

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.029>

## 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白在心血管疾病中的研究进展

易偲 综述 李俊明 审校

(三峡大学人民医院, 宜昌市第一人民医院心内科, 湖北 宜昌 443000)

**[摘要]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶, 其属于磷酸肌醇激酶相关激酶家族, 参与调节机体细胞和蛋白质的代谢。目前已知其与肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、心肌缺血再灌注、扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、心力衰竭等多种心血管疾病的发生发展机制密切相关。

**[关键词]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 雷帕霉素; 肥厚性心肌病; 心肌缺血再灌注; 扩张性心肌病; 心力衰竭

## Research progress in mammalian rapamycin target protein in cardiovascular disease

YI Cai, LI Junming

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Three Gorges University, The First People's Hospital of Yichang, Yichang Hubei 443000, China)

**Abstract** Mammalian rapamycin protein (mTOR) is an atypical serine/threonine kinase, which belongs to the family of phosphoinositides kinase-related kinase, involved in regulating the metabolism of cells and proteins. It is known to be closely related to the development and progression of cardiovascular disease such as hypertrophic cardiomyopathy, myocardial ischemia-reperfusion, dilated cardiomyopathy, heart failure and so on.

**Keywords** mammalian target of rapamycin; rapamycin; hypertrophic cardiomyopathy; myocardial ischemia and reperfusion; dilated cardiomyopathy; heart failure

近年来, 随着医学研究的不断深入, 心血管疾病越来越能被及早发现, 但因其发病机制复杂而使其治疗策略仍有待进一步完善。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种在进化中高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 由于其免疫抑制作用被熟知, 且随着国内外研究的不断深入, 发现mTOR在许多心血管疾病中也起一定的作

用, 例如肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、心肌缺血再灌注、扩张性心肌病、心力衰竭等, 从而成为近年来研究的热点。

### 1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的定义

mTOR属于磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-21

通信作者 (Corresponding author): 李俊明, Email: [lijunming@medmail.com.cn](mailto:lijunming@medmail.com.cn)

基金项目 (Foundation item): 湖北省科技厅项目 (2016CFB445)。This work was supported by the Project of Hubei Provincial Science and Technology Department, China (2016CFB445).

kinase, PI3K)家族, 具有免疫抑制、调节细胞生长、蛋白质合成、形成细胞骨架、传递营养和能量等功能<sup>[1]</sup>。mTOR包括两种结构不同的多蛋白复合体mTORC1和mTORC2。mTORC1接受来自生长因子、胰岛素及炎症因子等发出的多种信号, 并将信号转导给下游的靶基因S6K1和4EBP1等, 从而调节糖酵解以及蛋白质、脂质、核苷酸的生物合成, 并维持细胞的稳态。mTORC2则调节脂质代谢、胰岛素抵抗、糖原合成等过程<sup>[2-3]</sup>。mTORC1与mTORC2通过不同的信号通路发挥各自的作用, 但通路之间又有相互关联。最近有研究<sup>[2-5]</sup>表明mTOR参与多种心血管疾病的发生发展。

目前多数研究<sup>[4]</sup>认为mTORC1是通过磷酸化样激酶(unc-51 like kinase, unc-51)来抑制蛋白质和细胞器降解及自噬的。最近, 有研究<sup>[5]</sup>表明mTOR也调节泛素-蛋白酶体(ubiquitin proteasome system, UPS)蛋白降解。UPS系统控制蛋白质质量, 该调节方式与自噬相似, 其在心血管和其他疾病中也起重要作用。当该通路有缺陷时, 引起细胞应激和死亡<sup>[6]</sup>。UPS主要调节包括收缩蛋白在内的长寿命蛋白的降解, 但它也很大程度上调节短寿命信号蛋白的转运和丰度。UPS会减少例如IRS-1, Akt, 4E-BP1, HIF1 $\alpha$ 和AMPK的蛋白质丰度, 从而通过激酶的磷酸化控制这些信号分子的活性。雷帕霉素对mTOR的抑制会减弱与年龄相关的心脏蛋白的泛素化, 并且会影响脂肪酸代谢水平以及减少蛋白质参与糖酵解和氧化应激反应<sup>[7]</sup>。

## 2 mTOR 与 HCM

HCM是一种以心肌非对称性肥厚并伴有心室内腔变小为临床症状的心肌细胞增生性疾病, 其临床表现可无症状, 也可表现为轻度胸闷、胸痛、心悸等不适, 也可并发心房颤动、心力衰竭、室性心律失常及心源性猝死等<sup>[8]</sup>。近期研究<sup>[9]</sup>发现mTOR可以通过调节UPS, 从而降低脂肪酸代谢水平, 并减少蛋白质参与糖酵解和氧化应激反应, 进而导致心肌肥厚, mTOR也可以通过激活炎症介质NF- $\kappa$ B导致心肌肥厚的发生。而体内外实验<sup>[2,10]</sup>均提示mTOR的抑制剂雷帕霉素可以减缓上述心肌肥厚的进展, 这为临床上心肌肥厚的治疗提供了新思路。以上研究表明mTOR在HCM中扮演重要的角色。

