DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0150
文章编号 1671-8852(2025)01-0014-06

皮肤桥蛋白通过TGF-β/NF-κB通路促进扩张型心肌病的发生发展

黄 霞[1] 任 伟[1] 阮永乐[1] 胡 锐[1] 石 烽[1] 吴智勇[1,2,3]
[1]武汉大学人民医院心血管外科 湖北 武汉 430060；
[2]心血管病湖北省重点实验室 湖北 武汉 430060；
[3]武汉大学心血管病研究所 湖北 武汉 430060

摘要 目的：探讨皮肤桥蛋白(DPT)在扩张型心肌病中纤维化和重塑中的作用及其分子机制。方法：选取确诊为扩张型心肌病的患者为扩心病组，另选取健康器官捐献者作为对照组，检测两组心脏DPT表达水平。用阿霉素培养人心脏成纤维细胞(HCFs)以模拟体外心脏损伤，并对HCFs进行DPT敲低及过表达处理，检测HCFs中DPT及TGF-β/NF-κB信号通路相关蛋白TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65表达水平。通过CCK-8和细胞划痕实验检测HCFs的增殖和迁移能力。结果：在人体组织中，通过免疫组化染色及Western Blot发现，扩心病组心脏中DPT的表达显著升高($P<0.05$)。在细胞实验中，DPT过表达后HCFs中TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65的表达显著升高($P<0.05$)。此外，过表达DPT可显著提高HCFs的增殖、迁移能力。结论：DPT表达上调可增加TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65的表达，可导致心脏成纤维细胞的增殖迁移，与扩张型心肌病的发生、发展密切相关。

关键词 皮肤桥蛋白；扩张型心肌病；TGF-β/NF-κB信号通路；心脏成纤维细胞
中图分类号 R654.2
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Dermatopontin promotes dilated cardiomyopathy via the TGF-β/NF-κB pathway

HUANG Xia[1], REN Wei[1], RUAN Yongle[1], HU Rui[1], SHI Feng[1], WU Zhiyong[1,2,3]
[1]Dept. of Cardiovascular Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China;
[3]Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the role of dermatopontin(DPT) in fibrosis and remodeling in dilated cardiomyopathy and its molecular mechanism. **Methods:** Patients diagnosed with dilated cardiomyopathy were selected as the dilated cardiomyopathy group and healthy organ donors were selected as the control group. The expression levels of DPT in hearts were detected. Human cardiac fibroblasts (HCFs) were cultured with doxorubicin (DOX) to model cardiac injury *in vitro*, then the HCFs were treated after the procedures of DPT knock-down and overexpression, respectively, and the expression levels of DPT, TGF-β/NF-κB signaling pathway proteins TGF-β1, Smad2, NF-κB p65, and p-NF-

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：82300539)
作者简介：黄霞，女，1996—，医学硕士生，主要从事心脏移植的基础与临床研究，E-mail:kasumi0903@foxmail.com
通信作者：吴智勇，男，1977—，医学博士，主任医师，硕士生导师，主要从事主动脉夹层肺损伤、心脏移植的心肌保护等研究，E-mail:wzy2008@whu.edu.cn

κB p65 in HCFs were determined. The proliferation and migration ability of HCFs were detected by CCK-8 and the cell scratch test. **Results:** The expression of DPT in the hearts with dilated heart disease was significantly increased by immunohistochemical staining and Western Blot ($P<0.05$). In cell experiments, the expressions of TGF-β1, Smad2, NF-κB p65, and p-NF-κB p65 in HCFs increased significantly after the increase of DPT expression ($P<0.05$). In addition, overexpression of DPT can significantly improve the proliferation and migration ability of HCFs. **Conclusion:** Up-regulation of DPT expression can increase the expression of TGF-β1, Smad2, NF-κB p65, and p-NF-κB p65, and lead to the proliferation and migration of cardiac fibroblasts, which is closely related to the occurrence and development of dilated cardiomyopathy.

