

# 哺乳动物不育系 20-样激酶 1 在心肌细胞凋亡中的作用

肇炜博<sup>1,2</sup> 杜晓军<sup>3</sup> 胡厚源<sup>1</sup>

(1. 陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院心血管内科, 重庆 400038; 2. 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心, 北京 100101; 3. 西安交通大学医学部基础医学院生理学与病理生理学系, 陕西 西安 710061)

**【摘要】** 心肌细胞凋亡在心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死后心室重塑、心脏病和心力衰竭等病理生理过程中具有重要作用。哺乳动物不育系 20-样激酶 1(Mst1) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 属于生发中心激酶亚家族 II 中的一员。作为 Hippo 信号通路上游的关键分子, Mst1 具有调控细胞增殖和凋亡及影响组织器官生长等作用。在病理情况下, Mst1 具有促进心肌细胞凋亡的作用。心肌细胞特异性 Mst1 过表达小鼠具有扩张型心肌病的表型, 敲除或抑制内源性 Mst1 可抑制心肌细胞凋亡, 改善心功能。现主要综述 Mst1 促进心肌细胞凋亡的作用, 以及  $\beta$  肾上腺素能受体通过 Mst1 调控心肌细胞凋亡的分子机制, 并评估了 Mst1 敲除或失活对心脏可能产生的保护作用。

**【关键词】** 哺乳动物不育系 20-样激酶 1; 心肌细胞凋亡;  $\beta$  肾上腺素能受体; Hippo 信号通路

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.002

## Role of Mammalian Sterile 20-like Kinase 1 in Cardiomyocyte Apoptosis

ZHAO Weibo<sup>1,2</sup>, DU Xiaojun<sup>3</sup>, HU Houyuan<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Hospital Affiliated to Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China; 2. People's Liberation Army Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100101, China; 3. Department of Physiology and Pathophysiology, Basic Medical School of Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, Shaanxi, China)

**【Abstract】** Cardiomyocyte apoptosis plays an important role in the pathophysiological process of several cardiac disorders, such as myocardial ischemia/reperfusion injury, myocardial infarction and remodeling, cardiomyopathy as well as heart failure. Mammalian sterile 20-like kinase 1 (Mst1) is a serine-threonine kinase and belongs to the germinal center kinase subfamily II. As an upstream component of Hippo signaling pathway, Mst1 plays an important role in regulating cell apoptosis, proliferation and organ size. Recent studies found that Mst1 could induce cardiomyocyte apoptosis under pathological conditions. Transgenic mice with cardiomyocyte specific overexpression of Mst1 have dilated cardiomyopathy phenotype. Mst1 deletion or inactivation can inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function. In this review, we summarized the promoting role of Mst1 in cardiomyocyte apoptosis, and the mechanisms of cardiac  $\beta$ -adrenoceptors in regulating cardiomyocyte apoptosis through Mst1. The protective effect of Mst1 knockout or inactivation on the heart was also evaluated in this review.

**【Key words】** Mammalian sterile 20-like kinase 1; Cardiomyocyte apoptosis;  $\beta$ -adrenoceptor; Hippo signaling pathway

细胞凋亡是程序性细胞死亡的重要类型之一, 在心血管疾病的发生发展和组织器官的病理性重塑过程中发挥着重要作用。血管内皮细胞和巨噬细胞凋亡可促进动脉粥样硬化的进展, 血管平滑肌细胞凋亡参与了主动脉夹层和主动脉瘤的形成, 而心肌细胞凋亡则参与了心肌缺血再灌注损伤和心脏病的进展, 最终导致心力衰竭。哺乳动物不育系 20-样激酶 1

(mammalian sterile 20-like kinase 1, Mst1) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在调控心肌细胞凋亡的过程中具有重要作用。最近研究发现, 心肌细胞特异性 Mst1 过表达小鼠的心腔显著扩张, 并存在严重的心肌间质纤维化和心功能异常, 而敲除或抑制心肌细胞 Mst1 活性则可抑制细胞凋亡, 改善心脏功能。现对  $\beta$  肾上腺素能受体( $\beta$ -adrenoceptor,  $\beta$ -AR)-Mst1 在心肌细胞凋

