

自噬在糖尿病心肌病发病机制中的作用及临床意义

王鸿超(综述),郭炳彦*(审校)

(河北医科大学第二医院心血管内科,河北 石家庄 050000)

[摘要] 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是由糖尿病引起的心肌特异性并发症,是独立于冠心病、高血压、心脏瓣膜病和其他心血管疾病的心肌损伤。心肌细胞的代谢异常和受损细胞器的聚集与 DCM 的发病机制有关。自噬通过降解和回收受损细胞器,在维持细胞稳态中起着关键作用。糖尿病心肌细胞中存在自噬紊乱,有针对性的调节适宜的自噬水平,可在一定程度上减轻 DCM 的发生发展。本文对不同类型糖尿病的自噬状态作一综述,探讨 DCM 中调控自噬变化的分子机制,同时也介绍了 DCM 治疗方面靶向自噬的潜在药物治疗策略,旨在为 DCM 的早期干预和药物研发开拓新思路。

[关键词] 糖尿病心肌病;自噬;心肌细胞 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.03.018

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)03-0355-05

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)由糖尿病引起的一种心肌特异性并发症,可能与心肌代谢紊乱或冠状动脉微血管功能障碍有关,是糖尿病患者发生心力衰竭以及导致高病死率的重要原因。DCM 是独立于冠心病、高血压、心脏瓣膜病和其他心血管疾病引起的心肌损伤,是由糖代谢紊乱引起的以心脏结构和功能障碍为主的心肌病变^[1]。DCM 的发病机制十分复杂,高血糖环境中过量自由基的产生是糖尿病心肌病发生的关键致病因素,它通过诱导心肌细胞氧化还原损伤、线粒体功能障碍、细胞凋亡和纤维化,阻碍心肌收缩力和正常心功能^[2]。自噬通过降解和回收细胞质内的受损细胞器,在维持细胞稳态中发挥关键作用,在一系列临床前研究中已显示在糖尿病心肌病中存在自噬紊乱^[3]。心肌细胞的自噬对于各种应激状态可以发生适应性反应,用维持细胞的正常生理活动,这些影响自噬的应激因素包括缺氧、营养缺乏、高糖、高脂、氧化还原性应激等^[4-5]。研究^[6]表明自噬受损会导致心肌细胞损伤,而自噬的恢复具有心脏保护作用。然而,自噬过度增强也是有害的,可以降解细胞内自身的必需成分,从而发生 2 型细胞死亡,有研究^[7]显示自噬过度激活可能是发生心力衰竭的潜在原因。

因此,自噬的程度对于维持正常的心脏功能至关重要。现对糖尿病中的自噬活动变化作一综述,探讨了自噬在 DCM 中的分子调控机制,同时也介绍了 DCM 治疗方面靶向自噬的潜在药物治疗策略。

1 自噬在糖尿病中的适应与变化

持续的血糖升高可以抑制心肌细胞的自噬活动^[8],而发生糖尿病时心肌细胞的自噬损伤可能与心功能障碍密切相关^[9]。因腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)受抑制引起的自噬损伤被认为是糖尿病时心肌细胞受损的潜在因素,同时糖尿病环境中的血脂异常可通过增强心肌细胞哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号进一步抑制自噬^[10]。相反,糖尿病环境中的胰岛素抵抗可引起心肌细胞自噬的过度激活,这也会对糖尿病心脏产生损伤作用^[11]。因此,自噬在 DCM 中似乎起着双重作用。自噬本身可以消化受损的蛋白质聚集体和反应性氧化物,如细胞内受损的线粒体和过氧化物酶体,从而恢复正常的心肌细胞功能;另一方面,心肌细胞自噬的过度激活也会导致自我消化并增加受损细胞器及反应性氧化物的产生^[12]。