Key Words　Dermatopontin; Dilated Cardiomyopathy; TGF-β/NF-κB Signaling Pathway; Cardiac Fibroblasts

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy，DCM；扩心病)是一种高死亡率的原发性心脏病，其特征是左心室或双心室扩张和收缩功能降低，患者左心室的射血分数降低[1]。这是心力衰竭最常见的原因之一，也是心脏移植的主要指征。一般情况下，其病理过程复杂，与心脏纤维化密切相关，以人心脏成纤维细胞(human cardiac fibroblasts，HCFs)增殖、分化、迁移为特征[2]。及早发现、早期干预、及时治疗对DCM患者预后有极大的帮助，因此，有必要了解其具体发病机制。

皮肤桥蛋白(dermatopontin，DPT)是存在于细胞外基质中的一种非胶原蛋白质。有证据表明，DPT可以调节胶原蛋白和纤连蛋白原纤维的形成，诱导细胞黏附和促进伤口愈合[3,4]。随后的研究发现它还存在于包括心脏在内的多种组织中。DPT在心肌梗死的大鼠的梗死区上调，在低氧无血清条件下DPT可极大地促进心肌梗死后心室重塑过程[5]。在肝硬化小鼠模型中，DPT敲除小鼠的促纤维化反应和细胞外基质(extracellular matrix，ECM)沉积减少，表明DPT可能通过调节成纤维细胞的迁移或分泌来介导心脏重塑[6]。DPT还可与转化生长因子(transforming growth factor，TGF)-β相互作用并增强其生物活性[7]。核因子(nuclear factor，NF)-κB家族是指一类参与各种生物过程的转录因子，包括细胞生长、发育和存活、免疫反应和炎症[8]。NF-κB的激活与许多心脏病理生理过程有关，包括发育、收缩、扩张、心绞痛、动脉粥样硬化、炎症、局部缺血、肥大和心力衰竭[9]。然而，对NF-κB信号通路在扩张型心肌病进展中的详细机制仍然未知。此外，关于NF-κB信号通路在该疾病过程中是否与DPT相关的信息很少被报道。因此，本研究旨在确定DPT和NF-κB信号通路在扩张型心肌病中的作用，并探讨它们在心肌纤维化和心肌重塑中的调节作用。

1　对象与方法

1.1　研究对象　选取于武汉大学人民医院确诊为DCM患者并行心脏移植的7例患者为扩心病组，患者均入院后行心脏移植手术，术中取DCM患者病变组织。组织取出后用预冷的0.9%氯化钠溶液漂洗，部分冻存于液氮中，部分用4%多聚甲醛固定，石蜡包埋用于制作组织块。另选取8例因各种原因(大小不匹配、ABO血型不匹配或其他因素)未能进行移植的正常心脏作为对照组。术前所有实验方案均已告知家属，并签署知情同意书，且该实验经武汉大学人民医院医学伦理学委员会审批同意。表1显示了扩张型心肌病患者和供体的临床资料。

表1　各组患者临床特征比较 [$\bar{x}\pm s$；例(%)]

项目	扩心病组 (n=7)	对照组 (n=8)	P
年龄(岁)	50.7±2.4	51.1±3.3	0.791
男性[例(%)]	4(57.1)	4(50.0)	>0.999
体质量指数(kg/m^2)	25.6±1.2	23.6±0.8	<0.005
高血压[例(%)]	3(42.9)	3(37.5)	>0.999
吸烟史[例(%)]	4(57.1)	1(12.5)	0.119
饮酒史[例(%)]	4(57.1)	3(37.5)	0.619
射血分数(%)	39.2±2.6	59.7±2.4	<0.001

1.2　实验细胞来源及质粒转染　HCFs购自北纳生物，将购得的细胞用完全培养基培养于37 ℃、5%CO_2及饱和湿度条件下。取对数生长期的细胞进行转染以建立以下分组：空白组(用空质粒转染)、ov-DPT组(用质粒转染)、si-DPT组(用si-DPT转染)、阿霉素(doxorubicin，DOX)组(用DOX处理)、DOX+ov-DPT组(用质粒转染并DOX处

理)和DOX+si-DPT组(用si-DPT转染和DOX处理)。按照制造商的说明,加入jetPRIME缓冲液、jetPRIME试剂(Polyplus,PT-114-75)和质粒或siRNA进行细胞转染,用DOX培养HCFs,模拟体外心脏损伤。转染后,细胞在37 ℃的5%CO_2培养箱中进一步培养,用于后续实验。

1.3 HE染色 将石蜡切片放入二甲苯中脱蜡两次,用乙醇梯度脱水,然后用蒸馏水浸洗2 min,用苏木精(Sigma,H9627)染色7 min,洗涤后用盐酸乙醇溶液分化5 s,用伊红(国药集团,71014544)染色2 min,用无水乙醇脱水,二甲苯透明,风干后中性树脂封片。最后观察心肌组织的病理变化。

