

外周血自噬相关炎症因子表达水平与代谢综合征的相关性

代静澜 李朵 牟海刚 华蕾

(中国人民解放军陆军第 958 医院心血管内科, 重庆 400020)

【摘要】目的 探讨外周血自噬相关炎症因子表达水平与代谢综合征(MS)的相关性。**方法** 选取 2018 年 7 月—2019 年 6 月于中国人民解放军陆军第 958 医院收治的 MS 患者 96 例作为研究组,另选取同期在该院进行健康体检的人群 96 例作为对照组,对比两组体格检查指标、胰岛素抵抗(IR)、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和白介素-1 β 水平,并测定两组自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 蛋白表达水平,并分析其与 MS 患者临床指标的相关性。**结果** 研究组 Atg5、LC3-II/LC3-I 的表达水平明显高于对照组($P<0.05$),p62 表达水平明显低于对照组($P<0.05$);相关性分析结果显示,LC3-II/LC3-I 和 Atg5 的表达与体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、IR 和白介素-1 β 均呈正相关性($P<0.05$),与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关性($P<0.05$);而自噬相关炎症因子 p62 则相反;进一步多元线性回归分析发现,LC3 表达量的重要相关因素为 IR、甘油三酯和白介素-1 β ;p62 和 Atg5 表达量的重要相关因素为 IR 和白介素-1 β 。**结论** MS 患者自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 蛋白均呈现高表达,并与患者一般临床指标存在明显相关性,对于研究 MS 的发病机制和评估患者病情具有一定的指导价值。

【关键词】 细胞自噬;炎症因子;代谢综合征;相关性;微管相关蛋白 1 轻链 3

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.019

Correlation Between Expression Levels of Autophagy-Related Inflammatory Factors in Peripheral Blood and Metabolic Syndrome

DAI Jinglan, LI Duo, MOU Haigang, HUA Lei

(Department of Cardiovascular Medicine, The 958th Hospital of PLA Army, Chongqing 400020, China)

【Abstract】Objective To explore the correlation between expression levels of autophagy-related inflammatory factors in peripheral blood and metabolic syndrome(MS). **Methods** A total of 96 MS patients who were admitted to The 958th Hospital of PLA Army from July 2018 to June 2019 were enrolled as study group. Another 96 healthy people who have physical examination in this hospital during the same period were enrolled as the control group. The physical examination indexes, insulin resistance (IR), levels of fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and interleukin 1 β were compared between the two groups. The expression levels of autophagy-related factors (LC3, p62 and Atg5 protein) in both groups were measured, and their correlation with clinical indexes in MS patients was analyzed. **Results** The expression levels of Atg5 and LC3-II/LC3-I in study group were significantly higher than those in control group($P<0.05$), while expression level of p62 was significantly lower than that in control group($P<0.05$). The correlation analysis results showed that expression of LC3-II/LC3-I and Atg5 was positively correlated with body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, IR and interleukin 1 β ($P<0.05$), while negatively correlated with high density lipoprotein cholesterol ($P<0.05$). The correlation between autophagy-related factor p62 and the above all indexes was on the contrary. It was found by the further multiple linear regression analysis that the important related factors of LC3 expression were IR, triglyceride and interleukin 1 β . The important related factors of p62 and Atg5 expression were IR and interleukin 1 β . **Conclusion** The autophagy-related inflammatory factors (LC3, p62 and Atg5 protein) in MS patients are all highly expressed, and are significantly correlated with the general clinical indexes, which had certain guiding value for studying the pathogenesis of MS and evaluating the patient's condition.

