

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.040

· 专论与综述 ·

心肌肥厚信号通路研究进展*

于亚楠¹ 杜玉颖² 李旭² 李秀姿² 孟思妤¹ 姚天明^{3Δ}

(1 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁 沈阳 110016;

2 锦州医科大学 辽宁 锦州 121000; 3 沈阳军区总医院医务部 辽宁 沈阳 110840)

摘要:病理性心肌肥厚是心肌细胞受到多种因素刺激后所产生的失代偿性反应,最终可演变为心力衰竭,甚至诱发猝死。鉴于其复杂的病理过程,具体发病机制至今尚未完全阐明,但既有研究已明确有丝分裂原活化蛋白激酶信号通路、Ca²⁺介导的信号通路、蛋白激酶信号通路、Janus 激酶 / 信号转导子和转录激活子信号通路和 MicroRNAs 信号通路在调控心肌肥厚的进程中起着至关重要的作用。现就相关信号通路在心肌肥厚发生、进展及预后中所起作用的最新研究进展予以综述。

关键词:信号通路;信号转导;心肌肥厚;心衰

中图分类号:R542.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)04-779-04

Research Progress of Signaling Pathway in Myocardial Hypertrophy*

YU Ya-nan¹, DU Yu-ying², LI Xu², LI Xiu-zi², MENG Si-yu¹, YAO Tian-ming^{3Δ}

(1 School of Life Sciences and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, 110016, China;

2 Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning, 121000, China;

3 Medical department, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning, 110840, China)

ABSTRACT: Pathological myocardial hypertrophy is a decompensated response of myocardial cells stimulated by a variety of factors, which can eventually develop into heart failure, and even lead to sudden death. Due to its complex pathological process, the specific pathogenesis has not been fully elucidated. But the existing studies have shown that mitogen-activated protein kinase pathway, Ca²⁺ mediated signaling pathway, protein kinase pathway, Janus kinase / signal transducer and activator of transcription signal pathway and MicroRNAs signal pathway play very important roles in the regulation of myocardial hypertrophy. This paper reviews the recent progress in the study of the role of related signaling pathways of myocardial hypertrophy.

Key words: Signaling pathway; Signal transduction; Myocardial hypertrophy; Heart failure

Chinese Library Classification(CLC): R542.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2018)04-779-04

病理性肥厚是心肌对持续性负荷增加的一种失代偿反应,是缺血性心脏病、心律失常和心源性猝死的独立危险因素,阻止心肌肥厚的发展有利于降低心血管事件的发生率和致死率。心肌肥厚的发生机制极其复杂,多数研究认为病理性心肌肥厚是不可逆的,但近年有研究显示病理性肥厚在一定的条件下亦是可逆的^[1,2],正是这种可逆性给临床干预提供了可能手段。细胞内的信号转导通路是细胞外的信号刺激与细胞核内基因转录活化的耦合环节,对心肌肥厚相关信号转导通路的深入认识,有助于阐明心肌肥厚的细胞分子机制,为临床干预及有效药物的研发提供思路 and 依据。现就该方面的研究进展情况综述如下。

1 有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路

有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路受 G 蛋白耦联受体、酪氨酸激酶受体、心

脏营养素-1、转化生长因子-β 和机械拉伸的激活,参与一系列蛋白激酶磷酸化,在心肌病理性肥厚进展中起到重要作用。MAPKs 家族主要由 P38 MAPK、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(ERK)构成三条并行存在的 MAPKs 信号通路。

1.1 P38 MAPK 信号通路

G 蛋白耦联受体配体以及机械牵张均可活化 p38 MAPK,活化的 p38 MAPK 可使相关胞质蛋白和转录因子磷酸化。激活的 p38 参与多种心脏疾病如心肌肥厚、心梗、收缩性和舒张性心衰的发生、发展。Dingar 等^[3]发现 p38α 和 p38γ 是存在于心脏中的主要的 p38 亚型, p38γ 可能参与调节压力过负荷引起的心肌重构相关基因的表达,并在建立的动物模型中已证实抑制 p38 可提高心肌收缩性,减少缺血损伤和心力衰竭的发生^[4]。Auger-Messier 等^[5]研究发现双重特异性磷酸酶 1 和 4(Dusp 1 和 4, 也被称为 MKP-1 和 4)可通过抑制 p38 MAPK 起到保护

