

本文引用: 张圆, 林浩, 朱晓庭, 等. 转录因子 EB 与心肌缺血损伤的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 997-1103. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.11.010.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-11-0997-07

· 文献综述 ·

转录因子 EB 与心肌缺血损伤的研究进展

张圆¹, 林浩², 朱晓庭², 崔英华²

1. 济宁医学院, 2. 济宁医学院附属医院, 山东省济宁市 272000

[摘要] 急性心肌梗死是由于心肌细胞持续缺血缺氧, 进而导致心肌细胞坏死。再灌注治疗是减少梗死面积和改善心肌梗死预后的标准策略。然而, 再灌注治疗带来的心肌损伤伴随着多种病理生理过程, 如氧化应激、炎症反应、心肌纤维化、细胞外基质重构等。转录因子 EB (TFEB) 是自噬-溶酶体信号通路的中枢调控因子, 参与应激反应、心肌能量代谢、自噬和溶酶体生物发生等信号通路, 与心肌梗死后心肌损伤修复密切相关。本综述旨在阐述 TFEB 在心肌缺血损伤中的作用机制。

[关键词] 转录因子 EB; 急性心肌梗死; 心肌缺血再灌注损伤; 自噬

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of transcription factor EB and myocardial ischemic injury

ZHANG Yuan¹, LIN Hao², ZHU Xiaoting², CUI Yinghua²

1. Jining Medical University, 2. Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong 272000, China

[ABSTRACT] Acute myocardial infarction is caused by continuous ischemia and hypoxia of myocardial cells, leading to myocardial cell necrosis. Reperfusion therapy is the standard strategy for reducing infarct size and improving the prognosis of myocardial infarction. However, myocardial injury caused by reperfusion therapy is accompanied by various pathophysiological processes, such as oxidative stress, inflammatory response, myocardial fibrosis, extracellular matrix remodeling, etc. Transcription factor EB (TFEB) is a central regulatory factor in the autophagy-lysosome signaling pathway, involved in signaling pathways such as stress response, myocardial energy metabolism, autophagy, and lysosomal biogenesis. It is closely related to the repair of myocardial injury after myocardial infarction. This review aims to elucidate the mechanism of TFEB in myocardial ischemic injury.

[KEY WORDS] transcription factor EB; acute myocardial infarction; myocardial ischemia-reperfusion injury; autophagy

急性心肌梗死是全球居民健康最大的威胁之一, 目前最有效的治疗措施之一是通过介入或溶栓改善心肌细胞血液供应, 提高心肌细胞存活率^[1]。但在治疗过程中, 加剧了心肌梗死后的病理级联反应, 包括氧化应激、炎症级联反应、线粒体功能障碍以及过度心肌纤维化, 最终导致心室不良重塑。转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 作为小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MiTF/TFE) 家族成员之一, 是自噬-溶酶体信号通路的中枢调控因子, 参与应激反应、心肌能量代谢、自噬和溶酶体生物发生等信号通

路, 与心肌梗死后心肌损伤修复密切相关。本综述旨在概括目前对 TFEB 调控机制的认识, 以及其在心肌梗死后心肌损伤与修复过程中所发挥作用的研究进展。

1 TFEB 的生物学特性和调控途径

1.1 TFEB 的生物学特性

TFEB 是 MiTF/TFE 家族成员之一, 由 476 个氨基酸残基组成, 包括酸性激活结构域、碱性螺旋环-螺旋结构域 (basic helix-loop-helix, bHLH)、亮氨酸

[收稿日期] 2025-04-07

[修回日期] 2025-06-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (87470451); 山东省医药卫生科技项目 (202303010664)

[作者简介] 张圆, 研究方向为心血管病分子遗传学, E-mail: 1036439566@qq.com。通信作者崔英华, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病发病机制及分子遗传学, E-mail: jyfycyh@163.com。

