综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000766

营养剥夺诱导自噬机制及其对心血管疾病的调控

曹童童，吕 嵘，卫洪昌
（上海中医药大学病理教研室，上海 200120）

【摘 要】自噬（autophagy）最初意为“自食”，早在上世纪 50 年代比利时科学家 Christtiande Duve 就在电镜下发现自噬体的结构，并在 1963 年首次提出“自噬”的概念。自噬分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬。其主要生理功能是通过自噬体包绕受损、变性或衰老的大分子物质及细胞器，在核内体的作用下，与溶酶体融合后降解产生氨基酸、核苷酸及 ATP，实现营养物质再循环及补充能量。过度/不足的自噬广泛参与各个系统疾病的病理过程，如神经退行性变、肿瘤及肌病等。在心血管疾病中，诸如心肌缺血、心肌肥大等，都表现为心肌收缩力的减弱，心肌能量利用障碍及不足，自噬在其中的作用机制，也逐渐引起了研究者们的关注。然而，营养剥夺条件下的自噬对细胞生存调控的具体机制还存在争议。

【关键词】营养剥夺；自噬；心血管疾病
【中图分类号】R3 【文献标志码】A 【收稿日期】2014-11-28

Nutrient deprivation induced autophagy mechanism and the regulation on cardiovascular disease

Cao Tongtong, Lü rong, Wei Hongchang
(*Department of Pathlolgy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*)

【Abstract】Autophagy originally means “self-eating”; the Belgian scientist Christtiande Duve discovered the structure of autophagy in the electron microscope as early as the 1950s, and first proposed the conception of “autophagy” in 1963. Autophagy includes giant autophagy, micro-autophagy, chaperone-mediated autophagy. Its main physiological function is to wrap round damaged structure, degenerated or aging macromolecules and organelles by forming autophagosomes structure, on the function of fusing endosomes with lysosomes, then amino acids, nucleosides acid and ATP produced by degenerated autophagosomes participate in energy recycling process. Excessive or insufficient pathological autophagy is closely related to various diseases, such as neurodegeneration, cancer and myopathy. In cardiovascular system disease, such as myocardial ischemia, myocardial hypertrophy, etc, which often manifested as decreased myocardial contractility, myocardial energy utilization barriers, the action of autophagy in which has gradually aroused researchers' concern. However, the specific mechanism of autophagy in nutrient deprivation condition which regulates cell survival is still controversial.

【Key words】nutrient deprivation; autophagy; cardiovascular disease

自噬可分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬。通过自噬途径对细胞内受损、变性或衰老的大分子物质及细胞器进行降解，降解产生的多种基本营养元素（如氨基酸、核苷酸等）及 ATP 等可参与到细胞的新陈代谢过程中，从而实现营养物质再循环及能量的补充[1]。自噬是一种对周围环境极为敏感的生命现象，与能量的调控及营养物质的循环更新密切相关。近年来，自噬已经成为热点话题，然而，对于自噬在细胞生存调控中的利与弊至今尚未有明确定论。本文就营养剥夺条件下的自噬对细胞调控的机制作一论述。

作者介绍：曹童童，Email：18717797531@163.com，
研究方向：中医药对心血管病的研究。
通信作者：吕 嵘，Email：lvrong1025@hotmail.com。
基金项目：国家自然基金资助项目（编号：81373858）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150910.1827.018.html（2015-09-10）

1 营养剥夺对细胞自噬的调控

1.1 营养剥夺条件下的自噬代偿

当机体处于营养因子缺乏等病理状态时，自噬对于维持细胞内稳态的维持至关重要。一方面通过降解变性蛋白及受损或衰老细胞器等，减少蛋白积聚对细胞的毒性反应，同时为细胞供能；另一方面降解产生的氨基酸、脂肪酸等物质重新参与物质能量循环，为细胞的生存提供物质基础和能量来源[2-3]。例如，在饥饿条件下，当营养因子缺乏时，可激活自噬为细胞提供一些抗氧化蛋白以及其他一些化合物来支持细胞的存活。Egan 等[4]研究发现，当细胞能量来源不足或产能