* 基金项目:辽宁省百千万人才“千人层次计划”基金项目(2014921031)

作者简介:于亚楠(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:临床药学,电话:13704013252, E-mail: 13704013252@163.com

Δ 通讯作者:姚天明,男,博士,副主任医师,副教授,主要从事重症救治基础与临床研究, E-mail: tianmingyao_1980@163.com

(收稿日期:2017-03-29 接受日期:2017-04-24)

心脏的作用。在 *Dusp 1* 和 *4* 敲除的鼠中, *p38 MAPK* 的表达升高, 而 *JNK* 和 *ERK 1/2* 水平没有明显变化, 最终该类鼠表现出心脏收缩机能障碍和扩张, 且生存率低。

1.2 JNK 信号通路

JNK 可被多种应激刺激所活化, 如高渗透压、紫外线照射、白细胞介素 1、肿瘤坏死因子等。对于心肌细胞, 肌细胞延伸和 G 蛋白耦联受体激活, 均可使 *JNK* 活化。Ryu 等^[6]发现没食子酸通过调节 *JNK2* 和 *Smad3* 信号通路在防治心肌肥厚和纤维化中起到治疗作用。Bao 等^[7]提出脑肿瘤抑制蛋白 1 抗体 (Tomoregulin-1) 通过抑制 *TAK1-JNK* 途径可调节由胸主动脉缩窄 (TAC) 诱导的心肌肥厚, 并且对由压力过负荷诱导的不良心肌重构亦具有保护作用。

1.3 ERK 信号通路

ERK 5 个亚族中, *ERK 1* 和 *ERK 2* (即 *p44 MAPK* 和 *p42 MAPK*) 被认为具有促进心肌肥厚的作用。*Ras/Raf/MEK/ERK* 是 *ERK* 信号通路的主要途径。Guo 等^[8]在建立的主动脉缩窄鼠模型中发现, 黄杉素可通过抑制 *ERK 1/2*, *JNK 1/2* 和 *Smad* 信号通路, 抑制活性氧产物的产生, 从而起到抑制心肌肥厚和减轻心室纤维化的作用。Ruppert 等^[9]发现干扰 *ERK Thr188* 磷酸化可以抑制病理性肥大, 并且不影响抗凋亡 *ERK 1/2* 信号, 又因为在主动脉瓣狭窄的患者中普遍存在 *ERK Thr188* 迅速进展的磷酸化, 故认为干扰 *ERK Thr188* 的磷酸化可能为解决病理性心肌肥厚提供了可能。

2 Ca^{2+} 介导的信号通路

细胞内 Ca^{2+} 增加是导致心肌肥厚的最基本信号, 各种诱导心肌肥厚的刺激如 *Ang II*、内皮素-1、儿茶酚胺及机械牵拉等均可激活机械敏感的离子通道。钙介导的信号通路主要分为两大类: 一是钙调神经磷酸酶 (CaN) 信号通路; 二是钙调素依赖性蛋白激酶 (CaMK) 信号通路。

