

DOI: 10.13376/j.cbls/2024082

文章编号: 1004-0374(2024)06-0797-10

运动调节Hippo-YAP通路改善心力衰竭的 分子机制研究进展

鞠文字, 陈志欣, 张嘉敏, 王友华*

(陕西师范大学体育学院, 西安 710119)

摘要: 心力衰竭是严重影响全球生命健康的疾病之一, 其病理发生发展过程与炎症浸润、能量代谢紊乱和线粒体功能障碍密切相关。Hippo-YAP 通路具有感知机械压力刺激, 从而调控细胞增殖、分化和器官大小的生物学功能。运动作为一种简单易行且无副作用的非药物治疗手段, 在调控免疫炎症反应和线粒体质量控制等方面发挥重要作用, 有效抑制心力衰竭病理发展; 研究发现, 运动可能通过调节 Hippo-YAP 通路来改善心力衰竭。该文综述了 Hippo-YAP 通路与心力衰竭发生发展的生物学机制, 进一步论述了运动调节 Hippo-YAP 通路改善心力衰竭的分子机制, 以期为预防和治疗心力衰竭提供新思路 and 理论依据。

关键词: Hippo-YAP 通路; 心力衰竭; 运动

中图分类号: G804.2; Q44; R541.6 文献标志码: A

Progress in the molecular mechanism of exercise modulation of the Hippo-YAP pathway to ameliorate heart failure

JU Wen-Yu, CHEN Zhi-Xin, ZHANG Jia-Min, WANG You-Hua*

(School of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: Heart failure is one of the most important diseases affecting global life and health. Its pathogenesis is closely related to the disorder of inflammatory infiltration, energy metabolism and mitochondrial function. The Hippo-YAP pathway has the biological function of sensing mechanical pressure to regulate cell proliferation and differentiation and organ size. Exercise, as a simple and easy non-pharmacological treatment without side effects, plays an important role in modulating immune-inflammatory responses and mitochondrial quality control, and effectively inhibits the development of heart failure pathology. It has been found that exercise may ameliorate heart failure by modulating the Hippo-YAP pathway. This paper reviews the biological mechanism of the Hippo-YAP pathway and the development of heart failure, and further discusses the molecular mechanism by which exercise regulates the Hippo-YAP pathway to improve heart failure, in order to provide new ideas and theoretical basis for the prevention and treatment of heart failure.

Key words: Hippo-YAP pathway; heart failure; exercise

心力衰竭 (heart failure, HF) 是由各种原因导致心脏结构或功能受损、心脏泵血功能下降引起的复

杂临床综合征, 是各种心血管疾病的终末阶段^[1]。心力衰竭主要以左心室摄血分数不足为主要特征,

收稿日期: 2024-01-23; 修回日期: 2024-03-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81570449); 2023年大学生创新创业项目(S202310718159, S202310718175, S202310718195); 陕西师范大学青年学者培育项目(2022-BA001)

*通信作者: E-mail: wangyouh@snnu.edu.cn

同时高血压、瓣膜疾病和致心律失常性心肌病导致右心功能不足也会加剧心衰^[2]。国内外已对心力衰竭发生发展的生物学过程进行了分子机制和临床实践的探讨,但是能够预防或逆转心力衰竭的靶点仍不明确^[3]。Hippo-YAP 通路在调节组织生长以及心脏发育、再生和修复中发挥重要作用^[4]。研究发现,Hippo-YAP 通路炎症浸润、能量代谢和线粒体质量控制密切相关,对心衰后心脏功能恢复发挥关键作用^[5]。因此,通过有效的干预手段调节 Hippo-YAP 通路对预防和改善心力衰竭至关重要。

临床实践和基础研究均表明,运动是一种经济有效的非药物辅助治疗手段,而肌肉和骨骼系统是感知运动最直接的靶器官,这使得运动可以通过调节内分泌、旁分泌和自分泌,增强心脏舒缩功能,有效降低心力衰竭的发病率^[6]。一项大型荟萃分析研究表明,运动训练虽未显著降低心衰患者的死亡率,但能明显促进心衰患者心脏康复,提高患者生活和生命质量^[7],是改善心力衰竭患者心肺功能及健康状况的有效干预措施。先前研究表明,中低等强度运动显著降低代谢紊乱诱导的炎症细胞浸润^[8],促进线粒体生物发生^[9],增强机体抗氧化能力,促进心衰后心功能恢复;相反,高强度运动会导导致线粒体功能障碍和促炎因子分泌增加^[10]。运动机械刺激可调节 Hippo-YAP 通路活性,通过调控炎症反应、能量代谢以及线粒体质量控制等途径改善心力衰竭,但具体分子机制还有待探索。因此,本文综述了 Hippo-YAP 通路的生物学特性与心力衰竭发生发展的生物学机制,深入探讨了运动机械刺激通过调节 Hippo-YAP 通路活性改善心力衰竭的潜在分子机制,旨在为临床心力衰竭治疗提供新思路。

