

自噬在蒽环类药物引起的心脏毒性中的作用的研究进展

胡涛, HUMAYOUN Amini, 李媛, 吴洋, 郭宇轩, 夏珂

(中南大学湘雅医院心血管内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 蒽环类药物; 心脏毒性; 自噬

[摘要] 在临床中, 化疗相关的心脏毒性越来越受到关注, 这常常阻碍癌症的最佳治疗。蒽环类药物(AC)是最常用的抗癌药物, 它对血液系统恶性肿瘤非常有效。现代成像技术虽可识别出有 AC 引起的心脏毒性(AIC)风险的患者, 但在治疗上效果欠佳, 部分原因是 AIC 的分子机制仍不完全清楚。虽然 AIC 最初被归因于细胞氧化应激所触发, 但抗氧化剂不能预防 AIC, 提示 AIC 涉及其他机制。一系列研究表明, 自噬可能扮演了重要的作用。本综述将总结自噬在 AIC 中作用的相关证据, 以探寻靶向心脏自噬预防 AIC 的作用。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of autophagy in anthracycline induced cardiotoxicity

HU Tao, HUMAYOUN Amini, LI Yuan, WU Yang, GUO Yuxuan, XIA Ke

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] anthracyclines; cardiotoxicity; autophagy

[ABSTRACT] In clinical practice, more and more attention has been paid to chemotherapy-related cardiotoxicity, which often hinders the optimal treatment of cancer. Anthracyclines (AC) are the most commonly used anticancer drug, which are very effective for hematological malignancies. Although modern imaging techniques can identify patients at risk of AC induced cardiotoxicity (AIC), the therapeutic effect is not good, part of the reason is that the molecular mechanism of AIC is still unclear. Although AIC is initially attributed to cellular oxidative stress, antioxidants do not prevent AIC, suggesting that AIC involves other mechanisms. A series of studies have shown that autophagy may play an important role. This review will summarize the relevant evidence of autophagy in AIC to explore the role of targeted cardiac autophagy in the prevention of AIC.

有效抗癌药物极大改善了癌症患者的生存和预后, 却损害了患者的心血管系统健康。心脏毒性是放疗化疗的主要缺点, 主要表现为心肌功能障碍和心力衰竭。目前指南将蒽环类(anthracyclines, AC)药物引起的心脏毒性定义为左心室射血分数较基线值下降 10% 或绝对值低于 50%^[1]。在大多数情况下, 心脏毒性在治疗结束的很长时间后才表现出来, 它损害了癌症幸存者的生活质量, 最终将导致心力衰竭。一旦诊断出心脏毒性, 患者接受标准的抗心力衰竭治疗收效甚微, 这可能是由于这一亚型心脏病的特殊发病机制所致^[1]。迄今为止, 大多数研究都是关于 AC 的心脏副作用, 如阿霉素(doxorubicin, DOX)、表阿霉素(epirubicin, EPI)和柔红霉

素(daunorubicin, DNR)。鉴于发病时间不同, AC 的心脏毒性可分为急性期、早期及晚期。急性期介于数小时至数天内, 大多以可逆性室上性心律失常为主; 早期一般在化疗 1 年内发生, 主要表现为左心室功能障碍; 晚期一般发生于化疗数年后, 以持续性左心室功能下降为特征。最初, AC 的心脏毒性被归因于氧化应激^[2]。然而, 抗氧化剂不能预防 AC 引起的心脏毒性(anthracycline-induced cardiotoxicity, AIC), 因此涉及其他方面的假说在不断衍生, 如: 神经调节蛋白生长因子 1/Erbb 通路及 β 肾上腺素能受体, 心肌营养素 1/白血病抑制因子/gp130 通路, Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 以及腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein

[收稿日期] 2019-12-17

[修回日期] 2020-03-16

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2016JJ6166)

