

靶向转录因子EB治疗心脏肥大： 从机制到潜在临床应用

高文娟¹, 张皓琚¹, 张小莹¹, 王建春^{2*}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院老年医学科, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月24日

摘要

心脏肥大是心肌细胞对压力或容积超负荷的代偿性反应, 长期持续可进展为心力衰竭。转录因子EB (transcription factor EB, TFEB) 作为自噬-溶酶体通路 (autophagy-lysosome pathway, ALP) 的主调控因子, 通过维持蛋白质稳态和线粒体质量控制, 在抑制心脏肥大中发挥关键保护作用。然而, 病理应激条件下, E3连接酶适配体SPOP被p300转录激活, 通过介导TFEB的K48链泛素化降解, 导致自噬流阻断与溶酶体功能衰竭, 从而推动心脏从代偿性肥大向失代偿性心力衰竭转变。该p300-SPOP-TFEB信号轴的阐明揭示了心脏肥大中TFEB功能缺失的上游机制, 但其致病作用目前主要在压力超负荷模型中证实, 在其他病因及人类心脏中的普适性仍有待验证。在系统综述TFEB保护性功能、SPOP介导的TFEB降解途径及靶向该轴药理学策略的基础上, 本文将SPOP-TFEB轴纳入TFEB多层级调控网络的宏观框架, 比较不同调控通路在心脏肥大各阶段的相对重要性及其交互作用, 并进一步分析TFEB激活的剂量依赖性风险、组织特异性靶向难题及转化瓶颈, 以期为基于蛋白质稳态调控的心力衰竭治疗提供新的理论视角与潜在策略。

关键词

转录因子EB, 心脏肥大, SPOP, 自噬-溶酶体通路, 靶向治疗

Targeting Transcription Factor EB for Cardiac Hypertrophy: From Mechanisms to Potential Clinical Application

Wenjuan Gao¹, Haojun Zhang¹, Xiaoying Zhang¹, Jianchun Wang^{2*}

¹Graduate Department of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 高文娟, 张皓琚, 张小莹, 王建春. 靶向转录因子EB治疗心脏肥大: 从机制到潜在临床应用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 2017-2026. DOI: 10.12677/acm.2026.1682990

²Department of Geriatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 24, 2026

Abstract

Cardiac hypertrophy is a compensatory response of cardiomyocytes to pressure or volume overload that can progress to heart failure if sustained. Transcription factor EB (TFEB), as a master regulator of the autophagy-lysosome pathway, plays a critical protective role in suppressing cardiac hypertrophy by maintaining proteostasis and mitochondrial quality control. Under pathological stress, however, the E3 ligase adaptor SPOP is transcriptionally activated by p300 and mediates K48-linked ubiquitination and degradation of TFEB, leading to autophagic flux blockade and lysosomal failure, thereby driving the transition from compensated hypertrophy to decompensated heart failure. Elucidation of this p300-SPOP-TFEB signaling axis has revealed the upstream mechanism underlying TFEB functional loss in cardiac hypertrophy. It should be noted, however, that the pathogenic role of this axis has thus far been predominantly demonstrated in pressure overload models, and its generalizability to other etiologies of cardiac hypertrophy and to the human heart remains to be established. On the basis of a systematic review of the protective functions of TFEB, the SPOP-mediated degradation pathway, and pharmacological strategies targeting this axis, this review incorporates the SPOP-TFEB axis into a broader framework of the multilayered regulatory network of TFEB, compares the relative importance and interactions of different regulatory pathways across stages of cardiac hypertrophy, and further analyzes the dose-dependent risks of TFEB activation, challenges in tissue-specific targeting, and translational bottlenecks, with the aim of providing novel theoretical perspectives and potential strategies for heart failure therapy based on proteostasis regulation.

Keywords

Transcription Factor EB, Cardiac Hypertrophy, SPOP, Autophagy-Lysosome Pathway, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心脏肥大是心脏对长期压力或容积超负荷的一种代偿性反应，以心肌细胞体积增大、蛋白质合成增加及胚胎基因重新表达为主要病理特征[1]。这种代偿机制最初可维持心输出量，但持续刺激将促使肥大转向失代偿性重构，最终进展为心力衰竭乃至心源性猝死[1]。尽管以血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂为代表的神经体液调节抑制剂已在临床上广泛应用，能够在一定程度上延缓疾病进程，但目前尚无能够完全逆转已确立的心脏重构的有效干预手段[2]。其根源在于，心脏肥大的分子机制尚未完全阐明，新靶点的发现与验证仍是领域内亟待突破的核心问题。

近年来，蛋白质稳态失衡被认为是推动心脏肥大向失代偿转变的关键驱动力之一[3]。自噬-溶酶体通路是降解受损蛋白和细胞器的主要途径，对维持心肌蛋白质稳态与能量代谢不可或缺[4]。转录因子 EB