障碍时，自噬会被激活，且与 AMPK(Adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase)信号途径相关。

近年来研究表明，一定程度的营养剥夺条件自噬激活增多，当细胞处于营养缺乏的状态时，可通过增加自噬保护机制来减轻或缓解细胞的损伤。Ge 等用无血清的培养液培养细胞形成能量剥夺的模型，3 h 后发现自噬泡的数量明显增多，自噬蛋白 LC3 表达增加，并且发现 12 h 后，在 G0/G1 期无血清培养的细胞数比含 10%胎牛血清培养的细胞数增加近 10%[5]。然而用自噬抑制剂 3-MA(3-methyladenine)预处理的细胞数与含血清组无明显差异[6]。Mizushima 等在 GFP-LC3(green fluorescent protein-LC3，GFP-LC3)转基因鼠中对营养缺乏下不同组织的自噬进行全面精准的分析，结果显示，在营养剥夺条件下，大多数的组织器官表现为自噬激活，不同的组织自噬泡的数量、自噬形成的时间有明显差异[7]。Kanamori 等发现在营养剥夺 12 h 后，心肌细胞出现典型的自噬体增多，自噬相关蛋白、LC3II 等表达都明显增加[8]。自噬抑制剂洛霉素 A1 组对正常饲养的成年鼠的心功能无明显影响，但能明显抑制饥饿 3 d 后大鼠的左心室收缩功能，ATP 含量明显下降，表明在营养剥夺条件下，自噬在维持心肌功能的过程中起重要作用。在急性心梗中自噬通过氨基酸的再循环及 ATP 水平的维持可明显减少梗死的面积，抑制自噬会增加心肌损伤的程度[9-10]。并且，在左冠状动脉闭塞后，饥饿 24 h 相比正常饲养组，梗死的面积显著减小，并且氨基酸及 ATP 水平未见明显下降[11]。研究表明自噬激活通过保持细胞所需的氨基酸及 ATP 水平来减轻缺血诱导的细胞损伤。

1.2 适当的自噬代偿可抑制凋亡

研究发现，在营养剥夺的细胞中将 Atg 自噬基因(Atg5、Atg10、Beclin1)敲除能明显诱导细胞凋亡及死亡[12]。在无氨基酸培养基条件下，细胞溶酶体相关蛋白 LAMP2 基因敲除，自噬泡与溶酶体融合受阻，自噬泡可诱导自噬性凋亡[13]。在无葡萄糖的培养基培养细胞，自噬可明显激活[14]。Shuang 等[15]研究发现，通过检测 GFP-LC3 间接反映自噬泡的数量，发现不同浓度饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸在调节自噬过程中有明显差异。大量的研究显示，自噬和蛋白降解具有保护心肌细胞的作用。心肌缺血时，营养能量供应不足，通过 Beclin1 过表达促进自噬可抑制 Bax 激活，从而抑制凋亡，减轻心肌损伤[16]。LAMP2 敲除引起自噬泡增多、自噬性长半衰期蛋白降解削弱导致心肌肥厚[17]。

2 营养剥夺状态下自噬发生的信号通路

葡萄糖、氨基酸、脂肪酸作为机体的三大营养素具有密切调控自噬的作用。其中葡萄糖在自噬中的作用涉及到多方面的效应，具体机制还未阐明。葡萄糖剥夺同时也会诱导其它一些细胞反应，如氧化应激、ROS(reactive oxygen species)增加等，ROS 增多也是自噬的一个重要诱导因素。一般情况下，脂肪酸并不作为细胞的直接供能源，所以不作为能量剥夺的模型。然而，心肌细胞的主要能量来源是脂肪酸的氧化磷酸化，脂肪酸剥夺条件下心肌细胞的自噬研究较少。目前认为，营养剥夺状态下，自噬主要通过经典 AMPK/mTOR 信号途径激活[18]。然而，越来越多的研究发现，AMPK/mTOR 并不是唯一激活自噬的途径，其中还涉及 ULK1(uncoordinated51-like Kinase)、P53、氧化应激等信号的激活。