2.1 钙调神经磷酸酶 (CaN) 信号通路

CaN 又称蛋白磷酸酶 2B (PP2B) 是一种受 Ca^{2+} / 钙调素 (CaM) 调节的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶。CaN 受 Ca^{2+} / CaM 共同激活后, 通过暴露去磷酸化的活化 T 细胞核因子 (NFAT) 23 上的核定位信号, 将其转位入细胞核与核内的转录因子如锌指转录因子 (GATA) 24 相互作用, 进而活化多种相关基因, 诱导心肌肥厚^[10]。Ding 等^[11]发现虎杖苷 (PD) 通过抑制 Ca^{2+} -CaN 信号通路可减轻由压力过负荷诱导的心肌肥厚和心力衰竭的发生。裘琳等^[12]通过对体外分离培养的新生大鼠心肌细胞进行分组实验, 发现缓激肽通过抑制钙离子 / 钙调神经磷酸酶信号通路可缓解机械刺激引起的大鼠心肌细胞肥大。值得注意的是, 单独 CaN-NFAT 通路的激活足以诱导病理性心脏肥厚, 而在由锻炼或者怀孕引起的生理性心脏肥厚中 CaN-NFAT 的表达并不增加^[13]。

2.2 钙调素依赖性蛋白激酶 (CaMK) 信号通路

钙调素依赖性蛋白激酶 (calmodulin-dependent protein kinase, CaMK) 有 4 个亚型, 其中 *CaMK II* 和 *CaMK IV* 在细胞核内具有活性。*CaMK II* 通过将组蛋白脱乙酰酶磷酸化, 使其从核转位至胞质从而解除对肌细胞增强因子 (MEF) 2 的抑制效应, 激活的 MEF 2 进而诱发心肌肥厚^[14]。在压力过负荷条件下,

心肌中 *CaMK II δ* 亚型敲除的小鼠更少表现出心肌肥厚和心肌收缩功能的下降, 生存率亦较高^[15]。Zhang 等^[16]发现黄芪多糖 (APS) 通过部分减轻由异丙肾上腺素诱导的炎症反应和 *CaMK II* 的表达, 对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚起到抑制作用。

3 蛋白激酶信号通路

3.1 磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 是由一个催化亚基 *p110* 和调节亚基 *p85* 所组成的异源二聚体, 为一种胞内磷脂酰肌醇激酶。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 又称丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (Akt), 为 *PI3K* 直接下游靶蛋白, Akt 激活时可抗凋亡和促进细胞生存, 具有调节心肌细胞生长、冠状动脉血管生成等作用。Yu 等^[17]发现 III 类 *PI3K* 通过延长自噬活化, 在调节心肌肥厚向心力衰竭发展中起到重要作用。III 类 *PI3K* 可能成为治疗失代偿性心肌肥厚的潜在靶点。

3.2 蛋白激酶 C 及其介导的信号通路

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 为一种分布于多种心脏细胞胞浆中的丝氨酸 / 苏氨酸激酶家族, 受磷脂来源的第 2 信使活化。目前, 在哺乳动物组织中已发现 12 种 PKC 异构体, 其中 *PKC α* 、*PKC β* I / II、*PKC δ* 、*PKC ϵ* 在大部分种属心肌内表达^[18]。不断有证据表明 *PKC α* 在心力衰竭发展中具有重要的调节作用, 通过敲除鼠中 *PKC α* 基因或使用药物、显性失活突变体和 / 或抑制肽抑制 *PKC α* 的表达, 都可显著的缓解心力衰竭的发生^[19]。*PKC ϵ* 为一种公认的介导心肌肥厚的 PKC 异构体, 其激活后可通过磷酸化 *Ras/Raf*, 从而激活 *ERK 1/2* 信号通路, 导致心肌肥厚^[18]。在长期压力过负荷条件下, PKC 的激活, 不仅介导心肌肥厚, 高度激活的 *PKC α* 与 *PKC β* 亦导致心肌收缩性的降低, 这可能是引起心肌肥厚向心力衰竭转化的重要原因之一。