(transcription factor EB, TFEB)属于 MiT/TFE 转录因子家族,是 ALP 的核心转录调控因子,能够激活溶酶体和自噬相关基因的表达[5]。TFEB 通过促进自噬流、增强溶酶体生物合成及调控代谢,在维持心肌稳态中发挥关键保护作用[6]。因此,恢复 TFEB 功能被视为治疗心脏肥大的潜在策略。

然而,TFEB 在心脏肥大中的作用并非简单的线性保护关系。动物实验表明,心肌细胞特异性敲除 TFEB 可加重压力超负荷诱导的病理性肥大和心功能不全[6];与此相对,心肌细胞中 TFEB 的持续过表达却可诱导适应不良性肥大和心力衰竭[7]。上述结果表明,TFEB 的生物学效应具有严格的剂量依赖性,适度激活可发挥保护作用,过度或持续激活则产生毒性效应。这一矛盾提示,未来研究需从“TFEB 是保护还是有害”的定性问题,转向病理条件下 TFEB 功能丧失的分子机制以及精准调控策略的探索。

哈尔滨医科大学杨宝峰和吕延杰团队的最新研究揭示了 E3 泛素连接酶适配体 SPOP (speckle-type POZ protein)在心脏肥大中的关键致病作用[1]。在病理应激条件下,组蛋白乙酰转移酶 p300 (histone acetyltransferase p300, EP300)从转录水平上调 SPOP 表达, SPOP 通过其 MATH (meprin and TRAF homology)结构域直接结合 TFEB 并介导其 K48 链泛素化降解,从而导致 ALP 功能受阻和病理性心脏肥大的发生[1]。该信号轴为病理状态下 TFEB 功能缺失提供了上游分子机制解释,但其致病作用目前主要在压力超负荷模型中证实,在其他病因及人类心脏中的普适性仍有待验证。靶向 SPOP-TFEB 相互作用界面可在不影响哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路正常功能的前提下,内源性恢复 TFEB 蛋白水平。本文在系统综述 TFEB 保护性功能、SPOP 介导的 TFEB 降解途径及靶向该轴药理学策略的基础上,将 SPOP-TFEB 轴纳入 TFEB 多层次调控网络的宏观框架,比较不同调控通路在心脏肥大各阶段的相对重要性及其交互作用,并分析 TFEB 激活的剂量依赖性风险、组织特异性靶向及生物标志物开发等转化瓶颈,以期为基于蛋白质稳态调控的心力衰竭治疗提供新的理论视角与潜在策略。

2. TFEB 的调控网络与生物学功能

2.1. TFEB 的结构与活性调控

TFEB 属于 MiT/TFE(microphthalmia-associated transcription factor/transcription factor E)家族,其成员均具有保守的碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(basic helix-loop-helix-leucine zipper, bHLH-LZ)结构域[8]。该结构域不仅介导 TFEB 与靶基因启动子区 CLEAR (Coordinated Lysosomal Expression and Regulation)元件的特异性结合,还负责同源或异源二聚体的形成,从而协同启动自噬、溶酶体生物合成及代谢相关基因的转录[5]。TFEB 的亚细胞定位与转录活性主要受磷酸化修饰的动态调控。在营养充足条件下,溶酶体膜锚定的 mTORC1 磷酸化 TFEB 的 Ser142 和 Ser211 位点,促进其与 14-3-3 蛋白结合并滞留于细胞质[9]。当细胞处于饥饿、氧化应激或溶酶体功能障碍等应激状态时, mTORC1 活性受抑, TFEB 去磷酸化并转位至细胞核,启动分解代谢程序[9]。这一磷酸化依赖的核质穿梭构成了 TFEB 响应细胞能量状态的核心开关。此外, TFEB 的活性还受到乙酰化、SUMO 化等多种翻译后修饰的调控: SIRT1 (sirtuin 1)介导的去乙酰化促进其核转位,而乙酰转移酶 p300 则发挥负向调控作用[10]; SUMO (small ubiquitin-like modifier)化修饰可调节 TFEB 的亚细胞定位和转录活性[11],其修饰异常与心血管疾病中的代谢紊乱密切相关[12]。上述多层次、多类型的翻译后修饰共同构成了 TFEB 活性的精密调控网络,使其能够根据细胞内外环境的变化灵活调整自噬-溶酶体通路的活性水平。