[作者简介] 胡涛, 硕士研究生, 研究方向为心力衰竭的预防和治疗。E-mail 为 2645682722@qq.com。通信作者夏珂, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的防治与研究, E-mail 为 doctorkexia@csu.edu.cn。

kinase, AMPK) 通路等^[3]。最近,一种细胞循环过程——自噬,受到了极大的关注。

1 自噬的功能及相关机制

自噬是一种高度保守的、由溶酶体介导的细胞内蛋白质和细胞器降解的机制,对促进细胞内物质、能量的再生以及维持细胞的稳态有着重要的生理意义。体内基础自噬的缺失会对细胞的蛋白稳定、代谢和组织完整性产生负面影响,诱发疾病的发生,如神经系统疾病、心血管疾病、免疫系统疾病及癌症等^[4]。目前,自噬可分为 3 种类型:巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。现有研究表明,AMPK 是调控生物能量代谢的关键分子,参与脂质代谢、葡萄糖代谢、维持线粒体功能等过程,并通过以下不同方式调节自噬:(1)影响 FOXO3、p53、EP300 (E1A binding protein p300) 等转录因子的活性,调控自噬基因的表达及溶酶体的发生;(2)拮抗 1 型雷帕霉素激酶的机制靶点(mechanistic target of rapamycin, mTOR)复合物,调控 ULK(unc-51 like kinase)复合物活性,及影响 III 类磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)复合物活性,调节自噬,启动复合物活性;(3)增强自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)9 磷酸化,促进自噬小体的延伸;(4)通过特异性激活富马酸单甲酯(monomethyl fumarate, MMF)调控缺陷线粒体自噬等^[5]。

1.1 巨自噬

巨自噬是在所有真核细胞中观察到的一种保守的分解代谢过程,并涉及多种自噬基因的参与。不同于另外两种自噬形式,巨自噬主要特征是形成双膜结构自噬体,最终将不必要的分子(蛋白质、糖原、脂类、DNA 及 RNA 等)和细胞器(线粒体、内质网、核糖体等)运输至溶酶体中完成分解以重新参与机体代谢^[6]。巨自噬主要步骤分为:囊泡激活、自噬体成核、延伸、融合、降解;其中自噬体的生成主要是由 3 个关键蛋白复合物介导:(1)自噬相关蛋白 1 复合物,包括自噬相关蛋白 1、家族相互作用蛋白 200、ATG13 和 ATG101;(2)PI3KC3 复合物,包含自噬相关基因酵母 Atg6 同源物(yeast Atg6 homologous, Beclin-1)、囊泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, VPS)34、VPS15 和 ATG14L;(3)ATG16L1 复合物,包括 ATG16L1、ATG5 和 ATG12^[7]。人体巨自噬主要受 PI3K/Akt (protein kinase B, PKB)/mTOR

通路和 Beclin-1 信号通路的调控,前者被激活后发挥抑制作用,后者促进自噬溶酶体的形成^[8]。一系列研究表明,巨自噬可以促进受损线粒体的更新,减少活性氧的生成,最终抑制白细胞介素 1 β 的产生,这可能在动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注及心力衰竭等疾病发展过程中发挥重要作用^[9-10]。

1.2 微自噬

微自噬是通过溶酶体限制膜的内凹、突出或分隔直接摄取细胞成分,虽然微自噬的潜在机制尚未得到很好的阐明,但它在酵母和哺乳动物细胞中的相关过程已经比较明确。微自噬分为两种类型:选择性和非选择性。非选择性微自噬可以对进入溶酶体的隔离物产生随机降解,而选择性微自噬可以降解特定的细胞器,包括线粒体、细胞核和过氧化物酶体^[11]。其中以线粒体自噬的研究最为广泛。线粒体自噬是自噬体选择性地在线粒体隔离,并随后将线粒体传递给溶酶体进行降解,这一过程对心肌的稳态和应力适应具有重要意义。心肌细胞缺血预处理可诱导线粒体自噬,减少缺血再灌注过程中的细胞凋亡^[12]。Oka 等^[13]研究表明,线粒体自噬过程受损可引起 TLR9 介导的心肌细胞炎症反应,并诱导心肌炎和扩张型心肌病。Hoshino 等^[14]发现,胞质 p53 可破坏受损线粒体的自噬降解,触发小鼠线粒体功能障碍和心力衰竭。

