

自噬与严重烧伤后心肌缺血缺氧损害

黄跃生

Autophagy and hypoxic ischemic myocardial damage after severe burn Huang Yuesheng. Institute of Burn Research, the First Affiliated Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

Corresponding author: Huang Yuesheng, Email: yshuang1958@163.com

【Abstract】 It is an important clinical subject to illuminate the mechanisms of myocardial damage in the early stage post severe burn in prevention against and treatment of burn shock, which may offer a targeted "dynamic support" in the treatment of severe burn patients. In recent years, the role of autophagy in hypoxic myocardial injury has attracted much attention. Autophagy is a physiological phenomenon on intracellular digestion process of long-life proteins and the aging and damaged organelles through lysosomal system, and it is essential for maintaining the homeostasis of cells. Severe hypoxia/ischemia causes lysosome dysfunction, insufficient fusion between autophagosome and lysosome, accumulation of autophagosomes, and damaged autophagy flux, thus leading to cell dysfunction and cell death. To study the roles of autophagy and explore the potential signals in autophagy modulation will provide a new therapeutic target for alleviating cardiac dysfunction following severe burn.

【Key words】 Burns; Anoxia; Myocardium; Autophagy

Fund program: Key Program of National Natural Science Foundation of China (81430042)

【关键词】 烧伤; 缺氧; 心肌; 自噬

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81430042)

休克的治疗是严重烧伤救治中非常重要的环节,能否平稳度过休克期对后续治疗和预后将产生重要影响。严重烧伤后即早发生的心肌缺血缺氧损害是诱发和加重休克的重要因素之一,烧伤应激刺激导致心脏自身的肾素-血管紧张素系统激活和内皮素释放增加,引起心肌血管收缩,造成烧伤后心肌迅速即发生缺血缺氧,导致心肌损害和功能下降^[1]。因此,在容量补充的同时有效地进行心力扶持,是抗休克治疗的重点。虽然学术界已对严重烧伤早期心肌损害进行了大量研究,但心肌缺血缺氧通过何种确切



机制引起心肌细胞损害,尚未被完全阐明。深入阐明烧伤早期心肌损害发生机制,以便有针对性地心力扶持,仍然是烧伤休克防治研究的重要课题。近年来自噬与心肌缺血缺氧损害的关系受到重视^[2-3]。研究自噬在严重烧伤后心肌缺血缺氧损害中的作用,调控自噬信号减轻心肌损伤,成为防治严重烧伤心肌损害的新靶点。

1 自噬流受损是介导心肌缺血缺氧损害的重要因素

自噬是指细胞经溶酶体系统降解长寿命蛋白与老化受损的细胞器以维持细胞正常功能的生理现象。自噬是一种普遍存在于真核生物中,高度进化保守的分解代谢机制^[4]。衰老损伤或病变的细胞内成分不仅缺乏正常的生理功能,还会干扰细胞内部的诸多生理过程。细胞要维持正常的生命活动,每时每刻都进行着物质的更迭交替,清除老化、损伤的细胞器,合成新的细胞成分。真核细胞中主要为自噬-溶酶体^[4]和泛素-蛋白酶体^[5]2套系统参与细胞内物质的降解更新。自噬-溶酶体系统主要降解更新细胞膜成分与线粒体、核糖体、内质网、过氧化物酶体等细胞器,以及长寿命蛋白与许多其他大分子物质;泛素-蛋白酶体系统主要降解细胞周期蛋白、纺锤体相关蛋白、细胞表面受体、转录因子等。心肌细胞是终末分化细胞,其分化再生能力非常有限,故自噬对于维持心肌细胞存活和心脏功能具有重要的生理意义^[6-8]。自噬活力低下和自噬过度激活均会造成心肌细胞损伤。