结构域(leucine zipper domain, LZ)、富谷氨酸活化域(glutamate-rich activation domain, Pro-AD)和富丝氨酸结构域(serine-rich domain, Ser)^[2]。其中, bHLH 和 LZ 在进化过程中高度保守, 能够与 MiTF/TFE 家族成员形成同源二聚体, 识别 DNA 上的 E-box 序列, 进而启动靶基因的表达^[3]。TFEB 最初被认为参与自噬-溶酶体途径(autophagy-lysosome pathway, ALP)-细胞核信号通路的调节。近年来, 越来越多的研究发现 TFEB 在炎症反应、能量代谢等通路中发挥着关键的调节作用。

1.2 TFEB 的上游调控途径

TFEB 活性受多种上游通路调控, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1(mammalian target of rapamycin C1, mTORC1)是 TFEB 活性最重要的负调控因子之一。在营养充足的条件下, mTORC1 通过磷酸化 TFEB 的丝氨酸残基 Ser122、Ser142 和 Ser211 位点, 促进其与 14-3-3 调节蛋白结合, 并使其驻留在细胞质中, 从而抑制其转录活性^[4]。相反, 当处于饥饿状态或细胞稳态受到威胁时, mTORC1 会受到抑制, TFEB 则会去磷酸化, 从而恢复其核易位能力及转录活性。AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是能量应激及线粒体损伤时调节 TFEB 活性的重要因子, 当线粒体损伤及能量缺乏时, AMPK 可磷酸化 TFEB 的 Ser466、Ser467、Ser469 位点或去磷酸化 TFEB 的 Ser142、Ser211 位点, 从而激活 TFEB 转录活性^[5]。AMPK 能够通过磷酸化卵泡素相互作用蛋白 1(folliculin-interacting protein 1, FNIP1)的 Ser220、Ser230、Ser232、Ser261 和 Ser593 位点, 抑制卵泡素(folliculin, FLCN)-FNIP1 复合物的功能。在低能量状态下, 这一过程可激活 TFEB, 促进溶酶体的生物合成, 并增加过氧化物酶体激活物受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) mRNA 的表达, 从而诱导线粒体的生物合成^[6]。

1.3 TFEB 的下游调控网络

TFEB 是 ALP 的中枢调控因子, 参与调节自噬、线粒体稳态、炎症反应及能量代谢通路。TFEB 能够通过直接结合溶酶体基因启动子区域的 CLEAR 元件, 调控自噬-溶酶体生物合成相关基因(如 ATG9、LAMP1、CTSL、SQSTM1/p62、LC3b)的表达, 并调节溶酶体酸化相关基因(如 Atp6v1c1、Atp6v0d2)的转录, 从而介导自噬-溶酶体生物发生^[7-10]。TFEB 也是维持线粒体质量控制稳态的重要内源性调节机制^[11]。TFEB 在线粒体应激时表达上调, 进而诱导线粒体自噬受体核点蛋白 52

(nuclear dot protein 52, NDP52)和视神经蛋白的表达, 促进受损线粒体自噬, 维持细胞稳态^[12-13]。TFEB 可直接介导含己糖激酶结构域 1(hexokinase domain containing 1, HKDC1)靶向定位于线粒体, 募集 PINK1/Parkin(线粒体自噬特异性蛋白)并促进线粒体自噬, 从而维持线粒体稳态^[13]。TFEB 可通过线粒体外膜转位酶 20(translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOMM20)结合基序易位至线粒体基质, 与线粒体离子肽酶 1(lon protease 1, LONP1)形成复合物来调节电子传递链复合物 I, 从而调节线粒体氧化磷酸化及下调线粒体炎症反应。TFEB 可通过调控代谢相关因子如脂肪组织褐变中心调节因子 PGC-1 α 、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)1 和 2、生长因子 15 的表达, 改善细胞糖脂代谢紊乱^[14-16]。TFEB 还能通过介导 ALP 和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)途径降解 NLRP3 炎症小体, 从而抑制白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子的分泌, 并调节电子传递链复合物 I 介导的线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mt-ROS)生成, 进而减轻氧化应激对细胞的损伤^[17-19]。

