

自噬参与心脏疾病调控的研究进展*

谢 凤 柳 威 陈临溪**

(南华大学药物药理研究所, 衡阳 421001)

摘要 细胞自噬(autophagy)是将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体内进行消化降解的过程。细胞自噬既是一种广泛存在的正常生理过程, 又是细胞对不良环境的一种防御机制, 参与多种疾病的病理过程。正常水平的自噬可以保护细胞免受环境刺激的影响, 但自噬过度和自噬不足却可能导致疾病的发生。在心脏中, 心肌细胞自噬对维持心肌功能具有重要的作用, 自噬的异常可能导致各种心肌疾病如溶酶体储积症(Danon disease)等。各种心血管刺激如心肌缺血(ischemia)、再灌注(reperfusion)损伤、慢性缺氧(chronic hypoxia)等均可诱导心肌细胞自噬增强。而这些情况下心肌细胞自噬的作用还不清楚: 它是否是一种潜在的细胞存活机制还是导致细胞死亡或疾病发生的病理性机制, 或者是同时具有两种作用, 目前还没有定论。心脏疾病是心肌功能出现异常时产生的各种病理状态的总称。在多种心脏疾病中, 均伴随有心肌细胞自噬的改变, 且影响着疾病的发生发展。在心肌肥厚(hypertrophic cardiomyopathy)中, 细胞自噬程度降低而加剧心肌肥厚; 在心力衰竭(heart failure, HF)中, 细胞自噬增强可导致心肌细胞自噬性死亡; 而在心肌梗死(myocardial infarction, MI)中, 细胞自噬增强可减小梗死面积。但是细胞自噬在心脏疾病中到底扮演着怎样的角色, 取决于细胞自噬发生的水平及病理状态。目前越来越多的人开始关注药物与细胞自噬调节之间的联系, 且主要集中于抗肿瘤药物及心血管调节药物的研究。另外, 有报道维生素类以及雌激素受体拮抗剂他莫西芬对细胞自噬也具有调节作用。研究心肌细胞自噬与心脏疾病的关系, 以及药物对细胞自噬的调节, 将有利于从自噬的角度探讨心脏疾病的发生发展过程及机制, 开发出治疗心脏疾病的药物。

关键词 细胞自噬, 心肌功能, 心血管应激, 心脏疾病, 药物

学科分类号 Q2, R541

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00088

1 自噬概述

自噬的英文单词“autophagy”来源于希腊语, “auto”指自身、“phagy”是吃的意思, 所以 autophagy 意为自体吞噬, 简称自噬^[1]。细胞自噬是将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体内进行消化降解的过程。

根据细胞物质运送到溶酶体的途径不同, 自噬可分为: 巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。a. 巨自噬: 细胞胞浆中的可溶性蛋白质和变性坏死的细胞器被非溶酶体来源的双层膜(多数人认为是内质网膜)结构所包裹, 即形成自噬体, 自噬体再将其携带到溶酶体中进行降解加工。b. 微自噬: 细胞溶酶体膜直接包裹长寿命蛋白质并在溶酶体内降解^[2]。c. 分子伴侣介导的自噬: 分子伴侣介导的自噬仅存在于哺乳动

物细胞中, 细胞胞浆中分子伴侣如热休克蛋白 70 (heat shock cognate protein of 70kd, HSC70)可以识别底物蛋白质分子的特定氨基酸序列(如 KFERQ 样模体)并与之结合, 分子伴侣-底物复合物再与溶酶体膜上受体如 Lamp2 (lysosome associated membrane protein type 2, Lamp2)结合后, 底物去折叠; 溶酶体腔中的另外一种分子伴侣介导底物在溶酶体膜转位, 进入溶酶体腔的底物被水解酶分解为其组成成分, 被细胞再利用。分子伴侣介导的自噬的底物是可溶的蛋白质分子, 在清除蛋白质时有选择性, 而巨自噬和微自噬则无明显的选择性^[3]。在人体内最常见的是巨自噬, 故本文所述均为巨自噬。

* 国家自然科学基金资助项目(30901577)。

** 通讯联系人。

Tel: 0734-8281587, E-mail: chenlinxi@tom.com

收稿日期: 2012-02-12, 接受日期: 2012-02-27

细胞自噬的诱导与调节是一个非常复杂的过程。许多刺激因子均可以诱导细胞产生自噬, 如营养缺乏、缺氧、缺血、能量缺乏、细胞内钙浓度增高、氧化应激以及内质网应激等。同时有许多信号分子参与对细胞自噬的调节。如低能量时激活的 5-AMP-活化蛋白激酶(AMPK), 营养缺乏和内质网应激时激活的真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α), 抑制 Beclin 1/class III PI3K 的结合和破坏 Bcl-2/Bcl-XL 复合物的 BH3-only 蛋白, 肿瘤抑制蛋白 p53, 凋亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinases, DAPk), 内质网膜相关蛋白(ER-membrane-associated protein, Ire-1), 应激活化激酶(c-Jun-N-terminal kinase, CJNK), IP3 受体, GTPases, Erk1/2, 神经酰胺和钙离子等。其中研究最清楚且最重要的是雷帕霉素靶蛋白(TOR)激酶, 是细胞自噬一个最重要的抑制调节剂。在营养充足的情况下, TOR 激酶激活而细胞自噬受到抑制, 相反, 在饥饿或雷帕霉素存在的条件下, TOR 激酶失活而细胞自噬水平增加。在胰岛素样受体和其他生长因子信号存在的条件下, I 型磷脂酰肌醇三磷酸激酶(Class I PI3K)可以通过酪氨酸激酶激活 TOR, 从而抑制细胞自噬^[4]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 因其活性可被雷帕霉素抑制而得名, mTOR 在人类中的同源基因是 FRAP1 (FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein), 以雷帕霉素敏感的 mTOR 复合体 1(mTOR complex 1, mTORC1)和雷帕霉素不敏感的 mTOR 复合体 2(mTOR complex 2, mTORC2)两种多聚体的活性形式存在^[5]。两种复合体对细胞自噬的调节机制不一样。mTORC1 的激活可抑制细胞自噬, 而 mTORC2 的激活却可以诱导细胞自噬。

2 心肌细胞自噬与其功能的关系

心肌细胞是一种长寿命分裂后期细胞, 其分化再生能力非常有限。细胞自噬通过降解功能异常或错误折叠的蛋白质以及受损或老化的细胞器, 为细胞提供能量、促进物质循环以及细胞的自我更新。故心肌细胞自噬对于维持心脏功能和活力具有重要的作用^[6]。在正常和轻微应激下, 作为一种细胞保护机制, 自噬能降解和回收细胞器组分(如长半衰期蛋白)并选择性移除受损线粒体。因为受损线粒体能释放促凋亡因子如细胞色素 c, 故自噬可能阻