【Key words】 Autophagy; Inflammatory factor; Metabolic syndrome; Correlation; Microtubule-associated protein 1 light chain 3

基金项目:重庆市卫生适宜技术推广项目(2018jstg036)

通信作者:华蕾, E-mail:345336642@qq.com

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是糖类和脂质等多种代谢成分异常聚集而出现的比较复杂的代谢紊乱症候群,已逐渐成为威胁人类健康与生活质量的慢性非传染性疾病^[1-3]。MS 的具体发病机制目前尚不完全明确,不少研究者认为机体的营养过剩和缺氧等造成细胞内内质网应激反应等参与了 MS 的发病机制,而自噬作为一种细胞对多种应激反应的适应性反应,是内质网应激等应激反应的重要环节,与 MS 的发病具有一定的联系^[4-5]。已有研究^[6]表明,在出现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)时,机体能通过增加自噬以防止胰岛 P 细胞受伤害,自噬在 MS 发生和发展中的作用越来越受到医学研究者的重视,自噬的调控可能是治疗 MS 的新的切入点,这也是临床医师研究的重点。外周血自噬相关炎症因子微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)和 p62 是自噬标志性蛋白,其表达水平可反映机体自噬功能的强弱,自噬相关炎症因子 Atg5 是自噬活动启动的重要调节基因,已被研究证实其与 MS 的发生与发展具有明显的相关性^[7]。目前国内关于 MS 与自噬相关炎症因子表达水平之间关系的研究报道较少,因此,本研究尝试探讨自噬相关炎症因子表达水平与 MS 之间的相关性,以期临床诊断提供一些理论参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 7 月—2019 年 6 月于中国人民解放军陆军第 958 医院收治的 MS 患者 96 例作为研究组,其中男性 53 例,女性 43 例,年龄 32~78 岁,平均年龄(59.23±8.77)岁。纳入标准:(1)患者符合 2005 年国际糖尿病联盟颁布的有关 MS 的诊断标准^[8];(2)年龄>18 岁,且病历资料完整者。排除标准:(1)精神异常和沟通障碍患者;(2)存在严重肝肾疾病、恶性肿瘤、严重感染性疾病和出血性疾病患者;(3)近 1 周有手术治疗患者;(4)有药物滥用史和从事有毒有害作业者;(5)妊娠及哺乳期妇女。采用 1:1 配对病例对照研究方法,按照性别和年龄相差≤3 岁匹配,收集同期在本院进行健康体检的人群 96 例作为对照组,纳入性别、年龄与研究组相等的健康体检人群入组,排除与研究组患者存在血缘关系者,患有 MS、糖尿病、高脂血症、高血压、心脑血管疾病或其他严重器质性疾病者,妊娠及哺乳期妇女。对照组中男性 49 例,女性 47 例,年龄 30~79 岁,平均年龄(60.15±9.03)岁,两组性别和年龄等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者此次研究在医学伦理委员会审批通过的情况下开始实施,研究内容设计符合《世界赫尔辛基宣

言》,患者均知情同意参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 体格检查和 IR 程度评估

现场测量患者的体重、身高、腰围、臀围、收缩压和舒张压等人体参数,采用身高体重仪及台式水银柱血压计进行测量,计算体重指数(BMI)=体重(kg)/身高²(m²),并采用稳态模型评估法对患者的 IR 程度进行评估。

1.2.2 血液一般生化指标检测

现场采集两组入选者清晨空腹静脉血,经离心和分离后将血清置于微量离心管放置在-80℃环境中冷冻保存。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,采用美国强生公司快速血糖仪(ONE TOUCH SureStep)测定患者空腹血糖(FPG);采用奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪对患者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平进行测定。采用 ELISA 试剂盒利用双抗夹心法检测血清炎症因子白介素-1 β (IL-1 β)水平,试剂盒均由上海恒远生物技术发展有限公司提供。