自噬主要具有以下功能:(1)应对饥饿诱导时,通过分解非必需或多余的蛋白质或细胞器,产生氨基酸、核苷酸及 ATP 供细胞利用,实现营养物质再循环。(2)清除变性的蛋白质、衰老或损伤的细胞器,避免有害物质在细胞内累积造成细胞损伤。(3)通过降解入侵的病原体和调节抗原递呈作用参与免疫调节。(4)参与生物发育细胞分化过程。(5)长时间过度的自噬可能会导致细胞死亡^[4]。正常情况下生物体通过基础自噬维持蛋白质、细胞器的更新,为生命活动提供能量。而在营养能量缺乏、缺血缺氧、氧化应激、激素作用或生长因子被剥夺等

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.002

作者单位:400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通信作者:黄跃生,Email:yshuang1958@163.com

多种情况下,自噬能够迅速激活,一方面降解非必需蛋白质产生氨基酸,维持正常能量供应;另一方面清除错误折叠的蛋白质和损伤的细胞器,避免有害物质在细胞内积累,促进细胞存活。

根据生理功能和运输方式不同,自噬分为 3 种形式。(1)大自噬:细胞质或细胞器被双层膜包裹后形成自噬体,与溶酶体融合后被溶酶体内的酶水解的过程。(2)微自噬:溶酶体通过膜表面直接包裹细胞内成分进行降解的过程。(3)分子伴侣介导的自噬:溶酶体表面的受体选择性地与细胞质内的分子结合并介导其进入溶酶体内进行降解的过程^[4]。通常所说的自噬即大自噬^[9],其主要负责长寿蛋白及衰老的细胞器的清除,维持细胞内环境稳定。自噬包括以下步骤:自噬诱导、囊泡的核化、自噬体成熟、自噬体与溶酶体融合、底物降解与营养再循环。上述所有自噬步骤的动态过程即为自噬流,当自噬流受损时会引起自噬体/自噬溶酶体在细胞内蓄积,导致细胞损伤^[10]。

低氧等应激刺激可损伤细胞自噬流,并进一步促进、放大凋亡和坏死等病理损害。缺氧可导致自噬流受损,而自噬流受损引起细胞内自噬体/自噬溶酶体增多,一方面可通过调控与凋亡之间的“相互对话(crosstalk)”蛋白如 Beclin-1、B 淋巴细胞瘤 2、P53 等分子放大凋亡级联反应,促进凋亡;另一方面通过引起细胞内损伤/错误修饰蛋白蓄积以及减少生物能供应等,促进细胞死亡,加重组织细胞损伤^[11]。在体研究显示,缺血再灌注使小鼠出现心肌自噬体清除障碍,即自噬流受损,并在体外研究中证实自噬流受损引起的自噬体蓄积可进一步导致大鼠乳鼠心肌细胞死亡^[12]。严重烧伤休克缺氧情况下,心肌细胞自噬相关蛋白 LC3 和 P62 表达增加,自噬体累积,这些是早期心功能降低的重要原因,抑制自噬体蓄积可改善烧伤后心功能障碍^[13-15]。笔者研究显示,单纯高原(模拟海拔 5 000 m 高原环境)低氧、30% TBSA Ⅲ度烧伤均可引起大鼠心肌自噬流受损和心肌损害,而高原低氧复合严重烧伤可进一步加重大鼠心肌自噬流受损和心肌损害(另文发表)。此外,笔者课题组在体外培养的大鼠和小鼠心肌细胞缺氧模型中观察到,随缺氧时间延长,心肌自噬流受损加重,同时伴有大量心肌细胞凋亡与死亡^[16]。这些研究提示,自噬流受损是介导心肌缺氧损伤的重要因素。