1 Hippo-YAP通路生物学特性

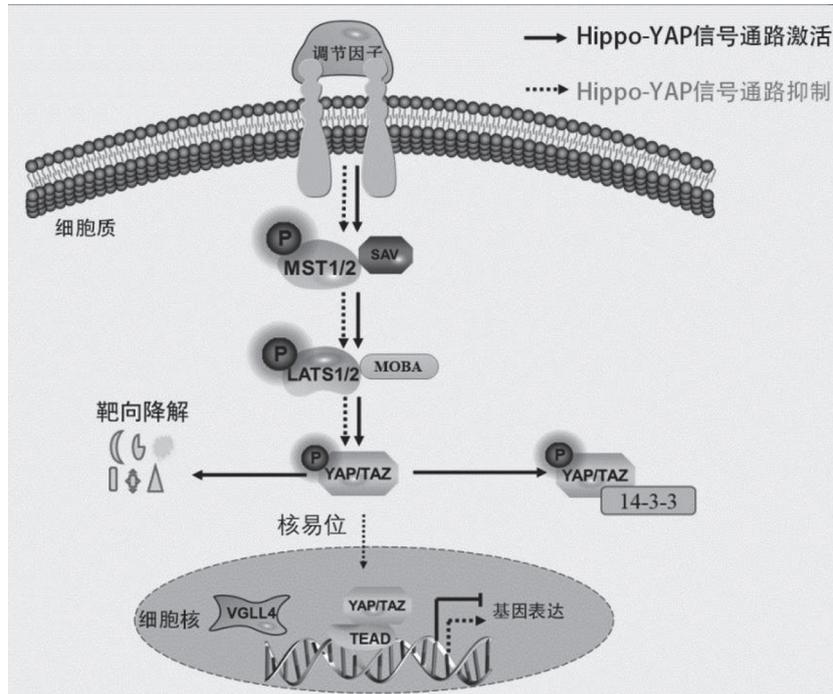
Hippo-YAP 通路最早发现于黑腹果蝇,主要由大肿瘤抑制因子 1/2 (large tumor suppressor 1/2, LATS1/2)、哺乳动物 STE20 样蛋白激酶 1/2 (mammalian STE20-like 1/2, MST1/2)、萨尔瓦多家族 WW 结构域含有蛋白 1 (salvador family WW domain containing protein 1, SAV1) 以及 MOB 激酶激活因子 (MOB kinase activator, MOBA) 构成的激酶级联,以及 Yki 同系物 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)、WW 结构域的转录调控蛋白 1 (WW domain-containing transcription regulator protein 1, WWTR1/TAZ) 和 DNA 结合蛋白 TEA 结构域转录因子 (TEA-domain transcription

factor, TEAD) 构成的下游效应子组成^[11]。当 Hippo-YAP 通路被激活时,磷酸化的 LATS 通过级联反应促进 YAP/TAZ 磷酸化,YAP/TAZ 磷酸化后活性降低并滞留在细胞质中,与 14-3-3 蛋白结合或在蛋白酶体作用下降解失活,未入核的 YAP/TAZ 激发核内退化样家族成员 4 (vestigial like family member 4, VGLL4) 与 TEAD 结合以抑制相关基因表达;相反,当 Hippo-YAP 通路被抑制时,YAP/TAZ 处于激活状态,未磷酸化的 YAP/TAZ 易位到细胞核中,与 VGLL4 竞争结合 TEAD,然后调控下游因子的表达,如富含半胱氨酸富集蛋白 61 (circulating cysteine rich protein 61, Cyr61)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 等,抑制或促进细胞增殖,调节器官生长发育^[12](图 1)。

前期研究表明,Hippo-YAP 通路在心脏、肺以及肌肉等多种器官生长发育调控中发挥重要作用。在心脏发育早期阶段,YAP 活化会促进心肌细胞增殖,提高新生小鼠心脏再生能力,抑制 YAP 表达会导致心脏发育不全和舒缩功能障碍^[13]。肝脏是少数几个在成年阶段受损后可再生的器官之一,在肝缺血再灌注模型中,YAP 激活可促进肝再生,抑制氧化应激和细胞凋亡,对维持肝脏稳态至关重要^[14]。在小鼠肌肉组织中,YAP 过表达可明显抑制成肌细胞增殖,但肌肉蛋白合成速率以及小鼠体重增加^[15]。另外,成纤维细胞 YAP 活化可促进细胞增殖和迁移,导致胶原蛋白增多,抑制肺上皮细胞分化,促进肺纤维化发生发展^[16]。然而,大多数哺乳动物只有少数器官具有再生能力,抑制 Hippo-YAP 通路不能促进所有器官的发育。研究发现,MST1/2 缺失可促进小鼠心、胃、肝脏和脾过度生长,但不会诱导肺、肾脏和四肢的发育,推测可能存在其他因子与 MST1/2 起平行调节作用,限制了 YAP 蛋白入核;另外,Hippo-YAP 通路也可调节成纤维细胞、巨噬细胞、周细胞以及皮肤细胞等^[17]。

2 Hippo-YAP通路参与心力衰竭发生发展的生物学机制

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,其发生发展的生物学机制颇为复杂,既可以作为单独疾病,也可作为一种并发症。已证实心力衰竭过程中,Hippo-YAP 通路参与调节免疫炎症反应、机体代谢和线粒体功能,参与心力衰竭的病理发展(表 1)。因此,本文从以下三个方面研讨 Hippo-YAP 通路参与调节心力衰竭发生发展的生物学机制。



MST1/2: 哺乳动物STE20样蛋白激酶1/2; LATS1/2: 大肿瘤抑制因子1/2; SAV: 萨尔瓦多家族WW结构域含有蛋白; MOBA: MOB激酶激活因子; YAP: Yki同系物Yes相关蛋白; TAZ: PDZ结合基序蛋白; TEAD: DNA结合蛋白TEA结构域转录因子; VGLL4: 退化样家族成员4

图1 Hippo-YAP通路分子调节机制

2.1 Hippo-YAP通路调节免疫炎症反应改善心力衰竭的分子机制

越来越多的研究表明, 免疫反应在调节心力衰竭中发挥重要作用, Hippo-YAP 通路与炎症密切相关: 在心肌梗死早期阶段募集分泌促炎因子和趋化因子的促炎巨噬细胞, 有助于去除死细胞; 在中后期阶段选择性地招募与精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg1) 相关的抗炎巨噬细胞亚群, 参与梗死后炎症反应的消退^[26]。髓源巨噬细胞中 YAP/TAZ 缺失后, 促进促炎巨噬细胞向修复型巨噬细胞表型转化, 并伴随心肌梗死过程中心室重塑和心脏功能的改善。相比之下, 巨噬细胞中的 YAP 活化促进白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β) 表达增多, 对巨噬细胞极化和心脏功能产生不利影响。分子生物学实验表明^[22], 在肥厚型心肌病组织样本以及横主动脉结扎小鼠心脏中 YAP 高表达并活化, 表明 Hippo-YAP 信号通路参与心脏肥大病理发展。Ikeda 等^[19] 研究发现, 心肌细胞内 WW45 基因特异性敲除 (cardiac-specific homozygous knockout of WW45, WW45-cKO) 可导致 MST 和 LATS1/2 的活性被抑制; 压力超负荷作用 1 周后, 对照组和 WW45-cKO 小鼠的白细胞、巨噬细胞和中性粒细