2 心肌梗死后心肌损伤的病理机制

急性心肌梗死是由于心肌细胞持续缺血缺氧, 导致心肌细胞坏死。目前, 心肌梗死患者的主要治疗方法是通过再灌注手段恢复心肌血流, 以减少心肌梗死面积并改善患者的预后^[20]。然而, 矛盾的是血流的恢复会加剧细胞功能障碍和死亡, 即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。MIRI 伴随着多种病理生理过程, 如氧化应激、炎症反应、心肌纤维化及细胞外基质重构等。这些病理过程共同推动心室发生不良重塑, 显著增加心力衰竭的发生风险, 对心脏功能造成长期且不可逆的损伤^[21]。

2.1 心肌损伤急性期

当心肌细胞持续处于缺氧状态时, 线粒体呼吸链遭受严重阻碍, 进而引发细胞内酸中毒与钙超载等一系列病理生理改变。此外, 在复氧过程中, 线粒体会骤然生成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基。这些自由基犹如“破坏分子”, 不仅损伤细胞膜、蛋白质和 DNA, 还会直接导致线粒体内钙超载和线粒体膜通透性转换孔开放, 增加线粒体

通透性^[22-23],促使 ROS 生成,直接导致心肌细胞死亡。再灌注治疗还会带来强烈的炎症风暴,增加心肌细胞继发性坏死和凋亡。在心肌缺氧复氧后,血管内皮细胞表面多种黏附分子表达增加,引起中性粒细胞黏附、聚集,内皮细胞和白细胞分泌的趋化因子、整合素和选择素促进中性粒细胞和巨噬细胞渗出,使白细胞浸润等炎症反应进一步过度激活。激活的中性粒细胞和血管内皮细胞还可释放大量活性物质,如自由基、蛋白酶、溶酶体酶等,不仅损害心肌细胞本身,还导致周围组织细胞受损。凋亡的心肌细胞会释放损伤相关分子,并与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合,通过 TLR-MyD88-NF- κ B 信号通路,促进 IL-1 β 、IL-18 的前体及 NLRP3 炎症小体成分的激活,进而引发一系列炎症级联反应^[24-25]。

2.2 心肌损伤后修复

在修复期,急性炎症机制下调,心肌损伤减轻,同时进行伤口愈合和瘢痕形成,以防止心脏破裂。在炎症反应发生后,梗死边界和梗死区血管新生,成纤维细胞被激活并增殖分化为肌成纤维细胞,定向到梗死区,在梗死区产生新的胶原基质,形成瘢痕组织^[26]。在非梗死区域,心肌细胞呈现肥大现象,而心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)则环绕心肌细胞,形成了维持左心室形态的细胞支架结构^[27]。然而,若炎症及纤维化相关信号持续激活,成纤维细胞将过度增殖,导致 ECM 过度积累,进而使心脏弹性减弱,心室顺应性降低,心室功能严重受损,最终引发心力衰竭^[28]。此外,心肌梗死后心肌细胞的低水平再生能力及血管新生能力均不足以修复受损的心肌组织^[29],导致心脏功能出现不可逆的下降。

2.3 再灌注治疗的局限性

心肌梗死后不良室重塑导致的心力衰竭是心肌梗死患者死亡的主要原因。再灌注治疗作为临床挽救心肌最为有效的手段,已成为治疗严重心肌缺血的重要方法。目前,心肌缺血再灌注治疗主要采用经皮冠状动脉介入治疗和溶栓疗法,以重新开通闭塞的冠状动脉,从而恢复心脏的生理功能^[30]。尽管再灌注治疗在迅速恢复缺血心肌的血液循环和挽救濒死心肌细胞方面取得了显著疗效,然而,当心肌细胞经历一定时间的缺血后再次恢复血供时,心脏的结构和功能并未得到有效恢复,反而触发了心肌细胞的级联病理生理反应,对心肌细胞造成二次损伤,并显著增加了心肌梗死的面积。因此,急需寻找有效预防和(或)逆转室重塑的

