

• 继续教育 •

自噬与氧化应激在心血管疾病中的研究进展

刘德敏¹ 贾宏宇¹ 柴文静¹ 呼海娟¹ 崔炜¹

[提要] 自噬作为一种高度保守的自我保护机制在多种心血管疾病特别是动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭中发挥重要作用,并与内质网和线粒体产生的活性氧簇(ROS)相互作用,全面了解二者间关系可能为预防和治疗心血管疾病提供新的策略。

[关键词] 自噬;氧化应激;心血管疾病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.021

[中图分类号] R34 **[文献标志码]** A

The progress of autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases

LIU Demin JIA Hongyu CHAI Wenjing HU Haijuan CUI Wei

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

Corresponding author: CUI Wei, E-mail: cuiwei21c@163.com

Summary Autophagy, as a highly conserved mechanism of self-protection, plays an important role in many cardiovascular diseases, especially in atherosclerosis, myocardial ischemia reperfusion injury and heart failure. With the endoplasmic reticulum and mitochondria (ROS) interaction, a comprehensive understanding of the relationship between the two may provide a new strategy for the prevention and treatment of cardiovascular disease.

Key words autophagy; oxidative stress; cardiovascular diseases

自噬是一种普遍存在于真核细胞中的生命现象,是在进化上高度保守的自我保护机制,在实现细胞内物质循环再利用和维持细胞稳态方面发挥重要作用。自噬参与了细胞的生长发育、衰老死亡等诸多生理过程,也与肿瘤、神经退行性疾病、病原体感染、心血管疾病等病理状态密切相关,目前已成为生物学领域的研究热点之一^[1]。氧化应激是指活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成过多超过其清除能力,使氧化和抗氧化系统失衡,导致细胞组织损伤的病理过程。既往研究显示,自噬在多种心血管疾病特别是在动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭中发挥重要作用,并与内质网和线粒体产生的活性氧簇(ROS)相互作用,全面了解二者间关系可能为预防和治疗心血管疾病提供新的策略。本文重点就自噬与氧化应激在心血管疾病中的研究进展做一综述。

1 概述

自噬一词源于希腊语的 auto(自我)和 phagein(吞噬),由 de Duve 于 1966 年提出,是指细胞依赖溶酶体途径主动对自身错误折叠的蛋白和受损的细胞器降解并将产生的物质和能量循环利用的过程^[2]。自噬在营养缺乏、氧化应激等条件下激活,帮助细胞渡过难关。然而,自噬过度激活可能是有害的,甚至导致自噬性细胞死亡,Clark 等将其称为 II 型程序性细胞死亡,有别于细胞凋亡和坏死。一般情况下自噬对降解底物无选择性,特定情况下自噬可针对某一物质或细胞器,例如线粒体自噬、内质网自噬、脂噬等。通常所说的自噬即指大自噬,主要分为 4 个阶段:①起始:来源不明的双层膜结构形成囊泡,称为自噬泡;②延伸:自噬泡弯曲延伸呈杯状,将受损的胞质蛋白和细胞器包裹封闭,形成自噬体;③融合:自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体;④降解:溶酶体酶将细胞成分降解,降解产生的氨基酸、脂肪酸等小分子物质参与合成和

¹河北医科大学第二医院心内科

通信作者:崔炜, E-mail: cuiwei21c@163.com

- [9] Liao JC. Cell Therapy using bone marrow-derived stem cell overexpressing BMP-7 for degenerative discs in a rat tail disc model [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2). doi:10.3390/ijms17020147.
- [10] Chen H, Yang H, Yue H, et al. Mesenchymal stem cells expressing eNOS and a Cav1 mutant inhibit vascular smooth muscle cell proliferation in a rat model

of pulmonary hypertension [J]. Heart Lung Circ, 2016(5):509-518.

- [11] Chen L, Yuan Z, Tao L, et al. Mesenchymal stem cells with eNOS over-expression enhance cardiac repair in rats with myocardial infarction [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(1):9-18.