1.1 1 型糖尿病心肌细胞的自噬变化 研究显示不同类型的糖尿病存在不同程度的自噬适应性变化。在 1 型糖尿病中,由于胰岛素缺乏,细胞膜对葡萄糖和脂肪酸的摄取低下,导致营养缺乏状态。1 型糖尿病的糖脂毒性可降低溶酶体含量,损害自噬

[收稿日期]2023-11-30

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20221063)

[作者简介]王鸿超(1982-),男,河北石家庄人,河北医科大学第二医院副主任医师,医学博士,从事心血管疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:28204014@hebmh.edu.cn

体清除,从而中断心肌细胞的蛋白质稳态,降低溶酶体蛋白水解活性,失活转录因子 EB(transcription factor EB,TFEB)和 Tax1 结合蛋白 1(tax1 binding protein 1,TAX1BP1)的表达^[13]。1 型糖尿病中的细胞自噬抑制在糖尿病发生心肌损伤的过程中起着重要作用,自噬抑制通过损伤蛋白质质量控制、诱导内质网应激和支持蛋白质降解等途径,使心肌细胞损伤得以发生^[13]。因此,自噬下调被认为是 1 型 DCM 和心功能障碍的潜在发病机制^[14]。

1.2 2 型糖尿病心肌细胞的自噬变化 2 型糖尿病心肌细胞的自噬表现出相反的状态。2 型糖尿病中胰岛素信号损伤发生胰岛素抵抗可激活心肌细胞自噬,合并肥胖可以抑制自噬体成熟^[13,15]。在 2 型糖尿病小鼠的心脏中显示微管相关蛋白轻链 3-II(microtubule-associated protein light chain 3-II,LC3-II)的表达上调,较晚的自噬通量和较低的溶酶体活性^[16]。研究^[17]显示胰岛素抵抗可引起自噬过度激活,从而产生心肌细胞损伤,这些变化参与了 2 型 DCM 的发生发展过程。

因此,自噬的抑制和过度激活都会对糖尿病时的心肌细胞产生病理影响。糖尿病心脏的自噬活性取决于多种因素,如血糖状态、肥胖、胰岛素水平、葡萄糖毒性、脂质毒性、氧化应激和炎症等等,这些因素通过复杂的网络通路共同调节糖尿病心脏的自噬。目前仍无法准确判断在 1 型或 2 型糖尿病心脏中自噬的确切状态。

2 DCM 中的自噬调节机制

自噬与 DCM 之间的关系尚不完全清楚。一些转录因子在心脏自噬的调控中起着关键作用。有证据显示自噬相关基因(autophagy related gene,Atg)产物包含超过 30 个成员在自噬中起关键的调节作用,这些由 Atg 基因编码的蛋白质包括 Atg3、Atg5、Atg7、Atg9B、Atg12、Atg14、Atg16、Atg18b、Beclin1、LC3-II,它们参与自噬发起、囊泡形成和延伸、成核、自噬体形成以及自噬体与溶酶体融合等一系列过程^[18]。以下对这些调节糖尿病心脏自噬的转录因子进行讨论。

2.1 AMPK/mTOR mTOR 是磷脂酰肌醇-3-激酶超家族的一员,参与营养感知和信号传导。mTOR 可以在 Ser637 和 Ser757 位点磷酸化其下游的 unc-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1,ULK1)、在 Ser258 位点磷酸化 Atg13,从而降低 ULK1 自噬起始复合物的活性,抑制自噬的诱导^[19]。它还可以通过磷酸化 Atg14 的 Ser3、Ser383、Ser440 和

