**DOI:** 10.14188/j.1671-8852.2024.0191　　**文章编号** 1671-8852(2025)06-0716-07

# LMO7在阿霉素诱导的心脏扩张中的作用及机制

丁柯晗　王　乐　余文军　李　养　王晨阳　赵金平
武汉大学中南医院心血管外科/心脏大血管外科微创诊疗湖北省工程研究中心/武汉市结构性心脏病微创诊疗临床医学研究中心　湖北　武汉　430071

**摘要**　**目的**：探讨LMO7在阿霉素诱导的心脏扩张中导致心肌细胞凋亡的作用及机制，为阿霉素（DOX）心脏毒性的改善提供新思路。**方法**：使用8周龄雄性小鼠，随机分为两组（$n$=7），一组腹腔注射4 mg•kg$^{-1}$剂量的DOX构建心脏扩张疾病模型，另一组注射等体积的PBS溶液。5周后进行心脏超声检测后，获取小鼠心脏组织、Masson染色、LMO7免疫组化染色。蛋白印迹法（Western Blot）检测小鼠心脏LMO7、α-SMA、Collagen Ⅰ、HSPA8、PI3K/p-PI3K、AKT/p-AKT的表达。体外实验：使用LMO7敲低腺病毒（Ad-GFP-SH LMO7）转染原代心肌细胞，分为对照组和LMO7敲低组。敲低组在不含血清的培养基中利用LMO7敲低腺病毒转染原代心肌细胞，12 h后使用含有1 μmol•L$^{-1}$的DOX培养基（不含血清）换液，继续培养24 h后收取细胞；对照组则使用GFP对照腺病毒原代心肌细胞，步骤相同。检测LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2、HSPA8、PI3K/p-PI3K、AKT/p-AKT的表达。采用$t$检验分析数据统计学差异。**结果**：心脏超声显示相比于对照组小鼠，DOX注射5周后的小鼠心脏功能出现了明显的下降（$P$<0.05），DOX注射小鼠心脏中LMO7、α-SMA、Collagen Ⅰ、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达显著增加（$P$<0.05），免疫组化显示DOX注射组LMO7的含量显著高于对照组，Masson染色显示DOX注射组小鼠心脏中出现了大量的纤维化；相比于Ctrl组原代心肌细胞，DOX处理的原代心肌细胞中LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2、HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT表达显著增加（$P$<0.05）；使用Ad-GFP-SH LMO7敲低LMO7后，相比于未敲低组，LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达显著降低（$P$<0.05），HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT表达显著上升（$P$<0.05）。**结论**：LMO7的敲减会抑制阿霉素诱导的心脏扩张，其潜在机制可能是通过降低HSPA8含量来抑制PI3K-AKT通路活化。

**关键词**　阿霉素；心脏扩张；LMO7
**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）**：

# Role and mechanism of LMO7 in doxorubicin-induced cardiac dilatation

**DING Kehan, WANG Le, YU Wenjun, LI Yang, WANG Chenyang, ZHAO Jinping**
*Dept. of Cardiovascular Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University; Hubei Engineering Research Center for Minimally Invasive Diagnosis and Treatment of Cardiac and Great Vascular Surgery; & Wuhan Clinical Research Center for Minimally Invasive Diagnosis and Treatment of Structural Heart Disease, Wuhan 430071, Hubei, China*

**Abstract**

**Objective:** To investigate the role and mechanism of LMO7 in myocardial cell apoptosis in doxorubicin (DOX)-induced cardiac dilatation, and to provide new ideas for improving the cardiotoxicity of DOX. **Methods:** Eight-week-old male mice were randomly divided into two groups ($n$=7): One group

**课题来源**：国家自然科学基金资助项目（编号：82170505）
**作者简介**：丁柯晗，女，1996—，医学硕士，主要从事心脏疾病的发生及机制研究，E-mail:dingkh2021@whu.edu.cn
**通信作者**：赵金平，男，1960—，医学博士，教授，博士生导师，主要从事心脏及大血管疾病的发生及机制研究，E-mail:zhaojinping@znhospital.cn

