

张俊,周欣雨,万娟,等. 自噬调节剂在心肌肥厚中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 98-108.
Zhang J, Zhou XY, Wan J, et al. Role of autophagy regulators in myocardial hypertrophy [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 98-108.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.010

自噬调节剂在心肌肥厚中的作用

张俊^{1,2}, 周欣雨^{1,2}, 万娟^{1,2}, 张鑫^{1,2*}

(1. 赣南医科大学, 江西 赣州 314000; 2. 赣南创新与转化医学研究院, 江西 赣州 314000)

【摘要】 心肌肥厚的特征是心脏对各种应激源的有害反应, 导致心肌细胞体积增大, 并最终引发功能障碍。自噬作为维持细胞稳态的关键分解代谢过程, 近年来被认为在心肌肥厚的发展中起到了重要作用。本文综述了近期在分子、细胞和药理学研究中的新见解, 全面探讨了自噬相关调节剂在心肌肥厚中的双重作用。我们分析了自噬通量在生理和病理条件下对心肌细胞的贡献, 特别强调了自噬与心肌细胞生长、存活和功能之间的复杂互动。此外, 本文还讨论了通过药物调控自噬活性来治疗心肌肥厚和心力衰竭的潜力。通过对现有模型的批判性评估和对新型自噬调节剂的探索, 研究人员正逐步揭示心肌肥厚背后的复杂调控机制, 为靶向治疗的开发奠定基础。随着这一领域研究的不断深入, 自噬调节剂的作用有望进一步明确, 为其在治疗心肌肥厚及相关疾病中的临床应用提供新的见解。

【关键词】 心肌肥厚; 自噬; 心肌细胞; 自噬调节剂; 心力衰竭

【中图分类号】 R542.2; R-33; R972 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 07-0098-11

Role of autophagy regulators in myocardial hypertrophy

ZHANG Jun^{1,2}, ZHOU Xinyu^{1,2}, WAN Juan^{1,2}, ZHANG Xin^{1,2*}

(1. Gannan Medical University, Ganzhou 314000, China. 2. Gannan Innovation and Translational Medicine Research Institute, Ganzhou 314000)

【Abstract】 Myocardial hypertrophy is characterized by the deleterious response of the heart to various stressors, leading to an increase in cardiomyocyte size and subsequent cardiac dysfunction. Autophagy, as a catabolic degradation process necessary for maintaining cellular homeostasis, has recently become an important mechanism in relation to the development of myocardial hypertrophy. Drawing on insights from recent molecular, cellular, and pharmacological studies, this review comprehensively explores the dual roles of autophagy compounds in myocardial hypertrophy. We investigated the contribution of autophagy flux in cardiomyocytes under physiological and pathological conditions, highlighting the complex interactions among autophagy and cardiomyocyte growth, survival, and function. In addition, we discuss the potential of modulating autophagic activity using drugs for the treatment of myocardial hypertrophy and heart failure. A critical examination of established models and the exploration of new autophagy regulators will further our understanding of the complex mechanisms that control myocardial hypertrophy and facilitate the development of targeted therapies. Ongoing research is expected to elucidate the definitive role of autophagy

【基金项目】 国家自然科学基金(82300456); 赣州市创新与转化医学技术创新中心(2022CXZX1105)。

【作者简介】 张俊(1989—), 男, 硕士, 研究方向: 心肌肥厚的发生机制和模式动物研发。E-mail: zhangj@gimi.ac.cn

【通信作者】 张鑫(1986—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 基因工程动物和动物疾病模型的研发及应用。

E-mail: zhangxin@gmu.edu.cn

regulators, providing insights into their therapeutic potential and implications for clinical interventions in patients with myocardial hypertrophy and related pathologies.

【Keywords】 myocardial hypertrophy; autophagy; cardiomyocytes; autophagy regulators; heart failure

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

心肌肥厚是心脏应对压力负荷过度的重要代偿机制,但持续的肥厚性生长可导致不良结果,包括心力衰竭和心源性猝死。近年来,自噬(一种高度保守的细胞自我降解过程)被证实参与调控心肌肥厚的发生与发展。适度的自噬激活可清除受损细胞器并维持心肌细胞稳态,而自噬失调则可能导致病理性心肌重构。研究表明,多种自噬调节剂(如雷帕霉素、氯喹、天然化合物等)通过雷帕霉素机制靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、Beclin-1 等关键通路干预自噬活性,进而影响心肌肥厚进程。本文系统综述了心肌细胞自噬的分子机制、自噬调节剂的分类及临床前研究,探讨其通过调控自噬网络改善心肌肥厚的治疗潜力,为心肌肥厚和相关病理的潜在药物干预提供新思路。

1 心肌肥厚概述

心肌肥厚是心脏对各种生理或病理刺激的适应性反应,如发育、重复耐力运动、压力超负荷、容量超负荷、缺氧、遗传性疾病等。然而,持续的心肌肥厚通常会发展为适应不良的心脏重塑,包括纤维化、心肌细胞死亡、胶原蛋白合成增加、泵血能力降低、心律失常和基因表达异常,最终导致心力衰竭甚至心源性猝死^[1,2]。根据应激源的性质和由此导致的心肌几何形态变化,心肌肥厚可分为两种形式:向心性肥厚和离心性肥厚^[3]。心肌肥厚发病机制复杂,涉及多个层面。在细胞水平上,肥厚反应是由机械应激、神经体液因子和细胞因子激活的复杂信号网络协调的。这些途径导致胎儿基因程序的重新激活、肌节组织的改变以及参与钙处理和收缩性蛋白质表达的改变等^[4]。在分子水平上,肥厚性生长是由许多响应机械和神经激素刺激的信号通路协调的。这些信号触发细胞级联反应,涉及转录因子的激活和随后基因表达的重编程,以支持心

脏生长。尽管心肌肥厚的初期阶段作为维持应激条件下心输出量的适应性机制,确实具有一定的保护作用,但持续的肥厚状态却与一系列病理生理改变紧密相连。这些变化在形态学上表现为心室壁厚的增加,并与心力衰竭的进展有关^[5,6]。