在心肌缺血过程中,营养物质、能量及氧供不足,诱导心肌细胞溶酶体功能增强,自噬活性增

强^[17]。自噬活化的心肌组织中细胞凋亡率降低,提示在缺血过程中自噬活化能抑制心肌细胞凋亡,具有心肌保护作用。短暂轻度的缺血预处理能激活细胞自噬,减轻心肌组织缺血损伤,抑制自噬后缺血预处理的保护作用消失,表明缺血预处理对心肌的保护作用与自噬激活有关。缺血缺氧早期,自噬活性增强对心肌具有保护作用,但长时间的缺血会造成心肌组织不可逆的损伤和心脏舒缩功能障碍。心肌缺血时,心肌细胞中激活的自噬可通过多种方式发挥其保护作用:自噬活化后,通过降解损伤、衰老的细胞器和变性的蛋白产生 ATP、氨基酸及核苷酸供细胞利用,实现营养物质再循环。心肌缺血过程中,线粒体肿胀、嵴断裂等损伤增多,受损的线粒体释放大量的促凋亡因子,而自噬可以清除细胞内受损的线粒体,抑制细胞凋亡的进一步活化,促进受损细胞器在体内的更新以及维持细胞能量供应与正常生命活动。

在再灌注期,心肌细胞自噬活性进一步增强,会造成心肌细胞损伤,自噬相关蛋白 LC3-II 表达明显增高^[18],自噬水平随 Beclin-1 表达上调而增高^[19]。体外缺血再灌注模型中,敲减 Beclin-1 基因可抑制再灌注期小鼠心肌细胞自噬活性,使心肌梗死面积缩小,心肌细胞凋亡减少;用 3-甲基腺嘌呤抑制自噬,也可减少再灌注期心肌细胞死亡^[19]。再灌注期上调的 Beclin-1 蛋白会抑制介导自噬体和溶酶体融合的关键分子——溶酶体关联膜蛋白 2 的表达,造成自噬体和溶酶体融合障碍^[12]。随着缺血再灌注时间的延长,溶酶体功能下降,自噬体累积,是自噬持续激活后细胞损伤加重的原因之一。总之,缺血和再灌注过程中自噬的调控信号和自噬发挥的作用都是不同的。无论是在缺血还是再灌注过程中,较长时间过度激活自噬均可抑制溶酶体功能,造成自噬体和溶酶体融合障碍,出现自噬体累积,引起细胞死亡。

2 缺氧心肌自噬流损伤的发生机制

细胞自噬是一个复杂的过程,许多刺激因子均可诱导细胞产生自噬,同时有许多信号分子参与对细胞自噬的精密调节。

缺氧心肌细胞中究竟哪些因素介导了自噬流受损,目前尚不明确。研究提示,氧化应激与能量不足时高能磷酸池的耗竭等均可造成自噬流受损^[20-21],但是这些因素是否在缺氧心肌细胞自噬流受损中发挥关键作用呢? 研究显示,体积分数 1% 氧气缺氧

处理早期,大鼠乳鼠心肌细胞即出现活性氧增多,而自噬流受损多在体积分数 1% 氧气缺氧处理 6 h 后逐步加重,且在缺氧心肌细胞中应用活性氧清除剂 N-乙酰-L-半胱氨酸预处理未能显著减轻自噬流受损(另文发表),这说明氧化应激在缺氧心肌细胞自噬流受损中不起关键作用。由于自噬是一个消耗 ATP 的过程,自噬流受损曾被认为是能量耗竭所致。然而,笔者课题组研究显示,体积分数 1% 氧气缺氧处理 90 min 后,大鼠乳鼠心肌细胞内 ATP 含量即显著下降,并且在较长一段时间内处于耗竭状态。为明确 ATP 耗竭与自噬流受损的关系,笔者课题组又以鱼藤酮联合抗霉素 A 处理心肌细胞制备 ATP 耗竭模型,结果观察到 ATP 耗竭后心肌细胞自噬水平整体下降,而非单纯的自噬流受损,且以 ATP 预处理不能显著改善缺氧后自噬流受损(另文发表),提示 ATP 耗竭也不是介导缺氧后自噬流受损的关键因素。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)是由维生素 B3 衍化而来的重要代谢产物,最初发现其功能是携带 2 个电子当量,以 NAD^+ /还原型 NAD(NADH) 分子对的形式作为辅酶参与多重氧化还原反应,在维持能量代谢与氧化还原平衡中发挥重要作用^[22]。细胞内 NAD 水平的改变对氧化损伤等发生发展有重要调控作用。有学者观察到,以 NAD 合成酶抑制剂 FK866 抑制 NAD 合成导致 NAD 耗竭后,可引起细胞的自噬性死亡^[23],提示 NAD 耗竭可引起细胞自噬流损伤。笔者研究显示,单纯高原低氧、严重烧伤以及高原低氧复合严重烧伤大鼠心肌组织中 NAD 含量均显著下降。体外培养的大鼠心肌细胞经体积分数 1% 氧气缺氧处理 6 h 后 NAD 含量亦急剧下降。此外,在常氧环境中以 FK866 处理抑制 NAD 合成后,可引起大鼠心肌细胞自噬流受损,而在缺氧环境中以 NAD 或 NAD 合成前体烟酰胺单核苷酸进行预处理后可有效减轻大鼠心肌细胞的自噬流受损程度(另文发表),提示 NAD 消耗可能是缺氧引起心肌细胞自噬流受损的关键,但尚需进一步证实。