依赖于 AMPK/mTOR 信号途径。mTOR 是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，能灵敏感受 ATP 的变化，被认为是能量与自噬信号的交汇。MTOR(mammalian target of rapamycin)存在 2 种不同的复合物，分别为对雷帕霉素敏感的 mTORC1 和对雷帕霉素不敏感的 mTORC2。AMPK 是维持能量平衡的感受器，可通过调控分解代谢及物质合成来调节 ATP 的消耗[19]。AMP 能结合 AMPK r 单元中的结构域构想上的改变，进而被 LKB1 磷酸化[20-22]。当营养缺乏时，细胞内能量不足，ATP 减少，则 AMP 生成增多，引起 AMPK 激活，AMPK 激活会导致 mTORC1 的抑制从而激活自噬[23-24]。Daniel 等用 HBSS 培养基培养细胞，造成能量剥夺的模型，通过用复合物 C 抑制 AMPK 活性，结果发现，自噬的激活明显减少[25]。Li 等[26]发现营养剥夺诱导的 H9C2 细胞自噬激活依赖于 AMPK/mTOR 信号途径。Samari 等[27]单独减少 ATP 含量而不改变 AMPK 的活性可明显抑制自噬。然而，过度的营养剥夺，造成细胞内的 ATP 显著下降，自噬过程也会明显受抑制，因为自噬本身也是一种复杂的依赖 ATP 的基膜流动过程[28]。另外，在营养剥夺的细胞内，通过复合物 C 抑制 AMPK 的活性，可明显抑制自噬过程，然而，使用 ROS 清除剂 NAC(N-acetylcysteine，NAC)，AMPK 的活性也会受抑制，且 mTOR 信号明显增强，由此得出，营养剥夺条件下线粒体产生的 ROS 诱导自噬的过程是受 AMPK 信号调控的[29]。

3 非依赖 AMPK/mTOR 信号途径

3.1 PI3K-classIII 及 AMPK/ULK 途径

虽然 AMPK/mTOR 是自噬经典激活途径，但研究发现，通过非依赖 AMPK 途径也可影响自噬。例如，催化 AICAR(5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-b-D-ribofuranoside)通过直接抑制 PI3K-classIII 和 Beclin1 发生反应而抑制自噬[30]。在肿瘤细胞复合物 C 可通过抑制 AKT-mTORC1 途径而激活自噬[31]。并且，最新的研究显示，AMPK 与 mTORC1 竞争磷酸化 ULK1[32]。在葡萄糖剥夺的条件下，AMPK 磷酸化 ULK1 的S317 和 S777 位点从而诱导自噬，而 mTORC1 磷酸化 S757 位点抑制自噬[33]。另有研究发现在葡萄糖剥夺的条件。mTORC1 的抑制剂同样可不经 AMPK 诱导自噬激活[34-35]。

3.2 AMPK/p53 途径

葡萄糖剥夺条件下 AMPK 可磷酸化 p53 的 Ser15 位点，活化的 p53 可进入细胞核诱导自噬相关基因的表达，例如 Beclin1 的活化及阻碍自噬抑制复合物 Beclin1/Bcl-2 的形成，而在低糖条件下(0.5 mmol/L)，p53 磷酸化受阻[36-38]。通过营养剥夺引起细胞能量水平下降可诱导自噬激活。

此外，营养剥夺会改变线粒体的氧化磷酸化水平，引起

线粒体的超极化，导致 ROS 产生增多，ROS 的聚集增多可诱导自噬过程[39-40]。研究发现，葡糖糖剥夺的新生乳鼠心肌细胞内 ROS 水平增加至 2 倍，自噬激活[41]。并且 Scherz 等[42]发现 ROS 诱导的自噬受 Atg4 的调控。ROS 的水平增加也会引起一些自噬激活因子的活化，如 AMPK、JNK(c-Jun amino-terminal kinase，JNK)等[43]。