3.3 环磷酸鸟苷 (cGMP) / 蛋白激酶 G (PKG) 信号通路

cGMP 参与调节心肌的多种生理过程, 包括细胞增殖和凋亡。一氧化氮 (NO) 和利尿钠肽耦联信号亦受环磷酸鸟苷 (cGMP) 调节。Van 等^[20]发现在心力衰竭患者中, cGMP 和 PKG 的活化均减少。Wang 等^[21]发现 NO、cGMP 和 PKG 均可通过 PKG 参与磷酸化 *Orail-Ser-34* 抑制来自人类胚胎干细胞的心肌细胞的肥厚。不断有证据表明磷酸二酯酶 5 (PDE-5) 抑制剂, 通过活化 PKG 及其靶向分子, 抑制 *TRPC6/CaN/NFAT* 信号, 起到缓解压力过负荷引起的心肌肥厚作用^[22, 23]。Lee 等^[24]在哺乳动物的心脏中检测到具有 cGMP 选择性的 PDE9A, 同时发现其通过抑制 cGMP 信号通路诱导心肌肥厚和重构。

4 Janus 激酶 (JAK) / 信号转导子和转录激活子 (STAT) 信号通路

JAK / STAT 主要存在于心肌细胞, 受细胞分裂素和生长因子激活, 是连接细胞表面受体与细胞核转录的一种直接信号传导通路, 在调节压力过负荷诱发的心肌肥厚、重构及缺血 / 再灌注引起的心功能障碍中起到关键作用。Alrasheed 等^[25]证实辛伐他汀通过调节 JAK-STAT 信号通路可防止由异丙肾上腺素诱发的心肌肥厚。Fu 等^[26]表明参附可通过阻断 JAK-STAT 信号通路, 显著减少细胞因子的释放和 JAK1 及 STAT3 的表

达从而减轻心肌重构,提高心肌收缩和舒张机能。

5 MicroRNAs(miRNAs)信号通路

MiRNAs 为非编码 RNAs, 在调节基因表达中具有重要作用。生物信息学分析显示 miRNA 可能通过靶向膜基因调节多种肥厚特异性的信号通路,同时可能在 miRNA 与 mRNA 的相互作用中形成了介导心肌肥厚的网络^[27]。miR-1 为心脏最丰富的 miRNA,在横向主动脉缩窄(TAC)动物模型中,miR-1 的表达与心肌肥厚程度呈负相关。进一步的研究表明,miR-1 通过抑制心脏和神经元 Hand 2、胰岛素样生长因子(IGF1)、细胞外基质重塑因子和双解丝蛋白 1(Twfl)的活化抑制心肌肥厚的发生^[28]。Wei^[29]等发现在 TAC 和 Ang II 诱导的心肌肥厚模型中,miR-101 可调节 Ras 相关蛋白(Rab1A)的表达,拮抗 MiR-101 可缓解上述两种模型中的肥厚表现。另外,miR-145, miR-150,miR-185,miR-223 等都被证实实在调节心肌肥厚方面具有重要作用^[30]。

6 小结与展望

多种信号转导通路在心肌肥厚进展中起到了调控作用,且各通路并非独立存在而是相互作用,同时受到多种内在及外在因素的调节,最终形成复杂的网络。全面而深刻地认识心肌肥厚形成过程中的信号通路,可为有效的临床干预和药物研发提供理论基础,例如近年来发现,甲状腺激素调节的心脏 microRNAs 可能起到抑制病理性心肌肥厚进展的作用^[31];在心肌代谢中具有关键调节作用的腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路可以保护心肌缺血损伤,阻止各种因素所致的心肌肥厚^[32];整合素连接信号转导通路在人类心脏发育中具有全新的调控作用,在适当的干预条件下,既可以起到正性调控又可以起到负性调控的作用^[33-34]。但上述发现仍需足够的研究来证实它们在调控心肌肥厚过程中的有效性、安全性及具体的作用机制,进一步的深入研究有望为心肌肥厚的治疗提供新的依据和方向。

参考文献(References)

[1] Oka T, Akazawa H, Naito A T, et al. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 565-571

[2] Tham Y K, Bernardo B C, Ooi J Y Y, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets [J]. *Archives of Toxicology*, 2015, 89 (9): 1401-1438