2 自噬的基础机制

自噬是一种进化上保守的细胞内降解系统,对细胞质成分的转换至关重要^[7]。这一过程涉及细胞成分的包被,如长寿蛋白和受损的细胞器,它们包含在被称为自噬小体的双膜囊泡中。随后这些自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,其中隔离的物质被溶酶体水解酶降解。自噬过程受到高度精细的调控,依赖于一系列自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)的协同作用,这些基因编码是自噬体起始、延伸、成熟和循环所必需的蛋白质。这一过程的关键角色包括 Unc-51 类自噬激活激酶(Unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)复合物,对启动至关重要; Beclin-1/III 类磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)复合物,用于成核;两个泛素样偶联系统(ATG12-ATG5)和微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3(microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3)偶联磷脂酰乙醇胺延伸,用于溶酶体相关膜蛋白(lysosome-associated membrane proteins, LAMPs)融合^[8-10]。

自噬活性受到各种细胞内和细胞外信号的调节,营养利用率、能量状态、氧水平和细胞应激是影响这一过程的关键因素。mTOR 作为自噬的核心调控因子,在营养充足条件下发挥抑制作用;相反,AMPK 信号通路的激活可响应细胞能量匮乏状态,进而正向调控自噬进程。

3 自噬调节在心肌肥厚中的作用

自噬在多种心血管疾病中发挥着不同的调

节作用,多项研究表明,心肌肥厚的发生与自噬活动失调有关^[11]。在生理条件下,自噬活动通常维持在一个较低的基础水平,这对于保持细胞内部环境的稳定至关重要。当细胞面临应激状态时,自噬机制能够动态调整,以进一步维持内环境的稳态。

自噬对内环境稳态的调节作用主要体现在以下几个方面:首先,在能量供应不足的情况下,自噬能够促进长寿蛋白、脂质以及受损细胞器的降解和再利用,从而为细胞提供所需的能量;其次,自噬—溶酶体系统与泛素—蛋白酶体系统相互配合,共同监控并控制蛋白质的质量,有效防止因错误折叠蛋白质聚集而产生的细胞毒性;最后,自噬还参与清除受损的线粒体,并减轻活性氧对心肌细胞的不良影响,从而保护细胞。然而,过度或不足的异常自噬活性会破坏心肌细胞的代谢平衡,促进心肌肥厚的进展。

大量研究表明,自噬抑制可减轻病理性心肌肥厚。SONG 等^[12]研究发现 lncRNA Gm15834 在横向主动脉弓缩窄模型(transverse aortic constriction, TAC)和体外血管紧张素-Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)诱导的心肌肥大模型中上调,增强了心肌细胞的自噬活性并促进心肌肥大,而 lncRNA Gm15834 的沉默减弱了自噬诱导的心肌肥大。王伟等^[13]研究发现 miR-21-5p 过表达可以明显改善肥厚性心肌病小鼠的心肌细胞肥大和心肌组织纤维化进展,其作用可能与其激活 PI3K/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路,进而抑制心肌自噬有关。相反,过度的自噬也有助于减轻心肌肥厚。有学者通过用慢性血管紧张素 Ⅱ 输注 4 周诱导 NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶(sirtuin 3, Sirt3)敲除小鼠心肌肥大,结果发现,与野生型小鼠相比,Sirt3 基因敲除小鼠出现心脏功能恶化和自噬受损。更重要的是,慢病毒转染 Sirt3 的过表达通过促进自噬来减弱心肌细胞肥大,进一步实验证明了 Sirt3 可以与叉头框蛋白 O1(forkhead box O1, FOXO1)结合并激活其去乙酰化。随后,去乙酰化的 FOXO1 易位到细胞核,促进下游 E3 泛素连接酶^[14]。也有学者发现小檗碱(berberine, BBR)显著减弱腹主动脉缩窄(abdominal aortic banding)诱导的心肌肥厚,BBR 可改善大鼠心肌细胞(H9C2 细胞)中血管紧

张素 Ⅱ 诱导的心肌肥厚并减弱 Ang Ⅱ 诱导的心肌梗死相关转录本(myocardial infarction associated tran, MIAT)表达,Ang Ⅱ 刺激后 H9C2 细胞中磷酸化 mTOR、磷酸化 AMPK 和 LC3 的表达上调,但这种作用被 BBR 消除。提示 BBR 对腹主动脉缩窄诱导的 MH 具有有益作用,其机制与减少 MIAT 表达和增强自噬有关^[15]。由此可见,自噬调节在心肌肥厚中具有双重作用,适度的自噬对心肌细胞具有保护作用,有助于维持心肌细胞的稳态和正常功能,而自噬的异常调节则可能促进心肌肥厚的病理进程,导致心肌损伤和心功能障碍。

3.1 线粒体完整性的自噬调节

心肌肥厚的另一个关键因素是线粒体功能的失调^[16]。消除受损或功能失调的线粒体,这个过程被称为线粒体自噬,对维持心肌细胞内的细胞稳态和能量平衡至关重要。线粒体自噬受损与缺陷线粒体积累导致肥大的病理进展有关,从而导致氧化应激和凋亡信号通路的增加。

细胞“动力工厂”—线粒体的完整性对心肌细胞的正常功能至关重要。自噬是细胞内稳态的关键调节因子,在维持线粒体的结构和功能中起着关键作用,特别是在心肌肥厚的背景下。因为线粒体功能受损可导致能量不足、活性氧的产生增加以及凋亡途径的启动,因此,自噬有助于选择性地去除受损的线粒体。线粒体自噬的分子调控网络涉及多层级作用机制,其中以 PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白(parkin protein, Parkin)信号轴最为典型。该通路通过特异性识别线粒体膜电位去极化事件,触发泛素化修饰级联反应,进而启动受损线粒体的自噬清除程序。在心肌肥厚的高代谢负荷病理状态下,这种选择性质量控制机制对维持线粒体稳态具有关键作用。特别值得注意的是,该病理进程中线粒体质量控制的动态调控能力已被证实可显著抑制病理性心肌重构,其作用机制可能涉及通过清除功能缺陷线粒体来改善心肌细胞的能量代谢平衡,从而延缓肥厚性心脏病的进展^[17]。

