML 患者预后不良相关,这可能是由于 RUNX1 突变的原始细胞中 VEGF-A 的升高导致的^[32]。

这提示着 RUNX1 可能以依赖于环境的方式发挥作用,根据不同的细胞环境刺激或抑制血管生成的能力。

2. RUNX1 对平滑肌细胞的影响:血管平滑肌具有维持和调节血管收缩力与张力,保持稳定的血流血压的作用。当在某些影响因素下,血管平滑肌从中膜迁移至内膜,引起血管内膜的增生,这一过程是发生一系列血管疾病的重要机制^[37]。有研究表明,TNF- α 可以通过调节 Runx1 等信号传导上调血管平滑肌细胞(VSMC)中的中性粒细胞弹性蛋白酶,上调的中性粒细胞弹性蛋白酶可以促进 VSMC 迁移、增殖和炎症,促进新内膜增生,加重血管疾病的发生^[38]。

3. RUNX1 对成纤维细胞的影响:在 2018 年的一项研究中,通过采用 ATAC-SEQ 和 RNA-seq 技术方法,验证了 RUNX1 结合基序是心脏成纤维细胞特异性活性增强剂中的主要基序。这表明 RUNX1 可能在心脏成纤维细胞中具有重要作用^[39]。在此之前,RUNX1 已被证实可以调节来自正常人前列腺源性间充质干细胞(MSCs)的增殖,并参与成纤维细胞到肌成纤维细胞的激活^[40]。最近一篇关于系统性硬化症(SSC)的文章中也提出 RUNX1 可以介导肌成纤维细胞的分化^[41]。另外,RUNX1 还可以通过增加人

成纤维细胞中活性氧(ROS)水平,诱导细胞损伤的发生^[42]。心脏成纤维细胞的激活和增殖是心脏损伤后修复过程的一个组成部分,但从长远的角度来看是造成不利心室重塑的原因之一,因此明确 RUNX1 在心脏成纤维细胞中的作用是值得探究的^[43]。

三、RUNX1 对基质细胞蛋白的影响

基质细胞蛋白是一种细胞外基质非结构性分子,并不直接促进组织的完整性,而是通过调节细胞与基质的相互作用来影响细胞功能^[44]。主要包括骨桥蛋白、凝血酶反应蛋白、骨膜蛋白、骨糖蛋白、肌腱蛋白、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白和即刻早反应基因(CCN)家族成员等^[45]。以下主要讨论 RUNX1 与骨桥蛋白及凝血酶反应蛋白 1 的关系。

骨桥蛋白(OPN)是一种糖基化磷酸蛋白^[46],正常心脏表达低水平的骨桥蛋白,但是在各种病理生理条件下,OPN 的表达会显著增加^[47]。心肌梗死后,OPN 可以通过影响炎症反应,调节细胞外基质及 RAAS 系统,促进缺氧状态下的心肌细胞代偿性增生肥大,增加心肌成纤维细胞胶原合成,刺激成纤维细胞与内皮细胞的增殖,进一步促进心室重塑的发生^[48]。在去神经支配下,RUNX1 被发现可以维持或诱导骨桥蛋白的表达,而骨桥蛋白的上调与左、右心室射血分数呈负相关,与心肌细胞肥大呈正相关,参与介导心室重塑过程^[49]。

另外,在去神经支配下,RUNX1 也可上调凝血酶反应蛋白 1(TSP-1)的表达^[50]。这一过程似乎是有益的,因为 TSP-1 作为重要的基质细胞蛋白之一,可以防止巨噬细胞、成纤维细胞过度渗透到心肌梗死区周围组织;TSP-1 在梗死区的选择性内源表达可能作为屏障,限制肉芽组织的扩张,保护非梗死区心肌免受纤维化重构的影响^[51]。