亡中的作用和分子机制进行综述。

## 1 Mst1 概述

Mst1/2 又称丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4/3, 其特征性结构包括 N-末端的激酶结构域和 C-末端的调节区<sup>[1]</sup>。C-末端调节区又可以进一步分为两个功能域, 即自身抑制性结构域和卷曲螺旋二聚化结构域。Mst1 在体内普遍表达; Mst2 在成人肾脏、骨骼和胎盘组织中高表达, 在心、脑、肺和肝脏中的表达水平很低。单独敲除 Mst1 或者 Mst2 的小鼠可以存活, 而同时敲除 Mst1 和 Mst2 的小鼠在胚胎期即出现死亡, 表明 Mst1 和 Mst2 的功能在胚胎发育期具有高度重叠性<sup>[2]</sup>。

## 2 Mst1 与 Hippo 信号通路

Hippo 通路是调节细胞凋亡和增殖的重要信号途径之一, 其主要成员包括 Mst1/2、大肿瘤抑制因子同源物 1/2 (large tumour suppressor homolog 1/2, Lats1/2)、转录共调节因子 Yes-相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 以及 YAP 的同源类似物 TAZ (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, 具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子)<sup>[3]</sup>。细胞间的相互接触、机械应力、氧化应激、细胞外基质僵硬度的改变以及能量应激等均可激活 Hippo 信号通路, 即通过 Mst1/2 和 Lats1/2 形成的激酶级联反应, 促进 YAP/TAZ 磷酸化, 进而抑制与细胞增殖相关基因的表达和促进与凋亡相关基因的表达<sup>[4-5]</sup>。G 蛋白偶联受体等非经典途径也可以激活 Hippo 信号通路, 激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 可使 Mst1 表达增加和下游 YAP 的磷酸化, 进而发挥促细胞凋亡作用。

## 3 Mst1 和细胞凋亡

Mst1 可被紫外线、氧化应激、热休克、血清饥饿、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和多种抗肿瘤药物等激活, 是上述因素导致细胞凋亡的重要环节。Mst1 的活性受磷酸化、卷曲螺旋二聚化介导的二聚化以及与其他蛋白相互作用的影响。在细胞凋亡或应激的情况下, Mst1 活化环中的多个位点可发生自身磷酸化, 从而激活 Mst1。在自身磷酸化位点中, T183 位点的磷酸化对 Mst1 的激活至关重要。同时 Mst1 的磷酸化位点也可被不育系 20 家族激酶 TAO 激酶-3 转磷酸化, 进而诱导 Mst1 活化<sup>[6]</sup>。

Mst1 在 N-末端的激酶结构域和自身抑制性结构域之间含有两个 caspase 酶切位点 D326 和 D349<sup>[7]</sup>。Caspase 可在这两个位点酶切 Mst1, 通过去除自身抑制性结构域和卷曲螺旋二聚化结构域而激活 Mst1, 转位到细胞核后可促进多种不同底物的磷酸化, 通过突变 Mst1 的 caspase 切割位点可减弱 Mst1 的激酶活性, 降低其核转位及其诱导细胞凋亡的能力<sup>[8]</sup>。此外,

Mst1 也可通过与凋亡蛋白的相互作用调节凋亡信号通路。研究发现, 胰岛  $\beta$  细胞中活化的 Mst1 能够直接使促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相互作用的细胞死亡介导因子 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, BIM) 发生磷酸化, 进而启动 caspase 级联反应, 导致细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

## 4 Mst1 与心肌细胞凋亡

心肌细胞凋亡在心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死后心室重塑过程中具有重要作用。近年来研究发现, Mst1 参与了对心肌细胞生长和凋亡的调节, 在新生大鼠心肌细胞中过表达 Mst1, 可通过 caspase 和线粒体途径促进心肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>。正常生理情况下, Mst1 信号并不会诱导细胞凋亡。但在氧化应激等病理条件下, Mst1 可转移至心肌细胞线粒体, 与 RASSF1A 和活化的 K-Ras 相互作用并形成复合物, 该复合物的形成可导致 Mst1 活化以及 B 细胞淋巴瘤-xL (B-cell lymphoma-xL, Bcl-xL) 蛋白 Ser14 位点磷酸化。Bcl-xL 可与促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 结合并抑制其功能, 从而减少凋亡的发生。磷酸化的 Bcl-xL 与 Bax 结合的能力降低, 对 Bax 的抑制功能减弱, 导致线粒体膜完整性丧失, caspase 活化和细胞凋亡。心肌缺血时, Mst1 可通过破坏线粒体的完整性, 促进心肌细胞凋亡, 并导致心功能障碍<sup>[11]</sup>。Mst1/Bcl-xL 信号通路激活后可导致心肌损伤<sup>[12]</sup>, 而 Mst1 显性失活突变体高表达则可抑制 Bcl-xL 磷酸化的水平, 减轻心肌的缺血再灌注损伤<sup>[10]</sup>。