此外,通过自噬途径维持线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)也至关重要,因为 mtDNA 的突变可进一步加剧心功能障碍^[18]。线

粒体自噬通过靶向清除线粒体基因组突变体,构建了重要的分子屏障作用,有效遏制了突变型线粒体 DNA (mtDNA) 的异常扩增。这一质量控制机制通过维持心肌细胞群体中线粒体基因组的稳定性,显著降低突变 mtDNA 的克隆性增殖风险,其生物学效应在阻止心肌细胞遗传毒性损伤的级联传播中具有关键意义。

3.2 心肌细胞自噬的分子机制

心肌细胞自噬的分子机制是一个复杂而精细的调控网络,整合了营养、能量、凋亡信号、自噬蛋白、应激信号、泛素-蛋白酶体系统

(ubiquitin-proteasome system, UPS) 和肥大相关蛋白降解,通过 mTOR/AMPK/ULK1 轴、核心自噬蛋白、线粒体质量控制及转录调控等多层次网络维持稳态(图 1)。

3.2.1 巨自噬途径-自噬小体的形成与成熟

心肌肥厚的发病机制受到多维复杂信号网络的动态调控。自噬是一个重要的细胞过程,其中细胞内成分通过一系列精心协调的步骤被降解和循环。在心肌细胞中,自噬是由多种触发器启动的,包括营养剥夺、缺氧、氧化应激和机械超载。典型的途径涉及自噬小体的形成,一个双膜

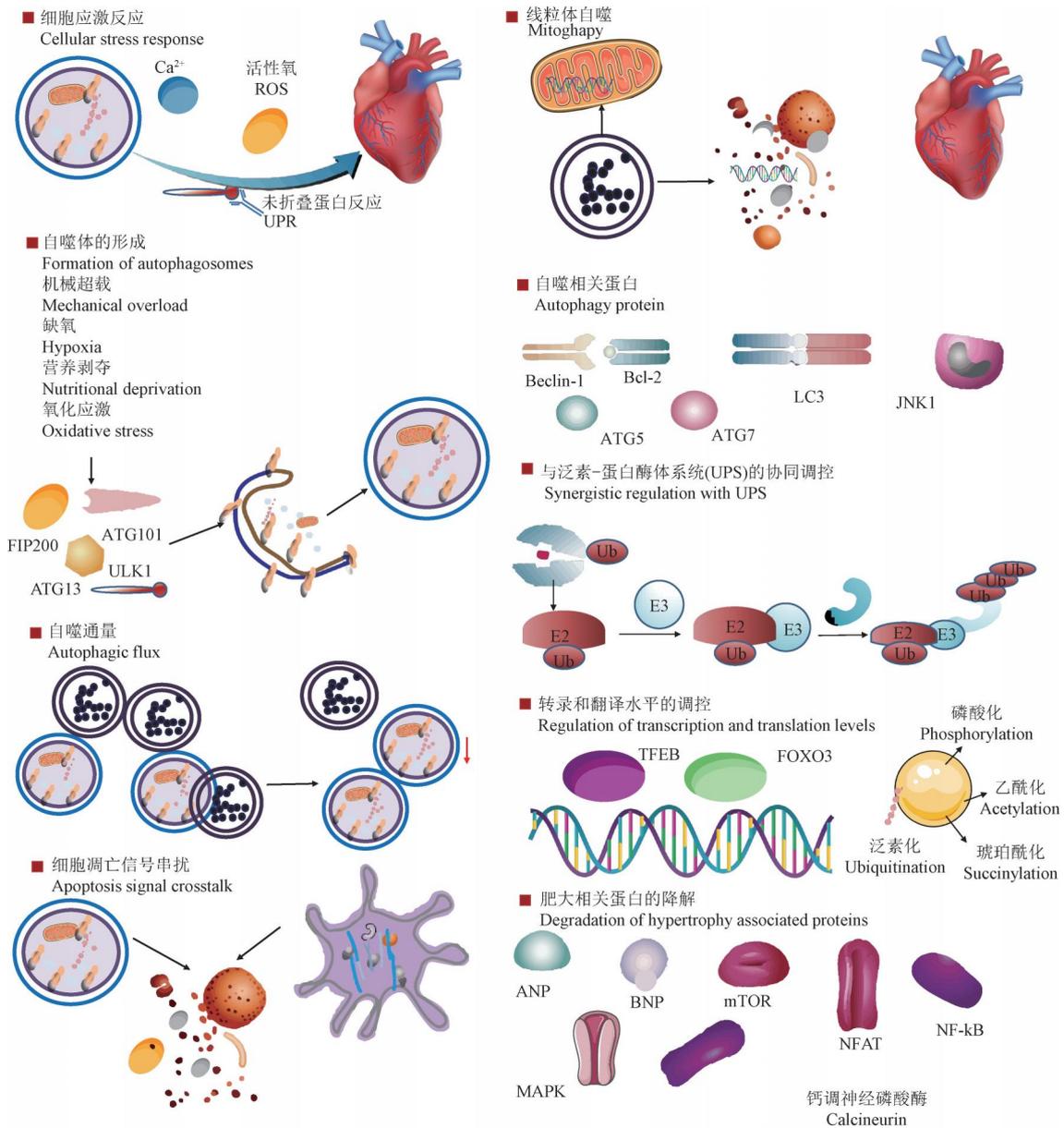


图 1 心肌细胞自噬的分子机制

Figure 1 Molecular mechanisms of cardiomyocyte autophagy

囊泡,包裹细胞内容物进行降解。自噬体形成的起始是由 ULK1 复合物 (ULK1-FIP200-ATG13-ATG101) 触发的,该复合物在营养剥夺、缺氧和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累等应激条件下被激活,这些都在心肌细胞的肥厚刺激中普遍存在^[19]。

