

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.041

自噬在急性心肌梗死发病中作用的研究进展*

王鹏贺^{1,2#} 周思维^{1#} 张莎¹ 吴弘^{1Δ}

(1 第二军医大学附属长海医院心内科 上海 200433; 2 拜城县人民医院心血管内科 新疆 阿克苏 842300)

摘要: 自噬是生物细胞内普遍存在且高度保守的一种生理过程,其通过溶酶体融合降解细胞内的大分子组分、受损的细胞器以及侵入胞内的病原菌,以达到维持细胞稳态的目的。自噬在多种疾病的发生发展中也发挥十分重要的作用,尤其是心血管疾病。自噬对其病程的发展可以发挥两种截然不同的作用。适当的自噬作用可以降低炎症反应和氧化应激促进细胞的存活,以及通过减少泡沫细胞的形成而对维持心血管的正常功能起一个保护作用;但过度的自噬作用会对细胞造成不可逆的损伤,诱导细胞发生不依赖于 caspase 的自噬性细胞死亡,增加局部的炎症反应,从而促进动脉粥样硬化病变的发展。本文就自噬在急性心肌梗死发生发展中作用的研究进展进行了综述,探讨自噬成为预防及治疗心血管疾病新靶标的可能性。

关键词: 自噬;急性心肌梗死;动脉粥样硬化;自噬性细胞死亡

中图分类号: R542.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)04-783-04

Research progress of the Role of Autophagy in the Pathogenesis and Progression of Acute Myocardial Infarction*

WANG Peng-he^{1,2#}, ZHOU Si-wei^{1#}, ZHANG Sha¹, WU Hong^{1Δ}

(1 Department of Cardiology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Department of Cardiology, Baicheng People's Hospital, Akesu, Xinjiang, 842300, China)

ABSTRACT: Autophagy is a prevalent and highly conserved physiological process which is characterized by the lysosome-dependent degradation of intracellular components, damaged organelles and invasive pathogens to maintain cellular homeostasis. Autophagy plays a key role in pathogenesis and development of diseases. In particular, autophagy plays dual roles in the cardiovascular diseases. Physiological autophagy is a protective factor to maintain normal cardiovascular function either by reducing inflammatory responses and oxidative stresses to promote cell survival, or by lessening the formation of foam cells. On the other hand, excessive autophagy may cause irreversible damages to cells to induce caspase-independent autophagic cell death, thus augmenting local inflammatory responses to accelerate the development of atherosclerotic lesions. This article mainly reviews the dual role of autophagy in the pathological processes of acute myocardial infarction and investigate the possibility of autophagy to be a new target for prevention and management of cardiovascular diseases.

Key words: Autophagy; Acute myocardial infarction; Atherosclerosis; Autophagic cell death

Chinese Library Classification(CLC): R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)04-783-04

前言

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病(coronary heart disease, CHD)中最危急的一种病症,也是造成冠心病人群致残及死亡的主要原因^[1],每年约有 79 万美国成年人发病^[2],我国 AMI 发病率也呈逐年升高的趋势。AMI 主要是由于冠状动脉中不稳定斑块破裂或者出血,导致冠脉内急性血栓形成堵塞冠脉,出现心肌急性完全的缺血,进而出现心肌的急

性坏死。目前,临床最有效的救治手段是急诊再灌注治疗,包括药物溶栓及手术(如介入治疗和冠脉搭桥术)等手段,但再灌注治疗存在缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,这是影响再灌注治疗获得最佳疗效以及出现心肌二次损伤的重要原因^[3]。

细胞自噬是生物细胞中普遍存在的一种生理过程,在机体正常生长、发育及应对外界不良刺激中是不可或缺的,也在疾病的发生、发展中发挥重要作用。细胞自噬的概念是由比利时

* 基金项目:上海市卫生局科研重点项目(20124032)

作者简介:王鹏贺(1983-),硕士研究生,主要研究方向:冠心病发病及进展与自噬相关性研究,

E-mail: 121998022@qq.com, 电话: 13072189207

周思维(1988-),硕士研究生,主要研究方向:冠心病发病及进展与自噬相关性研究, E-mail: siweizhou355@163.com, 电话: 13501736023

为共同第一作者

Δ 通讯作者:吴弘,副主任医师,副教授,博士后,主要研究方向:冠心病及结构性心脏病研究, E-mail: doctorwh666@126.com,

电话: 13817838865

(收稿日期:2017-09-23 接受日期:2017-10-16)