心脏对血流动力学负荷有两种主要的肥大形式, 分别由压力过载和容量过载(ventricular overload, VO)引起的向心性和偏心性肥大。然

而, 偏心性肥大的分子机制仍然知之甚少。近期研究<sup>[11]</sup>发现mTOR在VO期间对偏心性肥大起关键调节作用。尽管心脏中的mTOR的激活方式为左心室舒张末期压力(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)依赖性, 但mTOR的抑制可逆转心脏偏心性肥大, 甚至在VO下引起心脏萎缩。此外, 最新研究<sup>[12]</sup>表明偏心肥大进展率与mTOR活性呈正比, 可以通过mTOR活性的时间积分准确估算偏心性肥大的进展程度, 此发现为临床上偏心性心肌肥厚的诊疗及其进展提供了新思路。

## 3 mTOR 与心肌缺血再灌注损伤

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是由于冠状动脉闭塞, 血流中断, 使部分心肌因严重的持久性缺血而发生局部坏死<sup>[13]</sup>。冠状动脉血流再灌注强制性地挽救了部分缺血性心肌, 但会有一些急剧的改变伴随而来, 例如活性氧的产生, NO生物利用度发生改变, 细胞内Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>重新分布, PH变化等。再灌注本身也会引起心肌细胞凋亡并伴有心肌不可逆损伤, 此现象称之为“心肌缺血再灌注损伤”<sup>[14]</sup>。目前已有的研究<sup>[15]</sup>表明心肌细胞自噬在心肌缺血时起保护作用, 却在再灌注时起损伤作用, 而mTOR在自噬过程中起重要调节作用, 可通过糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 $\beta$ )激活mTOR, 从而抑制心肌缺血再灌注损伤时的自噬过程, 对心肌起保护作用, 而不是缺血性损伤<sup>[16]</sup>。Zhou等<sup>[17]</sup>对小鼠心肌缺血再灌注模型进行研究得出类似的结论, 即激活mTOR信号通路能够预防缺血再灌注损伤急性期所致的心肌损伤。

## 4 mTOR 与扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以左心室(多数)或右心室明显扩大为特征, 并伴有不同程度的心肌肥厚、心功能减退, 以心脏扩大、心力衰竭、心律失常等为基本特征的一种心血管疾病<sup>[18]</sup>。心肌细胞凋亡和心肌细胞外间质纤维化为其主要组织病理学改变<sup>[19]</sup>。而mTOR可通过调控细胞外基质来影响心肌纤维化进程<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>报告: 激活的mTOR/eIF-4E信号通路通过调控心肌间质胶原水平对DCM的肌纤维化进程发挥重要作用。Ikeda等<sup>[22]</sup>在小鼠模型上通过敲除心肌的LKB1基因激活mTOR信号通路后也发现: mTOR及其下游调节的蛋白表达量增加, 使得心肌间质

胶原成分增多、心肌纤维化, 进而导致心房、心室直径扩大。然而雷帕霉素是否可以通过对mTOR的抑制作用阻断心肌纤维化的进程, 从而为DCM的治疗提供新思路, 仍有待进一步的研究。心力衰竭是由多种心血管疾病导致的心肌结构和功能的变化, 其病理生理变化过程十分复杂<sup>[23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>表明: Akt/mTOR信号通路的激活所致的心肌细胞的自噬会导致心肌细胞数量减少, 导致心室壁变薄, 心腔增大, 进一步恶化发展为心力衰竭。近期有动物研究<sup>[25]</sup>表明mTOR的抑制剂雷帕霉素能特异性地结合哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 从而抑制mTOR蛋白激酶的活性, 通过抑制心肌细胞的自噬来改善心脏机构和功能, 减轻心力衰竭。这一研究结果提示mTOR与心力衰竭的紧密联系, 并对于临床心力衰竭的防治提供了新思路。

## 5 结语

mTOR具有感应细胞的营养和能量状态, 检测生长因子的可用性, 感受应激刺激、其他细胞以及环境线索等功能, 并可能在心肌细胞的代谢及应激反应途经等方面起重要调控作用。虽然现有研究对其作用机制的阐述尚不完善, 但也提示mTOR在心血管疾病研究中的巨大潜力。对mTOR及其抑制剂的进一步研究对于临床上多种心血管疾病的诊疗提供了新的思考方向。