1.3 分子伴侣介导的自噬

就分子机制、动物种类、细胞内容物而言,CMA 与其他自噬明显不同,它是一种彻底的降解过程,其主要特点是细胞质内的蛋白质直接经溶酶体膜转入溶酶体腔,不需形成自噬体^[15]。CMA 的水平在生理状态下很低,它一般发生在高等动物中,并具有两个重要条件^[16]:第一,被溶酶体识别的蛋白体能持续表达热休克蛋白复合物 70(heat shock protein complex 70, HSPC70),第二,以 KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln)为基序的胞质蛋白暴露后通过癌基因溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosomal related membrane protein-2A, LAMP-2A)受体促使物质进入溶酶体。当细胞处于应激状态如持续饥饿、氧化应激、毒性物质入侵等时,这种自噬便开始启动回收细胞器和蛋白质,用以产生新的细胞器和能量。值得注意的是,CMA 与巨自噬密切相关,机体饥饿时巨自噬首先被激活然后下降,随后 CMA 开始被激活。一方面,二者发挥协同作用,使细胞在应激状态下存活^[17];另一方面,阻断巨自噬后,溶酶体中的 LAMP-2A 和 HSPC70 表达随之上调,进而激活 CMA^[18]。既往研究提示,禁食动物的 KFERQ-选择性溶酶体

途径激活,心脏蛋白水解增加^[19]。随后, Pedrozo 等^[20]指出, CMA 与调控心肌细胞兴奋-收缩功能的利阿诺定 2 型受体(ryanodine receptor type 2, RyR2)的降解相关。最新的研究表明,当 LAMP-2A 发生突变时会引起 CMA 过程受阻最终导致 Danon 病(一种肥厚性心肌病)的发生^[21]。然而其具体机制仍需要更深入的研究。

2 AIC 与心脏自噬的关系

自噬在 AIC(心肌细胞功能障碍、心功能不全)的发生、发展过程发挥双重作用。生理水平的自噬可以保证正常心肌细胞功能并免于死亡,然而过度的自噬失调会引起心肌细胞的损害。近年来诸多研究探讨了自噬与 AIC 的关系,其结果目前存在分歧。一些研究者认为 AC 引起心脏自噬上调导致心脏毒性;而其他人支持 AC 抑制心脏自噬最终导致心脏毒性^[22]。这可能与研究模型的种类和条件的不同相关。

2.1 AC 参与心脏自噬中的基本机制

一方面, AC 可激活 mTOR1, 通过磷酸化和抑制 ULK1 抑制自噬, 同时 AC 抑制 AMPK 的活性而抑制自噬; 另一方面, 转录因子 GATA 结合蛋白 4 具有促进抗凋亡作用, 并促进自噬蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)与 Beclin-1 的相互作用, AC 可以抑制 GATA 结合蛋白 4, 上调 Beclin-1, 最终导致自噬标志物轻链 3-II(light chain 3-II, LC3-II)和 p62 的积累以增加自噬。并且, 吞噬泡中的某些物质, 如线粒体 DNA 可以反过来激活溶酶体 TLR9 和下游的 PI3K γ /Akt/mTOR/ULK1 信号途径, 形成负反馈抑制自噬^[23]。值得注意的是, AC 损伤的线粒体是 AIC 中主要的自噬底物, 磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)将 Parkin(PARK2 基因编码的一种蛋白)招募到受损细胞器的线粒体外膜, 促进 p62 和 LC3-II 的识别, 并随后被自噬体吞噬^[24]。与此同时, AC 可激活 p53, p53 可以直接与 Parkin 相互作用, 抑制其向受损线粒体的易位, 从而阻断线粒体自噬。AC 可能通过 LC3-II 和自噬体的形成促进 Bcl-2 相互作用蛋白 3 介导的线粒体识别^[25]。

