

# 细胞自噬在糖尿病性心肌病中的研究进展

任晨霞 麻丽霞 郭 萍 郭 颖 曹文君

**【摘要】** 细胞自噬是受多基因调控的动态过程。自噬可通过控制蛋白质质量,维持心肌细胞的能量平衡与存活,心肌细胞自噬水平异常降低或升高都会导致心肌损伤。不同情况下自噬在糖尿病性心肌病损伤中作用不同。1 型糖尿病动物模型中心肌自噬水平降低,对心肌细胞起保护作用;2 型糖尿病动物模型中自噬被激活。该文就自噬在糖尿病心肌病中的研究进展作简要介绍。

**【关键词】** 自噬;糖尿病性心肌病;心肌细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.005

自噬是真核细胞的重要代谢途径,是指一些蛋白质和受损细胞器传送到溶酶体中降解的过程。在应对饥饿和各种刺激时,细胞会激活自噬途径降解细胞内某些组分(如损伤的细胞器或过量储存的营养物质等),并分解这些组分成为可利用的氨基酸,维持细胞的存活与能量平衡<sup>[1]</sup>。然而,自噬也可导致非凋亡形式的细胞死亡,称为Ⅱ型程序性细胞死亡。在生物体生长发育及多种疾病发生发展过程中都存在自噬活性的变化。因此,自噬具有双向调节作用,一方面可以维持细胞存活,另一方面也会诱导细胞凋亡。研究表明,自噬在糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)动物模型的心肌病变中起关键作用。

## 1 DCM

DCM 是引起糖尿病患者心力衰竭和死亡的高风险因素之一,其临床表现为不同程度的左心室舒张功能不全,<sup>31</sup>P 非侵入性核磁共振可检测到左心室三磷酸腺苷(ATP)水平降低<sup>[2-3]</sup>,主要病理特征为心肌细胞肥大、凋亡以及心肌间质纤维化<sup>[4-5]</sup>。糖尿病的高血糖、胰岛素缺乏、胰岛素抵抗或高胰岛素血症等因素均可引发心肌细胞毒性、微血管病变、代谢紊乱和氧化应激<sup>[6]</sup>。

近年来代谢组学、基因组学方向的研究发现,DCM 的发生机制包括心肌细胞内脂肪酸过度氧化

导致氧化应激甚至线粒体功能障碍<sup>[7-8]</sup>,晚期糖基化终产物引起心肌细胞内蛋白质、脂质及核酸的结构与功能异常<sup>[9]</sup>,微小 RNA 介导的基因异常表达等<sup>[10]</sup>。DCM 的发病机制有待进一步明确,目前仍缺少有效的治疗手段。

## 2 细胞自噬

自噬有 3 种形式:宏自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。目前研究主要是针对宏自噬,其机制也最为清楚,被认为是狭义的细胞自噬。自噬启动后细胞内会形成一种双膜囊泡结构,以针对性地隔离细胞成分,该结构称为自噬体。自噬体成熟后与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,其内膜和内容物被溶酶体酶降解。目前已发现 30 多个自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)参与自噬的启动与自噬体的成熟。当细胞受到不良刺激时,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的活性受到抑制,导致 ATG13 磷酸化受阻,启动自噬;Ⅲ型磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是自噬启动所必须的关键因子,其与 VPS15、Beclin1/ATG6、ATG14L、UVRAG、Ambra1 及 Bif-1 等自噬相关因子形成复合体后,磷酸化磷脂酰肌醇的第 3 位羟基生成磷脂酰肌醇 3-磷酸(PI3P),PI3P 募集含有 FYVE 或 PX 结构域的下游信号蛋白,启动自噬体的装配。自噬启动后,微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-I)通过 ATG7 和 ATG3 的作用与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)共轭连接形成 LC3-II,随后 LC3-II 被整合到自噬体的内膜与外膜

基金项目:山西省基础研究计划项目(2015021185);长治医学院科技创新团队项目(CX201507);长治医学院普及项目(QDZ201503)

作者单位:046000 长治医学院,山西省高等学校血脂代谢与血液病重点实验室

通信作者:曹文君,Email:wjcao16@hotmail.com

上,自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体后,内膜上的 LC3-II 与内容物一起被降解,外膜上的 LC3-II 成为 LC3-I 释放到细胞质被重新利用<sup>[11]</sup>。

