

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.006

激活 Notch1 通过促进自噬改善高温高湿条件下心肌缺血 / 再灌注损伤 *

吕 平 李 巍 杨亚丽 吴 萌 胡建华 纪兆乐 尹志勇[△] 李 妍[△]

(第四军医大学西京医院心血管内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:明确 Notch1 通路在高温高湿条件下小鼠心肌缺血 / 再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤中的作用及其潜在机制。**方法:**将成年 C57 小鼠随机分为① 假手术组;② I/R 组;③ 高温高湿组;④ 高温高湿 +I/R 组;⑤ 高温高湿 +Jagged1(Notch1 激动剂) +I/R 组;⑥ 高温高湿 +溶剂 +I/R 组。采用超声心动图检测心功能,伊文氏蓝 /2,3,5- 三苯基氯化四氮唑双染法检测心肌梗死面积,Western blot 检测 Notch1 细胞内段 (Notch1 intracellular domain, Notch1 ICD)、Hairy 和分裂增强子 (Hairy and enhancer of split, Hes1)、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein1 light chain 3,LC3)、Beclin1 和 p62 的蛋白表达水平。**结果:**与假手术组对比,I/R 组心功能下降,心肌梗死面积增加,Notch1 ICD、Hes1、LC3- II / I、Beclin1(p62 相应降低)表达升高,而高温高湿组心功能下降,心肌梗死面积增加,Notch1 ICD、Hes1、LC3- II / I、Beclin1(p62 相应升高)表达降低;和 I/R 组或高温高湿组对比,高温高湿 +I/R 组心功能进一步下降,心肌梗死面积进一步增加,Notch1 ICD、Hes1、LC3- II / I、Beclin1(p62 进一步升高)表达进一步降低;和高温高湿 +I/R 组对比,加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后,心功能提高,心肌梗死面积缩小,Notch1 ICD、Hes1、LC3- II / I、Beclin1(p62 相应降低)表达升高。**结论:**激活 Notch1 通路可能通过促进自噬从而缓解高温高湿所致的心肌缺血 / 再灌注损伤。

关键词:Notch1; 自噬; 缺血 / 再灌注损伤; 高温高湿

中图分类号:R-33;Q593;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1623-05

Activation of Notch1 Pathway Alleviated Myocardial Ischemia/reperfusion Injury induced by High Temperature and Humidity through Promoting Autophagy*

LV Ping, LI Wei, YANG Ya-li, WU Meng, HU Jian-hua, JI Zhao-le, YIN Zhi-yong[△], LI Yan[△]

(Department of Cardiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of Notch1 pathway and its underlying mechanisms in adult mice subjected to ischemia/reperfusion (I/R) injury induced by high temperature and humidity. **Methods:** Adult C57 mice were divided into six groups:① Sham group; ② I/R group; ③ high temperature and humidity group; ④ high temperature and humidity +I/R group; ⑤ high temperature and humidity+Jagged1 (an activator of Notch1)+I/R group; ⑥ high temperature and humidity+ Vehicle +I/R group. The cardiac function was determined by echocardiography and myocardial infarct size was evaluated by Evans Blue/2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining. The expressions of Notch1 intracellular domain (Notch1 ICD), Hairy and enhancer of split (Hes1), microtubule-associated protein1 light chain 3 (LC3), Beclin1 and p62 were analyzed by Western blot. **Results:** Compared with the sham group, I/R injury significantly reduced the cardiac function, increased the myocardial infarct size, and increased the expression of Notch1 ICD, Hes1, LC3- II / I and Beclin1(except p62). Although high temperature and humidity also reduced the cardiac function and increased the myocardial infarct size, it reduced the expression of Notch1 ICD, Hes1, LC3- II / I and Beclin1 (except p62) compared with sham group. In addition, compared with I/R group or high temperature and humidity group, high temperature and humidity +I/R group further reduced the cardiac function, increased the myocardial infarct size, and decreased the expression of Notch1 ICD, Hes1, LC3- II / I and Beclin1 (except p62). Moreover, compared with high temperature and humidity +I/R group, adding Jagged1 (an activator of Notch1) improved the cardiac function, reduced the myocardial infarct size, and increased the expression of Notch1 ICD, Hes1, LC3- II / I and Beclin1 (except p62). **Conclusions:** Activation of Notch1 pathway might alleviate the myocardial ischemia/reperfusion injury induced by high temperature and humidity through promoting autophagy.

