

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.052

## 自噬在疾病中的双重作用\*

王旭垒<sup>1</sup> 熊剑锐<sup>1</sup> 赵启明<sup>1</sup> 蒋维<sup>2</sup> 李萍<sup>1Δ</sup>

(1 西南交通大学生命科学与工程学院 四川 成都 610031;

2 四川大学华西医院分子医学研究中心 生物治疗国家重点实验室 四川 成都 610041)

**摘要:**自噬是细胞的一种正常的生理活动,参与细胞内损伤的蛋白质和亚细胞器经溶酶体途径降解的过程。自噬可以抵御外界的不良环境,在多种疾病中起着重要作用。近年来,大量研究表明自噬在细胞新陈代谢和生理功能上有双重作用,在疾病发生的不同时期,自噬起到不同的作用。通常情况自噬可以及时的清除细胞内损伤的蛋白质,作为一种细胞的保护机制,但是自噬的持续活化,导致细胞内大量蛋白质的降解,使细胞无法维持其基本结构,最终将导致细胞坏死或凋亡。自噬、凋亡和坏死的转化,很有可能受到 p53、Bcl-2、Beclin-1、ATG5、TG2 及 p62 等信号分子调控。肝脏和心脏是维持人体生命活动的重要器官,自噬在脂肪肝、肝硬化、心肌梗塞及心脏衰竭等疾病中扮演着重要的角色。本文总结了自噬、凋亡及坏死的相互关系,自噬在疾病中的双重作用,并重点介绍自噬在肝脏和心脏疾病中的作用。

**关键词:**自噬;疾病;凋亡;坏死;肝脏;心脏

**中图分类号:**Q553 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)25-4997-04

## The Dual Role of Autophagy in Disease\*

WANG Xu-lei<sup>1</sup>, XIONG Jiang-rui<sup>1</sup>, ZHAO Qi-ming<sup>1</sup>, JIANG Wei<sup>2</sup>, LI Ping<sup>1Δ</sup>

(1 School of Life Sciences and Bioengineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu, Sichuan, 610031, China;

2 Molecular Medicine Research Center, State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University,

Chengdu, Sichuan, 610041, China)

**ABSTRACT:** Autophagy is a normal physiological process, which is known as transported intracellular damaged protein to the lysosomal degradation. Autophagy can protect against the adverse environment. It plays an important role in a variety diseases. In recent years, a large number of studies have shown that autophagy has a dual role in cell metabolism and physiological functions. Under normal circumstances, autophagy acts as a protective mechanism, but constant autophagy activation cause a large number of protein degradation and cells can not maintain their basic structure, which will eventually lead to cell necrosis or apoptosis. The conversion of autophagy, apoptosis and necrosis is regulated by p53, Bcl-2, Beclin-1, ATG5, TG2 and p62 signaling molecules. Liver and heart are the vital organs, which maintain life activities. Autophagy plays an important role in liver and heart diseases such as fatty liver, cirrhosis, myocardial infarction and heart failure. This paper summarizes the relationship among autophagy, apoptosis and necrosis, and introduces the function of autophagy in liver and heart diseases.

**Key words:** Autophagy; Disease; Apoptosis; Necrosis; Liver; Heart

**Chinese Library Classification(CLC):** Q553 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)25-4997-04

自噬(autophagy)是通过形成自噬体(autophagosome),包裹胞浆中受损的蛋白质及亚细胞器成分,并与溶酶体融合形成自噬体,进而消化降解的代谢过程<sup>[1]</sup>。根据被吞噬物进入溶酶体的途径不同,自噬可分为:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。过去,自噬一直被视为一种诱导细胞死亡的程序。而近年的研究报道表明,自噬在疾病的不同时期,起到不同的作用。适量的自噬可以清除细胞内受损、变性的蛋白质、核酸及细胞器,并产生氨基酸、核苷酸供细胞循环利用。自噬的持续活化,会导致细胞内蛋白质、细胞器大量降解,细胞无法维持基本功能,导致细胞凋亡或坏死的发生。自噬的发生与凋亡、坏死密切相关,因

此在疾病的不同时期起到不同作用<sup>[2]</sup>。

### 1 自噬与细胞凋亡、坏死的关系

在特定条件下,自噬可能作为一种引发细胞死亡的机制。细胞凋亡和细胞坏死作为两种主要的细胞死亡程序,这两种死亡程序在一定的条件下可以互相转化,并且都能引起一系列同家族蛋白水解酶的活化。在细胞死亡的过程中,以及在病理情况下,细胞在形态上有很大的相似性。在许多情况下,细胞的裂解包括细胞核的裂解、细胞器的裂解以及细胞膜的破碎。细胞凋亡过程中产生的细胞核碎片同样存在于细胞坏死和自噬引