科学家 Christiane Duv 最早提出的^[4],包含自噬体形成和自噬体降解两个主要过程^[5]。生理状态下,机体存在较低水平的自噬,发挥着维持细胞稳态的作用。基础水平自噬发挥生理作用的方式是通过降解长寿命受损蛋白以及破损的细胞器来实现的。当细胞处于缺血、缺氧等饥饿状态时,自噬增强,加强降解作用,并产生氨基酸等供能物质,为细胞提供能量需求^[6]。但过度的细胞自噬可导致细胞程序性死亡,这种死亡方式以溶酶体消化为主,不存在明显的炎症反应。但不同于细胞凋亡,自噬引起的细胞死亡不需要含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(casepase)系统的参与,因此又被称为Ⅱ型程序性细胞死亡。因此,自噬既可维持细胞生存,也可促使其死亡,主要取决于其在机体内的活跃程度。目前,研究已证实细胞自噬失调与多个系统的疾病发生有关,如帕金森(Parkinson disease, PD)等中枢神经系统疾病^[7-9]、恶性肿瘤^[10, 11]、动脉粥样硬化、心肌急性 I/R 损伤等循环系统疾病^[12-14]。本文就自噬在 AMI 中作用的相关研究进展作一综述如下。

1 自噬与 AMI 病因

1.1 冠脉粥样硬化和自噬

冠脉粥样硬化是绝大多数 AMI 的病因,而冠脉内的不稳定斑块破裂则是导致 AMI 发病的主要因素。自噬在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用目前存在争议。动脉粥样硬化本质是一种慢性炎症过程,经修饰的低密度脂蛋白(LDL)如氧化低密度脂蛋白(oxLDL)沉积在动脉内膜下,成为天然免疫及适应性免疫系统的一个关键刺激因素^[15, 16],刺激机体产生细胞因子,从而诱导单核-巨噬细胞迁移、聚集到内膜下,吞噬沉积在内膜下经修饰的低密度脂蛋白,最终形成泡沫细胞参与动脉硬化斑块的形成。在这一过程中,巨噬细胞和血管平滑肌细胞中的自噬作用可以通过促进胆固醇酯的代谢而抑制泡沫细胞的形成,进而减缓动脉硬化斑块的形成^[17]。另一方面,在动脉粥样硬化过程中,机体产生的多种刺激因子,如 7-酮基胆固醇^[18]、活性氧簇(ROS)^[19]等,激活并增强细胞自噬,通过降解胞内受损的蛋白和细胞器,降低氧化应激及炎症反应,动脉斑块进程受抑制,并促进细胞存活,从而减轻心肌损伤^[18, 20-22]。Razani^[23]等发现在自噬作用部分降低的 Beclin1^{-/-}/ApoE^{-/-}小鼠中,动脉硬化斑块的发展进程没有显著变化,而在巨噬细胞完全敲除 Atg5 的小鼠模型(Atg5^{-/-}/ApoE^{-/-})中,动脉粥样硬化病变显著增强;Liao^[24]等也证实巨噬细胞中敲除 Atg5 可以增强 NADPH 氧化酶介导的氧化应激,促进巨噬细胞的凋亡和动脉粥样硬化斑块的坏死。以上研究表明巨噬细胞中的自噬作用在动脉粥样硬化发展过程中发挥保护作用。

内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生发展的重要诱因。在衰老过程中,内皮依赖性舒张功能(endothelium-dependent dilatation, EDD)减弱,增加了罹患心血管疾病的风险。LaRocca^[25]等发现在年老的人和小鼠中,动脉的自噬作用减弱,氧化应激和炎症反应增强,内皮细胞功能受损。通过海藻糖处理加强自噬作用后,氧化应激和炎症反应减弱,NO 介导的内皮依赖性舒张功能也得以恢复。Salabei^[26]等也证实生长因子 PDGF 可以通过诱导自噬促使收缩型血管平滑肌细胞向分泌型平滑肌细胞转化,从而减少由血管损伤引起的氧化应激状态下平滑肌细胞的

死亡。因此,自噬在维持内皮和平滑肌功能方面也具有一定的保护作用。Zhao^[27]等人的临床研究也表明外周血单核细胞的自噬水平与动脉粥样硬化斑块的稳定性相关,增强自噬可能可以成为稳定动脉粥样硬化斑块的治疗手段。

