

- 的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(2): 111-114.
- 63 蚁雪涵, 赖海春, 刘建治, 等. VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 联合解读方案对提高鼻咽癌诊断准确性的应用价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(22): 1740-1744.
- 64 Cai YL, Li J, Lu AY, et al. Diagnostic significance of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(5): 2001-2006.
- 65 潘继钊, 黄海深, 朱苑霞, 等. 探讨三种 EB 病毒抗体检测在鼻咽癌筛查中的临床价值[J]. 中国医药科学, 2016, 6(19): 225-228.
- 66 郭丽萍, 崔英, 梁新强, 等. EB 病毒抗体联合检测在筛查鼻咽癌高危人群中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 26-27.
- 67 郭俊英, 陈艳, 陈燕, 等. 福州市体检人群 EB 病毒 VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 调查分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12): 1200-1203.
- 68 严晓菊, 方舒, 黄国威, 等. 疑似鼻咽癌的成人鼻咽部肿物的临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(7): 519-523.

[收稿日期 2019-04-29][本文编辑 韦颖 潘洪平]

新进展综述

自噬与心肌病相关性的研究进展

隋鑫, 牛玉林(综述), 李昆(审校)

基金项目: 贵州省科技合作计划项目(编号: TN2015-74)

作者单位: 550025 贵阳, 贵州医科大学附属医院急诊科(隋鑫), 移植科(牛玉林), 普通外科(李昆)

作者简介: 隋鑫(1993-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 腹部多发伤的诊治。E-mail: 826346005@qq.com

通讯作者: 李昆(1964-), 男, 研究生学历, 学士学位, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 腹部创伤的诊治。E-mail: likun@medmail.com

[摘要] 自噬这个词来源于希腊语, 原意为“吃自己”和“精确的细胞作用”。自噬从最初发现到如今经历了近 50 年, 研究发现自噬可以被许多刺激所激活, 包括饥饿、毒素、氧化应激和感染。在正常情况下, 心肌细胞自噬维持在较低的情况, 但在应激反应的高度激活下, 自噬活动增强并在调节心脏稳态和功能中起重要作用。该文对自噬与心肌病相关性的研究进展进行综述。

[关键词] 自噬; 心肌病; 人自噬基因编码蛋白-1; 微管相关蛋白 1 轻链 3

[中图分类号] R 542.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)04-0415-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.04.25

Advances in studies on correlation between autophagy and cardiomyopathy SUI Xin, NIU Yu-lin, LI Kun.

Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

[Abstract] The word autophagy comes from Greek, meaning “eating oneself” and “precise cellular action”. It has been nearly 50 years since autophagy was first discovered. It has been found that autophagy can be activated by many stimuli, including hunger, toxins, oxidative stress and infection. Under normal conditions, autophagy of cardiomyocytes is maintained at a low level, but under high activation of stress response, autophagy activity is enhanced and plays an important role in regulating cardiac homeostasis and function. This paper reviews the research progress on the correlation between autophagy and cardiomyopathy.

[Key words] Autophagy (Atg); Cardiomyopathy; Beclin-1; Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)

