

内质网应激与心房颤动的研究进展

韩亚凡 李耀东

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】心房颤动已被认为是心血管相关高发病率和高死亡率的主要原因,但目前为止心房颤动确切的致病机制尚未发现。新的证据表明,内质网应激在其中发挥着关键作用。现就内质网应激在心房颤动中的作用和当前的认知观点进行综述。

【关键词】心房颤动;内质网应激;炎症;自噬;凋亡

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.003

Critical Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Atrial Fibrillation

HAN Yafan, LI Yaodong

(Department of Pacing and Electrophysiology, Department of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】Atrial fibrillation has been considered to be the main cause of high cardiovascular morbidity and mortality, but the exact pathogenic mechanism of atrial fibrillation has not been found so far. Emerging evidence suggests that endoplasmic reticulum stress plays a key role in this process. Therefore, this article reviews the key role of endoplasmic reticulum stress in atrial fibrillation and current cognitive perspectives.

【Key words】Atrial fibrillation; Endoplasmic reticulum stress; Inflammation; Autophagy; Apoptosis

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常。随着人口老龄化,房颤的发病率呈逐年上升趋势,根据最新流行病学调查,全球每年约新增 400 万例房颤患者,总患病人数超 4 600 万例^[1]。房颤因心脏泵血量减少和心房血栓形成,不仅导致患者出现有害临床症状和降低生活质量,而且相比于冠心病、高血压等其他心血管疾病的脑卒中风险增加 3~5 倍,成为全球心脏相关死亡率较高的疾病之一^[2]。房颤的病理生理学机制涉及多种细胞和分子之间的相互作用,同时使用抗心律失常药或导管消融等治疗房颤的方式已被证明存在不同程度的弊端^[3]。鉴于其患病率不断上升且缺乏有效的治疗方法,需要更深入地了解房颤的潜在机制。最新研究^[4]表明,心脏内质网在兴奋收缩耦联和心脏功能的调节过程中起着至关重要的作用。其内质网稳态紊乱会导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)并在房颤的病理生理基础中起着关键作用,或可成为新的治疗靶点。

1 ERS 与房颤

内质网是一种参与并调节多种细胞功能的细胞器,其在多糖、脂质和蛋白质合成,新生多肽链的折叠、修饰与加工,促进自噬体和过氧化物酶体的产生以及调节 Ca^{2+} 稳态等方面均具有十分重要的作用,被称之为“有机物合成的车间”^[5]。内质网自身存在专门且严苛的质量监视系统,常规可对蛋白质完成鉴别以保证其内质网功能的正常运行,然而当缺血、缺氧、 Ca^{2+} 稳态失衡等内外环境改变造成的未折叠或者错误折叠的蛋白大量堆积超过该系统降解限度时,将引起 ERS^[6]。为缓解这种应激状态,热激蛋白 70 家族的免疫球蛋白重链结合蛋白质(immunoglobulin heavy chain binding protein, BiP)与肌醇需要酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)和转录激活因子(activating transcription factor, ATF)6, 三种未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)传感器分离,启动对

基金项目:国家自然科学基金(81873487, 82160050);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01E22);新疆维吾尔自治区重点研发计划(2022B03023)

通信作者:李耀东, E-mail: boylyd@163.com

应的下游信号,并通过操控伴侣蛋白的表达、调节脂质合成、督促内质网相关的蛋白质降解系统、抑制蛋白质从头合成、提高内质网的折叠能力、减少尚未折叠以及错误折叠的蛋白等多种方式,共同致力于恢复内质网稳态,提高细胞生存能力^[6]。因此 ERS 的初衷本是细胞自身的保护性应激反应,帮助内质网内蛋白质的正确折叠并避免细胞凋亡。

随着身体和细胞逐渐衰老,维系蛋白质稳态网络的负担将越来越重,加之伴侣蛋白表达倾向性下降,继而蛋白质溶解度下降、错误折叠的蛋白质在内质网内累积和 UPR 传感器功能失调等一系列反应引起心脏的损伤,最终可导致心房结构重构和纤维化的发生^[7]。目前慢性 ERS 已被确定为心力衰竭、糖尿病心脏病、缺血再灌注损伤等多种心血管疾病的病理基础,同时在室性心动过速和房颤等心律失常中,均已有研究报道 ERS 在其中扮演着重要的作用^[8-9]。因此,ERS 往往是在大多数细胞功能的极限附近活动,细胞必须谨小慎微地平衡 UPR,以安全地挽救 ERS 并保持蛋白质平衡,但如果细胞状况持续无改善或者 UPR 被过度激活,细胞就有向终末 UPR 转移并导致细胞凋亡的风险,继而引发各种疾病^[10]。

