

选择性自噬在脓毒症心肌病中的研究进展

李子伟 张腾旭 徐颖 徐超群 王好 芮涛

(江苏大学附属人民医院心内科, 江苏 镇江 212002)

【摘要】 脓毒症可引起心功能下降,进而引发多器官功能障碍,影响脓毒症患者的预后,脓毒症心肌病的发病机制复杂,涉及炎症反应失调、线粒体功能障碍、氧化应激等。近年来,自噬作为一种高度保守的细胞质量控制机制,在脓毒症心肌病中的作用受到广泛关注。自噬可以通过识别并降解受损细胞器或异常蛋白聚集体,在维持心肌细胞稳态、缓解各种应激危机及抑制过度炎症反应中发挥关键作用,但其在脓毒症心肌病中的作用机制尚不明确。本文系统综述了脓毒症心肌病的发病机制,以及选择性自噬在其中的作用,并探讨了调节自噬对于脓毒症心肌病的治疗作用,以期对脓毒症心肌病的诊疗提供新的思路。

【关键词】 脓毒症;心肌功能障碍;发病机制;选择性自噬

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2026.02.009

Selective Autophagy in Sepsis Induced Cardiomyopathy

LI Ziwei, ZHANG Tengxu, XU Ying, XU Chaoqun, WANG Hao, RUI Tao

(Department of Cardiology, The Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Sepsis can lead to cardiac dysfunction and subsequent multi-organ dysfunction, significantly impacting patient prognosis. The pathogenesis of sepsis-induced cardiomyopathy is complex, involving dysregulated inflammatory responses, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and other factors. In recent years, autophagy as a highly conserved cellular quality control mechanism, has garnered widespread attention in sepsis induced cardiomyopathy. By recognizing and degrading damaged organelles or abnormal protein aggregates, autophagy plays a pivotal role in maintaining cardiomyocyte homeostasis, mitigating stress crises, and suppressing excessive inflammation. However, its precise mechanisms in sepsis induced cardiomyopathy remain unclear. This review systematically summarizes the pathogenesis of sepsis induced cardiomyopathy, elucidates the roles of selective autophagy, and explores therapeutic strategies targeting autophagy modulation, aiming to provide novel insights for the diagnosis and treatment of sepsis induced cardiomyopathy.

【Keywords】 Sepsis; Myocardial dysfunction; Pathogenesis; Selective autophagy

国际脓毒症日官网最新的调查报告^[1]指出,世界范围内每年有将近 5 000 万脓毒症患者,脓毒症患者死亡率可达 20%,这一报告表明脓毒症目前是全球性的重大健康挑战。脓毒症的定义为宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍综合征^[2],强调了器官功能障碍在脓毒症发病中的重要性,其中,累及心脏所致的心肌功能障碍会显著影响脓毒症的重症率和死亡率,这一疾病概念被称为脓毒症心肌病(sepsis induced cardiomyopathy, SIC)^[3]。研究^[4-5]发现脓毒症诱导的包括心脏在内的多种器官功能障碍中,自噬有着显著变化。

自噬是一种进化上保守的细胞内降解过程,通常在应激期间被激活,可通过清除体内受损的蛋白质及

细胞器维持细胞稳态^[6]。自噬在 SIC 中的作用尚不清楚,本综述主要总结了目前 SIC 发病机制的相关研究,并讨论了自噬,尤其是选择性自噬,在 SIC 中的病理生理学意义,简单探讨了调节自噬作为治疗 SIC 新方法的可行性。

1 SIC 的发病机制

MacLean 等^[7]于 1967 年就开始了有关 SIC 的研究,但由于其发病机制高度复杂,如图 1 所示,涉及炎症反应失调、氧化应激、线粒体功能障碍、钙调节能力下降等多方面因素^[8],且缺乏非常显著的临床特征,迄今为止,仍未有明确的 SIC 的定义^[9]。当前有研究人员提出一种 SIC 定义,被多数人认可,即脓毒症诱发的心脏左右两侧的可逆性内在心肌收缩和舒张功能障碍^[10]。

