

## · 前沿进展 ·

## 不同心脏病心肌细胞糖脂代谢与自噬关系的研究进展

李焜昌, 张卫

**【摘要】** 心肌能量代谢指心肌细胞利用底物合成能量物质及储存、利用能量的全过程, 而糖脂代谢是心肌能量代谢网络调控的主要内容, 在不同病理生理条件下心肌细胞糖脂代谢发生改变以适应能量需求。自噬指细胞利用细胞内容酶体清除过量或受损的长  $t_{1/2}$  蛋白质及细胞器的现象, 其启动和调控主要受细胞营养水平影响。近年研究发现, 心肌细胞能量代谢紊乱在心脏病发生发展过程中具有重要作用。本文主要综述了不同心脏病心肌细胞糖脂代谢与自噬的关系, 旨在从能量代谢角度为心脏病的治疗提供参考。

**【关键词】** 心脏病; 心肌细胞; 糖脂代谢; 自噬; 综述

**【中图分类号】** R 541 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.y03

李焜昌, 张卫. 不同心脏病心肌细胞糖脂代谢与自噬关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(3): 1-5. [www.syxnf.net]

LI C C, ZHANG W. Progress on relationship between glucolipid metabolism and autophagy in myocardial cells in different types of heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(3): 1-5.

### Progress on Relationship between Glucolipid Metabolism and Autophagy in Myocardial Cells in Different Types of Heart Disease LI Chichang, ZHANG Wei

Department of Cardiovascular Medicine, the First Hospital Affiliated to Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: zhangweitly@126.com

**【Abstract】** Myocardial energy metabolism means the whole process of compounding energy substance by using substrates, storing and using energy in myocardial cells, while glucolipid metabolism is the main component of myocardial energy metabolism network regulation, thus the glucolipid metabolism changed in myocardial cells in different pathophysiological conditions to adapt the energy requirement. Autophagy means removing over-dose or damaged proteins with long  $t_{1/2}$  and organelles by using cytolysosome in cells, and its startup and regulation were mainly affected by cell nutrient level. Recent researched found that, metabolism disorder of myocardial cell energy plays an important role in the occurrence and development of heart disease. This paper mainly reviewed the relationship between glucolipid metabolism and autophagy in myocardial cells in different types of heart disease, to provide a reference for the treatment of heart disease from the perspective of energy metabolism.

**【Key words】** Heart diseases; Cardiomyocyte; Glucose-lipid metabolism; Autophagy; Review

心肌细胞不断收缩、舒张的主要目的是维持心脏泵血功能, 其间需要消耗大量三磷酸腺苷 (ATP), 故 ATP 的产生和心肌收缩紧密耦合是维持心功能的必要条件。心肌能量代谢具有特殊的调控网络, 其中糖脂代谢是其改变的重要特征。自噬广泛存在于真核细胞中, 是细胞利用溶酶体清除过量或受损的长  $t_{1/2}$  蛋白质及细胞器, 进而满足细胞代谢需要的过程。近年来越来越多实验表明, 自噬在心肌能量代谢异常、心肌肥厚过程中发挥着重要作用<sup>[1-2]</sup>。心肌细胞作为永久性细胞, 缺乏增殖能力, 因此自噬的改变对维持心肌细胞稳态具有重要意义。自噬的发生和调控主要受细胞营养状态影响, 不同环境刺激会引起细胞糖脂代谢改变, 进而引起或抑制自噬, 以适应能量需求变化。本文主要综述了不同心脏病心肌细胞

糖脂代谢与自噬关系的研究进展, 旨在从能量代谢角度为心脏病提供新的治疗思路。

#### 1 心肌细胞糖脂代谢

心脏是一个“杂食”器官, 其对能量代谢底物的选择具有较高的灵活性, 可随循环中底物浓度及含氧量变化进行灵活转换, 以有效应对压力超负荷和氧化应激等情况。一般情况下, 成熟的心肌细胞中脂肪酸  $\beta$ -氧化占 ATP 供能的 80%, 葡萄糖氧化占 12%, 乳酸氧化及糖酵解分别占 7%、1%<sup>[3]</sup>, 可见 ATP 供能主要来源于脂肪酸  $\beta$ -氧化。正常心脏中, 脂肪酰辅酶 A 和丙酮酸是线粒体的主要能源, 糖酵解过程除用于产能外, 还产生 5 碳糖合成核酸以满足心肌大量蛋白合成及代谢。

