

综述

自死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用

许卫攀^{1,2,3}, 李柳青⁴, 刘 滴^{1,2,3}, 钟可文⁴, 王 琪^{1,3*}

(¹武汉科技大学黄石市中心医院研究生联合培养基地, 黄石 43500; ²湖北理工学院附属医院心内科, 黄石 435000; ³肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 黄石 435000; ⁴武汉科技大学医学部医学院, 武汉 430081;)

摘要: 心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MI/RI)是急性心肌梗死患者预后不良的关键因素, 导致心肌细胞死亡的机制涉及氧化应激、钙离子失衡、炎症反应和能量耗竭等。作为一种新近识别的自噬性细胞死亡形式, 自死亡的概念、特征及分子机制正在被广泛研究。现有研究显示, 自死亡在MI/RI中扮演着关键角色。本文介绍了MI/RI的发生机制、自噬与自死亡的特性、自死亡的分子参与者以及它们在MI/RI中的作用, 旨在探索关于MI/RI的预防和治疗的新的理论视角和实践策略。

关键词: 心肌缺血再灌注损伤; 自噬; 自死亡; $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP酶}$

Roles of autosis in myocardial ischemia-reperfusion injury

XU Weipan^{1,2,3}, LI Liuqing⁴, LIU Di^{1,2,3}, ZHONG Kewen⁴, WANG Qi^{1,3*}

(¹Postgraduate Joint Training Base, Huangshi Central Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Huangshi 435000, China; ²Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China; ³Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Huangshi 435000, China; ⁴School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China;)

Abstract: Myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI) is a key factor in poor prognosis of patients with acute myocardial infarction, and the mechanisms leading to myocardial cell death involve oxidative stress, calcium ion imbalance, inflammatory response, and energy depletion. Autosis, as a newly identified form of autophagic cell death, is widely studied in terms of its concept, characteristics, and molecular mechanisms. Existing research shows that autosis plays a key role in MI/RI. This work introduces the mechanism of MI/RI, the characteristics of autophagy and autosis, the molecular participants of autosis, and their roles in MI/RI, aiming to provide new theoretical perspectives and practical strategies for the prevention and treatment of MI/RI.

Key Words: myocardial ischemia-reperfusion injury; autophagy; autosis; $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是全球范围内主要的心血管死亡原因, 其治疗的核心在于尽早实现心肌再灌注以减少缺血损伤并限制心肌梗死范围。然而, 再灌注过程本身

会引发心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI), 导致心肌细胞死亡。目前, 临床上对MI/RI缺乏有效的治疗措施, 进一步增加了心肌梗死的死亡率和不良预后^[1]。在MI/

收稿日期: 2024-12-19

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目(2022CFB159); 黄石市中心医院科研项目(ZX2023M02)

第一作者: E-mail: xuweipan@whu.edu.cn

*通信作者: E-mail: wangqisummer1989@163.com

RI过程中, 心肌细胞经历了多种细胞死亡事件, 其中, 自死亡(*autosis*)作为一种新型的自噬基因依赖性、非凋亡性细胞死亡形式, 具有独特的形态特征, 近年来受到了广泛关注^[2]。自死亡的发生与自噬失调密切相关, 尤其是过度的自噬会触发自死亡, 而这一过程与细胞凋亡和坏死不同。研究表明, 通过抑制自噬相关蛋白13或自噬相关蛋白14可以有效抑制自死亡, 但抑制细胞凋亡或坏死并不能阻断其发生^[2,3]。此外, 自噬体-溶酶体融合的化学抑制剂(如巴菲霉素A1)也无法抑制自死亡^[2,4]。这些特征可能支持了“过度的自噬体积而非溶酶体降解可能诱导自死亡”的假设^[3]。自噬在MI/RI中的作用一直存在争议: 一方面, 部分研究认为, 自噬通过降解不必要的蛋白质和氨基酸来提供能量, 帮助细胞度过缺血缺氧阶段, 从而发挥促生存作用; 另一方面, 大量研究表明, MI/RI后心肌细胞内出现大量自噬空泡, 并伴随微管相关蛋白轻链3 II和P62蛋白的高表达, 且自噬抑制剂可有效减轻MI/RI损伤, 提示自噬可能在此过程中发挥了促死亡作用, 即自死亡的发生^[5,6]。近年来, 自死亡的概念在国际上引起了广泛讨论, 尤其是其在MI/RI中的矛盾作用已成为当前研究的热点。本文旨在综述自死亡在MI/RI中的相关研究进展, 为预防和治疗MI/RI提供新的思路和策略。