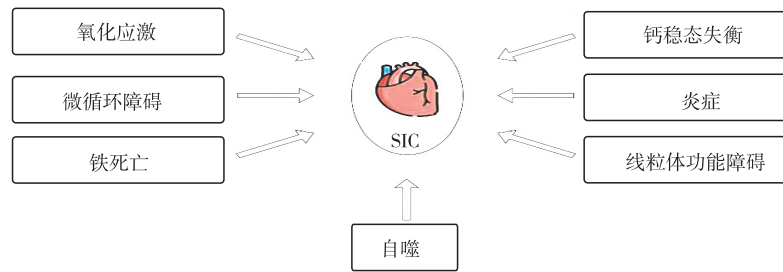


图 1 SIC 的发病机制

1.1 钙调节能力下降

研究认为,钙调节能力与心肌收缩力密切相关,脓毒症早期可出现心肌细胞肌质网功能显著紊乱,主要表现为 Ca^{2+} 摄取减少和渗漏增加,这种异常导致心肌细胞内 Ca^{2+} 的异常蓄积(即钙超载),进而激活钙敏感性线粒体通透性转换孔的持续开放,引起线粒体肿胀破裂并释放促凋亡因子,最终导致心功能障碍。此外,脓毒症晚期还会出现异常的 Ca^{2+} 平衡改变,特别是钙瞬变峰值下降和肌质网 Ca^{2+} 含量降低,这可导致心肌细胞缩短而引起心功能异常,表明 SIC 的特征之一是肌质网 Ca^{2+} 渗漏增加^[11]。

1.2 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍与脓毒症的严重程度、预后有着密切的关系,线粒体动力学是调控线粒体形态与功能重要的一环,线粒体裂变与融合的平衡维持着线粒体的健康和细胞稳态^[12]。线粒体裂变由动力蛋白相关蛋白 1(dynamamin-related protein 1, Drp1)介导,Wu 等^[13]在脓毒症小鼠心脏中检测到 Drp1 磷酸化水平增加,伴随着线粒体膜电位、ATP 水平、线粒体含量等线粒体质量相关指标显著降低,而抑制 Drp1 可逆转由线粒体过度分裂引起的线粒体功能障碍。另有研究^[14]发现在脓毒症心脏中抑制 Drp1 与线粒体分裂蛋白 1 的相互作用,可减轻线粒体过度分裂所引起的线粒体含量降低及线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加,改善线粒体呼吸;另外,抑制 Drp1 的活性还影响到 p53 的线粒体定位。这些结果最终可改善心肌细胞死亡和心功能下降。

1.3 氧化应激

ROS 参与脓毒症的发病,在脓毒症早期会迅速增加,造成应激损伤,尤其是在中性粒细胞与巨噬细胞中,ROS 迅速增加可引发氧化应激级联反应^[15]。氧化代谢产物可以影响内皮功能,并具有直接的细胞毒性。有研究^[16]对脓毒症患者的心脏进行分析,发现在脓毒症相关死亡患者的心脏中检测到氧化应激相关标志物抗原显示出强阳性反应,进一步研究发现氧化应激产物的阳性率也明显高于对照组,这表明氧化应激与 SIC 患者的死亡率有着密切关系。

ROS 产生与消除不平衡导致的氧化应激是许多心血管疾病致病的来源,而通过对这种氧化应激引起的心肌内细胞变化的精确跟踪,可更深入地研究脓毒症中的心功能障碍机制。对氧化应激反应进行分子层面的深入研究发现,在脓毒症条件下,ROS 产生增加与清除能力降低可导致 ROS 过量蓄积,进而引发免疫细胞功能障碍,过量的 ROS 还可通过激活 AMPK-NLRP3 等信号转导途径,介导促炎性细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,诱导细胞焦亡和炎症反应,加剧细胞损伤和死亡^[17]。

1.4 炎症

脓毒症促炎机制与抗炎机制失衡是脓毒症发病的主要因素之一,心脏炎症因子,特别是 IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),在脓毒症中显著增加^[18]。脓毒症初期以过度炎症为主,Toll 样受体(Toll like receptor, TLR),尤其 TLR4 的过度激活可导致促炎信号传导,介导了 MAPK 和 NF- κ B 信号转导途径的激活,产生 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-1 β 等炎症因子,加剧炎症反应^[19]。高迁移率组蛋白质 B1 是重要的炎症介质,已被确定为脓毒症的潜在治疗靶点,研究发现,高迁移率组蛋白质 B1 可与 TLR 结合,刺激促炎性细胞因子的释放,参与 SIC 的发生^[20]。