1.2.3 细胞自噬相关炎症因子检测方法

收集患者清晨空腹肘静脉血,采用蛋白质印迹法测定自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 蛋白表达水平,基本操作方法为:采用人全血蛋白提取试剂盒提取外周静脉血总蛋白质,BCA 法测定蛋白浓度,并以 10 g/L Buffer 缓冲液溶解。以 10 μ g 为上样量进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,40 V 预电泳 30 min;随后调整为电压 90 V 电泳 60 min。电泳完毕后,经丽春红染液染色观察条带分离状态,转移凝胶上条带通道笔直和分离清晰的蛋白条带至硝化纤维素膜上。5%的脱脂牛奶溶液封闭 90 min,加入一抗,4℃孵育过夜;含吐温-20 的磷酸盐(PBST)缓冲液清洗,加入二抗,28℃孵育 90 min。抗体均由 Abcam 公司提供,Atg5、p62 和 β -actin 为单条带,LC3 为双条带,分别为 LC3-II(相对分子质量为 17 000)和 LC3-I(相对分子质量为 19 000)。LC3 最终表达量以 LC3-II/LC3-I 的结果进行统计。二抗孵育完毕后,PBST 缓冲液清洗,进行显影和测量。所得蛋白印迹图片采用 Image J 图像分析软件扫描,分析灰度值,各观察指标的相对表达量为观察指标的灰度值与 β -actin 的灰度值之比。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对实验数据进行分析 and 处理,计数指标用率表示,采用 χ^2 检验;计量指标采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据呈正态分布,方差齐时,则组间采用独立样本 t 检验,方差不齐时采用校正 t 检验;数据若不符合

正态分布则采用非参数检验,相关性分析采用 Pearson 进行相关分析,多因素影响分析采用多元线性回归分析,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

比较研究组和对照组的体格检查和血液生化指标

表 1 两组患者体格检查和血液生化指标比较

变量	研究组 ($n=96$)	对照组 ($n=96$)	t	P
体重(kg)	68.79±8.54	56.91±8.27	9.791	<0.001
身高(cm)	162.54±9.22	163.53±9.36	0.738	0.461
BMI(kg/m^2)	25.89±3.17	21.16±2.84	10.889	<0.001
收缩压(mm Hg)	136.54±18.22	113.83±10.07	10.689	<0.001
舒张压(mm Hg)	83.65±8.21	71.36±7.84	10.607	<0.001
腰围(cm)	92.38±5.94	77.41±5.03	18.844	<0.001
臀围(cm)	98.54±5.22	90.13±6.17	10.196	<0.001
腰臀比	0.94±0.11	0.86±0.14	4.402	<0.001
FPG(mmol/L)	6.14±0.72	5.29±0.24	10.973	<0.001
TC(mmol/L)	4.39±0.48	3.81±0.70	6.695	<0.001
TG(mmol/L)	2.60±0.47	1.18±0.34	23.985	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.08±0.55	1.61±0.53	6.029	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.10±0.22	1.58±0.27	13.504	<0.001
IR	3.88±1.25	1.69±0.42	16.272	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	102.49±21.96	35.56±6.23	28.729	<0.001

注:1 mm Hg=0.133 3 kPa。

2.2 两组患者自噬相关炎症因子表达水平比较

两组自噬相关炎症因子测定结果显示,研究组 Atg5 和 LC3-II/LC3-I 的表达水平明显高于对照组

结果发现,两组在身高方面的差异无统计学意义($P > 0.05$),但研究组患者的体重、BMI、收缩压、舒张压、腰围、臀围、腰臀比、FPG、TC、TG、LDL-C、IR 以及 IL-1 β 均高于对照组($P < 0.05$),HDL-C 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

($P < 0.05$),p62 表达水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者自噬相关炎症因子 Atg5、LC3 和 p62 的表达水平

组别	Atg5	LC3-II/LC3-I	p62
研究组 ($n=96$)	1.16±0.123	1.37±0.13	0.41±0.08
对照组 ($n=96$)	0.56±0.09	0.81±0.12	0.59±0.15
t	38.572	31.014	10.374
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 表达水平与 MS 患者临床指标的相关性