断凋亡^[7]。心肌富含线粒体, 在不良环境下易产生受损线粒体而引发细胞凋亡。故自噬对心肌病理生理状态具有重要意义^[8]。此外, 细胞自噬可以通过降解失活蛋白质, 产生氨基酸, 为心肌发育提供物质基础。同时细胞自噬还可以选择性增加氧缺乏时 ATP 的生成, 维持心肌能量代谢, 从而保护心肌功能^[9]。破坏心肌细胞自噬, 可能会引起心肌细胞功能的异常, 最终导致疾病的发生。如溶酶体储积症(Danon disease, 其特点是缺乏溶酶体相关膜蛋白 2, lysosome-associated membrane protein-2, LAMP-2), 因缺乏自噬溶酶体途径而不能将蛋白质运送到溶酶体里进行降解, 病人将发展成为心肌症、骨骼肌症以及认知障碍, 细胞内出现有大分子的集聚和线粒体的堆积^[10]。另一个例子是关于结蛋白相关心肌病(desmin-related cardiomyopathies, DRCMs), 主要是一些编码蛋白如 desmin、myotilin、dystrophin 和 α B-crystallin 的基因发生突变后导致功能紊乱所致^[11]。编码 α B-crystallin 蛋白的基因发生突变后会表现出一些特征, 如蛋白质聚集、心肌出现异常纤维化、收缩功能异常, 甚至出现心脏性猝死。在 DRCMs 病人心肌中, 可观察到一个强的自噬反应, 且这个自噬可加剧心力衰竭的进程^[12]。此外, 在心肌细胞中, 线粒体产生的活性氧随着细胞老化的程度而增加, 活性氧反过来会作用于线粒体而引起线粒体损伤。通过自噬消除这些受损或异常的线粒体可以有效维持心肌细胞的功能, 然而, 在老化的心肌细胞中, 细胞自噬的水平会下降而不能够维持这种平衡, 将导致细胞内代谢产物的积累, 最终引起心肌功能的逐渐下降, 而引发心肌疾病^[6]。

3 各种心血管应激下的心肌自噬及其调节

在心脏中, 在各种心血管应激下, 如饥饿、缺血再灌注损伤、慢性缺氧以及压力负荷过重等, 心肌细胞自噬会增强, 自噬在这些情形时的功能还不是很清楚, 它是否是一种潜在的存活机制还是导致细胞死亡或疾病发生的病理性机制, 或者是同时具有两种作用, 目前还没有定论^[6]。

3.1 心肌缺血损伤

心肌缺血, 是指心脏的血液灌注减少, 导致心脏的供氧减少, 心肌能量代谢不正常, 不能支持心脏正常工作的一种病理状态。心脏的供血不是一成不变的, 而是始终存在着波动, 但这种波动经过机体自身调节, 促使血液供需相对恒定, 保证心脏正

常工作. 如果任何一种原因引起心肌缺血、经机体调节不能满足心脏工作需要时, 就构成了真正意义上的心肌缺血. 因此, 心肌缺血本质上可认为是缺血造成的心肌细胞氧供和代谢原料不足所致的饥饿状态. 急性缺血和慢性缺血情况下均可以诱导心肌细胞发生自噬^[13]. 如 Decker 发现 Langendorff 灌流的兔子心脏在缺血 40 min 后自噬上调^[14]. 猪慢性缺血实验中也观察到细胞自噬的增强^[15].

3.1.1 心肌缺血时, 自噬发生的可能机制.

在心肌缺血状态下可诱导心肌细胞自噬, 其调节的途径有很多, 发生的具体机制目前仍不十分清楚, 但主要的有以下几种:

AMPK-eEF2 激酶通路. 心肌缺血过程中, 细胞处于缺氧、缺糖、氨基酸缺乏状态, 而且胞内的 ATP 产量不足, 这些信号可活化 AMP 激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK), AMPK 激活后可通过多条途径激活自噬: a. 通过调节结节硬化复合物 2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)在 Ser1345 的磷酸化, 从而激活 GTPase 酶活化蛋白(GTPase activating protein, GAP); b. 通过调节 mTORC1 的亚基 Raptor 的磷酸化而抑制 mTORC1 的活性, 最终激活自噬; c. AMPK 可以激活 p27, 直接调节细胞自噬; d. AMPK 还可以直接调节 Atg13 的活化而发挥调节细胞自噬的作用, 但这种说法未得到证实^[9]. 在心肌细胞中, AMPK 活化后主要通过磷酸化真核细胞延伸因子-2(eukaryotic elongation factor 2, eEF2)来促进自噬^[16], 但其通路过程仍不十分清楚.

通过 Bnip3 调节. Bnip3 是促细胞凋亡 Bcl-2 家族 BH3-only 亚家族的成员之一, 它通过与 Bcl-2 和 Bcl-XL 竞争结合 Beclin-1 并激活, beclin-1 被活化后, 能与分隔膜结合, 募集自噬相关蛋白 (autophagy related protein, Atg) 家族蛋白 Atg12-Atg5-Atg16 复合物, 形成前自噬泡, 并进一步募集微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)结合到分隔膜, 促进自噬体外膜的延展扩张, 同时 Atg12-Atg5-Atg16 复合物脱落, 形成成熟的自噬体, 激活细胞产生自噬^[17]. 有研究报道, 心肌缺血时, 可以引起 Bnip3 表达上调, 从而激活自噬. 但另有人认为, Bnip3 同时可以引起细胞凋亡, 从而抑制细胞自噬. 故心肌缺血时细胞自噬的调节有待进一步证实^[18].

Ca²⁺ 浓度. 细胞内钙离子浓度增高可通过抑制 mTOR 来诱导细胞自噬. 有研究报道, 缺血能引起

细胞膜钠钙交换通道开放, 使细胞内钙离子浓度升高. 利用 ATP、肌浆网钙泵抑制剂及离子泵抑制剂等控制细胞内的钙离子浓度均能诱导细胞产生自噬^[19].

3.1.2 心肌缺血时, 自噬对心肌的影响.

心肌缺血时, 心肌细胞自噬增强对心肌具有保护作用. 如 Yan 等发现在猪慢性缺血实验中, 自噬作用的增强能使细胞凋亡率下降, 而发生凋亡的细胞中自噬受到抑制, 说明慢性心肌缺血过程中细胞自噬具有心肌保护作用^[18]. 在 HL-1 心肌细胞缺血条件下, 线粒体中的 Bnip3 蛋白被激活, 可使心肌细胞自噬上调, 降解受损的线粒体, 对抗各种凋亡因子对细胞凋亡的诱导^[20]. 此外, 短暂的轻度缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)能够减轻随后严重的缺血损伤, 而且发现 IPC 能诱导心肌细胞产生自噬; 抑制自噬, 则 IPC 的保护作用消除^[21].

