

自噬在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展

章晶晶 黄鹤

(武汉大学人民医院心内科 心血管病湖北省重点实验室 武汉大学心血管病研究所, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是全球最常见的死亡原因。自噬是一种生存机制,是指将细胞质成分吞噬到双膜自噬体中,随后将其传递给溶酶体降解,从而通过重新利用消化的细胞成分使细胞存活的过程。细胞自噬是适应性反应,对细胞生长、存活和细胞稳态至关重要。近期发现,自噬与 CHD 的发生发展密切相关。正常的自噬对心肌细胞有保护作用,自噬不足或自噬过度会加重 CHD 的进展。现对自噬在 CHD 中的研究进展做一综述。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;细胞自噬;正向调节作用;负向调节作用;相关治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.006

Research Progress of Autophagy in Coronary Atherosclerotic Heart Disease

ZHANG Jingjing, HUANG He

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is the most common cause of death worldwide. Autophagy, or macroautophagy, is a survival mechanism that refers to the process of phagocytosis of cytoplasmic components into the double-membrane autophagosome, which is subsequently passed on to lysosome for degradation, thereby keeping cells alive by recycling the digested cellular components. Autophagy is an adaptive response that is essential for cell growth, survival and homeostasis. Recently, autophagy has been found to be closely related to the occurrence and development of CHD. Normal autophagy has a protective effect on cardiomyocytes, and insufficient or excessive autophagy can aggravate the progression of CHD. The article reviews the research progress of autophagy in CHD.

【Keywords】 Coronary atherosclerotic heart disease; Autophagy; Positive regulatory effect; Negative regulatory effect; Related treatment

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD), 是冠状动脉粥样硬化后狭窄导致心脏缺血坏死的结果。CHD 是最常见的慢性疾病之一, 其主要危险因素众所周知。这些危险因素包括性别、年龄、种族、家族史、糖尿病、吸烟、肥胖、血脂异常、高血压和缺乏运动。CHD 是心血管疾病死亡的主要原因, 其基本病理涉及血管和心肌功能障碍, 由缺血、缺氧、氧化应激、炎症和细胞凋亡诱导并加剧。近年来, 越来越多的研究报道了自噬在 CHD 发病机制中的重要性。自噬是一个内务处理过程, 在细胞存活或死亡中起着双重作用, 这取决于细胞环境。在营养饥饿、能量剥夺、氧化应激和内质网应激下, 自噬被激活, 被认为是一种促进生存的反应。然而, 过度或长时间的损伤会使严重有害的自噬上调, 导致细胞死亡。

1 自噬的定义、类型及过程

自噬即自体吞噬, 指从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜包裹部分细胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等成分形成自噬体, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新^[1]。根据细胞内容物进入溶酶体的不同方式, 自噬可分为三大类。(1)微自噬: 溶酶体的膜直接包裹长寿命蛋白等, 并在溶酶体内降解;(2)巨自噬(即平常所说的自噬): 由内质网、高尔基体或细胞质膜等来源的膜包裹待降解物形成自噬体, 然后与溶酶体融合并降解其内容物;(3)分子伴侣介导的自噬: 细胞质内蛋白结合到分子伴侣后被转运到溶酶体腔内, 然后被溶酶体消化^[2]。自噬的发生可分为四个步骤:(1)自噬的诱导;(2)自噬小体的形成;(3)自噬小体与溶酶体的融合;(4)自噬的完成^[3]。

基金项目: 国家自然科学基金(82070330)

通信作者: 黄鹤, E-mail: huanghe1977@whu.edu.cn

2 自噬调节的主要信号通路

在哺乳动物中,自噬受到信号通路的调节,例如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)家族通路,见图 1。AMPK 磷酸化结节性硬化症蛋白复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)1/2,进一步间接抑制 mTOR,或激活的 AMPK 也可直接抑制 mTORC1 的活性来抑制合成代谢^[4]。一些研究^[5]还表明 AMPK 可通过磷酸化和激活 UNC-51 样激酶 1(UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)引起自噬。自噬的启动很大程度上依赖于 mTOR-AMPK-ULK1 三者之间的调节和反馈,AMPK 感应能量, mTOR 检测营养物质,ULK1 启动自噬^[6]。激活后,ULK1 调节 Atg9 小泡和衣被蛋白 II(coatome protein

