

揭示治疗新机制,他们揪出心力衰竭“幕后真凶”

● 本报记者 赵宇彤

近日,中国科学院大学生命科学学院教授陆忠兵和团队的论文被《氧化还原生物学》正式接收。该研究首次阐明4E-结合蛋白(4E-BP1/2)通过翻译水平调控肌浆网钙ATP酶2a(SERCA2a)表达的机制,为心力衰竭的临床治疗提供了全新潜在靶点。

“该研究系统阐明了抑制4E-BP1/2如何在主动脉缩窄术后维持心功能、线粒体完整性与氧化还原稳态,对心力衰竭领域研究者具有一定参考价值。”论文审稿人评价道。

揪出“幕后真凶”

心力衰竭是全球发病率和死亡率最高的心血管疾病之一。由于病理机制复杂,临床治疗存在诸多局限。

“心肌细胞收缩与舒张功能障碍,是心力衰竭进展的核心病理特征。”陆忠兵告诉记者,而导致心力衰竭的关键问题出在心肌细胞的两个核心部件上。

“SERCA2a是调控心肌细胞钙稳态的关键蛋白,其表达降低会直接损害心肌收缩舒张功能,是心力衰竭发生发展的重要推手。”陆忠兵解释称,心肌收缩和舒张全靠钙离子在细胞内的精准转运,而SERCA2a则是将钙离子回收至心肌细胞储存库的关键“钙泵”,负责维持钙离子平衡。

一旦细胞内钙离子失衡,就会影响“能量工厂”线粒体的正常运转。“当心力衰竭时,线粒体不仅无法产生足够的能量,还会生成大量有害的自由基,造成氧化应激损伤,进而加重心肌损伤。”

陆忠兵说,最终将形成越损伤心功能越差的局面。

打破这一恶性循环的关键在于揪出“幕后真凶”。“我们发现,4E-BP1/2会阻碍心肌细胞将基因信息合成有用的蛋白质。”陆忠兵指出,它不仅会阻止心肌细胞合成SERCA2a,还干扰了线粒体相关蛋白的合成,进而加重心肌损伤和心力衰竭。“由于在心脏里主要起作用的是4E-BP1,所以针对4E-BP1的干预会更有效。”

因此,这一研究通过抑制4E-BP1/2蛋白的作用,调控蛋白质合成,让心脏的“钙泵”和线粒体恢复正常工作,进而缓解心力衰竭的典型症状。

“4E-BP1/2被抑制后,会优先让心肌细胞SERCA2a的mRNA和细胞内的蛋白质翻译装置结合,让钙离子调节恢复正常,收缩舒张功能回归。”陆忠兵进一步介绍,抑制4E-BP1/2还能促进线粒体相关蛋白、抗氧化防护蛋白的合成,减少有害自由基,修复线粒体的形态和白噬功能,解决能量不足和氧化损伤问题。

“更关键的是,我们发现如果再次敲低SERCA2a,其对心力衰竭的保护效应会被完全逆转。”陆忠兵说,这证明了SERCA2a是4E-BP1/2发挥心脏保护作用的核心靶点。

一项“重启”的研究

“这项研究最早在美国明尼苏达大学医学院开展。”陆忠兵回忆道,当时他和论文第一作者、上海体育大学教授徐昕在那里进行博士后研究工作。

当时,学界对心力衰竭机制的研究主要聚焦于转录因子的作用,即细胞核里的基因如何被打开或关闭。而陆忠兵和团队则另辟蹊径,将目光投向了蛋白翻译调控。

“这是很大胆的想法,有望开拓一个全新的研究方向。”陆忠兵告诉记者,到他2012年2月回国工作时,他们已经完成了动物表型研究,也找到了4E-BP1/2调控SERCA2a的主要机制,并投稿至《循环》。