但另有人发现, 心肌缺血时, 心肌细胞除了自噬增强外, 凋亡和坏死也增强. 如 Valentim 等研究却发现, 单次缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion, I/R)处理, 即可引起新生大鼠心肌细胞和成年心肌细胞出现自噬现象, 而且可以引起 Beclin-1 的表达增加, 以及出现细胞凋亡与坏死. 利用 RNAi 技术抑制 Beclin-1 的表达, 可降低 I/R 引发的自噬发生, 从而抑制 I/R 诱导的心肌细胞凋亡和坏死^[22]. 至于其心肌细胞凋亡是否是通过细胞自噬引起的, 还是只是一种伴随现象, 目前说法不一.

3.1.3 心肌缺血时, 自噬对心肌可能的保护机制.

自噬可以通过多种途径来保护心肌细胞免受心肌缺血引起的损伤, 但其具体途径及机制仍不十分清楚, 目前研究较多的主要有以下几种情况. a. 维持 ATP 水平: 心肌缺血诱导自噬后, 能够维持细胞内 ATP 水平, 从而促进细胞生存^[23]. b. 线粒体自噬: 线粒体为双层膜封闭式结构的细胞器, 它是细胞内氧化磷酸化的场所, 为细胞生命活动提供能量, 同时它还是生物合成(如血红素和脂质)的主要场所, 并参与细胞内钙离子水平调节. 心肌缺血时, 可引起线粒体损伤, 从而产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞色素 c(cytochrome c)等促凋亡信号, 以及 Bnip3 的表达增加, 这些信号均可以激活自噬, 产生保护作用. 此外, 线粒体严重损伤或融合受损会导致线粒体内碎片增多, 这些碎片随后以一种选择性的自体吞噬过程而清除, 我们称之为“线粒体自噬”, 是一种选

择性的通过自噬降解线粒体的过程. 通过线粒体自噬可以消除细胞内受损的线粒体, 抑制内源性线粒体途径细胞凋亡的进一步活化, 可以促进线粒体在体内的更新以及维持线粒体在细胞内的数量, 从而维持心肌细胞功能和收缩力相协调^[24].

3.2 心肌再灌注损伤

在心肌缺血再灌注损伤中, 在再灌注期, 将进一步诱导细胞发生自噬. 如 HL-1 细胞缺血 2 h, 再灌注 3 h 后 GFP-LC3 阳性率明显高于对照组^[25].

3.2.1 心肌再灌注损伤时, 自噬发生的可能机制.

在再灌注期诱导自噬的因素有很多, 目前支持的说法有以下几种:

a. 通过 Beclin1 调节. Beclin 1 为自噬相关蛋白 Atg6 的同源物, 能与多种蛋白质, 如 Vps34(Class III PI3K 的催化亚单位)、mTOR、BCL-2 和 BCL-XL 蛋白等结合, 发挥多种功能. 其诱导细胞自噬的机制主要是通过结合到自噬体膜上, 募集 Atg12-Atg5-Atg16 复合物和 LC3 到自噬体膜上, 从而促进自噬体的形成. 有研究报道, 在大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤模型中, Beclin 1 表达上调, 进而诱导细胞自噬^[26].

b. 活性氧(ROS). 缺血再灌注时, 线粒体产生的 ROS 由所谓“ROS 诱导的 ROS 释放”所增强. ROS 产生导致线粒体等细胞器损坏和脂质过氧化, 进而促进自噬. 因为自噬能靶向过氧化氢酶降解, 进而导致 H₂O₂ 积聚, 所以自噬和氧化应激可致正反馈循环并导致自噬性细胞死亡. 此外, ROS 还可通过直接的氧化应激来促进自噬体形成. 例如, H₂O₂ 能氧化 Atg4 的一个半胱氨酸残基, 阻断其半胱氨酸蛋白酶活性, 从而促进自噬. ROS 也可通过线粒体损伤触发自噬, 如 BH3-only 家族蛋白 Bnip3 等均能诱导线粒体损伤, 而引发自噬^[27].

c. 内质网应激. 缺血 / 再灌注损伤所致的细胞应激可导致错误折叠蛋白聚集于内质网, 称为内质网应激(ER stress). 细胞出现内质网应激时, 细胞将启动一系列代偿机制, 称为“未折叠蛋白反应”(unfolded protein response, UPR): 主要指通过减少新生蛋白质进入内质网以及增加蛋白质的转运来促进细胞存活的途径, 未折叠的蛋白质都有一个疏水标记端, 通过泛素化系统可以增加其转运至内质网进行降解, 从而恢复内质网功能, 减轻内质网应激(ER stress). 错误折叠蛋白将聚集于内质网, 活化真核起始因子 2a(eIF2a), 从而激活细胞产生

自噬^[28].

d. 线粒体通透性改变(mitochondrial permeability transition, MPT). MPT 是指线粒体膜上一种特殊的通透性转运通道 (mitochondrial permeability transitionpore, mPTP)的骤然开放, 这种孔道的开放允许线粒体吸收可取的代谢物质以及清除不需要的代谢物质. 对线粒体的更新和降解起重要的作用. 心肌再灌注时有大量的活性氧化产物产生(氧化应激), 活性氧化产物可以造成由 BH3-only 蛋白(如 Bnip3)调节的线粒体损伤和 MPT. 对心肌缺血再灌注损伤研究发现, 再灌注过程中能使 mPTP 骤然开放, 而 mPTP 的骤然开放可以诱导细胞自噬. 环孢霉素 A 能阻断 mPTP 的开放, 用环孢霉素抑制 mPTP 的开放, 在 HL-1 细胞中模拟缺血再灌注(I/R)后, 在再灌注期自噬明显下调^[29].

3.2.2 心肌再灌注损伤时, 自噬对心肌的影响. 再灌注期, 自噬对心肌的影响到底有害还是有利, 目前没有定论. 在再灌注损伤期间, 细胞自噬的增强, 一方面可以通过提供热量, 维持能量来保护细胞免受再灌注的损伤, 但另一方面, 却可以增加 ROS 的产生和诱发内质网应激, 从而损伤细胞, 导致细胞死亡. 研究报道, 在 GFP-LC3/beclin 1+/- 杂交小鼠(自噬功能降低的一种小鼠)中, 缺血再灌注后自噬体的数目明显降低, 同时, 心肌梗死范围明显减小, 且与正常组织交界区域 TUNEL(一种标记细胞的方法)阳性细胞数也明显下降, 这就说明自噬在灌注期加重了心肌细胞的丧失. 所以目前支持的说法是自噬可以影响心肌细胞自噬性死亡而加重心肌损伤.