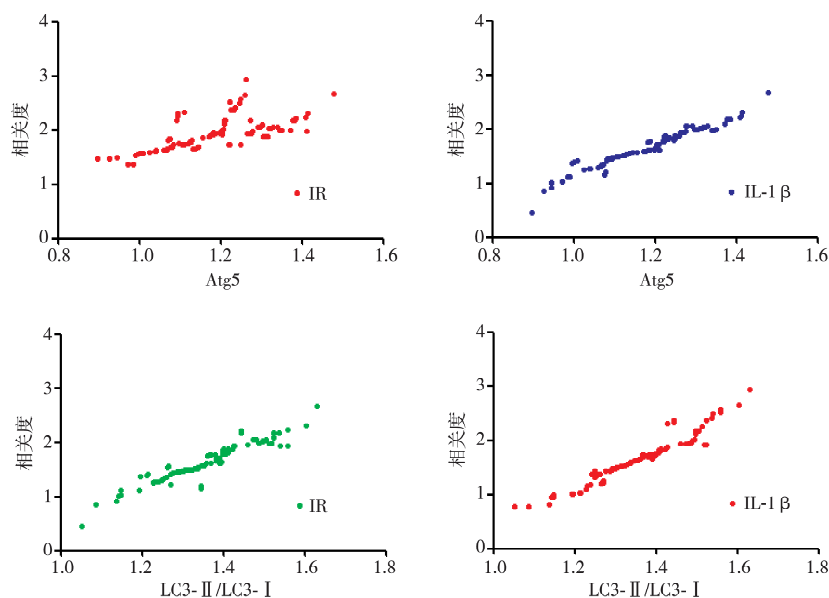
相关性分析结果显示,LC3-II/LC3-I 和 Atg5 的表达分别与 BMI、收缩压、舒张压、FPG、TC、TG、LDL-C、IR 和 IL-1 β 均呈正相关性($P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关性($P < 0.05$);而自噬相关炎症因子 p62 与 BMI、收缩压、舒张压、FPG、TC、TG、LDL-C、IR 和 IL-1 β 均呈负相关性($P < 0.05$),与 HDL-C 呈正相关性($P < 0.05$),见表 3 和图 1。

2.4 MS 患者自噬相关炎症因子的多元线性回归分析

进一步分别以自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 的表达水平为因变量,年龄、性别、身高、体重、BMI、收缩压、舒张压、腰围、臀围、腰臀比、FPG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、IR 和 IL-1 β 为自变量,行多元逐步回归分析结果显示,LC3 表达量的重要相关因素为 IR、TG 和 IL-1 β ;p62 和 Atg5 表达量的重要相关因素均为 IR 和 IL-1 β ,见表 4。

表 3 LC3、p62 和 Atg5 表达水平与 MS 患者临床指标的相关性

条目	LC3-II/LC3-I		p62		Atg5	
	r 值	P	r 值	P	r 值	P
体重	0.186	0.064	-0.329	0.071	0.325	0.069
身高	0.136	0.073	-0.122	0.067	0.151	0.083
BMI	0.425	0.024	-0.353	0.035	0.339	0.041
收缩压	0.562	0.025	-0.493	0.003	0.618	0.001
舒张压	0.497	0.001	-0.502	0.024	0.591	0.026
腰围	0.348	0.068	-0.488	0.070	0.429	0.074
臀围	0.356	0.089	-0.311	0.069	0.258	0.094
腰臀比	0.316	0.071	-0.354	0.078	0.276	0.072
FPG	0.667	0.021	-0.703	0.018	0.593	0.044
TC	0.719	0.006	-0.692	0.004	0.618	0.035
TG	0.755	0.017	-0.751	0.002	0.674	0.022
HDL-C	-0.492	0.015	0.416	0.027	-0.396	0.034
LDL-C	0.611	0.004	-0.589	0.016	0.515	0.028
IR	0.956	0.012	-0.799	0.024	0.863	0.004
IL-1 β	0.984	0.001	-1.021	0.003	0.937	0.008