(收稿日期:2017-08-22)

代谢^[1,3]。

1997年 Ohsumi 等在酵母细胞中首次克隆出自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATG), 开启了自噬分子机制研究的新篇章。随着研究的深入, 人们认识到自噬过程受一系列 ATG 严密调控, 同样哺乳动物也存在相应的同源基因。ATG 表达的蛋白常形成蛋白复合体发挥作用, 主要包括以下 4 种: ① ULK1 复合体 (ULK1-Atg101-FIP200-Atg13): 参与自噬诱导阶段, 主要受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 调控。mTOR 是细胞内营养感受器, 而 AMPK 是细胞内能量感受器。当细胞营养缺乏和能量耗竭时, 分别通过抑制 mTOR 和激活 AMPK 诱导自噬泡形成。② III 型磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 复合体 (Beclin1-VPS34-Atg14): 参与自噬泡形成。其中 Beclin1 是自噬形成的关键因子, 并且能与 Bcl-2、Bcl-xL 结合诱发细胞凋亡。③ Atg12-Atg5-Atg16 泛素化复合体: 参与自噬泡延伸。④ LC3-II-PE 泛素化复合体: 参与自噬泡延伸和自噬体形成。微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 被 Atg4 切割为 LC3-I, 后者在 Atg7 和 Atg3 作用下与磷脂酰乙醇胺 (PE) 结合形成 LC3-II-PE 复合体参与自噬泡膜延伸, LC3-II 分布于自噬泡膜上, 在自噬体与溶酶体融合后被降解。因而, LC3-II 表达水平或 LC3-II/LC3-I 比值可反映自噬活性, LC3-II 是自噬经典的标记蛋白^[3]。ROS 是指一类含氧的具有高化学反应活性的物质, 主要由氧分子与线粒体呼吸链漏出的电子结合产生, 包括以自由基形式存在的超氧阴离子、羟自由基和以非自由基形式存在过氧化氢、单线态氧等。同时体内存在对应的抗氧化物质, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、维生素 C、维生素 E 等, 可以清除 ROS, 维持细胞氧化与抗氧化平衡。生理状态下 ROS 参与杀菌、解毒及多种代谢途径的调节。当 ROS 的产生超过抗氧化物清除速度时, 则发生 ROS 蓄积, 造成氧化应激损伤, 如脂质过氧化、蛋白质失活、DNA 羟基化等, 使组织细胞结构功能损伤甚至死亡。ROS 能通过介导多个信号通路诱导自噬上调。自噬通过清除受损蛋白质和细胞器, 修复 DNA 损伤、激活 p62/Keap1/Nrf2 信号通路等缓解氧化应激, 延缓细胞死亡。而自噬过程被阻断时, 加剧氧化应激^[4-5]。

2 动脉粥样硬化

2.1 氧化应激与动脉粥样硬化

目前认为动脉粥样硬化是累及大中动脉内膜的慢性炎症性疾病, 其特征是粥样斑块形成。动脉粥样硬化的发病机制主要涉及脂质沉积、内皮细胞损伤、单核-巨噬细胞浸润、平滑肌细胞迁移增殖等过程, 氧化应激在其中发挥重要作用^[6]。循环系统

中 ROS 主要由 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 产生。适量的 ROS 作为信号分子, 在调节血管张力、氧传感、细胞生长增殖、凋亡和炎症反应中起重要作用, 而过量的 ROS 造成氧化应激。一方面 ROS 直接损伤脂质、蛋白质、核酸等大分子物质。例如通过对脂蛋白氧化修饰形成氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)。ox-LDL 是动脉粥样硬化形成和发展的重要危险因素, 可促进泡沫细胞形成、加速内皮细胞损伤、炎症因子释放等。另一方面, ROS 作为第 2 信使, 干预细胞信号传导过程^[7]。

2.2 自噬与动脉粥样硬化

自噬与动脉粥样硬化的发生发展紧密相关, 动脉斑块中存在多种自噬的触发因子, 如 ROS、ox-LDL、炎症因子等^[8]。Kockx 等^[9]应用透射电镜在人颈动脉斑块纤维帽的平滑肌细胞中观察到自噬超微结构特征, 如髓鞘样结构和高度空泡化。Martinet 等^[8]检测到动脉斑块中自噬标记蛋白 LC3-II 高表达。