II, COP II),从而促进自噬小体形成^[7]。Ⅲ型 PI3K(PI3K-Ⅲ)也促进了这一过程。作为自噬的重要激酶,ULK1 受到一系列翻译后修饰的影响。例如,在葡萄糖缺乏期间,AMPK 可直接磷酸化 ULK1 的 Ser317 和 Ser777 并激活 ULK1;当营养充足时,mTOR 磷酸化 ULK1 的 Ser757 位点,并通过将 ULK1 与 AMPK 解离来抑制其活性^[5]。在氨基酸剥夺过程中,ULK1 在 Ser638 和 Ser758 位点处进行去磷酸化,并与 AMPK 分离,S758A 突变体以更快的速度启动自噬^[8]。ULK1 的可逆磷酸化是调节饥饿诱导的自噬的主要机制。在氨基酸丰富的情况下,mTORC1 与其结合,使其磷酸化,从而使 ULK1 和 Atg13 失活;而当感知到氨基酸水平下降时,mTORC1 从 ULK1 复合物中解离,从而减轻对 ULK1 的抑制。此外,AMPK 与 ULK1 协同调节自噬,AMPK 通过直接磷酸化 ULK1 中的几个残基来促进自噬,从而使其活化。

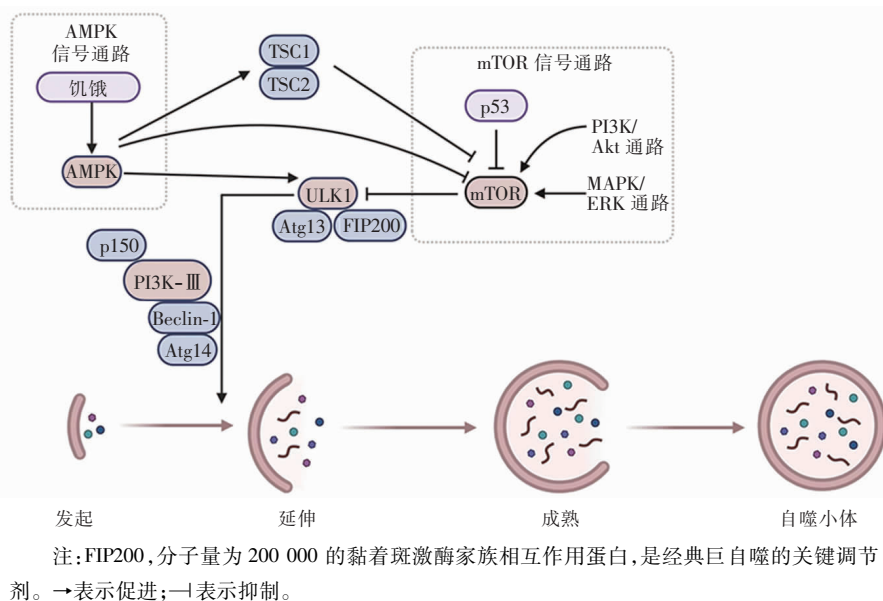


图 1 自噬调节的主要信号通路

3 自噬在 CHD 中的调节作用

自噬在 CHD 中具有双重作用,适宜自噬可缓解 CHD 的进展,自噬过度或缺陷性自噬则会加速 CHD 的发展(见图 2)。

3.1 自噬在 CHD 中的正向调节作用

在人冠状动脉血管平滑肌细胞中,自噬参与改善低密度脂蛋白刺激下甾醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白敲低诱导的脂质积累和动脉粥样硬化斑块形成,其潜在机制可能与抑制氧化应激并促进 AMPK 磷酸化相关^[9]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13(complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 13, CTRP13)是一种与糖脂代谢相关的分泌性脂肪因子,也通过靶向自噬调节动脉粥样硬化。研究^[10]表

明,CTRP13 可触发自噬溶酶体诱导的 CD36 蛋白簇降解,从而预防冠状动脉粥样硬化斑块,在体内和体外均可明显减少巨噬细胞含量、病变面积、氧化低密度脂蛋白摄取和泡沫细胞迁移。相比之下,抑制自噬溶酶体的形成可增加 CD36,进而促进泡沫细胞的形成和迁移,从而逆转了 CTRP13 在动脉粥样硬化中的保护作用^[10]。自噬通过降解蛋白质和坏死细胞器在动脉粥样硬化中发挥保护作用,以确保细胞健康和稳态。缺陷性自噬加剧了胆固醇晶体介导的巨噬细胞炎性囊泡的过度活化及其促动脉粥样硬化白细胞介素-1 β 反应,同时,缺陷性自噬释放更多的肿瘤坏死因子- α ,进一步加剧内皮细胞损伤,增加细胞间黏附分子 1 的表达,加重动脉粥样硬化^[11]。研究^[12]表明,mTORC 信号通路