有研究表明自噬抑制剂 3-MA 具有抗动脉粥样硬化的作用,给 ApoE^{-/-}小鼠注射 3-MA 后可以显著抑制高脂饮食诱导的动脉粥样硬化病变,包括抑制动脉粥样硬化斑块微环境的炎症反应以及增加斑块的稳定性^[28]。另外,过度的自噬会造成细胞不可逆损伤,从而引发自噬性细胞死亡^[29, 30]。吞噬细胞在吞噬这种类型的死亡细胞时会激活活性体,释放大炎症因子,从而促进动脉粥样硬化进程^[31],提示适当水平的自噬可以有效抑制动脉粥样硬化的进程,成为治疗动脉粥样硬化的潜在靶标。

1.2 冠状动脉管腔内血栓形成和自噬

冠状动脉管腔内形成的血栓会导致狭窄性粥样硬化病变的冠状动脉发生管腔急性闭塞。这种闭塞致使心肌供血严重不足从而引起心肌梗死,导致 AMI 的发生。血栓由沉积的血小板、积聚的白细胞和红细胞以及不溶性纤维蛋白组成。自噬和血栓的相关研究较少,Feng^[32]等人报导饥饿和雷帕霉素可以诱导血小板产生自噬并且发现 Becn1^{-/-}小鼠血小板不能发生胶原蛋白诱导的聚集以及黏附,也不能形成血栓。Ouseph^[33]等人报道发现相比野生型小鼠,巨核细胞和血小板特异性敲除 Atg7 的小鼠血栓形成受到抑制,但血小板体积和数目并未改变。以上研究提示自噬可能是维持血小板凝聚和血栓形成的一个重要因子,但临床上自噬与血栓,尤其是冠状动脉管腔内血栓的关系,尚未见报道。

1.3 冠状动脉痉挛,心脏排血量,心肌需氧量和自噬

有研究提示冠状动脉痉挛也是 AMI 的重要病因,持久的冠状动脉痉挛可造成 AMI。此外,应激、过度劳累、精神紧张等引起的交感神经兴奋可通过释放儿茶酚胺等导致心脏排血量骤降或心肌需氧量猛增,进而诱发 AMI^[34]。但自噬在以上因素引起的 AMI 中的功能和机制研究甚少。

2 自噬与心肌急性缺血及再灌注损伤

对于 AMI,心肌缺血导致的心肌坏死是主要的病理变化和死亡原因。目前临床最有效的救治手段是再灌注治疗,包括药物溶栓及手术等手段,但 I/R 损伤又是心肌二次损伤的重要原因。下面就自噬在缺血引起的心肌坏死和 I/R 中引起的心肌二次损伤中的功能和机制研究进行综述和探讨。

2.1 心肌缺血坏死和自噬

在 AMI 的急性缺血期,因氧气及营养物质的缺乏,导致心肌线粒体受损使 ATP 生成减少,严重的 ATP 不足将进一步引起心肌细胞死亡。ATP 和氨基酸等营养物质的不足会诱导心肌细胞发生自噬,自噬体降解释放出的游离脂肪酸和氨基酸等供能物质能够缓解能量危机,促进心肌细胞的存活^[35]。同时,自噬可以清除功能紊乱的线粒体,促进线粒体更新,阻止受损线粒体释放含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(casepase-3 等),从而减少细胞凋亡,发挥保护心肌的作用^[36]。Matsui^[37]等人在体外培养的心肌细胞中通过葡萄糖剥夺(Glucose deprivation, GD)实验模拟体内心肌缺血状态,发现用 AMPK 抑制剂以及 3-MA 抑制心肌细胞的自噬作用可以加速 GD 诱导的心肌细胞死亡。