目前已发现三种类型自噬, 分别为巨自噬、微自噬及分子伴侣介导自噬。自噬的过程主要包括分隔

膜的形成、自噬体的形成、自噬溶酶体的形成及内容的降解。巨自噬的过程包括自噬体的形成, 通过

包裹细胞蛋白质、碎片或细胞器,来供溶酶体降解。在心脏中,对于微自噬、分子伴侣介导自噬的研究尚不多见,因此本文主要阐述巨自噬在心肌病中的调控作用。

1 自噬概述

由最初通过对酵母菌进行基因筛选到现在,已发现超过 30 多个自噬相关基因,它们分别编码或调节自噬蛋白的不同步骤。研究^[1]表明这些相关基因贯穿了自噬体的成核、成长和成熟,其中包括与溶酶体融合形成自噬溶酶体。自噬体的形成始于噬菌体的隔离膜产生,通常隔离膜的产生起源于内质网,但也可起源于其他类型的膜。有研究^[2]揭示这一步骤主要通过由自噬相关基因 13 (autophagy 13, Atg13)、自噬激活激酶 1 或 2 (ULK1/2)、2 000 千道尔顿 (200 kDa) 粘着激酶族相互作用蛋白和 Atg101 组成的 ULK 大分子复合物实现的。当 ULK 复合物激活后,Atg9 受到刺激后在吞噬体组装位点促进自噬体成核。随后,ULK 复合物激活另一个与自噬体形成起始步骤有关的大分子复合物,Matsumoto 等^[3]研究提示该复合物由人自噬基因编码蛋白-1 (Beclin-1)、Atg14l、空泡蛋白 15 和 34 (vps15 和 vps34) 组成。Maejima 等^[4]提出 ULK1/2 使 Beclin-1 磷酸化激活 vps 复合物,导致磷脂酰肌醇-3-磷酸 (PI3P) 的形成,进而引发膜伸长,形成自噬体。自噬体伸长和成熟由两个泛素样结合系统 (Atg7-Atg3 或 Atg7-Atg10 和 Atg12-Atg5) 引导。E1 类激活酶 Atg7 和 E2 类结合酶 Atg10 激活 Atg12 并与 Atg5 赖氨酸残基结合^[5]。然后,与 ATg-16L 形成类似 E3 的连接酶复合物。Atg12-Atg5-Atg16L 复合体与噬菌体膜结合时,微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)、 γ -氨基丁酸受体相关蛋白和 16 kDa 高尔基相关 ATP 酶增强子被半胱氨酸蛋白酶 ATG4 切割,转化为一种特定的甘氨酸^[6]。被切割的 LC3 (LC3-I) 首先被 Atg7 激活,连接磷脂酰乙醇胺基团后转移到 Atg3 中,被整合到自噬体膜中,从而形成 LC3-II^[7]。LC3-II 主要通过相关募集穿梭蛋白 (p62/SQSTM1) 和邻近乳腺癌 1 号基因、自噬体发生伸长和膜闭合、自噬体溶酶体融合来识别货物。而自噬的最后一步为自噬体与溶酶体的融合。Dalle 等^[8]提出溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosomal associated membrane protein 2, LAMP-2) 似乎是自噬体-溶酶体融合的关键因素,因为它的缺失易导致自噬空泡的积累。

2 心脏的自噬调控

目前已发现数种信号通路调节心脏的自噬。研

究最多的自噬调节因子是丝氨酸/苏氨酸激酶、哺乳动物/雷帕霉素激酶 (mTOR) 和 AMP 活化蛋白激酶 (activated protein kinase, AMPK)。mTOR 可以被营养和生长因子激活,而在饥饿时受到抑制^[9]。mTOR 与其他蛋白质一起形成 mTORC 1 或 mTORC 2 蛋白复合物,两者在心脏内都起重要作用,但只有 mTORC 1 调节自噬^[10]。雷帕霉素在哺乳动物细胞中与 12 kDa 长度他克莫司结合蛋白形成复合物,稳定雷帕霉素与 mTOR 的结合,抑制 mTOR 的激酶活性^[11]。在营养丰富的条件下,mTOR 磷酸化 Atg13 和 ULK1/2,抑制 ULK 复合物活性。当 mTOR 被抑制时,ULK 1/2 的磷酸化产物 Atg13 和 FIP200 (自噬相关基因,对应于酵母的 Atg17) 开始形成噬菌体^[12]。因此,ULK-Atg13-FIP 200 复合物是 mTOR 的直接靶标,是 mTORC 1 下游自噬信号的整合者。控制 mTORC 1 的主要途径是磷脂酰肌醇-3 激酶通路。生长因子或胰岛素与细胞膜受体结合激活磷脂酰肌醇-3 激酶,从而激活蛋白激酶 B (PKB/Akt),从而磷酸化和灭活结节性硬化蛋白 1 或 2 (TSC1/2),导致 mTORC1 激活,从而导致自噬失活。能量供应可以直接抑制 AMPK,抑制 TSC 1/2 活性并抑制自噬。AMPK 还可抑制 c-jun N 末端激酶,即应激活蛋白激酶 (JNK) 活性,它在饥饿状态下通过细胞淋巴瘤 2 基因 (Bcl-2B) 的多位点磷酸化 (T69、S70、S87) 激活自噬,从而促进其与 Beclin-1 的分离^[13]。在营养缺乏时,主要是低腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 水平下,AMPK 被激活,并导致 TSC 1/2 激活,mTORC 1 被抑制,自噬体生成开始。而在能量应激状态下,糖原合成激酶 3 β 也可使 mTORC 1 失活,进而激活 TSC1/2。在氧化应激期间,mTOR 被半胱氨酸 1483 (Cys 1483) 氧化,促进了自噬。有研究^[14]表明,多种微 RNA 可以调节心脏的自噬。一些微 RNA 如 miR212 和 miR132 通过调节 Atg 基因转录的靶向盒蛋白 O3 (FoxO3) 来减少自噬。另一些则以 mTOR 为靶点增加自噬,如 miR-99a^[15]。在营养丰富的条件下,mTORC 1 被激活并定位于外周溶酶体,而在饥饿状态下,溶酶体迁移到核周区域,mTORC 1 被灭活。溶酶体可通过液泡型 H-ATP 酶 (V-ATPase) 直接调节其腔内氨基酸水平,从而直接调节 mTORC 1^[16]。另一方面,mTORC 1 磷酸化并抑制转录因子 EB 的核转运,从而调控 ATG 基因的转录和溶酶体的生物发生^[17]。

