

Krüppel 样因子 5 在心血管重构中的作用

曹培东 桂春

【摘要】 Krüppel 样因子 (KLF) 5 是心血管系统、消化系统、呼吸系统、血液和免疫系统相关疾病的重要调节因子。KLF5 通过调节内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞中一系列功能相关基因和多条信号通路,在心血管重构的病理生理过程中发挥重要作用。

【关键词】 心血管重构; Krüppel 样因子 5; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 心肌细胞

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.002

心脏和血管重构是心力衰竭、动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄的基础。物理应激、缺血或感染激活心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞,诱导心血管系统的重构。Krüppel 样因子 (KLF) 5 是心血管重构中必不可少的转录因子。

1 KLF5 概述

KLF 是以果蝇胚胎模式调控因子 Krüppel 蛋白命名的结构保守的转录因子家族,目前已在胎盘哺乳动物中鉴定出 18 个 KLF 成员,命名为 KLF1~KLF18^[1]。KLF 家族成员均有 3 个高度保守的经典 Cys2/His2 锌指结构,与“GC”和“CACCC”盒紧密结合。决定 KLF 家族序列特异性的主要残基是保守的,但在 DNA 结合位点之外,它们之间几乎没有相似之处。DNA 结合区外的保守缺失可能是不同家族成员发挥不同分子作用的关键因素。KLF5 位于染色体 13q22.1 上,其编码的蛋白由 457 个氨基酸组成。KLF5 最初被称为基本转录元件结合蛋白 2 (BTEB2),后因为在肠上皮细胞中表达水平最高,故又被称为肠 Krüppel 样因子 (IKLF)。KLF5 在内皮细胞、血管平滑肌细胞 (VSMC)、心肌细胞中均有表达,是心血管重构过程中的重要转录因子。在不同的细胞和生理环境中, KLF5 可作为转录激活物或抑制物、细胞增殖和损伤的启动子或抑制剂^[2]。

2 KLF5 在心血管重构中的作用

2.1 KLF5 与内皮细胞

血管内皮细胞是维持血管内稳态的关键,在生物力学和体液信号等不同生理刺激的传导和调

节中起着关键作用。内皮功能障碍是与血管收缩、血栓形成和炎症反应等病理状况相关的各种心血管疾病发生的关键标志^[3]。内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 控制内皮细胞合成和释放一氧化氮 (NO) 是重要的血管保护机制。在 2 型糖尿病 (T2DM) 小鼠模型中,高胰岛素血症诱导的 KLF5 和多个辅助调节因子 (如转移相关蛋白 1) 协同抑制内皮一氧化氮合酶 3 基因 (NOS3) 转录,导致 eNOS 水平降低,抑制内皮功能和血管生成^[4]。研究发现,中药通心络能够通过促进人心脏微血管内皮细胞中 KLF5 的表达,增加紧密连接蛋白的表达水平^[5]。紧密连接蛋白异常表达可导致血管内皮功能障碍。

2.2 KLF5 与血管平滑肌细胞

正常生理条件下, KLF5 在血管系统中的表达较低,但在动脉粥样硬化和激活的 VSMC 中 KLF5 表达明显增加。研究表明,促动脉粥样硬化因子氧化低密度脂蛋白 (oxLDL) 可诱导 KLF5 表达升高,从而促进人主动脉平滑肌细胞微小 RNA (miRNA) -29a 的表达。随后, miR-29a 通过下调 FBW7/ 细胞分裂周期相关蛋白激酶 4 (CDC4) 的表达来增加 KLF5 的稳定性,从而形成促动脉粥样硬化的正反馈回路^[6]。这一途径可能是 KLF5 介导动脉粥样硬化的机制之一。研究发现,能够调节紧密连接蛋白表达的 miR-155 在过表达 KLF5 的 VSMC 中表达增加^[7]。来源于 VSMC 的外泌体通过 KLF5 诱导 miR-155 从 VSMC 转移到内皮细胞,进而破坏内皮紧密连接和内皮屏障的完整性,导致内皮通透性增加并促进动脉粥样硬化进展^[7]。因此, KLF5 是阻断外泌体介导的 miR-155 在细胞间转移的重要靶点。此外,在动脉粥样硬化患者和 oxLDL 诱导的人脐静脉平滑肌细胞 (HU VSMC) 中,泛素特异

性蛋白酶 36 环状 RNA (circ_USP36) 和 *KLF5* 表达上调, miR-182-5p 表达下调。敲除 circ_USP36 可通过调节 miR-182-5p/*KLF5* 轴抑制 oxLDL 诱导的 HUVMSC 的增殖和转移,减轻 oxLDL 介导的 HUVMSC 损伤^[8], 这为动脉粥样硬化的治疗提供了新的思路。