2.2. TFEB 在心脏稳态维持中的保护性功能

心脏是高耗能、高蛋白周转的器官,极易受到错误折叠蛋白的毒性攻击。TFEB 通过增强自噬流,促进异常蛋白聚集体的清除。更为重要的是, TFEB 具有直接的转录抑制功能。研究发现, TFEB 可与转录因子 GATA4 相互作用,通过增强自噬流促进 GATA4 的自噬-溶酶体降解[6]。GATA4 是促进 ANF (atrial

natriuretic factor)、BNP (B-type natriuretic peptide)和 β -MHC (beta-myosin heavy chain)等肥大基因表达的关键转录因子[13]。TFEB 敲低后, GATA4 因自噬-溶酶体降解受阻而异常累积, 进而驱动肥大基因的转录激活; 而敲低 GATA4 则可减轻 TFEB 下调所诱导的心肌细胞肥大[6]。因此, TFEB 的激活既能通过清除胞内有害蛋白, 又能通过抑制肥大基因程序来发挥双重保护作用。

线粒体功能障碍是心脏肥大的另一核心特征。TFEB 在线粒体自噬相关基因(如 PINK1 (PTEN-induced kinase 1)、Parkin)介导的线粒体自噬过程中被激活, 通过上调溶酶体和自噬相关基因的表达, 为受损线粒体的清除提供充足的溶酶体容量[14]。此外, TFEB 还能通过直接调控 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)等关键基因的表达, 促进线粒体生物合成, 从而维持健康线粒体库的稳态[15]。心肌细胞特异性 TFEB 敲除(CTKO, cardiomyocyte-specific TFEB knockout)小鼠在基线时收缩功能正常, 但在压力超负荷应激下表现出显著放大的肥大反应并快速进展为心力衰竭[1]。CTKO 心脏在 TAC (transverse aortic constriction)术后无法增加溶酶体容量, 表现为自噬体相关蛋白(如 LC3II 和 p62)稳态水平升高以及泛素化蛋白的异常堆积, 提示蛋白质周转存在缺陷[1]。此外, CTKO 小鼠还表现出线粒体结构异常、氧化能力降低以及 PGC-1 α 丰度减少[1]。通过清除受损线粒体, TFEB 减少了活性氧的产生, 进而可能减轻氧化应激相关的促肥大信号激活[16]。

CTKO 心脏中, 脂肪酸代谢、碳代谢和支链氨基酸代谢等关键代谢通路的酶表达均显著降低[17]。值得注意的是, 尽管 AMPK (AMP-activated protein kinase)信号在基线时正常, 但在 TAC 术后 CTKO 心脏中, AMPK 信号的活性并未发生显著改变[1]。研究表明, 虽然通过外源性激活 AMPK 可在一定程度上减轻体外的肥大反应, 但无法逆转 TAC 处理的 CTKO 小鼠中观察到的线粒体缺陷和收缩功能下降[1]。这强调了 TFEB 在应激条件下通过维持线粒体质量和能量代谢来保护心脏功能的重要性。这些发现表明, TFEB 通过上调溶酶体容量、维持线粒体能量功能来拮抗病理性肥厚性心脏重构。

2.3. TFEB 的多层级调控网络

TFEB 的活性受多层次、多通路的协同与竞争调控, 不同调控通路在作用模式、可逆性、时间尺度及效应强度上存在本质差异。mTORC1 介导的磷酸化是可逆的快速响应机制, 营养或应激状态的改变可在数分钟内通过去磷酸化逆转 TFEB 的胞质滞留[9]。SIRT1 介导的去乙酰化提供另一层正向调控, 其作用时间尺度略长于磷酸化, 且与磷酸化存在交叉调控[10]。SUMO 化修饰则在亚细胞定位和转录活性层面发挥精细调节作用[11]。相比之下, SPOP 介导的泛素化降解属于不可逆的强制性清除机制。SPOP 将 TFEB 蛋白直接导向蛋白酶体, 其效应依赖于新蛋白的合成方能逆转。这一特点使 SPOP 在时间尺度和效应强度上均超过可逆的翻译后修饰[1]。

2.3.1. 不同调控通路在心脏肥大各阶段的动态演变

在压力超负荷的代偿早期(数小时至数天), mTORC1 整合多种信号输入, 通过磷酸化 TFEB 的 Ser142 和 Ser211 位点维持其在胞质的滞留[9]。与此同时, SIRT1 感知 NAD⁺/NADH 比值的变化, 通过去乙酰化部分拮抗 mTORC1 的抑制作用[10]。此阶段各通路尚处于可逆的动态平衡之中, TFEB 的核质穿梭保持灵活。进入慢性期(数周)后, 持续病理刺激激活 p300, 后者从转录水平上调 SPOP 表达[1]。随着 SPOP 蛋白累积, 其对 TFEB 的泛素化降解逐渐增强, 并最终超越可逆磷酸化调控而占据主导地位。此时即使抑制 mTORC1 使 TFEB 去磷酸化, 其蛋白本身也已因降解而耗竭。这一机制解释了慢性肥大中心脏 ALP 功能持续受损的原因[1]。至失代偿晚期, SPOP 持续高表达导致 TFEB 蛋白近乎耗竭, 自噬-溶酶体通路功能严重衰竭。此时单纯抑制 mTORC1 已不足以恢复 TFEB 功能, 联合靶向 SPOP 以恢复 TFEB 蛋白水平、同时调控 mTORC1 以优化其核转位效率, 可能是更合理的干预策略。上述阶段特异性目前主要在压力超负荷模型中观察到, 其与其他病因所致心脏肥大中的适用性仍需进一步验证。