胞的浸润没有显著差异, 而 4 周后 WW45-cKO 小鼠巨噬细胞和中性粒细胞的浸润显著增强。另有研究发现, 在急性压力超负荷期间 YAP 上调可防止心肌细胞凋亡并维持心脏功能, 但在慢性压力超负荷期间却加剧心功能障碍^[27-28], 表明在急性和慢性压力超负荷期 YAP 上调发挥不同作用, 本文推测这种差异可能是由 YAP 的长期升高和伴随性 TEAD 上调引起的。值得注意的是, 在缺血再灌注猪模型中, 以腺病毒亚型 9 (adeno-associated virus subtype 9, AAV9) 为载体过表达 YAP 或敲低 SAV, 可增强心力衰竭时心肌细胞周期再进入和细胞分裂, 而 YAP 缺失会抑制心脏的再生^[29-30]。重要的是, AAV9 在人类中的治疗是安全的, 诱导的免疫反应最小, 因此以上方法可调节 Hippo-YAP 通路以供临床治疗使用。根据目前研究结果, 抑制促炎细胞内 YAP/TAZ 表达有利于心脏功能修复, 但 Hippo-YAP 通路在心力衰竭后不同细胞类型的炎症反应和心脏修复方面的差异和机制有待进一步研究。

2.2 Hippo-YAP通路通过调节能量代谢改善心力衰竭的生物学机制

代谢是维持机体器官正常生理活动的基础, 心力衰竭的发生与机体代谢紊乱密不可分。在肺动脉

表1 Hippo-YAP通路参与心力衰竭病理发展

研究对象	模型	研究结果	参考文献
Yap1小鼠、HEK293细胞	心肌肥厚	动物和细胞水平研究发现,与正常组相比,急性压力负荷下,YAP ^{ch} -KO小鼠心脏肥大减轻,但心力衰竭加剧	[18]
WW45c-KO小鼠	心肌肥厚	抑制Hippo-YAP通路促进心脏损伤后心肌细胞再生,在长期压力负荷下可诱导心肌细胞去分化和加重心力衰竭	[19]
小鼠、小鼠髓源性巨噬细胞	心肌梗死	YAP/TAZ-KO小鼠心肌梗死后,促进M1巨噬细胞向M2型巨噬细胞转化,促进心肌梗死后心功能恢复	[20]
Rassf1-KO小鼠	心肌肥厚	抑制MST蛋白表达,激活Hippo-YAP通路,心肌纤维化面积减少,心脏射血分数增加	[21]
人心脏组织、C57BL/6小鼠原代心肌细胞	心肌肥厚	激活PI3K/AKT,抑制FOXO3介导的MST1在肥大条件下的表达,而YAP表达增多,促进心脏肥大	[22]
C57小鼠、新生大鼠心肌细胞	心肌梗死	心肌细胞中miR-411在不改变YAP总蛋白水平的情况下,激活Hippo-YAP通路激酶级联反应,促进心肌细胞再生,改善心脏功能	[23]
小鼠、人脐静脉内皮细胞	动脉粥样硬化	在扰动流动下,组蛋白脱乙酰酶抑制YAP的活化和核累积,抑制促炎因子表达,动脉粥样硬化斑块面积减少	[24]
成年雄性大鼠、大鼠肺动脉平滑肌细胞	肺动脉高压	木犀草素降低LATS1和YAP的表达,抑制YAP核定位,降低PI3K/AKT表达,改善肺血管重塑和右心室肥厚	[25]

注: Rassf1, Ras association domain family member 1; PI3K/AKT, phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, 磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶

压力升高导致右心室衰竭的过程中,线粒体感受氧的能力下降,并且细胞内线粒体有氧呼吸作用减弱,葡萄糖糖酵解增加,进而潜在性地促进无氧酵解过程,此过程被称为 Warburg 效应^[31]。无氧糖酵解促进心肌细胞内 YAP 表达,糖酵解代谢产物 L- 丝氨酸、L- 天冬氨酸和苹果酸增加,同时, YAP 与 TEAD1 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 相互作用,上调葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transport protein 1, GLUT-1) 基因表达,应对压力负荷对心肌细胞肥大的影响^[32]。但是,此实验周期较短,长期性压力刺激下 Hippo-YAP 通路介导的糖酵解对心力衰竭的影响还需要进一步研究。另有研究表明,在原代心肌细胞中, YAP-TEAD 轴在调节细胞能量代谢中发挥关键作用, TEAD 缺失导致心肌细胞内线粒体有氧呼吸和最大耗氧量下降,腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 供应不足,能量代谢紊乱^[33],提示 Hippo-YAP/TEAD 轴通过调节线粒体功能和能量代谢紊乱,在保护心力衰竭心肌细胞免受损伤中起关键作用。已证实哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 能调节细胞能量代谢和生长发育,而 mTORC2 磷酸化可抑制血管动蛋白 (angiomin, AMOT) 与 YAP 相互作用,导致 YAP 靶基因表达上调^[34]。YAP 可直接促进解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的转录,加速褐色脂肪细胞的分解,产热增加的同时减少 ATP 的生物合成^[35],表明 Hippo-YAP 通路在脂肪组织代谢中的作用具有时间依赖性。研究还发现, AMP 活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK) 作为关键的能量传感器可监测细胞内 AMP 和 ATP 水平,直接促进 YAP 磷酸化;此外, AMPK 还可以通过磷酸化血管动蛋白样 1 (angiomin like 1, AMOTL1) 间接抑制 YAP 蛋白活性从而促进 LATS 活化,导致正常心肌细胞增殖和收缩功能下降,加剧心功能障碍^[36]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 是 PGC-1 转录共激活因子家族成员,控制线粒体的生物发生和能量代谢。PGC-1 α 在成年小鼠心脏中过表达可导致线粒体生物发生障碍,进而诱导心力衰竭;反之,敲除 PGC-1 α 可以完全逆转心功能障碍^[37]。Mammoto 等^[38]在体外研究发现,人脐静脉内皮细胞 YAP 敲除可抑制 PGC-1 α 的表达,导致有氧糖酵解和机体耗氧量减少,毛细血管密度增加。