[3] Dingar D, Merlen C, Grandy S, et al. Effect of pressure overload-induced hypertrophy on the expression and localization of p38 MAP kinase isoforms in the mouse heart[J]. *Cell Signal*, 2010, 22 (11): 1634-1644

[4] Marber M S, Rose B, Wang Y. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway-a potential target for intervention in infarction, hypertrophy, and heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 485-490

[5] Auger-Messier M, Accornero F, Goonasekera S A, et al. Unrestrained p38 MAPK activation in Dusp1/4 double-null mice induces cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2013, 112(1): 48-56

[6] Ryu Y, Jin L, Kee H J, et al. Gallic acid prevents

isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through regulation of JNK2 signaling and Smad3 binding activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34790

[7] Bao D, Lu D, Liu N, et al. Tomoregulin-1 prevents cardiac hypertrophy after pressure overload in mice by inhibiting TAK1-JNK pathways[J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(8): 795-804

[8] Guo H, Zhang X, Cui Y, et al. Taxifolin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis during biomechanical stress of pressure overload [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2015, 287 (2): 168-177

[9] Ruppert C, Deiss K, Herrmann S, et al. Interference with ERK (Thr188) phosphorylation impairs pathological but not physiological cardiac hypertrophy[J]. *Pnas*, 2013, 110(18): 7440-7445

[10] Heineke J, Molkentin J D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7 (8): 589-600

[11] Ding W, Dong M, Deng J, et al. Polydatin attenuates cardiac hypertrophy through modulation of cardiac Ca²⁺ handling and calcineurin-NFAT signaling pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(5): H792-802

[12] 裘琳, 杜光, 刘东, 等. 缓激肽通过抑制钙离子 / 钙调神经磷酸酶信号通路缓解机械刺激引起的大鼠心肌细胞肥大[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(4): 315-319

Qiu Lin, Du Guang, Liu Dong, et al. Bradykinin can alleviate cardiomyocyte hypertrophy induced by mechanical stimulation by inhibiting Ca²⁺/calcineurin signaling pathway in rats [J]. *Chin J Cardiol*, 2013, 41(4): 315-319

[13] Wilkins B J, Dai Y S, Bueno O F, et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2004, 94(1): 110-118

[14] 王普, 刘衍恭, 郑明奇. CaMK II 在心血管疾病中作用的研究进展[J]. *天津医药*, 2015, 43(7): 813-817

Wang Pu, Liu Yan-gong, Zheng Ming-qi. Research progress of CaMK II in cardiovascular disease[J]. *Tianjin Med J*, 2015, 43(7): 813-817

[15] Ling H, Zhang T, Pereira L, et al. Requirement for Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II in the transition from pressure overload-induced cardiac hypertrophy to heart failure in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5): 1230-1240

[16] Zhang J, Wang H X, Yang J, et al. Effects of CaMK II signaling pathway on astragalus polysaccharides inhibition of isoproterenol induced cardiomyocyte hypertrophy in neonatal rats [J]. *Chinese pharmacological Bulletin*, 2013, 29(8): 1109-1114

[17] Yu P, Zhang Y, Li C, et al. Class III PI3K-mediated prolonged activation of autophagy plays a critical role in the transition of cardiac hypertrophy to heart failure [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (7): 1710-1719

[18] 李倩晓, 于勤. 心肌肥厚的信号转导机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(13): 1945-1948

Li Qian-xiao, Yu Qin. Research Progress on signal transduction mechanism of cardiac hypertrophy [J]. *Medical review*, 2011, 17(13): 1945-1948

[19] Liu Q, Molkentin J D. Protein kinase C α as a heart failure therapeutic target[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 474-478

