

· 综述 ·

“心梗-心衰”疾病演变过程概述与疾病动态分子网络研究进展

唐璇¹, 席玉婕^{1,2}, 郭非非^{1*}, 杨洪军³

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 天津中医药大学, 天津 301617;
3. 中国中医科学院 医学实验中心, 北京 100700)

[摘要] 随着组学技术的发展,利用系统生物学技术构建疾病网络进而研究复杂疾病的方法已运用十分广泛。利用构建疾病网络的方法,模拟疾病的发生过程,挖掘复杂疾病的核心发展机制,进而预测疾病标志物并探究药物作用机制,这种基于疾病分子网络的机制探究模式为复杂疾病的预防与治疗提供了新思路。如今,心肌缺血导致的心肌梗死(以下简称“心梗”)及心梗后心力衰竭(以下简称“心衰”)的演变机制研究仍被重点关注,但“心梗-心衰”疾病分子网络的研究往往局限于某几个靶点和通路,尚不能全面系统地阐释疾病进程。基于此,笔者拟从病理生理层面概述“心梗-心衰”的典型生物学过程及相关优势疾病因子,并针对目前已建立的心系疾病及其他疾病的动态网络构建方法进行总结,根据心系疾病及其他疾病的动态分子网络构建方法对“心梗-心衰”动态网络的构建展开讨论,以期更加准确地理解“心梗-心衰”疾病演变过程,探究该疾病过程的动态分子网络对于疾病机制研究的重要性。

[关键词] 心肌梗死; 心力衰竭; 动态网络; 病理生理过程; 优势病种; 生物标志物; 基因表达

[中图分类号] R22;R28;R857.3;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0255-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211774

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210716.1519.001.html>

[网络出版日期] 2021-07-19 9:00

Research Progress of Disease Developmental Process and Disease Dynamic Molecular Network Construction of "Myocardial Infarction-heart Failure"

TANG Xuan¹, XI Yu-jie^{1,2}, GUO Fei-fei^{1*}, YANG Hong-jun³

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China*;
3. *Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] With the development of omics technology, the construction of disease networks has been widely used in the study of complex diseases. It has been widely used to construct disease networks using systems biology technology to study complex diseases. The mechanism exploration model of disease molecular network which uses the method of constructing disease networks, simulates the occurrence of diseases, explores the core development mechanism of complex diseases, and then predicts biomarkers and exploits the mechanism of drug action provided many new thoughts for the prevention and treatment of complex diseases. Nowadays, the research on the mechanism of myocardial infarction caused by myocardial ischemia and heart failure after myocardial infarction is still very important. However, the research of the molecular network of myocardial infarction and heart failure diseases is usually limited to a few targets and pathways, so it is not able to comprehensively and systematically explain the disease process. Furthermore, authors outlined the typical

[收稿日期] 2021-05-07

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2019YFC1708900),国家“重大新药创制”科技重大专项(2019ZX09201005)

[第一作者] 唐璇,在读硕士,从事中药网络药理学和生物信息学研究,E-mail: tangxuan052@sina.com

[通信作者] * 郭非非,副研究员,从事中药生物信息学相关研究,E-mail: ffguo@icmm.ac.cn

biological process of "myocardial infarction-heart failure" and related targets from the pathophysiological level, and summarized the existing methods of constructing dynamic networks for heart diseases and other diseases. Based on the dynamic molecular network construction methods of cardiac diseases and other diseases, this paper discusses the construction of the dynamic molecular network of myocardial infarction and heart failure, in order to understand the evolution of myocardial infarction and heart failure more accurately and explore the importance of the dynamic molecular network of the disease process for the study of disease mechanism.

[Keywords] myocardial infarction; heart failure; dynamic network; pathophysiological process; dominant species; biomarkers; gene expression

心肌梗死(以下简称“心梗”)的发生及演变过程十分复杂,因此心梗发生后演变至心梗终末期阶段出现的心力衰竭(以下简称“心衰”)的潜在机制仍是研究的重点。在“心梗-心衰”演变过程中,大量疾病因子及生物学通路发生变化。其中,炎症与免疫、细胞凋亡、细胞黏附、心肌纤维化及能量代谢等生物学通路在心梗发生后具有重要作用。目前,系统生物学已经成为了现代生物研究的热点,疾病分子网络可以用来代表更广泛的生物系统,随着各类组学技术的兴起,复杂疾病的研究依靠系统生物学研究方法获得一定成果。疾病分子网络由代表不同个体生物实体(如基因、蛋白质或代谢产物)的节点及代表相互关系的边所组成。节点之间的关系由分子间相互作用的边构成,如转录因子与靶基因之间的基因调控、蛋白质-蛋白质的物理相互作用或酶与底物之间的代谢调控^[1]。节点间连线的拓扑特征是衡量网络中节点的模块性、连通性和承载流量的计算方法^[2]。疾病动态网络是利用网络的拓扑特征变化模拟疾病的演变过程。随着心血管疾病研究的不断深入,动态网络为研究“心梗-心衰”复杂的疾病机制提供了参考。

因此,本文首先回顾“心梗-心衰”疾病发展过程中的病理生理环节与相关通路,进而重点关注心系疾病及其他复杂疾病研究过程中动态网络的构建方法,最后针对“心梗-心衰”疾病演变的动态分子网络构建展开讨论并进行小结,以期对复杂疾病机制解析提供参考。

1 “心梗-心衰”的疾病动态演变过程

1.1 梗死心肌与非梗死心肌病理生理变化 心肌缺血后,梗死心肌与非梗死心肌引发复杂的病理生理变化均会对心脏的功能产生影响。由于心肌缺血,梗死心肌将会经历功能减退、心肌细胞死亡及心肌重塑等环节。非梗死心肌为了维持心脏的功能,发挥代偿功能。随着梗死心肌胶原疤痕的逐渐形成而出现舒张末期的容量增加,当室壁应力的增