2.2 I/R 损伤和自噬

在 I/R 时期,心肌细胞内自噬水平进一步增加。有研究表明在 AMI 缺血期,自噬是由 AMPK 的激活诱导的,而在 I/R 期,自噬是由 Beclin1 的表达量上调引起的,不依赖于 AMPK 的激活^[37]。目前研究认为自噬在缺血期和 I/R 期对心肌细胞的作用是截然不同的。在再灌注时,心肌细胞产生大量的氧自由基,自噬作用持续过量激活,导致细胞发生自噬性死亡,从而加重心肌损伤。Valentini^[38]等人报道通过 RNA 干扰(RNAi)或尿皮素处理使 Beclin1 表达水平降低来抑制自噬作用,可以促进心肌细胞在 I/R 期的生存。Zheng^[39]等人也发现 Beclin1 的蛋白水平在大鼠 I/R 期的心肌细胞中显著上调,而小檗胺处理可以显著抑制 I/R 引起的 Beclin1 蛋白水平的升高,从而抑制 I/R 引起的自噬增加,降低细胞的死亡,起到保护心肌细胞的作用。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的过表达可负向调控细胞内的自噬水平。在心肌特异性过表达 mTOR 的转基因小鼠中, I/R 处理后小鼠的死亡率较正常小鼠降低且心脏功能得到明显改善^[40]。Kun Wang^[41]团队发现自噬促进因子(Autophagy promoting factor, APF),一个长非编码 RNA,通过靶向结合 miR-188-3p,抑制其活性,促进 ATG7 的表达,从而增强自噬。在小鼠体内注射 miR-188-3p 或降低 APF 的表达可以减少由 I/R 引起的心肌梗死范围。Ma^[42]等人的研究进一步证实了自噬在 AMI 的缺血期和 I/R 期所发挥的不同作用,他们在一组实验中首先用 3-MA 处理心肌细胞,然后低氧处理细胞 20 分钟发现自噬抑制后细胞的存活率显著降低;而在另一组实验中,他们先用低氧处理心肌细胞 20 分钟然后加入 3-MA,再恢复氧供应 30 分钟,这时心肌细胞的存活率比起未用 3-MA 处理的细胞显著升高。以上研究均表明自噬在 AMI 不同时期发挥不同甚至截然相反的作用。Zhang^[43]等人发现大鼠冠脉结扎 40 分钟后,心肌梗死边缘区域的心肌细胞产生了大量的自噬小体,而在梗死区的心肌细胞内未观察到自噬小体,但用溶酶体抑制剂氯喹处理后却观察到大量的自噬小体,说明梗死区细胞的死亡至少部分是因为过量的自噬作用而引发的自噬性细胞死亡,也说明除了凋亡,自噬性细胞死亡也是 AMI 过程中心肌死亡的重要方式。

综上,心肌梗死过程中自噬可以通过不同的分子机制及途径发挥其或保护心肌或加重心肌损伤的作用。自噬在缺血期通过消耗自身细胞蛋白和脂类维持细胞能量供应,延缓心肌细胞死亡;而在 I/R 期,ROS 诱导的自噬过度激活可引起心肌细胞死亡,加重心肌二次损伤。因此心肌细胞自噬在 AMI 病程进展和治疗中的作用,取决于自噬水平的高低及所处的病理进程。

3 小结与展望

自噬作为机体细胞一种重要的代偿机制,其主要为细胞的一种“程序性存活”机制,但也有少部分为细胞死亡机制^[44]。细胞自噬对动脉粥样硬化与 AMI 发病与进展的过程均可发挥或促进或抑制的作用。适当的自噬发挥维持心肌细胞稳态、抑制冠脉硬化发生、稳定斑块以及应对急性缺血等有害刺激,来保护心脏,而自噬缺失以及过度自噬却可以导致血管斑块硬化及 AMI 进展。目前的自噬研究仍然主要停留在实验室阶段,临床研究相对较少。随着研究的进展,已有越来越多的治疗策略或

者药物,被发现可以通过影响细胞自噬来发挥保护心肌的作用。随着实验数据的积累以及实验方法的改进,自噬与 AMI 间的分子机制及传导通路,必然会逐渐清晰,而自噬也必然会成为治疗 AMI 或者其他相关疾病的一个重要靶点。

参考文献(References)

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-322
- [2] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603
- [3] Xiong J, Xue FS, Yuan YJ, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway: a possible approach to protect against myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(19): 2720-2726
- [4] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling [J]. *Biochem J*, 2012, 441(2): 523-540
- [5] Ji CH, Kwon YT. Crosstalk and Interplay between the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(7): 441-449
- [6] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741
- [7] Kim M, Ho A, Lee JH. Autophagy and Human Neurodegenerative Diseases-A Fly's Perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7)
- [8] Martinez-Vicente M. Neuronal Mitophagy in Neurodegenerative Diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 64
- [9] Rodolfo C, Campello S, Ceconi F. Mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. *Neurochem Int*, 2017 [Epub ahead of print]
- [10] Jin Y, Hong Y, Park CY, et al. Molecular Interactions of Autophagy with the Immune System and Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8)
- [11] Li CJ, Liao WT, Wu MY, et al. New Insights into the Role of Autophagy in Tumor Immune Microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7)
- [12] Nussenzweig SC, Verma S, Finkel T. The role of autophagy in vascular biology[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 480-488
- [13] Chiu B, Jantuan E, Shen F, et al. Autophagy-Inflammasome Interplay in Heart Failure: A Systematic Review on Basics, Pathways, and Therapeutic Perspectives[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(3): 243-252
- [14] Zhang C, Syed TW, Liu R, et al. Role of Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Inflammation in Cardiovascular Disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 29
- [15] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017[Epub ahead of print]
- [16] Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(4): 347-354
- [17] Ouimet M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(6): 1124-1133
- [18] He C, Zhu H, Zhang W, et al. 7-Ketocholesterol induces autophagy in vascular smooth muscle cells through Nox4 and Atg4B [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(2): 626-637