3.2.2 心肌细胞自噬通量的调控

心肌细胞中自噬通量的网络涉及众多的信号通路^[20]。mTOR 通路的机制靶点是自噬的关键抑制调控因子,在营养丰富的条件下,mTOR 的激活会抑制自噬,而在应激或耗尽的条件下则抑制 mTOR,从而促进自噬过程^[21];相反,AMPK 作为一种能量传感器,在细胞能量水平较低时刺激自噬^[22]。心脏的自噬通量也受到 UPS 的调节^[23],这种相互作用是通过自噬选择性降解泛素化蛋白,称为伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 控制。此外,通过自噬清除错误折叠或损伤的蛋白,抵消了 UPS 的蛋白水解能力,而 UPS 在心肌肥厚过程中可能被降解。自噬通量的关键是溶酶体内降解的最后一步,溶酶体的功能受到溶酶体相关膜蛋白 (LAMPs)、空泡型 H⁺-ATPase (Vacuolar H⁺-ATPase, V-ATPase) 和溶酶体酶的调节。溶酶体酸化或酶活性的失调可导致自噬通量受损,导致自噬小体的积累和随后的细胞功能障碍,这些与心肌肥厚的进展有关。

3.2.3 心肌细胞自噬与凋亡信号串扰

现有证据表明,心肌细胞的自噬和凋亡信号通路之间存在复杂的串扰^[24]。自噬信号通路和那些引发肥大的信号通路之间的分子串扰,如 mTOR 通路已被阐明为心肌细胞大小和功能的关键调节因子。此外,微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 最近作为重要的自噬介质脱颖而出,特异性 miRNAs (包括 miR-212 和 miR-132) 已被观察到通过靶向关键分子调控因子来调节自噬,从而影响心肌肥厚病理进程^[25]。

3.2.4 自噬蛋白对心肌细胞肥大的调节

自噬蛋白如 Beclin-1、ATG5、ATG7 和 LC3 已被报道可调节心肌细胞对肥大刺激的反应^[26]。这些介质的过表达已被证明可以根据环境情况减轻或加重心肌细胞肥厚性生长,表明它们在心脏适应中有微妙的作用。Beclin-1 是自噬的关键调控因子,它与抗凋亡蛋白 Bcl-2 相互作用,形成

一个紧密调控的复合物,整合自噬和凋亡通路之间的信号,在心肌肥厚开始期间,应激诱导的变化改变了 Beclin-1 和 Bcl-2 之间的相互作用,通过自噬使细胞存活或通过凋亡使细胞死亡。Bcl-2 的磷酸化状态由 JNK1 等激酶介导,已被证明可以调节与 Beclin-1 的相互作用,进一步影响细胞命运。

3.2.5 转录和翻译水平的调控

自噬的编排,特别是在肥厚应激下的心肌细胞中,涉及在转录和翻译后水平上的特定和复杂的调控。自噬的转录控制主要是由一组对各种应激信号作出反应的转录因子介导的。值得注意的是,转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 和叉头框蛋白 O3 (FOXO3) 已被确定为自噬相关基因表达的关键调控因子^[27]。TFEB 协调了涉及自噬-溶酶体途径不同阶段的多基因的表达,并在细胞应激反应中被激活,包括营养剥夺和氧化应激。同样,在氧化应激和心肌肥厚条件下,FOXO3 转录增强了必需的自噬基因的表达,如 LC3 和 Bcl-2 相互作用蛋白 3 (BNIP3)。自噬和心肌肥厚之间的联系确实是复杂的,TFEB 和 FOXO3 进一步研究证明,它调节多个 *Atg* 基因的表达,并与心脏应激的适应性反应有关^[28]。

除转录因子外,自噬蛋白的翻译后调控在调节自噬通量中也起着关键作用。翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 如磷酸化、泛素化、乙酰化,可以促进或抑制自噬,通常是为了响应细胞能量状态或损伤相关分子模式的变化。例如,ATG7 乙酰化已被证明会降低自噬活性^[29],而 sirtuin 1 (SIRT1) 的去乙酰化则会刺激自噬过程^[30]。

3.2.6 UPS 与自噬调节的协同作用

此外,UPS 与自噬相结合以确保肥大心脏中细胞蛋白的质量控制,UPS 通过标记和清除错误折叠、损伤或多余的蛋白质,维持心肌细胞的蛋白质稳态,并在维持肌节蛋白完整性和心脏功能方面发挥作用^[31]。通过 UPS 选择性降解自噬调节因子可以决定自噬的效率和进程。例如,Beclin-1 或 p62/SQSTM1 的泛素化可以调节它们的稳定性和与其他自噬机制成分的相互作用,进而影响自噬反应^[32,33]。然而,在广泛的心肌肥厚期间,UPS 会不堪重负。自噬通过清除抗蛋白酶

体降解的长寿蛋白质和蛋白质聚集物来弥补这种超载。这种互补作用强调了自噬活性在维持心肌细胞蛋白酶沉积中的重要性。

3.2.7 自噬在肥大相关蛋白降解中的作用

在肥厚的心脏中,心肌细胞呈现特征性蛋白质稳态失衡状态,异常的蛋白质积累可能对细胞有毒性作用,自噬作为核心蛋白质质量控制机制,通过分子伴侣介导的识别系统(如 BAG3-HSP70 复合体)介导选择性降解与心肌肥厚相关的错误折叠蛋白和聚集物。值得注意的是,该降解机制对钙信号转导关键元件-钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)的调控尤为关键:当心肌应激时,CaN 的异常蓄积可激活下游活化 T 细胞核因子(nuclear factors of activated T cells, NFAT)信号轴,而自噬通过溶酶体依赖的蛋白酶解途径负向调控该信号通路的持续活化,这一过程可调节肥大信号传导,减轻心肌细胞的过度生长^[34,35]。