细胞中 NAD 水平的维持取决于其合成与代谢消耗的平衡^[24]。NAD 的合成途径有 2 条:从头合成途径与补救合成途径。缺氧一般不影响 NAD 的从头合成途径。在 NAD 的补救合成途径中,烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT,也称 PBEF)是调控其合成效率的关键酶。笔者课题组研究显示,大鼠缺氧心肌细胞中介导 NAD 合成的上游关键分子 NAMPT 的蛋白表达水平无显著改变,且补充 NAD 合成底物

烟酰胺可减轻自噬流受损程度,提示 NAD 的合成途径不是介导缺氧后心肌细胞内 NAD 耗竭的主要因素,缺氧所致的 NAD 水平下降可能主要是由于过度消耗所致(另文发表)。

缺氧心肌细胞内消耗 NAD 的分子机制尚不完全清楚。已知以 NAD 为底物进行酶促反应的蛋白家族主要有 3 个,即去乙酰化酶(sirtuins)、多腺苷二磷酸核糖聚合酶(即 PARP)与 CD38。其中,去乙酰化酶 1 是去乙酰化酶家族中研究较为充分的一种酶促反应蛋白,但研究证明低氧、能量应激时去乙酰化酶 1 激活可提高细胞内 NAD 水平^[25],因此,去乙酰化酶 1 激活不是引起缺氧细胞 NAD 耗竭的因素。PARP 是哺乳动物细胞蛋白翻译后修饰酶,该家族包含 17 个亚型,其中 PARP-1 以非活性形式大量存在于细胞中,占细胞总 PARP 活性的 90%,DNA 损伤、组蛋白修饰等均可激活 PARP-1^[26]。笔者研究显示,缺氧后心肌细胞中调控 NAD 消耗的下游重要分子 PARP-1 的蛋白表达水平无明显变化,但活性增高,抑制 PARP-1 活性后未能改善自噬流受损,表明 PARP-1 也不是介导缺氧心肌细胞内 NAD 的耗竭与自噬流受损的主要因素(另文发表)。CD38 是一种最初被用于淋巴细胞表型鉴定的跨膜蛋白,20 世纪 90 年代才发现它具有消耗 NAD 的功能,包括利用 NAD 合成环腺苷二磷酸核糖(cADPR),并将 cADPR 水解为腺苷二磷酸核糖(ADPR),以及利用磷酸化的 NAD 合成烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAADP)的功能,其中 CD38 合成 1 个 cADPR 需消耗 100 个 NAD 分子。因此,CD38 被认为是细胞内最大的 NAD 消耗者^[27]。笔者研究显示,缺氧可使 CD38 表达水平显著增高,在常氧大鼠心肌细胞中以腺病毒介导 CD38 高表达后可引起自噬流受损,在缺氧大鼠心肌细胞中干扰 CD38 表达可减轻自噬流受损程度,提示缺氧后 CD38 表达增高是介导 NAD 耗竭与自噬流受损的重要原因(另文发表)。因此 CD38 激活可能是缺氧心肌细胞过度消耗 NAD 的重要机制。