图 1 LC3-II/LC3-I 和 Atg5 分别与 IR 和 IL-1 β 的相关性

3 讨论

自噬是细胞对多种应激反应的适应性反应,是一种细胞应激下的自我保护和防御机制,其在维持机体正常的心血管功能中具有重要作用^[9]。大量研究^[10-11]表明自噬与 MS 之间存在密切关系,并参与各种心血管损害的发生和发展。本研究通过对两组自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 的检测,结果显示,研究组 Atg5 和 LC3-II/LC3-I 的表达水平明显高于对照组,p62 表达水平明显低于对照组,结果表明 MS 患者

外周血存在自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 的异常表达。LC3 是自噬的标志性蛋白,存在 LC3-I 和 LC3-II 两种亚型,LC3-II/LC3-I 可反映 LC3 的活性状态,且是研究自噬的较好标志物^[12-13]。p62 是一种在多种信号转导途径中发挥作用的支架蛋白,在 LC3 介导下,可与 LC3 结合形成自噬小体,最后自噬小体与溶酶体相互融合完成蛋白的降解。当出现细胞自噬反应时,p62 聚集体降解增加,导致 p62 的蛋白水平明显降低^[14-15]。Atg5 是细胞自噬通路上的关键因子,参

与 Atg12-Atg5 泛素样蛋白结合系统的组成,Atg5 蛋白在自噬体的形成过程中具有重要作用。机体 Atg5 蛋白表达量的增加即意味着细胞自噬过程的抑制。基础研究^[16]表明,用 3-甲基腺嘌呤抑制自噬或低表达 Atg5,无论是否提供外源性脂质油酸盐,肝细胞三酰甘油和脂滴含量均比对照组更高。同时,在用干扰核糖核酸干扰 Atg5 的肝细胞中,三酰甘油分解减少和脂肪酸的 β 氧化明显降低。可见细胞自噬具有调控肝脏细胞脂质代谢的功能,参与了脂质的储存调节和分解代谢。且自噬可通过调节内质网应激以调控胰岛素信号通路,减缓 IR。Cui 等^[17]通过高脂高糖饲养 SD 大鼠制备 MS 动物模型,发现与对照组相比,MS 大鼠肠

系膜动脉内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白 78 和 C/EBP 同源蛋白均升高,与此同时,自噬相关炎症因子 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 和 p62 均升高。当 MS 患者机体处于高血糖、脂质代谢异常、高血压和 IR 状态时,细胞自噬启动代谢调节机制,产生自噬反应清除毒性代谢物和蛋白聚集体等,此时患者细胞自噬活性较强,其相关蛋白 LC3 和 Atg5 表达量较高,p62 表达量降低。这与有学者^[18]在研究报告中指出,在遗传性和高脂饮食所致的肥胖鼠中,脂肪组织自噬相关蛋白 LC3、Atg5、Atg6 和 Atg7 水平均表现为明显上升的结果比较一致。

表 4 多元逐步回归分析 MS 患者外周自噬相关炎症因子表达水平的相关因素

自噬相关炎症因子	变量	β	SE	P	95% CI
LC3-II/LC3-I	TG	1.021	0.213	<0.001	1.829~4.214
	IR	1.512	0.474	0.002	1.791~11.485
	IL-1 β	1.229	0.284	<0.001	1.959~5.963
p62	IR	1.614	0.459	<0.001	2.043~12.350
	IL-1 β	1.250	0.375	0.001	1.674~7.279
Atg5	IR	0.986	0.218	<0.001	1.748~4.109
	IL-1 β	1.293	0.336	0.001	1.886~7.040