2.3.2. 不同病因条件下调控通路的可能差异

不同病因所致心脏肥大中, 上述调控通路的相对贡献可能存在差异。高血压性心脏肥大中, 机械应力可能通过 Ang II-AT1R 通路优先激活 p300-SPOP 轴[1]。缺血性心脏病中, 能量代谢障碍可能首先通过 AMPK-mTORC1 轴影响 TFEB 的磷酸化状态, 随后才涉及 SPOP 的转录上调。代谢性心肌病(如糖尿病心肌病)中, 高糖和脂毒性可能通过氧化应激同时影响 SIRT1 活性[10]和 SPOP 表达。需要指出的是, 上述推测尚需在不同病因模型中进行系统验证。

2.3.3. 调控通路的交互作用与治疗启示

上述调控通路并非孤立发挥作用, 而是形成相互耦联的网络。mTORC1 介导的磷酸化可影响 TFEB 的亚细胞定位, 进而调节其与 SIRT1 及 p300 的可及性。SPOP 对 TFEB 的降解则不依赖于其磷酸化状态, 意味着即使处于去磷酸化活化状态的 TFEB 同样无法逃逸[1]。从治疗策略角度, 这一网络框架提示: 在 SPOP 尚未显著上调的疾病早期, mTORC1 抑制剂或 SIRT1 激动剂可能足以恢复 TFEB 功能。但在 SPOP 高表达的慢性期, 直接抑制 SPOP 以恢复 TFEB 蛋白水平更为关键, 联合调控 mTORC1 以优化 TFEB 核转位效率可能产生协同效应。

3. SPOP 介导的 TFEB 降解: 心脏肥大中 TFEB 功能缺失的关键机制

尽管 TFEB 的保护作用已得到广泛证实, 但在病理心脏中 TFEB 蛋白水平往往显著下降, 其上游降解机制长期未明[6][12]。近期发表在 *Circulation Research* 上的研究揭示了 E3 连接酶适配体 SPOP 在其中的核心作用, 为 TFEB 功能丧失的机制提供了完整解释[1]。

3.1. SPOP: 从肿瘤抑制因子到心脏致病因子的角色反转

SPOP (speckle-type POZ protein)作为底物受体参与 Cullin3-RBX1 (Cullin3-RING box protein 1) E3 泛素连接酶复合物的组装, 在多种恶性肿瘤中通过降解致癌蛋白发挥抑癌作用[18]。然而在心血管系统中, SPOP 呈现出截然不同的功能。在人类扩张型心肌病心力衰竭患者心脏组织、横主动脉缩窄(TAC)诱导的小鼠肥厚心脏以及血管紧张素 II 处理的心肌细胞中, SPOP 表达水平平均显著升高, 且其表达量与心脏肥大程度呈正相关[1]。

功能获得与缺失实验进一步确立了 SPOP 的致病地位。心肌细胞特异性 SPOP 过表达足以诱导自发性心肌肥厚、间质纤维化及收缩功能障碍, 甚至导致早发性死亡; 而 SPOP 敲除则显著缓解压力超负荷下的病理性重构[1]。上述结果表明, SPOP 在病理应激下从潜在的管家蛋白转变为关键的致病驱动因子。

3.2. p300-SPOP-TFEB 轴: 连接肥大信号与溶酶体功能丧失的分子通路

SPOP 介导心脏肥大的核心机制在于其对溶酶体生物合成主控因子 TFEB 的靶向降解。在肥大刺激下, 表观遗传调控因子 p300/CBP (CREB-binding protein)被激活, 从转录水平上调 SPOP 表达[1][19]。K48 链泛素化是蛋白酶体降解的经典信号[20]。SPOP 通过其 MATH 结构域直接结合 TFEB, 将其募集至 Cullin3-RBX1 E3 泛素连接酶复合物, 催化 TFEB 发生 K48 链泛素化并导向蛋白酶体降解[1]。与 mTORC1 介导的磷酸化调控不同, SPOP 对 TFEB 的降解不依赖于其磷酸化状态, 这意味着即使处于去磷酸化活化状态的 TFEB 同样无法逃避 SPOP 介导的清除[1]。该信号轴构成了病理心脏中溶酶体功能受损的分子基础。

3.3. TFEB 降解的下游效应: 自噬流阻滞与毒性累积

TFEB 的耗竭导致溶酶体生物合成受阻, 自噬流在自噬体与溶酶体融合阶段发生阻滞[1][5]。大量自噬体和受损线粒体无法被清除, 在胞内异常堆积。受损线粒体释放的活性氧进一步氧化损伤蛋白和 DNA,