心脏以糖原和三酰甘油形式储存能源。胚胎发育时期, 糖原缺乏或贮积均可诱导心脏发育异常<sup>[4]</sup>。在成年动物心脏中, 正常情况下心肌糖原库的周转率较低, 糖原周转主要应

对心脏负荷增加等情况, 以提供关键时刻的能量; 而三酰甘油的周转率较高, 生理条件下能产生心肌细胞中 10% 的 ATP<sup>[3]</sup>。O' DONNELL 等<sup>[5]</sup> 研究发现, 衰老大鼠心脏中三酰甘油转换率降低, 提示衰老大鼠心脏出现脂肪蓄积等情况。

控制心脏能量代谢的重要受体途径如下: (1) 心肌细胞通过缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 适应缺氧环境, HIF-1 $\alpha$  可通过上调葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporters 1, GLUT-1)、己糖激酶 1、乳酸脱氢酶 A 等缺氧诱导因子表达而调节心肌糖摄取能力及糖酵解水平<sup>[6]</sup>; (2) 心肌细胞通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , PGC1- $\alpha$ ) / 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR)  $\alpha$  途径及 PGC1- $\alpha$  / PPAR  $\beta$  /  $\delta$  途径而增强脂肪酸活化、线粒体脂肪酸摄取及脂肪酸氧化。心肌能量代谢中脂肪酸代谢和葡萄糖代谢相互制约又相互联系, 缺氧时糖酵解增强会抑制脂肪酸氧化, 而激活 PPAR  $\beta$  /  $\delta$  又能调节葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporters 4, GLUT-4) 和磷酸果糖激酶表达, 进而调节细胞糖代谢、抑制糖酵解<sup>[7]</sup>。

## 2 心肌细胞自噬

细胞自噬是通过吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包裹进入囊泡, 与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 进而降解其所包裹的内容物, 如蛋白质聚集体、功能失调的亚细胞器、感染的病原体及储存营养素 (糖原和脂滴) 等, 以维持细胞稳态<sup>[8]</sup>。细胞自噬在蛋白质质量调控和保持正常心肌细胞结构及功能方面发挥着重要作用, 异常蛋白质和细胞器积累尤其是线粒体积累可能直接导致心功能异常。目前, 已确定的 3 种自噬类型分别为巨自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬, 其中巨自噬最常见<sup>[8]</sup>。自噬的诱导和发生需要一系列自噬相关蛋白及其他信号共同参与, 其通常以低基础水平维持细胞稳态, 主要生理刺激因素为营养不良和 / 或生长因子剥夺。

哺乳动物细胞中存在短期激酶和长期转录因子两种能量传感器, 以根据能量代谢状态做出准确的自噬反应。AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5' -monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是快速调节自噬的两种主要短期能量传感器, 二者均能被多种生理及病理条件激活, 如缺氧、热量限制和运动锻炼等; 另外, 脂联素、瘦素及药物 (如二甲双胍) 等可激活心肌 AMPK, 高葡萄糖、高糖原、高脂肪及亮氨酸等可抑制心肌 AMPK 活性<sup>[9]</sup>。mTOR 主要通过调节糖酵解能力而对胚胎心肌细胞发育产生至关重要的影响<sup>[10]</sup>。mTOR 根据结构不同分为 mTOR C1 和 mTOR C2, 其中 mTOR C1 可适应不同环境和细胞代谢改变, 是自噬的重要负调节因子, 其活性部分抑制能改善老龄化心脏舒张功能障碍、心脏肥厚及激活自噬现象。AMPK、mTOR C1 及 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51 like kinase 1, ULK1) 是构成调节自噬的重要通路, 其中 ULK1 是人自噬相关蛋白 1 的同源物, 可启动自噬的发生。为了应对能量应激, AMPK 直接磷酸化 mTOR 上游的 TSC1 和 mTOR 复合物中的 Raptor, 关闭能量消耗的 mTOR C1 途径,