Thr233 位点,磷酸化 Beclin1 调节因子的 Ser52 位点,磷酸化核受体结合因子的 Ser113 和 Ser120 位点,来抑制磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基复合体的成核步骤^[20]。相反,AMPK 是 mTOR 的负调节因子,发挥着正向调节自噬的作用。AMPK 通过在 Ser317、Ser637 和 Ser777 位点直接磷酸化 ULK1 抑制 mTOR 的活性^[20]。AMPK-ULK1 相互作用是诱导自噬的必要条件,ULK1 随后可以通过负反馈回路调节 mTOR^[21]。

mTOR 信号的激活和/或 AMPK 的抑制被认为是导致 1 型糖尿病心脏自噬受损的原因^[8-9],自噬受损会加重 1 型糖尿病发生心肌病的风险^[22]。相反,心肌细胞中 AMPK 激活和 mTOR 抑制是 2 型 DCM 的关键特征,心肌细胞中的胰岛素抵抗可以通过激活 AMPK 和抑制 mTOR 而导致自噬的过度激活^[23]。2 型糖尿病中的自噬过度激活被认为是 DCM 的发病机制。

2.2 PINK1/Parkin 线粒体自噬是细胞内有缺陷的线粒体通过自噬的方式进行选择性降解。PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN induced putative kinase 1,PINK1)为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以感知受损的线粒体并调节线粒体自噬。在 PINK1/Parkin 信号通路中,线粒体膜电位起着关键作用。在线粒体受损时,膜电位发生去极化,在去极化的状态下,PINK1 磷酸化并招募细胞质中 Parkin,使其依次聚集在线粒体外膜上^[24]。Parkin 是一种胞质的 E3 泛素化连接酶,可以识别受损的线粒体。聚集于受损线粒体膜上的 Parkin 因 E3 活性,将泛素连接到位于线粒体的底物上,引起线粒体膜蛋白发生泛素化,从而诱导线粒体自噬的发生^[25]。发生泛素化的线粒体可以被聚氨基酯结合蛋白 P62 识别,P62 能够与 LC3 相结合以招募泛素化的底物至自噬小体形成线粒体自噬体,促进线粒体自噬的发生^[21]。线粒体自噬是恢复线粒体功能的关键过程,对糖尿病患者的的心肌细胞具有保护作用。亦有研究^[26]显示线粒体自噬受损与 DCM 的发病机制有关。线粒体自噬损伤通常发生在 DCM 的晚期阶段^[3]。因此,在糖尿病患者中,PINK1/Parkin 信号传导在维持心脏健康方面发挥关键作用。PINK1/Parkin 信号通路受损会通过降低线粒体自噬加重 1 型和 2 型糖尿病患者的的心肌细胞损伤^[27]。

2.3 核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2,Nrf2) Nrf2 是一种潜在的抗氧化基因,是抗氧化应激反应的主要转录调控因子,对自噬具有负向调控作用^[28]。生理条件下

Nrf2 活性受抑制剂 Keap1 的调控,可使 Nrf2 发生泛素化降解,维持细胞内 Nrf2 的低表达,保证正常自噬水平;应激条件下 Keap1 与 Nrf2 发生裂解,游离出 Nrf2 到细胞核,与含有抗氧化反应元件 ARE 的 P62 结合,促进包括 P62 在内的自噬基因的后续转录^[29]。在高糖环境中,线粒体生成过量活性氧,进一步导致氧化还原损伤,是糖尿病发生心肌损伤的重要原因。研究^[30]表明,Nrf2 是糖尿病心脏抵抗活性氧的关键调节因子,与对照组相比,心肌细胞中活性氧水平在 Nrf2 基因敲除的糖尿病小鼠中明显增加。当超载的活性氧过度激活自噬而有未得到有效抑制,持续的高水平自噬就会降解细胞内的重要成分,导致细胞的损伤或死亡^[31]。因此 Nrf2 在氧化应激状态下作为一种重要的负性调节因子调节自噬,避免过度自噬而导致细胞死亡^[32]。