由此可知, 心脏节律性的收缩与舒张需要 ATP 供能, 而 Hippo-YAP 通路在调节能量代谢过程中起关键作用。因此, 在临床上, 精准地诊断心衰患者病情阶段, 并采取合适的手段或药物干预 Hippo-YAP 信号通路, 可从能量代谢角度为心衰的预防和治疗提供新思路。

2.3 Hippo-YAP通路调节线粒体质量控制改善心力衰竭的分子机制

线粒体质量控制是机体重要的防御机制, 可通过调节线粒体动力学、自噬和生物合成过程, 在分子和细胞器水平保持线粒体的完整性, 防止破损的线粒体对细胞产生不利影响^[39]。多项研究表明, Hippo-YAP 通路参与线粒体分裂和融合蛋白相互作用, 并在缺血再灌注损伤中发挥重要作用^[40]。Ma 等^[41]发现褪黑素可通过激活 Hippo-YAP 通路, 促进线粒体融合蛋白表达, 降低缺血再灌注时急性血流压力对心脏的损伤。然而, Hippo-YAP 通路核心激酶是否介导线粒体融合并参与病理心脏肥大仍有待进一步研究。MST1-KO 小鼠心肌梗死后线粒体裂变减少, 心肌组织纤维化面积和心肌细胞死亡率降低, 分子机制研究发现这可能是通过激活应激活化蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 与动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 途径抑制过多的线粒体裂变来实现的^[42]。Tan 等^[43]发现鸢尾素治疗可通过下调 JNK-LATS2 信号通路抑制线粒体裂变蛋白 DRP1 表达, 减轻脓毒性心肌病小鼠死亡率和心功能障碍。细胞实验研究发现, YAP 过表达会通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 抑制线粒体分裂蛋白, 提高心肌细胞存活率^[44]。免疫共沉淀实验发现, 在细胞质中 YAP 和 JNK 之间存在直接相互作用, 表明细胞质中的 YAP 可能参与调控 JNK-DRP1 途径^[45], 而目前对 Hippo-YAP 通路的研究多集中在核内, 因此该发现为未来的研究提供了新方向。以上研究表明, Hippo-YAP 通路直接或间接调控线粒体分裂和融合, 目前尚不清楚线粒体碎片化是否有害, 特别是心肌细胞中的线粒体碎片化。在病理状态下, 特别是急性损伤期, 正常线粒体与损伤线粒体融合过多会破坏正常线粒体功能, 而线粒体裂变可通过去除有害成分来帮助受损线粒体完成修复。

线粒体自噬是一种功能失调线粒体的清除机制, 已被证实对心脏损伤中的心肌细胞具有保护作用。体外研究发现, 应激状态下 LATS 过表达, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增多、线粒体通

透性增大, 加剧线粒体功能障碍, 导致 ATP 生物合成不足, 心脏功能受阻, 心血管患病率升高^[46]。心梗后, MST1 酶在心脏重塑过程中被激活, 促进隔离蛋白 1 (sequestosome-1, p62) 的积累和聚集体的形成, 并通过磷酸化苺氯素 1 (Beclin1) 中 BH3 结构域内 Thr108 位点, 增强 Beclin1 与 B 淋巴细胞瘤 -2 (Bcl-2) 或 Bcl-xl 之间的相互作用, 抑制 Atg14L-Beclin1-Vps34 复合物的磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 活性, 导致心肌细胞内溶酶体自噬被抑制, 加速心肌细胞坏死^[47], 但是该过程是否涉及经典 Hippo-YAP 通路仍需深入研究。上述研究表明, Hippo-YAP 通路的激活影响线粒体功能, 调节心肌细胞的凋亡、增殖和抗氧化活性, 在心血管疾病中起关键作用, 提示通过调节 Hippo-YAP 通路促进线粒体生物发生的药物或干预形式是治疗心力衰竭的潜在方法。

3 运动调节Hippo-YAP通路改善心力衰竭的生物学机制

心力衰竭的治疗手段颇多, 但收效不佳, 其中传统治疗方式应用较多, 包括手术、药物和靶向治疗。目前临床治疗药物主要是血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂以及钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂等^[48]。随着对心力衰竭研究的不断深入, 新的治疗方式随之增多, 包括细胞治疗、表观遗传学治疗等。新型治疗方式存在价格昂贵、应用范围有限等不足, 因此寻找有效的治疗方式最为关键。

长期规律性运动可以增强心脏功能, 作为一种非药物辅助性治疗手段, 在预防慢性心血管疾病、提高生活质量、改善心力衰竭等方面备受关注。Wang 等^[49]对 1 284 名患者进行了 25 项随机对照试验发现, 有氧和耐力性运动能够明显改善机体最大耗氧量, 高强度的间歇训练对改善左心室射血分数、降低左心室收缩和舒张末期直径效果明显。运动还可以促进 YAP 磷酸化以及下游靶基因的表达, 抑制癌细胞的生长, 这表明运动可以激活机械张力, 影响 Hippo-YAP 通路核心激酶、衔接蛋白和效应器的活性^[50]。运动对机体生命活动的调节具有综合性和全面性, 梳理目前研究发现, 运动直接调节 YAP 表达改善心衰后心功能的研究较少, 而 Hippo-YAP 通路又受多种运动性效应因子调控, 如 Piezo1、Smad 等。因此, 本文综述了运动激活机械张力, 以直接或间接方式调节运动相关信号分子, 通过