钝化 mTOR C1 活性<sup>[11]</sup>, 此外 AMPK 还能直接激活 ULK1 复合物而诱发自噬; 相反, 在营养丰富的情况下, mTOR C1 磷酸化能抑制 ULK1, 从而抑制 AMPK-ULK1 的相互作用<sup>[12]</sup>。此外, AMPK/mTOR 还能通过调节 III 型磷脂酰肌醇 3 激酶复合物而多层次地调节参与调控自噬的过程<sup>[13]</sup>。

## 3 不同心脏病心肌细胞糖脂代谢与自噬的关系

3.1 心肌肥厚 心肌肥厚是心肌细胞对各种生理病理条件的适应结果, 常见原因为高血压和心脏瓣膜狭窄, 其病理过程中存在心肌代谢重新编程, 主要特征是对葡萄糖的依赖性增加和脂肪酸氧化下降, 又称为心肌细胞“胚胎化”。ALLARD 等<sup>[14]</sup> 研究发现, 糖酵解占肥厚心脏 ATP 供能的 19%, 而棕榈酮氧化占 55%。既往研究表明, 在主动脉缩窄术动物模型及去氧肾上腺素诱导的肥厚心肌中观察到 HIF-1 $\alpha$  表达增强、GLUT-1 表达减弱、PPAR  $\alpha$  表达被抑制; 另外, 尽管在肥厚心肌细胞中发现葡萄糖摄取能力增加, 但整体糖原及 ATP 含量均下降, 且己糖激酶 2 表达下调, 提示肥厚心肌中糖氧化减弱, 而摄取的糖主要通过糖酵解代谢<sup>[15-17]</sup>。此外, 糖酵解增加还可导致心肌细胞中 O-乙酰氨基葡萄糖增加, 进而导致胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>; 在去氧肾上腺素诱导的肥大心肌细胞中发现, 胰岛素降低、氧耗减少<sup>[19]</sup>。因此, 心肌细胞“胚胎化”代谢特征不适用于维持心肌能量和心功能。

越来越多证据表明, 自噬在心肌肥厚和心脏重塑过程中发挥着重要作用<sup>[1, 20]</sup>。心肌肥厚早期, 为了适应心肌细胞肥大性生长, 自噬被明显抑制; 在主动脉缩窄术后 1~2 周及短期去氧肾上腺素诱导的肥厚心肌细胞中观察到, AMPK 磷酸化 / AMPK 下降, 而 mTOR 磷酸化水平升高, 心肌细胞自噬微管相关蛋白轻链 3B II / I 比例下降, p62 蛋白增加, 分析其原因可能为心肌肥厚早期脂肪酸无明显变化, 糖摄取及糖酵解增加 ATP 合成以适应蛋白质合成的能量需求, 进而抑制 AMPK 磷酸化及自噬发生<sup>[21-23]</sup>。在主动脉缩窄术后 4~12 周<sup>[24-25]</sup> 或长期去氧肾上腺素诱导的肥厚心肌细胞<sup>[26]</sup> 中观察到, 心肌肥厚、心肌纤维化及胚胎基因心钠肽、脑尿钠肽水平升高, AMPK 磷酸化水平升高或不变, 自噬水平明显升高并伴有糖酵解增加<sup>[27]</sup>。为了适应后负荷变大导致的心肌耗氧量增加, 当糖酵解提供 ATP 不足以应对肥厚心肌需求时, 自噬增加并通过产生、回收和补充关键营养和代谢产物而增加生物合成。肥厚心肌上调的葡萄糖摄取和磷酸化抑制了脂肪酸氧化; 另外, 为了适应高自噬水平膜合成对脂质的需求, 脂质氧化进一步降低。GUO 等<sup>[28]</sup> 在癌症模型中发现, 自噬活动可维持中间代谢产物水平及通过三羧酸循环的流量。自噬水平改变存在转折点, 其可能是心肌细胞能量代谢从代偿向失代偿转换的标志。