3 心肌病的自噬

虽然心肌细胞在生理条件下具有较低的自噬活性,但自噬在心脏应激的状况下 (如饥饿或高代谢

需求),自噬作为防止有毒蛋白聚集的保护机制,变得尤为重要。在过去的10年里,有证据^[18]表明,在各种心脏疾病的情况下心肌细胞自噬会发生变化。

3.1 遗传性心肌病与自噬 心肌病很大一部分是由遗传变异引起的,在过去的20年中,越来越多的遗传性心肌病的遗传原因被发现。因为蛋白突变或错误折叠是导致心肌病的环节之一,所以自噬在遗传性心肌病中的作用可能非常重要^[19]。

3.1.1 结蛋白基因突变相关性心肌病与自噬 尽管相对罕见,但结蛋白相关性心肌病是目前发现的唯一细胞内蛋白质聚集的心肌病。因此,它也是一种可以采用激活自噬作为潜在疗法的心肌病。在结蛋白相关性心肌病的研究中,对于结蛋白伴侣 α -crystallin(CRYAB基因的蛋白产物)的R120G突变的类型是最多的。有研究表明,通过超微结构分析显示,在基因突变形式cryAB蛋白(CryABR120G)小鼠的自噬通路中,没有可被识别的生成物、代谢产物或相关结构。有实验^[20]证实,用腺病毒介导CryABR120G基因转染心肌细胞后,CryABR120G小鼠的自噬相关转录物及自噬关键蛋白(如Atg10、Atg5和Beclin-1)的水平低于对照小鼠。在基础和溶酶体抑制条件下观察到LC3-II水平降低,提示自噬功能降低可能。通过在CryABR120G小鼠上进行试验^[21]发现,自噬是结蛋白相关肌病(desmin-related myopathies, DRM)的一种自适应机制,半基因敲除的自噬作用加速了9月龄CryABR120G小鼠心肌病的进展和心功能的下降。另有一项研究^[22]通过在3.5月龄的DRM小鼠饮用水中加入亚氯苯胺羟胺来诱导微管蛋白过度乙酰化并激活自噬,饮用7周后可降低结蛋白含量来延缓心功能不全。

3.1.2 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)与自噬 DCM在32%~70%的病例中具有家族性遗传性。有一项实验^[23]在携带核纤层蛋白突变的DCM小鼠模型中发现了一种高度激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AKT-mTOR)通路,该通路表达的自噬具有缺陷。该试验中的实验组LC3-II水平低于对照组,选择性自噬接头蛋白(p62)和Beclin-1水平高于对照组。此外,发现核纤层蛋白突变小鼠的自噬通量受损。在14周龄的核纤层蛋白突变小鼠腹腔内注射mTOR抑制剂雷帕霉素衍生物米罗莫司[5 mg/(kg·d)]2周后,小鼠心脏扩张并心功能增强^[24]。而在核纤层蛋白突变患者的左心室组织中几乎没有发现LC3-II,但p62水平较高^[25]。同样,有实验^[26]发现患有严重隐性DCM

