

大心脏的“是”与“非”

心肌肥大的发生发展是非常复杂的，涉及多条信号通路和多种细胞。基因修饰小鼠模型，可作为复杂信号研究的有力工具，并能够指导靶向药物的开发，在心肌肥大这一领域有着不可替代的优势。南模生物可提供多种心血管特异的Cre工具鼠和重要靶点的基因修饰小鼠，助力心血管系统的研究。

东京奥运赛事正燃，中国军团捷报频传：

“最后一枪逆转！杨倩大心脏展现无遗”

“孙颖莎小魔王大心脏”

“大心脏！心态身体完美融合 苏炳添死亡之组成功突破”

.....

小编也捧着小心心，在屏幕前为中国队呐喊助威，同时十分好奇，什么是“大心脏”？作为专业的互联网冲浪选手，小编迅速检索到了“大心脏”的含义，原来“大心脏”是真的“大”。

早在1899年，Henschen教授便将运动员特有的大心脏称为“运动员心脏（Athlete's Heart）”，认为“大心脏将在竞赛中取胜”，因“运动员心脏”是对竞技体育的良好适应。其主要表现在：运动性心动徐缓、运动性心脏肥大和心脏泵血功能改善。其中，心脏肥大在力量运动员和耐力运动员中也不同，分别为室壁增厚和室腔变大[1]。

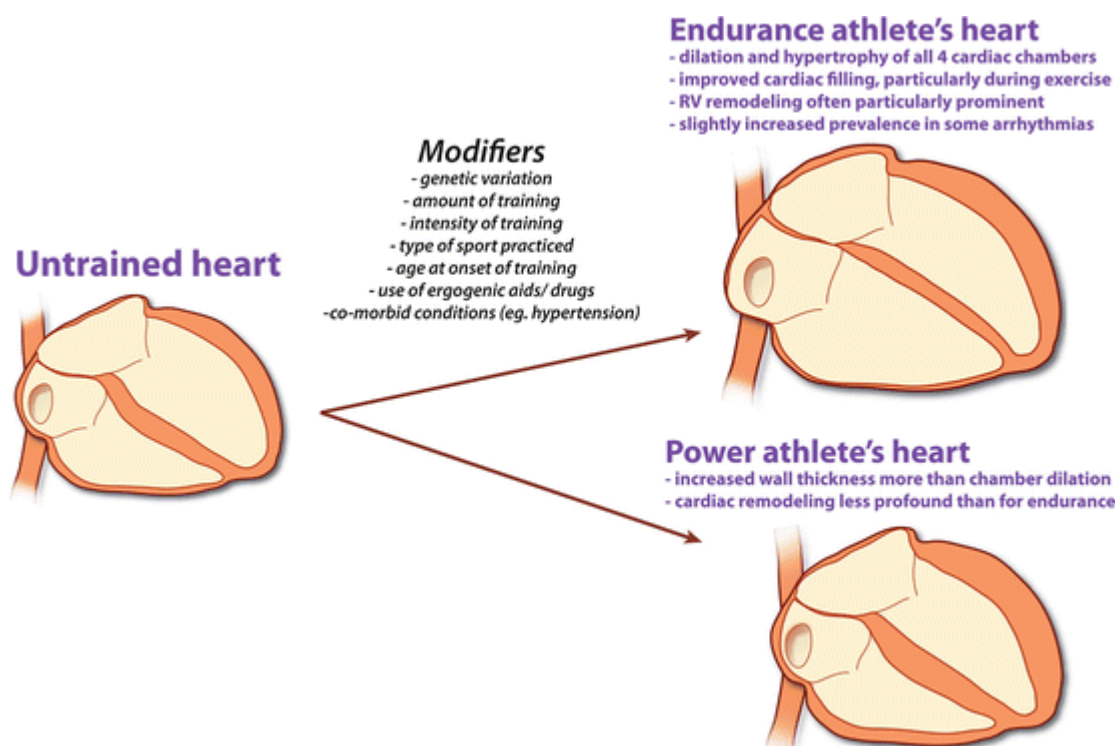


图1 正常人和不同类型运动员心脏的区别[2]