4 自噬在心脏异常能量代谢中的干预作用

正常心肌能量代谢是指心肌利用底物合成能量物质以及储存、利用能量的全过程，ATP(三磷酸腺苷)是心肌的直接能量来源，ATP 的产生主要来自线粒体的氧化磷酸化。成人心肌能量底物 90%来源于游离脂肪酸，部分来源于葡萄糖[44]。大多数心肌病变伴随能量产生障碍和能量利用障碍。如慢性心力衰竭的患者及动物模型表现出 ATP 明显降低，ADP 升高[45]。ATP 水平降低或利用障碍使得心肌舒缩功能显著下降。心肌梗死后，在心脏组织损伤与修复的过程中心脏发生重塑，心脏做功增加，能量相对供应不足。缺血性心脏病同样也表现为相类似的“饥饿状态”[46]。

以往观点认为，心肌能量减少程度，直接决定了疾病的发展、预后，针对心肌的能量不足，主张早期、长期、合理地给心肌补充能量物质。而随着自噬被越来越多的研究所关注，一定程度的“能量饥饿状态”所诱导的自噬对心肌细胞有保护作用，此时的能量补充会明显抑制自噬过程。王洁等发现创伤后血清可以导致 H9C2 心肌细胞损伤，抑制心肌细胞自噬会进一步加重创伤后血清对心肌细胞的损伤[47]。在营养剥夺的细胞中，早期自噬受抑制，如果抑制自噬体与 LAMP-2 融合，自噬体的蓄积会激活细胞凋亡信号，最终导致细胞死亡[48-49]。在饥饿的小鼠心肌细胞中，自噬抑制会明显降低细胞内的氨基酸和 ATP 的水平[50]。大量的研究显示，自噬通过降解胞内的变性蛋白质及受损细胞器为细胞提供脂肪酸、氨基酸等，这些物质又重新参与到三羧酸循环。通过结扎心脏左冠状动脉前降支造成心梗模型，结果发现模型组心肌 Beclin-1、LC3 等自噬相关蛋白及自噬体明显增多，通过药物治疗后，自噬体数量及 Beclin-1、LC3 的表达明显减少，心肌梗死面积明显减少[51]。然而自噬在一定条件下对心肌的作用具有双面性，研究发现，在高脂饮食的小鼠中，通过药理学或基因抑制 mTORC1 可抑制自噬及减少心梗面积，而在自噬抑制或阻断预处理的小鼠中，抑制 mTORC1 对心肌并无保护作用[52]。自噬在心肌缺血中的作用与缺血的持续时间及缺血的程度有关，在应激条件下，通过激活自噬启动修复机制来维持细胞的生存，然而，在过度应激或损伤不能修复的条件下，自噬的激活可诱导细胞死亡。

随着研究的不断深入，选择性抑制或者激活自噬，进而干预心脏疾病中能量代谢紊乱，对于抑制疾病的发生及发展将成为一种可能。然而，不同程度的自噬对心脏的作用不同，营养剥夺下的自噬激活具有保护作用，然而，能量的持续不足又会诱导自噬性凋亡途径。因此，在各种心脏疾病的能量代谢障碍中，如何最大限度的干预自噬，在自噬、能量之间找到一个平衡点，是目前研究自噬在心脏疾病中调控作用的重要方向。

参 考 文 献

[1] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling[J]. Biochem J, 2012, 441(2): 523-540.

[2] Meijer AJ, Codogno P. Autophagy: regulation and role in disease[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2009, 46(4): 210-240.

[3] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. Nature Cell Biology, 2010, 12(9): 814-822.

[4] Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, et al. Phosphorylation of ULK 1(hATG 1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. Science, 2011, 331(6016): 456-461.

[5] Kim J, Kundu M. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk 1[J]. Nature cell biology, 2011, 13(2): 132-141.

[6] Ge JN, Huang D, Xiao T, et al. Effect of starvation-induced autophagy on cell cycle of tumor cells[J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, 27(8): 788-794.

