

自噬在心肌肥厚中的研究进展

刘若冰^{1,2,3}, 胡宇峰^{1,2,3*}

1. 赣南医科大学, 江西 赣州 341000

2. 赣南医科大学创新与转化医学研究院, 江西 赣州 341000

3. 重大疾病新药靶发现及新药创制全国重点实验室, 江西 赣州 341000

摘要： 自噬是心肌细胞肥大的重要分子机制之一。自噬过程涉及多个层面，包括自噬体的形成、成熟和降解，这些过程在心肌肥厚的发展中起着关键作用。研究显示，自噬在生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚中的作用有所不同。生理性心肌肥厚中，自噬被适度激活，通过清除受损细胞器和错误折叠蛋白，维持心肌细胞稳态。在病理性心肌肥厚中具有双重性：一方面，自噬可能作为一种代偿机制，在心肌肥厚早期发挥保护作用；另一方面，随着疾病进展，自噬的降低可能导致细胞质组件降解减少，从而促进肥厚。过度的自噬可能破坏自噬流的平衡，损伤必要的蛋白质与细胞器，引起细胞凋亡，并推动疾病向失代偿性心衰进展。

关键词： 心肌肥厚；自噬；机制研究

Progress of Autophagy in Cardiac Hypertrophy

Liu Ruobing^{1,2,3}, Hu Yufeng^{1,2,3*}

1. Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000

2. Institute of Innovative and Translational Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000

3. National Key Laboratory of New Drug Target Discovery and New Drug Creation for Major Diseases, Ganzhou, Jiangxi 341000

Abstract： Autophagy is one of the important molecular mechanisms of cardiomyocyte hypertrophy. The process of autophagy involves multiple dimensions, including the formation, maturation, and degradation of autophagosomes, and these processes play a key role in the development of cardiac hypertrophy. Studies have shown that autophagy plays different roles in physiologic and pathologic cardiac hypertrophy. In physiological cardiac hypertrophy, autophagy is moderately activated, and maintains cardiomyocyte homeostasis by removing damaged organelles and misfolded proteins. In pathologic cardiac hypertrophy there is a duality: on the one hand, autophagy may act as a compensatory mechanism and play a protective role in the early stages of cardiac hypertrophy; on the other hand, as the disease progresses, decreased autophagy may lead to decreased degradation of cytoplasmic components, thereby promoting hypertrophy. Excessive autophagy may disrupt the balance of autophagic flow, damage essential proteins and organelles, cause apoptosis, and drive disease progression toward decompensated heart failure.

Keywords： cardiac hypertrophy; autophagy; mechanism study

心力衰竭是全球疾病发病率和病死率居于前列的疾病^[1]。病理性心肌肥厚作为心力衰竭发生发展的核心病理环节，其存在已被临床研究确认为评估心脏功能进行性衰退及患者不良临床结局的关键预后指标^[2]。自噬通过清除受损的细胞器和蛋白质，维持细胞内稳态，在心血管疾病中发挥保护作用^[3]。近年来，随着生物技术的不断发展，例如基因编辑技术和高通量测序技术等，为自噬在心肌肥厚中的研究提供了技术支撑。本文将从自噬在心肌肥厚中的研究进展做综述。

一、心肌肥厚的病理生理学分型及临床特征

心肌肥厚可分为生理性与病理性两种类型，其发生机制和临床特征存在显著差异。生理性心肌肥厚是机体在特定生理周期或功能需求下产生的适应性结构重塑，主要表现为心肌细胞通过代

偿性肥大响应容量负荷增加^[4]。这种改变常见于生长发育期、妊娠期或长期运动训练人群，其特征为可逆性心肌增厚且不伴有心肌纤维化或功能损害，反而可通过优化心室壁张力提升心脏泵血效率^[5]。病理性心肌肥厚是心脏对持续性压力超负荷（如高血压性心脏病）或代谢紊乱（如糖尿病心脏病）等病理刺激的失代偿

通讯作者：胡宇峰，邮箱：yufenghu21@gmu.edu.cn

反应^[6]。其特征不仅表现为心肌细胞体积增大和心脏重量增加，还伴随进行性心室舒张功能障碍、心肌间质纤维化及细胞凋亡等病理改变^[7]。这种异常重构过程会引发心脏收缩-舒张耦联失衡、电生理不稳定等连锁反应，最终导致心力衰竭^[8] such as atrial fibrillation (AF)。目前，临床干预策略已将防治窗口前移至心肌肥厚阶段，通过阻断病理性信号通路以延缓心功能恶化进程。