形成自我维持的氧化应激环境[21]。与此同时, 转录因子 GATA4 因失去自噬性降解途径而异常累积[6], 强力驱动 ANP 和 β -MHC 等肥大基因的转录[12], 迫使心肌细胞发生病理性肥大。上述效应共同构成了 TFEB 降解、自噬清除障碍与终末结构重构的致病链条, 推动心脏从代偿性肥大向心力衰竭进展[1]。

4. 靶向 TFEB 的药理学策略

基于上述机制, 恢复 TFEB 活性可通过直接激活 TFEB、抑制其负调控因子或阻断其降解途径等策略实现。

4.1. 直接激活 TFEB

姜黄素类似物 Compound C1 是特异性 TFEB 激活剂。研究发现, C1 可增强自噬流, 促进 GATA4 的自噬-溶酶体降解, 减轻苯肾上腺素诱导的 ALP 功能不全和心肌细胞肥大[6]。在 TAC 小鼠模型中, C1 处理显著恢复自噬流, 减轻心肌肥厚性重构、纤维化和心功能障碍[6]。海藻糖是一种天然二糖, 可通过 mTOR 非依赖性途径激活 TFEB [22]。其机制在于被细胞内吞后累积于内溶酶体系统, 引发溶酶体功能紊乱进而触发 TFEB 激活[22]。在多种临床前疾病模型中, 海藻糖通过 TFEB 激活发挥心脏保护作用。白藜芦醇通过 SIRT1 介导的去乙酰化促进 TFEB 核转位, 增强自噬-溶酶体功能[10]。Sappanone A 作为一种天然化合物, 可通过激活 TFEB 驱动的溶酶体自噬减轻高糖诱导的心肌损伤[23]。

4.2. 间接激活 TFEB

雷帕霉素及其衍生物通过抑制 mTORC1 对 TFEB Ser142/211 位点的磷酸化, 解除对 TFEB 的胞质滞留[24]。但长期使用 mTOR 抑制剂可能抑制正常蛋白质合成, 副作用较为明显。雌激素相关受体激动剂可协同促进 TFEB 转录活性, 改善心肌代谢。鞘氨醇激酶 2 (sphingosine kinase 2, Sphk2) 通过与热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90AA1) 相互作用并维持其稳定性, 促进转录因子 EB(TFEB) 的核转位, 进而激活 TFEB 依赖的溶酶体生物合成和自噬-溶酶体通路, 加速脂质过氧化物的清除, 从而减轻缺血心脏中的铁死亡[25]。Sphk2 缺乏与缺血性心力衰竭之间存在因果联系[25]。FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, Flt3) 的激活可通过 SIRT1/TFEB 介导的自噬减轻异丙肾上腺素诱导的心脏肥大[26]。在 SPOP 高表达的病理状态下, 单纯依赖 mTORC1 抑制可能不足以恢复 TFEB 功能, 因为即使 TFEB 去磷酸化, 其蛋白本身已因 SPOP 介导的降解而耗竭。因此, 在 SPOP-TFEB 轴激活的背景下, 联合靶向策略可能较单一 mTORC1 抑制更为有效。

4.3. 靶向上游 SPOP: SPOP 抑制剂

靶向 SPOP 与 TFEB 相互作用界面的特异性抑制剂在临床前研究中显示显著疗效[1]。该抑制剂通过竞争性结合 SPOP 的 MATH 结构域, 阻断 SPOP 对 TFEB 的识别, 内源性稳定 TFEB 蛋白水平[1]。研究证实, 该抑制剂可有效逆转病理性肥大并改善心力衰竭, 且不影响 mTOR 通路的正常生理功能, 兼具恢复线粒体结构和自噬功能的双重效应[1]。这一策略的优势在于其上游干预定位。在 SPOP 被转录激活的节点进行阻断, 可同时恢复 TFEB 蛋白水平并维持下游的溶酶体生物合成功能, 且干扰 mTORC1 等通路的正常生理调控。

4.4. 其他新兴靶点

METTL3 (methyltransferase-like 3) 可通过 m⁶A (N⁶-methyladenosine) 修饰抑制 TFEB, 损害自噬并加重心肌肥大[27]。METTL3 与去甲基化酶 ALKBH5 (alkB homolog 5) 反向调控 TFEB mRNA 的 m⁶A 修饰水平以影响其稳定性, 进而调控心肌细胞自噬和凋亡[28]。上述发现提示 m⁶A-TFEB 轴可能成为防治心肌