方法。

3 TFEB 与心肌梗死后心肌修复

TFEB 作为自噬-溶酶体基因表达和细胞代谢的关键调控因子,其介导自噬在调节心肌梗死后再灌注损伤、心肌修复和心室重塑等的病理过程中起着至关重要的作用(图 1)。

3.1 TFEB 与再灌注后氧化应激

再灌注治疗后,线粒体呼吸链受到严重阻碍,大量回归的氧气通过复合物 I 和 III 产生 ROS。TFEB 作为自噬-溶酶体生物发生及线粒体代谢的关键调节因子,当线粒体遭受电子传递链抑制等压力时,会诱导线粒体自噬受体 NDP52 和视神经蛋白的表达,从而促进受损线粒体的自噬过程^[19]。此外,线粒体自噬缺失时,氧化应激和细胞凋亡水平增加,AMPK-TFEB 信号通路可通过触发的 Parkin 介导的线粒体自噬,消除受损的线粒体,以避免 ROS 的破坏性爆发^[31-32]。TFEB 还可通过增加内皮细胞中抗氧化剂血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 和硫氧还蛋白 1 (thioredoxin-1, TXN-1) 的表达,降低 ROS 的浓度以减少内皮细胞中的氧化应激。此外,在急性氧化应激状态下,关键自噬调节因子,包括蛋白酶 ATG4b 和 Parkin,通过翻译后修饰机制,加速自噬过程,以清除细胞内有害物质,从而维持细胞的正常功能^[33]。体外实验发现,适度自噬有助于心肌适应缺氧应激,然而,过度自噬也存在损伤心肌细胞的可能^[34]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)产生的一氧化氮可防止 MIRI 后梗死面积增加,但 Subramani 等^[35]研究发现心肌缺血再灌注时,经 CMA 降解巯基化 eNOS,导致一氧化氮生成不足,进而加重 MIRI。

3.2 TFEB 与炎症级联反应

在心肌损伤后炎症反应期间,凋亡的心肌细胞释放大量的损伤相关分子,激活炎症小体和先天性免疫反应^[24]。经乙酰化修饰的 TFEB 能够诱导自噬,负向调控炎症小体的激活、焦亡底物 Gasdermin D 的表达以及炎症因子的释放,进而有效抑制炎症级联反应,显著减轻心肌细胞的焦亡程度^[34]。免疫细胞也参与缺血再灌注损伤炎症的发生与发展过程^[36]。研究发现,激活自噬流能够有效减少白细胞向内皮细胞的迁移,并降低 M1 型巨噬细胞的数量,同时增加 M2 型巨噬细胞的数量,从而促使促炎因

子减少、抗炎因子增加,最终达到抑制炎症反应的效果^[32,37]。此外,TFEB 还能通过介导 CMA 途径降解炎症小体,从而抑制巨噬细胞中炎症的过度激活^[17,38]。在心肌损伤后的促炎阶段,免疫细胞会释放大量炎症因子和细胞因子,影响心肌细胞线粒体的功能;在复氧过程中,线粒体产生的大量 ROS 以及 Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白 3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)表达的上调,促使线粒体通透性增加,并释放线粒体相关的损伤分子至细胞质,从而引发细胞炎症,加剧心肌细胞功能障碍。TFEB 通过增强溶酶体生物发生,促进受损线粒体的自噬,减少因线粒体自噬障碍而导致的心肌细胞死亡^[39-40]。研究发现,自噬能够通过选择性自噬机制,将无生物活性的 IL-1 β 和 pro-IL-18 包裹并与溶酶体融合进行降解,同时清除炎症小体相关蛋白或抑制炎症小体的激活信号,从而减少 Caspase-1 的激活,有效减轻炎症级联反应^[39-40]。

