

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.07.007  
文章编号: 1005-8982 (2026) 07-0047-05

综述

## 抑瘤素 M 通过抑制 Mst1 调控细胞自噬 在高原缺氧中的研究进展\*

王一帆<sup>1</sup>, 侯选<sup>2</sup>, 何倩楠<sup>1</sup>, 李希彤<sup>1</sup>, 王佳瑜<sup>1</sup>, 王玲<sup>2</sup>

(1. 西北民族大学, 甘肃 兰州 730030; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院  
生殖医学中心, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 缺氧环境引发的细胞自噬是细胞适应低氧应激的重要机制, 抑瘤素 M (OSM) 作为一种多功能细胞因子, 近年来被发现参与调控缺氧条件下的自噬活动。哺乳动物 Ste20 样激酶 1 (Mst1) 是调控自噬的关键节点, OSM 通过抑制 Mst1 磷酸化, 解除其对自噬相关蛋白 Beclin-1 的抑制作用, 并影响 YAP/TAZ-TEAD 转录通路, 从而促进自噬流, 改善心肌细胞线粒体功能与存活。该文对高原缺氧环境下细胞损伤机制、自噬的基本功能及其保护作用进行阐述, 旨在探究 OSM 通过调控细胞自噬过程改善细胞缺氧损伤及其与 Mst1 相关的分子机制, 为高原缺氧损伤的治疗方法提供新思路。

**关键词:** 抑瘤素 M; 哺乳动物 Ste20 样激酶 1; 缺氧; 自噬

**中图分类号:** R363.2

**文献标识码:** A

## Research progress on the inhibition of Mst1-regulated autophagy by Oncostatin M under hypoxia at high altitude\*

Wang Yi-fan<sup>1</sup>, Hou Xuan<sup>2</sup>, He Qian-nan<sup>1</sup>, Li Xi-tong<sup>1</sup>, Wang Jia-yu<sup>1</sup>, Wang Ling<sup>2</sup>

(1. Northwest Minzu University School of Medicine, Lanzhou, GanSu 730030, China; 2. Reproductive  
Medicine Centre, The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's  
Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**Abstract:** Hypoxia-induced cellular autophagy is a crucial adaptive mechanism in response to low oxygen stress. Oncostatin M (OSM), a multifunctional cytokine, has recently been shown to modulate autophagy under hypoxic conditions. Mammalian Ste20-like kinase 1 (Mst1) is a key regulator of autophagy. OSM promotes autophagic flux by inhibiting Mst1 phosphorylation, which subsequently relieves the inhibitory effect of Mst1 on the autophagy-related protein Beclin-1 and influences the YAP/TAZ-TEAD transcriptional pathway. This process ultimately improves mitochondrial function and enhances the survival of cardiomyocytes. This review outlines the mechanisms of cellular injury in high-altitude hypoxic environments, the fundamental roles of autophagy, and its cytoprotective effects. It aims to explore the molecular mechanisms through which OSM alleviates hypoxic cell injury by regulating autophagy, particularly its relationship with Mst1, thereby providing new perspectives for the treatment of high-altitude hypoxic injury.

**Keywords:** oncostatin M; mammalian ste20-like kinase 1; hypoxia; autophagy

收稿日期: 2025-12-13

\* 基金项目: 铸牢项目-国家重大战略需求和地方经济社会发展专项-重点项目(31920250039)

[通信作者] 王玲, E-mail: szyxzx2020@163.com

随着高原区域经济发展与国防建设需求的持续增长,由平原向高原地区迁移的人口规模显著上升。与此同时,迁移者面临一个严峻的生理挑战:进入高原后,机体各系统会启动一系列急性缺氧代偿反应,通过增加氧供、减少氧耗及提升组织耐受性,以维持基本生理稳态。一旦缺氧损伤超过机体的代偿范围,则会发生血流动力学改变、自主神经功能紊乱、急性高原病、肺动脉高压及高原性心脏病等一系列疾病<sup>[1]</sup>。高原缺氧环境下,线粒体功能抑制、氧化应激与炎症反应是导致细胞损伤的核心途径。而细胞自噬作为清除这些损伤成分的核心机制,在细胞的缺氧适应与自我保护中扮演着关键角色。