1.4 Masson染色 将石蜡切片用重铬酸钾溶液浸泡过夜,洗涤后用铁苏木素(塞维尔,G1006)染色3 min,盐酸乙醇溶液(国药集团,10011018)分化5 s,丽春红(塞维尔,G1006)染色8 min,磷钼酸(塞维尔,G1006)处理3 min,苯胺蓝(塞维尔,G1006)染色5 min,冰醋酸(国药集团,10000218)分化5 s,无水乙醇(国药集团,10009218)脱水,将切片放入无水乙醇和正丁醇(国药集团,10005218)和二甲苯(国药集团,10023418)5 min透明,将切片晾干,用中性树脂(国药集团,10004160)封片。最后观察心肌纤维化的程度。

1.5 免疫组化实验 将脱蜡后的石蜡切片放入修复盒中进行微波加热修复。自然冷却后,用3%过氧化氢溶液消除内源性过氧化物酶,室温孵育15 min,一抗(Abcam,ab230195)4 ℃孵育过夜。室温复温20 min,二抗(DAKO,K5007)孵育30 min。用DAB染色液(Solarbio,DA1010)在显微镜下显色,显色后苏木精染核,盐酸乙醇分化,漂洗干净后进行风干,中性树脂封片,最后在全自动显微镜下观察拍照。

1.6 Western Blot法检测 按照分组要求处理细胞后,加入含有适量比例丝氨酸蛋白酶抑制剂PMSF的裂解液(碧云天,ST506),用细胞刷刮净细胞至1.5 mL EP管中,所得样品置于冰上超声碎裂。根据所获得蛋白上清液的体积,以适当的比例加入5×蛋白上样缓冲液混匀,金属浴5 min,所获样本冻存于-20 ℃冰箱中。每孔蛋白上样量为5 μg,以10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)进行Western Blot法电泳。在电流200 mA、电压120 V条件下,电转2 h。其后TBST(国药集团)洗膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,一抗(Proteintech)4 ℃摇床孵育过夜,二抗室温摇床孵育1 h,用凝胶成像系统观察结果;其中DPT、TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65、GAPDG抗体及抗兔二抗均购自Proteintech公司。

1.7 CCK-8实验 按照分组要求处理细胞后,取正常培养的细胞并根据标准培养过夜。然后向每孔加入10 μL CCK-8溶液(Dojindo,CK04),置于5% CO_2,37 ℃培养箱培养3 h,酶标仪测定各孔吸光值(OD_{450})。

1.8 细胞划痕实验 按照分组要求处理细胞,取正常培养的细胞并根据标准培养过夜。细胞长到90%后用10 μL枪头垂直于孔板制造细胞划痕,尽量保证各个划痕宽度一致,吸去细胞培养液,用PBS冲洗孔板3次,加入相应无血清培养基,将培养板放入培养箱培养0、24、48 h分别取出拍照。根据收集图片数据分析实验结果。

1.9 统计学方法 本研究采用Graghpad prism 8.0软件对数据进行统计学分析。在实验数据中,计量资料采取均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的表示方式,并用t检验进行分析。计数资料则采取例数(百分比)[例(%)]的表示方式,并用卡方检验进行分析。应用ImageJ对Western Blot条带、免疫组化图像、HE图像及Masson染色图像进行分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPT在扩张型心肌病心脏组织中表达上调 为了初步探讨DPT在扩张型心肌病心脏组织中的表达水平,我们对正常心脏组织(对照组)和扩心病心脏组织进行了Western Blot分析和免疫组化。HE染色和Masson染色显示对照组心肌形态正常,纹理清晰,胞质染色均匀,未见明显细胞增生或间质水肿;扩心病组显示细胞间质水肿和心肌组织损失,细胞核变形,心肌纤维化排列和变形紊乱,心肌纤维断裂(图1)。利用免疫组化以确定DPT的阳性表达,与对照组相比,DPT在扩心病组的阳性表达明显增加(棕色代表阳性信号,相对表达水平为0.110±0.010 *vs.* 0.021±0.004,$P<0.05$)。利用Western Blot确定对照组和扩心病组中DPT的蛋白质水平。与对照组相比,扩心病组中DPT、TGF-β1、NF-κB p65的蛋白水平显著增加($P<0.05$)(图2)。