3.3 TFEB 与心肌细胞代谢

物质代谢与能量代谢是心肌细胞生理及病理活动的基础^[41]。在能量匮乏的情况下,AMPK 激活 TFEB,介导自噬过程,分解细胞内冗余的蛋白质、脂质、糖原等大分子物质及受损的细胞器,从而为饥饿状态下的细胞生存提供必要的能量。心脏正常的舒张和收缩功能高度依赖于三磷酸腺苷,其中 95% 是由心肌细胞线粒体氧化磷酸化产生的^[42]。当心肌缺血损伤后,心肌细胞存在显著的线粒体功能障碍,难以维持心肌细胞正常的生理功能所需的能量供给。因此,改善线粒体功能障碍,促进受损线粒体自噬及再循环对心肌细胞功能维持至关重要。研究发现,当线粒体受损时,PINK1 会在膜电位下降的情况下在线粒体外膜上积聚,并招募 Parkin 至受损线粒体,在 PINK1 的作用下 Parkin 发生磷酸化并被激活,进而催化泛素分子转移到线粒体底物上,将其标记为需降解物质。随后,这些底物被自噬体识别并包裹,与溶酶体融合进行降解,从而促进线粒体再循环^[43]。此外,被 FNIP1 磷酸化的 TFEB 可诱导 PGC-1 α 和雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α) mRNA 增加,增强线粒体生物发生,形成“清除-替换”的连续调控波,维持线粒体网络的动态平衡^[6]。

3.4 TFEB 与心室重塑

心肌梗死后,心肌细胞广泛受损,导致心肌收缩力下降。同时,神经内分泌系统持续激活,ECM 发生重塑,进而促进心肌纤维化。此外,MIRI 加剧,

进一步促进心室不良重塑,显著增加心力衰竭的风险。TFEB 作为 MiTF/TFE 家族成员之一,在炎症、心肌肥厚、心肌纤维化等心室重塑的病理过程中发挥重要作用。Javaheiri 等^[44]研究发现,TFEB 通过调节巨噬细胞的脂质代谢,降低促炎巨噬细胞的丰度,从而减少心肌中 IL-1 β 水平,独立于巨噬过程发挥抗炎作用,以减轻 MIRI 后的心肌重塑。心肌梗死后,心肌收缩力减弱,神经内分泌系统被激活。其中,血管紧张素 II 通过激活心肌细胞和成纤维细胞中的血管紧张素 1 型受体,上调转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达,进而诱发心脏肥大^[45]。DENG 等^[46]研究发现,TFEB-PGC-1 α -PPAR γ 通路可抑制血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型中的氧化应激和炎症反应,逆转心室重塑。Wnt 信号通路在调控心肌成纤维细胞的增殖和激活中发挥了重要作用。在心肌损伤时,TFEB 可通过抑制 Wnt- β -catenin 信号通路抑制心脏成纤维细胞增殖和促纤维化基因表达,降低 α -SMA 和胶原蛋白 I 的蛋白水平来抑制心肌梗死后心肌纤维化^[27]。这些研究结果一致表明,TFEB 分子靶向治疗在心肌损伤后心室重塑中展现出了极为广阔的应用前景。

4 小结与展望

心肌缺血损伤是多种心血管疾病的核心病理过程,而 TFEB 作为自噬调控通路的关键转录因子,能够调控多种自噬途径,在心肌损伤后的氧化应激、炎症级联反应、细胞能量代谢以及心室重塑等病理生理过程中发挥重要作用,从而保护心肌细胞。针对 TFEB 在心肌损伤各阶段的保护作用,开发特异性激动剂,有助于降低患者心肌损伤后心力衰竭的风险。尽管靶向药物通过激活 TFEB 以改善心功能障碍已在实验研究中得到验证,但将 TFEB 保护心肌细胞的作用从细胞和动物实验成功转化至临床应用,仍面临诸多挑战,例如,小分子药物通过何种方式(如直接结合、磷酸化、核定位)精准调控 TFEB 以调节自噬通路,从而在心肌细胞水平发挥保护作用,以及如何减轻小分子药物的不良反应、提升生物利用度,这些问题仍需进一步深入研究。根据前人研究,TFEB 介导的自噬在多种途径中均存在关联,然而,除了经典的自噬途径外,TFEB 是否通过非自噬途径靶向调控心肌损伤修复的相关通路,目前仍缺乏研究报道。心肌缺氧复氧后,TFEB 激活自噬的双向效应机制(受缺血时间和复