2.2 AC 增加心脏自噬

较早的研究表明, AC 疗法增加了体内、外的自噬, 并介导不良的心脏重构。Lu 等^[26]首次报道 AC 可以激活 Beclin-1, 促进自噬液泡形成。之后这一

点也被 Kobayashi 等^[27]证实, AC 增加了 Beclin-1 和 LC3-II(自噬体形成的另一个关键标志)。后续的研究表明 AC 增强了不同自噬相关标志物的表达, 如 LC3-II、ATG5、ATG7、p62 等^[28-29]。过度表达 Beclin-1 可加剧 AC 诱导的心肌自噬, 而抑制 Beclin-1 可阻止自噬激活, 降低心肌细胞死亡^[27]。综上, AC 激活自噬是导致心肌细胞死亡的主要方式, 并提示抑制自噬可能是预防 AIC 的一种方法。

2.3 AC 抑制心脏自噬

然而, 另外一些研究报道了 AC 抑制自噬。Kawaguchi 等^[30]提出, 急性高剂量 AC 给药诱导小鼠心脏 LC3 和 p62 的积累, 进一步分析显示, 自噬溶酶体的融合过程受损。此外, AC 抑制 AMPK 的磷酸化, 表明 AC 通过抑制自噬启动和抑制自噬通量过程抑制自噬。在 AC 治疗前予以热量限制可恢复 AMPK 信号和自噬, 保护心脏免受 AC 诱导的收缩功能障碍。Li 等^[31]发现, AC 抑制自噬是通过激活 PI3K γ /Akt 信号途径而实现的, 而阻断 PI3K γ /Akt 途径可以恢复自噬和保护心脏免受 AIC。最近的一项研究^[32]证实, AC 阻断自噬通量, 这可能是由于溶酶体酸化过程受损, 阻碍自噬体-溶酶体融合, 导致 Beclin-1、LC3-II 和 p62 的积累。因此, AC 除了抑制自噬启动外, 似乎还会影响随后的自噬步骤, 如降解阶段。根据这一观点, 抑制 Beclin-1 杂合子小鼠的自噬启动可成功预防 AC 带来的慢性损害, 然而, 在不纠正溶酶体酸化缺陷的情况下促进自噬启动则会加重心脏毒性。

2.4 AIC 与自噬通量的关系

在 AIC 中, 自噬是保护性的还是有害的仍存在争议。不同的因素可以解释上述不同的发现。首先, 大多数研究缺乏对自噬通量的准确分析。如上所述, 自噬始于器质受损或功能失调细胞成分的自噬体的形成, 随着自噬体与溶酶体的融合而进展, 并以自噬体内物质的降解而结束。LC3-II 是直接参与自噬体或自溶酶体膜间结合的主要分子, 其被认为是自噬水平的重要标记^[33]。然而, LC3-II 水平升高可能反映自噬体形成增强或自噬体与溶酶体融合受阻两种情况, 因此, 具体区分这两种可能性显得尤其重要。其次, AC 对自噬的影响可能取决于治疗的剂量和时间。某些研究者使用急性高剂量 AC 方案, 但不能准确模拟临床患者长期反复接受化疗的情况, 甚至在治疗结束后的很长时间内产生心脏毒性; 相反, 低剂量的 AC 方案具有更低的心肌病发病率和死亡率^[34]。可想而知, AC 与自噬可能存在剂量依赖性, 并且后续心肌损伤的程度可能取

决于自噬激活的程度。后续研究表明,在一定条件下(包括心脏应激时),生理水平的自噬具有保护作用,而过度激活自噬可能是有害的^[35]。值得注意的是,AMPK 和 Beclin-1 可独立控制自噬,对心肌细胞的存活/死亡也有着不同的贡献作用^[36]。综上,自噬受到 AC 的损害,自噬通量的纠正可减轻 AC 引起的心脏损伤。

