

- [19] Patel V, O' Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease [J]. *Heart*, 2015, 101 (12): 961-966.
- [20] Fratz S, Chung T, Greil GF, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15 (1): 51.
- [21] Muser D, Castro SA, Santangeli P, et al. Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging [J]. *World J Cardiol*, 2018, 10 (11): 210-221.
- [22] 王杰. 磁共振成像评价左室心肌应变的技术进展及临床应用[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (1): 53-57.
- [23] Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease [J]. *Heart*, 2019, 105 (6): 470-476.
- [24] Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19 (1): 75.
- [25] Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research; part I - analytical validation and clinical qualification [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20 (1): 67.
- [26] Gniadek TJ, Singer N, Barker NJ, et al. Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII (Sly Syndrome) [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2015, 24 (5): 322-326.
- [27] Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (7): e008872.
- [28] 兰亭玉. Fabry 病对心脏受累的表现及其检测与治疗 [J]. *心血管病学进展*, 2013, 34 (4): 485-488.
- [29] Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (22): 1864-1894.
- [30] Aguilar F, Nesser HJ, Faletra F, et al. Imaging modalities in valvular heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10 (2): 98-103.
- [31] Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses [J]. *Cardiology*, 2002, 98 (1-2): 18-20.
- [32] Khalid O, Vera MU, Gordts PL, et al. Immune-mediated inflammation may contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease in mucopolysaccharidosis type I [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0150850.
- [33] Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (7): 1230-1242.

收稿日期: 2019-08-31

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白介导的自噬在心血管疾病中作用的研究进展

甘婷 李景东

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】 自噬是生物进化过程中高度保守、依赖溶酶体的胞内降解途径。在心血管系统中, 基础水平的自噬是维持心脏结构和功能稳态的一种机制; 在应激状态下, 自噬适度激活可保护心肌细胞免受应激损伤, 而过度激活则会加重心肌损伤, 从而参与多种心血管疾病的病理生理过程。生物体内存在多种自噬调控机制, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白是自噬的关键负调控因子, 研究其介导的自噬在心血管疾病中的作用机制, 有助于探索临床预防和治疗心血管疾病的新靶点。

【关键词】 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 自噬; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.009

mTOR-mediated Autophagy in Cardiovascular Diseases

GAN Ting, LI Jingdong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,

基金项目: 国家自然科学基金(81873476)

通讯作者: 李景东, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】 Autophagy is a highly conservative and lysosomal dependent intracellular degradation pathway in the process of biological evolution. In the cardiovascular system, autophagy at the basal level is a mechanism to maintain the homeostasis of heart structure and function. In the state of stress, moderate activation of autophagy can protect cardiomyocytes from stress injury, while excessive activation will aggravate myocardial injury. Thus, autophagy is involved in the pathological process of various cardiovascular diseases. There are a variety of autophagy regulatory mechanisms in organisms, among which mammalian target of rapamycin (mTOR) is a key negative regulator of autophagy. The study on the mechanism of autophagy mediated by mTOR in cardiovascular diseases can provide new strategies for clinical prevention and treatment of cardiovascular diseases.

【Key words】 mTOR; Autophagy; Cardiovascular diseases

自噬是普遍存在于真核细胞内、由特定基因调控的一种进化过程中高度保守、依赖溶酶体的胞内降解途径,与生长、发育、衰老、疾病状态等过程密切相关^[1]。在心血管系统中,基础水平的自噬维持心脏结构和功能的稳态^[2],能量不足、缺氧等应激可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)调节心肌细胞自噬水平,自噬适度激活可保护心肌细胞免受应激损伤,然而自噬过度激活则会加重心肌损伤^[2]。近年来研究发现自噬在动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等多种心血管疾病中发挥重要作用。现就近几年来 mTOR 介导的自噬在心血管疾病中作用的研究进展做扼要概括。

1 自噬

根据转运方式的不同可将自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬^[1],通常所说的自噬是指巨自噬。自噬对维持心肌能量代谢和细胞器功能稳定具有重要作用,细胞通过激活自噬将胞内失能的蛋白质和细胞器运输到溶酶体进行降解^[2]。同时,自噬的最终产物如氨基酸、脂肪酸等小分子物质又重新释放入细胞质供细胞循环再利用^[1]。自噬受严格的机制调控,调控自噬的基因称为自噬相关基因(autophagy-related genes, Atg),其基因产物被称为自噬相关蛋白^[3]。目前已经在酵母中发现了 30 多种 Atg,哺乳动物中也存在相应的同源物。mTOR 作为自噬启动阶段的关键负调控因子,可抑制自噬的发生^[4]。