2 ERS 调控 Ca^{2+} 在房颤中的作用

内质网是细胞内 Ca^{2+} 的高容量储存库,同时 Ca^{2+} 是维持心脏功能的依赖性信号通路和心脏兴奋收缩耦联的关键离子之一,对心肌收缩和舒张的调节具有非常重要的作用^[11]。在心肌细胞肌质网中,主要有转运胞质 Ca^{2+} 进入内质网腔的肌质网钙 ATP 酶、释放 Ca^{2+} 至细胞质中的 ryanodine 受体 2 (RyR2) 和介导 Ca^{2+} 从内质网管腔转移至细胞质的三磷酸肌醇受体等三种蛋白参与 Ca^{2+} 摄取和释放^[12]。在单个心动周期中,位于肌膜和小管上的 L 型钙通道首先被激活。其 L 型钙通道的开放导致 Ca^{2+} 移动并进入细胞质,诱导 RyR2 释放肌质网内存储的 Ca^{2+} 到细胞质中,该过程被称之为钙诱导。当持续性房颤发生时,存在于肌质网内的 RyR2 将被氧化,引起细胞内异常的 Ca^{2+} 释放,从而导致线粒体 ATP 表达减少和心肌细胞收缩功能障碍等表现^[13]。

随着研究的进展,越来越多的证据^[14]表明房颤在本质上是自我促进和进展,其心房肌细胞中 Ca^{2+} 的异常是导致房颤进展和维持的重要因素。如 2020 年 Heijman 等^[15]通过研究术后房颤的触发机制,发现房颤患者的心房肌细胞中存在 Ca^{2+} 处理异常和 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 信号通路激活。这些分子底物使心肌细胞自发释放 Ca^{2+} 和增加致心律失常后

去极化的敏感性。2023 年 Yan 等^[16]的研究也发现 Ca^{2+} 处理异常是房颤底物的关键因素,同时使用儿茶酚胺可调节心肌细胞内 Ca^{2+} 的处理并降低心力衰竭大鼠的房颤易感性。此外,异位电活动通过影响心房肌离子通道的表达和细胞内钙稳态,增加心肌细胞中的瞬时钙变化,进而促进心房电重构,也是引发房颤的主要机制之一^[14]。如 Na^{+} 的流入和 Ca^{2+} 自发地从肌质网中泄漏,进而通过 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体激活内向电流,导致心肌细胞自发去极化触发动作电位,形成了包括肺静脉在内的独特电特性和复杂的结构,进而促进了心律失常所需的异位活动和折返,为维持心律失常和促进房颤进展奠定了基础^[14]。

3 ERS 调控活性氧在房颤中的作用

既往研究^[17]已知,内质网管腔具有专门的氧化折叠环境,包括内质网伴侣蛋白和氧化还原酶,对于蛋白质二硫键异构酶和内质网氧化还原蛋白 1 催化二硫键的形成至关重要,以确保新合成多肽的疏水延伸、折叠和新合成蛋白的正确折叠和组装。心肌细胞中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 主要源于 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 的激活和催化作用,其产生的 ROS 可以诱导蛋白质的肽链氧化,进而导致蛋白质折叠构象发生改变,同时心房组织中 ROS 的产生在心房重构和心房纤维化中起关键作用^[18],还可以通过调节 ERS 激活的丝裂原活化蛋白激酶进而调节细胞的多种生理过程,最终引起心房组织氧化应激和心律失常的发生^[19]。

2020 年 Yang 等^[20]的研究表明, Nox 的抑制剂香草乙酮可显著下调心房 Nox2、Nox4、p22-phox 和转化生长因子 β 等蛋白的表达,并通过调节氧化应激相关蛋白的表达来阻断心房纤维化的发生和房颤的进展。2016 年 Abdelwahid 等^[21]的研究表明,在 ERS 条件下,心肌细胞中抗凋亡蛋白 Hax1 显著下调导致线粒体融合蛋白-2 下调和 ROS 产生,而通过逆向过表达 Hax1 可防止 ERS 诱导的线粒体变化和细胞凋亡。其次,ROS 可激活并磷酸化 CaMK II 和氧化 CaMK II,从而促进心肌肌质网中 Ca^{2+} 的释放并导致心律失常的发生,而通过抑制磷酸化的 CaMK II 和氧化的 CaMK II 等氧化应激相关蛋白的表达以缓解肌质网释放 Ca^{2+} 之后,心房重构的进展过程将被抑制或减弱^[22]。综上,抗氧化治疗对房颤的发生和发展有一定的预防作用。因此,使用药物或者低强度迷走神经刺激等方法来抑制和减少 ROS 的产生,可能成为房颤治疗新的目标和靶点^[23]。