was intraperitoneally injected with 4 mg•kg$^{-1}$ DOX to establish a dilated heart disease model(DOX injection group), and the other group was injected with the same volume of PBS solution(control group). After 5 weeks, cardiac ultrasound was performed, and mouse heart tissues were collected for Masson staining and LMO7 immunohistochemical staining. Western Blot was used to detect the expression of LMO7, α-SMA, Collagen Ⅰ, HSPA8, PI3K/p-PI3K, and AKT/p-AKT in mouse hearts. *In vitro* experiments: primary cardiomyocytes were transfected using LMO7 knockdown adenovirus (Ad-GFP-SH LMO7) and divided into control and LMO7 knockdown groups. In the knockdown group, primary cardiomyocytes were transfected with LMO7 knockdown adenovirus in serum-free medium for 12 h. After 12 h, the cells were exchanged with DOX medium (serum-free) containing 1 μmol•L$^{-1}$, and the cells were harvested after 24 h of further incubation; in the control group, the primary cardiomyocytes were transfected with the GFP-control adenovirus using the same procedure. The expression of LMO7, Caspase 9, Caspase 3, BAX/Bcl2, HSPA8, PI3K/p-PI3K, and AKT/p-AKT was detected. Statistical analysis of the data was performed using a t-test to analyze the statistical differences. **Results:** The cardiac ultrasound revealed a significant decrease in cardiac function in mice after 5 weeks of DOX injection as compared with the control group ($P<0.05$). The expression of LMO7, α-SMA, Collagen Ⅰ, Caspase 9, Caspase 3, and BAX/Bcl2 in the hearts of the DOX injection group increased significantly ($P<0.05$). Immunohistochemistry showed that the content of LMO7 in the DOX injection group was significantly higher than that in the control group. Masson′s staining revealed extensive fibrosis in the hearts of mice in the DOX injection group. Compared with those in the control group, the expression of LMO7, Caspase 9, Caspase 3, BAX/Bcl2, HSPA8, p-PI3K/PI3K, and as compared with those in the non-knockdown cardiomyocyte -AKT/AKT increased significantly in primary cardiomyocytes of the DOX injection group ($P<0.05$). After knocking down LMO7 using Ad-GFP-SH LMO7, the expression of LMO7, Caspase 9, Caspase 3, and BAX/Bcl2 significantly decreased($P<0.05$), while the expression of HSPA8, p-PI3K/PI3K, and p-AKT/AKT significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Knockdown of LMO7 inhibits doxorubicin-induced cardiac dilation, and its potential mechanism may involve reducing HSPA8 content to inhibit PI3K-AKT pathway activation.

**Key Words**　Doxorubicin; Cardiac Dilation; LMO7

阿霉素(doxorubicin,DOX)是目前临床上常见的广谱抗癌药物,对乳腺癌、淋巴瘤等诸多恶性肿瘤有着治疗作用[1]。但DOX对心脏也有着不容忽视的副作用,例如心律失常、心室扩张,长期使用甚至可导致充血性心力衰竭[2],这不但限制了阿霉素的临床适用范围,也极大地缩短了癌症患者的生存期。尽管阿霉素表现出了十分明显的剂量依赖性和剂量积累性的心脏毒性作用[3],但是由于目前没有该药物的替代品,因此DOX仍然作为临床的常用药物[4]。DOX引起的心脏毒性会导致心肌细胞凋亡或坏死[5],目前的机制研究涉及多个方面:DOX可以导致心肌细胞内氧化应激的增加,产生大量的活性氧自由基,进而损伤细胞的核酸、蛋白质和脂质,导致细胞凋亡[6];DOX可以影响线粒体功能,导致线粒体膜电位的改变和线粒体通透性转变,释放线粒体内的细胞色素C等蛋白质,触发线粒体通路介导的凋亡途径[7-8];DOX可以与细胞核DNA结合,干扰DNA复制和修复,导致DNA断裂和细胞凋亡;DOX可还能引发炎症反应,促进炎症因子的释放,进而参与心肌细胞凋亡的调控,除此之外还有钙超载[9]及肌节蛋白破坏[10]。深入探究DOX引发的心脏毒性的病理生理机制意义重大,这有助于扩大阿霉素的适用范围,减少不良反应,改善患者预后。LMO蛋白家族是一个包含一个或多个LIM结构域的蛋白家族,其成员可分为核内LMO蛋白(如LMO1～LMO4)和细胞质LMO蛋白,如富含半胱氨酸的蛋白[11]。LMO7广泛分布于细胞质、细胞核和细胞膜。LMO7通过其相对富集