总结与展望 综上所述,心脏受损后的心室重塑是一系列复杂变化的结果,RUNX1 在心脏组织中的表达参与并影响了心室重塑的发生发展。在心肌细胞中,心肌梗死后 RUNX1 激活,通过调节细胞钙稳态介导了不利的心室重塑,在大鼠实验中 RUNX1 被证实参与了心肌细胞的去分化,长远来看对心脏具有不良的影响。在非心肌细胞中,目前研究最多的是 RUNX1 介导炎症反应引起内皮细胞的损伤,有趣的是,在正常生理情况下,RUNX1 可以调节血管内皮细胞的增殖,促进血管的生成,但是在某些病理条件下,例如在 AML 中,RUNX1 通过参与 VEGF 的转录调控抑制了活跃的血管生成,这提示我们 RUNX1 在不同的环境刺激中可以起到不同的作用。对于 RUNX1 在心脏中对于平滑肌细胞和成纤维细胞作用,目前研究尚不全面,已发现 RUNX1 可以促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移和炎症,进一步加重疾

病,而 RUNX1 结合基序是心脏成纤维细胞特异性活性增强剂中的主要基序,并在其他疾病中已被证实介导肌成纤维细胞的分化,因此之后研究 RUNX1 在心脏成纤维细胞中的作用是很有必要的。在细胞外基质中,RUNX1 也可以通过调节基质细胞蛋白参与心室重塑的过程,例如通过维持或诱导 OPN 的表达参与炎症反应,刺激内皮细胞和成纤维细胞的增殖,使心肌细胞肥大,降低心肌收缩力,促进心室重塑的发生;或上调 TSP-1 保护非梗死区心肌免受纤维化重构的影响。在未来,进一步研究揭示 RUNX1 在心脏中起到的作用,可以为之后的治疗寻找靶点,更好预防心室重塑的发生。