4 ERS 调控炎症因子在房颤中的作用

炎症因子和炎性小体可破坏内质网蛋白质折叠

过程继而激活 ERS,如单核细胞趋化蛋白-1 和包含蛋白 3 的核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域^[24]。同时心房组织中 PERK、IRE1 α 、p38 和 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的磷酸化显著增加等均可促进炎性细胞因子的产生,加之成年心肌细胞缺乏有效的自我修复或复制,从而进一步导致心功能障碍,促进房颤的发生和进展^[25]。

核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路是与炎症具有密切联系的经典通路,在正常情况下与核因子- κ B 抑制因子(inhibitor of NF- κ B, I κ B)形成复合体,使 NF- κ B 不能转位到细胞核内并抑制细胞表达促炎因子和趋化因子;而在 ERS 下, I κ B 可被 I κ B 激酶磷酸化和降解,最终使 NF- κ B 易位至细胞核并触发炎症细胞因子的表达^[26]。其 ERS 诱导的 UPR 信号的三个分支均可以通过基因转录激活 NF- κ B 介导细胞炎症反应,具体机制通常由内质网中错误折叠的蛋白积累导致伴侣蛋白 BiP 与 IRE1、ATF6 和 PERK 三个因子分离,IRE1 自磷酸化后与衔接蛋白肿瘤坏死因子受体相关因子 2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)结合,激活 JNK/Akt 通路;同时 IRE1/TRAF2 复合物还可以激活 I κ B 激酶,进而 I κ B 磷酸化,导致 NF- κ B 核移位和细胞因子表达^[27]。PERK 的自磷酸化可直接导致炎性细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 α 的表达增加,同时在 PERK 分支中被激活的促凋亡因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)也可以调节 NF- κ B 促进细胞炎症因子表达;最后 ATF6 分支依赖于 mTOR/Akt 信号通路激活 NF- κ B 导致炎性细胞因子的表达增加^[28]。综上,ERS 可促进炎症反应并释放炎症介质,进而改变心房电生理和结构底物,导致房颤易感性增加。

5 ERS 调控自噬在房颤中的作用

自噬是一种在进化上较为保守的蛋白质降解途径,通过将受损或者过期的蛋白质和细胞器隔离在自噬体中,随后经溶酶体来降解和清除以维持蛋白质和细胞稳态^[29]。由于其各种心脏疾病中的自噬激活在功能上并不均匀,因此自噬可以对疾病的病程和结果产生有益或有害的影响^[30]。但无论如何,过度激活的自噬势必会引起必需蛋白质和细胞器的降解,从而引发心脏重构,导致与年龄相关的心脏病发展,包括心力衰竭、高血压心脏病和糖尿病心肌病等,而这些心脏疾病目前均被认为是导致房颤的致病底物,进一步表明自噬激活在房颤发展中具有关键的作用^[31]。

ERS 在房颤中的重要作用涉及自噬的调节。在 ERS 的早期阶段,内质网可诱导线粒体代谢增加,通过增强细胞生物能量学,此时 ERS 被激活后可以通过自噬途径促进细胞生存,为健康适应 ERS 建立代谢基础^[32]。比如 UPR 过程中 IRE1 分支激活 JNK 并磷酸化 B 淋巴细胞瘤-2,导致其与 BECN1 基因所编码自噬相关蛋白 Beclin-1 解离;PERK 分支通过激活 ATF4 继而激活 Beclin-1 及增加自噬受体 1(neighbor of brca 1, NBR1)的表达促进自噬的激活;ATF6 分支激活亦可磷酸化 Beclin-1 进而激活自噬,同时 ATF6 还可上调 BiP 的表达来抑制 mTOR/Akt 信号通路,进而激活自噬-溶酶体通路,在心脏的应激反应中起主要作用;反过来,ATF4 和 ATF6 亦可通过增强 CHOP 和自噬基因 ATG12 和 LC3 β 的表达来激活自噬^[33-34]。另一方面, Beclin-1 及位于 10 号染色体的磷酸酶和张力蛋白同源基因诱导激酶 1 在内质网膜可被重新定位,以促进内质网和线粒体的交互作用及自噬小体形成^[35]。综上,ERS 所介导的自噬在正常范围内可通过清除内质网中受损蛋白质来缓解内质网的压力,对抗 ERS 介导的细胞凋亡,恢复细胞稳态,对维持心肌细胞正常功能起重要调节作用;然而,ERS 介导的自噬过度或过低均将导致心肌细胞代谢受损,进而导致心房重构,引起房颤的发生与发展^[36](见图 1)。