的蛋白质结构域,例如LIM、钙调蛋白同源性、PDZ和F-box结构域,参与各种生物过程,包括调节细胞黏附[12]、细胞迁移[13]、基因转录[14]和泛素化[15]。有研究[16]表明,LMO7可以通过调节AP-1的转录因子亚基c-FOS和c-JNK的稳定性来影响TGF-β的稳定性从而参与心脏血管纤维化的进展。有文献[17]报道某些扩张性心肌病患者中仅LMO7与心肌扩张的发生之间存在显著的因果关系。通过我们的前期研究发现LMO7在细胞内也扮演着重要的信号调节作用,参与多种细胞信号传导通路。它可以通过HSPA8调控细胞信号传导通路,影响细胞的功能和生存状态。有证据表明HSPA8可以通过多种机制抑制细胞凋亡的发生,包括干预凋亡信号通路、减少线粒体膜的通透性等,从而保护细胞免受过度凋亡的损害。本研究旨在探讨LMO7通过调控HSPA8的表达含量参与DOX引起的心脏扩张的机制。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 雄性8周龄小鼠购自维通利华。鼠原代心肌细胞(NRVMs)由本课题组常规提取培养。LMO7敲低腺病毒(Ad-GFP-Sh-LMO7)由本课题组包装纯化;杜尔伯科改良伊格尔(Dulbecco's modified Eagle's medium,DMEM)高糖培养基(美国Gibco公司,C1199550BT);胰蛋白酶溶液(美国Gibco公司,25200072);胎牛血清(美国Gibco公司,12483020);增强型化学发光试剂(enhanced chemiluminescence,ECL)发光液(美国ThermoFisher公司,Thermo32106);仅LIM结构域蛋白7(Lim domain only 7,LMO7,美国Abcam公司,ab224113);热休克蛋白家族A成员8(HSPA8,中国Abclonal公司,A2487);磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶(p-PI3K,美国CST公司,#17366);磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K,中国Abclonal公司,A22730);蛋白激酶B(AKT,美国CST公司,#9272s);磷酸化蛋白激酶B(p-AKT,美国CST公司,#4060);α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA,美国Abcam公司,ab119952),Ⅰ型胶原蛋白(Collagen Ⅰ,中国三鹰公司,66761-2-Ig);Caspase 9(中国Abclonal公司,A0019);Caspase 3(中国Abmart公司,T40044F);BAX(中国Abclonal公司,A0207);Bcl2(中国Abclonal公司,A20777);内参照基因(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GADPH,美国CST公司,catalog5174);蛋白电泳仪(美国Bio-red公司,1645050)。

**1.2 DOX引起的心肌扩张模型的建立** 选用8周龄雄性小鼠随机分为实验组($n$=7)和对照组($n$=7)。实验组小鼠腹腔注射阿霉素(DOX,4 mg·kg$^{-1}$),连续注射5周(累计剂量20 mg·kg$^{-1}$)建立心脏扩张模型,对照组腹腔注射磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline,PBS)。5周后获取样本。

**1.3 小鼠心脏超声** 1%~2%异氟烷气体麻醉后,使用二维M型超声检测心脏结构及收缩功能。

**1.4 小鼠组织病理取材** 5周后,脱颈处死小鼠,剖开小鼠胸腔,PBS体循环灌注,获取心脏。

**1.5 体外模拟DOX诱导心肌细胞(NRVMs)损伤** 待体外提取的原代心肌细胞贴壁后,分为实验组及对照组,实验组用含有1 μmol·L$^{-1}$的DOX培养基(不含血清)培养心肌细胞24 h,对照组中加入等体积的PBS于培养基中(不含血清)。LMO7敲低实验中,待原代心肌细胞贴壁后,分为对照组及敲低组,敲低组在不含血清的培养基中利用LMO7敲低腺病毒转染原代心肌细胞,12 h后使用含有1 μmol·L$^{-1}$的DOX培养基(不含血清)换液,继续培养24 h后收取细胞,对照组则使用GFP对照腺病毒,步骤相同。