1.5 其他

除了上述的发现外,另有研究^[21]表明,严重的微循环灌注不良可能参与 SIC 的发病过程,它通过促进 PI3K-Akt 信号转导途径,阻止叉头框蛋白 O1 与 N6-腺苷甲基转移酶非催化亚基的启动子结合,抑制 N6-腺苷甲基转移酶非催化亚基介导的 N6-甲基腺苷修饰, N6-甲基腺苷修饰及其水平的抑制会激活炎症反应并干扰脓毒症期间的内皮功能,加剧心肌损伤和心功能障碍。此外,研究^[22]发现急性脓毒症早期,抑制铁死亡可显著降低心脏促炎性细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达,并提高脓毒症小鼠生存率,提示铁死亡可能参与 SIC 的发病。

2 心脏的选择性自噬

除上述机制外,自噬也被发现参与脓毒症的心肌

损伤,自噬在 SIC 中动态变化,并通过多种途径影响心脏功能,其分子机制引起了广泛关注。自噬可以是非选择性的,即对细胞质组分无选择性地吞噬降解,非选择性自噬通常由营养剥夺应激诱导,随机降解细胞成分来提供氨基酸和其他营养成分以促进细胞存活。

而根据应激类型和受体对货物的特异性不同,自噬也可以是选择性的,如表 1 所示,不同应激类型导致不同的细胞器损伤会刺激选择性自噬的发生,通过降解受损或多余的特定靶标来参与细胞质量控制,选择性自噬的作用是环境依赖性的^[23]。

表 1 选择性自噬的简要分类

| 方式 | 线粒体自噬 | 内质网自噬 | 铁蛋白自噬 | 脂质自噬 | 分子伴侣介导的自噬 | 核糖体自噬 |
|---------|--------------------|-------------------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------|
| 货物 | 受损或多余的线粒体 | 受损或多余的内质网 | 铁蛋白 | 脂滴 | 含特定基序的底物 | 受损核糖体 |
| 标志蛋白或受体 | NDP52、Beclin-1、p62 | FAM134B、RTN3、SEC62、ATL3 | NCOA4、YAP1 | RAB7、FoxO1 | LAMP2A | Rp125/Rps3、NUFIP1 |
| 功能 | 介导线粒体的降解 | 介导内质网片段和内质网小管的降解 | 介导铁蛋白的降解 | 降解脂滴并释放游离脂肪酸 | 特异性降解带有独特 KFERQ 样基序的靶蛋白 | 参与核糖体的降解 |

注:NDP52,核点蛋白 52;p62,泛素结合蛋白 p62(隔离体蛋白 1);FAM134B,序列相似家族 134 成员 B 蛋白;RTN3,网状蛋白 3;SEC62,转运蛋白复合体 SEC62;ATL3,内质网塑形蛋白 Atlastin 蛋白家族 3 成员;RAB7,Ras 相关蛋白 7;FoxO1,叉头框蛋白 O1;NCOA4,核受体共激活因子 4;YAP1, Yes 相关蛋白 1;LAMP2A,溶酶体相关膜蛋白 2A;Rp125/Rps3,核糖体蛋白 S3;NUFIP1,核胞 X 智力低下蛋白相互作用蛋白 1。

2.1 线粒体自噬

线粒体作为细胞能量代谢的核心,在心脏中具有密度高和再生性低的特点,线粒体自噬作为线粒体质量控制程序发挥着至关重要的调控作用。Cai 等^[24]发现脓毒症中线粒体相关蛋白磷酸甘油酸变位酶 5 与抑制素 2 的相互作用阻止了抑制素 2 向线粒体的转运,从而使应激相关的线粒体自噬失活,导致线粒体功能障碍引起心肌活力下降。线粒体自噬与铁死亡也相关,通过药物改善脓毒症心脏中线粒体自噬流的同时可以减少铁死亡的发生,提示线粒体质量控制对于减少铁死亡的发生是有益的^[25]。但也有研究提出了不同的观点,Zhu 等^[26]通过特异性敲除脓毒症小鼠心肌细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 α 基因破坏线粒体裂解与融合的平衡来刺激线粒体自噬的发生,发现心脏炎症反应、线粒体功能障碍及线粒体依赖性细胞凋亡随之加重,而自噬抑制剂则逆转了这些结果,这表明过度的线粒体自噬活性对于脓毒症的心脏健康是不利的。