二、病理性心肌肥厚的临床治疗现状与局限

生理性心肌肥厚可通过生活方式的改变自行恢复。病理性心肌肥厚的临床干预策略可分为侵入性治疗、药物治疗及靶向治疗三类^[9]。侵入性治疗（室间隔心肌切除术/消融术、双腔起搏器植入术）虽可降低室间隔厚度，但存在5%-10%围术期死亡率及心脏传导阻滞等严重并发症风险^[10]。传统药物治疗体系以β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等为核心，通过多机制改善临床症状：ACEI/ARB通过抑制肾素-血管紧张素系统（分别阻断Ang II生成及AT1受体），调控MAPK/ERK信号通路，逆转左室肥厚并抑制纤维化^[11]；β受体阻滞剂则通过拮抗交感神经激活，调控cAMP-PKA-CaMKII通路改善心肌能量代谢^[12]。然而，现有药物均无法靶向干预疾病核心信号网络，存在显著治疗异质性及耐药性问题。目前唯一获批用于肥厚型心肌病的靶向药物心肌球蛋白抑制剂Mavacamten，通过特异性抑制ATP酶活性并促进肌球蛋白超松弛构象转化，实现双机制协同作用：降低左室流出道梗阻的同时改善心肌氧代谢^[13]。但其对心肌肥厚和心室重构的其他关键机制（如纤维化、炎症、代谢紊乱）的作用存在一定局限性。

三、自噬的分子调控机制及其稳态维持功能

自噬是细胞内高度保守的自我降解机制，其核心功能为通过降解受损蛋白质及细胞器维持细胞稳态^[14]。根据底物递送途径差异，自噬可分为三种类型：巨自噬（依赖自噬体形成，主要降解大分子复合物及细胞器如线粒体自噬）、微自噬（通过溶酶体/液泡膜直接内陷包裹底物并降解，不形成独立自噬体）及分子伴侣介导自噬（特异性识别含KFERQ基序的可溶性蛋白）^[15]。其中，巨自噬以LC3（微管相关蛋白1轻链3）和p62/SQSTM1（自噬受体蛋白）作为特征性标记分子^[16]。线粒体自噬是巨自噬的一种类型，是病理性心肌肥厚自噬类型中的一种。自噬过程可分为五个阶段：起始、成核、延伸、成熟与降解，其分子调控网络包含ULK复合物、PI3K复合物及ATG蛋白家族^[17]。起始阶段由mTOR/AMPK信号通路调控ULK复合物活化；成核阶段通过PI3K复合物（Beclin1-VPS34）生成磷脂酰肌醇3-磷酸（PI3P），标记自噬膜起始位点；延伸阶段依赖ATG5-ATG12-ATG16L复合物与LC3协同完成自噬体膜扩张；最终自噬体经微管运输与溶酶体融合形成自噬溶酶体，内容物被溶酶体酶分解后，代谢产物通过膜转运蛋白回馈至胞质^[18]。该过程受mTOR/AMPK信号轴、转录因子EB及FoxO家族等转录因子多维度调控^[19-21]。生理状态下，自噬通过维持能量代谢平衡、清除异常蛋白聚集等机制参与组织稳态调控；其适度激活可缓解氧化应激并抑制心肌肥厚进展，而功能紊乱则与神经退行性疾病、肿瘤发生及心血管疾病恶化密切相关^[22]。

四、自噬在心肌肥厚中的动态平衡与病理关联

在心肌肥大早期阶段，适度激活的自噬途径通过选择性清除受损蛋白质和细胞器，对维持心脏功能稳态并拮抗心肌肥厚进程具有重要保护作用^[23]。在病理性心肌肥厚发展过程中，自噬调控呈现动态平衡特性。研究显示，心肌代偿性肥大期间可能出现自噬流障碍，其特征性表现为：自噬体生成增加（表现为LC3II/LC3I比值升高）伴随自噬底物转运蛋白P62表达水平下调，提示自噬体-溶酶体融合过程受阻^[24]。这种自噬降解通路的异常将导致受损细胞器及错误折叠蛋白的异常蓄积，引发细胞内稳态失衡，最终促进病理性心肌肥厚的进展^[25]。值得注意的是，持续过度的自噬激活可能诱发心肌细胞能量代谢紊乱和程序性死亡，成为心力衰竭发展的重要病理机制^[25]。