也就是说运动员的心脏确实比正常人要大些。但是心肌肥大不是各类心血管疾病的前兆之一吗？难道不会对运动员的健康产生影响？

原来，心肌肥大可分为生理性的心肌肥大和病理性的心肌肥大。正常情况下，心脏肥厚生长是对血流动力学压力的适应性反应，它被认为具有增强心脏性能、降低心室壁张力和耗氧量的代偿作用。运动员的心肌肥大属于生理性的。它是为了适应更大的运动量，主动做出的适应性改善，这种改变是温和可逆的，如果停止运动，心脏的功能会恢复到正常水平[2,3]。

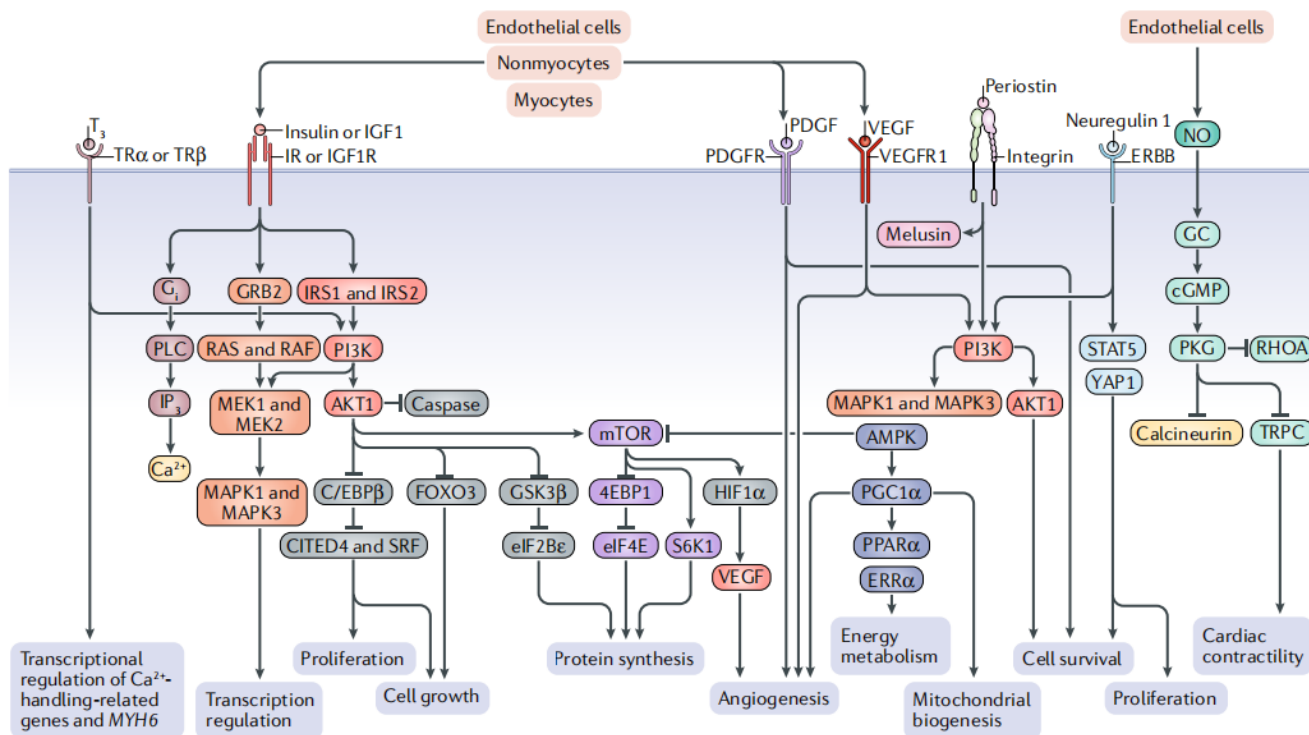


图2 生理性心肌肥大信号通路

另一种是病理性肥厚，常发生于高血压和瓣膜病等慢性应激条件下，其特征是心室尺寸过度增大，伴有心肌功能障碍和纤维化。此外，肥厚心脏的心肌耗氧量增加，容易引起心肌供需不匹配，进一步诱发多种心血管疾病，包括心律失常、心肌梗死、脑血管事件和猝死[3]。