关于 NAD 消耗通过何种途径引起自噬流受损,目前尚鲜见研究报道。根据目前的认识,已知溶酶体的酸化在介导自噬体与溶酶体融合、激活溶酶体酶和促进底物降解中发挥重要作用,是调控自噬流的关键环节。以氯化铵或氯喹中和溶酶体的酸化,可显著阻止自噬体与溶酶体的融合,损害自噬流^[28]。在溶酶体酸化过程中,液泡型腺苷三磷酸酶是一种 pH 敏感的质子转运蛋白,通过不可逆地水

解 ATP 驱动胞质内的氢离子进入溶酶体,使其酸化,同时这一过程可引起溶酶体形成高跨膜电压,而该电压可抑制液泡型腺苷三磷酸酶活性;这种跨膜电压可通过溶酶体内阳离子(钾离子、钙离子等)外流或经由氯离子/氢离子转运蛋白 7 (CLC7) 向溶酶体外运输氢离子并逆向运输氯离子来驱散。因此,液泡型腺苷三磷酸酶与 CLC7 是调控溶酶体酸化的 2 个互相拮抗的关键途径。但迄今为止,这 2 种途径的调控机制仍未被完全阐明^[29]。NAD 的基本功能之一便是以 NAD^+/NADH 分子对的形式转运质子参与多重氧化还原反应,维持氧化还原平衡。因此,当细胞质中 NAD 水平显著下降后,势必影响其对细胞质中氢离子的转运能力,影响细胞局部氢离子蓄积,从而不能充分激活液泡型腺苷三磷酸酶。并且,局部氢离子蓄积减少又促使 CLC7 由溶酶体向细胞质运输氢离子,从而进一步抑制溶酶体的充分酸化。

此外,细胞质钙离子是影响自噬体成熟、调控自噬流的重要信号^[30]。胞质钙离子蓄积主要由细胞外钙内流和细胞内钙库的钙释放 2 条途径引起,此 2 条途径涉及多个信号分子与受体通路,如 1,4,5-三磷酸肌醇受体、萨科科/内质网钙离子-ATP 酶、Ryanodine 受体、瞬时受体电位通道 M2 (TRPM2)、二孔通道 (TPC) 等。TRPM2 存在于心肌细胞的质膜表面与胞内亚细胞器上,多种信号如氧化应激、炎症刺激等均可激活 TRPM2,通过细胞外钙内流和细胞内钙库的钙释放 2 种途径引起细胞质钙离子蓄积,cADPR 与 ADPR 是激活 TRPM2 的重要信号^[31]。NAADP 通过激活溶酶体膜上的 TPC2 从而诱导溶酶体钙释放,抑制自噬流^[32]。但缺氧心肌细胞中 cADPR、NAADP 等信号分子是否增加,并进一步通过激活相应钙离子通道引起细胞质钙离子蓄积,从而抑制自噬流目前尚鲜见报道。推测 NAD 消耗通过激活 TRPM2 与 TPC2 通道引起细胞质钙离子蓄积可能是缺氧损伤自噬流的另一重要环节,但需要进一步研究。

3 小结

自噬在维持细胞正常结构功能以及生存适应性方面起着关键作用,心肌自噬是生理和病理条件下普遍存在的生命现象,严重缺血缺氧可引起心肌细胞溶酶体功能下降,使自噬体与溶酶体融合障碍,导致自噬体累积,自噬流受损,并由此导致细胞死亡与功能障碍。深入研究自噬调控,并进一步探讨缺血