6 ERS 可作为房颤的治疗靶点

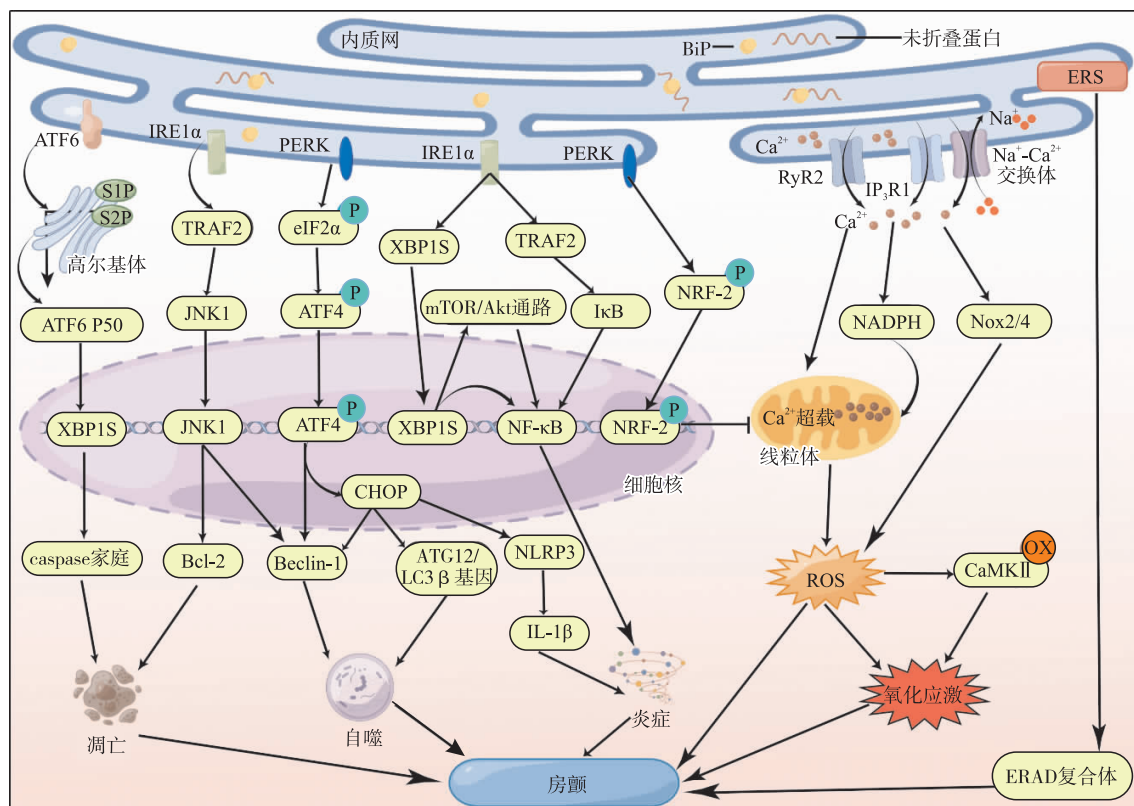
2020 年 Zhang 等^[37]研究发现 ERS 在肥胖引起的小鼠房颤过程中起着关键作用,通过应用 ERS 抑制剂 4-苯基丁酸钠可以显著降低高脂饮食引起的心房纤维化和房颤的发生率。同年 Yuan 等^[38]研究 SD 大鼠原代心肌细胞发现,线粒体融合蛋白-2 在高糖诱导的心房肌细胞 ERS 中发挥着重要作用,沉默线粒体融合蛋白-2 的基因可防止线粒体 Ca^{2+} 超载,从而减少 ERS 介导的心肌细胞死亡。2021 年 Hu 等^[39]通过研究人左心耳组织、动物及细胞实验显示,房颤时硫化氢合酶和血清硫化氢含量降低,进而促进 ERS 和心房纤维化;而增加外源硫化氢可抑制 ERS 诱导的心房纤维化,改善左心房功能障碍和房颤易感性,从而减少房颤的发生和发展。2022 年 Tu 等^[40]研究显示,摄入 ω -3 不饱和脂肪酸亦通过减轻心肌 ERS 进而显著降低高频起搏诱导的房颤犬模型的房颤易感性等。此外,最新研究^[36-39]表明,在体内外房颤模型中过表达内质网伴侣蛋白和突变真核翻译起始因子 2 α 的磷酸化位点等方法均可阻断 ERS,继而抑制快速起搏时的心肌收缩功能障碍。