[7] Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, et al. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker[J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(3): 1101-1111.

[8] Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. The role of autophagy emerging in postinfarction cardiac remodelling[J]. Cardiovascular Research, 2011, 91(2): 330-339.

[9] Zhang JL, LU Jk, Chen D, et al. Myocardial autophagy variation during acute myocardial infarction in rats: the effects of carvedilol[J]. Chin Med J(Engl), 2009, 122(19): 2372-2379.

[10] Chen-Scarabelli C, Agrawal PR, Saravolatz L, et al. The role and modulation of autophagy in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Geriatr Cardiol, 2014, 11(4): 338-348.

[11] Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Autophagy limits acute myocardial infarction induced by permanent coronary artery occlusion [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(6): H2261-2271.

[12] Boya P, González-Polo RA, Casares N, et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis[J]. Molecular and Cellular Biology, 2005, 25(3): 1025-1040.

[13] González-Polo RA, Boya P, Pauleau AL, et al. The apoptosis/autophagy paradox: autophagic vacuolization before apoptotic death[J]. J Cell Sci, 2005, 118(14): 3091-3102.

[14] Singh R, Cuervo AM. Autophagy in the cellular energetic balance [J]. Cell Metab, 2011, 13(5): 495-504.

[15] Mei S, Ni HM, Manley S, et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 339(2): 487-498.

[16] Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. J Biol Chem, 2006, 281(40): 29776-29787.

[17] Tanaka Y, Guhde G, Suter A, et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice[J]. Nature, 2000, 406(6798): 902-906.

[18] Meley D, Bauvy C, Houben-Weerts JH, et al. AMP-activated pro-

tein kinase and the regulation of autophagic proteolysis[J]. The Journal of biological chemistry,2006,281(46):34870-34879.

[19] Hardie DG,Ross FA,Hawley SA. AMPK:a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2012,13(4):251-262.

[20] Scott JW,Hawley SA,Green KA,et al. CBS domains form energy- sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations[J]. J Clin Invest,2004,113(2):274-284.

[21] Kahn BB,Alquier T,Carling D,et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism[J]. Cell Metab,2005,1(1):15-25.

[22] Hawley SA Boudeau J,Reid JL,et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor,STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade[J]. J Biol,2003,2(4):28.

[23] Matsui Y,Takagi H,Qu X,et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemiaand reperfusion:roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy[J]. Circ Res,2007,100(6):914-922.

[24] Kim J,Kundu M,Viollet B,et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. Nat Cell Biol,2011,13(2):132-141.

[25] Meley D,Bauvy C,Houben-Weerts JH,et al. AMP-activated protein kinase and the regulation of autophagic proteolysis[J]. The Journal of Biological Chemistry,2006,281(46):34870-34879.

[26] Liao LZ,Chen YL,Lu LH,et al. Polysaccharide from Fuzi likely protects against starvation-induced cytotoxicity in H9c2 cells by increasing autophagy through activation of the AMPK/mTOR pathway[J]. Am J Chin Med,2013,41(2):353-367.

[27] Samari HR,Møller MT,Holden L,et al. Stimulation of hepatocytic AMP-activated protein kinase by okadaic acid and other autophagy-suppressive toxins[J]. Biochem J,2005,386(Pt 2):237-244.

[28] Plomp PJ,Gordon PB,Meijer AJ,et al. Energy dependence of different steps in the autophagic-lysosomal pathway[J]. J Biol Chem,1989,264(12):6699-6704.

[29] Li L,Chen Y,Gibson SB. Starvation-induced autophagy is regulated by mitochondrial reactive oxygen species leading to AMPK activation[J]. Cell Signal,2013,25(1):50-65.

[30] Viana R,Aguado C,Esteban I,et al. Role of AMP-activated protein kinase in autophagy and proteasome function[J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,369(3):964-968.