\* 基金项目:国际科技合作项目(2010DFA32380);国家自然科学基金项目(31071001)

作者简介:王旭垒(1990-),男,硕士生,主要研究方向:生物化学与分子生物学,

E-mail: wangxulei158@126.com

Δ 通讯作者:李萍,女,教授,主要研究方向:生物化学与分子生物学,

E-mail: wu\_mengting@163.com

(收稿日期:2013-05-08 接收日期:2013-06-05)

发的细胞死亡<sup>[3]</sup>。在引发细胞死亡的三种模式下,都会发生线粒体的部分或全部裂解,细胞骨架受到损伤。所以,不同模式引发细胞死亡时,细胞形态的变化具有一定的相似性。在细胞死亡的过程中,受到多种死亡程序的调控,在不同刺激条件下,其中的一种成为主要的死亡方式。因此,在疾病条件下,由于多种蛋白水解酶的活化,降解细胞内的蛋白质和细胞器,从而启动细胞死亡程序。

### 1.1 p53 在细胞自噬和凋亡中的关系

不同的细胞死亡模式,通过引发细胞内的不同信号通路导致细胞死亡,但参与这些信号通路的具体信号分子往往是相同的。DNA 损伤和线粒体氧化应激会引起 p53 的活化,p53 进一步促进细胞凋亡的发生,同时也引发自噬相关因子的活化。Tasdemir 等发现在无细胞核的细胞中,抑制 p53 的活化会促进细胞自噬的发生,然而在 p53 敲除的细胞内,重新表达 p53,诱导自噬水平下调<sup>[45]</sup>。p53 通过增强损伤调节自噬调节器(DNA-Damage Regulated Autophagy Modulator 1, DRAM1) 的活性<sup>[6]</sup>,以及抑制雷帕霉素受体(mTOR)的活化。DRAM1 的活化诱导自噬泡的堆积,其机制尚未阐明,但研究证实 DRAM1 可以抑制自噬泡与溶酶体结合形成成熟的自噬体。mTOR 是自噬的负调控因子,其抑制剂 rapamycin 抑制 mTOR 可激活自噬<sup>[7]</sup>。P53 具有促进细胞凋亡和抑制细胞自噬的作用,提示 p53 很有可能通过抑制细胞自噬,从而导致细胞内变性蛋白质及受损细胞器的堆积,使得细胞代谢调控无法正常进行,最终导致细胞启动凋亡程序。

### 1.2 Bcl-2 和 Beclin-1 细胞自噬和凋亡中的关系

Bcl-2 和 Beclin-1 在细胞凋亡和自噬的过程中起着至关重要的调节作用。Beclin-1 最初被认为可以和 Bcl-2 家族相互作用的蛋白质,其引发自噬的作用可以被 Bcl-2 和 Bcl-XL 所抑制<sup>[8]</sup>。JNK1 使 Bcl-2 磷酸化,结果导致 Bcl-2 与 Beclin-1 分离诱导自噬的发生。但在长期的饥饿中,细胞不能靠启动自噬提供营养物质再循环的方式促进细胞存活,同时,磷酸化的 Bcl-2 不能与凋亡蛋白 Bax 相互作用,从而导致细胞凋亡的发生<sup>[9]</sup>。值得注意的是,只有当 Bcl-2 位于内质网中,才能抑制自噬。Beclin-1 有一个 BH3-only 家族蛋白结合域,Bcl-2 家族中 BH3-only 蛋白都可以与之结合,导致 Beclin-1 不能诱导细胞自噬。Beclin-1 的 BH3 结构域的 119 位苏氨酸残基上有一个磷酸化位点,当 Beclin-1 磷酸化后,与 Bcl-2 的结合能力下调。凋亡相关蛋白激酶(Death-Associated Protein Kinase, DAPK)将 Beclin-1 磷酸化后,使其与 Bcl-2 解离,进而启动自噬<sup>[10]</sup>。在某些情况下,DAPK 可以通过与细胞骨架作用,诱导凋亡小体的产生,从而促进细胞凋亡。