自噬可通过抑制心肌细胞凋亡而发挥心脏保护作用。在发生心肌梗死时, 心肌细胞中的 Mst1 被激活, 激活的 Mst1 可使 Beclin1 的 Thr108 位点磷酸化, 使 Beclin1 与 Bcl-2 和 Bcl-xL 的结合增强, 抑制 Atg14L-Beclin1-Vps34 复合物的激酶活性, 从而抑制自噬; 研究还发现, Mst1 敲除小鼠的心肌梗死范围显著缩小<sup>[13]</sup>。

心肌细胞特异性 Mst1 转基因 (Mst1-transgene, Mst1-TG) 小鼠具有扩张型心肌病的表型, 表现为心腔明显扩张, 并存在严重的心肌间质纤维化和心功能异常; 心肌组织中促凋亡蛋白 BIM 的表达水平显著增加<sup>[14-15]</sup>。RNA 测序结果提示, Mst1-TG 小鼠心肌组织转录组谱严重失调, 其中纤维化信号通路、凋亡相关信号通路和 Hippo 信号通路的相关分子 (如 Lats1/2、Mob1、Sav1、YAP/TAZ 以及 14-3-3 蛋白) mRNA 水平均显著上调, 并伴有代谢相关组分表达紊乱<sup>[14]</sup>。

## 5 $\beta$ -AR/Mst1/Hippo 信号通路可调控心肌细胞凋亡

$\beta$ -AR 激活是心力衰竭的重要病理生理机制之

一。心肌细胞特异性  $\beta$ -AR 过度表达会导致小鼠出现年龄依赖性的心肌细胞凋亡、肥大、心肌纤维化、自发性室性心律失常以及心力衰竭<sup>[16-17]</sup>。在分子水平上,  $\beta$  肾上腺素能受体转基因 ( $\beta$ -adrenoceptor-transgene,  $\beta$ -TG) 小鼠心肌氧化应激显著升高, p38 丝裂原活化蛋白激酶活性、纤维化和炎症信号以及心肌细胞凋亡的相关分子表达水平均增加<sup>[17-19]</sup>。

动物和细胞实验研究发现, 使用  $\beta$ -AR 激动剂去甲肾上腺素和异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 刺激也能够诱导心肌细胞凋亡<sup>[15, 20]</sup>。作为 G-蛋白偶联受体超家族中的一员,  $\beta$ -AR 活化能够激活经典的刺激性 G 蛋白/腺苷酸环化酶/环腺苷酸/蛋白激酶 A (Gs/AC/cAMP/PKA) 信号通路, 促进心肌细胞凋亡。此外, 活化的  $\beta$ -AR 还可通过激活激酶信号如 c-Jun 氨基末端激酶、糖原合成酶激酶-3 $\beta$  和  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白激酶 II, 以及内质网应激和线粒体死亡等途径诱导心肌细胞凋亡<sup>[21-22]</sup>。

$\beta$ -AR 在调节心肌细胞促凋亡蛋白 BIM 的表达过程中具有关键作用。BIM 是 Bcl-2 家族中仅含一个 BH3 的促凋亡蛋白<sup>[23]</sup>。作为细胞凋亡的上游启动因子, BIM 可抑制抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白 (Bcl-2 和 Mcl-1) 的作用, 同时激活促凋亡的 Bcl-2 家族蛋白 (Bax 和 Bak) 的活性。研究发现,  $\beta$ -AR 的过度活化能够上调心肌细胞中促凋亡蛋白 BIM 的表达, 而 BIM 基因敲除可明显抑制 ISO 诱导的小鼠心肌细胞凋亡<sup>[15, 18]</sup>。凋亡性心肌细胞丢失是心肌病和心力衰竭进展过程中的重要病理改变之一, 因此  $\beta$ -AR 对心肌细胞凋亡相关分子的表达和调控机制值得进一步研究。