加导致心肌壁变薄而无法产生足够的心肌收缩力时,代偿功能逐渐衰退,左室射血分数降低,临床表现为心衰。由于梗死心肌与非梗死心肌病理生理变化存在差异,因此笔者首先分别对梗死心肌与非梗死心肌在心肌缺血后的病理生理变化进行概述。

1.1.1 梗死心肌病理生理变化 根据病理学描述,心梗被定义为长时间缺血导致的心肌细胞死亡^[3]。心脏发生缺血后,将会引发一系列复杂的病理生理变化:①心肌功能的直接减退。缺血心肌尽管含有高能磷酸盐的储备,但收缩功能仍快速减退。心肌收缩功能减退与细胞内磷酸肌酸浓度的下降、无机磷酸盐和磷酸单酯浓度的增加,以及细胞内酸中毒过程减少进而引起钙与收缩蛋白结合减少,最终导致收缩蛋白功能被抑制有关^[4-7]。同时,因为在舒张过程中需要高能磷酸盐将钙泵回肌浆网^[8],心肌缺血也会降低心室的顺应性,造成舒张功能障碍,且代谢副产物增加导致的高渗环境使得左心室在舒张期的充盈受损。②心肌持续的缺血状态将会导致大量心肌细胞死亡。在大型动物的模型中发现,缺血达20~30 min后足以引起心内膜下部分心肌细胞的不可逆改变^[9]。③心肌重塑。死亡的心肌细胞被非收缩性的胶原疤痕取代,成纤维细胞也被引导到心肌损伤部位,并开始沉积新的胶原基质。胶原支架有助于维持心室形态^[10],防止心脏破裂等灾难性事件的发生。然而,急性心梗发生的早期,由于心肌坏死导致炎症细胞内流,包括巨噬细胞和其他抗原呈递细胞^[11]的涌入导致胶原支架破坏,致使梗死心肌局部变薄和扩张^[12]。这些发生在急性心梗发展的早期,3~4 d的病理变化将对心梗演变为心衰产生重要影响。

1.1.2 非梗死心肌病理生理变化 非梗死心肌在接下来的几周到几个月中将会发生一系列变化,见图1。由于心肌收缩与舒张功能的抑制,以及心脏的代偿功能将会维持心脏的输出量,心肌发生肥厚,导致左心室腔扩张^[13-14],随着时间的推移,这些

变化会增大左室大小,从而导致室壁应力增加并进一步膨胀。左心室体积的膨胀导致左室收缩末期与舒张末期容量增加,进而心肌泵血的需氧量增加,供氧负担加重,可能最终促进缺血区域的增

加^[15]。舒张末期容量的增加增大了左心室的前负荷,但由于心肌壁变薄而无法产生足够的心肌收缩力时,收缩末期容积增加并导致左室射血分数降低,临床即表现为心衰。

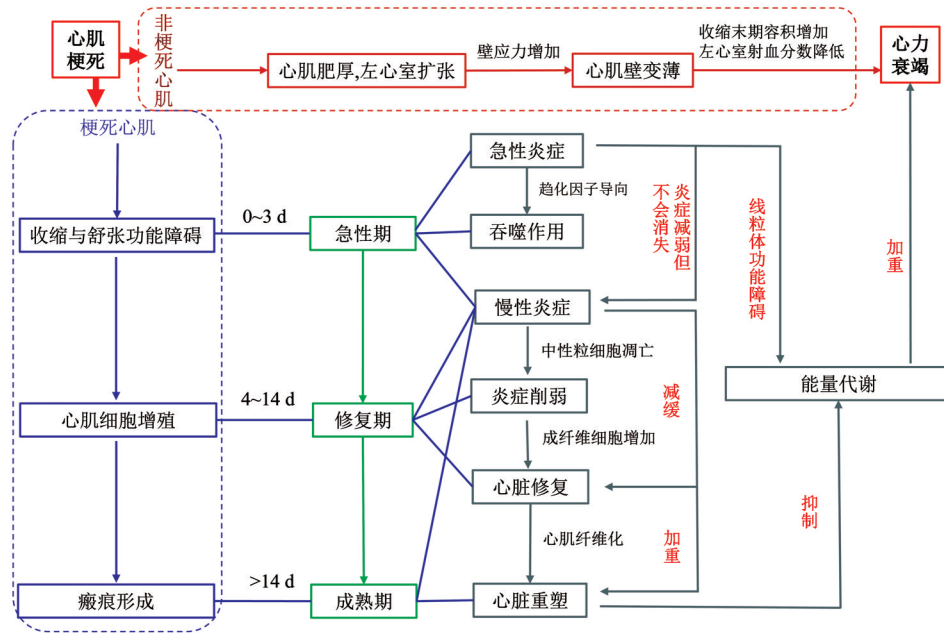


图1 “心梗-心衰”演变过程病理生理变化与生物学过程关系

Fig. 1 Relationship between pathophysiological changes and biological processes in evolution of myocardial infarction-heart failure