2.4 叉头框 O 蛋白 (forkhead box class O proteins, FOXOs) FOXOs 被认为是心血管生物学中的关键转录因子。FOXO 在哺乳动物中有 4 种亚型,其中 FOXO1 和 FOXO3 可以刺激自噬相关基因的转录,在调节心肌细胞自噬中起关键作用。AMPK 可以促进细胞质中 FOXOs 的磷酸化,进而上调 LC3-II/I 及 Atg 的表达,诱发自噬^[33]。SIRT1 介导的去乙酰化可以激活 FOXO1,参与在能量代谢异常状态下组织器官的自噬调控^[34]。动物实验证实,通过 FOXO1 失活抑制心脏自噬是 1 型 DCM 的关键致病因素;而激活 FOXO1 可以通过 mTOR/Akt 通路上调自噬改善糖尿病所致的心脏异常^[35]。同时亦有研究^[36]显示,通过 FOXO1 过度激活介导无节制的自噬可能加重糖尿病性心肌病的病理生理过程。总之,FOXOs 可以调控细胞自噬清除变性蛋白质、受损细胞器,维持细胞新陈代谢平衡,在氧化应激、糖尿病和心血管疾病中发挥保护作用。

2.5 组蛋白去乙酰化酶 (sirtuins, SIRTs) SIRTs 是 NAD 依赖性去乙酰化酶,由 SIRT1~7 七个成员组成。SIRT1、2、3 和 6 可以通过调节转录蛋白的乙酰化状态调节自噬^[37]。SIRT1 可以通过去乙酰化介导的 FOXOs 激活自噬基因,还可以与自噬相关蛋白质形成分子复合物如 Atg5、Atg7 和 Atg8,来促进自噬^[37]。动物实验^[38]表明激活 SIRT1 可通过恢复 1 型糖尿病小鼠的心脏自噬从而减轻糖尿病所致的心肌损伤。SIRT3 可以通过 AMPK 激活、触发 FOXO3 去乙酰化等途径,在高血糖环境下诱导心肌细胞自噬^[39]。另有研究^[40]显示抑制 SIRT3 可损伤心肌细胞的线粒体自噬而加重 1 型 DCM。

SIRT6 可以通过 FOXO3 依赖性途径调节心脏自噬,并可以抑制 mTOR 等自噬抑制因子^[41]。且 SIRT6 和 SIRT3 可以通过恢复彼此的活性来相互增强^[42]。

3 靶向自噬的 DCM 潜在药物治疗策略

上述研究表明自噬异常是 1 型和 2 型 DCM 发生发展的关键病理生理机制。自噬受抑制或过度激活在糖尿病环境中都可能对心脏产生损害。因此,若将自噬作为治疗靶点,诊断糖尿病心脏的自噬状态具有重要意义。从而有针对性的调节自噬水平,可能成为治疗 DCM 的潜在策略。

3.1 靶向 AMPK/mTOR 通路 AMPK 是自噬的关键激活因子,抑制自噬的负调节因子 mTOR。在自噬受损的 DCM 中,AMPK 激活和 mTOR 抑制可能成为潜在治疗策略。已有一些临床前研究通过药物激活 AMPK 和/或抑制 mTOR 触发心肌细胞自噬来保护糖尿病心脏。在这些研究中,二甲双胍被认为是一线药物。在 1 型糖尿病小鼠中,应用二甲双胍治疗可以通过活化 AMPK 激活自噬来减轻 DCM;而在 AMPK 阴性的转基因小鼠中,二甲双胍未表现出上述治疗作用^[43]。此外,通过 AMPK 抑制剂阻断 DCM 小鼠的自噬则可以减弱二甲双胍对心脏的有益作用^[43]。因此,通过激活 AMPK 恢复心肌自噬是二甲双胍在糖尿病中发挥心脏保护作用的关键机制之一。利拉鲁肽是另一种具有心脏保护作用的降糖药。动物实验表明,它可以通过 AMPK/mTOR 途径促进心脏自噬,减轻糖尿病大鼠的心肌损伤;自噬和 AMPK 抑制剂均可抑制利拉鲁肽的保护作用^[44]。因此,利拉鲁肽也可以通过 AMPK 介导的自噬上调在糖尿病环境中发挥心脏保护作用。此外,褪黑素亦在糖尿病的动物模型中表现出可以通过 AMPK/mTOR 途径恢复心脏自噬,起到对 DCM 的有益作用^[45]。此途径是 DCM 治疗干预中目前研究最为广泛的信号通路。