## 1 缺氧自噬的研究现状

高海拔地区空气中的氧分压降低,使氧气运输级联起点的压力降低,影响后续氧气运输效率,进一步触发机体的生理性代偿机制。若损伤未超过机体正常的代偿能力,脏器及系统则可自我调节,帮助机体对低压低氧环境的适应,改善缺氧损伤<sup>[2]</sup>。研究表明,细胞缺氧损伤与自噬机制密切相关。自噬作为一种广泛存在于生物体内的清除与回收系统,通过降解外源性病原体、受损细胞器及错误折叠蛋白质来清除异常成分,从而维持细胞内部结构的完整性与蛋白质构象的稳定。当细胞受到外界刺激导致细胞器损伤或蛋白质错误折叠时,自噬通路的激活能实现这些组分的循环利用,这对维持细胞乃至机体的内环境稳定至关重要<sup>[3]</sup>。多项实验证据表明,自噬活动在多种病理状态下具有显著的细胞保护效应。若自噬功能减弱,将引发细胞代谢与功能紊乱,最终造成器官生理功能异常。

研究表明,在缺氧条件下,细胞会通过激活自噬机制作出适应性反应,这一过程呈现明显的时序性特征,初期缺氧可促使细胞形成大量双层膜结构的自噬体,同时显著上调微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated proteins light chain, LC3) 和 Beclin-1 等自噬相关蛋白的表达<sup>[4]</sup>。这 2 个标志性蛋白的表达量在缺氧 24 h 时达到峰值,随后持续下降,至 48 h 已显著回落。该动态变化提示适度的缺氧应激能够激活细胞自噬。但长时间缺氧则会

导致自噬功能受损,细胞核与质膜结构被破坏,最终引发细胞死亡。其机制可能是缺氧通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号转导通路,促进 Akt 蛋白的磷酸化表达,进而调控自噬过程的发生、发展<sup>[5]</sup>。这些发现证实了 LC3 和 Beclin-1 蛋白在自噬形成中的关键作用,同时也揭示了缺氧条件下细胞自噬活动的双相性调控特征。自噬主要包括微自噬、伴侣介导自噬、巨自噬 3 种类型,其中,巨自噬是最常见的自噬类型<sup>[6]</sup>。自噬的调控机制涉及多个信号通路,目前较为明确的是 III 型 PI3K/Akt 途径、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B-cell lymphoma/leukemia-2 gene, BCL-2) / Beclin-1 途径、肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53) 途径及西罗莫司调控的哺乳动物西罗莫司靶蛋白/丝裂原活化蛋白激酶 (mammalian target of rapamycin/mitogen-activated protein kinase, mTOR/MAPK) 通路<sup>[7]</sup>。

## 2 抑瘤素 M 的研究现状

抑瘤素 M (oncostatin M, OSM) 作为白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 家族的一员,是一种广泛表达的炎症因子,在不同的病理生理学上发挥不同的作用。OSM 有 2 种受体: I 型受体是白血病抑制因子受体 (leukemia inhibitory factor receptor, LIFR) 和糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130) 组成的异二聚体; II 型受体是 OSM 受体 (oncostatin M receptor, OSMR) p 链和 gp130 构成的异源二聚体<sup>[8]</sup>。鼠 OSM 只通过 OSM II 型受体发挥作用<sup>[9]</sup>,人 OSM 具有独特的双重受体募集能力,可形成 LIFR-gp130 和 OSMR-gp130 异二聚体。