1.2 “心梗-心衰”发展过程的优势疾病因子与生物学过程

1.2.1 急性期的优势疾病因子与生物学过程 心肌缺血后并非在短时间内造成心功能的衰竭,演变为心衰的过程中涉及到大量疾病因子的调节变化。其中,急性期的炎症反应在“心梗-心衰”演变过程中具有十分重要的作用。首先,急性心肌缺血的发作引起初始的促炎反应,此时由于心肌细胞的损伤和坏死最早触发早期炎症和修复机制,梗死心肌进入急性炎症期^[16-17],见图1,其目的是从梗死心肌清除坏死细胞碎片^[18]。白细胞介素(IL)-1作为重要的促炎因子与活性氧(ROS)刺激促炎细胞的产生,生成的趋化因子^[19],如趋化因子CCL2、CCL5、CCL9^[20]在梗塞的心脏中快速上调,为其他因子向梗死心肌迁移充当导向。梗死心肌造成的坏死细胞和受损的细胞外基质是炎症因子的消化对象。急性炎症期,在小鼠心梗模型中发现分化的淋巴细胞抗原6C高、低表达(Ly6C^{high}、Ly6C^{low})2个亚群在早期炎症中占主导地位^[21]。由Ly6C^{high}分泌的蛋白水解酶,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1^[22-23]蛋白水解酶和基质金属蛋白酶(MMPs)等,与M1巨噬细胞均参与消化过程^[21]。同时,中性粒细胞倾向于靶向

缺血的边界区域,与骨髓中分泌的多形核白细胞(PMN)作用后吞噬细胞碎片,通过释放含有MMPs的颗粒来降解细胞外基质。参与这一过程的还包括核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,该通路在急性缺氧期间具有保护心脏的作用,并且与Toll样受体均可诱导多种炎症因子如促炎性IL-1 β 和IL-18^[24-25]的释放。然而,急性炎症过程发生后不会及时消退各类炎症因子的活性。M1巨噬细胞的持续存在、PMN过度浸润、炎症因子与M1巨噬细胞延迟清除可能会通过延长促炎反应而加剧心肌损伤^[26],持续的炎症作用引发的慢性炎症将会导致心脏细胞的内质网应激反应和心肌细胞死亡^[27]。随着心梗向心衰的不断演变,依次发生的梗塞心肌面积增大、修复减缓、瘢痕组织形成、不良左心室重塑的加剧^[28]等病理过程均与慢性炎症的持续存在有关。

1.2.2 修复期优势疾病因子与生物学过程 随着炎症反应程度减弱,中性粒细胞的凋亡及M1巨噬细胞产生的促炎因子减少,梗死心肌由急性炎症期过渡到修复期,这一过程发生在心梗后4~14 d。抗炎活性因子的分泌在这一过渡过程中增加。此时,M2巨噬细胞和Ly6C^{low}促进炎症修复,抗炎、促纤维化和血管生成因子表达增强。M2巨噬细胞抑制

促炎细胞因子的生成并诱导产生具有强大抗炎作用的IL-10^[29]、转化生长因子- β (TGF- β)和促分解脂质介体启动抗炎反应^[30-31]。凋亡的中性粒细胞通过释放膜联蛋白A1(ANXA1)和乳铁蛋白^[32]等介质,加剧中性粒细胞凋亡和巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的吞噬吸收^[33-35]。有研究表明,特异性淋巴细胞亚群参与了梗死后炎症反应的抑制。恒定自然杀伤性T细胞(iNKT)^[36]和调节性T细胞(Tregs)^[37-38]被认为是抑制梗死心脏炎症的重要细胞因子来源。此外,损伤组织中的透明质酸通过与跨膜黏附分子CD44^[39-40]的相互作用参与炎症的诱导和化解,从损伤组织中去除透明质酸碎片是解决慢性炎症的必要条件。

炎症被逐渐削弱后,成纤维细胞大量增加,分化为肌成纤维细胞,从而发挥心脏修复作用。在分化过程中,离子通道的瞬时受体电位(TRP)家族成员在调节成纤维细胞向肌成纤维细胞转化过程中发挥重要作用^[41]。有研究证实,TRP阳离子通道蛋白6(TRPC6)的缺失会增加因成纤维细胞功能受损和心脏破裂引起的死亡率^[42]。肌成纤维细胞在梗塞区域保持活跃,并且短时间内持续增加更有利于心肌结构的修复^[43-44]。TGF- β 在愈合梗死的肌成纤维细胞活化过程中起着重要作用。在梗死边缘区域,TGF- β 的启动和特殊的基质蛋白,如额外结构域-A(ED-A)纤连蛋白,是成纤维细胞转化为肌成纤维细胞所必需的蛋白质^[45-46]。 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达是肌成纤维细胞在结构上的特征表现和重要标记^[47]。此外,神经体液途径也参与心肌梗死后成纤维细胞的启动。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)通过调节心肌细胞、成纤维细胞、白细胞和内皮细胞的表型,调节梗死心脏的修复和重构^[48-49]。

1.2.3 成熟期优势疾病因子与生物学过程 成熟阶段的特征是形成瘢痕,梗死发生14 d后,随着胶原蛋白被交联,成纤维细胞逐渐停止转化^[50],心肌纤维细胞的增殖阶段结束,心脏由修复期走向成熟期。急性炎症期阶段扩大的促炎反应合并修复期炎症因子的持续存在将会加重心脏的纤维化与重构^[51-54]。大鼠模型在急性心梗后8周和20周时心肌炎性细胞因子(IL-6、TNF- α 和IL-1 β)的表达水平与左心室舒张末期容积显著相关^[55]。同时,基质沉积增加可能导致心室僵硬并引起舒张功能障碍。能量代谢的抑制可能导致心衰的加重。线粒体功能障碍可能在急性期已经随着ROS的产生而发生。