在生长因子缺乏等条件下,自噬会先于凋亡发生,自噬的活化可以拮抗细胞凋亡。细胞凋亡发生后,caspase-3 的活化可以水解 Beclin-1,抑制自噬从而促进凋亡<sup>[11,12]</sup>。Beclin-1 产生的 N 末端片段和 C 末端片段会转移到线粒体和细胞核内。C 末端片段会导致线粒体释放细胞色素 c 以及其他促凋亡蛋白,诱导细胞凋亡进一步发生<sup>[11]</sup>,N 末端片段的核转位的作用目前还没有阐明。因此,caspase-3 水解产生的 Beclin-1 的片段会促进细胞凋亡。

### 1.3 ATG5 细胞自噬和凋亡中的关系

ATG5 细胞死亡的过程中起着双重作用。它会促进细胞自噬,使得细胞处于受损伤状态导致凋亡。例如,在自噬发生的过程中,ATG5 可以被钙蛋白酶水解,水解片段会转位于线粒体中,与 Bcl-XL 作用并使得细胞色素 c 释放、caspase 活化以及凋亡发生。当 ATG5 不发生线粒体转位时,自噬将继续进行<sup>[13]</sup>。因此,抑制 caspase 的活化可以导致细胞凋亡转化为细胞坏死或者自噬性死亡,钙蛋白酶水解后的 ATG5 片段可以将细胞自噬转化为凋亡。

### 1.4 TG2 细胞自噬和凋亡中的关系

谷氨酰胺酶 2(TG2)也可以调节自噬和凋亡的关系。它可以催化四种酶反应:蛋白交联转氨基作用、GTP 水解酶的活化、蛋白激酶的活化和二硫键异构酶活化<sup>[14]</sup>。在 TG2 敲除的胚胎小鼠成纤维细胞(MEFs)中,使用凋亡诱导因子刺激后,不会引起 caspase-3 的活化或者 PARP 的裂解,但细胞内 LC3-II 同工蛋白产生及自噬前体分子的堆积,均引发自噬<sup>[15]</sup>。在 TG2 突变的 MEFs 细胞中,C277S 蛋白的转氨基作用钝化,使得在自噬发生过程中,细胞无法形成自噬体。这些数据表明,TG2 的转氨基作用在凋亡和自噬的生理学过程中起着多重的作用,提示 TG2 可能作为自噬和凋亡相互转化的关键点。这两者的联系也与凋亡受体的抑制剂 cFLIP 有关,cFLIP 可以与 LC3 竞争性结合 ATG3,导致自噬体的堆积。

### 1.5 p62 细胞自噬和凋亡中的关系

p62 在自噬和凋亡过程中都起到一定的作用。它是一种多功能的蛋白质,作用于蛋白质降解蛋白酶体,因此可以促进错误折叠和损伤蛋白质的降解。细胞内 p62 的积累抑制自噬的发生,从而导致的蛋白酶体失活以及 NF- $\kappa$ B 的活化<sup>[16]</sup>。LC3 II 通过 20S 的蛋白酶体活化,这一过程可以被 p62 所抑制<sup>[17]</sup>。这表明,蛋白酶体和自噬通路之间有着重要的联系。

## 2 自噬的双重作用

细胞内自噬的活化受到多重通路的控制,它可以作为促进细胞存活的机制,也可以作为细胞死亡的机制。在应激反应导致 Parkin 的募集,可以促进神经元细胞通过自噬清除受损的线粒体,促进细胞存活。然而,使用羰基氰氟苯腙(carbonylcyanide-chlorophenylhydrazone, CCCP)处理后,在葡萄糖存在的培养基中,Parkin 的表达可以促进细胞存活,但含有半乳糖的培养基中则无这样的作用。反之,在 Parkin 不足的细胞中,虽然无法降解受损的线粒体,但是它们在 CCCP 处理后,可以在葡萄糖或者乳糖存在的培养基中存活。这一结果表明,在葡萄糖缺乏的条件下,Parkin 通过调控自噬导致细胞死亡。在这样的条件下,自噬起着诱导细胞死亡的作用<sup>[18]</sup>。

使用 CCCP 和百草枯处理细胞后,细胞会通过线粒体自噬使得线粒体去极化。目前的研究表明,CCCP 通过活化 ULK1 和 ATG13 促进线粒体自噬的发生,这一通路通过 Hsp90-Cdc37 分子伴侣复合体调节。在饥饿的条件下,缺乏 ULK1 或者抑制 Hsp90 可以导致细胞死亡。抑制线粒体 ETC 复合体 I 和 II、ROS 的大量产生均导致细胞发生自噬性死亡<sup>[19]</sup>。同样,通过鱼藤酮或 2-噻吩甲酰三氟丙酮阻止 Mn-SOD 的表达,诱导 ROS 增多,进而促进细胞发生自噬性死亡。