4 自噬相关调节剂及其在心肌肥厚中的作用

分子心脏病学的最新进展已经确定了一系列具有调节心肌肥厚潜力的自噬调节剂(表 1)。这些调节剂已被发现具有潜在的治疗心肌肥厚的作用,通过诱导或抑制自噬过程来发挥其治疗作用,当然这取决于病理生理环境。

4.1 自噬通量调节剂

影响自噬通量的药理学药物,如 mTOR 抑制剂、溶酶体酸化干扰剂和 AMPK 激活剂等,进一步阐明了肥厚性心脏中自噬的复杂调控。据报道,白藜芦醇等天然产物通过 AMPK 激活来增强自噬^[19,22]。地高辛等药物最近被证明具有诱导自噬的特性,通过抑制 Na⁺/K⁺-ATP 酶激活自噬,导致细胞内钙离子增加,随后激活 CaN^[36]。

4.2 天然化合物和激素

天然化合物值得注意的调节剂是亚精胺,这是一种天然产生的多胺,在各种模型中被发现通过增强自噬来延长寿命。在心脏方面,补充亚精胺被证明与抑制心肌肥厚和保存心脏功能有关,可能是通过其自噬特性^[37]。单萜酚 BAK 通过激活 SIRT1/Nrf2 信号通路来减轻心肌氧化损伤,表现出对高血糖引起的糖尿病心肌病的治疗特性^[38]。小檗碱是一种天然植物衍生的异喹类黄酮,通过激活小鼠心脏中的 PINK1-PRKN(一种 E3 泛素连接酶)-BNIP3 通路介导的线粒体自噬,从而缓解慢性心力衰竭。

内源性自噬抑制剂通过调节自噬通量来影响心肌细胞的大小和肥大反应。例如内源性自噬抑制剂 Rubicon 已被证明通过调节自噬通量来影响心肌细胞的大小和肥大反应^[39,40]。

4.3 线粒体自噬诱导剂

血管紧张素转化酶 2 的激活剂 Diminazene 通

表 1 自噬调节剂及其在心肌肥厚中的作用

Table 1 Autophagy regulators and their roles in cardiac hypertrophy

自噬调节剂类型 Types of autophagy regulators	具体药物/化合物 Specific drugs/compounds	作用机制 Mechanism of action
自噬通量调节剂 Autophagy flux regulator	白藜芦醇 Resveratrol	AMPK 激活 AMPK activation
	地高辛 Digoxin	抑制 Na ⁺ /K ⁺ -ATP 酶 Inhibition of Na ⁺ /K ⁺ -ATPase
	亚精胺 Spermidine	-
天然化合物和激素 Natural compounds and hormones	单萜酚 Monoterpene phenol	激活 SIRT1/Nrf2 信号通路 Activation of SIRT1/Nrf2 signaling pathway
	小檗碱 Berberine	激活小鼠心脏中的 PINK1-PRKN-BNIP3 通路 Activation of PINK1-PRKN-BNIP3 pathways in mouse heart
线粒体自噬诱导剂 Mitophagy inducer	自噬调节因子 Rubicon Regulators of autophagy Rubicon	调节线粒体自噬途径 Regulation of the mitophagy pathway
	二脒那素 Diminazene	抑制细胞凋亡和氧化应激 Inhibition of cell apoptosis and oxidative stress

过调节线粒体自噬途径,抑制细胞凋亡和氧化应激,有效减轻甲状腺功能亢进症引起的心脏肥大^[41]。

5 自噬调节剂的临床前研究

临床前研究为自噬调节在心肌肥厚模型中的作用提供了有价值的见解,并强调了自噬调节剂作为潜在的治疗药物的实用性(表 2)。了解自噬调节剂在心肌肥厚进展中的影响,源于使用各种动物模型和体外系统来模拟人类疾病背景的严格实验。在心肌肥厚病理进程中,自噬调控网络的关键分子元件已通过多组学整合分析得到系统解析。诱导自噬的小分子,如 mTOR 已经在啮齿类动物模型中证明其可以减少心肌细胞大小和纤维化^[42]。Sirtuin 激活剂通过影响自噬蛋白的去乙酰化来调节自噬,也代表了一类具有潜在治疗意义的调节剂^[43,44]。此外,对抑制自噬的调节剂的研究,如丹参素、大蒜素等,有助于概述自噬抑制的有害影响,进一步证明适当的自噬通量在心脏健康中起到关键作用^[45,46]。

使用小分子抑制剂和自噬途径激活剂的临床前试验表明,自噬的调节可以产生有益和有害的结果,这取决于肥大的阶段和所参与的特定分子靶点。例如,使用压力过载诱导肥厚小鼠模型的研究表明,自噬增强子的早期干预可以减轻心

脏重构和功能障碍,这表明在疾病进展的初始阶段具有保护作用。相反,在肥大的晚期,持续的自噬活性可能导致细胞成分的过度降解和细胞死亡,这表明需要仔细调节自噬过程^[47]。此外,转基因模型提供了关于特定自噬蛋白对心肌肥厚贡献的关键数据。过表达自噬相关基因,如 *Atg5*、*Atg7* 和 *Beclin-1*,描述了它们在维持心脏结构和功能方面的作用,其中一些基因的改变加剧了肥大反应,而另一些则具有保护作用^[48,49]。

使用已知的影响自噬通量的药理学药物,如 mTOR 抑制剂、溶酶体酸化干扰剂和 AMPK 激活剂等,进一步阐明了肥厚性心脏中自噬的复杂调控。这些研究表明,靶向上游信号通路和关键的自噬调节因子可以提供心脏保护,减少纤维化,并改善与病理性肥大相关的功能衰退。

尽管取得了这些进展,但由于自噬调控的物种特异性差异,以及缺乏确定最佳治疗效果的精确时间和剂量,临床前研究仍面临着局限性。不过,不断进行的新自噬调节剂的鉴定,加上现有模型的改进,将继续推动该领域对心肌肥厚自噬调节的更深入理解及创新治疗方法的发展。