3.2 糖尿病性心脏病 糖尿病患者不能用高血压、冠状动脉粥样硬化及其他心脏病解释的心肌疾病被认为是糖尿病性心脏病。2 型糖尿病患者尽管存在高糖及高胰岛素血症, 但由于胰岛素抵抗导致胰岛素信号传导受损, 因此葡萄糖摄取和氧化减少; 另外, 糖尿病患者易合并高脂血症, 由于脂肪酸跨膜不依赖激素, 因此糖尿病患者脂肪酸摄取和氧化增加, 当底物供应超过 ATP 合成需要时, 尽管脂肪酸氧化增加, 但心

脏中仍有大量脂质堆积,进而影响心功能,又称为“脂毒性心肌病”<sup>[29]</sup>。既往研究表明,在糖尿病性心肌病模型中观察到,心肌耗氧量增加,而细胞中线粒体的耗氧率、呼吸指数及膜电位均降低,同时伴有心功能降低及氧化应激增加;另外,心肌细胞中 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  表达减少,提示尽管脂肪酸摄取增加,但心肌中线粒体脂肪酸的活化和氧化效能降低并伴有线粒体氧化应激的发生<sup>[29-32]</sup>。当心脏脂质供应增加超过氧化速率增加时,脂肪酸氧化下降,有毒脂质及其衍生物增加,心脏收缩功能障碍<sup>[33-34]</sup>。YU 等<sup>[35]</sup>研究表明,减少脂肪酸摄入或增强心脏储存脂质的能力均能有效减轻小鼠脂毒性损伤。上述研究提示,糖尿病性心肌病的根源在于脂质供应和氧化能力不匹配。

既往研究表明,糖尿病大鼠心肌自噬基因及泛素化基因表达短暂升高后逐渐降低<sup>[36-37]</sup>;短期高糖培养的心肌细胞自噬水平无明显变化,分析其原因可能为短期高糖环境引起的能量过剩导致自噬被抑制;但随着培养时间延长,心肌细胞内 ATP 含量降低<sup>[36,38]</sup>,自噬水平升高并伴有细胞凋亡增加<sup>[39]</sup>,分析其原因可能为长时间高糖环境导致线粒体和内质网损伤,活性氧簇增加,进而激发自噬以降解损伤的蛋白质,但过度自噬又会引起 II 型程序性细胞死亡。值得注意的是,高糖培养的心肌细胞胚胎基因表达升高,蛋白质合成增加<sup>[36,40]</sup>,提示高糖是诱导心肌肥厚的独立危险因素。

既往研究表明,脂质培养的心肌细胞和动物模型存在收缩功能障碍、心肌纤维化、线粒体损伤及 AMPK 磷酸化水平降低等现象,同时伴有自噬水平明显下降<sup>[41-42]</sup>,自噬流阻断及 PPAR $\alpha$  激活减少<sup>[43-44]</sup>,而使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可导致细胞凋亡增加,提示自噬在心肌脂代谢障碍中具有重要调节作用。WEN 等<sup>[44]</sup>研究表明,增加共轭亚油酸和高密度脂蛋白可分别激活 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$ ,进而增强脂代谢,减轻脂肪酸对心肌细胞造成的损伤。因此,游离脂肪酸增多导致心肌细胞内环境稳态破坏时,激活自噬能缓解心肌氧耗及清除有毒的脂肪酸中间产物,从而保护心肌细胞,维持心肌细胞内环境稳态。