重塑心脏中的慢性炎症进一步导致三磷酸腺苷(ATP)和磷酸肌酸浓度降低,对线粒体碳水化合物代谢和脂肪酸氧化造成损害^[56]。心肌功能的维持需要能量供给,但缺血心肌的持续缺氧状态,使心脏发生能量代偿效应,主要以低效的糖酵解和脂肪酸氧化过程维持能量供应。糖酵解的低效和脂肪酸氧化过程以厌氧的方式满足能量需求。p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)及线粒体转录因子A(TFAM)均有显著下调,进而导致小鼠心衰的加重^[57-58]。在心脏中,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)调控线粒体生物发生、葡萄糖氧化代谢和电子传递链等许多基因的表达^[59]。伴随着心衰的发生,PGC-1 α 水平将随能量代谢水平降低而降低。

2 疾病动态分子网络的构建方法

目前,研究者对心梗的演变过程有一定认识,笔者拟就“心梗-心衰”演变过程中特定病理环节及生物学过程进行概述,但心梗发展为终末期心衰的过程十分复杂,在机制研究及药物干预研究中往往只针对某个或某几个靶点和生物学过程。为了更客观、更全面地构建疾病演变模型,动态网络在构建复杂疾病分子网络中的应用日益受到关注。

2.1 心系疾病的动态分子网络研究进展

2.1.1 基于差异基因共表达关系的心系疾病动态分子网络的构建 疾病在演变过程中,不同阶段具有其生物学功能特征。利用具有相同表达模式与功能的基因构建的共表达网络在疾病的研究中已十分广泛^[60]。共表达网络分析一般分为4个步骤进行,即构建网络、聚类分析、模块检测及枢纽筛选^[61]。共表达网络的构建为探究心衰的演变过程提供了疾病模型。为模拟病理性心肌肥厚造成心衰的动态演变过程,通过芯片检测C57BL小鼠在腹主动脉结扎模型下信使核糖核酸(mRNA)和微小核糖核酸(miRNA)的表达,根据转录因子与miRNA的Pearson相关系数,构建不同阶段“转录因子-miRNA”共表达网络,并根据优化的Bridge-Finding算法将每个阶段的网络划分为3个模块。根据阶段演变中转录因子表达趋势的变化及参与的病理环节说明miRNA的抑制作用,模块1中转录因子在早期(第3天)参与较多生物学过程,如骨骼系统、神经系统和肌肉器官发育等,由于miRNA的抑制作用,在心肌肥厚的14~28 d,转录因子没有参与这些生物学过程。该研究说明在心肌肥厚演变过程中,miRNA在不同阶段对转录因子表达的抑制作用

不同^[62]。

在扩张型心肌病(DCM)导致心衰的研究中^[63],运用GEO数据库的基因表达谱构建条件特异性基因共表达的DCM和非DCM状态下蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,为了得到DCM不同状态下的核心节点与生物学过程的变化特点,对PPI网络中每对基因的Pearson相关系数进行计算,得到不同状态下显著相关的基因。同时,与DCM显著相关[基因本体(GO)显著富集的基因数 ≥ 5 个]的功能子网络进行超几何分布检验,通过比较不同生物学状态下2个网络的拓扑特征变化,筛选得到肌肉收缩与器官形态发生2个生物学过程与DCM密切相关^[64],2个环节中包含的肌营养不良蛋白、肌营养不良蛋白 α (DTNA)、胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)、血管内皮生长因子受体1(VEGFR1)和神经纤毛蛋白1(NRP1)等作为关键枢纽因子。

2.1.2 基于代谢物间化学相互作用的肥厚性梗阻性心肌病动态分子网络 代谢物在机体内具有调节翻译后修饰的作用,对细胞和组织中代谢产物的分析,通常用于发现小分子生物标志物,同时对于确定代谢物在疾病发展过程中的作用具有参考意义。症状性肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)的研究^[65],采用配对生物标志物标识符(pBI)的单变量特征选择方法对不同时间节点患者的血液样本代谢物进行划分,分别为弱、中和强的预测因子类别。通过计算代谢物间的化学相互作用,使用对边的连续加权、对边的离散加权及节点加权的方法,表征不同时间节点的代谢物相互作用强度的变化,动态展示各时间节点代谢物之间的相互作用强弱变化。动态代谢网络突出显示了与一磷酸腺苷(AMP)信号通路和嘧啶代谢密切相关的代谢物,在HOCM造成心肌损伤后1h和4h过程中的重要作用。另外,在动态代谢网络中,新发现了甘胆酸和鸟氨酸的代谢关系与心脏代谢失调过程有关。

2.2 其他疾病的动态分子网络研究进展 通过构建网络可以更稳定地模拟特定生物学状态,进而更准确地判断疾病演变的相关环节^[66]。动态网络的构建从更客观、更全面的视角表征基因表达变化、生物学过程变化与疾病或非疾病状态下的关系。这种关系的变化可为进一步揭示复杂机制中的核心机制提供依据。

2.2.1 “网络时间序列”动态网络 这一概念在果蝇的发育研究中被提出,在每个时间点的静态网络所包含的网络主题中,不同的差异基因在不同时间

点被不同的转录因子调控,这种时间序列的调控关系揭示了果蝇发育过程中的关键事件^[67]。同时,随着时间的推进,不同时间点基因表达关系的变化也会引起疾病发展过程中病理环节的变化,潘宗富等^[68]分析了大鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)后,外周血中基因在多个时间点的差异表达高低与这些基因富集到的相关生物学过程模块的关联结果,阐释了缺血性脑损伤急性发病期不同时间点存在于外周血中的特征基因,以及共表达网络功能与时间节点的相关性。