患者和左心室心肌致密化不全伴血小板-白细胞C激酶底物家族M成员-2基因突变患者的自噬功能受损。尽管很少有研究发现DCM是否受自噬激活影响,但很多研究发现了自噬活性与DCM疾病的进展有一定联系。

3.1.3 肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)与自噬 HCM是常见的遗传性心肌病,该病主要与肉瘤蛋白基因的突变有关^[27]。而在HCM相关突变基因中,编码心肌肌球蛋白结合蛋白C的肌球蛋白连接蛋白-C基因(MYBPC3)突变和编码 β -肌球蛋白重0链的 β -肌球蛋白重链基因(MYH7)突变占大多数^[27]。有研究^[28]发现在室间隔肌切除术中取MYBPC3和MYH7突变的HCM患者心肌标本后,通过透射电镜发现早、晚期自噬空泡聚集,考虑可能由于LC3-II和Beclin-1蛋白水平升高所致。而携带MYBPC3突变的HCM患者的室间隔肌切除术的LC3-II水平也高于其他基因突变患者标本,但Beclin-1和p62在两组间无明显差异。理论上参与自噬途径的几个基因(例如Beclin-1和p62)在人HCM中被上调。而LC3-II水平升高可能由于自噬体形成增强或清除能力受损所致。故HCM患者的自噬功能是否激活或受损,暂不能做出结论。

3.2 糖尿病性心肌病与自噬 糖尿病性心肌病的特点是通常没有合并冠状动脉改变和高血压的情况下,许多糖尿病患者出现心肌纤维化和舒张功能障碍。糖尿病引起的相关心脏代谢紊乱的生化表现有葡萄糖摄取和利用减少、脂肪酸氧化增加、糖原和脂质聚集增加等,可能会引起氧化应激和自噬功能障碍。前文2节有描述,胰岛素可以激活PI3K-ATK/mTORC1通路,从而抑制自噬。因此,有学者假设胰岛素缺乏或胰岛素抵抗会导致自噬增强。然而据相关报道^[22],胰岛素缺乏伴随着高血糖,而高血糖会抑制心肌细胞的自噬。通过腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)可以致1型糖尿病小鼠模型,有研究^[29]表明,高蛋白水平的LC-III、p62和组织蛋白酶D增强了STZ模型小鼠的自噬能力,主要是通过增强AMPK通路活性来增加自噬体和溶酶体的积累。STZ注射后的小鼠LC-II水平明显降低,自噬通量受损,导致AMPK信号通路减少,自噬作用减弱。可能在上述1型糖尿病模型中,胰腺 β 细胞中钙调素过度表达,导致胰岛素的产生不足,抑制噬菌体活性,因此自噬受到抑制。而对于2型糖尿病,也有争议。有实验^[30]表明,在2型糖尿病小鼠模型(db/db小鼠)中,心脏组织中蛋白酶D水平较高,外周组织蛋白

酶 D 水平降低,电镜显示 db/db 小鼠能够产生自噬体,很少有溶酶体,故难以产生成熟的自噬溶酶体,AMPK 通路活性受抑制,从而抑制自噬。另一项研究^[31]报道 db/db 小鼠有较高 LC-II 和 Beclin-1 蛋白水平,并有自噬通量增加的现象,导致自噬能力增强。最近有研究^[32]发现,db/db 小鼠微 RNA Mir30c 下调,而 Beclin-1 是 Mir30c 的直接靶标,过度表达的 Mir30c 可降低糖尿病小鼠的 Beclin-1 水平来抑制 Beclin-1 激活自噬,改善糖尿病小鼠的心功能。根据这些互相矛盾的文献报道,自噬在糖尿病性心肌病中的作用总体上尚不清楚。