抑制剂通过诱导自噬增强动脉粥样硬化斑块的稳定性。近两年,不少研究表明抑制 mTOR 信号通路可用

于缓解动脉粥样硬化的进展,其在动脉粥样硬化形成、斑块发展和稳定过程中起着复杂的作用。

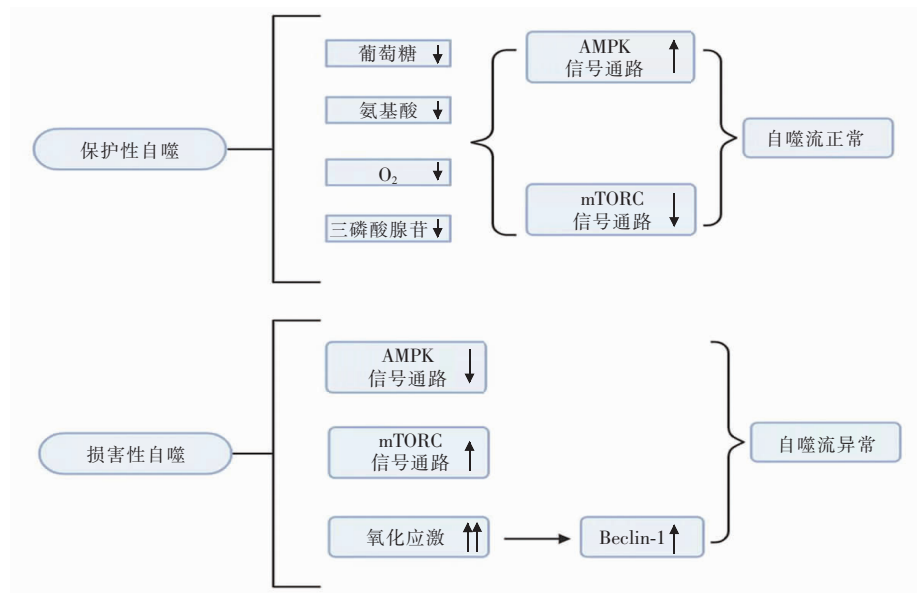


图 2 自噬在 CHD 中的调节作用

在心肌缺血再灌注的不同阶段维持适当的自噬水平,可明显降低心肌梗死患者的发病率。已有不少研究证明,在心肌缺血再灌注阶段,自噬急剧增加,其可通过消除受损的线粒体,从而对缺血性心脏病发挥保护作用。视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein 1, OPA1) 相关的线粒体融合和线粒体自噬对维持应激条件下线粒体稳态至关重要^[1],褪黑素则可通过激活 AMPK-OPA1 信号通路改善线粒体融合及线粒体自噬,从而减轻心肌缺血再灌注损伤^[13]。瞬时受体电位黏蛋白 1 在缺血后的再灌注过程中继发于氧化应激的产生而被激活,进而通过介导溶酶体锌释放到细胞质中来抑制心肌自噬通量。因此,瞬时受体电位黏蛋白 1 介导的自噬阻滞会破坏线粒体循环,导致氧化应激加重,最终导致缺血再灌注后心肌细胞的死亡^[14]。最近一项研究^[15]表明,调节心肌细胞中赖氨酸巴豆酰化可改善缺血性心脏病预后,其功效与心肌细胞中自噬的调节密切相关。Zhang 等^[16]发现,缺血再灌注后的心肌细胞缺氧诱导因子-1 α 、B 细胞淋巴瘤-2 相互作用蛋白 3 表达水平升高,进一步激活了心肌细胞自噬,从而使心肌细胞对缺血再灌注损伤产生抗性。Li 等^[17]也发现在体内和体外试验中,胱天蛋白酶募集域蛋白 9 通过激活自噬并恢复自噬通量对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用。成纤维细胞生长因子 21 通过上调 miR-145 及自噬水平来保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤^[18]。下调溶酶体相关跨膜蛋白 4B 基因的表达会损害自噬流的形成,从而加重心肌缺血再灌注损伤^[19]。泛素结合酶 E2D3 在缺血再灌注损伤引起的