氧化应激通过诱导溶酶体蛋白的增加,可以导致细胞分子

伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)的活化<sup>[20]</sup>。这个过程可以起到保护细胞的作用,当细胞 CMA 受到细胞毒性药物如过氧化氢、镉或百草枯等的损伤,细胞存活率降低<sup>[21]</sup>。使用环孢霉素处理大鼠后,大鼠肾小管细胞中的自噬体增加,并起着细胞保护作用,而抑制自噬会导致环孢霉素毒性增强<sup>[22]</sup>。但另一研究表明,在衣霉素诱导的内质网应激过程中, $Ca^{2+}$ 的活化,导致钙调蛋白调节丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,促进 caspase 的活化和细胞自噬性死亡的发生,在 DAPK-/- 的小鼠中,细胞损伤减轻。所以,在肾脏中,自噬的活化也具有双重作用<sup>[23]</sup>。

### 3 自噬与肝脏疾病的关系

肝脏在调节营养物质动态平衡中起着重要作用,调控碳水化合物和脂质的新陈代谢。特异性敲除肝脏中的 ATGs 基因会引起肝脏的病变,例如,特异性敲除肝细胞中的 ATG7 会引起蛋白的堆积、线粒体的损伤、脂肪变性以及造成肝损伤。肝脏疾病的发生可能与  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 Z(ATZ)的缺乏有关。肝细胞中 ATZ 的敲除导致蛋白质的错误折叠,引起蛋白质在内质网内的堆积。正常情况下,ATZ 可以被泛素化通路降解,聚合的 ATZ 可以被自噬通路降解。在 ATG5 敲除的细胞内,细胞无法启动自噬清除 ATZ,聚合的 ATZ 在细胞内大量堆积。目前 ATZ 缺乏的细胞内,自噬的活化导致肝细胞损伤的机制尚未阐明,这可能与 ATZ 聚合后干预自噬及其对细胞的保护作用有关。然而,在 ATZ 无法降解的细胞内,细胞损伤的发生可能与凋亡因子上调和活化有关<sup>[24]</sup>。

在肝细胞损伤中,自噬和凋亡的关系尚未被阐明。凋亡的发生可能是由于自噬不足所诱导的。carbamazepine 通过活化自噬,可以降解肝细胞中的 ATZ 以及肝脏的纤维化。大量饮酒会诱发多种肝脏疾病,包括脂肪变性、脂肪肝和肝硬化。许多研究证明酒精导致肝细胞死亡的方式为凋亡或者坏死,同时抑制肝脏中的自噬活性<sup>[25]</sup>。长期给大鼠饲喂酒精,会引发肝细胞中自噬体的减少。酒精还可以进一步抑制 AMPK 信号通路的活化,导致 mTOR 活化,抑制自噬发生<sup>[26]</sup>。另外,酒精抑制自噬体在肝细胞中的转运,使自噬发生减少。自噬的不足,导致受损的线粒体增加,最终导致细胞凋亡或坏死。

自噬同样参与调控肝细胞脂质的新陈代谢。在肝细胞特异性敲除的 ATG7 的小鼠中,肝细胞内脂质的堆积增多<sup>[26]</sup>,自噬的活性下降,导致小鼠肥胖和胰岛素抗性。因此,恢复 ob/ob 鼠体内的 ATG7 基因,可以降低肥胖小鼠肝细胞的内质网应激,并且恢复其血浆中胰岛素的含量。恢复 ATG7 可以改善肝脏中葡萄糖的含量以及减少肝细胞中的脂质。He 等研究发现,野生型小鼠通过运动减少高脂饮食诱导的肥胖,但同样会造成葡萄糖摄取增加、胰岛素减少以及甘油三酯增多<sup>[27]</sup>。同样,在 Bcl-2 基因改造的动物中,磷酸化的 Bcl-2 同样可以作用于 Beclin-1,阻止自噬的发生,从而造成应激反应。

### 4 自噬在心脏疾病中的作用

在心脏衰竭、心肌梗塞和心肌缺血再灌注损伤中,心肌细胞的死亡主要通过凋亡和坏死通路。基础水平的自噬可以维持心肌细胞的正常大小和心脏的正常结构<sup>[28]</sup>,但在心脏疾病时,