Key words: Notch1; Autophagy; Ischemia/reperfusion injury; High temperature and humidity

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q593; R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1623-05

* 基金项目:全军后勤科研面上项目(CWS14J065);国家自然科学基金面上项目(81570252;81500195)

作者简介:吕平(1991-),硕士研究生,电话:15202413268,E-mail:2383067104@qq.com

[△] 通讯作者:尹志勇,讲师,主治医师,主要从事缺血性心脏病损伤与保护研究,E-mail:zhiyong_yin@163.com;

李妍,副教授,副主任医师,主要从事冠心病基础和临床研究,E-mail:liyanfmmu@hotmail.com

(收稿日期:2016-10-10 接受日期:2016-10-30)

前言

海上及舰队官兵长期处于特殊的舰艇环境中,加上不合理的饮食结构及作息规律,易患缺血性心脏病、脂肪肝、皮肤病等。舰艇环境具有高温高湿、噪声大、常年颠簸等特点^[1]。据报道,海上工作人员心电图异常检出率较陆地工作者高将近10%,且此种差异与环境因素明显相关,而非年龄因素^[2]。而心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是心血管病患者死亡的主要原因^[3]。因此,提高官兵在舰艇环境下的抗缺血应激能力从而保护心血管系统是提高官兵战斗力的重要因素。自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,是一种紧密调节的分解代谢过程,能包裹细胞中长寿蛋白和老化受损细胞器并转运至溶酶体中降解^[4]。大量研究表明激活自噬能减轻心肌缺血/再灌注损伤^[5,6]。然而,舰艇官兵心肌缺血易损性增加是否与自噬相关,目前尚不明确。

Morgan 在 90 年前首次描述 Notch 通路是动植物进化史上保守的信号通路^[7]。而且,Notch 通路在心脏发育过程中起着决定性的作用,其影响着房室管、动脉瓣、心室和流出道的形成^[8]。研究表明激活 Notch1 通路能减轻由缺血/再灌注损伤引起的氧化/硝化应激^[9]。此外,Notch1 通路具有调节自噬的作用^[10,11],然而舰艇官兵心肌缺血易损性增加是否与 Notch1 通路介导的自噬有关目前尚不明确。我们前期流行病学调查结果显示高温高湿是舰艇环境的核心致病因素。因此,本实验通过高温高湿条件简单模拟舰艇环境,通过小鼠心肌 I/R 损伤模型研究长期舰艇环境对官兵心肌缺血的潜在损伤作用,并明确 Notch1 通路介导的自噬在其中的作用及潜在机制,以期今后研究舰艇环境下官兵心血管疾病综合防治策略提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

成年雄性、30-35 g、SPF 级 C57 小鼠由第四军医大学动物中心提供,Jagged1 肽(Notch1 激动剂,购自美国 Anaspec 公司),BCA 蛋白定量试剂盒、伊文氏蓝、2,3,5-三苯基氯化四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)(购自美国 Sigma 公司),兔抗 Notch1 ICD 抗体、兔抗 Hes1 抗体、兔抗 LC3B 抗体、兔抗 Beclin1 抗体(购自美国 Cell Signaling 公司),鼠抗 p62 抗体(购自英国 Abcam 公司),兔抗 β -actin 抗体(购自中国博奥森公司),聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(购自美国 Milipore 公司),其他试剂均为进口或国产分析纯。M 型超声心动图仪器(购自加拿大 VisualSonics 公司),酶标仪(购自美国 Thermo 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物 本实验遵守国立卫生研究所制定的关于使用实验动物的指南,并经过第四军医大学伦理委员会的同意。成年雄性、30-35 g、SPF 级 C57 小鼠由第四军医大学动物中心提供。
1.2.2 实验分组 将 C57 小鼠随机分为六组:①假手术组(Sham 组):正常适宜环境中喂养 2 个月;②缺血/再灌注组(I/R 组):正常适宜环境中喂养 2 个月后进行缺血 30 min/再灌注 3 h 处理;③高温高湿组(High temperature and humidity, HTH 组):高温高湿环境中喂养 2 个月;④高温高湿+缺血/再灌注组(HTH+I/R 组):高温高湿环境中喂养 2 个月后进行缺血 30 min/