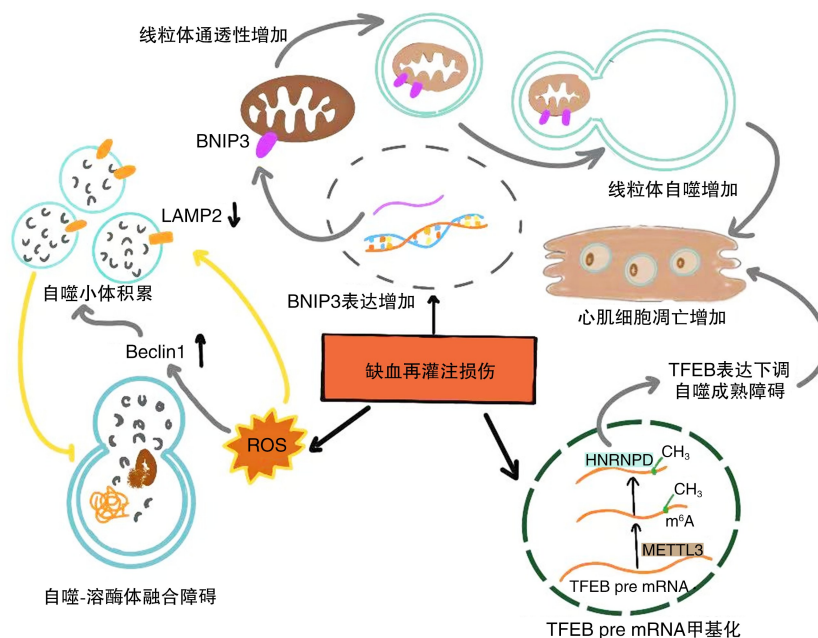


图 1. TFEB 介导自噬在心肌梗死后再灌注损伤中的机制图

METTL3: 甲基转移酶 3; HNRNP D: 异核核糖核蛋白 D; LAMP2: 溶酶体相关膜蛋白 2; Beclin1: 自噬相关蛋白。

基于文献[39,49-50]绘制。

Figure 1. Mechanism diagram of TFEB-mediated autophagy in myocardial infarction reperfusion injury

氧程度影响) 仍不明确。从 TFEB 介导的早期自噬和晚期自噬入手, 研究自噬程度在缺氧复氧过程中的作用机制, 深入探索其在预测心肌缺血后恢复程度方面的潜力, 有望成为逆转 MIRI 的新靶点。Li 等^[47]研究发现, 抑制心肌细胞脂肪酸氧化可促进心肌细胞再生, TFEB 作为调节线粒体氧化磷酸化的重要节点之一, 是否能够逆转心肌细胞代谢方式以促进心肌细胞再生仍需进一步探索。此外, 已有研究显示, TFEB 介导的细胞外囊泡基因改造能显著促进肢体缺血小鼠的新生血管生成^[48]。然而, 这种针对细胞外囊泡的 TFEB 基因改造策略是否同样具备促进心肌缺血区域血管新生的能力, 仍需进一步探究。

[参考文献]

- [1] 成 姣, 谢佳欣, 刘 晨, 等. lncRNA 减轻心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 539-545.
CHENG J, XIE J X, LIU C, et al. Developments in lncRNA reducing myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(6): 539-545.
- [2] 朱晓庭, 王 帅, 崔英华. 转录因子 EB 在心衰衰竭中的研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2023, 23(2): 5348-5352.
ZHU X T, WANG S, CUI Y H. Research progress of tran-

scription factor EB in heart failure[J]. Mol Cardiol China, 2023, 23(2): 5348-5352.