3.3 Danon 病与自噬 Danon 病是一种 X 连锁显性遗传病,常见于溶酶体关联膜蛋白 2(LAMP2)基因变异导致溶酶体存储障碍,主要表现为不明原因性肥厚型心肌病、骨骼疾病和智力障碍三联征。2015 年,Endo 等^[33]发现了 Danon 病可能存在 LAMP2 基因的遗传缺陷的可能。而在部分 LAMP2 突变导致的 Danon 病患者骨骼和心肌的 LAMP2 蛋白几乎完全消失。LAMP2 蛋白是溶酶体的膜蛋白之一,参与溶酶体的生成、成熟和发挥功能。同样,它也是自噬体-溶酶体结合的关键因素,是自噬体成熟所需的蛋白之一。Pugsley^[34]观察到在 Danon 病患者中横纹肌及脑组织比较容易受到影响,而在这两种组织中 LAMP-2B 亚型表达较多,提示 Danon 病可能和 LAMP-2B 亚型的缺陷有关。然而 Danon 病的分子机制尚不完全清楚,需要在动物和人类细胞模型中进一步研究。

4 结语

虽然在阐明心脏自噬方面已经取得很大进展,但证实自噬在心肌病中表达增强或抑制还需进一步验证。一方面患者的数据比较难收集,而且患者间差异性较高,以至于结论可能相互矛盾。另一方面自噬活性的测定需要应用药物,这在患者中很难做到。此外,在动物模型中获得的大量数据表明^[35],自噬可能受到多种形式的调控,因此修复自噬通路可能是治疗患者心肌病的一个备选方案。目前特异性的自噬激活因子尚且匮乏,需筛选更多针对下游通路的特异性自噬激活因子,以达到最大限度地减少干扰因素。而在未来,通过进一步研究可能了解自噬的潜在分子机制并发现相应的心肌病治疗方案。

参考文献

1 Miallet-Perez J, Vindis C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system[J]. *Essays Biochem*,2017,61(6):721 - 732.

2 Emami A, Shojaei S, da Silva Rosa SC, et al. Mechanisms of simvastatin myotoxicity: The role of autophagy flux inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019,862:172616.

3 Matsumoto N, Watanabe N, Iibe N, et al. Hypomyelinating leukodystrophy-associated mutation of RARS leads it to the lysosome, inhibiting oligodendroglial morphological differentiation[J]. *Biochem Biophys Rep*,2019,20:100705.

4 Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016,95:19 - 25.

5 Du J, Ren W, Yao F, et al. YY1 cooperates with TFEB to regulate autophagy and lysosomal biogenesis in melanoma[J]. *Mol Carcinog*, 2019,58(11):2149 - 2160.

6 Veras PST, de Menezes JPB, Dias BRS. Deciphering the Role Played by Autophagy in Leishmania Infection[J]. *Front Immunol*,2019,10:2523.

7 Alqahtani Y, Wang S, Najmi A, et al. Thiol-specific fluorogenic agent for live cell non-protein thiol imaging in lysosomes[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019,411(24):6463 - 6473.

8 Dalle Carbonare L, Mottes M, Cheri S, et al. Increased Gene Expression of RUNX2 and SOX9 in Mesenchymal Circulating Progenitors Is Associated with Autophagy during Physical Activity[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:8426259.

9 Wang H, Guo T, Yang Y, et al. Lycorine Derivative LY-55 Inhibits EV71 and CVA16 Replication Through Downregulating Autophagy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2019,9:277.

10 Wang N, Dong Q, Zhou XN. LMO4 promotes the invasion and proliferation of gastric cancer by activating PI3K-Akt-mTOR signaling[J]. *Am J Transl Res*,2019,11(10):6534 - 6543.

11 Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of ER stress-mediated autophagy and ER-phagy: Involvement of UPR and the core autophagy machinery[J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(5):3867 - 3874.

12 Wu J, Wang N, Jin G, et al. Tormentone acid induces anticancer effects in cisplatin-resistant human cervical cancer cells mediated via cell cycle arrest, ROS production, and targeting mTOR/PI3K/AKT signalling pathway[J]. *J BUON*,2020,25(1):74 - 79.

13 Pfaff N, Liebhaber S, Möbus S, et al. Inhibition of miRNA-212/132 improves the reprogramming of fibroblasts into induced pluripotent stem cells by de-repressing important epigenetic remodelling factors[J]. *Stem Cell Res*,2017,20:70 - 75.