再灌注 3 h 处理;⑤高温高湿+Jagged1+缺血/再灌注组(HTH+Jagged1+I/R 组):高温高湿环境中喂养 2 个月后,心肌内注射 Jagged1,48 h 后进行缺血 30 min/再灌注 3 h 处理;⑥高温高湿+溶剂+缺血/再灌注组(HTH+Vehicle+I/R 组):高温高湿环境中喂养 2 个月后,心肌内注射和 Jagged1 等量的溶剂(PBS),48 h 后进行缺血 30 min/再灌注 3 h 处理。

1.2.3 各组小鼠心功能检测 I/R 手术 24 h 后进行超声心动图检测,简略步骤如下:小鼠麻醉放在板上,把超声探头放在心脏部位,保存图像,然后在电脑中用软件测出左心室舒张末期直径、左心室收缩末期直径、左心室舒张末期容积和左心室收缩末期容积,并根据公式计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左心室缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)等。

1.2.4 各组小鼠心肌梗死面积测定 简略步骤如下:I/R 手术 24 h 后,麻醉小鼠,重新打开胸腔结扎冠状动脉,从主动脉中注入大约 1 mL 的 2% 的伊文氏蓝染液,剪下心脏立即放入干冰中,再放入 -80℃ 冰箱中。隔天取出心脏,每个心脏切成 5 片,每片大约 2 mm 厚,放入配好的 1% 的 TTC 染液中,37℃ 反应 10 min 后,迅速取出拍照分析。蓝色表示正常部分,红色表示濒临梗死区,白色表示梗死区,用软件计算梗死面积(infarct size, IS)、危险区面积(areas at risk, AAR)占左室(left ventricular, LV)面积的百分比,表示为 IS/LV 和 AAR/LV。

1.2.5 Notch1 通路和自噬相关蛋白的 Western blot 检测 剪取左心室称重,加入细胞裂解液提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,根据蛋白定量结果调整上样体积,每孔上样 30 μ g,进行 SDS-PAGE 分离蛋白并转膜至 PVDF 膜上。滴加 50 g/L 脱脂奶粉封闭孵育 1 h, TBST 液洗 3 次,滴加兔抗 Notch1 ICD 抗体(Cell Signaling, 1:1 000 稀释)、兔抗 Hes1 抗体(Cell Signaling, 1:1 000 稀释)、兔抗 LC3B 抗体(Cell Signaling, 1:1 000 稀释)、兔抗 Beclin1 抗体(Cell Signaling, 1:1 000 稀释)、鼠抗 p62 抗体(Abcam, 1:1000 稀释)、兔抗 β -actin 抗体(博奥森, 1:1000 稀释),4℃ 摇床孵育过夜, TBST 液洗 3 次,滴加 HRP 山羊抗兔或抗鼠 IgG 抗体(中杉金桥, 1:5 000 稀释)孵育 1 h, TBST 液洗 3 次。用化学发光法检测目的条带,并用 Bio-image(Bio-Rad)系统记录,以 β -actin 为内参标化各蛋白表达的水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析,计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。用 GraphPad Prism 5.0 进行统计分析和绘图,多组之间的比较采用 One-way ANOVA 分析,两两比较采用 Bonferroni 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组心脏超声结果比较

与 Sham 组对比,I/R 组和 HTH 组 EF 值均显著下降 ($P < 0.05$);与 I/R 组对比,HTH+I/R 组中 EF 值下降 ($P < 0.05$);与 HTH 组对比,HTH+I/R 组中 EF 值下降 ($P < 0.05$);与 HTH+I/R 组对比,加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后 EF 值升高 ($P < 0.05$)。另外, LVFS、+LVdp/dt max 和 -LVdp/dt max 的趋势与 LVEF 相同,见图 1。