越来越多的研究表明, Hippo 信号通路在心脏疾病的发生中具有重要作用<sup>[1, 24]</sup>, 而  $\beta$ -AR/Hippo 信号通路的激活所导致的 Mst1 的活化及其下游分子 YAP 的活性抑制, 则参与了心肌细胞凋亡的发生发展。研究发现, 心肌细胞特异性过表达  $\beta$ -AR 的心肌病模型小鼠心肌组织中 Mst1 的表达和活性均显著升高<sup>[15, 19]</sup>。 $\beta$ -AR 激动剂 ISO 能够通过上调心肌细胞中 Mst1 蛋白的表达和磷酸化水平, 引起 YAP 的抑制性磷酸化<sup>[15]</sup>。此外, 肿瘤抑制因子 NF2 也具有启动 Hippo 信号通路的作用。 $\beta$ -AR 可通过 cAMP/PKA 信号转导途径调节 NF2 的磷酸化和类泛素化修饰, 促进 Mst1 磷酸化, 并通过诱导 YAP 的磷酸化失活发挥促心肌细胞凋亡的作用<sup>[25]</sup>。

最近的研究显示, 心脏  $\beta$ -AR 可通过 Mst1/Hippo 信号通路, 调控促凋亡蛋白 BIM 的表达; ISO 治疗或  $\beta$ -AR 过表达均可诱导小鼠心肌组织中 Mst1 的上调、

YAP 磷酸化水平和 BIM 表达增加<sup>[15]</sup>。ISO 刺激可诱导大鼠心肌细胞中 Mst1 的表达和 YAP 的快速磷酸化<sup>[25]</sup>。同时, ISO 介导的 YAP 磷酸化和 BIM 表达可被 PKA 抑制剂 (H89 或 PKI 14-22) 所抑制, 而腺苷酸环化酶激活剂 Forskolin 也可产生与 ISO 相似的效应, 表明 ISO 介导的 Hippo 通路激活和 BIM 表达增加具有 PKA 依赖性<sup>[15]</sup>。

动物实验发现, ISO 介导的心肌 Mst1/Hippo 信号通路激活和 BIM 表达增加可被非选择性  $\beta$ -AR 阻滞剂部分抑制, 如普萘洛尔或卡维地洛<sup>[15, 26]</sup>。在心肌细胞特异性 Mst1 显性失活突变体转基因 (dominant-negative mutant Mst1-transgene, dnMst1-TG) 小鼠心肌组织中, ISO 诱导的 BIM 表达可被显著抑制<sup>[15]</sup>。相反, Mst1-TG 小鼠心肌组织中 YAP 磷酸化水平和 BIM 表达显著上调, 心肌细胞凋亡明显增加<sup>[14-15]</sup>。此外, ISO 能够诱导 H9c2 细胞中 YAP 磷酸化和 BIM 表达, 而 siRNA 介导的 YAP 敲低则可增加 BIM 表达<sup>[15]</sup>, 该发现提示, 在心肌细胞中 YAP 可作为 BIM 表达的转录共抑制因子发挥作用, 抑制心肌细胞中 YAP 水平可上调促凋亡蛋白 BIM 的表达。

## 6 Mst1 可作为多种心脏疾病治疗的靶点

许多研究为心脏中 Mst1 的促凋亡特性提供了有力证据。心肌细胞特异性 Mst1 过表达小鼠心脏存在心肌细胞凋亡和心肌间质纤维化, 并出现左心室显著扩张, 心功能异常和过早死亡<sup>[14]</sup>。在急性心肌缺血再灌注损伤小鼠模型中, 抑制心肌细胞 Mst1 活性可明显减少心肌细胞凋亡, 减小心肌梗死面积; 而在心肌梗死模型中, 与野生型小鼠相比, dnMst1-TG 小鼠心肌梗死面积无明显减小, 但心肌细胞凋亡、心肌纤维化和炎症反应均显著减轻, 从而明显改善左心室重塑和左心功能<sup>[27]</sup>。