基础水平或适度的自噬可对抗炎症和氧化应激损伤, 先于细胞色素 C 释放、caspase 激活之前降解有害细胞成分和极化的线粒体, 有助于斑块细胞修复和存活, 抑制细胞凋亡和坏死, 增强斑块稳定性^[6]。Martinet 等^[10]研究显示, 自噬诱导剂 7-酮基胆固醇 (ox-LDL 的主要成分) 可对抗他汀类药物诱导的兔主动脉平滑肌细胞凋亡。多项研究表明姜黄素、白藜芦醇、槲皮苷等具有抗氧化活性的中药成分可通过诱导自噬发挥抗动脉粥样硬化的保护作用。反之, 自噬缺陷加重氧化应激损伤, 促进斑块进展。Razani 等^[11]发现敲除 ATG5 基因后 ApoE^{-/-}小鼠动脉斑块中炎症因子和胆固醇结晶显著增加。类似的, Liao 等^[12]将饲喂高脂饮食的 LDL^{-/-}小鼠敲除 ATG5 基因后, Nox 介导的氧化应激增强, 巨噬细胞凋亡增加, 斑块坏死加重。此外, 脂噬有助于脂滴分解, 促进巨噬细胞源性泡沫细胞的胆固醇流出和逆向转运, 减轻斑块负荷^[13]。

自噬亦对动脉粥样硬化产生不利影响。自噬过度可导致自噬性细胞死亡, 平滑肌细胞死亡使胶原纤维合成减少, 纤维帽变薄, 斑块不稳定性增加, 内皮细胞死亡使斑块损伤、血栓形成, 引发不良心血管事件^[6-8]。然而, 巨噬细胞可通过分泌基质金属蛋白酶破坏胶原纤维, 因此选择性诱导巨噬细胞自噬性死亡可以维持斑块的稳定性, 是一种很有前景的治疗策略。Croons 等^[14]在动物动脉粥样硬化研究中观察到, 斑块处放置依维莫司 (雷帕霉素衍生物) 支架后, 巨噬细胞通过自噬性死亡而显著减少, 而该过程并不影响平滑肌细胞。由此可见, ROS 是自噬的上游调节因子, 氧化应激和自噬缺陷加速动脉粥样硬化斑块进展。现普遍认为基础水

平自噬可以保护斑块细胞免受氧化应激损害,促进细胞存活。相反,平滑肌细胞和内皮细胞的自噬过度激活可导致自噬性细胞死亡,使斑块易损,诱发急性临床事件。

3 心肌缺血再灌注损伤

3.1 氧化应激与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤是指在心肌缺血基础上恢复血流后组织损伤加重,甚至发生不可逆损伤的现象,表现为出现心肌顿抑、再灌注心律失常、心肌能量代谢障碍、超微结构变化及内皮和微血管功能障碍相关的无复流等^[15]。随着血管再灌注治疗(包括溶栓、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术)的广泛应用,如何有效地减轻心肌缺血再灌注损伤、挽救存活心肌已成为临床亟待解决的问题。

研究发现,氧化应激是心肌缺血再灌注损伤的重要发病环节。缺血再灌注时,尤其是再灌注阶段由于黄嘌呤氧化酶形成增多、中性粒细胞呼吸爆发、线粒体电子传递链损伤等多重机制使 ROS 生成增加^[16]。而过度增加的 ROS 通过对生物膜脂质的过氧化反应,使膜流动性降低、钙离子通透性增加,加重细胞内钙超载、线粒体损伤,诱发细胞色素 C 等促凋亡因子释放。此外 ROS 与蛋白发生氧化反应使其丧失原有结构和功能,并破坏核酸及染色体。再者,ROS 触发炎症级联反应和黏附分子的表达,导致白细胞聚集、内皮细胞肿胀,造成无复流。研究证实抗氧化剂可有效抵抗缺血再灌注损伤^[17]。尽管过量的 ROS 是心肌缺血再灌注损伤的重要启动因子,但在再灌注后期恢复基线水平的 ROS 可能参与了血管重构和再生等修复过程,而且缺血预处理的保护机制也可能与低水平的 ROS 有关^[17]。