3.2.3 心肌再灌注损伤时, 心肌细胞自噬性死亡的可能机制. 在心肌再灌注损伤时, 心肌细胞自噬性死亡的机制说法不一, 目前支持的说法是通过 Bcl-2 调节. 有研究报道, I/R 的再灌注期, 可导致 Bcl-2 的下调^[30], Bcl-2 可以影响 Beclin 1 的活性及自噬的形成^[31], Beclin 1 和 Bcl-2 的相互作用决定细胞的死亡或存活. 因此理论上讲, Bcl-2 下调不但能促进细胞凋亡, 也能通过激活 Beclin 1 诱导自噬, 从而引起细胞死亡.

3.3 心肌慢性缺氧损伤

在慢性缺氧条件下, 心肌细胞自噬作用增强.

3.3.1 慢性缺氧时自噬发生的可能机制.

慢性缺氧时, 心肌细胞自噬增加, 但其诱导因素及其机制也不十分清楚, 目前的说法有:

a. 通过缺氧诱导因子 -1 调节. 慢性缺氧时,

缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 稳定性增加, 进而诱导 Bnip3 和 BNIP1 (Bcl-2/E1B19kDa-interacting protein L, Bcl-2 相互作用蛋白 L, Bnip L) 的表达增强, 竞争性地释放出促细胞自噬的关键因子 Beclin1, 从而促进细胞自噬。

b. AMPK 调节. 慢性缺氧时, 心肌细胞内腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 活性增加, 进而对 mTORC1 产生抑制作用, 有助于 Atg13 的去磷酸化和 Atg1 的活化, 从而诱导细胞自噬。

3.3.2 慢性缺氧时自噬对心肌的影响. 慢性缺氧时, 细胞自噬增强, 其对心肌细胞的作用尚不能明确是有益或是有害. 一方面, 这与缺氧时间和缺氧程度等有关, 急性缺氧和慢性缺氧与细胞自噬的活化程度有显著差异. 另一方面, 细胞自噬的作用可能与上游的激活因素相关, 如 AMPK 激活后可能主要发挥保护作用, 而由 Beclin1 表达增强所致细胞自噬增强则可能对细胞产生损害作用^[32].

3.3.3 自噬对缺氧性心肌损伤保护的可能机制. 在既往研究中发现, 慢性缺氧心肌细胞中, 线粒体生物合成增强, 线粒体数目增多, 这是慢性缺氧适应的一个重要机制, 但同时也导致各种形态不规则线粒体出现和大量功能受损的线粒体在心肌细胞中堆积. 通过细胞自噬来清除细胞内功能不全的线粒体, 以保证高效能线粒体的功能, 并控制线粒体数量, 以维持心肌细胞功能和收缩力相协调^[33].

4 心脏疾病下的自噬

心脏是一个具有显著可塑性的器官, 心肌细胞能够很好地增大或缩小, 以响应对环境变化的适应. 在血流动力学的压力状态下, 例如高血压或心肌梗死等, 心脏会发生一个代偿性肥厚增大反应. 如果这种刺激继续增大, 会引起心室扩张, 心肌收缩功能下降, 最终表现出一系列临床症状, 发展成为多种心脏疾病, 这个过程叫做心肌重塑^[7]. 近来有研究报道, 在心肌重塑过程中, FoxO (forkhead box-containing protein, O subfamily) 可以通过调节一些自噬相关蛋白 (如 Atg8, Gabarapl1, Atg12, Atg4B, VSP34, Beclin 1) 的表达来诱导细胞自噬, 从而调节心肌细胞增长和功能^[34]. 此外, 心肌细胞是一种分裂后期细胞, 其再生能力十分有限, 心肌细胞的缺失引起心脏收缩功能下降, 是心脏疾病发生的另一个重要原因, 而近来有研究报道, 自噬性

细胞死亡是心肌细胞缺失的一个重要方式. 因此, 人们认为在心脏中, 心肌细胞自噬不仅仅只是正常生理的一个反应, 更是对各种心血管刺激如饥饿、缺血再灌注损伤、慢性缺氧以及压力负荷过重等的适应性调节反应, 同时还参与各种心血管疾病的发生发展. 在各种心血管疾病如在心肌肥厚、心肌梗死、心力衰竭等中, 心肌细胞自噬的程度会发生改变, 出现上调和下调情况. 适量的自噬上调可以帮助心肌细胞适应环境的变化来抵抗各种不良刺激, 保护心肌细胞, 但上调过度则会诱导细胞进入死亡程序, 产生主动死亡, 从而加剧疾病的发展. 如果自噬下调, 大量有害物质便会在细胞内积累, 最终也可能导致细胞受损和死亡, 也会加重疾病的发展. 因此, 在心血管疾病状态下, 心肌细胞自噬对其心脏的功能具有双面性, 且与其所处的病理状态及其诱发的自噬程度有关.

4.1 自噬与心肌肥厚

传统的思维认为, 心肌细胞只有在初生时具有增殖能力, 后期心脏的增大主要是通过对心肌细胞肥大以及细胞的尺寸进行调节. 近来发现, 在血流动力负载、神经激素因子和高压信号调节下, 心肌细胞在横向和纵向上均可进行大幅度的增长, 从而出现心肌细胞肥大, 最终发展成为心肌肥厚^[35].

心肌肥大情况下, 心肌细胞自噬受到抑制. 抑制心肌细胞自噬, 在某种情况下可导致心肌细胞肥大, 但有时却无影响, 甚至可以防止心肌细胞肥大. 给野生型小鼠行主动脉缩窄手术, 1 周后可致心肌肥大, 此模型组细胞自噬活动受到抑制. 在新生乳鼠心肌细胞中, 用 siRNA 敲除 Atg7 基因抑制自噬后, 心肌呈现明显肥大, 在 Atg5 基因敲除的新生大鼠体内加入 Atg7-RNAi 抑制细胞自噬时, 大鼠出现明显的心肌肥厚特征^[36]. 然而, 在主动脉缩窄术构建的心肌肥厚模型中, 普通大鼠和 Atg5 缺乏的大鼠产生的心肌肥厚特征非常相似, 说明在压力超载引起的心肌肥厚模型中, 细胞自噬并没有起到调节作用, 或者它的作用被其他的引起心肌肥厚的因素所抵消^[37]. 另有研究发现, 雷帕霉素 (rapamycin, 一种细胞自噬激活剂) 可以防止因主动脉狭窄引起的心肌肥厚或者直接逆转已经产生的心肌肥厚^[38].

细胞尺寸变化主要有萎缩和肥大, 主要受细胞增殖和分化的影响, 而由营养控制的细胞增殖通路对细胞尺寸的影响有重要的调节作用, 其主要受 mTOR 的调节营养信号通路所调节. 在对果蝇的研

究中发现细胞大小可通过一些信号分子如 IGF-1/2、Class I P13K、蛋白激酶 B(Akt)和 TOR 所调节, 这些因子在哺乳动物中同样具有调节细胞大小的功能. 抑制生长因子和营养信号可以抑制一些大分子物质的合成而导致细胞萎缩, 而在生长因子缺乏和营养受限时均可诱导细胞发生自噬, 且 TOR 抑制后, 也可以诱导细胞发生自噬. 故有人推断细胞自噬可以导致细胞萎缩, 抑制细胞增大^[39]. 心肌肥厚可以认为是心肌细胞萎缩和肥大失衡后的一个转变结果, 但其是否通过 mTOR 调节的营养信号通路, 还有待进一步研究.