3.3 缺血性心脏病 BODI 等<sup>[45]</sup>研究发现,急性心肌缺血或慢性缺氧心肌中存在 ATP 产生减少及脂肪酸代谢紊乱,分析其原因可能如下:为了适应缺氧环境,心肌处于“冬眠”状态,心脏收缩功能减弱,心肌细胞糖酵解增强,进而导致乳酸堆积;另外,缺氧环境使细胞 HIF-1 $\alpha$  通路激活,PPAR $\alpha$  表达下调,脂肪酸氧化效能降低,脂肪酸不完全氧化导致乙酰辅酶 A 产生增加。既往研究表明,缺血心肌中存在线粒体功能障碍,而线粒体功能障碍又使线粒体中 ATP 合成酶活性及丰度降低,进而导致 ATP 合成减少<sup>[46]</sup>。

既往研究表明,在急性心肌缺血动物模型及低氧和糖剥夺心肌细胞中观察到,AMPK 磷酸化明显增强,mTOR 磷酸化被抑制,自噬微管相关蛋白轻链 3B II / I 比例升高,提示缺血缺氧环境下自噬明显激活<sup>[47-48]</sup>;而使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可扩大心肌梗死面积,使用雷帕霉素可增加细胞自噬水平,进而发挥心肌保护作用<sup>[47]</sup>;上调己糖激酶 2 表达能增强葡萄糖利用并增加自噬水平,进而减轻心肌细胞损伤程

度<sup>[48]</sup>。总之,自噬在心肌短暂性缺血缺氧过程中具有保护作用,其可维持细胞 ATP 供应,但长时间缺血引起的过度自噬则增加细胞凋亡。

3.4 心力衰竭 心力衰竭的“能量危机”刺激自噬的强烈激活,而过度自噬又导致线粒体数量减少及功能改变,进而加剧“能量危机”,形成恶性循环。BEER 等<sup>[49]</sup>研究表明,晚期心力衰竭患者心肌 ATP 水平较健康对照者下降 30%~40%,分析其原因可能为增强 AMPK 磷酸化和 ULK1 可启动自噬,脂肪酸氧化能力明显减弱,进而出现脂肪酸和乳酸蓄积;另外,脂肪酸不完全氧化可产生活性氧簇,当降解系统不堪重负时过量活性氧簇会对蛋白质、脂质和细胞器产生氧化性损伤,从而直接诱导自噬;再者,心力衰竭患者泵血功能减弱导致缺氧环境,而缺氧环境又是自噬的有效激活剂。

自噬主要应对糖脂代谢极度减弱,但过度自噬可能引发必需代谢酶和线粒体的非特异性降解,进一步减弱糖脂代谢,导致能量危机。STARLING 等<sup>[50]</sup>研究表明,压力超负荷的心力衰竭出现明显线粒体自噬。ZHU 等<sup>[51]</sup>研究表明,自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可以保持线粒体丰度,改善心肌收缩功能。另有研究表明,采用线粒体分离和线粒体自噬抑制剂治疗后线粒体自噬标志物表达减少,心功能得到有效改善<sup>[52]</sup>,提示抑制线粒体自噬可以改善心功能及逆转心脏病理学改变。

#### 4 展望

心肌细胞通过调节糖脂代谢引起能量变化及自噬水平改变,以维持心肌细胞稳态。因此,了解心肌细胞糖脂代谢与自噬的关系,有利于从能量代谢角度研究心脏病的治疗方案。此外,心肌细胞的氧化应激、炎性通路及生长因子转录亦对自噬产生重要影响,因此自噬与能量改变的具体机制尚有待进一步研究探索。

