

## · 综述 ·

## 自噬与糖尿病心脏病变

冯瑜 郝光霞

【摘要】 自噬是一种细胞应激和自我防御的机制,其主要生理作用是吞噬、降解变性的大分子物质及受损的细胞器,从而实现物质的再循环及细胞内环境的稳定。近年来有研究显示,自噬与糖尿病心脏病变发病有密切关系,自噬小体的生成及自噬与溶酶体解离功能紊乱在心肌细胞物质代谢紊乱、微血管病变、心肌纤维化等的发生、发展中发挥重要作用,被认为是糖尿病心脏病变发病机制之一。

【关键词】 自噬;糖尿病;心脏病变

基金项目:山西省归国留学基金资助项目(2011-108);山西省自然科学基金资助项目(2013011048-3);山西省卫计委科技攻关计划项目(2014002)

Autophagy and diabetic heart disease Feng Yu\*, Xi Guangxia. \*Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Xi Guangxia, Email: bettyxgx2006@hotmail.com

【Abstract】 Autophagy is a cellular stress and self defense mechanism, its main physiological function is swallowing, degrading macromolecular substances and damaged organelles, so as to realize the recycling of material and keep the stability of the environment in the cell. In recent years, studies have found that there was a close relationship between autophagy and the onset of diabetic heart disease. The formation of autophagosome, autophagy and lysosome dissociation disorders play an important role in the occurrence and development of material metabolism disorder in cardiomyocyte, microvascular lesion, myocardial fibrosis, so as to be considered as one of the pathogenesis of diabetic heart disease.

【Key words】 Autophagy; Diabetes mellitus; Heart disease

Fund program: Shanxi Province Returned in Foundation(2011-108); Shanxi Province Natural Science Foundation(2013011048-3); Health and Family Planning Commission of Shanxi Province Science and Technology Projects(2014002)

糖尿病心脏病变是糖尿病主要的心血管并发症之一,其病变基础主要是在心肌物质代谢紊乱、心肌纤维化、微血管病变及自主神经病变基础上引起的心肌广泛性坏死<sup>[1]</sup>。自噬是近年发现的在多种疾病发病中具有独特作用的细胞适应性机制,自噬紊乱在促进糖尿病心肌物质代谢紊乱、微血管病变、心肌细胞凋亡及心肌纤维化中起重要作用。本文对自噬及其紊乱在糖尿病心脏病变发病中的作用进行综述,探讨调节自噬对延缓糖尿病心脏病变进程的作用。

### 1 自噬概述

自噬是真核细胞中普遍存在的一种溶酶体依赖性的非特异性物质降解过程<sup>[2]</sup>。起始于自噬相关

基因(Atg),它们编码的蛋白如Atg1、Atg9、class III 磷脂酰肌醇 3 激酶/液泡蛋白质分选因子(Vps34)复合物等参与自噬的诱导、自噬内容物的识别和分选、自噬囊泡的形成、自噬体和囊泡融合、承载物的分解以及分解产物释放、自噬反应终止等各个阶段<sup>[3-5]</sup>。自噬可包裹可溶性的大分子物质(如核酸、蛋白质、碳水化合物和脂+质)及功能失调的细胞器(如线粒体、核糖体、过氧化物酶体和内质网)并分泌溶酶体水解酶降解内容物,所获得的能量及降解后的蛋白或细胞器结构重新参与细胞的生命活动,从而实现物质的再循环及细胞内稳态的维持<sup>[6]</sup>。正常情况下,持续的心肌低水平自噬是一种细胞应激的保护机制<sup>[7-8]</sup>。多种不良因素可诱导自噬,包括营养缺乏、胰岛素抵抗、能量缺失、低氧、损伤、病原体感染和内质网应激等<sup>[9]</sup>。不良环境中,心肌细胞通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白敏感型复合途径、三磷酸肌醇受体途径、AMP活化蛋白激酶途

径、蛋白激酶 A 途径等调节自噬活性,从而减少有害物质对细胞及细胞器损伤,同时可加速分解游离脂肪酸(FFA)及晚期糖基化终末产物等,改善糖尿病心肌缺氧和代谢紊乱,减少氧化应激的发生,缓解胰岛素抵抗,进而延缓心脏微血管病变、心肌纤维化及自主神经病变,延缓糖尿病心脏病变进程<sup>[10-13]</sup>。