**1.6 蛋白印迹法(Western Blot)** 组织及细胞用RIPA裂解后离心(4 ℃,12 000 r·min$^{-1}$,15 min)获取上清,蛋白用10.0%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(Sodium Dodecyl Sulphate-Polyacrylamide GelElectrophoresis,SDS-PAGE)凝胶分离后转移聚偏氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride,PVDF)上。室温下牛奶封闭1 h,于一抗中4 ℃过夜,次日室温下孵育二抗1 h,加入化学发光液,用成像系统获取条带,Image J对条带灰度值进行定量与统计分析。

**1.7 统计学方法** 用GraphPad 9.0统计软件分析。符合正态分布的计量数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。数据采用$t$检验分析,$P$<0.05代表有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 用DOX诱导小鼠心脏扩张后心功能下降,LMO7表达含量明显升高,细胞凋亡增加,心脏纤维化增加** 心脏超声显示,相比于对照组,DOX组射血分数与心室缩短分数明显下降,提示注射DOX的小鼠心功能明显下降(图1A~1C)。Western Blot

显示DOX诱导心肌损伤后的LMO7、α-SMA、Collagen Ⅰ、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2蛋白水平明显上升（图1D～1J）。免疫组化显示相比于对照组，实验组样本中的LMO7蛋白水平明显上升（图1K、1L）。通过Masson染色发现DOX注射后小鼠心脏纤维化面积明显增加（图1M），以上结果说明DOX诱导小鼠出现心脏扩张之后心肌细胞凋亡增加，心脏纤维化增加，心功能下降。这提示我们DOX的心脏毒性与细胞凋亡增加相关，并且损害心脏功能。