3.2 自噬与心肌缺血再灌注损伤

人们很早就认识到,在心肌缺血再灌注时自噬活动增强。Decker 等^[18]的兔心离体灌流试验显示缺血 40 min 时自噬体增多,再灌注后自噬活动进一步增强。Loos 等^[19]对体外培养的 H9c-2 细胞进一步研究表明,自噬取决于细胞缺血损伤的严重程度及持续时间,轻度缺血时诱发自噬和凋亡;而中重度缺血时,细胞发生凋亡、坏死等不可逆损伤,无自噬出现。缺血再灌注时缺氧、ATP 耗竭、ROS 产生、线粒体膜通透性转换孔开放、钙超载、内质网应激等均可启动自噬作用^[20]。Hariharan 等^[21]研究发现, H₂O₂ 显著增加心肌细胞的自噬流,而抗氧化剂 N-2-巯基丙酰甘氨酸能抑制缺血再灌注时的氧化应激,减少自噬流和心肌梗死/缺血面积比值,提示氧化应激在激活自噬和介导心肌缺血再灌注损伤中起着重要的作用。

自噬,特别是线粒体自噬对急性和慢性心肌缺血起重要保护作用。自噬可以通过补充能量储备,

清除受损的细胞器如线粒体,避免 ROS 产生诱发的凋亡,提高细胞对缺血损伤的耐受能力。Loos 等^[19]发现,轻度缺血时通过上调自噬活动可保护线粒体膜电位和细胞膜完整性,显著延迟细胞凋亡、坏死等不可逆损伤发生时间。Yan 等^[22]研究表明,慢性心肌缺血时自噬上调有助于抑制细胞凋亡,挽救冬眠心肌。另外,自噬可改善心肌梗死后心室重构。Hoshino 等^[23]证实,通过敲除小鼠的 p53 和 TIGAR 基因上调线粒体自噬,可减弱细胞凋亡,改善冠状动脉结扎所致心肌梗死后的心肌重构。再者,缺血预处理和后处理的心脏保护作用也与自噬激活有关。Yitzhaki 等^[24]用腺苷 A1 受体激动剂 2-氯环戊腺苷 (CCPA) 预处理 HL-1 心肌细胞,发现自噬体形成增加,乳酸脱氢酶释放减少,而阻断自噬后 CCPA 的保护作用消失。Wei 等^[25]发现缺血后处理增加自噬空泡形成及自噬相关蛋白表达,而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤使心肌梗死面积扩展。

然而,一直来自噬在心肌缺血再灌注时的作用也存在争议。一些证据支持自噬是有利的,可促进顿抑的心肌细胞修复^[18-19]。另一些研究则认为,自噬是有害的,可加速心肌细胞死亡。Matsui 等^[26]发现与野生型小鼠相比,Beclin1 + / - 小鼠(自噬功能降低)缺血再灌注后心肌细胞自噬体明显下降,心肌梗死面积和梗死边缘带细胞凋亡减少。类似的,Valentim 等^[27]采用 siRNA 或尿皮质素干扰 Beclin1 的表达或激活可减弱体外培养的大鼠心肌细胞自噬和凋亡。自噬造成损伤的原因可能是自噬被过度活化,非选择性地降解正常蛋白及细胞器,导致自噬性细胞死亡,或通过某些共同的调节因子触发凋亡。但是 Ma 等^[28]通过对自噬流分析,认为再灌注时溶酶体相关膜蛋白 2 (LAMP2) 下调,使自噬体与溶酶体融合受阻,自噬体蓄积,丧失清除受损细胞器的功能,进而 ROS 聚集、线粒体通透性增加,加重氧化应激损伤,最终导致细胞死亡。可见,再灌注时心肌损伤并非是自噬水平增强造成,而是自噬清除功能障碍所致。