1 心肌缺血再灌注损伤的机制

MI/RI的机制可以总结为以下几方面。(1)氧化应激: 再灌注时氧浓度迅速恢复, 导致心肌细胞内氧自由基和活性氧大量产生, 进而引发细胞脂质过氧化和蛋白质损伤^[7]。(2)钙离子失衡: 缺血和再灌注导致细胞内钙离子浓度异常升高, 激活酶反应并损伤线粒体, 加剧细胞损伤^[8,9]。(3)炎症反应: 缺血再灌注会释放大量炎症介质, 激活血管内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和血小板, 引发炎症并加重组织损伤^[7]。(4)能量耗竭: 心肌缺血时, 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成原料外流, 细胞内ATP水平显著下降, 导致细胞肿胀和损伤^[10]。以上机制均与自噬调控存在密切的信号串扰。自噬作为一种动态的细胞自我调节过程, 可能通过调控氧化应激、钙离子稳态、炎症反应和能量代谢来影响MI/RI的进程。然而, 自噬

在MI/RI中的作用具有双重性: 适度的自噬可能通过清除受损细胞器和提供能量发挥保护作用; 而过度的自噬则可能诱导自死亡, 加重细胞损伤。因此, 如何合理控制自噬的发生程度或时机, 以最大化其保护作用并最小化其有害影响一直是MI/RI研究的核心课题。

2 自噬在心脏中的作用

“自噬”一词是由诺贝尔奖获得者Christian de Duve于1963年命名的^[11]。作为一种进化上高度保守的细胞质组分降解机制, 自噬在细胞内发挥重要作用, 它通过分解废旧或功能异常的蛋白质、葡萄糖、脂质及细胞器, 释放氨基酸和脂肪酸等关键分子, 用于ATP合成、新蛋白质和细胞器的生成, 并参与分泌活动和细胞内运输调控^[12-14]。在心脏稳态中, 自噬通过清除错误折叠的蛋白质和受损的细胞器, 维持心脏结构和功能^[15,16]。此外, 自噬还为ATP再生提供底物, 在缺血和饥饿等极端条件下保护心脏功能, 减少心肌损伤^[15,17]。根据发生类型, 自噬可分为巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬。巨自噬通过形成自噬体降解细胞内组分; 微自噬由溶酶体直接吞噬待降解的细胞组分; 伴侣介导的自噬依赖Hsc70和溶酶体相关膜蛋白2A转运含KFERQ序列的蛋白质至溶酶体。根据发生阶段, 自噬还可分为早期自噬和晚期自噬, 其中自死亡与早期自噬体生成及晚期自噬体-溶酶体融合受阻密切相关^[12-14]。在氧化应激、代谢应激等条件下, 自噬被激活以减轻细胞功能紊乱和死亡风险。然而, 在心力衰竭、衰老或特定类型的心脏疾病(如结蛋白相关心肌病或多柔比星诱导的心肌病)中, 自噬可能被抑制, 导致病情恶化^[18-21]。另一方面, 在缺血/再灌注和压力超负荷等急性应激下, 自噬可能过度激活, 诱导自死亡并加剧心肌损伤^[2]。这些发现揭示了自噬在细胞命运调控中的复杂性和多样性。

3 自死亡的概述

2013年, Liu等^[2]首次提出“autosis”这一术语, 描述了一种由Na⁺-K⁺-ATP酶调节、自噬诱导肽、饥饿和缺氧触发的新型自噬性细胞死亡形式, 其具有独特的形态和生化特征, 如核周间隙膨胀