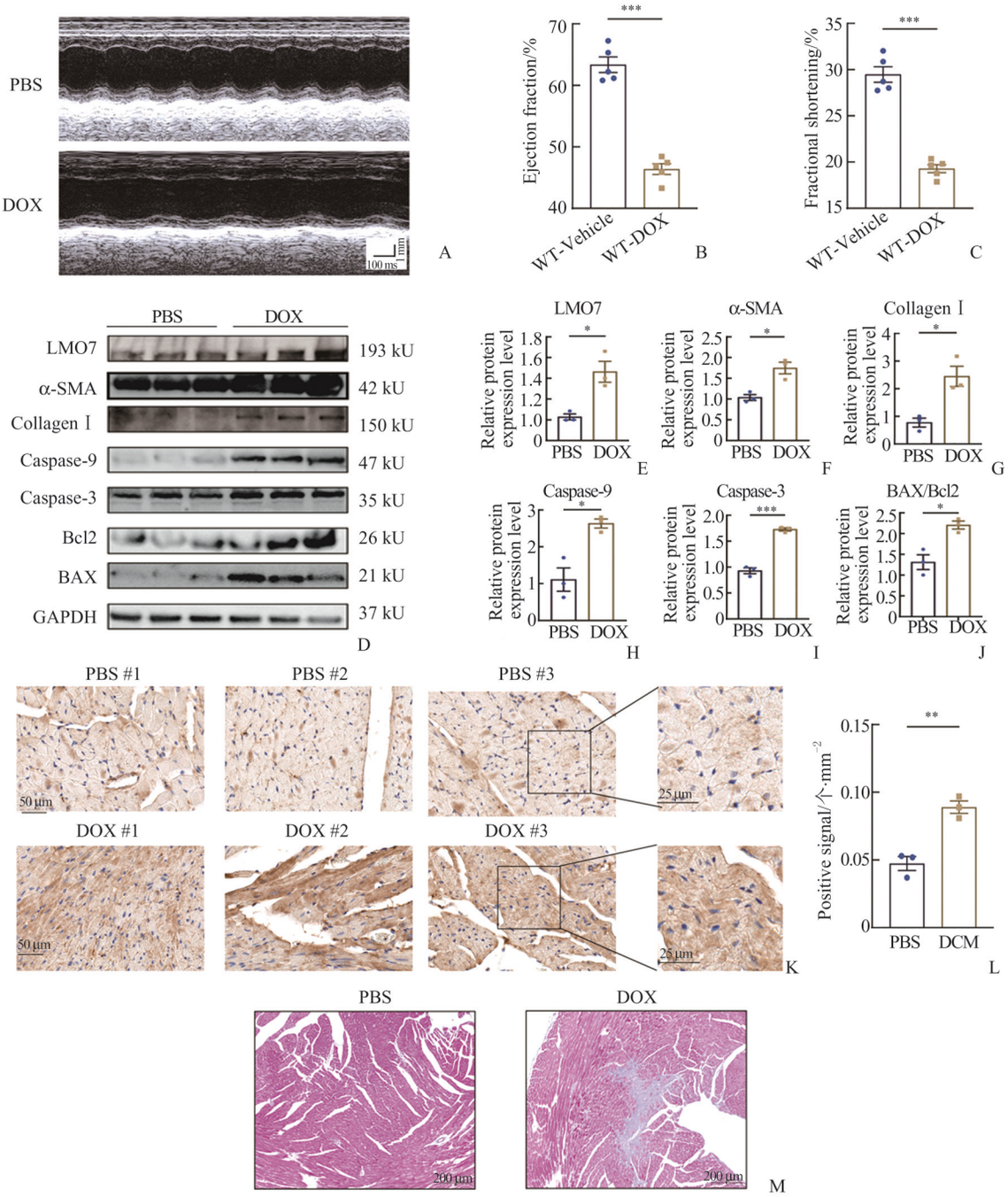



**图1　两组小鼠LMO7、α-SMA、Collagen Ⅰ、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达水平、Mason染色及心脏超声**

A～C. 两组小鼠心脏超声；D～J. 实验组与对照组小鼠LMO7、α-SMA、Collagen Ⅰ、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达水平；K、L. 两组小鼠心脏免疫组化；M. 两组小鼠心脏组织Masson染色（×200）。两组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

**2.2　敲减LMO7后原代心肌凋亡相关蛋白表达情况**　用DOX诱导NRVMs损伤后LMO7表达含量明显升高，细胞凋亡增加，但利用腺病毒敲减LMO7后，凋亡相关蛋白表达减少：Western Blot结

果显示DOX诱导原代心肌细胞损伤后的LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2蛋白水平明显上升(图2A～2E),这说明细胞凋亡增加;但利用LMO7敲低腺病毒转染原代心肌细胞后,Western Blot结果显示LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2蛋白水平下降(图2F～2J),这说明LMO7在DOX引起心肌细胞凋亡的过程中发挥重要作用。

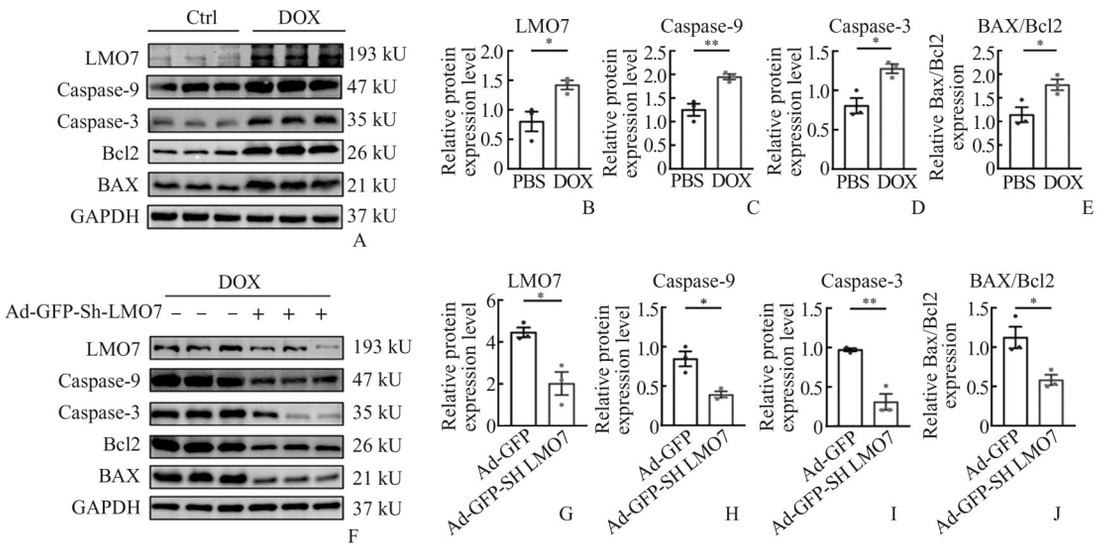



**图2 两组原代心肌LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达水平**

A～E. 实验组与对照组LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达水平;F～J. 使用敲低腺病毒后实验组与对照组LMO7、Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2表达水平。两组相比,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$