4.2 自噬与心力衰竭

在心衰发展过程中, 有很多结构会发生变化, 包括心肌细胞肥大、间质性纤维的沉积、细胞缺血和死亡, 所有这些信号都可能导致心肌功能的异常, 且心室代偿失调后还可能引起心室壁加厚.

近年来发现自噬参与心力衰竭的发病过程, 衰竭心脏中出现过度自噬的现象. 血流动力学应激下的心衰模型有两种: 低心输出量型心力衰竭和压力超负荷型心力衰竭, 在这两种模型中, 均可以引发心肌细胞自噬. 且在这两种模型中, Atg5 缺乏可导致心肌增生、左心室扩张、收缩功能下降等, 这说明血流动力学应激下的心力衰竭过程中, 心肌细胞自噬可以保护细胞免受应激的损伤^[36]. 在心力衰竭中可观察到内质网应激和未折叠蛋白在内质网中的集聚, 这些过程涉及到一系列的保护途径, 如未折叠蛋白反应(UPR)和(ERS). 但当内质网应激超出负荷时, 容易引起蛋白质聚集, 甚至引起细胞凋亡或坏死, 此外, 还可以引起多种蛋白质合成受阻, 引起细胞坏死, 或增加凋亡信号而调节细胞凋亡. 而内质网应激和蛋白质的泛素化均与细胞自噬有关, 故可推测其过程可能与细胞自噬有关.

但也有研究报道, 压力状态诱导的心肌细胞自噬是一种不当的适应反应, 可以促进心力衰竭的进程^[40]. 自噬的增加, 可能是导致心力衰竭的一个原因, 其机制可能是通过发生心肌细胞自噬性细胞死亡. 心肌细胞丢失是一个重要的导致心力衰竭的原因, 心肌细胞丢失的方式有很多种, 如坏死、凋亡和自噬性细胞死亡. 以前的研究认为心衰模型中心肌细胞死亡主要是通过细胞凋亡, 但最近研究报道, 自噬性细胞死亡也是心衰中心肌细胞死亡的一个重要机制^[41]. 心肌细胞可以通过相关蛋白的集聚引起自噬性细胞死亡. 在心力衰竭模型中可观察到泛素化蛋白的集聚, 这些蛋白质集聚后可通过诱导

细胞自噬来调节细胞死亡, 且细胞中高密度的泛素化蛋白集聚可能是细胞濒临死亡的一个标志. 进一步研究认为, 其主要原因是因为细胞自噬引起的泛素化蛋白酶系统的异常调节引起的^[42]. 但这种说法目前仍存在争议.

此外, 其他各种疾病也可以发展成心衰, 最终引起细胞自噬增强. 如 Shimomura 等^[43]最近的研究显示, 在扩张型心肌病、瓣膜和高血压性心脏病、心肌局部缺血等发生心力衰竭时, 濒死的心肌细胞表现出明显增强的自噬特征. 此外, 最近有研究报道, 当作用于心脏的机械力撤除后, 可以降低心力衰竭下的细胞自噬, 且在给予左心室机械辅助器的病人体内结果更明显, 表明自噬是心力衰竭的一个适应性反应.

4.3 自噬与心肌梗死

心肌梗死一般是由于心外膜冠状动脉闭塞, 引起这些冠脉分布地区心肌细胞不可逆的死亡而形成的. 在心肌梗死过程中, 会引起一些神经体液的变化来调节心肌的收缩功能, 从而维持心输出量以及对重要器官的血液供应. 但是时间一长, 这种代偿机制会丢失, 甚至引起心肌功能的进一步恶化. 最终可能出现梗死面积扩大, 心肌纤维化, 以及心室腔增大等症状^[35].

有研究报道, 在心肌梗死模型中, 细胞自噬增强. 结扎小鼠左冠状动脉所致的心肌梗死模型中, 在亚急性和慢性两个阶段, 发现存活心肌细胞中自噬被激活, 自噬体标记物 LC3-II、P62 和组织蛋白酶 D(cathepsin D)均上调. 自噬在心肌梗死 1 周后显著激活, 尤其是在那些梗塞的边缘, 在心肌梗死后 3 周形成自噬体^[13]. 另有研究报道, 在心肌梗死模型中, 缺血时可通过 AMPK 激活细胞自噬, 促进心肌细胞的存活. 而在血液回流时可通过 Beclin-1 激活细胞自噬但对心肌细胞具有损伤作用^[35].

心肌梗死治疗的一个重要的方面是降低心肌重塑. 有研究报道, 自噬参与心肌重塑过程. 使用雷帕霉素复合物抑制剂雷帕霉素诱导心肌细胞自噬, 可抑制左心室重构, 从而减小心肌梗死面积. 进一步研究发现, 其机制主要是自噬抑制了泛素化蛋白酶系统的活性, 从而抑制蛋白质的合成. 此外, 在心肌梗死模型中, 心肌细胞自噬还可以抑制细胞肥大, 以及增加内质网应激和恢复细胞内能量供应, 从而发挥保护心肌细胞作用^[44]. 巴弗洛霉素 A1 (Bafilomycin A1, 一种自噬抑制剂)能明显加重梗

死后心功能不全和心肌重构. 给予其治疗后发现, 心房利钠肽 ANP 的表达增加, ATP 水平降低, AMPK 活性增强, 自噬降低. 给予雷帕霉素治疗则出现相反的结果, 包括心脏功能障碍和不利的心肌重塑. 说明雷帕霉素与巴弗洛霉素 A1, 可相互抵消心肌梗死后自噬在心脏心肌重构中的作用. 这些结果表明心肌细胞自噬在急性心肌梗死中具有保护作用^[43].

4.4 自噬与扩张型心肌病

有研究报道, 在扩张型心肌病患者心脏中, 可观察到在萎缩的心肌组织中溶酶体相关膜蛋白 1 (lysosomal-associated membrane protein 1, LAMP-1) 和组织蛋白酶 D (cathepsin D) 表达增加, 并伴随有自噬的改变. 研究认为, 扩张型心肌病的心肌丢失是通过细胞凋亡, 但近来研究发现, 在电镜下观察, 扩张型心肌病患者中并没有观察到细胞凋亡的迹象, 反而观察到增强的细胞自噬. 有人认为, 细胞自噬是伴随细胞凋亡的一个慢性过程, 心肌丢失的主要原因是细胞自噬, 而不是细胞凋亡. 但其具体的机制目前还在研究中^[45].