2.2 DPT质粒转染HCFs后相关蛋白的表达 用DPT质粒转染HCFs 48 h后,通过Western Blot验证,发现HCFs转染成功。提取细胞蛋白进行Western Blot法检测:与NC组相比,DOX组中的

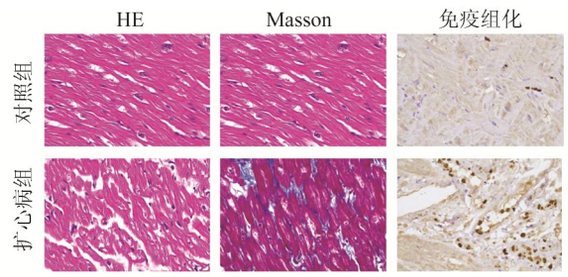


图 1　心脏组织 HE、Masson 及免疫组化染色（400×）

DPT 蛋白表达水平显著增高（$P<0.05$）；ov-DPT、DOX、DOX＋ov-DPT 组中 TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的蛋白表达水平显著增高（均 $P<0.05$）；si-DPT 组中 TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的蛋白表达水平显著降低（均 $P<0.05$）。与 DOX 组相比，DOX＋ov-DPT 组中 TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的蛋白表达水平显著增高（均 $P<0.05$）；DOX＋si-DPT 组中 TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的蛋白表达水平显著降低（均 $P<0.05$）。这表明 DOX 处理后 DPT 的表达水平增高，DPT 过表达可能增加 TGF-β、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的表达水平，DPT 的敲除可能降低 TGF-β、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的表达水平（图 3）。