#### 参考文献

- [1] WANG Z V, FERDOUS A, HILL J A. Cardiomyocyte autophagy: metabolic profit and loss [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18 (5): 585-594. DOI: 10.1007/s10741-012-9350-y.
- [2] GIVVIMANI S, MUNJAL C, TYAGI N, et al. Mitochondrial division/mitophagy inhibitor (Mdivi) ameliorates pressure overload induced heart failure [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e32388. DOI: 10.1371/journal.pone.0032388.
- [3] KOLWICZ S C Jr, PUROHIT S, TIAN R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (5): 603-616. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095.
- [4] PEDERSON B A, CHEN H, SCHROEDER J M, et al. Abnormal cardiac development in the absence of heart glycogen [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24 (16): 7179-7187. DOI: 10.1128/MCB.24.16.7179-7187.2004.
- [5] O'DONNELL J M, FIELDS A D, SOROKINA N, et al. The absence of endogenous lipid oxidation in early stage heart failure exposes limits in lipid storage and turnover [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44 (2): 315-322. DOI: 10.1016/j.jmcc.2007.11.006.
- [6] IYER N V, KOTCH L E, AGANI F, et al. Cellular and

- developmental control of O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha [J]. *Genes Dev*, 1998, 12 (2): 149–162.
- [7] GAO Q, GUAN L, HU S, et al. Study on the mechanism of HIF1a–SOX9 in glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 57–62. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.07.009.
- [8] BOYA P, REGGIORI F, CODOGNO P. Emerging regulation and functions of autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15 (7): 713–720. DOI: 10.1038/ncb2788.
- [9] XIAO B, SANDERS M J, CARMENA D, et al. Structural basis of AMPK regulation by small molecule activators [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 3017. DOI: 10.1038/ncomms4017.
- [10] MAZELIN L, PANTHU B, NICOT A S, et al. mTOR inactivation in myocardium from infant mice rapidly leads to dilated cardiomyopathy due to translation defects and p53/JNK-mediated apoptosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 213–225. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.04.011.
- [11] SHINMURA K, TAMAKI K, SANO M, et al. Impact of long-term caloric restriction on cardiac senescence: caloric restriction ameliorates cardiac diastolic dysfunction associated with aging [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50 (1): 117–127. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.018.
- [12] 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. DOI: 10.1038/ncb2152.
- [13] KIM J, GUAN K L. AMPK connects energy stress to PIK3C3/VPS34 regulation [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (7): 1110–1111. DOI: 10.4161/aut.24877.
- [14] ALLARD M F, SCHÖNEKESS B O, HENNING S L, et al. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts [J]. *Am J Physiol*, 1994, 267 (2 Pt 2): H742–750. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.2.H742.
- [15] PEREIRA R O, WENDE A R, OLSEN C, et al. GLUT1 deficiency in cardiomyocytes does not accelerate the transition from compensated hypertrophy to heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72: 95–103. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.011.
- [16] LIANG M, JIN S, WU D D, et al. Hydrogen sulfide improves glucose metabolism and prevents hypertrophy in cardiomyocytes [J]. *Nitric Oxide*, 2015, 46: 114–122. DOI: 10.1016/j.niox.2014.12.007.
- [17] MCCOMMIS K S, DOUGLAS D L, KRENZ M, et al. Cardiac-specific hexokinase 2 overexpression attenuates hypertrophy by increasing pentose phosphate pathway flux [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2 (6): e000355. DOI: 10.1161/JAHA.113.000355.
- [18] PANG Y, BOUNELIS P, CHATHAM J C, et al. Hexosamine pathway is responsible for inhibition by diabetes of phenylephrine-induced inotropy [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (4): 1074–1081.
- [19] GUTIÉRREZ T, PARRA V, TRONCOSO R, et al. Alteration in mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake disrupts insulin signaling in hypertrophic cardiomyocytes [J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 68. DOI: 10.1186/s12964-014-0068-4.