那生理性心肌肥大和病理性心肌肥大有什么机制上的差异呢？

首先，体液中存在的多种化学物质，例如激素，生长因子，GPCR活化分子等，广泛参与心脏中大量的细胞过程，在生理或者病理的刺激下，这些分子将激活不同的信号通路，从而诱发不同类型的心肌肥大。例如运动产生的刺激主要是通过IGF1-PI3K-Akt-mTOR信号通路，促进心肌细胞生长和增殖。而高血压等病理因素产生的刺激，主要活化了MAPK-JNK通路，直接或间接增加了活性氧(ROS)的产生和代谢中间体在心肌细胞中的积累，最终造成线粒体功能障碍，细胞死亡和心肌纤维化[3,4]。

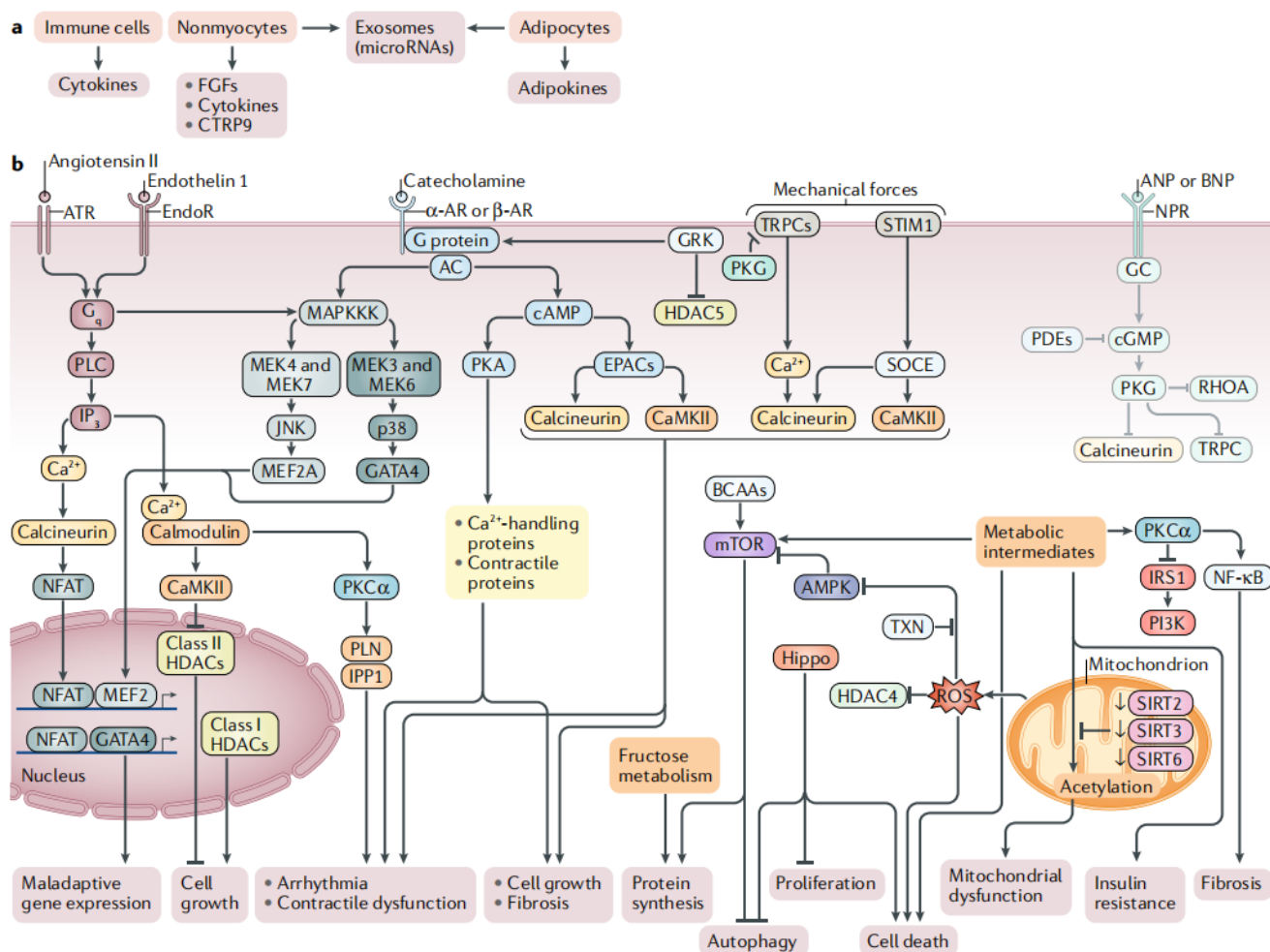


图3 病理性心肌肥大信号通路

此外，生理性和病理性心肌肥大的基因表达谱也有差异。如胎儿基因ACTA1, MYH7, NPPA和NPPB在病理性心肌肥大患者中表达升高，但在生理性心肌肥大人群中的表达水平不变，甚至下降[4]。值得一提的是，炎症也被证明是病理性心肌肥大的特征之一，表现有巨噬细胞、T淋巴细胞浸润，心肌纤维化，相关炎症因子的高表达等[3]。

看来生理性心肌肥大和病理性心肌肥大的分子基础，还是有很多不同的。那如何预防或者抑制病理性心肌肥大呢？

南方医科大学的廖禹林团队通过一个有趣的实验，证实了运动产生的心肌肥大其实可以抵抗病理性的心肌肥大。研究人员将小鼠分为2组，其中实验组小鼠也称为回归组，造模方法：对小鼠先进行21天游泳训练，促使小鼠产生生理性心肌肥大，随后终止运动，让小鼠的心肌恢复正常。对照组小鼠未经训练，称为静坐组。将回归组与静坐组小鼠同时进行主动脉缩窄(TAC)手术，构建病理性心肌肥大模型。结果显示，在TAC手术后的第1和第4周，与静坐组小鼠相比，回归组小鼠的心肌肥厚增加较少，Nppa和Myh7基因的表达较低；在TAC手术后第4周，回归组小鼠的肺部充血减少，左心室尺寸和舒张末期压力较小，综上，回归组小鼠的心肌对病理性刺激的抵抗力好于静坐组[5]。