心肌细胞的自噬常常活化,并作为心脏应激的一种保护通路。通过心脏疾病的动物以及原代心肌细胞研究,发现心脏疾病时心肌细胞内自噬体的含量明显上调。目前尚不清楚自噬体的堆积的机制,但研究证明 ATP 含量的减少以及受损的线粒体堆积均可以促进自噬的发生。ATG5 敲除的小鼠在出生时表现正常,但在三个月后,发现小鼠心肌细胞结构发生变化以及受损的线粒体增加。6 个月后,小鼠出现死亡现象<sup>[29]</sup>。ATG5 敲除的小鼠,在胚胎中已经发现有凋亡的细胞。从 ATG5 敲除的小鼠分离出原代的心肌细胞,在正常培养条件下,细胞表型正常;然而,给予 ATG5 敲除的小鼠以  $\beta$ -肾上腺素处理后,引起心室扩张,心率不齐,肌纤维混乱,线粒体堆积以及心衰。对于 ATG 家族基因调节自噬和凋亡的具体作用和机制还需要进一步阐明。

心肌缺血后通过 AMPK 信号通路引起心肌细胞的自噬增强,此时,通过自噬可以清除一些细胞内受损的蛋白质和细胞器,自噬对心肌缺血起到保护作用。然而,再灌注过程中,组织营养物质得到补充,AMPK 磷酸化水平下调,但 Beclin-1 表达量上调,自噬持续活化,从而造成过度自噬,对心脏造成损伤<sup>[30]</sup>。调控自噬在心脏疾病中起着重要的作用。二甲双胍作为一种 AMPK 的激动剂,已经表明可以较小心梗面积,保护心脏受到缺血再灌注引发的心衰。同样, $\beta$ -肾上腺素的激动剂异丙肾上腺素可以抑制自噬,然而心得安和戊脉安有相反的作用<sup>[31]</sup>。

### 5 总结与展望

自噬在疾病中的作用机理大部分已经被阐明,它在疾病的代谢调控中具有双重作用。目前认为,自噬在细胞存活、衰老及死亡中都起着重要的作用。在大多数情况下,自噬通过清除细胞内损伤的蛋白质和亚细胞成分,并转化为氨基酸等物质重新利用,起到保护细胞的作用。但是,自噬的过度活化会造成细胞损伤,诱导细胞凋亡的发生,例如长期饥饿的细胞,引发自噬反而造成细胞死亡。自噬很有可能是通过启动或阻止细胞凋亡、坏死的发生,从而实现其对细胞命运的双重调节作用,但这方面的机制尚未阐明。我们还需进一步的研究探讨自噬和其他死亡模式之间的关系,阐明自噬在疾病过程中的具体作用方式及其分子机制。

#### 参考文献(References)

- [1] Li Y, Zhang J, Chen X, et al. Molecular machinery of autophagy and its implication in cancer [J]. The American journal of the medical sciences, 2012, 343(2):155-161
- [2] Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Schoenlein P, et al. Autophagy: molecular machinery, regulation, and implications for renal pathophysiology [J]. American journal of physiology Renal physiology, 2009, 297(2):F244-256
- [3] Yuan J, Lipinski M, Degtarev A. Diversity in the mechanisms of neuronal cell death[J]. Neuron, 2003, 40(2):401-413
- [4] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53[J]. Nature cell biology, 2008, 10(6):676-687
- [5] Tasdemir E, Chiara Maiuri M, Morselli E, et al. A dual role of p53 in the control of autophagy[J]. Autophagy, 2008, 4(6):810-814
- [6] O'Prey J, Skommer J, Wilkinson S, et al. Analysis of DRAM-related proteins reveals evolutionarily conserved and divergent roles in the control of autophagy[J]. Cell cycle, 2009, 8(14):2260-2265
- [7] Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, et al. Regulation of mammalian