3 结 语

目前的研究提示自噬是 AIC 的一个重要机制,但对于 AC 是增加还是减少自噬,以及在这种情况下自噬是保护性的还是有害的问题仍然存在争议。这种不确定性主要来源于缺乏对自噬通量的系统性分析,以及使用 AIC 的不同模型(急性高剂量、慢性低剂量),这些因素都可能在不同的步骤和程度上影响自噬过程^[37-38]。主流的观点认为,自噬过程对保持心脏健康至关重要,并对心脏的损害很小。激活自噬可以保护心脏免受不同类型的应激,包括氧化应激诱导的毒性和蛋白质折叠诱导的心肌病^[39]。相反,损伤心脏自噬可导致心肌病,并可能导致心力衰竭的形成^[40-41]。在临床上,抗癌治疗常常引起心脏毒性(特别是 AIC),不同药物诱导的自噬对心脏毒性的反应不同。具有保护作用的自噬可以通过维持或加强其水平产生预防毒性作用,而对于抗肿瘤药物直接造成毒性的自噬可以阻断其作用通路,从而减轻抗肿瘤药物毒性作用。早期 AC 可能激活心肌细胞自噬,以应对化疗引起的心包损伤,并确保患者生存。然而,由于溶酶体功能受损^[32]和 PI3K、mTORC1 通路的负反馈^[31]影响,自噬最终未能保护机体。并且,由于自噬可能促进癌细胞对化疗产生耐药性^[42],以自噬为靶点进行心脏保护也可能导致不必要的致瘤效应。理论上来说,自噬失调在早期就应该被发现。然而,迄今为止尚无法定量评估 AC 药物化疗过程中自噬的改变情况。因此,需要进行更广泛的研究来阐明靶向心脏自噬预防 AIC 的可行性,同时需要更多的临床观察或研究来证实。希望将来的研究能预防和治疗 AC 化疗引起的心脏毒性,提高化疗患者的生存质量。

[参考文献]

[1] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the

European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.

[2] Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, et al. Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: a redox perspective[J]. *Front Physiol*, 2018, 9(3): 167.

[3] Corremans R, Adao R, De K, et al. Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(3): 204-215.

[4] Denny P, Feuermann M, Hill DP, et al. Exploring autophagy with gene ontology[J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 1-18.

[5] Tamargo GI, Mariño G. AMPK: Regulation of metabolic dynamics in the context of autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3812.

[6] Wilde L, Tanson K, Curry J, et al. Autophagy in cancer: a complex relationship[J]. *Biochem J*, 2018, 475(11): 1939-1954.

[7] Cadwell K, Debnath J. Beyond self-eating: The control of nonautophagic functions and signaling pathways by autophagy-related proteins[J]. *J cell Biol*, 2018, 217(3): 813-822.

[8] Wollert T. Autophagy[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(14): R671-R677.

[9] Javaheri A, Bajpai G, Picataggi A, et al. TFEB activation in macrophages attenuates postmyocardial infarction ventricular dysfunction independently of ATG5-mediated autophagy[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(21): 127312.

[10] Zhou J, Chong SY, Lim A, et al. Changes in macroautophagy, chaperone-mediated autophagy, and mitochondrial metabolism in murine skeletal and cardiac muscle during aging[J]. *Aging*, 2017, 9(2): 583-599.

[11] An H, Harper JW. Systematic analysis of ribophagy in human cells reveals bystander flux during selective autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(2): 135-143.

[12] Wu H, Ye M, Liu D, et al. UCP2 protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury via induction of mitochondrial autophagy[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15455-15466.

[13] Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 251.

[14] Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, et al. Cytosolic p53 inhibits parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 2308.

[15] Li W, Yang Q, Mao Z. Signaling and induction of chaperone-mediated autophagy by the endoplasmic reticulum under stress conditions[J]. *Autophagy*, 2018, 14(6): 1094-1096.

[16] Tripathi MK, Rajput C, Mishra S, et al. Malfunctioning of chaperone-mediated autophagy in parkinson's disease: feats, constraints, and flaws of modulators [J]. *Neurotoxic Res*, 2019, 35(1): 260-270.

[17] Orogo AM, Gustafsson AB. Therapeutic targeting of autophagy: potential and concerns in treating cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 489-503.