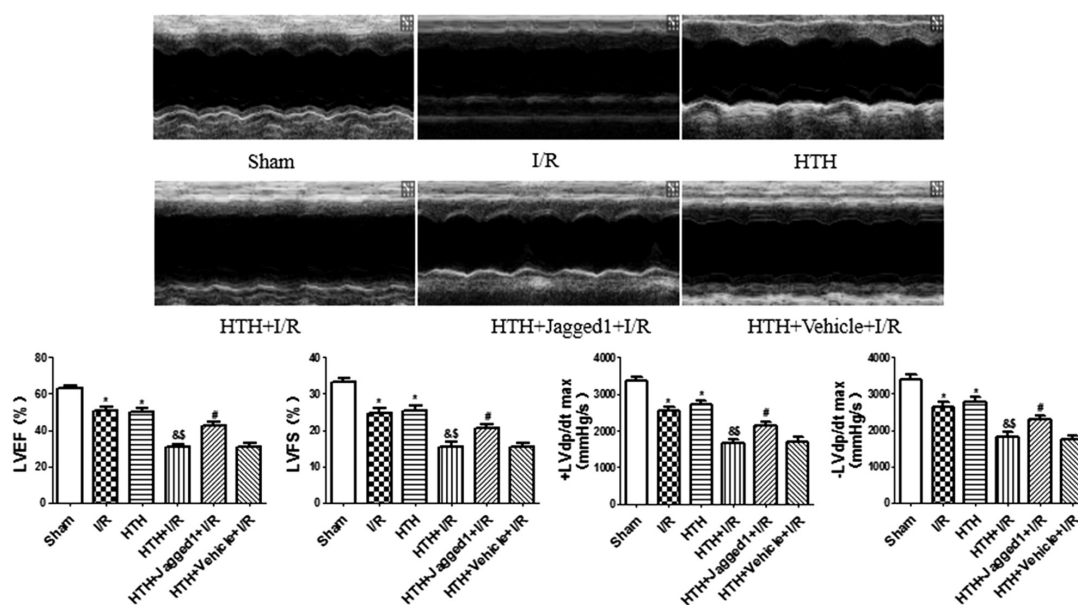


图1 各组心脏超声结果比较

Fig. 1 Comparison of the cardiac echocardiography results between different groups

Note: * $P < 0.05$ I/R group or HTH group compared with sham group; & $P < 0.05$ HTH+I/R group compared with I/R group; \$ $P < 0.05$ HTH+I/R group compared with HTH group; # $P < 0.05$ HTH+Jagged1+I/R group compared with HTH+I/R group.

2.2 各组心肌心梗面积结果比较

TTC 结果显示: 与 Sham 组对比, I/R 组和 HTH 组中心梗面积均明显增加($P < 0.05$); 与 I/R 组对比, HTH+I/R 组心梗面积增加($P < 0.05$); 与 HTH 组对比, HTH+I/R 组心梗面积增加

($P < 0.05$); 与 HTH+I/R 组对比, 加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后, 心梗面积减小($P < 0.05$)。此外, AAR/LV 在各组之间无明显统计学差异($P > 0.05$), 见图 2。

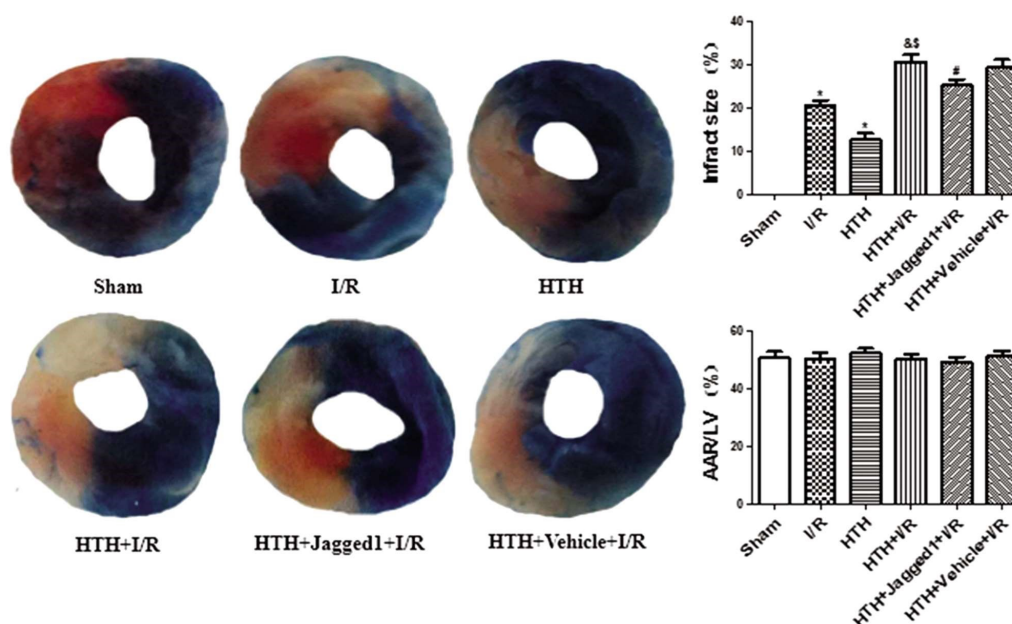


图2 各组心肌心梗面积结果比较

Fig. 2 Comparison of the myocardial infarct size between different groups

Note: * $P < 0.05$ I/R group or HTH group compared with sham group; & $P < 0.05$ HTH+I/R group compared with I/R group; \$ $P < 0.05$ HTH+I/R group compared with HTH group; # $P < 0.05$ HTH+Jagged1+I/R group compared with HTH+I/R group.