调节线粒体自噬的途径有多种,可分为泛素依赖性和非泛素依赖性,泛素依赖性最经典的是 PINK1/Parkin 途径,PINK1/Parkin 的激活引起多种线粒体蛋白的泛素化,并促进自噬体对线粒体的吞噬作用^[27]。PINK1/Parkin 依赖性的线粒体自噬在脓毒症早期即被激活,完全启动的自噬可保护脓毒症的心脏功能,自噬相关蛋白受损会导致受损线粒体的清除不充分而降低心肌细胞活力^[28]。泛素非依赖性途径主要依赖于受体蛋白对货物的特异性靶向,其中 Beclin-1 作为普遍表达的自噬起始因子,其水平显著影响脓毒症小鼠线粒体自噬反应的活性,并参与保护脓毒症小鼠的心脏功能^[29]。p62/SQSTM1 是另一种经典的自噬

受体蛋白,参与介导了脓毒症中线粒体向溶酶体共定位的过程,是脓毒症期间 p62 配体介导的线粒体自噬激活的主要靶标,并影响了巨噬细胞抗炎和抗氧化反应^[30]。

2.2 内质网自噬

内质网是细胞内最大的内膜系统,内质网自噬通过清除内质网错误折叠的蛋白质维持内质网稳态并改善细胞内环境。研究^[31]发现 FAM134 蛋白家族成员——FAM134B 通过调节脓毒症中的内质网自噬参与内质网周转,改善了应激条件下的细胞免疫活性,提高了细胞活力。另有研究^[32]发现脓毒症心肌细胞中 FAM134B 介导的内质网自噬降低了促凋亡因子如活化半胱氨酸蛋白酶-3、B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白的表达,减少了炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 的表达,通过减少炎症和组织凋亡提高了心肌的存活率。

2.3 铁蛋白自噬

铁蛋白以自噬方式降解,增加细胞内 Fe²⁺ 及羟基自由基水平,并促进脂质过氧化,从而触发铁死亡,其中,核受体共激活因子 4 是介导铁蛋白自噬的关键受体^[33]。脂多糖刺激下心肌细胞中核受体共激活因子 4 与铁蛋白的结合增强,激活铁蛋白自噬,游离 Fe²⁺ 的增加以及脂质过氧化引起线粒体 ROS 和铁死亡增加,进而驱动炎症发展和心肌损伤^[34]。此外,Yes 相关蛋白 1 是调节铁死亡的关键因子。Zhang 等^[35]发现通过调节 Yes 相关蛋白 1 可干扰核受体共激活因子 4 与铁蛋白的结合,铁蛋白自噬进程的抑制可以改善脂质过氧化和线粒体功能障碍,这些结果显示了干预铁蛋白自噬在 SIC 中可能的治疗潜力。

2.4 脂质自噬

脂质自噬,是指脂滴被自噬囊泡所包裹,随后转

运至溶酶体融合并释放出游离脂肪酸的过程。脂质自噬的过度激活可导致游离脂肪酸增加从而引起脂质过氧化,这与铁死亡的发生密切相关。研究^[36]显示,脂质自噬关键因子 RAB7,以及自噬相关蛋白在脓毒症中被显著激活,通过改变脂质代谢和促进铁死亡降低细胞活力,加剧脓毒症诱导的器官功能障碍。

2.5 分子伴侣介导的自噬

分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)是指细胞质分子伴侣热休克同源蛋白 70 识别含有特定基序(KFERQ)的靶蛋白,运送至溶酶体降解的过程^[37],CMA 在应激条件下蛋白质质量控制和氨基酸供应中发挥多重作用。溶酶体相关膜蛋白 2A 是 CMA 的关键限制因素,通过干预溶酶体相关膜蛋白 2A 的表达可以影响 CMA 的功能,CMA 的功能障碍在一定程度上促进了脂多糖诱导的诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2、NF- κ B 信号转导途径、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体等促炎信号的表达,提示了 CMA 在炎症相关性疾病中发挥重要作用^[38]。研究发现通过敲除溶酶体相关膜蛋白 2A 抑制 CMA 途径来阻碍 NLRP3 的自噬降解,可促进 NLRP3 炎症小体的激活^[39],其中,NLRP3 的棕榈酰化是 NLRP3 炎症小体通过 CMA 途径降解的关键修饰步骤,通过加速这一步骤激活 CMA 途径有效抑制了脂多糖所触发的 NLRP3 炎症小体的过度激活,改善脓毒症的炎症水平^[40]。

2.6 其他

识别选择性自噬的关键是找到货物特异性受体,除了上述类型的自噬以外,还有新的自噬类型正在探索中,例如核糖体自噬、蛋白酶体自噬、过氧化物酶体自噬等,自噬关系到多种影响细胞功能的生物过程,但这些自噬的具体机制目前尚未研究清楚,未来也许会展现出较高的潜力^[41]。