[18] Damme M, Suntuio T, Saftig, et al. Autophagy in neuronal cells: general principles and physiological and pathological functions[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2015, 129(3): 337-362.

[19] Wing SS, Chiang HL, Goldberg AL, et al. Proteins containing peptide sequences related to Lys-Phe-Glu-Arg-Gln are selectively

- depleted in liver and heart, but not skeletal muscle, of fasted rats [J]. *Biochem J* 1991, 275(1): 165-169.
- [20] Pedrozo Z, Torrealba N, Fernández C, et al. Cardiomyocyte ryanodine receptor degradation by chaperone-mediated autophagy [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(2): 277-285.
- [21] Sánchez-Lanzas R, Alvarez-Castelao B, Bermejo T, et al. Protein degradation in a LAMP-2-deficient B-lymphoblastoid cell line from a patient with Danon disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(8): 1423-1432.
- [22] Li M, Russo M, Pirozzi F, et al. Autophagy and cancer therapy cardiotoxicity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(3): 118493.
- [23] Fu HY, Mukai M, Awata N, et al. Protein quality control dysfunction in cardiovascular complications induced by anti-cancer drugs [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 109-117.
- [24] Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46663-46680.
- [25] Hientz K, Mohr A, Bhakta GD, et al. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8921-8946.
- [26] 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.
- [27] Kobayashi S, Volden P, Timm D, et al. Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(1): 793-804.
- [28] Luo P, Zhu Y, Chen M, et al. HMGB1 contributes to adriamycin-induced cardiotoxicity via up-regulating autophagy [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 292(8): 115-122.
- [29] Zhang QL, Yang JJ, Zhang HS, et al. Carvedilol (CAR) combined with carnosic acid (CAA) attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing excessive oxidative stress, inflammation, apoptosis and autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109(1): 71-83.
- [30] Kawaguchi T, Takemura G, Kanamori H, et al. Prior starvation mitigates acute doxorubicin cardiotoxicity through restoration of autophagy in affected cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(3): 456-465.
- [31] Li M, Sala V, De S, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth [J]. *Circulation*, 2018, 138(7): 696-711.
- [32] Li DL, Wang ZV, Ding G, et al. Doxorubicin blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification [J]. *Circulation*, 2016, 133(17): 1668-1687.
- [33] Grose C, Buckingham EM, Carpenter JE, et al. Varicella-zoster virus infectious cycle: ER stress, autophagic flux, and amphisome-mediated trafficking [J]. *Pathogens*, 2016, 5(4): 67.
- [34] Moriyama S, Fukata M, Kusaba H, et al. Acute and chronic effects of cancer drugs on the cardiovascular system [J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(2): 231-241.
- [35] Hirano M, DiMauro S. VMA21 deficiency: a case of myocyte indigestion [J]. *Cell*, 2009, 137(2): 213-215.
- [36] Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy [J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 914-922.
- [37] Kose VN, Stengel S, Gardey E, et al. Transcriptional suppression of the NLRP3 inflammasome and cytokine release in primary macrophages by low-dose anthracyclines [J]. *Cell*, 2019, 9(1): 79.
- [38] Dimitrakis P, Romay O, Timolati F, et al. Effects of doxorubicin cancer therapy on autophagy and the ubiquitin-proteasome system in long-term cultured adult rat cardiomyocytes [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 350(2): 361-372.
- [39] Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, et al. The role of autophagy in the heart [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80(7): 1-26.
- [40] Zaglia T, Milan G, Ruhs A, et al. Atrogin-1 deficiency promotes cardiomyopathy and premature death via impaired autophagy [J]. *Journal Clin Invest*, 2014, 124(6): 2410-2424.
- [41] Al YN, Shaheen R, Awad SM, et al. FBXO32, encoding a member of the SCF complex, is mutated in dilated cardiomyopathy [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 2.
- [42] Amaravadi RK, Immelman AC, Debnath J, et al. Targeting autophagy in cancer: Recent advances and future directions [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(9): 1167-1181.

(此文编辑 曾学清)