2.2.2 随着疾病严重等级变化的基因调控关系网络 疾病发展的阶段不同,严重等级也不同,因此,基因的调控对象也发生着改变。在胶质瘤的研究中^[69],基因的调控表达构成了转录因子间的相互作用关系,形成转录因子相互作用网络。随着神经胶质瘤的严重程度发生改变,转录因子在层级网络中的调控等级也随之变化。通过计算转录因子对(TF-TF)在网络中的出度(out-degree)和入度(in-degree),可以判断TF在胶质瘤基因相互作用关系网络中的调控等级。随着胶质瘤严重程度的加深,不同调控等级的TF所调控子网络的拓扑结构,以及TF-TF的相互作用也随着发生改变,体现了TF在神经胶质瘤的进展过程中的动态调控过程。

2.2.3 基于动态网络生物标志物(DNB)的动态网络 DNB是指基因在疾病突然恶化的临界点附近的动力学行为,DNB的存在意味着系统处于疾病前状态^[70]。在乙型病毒性肝炎(以下简称“乙肝”)的证候研究^[71]中,不同证候模块的DNB与差异基因利用蛋白质相互作用构成相关网络,形成关键证候节点与差异基因在不同证候阶段的联动网络,进行预测乙肝证候发生变化时的潜在生物标志物。

2.2.4 基因与突变基因表达的动态分子网络 复杂疾病的研究往往关注于个别突变基因,基因的突变对于疾病进程的动态性并未充分体现。GUO等^[72]构建的“炎癌转换”混合多尺度网络,是以消化系统器官(结肠、直肠、肝脏、胃、胰腺)的差异表达基因与突变基因在细胞增殖的不同周期过程中的生物学通路的表达变化动态,说明突变基因对基因表达的影响,以及参与的生物学过程的影响,构建消化系统从慢性炎症发生后到癌症的演变过程,明确基因突变后炎症过程对癌症发生的双向作用。

3 讨论

笔者从病理生理变化方面总结了心肌缺血后心肌随着缺血区域时间的延长,经历急性期、修复

期,直到瘢痕形成进入成熟期。由于梗死区心肌细胞收缩与舒张功能减弱,心脏负荷增大,最终发展为心衰。为了更系统、客观地阐释复杂性疾病的演变过程,动态网络的构建越来越重要。疾病动态分子网络的构建加深了对疾病演变过程的认知,对于指导临床诊断与治疗具有参考价值。

3.1 梗死心肌与非梗死心肌的病理生理差异对疾病动态分子网络构建的影响 “心梗-心衰”演变过程十分复杂,梗死心肌与非梗死心肌的病理生理环节存在差异,造成这种差异的因素与细胞因子参与的生物学过程变化、心肌物理结构的改变相关。梗死心肌与非梗死心肌的病理生理变化的主要差异体现在3个方面:①梗死心肌出现心肌功能的减退后,收缩与舒张功能减退;非梗死心肌起到功能代偿的作用,以维持心输出量,非梗死心肌发生肥厚。②梗死心肌的持续缺血导致心肌细胞死亡,在梗死心肌重塑过程中,胶原细胞的沉积加重梗死心肌功能的衰退;非梗死心肌代偿持续加重,左室壁应力的增加最终导致左室的收缩末期与舒张末期容量增加。③随着梗死心肌的心肌纤维化的发生,形成瘢痕;非梗死心肌的心肌壁变薄,心脏无法产生足够的心肌收缩力,表征为心衰。

根据梗死心肌与非梗死心肌的病理生理变化差异,表明在“心梗-心衰”各阶段的演变过程中,病理环节的发生随着阶段的变化而变化。为了更准确地模拟“心梗-心衰”动态演变过程,应根据研究对象的不同分别构建动态网络。如探究梗死心肌的衰减机制或纤维化发生机制时,动态网络应包含梗死心肌组织的基因表达特征进而说明梗死心肌的病理环节特征。当关注心肌能量供应与心脏功能的维持时,动态网络的特征应包含非梗死心肌组织的基因表达特征,进而说明非梗死心肌的病理环节特征。但梗死心肌与非梗死心肌的病理生理演变过程并非独立进行,采用动态网络应尽可能模拟疾病演变的完整过程。疾病动态网络构建后,应依据目前文献报导的相关实验结论,对疾病动态网络进行评估,考察疾病动态网络是否能够体现疾病演变中主要的病理环节与生物学过程特点。同时,也可结合疾病的发生部位,构建疾病不同部位、疾病不同阶段的动态分子网络以模拟疾病演变过程。

3.2 心系疾病动态分子网络构建的不足 本文重点关注了心系疾病的动态分子网络的构建方法,并对两类心系疾病的动态分子网络构建进行了总结,发现心系疾病在动态网络研究方面仍有很大提升

空间。第一,蛋白质相互作用网络的构建大多为独立网络,网络间或网络中包含的基因对于其他网络中包含的基因间存在的相互作用关系仍可继续探讨。第二,心梗发生后,急性炎症期首先被启动,炎症因子并非只对炎症或免疫相关通路具有调控作用,同时还会影响心肌纤维化进程,如IL-1可延迟成肌纤维细胞的转化与增殖^[23,73],TNF- α 可以通过刺激血管紧张素II 1型受体(AT1受体)的上调间接促进纤维化^[74]。单一功能模块的构建缺少环节间的关联性,不利于系统认识心梗到心衰的演变。第三,心梗到心衰的疾病演变过程的每一阶段具有较为明显的病理生理特征,动态网络在随时间变化的同时,结合生物学过程变化进行构建,从时间与生物学状态两方面同时构建动态网络更加契合疾病的发展过程。第四,据世界卫生组织2019年统计^[75],缺血性心脏病仍为全球十大死亡原因的首位,但就目前的研究情况,依据“心梗-心衰”演变过程构建的动态分子网络成果仍较为匮乏,今后可结合临床表征和已知的病理机制,获取实验或临床的实测数据,为探究“心梗-心衰”的演变过程构建疾病动态分子网络。