五、自噬调控在心肌肥厚中的双重作用争议

自噬在心肌肥厚中的作用尚存争议，不同研究得出的结论不一致。在由运动或妊娠引起的心脏适应性增大的生理性心肌肥厚中，自噬的适度激活有助于改善心肌细胞的线粒体功能，减少氧化应激，从而维持心肌细胞的稳态，促进健康的心肌重构^[26]。在动物实验中，运动训练可通过激活自噬改善心脏功能，抑制自噬则会削弱适应性肥厚^[27]。在病理性心肌肥厚中，自噬可能是过度激活或自噬不足^[28]。在持续压力负荷下，自噬过度导致心肌细胞凋亡或坏死^[25]。mTOR过度活化抑制自噬，导致错误折叠蛋白积累，加速纤维化和心力衰竭^[28]。一些研究表明自噬可能是心肌肥厚的保护因素^[29]。在主动脉缩窄(TAC)所致心肌肥厚中，自噬体和溶酶体均增多，但自噬流分析发现自噬体的溶酶体途径清除水平降低，提示自噬活力下降^[31]。此外，治疗性研究发现雷帕霉素可以通过促进自噬，抑制压力超负荷及主动脉弓缩窄(Transverse Aortic Constriction, TAC)诱导的心肌肥厚^[32]。

六、自噬靶向治疗的转化医学研究进展

然而，也有研究认为自噬可能是心肌肥厚的有害因素。例如，在TAC所致心肌肥厚中，过表达自噬相关蛋白Beclin-1会导致心肌肥厚、纤维化进一步加重^[33]。另一项治疗性研究发现水苏碱通过抑制自噬，改善TAC诱导的大鼠心肌肥厚及血管紧张素II诱导的H9C2心肌细胞肥厚^[34]。自噬靶向治疗在抗肿瘤研究领域展现出多元化的蓬勃发展态势，自噬激活剂与抑制剂的研发均取得了重要进展。mTOR通路抑制剂（如雷帕霉素及其衍生物Ridaforolimus）已在乳腺癌临床试验中获得验证，证实其对肿瘤生长具有显著的抑制作用。新型ULK1/ATG抑制剂SBI-0206965通过抑制自噬起始可显著增强肺癌放疗敏感性，为肺癌治疗提供了新的策略和希望。值得注意的是，心肌细胞自噬流障碍与压力超负荷诱导的病理性心肌重构具有时空相关性，表明自噬在心肌疾病中也扮演着重要角色。鉴于肿瘤微环境与心肌细胞特异性代谢特征存在显著差异，自噬靶向治疗在抗病理性心肌肥厚领域展现出巨大应用潜力，有望为心肌肥厚的治疗提供新的途径和方法。

七、结论与展望

近年来，自噬在心肌肥厚中的作用逐渐成为心血管疾病研究的热点^[23]。研究表明，自噬在心肌肥厚的发生发展中具有双重调控作用：适度激活自噬可以通过清除受损细胞器、抑制氧化应激和凋亡，发挥心肌保护效应；而过度激活或功能紊乱的自噬则可能会导致心肌细胞死亡，促进病理性心肌肥厚向心力衰竭的转化^[35]。自噬相关分子（Beclin-1、mTOR、AMPK、LC3等）及

其信号通路（AMPK/mTOR、SIRT1/FoxO1）的调控机制逐渐被阐明，为靶向自噬干预心肌肥厚提供了理论依据^[36-38]。值得注意的是，自噬与心肌能量代谢、炎症反应、纤维化等病理过程的交互作用也揭示了其复杂性和网络化特征^[39]。然而，目前研究仍存在争议，不同心肌细胞类型中的动态变化及其具体机制还需要进一步探索。未来需要借助例如单细胞测序等技术探究自噬在心肌肥厚不同阶段及不同细胞亚型中的时空特异性调控。