综上所述,氧化应激和自噬共同参与了心肌缺血再灌注损伤过程。氧化应激诱发自噬活动,在缺血阶段自噬作用上调,对抗氧化应激和心肌损伤;在再灌注阶段自噬清除障碍,加重氧化应激,导致梗死面积扩大。

4 心力衰竭

4.1 氧化应激与心力衰竭

心力衰竭是一种复杂的临床综合征,为各种心脏疾病的终末阶段,其 5 年生存率与恶性肿瘤相仿。心力衰竭早期以代偿性心肌肥厚为主,晚期表现为失代偿性心脏扩大、心室重构。诸多动物实验和临床试验均证实,氧化应激与心力衰竭发展有密切关系。心力衰竭时通过黄嘌呤氧化酶增加、磷脂

酶 A2 激活、白细胞呼吸爆发、线粒体呼吸链损伤、儿茶酚胺自氧化等途径生成大量 ROS, ROS 直接或间接损伤心肌细胞及其超微结构, 启动细胞凋亡, 致使心肌细胞数目减少, 同时可促进胶原的合成, 导致心肌纤维化, 诱发心力衰竭^[29]。

4.2 自噬与心力衰竭

在扩张型心肌病、缺血性心肌病、瓣膜性心脏病及心脏毒性药物等导致的心力衰竭中均发现自噬现象。对试验动物施以主动脉缩窄术后, 压力超负荷可导致左心室肥厚, 这是心力衰竭研究常用的模型。Zhu 等^[30]研究显示, 野生型小鼠主动脉缩窄术后诱导自噬活动增强, 在 48 h 达到高峰, 并持续至少 3 周, 相对于野生型小鼠, Beclin1 + / - 小鼠 (Beclin1 低表达) 心肌中 LC3 减少, 自噬作用减弱, 心室重构减轻, 反之 Beclin1 上调时, LC3 增加, 自噬作用增强, 心室重构加重。但 Nakai 等^[31]研究发现, 小鼠在主动脉缩窄术后 1 周出现心肌肥厚, 无心功能异常, 此时自噬活性降低, 而特异性敲除心肌 ATG5 基因的小鼠术后 1 周心肌显著肥厚并出现心功能不全, 此外自噬激活剂雷帕霉素具有逆转心肌肥厚的作用^[32]。Kassiotis 等^[33]指出, 扩张型心肌病患者行左室辅助装置术后, 与术前相比, 心肌细胞 LC3-II 等自噬标记物明显下降, 而凋亡指标变化不大。基础状态下自噬通降解多余胞质蛋白及细胞器, 控制心肌组织重量, 保护心脏正常结构和功能。有学者推测, 在压力超负荷下诱导下, 早期心肌代偿性肥厚, 自噬水平短暂下调, 此时自噬起保护作用, 晚期心脏失代偿, 自噬活性上调, 此时自噬起损伤作用^[34]。因此, 自噬在心力衰竭发生发展过程中是上调还是下调, 发挥有利还是有害的作用, 尚有分歧, 仍需更多实验证实。

5 心肌病

5.1 氧化应激与心肌病

心肌病是一组由于各种原因引起的伴有心肌机械和(或)电活动障碍的异质性心肌病, 多表现为不适当的心室肥厚或扩张, 可局限于心脏本身, 亦可为全身系统性疾病的部分表现, 常导致心血管死亡或心力衰竭^[35]。如前所述, 氧化应激能引起内皮功能障碍, 心肌细胞损伤、凋亡等病理改变, 参与心室重构等过程, 促进心肌病形成、发展, 引起心功能减退, 而功能减退的心肌细胞则对氧化应激损伤更敏感, 形成恶性循环^[36-37]。Simeunovic 等^[38]发现, 扩张型心肌病心力衰竭患者心肺运动试验后血清中氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽还原酶(GR)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)高于非扩张型心肌病患者, 且与左室射血功能呈负相关, 表明氧化应激与扩张型心肌病心力衰竭密切相关, 但具体的机制仍需进一步去证实。