缺氧条件下自噬改变介导心肌损伤的分子机制,将为烧伤后心肌损伤防治提供新的有效治疗靶点。

参考文献

- [1] 黄跃生. 严重烧伤早期心肌损害机制及临床意义的再认识 [J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32 (5): 257-259. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2016. 05. 001.
- [2] Kaizuka T, Mizushima N. Atg13 is essential for autophagy and cardiac development in mice [J]. Mol Cell Biol, 2015, 36 (4): 585-595. DOI: 10. 1128/MCB. 01005-15.
- [3] 曹原, 沈涛, 黎健. 应激状态下的心脏自噬: 自噬作用是有益还是有害? [J]. 生理科学进展, 2015, 46 (4): 309-313.
- [4] Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation [J]. Science, 2000, 290 (5497): 1717-1721.
- [5] Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life [J]. EMBO J, 1998, 17 (24): 7151-7160. DOI: 10. 1093/emboj/17. 24. 7151.
- [6] Lee E, Koo Y, Ng A, et al. Autophagy is essential for cardiac morphogenesis during vertebrate development [J]. Autophagy, 2014, 10 (4): 572-587. DOI: 10. 4161/auto. 27649.
- [7] Terman A, Brunk UT. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology [J]. Cardiovasc Res, 2005, 68 (3): 355-365. DOI: 10. 1016/j. cardiores. 2005. 08. 014.
- [8] Zhang Y, Ren J. Epigenetics and obesity cardiomyopathy: from pathophysiology to prevention and management [J]. Pharmacol Ther, 2016, 161: 52-66. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2016. 03. 005.
- [9] Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15 (7): 713-720. DOI: 10. 1038/ncb2788.
- [10] Gonzalez P, Mader I, Tchoghandjian A, et al. Impairment of lysosomal integrity by B10, a glycosylated derivative of betulinic acid, leads to lysosomal cell death and converts autophagy into a detrimental process [J]. Cell Death Differ, 2012, 19 (8): 1337-1346. DOI: 10. 1038/cdd. 2012. 10.
- [11] Benavides GA, Liang Q, Dodson M, et al. Inhibition of autophagy and glycolysis by nitric oxide during hypoxia-reoxygenation impairs cellular bioenergetics and promotes cell death in primary neurons [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 1215-1228. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2013. 09. 006.
- [12] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury [J]. Circulation, 2012, 125 (25): 3170-3181. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 111. 041814.
- [13] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, et al. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15 (2): 81-94. DOI: 10. 1038/nrm3735.
- [14] Xiao R, Teng M, Zhang Q, et al. Myocardial autophagy after severe burn in rats [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e39488. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0039488.
- [15] 闫雪萍, 张东霞, 闫甜甜, 等. 大鼠严重烧伤后心肌组织溶酶体液泡型腺苷三磷酸酶活性变化对心肌损害的影响及其机制 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33 (5): 295-300. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2017. 05. 008.
- [16] Tong DL, Zhang DX, Xiang F, et al. Nicotinamide pretreatment protects cardiomyocytes against hypoxia-induced cell death by improving mitochondrial stress [J]. Pharmacology, 2012, 90 (1/2): 11-18. DOI: 10. 1159/000338628.
- [17] Yan L, Vatner DE, Kim SJ, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 (39): 13807-13812. DOI: 10. 1073/pnas. 0506843102.