2 mTOR 信号通路

mTOR 是一种进化上保守的非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶家族成员^[5]。mTOR 主要通过两种不同的蛋白质复合体 mTORC1 和 mTORC2 行使其生理功能^[6]。mTOR 与 mTOR 相关调节蛋白(regulatory-associated protein of mTOR, Raptor)、哺乳动物致死因子半胱氨酸 13 蛋白 8(mammalian lethal with Sec13 protein 8, mLST8)、相对分子量为 4.0×10^4 富含脯氨酸 Akt 底物蛋白、含 DEP 结构域 mTOR 相互作用蛋白(DEP domain

containing mTOR-interacting protein, DEPTOR) 等形成对雷帕霉素敏感的复合物 mTORC1,调控细胞内蛋白质合成、细胞生长、增殖和自噬等过程。mTOR 与 mTOR 雷帕霉素不敏感伴侣、哺乳动物应激激活蛋白激酶相关蛋白 1、mLST8 和 DEPTOR 等共同形成的对雷帕霉素耐受的复合物 mTORC2,主要调节细胞肌动蛋白骨架重组与细胞迁移^[5]。

2.1 mTORC1 的上游调节机制

mTORC1 直接受溶酶体表面小 GTP 结合蛋白 Rheb(ras homolog enriched in brain)正向调控^[7]。结节性硬化症复合体(tuberous sclerosis 1/2 complex, TSC1/2)因具有 GTP 酶激活蛋白活性,可通过降低 Rheb 的活性抑制 mTORC1,是 mTORC1 上游重要的负调控因子^[8]。mTORC1 上游调节机制主要有:(1)胰岛素样生长因子、表皮生长因子可分别激活磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路、Ras/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,通过抑制 TSC1/2 激活 mTORC1^[9];(2)能量不足、缺氧时,高 AMP/ATP 比值可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)磷酸化激活 TSC2,从而抑制 mTORC1^[9];(3)氨基酸可保持 Rag 蛋白处于活性状态,使其与 Raptor 相互作用,促进 mTORC1 移位至溶酶体膜表面被 Rheb 激活^[10]。

2.2 mTORC1 的下游调节机制

活化的 mTORC1 磷酸化其典型的底物,包括 S6K1(P70 ribosomal S6 kinase1)、4EBP1(eIF4E-binding protein 1)、转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)和 unc51 样自噬激活激酶 1(unc51-like autophagy activating kinase 1, ULK1),参与细胞的生长与增殖、自噬和溶酶体的生物功能调节。mTORC1 是细胞生长的正调控因子,其激活可促进细胞的合成代谢,如蛋白质、脂质和核苷酸的合成,并阻止分解代谢,如翻译后和转录水平上的自噬^[5]。

3 mTORC1 负调控自噬的机制

3.1 mTORC1 介导 ULK1 和 PI3KC3 调控自噬的起始

自噬起始阶段受 ULK1 和 III 型磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase class 3, PI3KC3) 两种激酶调控^[11]。激活的 ULK1 和 PI3KC3 可募集 Atg 蛋白到膜上并促进自噬溶酶体的形成。mTORC1 通过负调控 ULK1 和 PI3KC3 来调节自噬的起始。

3.2 mTORC1 负调控 ULK1

ULK1、相对分子质量为 2×10^5 的黏着斑激酶家族相互作用蛋白、Atg13 和 Atg101 共同形成自噬起始 ULK1 复合物^[11]。细胞内营养能量充足时,激活的 mTORC1 可通过直接磷酸化 ULK1 Ser757 位点或磷酸化抑制自噬调节因子 (Autophagy/Beclin-1 regulator 1, AMBRA1) Ser52 位点,抑制自噬起始 ULK1 复合物^[4,12]。在细胞能量不足、缺氧等状态下,激活的 AMPK 可直接在 Ser317/Ser777 位点处磷酸化激活 ULK1,也可通过磷酸化 TSC2 或 Raptor 抑制 mTORC1 的活性,促使 AMPK 进一步磷酸化激活 ULK1,促进自噬启动^[4]。

3.3 mTORC1 负调控 PI3KC3

VPS34 是 PI3KC3 复合体的催化亚基,可磷酸化磷脂酰肌醇生成 3-磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3 phosphate, PI3P),细胞内产生的 PI3P 可招募 Atg 并促进自噬溶酶体的形成^[13]。VPS34 与 P150 (PI3KC3 的调节亚基)可形成稳定的复合物,Beclin1 是 Atg6 的哺乳动物同源物,VPS34-P150 与 Beclin1 形成的复合物可招募 Atg14L、紫外线抵抗相关基因、AMBRA1 等多种蛋白质形成不同的 VPS34 自噬复合物,在细胞囊泡转运、自噬诱导、自噬体成熟及内吞运输中起着重要的作用。能量不足、氧化应激和缺氧等导致 mTORC1 受抑制时,激活的 AMPK 在 Ser91 或 Ser94 位点处磷酸化 Beclin1,激活 PI3KC3,增加 PI3P 的产生从而促进自噬的发生^[13]。