本研究相关性分析结果显示,自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 与 MS 患者的收缩压、BMI 和 IR 等多项指标有明显相关性。MS 的血脂异常包括: TG 升高、HDL-C 低下、LDL-C 正常或轻度升高,以及 LDL-C 亚型中的小而密 LDL-C 比例升高,加上 IR 的存在,可促使三酰甘油分解产生较多游离脂肪酸,游离脂肪酸的增多反过来可使肝脏合成三酰甘油的作用加强,进一步加剧高三酰甘油血症,形成恶性循环^[19]。MS 患者机体自噬反应能通过抵御脂质过氧化应激和炎性应激等不利条件,及时清除异物,促进脂质的分解代谢,发挥调节脂质代谢、IR、心肌细胞内环境稳定和氧化应激的作用^[20]。进一步的多元逐步回归分析结果显示,LC3 表达量的重要相关因素为 IR、TG 和 IL-1 β ;p62 和 Atg5 表达量的重要相关因素均为 IR 和 IL-1 β 。研究表明,细胞自噬引起的细胞死亡还能导致诸多促炎因子释放,促进炎性反应。MS 的发病是一个慢性炎症和进展性的过程,本研究中 MS 患者的 IL-1 β 水平是 LC3、p62 和 Atg5 三个因子的重要相关因素,自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 表达水平与 MS 患者 IR、TG 和 IL-1 β 的明显相关性,可看出细胞自噬相关炎症因子不仅与 IL-1 β 和 IR 等指标关系密切,还可能成为 MS 发生和发展过程中的重要标志物,对 MS 患者外周血自噬相关炎症因子表达量的调控有可能成为治疗

MS 的新靶点,对自噬相关炎症因子 p62、LC3 和 Atg5 蛋白在人外周血表达水平的研究也为在临床研究自噬开辟了一个新的通路。

综上所述,MS 患者自噬相关炎症因子 LC3、p62 和 Atg5 蛋白均呈现高表达,并与患者一般临床指标存在明显相关性,对于研究 MS 的发病机制和评估患者病情具有一定的指导价值。

参考文献

- [1] Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1):133-140.
- [2] Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2):9-12.
- [3] Ching YK, Chin YS, Appukutty M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors among vegetarians in Malaysia[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(9):2031-2035.
- [4] Sung KC, Lee MY, Kim YH, et al. Obesity and incidence of diabetes: effect of absence of metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation and fatty liver[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275:50-57.
- [5] Wu F, Wei X, Wu Y, et al. Chloroquine promotes the recovery of acute spinal cord injury by inhibiting autophagy-associated inflammation and endoplasmic reticulum stress[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(12):1329-1344.
- [6] Song J, Wang C, Ma A, et al. Self-reported snoring is associated with chronic kidney disease independent of metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(1):124-130.
- [7] Han F, Xiao QQ, Peng S, et al. Atorvastatin ameliorates LPS-induced

- inflammatory response by autophagy via AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):1604-1615.
- [8] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome—a new worldwide definition [J]. *Lancet*, 2005, 366(9491):1059-1062.
- [9] Li YY, Zhao YH. Efficacy and mechanisms of Chinese medicine on the modulation of myocardial autophagy in cardiovascular disease [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(5):917-932.
- [10] Hillman AJ, Lohsoonthorn V, Hanvivatvong O, et al. Association of high sensitivity C-reactive protein concentrations and metabolic syndrome among Thai adults [J]. *Asian Biomed (Res Rev News)*, 2018, 4(3):385-393.
- [11] Jin J, Tu Q, Gong J, et al. Autophagy activity and expression pattern of autophagy-related markers in the podocytes of patients with lupus nephritis: association with pathological classification [J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):294-302.
- [12] Kosacka J, Nowicki M, Paeschke S, et al. Up-regulated autophagy: as a protective factor in adipose tissue of WOKW rats with metabolic syndrome [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10:13.
- [13] Liu D, Wu H, Wang C, et al. STING directly activates autophagy to tune the innate immune response [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9):1735-1749.
- [14] Fan L, Yin S, Zhang E, et al. Role of p62 in the regulation of cell death induction [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(3-4):187-193.
- [15] Abdelbary EH, Abdelaziz Ibrahim D, Abdelgawad M. Autophagy-related molecules, light chain 3B, p62, and beclin 1, as prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Egyptian J Pathol*, 2017, 37(1):8-16.
- [16] Lee MS, Lee YH, Kim SH, et al. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic syndrome in mice [J]. *Diabetes*, 2018, 67(1):1860-1867.
- [17] Cui F, Guan YE, Guo J, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia protects vascular endothelium by ameliorating autophagy in metabolic syndrome rats [J]. *Life Sci*, 2018, 15(205):145-154.
- [18] Yin Z, Chen C, Yang J, et al. Histone acetyltransferase MoHAT1 acetylates autophagy-related proteins MoAtg3 and MoAtg9 to orchestrate functional appressorium formation and pathogenicity in *Magnaporthe oryzae* [J]. *Autophagy*, 2019, 15(7):1234-1257.
- [19] Yang Y, Zhao C, Yang P, et al. Autophagy in cardiac metabolic control: novel mechanisms for cardiovascular disorders [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(9):944-954.
- [20] Li RH, Yu L, Miao P, et al. Changes in expression of autophagy-related proteins, Beclin-1 and LC3, and effects of rapamycin on their expression in hypoxic-ischemic hippocampus [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17(4):400-404.