- [18] 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. DOI: 10.1161/01.RES.0000261924.76669.36.
- [19] Valentim L, Laurence KM, Townsend PA, et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(6): 846-852. DOI:10.1016/j.yjmcc.2006.03.428.
- [20] Oh JM, Choi EK, Carp RI, et al. Oxidative stress impairs autophagic flux in prion protein-deficient hippocampal cells [J]. *Autophagy*, 2012, 8 (10): 1448-1461. DOI: 10.4161/auto.21164.
- [21] Funakoshi-Hirose I, Aki T, Unuma K, et al. Distinct effects of methamphetamine on autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome systems in HL-1 cultured mouse atrial cardiomyocytes [J]. *Toxicology*, 2013, 312: 74-82. DOI: 10.1016/j.tox.2013.07.016.
- [22] Stein LR, Imai S. The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(9): 420-428. DOI:10.1016/j.tem.2012.06.005.
- [23] Cea M, Cagnetta A, Fulciniti M, et al. Targeting NAD⁺ salvage pathway induces autophagy in multiple myeloma cells via mTORC1 and extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) inhibition [J]. *Blood*, 2012, 120 (17): 3519-3529. DOI: 10.1182/blood-2012-03-416776.
- [24] Wilhelm F, Hirrlinger J. Multifunctional roles of NAD⁺ and NADH in astrocytes [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37 (11): 2317-2325. DOI:10.1007/s11064-012-0760-y.
- [25] Ghosh S, George S, Roy U, et al. NAD: a master regulator of transcription [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799 (10/11/12): 681-693. DOI:10.1016/j.bbasm.2010.08.002.
- [26] Virág L, Robaszkiewicz A, Rodriguez-Vargas JM, et al. Poly (ADP-ribose) signaling in cell death [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 (6): 1153-1167. DOI:10.1016/j.mam.2013.01.007.
- [27] Zhao YJ, Lam CM, Lee HC. The membrane-bound enzyme CD38 exists in two opposing orientations [J]. *Sci Signal*, 2012, 5 (241): ra67. DOI:10.1126/scisignal.2002700.
- [28] Mindell JA. Lysosomal acidification mechanisms [J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 69-86. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142317.
- [29] Ishida Y, Nayak S, Mindell JA, et al. A model of lysosomal pH regulation [J]. *J Gen Physiol*, 2013, 141 (6): 705-720. DOI:10.1085/jgp.201210930.
- [30] East DA, Campanella M. Ca²⁺ in quality control: an unresolved riddle critical to autophagy and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (11): 1710-1719. DOI:10.4161/auto.25367.
- [31] Miller BA, Wang J, Hirschler-Laszkiewicz I, et al. The second member of transient receptor potential-melastatin channel family protects hearts from ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304 (7): H1010-1022. DOI: 10.1152/ajpheart.00906.2012.
- [32] Lu YY, Hao BX, Graeff R, et al. Two pore channel 2 (TPC2) inhibits autophagosomal-lysosomal fusion by alkalinizing lysosomal pH [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (29): 12088. DOI:10.1074/jbc.A113.484253.

(收稿日期:2017-12-07)

(本文编辑:谢秋红)

本文引用格式

黄跃生. 自噬与严重烧伤后心肌缺血缺氧损害 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(1): 3-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.002.

Huang YS. Autophagy and hypoxic ischemic myocardial damage after severe burn [J]. *Chin J Burns*, 2018, 34 (1): 3-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.002.

· 消息 ·**《中华烧伤杂志》在重庆市第十七届期刊好作品评比中获奖多项**

近日,重庆市第十七届期刊好作品评比结果揭晓。本刊固定栏目《专家论坛》继续获评自然科学类“好栏目”奖。在自然科学类“好稿”评比中,本刊论文获奖情况如下。

一等奖

《严重烧伤患者创面分离泛耐药鲍氏不动杆菌噬菌体的建库及相关特征分析》(2016年9期),第一作者:杨子晨[陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所],编辑:莫愚

二等奖

《转化生长因子β₁抑制剂SD-208对人增生性瘢痕的作用》(2016年7期),第一作者:李明(上海交通大学医学院附属第九人民医院烧伤整形科),编辑:程林

《雷帕霉素对人表皮细胞株HaCaT迁移的影响及其分子机制》(2016年1期),第一作者:张均辉[陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所],编辑:莫愚

三等奖

《外用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶剂治疗深Ⅱ度烧伤创面Ⅳ期临床研究》(2016年9期),第一作者:刘健(上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形科),编辑:程林

《严重烧伤早期行连续性血液净化治疗的可行性及疗效随机对照临床试验》(2016年3期),第一作者:刘峰[陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所],编辑:谢秋红

《多中心严重烧伤住院患儿流行病学调查分析》(2016年第10期),第一作者:汤勇[陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所],编辑:贾津津

编辑部将向以上作者寄发相关证书,以示表彰。感谢作者、读者对本刊的厚爱与支持,欢迎大家继续踊跃投稿。

本刊编辑部