参考文献

- [1]Roth G A, Dorsey H, Declene N, et al. The global burden of heart failure: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. European Heart Journal, 2023, 44(Supplement_2): ehad655.876.
- [2]Wei X, Jin J, Wu J, et al. Cardiac-specific BACH1 ablation attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting the ang II type 1 receptor expression and the Ca2+/CaMKII pathway[J]. Cardiovascular Research, 2023, 119(9): 1842-1855.
- [3]Rabinovich-Nikitin I, Kirshenbaum E, Kirshenbaum L A. Autophagy, clock genes, and cardiovascular disease[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2023, 39(12): 1772-1780.
- [4]Bai Y, Zhang X, Li Y, et al. Protein kinase a is a master regulator of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. Circulation Research, 2024, 134(4): 393-410.
- [5]Ritterhoff J, Tian R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges[J]. Nature Reviews. Cardiology, 2023, 20(12): 812-829.
- [6]陈德铨, 王忠芹, 刘超, 等. 1-磷酸鞘醇通过其受体3改善压力超负荷诱导的病理性心肌肥厚[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(5): 459-467.
- [7]张勇涛, 蒋凡. 生理性和病理性心肌肥厚的信号传导机制[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(3): 277-280.
- [8]Prinzen F W, Auricchio A, Mullens W, 等. Electrical management of heart failure: from pathophysiology to treatment[J]. European Heart Journal, 2022, 43(20): 1917-1927.
- [9]朱峰. 《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南2023》要点解读[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(6): 413-416.
- [10]Nishimura R A, Seggewiss H, Schaff H V. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Circulation Research, 2017, 121(7): 771-783.
- [11]田庄, 张抒扬. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》要点解读[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 801-806.
- [12]关开行, 王文景, 姜允奇, 等. β 肾上腺素受体在心血管系统的基础与临床研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 399-403.
- [13]杨昭, 杨旭明, 杜来景. Mavacamten特异性治疗肥厚型心肌病的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(4): 267-271.
- [14]Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14(10): 648.
- [15]Wang L, Klionsky D J, Shen H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2023, 24(3): 186-203.
- [16]He W, Hu C X, Hou J K, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 interacts with and contributes to growth inhibiting effect of PML[J]. PLOS One, 2014, 9(11): e113089.
- [17]Russell R C, Guan K L. The multifaceted role of autophagy in cancer[J]. EMBO Journal, 2022, 41(13): e110031.
- [18]张学文, 吴念平. Beclin1 在自噬中的作用机制及其蛋白修饰的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(6): 751-758, 763.
- [19]施诚龙, 陈冲, 高永军, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞自噬中作用及机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(27): 102-105.
- [20]Zhao Y G, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation[J]. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2021, 22(11): 733-750.
- [21]Ruan P, Zheng Y, Dong Z, et al. [research progress in the regulation of autophagy and mitochondrial homeostasis by AMPK signaling channels][J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2024, 36(4): 425-429.
- [22]Filippone A, Esposito E, Mannino D, et al. The contribution of altered neuronal autophagy to neurodegeneration[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022, 238: 108178.
- [23]高展旺, 张昕, 王玲娜. 基于调节自噬的中药及其复方抗心肌肥厚的研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4042-4048.
- [24]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]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2020, 1866(10): 165848.
- [25]Xu Z, Jin Y, Gao Z, et al. Autophagic degradation of CCN2 (cellular communication network factor 2) causes cardiotoxicity of sunitinib[J]. Autophagy, 2022, 18(5): 1152-1173.
- [26]胡欢, 李萍, 程晓曙. 线粒体功能障碍与心肌肥厚的研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(23): 3081-3083.
- [27]潘月顺, 仇琪. 不同负荷运动训练对慢性心力衰竭大鼠心功能及自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(2): 133-137.
- [28]陈志强, 邓勇志. mTOR信号通路与心血管疾病的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013(8): 3504-3506.
- [29]Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(5): 444.
- [30]Ljubojević-Holzer S, Kraler S, Djalinac N, et al. Loss of autophagy protein ATG5 impairs cardiac capacity in mice and humans through diminishing mitochondrial abundance and disrupting Ca2+ cycling[J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(6): 1492-1505.
- [31]丁晓青, 马春伟, 高炳宏. SIRT3调节病理性心肌线粒体自噬的研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(07): 848-854.
- [32]杨资鉴, 秦富忠. mTOR信号通路在缺血性心脏病中的研究进展[J]. 中国当代医药, 2016, 23(33): 16-19.
- [33]Qiang Z, Jin B, Peng Y, et al. miR-762 modulates thyroxine-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting Beclin-1[J]. Endocrine, 2019, 66(3): 585-595.
- [34]Agbo E, Li M X, Wang Y Q, et al. Hexarelin protects cardiac H9C2 cells from angiotensin II-induced hypertrophy via the regulation of autophagy[J]. Die Pharmazie, 2019, 74(8): 485-491.
- [35]Li J, Cai Y. The dual effects of autophagy in myocardial hypertrophy[J]. Acta Cardiologica, 2015, 70(4): 493-498.
- [36]李洲芳, 谢盈璇, 徐士欣, 等. 线粒体自噬与心脏能量代谢研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(3): 320-323.
- [37]Fernández Á F, Sebtí S, Wei Y, et al. Disruption of the beclin 1 - BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice[J]. Nature, 2018, 558(7708): 136-140.
- [38]Feng Y, Chen Y, Wu X, et al. Interplay of energy metabolism and autophagy[J]. Autophagy, 2024, 20(1): 4-14.
- [39]张哲, 王杏, 杨林泉, 等. 利拉鲁肽通过调控 AMPK/mTOR 自噬信号减轻糖尿病大鼠心肌炎症和氧化应激损伤[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1308-1314.