和对强心苷类药物的敏感性等。自死亡的发生过程分为两个阶段——逐渐变化阶段和突然崩溃死亡阶段。第一阶段1a期：细胞核卷曲，染色质适度凝聚，线粒体电子密集，内质网扩张并碎片化，同时出现大量自噬小体、自溶酶体和空液泡；第一阶段1b期：核周空间在核膜周围肿胀，形成含有类似细胞质溶胶的膜结合区域。第二阶段：核周空间局部膨胀，与核表面凹陷有关，线粒体和其他细胞器肿胀，自噬体、自溶体和内质网显著减少，质膜最终溶解^[22]。研究表明，自死亡符合细胞死亡命名委员会提出的两个基本标准：其一，通过阻断自噬通路可有效抑制自死亡的发生；其二，自死亡缺乏凋亡与坏死的典型特征^[23]。自死亡最先在HeLa细胞中被发现，随后在缺血再灌注小鼠的肾脏和缺氧缺血新生大鼠的脑中被报道^[2,24]。近年来的研究发现，自死亡也存在于MI/RI的后期。尽管自噬通常被认为是饥饿状态下激活的细胞保护机制，但不受控制或过度激活的自噬可能对细胞产生不利影响，导致自死亡的发生，这一过程伴随Rubicon上调、自噬通量减弱以及自噬体的明显聚集^[4]。这些发现揭示了自噬在细胞死亡调控中的复杂性和潜在危害。

4 自死亡与MI/RI

研究表明，MI/RI的核心病理机制在于自噬失衡介导的细胞“自死亡”过程。近年来，越来越多的研究发现， Na^+/K^+ -ATP酶、Beclin 1、Rubicon、转录因子EB、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂以及核因子- κB 等关键分子与自噬调控网络紧密相关。这些分子通过复杂的信号级联反应，在不同病理阶段和调控条件下表现出双重调控特性，可动态调控细胞自噬性死亡进程——既可正向促进亦可负向抑制“自死亡”的发生发展。

4.1 Na^+/K^+ -ATP酶、Beclin 1介导的自死亡与MI/RI

Na^+/K^+ -ATP酶(亦称钠钾泵或钠泵)是细胞膜中的一种关键酶，负责钠离子和钾离子的主动转运，并作为强心苷类物质的特异性受体参与细胞信号传导^[25]。同时，Beclin 1是自噬过程中的关键蛋白，调控自噬体的形成和成熟^[6]。研究发现，运动、饥饿和缺血/再灌注可以诱导 Na^+/K^+ -ATP酶与Beclin 1

之间的物理相互作用，共同促进细胞自死亡的发生，其机制可能包括：两者在多种细胞内膜(如内质网、核周膜、线粒体和内小体)上相互作用，影响细胞膜、渗透膜及跨细胞内膜的液体稳态^[4,26]； Na^+/K^+ -ATP酶通过调控Beclin 1功能，进而影响自噬活性或囊泡运输^[27]。强心苷通过与 Na^+/K^+ -ATP酶相互作用，能够破坏其与Beclin 1的结合^[24]。Fernández等^[4]在MI/RI小鼠模型中发现，再灌注后期注射强心苷类药物可抑制 Na^+/K^+ -ATP酶活性，从而减轻MI/RI诱导的自死亡。研究表明，MI/RI不同阶段自噬通量的变化显著影响心肌细胞命运：MI/RI早期自噬通量增加，而后期自噬通量受抑制，导致再灌注后期大量心肌细胞发生自死亡，这一过程可被自噬抑制剂有效抑制，但凋亡或坏死抑制剂无此效果^[4,28]。高通量筛选技术进一步证实， Na^+/K^+ -ATP酶抑制剂(如哇巴因和地高辛)同样具有抑制自死亡的作用^[2,4]。这些发现揭示了自死亡在MI/RI中的重要作用，并为其治疗提供了新思路，未来治疗策略上可能包括将自噬抑制剂与其他防止再灌注后期细胞死亡的药物联合使用，以产生协同治疗效果。