5 药物对自噬的调节

有关调节细胞自噬的药物及其调节机制的研究, 目前正处在初步研究阶段. 有报道一些抗肿瘤药和心血管系统药物可以影响细胞的自噬, 从而影响其对疾病的治疗或不良反应的发生.

5.1 抗肿瘤药物

5.1.1 阿霉素. 阿霉素是一种能引起心衰的潜在的抗肿瘤药物. 有研究报道, 阿霉素可以诱导细胞自噬, 从而引发心肌毒性, 给予细胞自噬抑制剂 3MA, 可以降低阿霉素引起的心肌死亡^[39]. GATA4 是一种能够抗阿霉素心肌毒性的药物, 有研究报道, 其可以抑制阿霉素诱导的心肌细胞自噬和心肌细胞死亡^[46]. 白藜芦醇能够抑制阿霉素诱导的心肌细胞自噬和凋亡, 从而减轻阿霉素的心脏毒性作用, 进一步研究发现, 其调节机制主要是通过抑制阿霉素对 p70S6 激酶 (S6K1) 的激活而抑制细胞自噬的产生^[47].

5.1.2 柔红霉素 (DNR). 柔红霉素是急性白血病化疗的主要药物, 与阿霉素一样, 是一种蒽环类抗肿瘤药物, 同样具有心脏毒性的不良反应. 进一步研究表明, 其心脏毒性与泛素化 E3 的表达增加及自噬的增加有关^[48].

5.1.3 白藜芦醇. 白藜芦醇是从红色葡萄酒中提取

出来的一种化合物, 已经发现其在很多疾病中均有保护作用, 如缺血性心脏病、糖尿病以及癌症化疗等. 白藜芦醇可以通过很多因素来调节, 如 sirtuins (一种抗衰老酶)、FOXOs 和细胞自噬等. 研究表明, 小剂量的白藜芦醇可以增加细胞对应激的反应, 且增加具有心肌保护作用的基因和蛋白质如热休克蛋白和抗氧化蛋白的表达^[49]. 此外, 白藜芦醇可以诱导缺血预处理的心肌细胞产生自噬. 在 H9c2 心肌细胞给予缺氧-复氧或缺血再灌注模型中, 给予低剂量的白藜芦醇 (1 $\mu\text{mol/L}$) 后, 自噬体形成增加, LC3-II 也增加. 自噬增加后, 可增加细胞的存活率, 降低凋亡率, 且认为主要是通过 mTORC2 途径调节细胞自噬而发挥保护心肌细胞的作用. 同时, 白藜芦醇可以激活 AMPK, 活化下游的 PI3K/Akt, 从而激活 mTORC2 复合物中的 Rictor, 引发细胞自噬^[50].

5.1.4 替莫唑胺 (temozolomide). 替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 是目前相对较好的治疗脑胶质瘤和恶性黑色素瘤的抗癌新药, 属于烷化剂类抗肿瘤药物. 有研究报道, TMZ 能够诱导恶性胶质瘤细胞自噬而发挥保护作用, 使用细胞自噬抑制剂 baileomycin A1, 会增加 TMZ 在胶质瘤细胞中的毒性作用^[51].

5.1.5 三氧化二砷 (As_2O_3). 三氧化二砷 (As_2O_3) 作为一种抗肿瘤药物, 主要机制是诱导肿瘤细胞凋亡. 有研究认为, 三氧化二砷除了能诱导细胞凋亡以外, 还能诱导细胞自噬. 三氧化二砷可诱导 HepG2 细胞自噬, 机制可能与下调 Bcl-2 基因表达有关. 在人类的白血病细胞株 HL60 中, 同样观察到三氧化二砷能诱导细胞自噬^[52].

另外, 还有吉西他滨 (gemcitabine) 和长春碱、紫杉醇 (paclitaxel), 也有诱导细胞自噬的报道^[53].

5.2 心血管系统调节药物

5.2.1 血管紧张素 II. 有研究报道, 血管紧张素 II 可以通过激活 AT1 受体而发挥诱导细胞自噬的作用, 但是这种作用却可以被 AT2 受体所拮抗. 根据其报道, AT2 受体的这种作用与 PtdIns3K 调节途径有关, 其中涉及到 AT2 受体 C 端锌指蛋白 (PLZF) 转录因子, 锌指蛋白转录因子可以上调 class I PtdIns3K 的 p85 α 调节亚基而抑制自噬, 但其具体其机制目前还不清楚^[54].

5.2.2 卡维地洛. 有研究报道, 卡维地洛是一种无选择性的 α 和 β 受体阻断剂, 可抑制缺血引起的心肌细胞坏死和凋亡. 在急性心肌梗死下, 卡维地

洛可以增加自噬泡的形成而上调自噬, 同时发挥抗凋亡的作用^[55]。

5.2.3 阿托伐他汀. 他汀类药是广泛应用于临床的一种调脂药, 有研究报道, 在心血管疾病发生时, 阿托伐他汀可通过抑制血管内皮细胞的自噬过程, 减少自噬发生的程度, 进而减小血管内皮细胞在病理情况下受到的损伤, 保护内皮细胞. 且其抑制自噬的机制可能是通过抑制调节细胞自噬的 Akt/PKB 信号通路^[56]。

5.3 维生素

5.3.1 维生素 K3. 有研究报道, 维生素(vitamin, Vit) K3 能明显抑制 HeLa 细胞增殖, 并具有诱导 HeLa 细胞发生自噬的作用, 其机制可能与下调 mTOR 信号有关^[57]。

5.3.2 维生素 D3. 有研究报道, 在人的巨噬细胞中, 给予维生素 D3 活性形式 1, 25D3 可以诱导细胞产生自噬, 从而发挥先天性免疫作用. 在髓性白血病细胞中维生素 D3 可通过上调 Beclin-1 来诱导细胞自噬性死亡^[58]。此外, 雌激素受体拮抗剂他莫西芬处理乳腺癌细胞株 McF27 后, 出现自噬液泡蓄积和细胞死亡, 但几乎观察不到凋亡的改变, 且给予 3-MA 和雌二醇可抑制细胞死亡, 说明他莫西芬诱导的自噬是一主动过程^[53]。最近, 关于药物对细胞自噬的研究成为了当今的一个热点, 越来越多的药物被认为可以调节细胞自噬, 且参与和调节细胞自噬可能是药物治疗疾病或发生不良反应的一个有效的作用机制, 但是其调节机制及对疾病的治疗作用还有待进一步证实与探索。