3 临床研究与治疗

自噬在脓毒症引起的器官功能障碍中担任着重要角色,特异性靶向自噬相关因子的研究可能为 SIC 的诊治提供新的途径。相关体内实验结果表明,通过药理学方法刺激自噬可以保护心肌,表明自噬是一种适应性反应,有研究使用新开发的细胞可渗透性 Beclin-1 激活肽在脓毒症小鼠模型中显示出了治疗前景,通过操纵体内自噬水平可保护小鼠心脏,减少心脏炎症及纤维化的发展^[42]。另外有研究团队^[43]着手开发诱导自噬的新型化合物,通过破坏 Beclin-1/Bcl-2 相互作用来诱导无细胞毒性的自噬,大大提高了此类药物的安全性,但其选择性和效力仍有待优化。这些

研究都基于不同类型选择性自噬中不同靶点受体蛋白进行干预,这也突出了选择性自噬的重要治疗潜力。干预自噬在 SIC 的治疗中展现出了积极的一面,但因目前多种自噬诱导剂其多效性和特异性等方面的缺点,迫切需要进一步开发新的药物来靶向选择性自噬中的限速步骤,从而达到最大化效益和最小化毒性的结果,未来对这些问题的探索有望成为临床研究的新方向。

4 小结

脓毒症患者有极高的死亡率,而 SIC 的发生会显著增加脓毒症患者的死亡风险,进一步了解 SIC 的发病机制有助于为其诊治开发新的靶点。作为清除细胞内多余组分或受损组分的重要生物学过程,自噬在 SIC 的进程中发挥着关键作用。自噬的作用具有高度的动态性和条件特异性,不同的选择性自噬发挥着截然不同的作用,并对不同的生物过程产生影响。多种证据表明,选择性自噬有望成为脓毒症新的治疗靶点,探索基于选择性自噬的精准干预策略,为 SIC 的临床治疗提供理论依据,有望成为未来临床研究的新方向。

参考文献

- [1] Choi SR, Lee J, Park SK, et al. [2024 World Sepsis Day][J]. *Jugan Geongang Gwa Jillyeong*, 2024, 17(38):1625-1632.
- [2] Desposito L, Bascara C. Review: sepsis guidelines and core measure bundles [J]. *Postgrad Med*, 2024, 136(7):702-711.
- [3] Kuroshima T, Kawaguchi S, Okada M. Current perspectives of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4710.
- [4] Zhang W, Chen H, Xu Z, et al. Liensinine pretreatment reduces inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy to alleviate sepsis acute kidney injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122:110563.
- [5] Wang Z, Xiao D, Ji Q, et al. Jujuboside A attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by inhibiting inflammation and regulating autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 947:175451.
- [6] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. The role of autophagy in cardiovascular pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):934-950.
- [7] MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, et al. Patterns of septic shock in man—A detailed study of 56 patients [J]. *Ann Surg*, 1967, 166(4):543-562.
- [8] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6):424-434.
- [9] Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting [J]. *Cells*, 2022, 11(18):2833.
- [10] Liu H, Xu C, Hu Q, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: understanding pathophysiology and clinical implications [J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(2):467-480.
- [11] Mokhtari B, Yavari R, Badalzadeh R, et al. An overview on mitochondrial-based therapies in sepsis-related myocardial dysfunction: mitochondrial transplantation as a promising approach [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2022, 2022:3277274.
- [12] Hu D, Sheeja Prabhakaran H, Zhang YY, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1):292.