2.3 Notch1 通路和自噬相关分子的表达水平比较

与 Sham 组对比, I/R 组 Notch1 ICD、Hes1、Beclin1 和 LC3-II/I 均明显升高($P < 0.05$), p62 明显降低($P < 0.05$), 而 HTH 组 Notch1 ICD、Hes1、Beclin1 和 LC3-II/I 均明显降低($P < 0.05$), p62 明显升高($P < 0.05$); 与 I/R 组或 HTH 组对比, HTH+I/R 组

中 Notch1 ICD、Hes1、Beclin1 和 LC3-II/I 进一步降低 ($P < 0.05$), p62 进一步升高 ($P < 0.05$); 与 HTH+I/R 组对比, 加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后, Notch1 ICD、Hes1、Beclin1 和 LC3-II/I 升高($P < 0.05$), p62 降低($P < 0.05$), 见图 3。

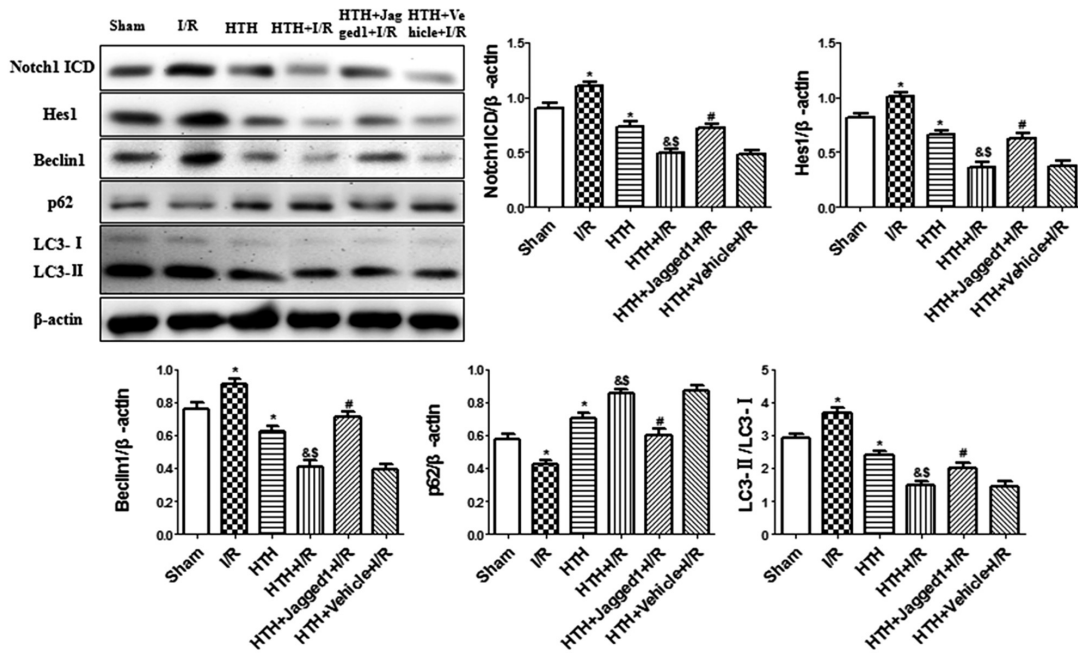


图 3 Notch1ICD, Hes1, Beclin1, p62, LC3 的表达水平比较

Fig. 3 Comparison of the expression of Notch1ICD, Hes1, Beclin1, p62 and LC3 between different groups

Note: * $P < 0.05$ I/R group or HTH group compared with sham group; & $P < 0.05$ HTH+I/R group compared with I/R group; \$ $P < 0.05$ HTH+I/R group compared with HTH group; # $P < 0.05$ HTH+Jagged1+I/R group compared with HTH+I/R group.