- [20] LEE Y, LEE H Y, GUSTAFSSON A B. Regulation of autophagy by metabolic and stress signaling pathways in the heart [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60 (2): 118–124. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318256cdd0.
- [21] LI Y, CHEN C, YAO F, et al. AMPK inhibits cardiac hypertrophy by promoting autophagy via mTORC1 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 558: 79–86. DOI: 10.1016/j.abb.2014.06.023.
- [22] LI B, CHI R F, QIN F Z, et al. Distinct changes of myocyte autophagy during myocardial hypertrophy and heart failure: association with oxidative stress [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101 (8): 1050–1063. DOI: 10.1113/EP085586.
- [23] MA L L, MA X, KONG F J, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury in hypertrophic heart [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (3): 1708–1719. DOI: 10.1111/jcmm.13451.
- [24] GU J, HU W, SONG Z P, et al. Rapamycin inhibits cardiac hypertrophy by promoting autophagy via the mek/erk/beclin-1 pathway [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 104. DOI: 10.3389/fphys.2016.00104.
- [25] CAO T T, CHEN H H, DONG Z, et al. Stachydrine protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy by suppressing autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42 (1): 103–114. DOI: 10.1159/000477119.
- [26] QIAN L B, JIANG S Z, TANG X Q, et al. Exacerbation of diabetic cardiac hypertrophy in OVE26 mice by angiotensin II is associated with JNK/c-Jun/miR-221-mediated autophagy inhibition [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (63): 106661–106671. DOI: 10.18632/oncotarget.21302.
- [27] CHEN L, ZHAO L, SAMANTA A, et al. STAT3 balances myocyte hypertrophy vis-à-vis autophagy in response to Angiotensin II by modulating the AMPK  $\alpha$ /mTOR axis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0179835. DOI: 10.1371/journal.pone.0179835.
- [28] GUO J Y, CHEN H Y, MATHEW R, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2011, 25 (5): 460–470. DOI: 10.1101/gad.2016311.
- [29] BELKE D D, LARSEN T S, GIBBS E M, et al. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (Db/db) mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 279 (5): E1104–1113. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.279.5.E1104.
- [30] LI H, YAO W, IRWIN M G, et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced cardiac hypertrophy and dysfunction by concomitantly activating Nrf2 and Brg1 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 311–321. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.007.
- [31] MALI V R, PAN G, DESHPANDE M, et al. Cardiac mitochondrial respiratory dysfunction and tissue damage in chronic hyperglycemia correlate with reduced aldehyde dehydrogenase-2 activity [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10): e0163158. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0163158.
- [ 32 ] CHEN J, MO H, GUO R, et al. Inhibition of the leptin-induced activation of the p38 MAPK pathway contributes to the protective effects of naringin against high glucose-induced injury in H9c2 cardiac cells [ J ]. *Int J Mol Med*, 2014, 33 ( 3 ) : 605-612. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1614.
- [ 33 ] CHIU H C, KOVACS A, FORD D A, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy [ J ]. *J Clin Invest*, 2001, 107 ( 7 ) : 813-822. DOI: 10.1172/JCI10947.
- [ 34 ] MARTINS F, CAMPOS D H, PAGAN L U, et al. High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity [ J ]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 105 ( 5 ) : 479-486. DOI: 10.5935/abc.20150095.
- [ 35 ] YU X, BURGESS S C, GE H, et al. Inhibition of cardiac lipoprotein utilization by transgenic overexpression of Angptl4 in the heart [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 ( 5 ) : 1767-1772. DOI: 10.1073/pnas.0409564102.
- [ 36 ] LI H, XU C, LI Q, et al. Thioredoxin 2 offers protection against mitochondrial oxidative stress in h9c2 cells and against myocardial hypertrophy induced by hyperglycemia [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 ( 9 ) .pii: E1958. DOI: 10.3390/ijms18091958.