肥大和心力衰竭的新型靶点[27]。DGK ζ (diacylglycerol kinase ζ)通过调节 mTOR 活性影响 TFEB 定位[29]。DGK ζ 缺乏可破坏 AKT (protein kinase B)/mTOR 信号传导及 mTOR 与 TFEB 的结合,促进 TFEB 核转位,进而通过 ULK1 (UNC-51-like kinase 1)/Beclin1 信号和 TFEB 依赖的 Beclin1 转录增强自噬[29]。DGK ζ 缺乏加重了不良心脏重构和功能障碍,该效应可被 Beclin1 或 TFEB 的遗传性缺失所改善。敲低 TFEB 可阻断 DGK ζ 缺失对心脏自噬和肥大的影响,提示 DGK ζ 通过 mTOR/TFEB 信号通路调节 Beclin1 介导的自噬来减轻病理性心脏肥大[29]。SUMO 化修饰可调控 TFEB 的亚细胞定位和转录活性,其修饰异常与心血管疾病中的代谢紊乱密切相关[11],为开发靶向 TFEB SUMO 化的新型策略提供了方向。

5. 挑战与未来方向

尽管靶向 TFEB 在心脏保护中展现出巨大潜力,但从基础机制向临床转化仍面临剂量控制、组织特异性及病理复杂性等多重挑战。

5.1. TFEB 激活的“剂量依赖性”风险

TFEB 的生物学效应呈非线性特征[7]。适度激活有助于维持稳态,但持续高水平过表达反而会诱导病理性肥大[7]。机制上,TFEB 过度激活虽促进了溶酶体基因表达,却抑制了收缩相关基因,且可能会诱发溶酶体贮积症或过度自噬性细胞死亡[7]。因此,如何界定“生理恢复”与“病理过量”的治疗窗口,是 TFEB 靶向药物研发的首要难题。

5.2. 组织特异性靶向的难题

TFEB 多种组织中均有表达[17],系统性激活可能导致全身代谢紊乱或免疫抑制。此外,内皮细胞 TFEB 与心肌细胞 TFEB 的功能差异提示,单一策略可能无法兼顾心脏微环境的复杂需求。开发心脏特异性递送系统(如心肌肽偶联纳米颗粒、AAV9 载体)实现精准干预,是未来的必经之路[7]。

5.3. 作用阶段与模型的特异性

TFEB 的效应并非普适,而具有明显的阶段和模型依赖性[16]。虽然 TFEB 缺失在压力超负荷早期加重肥大,但在射血分数降低的心力衰竭晚期模型中,TFEB 缺失甚至显示出改善代谢和功能的作用。这提示 TFEB 主要参与代谢基因的基线调控,而对失代偿期剧烈的代谢转变影响有限[16]。临床应用需根据疾病分期和病因分层评估,避免在晚期阶段盲目干预。但自噬在心脏肥大中的作用具有双重性,适度激活可清除受损细胞器,而过度激活则可能加剧病理重构。因此,靶向 TFEB 恢复自噬功能的同时,需警惕自噬水平过度升高带来的潜在风险。

5.4. 临床转化瓶颈

目前的转化进程受限于药物研发阶段和临床数据的匮乏。现有候选药物多停留在临床前研究阶段,缺乏人类药代动力学和安全性数据[1]。SPOP-TFEB 轴的致病作用目前主要在压力超负荷模型中得到了较为充分的验证,其在高血压性、遗传性、缺血性及代谢性等不同病因心脏肥大中的表达谱和功能贡献尚需大样本队列验证。跨越从动物到人的鸿沟,是目前该领域面临的最大障碍。此外, SPOP 作为 E3 泛素连接酶底物结合适配体,其抑制作用可能干扰 TFEB 以外的其他底物,导致脱靶效应,这在未来的药物开发中需予以关注[1]。

5.5. 生物标志物的开发

TFEB 作为溶酶体生物合成和自噬通路的核心转录调控因子,其活性变化可通过靶基因表达水平的

改变得以反映。理论上,循环 TFEB 蛋白水平或外周血中 TFEB 靶基因的表达谱,均有望成为评估 TFEB 靶向治疗药效的潜在生物标志物。已有研究表明,在代谢性心肌病等病理状态下,心肌组织中 TFEB 及其靶基因的表达水平与疾病严重程度呈负相关[16][17],提示外周血中相关标志物的动态监测可能反映心脏 TFEB 功能状态。此外,外泌体作为细胞间通信的重要载体,其在心血管疾病中的诊断和预后价值已受到广泛关注,为相关靶基因的液体活检提供了可行的检测平台。然而,上述候选标志物的特异性、灵敏度和临床可操作性尚需系统验证。构建并验证这一标志物体系,将极大推动 TFEB 靶向治疗的临床转化。

6. 结论

TFEB 是维持心脏蛋白质稳态和线粒体质量的关键节点。SPOP 在病理应激下被 p300 转录激活,通过介导 TFEB 的泛素化降解破坏这一保护性平衡。p300-SPOP-TFEB 轴的阐明揭示了心脏肥大的新机制,也为靶向治疗提供了理论依据,但该轴的有效性目前主要在压力超负荷模型中证实,其在不同病因及人类心脏中的普适性仍有待验证。TFEB 的活性受 mTORC1 磷酸化、SIRT1 去乙酰化、SUMO 化修饰及 SPOP 介导的降解等多层级通路协同调控。SPOP-TFEB 轴的发现并非替代经典修饰调控,而是增加了一个不可逆的降解检查点,其在病理状态下的效应更为显著。