6 自噬调节剂的临床试验

虽然大量的临床前研究支持自噬调节治疗心肌肥厚的潜力,但向临床应用仍处于起步阶

表 2 自噬调节剂在心肌肥厚中的临床前研究

Table 2 Preclinical studies of autophagy modulators in cardiac hypertrophy

自噬调节剂 Modulators of autophagy	临床试验阶段 Clinical trial phase	临床试验目的 Purpose of clinical trial	备注 Remarks
雷帕霉素 Rapamycin	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	mTOR 通路的抑制剂 Inhibitors of the mTOR pathway
Sirtuin 激活剂 Sirtuin activators	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	影响自噬蛋白的去乙酰化 Affect the deacetylation of autophagy proteins
丹参素 Danshensu	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	-
大蒜素 Allicin	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	-
ATG5	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	-
ATG7	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	-
Beclin-1	临床前研究 Preclinical studies	评估其在心肌肥厚中的作用 To evaluate its role in cardiac hypertrophy	-

段。正在进行的临床试验研究已知具有自噬调节作用的药物,如 mTOR 抑制剂依维莫司,为未来基于自噬的治疗提供了前瞻思路^[50]。这些研究的结果被广泛期待,因为它们不仅有潜力提高目前对人类心脏病理中自噬的理解,而且为在临床环境中使用自噬调节剂作为可行的治疗药物奠定基础。依维莫司通过抑制 mTOR 通路增强自噬活性,mTOR 是自噬的负调控因子,当 mTOR 被抑制时,细胞内的自噬过程被激活,这有助于去除细胞内积累的损伤蛋白或异常细胞器,保持心肌细胞的正常功能。临床上,依维莫司已作为免疫抑制剂应用于器官移植,同时也显示出对肥厚性心脏病的潜在治疗效果。研究表明,依维莫司通过增强自噬反应,减轻心肌肥厚并改善心脏功能,特别是针对由遗传或环境因素引起的肥厚性心脏病患者。尽管如此,依维莫司的长期使用可能引发免疫抑制相关的副作用,如感染及其他并发症,因此其临床应用仍需进一步评估和谨慎使用^[51]。氯喹和羟氯喹是已知的自噬抑制剂,主要通过干扰自噬的末期过程(即自噬溶酶体的融合与降解)发挥作用。虽然这些药物通常作为抗疟疾药物使用,但它们在调节自噬过程中发挥的作用也引起了广泛关注。在临床应用中,氯喹和羟氯喹在一些小型研究中被用于调节心肌细胞的自噬过程,以减缓心肌肥厚的进程。这些药物在治疗心肌肥厚时,通常用于减少过度活跃的自噬,避免因过度自噬导致细胞死亡。然而,氯喹和羟氯喹的副作用,如心脏毒性、视网膜病变等,使得它们在心肌肥厚治疗中的应用需要格外谨慎。目前,尚需更多的临床试验数据来进一步验证它们的疗效与安全性^[52]。

总之,在临床应用中,作为自噬调节剂的药物用于治疗心肌肥厚时面临诸多挑战。首先,药物的靶向性问题可能导致疗效不足或副作用增加,需开发更具特异性的自噬调节剂;其次,自噬的过度激活或抑制可能引发细胞损伤,因此需要精细调节自噬过程;此外,药物相互作用与副作用的管理、个体差异对药物反应的影响以及长期疗效和安全性的评估都是亟需解决的问题。未来的研究应致力于个体化治疗、药物组合的优化以及新靶点药物的开发,以期提高治疗效果并改善患者生活质量。

7 靶向心肌肥厚药物开发所面临的挑战与前景

通过调节自噬开发靶向心肌肥厚的治疗药物面临一系列科学和临床挑战,其中一个基本的障碍在于心肌细胞中自噬的双重作用,其中自噬活性不足和过度的自噬活性都可能对心脏健康有害。寻找治疗效果所必需的最佳自噬水平需要一个微妙的平衡,因为它必须足以去除错误折叠的蛋白和受损的细胞器,但不能强大到导致细胞的自我消化和死亡。

药物开发过程中的另一个障碍是自噬机制的复杂性,包括多种信号通路和细胞凋亡和代谢等其他细胞过程的串扰。基于心肌肥厚病理进程中多靶点调控网络的交互特性,创新药物研发需满足多维度靶向特异性要求,为克服心肌肥厚治疗中的“脱靶困境”提供创新解决方案,降低不可预测的毒性和副作用。另外,自噬在心肌肥厚的不同阶段的时间和空间调控仍有待阐明,这使治疗干预措施的设计变得更为复杂。

此外,由于缺乏已建立的用于在体内评估自噬通量的生物标志物,阻碍了对药物疗效和药效学的监测。开发非侵入性生物标志物来测量心脏的自噬活性已成为转化医学研究的前沿领域,将极大地推动创新药物开发和患者监测。

尽管存在这些挑战,但这一领域的药物开发前景是巨大的。高通量筛选和化学生物学的进展使发现新的自噬调节剂成为可能,通过进一步优化其有效性和安全性,结合基因组学和蛋白质组学分析的新见解,更清楚地了解心肌肥厚中自噬的遗传学和分子基础,有助于确定新的治疗靶点。另外基于个体基因特征和特定病理生理条件的个性化医疗的出现,为能够更有效地预防或逆转心肌肥厚的量身定制治疗提供了潜力。随着对心肌肥厚的多维度病理机制解析和自噬调控作用的深入研究,标志着精准心脏医学研究进入智能闭环调控新阶段。

8 自噬调节剂的治疗意义

自噬调节剂,无论是内源性的还是合成的,通过药物调节自噬通路的活性,为操纵自噬途径来抵消导致心力衰竭的适应不良肥厚反应提供

了一个很有前途的治疗途径,通过增强有益的自噬过程或抑制有害影响的药物为心脏治疗提供了一种新的策略,在临床前模型中显示出了巨大潜力,但在转化为临床治疗方面仍面临许多挑战。因而,自噬调节剂的持续改进和对其作用机制的更深入了解对于开发安全有效的治疗方法至关重要。