[31] Vucicevic L,Misirkic M,Janjetovic K,et al. Compound C induces protective autophagy in cancer cells through AMPK inhibition-independent blockade of Akt/mTOR pathway[J]. Autophagy,2011,7(1):40-50.

[32] Egan DF,Shackelford DB,Mihaylova MM,et al. Phosphorylation of ULK 1(hATG 1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. Science,2011,331(6016):456-461.

[33] Kim J,Kundu M,Viollet B,et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk 1[J]. Nat Cell Biol,2011,13(2):132-141.

[34] Gao D,Inuzuka H,Tan MK,et al. mTOR Drives Its Own Activation via SCF(βTrCP)Dependent Degradation of the mTOR Inhibitor DEPTOR[J]. Mol Cell,2011,44(2):290-303.

[35] Zhao Y,Xiong X,Sun Y. DEPTOR,an mTOR Inhibitor,Is a Physiological Substrate of SCF(βTrCP)E3 Ubiquitin Ligase and Regulates Survival and Autophagy[J]. Mol Cell,2011,44(2):304-316.

[36] Jones RG,Plas DR,Kubek S,et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint[J]. Mol Cell,2005,18(3):283-293.

[37] Feng Z,Zhang H,Levine AJ,et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2005,102(23):8204-8209.

[38] Feng Z,Hu W,Stanchina E,et al. The regulation of AMPK β1,TSC2,and PTEN expression by p53:stress,cell and tissue specificity,and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways[J]. Cancer Res,2007,67(7):3043-3053.

[39] Sedeek M,Callera G,Montezano A,et al. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney:implications in type 2 diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2010,299(6):F1348-F1358.

[40] Chen Y,Azad MB,Gibson SB. Superoxide is the major reactive oxygen species regulating autophagy[J]. Cell Death & Differentiation,2009,16(7):1040-1052.

[41] Marambio P,Toro B,Sanhueza C,et al. Glucose deprivation causes oxidative stress and stimulates aggresome formation and autophagy in cultured cardiac myocytes[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1802(6):509-518.

[42] Scherz-Shouval R,Shvets E,Fass E,et al. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg 4[J]. EMBO J,2007,26(7):1749-1760.

[43] Wang Q,Liang B,Shirwany NA,et al. 2-Deoxy-D-glucose treatment of endothelial cells induces autophagy by reactive oxygen species-mediated activation of the AMP-activated protein kinase[J]. PLoS one,2011,6(2):e17234.

[44] Essop MF,Opie LH. Metabolic therapy for heart failure[J]. Eur Heart J,2004,25(20):1765-1768.

[45] Beer M,Seyfarth T,Sandstede J,et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal,hypertrophied,and failing human myocardium measured noninvasively with(31)P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy[J]. J Am Coll Cardiol,2002,40(7):1267-1274.

[46] Van Bilsen M,Smeets PJ,Gilde AJ,et al. Metabolic remodelling of the failing heart:the cardiac burn-out syndrome?[J]. Cardiovasc Res,2004,61(2):218-226.

[47] 王 洁. 心肌细胞自噬在创伤后迟发性心脏损伤中的作用研究[D]. 太原:山西医科大学,2012.

[48] Elmore SP,Qian T,Grissom SF,et al. The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes[J]. FASEB J,2001,15(12):2286-2287.

[49] Rosenfeldt MT,Ryan KM. The multiple roles of autophagy in cancer[J]. Carcinogenesis,2011,32(7):955-963.

[50] Kanamori H,Takemura G,Maruyama R,et al. Functional significance and morphological characterization of starvation-induced autophagy in the adult heart[J]. American J Pathol,2009,174(5):1705-1714.

[51] 马芹芹. 细胞自噬在荭草苷治疗心肌梗死大鼠中的作用机制研究[D]. 北京:中央民族大学,2012.

[52] Sebastiano S,Zhai P,Shao D,et al. Rheb is a critical regulator of autophagy during myocardial ischemia:pathophysiological implications in obesity and metabolic syndrome[J]. Circulation,2012,125(9):1134-1146.

（责任编辑：冉明会）