4.2 Rubicon介导的自死亡与MI/RI

Rubicon是Ⅲ类PI3K复合体-2负调节因子，能够抑制自噬小体成熟和内体转运^[29-31]。研究发现，在心肌缺血再灌注损伤过程中，自噬通量初期上升后逐渐下降，再灌注6 h后出现自死亡现象，Rubicon在再灌注后期表达显著升高，通过抑制自噬小体与溶酶体融合来降低自噬通量，导致自噬小体积累，心脏特异性降低Rubicon表达可恢复自噬通量并减少自噬小体积累，表明Rubicon在抑制自噬通量和诱导自噬小体积累中起关键作用^[4]。Rubicon升高不仅抑制自噬通量，还促进自噬小体过度形成，这可能以损伤细胞内细胞器膜(如内质网、线粒体和质膜)为代价，导致细胞器功能受损，进而引发自死亡。然而，细胞内膜来源的减少是否直接导致自死亡仍需进一步研究^[4]。关于Rubicon的调控机制，尚不清楚其是否受转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)或核因子- κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)的调控^[32]。但已知Rubicon功能丧失可以减弱自死亡并缩小心肌梗死范围，提示下调Rubicon可能是一种潜在的治疗策略^[4]。

此外, TFEB和Rubicon共同抑制自噬通量并促进自噬体堆积, 诱导自死亡。因此, 阻断*Rubicon*基因表达、增加和防止自噬小体过度积聚可能具有心脏保护作用。然而, *Rubicon*、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶和*Beclin 1*之间的调控关系仍需深入研究, 以期为临床治疗MI/RI寻找更为有效的靶点^[4,32]。

4.3 TFEB介导的自死亡与MI/RI

TFEB是自噬溶酶体信号通路中最重要的转录因子之一, 能够调节自噬和溶酶体相关基因表达, 并在脂质代谢、细胞衰老、脱氧核糖核酸修复、内质网应激等关键生物过程中发挥重要调控作用^[31,32]。研究表明, TFEB可以通过介导脂肪自噬、脂肪分解和脂质代谢相关基因的转录, 促进脂质降解和外排, 从而恢复脂质稳态, 减轻或逆转动脉粥样硬化的进展^[33-35]。此外, TFEB的核定位和活性受细胞外信号调节蛋白2介导的丝氨酸磷酸化调节, 而信号调节蛋白2的活性又受到细胞外营养水平的调节, 在心肌细胞再灌注后期, TFEB升高并转移到细胞核中, 腺相关病毒介导的TFEB降低可减少自死亡, 而*Beclin 1*和膜泡蛋白分选11等TFEB靶点在再灌注后期也处于上升趋势^[3], TFEB激活可促进心肌细胞自死亡, *TFEB*敲低可减少再灌注过程中自噬体和自噬溶酶体的积累, 减少心肌细胞自噬^[28]。这些发现提示, TFEB可能通过转录调控参与自死亡的调节。然而, 除了*Beclin 1*之外, 目前尚不清楚哪些TFEB靶点对自死亡的发生是必不可少的。值得注意的是, TFEB在MI/RI中的作用具有时间依赖性: 在MI/RI早期, TFEB对心肌具有保护作用; 而在再灌注后期可能导致心肌损伤。因此, 在治疗MI/RI患者时, 合理控制TFEB的活性及其时间窗口至关重要, 特别是在再灌注后期, 应重点专注如何利用TFEB的调控作用来抑制自死亡, 从而减轻心肌损伤。

4.4 SGLT2抑制剂参与自死亡

钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂是一种新型的降糖药物, 一种理论认为, SGLT2抑制剂可能通过促进自噬来保护心脏^[36-38]。另一种假设是, SGLT2抑制剂可以直接抑制心肌中的钠氢交换蛋白1(sodium/hydrogen exchanger 1, NHE1)亚型, 这是一种在心肌细胞中显著表达的离子通道, 其活性在多种病