- [20] Van H L, Hamdani N, Falcao-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2012, 126(7): 830-839
- [21] Wang Y, Li Z C, Zhang P, et al. Nitric Oxide-cGMP-PKG Pathway Acts on Orail to Inhibit the Hypertrophy of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocytes [J]. *Stem Cells*, 2015, 33 (10): 2973-2984
- [22] Takimoto E, Koitabashi N, Hsu S, et al. Regulator of G protein signaling 2 mediates cardiac compensation to pressure overload and antihypertrophic effects of PDE5 inhibition in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(2): 408-420
- [23] Koitabashi N, Aiba T, Hesketh G G, et al. Cyclic GMP/PKG-dependent inhibition of TRPC6 channel activity and expression negatively regulates cardiomyocyte NFAT activation novel mechanism of cardiac stress modulation by PDE5 inhibition[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(4): 713-724
- [24] Lee D I, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease [J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 472-476
- [25] Al-Rasheed N M, Al-Oteibi M M, Al-Manee R Z, et al. Simvastatin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through modulation of the JAK/STAT pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3217-3229
- [26] Fu Z, Jiang L, Li D, et al. Effect of Shenfu injection on JAK-STAT signaling pathway in rats with chronic heart failure [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2014
- [27] Feng H J, Ouyang W, Liu J H, et al. Global microRNA profiles and signaling pathways in the development of cardiac hypertrophy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(5): 361-368
- [28] Karakikes I, Chaanine A H, Kang S, et al. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e000078
- [29] Wei L, Yuan M, Zhou R, et al. MicroRNA-101 inhibits rat cardiac hypertrophy by targeting Rab1a [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65 (4): 357-363
- [30] Wang J, Liew O W, Richards A M, et al. Overview of MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5)
- [31] Janssen R, Zuidwijk M J, Kuster D W D, et al. Thyroid Hormone-Regulated Cardiac microRNAs are Predicted to Suppress Pathological Hypertrophic Signaling[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, 5: 171
- [32] Kim, Ty T, Dyck, et al. Is AMPK the savior of the failing heart ?[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(1): 40-48
- [33] Traister A, Aafaqi S, Masse S, et al. ILK induces cardiomyogenesis in the human heart[J]. *Plos One*, 2012, 7(5): e37802
- [34] Gu R, Bai J, Ling L, et al. Increased expression of integrin-linked kinase improves cardiac function and decreases mortality in dilated cardiomyopathy model of rats[J]. *Plos One*, 2012, 7(2): e31279

(上接第 728 页)

- [23] Lee PC, Kamel M, Nasar A, et al. Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer by Video-Assisted Thoracic Surgery: Effects of Cumulative Institutional Experience on Adequacy of Lymphadenectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(3): 22-1116
- [24] Liu C, Guo C, Lin F, et al. Long term outcomes of patients with stage I lung cancer treated by single-direction video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy or segmentectomy [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2015, 53(10): 6-742
- [25] Ghaly G, Kamel M, Nasar A, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Is a Safe and Effective Alternative to Thoracotomy for Anatomical Segmentectomy in Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2): 72-465
- [26] Reichert M, Steiner D, Kerber S, et al. A standardized technique of systematic mediastinal lymph node dissection by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) leads to a high rate of nodal upstaging in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30 (3): 25-1119
- [27] Radkani P, Joshi D, Barot T, et al. Robotic video-assisted thoracoscopic lung resection for lung tumors: a community tertiary care center experience over four years [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(2): 24-619
- [28] Zhang L, Ren Y, Liu Y. Comparison of the Effects of Lobectomy on Immunologic Function Between Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Traditional Open Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1406-e1413
- [29] Murakawa T, Ichinose J, Hino H, et al. Long-term outcomes of open and video-assisted thoracoscopic lung lobectomy for the treatment of early stage non-small cell lung cancer are similar: a propensity-matched study[J]. *World J Surg*, 2015, 39(5): 91-1084
- [30] Yamashita S, Goto T, Mori T, et al. Video-assisted thoracic surgery for lung cancer: republication of a systematic review and a proposal by the guidelines committee of the Japanese Association for Chest Surgery 2014[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(12): 5-701