临床上,必须仔细考虑调节自噬的方法。自噬的过度激活可能导致必要细胞成分的过度降解,而自噬活性不足可能无法清除与肥大相关的有害底物。因此,有必要开发能够微调自噬过程的调节剂,确保有害蛋白质和细胞器的充分降解以及重要细胞功能的保存之间的平衡。

9 未来的新兴研究领域与展望

未来的研究应集中于鉴定具有更好的特异性和效力的新型自噬调节剂。对心肌肥厚不同阶段自噬的分子基础的研究将进一步完善我们的治疗方法。此外,了解自噬在心脏微环境中的作用,包括成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞的影响,将对制定整体治疗策略至关重要。针对心肌肥厚遗传易感个体的自噬个性化药物的开发也代表了未来一个有前途的研究领域。

自噬调节作为心脏病治疗干预的范围正在迅速扩大,几个令人兴奋的研究领域越来越突出。一个很有前途的研究领域是自噬和其他细胞降解系统之间的分子串扰,如泛素-蛋白酶体系统,破译这种相互作用可能揭示了操纵心脏病途径的协同方法。心血管遗传学是另一个先进的领域,研究影响自噬效率的遗传模式可以确定治疗的新靶点。此外,诸如 CRISPR/Cas9 基因组编辑等前沿技术的应用,有可能在遗传水平上纠正功能失调的自噬信号^[53]。

随着高通量筛选方法的出现,新的自噬调节剂的发现有望逐步升级。这些可以微调自噬途径的小分子或生物制剂可能是减轻不良心脏重构的关键,同时保留自噬的有益方面。

在转化医学中,将自噬调节剂与传统的心力衰竭治疗相结合是一个成熟的临床试验领域。与此同时,个性化医疗的作用,即个体的自噬谱决定了治疗策略,是一个未来的概念,可能会彻底改变心脏病的管理。

此外,随着基础研究的深入了解,对自噬复杂调控网络的深入探索,包括非编码 RNA 和表观遗传修饰,可能提供新的治疗途径。这些领域的研究不仅有助于我们对心脏病的基本理解,而且还作为通过自噬调节治疗心肌肥厚的新前沿的灯塔。

利用自噬作为心脏病进展和预后的生物标志物的潜力也得到了关注。结合成像和生化分析的进展,监测体内自噬通量可能成为一种诊断和治疗的测量工具。

综上所述,心脏病中自噬调节的未来体现了-一个充满希望的前景。随着研究突破了当前知识的界限,预计这些开创性的努力将最终找到有效和有针对性的治疗方法,以防止心肌肥厚和心力衰竭的不良后果。

参考文献:

- [1] SUN T, HAN Y, LI J L, et al. FOXO3a-dependent PARKIN negatively regulates cardiac hypertrophy by restoring mitophagy [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 204.
- [2] 何永芸, 黎红, 胡明霞, 等. 基于 sGC-cGMP-PKG 信号通路研究桂郁金水提物对异丙肾上腺素诱导小鼠心肌肥厚的作用及机制 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(10): 1260-1269.
- [3] HE Y Y, LI H, HU M X, et al. Effects of aqueous extract of *Curcuma wangiensis* root tubers on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in mice based on the sGC-cGMP-PKG signaling pathway [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(10): 1260-1269.
- [4] GAO S, LI Y, LIU M M, et al. The crucial relationship between miRNA-27 and CSE/H₂S, and the mechanism of action of GLP-1 in myocardial hypertrophy [J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(5): 965-977.
- [5] SAMAK M, FATULLAYEV J, SABASHNIKOV A, et al. Cardiac hypertrophy: an introduction to molecular and cellular basis [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2016, 22: 75-79.
- [6] ZHU L, LI C, LIU Q, et al. Molecular biomarkers in cardiac hypertrophy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1671-1677.
- [7] BARRY S P, DAVIDSON S M, TOWNSEND P A. Molecular regulation of cardiac hypertrophy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(10): 2023-2039.
- [8] ZECH A T L, SINGH S R, SCHLOSSAREK S, et al. Autophagy in cardiomyopathies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(3): 118432.
- [9] WEI Y M, WANG Y H, XUE H Q, et al. Triptolide, a