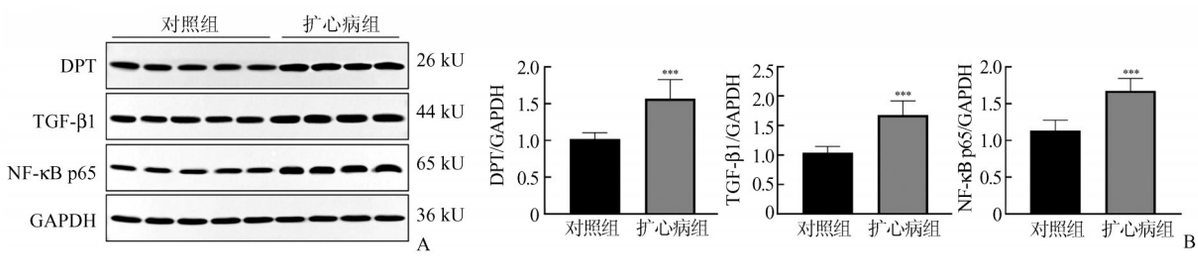


图 2　对照组和扩心病组心脏组织 DPT 及 TGF-β/NF-κB 信号通路相关蛋白的表达情况

A. Western Blot 法检测心脏组织中 DPT、TGF-β1、NF-κB p65 的表达结果；B. 对照组和扩心病组中相关蛋白的表达结果比较，$^{***}P<0.001$

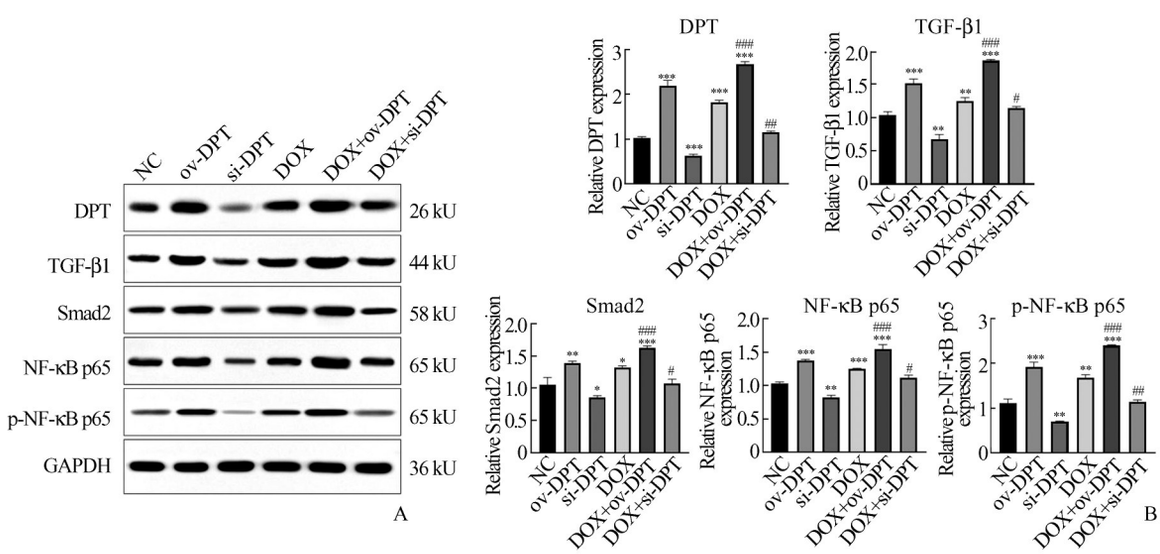


图 3　DPT 质粒转染 HCFs 后各组 DPT 及 TGF-β/NF-κB 信号通路相关蛋白的表达情况

A. Western Blot 法检测 HCFs 中 DPT、TGF-β1、Smad2、NF-κB p65、p-NF-κB p65 的表达结果。B. 各组相关蛋白的表达结果比较：与 NC 组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；与 DOX 组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#\#\#}P<0.001$

2.3　DPT 质粒转染 HCFs 后细胞增殖能力的变化　将细胞按实验分组，进行 CCK-8 实验。与 NC 组相比，ov-DPT 组中 HCFs 的增殖能力增强（$P<0.05$）；si-DPT 组中 HCFs 的增殖能力减弱（$P<0.05$）。与 DOX 组相比，DOX＋ov-DPT 组中 HCFs 的增殖能力增强（$P<0.05$）；DOX＋si-DPT 组中 HCFs 的增殖能力减弱（$P<0.05$）。这表明过表达 DPT 可能促进 HCFs 的增殖能力，而敲低 DPT 可能降低 HCFs 的增殖能力（图 4）。

2.4　DPT 质粒转染 HCFs 后细胞迁移能力的变化　根据实验对细胞进行分组，进行细胞划痕实验。与 NC 组相比，ov-DPT 组、DOX 组、DOX＋ov-DPT 组中 HCFs 的迁移能力增强（均 $P<0.001$）；si-DPT 组中 HCFs 的迁移能力减弱（均 $P<0.001$）。与 DOX

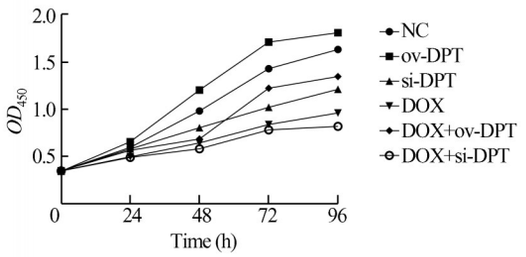


图4 DPT质粒转染HCFs后各组细胞增殖能力的变化

组相比,DOX+ov-DPT组中HCFs的迁移能力增强($P<0.001$);DOX+si-DPT组中HCFs的迁移能力减弱($P<0.001$)。这表明过表达DPT可能促进HCFs的迁移能力,敲低DPT可能降低HCFs的迁移能力(图5、6)。

3 讨论

DCM是世界范围内最常见的心脏移植适应证[10]。其发病率在普通人群中高达1/2 500[11]。先前的研究表明,与细胞骨架或核膜相关的某些蛋白质的突变与DCM有关[12],基因治疗已应用于DCM的治疗[13]。由于心脏供体的数量有限,DCM的治疗方法仍比较局限,明确DCM发病机制对DCM的早期预防和救治均至关重要,但其发生、发展过程错综复杂,本研究探讨了DPT通过TGF-β/NF-κB信号通路对心肌纤维化和心肌重塑的影响。

本研究结果发现,与正常心脏组织相比,扩张型心肌病患者心脏组织中DPT的表达水平显著增加,这可能与扩张型心肌病的心肌纤维化和心室重构有关。DPT是一种富含酪氨酸的小分子蛋白,在非胶原ECM成分中占相当大的比例[14,15]。此前,有研究称DPT会影响肥胖患者的脂肪组织重塑和炎症[16]。在该系列研究中,有报道称DPT敲除小鼠皮肤ECM中胶原蛋白积累减少[17],与野生型动物相比,诱导肝纤维化的DPT缺陷小鼠显示出较少的胶原沉积[18]。这些都表明DPT可以促进纤维化,这与我们的结果一致,即DPT表达水平的增加可能促进心肌纤维化。在本研究中,DPT在DCM组织中的表达水平普遍较高,表明DPT的表达在一定条件下调节心脏生物学功能。其表达的增加将破坏心脏的正常功能,促进扩张型心肌病的发生和发展。为了进一步验证DPT在DCM中的作用,继续进行体外细胞实验。