与其他细胞因子类似,IL-6 也能迅速诱导 JAK 激酶 (janus kinase, JAK) 家族酪氨酸激酶的活化,信号转导链 gp130、LIFR 和 OSM 受体与 JAK1、JAK2 和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2) 结合,其中 JAK1 起着重要作用。在 JAK1 缺乏的细胞中,IL-6 信号转导显著受损<sup>[10]</sup>。JAK 与细胞因子受体的近膜区域结合,该区域包含保守的所谓 Box1 和 Box2 基序。富含脯氨酸的 Box1 的缺失或 Box1 内 2 个关键脯氨酸残基的突变会消除 JAK 与 gp130、OSMR 或 LIFR 的受体结合<sup>[11]</sup>。JAKs 不仅参与信号传

导,还调节OSM受体的表面表达。JAK1、JAK2和TYK2的共表达显著增强了人OSMR的表面表达,虽然激酶活性对于这种作用是不可缺少的,但是JAKs与Box1/Box2区的结合,掩盖了一个负调控信号(可能是一种未被表征的内质网滞留/回收信号),从而阻止了受体的有效表面表达。在具有OSMR和JAKs内源性表达水平的细胞中也观察到了这种效应,与亲代细胞相比,缺乏JAK1的人纤维肉瘤细胞表面OSMR表达显著减少,而外源性回补JAK1则可使其表面表达量得以恢复。OSM具备多种关键生理功能,如诱导脂肪细胞去分化、通过作用于基质细胞及红系、巨核系祖细胞调控骨髓和脾脏的造血功能等。研究发现,在急性心肌梗死发生时,OSM能通过促进心肌细胞去分化,使心肌细胞短暂地抵抗缺氧带来的损伤,然而在扩张型心肌病等慢性病程中,OSM长期处理反而会损害心脏功能,最终诱发心力衰竭<sup>[12]</sup>。OSM的心脏保护作用主要通过增强心肌细胞自噬实现,通过清除功能异常的线粒体及在缺血期间维持能量供应,自噬可有效防止心肌细胞凋亡<sup>[13]</sup>。有研究表明,OSM能够抑制左心室扩张和室壁变薄,提升左心室射血分数和左室压力最大上升速率,从而有效延缓左心室重塑进程,并修复线粒体嵴的密度和形态。经OSM干预的心肌细胞内自噬体数量增加,LC3-II表达上调,同时整合体1(sequestosome 1, SQSTM1/p62)和聚集体显著减少,证实OSM通过增强自噬减轻心肌损伤,而使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)后OSM的保护效应被抵消,进一步验证了自噬的关键作用<sup>[14]</sup>。

### 3 哺乳动物Ste20样激酶1的研究现状

#### 3.1 哺乳动物Ste20样激酶1与疾病的研究现状

哺乳动物Ste20样激酶1(mammalian Ste20-like kinase 1, Mst1)是一类丝氨酸/苏氨酸激酶,属于河马信号通路(hippo Signaling Pathway, Hippo通路)的核心成员,在哺乳动物多种组织和器官中普遍表达,在细胞增殖、凋亡、代谢、免疫应答及器官发育中发挥关键调控作用。正常生理状态下,Mst1通过调控细胞生长和死亡参与个体发育的重要生物学过程;而在病理情况下,氧化应激、缺血缺氧等多种损伤因素均可显著激活Mst1。研究

表明,该激酶与多种疾病的发生、发展密切相关,包括扩张型心肌病、心肌纤维化、动脉粥样硬化、妊娠糖尿病及子宫内膜异位症等<sup>[15-17]</sup>。

当Mst1基因表达被抑制时,OSM对缺氧诱导的心肌细胞损伤无明显改善作用。在Mst1基因过表达心肌细胞中,OSM能有效减轻缺氧所致的细胞损伤,并伴随自噬小体的形成。OSM显著增强了Mst1过表达心肌细胞的自噬流活性,同时上调了Mst1转基因小鼠心肌梗死后组织中自噬相关蛋白的表达量,并抑制Mst1的磷酸化水平。然而,在Mst1基因敲除小鼠模型中,OSM未能进一步诱导自噬活性或自噬相关蛋白表达的上调。因此在心肌梗死病理状态下,OSM通过激活OSMR $\beta$ 受体途径增强心肌自噬过程,从而发挥心脏保护效应,减轻心肌组织损伤,优化线粒体功能,并抑制细胞凋亡的发生。同时OSM还可以通过OSMR $\beta$ 受体抑制Mst1的磷酸化,促进心肌自噬,改善心肌梗死后心脏功能<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 Mst1与自噬的研究现状