收稿日期:2020-08-31

(上接第 270 页)

- [3] Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(10):e295-e324.
- [4] Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19):2016-2023.
- [5] Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26):2529-2537.
- [6] Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, et al. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome [J]. *Heart*, 2020, 106(4):299-306.
- [7] Voskoboinik A, Hsia H, Moss J, et al. The many faces of early repolarization syndrome: a single-center case series [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(2):273-281.
- [8] Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(2):151-159.
- [9] Nademanee K, Haïssaguerre M, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome [J]. *Circulation*, 2019, 140(18):1477-1490.
- [10] McCorquodale A, Poulton R, Hendry J, et al. High prevalence of early repolarization in the paediatric relatives of sudden arrhythmic death syndrome victims and in normal controls [J]. *Europace*, 2017, 19(8):1385-1391.
- [11] Sager SJ, Hoosien M, Junttila MJ, et al. Comparison of inferolateral early repolarization and its electrocardiographic phenotypes in pre- and postadolescent populations [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(3):444-448.
- [12] El-Battrawy I, Roterberg G, Schlenker K, et al. Clinical profile and long-term follow-up of children with Brugada syndrome [J]. *Pediatr Cardiol*, 2020, 41(2):290-296.
- [13] Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. History and clinical significance of early repolarization syndrome [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(1):242-249.
- [14] Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19):1567-1573.
- [15] Junttila MJ, Tikkanen JT, Porthan K, et al. Relationship between testosterone level and early repolarization on 12-lead electrocardiograms in men [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17):1633-1634.
- [16] Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone [J]. *Circulation*, 2005, 112(12):1701-1710.
- [17] Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children [J]. *Circulation*, 2007, 115(15):2042-2048.
- [18] Chockalingam P, Clur SA, Breur JM, et al. The diagnostic and therapeutic aspects of loss-of-function cardiac sodium channelopathies in children [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(12):1986-1992.
- [19] Hwang KW, Nam GB, Han J, et al. Incidence of atrial tachyarrhythmias in patients with early repolarization syndrome [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(1):43-49.
- [20] Hasegawa Y, Watanabe H, Ikami Y, et al. Early repolarization and risk of lone atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(4):565-568.
- [21] Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, et al. Association between atrial fibrillation and sudden cardiac death [J]. *Circ Res*, 2020, 127(2):301-309.
- [22] Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(4):549-558.
- [23] Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K, et al. Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(11):1015-1019.
- [24] Roten L, Derval N, Maury P, et al. Benign vs. malignant inferolateral early repolarization: focus on the T wave [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(4):894-902.
- [25] Wu SH, Lin XX, Cheng YJ, et al. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(6):645-650.

收稿日期:2020-08-06