- autophagy in physiology and pathophysiology[J]. *Physiological reviews*, 2010, 90(4):1383-1435
- [8] Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, et al. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes[J]. *Nature cell biology*, 2004, 6(12):1221-1228
- [9] Wei Y, Pattingre S, Sinha S, et al. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy[J]. *Molecular cell*, 2008, 30(6):678-688
- [10] Zalckvar E, Berissi H, Mizrachy L, et al. DAP-kinase-mediated phosphorylation on the BH3 domain of beclin 1 promotes dissociation of beclin 1 from Bcl-XL and induction of autophagy[J]. *EMBO reports*, 2009, 10(3):285-292
- [11] Djavaheri-Mergny M, Maiuri MC, Kroemer G. Cross talk between apoptosis and autophagy by caspase-mediated cleavage of Beclin 1 [J]. *Oncogene*, 2010, 29(12):1717-1719
- [12] Luo S, Rubinsztein DC. Apoptosis blocks Beclin 1-dependent autophagosome synthesis: an effect rescued by Bcl-xL [J]. *Cell death and differentiation*, 2010, 17(2):268-277
- [13] Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis[J]. *Nature cell biology*, 2006, 8(10):1124-1132
- [14] Fesus L, Piacentini M. Transglutaminase 2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends in biochemical sciences*, 2002, 27(10):534-539
- [15] D'Eletto M, Farrace MG, Falasca L, et al. Transglutaminase 2 is involved in autophagosome maturation[J]. *Autophagy*, 2009, 5(8):1145-1154
- [16] Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62 [J]. *Cell*, 2009, 137(6):1062-1075
- [17] Gao Z, Gammoh N, Wong PM, et al. Processing of autophagic protein LC3 by the 20S proteasome[J]. *Autophagy*, 2010, 6(1):126-137
- [18] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. *The Journal of cell biology* 2008, 183(5):795-803
- [19] Chen Y, McMillan-Ward E, Kong J, et al. Mitochondrial electron-transport-chain inhibitors of complexes I and II induce autophagic cell death mediated by reactive oxygen species [J]. *Journal of cell science*, 2007, 120(Pt 23):4155-4166
- [20] Kiffin R, Christian C, Knecht E, et al. Activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress [J]. *Molecular biology of the cell*, 2004, 15(11):4829-4840
- [21] Massey AC, Kaushik S, Sovak G, et al. Consequences of the selective blockage of chaperone-mediated autophagy [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(15):5805-5810
- [22] Pallet N, Bouvier N, Legendre C, et al. Autophagy protects renal tubular cells against cyclosporine toxicity[J]. *Autophagy*, 2008, 4(6):783-791
- [23] Gozuacik D, Bialik S, Raveh T, et al. DAP-kinase is a mediator of endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation and autophagic cell death[J]. *Cell death and differentiation* 2008, 15(12):1875-1886
- [24] Lindblad D, Blomenkamp K, Teckman J. Alpha-1-antitrypsin mutant Z protein content in individual hepatocytes correlates with cell death in a mouse model[J]. *Hepatology*, 2007, 46(4):1228-1235
- [25] Donohue TM, Jr. Autophagy and ethanol-induced liver injury [J]. *World journal of gastroenterology : WJG*, 2009, 15(10):1178-1185
- [26] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. *Nature*, 2009, 458(7242):1131-1135
- [27] He C, Bassik MC, Moresi V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382):511-515
- [28] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress[J]. *Nature medicine*, 2007, 13(5):619-624
- [29] Taneike M, Yamaguchi O, Nakai A, et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy[J]. *Autophagy*, 2010, 6(5):600-606
- [30] Matsui Y, Kyo S, Takagi H, et al. Molecular mechanisms and physiological significance of autophagy during myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Autophagy*, 2008, 4(4):409-415
- [31] Zhao Y, Xue T, Yang X, et al. Autophagy plays an important role in sunitinib-mediated cell death in H9c2 cardiac muscle cells[J]. *Toxicology and applied pharmacology*, 2010, 248(1):20-27

(上接第 4942 页)

- [14] Stallberg B, Janson C, Management. Morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS) [J]. *Prim Care Respir J*, 2013, 18(11): 762-775
- [15] Abedi H, Salimi SJ, Feizi A, et al. Effect of self-efficacy enhancement program on self-care behaviors in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2013,18(5): 421-424
- [16] Mohan A, Sethi S. The reliability and validity of patient-reported chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 7(1): 119-125
- [17] Nath KD, Burel JG, Shankar V, et al. Clinical factors associated with the humoral immune response to influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 51-56
- [18] Pedone C, Scarlata S, Forastiere F, et al. BODE index or geriatric multidimensional assessment for the prediction of very-long-term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease? A prospective cohort study [J]. *Age Ageing*, 2013,12(11): 253-259
- [19] Panigrahi A1, Sohani S2, Amadi C2, et al. Role of music in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A literature review[J]. *Technol Health Care*, 2014,7(1): 81-94
- [20] Bartlett YK, Sheeran P, Hawley MS. Effective behaviour change techniques in smoking cessation interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis [J]. *Br J Health Psychol*, 2014, 19(1): 181-203