3.2 靶向 FOXO 通路 FOXO1 和 FOXO3 是自噬过程中的两个关键转录调控因子,已被显示是糖尿病性心肌病自噬失调的潜在治疗靶点。有研究显示海藻糖 (trehalose) 可以通过激活 FOXO1 来增强心脏自噬,且可抑制胰岛素抵抗引起的心肌收缩障碍^[43];另一项动物实验显示其可以通过激活糖尿病小鼠的自噬减轻 DCM^[46-47]。激活自噬的机制可能是海藻糖未来治疗糖尿病并发症的另一个治疗获益。1,25-二羟维生素 D3 可抑制 Zucker 糖尿病大鼠心肌细胞 FOXO1 活化,抑制自噬的过度激活,从

而减轻 2 型 DCM^[11]。因此,靶向 FOXO 通路调节自噬可能成为 1,25-二羟维生素 D₃ 在治疗糖尿病心脏中的另一种作用机制。

3.3 靶向 SIRT 通路 糖尿病心肌细胞中发生 SIRT1/SIRT3 表达下调从而损伤自噬,此过程与 DCM 的发生发展密切相关^[39]。因此,心肌 SIRT1/SIRT3 激活可能是靶向自噬治疗 DCM 的潜在方法^[48]。非诺贝特通过小鼠成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 依赖的 SIRT1 激活,可以恢复心肌细胞自噬,从而减轻 1 型糖尿病引起的心脏异常;然而在存在自噬抑制剂或 SIRT1 抑制剂时,非诺贝特的治疗作用被减弱,此外非诺贝特不能减轻 FGF21 基因敲除糖尿病小鼠的心脏异常^[38]。因此,通过激活 SIRT1 上调自噬是非诺贝特治疗糖尿病性心肌病的主要机制。在一项临床研究中,非诺贝特治疗可降低伴有血脂异常的 2 型糖尿病患者的心血管疾病风险^[49]。因此,其调节自噬的机制可能是降脂作用之外的可改善 DCM 的潜在治疗靶点。尽管如此,通过调节自噬改善 DCM 的药物治疗仍有待深入研究。

4 总结与展望

随着研究的积累,自噬目前被认为是糖尿病患者心功能调节的关键角色。自噬水平的变化在 DCM 发生发展中尤为关键。然而其确切作用仍未明确,此外糖尿病心脏自噬调节途径中调节因子之间的协调作用尚未明确揭示。即使在使用相似的实验模型和持续时间的研究中,关于糖尿病心脏自噬状态变化也出现了一些有争议的结果,而心脏自噬状态是选择治疗药物的关键因素。因此,目前对糖尿病环境中心脏自噬状态及其调控机制的显示或许只是冰山一角,需要更为广泛、深入的探索和研究。

[参考文献]