- [3] TAN A, PRASAD R, LEE C, et al. Past, present, and future perspectives of transcription factor EB (TFEB): mechanisms of regulation and association with disease[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(8): 1433-1449.
- [4] PUERTOLLANO R, FERGUSON M, BRUGAROLAS J, et al. The complex relationship between TFEB transcription factor phosphorylation and subcellular localization[J]. EMBO J, 2018, 37(11): e98804.
- [5] PAQUETTE M, EL-HOUJEIRI L, C ZIRDEN L, et al. AMPK-dependent phosphorylation is required for transcriptional activation of TFEB and TFEB3 [J]. Autophagy, 2021, 17(12): 3957-3975.
- [6] MALIK N, FERREIRA B I, HOLLSTEIN P E, et al. Induction of lysosomal and mitochondrial biogenesis by AMPK phosphorylation of FNIP1[J]. Science, 2023, 380(6642): eabj5559.
- [7] YANG S, NIE T, SHE H, et al. Regulation of TFEB nuclear localization by HSP90AA1 promotes autophagy and longevity[J]. Autophagy, 2023, 19(3): 822-838.
- [8] SUZUKI Y, HAYASHI K, GOTO F, et al. Premature senescence is regulated by crosstalk among TFEB, the autophagy lysosomal pathway and ROS derived from damaged mitochondria in NaAsO₂-exposed auditory cells [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 382.
- [9] CHEN J L, WU X, YIN D, et al. Autophagy inhibitors for

- cancer therapy: small molecules and nanomedicines [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108485.
- [10] COBO I, MURILLO-SAICH J, ALISHALA M, et al. Particle uptake by macrophages triggers bifurcated transcriptional pathways that differentially regulate inflammation and lysosomal gene expression [J]. *Immunity*, 2025, 58 (4): 826-842.
- [11] XU J, XIONG A, WANG X, et al. Hyperoside attenuates pyrrolizidine alkaloids-induced liver injury by ameliorating TFEB-mediated mitochondrial dysfunction [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(8): 694-712.
- [12] PARK K, LIM H, KIM J, et al. Lysosomal Ca^{2+} -mediated TFEB activation modulates mitophagy and functional adaptation of pancreatic β -cells to metabolic stress [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1300.
- [13] CUI M, YAMANO K, YAMAMOTO K, et al. HKDC1, a target of TFEB, is essential to maintain both mitochondrial and lysosomal homeostasis, preventing cellular senescence [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(2): e2306454120.
- [14] KIM J, KIM S H, KANG H, et al. TFEB-GDF15 axis protects against obesity and insulin resistance as a lysosomal stress response [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(3): 410-427.
- [15] EVANS T D, ZHANG X, JEONG S J, et al. TFEB drives PGC-1 α expression in adipocytes to protect against diet-induced metabolic dysfunction [J]. *Sci Signal*, 2019, 12 (606): eaau2281.
- [16] SUN J, LU H, LIANG W, et al. Endothelial TFEB (transcription factor EB) improves glucose tolerance via upregulation of IRS (insulin receptor substrate) 1 and IRS2 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 783-795.
- [17] CHEN J, MAO K, YU H, et al. p38-TFEB pathways promote microglia activation through inhibiting CMA-mediated NLRP3 degradation in Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 295.
- [18] LIN Y, CHENG L, CHEN Y, et al. TFEB signaling promotes autophagic degradation of NLRP3 to attenuate neuroinflammation in diabetic encephalopathy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 327(6): C1481-C1496.
- [19] CALABRESE C, NOLTE H, PITMAN M R, et al. Mitochondrial translocation of TFEB regulates complex I and inflammation [J]. *EMBO Rep*, 2024, 25(2): 704-724.
- [20] WANG L, LI D, YAO F, et al. Serpina3k lactylation protects from cardiac ischemia reperfusion injury [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1012.
- [21] ZHANG M, LIU Q, MENG H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 12.
- [22] MASTOOR Y, MURPHY E, ROMAN B. Mechanisms of postischemic cardiac death and protection following myocardial injury [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(1): e184134.
- [23] 胡娜娜, 门冰欣, 张亚苹, 等. 心肌缺血再灌注损伤中的氧化应激信号通路 [J]. *生命的化学*, 2024, 44 (12): 2235-2244.
- HU N N, MEN B X, ZHANG Y P, et al. Oxidative stress signaling pathway in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Chem Life*, 2024, 44(12): 2235-2244.
- [24] 吕彬, 刘潇, 谭旺晓, 等. 炎症级联反应在心肌梗死发展过程中的作用及药物治疗研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(4): 424-430.
- LÜ B, LIU X, TAN W X, et al. Research on the impacts and drug therapy of inflammatory cascade reaction in the development process of myocardial infarction [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2021, 40(4): 424-430.
- [25] HU S Y, YANG J E, ZHANG F. Signaling pathways of inflammation in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiology Plus*, 2022, 7(1): 29-38.
- [26] WU X, REBOLL M R, KORF-KLINGEBIEL M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5): 1257-1273.
- [27] LIU C, ZHOU D, ZHANG Q, et al. Transcription factor EB (TFEB) improves ventricular remodeling after myocardial infarction by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15841.
- [28] HAN M, LIU Z, LIU L, et al. Dual genetic tracing reveals a unique fibroblast subpopulation modulating cardiac fibrosis [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(4): 665-678.
- [29] WEI X, ZHOU Y, SHAO E, et al. Tert promotes cardiac regenerative repair after MI through alleviating ROS-induced DNA damage response in cardiomyocyte [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 381.
- [30] ZHANG S, YAN F, LUAN F, et al. The pathological mechanisms and potential therapeutic drugs for myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155649.
- [31] CHEN Z, WU H, YANG J, et al. Activating parkin-dependent mitophagy alleviates oxidative stress, apoptosis, and promotes random-pattern skin flaps survival [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 616.
- [32] LU H, FAN Y, QIAO C, et al. TFEB inhibits endothelial cell inflammation and reduces atherosclerosis [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(464): eaah4214.
- [33] PAJARES M, CUADRADO A, ENGEDAL N, et al. The role of free radicals in autophagy regulation: implications for ageing [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2450748.
- [34] XU J, ZHAO X, JIANG X, et al. Tubastatin A improves post-resuscitation myocardial dysfunction by inhibiting NL-