- [19] Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, et al. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 243-251
- [20] Kiffin R, Bandyopadhyay U, Cuervo AM. Oxidative stress and autophagy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(1-2): 152-162
- [21] Muller C, Salvayre R, Negre-Salvayre A, et al. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum stress and autophagy: prevention by HDLs[J]. *Autophagy*, 2011, 7(5): 541-543
- [22] Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism[J]. *Oncogene*, 2004, 23(16): 2891-2906
- [23] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534-544
- [24] Liao X, Sluimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545-553
- [25] LaRocca TJ, Henson GD, Thorburn A, et al. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing [J]. *J Physiol*, 2012, 590(14): 3305-3316
- [26] Salabei JK, Cummins TD, Singh M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress[J]. *Biochem J*, 2013, 451(3): 375-388
- [27] Zhao K, Xu XS, Meng X, et al. Autophagy of monocytes attenuates the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(8): 651-656
- [28] Dai S, Wang B, Li W, et al. Systemic application of 3-methyladenine markedly inhibited atherosclerotic lesion in ApoE^{-/-} mice by modulating autophagy, foam cell formation and immune-negative molecules[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2498
- [29] Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy and cell death [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2007, 78: 217-245
- [30] Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 741-752
- [31] Petrovski G, Ayna G, Majai G, et al. Phagocytosis of cells dying through autophagy induces inflammasome activation and IL-1 β release in human macrophages[J]. *Autophagy*, 2011, 7(3): 321-330
- [32] Feng W, Chang C, Luo D, et al. Dissection of autophagy in human platelets[J]. *Autophagy*, 2014, 10: 642-651
- [33] Ouseph, MM, Huang Y, Banerjee M. Autophagy is induced upon platelet activation and is essential for hemostasis and thrombosis[J]. *Blood*, 2015, 126: 2072-2072
- [34] Oliva PB, Breckinridge JC. Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1977, 56(3): 366-374
- [35] Wang F, Jia J, Rodrigues B. Autophagy, Metabolic Disease, and Pathogenesis of Heart Dysfunction. *Can J Cardiol* [J], 2017, 33: 850-859
- [36] Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Oncotarget* [j], 2017, 8: 46663-46680
- [37] 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
- [38] Valentim L, Laurence KM, Townsend PA, et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(6): 846-852
- [39] Zheng Y, Gu S, Li X, et al. Berbamine postconditioning protects the heart from ischemia/reperfusion injury through modulation of autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2577
- [40] Aoyagi T, Higa JK, Aoyagi H, et al. Cardiac mTOR rescues the detrimental effects of diet-induced obesity in the heart after ischemia-reperfusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(12): H1530-1539
- [41] Wang K, Liu CY, Zhou LY, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6779
- [42] Ma H, Guo R, Yu L, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(8): 1025-1038
- [43] 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
- [44] Lalaoui N, Lindqvist LM, Sandow JJ, et al. The molecular relationships between apoptosis, autophagy and necroptosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 39: 63-69

(上接第 736 页)

- [20] Li L, Jiang X, Hu J Y, et al. The association between interleukin-19 concentration and diabetic nephropathy [J]. *Bmc Nephrol*, 2017, 18(1): 65
- [21] Ito R, Yamakage H, Kotani K, et al. Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate to predict coronary heart disease risk in Japanese patients with obesity and diabetes[J]. *Endocr J*, 2015, 62(2): 201
- [22] Jazi M F, Biglari A, Mazloomzadeh S, et al. Recombinant fibromodulin has therapeutic effects on diabetic nephropathy by down-regulating transforming growth factor- β 1 in streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(3): 265-271
- [23] Chen H, Li H. Clinical Implication of Cystatin C and β 2-Microglobulin in Early Detection of Diabetic Nephropathy [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2): 241
- [24] Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Carpal Tunnel Surgery as Proxy for Dialysis-Related Amyloidosis: Results from the Japanese Society for Dialysis Therapy[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(5): 449-58
- [25] Gao C, Aqie K, Zhu J, et al. MG132 ameliorates kidney lesions by inhibiting the degradation of Smad7 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014(1): 918396