**2.3 敲减LMO7后原代心肌HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT的表达下降** Western Blot结果显示,相比于CTRL组,DOX组的原代心肌细胞中HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT均下降(图3A～3D),但利用LMO7敲低腺病毒转染细胞后,HSPA8表达、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT出现上升(图3E～3H),这说明LMO7有可能通过降低HSPA8的表达来抑制PI3K-AKT通路的活化。

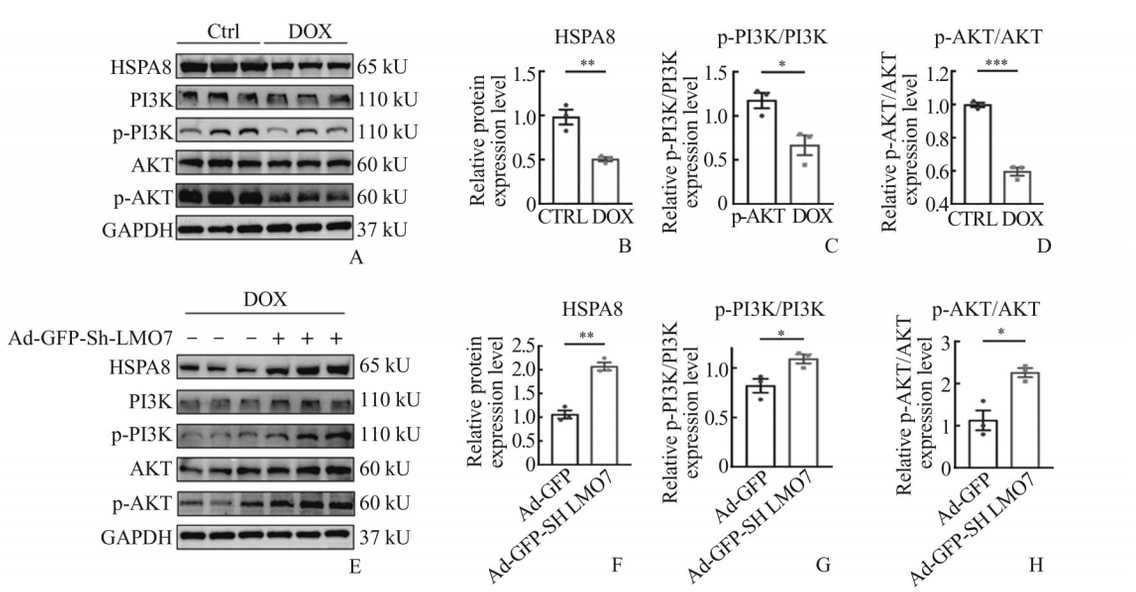



**图3 两组原代心肌细胞HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT表达水平**

A～D. 实验组与对照组HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT表达水平;E～H. 使用敲低腺病毒后实验组与对照组HSPA8、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT表达水平。两组相比,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

## 3　讨论

本研究结果显示LMO7参与DOX引起的心肌凋亡，其潜在机制可能是通过降低HSPA8的表达来抑制PI3K-AKT通路的活化。

有研究[17-18]表明心脏扩张的患者血浆中LMO7的mRNA含量与正常人差异明显，这提示LMO7有可能在此疾病的病理生理机制中有某种作用。诸多文献[19-20]报道通过饮水中加入DOX或多次腹腔注射DOX，累计剂量达20 mg•kg$^{-1}$时，会引起心脏扩张。为了降低小鼠死亡率，我们选用4 mg•kg$^{-1}$的剂量连续注射5周的方式以增加造模成功率。由于DOX诱导的小鼠心脏扩张模型与临床上的扩张型心肌病类似[21]，本次实验中我们使用8周龄的雄性小鼠，通过腹腔注射DOX的方式进行建模，5周后我们收取了小鼠心脏组织并进行了检测，发现LMO7表达显著上升。这一结果为我们防治扩张型心肌病也提供了一定的研究基础。

DOX诱导的心脏扩张的主要病理变化是心肌细胞凋亡坏死及间质纤维化增加[22-23]，因此我们检测了纤维化标志物α-SMA、Collagen Ⅰ和凋亡标志物Caspase 9、Caspase 3、BAX/Bcl2，发现他们的表达出现明显上升。然后我们检测了与凋亡相关的经典通路[24-26]，发现p-PI3K与p-AKT表达明显下降，而这种现象在敲减LMO7后得到了改善。由此推断LMO7通过某种方式抑制了PI3K-AKT通路，使得细胞凋亡被激活。