- [13] Wu F, Zhang YT, Teng F, et al. S100a8/a9 contributes to sepsis-induced cardiomyopathy by activating ERK1/2-Drp1-mediated mitochondrial fission and respiratory dysfunction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115:109716.
- [14] Mukherjee R, Tetri LH, Li SJ, et al. Drp1/p53 interaction mediates p53 mitochondrial localization and dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 177:28-37.
- [15] Sikora JP, Karawani J, Sobczak J. Neutrophils and the systemic inflammatory response syndrome(SIRS)[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13469.
- [16] Bertozzi G, Ferrara M, di Fazio A, et al. Oxidative stress in sepsis: a focus on cardiac pathology[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5):2912.
- [17] Guo J, Miao Y, Nie F, et al. Zn-Shik-PEG nanoparticles alleviate inflammation and multi-organ damage in sepsis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):448.
- [18] Liu Q, Zhu J, Kong B, et al. Tirzepatide attenuates lipopolysaccharide-induced left ventricular remodeling and dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120:110311.
- [19] Zhang SY, Xu QP, Shi LN, et al. Soluble CD4 effectively prevents excessive TLR activation of resident macrophages in the onset of sepsis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):236.
- [20] Luo P, Zhang Q, Zhong TY, et al. Celastrol mitigates inflammation in sepsis by inhibiting the PKM2-dependent Warburg effect[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):22.
- [21] Zhu S, Wang K, Yu Z, et al. Pulsatile flow increases METTL14-induced m6A modification and attenuates septic cardiomyopathy: an experimental study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(7):4103-4115.
- [22] Li J, Xiao F, Lin B, et al. Ferrostatin-1 improves acute sepsis-induced cardiomyopathy via inhibiting neutrophil infiltration through impaired chemokine axis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1510232.
- [23] Lin Z, Long F, Kang R, et al. The lipid basis of cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2024, 20(3):469-488.
- [24] Cai C, Li Z, Zheng Z, et al. Pgam5-mediated PHB2 dephosphorylation contributes to endotoxemia-induced myocardial dysfunction by inhibiting mitophagy and the mitochondrial unfolded protein response[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(14):4657-4671.
- [25] Liu R, Li F, Hao S, et al. Low-dose Olaparib improves septic cardiac function by reducing ferroptosis via accelerated mitophagy flux[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200:107056.
- [26] Zhu XX, Wang X, Jiao SY, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor α prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(11):2184-2200.
- [27] Zhao X, Wang Z, Wang L, et al. The PINK1/Parkin signaling pathway-mediated mitophagy: a forgotten protagonist in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209:107466.
- [28] Han D, Su T, Wang M, et al. JAK2 inhibitor protects the septic heart through enhancing mitophagy in cardiomyocytes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178:117279.
- [29] Kim M, Nikouee A, Zou R, et al. Age-independent cardiac protection by pharmacological activation of Beclin-1 during endotoxemia and its association with energy metabolic reprogramming in myocardium—A targeted metabolomics study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(14):e025310.
- [30] Silwal P, Kim YJ, Lee YJ, et al. Chemical mimetics of the N-degron pathway alleviate systemic inflammation by activating mitophagy and immunometabolic remodeling[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(2):333-346.
- [31] Ge Y, Chen X. Interleukin-36 β inhibits CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by activating endoplasmic reticulum-phagy in septic mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151:114349.
- [32] Li T, Chen Y, Li Y, et al. FAM134B-mediated endoplasmic reticulum autophagy protects against sepsis myocardial injury in mice[J]. *Aging(Albany NY)*, 2021, 13(10):13535-13547.
- [33] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3):167-185.
- [34] Luan Y, Yang Y, Luan Y, et al. Targeting ferroptosis and ferritinophagy: new targets for cardiovascular diseases[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(1):1-22.
- [35] Zhang J, Zheng Y, Wang Y, et al. YAP1 alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting ferritinophagy-mediated ferroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:884362.
- [36] Yang Y, Lin Q, Zhu X, et al. Activation of lipophagy is required for RAB7 to regulate ferroptosis in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 218:120-131.
- [37] Yao R, Shen J. Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms, biological functions, and diseases[J]. *MedComm(2020)*, 2023, 4(5):e347.
- [38] Wu J, Han Y, Xu H, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy facilitates LPS-induced microglial activation via regulation of the p300/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(40):ead8343.
- [39] Madrigal-Matute J, de Bruijn J, van Kuijk K, et al. Protective role of chaperone-mediated autophagy against atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(14):e2121133119.
- [40] Yang S, Li M, Lian G, et al. ABHD8 antagonizes inflammation by facilitating chaperone-mediated autophagy-mediated degradation of NLRP3[J]. *Autophagy*, 2025, 21(2):338-351.
- [41] Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):222-256.
- [42] Sun Y, Cai Y, Qian S, et al. Beclin-1 improves mitochondria-associated membranes in the heart during endotoxemia[J]. *FASEB Bioadv*, 2021, 3(3):123-135.
- [43] Pan YZ, Liang Q, Tomchick DR, et al. Structural insights for selective disruption of Beclin 1 binding to Bel-2[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1):1080.

收稿日期:2025-05-23