### 3 自噬与 DCM

#### 3.1 自噬与心肌代谢

成年哺乳动物心肌细胞的增殖能力有限,蛋白质质量控制(protein quality control, PQC)是维持心肌细胞长期良好运行必不可少的环节,胞内错误折叠或功能异常的蛋白质堆积会直接导致细胞死亡。除了控制蛋白质折叠外,细胞还可通过蛋白质降解来实现 PQC,包括蛋白酶体降解途径和自噬降解途径。在饥饿或缺血等压力条件下,心肌细胞通过自噬回收利用细胞内物质以维持能量平衡与存活<sup>[12]</sup>。敲除自噬相关基因 ATG5 会导致 10 个月龄的小鼠发生心脏肥大、左心室功能受损甚至心力衰竭<sup>[13-14]</sup>。自噬基因 Beclin 1 的单倍体缺失会加速结蛋白相关心肌病患者的心力衰竭,并抑制雷帕霉素对心肌细胞缺血性损伤的保护作用<sup>[15]</sup>。对于慢性心肌缺血患者,细胞自噬增强可以降低心肌细胞的凋亡水平<sup>[16]</sup>。人类和啮齿类动物的衰老过程伴随着自噬水平的降低<sup>[17]</sup>,自噬可能是老年人心脏病高发的原因之一。

然而,也有研究表明,在某些特殊环境下,自噬会引起病理性反应甚至死亡。特异性敲除小鼠心脏中的胰岛素样生长因子受体后,自噬水平升高,导致心力衰竭或过早死亡<sup>[18]</sup>;白喉毒素与抗肿瘤药物阿霉素都可诱导自噬,引发心力衰竭大鼠模型的自噬性死亡<sup>[19]</sup>。因此,不同情况下自噬对心肌细胞的作用不同,针对不同病因有效地激活或抑制自噬可能成为一种可行的治疗策略。

#### 3.2 DCM 的心肌细胞自噬

对于健康动物,雄性的心肌细胞自噬水平高于雌性,而女性 DCM 的发病率显著高于男性<sup>[20]</sup>。这表明自噬水平的改变可能与 DCM 发病有关。OVE26 小鼠或链脲佐菌素(STZ)诱导的 1 型糖尿病小鼠模型自噬水平降低。Beclin 1 单倍体缺失小鼠(Beclin 1<sup>+/-</sup>)与 ATG16 敲除小鼠(ATG16<sup>-/-</sup>)诱导 1 型糖尿病后,心肌纤维化、氧化应激和细胞凋亡等水平低于野生型 1 型糖尿病小鼠模型<sup>[21]</sup>。给予 Beclin 1<sup>+/-</sup>、ATG16<sup>-/-</sup> 小鼠 Beclin 后,心肌损伤程度加重,加重程度与 Beclin 补给程度呈计量相关性,自噬水平越高,因 1 型糖尿病引起的心肌纤维化及细胞凋亡程度越严重。对于 2 型糖尿病动物模

型,如高脂饮食诱导的肥胖和代谢综合征小鼠模型中,心肌细胞自噬受到抑制,但在由果糖诱导的胰岛素抵抗和高血糖症动物模型中,自噬却被激活<sup>[22]</sup>。

1 型糖尿病小鼠心肌细胞自噬水平降低的主要机制为,单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)信号通路受到抑制,而丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)/mTORC1 信号通路被激活。Akt/mTORC1 通路可以被胰岛素、生长因子等代谢信号激活,在小鼠的大部分器官中,胰岛素激活 Akt/mTORC1 通路后,促使细胞蛋白质合成增强,同时抑制自噬发生<sup>[23]</sup>。AMPK 可通过多种机制促进自噬。AMPK 与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)竞争结合 ATG1,磷酸化并激活 ATG1;AMPK 能磷酸化并激活 FOXO 转录因子,后者可促进自噬的发生;此外,AMPK 可分别磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 1(JNK1)和 Beclin 1,从而激活 PI3K 复合体<sup>[24-25]</sup>。然而,在 1 型糖尿病胰岛素缺失、2 型糖尿病胰岛素抵抗以及因受体缺失而失去胰岛素信号应答这 3 种情况下,心肌细胞内 Akt/mTORC1 通路并不是由胰岛素激活的,这说明存在胰岛素以外的其他因素参与心肌细胞自噬的调控。体外实验证明,高浓度的葡萄糖可直接抑制心肌细胞自噬。增加培养基中棕榈酸的浓度也可诱导 H9C2 心肌细胞自噬<sup>[26]</sup>。