6 问题与展望

心脏在压力负荷下会发生各种代偿性反应以适应环境的变化, 而当负荷超出其调节范围后, 将引发一系列疾病. 在此过程中, 细胞自噬扮演着一个重要的角色. 而在心脏疾病的发生发展过程中, 细胞自噬的作用具有双重性, 低水平的自噬能消化受损细胞器, 供给氨基酸和游离脂肪酸, 进而保护细胞免于死亡, 然而持久的自噬则会过度降解必需蛋白质和正常细胞器. 其具体的作用跟疾病的状态以及引发的细胞自噬的程度有关. 关于其不同疾病状态下, 机体是如何诱发自噬并进行调控的, 自噬诱发后又是如何发挥作用, 并促进或抑制疾病的发生发展的. 这些问题都有待进一步研究证明. 如果上述问题得以阐明, 可能为心脏疾病的发生发展机制的研究提供新的思路. 而对于调控自噬通路的研

究, 则可以为治疗或预防心肌肥厚、心衰以及心肌梗死等心脏疾病提供有效的靶点。

参 考 文 献

- [1] Levine B, Klionsky D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*, 2004, **6**(4): 463-477
- [2] Klionsky D J. The molecular machinery of autophagy: Unanswered questions. *J Cell Sci*, 2005, **118** (Pt 1): 7-18
- [3] Majeski A E, Dice J F. Mechanisms of chaperone-mediated autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, **36** (12): 2435-2444
- [4] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, **132**(1): 27-42
- [5] 李文静, 徐文婷, 谭颖, 等. 活性氧类与 mTOR 信号通路. *生命的化学*, 2010, **30**(6): 866-870
- [5] Li W J, Xu W T, Tan Y, *et al.* *Chemistry of Life*, 2010, **30** (6): 866-870
- [6] Cao D J, Gillette T G, Hill J A. Cardiomyocyte autophagy: remodeling, repairing, and reconstructing the heart. *Curr Hypertens Rep*, 2009, **11**(6): 406-411
- [7] Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters J J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch Biochem Biophys*, 2007, **462**(2): 245-253
- [8] Meyer G R, Martinet W. Autophagy in the cardiovascular system. *Arch Biochem Biophys*, 2009, **1793**(9): 1485-1495
- [9] Takagi H, Matsui Y, Hirotani S, *et al.* AMPK mediates autophagy during myocardial ischemia *in vivo*. *Autophagy*, 2007, **3**(4): 405-407
- [10] Maron B J, Roberts W C, Arad M, *et al.* Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*, 2009, **301**(12): 1253-1259
- [11] Wang X, Osinska H, Klevitsky R, *et al.* Expression of R120G-alphaB-crystallin causes aberrant desmin and alphaB-crystallin aggregation and cardiomyopathy in mice. *Circ Res*, 2001, **89** (1): 84-91
- [12] Tannous P, Zhu H, Johnstone J L, *et al.* Autophagy is an adaptive response in desmin-related cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(28): 9745-9750
- [13] 赵美. 巨自噬在心脏疾病调节中的双向作用. *生理科学进展*, 2011, **42**(2): 81-85
- [13] Zhao M. *Prog Physiol Sci*, 2011, **42**(2): 81-85
- [14] Gustafsson A B, Gottlieb R A. Recycle or die: The role of autophagy in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, **44** (4): 654-661
- [15] Yan L, Sadoshima J, Vatner D E, *et al.* Autophagy: A novel protective mechanism in chronic ischemia. *Cell Cycle*, 2006, **5** (11): 1175-1177
- [16] Hamacher-Brady A, Brady N R, Gottlieb R A. Enhancing macroautophagy protects against ischemia / reperfusion injury in cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2006, **281** (40): 29776-29787
- [17] 张丹. 缺血缺氧状态下细胞自噬的研究进展. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, **29**(4): 293-297
- [17] Zhang D. *Inter J Pathol Clin Med*, 2009, **29**(4): 293-297

- [18] Hamacher-Brady A, Brady N R, Logue S E, *et al.* Response to myocardial ischemia / reperfusion injury involves Bnip3 and autophagy. *Cell Death Differ*, 2007, **14** (1): 146–157
- [19] Gustafsson A B, Gottlieb R A. Eat your heart out: Role of autophagy in myocardial ischemia/reperfusion. *Autophagy*, 2008, **4**(4): 416–421
- [20] Takagi H, Matsui Y, Sadoshima J. The role of autophagy in mediating cell survival and death during ischemia and reperfusion in the heart. *Antioxid Redox Signal*, 2007, **9**(9): 1373–1381
- [21] Gurusamy N, Lekli I, Gorbunov N V, *et al.* Cardioprotection by adaptation to ischemia augments autophagy in association with BAG-1 protein. *J Cell Mol Med*, 2009, **13**(2): 373–387
- [22] Sybers H D, Ingwall J, DeLuca M. Autophagy in cardiomyocytes. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab*, 1976, **12**: 453–463
- [23] Matsui Y, Takagi H, Qu X, *et al.* Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res*, 2007, **100**(6): 914–922
- [24] 鲁 严, 周梅华. 线粒体自噬和线粒体凋亡及其相关病理生理机制研究进展. *实用老年医学*, 2011, **25**(1): 79–81
Lu Y, Zhou M H. Practical Geriatrics, 2011, **25**(1): 79–81
- [25] Yitzhaki S, Huang C, Liu W, *et al.* Autophagy is required for preconditioning by the adenosine A1 receptor-selective agonist CCPA. *Basic Res Cardiol*, 2009, **104**(2): 157–167
- [26] Rami A, Langhagen A, Steiger S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of Beclin-1 and autophagy-like cell death. *Neurobiol Dis*, 2008, **29**(1): 132–141
- [27] Odashims M, Usui S, Takagi H, *et al.* Inhibition of endogenous Mstl prevents apoptosis and cardiac dysfunction without affecting cardiac hypertrophy after myocardial infarction. *Circ Res*, 2007, **100**(9): 1344–1352
- [28] Tannous P, Zhu H, Nemchenko A, *et al.* Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy. *Circulation*, 2008, **117**(24): 3070–3078
- [29] Arrington D D, Van Vleet T R, Schnellmann R G. Calpain 10: A mitochondrial calpain and its role in calcium-induced mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **291**(6): C1159–C1171
- [30] Grunfelder J, Miniati D N, Murata S, *et al.* Upregulation of Bcl-2 through caspase-3 inhibition ameliorates ischemia reperfusion injury in rat cardiac allografts. *Circulation*, 2001, **104**(12 Suppl 1): 1202–1206
- [31] Pattingre S, Tassa A, Qu X, *et al.* Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 2005, **122**(6): 927–939
- [32] 林 芳, 顾振纶, 秦正红. 自噬及其在细胞代谢和疾病中的作用. *生物化学与生物物理进展*, 2005, **32**(4): 298–303
Lin F, Gu Z L, Qin Z H. *Prog Biochem Biophys*, 2005, **32**(4): 298–303
- [33] Gustafsson A B, Gottlieb R A. Autophagy in ischemic heart disease. *Circ Res*, 2009, **104**(2): 150–158
- [34] Ferdous A, Battiprolu P K, Ni Y G, *et al.* FoxO, autophagy, and cardiac remodeling. *J Cardiovasc transl Res*, 2010, **3**(4): 355–364
- [35] Shih H, Lee B, Lee R J, *et al.* The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2011, **57**(1): 9–17
- [36] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, *et al.* The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*, 2007, **13**(5): 619–624
- [37] Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, *et al.* The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ*, 2009, **16**(1): 31–38
- [38] McMullen J R, Sherwood M C, Tarnavski O, *et al.* Inhibition of mTOR signaling with rapamycin reverses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation*, 2004, **109**(24): 3050–3055
- [39] Hosokawa N, Hara Y, Mizushima N. Generation of cell lines with tetracycline-regulated autophagy and a role for autophagy in controlling cell size. *FEBS*, 2006, **580**(11): 2623–2629
- [40] Zhu H, Tannous P, Johnstone J L, *et al.* Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress. *J Clin Invest*, 2007, **117**(7): 1782–1793
- [41] Fidzianska A, Bilinska Z T, Walczak E, *et al.* Autophagy in transition from hypertrophic cardiomyopathy to heart failure. *J Electron microsc*, 2010, **59**(2): 181–183
- [42] Chandrasekhar Y, Narula J. Death hath a thousand doors to let out life. *Circ Res*, 2003, **92**(7): 710–714
- [43] Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, *et al.* Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation*, 2009, **120**(11 Suppl): S191–197
- [44] Buss S J, Riffel J H, Katus H A, *et al.* Augmentation of autophagy by mTOR-inhibition in myocardial infarction: When size matters. *Autophagy*, 2010, **6**(2): 304–306
- [45] Shimomura H, Terasaki F, Hayashi T, *et al.* Autophagic degeneration as a possible mechanism of myocardial cell death in dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J*, 2001, **65**(11): 965–968
- [46] Kobayashi S, Volden P, Timm D, *et al.* Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte Death. *J Biol Chem*, 2010, **285**(1): 793–804
- [47] Xu X, Chen K, Kobayashi S, *et al.* Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte death via inhibition of S6K1-mediated autophagy. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, **340** (3): 1–34
- [48] Sishi B J, Bester D J, Wergeland A, *et al.* Daunorubicin therapy is associated with upregulation of E3 ubiquitin ligases in the heart. *Exp Biol Med*, 2012, **237**(2): 219–226
- [49] Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, **1215**: 22–33
- [50] Gurusamy N, Lekli I, Mukherjee S, *et al.* Cardioprotection by resveratrol: A novel mechanism via autophagy involving the mTORC2 pathway. *Cardiovasc Res*, 2010, **86**(1): 103–112
- [51] Kanzawa T, Germano I M, Komata T, *et al.* Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells. *Cell Death Differ*, 2004, **11**(4): 448–457
- [52] 朱传升, 侯 明, 王金慎, 等. 三氧化二砷诱导肝癌细胞系 HepG-2 自噬及其机制研究. *中国现代普通外科研究进展*, 2007, **10**(4): 302–305
Zhu C S, Hou M, Wang J S, *et al.* *Clin J Curr Adv Surg*, 2007, **10**(4): 302–305