心脏损伤中具有有害作用,这与其对自噬流的抑制密切相关,泛素结合酶 E2D3 可通过促进 p62 的泛素化来加重自噬流的损伤^[20]。

研究^[21]发现,通过调控丁酸钠刺激 Sirt3 去乙酰化酶,Sirt3 去乙酰化率显著提高,进一步增加了自噬小体的形成,并提高了微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3- Π 蛋白水平,从而在急性心肌梗死中发挥重要作用。2810403D21Rik/Mirf 缺失导致 Mir26a 上调,促进自噬,减轻心脏损伤,从而改善心肌梗死小鼠的心脏功能^[22]。

由此可见,自噬在 CHD 的发生发展中起重要作用,它既可预防动脉粥样硬化的发生,也可对缺血性心脏病发挥保护作用,同时可改善心肌梗死后的心脏功能。

3.2 自噬在 CHD 中的负向调节作用

自噬是一种保守机制,它通过维护细胞内稳态来维持细胞在各种应激条件下的存活。尽管自噬在细胞存活中起着重要作用,但缺血再灌注损伤后自噬的不适当激活会导致细胞死亡。对于遭受血流动力学压力后的心脏重构,自噬是一种适应不良的反应^[23]。在小鼠对血流动力学应激的反应中,心脏中 Beclin-1 的过表达会放大自噬并加剧心脏病理生理过程^[23]。在再灌注阶段,三磷酸腺苷的缺乏不再是主要问题;相反,氧化应激诱导过量活性氧产生,成为自噬激活的主要原因^[24]。与自噬对心肌梗死的保护作用不同,自噬对缺血再灌注损伤病理生理过程的作用存在争议^[25]。研究^[26]表明,缺血再灌注损伤时,自噬小体清

除受损,导致自噬加速和心肌细胞死亡。当 Beclin-1 杂合子被敲除时,缺血再灌注诱导的自噬小体形成明显减少,细胞凋亡和心肌梗死发生率降低^[25]。同样,通过 3-甲基腺嘌呤或 Beclin-1 干扰小 RNA 抑制自噬可减少缺血再灌注诱导的自噬并促进细胞存活^[27]。一些研究^[28-29]认为自噬恶化了冠状动脉粥样硬化。Jia 等^[28]研究证实肿瘤坏死因子- α 上调 Beclin-1 和微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 的表达,从而通过增加 c-Jun 氨基端激酶促进血管平滑肌细胞的自噬性死亡,导致动脉粥样硬化斑块的不稳定。此外,当内皮祖细胞的自噬被抑制时,冠状动脉粥样硬化患者的细胞活力增加,凋亡水平降低,其潜在机制与 mTOR 信号通路的激活有关^[29]。以上结果表明,自噬介导的抗动脉粥样硬化和冠状动脉保护作用主要通过巨噬细胞的脂质调节来实现;而内皮细胞自噬增强可诱导动脉粥样硬化的进展。因此,这些有争议的效应是否与细胞类型有关,还有待进一步验证。从机制上来说,AMPK 诱导的自噬具有保护作用,而 Beclin-1 介导的反应参与了动脉粥样硬化斑块的恶化,类似于自噬对缺血再灌注损伤的双重作用。因此,有缺陷的自噬或自噬过度在 CHD 的进程中起着促进作用。

4 以自噬为靶点的相关治疗在 CHD 中的应用

随着 CHD 机制的进一步阐明,自噬在心肌缺血再灌注损伤中的调控作用也越来越明确,其在该过程中的重要性也越显突出,以自噬为靶点的相关治疗在 CHD 中的应用也越来越多。

从植物性药物中提取的多种天然制剂已被证明具有抗动脉粥样硬化作用,目前传统中草药中靶向 mTOR/PI3K/AMPK 信号通路和自噬相关基因的研究为动脉粥样硬化的治疗提供了新的思路。研究^[30]发现,槲皮素通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制了小鼠动脉粥样硬化斑块的形成,而 PI3K/Akt 信号通路也位于 mTOR 信号通路的上游,槲皮素可通过抑制 mTOR 的表达来增强饲料喂养小鼠主动脉根部的自噬通量,减少脂质积累。白藜芦醇可通过激活 AMPK/SIRT1-FOXO1 信号通路,增强自噬水平,减轻心肌细胞氧化应激,从而对缺血再灌注损伤具有较高的潜在保护作用^[31]。冬虫夏草素通过 AMPK-mTOR 信号通路增强心肌细胞自噬,发挥心脏保护作用,促进心肌缺血再灌注后心脏功能的恢复^[32]。麝香保心丸可抑制心肌焦亡和氧化应激,保护心肌免受缺血再灌注损伤,该保护作用是通过促进自噬小体的产生并加速自噬通量产生^[33]。丹参酮 II A 通过激活 AMPK-mTOR 信号通路,抑制细胞凋亡诱导自噬,从而保护心肌细胞,改善心脏功能^[34]。另外,还有研究^[35]表明,人参皂甙