14 Vizitiu AC, Stambouli D, Pavel AG, et al. Mature miR-99a Upregulation in the Amniotic Fluid Samples from Female Fetus Down Syndrome Pregnancies: A Pilot Study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019,55(11). pii: E728.

15 Nam GH, Jo KJ, Park YS, et al. The peptide AC 2 isolated from Bacillus-treated Trapa japonica fruit extract rescues DHT (dihydrotestosterone)-treated human dermal papilla cells and mediates mTORC1 signaling for autophagy and apoptosis suppression[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):16903.

16 Martina JA, Chen Y, Gucek M, et al. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB[J]. *Autophagy*,2012,8(6):903 - 914.

17 Chang JC, Hu WF, Lee WS, et al. Intermittent Hypoxia Induces Au-

- tophagy to Protect Cardiomyocytes From Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis[J]. *Front Physiol*, 2019,10:995.
- 18 Centor RM, Dversdal R. Web Exclusive. Annals On Call-Bedside Ultrasonography Versus Physical Examination to Diagnose Cardiac Disease[J]. *Ann Intern Med*, 2019,171(10):OC1.
- 19 Friedrich FW, Carrier L. Genetics of hypertrophic and dilated cardiomyopathy[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(13):2467 - 2476.
- 20 Grace A. Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy Is Rare[J]. *Circulation*, 2019,140(21):1717 - 1719.
- 21 Nettesheim A, Shim MS, Hirt J, et al. Transcriptome analysis reveals autophagy as regulator of TGF β /Smad-induced fibrogenesis in trabecular meshwork cells[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):16092.
- 22 Varma U, Koutsifeli P, Benson VL, et al. Molecular mechanisms of cardiac pathology in diabetes- Experimental insights [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018,1864(5 Pt B):1949 - 1959.
- 23 McLendon PM, Ferguson BS, Osinska H, et al. Tubulin hyperacetylation is adaptive in cardiac proteotoxicity by promoting autophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(48):E5178 - E5186.
- 24 Eschenhagen T, Carrier L. Cardiomyopathy phenotypes in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes—a systematic review[J]. *Pflugers Arch*, 2019,471(5):755 - 768.
- 25 Choi JC, Muchir A, Wu W, et al. Temsirolimus activates autophagy and ameliorates cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation [J]. *Sci Transl Med*, 2012,4(144):144ra102.
- 26 Liao CY, Anderson SS, Chicoine NH, et al. Rapamycin Reverses Metabolic Deficits in Lamin A/C-Deficient Mice [J]. *Cell Rep*, 2016,17(10):2542 - 2552.
- 27 Muhammad E, Levitas A, Singh SR, et al. PLEKHM2 mutation leads to abnormal localization of lysosomes, impaired autophagy flux and associates with recessive dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction [J]. *Hum Mol Genet*, 2015,24(25):7227 - 7240.
- 28 Beqqali A, Bollen IA, Rasmussen TB, et al. A mutation in the glutamate-rich region of RNA-binding motif protein 20 causes dilated cardiomyopathy through missplicing of titin and impaired Frank-Starling mechanism[J]. *Cardiovasc Res*, 2016,112(1):452 - 463.
- 29 Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes [J]. *Autophagy*, 2015,11(7):1146 - 1160.
- 30 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.
- 31 Hanson QM, Carley JR, Gilbreath TJ, et al. Calmodulin-induced Conformational Control and Allostery Underlying Neuronal Nitric Oxide Synthase Activation[J]. *J Mol Biol*, 2018,430(7):935 - 947.
- 32 Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018,114(1):2.
- 33 Endo Y, Furuta A, Nishino I. Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency [J]. *Acta Neuropathol*, 2015,129(3):391 - 398.
- 34 Pugsley HR. Assessing Autophagic Flux by Measuring LC3, p62, and LAMP1 Co-localization Using Multispectral Imaging Flow Cytometry [J]. *J Vis Exp*, 2017,(125):55637.
- 35 康一坤,董力,高天博,等. 自噬与结直肠癌相关性的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2018,11(1):86 - 90.

[收稿日期 2019-05-20][本文编辑 韦颖 潘洪平]