目前心肌细胞自噬的保护及损伤作用“开关”机制仍不明确。深入研究 DCM 心肌细胞自噬的具体作用及其调控机制至关重要。

#### 参 考 文 献

- [1] Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(12):759-774.
- [2] Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? [J]. Diabetes Care, 1995, 18(5):708-714.
- [3] Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2):252-261.
- [4] 赵航,冯景辉,吴秀萍.糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(1):16-18.
- [5] Li Z, Abdullah CS, Jin ZQ. Inhibition of PKC- $\theta$  preserves cardiac function and reduces fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(11):2913-2924.
- [6] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3):144-153.

- [7] Poornima G, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis[J]. Circ Res, 2006, 98(5):596-605.
- [8] Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. Pharmacol Ther, 2014, 142(3):375-415.
- [9] Hou J, Zheng D, Fung G, et al. Mangiferin suppressed advanced glycation end products (AGEs) through NF- $\kappa$ B deactivation and displayed anti-inflammatory effects in streptozotocin and high fat diet-diabetic cardiomyopathy rats[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(3):332-340.
- [10] León LE, Rani S, Fernandez M, et al. Subclinical Detection of Diabetic Cardiomyopathy with MicroRNAs: Challenges and Perspectives[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6143129.
- [11] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4):728-741.
- [12] 邹丽华,刘晋萍. 自噬在预处理心肌保护中的作用研究进展 [J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(6):359-387.
- [13] Taneike M, Yamaguchi O, Nakai A, et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy[J]. Autophagy, 2010, 6(5):600-606.
- [14] Jaber N, Zong WX. Class III PI3K Vps34: essential roles in autophagy, endocytosis, and heart and liver function [J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1280:48-51.
- [15] Tannous P, Zhu H, Johnstone JL, et al. Autophagy is an adaptive response in desmin-related cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(28):9745-9750.
- [16] Yan L, Vatner DE, Kim SJ, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(39):13807-13812.
- [17] Martinez-Lopez N, Athonvarangkul D, Singh R. Autophagy and aging[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 847:73-87.
- [18] Riehle C, Wende AR, Sena S, et al. Insulin receptor substrate signaling suppresses neonatal autophagy in the heart[J]. J Clin Invest, 2013, 123(12):5319-5333.
- [19] Lu L, Wu W, Yan J, et al. Adriamycin-induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in a rat model of heart failure[J]. Int J Cardiol, 2009, 134(1):82-90.
- [20] Campesi I, Straface E, Occhioni S, et al. Protein oxidation seems to be linked to constitutive autophagy: a sex study[J]. Life Sci, 2013, 93(4):145-152.
- [21] Xu X, Kobayashi S, Chen K, et al. Diminished autophagy limits cardiac injury in mouse models of type 1 diabetes[J]. J Biol Chem, 2013, 288(25):18077-18092.
- [22] Mellor KM, Bell JR, Young MJ, et al. Myocardial autophagy activation and suppressed survival signaling is associated with insulin resistance in fructose-fed mice[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(6):1035-1043.
- [23] Meijer AJ, Codogno P. Macroautophagy: protector in the diabetes drama? [J]. Autophagy, 2007, 3(5):523-526.
- [24] 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.
- [25] 蔡怀秋,张改改,尹新华. AMPK 与心肌缺血-再灌注损伤 [J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1):12-15.
- [26] Cetrullo S, Tantini B, Flamigni F, et al. Antiapoptotic and antiautophagic effects of eicosapentaenoic acid in cardiac myoblasts exposed to palmitic acid[J]. Nutrients, 2012, 4(2):78-90.

(收稿:2016-03-03 修回:2016-05-31)

(本文编辑:胡晓静)

# 节能减排 低碳出行