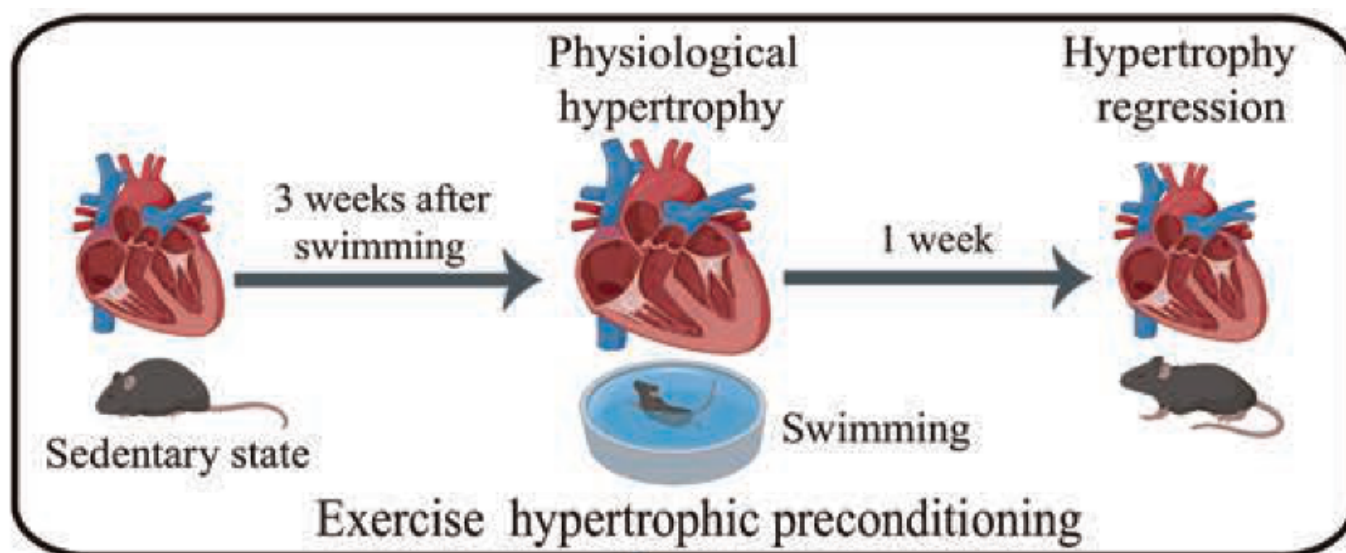


图4 实验流程图

看来运动确实可以预防病理性心肌肥大，那如何抑制病理性心肌肥大呢？前面提及，生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚的信号通路不同。因此，通过抑制病理性心肌肥大的相关通路，也可以达到抑制心肌肥大发展的效果。目前有比较多的靶向心肌细胞表面的激素受体的药物，如 β -肾上腺素能受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂，可有效限制心脏肥大和心力衰竭的进展，然而这种治疗在某些患者中仍缺乏疗效[6]，因此新的机制和靶点分子亟待发现。

前不久，中国药科大学齐炼文等人发现神经氨酸酶 1 (NEU1) 在小鼠和大鼠肥厚的心脏中高度表达，并通过构建心脏条件性敲除Neu1小鼠，验证了这一基因对心肌肥厚的调控作用。实验结果表明，NEU1 缺陷减轻了因主动脉收缩或肾上腺素输注引起的心肌肥厚表型。同时，研究人员也进行了NEU1 过表达，该蛋白的过表达加剧了心肌肥厚的发展。此外，抑制NEU1的药物也起到了良好的心脏保护的效果[7]。这项工作将NEU1 确定为心脏肥大的关键驱动因素，并为心血管疾病的治疗开辟了一个全新的领域。这一文章也发表在European Heart Journal上 (IF=29.98)。