我们的前期研究发现LMO7可以调控HSPA8，后者也称为热休克蛋白70（Heat Shock Protein 70，HSP70），在细胞内发挥着重要的功能。作为分子伴侣蛋白，HSPA8参与蛋白质的折叠、装配和解聚过程。它可以帮助其他蛋白质正确地折叠成功能性构象，并防止蛋白质在应激条件下发生错误折叠；HSPA8在细胞面临应激条件（如高温、氧化应激等）时被诱导表达，起到保护其他蛋白质免受应激损伤的作用。它有助于维持细胞内稳态，并促进细胞的存活，避免细胞过度受凋亡的损害；HSPA8还可以与其他蛋白质一起参与泛素-蛋白酶体系统中的蛋白质降解过程，帮助将受损或不需要的蛋白质标记并降解掉。总体来说，HSPA8作为一种重要的分子伴侣蛋白，在细胞内扮演着保护、修复和调节蛋白质功能的关键角色。它对细胞内环境的稳定和蛋白质质量的维护具有重要意义，对细胞的生存和功能发挥起着至关重要的作用[27]。

因此本研究检测了小鼠心脏组织与原代心肌细胞中的HSPA8表达，发现DOX引起了心肌细胞损伤后HSPA8表达下降，但在敲减LMO7后这种趋势得到了缓解。这提示LMO7可能通过降解HSPA8来抑制PI3K-AKT通路的活化。

宏观来看，DOX引起的心脏毒性会导致心脏扩张，其病理特征是心室扩大和心肌壁变薄，常见的病理学改变包括心肌纤维的变异、断裂和纤维化。这些变化可能导致心脏收缩功能减弱、心脏舒张功能受损；除此之外还可能引起心脏瓣膜的功能异常，如二尖瓣、三尖瓣功能不全，进一步加重心脏负荷和功能障碍；还可能导致心脏电生理异常，包括心律失常等，这些异常可能增加心衰和猝死的风险。总之，DOX诱导的心脏扩张的病理变化涉及多个方面，包括心室结构的改变、心肌细胞的异常和心脏功能的受损。这些病理学改变会影响心脏的收缩和舒张功能，最终导致心力衰竭等临床症状的出现[28]。

微观来看，DOX的使用会导致细胞炎症、凋亡及纤维化的产生。心肌细胞的流失导致的纤维化是心脏病理性扩张的重要环节。蒽环类药物在抗癌治疗中有着广泛的应用，但受限于其心脏毒性不能得到更理想的效果，因此有必要进一步探讨DOX心脏毒性的分子机制，寻找潜在靶点，以制定更有效的早期预防策略。

### 参考文献

[1] CARVALHO C, SANTOS R X, CARDOSO S, et al. Doxorubicin: The good, the bad and the ugly effect [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(25): 3267-3285.

[2] YEH E T H, TONG A T, LENIHAN D J, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management[J]. Circulation, 2004, 109(25): 3122-3131.

[3] HORENSTEIN M S, VANDER HEIDE R S, L′ECUYER T J. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention [J]. Mol Genet Metab, 2000, 71(1/2): 436-444.

[4] 刘洁琼，姚雅俪，隋倩，等. 沙库巴曲缬沙坦钠片预防多柔比星所致心脏毒性的机制[J]. 实用医学杂志，2024，40(2)：188-194.
LIU J Q, YAO Y L, SUI Q, et al. Based on the novel anti-heart failure drug ARNI, the mechanism of prevention of cardiotoxicity caused by anthracycline antitumor drugs was discussed[J]. The Journal of Practical Medicine, 2024, 40(2): 188-194.

[5] 陈建溯，宋雅君，吴胜兰，等. 利多卡因通过激活AMPK/SOCS3信号通路改善阿霉素引起的急性心肌损伤[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2023，43(8)：1068-1075.
CHEN J S，SONG Y J，WU S L，et al. Lidocaine improves acute myocardial injury induced by Doxorubicin through activating AMPK/SOCS3 signaling pathway [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Science Edition)，2023，43(8)：1068-1075.

[6] WEI S S，MA W J，LI X H，et al. Involvement of ROS/NLRP3 inflammasome signaling pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Cardiovasc Toxicol，2020，20(5)：507-519.