理状态下显著升高^[39,40]。研究表明, SGLT2抑制剂如恩格列净作用于心肌细胞的主要靶点是NHE1, 且NHE1的抑制可以改善MI/RI, 而NHE1的激活则可能加重这种损伤。此外, 恩格列净还被发现可以通过减少自噬体的过度积累来实现心脏保护作用^[41]。Bai等^[42]研究表明, 在患和不患糖尿病的心肌梗死小鼠模型中, 恩格列净治疗能显著减小梗死面积、减轻心肌纤维化, 进而改善心脏功能并提高存活率, 在缺血和葡萄糖剥夺情况下, 恩格列净通过抑制心肌细胞NHE1活性来调节过度的自噬(即自死亡), 且*NHE1*敲除能明显挽救葡萄糖缺乏导致的自死亡。然而, 在非糖尿病性心肌梗死合并急性高血糖的模型中, 恩格列净的心脏保护作用并非通过靶向NHE1实现, 而是通过抑制*Beclin 1*依赖性自噬, 这可能是因为糖尿病诱导了某种过程, 阻止了恩格列净与NHE1的结合^[43]。

4.5 NF- κ B参与自死亡

NF- κ B是一种具有调节转录作用的核转录因子, 广泛存在于各种细胞, 可能是另一个调节自死亡的转录因子^[41]。藻蓝蛋白除了诱导癌细胞(胰腺)凋亡外, 还能诱导自死亡, 藻蓝蛋白治疗导致*Beclin 1*表达增加和NF- κ B核易位。NF- κ B抑制剂可降低*Beclin 1*水平和藻蓝蛋白引起的自死亡^[44]。然而, NF- κ B作为经典的促炎信号因子, 其与自死亡之间的调控作用有待进一步研究, 是否与其入核后转录促炎因子的同时亦会促进*Beclin 1*和(或)*Rubicon*的水平升高目前尚未被研究。

5 结论与展望

本文综述了自死亡在心肌缺血再灌注损伤领域的最新研究进展, 重点探讨了自噬与自死亡之间的紧密联系, 以及它们在MI/RI过程中的关键作用。研究揭示了自死亡作为MI/RI中可能被忽略的一种重要细胞死亡方式, 其分子参与者、病理生理触发因素及部分调节因子均得到了深入分析。展望未来, 为了更有效地保护心脏免受MI/RI的损害, 我们应当致力于发现并实施更加有效的干预措施, 包括但不限于针对自死亡相关通路的特异性药物开发, 以及结合多种细胞死亡抑制策略的综合治疗方法。通过持续的研究与创新, 我们有望为MI/RI患者带来更加有效且安全的治疗方案。

作者贡献声明:

许卫攀: 负责设计论文框架, 起草论文;
李柳青: 负责论文修改, 文献检索及整理;
刘 滴: 负责进行论文审阅及指导修改;
钟可文: 负责梳理文章脉络, 论文修改;
王 琪: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100
- [2] Liu Y, Shoji-Kawata S, Sumpter Jr. RM, et al. Autosis is a Na^+ , K^+ -ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(51): 20364-20371
- [3] Nah J, Zablocki D, Sadoshima J. The role of autophagic cell death in cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173: 16-24
- [4] Fernández ÁF, Liu Y, Ginet V, et al. Interaction between the autophagy protein Beclin 1 and Na^+ , K^+ -ATPase during starvation, exercise, and ischemia. *JCI Insight*, 2020, 5(1): e133282
- [5] Nah J, Zablocki D, Sadoshima J. Autosis: a new target to prevent cell death. *Jacc Basic Transl Sc*, 2020, 5(8): 857-869
- [6] Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion. *Circ Res*, 2007, 100(6): 914-922
- [7] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401
- [8] Kormos A, Nagy N, Acsai K, et al. Efficacy of selective NCX inhibition by ORM-10103 during simulated ischemia/reperfusion. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 539-551
- [9] Wang R, Wang M, He S, et al. Targeting calcium homeostasis in myocardial ischemia/reperfusion injury: an overview of regulatory mechanisms and therapeutic reagents. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 872
- [10] Carreira RS, Facundo HTE, Kowaltowski AJ. Mitochondrial K^+ transport and cardiac protection during ischemia/reperfusion. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38(3): 345-352
- [11] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res*, 2014, 24(1): 9-23
- [12] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741
- [13] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863
- [14] Kroemer G. Autophagy: a druggable process that is deregulated in aging and human disease. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 1-4
- [15] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*, 2007, 13(5): 619-624
- [16] Ikeda Y, Shirakabe A, Maejima Y, et al. Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress. *Circ Res*, 2015, 116(2): 264-278
- [17] Maejima Y, Kyo S, Zhai P, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1478-1488
- [18] Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, et al. Aging and Autophagy in the Heart. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1563-1576
- [19] Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med*, 2016, 22(12): 1428-1438
- [20] Pattison JS, Osinska H, Robbins J. Atg7 induces basal autophagy and rescues autophagic deficiency in CryABR120G cardiomyocytes. *Circ Res*, 2011, 109(2): 151-160
- [21] Li DL, Wang ZV, Ding G, et al. Doxorubicin Blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification. *Circulation*, 2016, 133(17): 1668-1687
- [22] Nah J, Fernandez AF, Kitsis RN, et al. Does autophagy mediate cardiac myocyte death during stress? *Circ Res*, 2016, 119(8): 893-895
- [23] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 107-120
- [24] Nah J, Zhai P, Huang CY, et al. Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2978-2991
- [25] Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 367-376
- [26] Galva C, Artigas P, Gatto C. Nuclear Na^+ / K^+ -ATPase plays an active role in nucleoplasmic Ca^{2+} homeostasis. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 24): 6137-6147
- [27] Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(4): 385-396
- [28] Nah J, Sung EA, Zhai P, et al. Tfeb-mediated transcriptional regulation of autophagy induces autosis during

- ischemia/reperfusion in the heart. *Cells*, 2022, 11(2): 258
- [29] Yun Z, Wang QJ, Yue Z. Atg14L and Rubicon: yin and yang of Beclin 1-mediated autophagy control. *Autophagy*, 2009, 5(6): 890-891
- [30] Chang C, Young LN, Morris KL, et al. Bidirectional control of autophagy by BECN1 BARA domain dynamics. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 339-353.e6
- [31] Matsunaga K, Noda T, Yoshimori T. Binding Rubicon to cross the Rubicon. *Autophagy*, 2009, 5(6): 876-877
- [32] Zeng M, Wei X, Wu Z, et al. NF- κ B-mediated induction of autophagy in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(2): 180-185
- [33] Palmieri M, Impey S, Kang H, et al. Characterization of the CLEAR network reveals an integrated control of cellular clearance pathways. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(19): 3852-3866
- [34] Settembre C, Di Malta C, Polito VA, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science*, 2011, 332(6036): 1429-1433
- [35] Li M, Wang Z, Wang P, et al. TFEB: a emerging regulator in lipid homeostasis for atherosclerosis. *Front Physiol*, 2021, 12: 639920
- [36] Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 618-628
- [37] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9): 1025-1029
- [38] Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care*, 2020, 43(3): 501-507
- [39] Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia*, 2018, 61(8): 1712-1723
- [40] Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure. *Circulation*, 2017, 136(17): 1643-1658
- [41] Jiang K, Xu Y, Wang D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell*, 2022, 13(5): 336-359
- [42] Bai L, Wu Q, Zhang X, et al. Autosis as a selective type of cell death. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1164681
- [43] Wang Y, Meyer JW, Ashraf M, et al. Mice with a null mutation in the NHE1 Na⁺-H⁺ exchanger are resistant to cardiac ischemia-reperfusion injury. *Circ Res*, 2003, 93(8): 776-782
- [44] Liao G, Gao B, Gao Y, et al. Phycocyanin inhibits tumorigenic potential of pancreatic cancer cells: role of apoptosis and autophagy. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 34564