- [ 37 ] PAULA-GOMES S, GONÇALVES D A, BAVIERA A M, et al. Insulin suppresses atrophy- and autophagy-related genes in heart tissue and cardiomyocytes through AKT/FOXO signaling [ J ]. *Horm Metab Res*, 2013, 45 ( 12 ) : 849-855. DOI: 10.1055/s-0033-1347209.
- [ 38 ] ZHANG X, MA X, ZHAO M, et al. H2 and H3 relaxin inhibit high glucose-induced apoptosis in neonatal rat ventricular myocytes [ J ]. *Biochimie*, 2015, 108: 59-67. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.11.004.
- [ 39 ] WANG G Y, BI Y G, LIU X D, et al. Autophagy was involved in the protective effect of metformin on hyperglycemia-induced cardiomyocyte apoptosis and Connexin43 downregulation in H9c2 cells [ J ]. *Int J Med Sci*, 2017, 14 ( 7 ) : 698-704. DOI: 10.7150/ijms.19800.
- [ 40 ] PENG X, CHEN R, WU Y, et al. PPAR  $\gamma$ -PI3K/AKT-NO signal pathway is involved in cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose and insulin [ J ]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29 ( 6 ) : 755-760. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.04.012.
- [ 41 ] KANDADI M R, PANZHINSKIY E, ROE N D, et al. Deletion of protein tyrosine phosphatase 1B rescues against myocardial anomalies in high fat diet-induced obesity: Role of AMPK-dependent autophagy [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 ( 2 ) : 299-309. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.07.004.
- [ 42 ] ROBERTS N W, GONZÁLEZ-VEGA M, Berhanu T K, et al. Successful metabolic adaptations leading to the prevention of high fat diet-induced murine cardiac remodeling [ J ]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 127. DOI: 10.1186/s12933-015-0286-0.
- [ 43 ] HSU H C, CHEN C Y, LEE B C, et al. High-fat diet induces cardiomyocyte apoptosis via the inhibition of autophagy [ J ]. *Eur J Nutr*, 2016, 55 ( 7 ) : 2245-2254. DOI: 10.1007/s00394-015-1034-7.
- [ 44 ] WEN S Y, VELMURUGAN B K, DAY C H, et al. High density lipoprotein (HDL) reverses palmitic acid induced energy metabolism imbalance by switching CD36 and GLUT4 signaling pathways in cardiomyocyte [ J ]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 ( 11 ) : 3020-3029. DOI: 10.1002/jcp.26007.
- [ 45 ] BODI V, SANCHIS J, MORALES J M, et al. Metabolomic profile of human myocardial ischemia by nuclear magnetic resonance spectroscopy of peripheral blood serum: a translational study based on transient coronary occlusion models [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 ( 18 ) : 1629-1641. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.083.
- [ 46 ] BAYEVA M, GHEORGHIADE M, ARDEHALI H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 ( 6 ) : 599-610. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1021.
- [ 47 ] ZHOU B, LENG Y, LEI S Q, et al. AMPK activation restores ischemic post-conditioning cardioprotection in STZ-induced type 1 diabetic rats: Role of autophagy [ J ]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 ( 3 ) : 3648-3656. DOI: 10.3892/mmr.2017.7033.
- [ 48 ] ROBERTS D J, TAN-SAH V P, DING E Y, et al. Hexokinase-II positively regulates glucose starvation-induced autophagy through TORC1 inhibition [ J ]. *Mol Cell*, 2014, 53 ( 4 ) : 521-533. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.019.
- [ 49 ] BEER M, SEYFARTH T, SANDSTEDTE J, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with  $(31\text{P})$ -SLOOP magnetic resonance spectroscopy [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 ( 7 ) : 1267-1274.
- [ 50 ] STARLING R C, HAMMER D F, ALTSCHULD R A. Human myocardial ATP content and in vivo contractile function [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 1998, 180 ( 1/2 ) : 171-177.
- [ 51 ] ZHU H, TANNOUS P, JOHNSTONE J L, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress [ J ]. *J Clin Invest*, 2007, 117 ( 7 ) : 1782-1793. DOI: 10.1172/JCI27523.
- [ 52 ] CHAANINE A H, JEONG D, LIANG L, et al. JNK modulates FOXO3a for the expression of the mitochondrial death and mitophagy marker BNIP3 in pathological hypertrophy and in heart failure [ J ]. *Cell Death Dis*, 2012, 3 ( 2 ) : 265. DOI: 10.1038/cddis.2012.5.
- (收稿日期: 2018-10-25; 修回日期: 2019-03-15)  
(本文编辑: 谢武英)