- [53] Oehadian A, Koide N, Hassan F, *et al.* Differential expression of autophagy in Hodgkin Lymphoma cells treated with various anti-cancer drugs. *Acta Med Indones*, 2007, **39**(4): 153-156
- [54] Porrello E R, Delbridge L M, *et al.* Cardiomyocyte autophagy is regulated by angiotensin II type 1 and type 2 receptors. *Autophagy*, 2009, **5**(8): 1215-1216
- [55] Zhang J L, Lu J K, Chen D, *et al.* Myocardial autophagy variation during acute myocardial infarction in rats: The effects of carvedilol. *Chin Med J*, 2009, **122**(19): 2372-2379
- [56] 张圣雪, 邱 龄, 肖传实. 阿托伐他汀对血管内皮细胞自噬作用的影响. *山西医科大学学报*, 2009, **40**(5): 404-407
- Zhang S X, Qiu L, Xiao C S. *J Shanxi Med Univ*, 2009, **40**(5): 404-407
- [57] 于春艳, 李洪岩, 钟加滕, 等. 维生素 K3 通过下调 mTOR 信号途径而诱导 HeLa 细胞自噬. *中国药理学通报*, 2009, **25**(9): 1173-1176
- Yu C Y, Li H Y, Zhong J T, *et al.* *Chin Phar Bull*, 2009, **25**(9): 1173-1176
- [58] Yuk J M, Shin D M, Lee H M, *et al.* Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/ macrophages *via* cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, **6**(3): 231-243

The Progress of Autophagy Involved in Heart Disease*

XIE Feng¹⁾, LIU Wei¹⁾, CHEN Lin-Xi^{1)**}

⁽¹⁾ Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Autophagy is a process in which damaged, modified or aging proteins and organelles are transported to the lysosome/vacuole for degradation. Autophagy is not only a widespread normal physiological process, but also a cell defense mechanism to adverse environment, involved in the pathological process of diseases. The normal level of autophagy can protect cells from environmental stimuli, however, continued excessive or insufficient autophagy could lead to disease. In the heart, myocardial autophagy plays a vital role to maintain myocardial function, but dysfunctional autophagy contributes to a diverse set of heart diseases, such as Danon disease. Multiple forms of cardiovascular stress can increase autophagic activity in cardiomyocytes, including chronic ischemia, reperfusion injury and Chronic hypoxia. The function of autophagy in these conditions is poorly understood: Does it serve a pro-survival function or contribute to disease pathogenesis, cell death, or both? Heart disease is the abnormal myocardia function when to produce a variety of pathological state. In the state of disease, cardiac autophagy degree will change, related to the occurrence and development of disease. As in Hypertrophic cardiomyopathy process, cell autophagy is reduced and aggravate myocardial hypertrophy. In heart failure process, autophagy increases can lead to cell death; And in myocardial infarction process, autophagy is enhanced and reduce the infarction area. But the real role of autophagy in the myocardium depending on the level of autophagic activation and the context in which it is induced. Currently, more and more people begin to pay close attention to the relationship between drugs and autophagy regulation, particularly on antitumor drugs and cardiovascular drugs. In addition, there are reports of estrogen receptor antagonists tamoxifen and vitamins also has a regulatory role for autophagy. To research of the relationship between autophagy and heart disease, and drugs on the regulation of autophagy will benefit for the occurrence and development of heart disease, and explore a new mechanism of drug treatment from the autophagy perspectives.

Key words autophagy, heart function, cardiovascular stress, heart disease, drug

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00088

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(30901577).

**Corresponding author.

Tel: 86-734-8281587, E-mail: chenlinxi@tom.com

Received: February 12, 2012 Accepted: February 27, 2012