7 总结

内质网是调节蛋白质稳态的关键参与者,其蛋白

质的稳态决定着心肌细胞的正常收缩功能。在房颤发生发展机制中,ERS 可参与钙超载、炎症、自噬和凋亡等多种诱发房颤的途径,同时抑制 ERS 可明显改善

心房肌组织电重构和结构重构,在减弱房颤发生和进展的风险等方面具有显著的益处,或可成为未来治疗房颤的新靶点。



注:S1P,位点蛋白酶 1;S2P,位点蛋白酶 2;Bcl-2,B 淋巴细胞瘤-2;eIF2α,真核翻译起始因子 2α;NLRP3,NOD 样受体家族热蛋白结构域相关蛋白 3;XBP1S,X-Box 结合蛋白 1S;NRF-2,核因子 E2 相关因子 2;IP₃R1,1 型 1,4,5-三磷酸肌醇受体;NADPH,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸;P,磷酸化;OX,氧化型;ERAD,内质网相关的蛋白降解。

图 1 ERS 与房颤

参考文献

- [1] Ajayi TB, Remein CD, Stafford RS, et al. Cross-center virtual education fellowship program for early-career researchers in atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(11): e008552.
- [2] Antman EM, Leopold JA, Sauer WH, et al. Atrial fibrillation—What is it and how is it treated? [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(16): e38.
- [3] Poole JE, Bahnon TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(25): 3105-3118.
- [4] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438.
- [5] Paradis M, Kucharowski N, Edwards Faret G, et al. The ER protein Creld regulates ER-mitochondria contact dynamics and respiratory complex 1 activity [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(29): eabo0155.
- [6] Ajoolabady A, Wang S, Kroemer G, et al. ER stress in cardiometabolic diseases: from molecular mechanisms to therapeutics [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(6): 839-871.
- [7] Zhang Y, Qi Y, Li JJ, et al. Stretch-induced sarcoplasmic reticulum calcium leak is causatively associated with atrial fibrillation in pressure-overloaded hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1091-1102.
- [8] Wilson SE. TGF beta -1, -2 and -3 in the modulation of fibrosis in the cornea and other organs [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 207: 108594.
- [9] Liu M, Kang GJ, Dudley SC Jr. Preventing unfolded protein response-induced ion channel dysregulation to treat arrhythmias [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(6): 443-451.
- [10] Bonsignore G, Martinotti S, Ranzato E. Endoplasmic reticulum stress and cancer: could unfolded protein response be a druggable target for cancer therapy? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1566.
- [11] Pitsch M, Kant S, Mytzka C, et al. Autophagy and endoplasmic reticulum stress during onset and progression of arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Cells*, 2021, 11(1): 96.
- [12] Melville Z, Dridi H, Yuan Q, et al. A drug and ATP binding site in type 1 ryanodine receptor [J]. *Structure*, 2022, 30(7): 1025-1034. e4.
- [13] Xiong X, Zhang X, Zhang Y, et al. Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA)-mediated ER stress crosstalk with autophagy is involved in tris (2-chloroethyl) phosphate stress-induced cardiac fibrosis [J]. *J Inorg Biochem*, 2022, 236: 111972.
- [14] Fong SPT, Agrawal S, Gong M, et al. Modulated calcium homeostasis and release events under atrial fibrillation and its risk factors: a meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 662914.
- [15] Heijman J, Muna AP, Veleza T, et al. Atrial myocyte NLRP3/CaMK II nexus forms a substrate for postoperative atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 1036-1055.
- [16] Yan M, Liu T, Zhong P, et al. Chronic catestatin treatment reduces atrial