## 2 自噬与糖尿病心肌物质代谢

**2.1 自噬与糖尿病心肌糖代谢紊乱** 慢性高血糖被认为是糖尿病心肌细胞物质代谢紊乱的核心环节。葡萄糖主要通过葡萄糖转运蛋白(GLUT)易化扩散进入心肌细胞氧化供能。在糖尿病患者中,慢性高血糖可上调心肌内 GLUT-1 mRNA 及其蛋白表达,使 GLUT-1、4 及其受体数量减少,减少了葡萄糖向心肌细胞内的转运,阻碍了心肌细胞的供能<sup>[13]</sup>。慢性高血糖亦可导致三羧酸循环中各种所需酶(如异柠檬酸酶、琥珀酸脱氢酶、葡萄糖磷酸异构酶等)活性降低,使心肌细胞经糖代谢产能减少<sup>[14]</sup>。此外,高血糖可介导蛋白激酶 C 激活,导致下游基因表达的改变:刺激心肌细胞产生转化生长因子- $\beta$ 、结缔组织生长因子和纤溶酶原激活物抑制剂-1,使心肌纤维化,通过活化丝裂原活化蛋白激酶信号通路使心肌肥厚,活化核因子- $\kappa$ B 途径产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,诱导心肌炎性反应增强,通过激活 NADPH 氧化酶引起氧化应激,从而诱导心肌细胞凋亡<sup>[15]</sup>。当心肌长期暴露于高血糖状态,使能量供应不充足时,心肌可通过自噬途径作为应答机制保障细胞能量代谢的正常进行。实验表明,敲除小鼠 Atg7,其出生后不到 12 h 就由于营养不足而死亡<sup>[16]</sup>。在心肌细胞糖代谢产能不足的情况下,抑制自噬,可使心肌细胞凋亡进一步增加。正常的心肌中自噬水平极低,在高糖环境中,产能不足和获能障碍均可诱导心肌细胞自噬水平的增加,表明自噬在心肌能量供应不足时对心肌细胞具有代偿性供能作用。另一方面,高糖激活的多条细胞内信号转导通路使心肌细胞炎症反应和氧化应激水平增强,诱导线粒体损伤及细胞凋亡增多,此时自噬水平的上调可抑制心肌炎症反应及消除因氧化应激损伤的细胞器,抑制心肌细胞的凋亡。在动物模型中,高脂高糖饮食模式下观察到心肌组织自噬水平的降低以及敲除自噬相关基因 p62 可致糖代谢紊乱<sup>[17-18]</sup>。由此可得出,高糖也可以通过调节自噬水平影响心肌能量的代谢;而自噬在高糖环境下通过增加心肌细胞供能和清除细胞代谢的有害产物从而保护心肌细胞。

**2.2 自噬与糖尿病心肌脂代谢紊乱** 正常情况下,心肌收缩所需能量的 65% 来自 FFA 的  $\beta$  氧化,然而糖尿病患者糖代谢紊乱,加之胰岛素抵抗作用,胰岛素促葡萄糖进入心肌细胞减少,心肌细胞直接能量来源不足,脂蛋白脂肪酶活性增强及过氧化物酶体

增殖物活化受体  $\alpha$  被激活,脂肪酸  $\beta$  氧化和心肌对脂肪酸的摄取水平升高<sup>[19]</sup>。FFA 水平升高,一方面通过脂代谢产生 ATP,加重心肌供氧负担,并促使有潜在毒性的中间代谢产物在心肌细胞内聚集,促进线粒体的解耦联影响心肌的钙调控,从而导致心肌的舒缩功能减退<sup>[20]</sup>。另一方面 FFA 氧化活跃使细胞内乙酰 CoA 堆积,抑制丙酮酸脱氢酶活性,使糖酵解中间产物增多,糖代谢进一步减弱,促进细胞凋亡<sup>[21]</sup>。体内和体外实验表明,抑制自噬可减少甘油三酯的分解,促使甘油三酯和载脂蛋白共处于自噬体隔间。此外,自噬标志性分子微管蛋白 1 轻链-3 II 通过核糖核酸干扰参与细胞质脂滴的形成<sup>[22]</sup>。自噬水平的上调还可促进脂肪组织中的 FFA 向肝脏转运,降低心肌中 FFA 的浓度,从根本上减轻脂毒性对心肌的损害<sup>[23]</sup>。