## 参考文献

- Guri Y, Hall MN. Mtor signaling confers resistance to targeted cancer drugs[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(11): 688-697.
- Haller ST, Yan Y, Drummond CA, et al. Rapamycin attenuates cardiac fibrosis in experimental uremic cardiomyopathy by reducing marinobufagenin levels and inhibiting downstream pro-fibrotic signaling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004106.
- de Melo AC, Paulino E, Garces AH. A review of mTOR pathway inhibitors in gynecologic cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4809751.
- 程明月, 郭海, 郑宏. 糖尿病心肌中线粒体膜通透性转化孔变化的研究进展[J]. *新医学*, 2016, 47(2): 73-75.  
CHENG Mingyue, GUO Hai, ZHENG Hong. Research progress of changes in mitochondrial permeability transition pore in patients with diabetic myocardium[J]. *New Medicine*, 2016, 47(2): 73-75.
- Zhang Y, Nicholatos J, Dreier JR, et al. Coordinated regulation of protein synthesis and degradation by mtorc1[J]. *Nature*, 2014, 513(7518): 440-443.
- Willis MS, Bevilacqua A, Pulinkunnil T, et al. The role of ubiquitin ligases in cardiac disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 71: 43-53.
- Dai DF, Karunadharm PP, Chiao YA, et al. Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(3): 529-539.
- Liao J, Li Y, Zeng F, et al. Regulation of mtor pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy[J]. *Int J Sports Med*, 2015, 36(5): 343-350.
- Paoletti E. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: Cardiac hypertrophy[J]. *Transplantation*, 2017, Epub ahead of print.
- Gonzalez-Teran B, Lopez JA, Rodriguez E, et al. P38gamma and delta promote heart hypertrophy by targeting the mTOR-inhibitory protein Deptor for degradation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10477.
- Ikeda M, Ide T, Fujino T, et al. The AKT-mTOR axis is a pivotal regulator of eccentric hypertrophy during volume overload[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15881.
- Wang J, Chandrasekhar V, Abbadessa G, et al. In vivo efficacy of the akt inhibitor arq 092 in noonan syndrome with multiple lentiginos-associated hypertrophic cardiomyopathy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178905.
- Tuan TS, Venancio TS, Nascimento LF. Effects of air pollutant exposure on acute myocardial infarction, according to gender[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107(3): 216-222.
- Xu J, Huai Y, Meng N, et al. L-3-n-butylphthalide activates akt/mtor signaling, inhibits neuronal apoptosis and autophagy and improves cognitive impairment in mice with repeated cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2017, Epub ahead of print.
- Zhu J, Hua X, Li D, et al. Rapamycin attenuates mouse liver ischemia and reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(6): 1646-1652.
- Fan G, Yu J, Asare PF, et al. Danshensu alleviates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis via activation of mTOR signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(10): 1908-1919.
- Zhou Y, Fang H, Lin S, et al. Qiliqiangxin protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via activation of the mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2): 454-464.
- Marchand L, Segrestin B, Lapoirie M, et al. Dilated cardiomyopathy revealing cushing disease: A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(46): e2011.
- Wolf MJ, Noeth D, Rammohan C, et al. Complexities of genetic testing in familial dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(1): 95-99.
- Mazelin L, Panthu B, Nicot AS, et al. Mtor inactivation in myocardium from infant mice rapidly leads to dilated cardiomyopathy due to translation defects and p53/jnk-mediated apoptosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 213-225.

21. Yu SY, Liu L, Li P, et al. Rapamycin inhibits the mtor/p70s6k pathway and attenuates cardiac fibrosis in adriamycin-induced dilated cardiomyopathy[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61(3): 223-228.
22. Ikeda Y, Sato K, Pimentel DR, et al. Cardiac-specific deletion of Ikb1 leads to hypertrophy and dysfunction[J]. J Biol Chem, 2009, 284(51): 35839-35849.
23. Rodriguez-Gonzalez M, Segado-Arenas A, Matamala-Morillo MA. Heart failure in a preterm infant. Case report and echocardiographic clues for the diagnostic approach to pulmonary sequestration[J]. Echocardiography, 2016, 33(8): 1253-1257.
24. Bacurau AV, Jannig PR, de Moraes WM, et al. Akt/mtor pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice[J]. Int J Cardiol, 2016, 214: 137-147.
25. Benard L, Oh JG, Cacheux M, et al. Cardiac stim1 silencing impairs adaptive hypertrophy and promotes heart failure through inactivation of mtorc2/akt signaling[J]. Circulation, 2016, 133(15): 1458-1471.

本文引用: 易偲, 李俊明. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2462-2466. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.029

**Cite this article as:** Yi Cai, Li Junming. Research progress in mammalian rapamycin target protein in cardiovascular disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(11): 2462-2466. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.029

## 欢迎订阅 2018 年《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于 1958 年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊已被美国医学文献分析和联机检索系统 (Medline, Pubmed) 及其《医学索引》(IM)、荷兰《医学文摘》(EM)、美国《化学文摘》(CA)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)、中国科学引文数据库 (核心库) (CSCD) 等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为中国高校百佳科技期刊、中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 和湖南省十佳科技期刊。

本刊为月刊，国际标准开本 (A4 幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价 30 元 / 册，全年 360 元。国内外公开发售。国内统一刊号：CN43-1427/R，国际标准刊号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422；欢迎新老用户向当地邮局 (所) 订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

### 欢迎投稿

地址：湖南省长沙市湘雅路 110 号湘雅医学院 75 号信箱  
电话：0731-84805495, 0731-84805496  
Email: xyxb2005@vip.163.com; xyxb2005@126.com  
Http://www.csumed.org; www.csumed.com; www.csumed.net

### 欢迎订阅

邮编：410078

《中南大学学报(医学版)》编辑部