[7] NITISS J L. Targeting DNA topoisomerase Ⅱ in cancer chemotherapy[J]. Nat Rev Cancer，2009，9(5)：338-350.

[8] HAO E K，MUKHOPADHYAY P，CAO Z X，et al. Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis[J]. Mol Med，2015，21(1)：38-45.

[9] RENU K，ABILASH V G，TIRUPATHI PICHIAH P B，et al. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy — An update[J]. Eur J Pharmacol，2018，818：241-253.

[10] KONG P，CHRISTIA P，FRANGOGIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci，2014，71(4)：549-574.

[11] TE VELTHUIS A J W，BAGOWSKI C P. PDZ and LIM domain-encoding genes：Molecular interactions and their role in development[J]. Sci World J，2007，7：1470-1492.

[12] OOSHIO T，IRIE K，MORIMOTO K，et al. Involvement of LMO7 in the association of two cell-cell adhesion molecules，nectin and E-cadherin，through afadin and alpha-actinin in epithelial cells[J]. J Biol Chem，2004，279(30)：31365-31373.

[13] HU Q D，GUO C，LI Y L，et al. LMO7 mediates cell-specific activation of the Rho-myocardin-related transcription factor-serum response factor pathway and plays an important role in breast cancer cell migration [J]. Mol Cell Biol，2011，31(16)：3223-3240.

[14] DEDEIC Z，CETERA M，COHEN T V，et al. Emerin inhibits LMO7 binding to the Pax3 and MyoD promoters and expression of myoblast proliferation genes [J]. J Cell Sci，2011，124(Pt 10)：1691-1702.

[15] WU TG，CHEN X，XU K Q，et al. LIM domain only 7 negatively controls nonalcoholic steatohepatitis in the setting of hyperlipidemia[J]. Hepatology，2024，79(1)：149-166.

[16] XIE Y，OSTRIKER A C，JIN Y，et al. LMO7 is a negative feedback regulator of transforming growth factor β signaling and fibrosis[J]. Circulation，2019，139(5)：679-693.

[17] LI C M，PENG Y，ZHOU B，et al. Association of LIM domain 7 gene polymorphisms and plasma levels of LIM domain 7 with dilated cardiomyopathy in a Chinese population[J]. Appl Biochem Biotechnol，2017，182(3)：885-897.

[18] ARRELL D K. Delineating RBM20 regulation of alternative splicing in dilated cardiomyopathy[J]. Circ Cardiovasc Genet，2014，7(5)：732-733.

[19] BI Y G，XU H X，WANG X，et al. FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM[J]. Cell Death Dis，2022，13(12)：1020.

[20] LI T，ZHANG Y S，WAN M，et al. *Ganoderma atrum* polysaccharide modulates the M1/M2 polarization of macrophages linked to the Notch signaling pathway[J]. Food Funct，2022，13(7)：4216-4228.

[21] XIA Y，CHEN Z W，CHEN A，et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy[J]. J Mol Cell Cardiol，2017，108：138-148.

[22] FOUAD A A，ALBUALI W H，AL-MULHIM A S，et al. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity[J]. Environ Toxicol Pharmacol，2013，36(2)：347-357.

[23] DOWD N P，SCULLY M，ADDERLEY S R，et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury *in vivo*[J]. J Clin Invest，2001，108(4)：585-590.

[24] OUYANG L，SHI Z，ZHAO S，et al. Programmed cell death pathways in cancer：A review of apoptosis，autophagy and programmed necrosis[J]. Cell Prolif，2012，45(6)：487-498.

[25] SHARIATI M，MERIC-BERNSTAM F. Targeting AKT for cancer therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs，2019，28(11)：977-988.

[26] ICHIM G，TAIT S W G. A fate worse than death：Apoptosis as an oncogenic process[J]. Nat Rev Cancer，2016，16(8)：539-548.

[27] WU E P，HE W Y，WU C L，et al. HSPA8 acts as an amyloidase to suppress necroptosis by inhibiting and reversing functional amyloid formation[J]. Cell Res，2023，33(11)：851-866.

[28] COLOMBO A，CIPOLLA C，BEGGIATO M，et al. Cardiac toxicity of anticancer agents[J]. Curr Cardiol Rep，2013，15(5)：362.

(2024-03-20收稿)
编辑 沈建国