目前,针对 SPOP-TFEB 轴的干预策略均在临床前研究中显示疗效,但剂量依赖性风险、组织特异性靶向难题及生物标志物缺乏仍是临床转化的主要障碍。未来研究应优先聚焦以下问题:明确不同病理阶段 TFEB 的最佳治疗窗口,开发心脏特异性递送系统,验证 SPOP-TFEB 轴在不同病因心脏肥大中的普适性,并推动先导化合物向临床试验迈进。

声 明

本研究未涉及任何伦理审批事项。所有数据来源于已发表的文献,已在参考文献中逐一标注。

基金项目

国家重点研发计划[项目编号: 2020YFC2008900]。

参考文献

- [1] Wu, H., Zhuang, Y., Yue, Y., Liu, J., Han, J., Yao, Y., *et al.* (2025) SPOP Is a Key Trigger of Pathological Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Circulation Research*, **137**, e177-e196. <https://doi.org/10.1161/circresaha.125.326129>
- [2] Frey, N. and Olson, E.N. (2003) Cardiac Hypertrophy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Annual Review of Physiology*, **65**, 45-79. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142243>
- [3] Henning, R.H. and Brundel, B.J.J.M. (2017) Proteostasis in Cardiac Health and Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 637-653. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.89>
- [4] Nishida, K., Kyo, S., Yamaguchi, O., Sadoshima, J. and Otsu, K. (2008) The Role of Autophagy in the Heart. *Cell Death & Differentiation*, **16**, 31-38. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.163>
- [5] Settembre, C., Di Malta, C., Polito, V.A., Arencibia, M.G., Vetrini, F., Erdin, S., *et al.* (2011) TFEB Links Autophagy to Lysosomal Biogenesis. *Science*, **332**, 1429-1433. <https://doi.org/10.1126/science.1204592>
- [6] Song, R., Lei, H., Feng, L., Cheng, W., Li, Y., Yao, L.L., *et al.* (2021) TFEB Insufficiency Promotes Cardiac Hypertrophy by Blocking Autophagic Degradation of GATA4. *Journal of Biological Chemistry*, **297**, Article ID: 101189. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101189>
- [7] Wundersitz, S., Pablo Tortola, C., Schmidt, S., Oliveira Vidal, R., Kny, M., Hahn, A., *et al.* (2022) The Transcription Factor EB (TFEB) Sensitizes the Heart to Chronic Pressure Overload. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5943. <https://doi.org/10.3390/ijms23115943>
- [8] Steingrimsdottir, E., Copeland, N.G. and Jenkins, N.A. (2004) Melanocytes and the *Microphthalmia* Transcription Factor Network. *Annual Review of Genetics*, **38**, 365-411. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.38.072902.092717>