## 3 自噬与心脏微血管病变

微小血管病变是糖尿病的特征表现,在糖尿病心脏病发病中起重要作用。糖尿病自然病程中,自噬水平降低,而自噬具有促进微血管生成、抗血管钙化及血管炎性反应的作用。研究显示,一些参与血管新生的内源性抑制剂可以诱导血管内皮细胞自噬,发挥抗凋亡作用:用内皮抑素孵育内皮细胞后可增加哺乳动物自噬标记蛋白 beclin-1 的表达;人纤维蛋白溶酶原 kringler-5 也能促进内皮细胞 beclin-1 的表达,利用 RNA 干扰 beclin-1 的表达后能降低 kringler-5 诱导的自噬<sup>[24-25]</sup>。血管钙化是糖尿病血管病变普遍存在的病理表现,研究显示糖尿病病程中,低密度脂蛋白表达增加,其在促血管钙化、上调血管平滑肌细胞成骨分化转录因子如核心结合因子表达的同时,还能上调自噬调节基因 beclin-1 的表达,促使血管平滑肌细胞发生自噬性细胞死亡,最终导致血管钙化<sup>[26]</sup>。目前研究表明,自噬可抑制血管炎性反应的发生,其机制可能为:(1)抑制炎症小体活化。基础水平的自噬可以控制炎症小体活化,阻断自噬可以导致去极化线粒体堆积,线粒体 DNA 和活性氧簇等内源性炎症小体激动剂可诱发炎症反应的发生<sup>[27]</sup>。(2)抑制钙蛋白酶依赖的白细胞介素(IL)-1 $\alpha$ 活化。在自噬缺失的细胞中,去极化线粒体释放的活性氧簇可诱导钙蛋白酶裂解 IL-1 $\alpha$  前体释放 IL-1 $\alpha$ ,促进炎症反应的发生<sup>[27]</sup>。这种促炎效应可能与自噬促进炎症细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-18 等)的释放有关,自噬相关蛋白及高尔基体重组-堆叠蛋白可能参与了这一过程。

## 4 自噬与心肌纤维化

Mellor 等<sup>[28]</sup>研究发现,在由果糖饲料饲养的糖尿病小鼠动物模型中,心肌细胞过氧化物引起的氧化应激反应可以激活自噬,从而抑制心肌细胞间质增生及纤维化。Takemura 等<sup>[29]</sup>研究表明,在发生慢

性心力衰竭的大鼠心肌细胞中存在着自噬性细胞死亡,并且发现利用粒细胞集落刺激因子可以减少大鼠心肌细胞自噬活动,进而减少间质纤维化,改善心脏结构重塑和心肌收缩功能提高大鼠生存率<sup>[30]</sup>。然而心肌纤维化的发生与自噬之间的机制尚未完全阐明,自噬在心肌纤维化进程的作用还需进一步研究。

综上所述,糖尿病心脏病变是糖尿病最主要的心血管并发症,也是糖尿病患者死亡的最主要原因。基础水平自噬可通过吞噬异常细胞器及变形的大分子物质,维持细胞内稳态,从而保护细胞正常功能。糖尿病心肌中自噬减弱可促进心肌物质代谢紊乱、血管病变及加重心肌纤维化,加剧细胞损伤,加快糖尿病心脏病变进程。对糖尿病心脏病变发生、发展各阶段自噬水平及调节自噬水平延缓心肌细胞损伤的进一步研究,为阐述糖尿病心脏病变可能的发病机制提供了新的角度,进而为其预防及治疗提供新思路。