- potential autophagy modulator [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(3): 233-240.
- [9] ARROYO D S, GAVIGLIO E A, PERALTA RAMOS J M, et al. Autophagy in inflammation, infection, neurodegeneration and cancer [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18(1): 55-65.
- [10] SRIDHAR S, BOTBOL Y, MACIAN F, et al. Autophagy and disease: always two sides to a problem [J]. J Pathol, 2012, 226(2): 255-273.
- [11] BAI G, YANG J, LIAO W, et al. miR-106a targets ATG7 to inhibit autophagy and angiogenesis after myocardial infarction [J]. Anim Model Exp Med, 2024, 7(4): 408-418.
- [12] SONG C, QI H, LIU Y, et al. Inhibition of lncRNA Gm15834 attenuates autophagy-mediated myocardial hypertrophy *via* the miR-30b-3p/ULK1 axis in mice [J]. Mol Ther, 2021, 29(3): 1120-1137.
- [13] 王伟, 李炜, 韩杨, 等. miR-21-5p 通过调控自噬减轻肥厚性心脏病小鼠的心肌损伤 [J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(12): 1531-1540.
- WANG W, LI W, HAN Y, et al. miR-21-5p attenuates myocardial injury in hypertrophic cardiomyopathy mice by regulating autophagy [J]. J Shanxi Med Univ, 2022, 53(12): 1531-1540.
- [14] LI J, CHEN T, XIAO M, et al. Mouse Sirt3 promotes autophagy in AngII-induced myocardial hypertrophy through the deacetylation of FoxO1 [J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 86648-86659.
- [15] ZENG Z, PAN Y, WU W, et al. Myocardial hypertrophy is improved with berberine treatment *via* long non-coding RNA MIAT-mediated autophagy [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(12): 1822-1831.
- [16] ROCCA C, SODA T, DE FRANCESCO E M, et al. Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 635.
- [17] LU Y, LI Z, ZHANG S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation [J]. Theranostics, 2023, 13(2): 736-766.
- [18] MEYERS D E, BASHA H I, KOENIG M K. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. Tex Heart Inst J, 2013, 40(4): 385-394.
- [19] WANG S, LI H, YUAN M, et al. Role of AMPK in autophagy [J]. Front Physiol, 2022, 13: 1015500.
- [20] GU S, TAN J, LI Q, et al. Downregulation of LPTM4B 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.
- [21] ZHANG Y, DING Y, LI M, et al. microRNA-34c-5p provokes isoprenaline-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy *via* targeting ATG4B [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(5): 2374-2390.
- [22] LI Y, WANG Y, ZOU M, et al. AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy [J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20170982.
- [23] PAN B, LI J, PARAJULI N, et al. The calcineurin-TFEB-p62 pathway mediates the activation of cardiac macroautophagy by proteasomal malfunction [J]. Circ Res, 2020, 127(4): 502-518.
- [24] ZHANG Y, WANG C, ZHOU J, et al. Complex inhibition of autophagy by mitochondrial aldehyde dehydrogenase shortens lifespan and exacerbates cardiac aging [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(8): 1919-1932.
- [25] UCAR A, GUPTA S K, FIEDLER J, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy [J]. Nat Commun, 2012, 3: 1078.
- [26] LI F, ZHANG N, WU Q, et al. Syringin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through the attenuation of autophagy [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(1): 199-207.
- [27] LI Y, CHEN Y. AMPK and autophagy [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 206: 85-108.
- [28] CHI Y, SHI C, ZHAO Y, et al. Forkhead box O (FOXO) 3 modulates hypoxia-induced autophagy through AMPK signalling pathway in cardiomyocytes [J]. Biosci Rep, 2016, 36(3): e00345.
- [29] FRUDD K, BURGOYNE T, BURGOYNE J R. Oxidation of Atg3 and Atg7 mediates inhibition of autophagy [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 95.
- [30] BAEKEN M W. Sirtuins and their influence on autophagy [J]. J Cell Biochem, 2024, 125(11): e30377.
- [31] WILLIS M S, BEVILACQUA A, PULINILKUNNIL T, et al. The role of ubiquitin ligases in cardiac disease [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 71: 43-53.
- [32] KANG R, ZEH H J, LOTZE M T, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(4): 571-580.
- [33] BJØRKØY G, LAMARK T, PANKIV S, et al. Monitoring autophagic degradation of p62/SQSTM1 [J]. Methods Enzymol, 2009, 452: 181-197.
- [34] HUANG L, CHEN R, LIU L, et al. Lactoferrin ameliorates pathological cardiac hypertrophy related to mitochondrial quality control in aged mice [J]. Food Funct, 2021, 12(16): 7514-7526.
- [35] PEDROZO Z, TORREALBA N, FERNÁNDEZ C, et al. Cardiomyocyte ryanodine receptor degradation by chaperone-mediated autophagy [J]. Cardiovasc Res, 2013, 98(2):

- 277–285.
- [36] ŠKUBNÍK J, SVOBODOVÁ PAVLÍČKOVÁ V, PSOTOVÁ J, et al. Cardiac glycosides as autophagy modulators [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3341.
- [37] EISENBERG T, ABDELLATIF M, SCHROEDER S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine [J]. *Nat Med*, 2016, 22(12): 1428–1438.
- [38] MA W, GUO W, SHANG F, et al. Bakuchiol alleviates hyperglycemia-induced diabetic cardiomyopathy by reducing myocardial oxidative stress *via* activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3732718.
- [39] NAH J, ZHAI P, HUANG C Y, et al. Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2978–2991.
- [40] 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.
- [41] SHOKRI F, ZAREI M, KOMAKI A, et al. Effect of diminazene on cardiac hypertrophy through mitophagy in rat models with hyperthyroidism induced by levothyroxine [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(2): 1151–1162.
- [42] GAO G, CHEN W, YAN M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 195–209.
- [43] PENG F, LIAO M, JIN W, et al. 2-APQC, a small-molecule activator of Sirtuin-3 (SIRT3), alleviates myocardial hypertrophy and fibrosis by regulating mitochondrial homeostasis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 133.
- [44] PALOMER X, ROMÁN-AZCONA M S, PIZARRO-DELGADO J, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 14.
- [45] FAN G, YU J, ASARE P F, et al. Danshensu alleviates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis *via* activation of mTOR signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(10): 1908–1919.
- [46] BA L, GAO J, CHEN Y, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy *via* activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152765.
- [47] ZENG Y, REN W Q, WEN A Z, et al. Autophagy and pressure overload-induced cardiac hypertrophy [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022, 24(12): 1101–1108.
- [48] XU C N, KONG L H, DING P, et al. Melatonin ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by attenuating Atg5-dependent autophagy and activating the Akt/mTOR pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165848.
- [49] NAH J, SHIRAKABE A, MUKAI R, et al. Ulk1-dependent alternative mitophagy plays a protective role during pressure overload in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(12): 2638–2651.
- [50] BUSS S J, RIFFEL J H, KATUS H A, et al. Augmentation of autophagy by mTOR-inhibition in myocardial infarction: When size matters [J]. *Autophagy*, 2010, 6(2): 304–306.
- [51] IMAMURA T, KINUGAWA K, NITTA D, et al. Everolimus attenuates myocardial hypertrophy and improves diastolic function in heart transplant recipients [J]. *Int Heart J*, 2016, 57(2): 204–210.
- [52] CHANG A, STOLIN G, FAN J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a lupus patient: a case of hydroxychloroquine cardiotoxicity [J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(6): 1326–1330.
- [53] YAZAWA R, NISHIDA Y, AOYAMA S, et al. Establishment of a system for screening autophagic flux regulators using a modified fluorescent reporter and CRISPR/Cas9 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 686–692.

[收稿日期]2025-01-03