- [9] Martina, J.A., Chen, Y., Gucek, M. and Puertollano, R. (2012) MTORC1 Functions as a Transcriptional Regulator of Autophagy by Preventing Nuclear Transport of TFEB. *Autophagy*, **8**, 903-914. <https://doi.org/10.4161/auto.19653>
- [10] Bao, J., Zheng, L., Zhang, Q., Li, X., Zhang, X., Li, Z., *et al.* (2016) Deacetylation of TFEB Promotes Fibrillar A β Degradation by Upregulating Lysosomal Biogenesis in Microglia. *Protein & Cell*, **7**, 417-433. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0269-2>
- [11] Miller, A.J., Levy, C., Davis, I.J., Razin, E. and Fisher, D.E. (2005) Sumoylation of MITF and Its Related Family Members TFE3 and TFEB. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 146-155. <https://doi.org/10.1074/jbc.m411757200>
- [12] Settembre, C., Fraldi, A., Medina, D.L. and Ballabio, A. (2013) Signals from the Lysosome: A Control Centre for Cellular Clearance and Energy Metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **14**, 283-296. <https://doi.org/10.1038/nrm3565>
- [13] Molkenkin, J.D. (2000) The Zinc Finger-Containing Transcription Factors GATA-4, -5, and -6. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 38949-38952. <https://doi.org/10.1074/jbc.r000029200>
- [14] Nezich, C.L., Wang, C., Fogel, A.I. and Youle, R.J. (2015) MiT/TFE Transcription Factors Are Activated during Mitophagy Downstream of Parkin and Atg5. *Journal of Cell Biology*, **210**, 435-450. <https://doi.org/10.1083/jcb.201501002>
- [15] Ma, X., Liu, H., Murphy, J.T., Foyil, S.R., Godar, R.J., Abuirqeba, H., *et al.* (2015) Regulation of the Transcription Factor EB-PGC1 α Axis by Beclin-1 Controls Mitochondrial Quality and Cardiomyocyte Death under Stress. *Molecular and Cellular Biology*, **35**, 956-976. <https://doi.org/10.1128/mcb.01091-14>
- [16] Bartlett, J.J., Trivedi, P.C., Yeung, P., Kienesberger, P.C. and Pulinkunnil, T. (2016) Doxorubicin Impairs Cardiomyocyte Viability by Suppressing Transcription Factor EB Expression and Disrupting Autophagy. *Biochemical Journal*, **473**, 3769-3789. <https://doi.org/10.1042/bcj20160385>
- [17] Dörmann, N., Hammer, E., Struckmann, K., Rüdebusch, J., Bartels, K., Wenzel, K., *et al.* (2024) Metabolic Remodeling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Occurs Independent of Transcription Factor EB in Mice. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1323760. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1323760>
- [18] Zhuang, M., Calabrese, M.F., Liu, J., Waddell, M.B., Nourse, A., Hammel, M., *et al.* (2009) Structures of SPOP-Substrate Complexes: Insights into Molecular Architectures of BTB-Cul3 Ubiquitin Ligases. *Molecular Cell*, **36**, 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.09.022>
- [19] Wei, J.Q., Shehadeh, L.A., Mitrani, J.M., Pessanha, M., Slepak, T.I., Webster, K.A., *et al.* (2008) Quantitative Control of Adaptive Cardiac Hypertrophy by Acetyltransferase P300. *Circulation*, **118**, 934-946. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.760488>
- [20] Komander, D. and Rape, M. (2012) The Ubiquitin Code. *Annual Review of Biochemistry*, **81**, 203-229. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060310-170328>
- [21] Takimoto, E. and Kass, D.A. (2007) Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Hypertension*, **49**, 241-248. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000254415.31362.a7>
- [22] Jeong, S., Stitham, J., Evans, T.D., Zhang, X., Rodriguez-Velez, A., Yeh, Y., *et al.* (2021) Trehalose Causes Low-Grade Lysosomal Stress to Activate TFEB and the Autophagy-Lysosome Biogenesis Response. *Autophagy*, **17**, 3740-3752. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1896906>
- [23] Zhang, C., Zhang, C., Yang, C. and Zhang, L. (2026) Sappanone a Targets Transcription Factor EB to Promote Lysosomal Autophagy and Attenuate High Glucose-Induced Myocardial Injury. *Pharmacology*. <https://doi.org/10.1159/000551971>
- [24] Sciarretta, S., Volpe, M. and Sadoshima, J. (2014) Mammalian Target of Rapamycin Signaling in Cardiac Physiology and Disease. *Circulation Research*, **114**, 549-564. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302022>
- [25] Gong, T., Wang, D., Jin, Y., Chen, L., Qiu, N., Qiu, W., *et al.* (2026) Sphk2 Suppresses Ferroptosis in Ischemic Hearts by Promoting HSP90AA1-Mediated TFEB Nuclear Translocation, Lysosome Biogenesis and Lysosome-Autophagy Pathway-Dependent Lipid-Ros Clearance. *Metabolism*, **174**, Article ID: 156428. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2025.156428>
- [26] Jiang, X., Zhang, K., Gao, C., Ma, W., Liu, M., Guo, X., *et al.* (2022) Activation of FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Protects against Isoprenaline-Induced Cardiac Hypertrophy by Improving Autophagy and Mitochondrial Dynamics. *The FASEB Journal*, **36**, e22672. <https://doi.org/10.1096/fj.202200419rr>
- [27] Xie, Y., Jiao, W., Wang, H., Kang, S., Hao, J., Liu, J., *et al.* (2025) METTL3 Modulates Autophagy by Targeting TFEB in Myocardial Hypertrophy. *International Heart Journal*, **66**, 615-627. <https://doi.org/10.1536/ihj.24-683>
- [28] Song, H., Feng, X., Zhang, H., Luo, Y., Huang, J., Lin, M., *et al.* (2019) METTL3 and ALKBH5 Oppositely Regulate m⁶A Modification of TFEB mRNA, Which Dictates the Fate of Hypoxia/Reoxygenation-Treated Cardiomyocytes. *Autophagy*, **15**, 1419-1437. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1586246>

- [29] Liu, Y., Zhang, H., Lin, Y., Qian, P., Yin, Y., Zou, G., *et al.* (2024) Deficiency of Diacylglycerol Kinase Z Promotes Beclin1-Mediated Autophagy *via* the mTOR/TFEB Signaling Pathway: Relevance to Maladaptive Cardiac Hypertrophy. *International Journal of Medical Sciences*, **21**, 439-453. <https://doi.org/10.7150/ijms.88134>