Hippo-YAP 通路改善心力衰竭的潜在分子机制。

3.1 运动调节Hippo-YAP通路调节免疫炎症反应改善心衰的生物学机制

上文已经阐明心力衰竭病理发展与免疫炎症反应密切相关。研究发现,在阿霉素诱导的心力衰竭中,运动激活 Hippo-YAP 通路,抑制 YAP 的活化,促进骨髓干细胞转化为血管内皮细胞和周细胞,降低炎症因子在心脏中的表达,修复血管损伤,提高心脏血流量并增强心脏舒缩功能^[51]。研究还发现,血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 与血管损伤存在密切联系:在肺动脉压力升高导致右心衰竭的过程中,ACE2 活性升高促进 YAP 磷酸化和肺动脉细胞凋亡,抑制炎症因子表达和肺动脉血管重塑^[52];而运动训练可促进骨骼肌中 ACE2 的表达,抑制交感神经活性和氧化应激反应^[53],提示运动可能通过 ACE2 作用于 Hippo-YAP 通路改善右心功能不足导致的心力衰竭。同时,低氧运动预适应会激活 Hippo-YAP 通路,显著降低炎症反应和氧化应激反应,有效预防缺氧条件下肌肉以及心肌组织损伤^[54]。因此,运动不仅调节心脏 Hippo-YAP 通路,在其他器官中也发挥重要作用,故本文认为运动在调节此通路的过程中并不具有器官特异性。

根据上述研究结果,本文推测中低等强度运动可能会激活 Hippo-YAP 通路,进而促进 YAP 磷酸化,抑制心衰时促炎因子的过表达,增强心脏的更新和修复能力,而高强度或力竭性运动作用可能相反。

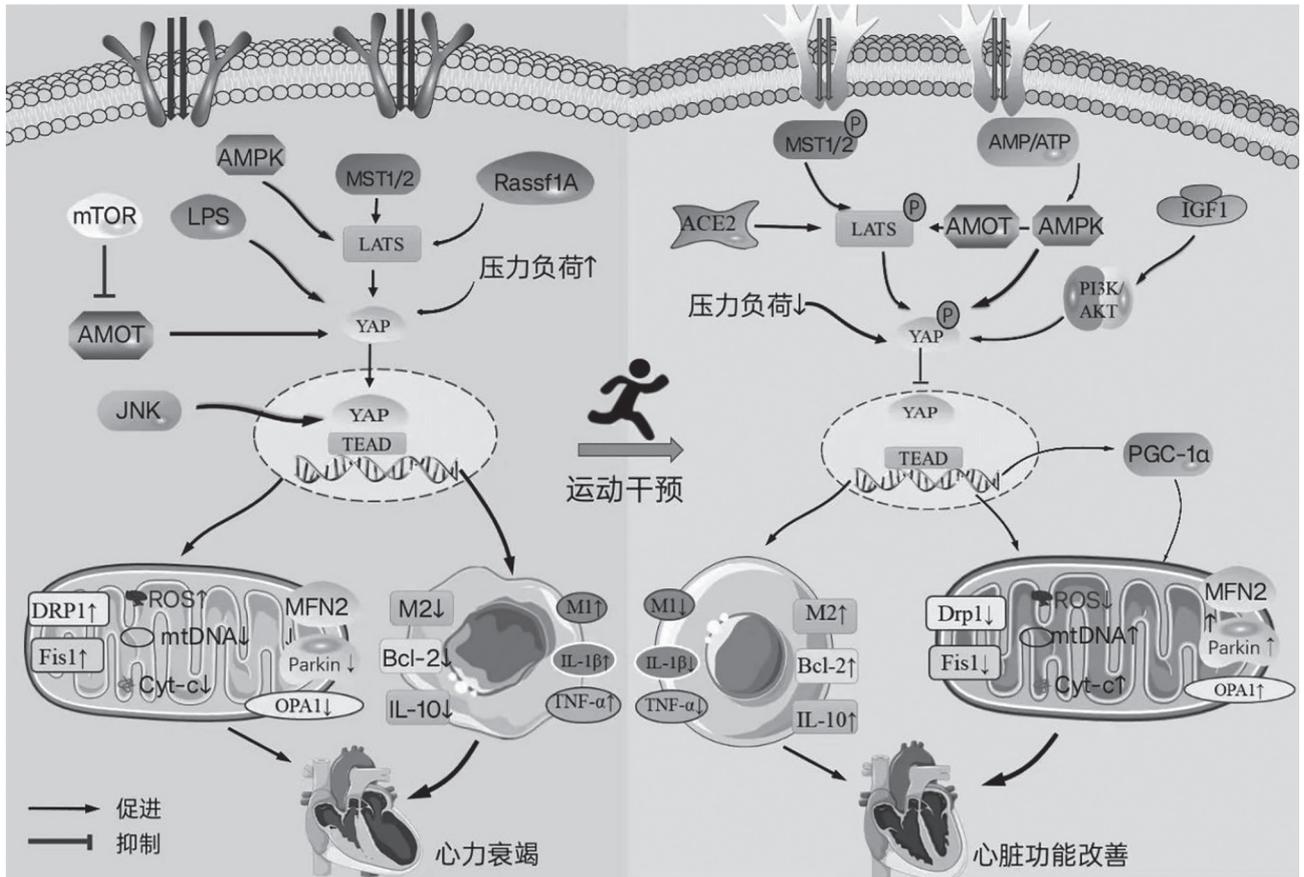
3.2 运动调节Hippo-YAP通路调节能量代谢改善心衰的生物学机制

脂肪酸和葡萄糖是机体内能量的主要来源,心脏通过消耗大量的 ATP 来应对运动过程中血流动力学超负荷。运动激活 AMPK,促进 YAP/TAZ 磷酸化,同时与 AMOT 共同激活 LATS1/2,抑制 YAP/TAZ 核易位^[55]。同理,AMPK 可以通过直接或间接方式激活 LATS,诱导 YAP 在细胞质内滞留并被蛋白酶体降解^[56]。以上研究提示,运动通过 AMPK 途径与 Hippo-YAP 相互作用,提高机体能量利用率,为改善心力衰竭提供潜在可能性。另有研究发现,运动可能通过抑制 Hippo-YAP 通路促进脂肪酸代谢,提高脂肪酸氧化酶的表达和脂肪酸在运动过程中的利用率^[57]。多项基础研究发现,在生理性心脏肥大模型中,耐力性运动可以促进 YAP 入核,导致与对照组相比无明显的心肌纤维化,同时心肌收缩力增强,心脏射血分数增加^[58-59];代谢组学研究