3 讨论

在舰艇长期航行期间,舰艇上的各种舱室环境因素(如温度、湿度、照明、风速及空气的气体成份、噪声和震动,电磁波和电离辐射等)的综合或累积作用下,舰艇官兵机体可产生明显的功能变化,更易引起心肌缺血性损伤^[12]。此外,研究表明在高温高湿环境下,机体会丧失大量的微量元素,如钠、钾、钙、镁等,而钾是维持内环境稳定、电生理活动、心脏有规律跳动的基础,而且高温高湿环境会使细胞内酶活性降低从而导致线粒体氧化磷酸化水平降低,再加上此时心肌耗能增多,最终导致心肌供能不足,缺血易损性增加^[13]。心肌缺血性损伤是一个复杂的过程,涉及炎症反应、活性氧、钙超载、线粒体膜通透性增加等^[14],能引起蛋白质、DNA、线粒体等的损伤,最终导致细胞死亡和心输出量的减少^[15]。因此,提高舰艇官兵的抗心肌缺血能力从而提高作战力具有重要意义。我们前期的流行病学调查结果显示舰艇环境中高温高湿是导致舰艇官兵心肌缺血易损性增加的核心因素。

自噬在生理和病理状态下都起着十分重要的作用^[16]。研究表明在低氧、饥饿等应激状态下,心肌自噬可以被激活^[17],而在糖尿病^[18]、衰老^[19]等慢性状态下,心肌自噬水平反而降低。我们的实验结果也表明与 I/R 条件下,自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3-II/I 比值升高,p62 表达降低,然而高温高湿条件下 Beclin1 和 LC3-II/I 比值降低,p62 表达升高。和 I/R 组或高温高湿组对比,在高温高湿基础上进行 I/R 后,自噬水平进一步下降表现为 Beclin1 和 LC3-II/I 比值进一步降低,p62 水平进一步升高,这可能是因为在慢性损伤高温高湿时,自噬储备已经耗竭,进行 I/R 后自噬表现为进一步降低。而和高温高湿+I/R 组对比,加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后,我们惊喜地发现自噬水平升高,表现为 Beclin1 和 LC3-II/I 比值升高,p62 降低,表

明激活 Notch1 通路能够促进自噬。有趣的是,我们发现 Notch1ICD 和 Hes1 表达水平的变化同 Beclin1 和 LC3-II/I 比值一样,表现为和 Sham 组对比,I/R 后 Notch1ICD 和 Hes1 表达增高,而高温高湿后 Notch1ICD 和 Hes1 表达降低,而和 I/R 组或高温高湿组对比,高温高湿+I/R 组中 Notch1ICD 和 Hes1 表达水平进一步降低,而在此基础上加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后,Notch1ICD 和 Hes1 表达升高,进一步验证在高温高湿条件下激活 Notch1 通路确实能促进自噬水平。

此外,本研究结果显示:和 Sham 组对比,I/R 和高温高湿均使小鼠心功能降低,梗死面积增加。和 I/R 组或高温高湿组对比,高温高湿+I/R 组中心功能进一步降低,梗死面积进一步增加,表明心肌损伤加重,而在此基础上加入 Notch1 激动剂 Jagged1 后,我们惊喜的发现小鼠心功能改善,梗死面积减小,表明心肌损伤得到缓解。因此,我们认为激活 Notch1 通路可能通过促进自噬从而缓解高温高湿条件下小鼠心肌缺血/再灌注损伤,这为制定舰艇环境下官兵抗心肌缺血损伤的综合防护治疗策略提供了一定的理论依据。

参考文献(References)

- [1] 伍明初,林勉,凌志明,等.海上石油平台作业人员健康风险及疾病调查 [C]. 第七届近海医学学术会议暨第三届环渤海会议,天津, 2010
Wu Ming-chu, Lin Mian, Ling Zhi-ming, et al. Health risks and disease research of offshore oil workers [C]. The seventh offshore medical academic conference and the third circum bohai sea meeting. Tianjin, 2010
- [2] 段晓辉,陈淑华,林原慧. 1328 例海上作业人员心电图分析[J]. 海军医学杂志, 2006, (03): 213-215
Duan Xiao-hui, Chen Shu-hua, Lin Yuan-hui. 1328 electrocardiogram analysis of offshore workers [J]. Naval Medical Magazine, 2006, (03): 213-215