在心肌梗死、心肌肥厚、压力超负荷、糖尿病心肌病、心律失常性心肌病或由于心肌细胞特异性过表达  $\beta$ -AR 引起的心肌病模型小鼠心肌组织中, Mst1 的表达和活性均显著升高<sup>[15, 19, 27-32]</sup>。在缺血性心肌病、心律失常性心肌病和扩张型心肌病患者的心肌组织中, YAP Ser 127 位点磷酸化水平增加, 提示 Hippo 信号通路被激活<sup>[24, 31, 33]</sup>。Lee 等<sup>[32]</sup>将  $\beta_1$ -TG 小鼠与 dnMst1-TG 小鼠杂交, 培育出  $\beta_1$ -AR 和 dnMst1 双转基因小鼠, 研究了在  $\beta_1$ -TG 心肌病背景下, 心肌细胞特异性 Mst1 显性失活对心肌细胞和心功能的影响。与  $\beta_1$ -TG 小鼠相比, 18 ~ 20 月龄的  $\beta_1$ -AR 和 dnMst1 双转基因小鼠心肌组织中, 心肌细胞凋亡减少了 60%, 心肌纤维化明显减轻, 心功能明显改善, 小鼠存活率显著提高。在 Mst1 基因敲除小鼠中, 同样观察到 Mst1 基因敲除



对 ISO 诱导的心肌毒性的显著保护作用<sup>[32]</sup>, 这些结果均提示, Mst1 在  $\beta_1$ -TG 心肌病模型中具有关键作用, 抑制心肌细胞 Mst1 活性可显著抑制  $\beta_1$ -TG 小鼠的心肌细胞凋亡和心肌纤维化, 从而改善心功能。