Hippo信号通路在卵母细胞的成熟、原始卵泡的形成及颗粒细胞的增殖与分化过程中发挥关键的调控作用。该通路中多种信号分子的表达失调可能干扰原始卵泡的正常存活与发育进程,进而诱发卵巢功能异常,最终导致卵巢功能早衰的发生。既往研究证实,在病理条件下,许多有害刺激,如氧化应激、缺血、缺氧等都可以显著激活Mst1。活化的Mst1与含萨尔瓦多家族WW结构域的蛋白1基因结合,形成复合物,激活Hippo通路的大肿瘤抑制激酶1/2(large tumor suppressor kinase, LATS1/2),进而磷酸化转录共激活因子YAP/TAZ。14-3-3蛋白、 $\alpha$ -链蛋白、血管动蛋白及紧密连接蛋白2通过结合将YAP/TAZ保留在细胞质、黏附连接或紧密连接中,磷酸化的YAP/TAZ滞留于细胞质,随后被泛素化-蛋白酶体降解,细胞转录被抑制。研究表明,OSM可抑制Mst1磷酸化。当Mst1磷酸化被抑制时,LATS1/2未被激活,无法将YAP/TAZ磷酸化,此时,有活性的YAP/TAZ进入细胞核激活转录增强结构域蛋白(transcriptional enhanced associate domain, TEAD),增强细胞转录。OSM抑制Mst1促进细胞自噬水平的机制可能与抑制YAP/TAZ,进而抑制TEAD功能有关<sup>[19]</sup>。

Mst1 可通过 YAP/TAZ 激活 TEAD, 促进肿瘤生长; YAP/TEAD 介导的转录重编程可以抑制促凋亡的 Bcl-2 修饰因子的表达或诱导抗凋亡的髓样细胞白血病 1 蛋白和 B 细胞淋巴瘤超大蛋白 (B-cell lymphoma-extra large, BCL-XL) 的表达。TEAD 促进 Bcl-2/Bcl-XL 表达, 促进 Bcl-1 与 Bcl-2/Bcl-XL 结合, 进而抑制细胞自噬水平<sup>[20]</sup>。而睾丸增强子相关蛋白 4 直接结合 MNX1 反义 RNA1 (MNX1 antisense RNA1, MNX1-AS1) 的启动子区, 刺激 MNX1-AS1 的转录, 此外 MNX1-AS1 可以海绵效应 microRNA-6785-5p (R-6785-5p) 上调胃癌细胞中 BCL-2 的表达<sup>[21-22]</sup>。活化的 Mst1 可磷酸化 Beclin1 的 BH3 相互作用域死亡激动因子结构域的 108 苏氨酸 (Threonine, Thr), 促进 Beclin-1 与 Bcl-2 和/或 Bcl-XL 结合, 从而稳定 Beclin-1 同源二聚体结构, 抑制 Atg14L-Beclin1-Vps34 复合物, 最终抑制心肌细胞自噬<sup>[23]</sup>。