表明,运动时葡萄糖利用率升高,脂肪酸氧化酶、脂肪酸转运体以及脂质代谢基因表达上调,满足了运动过程中心脏对能量的需求^[60]。此外,在长期慢性压力超负荷影响下,YAP 表达会低于正常值,导致心脏发育不良伴随心功能障碍^[19]。根据上述机制推理,运动对 Hippo-YAP 通路的调节处于动态变化中:长期慢性压力负荷下,运动可能抑制 Hippo-YAP 通路,促进心肌细胞增殖,抑制 YAP 表达减少诱导的心功能障碍;而在急性压力负荷下,作用则相反。因此,在临床上根据患者患病时间和运动能力来设计个性化、精准化运动处方,可更好地促进心衰患者心功能恢复。

3.3 运动调节Hippo-YAP通路调控线粒体质量改善心衰的生物学机制

线粒体质量控制与心力衰竭发生密切相关,本团队前期研究表明,有氧运动通过激活副交感神经活性改善心力衰竭中的线粒体碎片化和动力学紊乱^[61]。心力衰竭可造成细胞质内线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 增多,激活细胞内 DNA 传感器 cGAS-STING-IRF3 信号转导,活化的干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 与 MST 相互作用,导致 Hippo-YAP 通路活性失调^[62]。而线粒体碎片可导致乳酸堆积、氧化磷酸化和活性氧增多,抑制糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)/ β -转导重复包含蛋白 (beta-transducin repeat-containing proteins, β -TrCP) 介导的泛素化和 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 的降解,下调 LAST2,促进肺癌细胞增殖和迁移,而有氧运动可以抑制线粒体碎片化,减少 mtDNA 外溢^[63-64],这表明运动间接调节 Hippo-YAP 通路进而改善线粒体功能,但是具体的分子机制仍需要进一步探索。根据心力衰竭患者年龄偏大的特点,研究发现运动通过激活 AKT 和 miRNA 来抑制 Hippo-YAP 通路活性,促进肌肉再生,且高强度间歇训练改善衰老机体内线粒体功能、促进抗氧化和脂肪分解相关蛋白表达要优于中等强度持续训练^[65-66]。对比 4 周抗阻和有氧运动训练结果发现,运动促进 IGF1-PI3K/AKT 信号转导,激活 PI3K/AKT 通路:正常状态下,激活 PI3K/AKT 会促进 YAP 上调,促进线粒体抗氧化酶表达、ROS 释放,降低 p62 表达,进而促进心肌细胞增殖,表明 PI3K/AKT 和 Hippo-YAP 信号通路可能存在双向调节^[67-68],但运动通过间接方式调节 Hippo-YAP 通路改善线粒体功能的具体分子机制还需进一步探索。如前所述,运动以间



MST1/2: 哺乳动物STE20样蛋白激酶1/2; LATS: 大肿瘤抑制因子; M1: M1型巨噬细胞; M2: M2型巨噬细胞; YAP: Yki同系物Yes相关蛋白; TEAD: DNA结合蛋白TEA结构域转录因子; IL-1β: 白细胞介素-1β; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; DRP1: 线粒体动力蛋白相关蛋白1; Fis1: 线粒体裂变蛋白1; mtDNA: 线粒体DNA; Cyt-c: 细胞色素C; ROS: 活性氧; IL-10: 白细胞介素10; ACE2: 血管紧张素转化酶2; AMPK: AMP活化蛋白激酶; OPA1: 视神经萎缩蛋白1; MFN1: 线粒体融合蛋白1; Parkin1: E3泛素连接酶帕金森病蛋白; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; IGF1: 胰岛素生长因子1

图2 运动调节Hippo-YAP通路改善心力衰竭的分子机制假设图

接方式调节运动性信号分子影响 Hippo-YAP 通路, 调控线粒体质量控制, 改善线粒体分裂融合, 进而促进心衰患者心脏修复。

4 结语与展望

目前大量研究证明了 Hippo-YAP 信号通路在心脏疾病和再生中的关键作用, 对其关键靶点和分子调控机制的研究越来越深入, 靶向 Hippo-YAP 通路是改善心脏损伤后功能恢复的一种途径, 但国内对 Hippo-YAP 通路在心力衰竭中的研究甚少。Hippo-YAP 信号通路在不同疾病诱导的心力衰竭过程中发挥着不同的作用。本文探讨了急性和慢性心衰期, YAP 蛋白表达呈现动态变化, 对心脏呈现截然不同的作用, 而且 Hippo-YAP 通路在同一疾病不同阶段发挥的作用也不同。因此, 要通过 Hippo-YAP 通路

制定心衰患者治疗方案, 明确 Hippo-YAP 通路在疾病中发挥的作用至关重要。本团队前期已在 Hippo-YAP 通路与其他器官领域取得相应的研究和创新性成果, 近几年致力于探索运动及机械性压力刺激下, Hippo-YAP 通路和心力衰竭的关系。同时, YAP/TAZ 是 Piezo1 下游的效应因子, 而运动和 Piezo1 密切相关, 未来运动联合药物干预 Hippo-YAP 通路或能更有效地治疗心力衰竭, 阐明相关作用机制将有助于心力衰竭的预防和治疗。

大量的研究报道和临床实践均证实运动可改善心力衰竭, Hippo-YAP 通路在机械力的刺激下可促进抗炎因子分泌、调节自噬并诱导线粒体融合蛋白表达增加。但目前运动对 Hippo-YAP 通路的调控相关研究少之又少, 且运动干预机制复杂、周期长, 甚至具有一定的片面性, 不同的运动方式对 Hippo-