5.2 自噬与心肌病

心肌病传统上分为以下几类: 扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、致心律失常性右室心肌病/发育不良和保留不定型心肌病, 其中以扩张型心肌病最为常见, 约占所有心肌病的 60%, 也是多种心血管疾病最终的共同通路。正常情况下, 心肌细胞自噬通过降解功能异常或错误折叠的蛋白质, 清除受损或老化的细胞器, 参与细胞凋亡调控, 维持心肌能量代谢及功能, 保证心肌细胞的存活及发育, 自噬过度和不足均会造成细胞损伤, 参与疾病的发生、发展。国内外大量研究表明, 扩张型心肌病的发生与遗传因素密切相关, 涉及近 50 个基因的相关变异, 如 TTN、MYH7、TNNT2 和 LMNA 等。而自噬不足作为 LMNA 心肌病的一大特点, 能引起双特异性磷酸酶 4 过度表达, 上调 Akt-mTOR 信号。Ramos 等^[39]发现, 在 LMNA-/- 小鼠中, 雷帕霉素可通过抑制 mTOR 信号转导, 增加自噬, 从而改善心功能, 延长小鼠存活时间。同样, 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)对阿霉素诱导的心肌病的心脏保护作用已被证实为是通过增强自噬发挥作用, 而敲除小鼠心脏 MCL-1(抗凋亡 Bcl-2 蛋白)基因, 则使心脏自噬受损, 导致心肌病快速发展和死亡^[40-41]。上述研究表明, 自噬缺陷会造成心力衰竭和心肌病的发展。相反, 自噬过度可能促进心肌病的发展。Cao 等^[42]认为组蛋白脱乙酰化酶(HDACs)调节心脏的可塑性, 其活性决定了心肌细胞自噬是否参与心肌肥厚的形成。HDACs 抑制剂通过降低主动脉缩窄术诱导的中度压力负荷模型中的心肌自噬活性, 起到抗心肌肥厚的作用, 防止疾病进一步进展。故可以认为自噬在疾病的形成和发展中是一把双刃剑, 其活化的程度和范围是细胞存活的关键。

6 结语

自噬与氧化应激共同参与多种心血管疾病发生发展, 如动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤、心力衰竭、心肌病等, 对二者关系深入研究有望为心血管药物研发提供新靶点^[43]。虽然自噬相关研究尚停留在试验阶段, 目前普遍认为自噬在心血管疾病中扮演着双重角色。一方面, 在生理状态下自噬处于较低的基础水平, 是维持正常心血管功能的一种保护机制, 具有管家作用; 另一方面, 自噬缺陷或自噬过度加重细胞死亡, 推动疾病进展。相比之下, 氧化应激与心血管疾病的研究较为充分。自噬与氧化应激是细胞基本的生命活动, 对其深入研究有助于更好地了解心血管疾病的病理机制。有理由相信, 自噬与氧化应激在心血管疾病领域的研究能够为心血管疾病的预防与治疗提供出全新的策略, 为广大临床患者带去福音。