参 考 文 献

- [1] Blyth K, Cameron ER, Neil JC. The runx genes: gain or loss of function in cancer[J]. *Nature Rev Cancer*, 2005, 5(5): 376-387.
- [2] Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies[J]. *Blood*, 2017, 129(15): 2070-2082.
- [3] 罗羽莎, 谭小玲, 李满满, 等. 缺氧诱导血管内皮细胞中 Runx1 表达及其功能的初步研究[J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(4): 277-284+292.
- [4] Mccarroll CS, He W, Foote K, et al. Runx1 Deficiency Protects Against Adverse Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2018, 137(1): 57-70.
- [5] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.
- [6] Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling [J]. *Circulation*, 2013, 128(4): 388-400.
- [7] Cokkinos DV, Belogiannas C. Left ventricular remodelling: a problem in search of solutions[J]. *Eur Cardiol*, 2016, 11(1): 29-35.
- [8] Eulalio A, Mano M, DAL Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration [J]. *Nature (London)*, 2012, 492(7429): 376-381.
- [9] Górniewicz B, Ronowicz A, Krzemiński M, et al. Changes in gene methylation patterns in neonatal murine hearts; Implications for the regenerative potential[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 231.
- [10] Kubin T, Poling J, Kostin S, et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling [J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(5): 420-432.
- [11] Kehat I, Molkentin JD. Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling During Pathophysiological Stimulation[J]. *Circulation*, 2010, 122(25): 2727-2735.
- [12] Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure[J]. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(1): 98-108.
- [13] Gattenlöhner S, Waller C, Ertl G, et al. NCAM (CD56) and RUNX1 (AML1) are up-regulated in human ischemic cardiomyopathy and a rat model of chronic cardiac ischemia[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(3): 1081-1090.
- [14] 李园园, 刘爱华. 受磷蛋白磷酸化调控在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(7): 1075-1078.
- [15] Elliott EB, Kelly A, Smith GL, et al. Isolated rabbit working heart function during progressive inhibition of myocardial SERCA activity [J]. *Circ Res*, 2012, 110(12): 1618-1627.
- [16] Haghighi K, Bidwell P, Kranias EG. Phospholamban interactome in cardiac contractility and survival: A new vision of an old friend[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 77: 160-167.
- [17] Szibor M, Pöling J, Warnecke H, et al. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(10): 1907-1916.
- [18] Zhang X, Ma S, Zhang R, et al. Oncostatin M - induced cardiomyocyte dedifferentiation regulates the progression of diabetic cardiomyopathy through B-Raf/Mek/Erk signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48(3): 257-265.
- [19] Wang WE, Li L, Xia X, et al. Dedifferentiation, proliferation, and redifferentiation of adult mammalian cardiomyocytes after ischemic injury[J]. *Circulation*, 2017, 136(9): 834-848.
- [20] Dirx E, Da Costa Martins PA, De Windt LJ. Regulation of fetal gene expression in heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2013, 1832(12): 2414-2424.
- [21] Tzahor E, Poss KD. Cardiac regeneration strategies: Staying young at heart[J]. *Science*, 2017, 356(6342): 1035-1039.
- [22] Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte Regeneration [J]. *Circulation*, 2017, 136(7): 680-686.
- [23] Cui B, Zheng Y, Sun L, et al. Heart Regeneration in Adult Mammals after Myocardial Damage [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2018, 34(2): 115-123.
- [24] Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs [J]. *Nature*, 2019, 569(7756): 418-422.
- [25] Koth J, Wang X, Killen AC, et al. Runx1 promotes scar deposition and inhibits myocardial proliferation and survival during zebrafish heart regeneration [J]. *Development*, 2020, 147(8): dev186569.
- [26] 崔钰嘉, 郭黛墨, 孙建勋, 等. RUNX1 对牙髓干细胞的增殖及成骨、成脂分化的影响 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3): 416-422.
- [27] Burke MA, Chang S, Wakimoto H, et al. Molecular profiling of dilated cardiomyopathy that progresses to heart failure [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(6): e86898.
- [28] Ludewig P, Winneberger J, Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326: 38-44.
- [29] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
- [30] Baldea I, Teacoe I, Olteanu DE, et al. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures—Time course study [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 172: 45-50.
- [31] Lappas M. Runt-related transcription factor 1 (RUNX1) deficiency attenuates inflammation-induced pro-inflammatory and prolabour mediators in myometrium [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473: 61-71.
- [32] Lee SH, Manandhar S, Lee YM. Roles of RUNX in Hypoxia-Induced Responses and Angiogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 962: 449-469.
- [33] Iwatsuki K, Tanaka K, Kaneko T, et al. Runx1 promotes angiogenesis by downregulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 [J]. *Oncogene*, 2005, 24(7): 1129-1137.
- [34] Delafontaine P, Song Y, Li Y. Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding Proteins in Blood Vessels [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 435-444.
- [35] Liu C, Xu D, Xue B, et al. Upregulation of RUNX1 suppresses proliferation and migration through repressing VEGFA expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1301-1311.
- [36] Gonzalez-Buendia L, Delgado-Tirado S, An M, et al. Treatment of Experimental Choroidal Neovascularization via RUNX1 Inhibition [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(3): 418-424.
- [37] 丁祎霖, 陈欣怡, 王惠颖, 等. 血管平滑肌细胞迁移功能影响因素研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(23): 4016-4019.
- [38] Yang M, Chen Q, Mei L, et al. Neutrophil elastase promotes neointimal hyperplasia by targeting toll-like receptor 4 (TLR4) - NF-kappaB signalling [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(20): 4048-