YAP 通路的影响还需深入研究。因此, 临床实践和基础研究应对心衰患者进行长期跟踪监测, 探讨不同运动干预方式对 Hippo-YAP 通路的影响, 同时还应根据心衰患者性别、年龄以及发病类型制定精准化运动处方, 这对通过运动预防和治疗心力衰竭意义重大。

[参 考 文 献]

- [1] Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*, 2023, 148: e9-119
- [2] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18: 1301-10
- [3] Wang J, Liu S, Heallen T, et al. The Hippo pathway in the heart: pivotal roles in development, disease, and regeneration. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 672-84
- [4] Moya IM, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 211-26
- [5] Meng F, Xie B, Martin JF. Targeting the Hippo pathway in heart repair. *Cardiovasc Res*, 2022, 118: 2402-14
- [6] Aengevaeren VL, Mosterd A, Sharma S, et al. Exercise and coronary atherosclerosis: observations, explanations, relevance, and clinical management. *Circulation*, 2020, 141: 1338-50
- [7] Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: the cardiac rehabilitation outcome study in heart failure (CROS-HF): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27: 929-52
- [8] Chen WK, Tsai YL, Shibu MA, et al. Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in D-galactose induced-aging rats. *Aging*, 2018, 10: 4166-74
- [9] Gan Z, Fu T, Kelly DP, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. *Cell Res*, 2018, 28: 969-80
- [10] Lee S, Kim M, Lim W, et al. Strenuous exercise induces mitochondrial damage in skeletal muscle of old mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461: 354-60
- [11] Zheng Y, Pan D. The Hippo signaling pathway in development and disease. *Dev Cell*, 2019, 50: 264-82
- [12] Lin KC, Park HW, Guan KL. Regulation of the Hippo pathway transcription factor TEAD. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42: 862-72
- [13] Del Re DP, Yang Y, Nakano N, et al. Yes-associated protein isoform 1 (Yap1) promotes cardiomyocyte survival and growth to protect against myocardial ischemic injury. *J Biol Chem*, 2013, 288: 3977-88
- [14] Liu Y, Lu T, Zhang C, et al. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol*, 2019, 71: 719-30
- [15] Zhao B, Wei X, Li W, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev*, 2007, 21: 2747-61
- [16] Gokey JJ, Sridharan A, Xu Y, et al. Active epithelial Hippo signaling in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight*, 2018, 3: e98738
- [17] Song H, Mak KK, Topol L, et al. Mammalian MST1 and MST2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 1431-6
- [18] Kashihara T, Mukai R, Oka SI, et al. YAP mediates compensatory cardiac hypertrophy through aerobic glycolysis in response to pressure overload. *J Clin Invest*, 2022, 132: e150595
- [19] Ikeda S, Mizushima W, Sciarretta S, et al. Hippo deficiency leads to cardiac dysfunction accompanied by cardiomyocyte dedifferentiation during pressure overload. *Circ Res*, 2019, 124: 292-305
- [20] Mia MM, Cibi DM, Abdul Ghani SAB, et al. YAP/TAZ deficiency reprograms macrophage phenotype and improves infarct healing and cardiac function after myocardial infarction. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000941
- [21] Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, et al. Proapoptotic Rassf1A/Mst1 signaling in cardiac fibroblasts is protective against pressure overload in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3555-67
- [22] Wang P, Mao B, Luo W, et al. The alteration of Hippo/YAP signaling in the development of hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109: 435
- [23] Nugroho AB, Stafford N, Zi M, et al. Micro RNA-411 expression improves cardiac phenotype following myocardial infarction in mice. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7: 859-75
- [24] Yuan P, Hu Q, He X, et al. Laminar flow inhibits the Hippo/YAP pathway via autophagy and sirt1-mediated deacetylation against atherosclerosis. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 141
- [25] Zuo W, Liu N, Zeng Y, et al. Luteolin ameliorates experimental pulmonary arterial hypertension via suppressing Hippo-Yap/PI3K/Akt signaling pathway. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 663551
- [26] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res*, 2016, 119: 91-112
- [27] Byun J, Del Re DP, Zhai P, et al. Yes-associated protein (YAP) mediates adaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload. *J Biol Chem*, 2019, 294: 3603-17
- [28] Shao D, Zhai P, Hu C, et al. Lats2 promotes heart failure by stimulating p53-mediated apoptosis during pressure overload. *Sci Rep*, 2021, 11: 23469