参考文献

- [1] Klionsky D J. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 931—937.
- [2] De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes[J]. *Annu Rev Physiol*, 1966, 28: 435—492.
- [3] Mei Y, Thompson MD, Cohen R A, et al. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 243—251.
- [4] Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377—388.
- [5] Kiffin R, Bandyopadhyay U, Cuervo AM. Oxidative stress and autophagy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(1—2): 152—162.
- [6] Perrotta I, Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 130315.
- [7] F? rstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713—735.
- [8] Martinet W, De Meyer G R. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 304—317.
- [9] Kockx M M, De Meyer G R, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques[J]. *Circulation*, 1998, 97(23): 2307—2315.
- [10] Martinet W, Schrijvers D M, Timmermans J P, et al. Interactions between cell death induced by statins and 7-ketocholesterol in rabbit aorta smooth muscle cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(6): 1236—1246.
- [11] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534—544.
- [12] Liao X, Sluimer J C, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545—553.
- [13] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655—667.
- [14] Croons V, Martinet W, Herman A G, et al. Selective clearance of macrophages in atherosclerotic plaques by the protein synthesis inhibitor cycloheximide[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(3): 986—993.
- [15] Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes[J]. *Annu Rev Physiol*, 1966, 28: 435—492.
- [16] Zhou T, Chuang C C, Zuo L. Molecular characterization of reactive oxygen species in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 864946.
- [17] Jain A K, Mehra N K, Swarnakar N K. Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(30): 4441—4455.
- [18] Decker R S, Wildenthal K. Lysosomal alterations in hypoxic and reoxygenated hearts. I. Ultrastructural and cytochemical changes[J]. *Am J Pathol*, 1980, 98(2): 425—444.
- [19] Loos B, Genade S, Ellis B, et al. At the core of survival: autophagy delays the onset of both apoptotic and necrotic cell death in a model of ischemic cell injury[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(10): 1437—1453.
- [20] Dong Y, Undyala V V, Gottlieb R A, et al. Autophagy: definition, molecular machinery, and potential role in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(3): 220—230.
- [21] Hariharan N, Zhai P, Sadoshima J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11): 2179—2190.
- [22] Yan L, Vatner D E, Kim S J, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 13807—13812.
- [23] Hoshino A, Matoba S, Iwai-Kanai E, et al. p53-TIGAR axis attenuates mitophagy to exacerbate cardiac damage after ischemia[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 175—184.
- [24] Yitzhaki S, Huang C, Liu W, et al. Autophagy is required for preconditioning by the adenosine A1 receptor-selective agonist CCPA[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(2): 157—167.
- [25] Wei C, Li H, Han L, et al. Activation of autophagy in ischemic postconditioning contributes to cardioprotective effects against ischemia/reperfusion injury in rat hearts[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(5): 416—422.
- [26] 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[J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 914—922.
- [27] Valentim L, Laurence K M, Townsend P A, et al. Uro-cortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(6): 846—852.
- [28] Ma X, Liu H, Foyil S R, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3170—3181.
- [29] Giordano F J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 500—508.
- [30] Zhu H, Tannous P, Johnstone J L, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic

- stress[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7):1782—1793.
- [31] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress[J]. *Nat Med*, 2007, 13(5):619—624.
- [32] Ha T, Li Y, Gao X, et al. Attenuation of cardiac hypertrophy by inhibiting both mTOR and NFkappaB activation in vivo[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(12):1570—1580.
- [33] Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, et al. Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading[J]. *Circulation*, 2009, 120(11 Suppl):S191—197.
- [34] 李燕辉, 刘磊, 邹曼. 探讨心力衰竭不同阶段自噬水平变化[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(4):376—380.
- [35] Maron BJ, Towbin J A, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention [J]. *Circulation*, 2006, 113(14):1807—1816.
- [36] Sawyer D B. Oxidative stress in heart failure; what are we missing? [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2):120—124.
- [37] Witman M A, Fjeldstad A S, McDaniel J, et al. Vascular function and the role of oxidative stress in heart failure, heart transplant, and beyond [J]. *Hypertension*, 2012, 60(3):659—668.
- [38] Simeunovic D, Seferovic P M, Ristic A D, et al. Evaluation of oxidative stress markers and catecholamine changes in patients with dilated cardiomyopathy before and after cardiopulmonary exercise testing[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2015, 56(5):394—401.
- [39] Ramos F J, Kaeberlein M, Kennedy B K. Elevated MTORC1 signaling and impaired autophagy[J]. *Autophagy*, 2013, 9(1):108—109.
- [40] Xu X, Bucala R, Ren J. Macrophage migration inhibitory factor deficiency augments doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6):e000439.
- [41] Thomas R L, Roberts D J, Kubli D A, et al. Loss of MCL-1 leads to impaired autophagy and rapid development of heart failure[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(12):1365—1377.
- [42] Cao D J, Wang Z V, Battiprolu P K, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(10):4123—4128.
- [43] Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, et al. The role of autophagy in the heart[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(1):31—38.

(收稿日期:2017-09-05)