- fibrillation susceptibility via improving calcium handling in post-infarction heart failure rats[J]. *Peptides*, 2023, 159:170904.
- [17] Przyborowski K, Kurpinska A, Wojkowska D, et al. Protein disulfide isomerase-A1 regulates intraplatelet reactive oxygen species-thromboxane A(2) -dependent pathway in human platelets[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(1):157-169.
- [18] Zhou J, Li XY, Liu YJ, et al. Full-coverage regulations of autophagy by ROS: from induction to maturation[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6):1240-1255.
- [19] Kwak AW, Lee JY, Lee SO, et al. Echinatin induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway in colorectal cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2):563-577.
- [20] Yang X, An N, Zhong C, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibrutinib-induced atrial fibrillation[J]. *Redox Biol*, 2020, 30:101432.
- [21] Abdelwahid E, Li H, Wu J, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress triggers Hax1-dependent mitochondrial apoptotic events in cardiac cells[J]. *Apoptosis*, 2016, 21(11):1227-1239.
- [22] Luo X, Yu W, Liu Z, et al. Ageing increases cardiac electrical remodelling in rats and mice via NOX4/ROS/CaMK II-mediated calcium signalling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:8538296.
- [23] Pabel S, Knierim M, Stehle T, et al. Effects of atrial fibrillation on the human ventricle[J]. *Circ Res*, 2022, 130(7):994-1010.
- [24] Gawalko M, Saljic A, Li N, et al. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms and clinical significance[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(3):614-630.
- [25] Yarmohammadi F, Hayes AW, Karimi G. Possible protective effect of resolvin D1 on inflammation in atrial fibrillation; involvement of ER stress mediated the NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(8):1613-1619.
- [26] Oduro PK, Zheng X, Wei J, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases; future novel target option for pharmacotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):50-75.
- [27] Ma L, Hua L, Yu W, et al. TSG-6 inhibits hypertrophic scar fibroblast proliferation by regulating IRE1 α /TRAF2/NF- κ B signalling[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(4):1008-1019.
- [28] Yildiz MO, Celik H, Caglayan C, et al. Neuromodulatory effects of hesperidin against sodium fluoride-induced neurotoxicity in rats: involvement of neuroinflammation, endoplasmic reticulum stress, apoptosis and autophagy[J]. *Neurotoxicology*, 2022, 90:197-204.
- [29] 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.
- [30] Ajoolabady A, Chiong M, Lavandero S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(10):836-849.
- [31] Versaci F, Valenti V, Forte M, et al. Aging-related decline of autophagy in patients with atrial fibrillation—A post hoc analysis of the ATHERO-AF study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4):698.
- [32] Kumar VK, Lackey A, Snyder J, et al. Mitochondrial membrane intracellular communication in healthy and diseased myocardium[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:609241.
- [33] Zhang J, Zhang S, Shi Q, et al. The anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-xL suppress Beclin 1/Atg6-mediated lethal autophagy in polyploid cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1):112112.
- [34] Yang H, Wen Y, Zhang M, et al. MTORC1 coordinates the autophagy and apoptosis signaling in articular chondrocytes in osteoarthritic temporomandibular joint[J]. *Autophagy*, 2020, 16(2):271-288.
- [35] Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases; a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2):385-401.
- [36] Wiersma M, Meijering RAM, Qi XY, et al. Endoplasmic reticulum stress is associated with autophagy and cardiomyocyte remodeling in experimental and human atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e006458.
- [37] Zhang Y, Yang S, Fu J, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress prevents high-fat diet mediated atrial fibrosis and fibrillation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23):13660-13668.
- [38] Yuan M, Gong M, Zhang Z, et al. Hyperglycemia induces endoplasmic reticulum stress in atrial cardiomyocytes, and mitofusin-2 downregulation prevents mitochondrial dysfunction and subsequent cell death[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6569728.
- [39] Hu HJ, Wang XH, Liu Y, et al. Hydrogen sulfide ameliorates angiotensin II-induced atrial fibrosis progression to atrial fibrillation through inhibition of the Warburg effect and endoplasmic reticulum stress[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:690371.
- [40] Tu T, Li B, Li X, et al. Dietary ω -3 fatty acids reduced atrial fibrillation vulnerability via attenuating myocardial endoplasmic reticulum stress and inflammation in a canine model of atrial fibrillation[J]. *J Cardiol*, 2022, 79(2):194-201.

收稿日期:2023-03-05