3.4 mTORC1 负调控 TFEB

TFEB 可增加 Atg7 的表达,是溶酶体和自噬基因的主要转录调节因子。激活的 mTORC1 在 Ser211 位点磷酸化 TFEB,使其不能与胞质蛋白 14-3-3 解离进入胞核参与自噬基因的表达,从而在转录水平上抑制自噬^[14]。

3.5 mTORC1 负调控自噬溶酶体的形成

据报道,mTORC1 可影响溶酶体酸化所需的溶酶体蛋白 (如质子泵 V-ATPase) 的活性,抑制溶酶体功能和自噬体-溶酶体融合过程,从而抑制自噬的发生^[14]。还有报道 Wnt-PI3K-mTOR 通路的激活可直接抑制自噬体与自噬溶酶体的结合,阻断自噬溶酶体的

生成,抑制自噬^[15]。

4 mTOR 介导的自噬与心血管疾病

4.1 mTOR 介导的自噬与动脉粥样硬化

巨噬细胞摄取过量的胆固醇形成泡沫细胞以及平滑肌细胞的增殖在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发展中具有重要作用。研究表明在巨噬细胞形成泡沫细胞期间,mTOR 被显著激活,用特异性小干扰 RNA 阻断 mTOR 的表达,可显著激活自噬,加速巨噬细胞内胆固醇的流出并抑制泡沫细胞的形成,从而促进 AS 斑块的稳定^[16]。Zhai 等^[17] 研究发现选择性抑制易损斑块模型白兔中的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,可促进巨噬细胞自噬,减少炎症因子的分泌,促进 AS 斑块的稳定性,显著降低白兔斑块破裂发生率。Rapalog 介导的 mTORC1 抑制通过改善内皮功能,抑制平滑肌细胞增殖,以及通过自噬降低斑块中的巨噬细胞含量来对抗 AS^[18]。mTOR 抑制剂具多效抗 AS 作用,近年来植入 mTOR 抑制剂洗脱支架,已成为预防经皮冠状动脉支架植入术后再狭窄的常规临床实践^[19]。因此,通过阻断 mTOR 提高自噬水平来稳定 AS 斑块为延缓 AS 进展提供了重要的途径。

4.2 mTOR 介导的自噬与心肌缺血再灌注损伤

目前研究表明,自噬在心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI) 的病理过程中是一把双刃剑。在心肌缺血阶段,心肌细胞内高 AMP/ATP 比值通过激活 AMPK 抑制 mTORC1 而促进自噬^[2]。在再灌注阶段,活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、NO 和氧化应激等可通过 PI3KC3/Beclin1 途径诱导 Beclin1 上调,进一步激活自噬。然而,自噬在 MI/RI 中发挥有益或有害的作用取决于自噬水平和损伤的严重程度。Matsui 等^[20] 发现心肌细胞缺血期间依赖 AMPK/mTOR 途径适度激活的自噬可促进心肌细胞的存活,而在再灌注期间通过上调 Beclin-1 过度激活的自噬会加重心肌损伤。心肌缺血时,心肌细胞自噬适度增强可通过维持心肌能量代谢、清除受损线粒体和降解毒性蛋白产物等多种途径保护心肌细胞^[21]。Fu 等^[22] 发现天麻素预处理 MI/RI 模型小鼠可通过激活 AMPK 抑制 mTOR 的表达,适度增强自噬通量,清除功能失调的线粒体,减少心肌梗死面积。但心肌细胞自噬被过度激活,细胞缺失必需的蛋白质或细胞器导致功能障碍,则会发生自噬性细胞死亡加重心肌损伤,亦即抑制 MI/RI 诱导的过度自噬可减轻心肌损伤。研究发现橙皮苷通过激活 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制 MI/RI 模型小鼠再灌注期间心肌中的过度自噬,减少小鼠心肌梗死面积,并降低血清肌酸激酶同工酶 MB 和心肌肌钙蛋白 I 水平,对 MI/RI 发挥保护作用^[23]。然而,如何通过 mTOR 调节 MI/RI