然而,由于当时主要研究人员均已回国工作,一些实验数据难以补充,尽管历经三轮审稿,论文最终还是未被接收。

陆忠兵不忍放弃,经过与论文通讯作者、美国密西西比大学医学中心教授陈英杰沟通,决定在自己的实验室“重启”这项研究。“在原来基础上增加了多个实验结果,包括心脏组织的RNA-seq分析、线粒体功能分析、通过腺相关病毒实现敲低和过表达干预,并在细胞里系统验证动物实验的核心结果。”

新的挑战如约而至。当时心脏超声检测主要依托首都医科大学完成,受新冠疫情影响,研究被迫按下了暂停键。那些注射了昂贵腺相关病毒的小鼠,很可能因为没有及时检测心功能而被“浪费”掉。“那段时间,每天都是提心吊胆的。”陆忠兵回忆道。

但这一次,研究团队得到了幸运的加持。基于小鼠主动脉缩窄心力衰竭模型,他们通过3种正反验证的方式证实了干预效果:一是全身敲除4E-BP1/2基因,发现小鼠心力衰竭死亡率

率大幅降低约2/3,心肌收缩与舒张功能显著改善,肺部淤血、心肌纤维化等典型症状明显减轻;二是仅在心脏组织中降低4E-BP1表达,也能产生类似的心脏保护效果;三是在心脏中增加4E-BP1表达,则会导致小鼠心力衰竭症状急剧加重,线粒体功能障碍进一步加剧。

更多探索在路上

回望十余年的攻关历程,陆忠兵将其划分成两个阶段。“最早在美国时,我作为项目的执行者,更加关注动物的表型研究,对心力衰竭治疗机制的研究不够深入。”回国后,得益于国内快速发展的生物技术,陆忠兵团队能够便捷开展转录组测序、腺相关病毒转染等过去成本高昂的实验,从而实现了更加深入的机制探索与阐述。

“我们的核心创新点在于首次从蛋白翻译水平调控的角度,在心力衰竭小鼠模型中开展4E-BP1/2和SERCA2a翻译调控轴的机制研究。”陆忠兵说。

“这为心力衰竭的临床治疗提供了全新思路和靶点。”陆忠兵告诉记者,尽管此前学界利用腺相关病毒实现了心肌细胞的特异性过表达,在临床转化方面有了一些成功案例,但整体风险较大。“最安全的方法还是通过药物或者其他安全的分子生物学手段,实现心肌细胞特异性抑制或4E-BP1敲低,这也是我们目前正在努力的方向。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104089>

昼夜节律影响肺癌治疗结果

本报讯 香港中文大学教授莫树锦与中南大学教授张永昌等合作,研究发现接受免疫化疗的晚期肺癌患者如果在下午3点前接受治疗,疾病进展的延缓程度优于晚些时候治疗的患者。这些发现来自一项随机三期试验,涉及210名参与者,表明将治疗安排在白天较早时段,可能是一种可以强化治疗效果、简单且不增加成本的方式。近日,相关研究发表于《自然-医学》。

昼夜节律(即生物钟)会影响免疫细胞行为及对治疗的反应。此前针对肾癌、恶性黑色素瘤等多种癌症的回顾性研究表明,在一天较早时段使用免疫检查点抑制剂可能更有效。但缺乏前瞻性随机对照试验对这些初步发现进行验证。

研究人员在这项三期随机试验中,纳入了210名未接受任何治疗的晚期非小细胞癌患者。在初始4个治疗周期中,

患者被分配到下午3点之前(早间组)或之后(晚间组)接受免疫化疗。中位随访28.7个月后,早间组癌症未恶化期(即无进展生存期)约为11.3个月,晚间组为5.7个月。早间组中位总生存期为28个月,晚间组为16.8个月。早间组治疗响应率为69.5%,晚间组为56.2%,两组免疫相关不良事件无显著差异。进一步分析后,研究人员还发现早间组血液循环的CD8⁺T细胞(一种免疫细胞)更多,活

化CD8⁺T细胞相对耗竭CD8⁺T细胞比例也更高,这或许能解释该组的疗效为何较好。

研究人员表示,还需要进一步研究确定长期生存结局,未来将研究昼夜节律与患者疗效关联的机制通路。

(冯丽妃)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-04181-w>