KLF5 过表达能够促进 VSMC 增殖。研究发现,丹酚酸 B (Sal B) 可通过下调 *KLF5* 和 *KLF5* 激活的细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1), 抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的 VSMC 增殖^[9]。丝氨酸/精氨酸剪接因子 (SRSF) 1 是一种重要的剪接因子, 可促进 VSMC 增殖和损伤诱导的新内膜形成, 有助于诱导具有相同增殖作用的 $\Delta 133p53$ (*p53* 基因由于前体 mRNA 选择性剪切而产生的 *p53* 异构体)。通过 $\Delta 133p53$ -早期生长反应因子 1 (EGR1) 复合体可激活 *KLF5*, 促进 VSMC 的细胞周期进展和增殖^[10]。

KLF5 参与 VSMC 衰老和炎性因子分泌。下调 *KLF5* 会降低 VSMC 中真核翻译起始因子 5A (eIF5A) 的表达, 增加活性氧 (ROS) 的生成, 促进线粒体裂变, 加剧血管衰老和 Ang II 诱导的腹主动脉瘤 (AAA) 的进展^[11]。此外, VSMC 特异性 *KLF5* 基因敲除可显著降低糖尿病小鼠血管组织中炎性细胞因子的表达。研究表明, 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 介导的过氧亚硝酸盐生成可诱导 *KLF5* 的表达和硝化, 并增强硝化的 *KLF5* 与核因子 κ B (NF- κ B) p50 之间的相互作用, 从而协同激活高糖诱导的 VSMC 中炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素 (IL)-1 β 的表达^[12], 这为动脉粥样硬化的抗炎治疗提供了新的方向。

KLF5 是 VSMC 表型调节的重要调节因子。VSMC 从收缩表型转变为增殖表型是动脉粥样硬化或再狭窄的标志。在动脉粥样硬化中, miR-145 表达降低, 而 *KLF5* 表达增加。miR-145 通过 *KLF5* 和平滑肌特异性转录辅助激活因子 MYOCD 调节 VSMC 从收缩表型到增殖表型的转换^[13]。miR-145 靶向降低 *KLF5* 表达, 还能够抑制细胞增殖, 诱导凋亡, 抑制 NF- κ B 活化。在 ApoE^{-/-} 小鼠中, miR-145 过表达可使主动脉斑块显著缩小^[14]。此外, miR-9 也可以通过靶向抑制 *KLF5* 促进 VSMC 表型转换, 抑制其增殖和迁移^[15]。

2.3 *KLF5* 与心肌细胞

KLF5 参与心肌细胞肥大、凋亡和损伤。研究发现, 硫化氢 (H₂S) 通过对特异性蛋白 1 在

Cys664 处的硫化作用, 使 *KLF5* 的表达降低, 并减少 *KLF5* 向血小板衍生生长因子 A 启动子的募集和 Ang II 刺激的心肌细胞中心房利钠肽的表达, 进而抑制心肌肥大^[16]。*KLF5* 在心肌细胞中具有促凋亡和加重损伤的功能。研究发现, miR-9 通过下调 *KLF5* 发挥抗心肌细胞凋亡的作用, 长链非编码 RNA (lncRNA) -TUG1 通过靶向 miR-9/*KLF5* 通路促进心肌细胞凋亡, 加重缺血性损伤^[17]。过表达 miR-506 和 miR-124 通过抑制 *KLF5* 的表达对过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的人心肌细胞 (HCM) 损伤发挥保护作用^[18]。此外, *KLF5* 还可以在心肌梗死时通过下调 miR-27a 和激活谷氨酰胺果糖-6-磷酸转氨酶 2 (GFPT2) / 转化生长因子- β (TGF- β) / Smad2/3 轴诱导心肌细胞和组织损伤^[19]。然而, 也有研究发现, 过表达 *KLF5* 能够通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) / 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) / TNF- α 通路, 有效地减轻缺血再灌注所致的心肌损伤^[20], 这有望成为心肌梗死后治疗的靶点。

KLF5 是心脏脂质代谢中不可缺少的调节因子。心脏需要消耗大量的三磷酸腺苷 (ATP) 来维持收缩功能, 而脂肪酸氧化 (FAO) 是成人心脏的主要能量来源。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 与 FAO 相关蛋白的表达密切相关。研究表明, 心肌细胞中的 *KLF5* 可作为 PPAR α 的正转录调节因子, 抑制 *KLF5* 的表达可导致心功能障碍^[21]。*KLF5* 可促进心肌细胞系 HL-1 中 PPAR α 的表达^[22]。总之, *KLF5* 可通过调节 PPAR α 的转录, 在心脏中调节 FAO。

心脏特异性 *KLF5* 缺陷小鼠模型在 2~3 个月时心功能正常, 在 6 个月后会呈现心肌收缩功能障碍, 在 12 个月时出现进行性心肌脂质堆积^[22]。然而, 糖尿病介导的心肌细胞叉头状转录因子 O1 (FoxO1) 的激活可促进 *KLF5* 的表达, 进而刺激烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (NOX4) 的表达和神经酰胺的累积, 导致糖尿病心肌病的发生^[23]。研究发现, *KLF5* 是扩张型心肌病的新易感基因, 致病机制可能是 *KLF5* 单倍体不足^[24]。因此, 在特定的病理条件下抑制心肌细胞中的 *KLF5* 是有益的。