3.3 疾病动态分子网络对“心梗-心衰”动态网络构建的启示 本文就其他疾病动态网络的构建思路进行了总结,见图2。第一,基因的表达水平是构成网络节点的基础。在心系疾病中,共表达网络可从一定程度上反映基因的调控方向,筛选出对疾病演变可能起关键作用的潜在基因,亦可更高效地阐释病理环节间的相互关系。第二,节点间相互作用的构建除了采用蛋白质相互作用外,还可采用基于相关性计算,化学相互作用关系等进行构建。第三,在心系疾病的研究中,通过不同生物学状态下构建疾病动态分子网络,虽然从一定程度上阐释了在疾病状态下核心生物学过程和关键枢纽因子,但对于疾病终末期阶段发生的慢性心衰而言,筛选出的生物学过程在疾病发展过程中可能不是一直处于核心位置,关键枢纽因子可能也会随疾病的发展发生变换。为了更全面、更准确地表征疾病的动态过程,可以构建疾病不同阶段的子网络,利用不同阶段子网络表征病理环节随疾病不同阶段的演变特征及病理环节间相互作用关系的变化。第四,动态分子网络的构建为疾病的发展提供了指向性,因此利用动态网络挖掘具有预示疾病进展的生物标志物,在发生心衰前进行预判,适当干预,可有效减缓心衰的发生,起到防治作用。

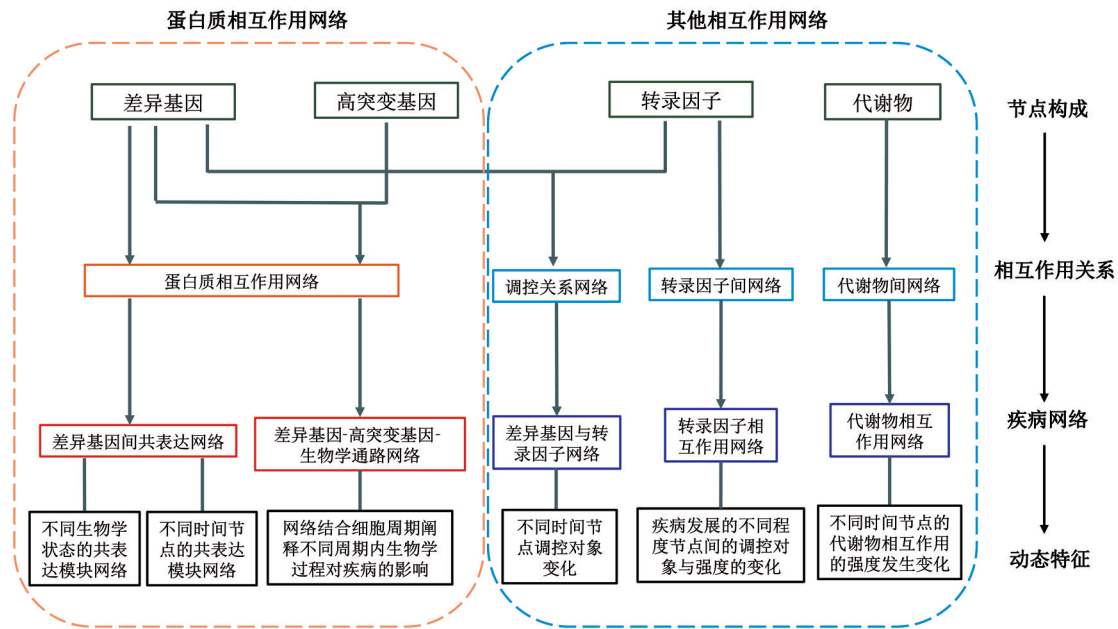


图2 疾病动态网络形成思路与方法的流程

Fig. 2 Flow chart of ideas and methods of disease dynamic network formation

3.4 疾病动态分子网络的应用 疾病网络构建以后,通常用于疾病机制的阐释与药物靶点的筛选。心系疾病与其他复杂疾病的发生与发展往往是多方面因素推动进行,病理环节的多样性决定了治疗过程往往需要药物的协同生效。目前,临床中用于治疗心梗和心衰的药物种类众多,从利尿、强心、舒张血管等短期血流动力学或药理学措施,转为以神经内分泌抑制剂为主的长期的、修复性的策略,目的是改变衰竭心脏的生物学性质^[76]。总之,基于疾病动态分子网络认识疾病演变过程后,以动态网络为疾病模型预测药物的药效作用时间节点与药效作用环节,结合作用机制实验,可为减缓心肌功能的进一步恶化提供借鉴,并为药物的临床精准定位提供参考。

[参考文献]

[1] LEE Y H, LOSCALZO J. Network medicine in pathobiology [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(7): 1311-1326.
[2] 刘伟,谢红卫. 动态分子网络的构建与分析[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(2): 115-125.
[3] FRANGOIANNIS N G. Pathophysiology of myocardial infarction [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(4): 1841-1875.
[4] ELLIOTT A C, SMITH G L, EISNER D A, et al. Metabolic changes during ischaemia and their role in contractile failure in isolated ferret hearts [J]. *J Physiol*, 1992, 454: 467-490.