的最佳心肌细胞自噬水平来预防或减轻心肌梗死患者再灌注损伤仍有待研究。

4.3 mTOR 介导的自噬与心脏重构

基础水平的自噬是维持心脏结构和功能稳态的机制,研究表明抑制自噬可加重心脏重构,而激活自噬改善心脏重构,如 Atg5 基因敲除的自噬抑制小鼠在血管紧张素 II 干预和压力负荷后,其心肌肥厚和心功能障碍较野生型小鼠明显加重^[24];溶酶体相关膜蛋白 2 缺乏会导致自噬体-溶酶体途径的破坏和自噬体在心肌细胞中的积累,引起 Danon's 病^[2]。多项研究表明 mTORC1 负调控自噬在心脏重构中发挥重要作用。Li 等^[25]发现 miR-199a 通过糖原合酶激酶 3 β 激活小鼠 mTORC1 抑制心脏自噬,导致 miR-199a 转基因小鼠较野生型小鼠更早地出现心脏肥大和心力衰竭。但也有研究表明自噬的激活参与了心脏重构的进展,如在横主动脉缩窄所致的小鼠心肌肥厚模型中,小鼠心肌中 Atg5、LC3 II 和 Beclin-1 等自噬标志物表达增加,说明心肌肥厚过程中,自噬被激活^[26]。这一现象的出现并不矛盾,因为不同疾病状态下在不同阶段的自噬水平决定了自噬是发挥有害还是有益作用,如在压力负荷增加所致的小鼠心肌肥厚模型中,早期适当地增加自噬水平可发挥保护心脏的作用^[27]。因此,通过 mTOR 途径调节自噬水平可为延缓心脏重构的进展提供新的治疗策略。

4.4 mTOR 介导的自噬与代谢性心肌病

mTOR 的活化可促进代谢性心肌病的发生发展,如糖尿病、肥胖和代谢综合征时的心肌损害。研究表明,雷帕霉素可激活自噬逆转脂联素缺乏引起的高脂肪饮食喂养小鼠中脂肪氧化率的下降,减轻高脂肪饮食诱导的肥胖、心脏肥大和心肌细胞收缩功能障碍^[28]。研究发现姜黄素可通过抑制 mTORC1 的活化促进糖尿病小鼠心肌细胞自噬来预防糖尿病性心肌病^[29]。此外,有研究表明曲美他嗪可通过调节 PI3K/AKT 和 AMPK 途径改善糖尿病小鼠胰岛素抵抗,激活 MAPK 途径减轻糖尿病小鼠心肌纤维化而逆转心脏重构,还可通过激活 AMPK 途径恢复自噬防止心肌细胞凋亡来改善心功能^[30]。研究 mTOR 介导的自噬在代谢性心肌病中的作用,有助于探索治疗代谢性心肌病的新靶点。

4.5 mTOR 介导的自噬与心脏衰老

研究表明自噬水平在衰老的心脏中通常会降低,Atg5 基因敲除小鼠因自噬功能丧失会伴随着错误折叠的蛋白质和功能失调的细胞器的累积而出现心功能障碍加剧^[2]。自噬的激活可通过降解错误折叠的蛋白质、功能障碍的线粒体和受损的 DNA 来改善蛋白质聚集模型小鼠中整体细胞环境,并减轻心脏中与衰

老相关的病理过程,从而改善小鼠心功能^[31]。研究表明,雷帕霉素可通过激活 AMPK/mTOR 途径诱导自噬,促进线粒体生物合成;白藜芦醇通过激活 AMPK 和 Sirtuins,模拟热量限制,促进脂肪分解并减少脂肪生成,这些抗衰老干预能有效延缓心脏衰老^[32]。深入了解衰老相关心血管异常中自噬失调的机制对于制定适当的治疗策略以预防心脏衰老并发症至关重要。

5 展望

自噬在心肌细胞中具有双重作用,mTOR 介导的自噬参与了多种心血管疾病的发病机制,深入研究二者的关系有望为研发心血管药物提供新靶点。评估在特定条件下的自噬和自噬通量,以及如何恰当激活心肌细胞自噬,既保护心肌细胞免受应激损伤,又避免过度自噬引发的不良结局,仍是当今心血管疾病靶向治疗的热点和难点。因此,针对 mTOR 作用靶点,深入研究 mTOR-自噬信号通路在心血管疾病中的作用机制,研发新型心血管药物调控自噬在心血管疾病中的作用,将改善广大心血管疾病患者的临床获益。