DCM的发病是由多种病理变化相互作用引起的,其中主要的病理变化是成纤维细胞的增殖和迁移,产生各种细胞外基质。此前有报道称,DPT可增加结肠癌中TGF-β的活性[19,20]。TGF-β刺激可以触发成纤维细胞增殖和激活,包括ECM蛋白的合成和沉积以及成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化[2]。TGF-β也是通过诱导间质纤维化进行心肌重塑的重要介质[21]。此外,TGF-β1在体内可导致心肌纤维化。在纤维化反应过程中,TGF-β与Smad受体结合,募集并激活Smad2和Smad3。Smad2和Smad3从受体中释放出来并与Smad4结合形成异源三聚体复合物。这种复合物可以易位到细胞核中,触发包括NF-κB在内的信号通路和转录因子[22]。NF-κB是控制许多炎症相关基因的最著名的转录因子之一。在没有激活信号的情况下,NF-κB存在于细胞的细胞质中,并与抑制性IκB家族蛋白结合。细胞中的所有促炎因子都可以快速诱导NF-κB的DNA结合活性[23]。NF-κB可以被促纤维化刺激产生的活性氧、缺氧、高氧、细胞因子、生长因子激活。这些刺激导致游离NF-κB转移到细胞核中并调节基因转录,导致纤维化反应。上述研究与我们的结果一致,即DPT表达水平的增加可能促进成纤维细胞的增殖和分化,从而参与心肌纤维化。在这项研究中,用DOX处理、DPT质粒过表达和DPT敲除转染了HCFs。对提取的转染细胞蛋白质进行上述相关蛋白质检测。结果发现,与对照组相比,经DOX处理的细胞中

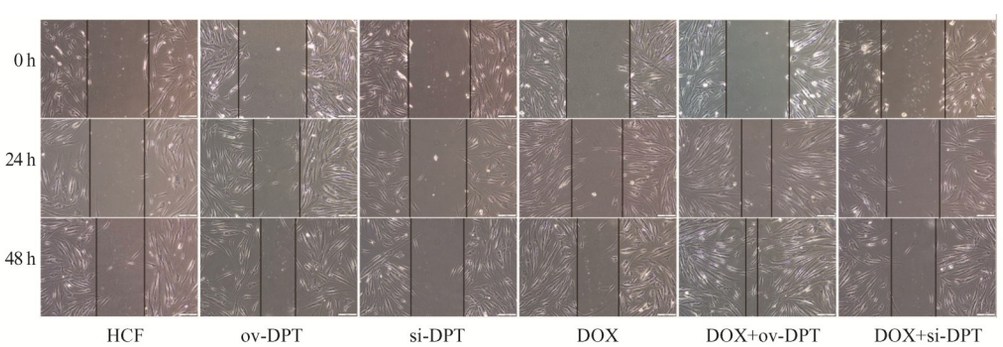


图5 DPT质粒转染HCFs后各组细胞迁移能力的变化(细胞划痕实验)

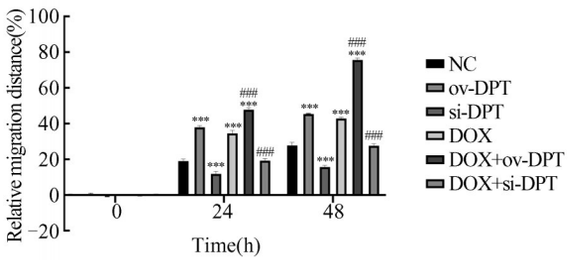


图 6　DPT 质粒转染 HCFs 后各组细胞划痕实验结果比较

与 NC 组比较，$^{***}P<0.001$；与 DOX 组比较，$^{\#\#\#}P<0.001$

TGF-β1、Smad2、NF-κB p65 和 p-p65 的表达显著增加。对转染细胞进行 CCK-8 实验和细胞划痕实验，发现与对照组相比，DPT 高表达水平的细胞具有增强的增殖和迁移能力。总之，这些研究表明 DPT 与成纤维细胞的增殖和迁移有关，并通过 TGF-β/NF-κB 信号通路在心脏纤维化中发挥重要作用。过度表达导致心室重建并促进扩张型心肌病的发生。