[5] KENTISH J C. The effects of inorganic phosphate and creatine phosphate on force production in skinned muscles from rat ventricle [J]. *J Physiol*, 1986, 370: 585-604.
[6] SOLARO R J, LEE J A, KENTISH J C, et al. Effects of acidosis on ventricular muscle from adult and neonatal rats [J]. *Circ Res*, 1988, 63(4): 779-787.
[7] STEENBERGEN C, DELEEUW G, RICH T, et al. Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart [J]. *Circ Res*, 1977, 41(6): 849-858.
[8] POULEUR H. Diastolic dysfunction and myocardial energetics [J]. *Eur Heart J*, 1990, 11(Suppl C): 30-34.
[9] JENNINGS R B, MURRY C E, STEENBERGEN C J, et al. Development of cell injury in sustained acute ischemia [J]. *Circulation*, 1990, 82(3 Suppl): II 2-II 12.
[10] CLEUTJENS J P, KANDALA J C, GUARDA E, et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27(6): 1281-1292.
[11] PFEFFER M A, BRAUNWALD E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications [J]. *Circulation*, 1990, 81(4): 1161-1172.
[12] WARREN S E, ROYAL H D, MARKIS J E, et al. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: Influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis [J]. *J Am*

- Coll Cardiol, 1988, 11(1):12-19.
- [13] ANVERSA P, BEGHI C, KIKKAWA Y, et al. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy [J]. Am J Pathol, 1985, 118(3):484-492.
- [14] PFEFFER J M, PFEFFER M A, FLETCHER P J, et al. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction [J]. Am J Physiol, 1991, 260(5 Pt 2):H1406-H1414.
- [15] MCKAY R G, PFEFFER M A, PASTERNAK R C, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: A corollary to infarct expansion [J]. Circulation, 1986, 74(4):693-702.
- [16] JENNINGS R B. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Circ Res, 2013, 113(4):428-438.
- [17] SAYEN J J, SHELDON W F, PEIRCE G, et al. Polarographic oxygen, the epicardial electrocardiogram and muscle contraction in experimental acute regional ischemia of the left ventricle [J]. Circ Res, 1958, 6(6):779-798.
- [18] ONG S B, HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, CRESPO-AVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities [J]. Pharmacol Ther, 2018, 186:73-87.
- [19] BUJAK M, DOBACZEWSKI M, CHATILA K, et al. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling [J]. Am J Pathol, 2008, 173(1):57-67.
- [20] KUMAR A G, BALLANTYNE C M, MICHAEL L H, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in the small veins of the ischemic and reperfused canine myocardium [J]. Circulation, 1997, 95(3):693-700.
- [21] NAHRENDORF M, SWIRSKI F K, AIKAWA E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions [J]. J Exp Med, 2007, 204(12):3037-3047.
- [22] ABBATE A, SALLOUM F N, VECILE E, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2008, 117(20):2670-2683.
- [23] SAXENA A, CHEN W, SU Y, et al. IL-1 induces proinflammatory leukocyte infiltration and regulates fibroblast phenotype in the infarcted myocardium [J]. J Immunol, 2013, 191(9):4838-4848.
- [24] TIMMERS L, SLUIJTER J P G, VAN-KEULEN J K, et al. Toll-like receptor 4 mediates maladaptive left ventricular remodeling and impairs cardiac function after myocardial infarction [J]. Circ Res, 2008, 102(2):257-264.
- [25] VAN-HOUT G P J, ARSLAN F, PASTERKAMP G, et al. Targeting danger-associated molecular patterns after myocardial infarction [J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(2):223-239.
- [26] PRABHU S D, FRANGOIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. Circ Res, 2016, 119(1):91-112.
- [27] GORDON J W, SHAW J A, KIRSHENBAUM L A. Multiple facets of NF- κ B in the heart: To be or not to NF- κ B [J]. Circ Res, 2011, 108(9):1122-1132.
- [28] HORST E N, HAKIMZADEH N, VAN-DER-LAAN A M, et al. Modulators of macrophage polarization influence healing of the infarcted myocardium [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12):29583-29591.
- [29] OUYANG W J, RUTZ S, CRELLIN N K, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29:71-109.
- [30] FRANGOIANNIS N G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. Circ Res, 2012, 110(1):159-173.
- [31] ORTEGA-GÓMEZ A, PERRETTI M, SOEHNLEIN O. Resolution of inflammation: An integrated view [J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(5):661-674.
- [32] BOURNAZOU I, POUND J D, DUFFIN R, et al. Apoptotic human cells inhibit migration of granulocytes via release of lactoferrin [J]. J Clin Invest, 2009, 119(1):20-32.
- [33] MANTOVANI A, CASSATELLA M A, COSTANTINI C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(8):519-531.
- [34] SERHAN C N, CHIANG N, VAN-DYKE T E. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(5):349-361.
- [35] SOEHNLEIN O, LINDBOM L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(6):427-439.
- [36] SOBIRIN M A, KINUGAWA S, TAKAHASHI M, et al. Activation of natural killer T cells ameliorates