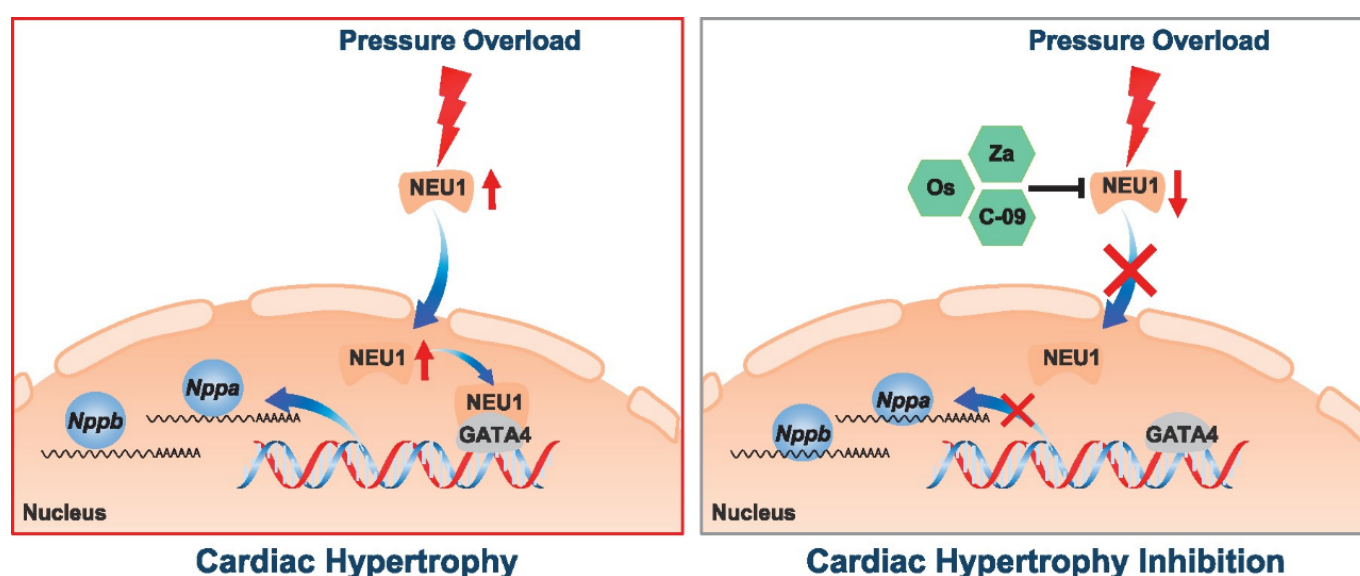


图5 NEU1促进心脏肥大的分子机制

实际上，心肌肥大的发生发展是非常复杂的，涉及多条信号通路和多种细胞。基因修饰小鼠模型，可作为复

杂信号研究的有力工具，并能够指导靶向药物的开发，在心肌肥大这一领域有着不可替代的优势。

南模生物可提供多种心血管特异的Cre工具鼠和重要靶点的基因修饰小鼠，助力心血管系统的研究。品系列表如下：

南模编号	品系简称	应用
NM-KI-18023	Tie1-2A-Cre	血管内皮细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-190028	Ly6a-2A-iCre	心脏血管内皮细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-18048	Piezo1-CreERT2	机械敏感性离子通道 Cre 工具鼠
NM-KI-200173	Cdh5-2A-CreERT2	血管内皮细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-00132	Aplnr-DreERT2	心肌细胞 Dre 工具鼠
NM-KI-200152	Nkx2-5-IRES-Cre	心脏新月体和心脏管前体细胞（心脏祖细胞） Cre 工具鼠
NM-KI-200144	Tagln-Cre	平滑肌细胞和心肌细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200015	Tnnt2-CreERT2-Rox-tdTomato	心肌细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200014	Tnni3-CreERT2-Rox-tdTomato	心肌细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-00013	Isl1-CreERT2	心肌祖细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200126	Isl1-iCre	心脏和后肢祖细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200177	Isl1-Dre	心脏和后肢祖细胞 Dre 工具鼠
NM-KI-200224	Myl2-Cre-IRES-EGFP	心肌细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200199	Hcn4-DreER	窦房结 Dre 工具鼠
NM-KI-200227	Procr-CreERT2-2A-tdTomato	多能乳腺干细胞、造血细胞、血管细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200165	Fgd5-mNeonGreen-2A-CreERT2	造血干细胞和内皮细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-200105	Etv1-CreERT2	心肌细胞 Cre 工具鼠
NM-KI-190040	Kank1-2A-DreERT2	心脏细胞 Dre 工具鼠
NR-KI-210134	Tagln-(Cre)	心肌细胞 Cre 工具大鼠
NR-KI-210133	Tek-(Cre)	血管内皮细胞、造血细胞 Cre 工具大鼠
NM-HU-200236	hIGF1R	IGF1R 人源化鼠
NM-KO-190997	Nppb-KO	Nppb 基因敲除鼠

南模生物深耕基因编辑领域，提供全方位模式生物服务，包括基因修饰成品模型供应、个性化模型定制、饲养繁育、表型分析、药效评价等，满足不同实验室需求。

Reference:

- [1] http://zjtk.s.tyj.zj.gov.cn/art/2019/9/25/art_1347729_38382581.html
- [2] <https://thoracickey.com/exercise-induced-right-heart-disease-in-athletes/>
- [3] Samak M, Fatullayev J, Sabashnikov A, et al. Cardiac Hypertrophy: An Introduction to Molecular and Cellular Basis. *Med Sci Monit Basic Res*. 2016 Jul 23;22:75-9.
- [4] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Jul;15(7):387-407.
- [5] Lin H, Zhu Y, Zheng C, et al. Antihypertrophic Memory After Regression of Exercise-Induced Physiological Myocardial Hypertrophy Is Mediated by the Long Noncoding RNA Mhrt779. *Circulation*. 2021 Jun 8;143(23):2277-2292.
- [6] Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: Are there limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1606-10.
- [7] Chen QQ, Ma G, Liu JF, et al. Neuraminidase 1 is a driver of experimental cardiac hypertrophy. *Eur Heart J*. 2021 Jun 28;ehab347.