3 小结

目前对 *KLF5* 的研究主要集中在 VSMC 和心肌细胞。*KLF5* 的功能特性与细胞所处的生理环

境有关,具有双刃剑的特性,在心肌细胞中尤为显著。进一步阐明 KLF5 在心血管系统生理和病理条件下的作用机制对心血管重构的防治具有重要意义, KLF5 有望成为治疗心血管重构的新干预靶点。

参 考 文 献

- [1] Pei J, Grishin NV. A new family of predicted Krüppel-like factor genes and pseudogenes in placental mammals[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e81109.
- [2] Pollak NM, Hoffman M, Goldberg IJ, et al. Krüppel-like factors: crippling and un-crippling metabolic pathways[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(1):132-156.
- [3] Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9):e108-e114.
- [4] Wang XH, Yan CY, Liu JR. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(3):239-251.
- [5] Li LM, Zheng B, Zhang RN, et al. Chinese medicine Tongxinluo increases tight junction protein levels by inducing KLF5 expression in microvascular endothelial cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(4):226-234.
- [6] Zheng B, Zheng CY, Zhang Y, et al. Regulatory crosstalk between KLF5, miR-29a and Fbw7/CDC4 cooperatively promotes atherosclerotic development[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2):374-386.
- [7] Zheng B, Yin WN, Suzuki T, et al. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6):1279-1294.
- [8] Zhao Q, Lu YH, Wang X, et al. Circ_USP36/miR-182-5p/KLF5 axis regulates the ox-LDL-induced injury in human umbilical vein smooth muscle cells[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(12):7855-7869.
- [9] Zhao XS, Zheng B, Wen Y, et al. Salvianolic acid B inhibits Ang II -induced VSMC proliferation in vitro and intimal hyperplasia in vivo by downregulating miR-146a expression[J]. *Phytomedicine*, 2019, 58:152754.
- [10] Xie N, Chen M, Dai R, et al. SRSF1 promotes vascular smooth muscle cell proliferation through a Δ 133p53/EGR1/KLF5 pathway[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:16016.
- [11] Ma D, Zheng B, Liu HL, et al. Klf5 down-regulation induces vascular senescence through eIF5a depletion and mitochondrial fission[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(8):e3000808.
- [12] Zhang ML, Zheng B, Tong F, et al. iNOS-derived peroxynitrite mediates high glucose-induced inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells through promoting KLF5 expression and nitration[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(11):2821-2834.
- [13] Zhang YN, Xie BD, Sun L, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the 'normal region' of aorta from atherosclerosis patients is regulated by miR-145[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6):1049-1061.
- [14] He M, Wu N, Leong MC, et al. miR-145 improves metabolic inflammatory disease through multiple pathways[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(2):152-162.
- [15] Lu X, Ma ST, Zhou B, et al. MiR-9 promotes the phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting KLF5[J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3):928-938.
- [16] Meng G, Xiao Y, Ma Y, et al. Hydrogen sulfide regulates Krüppel-like factor 5 transcription activity via specificity protein 1 S-sulfhydration at Cys664 to prevent myocardial hypertrophy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9):e004160.
- [17] Yang D, Yu J, Liu HB, et al. The long non-coding RNA TUG1-miR-9a-5p axis contributes to ischemic injuries by promoting cardiomyocyte apoptosis via targeting KLF5[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):908.
- [18] Zhang X, Liu F, Wang Q, et al. Overexpressed microRNA-506 and microRNA-124 alleviate H₂O₂-induced human cardiomyocyte dysfunction by targeting krüppel-like factor 4/5[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):5363-5369.
- [19] Tian Z, Zhang Y, Lyu X. Promoting roles of KLF5 in myocardial infarction in mice involving microRNA-27a suppression and the following GFPT2/TGF- β /Smad2/3 axis activation[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(9):874-893.
- [20] Li Y, Li J, Hou Z, et al. KLF5 overexpression attenuates cardiomyocyte inflammation induced by oxygen-glucose deprivation/reperfusion through the PPAR γ /PGC-1 α /TNF- α signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:940-946.
- [21] Drosatos K, Pollak NM, Pol CJ, et al. Cardiac myocyte KLF5 regulates ppara expression and cardiac function[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2):241-253.
- [22] Roe ND, Standage SW, Tian R. The relationship between KLF5 and PPAR α in the heart: It's complicated[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2):193-195.
- [23] Kyriazis ID, Hoffman M, Gaignebet L, et al. KLF5 is induced by FOXO1 and causes oxidative stress and diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2021, 128(3):335-357.
- [24] Di RM, Yang CX, Zhao CM, et al. Identification and functional characterization of KLF5 as a novel disease gene responsible for familial dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(4):103827.

(收稿:2021-06-19 修回:2021-12-06)

(本文编辑:胡晓静)