参考文献

- [1] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [2] Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, et al. The role of autophagy in the heart[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 1-26.
- [3] Zhi X, Feng W, Rong Y, et al. Anatomy of autophagy: from the beginning to the end[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(5): 815-831.
- [4] 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.
- [5] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [6] 刘杰, 李景东. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路在心脏发育和重构中作用的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6): 911-915.
- [7] Yang H, Jiang X, Li B, et al. Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40[J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 368-373.
- [8] Menon S, Dibble CC, Talbot G, et al. Spatial control of the TSC complex integrates insulin and nutrient regulation of mTORC1 at the lysosome[J]. *Cell*, 2014, 156(4): 771-785.
- [9] Huang K, Fingar DC. Growing knowledge of the mTOR signaling network[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 36: 79-90.
- [10] Wolfson RL, Sabatini DM. The dawn of the age of amino acid sensors for the mTORC1 pathway[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(2): 301-309.
- [11] Hurley JH, Young LN. Mechanisms of autophagy initiation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 225-244.
- [12] Antonoli M, di Rienzo M, Piacentini M, et al. Emerging mechanisms in initiating and terminating autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(1): 28-41.
- [13] Kim J, Kim YC, Fang C, et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy[J]. *Cell*, 2013, 152(1-2): 290-303.
- [14] Sciarretta S, Forte M, Frati G, et al. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2018, 122(3): 489-505.
- [15] Lina TT, Luo T, Velayutham TS, et al. Ehrlichia activation of Wnt-PI3K-mTOR signaling inhibits autolysosome generation and autophagic destruction by the mononuclear phagocyte[J]. *Infect Immun*, 2017, 85(12): e00690-17.
- [16] Wang X, Li L, Niu X, et al. mTOR enhances foam cell formation by suppressing the autophagy pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(4): 198-204.

- [17] Zhai C, Cheng J, Mujahid H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90563.
- [18] Kurdi A, de Meyer GR, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(5): 1267-1279.
- [19] Martinet W, de Loof H, de Meyer GR. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 601-607.
- [20] 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.
- [21] Ma S, Wang Y, Chen Y, et al. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 271-276.
- [22] Fu S, Chen L, Wu Y, et al. Gastrodin pretreatment alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury through promoting autophagic flux[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2421-2428.
- [23] Li X, Hu X, Wang J, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 1917-1924.
- [24] Oyabu J, Yamaguchi O, Hikoso S, et al. Autophagy-mediated degradation is necessary for regression of cardiac hypertrophy during ventricular unloading [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 787-792.
- [25] Li Z, Song Y, Liu L, et al. miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1205-1213.
- [26] Weng LQ, Zhang WB, Ye Y, et al. Aliskiren ameliorates pressure overload-induced heart hypertrophy and fibrosis in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(8): 1005-1014.
- [27] 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.
- [28] Guo R, Zhang Y, Turdi S, et al. Adiponectin knockout accentuates high fat diet-induced obesity and cardiac dysfunction: role of autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(8): 1136-1148.
- [29] Yao Q, Ke ZQ, Guo S, et al. Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124: 26-34.
- [30] Zhang L, Ding WY, Wang ZH, et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 109.
- [31] Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, et al. Aging and autophagy in the heart[J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1563-1576.
- [32] Ren J, Zhang Y. Targeting autophagy in aging and aging-related cardiovascular diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(12): 1064-1076.

收稿日期: 2019-07-16

假基因在心血管疾病中的进展

邱雪¹ 郑静²

(1. 广西医科大学第一临床医学院, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院心内科 广西心脑血管疾病防治精准医学重点实验室培育基地 广西心脑血管疾病临床医学研究中心, 广西 南宁 530021)

【摘要】 心血管疾病是影响人类寿命的主要疾病, 近年来随着科学技术的发展, 对这一疾病的分子水平认识更为深入, 有研究表明假基因参与心血管疾病的发生发展。假基因是与亲本基因高度同源的非编码基因, 因无蛋白质编码功能, 曾被称为“垃圾基因”, 与亲本基因的高度同源性使两者难以鉴别。随着测序技术的不断发展, 假基因的鉴定技术逐渐成熟, 研究表明假基因与心血管疾病发生、发展密切相关。现通过综述假基因的定义、鉴定、功能及在心血管疾病的作用, 加深心血管疾病研究者在这一领域的认识。

【关键词】 心血管疾病; 假基因; 非编码基因

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.010

Role of Pseudogenes in Cardiovascular Diseases

QIU Xue¹, ZHENG Jing²

(1. *The First Clinical Medical School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory Base of Precision Medicine in Cardio-cerebrovascular Diseases Control and Prevention, Guangxi Clinical Research Center for Cardio-*

基金项目: 广西医科大学第一临床医学院大学生科技创新训练项目 (2019YFYA05)

通讯作者: 郑静, E-mail: 2003jing@aliyun.com