- 4068.
- [39] Golan-Lagziel T, Lewis YE, Shkedi O, et al. Analysis of rat cardiac myocytes and fibroblasts identifies combinatorial enhancer organization and transcription factor families [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 116:91-105.
- [40] Kim W, Barron DA, San Martin R, et al. RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci, 2014, 111(46):16389-16394.
- [41] Tabib T, Huang M, Morse N, et al. Myofibroblast transcriptome indicates SFRP2hi fibroblast progenitors in systemic sclerosis skin [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):4384.
- [42] Kantner H, Warsch W, Delogu A, et al. ETV6/RUNX1 induces reactive oxygen species and drives the accumulation of DNA damage in B cells[J]. Neoplasia, 2013, 15(11):1228-1292.
- [43] Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling[J]. Pharmacol Ther, 2009, 123(2):255-278.
- [44] Schellings M. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling[J]. Cardiovasc Res, 2004, 64(1):24-31.
- [45] 李思懿, 公威, 聂绍平. 基质细胞蛋白在急性心肌梗死后心肌损伤及重塑中的作用及机制研究进展[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(5):483-486.
- [46] 朱永芝, 胡信群. 骨桥蛋白在心肌梗死后心力衰竭中研究进展[J]. 医学与哲学(B), 2014, 35(11):68-70.
- [47] Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function[J]. Life Sci, 2014, 118(1):1-6.
- [48] 胡文钰, 汤安英, 庞军, 等. 骨桥蛋白在心力衰竭中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(10):917-920.
- [49] Wang X, Blagden C, Fan J, et al. Runx1 prevents wasting, myofibrillar disorganization, and autophagy of skeletal muscle[J]. Genes Dev, 2005, 19(14):1715-1722.
- [50] Mustonen E, Ruskoaho H, Rysä J. Thrombospondins, Potential Drug Targets for Cardiovascular Diseases [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2013, 112(1):4-12.
- [51] Frangogiannis NG, Ren G, Dewald O, et al. Critical role of endogenous thrombospondin-1 in preventing expansion of healing myocardial infarcts[J]. Circulation, 2005, 111(22):2935-2942.

(收稿日期:2022-04-12)

表观遗传在乳腺癌发生发展中的研究进展

王悦 呼群

【摘要】 乳腺癌是全球女性最常见的癌症,其发病机制主要包括遗传、环境影响及生活方式因素等。与乳腺癌致病因素中单向基因改变相比,可逆的异常表观遗传修饰更加常见。导致乳腺癌发生发展的表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑及非编码 RNA 改变,深入了解其调控机制有助于对乳腺癌的预防及治疗。

【关键词】 乳腺癌; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码 RNA

[中图分类号]R737.9 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.016

Research progress of epigenetics in genesis and development of breast cancer Wang Yue, Hu Qun. First school of clinical medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China (Wang Yue); Department of medical oncology, affiliated hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, 010050, China (Hu Qun).

Corresponding author: Hu Qun, Email: huqun2015@126.com

【Abstract】 Breast cancer is the most common cancer among women worldwide, and its pathogenesis mainly includes genetics, environmental influence and lifestyle factors. Reversible abnormal epigenetic modifications are more common than unidirectional genetic alterations in breast cancer risk factors. Epigenetic modifications leading to the occurrence and development of breast cancer mainly include DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling and non-coding RNA changes. In-depth understanding of its regulatory mechanism is helpful for the prevention and treatment of breast cancer.

【Keywords】 Breast cancer; DNA methylation; Histone acetylation; Chromatin remodeling; Non-coding RNA

2020 年 GLOBOCAN 数据显示^[1],全球女性乳腺癌(breast cancer, BC)新发病例约有 230 万例,占所

有癌症的 11.7%,其发病率已超过肺癌,成为目前最常见的癌症。过去几十年中,研究者们通过多项实验逐步加深了对乳腺肿瘤生物学的理解,并根据其生物学特性开展相关药物试验,但由于肿瘤异质性、多个治疗靶点、耐药性等原因,BC 的治疗并不理想,因此仍需进一步研究其发病机制、探索新的治疗方案。BC 发病机制复杂多样,其中表观遗传调控发挥

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08046)

作者单位:010050 内蒙古呼和浩特,内蒙古医科大学第一临床医学院(王悦);010050 内蒙古呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科(呼群)

通信作者:呼群,Email:huqun2015@126.com