## 7 总结

心肌细胞凋亡参与了心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死后心室重塑、心肌病和心力衰竭等病理生理过程。作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, Mst1 在调节心肌细胞凋亡过程中具有重要作用。 $\beta$ -AR 激活、氧化应激和多种抗肿瘤药物均可激活 Mst1, 并通过 Hippo 信号通路诱导心肌细胞凋亡。特异性靶向抑制 Mst1 的活化, 则可抑制心肌细胞凋亡, 减轻心肌炎症和纤维化, 对于心肌损伤和心力衰竭的防治具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Wang J, Liu S, Heallen T, et al. The Hippo pathway in the heart: pivotal roles in development, disease, and regeneration [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (11): 672-684.
- [2] Galan JA, Avruch J. Mst1/Mst2 protein kinases: regulation and physiologic roles [J]. *Biochemistry*, 2016, 55 (39): 5507-5519.
- [3] 常文婧, 王丽娜. Hippo 通路在心脏发育、再生和疾病中的作用 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 4 (8): 1115-1118.
- [4] Meng Z, Qiu Y, Lin KC, et al. RAP2 mediates mechanoresponses of the Hippo pathway [J]. *Nature*, 2018, 560 (7720): 655-660.
- [5] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer [J]. *Cell*, 2015, 163 (4): 811-828.
- [6] Boggiano JC, Vanderzalm PJ, Fehon RG. Tao-1 phosphorylates Hippo/Mst kinases to regulate the Hippo-Salvador-Warts tumor suppressor pathway [J]. *Dev Cell*, 2011, 21 (5): 888-895.
- [7] Rawat SJ, Chernoff J. Regulation of mammalian Ste20 (Mst) kinases [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40 (3): 149-156.
- [8] Avruch J, Zhou D, Fitamant J, et al. Protein kinases of the Hippo pathway: regulation and substrates [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23 (7): 770-784.
- [9] Pan B, Yang L, Wang J, et al. C-Abl tyrosine kinase mediates neurotoxic prion peptide-induced neuronal apoptosis via regulating mitochondrial homeostasis [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49 (2): 1102-1116.
- [10] Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, et al. Mst1 promotes cardiac myocyte apoptosis through phosphorylation and inhibition of Bcl-xL [J]. *Mol Cell*, 2014, 54 (4): 639-650.
- [11] Hu J, Zhang L, Yang Y, et al. Melatonin alleviates postinfarction cardiac remodeling and dysfunction by inhibiting Mst1 [J]. *J Pineal Res*, 2017, 62 (1): e12368.
- [12] Nakamura M, Zhai P, Del Re DP, et al. Mst1-mediated phosphorylation of Bcl-xL is required for myocardial reperfusion injury [J]. *JCI Insight*, 2016, 1 (5): e86217.
- [13] Maejima Y, Kyoi S, Zhai P, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2 [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (11): 1478-1488.
- [14] Nguyen MN, Ziemann M, Kiriazis H, et al. Galectin-3 deficiency ameliorates fibrosis and remodeling in dilated cardiomyopathy mice with enhanced Mst1 signaling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316 (1): H45-H60.
- [15] Zhao WB, Lu Q, Nguyen MN, et al. Stimulation of  $\beta$ -adrenoceptors up-regulates cardiac expression of galectin-3 and BIM through the Hippo signalling pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (14): 2465-2481.
- [16] Nguyen MN, Kiriazis H, Ruggiero D, et al. Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in  $\beta_2$ -adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309 (5): H946-H957.
- [17] Xu Q, Dalic A, Fang L, et al. Myocardial oxidative stress contributes to transgenic  $\beta_2$ -adrenoceptor activation-induced cardiomyopathy and heart failure [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162 (5): 1012-1028.
- [18] Lee YY, Moujalled D, Doerflinger M, et al. CREB-binding protein (CBP) regulates  $\beta$ -adrenoceptor ( $\beta$ -AR)-mediated apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20 (7): 941-952.
- [19] Peter PS, Brady JE, Yan L, et al. Inhibition of p38  $\alpha$  MAPK rescues cardiomyopathy induced by overexpressed  $\beta_2$ -adrenergic receptor, but not  $\beta_1$ -adrenergic receptor [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (5): 1335-1343.
- [20] Krishnamurthy P, Subramanian V, Singh M, et al.  $\beta_1$  integrins modulate  $\beta$ -adrenergic receptor-stimulated cardiac myocyte apoptosis and myocardial remodeling [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (4): 865-872.
- [21] Singh M, Roginskaya M, Dalal S, et al. Extracellular ubiquitin inhibits  $\beta$ -AR-stimulated apoptosis in cardiac myocytes: role of GSK-3 $\beta$  and mitochondrial pathways [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86 (1): 20-28.
- [22] Dalal S, Foster CR, Das BC, et al.  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation induces endoplasmic reticulum stress in adult cardiac myocytes: role in apoptosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364 (1-2): 59-70.
- [23] Wang JD, Katz SG, Morgan EA, et al. Proapoptotic protein BIM as a novel prognostic marker in mantle cell lymphoma [J]. *Hum Pathol*, 2019, 93: 54-64.
- [24] Leach JP, Heallen T, Zhang M, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction [J]. *Nature*, 2017, 550 (7675): 260-264.
- [25] Dalal S, Connelly B, Singh M, et al. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in  $\beta$ -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0196626.
- [26] Nguyen MN, Su Y, Vizi D, et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 8213.
- [27] Odashima M, Usui S, Takagi H, et al. Inhibition of endogenous Mst1 prevents apoptosis and cardiac dysfunction without affecting cardiac hypertrophy after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2007, 100 (9): 1344-1352.
- [28] Sciarretta S, Zhai P, Maejima Y, et al. mTORC2 regulates cardiac response to stress by inhibiting Mst1 [J]. *Cell Rep*, 2015, 11 (1): 125-136.
- [29] Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, et al. Proapoptotic Rassf1A/Mst1 signaling in cardiac fibroblasts is protective against pressure overload in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (10): 3555-3567.
- [30] Hu J, Wang S, Xiong Z, et al. Exosomal Mst1 transfer from cardiac microvascular endothelial cells to cardiomyocytes deteriorates diabetic cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864 (11): 3639-3649.
- [31] Chen SN, Gurha P, Lombardi R, et al. The Hippo pathway is activated and is a causal mechanism for adipogenesis in arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (3): 454-468.
- [32] Lee GJ, Yan L, Vatner DE, et al. Mst1 inhibition rescues  $\beta_1$ -adrenergic cardiomyopathy by reducing myocyte necrosis and non-myocyte apoptosis rather than myocyte apoptosis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110 (2): 7.
- [33] Hou N, Wen Y, Yuan X, et al. Activation of Yap1/Taz signaling in ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy [J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 103 (3): 267-275.

收稿日期: 2019-10-15