Rb1 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制心肌细胞自噬,减轻心肌缺血再灌注损伤。Luo 等^[36]研究表明,栀子苷对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,其可能通过激活 Akt/mTOR 信号通路抑制自噬。除了传统的中草药,一些新药或新技术也正在探索中。Liu 等^[37]发现间充质干细胞来源的外泌体通过 AMPK 和 Akt 通路增强心肌细胞自噬,从而促进缺血再灌注损伤心肌细胞的生存。富氢盐水通过 PINK 信号通路介导的自噬减轻心肌缺血再灌注损伤所造成的炎症和凋亡,从而保护心肌细胞^[38]。由于自噬在 CHD 的发生发展中具有重要意义,以及自噬在 CHD 中的双重作用,因此根据具体情况可充分发挥自噬在 CHD 中的实际应用。

5 前景与展望

尽管近几十年来,动脉粥样硬化的治疗方法已取得了进展,但动脉粥样硬化性心血管疾病仍占全世界死亡人数的大部分。由于自噬在 CHD 中具有双重作用,因此应根据具体情况保持自噬活性的平衡。同时自噬作为 CHD 的重要调节因子,对心肌缺血、缺血再灌注损伤和缺血后心脏重构至关重要,因此调节自噬对 CHD 的治疗具有重要意义。近年来,人们越来越关注 mTOR 信号通路在动脉粥样硬化性心血管疾病治疗靶点的潜在作用。雷帕霉素是一种抑制 mTOR 信号通路的药物,考虑到目前雷帕霉素的应用受到副作用、生物利用度低、缺乏靶向性的限制,在实验动物模型中也观察到几种针对动脉粥样硬化斑块的新技术,包括 mTOR1 和 mTOR2,可减少炎症和脂质负荷,缩小斑块,进一步表明降低 mTOR 信号通路活性可用于治疗动脉粥样硬化。此外,线粒体功能障碍被认为是心肌缺血再灌注损伤最重要的潜在分子机制,其与功能性自噬密切相关。因此,人们对靶向自噬这一概念越来越感兴趣,认为它可能是一种有前景的策略,可促进缺血再灌注损伤中心肌细胞的存活。目前,以自噬为靶点的药物策略已被广泛应用于 CHD 的治疗中,为今后 CHD 的治疗提供了新的前景。

参考文献

- [1] Liu J, Liu Y, Wang Y, et al. TMEM164 is a new determinant of autophagy-dependent ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(3):945-956.
- [2] Dou C, Zhang Y, Zhang L, et al. Autophagy and autophagy-related molecules in neurodegenerative diseases[J]. *Animal Model Exp Med*, 2023, 6(1):10-17.
- [3] Chen T, Tu S, Ding L, et al. The role of autophagy in viral infections[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1):5.
- [4] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9765.
- [5] Wang JF, Mei ZG, Fu Y, et al. Puerarin protects rat brain against ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the AMPK-mTOR-ULK1 signaling pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(6):989-998.
- [6] Lin M, Hua R, Ma J, et al. Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa

- cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway [J]. *Environ Int*, 2021, 147:106298.
- [7] Hurley JH, Young LN. Mechanisms of autophagy initiation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86:225-244.
 - [8] Shang L, Chen S, Du F, et al. Nutrient starvation elicits an acute autophagic response mediated by Ulk1 dephosphorylation and its subsequent dissociation from AMPK [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(12):4788-4793.
 - [9] Li D, Chen A, Lan T, et al. SCAP knockdown in vascular smooth muscle cells alleviates atherosclerosis plaque formation via up-regulating autophagy in ApoE^{-/-} mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(3):3437-3450.
 - [10] Wang C, Xu W, Liang M, et al. CTRP13 inhibits atherosclerosis via autophagy-lysosome-dependent degradation of CD36 [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2):2290-2300.
 - [11] Vion AC, Kheloufi M, Hammoutene A, et al. Autophagy is required for endothelial cell alignment and atheroprotection under physiological blood flow [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41):E8675-E8684.
 - [12] Ma M, Song L, Yan H, et al. Low dose tunicamycin enhances atherosclerotic plaque stability by inducing autophagy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 100:51-60.
 - [13] Zhang Y, Wang Y, Xu J, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via improving mitochondrial fusion/mitophagy and activating the AMPK-OPA1 signaling pathways [J]. *J Pineal Res*, 2019, 66(2):e12542.
 - [14] Xing Y, Sui Z, Liu Y, et al. Blunting TRPML1 channels protects myocardial ischemia/reperfusion injury by restoring impaired cardiomyocyte autophagy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):20.
 - [15] Cai W, Xu D, Zeng C, et al. Modulating lysine crotonylation in cardiomyocytes improves myocardial outcomes [J]. *Circ Res*, 2022, 131(5):456-472.
 - [16] Zhang Y, Liu D, Hu H, et al. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109464.
 - [17] Li Y, Liang P, Jiang B, et al. CARD9 promotes autophagy in cardiomyocytes in myocardial ischemia/reperfusion injury via interacting with Rubicon directly [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(3):29.
 - [18] Hu S, Cao S, Tong Z, et al. FGF21 protects myocardial ischemia-reperfusion injury through reduction of miR-145-mediated autophagy [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(11):3677-3688.
 - [19] Gu S, Tan J, Li Q, et al. Downregulation of LAPTM4B contributes to the impairment of the autophagic flux via unopposed activation of mTORC1 signaling during myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2020, 127(7):e148-e165.
 - [20] Wang X, Yang P, Jiang Y, et al. UBE2D3 contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating autophagy in dependence of p62/SQSTM1 [J]. *Cell Signal*, 2021, 87:110118.
 - [21] Cheng P, Zeng W, Li L, et al. PLGA-PNIPAM microspheres loaded with the gastrointestinal nutrient NaB ameliorate cardiac dysfunction by activating Sirt3 in acute myocardial infarction [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2016, 3(12):1600254.
 - [22] Liang H, Su X, Wu Q, et al. LncRNA 2810403D21 Rik/Mirf promotes ischemic myocardial injury by regulating autophagy through targeting Mir26a [J]. *Autophagy*, 2020, 16(6):1077-1091.
 - [23] Zhu H, Tannous P, Johnstone JL, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7):1782-1793.
 - [24] Matsui Y, Kyo S, Takagi H, et al. Molecular mechanisms and physiological significance of autophagy during myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Autophagy*, 2008, 4(4):409-415.
 - [25] 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.
 - [26] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2012, 125(25):3170-3181.
 - [27] 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.
 - [28] Jia G, Cheng G, Gangahar DM, et al. Insulin-like growth factor-1 and TNF- α regulate autophagy through c-jun N-terminal kinase and Akt pathways in human atherosclerotic vascular smooth cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2006, 84(5):448-454.
 - [29] Zhu Y, Yang T, Duan J, et al. MALAT1/miR-15b-5p/MAPK1 mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(4):1089-1109.
 - [30] Cao H, Jia Q, Shen D, et al. Quercetin has a protective effect on atherosclerosis via enhancement of autophagy in ApoE^{-/-} mice [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):2451-2458.
 - [31] Li H, Zheng F, Zhang Y, et al. Resveratrol, novel application by preconditioning to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury in mice through regulate AMPK pathway and autophagy level [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(15):4216-4229.
 - [32] Xu H, Cheng J, He F. Cordycepin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy via AMPK-mTOR pathway [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(2):401-413.
 - [33] Yu YW, Liu S, Zhou YY, et al. Shexiang Baixin Pill attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating autophagy via modulating the ceRNA-Map3k8 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154336.
 - [34] Zhang X, Wang Q, Wang X, et al. Tanshinone II A protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108599.
 - [35] Qin GW, Lu P, Peng L, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8):1913-1927.
 - [36] Luo X, Wu S, Jiang Y, et al. Inhibition of autophagy by geniposide protects against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85:106609.
 - [37] Liu L, Jin X, Hu CF, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue myocardial ischaemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy via AMPK and Akt pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):52-68.
 - [38] Yao L, Chen H, Wu Q, et al. Hydrogen-rich saline alleviates inflammation and apoptosis in myocardial I/R injury via PINK-mediated autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3):1048-1062.

收稿日期:2023-08-08