- RP3-mediated pyroptosis through enhancing transcription factor EB signaling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(7): e024205.
- [35] SUBRAMANI J, KUNDUMANI-SRIDHARAN V, DAS K C. Chaperone-mediated autophagy of eNOS in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2021, 129(10): 930-945.
- [36] DONG Y, KANG Z, ZHANG Z, et al. Single-cell profile reveals the landscape of cardiac immunity and identifies a cardio-protective Ym-1^{hi} neutrophil in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69(7): 949-967.
- [37] LAI Y, YANG N, SHI D, et al. Puerarin enhances TFEB-mediated autophagy and attenuates ROS-induced pyroptosis after ischemic injury of random-pattern skin flaps[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 974: 176621.
- [38] QIAO L, MA J, ZHANG Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2021, 129(12): 1141-1157.
- [39] MA X, GODAR R J, LIU H, et al. Enhancing lysosome biogenesis attenuates BNIP3-induced cardiomyocyte death[J]. *Autophagy*, 2012, 8(3): 297-309.
- [40] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173.
- [41] FENG Y, CHEN Y, WU X, et al. Interplay of energy metabolism and autophagy[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 4-14.
- [42] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [43] TANG M, RONG D, GAO X, et al. A positive feedback loop between SMAD3 and PINK1 in regulation of mitophagy[J]. *Cell Discov*, 2025, 11(1): 22.
- [44] 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.
- [45] ROSENKRANZ S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(3): 423-432.
- [46] DENG L, LIU W, XU Q, et al. Tianma gouteng decoction regulates oxidative stress and inflammation in Ang II-induced hypertensive mice via transcription factor EB to exert anti-hypertension effect[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112383.
- [47] LI X, WU F, GÜNTHER S, et al. Inhibition of fatty acid oxidation enables heart regeneration in adult mice[J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 619-626.
- [48] ZHAO C, XING Z, WEI X, et al. Multibiofunctional TFEB-engineered endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles/hydrogel system for rescuing critical limb ischemia[J]. *Chem Eng J*, 2023, 460: 141730.
- [49] SONG H, FENG X, ZHANG H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m⁶A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes[J]. *Autophagy*, 2019, 15(8): 1419-1437.
- [50] MA X, LIU H, FOYIL S R, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia-reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3170-3181.
- (此文编辑 文玉珊)