### 参 考 文 献

- [1] Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction[J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(6):571-590. DOI: 10.1177/0960327112450885.
- [2] Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling[J]. Redox Biol, 2014, 2:411-429. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
- [3] Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(10):1102-1109. DOI:10.1038/ncb1007-1102.
- [4] Kanki T, Wang K, Cao Y, et al. Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy[J]. Dev Cell, 2009, 17(1):98-109. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.014.
- [5] Yu L, McPhee CK, Zheng L, et al. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR[J]. Nature, 2010, 465(7300):942-946. DOI: 10.1038/nature09076.
- [6] Nishida K, Taneike M, Otsu K. The role of autophagic degradation in the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 78:73-79. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.09.029.
- [7] Li Z, Wang J, Yang X. Functions of autophagy in pathological cardiac hypertrophy[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(6):672-678. DOI: 10.7150/ijbs.11883.
- [8] Nishida K, Otsu K. Autophagy during cardiac remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 95:11-8. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.12.003.
- [9] He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy[J]. Annu Rev Genet, 2009, 43:67-93. DOI: 10.1146/annurev-genet-102808-114910.
- [10] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(1):9-14. DOI: 10.1038/nrm3028.
- [11] Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2):252-261. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.020.
- [12] Mellor KM, Reichelt ME, Delbridge LM. Autophagic predisposition in the insulin resistant diabetic heart[J]. Life Sci, 2013, 92(11):616-620. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.042.
- [13] 李顺宝, 李田昌. 糖尿病性心肌病的病理生理机制[J]. 中国心血管杂志, 2011(2):149-151. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2011.02.022.
- [14] Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction[J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(6):571-590. DOI: 10.1177/0960327112450885.
- [15] Liang JL, Xiao DZ, Liu XY, et al. High glucose induces apoptosis in AC16 human cardiomyocytes via macrophage migration inhibitory factor and c-Jun N-terminal kinase[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(10):969-973. DOI:10.1111/j.1440-1681.2010.05420.x.
- [16] Komatsu M, Waguri S, Ueno T, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice[J]. J Cell Biol, 2005, 169(3):425-434. DOI:10.1083/jcb.200412022.
- [17] Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance[J]. Cell Metab, 2010, 11(6):467-478. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.005.
- [18] Rodriguez A, Durán A, Selloum M, et al. Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signaling adapter p62[J]. Cell Metab, 2006, 3(3):211-222. DOI:10.1016/j.cmet.2006.01.011.
- [19] 黄金贤, 罗佳妮, 刘培庆, 等. AMPK/PPAR $\alpha$ /SCAD 信号途径对心肌肥大的调控研究[J]. 中国病理生理杂志, 2014(5):769-778. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2014.05.001.
- [20] Liu JW, Liu D, Cui KZ, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427(3):441-443. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.058.
- [21] Dirks E, Schwenk RW, Glatz JF, et al. High fat diet induced diabetic cardiomyopathy[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2011, 85(5):219-225. DOI:10.1016/j.plefa.2011.04.018.
- [22] Shibata M, Yoshimura K, Tamura H, et al. LC3, a microtubule-associated protein1A/B light chain3, is involved in cytoplasmic lipid droplet formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(2):274-279. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.121.
- [23] Czaja MJ. Autophagy in health and disease. 2. Regulation of lipid metabolism and storage by autophagy: pathophysiological implications[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(5):C973-C978. DOI: 10.1152/ajpcell.00527.2009.
- [24] Nguyen TM, Subramanian IV, Kelekar A, et al. Kringle 5 of human plasminogen, an angiogenesis inhibitor, induces both autophagy and apoptotic death in endothelial cells[J]. Blood, 2007, 109(11):4793-4802. DOI:10.1182/blood-2006-11-059352.
- [25] Gu X, Yao Y, Cheng R, et al. Plasminogen K5 activates mitochondrial apoptosis pathway in endothelial cells by regulating Bak and Bcl-x(L) subcellular distribution[J]. Apoptosis, 2011, 16(8):846-855. DOI: 10.1007/s10495-011-0618-9.
- [26] 陆立鹤, 颜建云, 于汇民, 等. 自噬参与氧化性低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌钙化[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 31(6):772-775. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2010.0153.
- [27] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2011, 469(7329):221-225. DOI: 10.1038/nature09663.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.03.002.
- [29] Takemura G, Miyata S, Kawase Y, et al. Autophagic degeneration and death of cardiomyocytes in heart failure[J]. Autophagy, 2006, 2(3):212-214.
- [30] Miyata S, Takemura G, Kawase Y, et al. Autophagic cardiomyocyte death in cardiomyopathic hamsters and its prevention by granulocyte colony-stimulating factor[J]. Am J Pathol, 2006, 168(2):386-397. DOI:10.2353/ajpath.2006.050137.

(收稿日期:2015-12-27)