### 3.3 OSM 抑制 Mst1 调控自噬的研究现状

适度的缺氧应激能够时序性地激活自噬, 自噬体大量形成、LC3 和 Beclin-1 等自噬蛋白的表达上调, 在缺氧早期对细胞存活至关重要; 然而, 持续且严重的缺氧将导致自噬流受损甚至崩溃, 最终导致细胞死亡, 这表明了自噬在高原缺氧应答中具有双相性。自噬的精确调控涉及多条信号通路, 包括 III 型 PI3K/Akt、BCL-2/Beclin-1 及 mTOR 通路等。近年来, OSM 被发现在心脏保护中扮演着令人瞩目的角色。作为白细胞介素-6 家族成员, OSM 通过其 II 型受体激活下游 JAK 激酶, 进而启动复杂的细胞内信号转导。在急性心肌梗死等缺血、缺氧模型中, OSM 能够显著增强心肌细胞的自噬活性, 表现为自噬体数量增加、LC3-II 蛋白水平上升及 p62 蛋白降解加速, 这一过程有效清除了功能异常的线粒体, 维持了能量供应, 并最终抑制了细胞凋亡, 改善了心脏功能。其保护效应在应用自噬抑制剂 3-MA 后被抵消, 直接证明了自噬是其发挥作用的核心环节。更为深入的研究揭示, Mst1 激酶作为 Hippo 信号通路的核心组分, 是连接 OSM 信号与自噬调控的关键分子节点。在病理条件下, Mst1 可被缺氧等应激强烈激活, 进而通过双重机制抑制自噬。一方面, 活化的 Mst1 可直接磷酸化 Beclin-1 的 Thr108 位点, 稳定其与 Bcl-2/

Bcl-xL 的结合, 从而抑制自噬起始所必需的 Atg14L-Beclin1-Vps34 复合物形成; 另一方面, 活化的 Mst1 可通过磷酸化级联反应激活 LATS1/2, 导致转录共激活因子 YAP/TAZ 在胞质中滞留并被降解, 从而无法入核启动包括促生存基因在内的转录程序, 间接削弱细胞的适应能力。而 OSM 的干预被证实能够有效抑制 Mst1 的磷酸化水平, 从而解除 Mst1 对自噬的双重刹车作用, 最终促进保护性自噬流的顺利进行。在 Mst1 基因过表达的心肌细胞或转基因小鼠中, OSM 能显著增强自噬并减轻缺氧损伤; 反之, 在 Mst1 基因敲除的背景下, OSM 则无法进一步促进自噬, 这有力证实了 Mst1 是 OSM 发挥作用的下游关键靶点。

## 4 总结与展望

随着进入高原地区人员数量的持续增加, 急性高原病的防治已成为高原医学研究的重点。机体在遭遇低氧环境时, 会启动一系列从细胞到器官水平的代偿反应, 而一旦缺氧损伤超出代偿极限, 则将引发从急性高原病到高原性心脏病等一系列严重后果。在这一复杂病理生理过程中, 细胞自噬在清除受损细胞器及错误折叠蛋白质从而维持细胞稳态中至关重要。OSM-Mst1-自噬轴线的发现, 为理解高原缺氧条件下机体的内源性保护机制提供了一个全新的整合性视角, 将细胞外部的细胞因子信号与细胞内部的质量控制机制通过一个核心激酶有机地联系起来。但目前的研究并未进一步揭示 OSM 调控 Mst1 磷酸化的精确上游通路, 以及该轴线在不同器官缺氧反应中的普适性与特异性。因此, 今后需要大量实验研究验证 OSM 调控 Mst1 的作用位点及其机制, 并探索靶向该通路的小分子药物或生物制剂的应用前景, 以期临床提供更多的理论基础。

### 参 考 文 献 :

- [1] BUROKER N E, NING X H, ZHOU Z N, et al. AKT3, ANGPTL4, eNOS3, and VEGFA associations with high altitude sickness in Han and Tibetan Chinese at the Qinghai-Tibetan Plateau[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(2): 200-213.
- [2] 张月文, 王甜, 姜璐瑶, 等. 高原低氧环境对机体损伤的研究进展[J]. *华南国防医学杂志*, 2024, 38(9): 813-816.
- [3] LI X L, TIAN X Y, LIU T L, et al. Hydroxytyrosol alleviated hypoxia-mediated PC12 cell damage through activating PI3K/