- postinfarct cardiac remodeling and failure in mice[J]. *Circ Res*, 2012, 111(8):1037-1047.
- [37] DOBACZEWSKI M, XIA Y, BUJAK M, et al. CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2177-2187.
- [38] WEIRATHER J, HOFMANN U D W, BEYERSDORF N, et al. Foxp3⁺CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):55-67.
- [39] PONTA H, SHERMAN L, HERRLICH P A. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(1):33-45.
- [40] TEDER P, V ANDIVIER R W, JIANG D H, et al. Resolution of lung inflammation by CD44 [J]. *Science*, 2002, 296(5565):155-158.
- [41] THODETI C K, PARUCHURI S, MESZAROS J G. A TRP to cardiac fibroblast differentiation [J]. *Channels (Austin)*, 2013, 7(3):211-214.
- [42] DAVIS J, BURR A R, DAVIS G F, et al. A TRPC6-dependent pathway for myofibroblast transdifferentiation and wound healing *in vivo* [J]. *Dev Cell*, 2012, 23(4):705-715.
- [43] WILLEMS I E, HAVENITH M G, DE-MEY J G, et al. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars [J]. *Am J Pathol*, 1994, 145(4):868-875.
- [44] HERMANS K C, DASKALOPOULOS E P, BLANKESTEIJN W M, et al. The Janus face of myofibroblasts in the remodeling heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91:35-41.
- [45] ANNA B, MARCIN D, NIKOLAOS G F. TGF-beta signaling in fibrosis [J]. *Growth Factors*, 2011, 29(5):196-202.
- [46] SERINI G, BOCHATON-PIALLAT M L, ROPRAZ P, et al. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor- β_1 [J]. *J Cell Biol*, 2011, 142(3):873-881.
- [47] 门素珍, 马丽娟, 石亚男, 等. 成纤维细胞分化为肌成纤维细胞的调控机制 [J]. *新医学*, 2017, 48(2):74-77.
- [48] BADER M. Role of the local renin-angiotensin system in cardiac damage: A minireview focussing on transgenic animal models [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(11):1455-1462.
- [49] LEENEN F H, SKARDA V, YUAN B, et al. Changes in cardiac ANG II postmyocardial infarction in rats: Effects of nephrectomy and ACE inhibitors [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(1):H317-H325.
- [50] FU X, KHALIL H, KANISICAK O, et al. Specialized fibroblast differentiated states underlie scar formation in the infarcted mouse heart [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5):2127-2143.
- [51] CORDERO-REYES A M, YOUKER K A, TREVINO A R, et al. Full expression of cardiomyopathy is partly dependent on B-cells: A pathway that involves cytokine activation, immunoglobulin deposition, and activation of apoptosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(1):e002484.
- [52] LUND F E. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(3):332-338.
- [53] FANNY L, VICTORINE D E, JOFFREY P, et al. CD4⁺ T cells promote the transition from hypertrophy to heart failure during chronic pressure overload [J]. *Circulation*, 2014, 129(21):2111-2124.
- [54] TANIA N, ANE M S, ANNA G P, et al. Left ventricular T-cell recruitment contributes to the pathogenesis of heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(4):776-787.
- [55] ONO K, MATSUMORI A, SHIOI T, et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: Possible implication in left ventricular remodeling [J]. *Circulation*, 1998, 98(2):149-156.
- [56] NEUBAUER S. The failing heart-an engine out of fuel [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11):1140-1151.
- [57] ARANY Z, NOVIKOV M, CHIN S, et al. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR-gamma coactivator 1alpha [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(26):10086-10091.
- [58] AMORIM P A, NGUYEN T D, SHINGU Y, et al. Myocardial infarction in rats causes partial impairment in insulin response associated with reduced fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5):1160-1167.
- [59] PUIGSERVER P, SPIEGELMAN B M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): Transcriptional coactivator and metabolic regulator [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(1):78-90.
- [60] 钟诗龙, 伍虹, 杨敏, 等. 用权重基因共表达网络分析识别心脏重构关键节点基因 [J]. *中国药理学通报*,

- 2011,27(10):1358-1362.
- [61] 郭昌,傅明骏,邱龙新. 共表达网络分析方法及其在生物医药领域中的应用[J]. 高师理科学刊,2018,38(1):47-52.
- [62] CHANG Y M, LI L, CHANG Y T, et al. Three TF co-expression modules regulate pressure-overload cardiac hypertrophy in male mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7560.
- [63] LIN C C, HSIANG J T, WU C Y, et al. Dynamic functional modules in co-expressed protein interaction networks of dilated cardiomyopathy [J]. *BMC Syst Biol*, 2010, 4:138.
- [64] SHIOJIMA I, SATO K, IZUMIYA Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8):2108-2118.
- [65] BAUMGARTNER C, SPATH-BLASS V, NIEDERKOFER V, et al. A novel network-based approach for discovering dynamic metabolic biomarkers in cardiovascular disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12):e0208953.
- [66] 祝姗姗. 基于DNB的复杂疾病早期识别方法研究[D]. 无锡:江南大学,2019.
- [67] KIM M S, KIM J R, CHO K H. Dynamic network rewiring determines temporal regulatory functions in *Drosophila melanogaster* development processes [J]. *Bioessays*, 2010, 32(6):505-513.
- [68] 潘宗富,胡晓平,张轶雯,等. 缺血性脑损伤大鼠外周血动态共表达网络分析[J]. 浙江大学学报:医学版, 2019, 48(6):587-593.
- [69] LI Y S, SHAO T T, JIANG C J, et al. Construction and analysis of dynamic transcription factor regulatory networks in the progression of glioma [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15953.
- [70] 徐俊花. 基于DNB理论识别CML发展及疗效的生物标志物[D]. 无锡:江南大学,2020.
- [71] LU Y Y, FANG Z Y, ZENG T, et al. Chronic hepatitis B: Dynamic change in traditional Chinese medicine syndrome by dynamic network biomarkers [J]. *Chin Med*, 2019, 14:52.
- [72] GUO Y C, NIE Q, MACLEAN A L, et al. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22):6429-6441.
- [73] PALMER J N, HARTOGENSIS W E, PATTEN M, et al. Interleukin-1 β induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(6):2555-2564.
- [74] PENG J F, GURANTZ D, TRAN V, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis [J]. *Circ Res*, 2002, 91(12):1119-1126.
- [75] WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics overview 2019: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [EB/OL]. (2019-01-01) [2021-05-01]. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/311696>.
- [76] FU S F, ZHANG J H, GAO X M, et al. Clinical practice of traditional Chinese medicines for chronic heart failure [J]. *Herat Asia*, 2010, 2(1):24-27.

[责任编辑 刘德文]