- [3] Xia Z, Li H, Irwin M G. Myocardial ischaemia reperfusion injury: the challenge of translating ischaemic and anaesthetic protection from animal models to humans[J]. Br J Anaesth, 2016, 117(Suppl 2): i44-i62
- [4] Glick D, Barth S, Macleod K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. J Pathol, 2010, 221(1): 3-12
- [5] Liu L, Wu Y, Huang X. Orientin protects myocardial cells against hypoxia-reoxygenation injury through induction of autophagy [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 776: 90-98
- [6] Mo Y, Tang L, Ma Y, et al. Pramipexole pretreatment attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through upregulation of autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4): 1119-1124
- [7] Borggreffe T, Oswald F. The Notch signaling pathway: transcriptional regulation at Notch target genes [J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(10): 1631-1646
- [8] Penton A L, Leonard L D, Spinner N B. Notch signaling in human development and disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(4): 450-457
- [9] Pei H, Yu Q, Xue Q, et al. Notch1 cardioprotection in myocardial ischemia/reperfusion involves reduction of oxidative/nitrative stress[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(5): 373
- [10] Song B Q, Chi Y, Li X, et al. Inhibition of Notch Signaling Promotes the Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Through Autophagy Activation and PTEN-PI3K/AKT/mTOR Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(5): 1991-2002
- [11] Yao J, Zheng K, Li C, et al. Interference of Notch1 inhibits the growth of glioma cancer cells by inducing cell autophagy and down-regulation of Notch1-Hes-1 signaling pathway [J]. Med Oncol, 2015, 32(6): 610
- [12] 朱炳钗. 舰艇环境因素对机体的综合作用及其防治 [J]. 卫生毒理学杂志, 1999(03): 180-181
- Zhu Bing-chai. Combined action and prevention of naval environmental factors to human bodies [J]. Hygiene Toxicology Magazine, 1999(03): 180-181
- [13] 罗琳. 高温高湿环境对晕动病的影响及热习服与消退再巩固的研究[D]. 华东师范大学体育教学, 2010
- Luo Lin. Influence of hot and humid environment to motion sickness and research of heat acclimation and fade and consolidation [D]. Physical Education of East China Normal University, 2010
- [14] Bocalini G, Sassoli C, Formigli L, et al. Relaxin protects cardiac muscle cells from hypoxia/reoxygenation injury: involvement of the Notch-1 pathway[J]. FASEB J, 2015, 29(1): 239-249
- [15] Sun L, Zhao M, Yang Y, et al. Acetylcholine Attenuates Hypoxia/Reoxygenation Injury by Inducing Mitophagy Through PINK1/Parkin Signal Pathway in H9c2 Cells [J]. J Cell Physiol, 2016, 231 (5): 1171-1181
- [16] Song B Q, Chi Y, Li X, et al. Inhibition of Notch Signaling Promotes the Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Through Autophagy Activation and PTEN-PI3K/AKT/mTOR Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(5): 1991-2002
- [17] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741
- [18] Li W, Li X, Wang B, et al. ZLN005 protects cardiomyocytes against high glucose-induced cytotoxicity by promoting SIRT1 expression and autophagy[J]. Exp Cell Res, 2016, 345(1): 25-36
- [19] Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, et al. Aging and Autophagy in the Heart[J]. Circ Res, 2016, 118(10): 1563-1576

(上接第 1622 页)

- [14] Xie S, Deng Y, Pan YY, et al. Chronic intermittent hypoxia induces cardiac hypertrophy by impairing autophagy through the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 15(606): 41-52
- [15] Wang A, Zhang H, Liang Z, et al. U0126 attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis and autophagy in myocardium through MEK/ERK/EGR-1 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 788: 280-285
- [16] Liu Y, Schiff M, Czymmek K, et al. Autophagy regulates programmed cell death during the plant innate immune response [J]. Cell, 2005, 121(4): 567-577
- [17] Wu YT, Tan HL, Huang Q, et al. Activation of the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway promotes necrotic cell death via suppression of autophagy[J]. Autophagy, 2009, 5(6): 824-834
- [18] Lavandero S, Chiong M, Rothermel BA, et al. Autophagy in cardiovascular biology[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1): 55-64
- [19] Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis[J]. Physiology (Bethesda), 2006, 21: 362-369
- [20] Wu ST, Sun GH, Cha TL, et al. CSC-3436 switched tamoxifen-induced autophagy to apoptosis through the inhibition of AMPK/mTOR pathway[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 60
- [21] Zhao GX, Pan H, Ouyang DY, et al. The critical molecular interconnections in regulating apoptosis and autophagy[J]. Ann Med, 2015, 47(4): 305-315