本研究的局限性包括：并未给予 TGF-β/NF-κB 信号通路抑制剂及激活剂的处理，并未进行动物体内实验，缺乏动物层面的论据支持。由于之前关于 DPT 在心脏疾病中作用机制的文献有限，需要更全面的研究来提供进一步的证据，证明 DPT 可能在未来的 DCM 治疗中发挥作用。

综上所述，扩张型心肌病心肌中 DPT 的表达增加。DPT 的过表达和敲低可以调节 TGF-β/NF-κB 信号通路的表达水平，从而影响 HCFs 的增殖和迁移能力，最终影响 DCM 的发生和发展。未来，可以通过监测心脏成纤维细胞中 DPT 的表达水平来预测 DCM 的风险。进一步探索 DCM 中 DPT 的具体发病机制，心脏成纤维细胞中 DPT 的表达有望成为治疗 DCM 的新靶点。

参考文献

[1] Luciani M, Del Monte F. Insights from second-line treatments for idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2017, 4(3): 12.

[2] Nie X, Fan JH, Wang DW. The function and therapeutic potential of lncRNAs in cardiac fibrosis[J]. Biology, 2023, 12(2): 154.

[3] Kato A, Okamoto O, Wu WM, et al. Identification of fibronectin binding sites in dermatopontin and their biological function[J]. J Dermatol Sci, 2014, 76(1): 51-59.

[4] Wu WM, Okamoto O, Kato A, et al. Functional peptide of dermatopontin produces fibrinogen fibrils and modifies its biological activity[J]. J Dermatol Sci, 2014, 76(1): 34-43.

[5] Seetaraman Amritha TM, Mahajan S, Subramaniam K, et al. Cloning, expression and purification of recombinant dermatopontin in *Escherichia coli*[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0242798.

[6] Liu SH, Qiu J, He GF, et al. Dermatopontin inhibits WNT signaling pathway via CXXC finger protein 4 in hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(21): 6288-6298.

[7] Arostegui M, Scott RW, Böse K, et al. Cellular taxonomy of $Hic1^{+}$ mesenchymal progenitor derivatives in the limb: From embryo to adult[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4989.

[8] Wajant H, Beilhack A. Targeting regulatory T cells by addressing tumor necrosis factor and its receptors in allogeneic hematopoietic cell transplantation and cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2040.

[9] Cui SY, Li YH, Zhang XT, et al. Fibroblast growth factor 5 overexpression ameliorated lipopolysaccharide-induced apoptosis of hepatocytes through regulation of the phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B pathway [J]. Chin Med J, 2022, 135(23): 2859-2868.

[10] Yuan F, Qiu XB, Li RG, et al. A novel NKX2-5 loss-of-function mutation predisposes to familial dilated cardiomyopathy and arrhythmias[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(2): 478-486.

[11] Reichart D, Magnussen C, Zeller T, et al. Dilated cardiomyopathy: From epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature[J]. J Intern Med, 2019, 286(4): 362-372.

[12] Noureddine M, Gehmlich K. Structural and signaling proteins in the Z-disk and their role in cardiomyopathies [J]. Front Physiol, 2023, 14: 1143858.

[13] Matsunari H, Honda M, Watanabe M, et al. Pigs with δ-sarcoglycan deficiency exhibit traits of genetic cardiomyopathy[J]. Lab Invest, 2020, 100(6): 887-899.

[14] Neame PJ, Choi HU, Rosenberg LC. The isolation and primary structure of a 22-kDa extracellular matrix protein from bovine skin[J]. J Biol Chem, 1989, 264 (10): 5474-5479.

[15] Ye DR, Wang YY, Deng XC, et al. DNMT3a-dermatopontin axis suppresses breast cancer malignancy via inactivating YAP[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 106.

[16] Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Ramírez B, et al. Dermatopontin, A novel adipokine promoting adipose tissue extracellular matrix remodelling and inflammation in obesity[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 1069.

[17] Takeda U, Utani A, Wu JH, et al. Targeted disruption of dermatopontin causes abnormal collagen fibrillogenesis[J]. J Invest Dermatol, 2002, 119(3): 678-683.

(下转第 47 页)