- AKT/mTOR-HIF-1  $\alpha$  signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8673728.
- [4] 王彬彬,张娅,罗自珍,等.缺氧调控大鼠小肠隐窝上皮细胞自噬的变化规律及分子机制[J].*临床内科杂志*, 2025, 42(2): 155-159.
- [5] 王彬彬.模拟高原缺氧大鼠肠上皮细胞损伤自噬调控机制的研究[D].兰州:甘肃中医药大学, 2016.
- [6] 孙力,石辉,张磊.细胞自噬信号通路在骨关节炎发病中的作用[J].*中国矫形外科杂志*, 2025, 33(11): 987-991.
- [7] ZHANG T, GAN Y, ZHU S. Association between autophagy and acute pancreatitis[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 998035.
- [8] 李欣辉. JAK1 抑制剂对比传统药物治疗原发性皮肤淀粉样变的回顾性观察[D]. 广州: 南方医科大学, 2025.
- [9] ABRUZZESE G A, MOTTA A B. Nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents - relationship with polycystic ovary syndrome[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(35): 5144-5150.
- [10] RODIG S J, MERAZ M A, WHITE J M, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses[J]. *Cell*, 1998, 93(3): 373-383.
- [11] 任方楠.基于睾丸炎性微环境研究左归丸调节先天肾虚大鼠血睾屏障通透性的机制[D].武汉:湖北中医药大学, 2024.
- [12] KANAMORI H, TAKEMURA G, GOTO K, et al. The role of autophagy emerging in postinfarction cardiac remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(2): 330-339.
- [13] HU J Q, ZHANG L, ZHAO Z J, et al. OSM mitigates post-infarction cardiac remodeling and dysfunction by up-regulating autophagy through Mst1 suppression[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1951-1961.
- [14] NAKAMURA M, ZHAI P Y, del re D P, et al. Mst1-mediated phosphorylation of Bcl-xL is required for myocardial reperfusion injury[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(5): e86217.
- [15] 高白冰.孕早期MST1和妊娠期糖尿病及不良妊娠结局的相关性研究[D].大连:大连医科大学, 2023.
- [16] 杨奇,刘茂军,聂连桂,等. SO<sub>2</sub>对2型糖尿病大鼠心肌纤维化的影响及与MST1/LATS1的关系[J].*中国现代医学杂志*, 2024, 34(10): 32-37.
- [17] 胡健强. Mst1抑制心肌细胞自噬在OSM延缓心肌梗死后心力衰竭中的机制研究[D].西安:空军军医大学, 2019.
- [18] 徐娇,曹秀萍,唐子娟,等. Hippo信号通路主要分子与卵巢生殖干细胞相关因子在人和小鼠卵巢衰退过程中的表达相关[J].*生理学报*, 2019, 71(3): 405-414.
- [19] 赵慧慧,赵晖,赵全友,等.基于Hippo信号通路探讨中医药防治癌症的分子机制[J/OL].*中国中药杂志*. (2025-09-03)[2025-10-12]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20250901.403>.
- [20] 权颖怡,王永煜. Hippo-YAP/TAZ信号通路在干细胞增殖、分化及器官再生中的研究进展[J].*中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(3): 187-192.
- [21] 张玉俊,赵璇,朱琳,等.基于铜死亡相关长链非编码RNA的子宫颈癌预后模型构建及药物敏感性分析[J].*实用肿瘤杂志*, 2024, 39(2): 111-123.
- [22] 姚俊.长链非编码RNA SERTAD4-AS1抑制胰腺癌细胞增殖和侵袭的作用和机制[D].苏州:苏州大学, 2020.
- [23] 陈仁智,谭霞,周琼,等. LncRNA调控的神经元自噬在阿尔茨海默病发生发展机制中作用的研究进展[J].*医药前沿*, 2025, 15(18): 30-33.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 王一帆,侯选,何倩楠,等.抑瘤素M通过抑制Mst1调控细胞自噬在高原缺氧中的研究进展[J].*中国现代医学杂志*, 2026, 36(7): 47-51.

**Cite this article as:** WANG Y F, HOU X, HE Q N, et al. Research progress on the inhibition of Mst1-regulated autophagy by Oncostatin M under hypoxia at high altitude[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(7): 47-51.