- [29] Liu S, Li K, Wagner Florencio L, et al. Gene therapy knockdown of Hippo signaling induces cardiomyocyte renewal in pigs after myocardial infarction. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabd6892
- [30] Heallen TR, Martin JF. Hippo pathway knockdown gene therapy in the heart. *Tex Heart Inst J*, 2023, 50: e238272
- [31] 杨逸成, 肖志强, 陈罗雅凯, 等. Warburg效应与动脉型肺动脉高压的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2021, 37: 375-8
- [32] Vališ K, Talacko P, Grobárová V, et al. Shikonin regulates C-Myc and GLUT1 expression through the MST1-YAP1-TEAD1 axis. *Exp Cell Res*, 2016, 349: 273-81
- [33] Liu R, Jagannathan R, Sun L, et al. Tead1 is essential for mitochondrial function in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319: H89-99
- [34] Artinian N, Cloninger C, Holmes B, et al. Phosphorylation of the Hippo pathway component AMOTL2 by the mTORC2 kinase promotes YAP signaling, resulting in enhanced glioblastoma growth and invasiveness. *J Biol Chem*, 2015, 290: 19387-401
- [35] Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29: 191-200
- [36] Mo JS, Meng Z, Kim YC, et al. Cellular energy stress induces AMPK-mediated regulation of YAP and the Hippo pathway. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 500-10
- [37] Di W, Lv J, Jiang S, et al. PGC-1: the energetic regulator in cardiac metabolism. *Curr Issues Mol Biol*, 2018, 28: 29-46
- [38] Mammoto A, Muyleart M, Kadlec A, et al. YAP1-TEAD1 signaling controls angiogenesis and mitochondrial biogenesis through PGC1 α . *Microvasc Res*, 2018, 119: 73-83
- [39] Murphy E, Ardehali H, Balaban RS, et al. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the American heart association. *Circ Res*, 2016, 118: 1960-91
- [40] Feng J, Li H, Zhang Y, et al. Mammalian STE20-like kinase 1 deletion alleviates renal ischaemia-reperfusion injury via modulating mitophagy and the AMPK-YAP signalling pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51: 2359-76
- [41] Ma S, Dong Z. Melatonin attenuates cardiac reperfusion stress by improving OPA1-related mitochondrial fusion in a Yap-Hippo pathway-dependent manner. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73: 27-39
- [42] Wang X, Song Q. Mst1 regulates post-infarction cardiac injury through the JNK-DRP1-mitochondrial fission pathway. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 21
- [43] Tan Y, Ouyang H, Xiao X, et al. Irisin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24: 595-608
- [44] Yu W, Mei X, Zhang Q, et al. Yap overexpression attenuates septic cardiomyopathy by inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and activating the ERK signaling pathway. *J Recept Signal Transduct Res*, 2019, 39: 175-86
- [45] Li H, He F, Zhao X, et al. YAP inhibits the apoptosis and migration of human rectal cancer cells via suppression of JNK-Drp1-mitochondrial fission-HtrA2/omi pathways. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44: 2073-89
- [46] Tian Y, Lv W, Lu C, et al. LATS2 promotes cardiomyocyte H9C2 cells apoptosis via the Prx3-Mfn2-mitophagy pathways. *J Recept Signal Transduct Res*, 2019, 39: 470-8
- [47] Maejima Y, Kyoji S, Zhai P, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between beclin1 and Bcl-2. *Nat Med*, 2013, 19: 1478-88
- [48] Vishram-Nielsen JKK, Tomasoni D, Gustafsson F, et al. Contemporary drug treatment of advanced heart failure with reduced ejection fraction. *Drugs*, 2022, 82: 375-405
- [49] Wang T, Zhang L, Cai M, et al. Effects of different exercise modalities on inhibiting left ventricular pathological remodeling in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. *Life Sci*, 2023, 319: 121511
- [50] Dethlefsen C, Hansen LS, Lillelund C, et al. Exercise-induced catecholamines activate the Hippo tumor suppressor pathway to reduce risks of breast cancer development. *Cancer Res*, 2017, 77: 4894-904
- [51] Tao RH, Kobayashi M, Yang Y, et al. Exercise inhibits doxorubicin-induced damage to cardiac vessels and activation of Hippo/YAP-mediated apoptosis. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 2740
- [52] Yan D, Li G, Zhang Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation suppresses pulmonary vascular remodeling by inducing apoptosis through the Hippo signaling pathway in rats with pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41: 589-98
- [53] Klötting N, Ristow M, Blüher M. Effects of exercise on ACE2. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28: 2266-7
- [54] 孔海军, 谌晓安. 低氧运动预适应激活自噬调控Hippo/YAP/TAZ信号通路减轻急性低氧力竭运动大鼠骨骼肌损伤. *山东体育学院学报*, 2023, 39: 89-98
- [55] DeRan M, Yang J, Shen CH, et al. Energy stress regulates Hippo-YAP signaling involving AMPK-mediated regulation of angiotensin like-1 protein. *Cell Rep*, 2014, 9: 495-503
- [56] Shihan MH, Sharma S, Cable C, et al. AMPK stimulation inhibits YAP/TAZ signaling to ameliorate hepatic fibrosis. *Sci Rep*, 2024, 14: 5205
- [57] 范清华, 齐洁, 张钧. Hippo-YAP信号通路在运动性心肌肥大中的调控作用. *中国组织工程研究*, 2023, 27: 2708-15
- [58] Li H, Trager LE, Liu X, et al. IncExACT1 and DCHS2 regulate physiological and athological cardiac growth. *Circulation*, 2022, 145: 1218-33
- [59] Tabrizi A, Soori R, Choobineh S, et al. Aerobic training-induced upregulation of YAP1 and prevention of cardiac pathological hypertrophy in male rats. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 119
- [60] Xiang K, Qin Z, Zhang H, et al. Energy metabolism in exercise-induced physiologic cardiac hypertrophy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1133
- [61] Ma M, Chen W, Hua Y, et al. Aerobic exercise ameliorates

- cardiac hypertrophy by regulating mitochondrial quality control and endoplasmic reticulum stress through M2 AChR. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 6581-96
- [62] Yuan L, Mao Y, Luo W, et al. Palmitic acid dysregulates the Hippo-YAP pathway and inhibits angiogenesis by inducing mitochondrial damage and activating the cytosolic DNA sensor cGAS-STING-IRF3 signaling mechanism. *J Biol Chem*, 2017, 292: 15002-15
- [63] 漆正堂, 刘静霞, 钱帅伟, 等. 不同运动能力小鼠在定制负荷运动适应中骨骼肌的基因转录响应——以细胞自噬与线粒体有关基因为例. *武汉体育学院学报*, 2022, 56: 93-100
- [64] Huang T, Zhou X, Mao X, et al. Lactate-fueled oxidative metabolism drives DNA methyltransferase 1-mediated transcriptional co-activator with PDZ binding domain protein activation. *Cancer Sci*, 2020, 111: 186-99
- [65] Ni PS, Ma S, Wang ZZ, et al. Indirect regulation of HIPPO pathway by miRNA mediates high-intensity intermittent exercise to ameliorate aging skeletal muscle function. *Scand J Med Sci Sports*, 2023, 33: 834-47
- [66] Turner DC, Gorski PP, Maasar MF, et al. DNA methylation across the genome in aged human skeletal muscle tissue and muscle-derived cells: the role of HOX genes and physical activity. *Sci Rep*, 2020, 10: 15360
- [67] Lin Z, Zhou P, Von GA, et al. Pi3kcb links Hippo-YAP and PI3K-Akt signaling pathways to promote cardiomyocyte proliferation and survival. *Circ Res*, 2015, 116: 35-45
- [68] Feng L, Li B, Xi Y, et al. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322: C164-76