- [1] Zhao X, Liu S, Wang X, et al. Diabetic cardiomyopathy: Clinical phenotype and practice [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1032268.
- [2] Niloy B, Dua TK, Ritu K, et al. Protocatechuic acid, a phenolic from *Sansevieria roxburghiana* leaves, suppresses diabetic cardiomyopathy via stimulating glucose metabolism, ameliorating oxidative stress, and inhibiting inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 251.
- [3] Peng C, Zhang Y, Lang X, et al. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy: new insights from bioinformatics analysis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 66.
- [4] Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Voronkov NS, et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1/2): 55-80.
- [5] Chen Y, Hua Y, Li X, et al. Distinct types of cell death and the implication in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 42.
- [6] Orogo AM, Gustafsson AB. Therapeutic targeting of autophagy: potential and concerns in treating cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 489-503.
- [7] Lavandero S, Chiang M, Rothermel BA, et al. Autophagy in cardiovascular biology [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 55-64.
- [8] Kobayashi S, Xu X, Chen K, et al. Suppression of autophagy is protective in high glucose-induced cardiomyocyte injury [J]. *Autophagy*, 2012, 8(4): 577-592.
- [9] Wu QQ, Liu C, Cai Z, et al. High-mobility group AT-hook 1 promotes cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy via autophagy inhibition [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 160.
- [10] Faheem, Sivasubramanian S. Fathoming the role of mTOR in diabetes mellitus and its complications [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(5): 520-529.
- [11] Guo X, Lin H, Liu J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D attenuates diabetic cardiac autophagy and damage by vitamin D receptor-mediated suppression of FoxO1 translocation [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 80: 108380.
- [12] Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, et al. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101338.
- [13] Trivedi PC, Bartlett JJ, Perez LJ, et al. Glucolipotoxicity diminishes cardiomyocyte TFEB and inhibits lysosomal autophagy during obesity and diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(12): 1893-1910.
- [14] Ni T, Lin N, Lu W, et al. Dihydropyridin prevents diabetic cardiomyopathy via miR-34a suppression by activating autophagy [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(3): 291-301.
- [15] Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: A paradigm shift in understanding their mechanism of action [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(3): 508-511.
- [16] Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes [J]. *Autophagy*, 2015, 11(7): 1146-1160.
- [17] Chen C, Yang S, Li H, et al. Mir30c is involved in diabetic cardiomyopathy through regulation of cardiac autophagy via BECN1 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 127-139.
- [18] Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(6): 382-400.
- [19] Rabanal-Ruiz Y, Otten EG, Korolchuk VI. mTORC1 as the main gateway to autophagy [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 565-584.
- [20] Dossou AS, Basu A. The emerging roles of mTORC1 in macromanaging autophagy [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1422.
- [21] Hung CM, Lombardo PS, Malik N, et al. AMPK/ULK1-

- mediated phosphorylation of Parkin ACT domain mediates an early step in mitophagy[J]. *Sci Adv*,2021,7(15):eabg4544.
- [22] Yang F, Zhang L, Gao Z, et al. Exogenous H₂S protects against diabetic cardiomyopathy by activating autophagy via the AMPK/mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017, 43(3):1168-1187.
- [23] Sun Y, Zhou S, Guo H, et al. Protective effects of sulforaphane on type 2 diabetes-induced cardiomyopathy via AMPK-mediated activation of lipid metabolic pathways and NRF2 function[J]. *Metabolism*,2020,102:154002.
- [24] Wang Y, Tang C, Cai J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is activated in cisplatin nephrotoxicity to protect against kidney injury[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(11):1113.
- [25] Yang Y, Li T, Li Z, et al. Role of mitophagy in cardiovascular disease[J]. *Aging Dis*,2020,11(2):419-437.
- [26] Shanjie W, Zhijing Z, Xinyu F, et al. Melatonin activates Parkin translocation and rescues the impaired mitophagy activity of diabetic cardiomyopathy through Mst1 inhibition [J]. *J Cell Mol Med*,2018,22:5132-5144.
- [27] Tong M, Saito T, Zhai P, et al. Mitophagy is essential for maintaining cardiac function during high fat diet-induced diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*,2019,124:1360-1371.
- [28] Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection[J]. *Physiol Genomics*,2018, 50(2):77-97.
- [29] Darvekar SR, Elvenes J, Brenne HB, et al. SPBP is a sulforaphane induced transcriptional coactivator of NRF2 regulating expression of the autophagy receptor p62/SQSTM1[J]. *PLoS One*,2014,9(1):e85262.
- [30] Zang HM, Wu W, Qi L, et al. Autophagy inhibition enables Nrf2 to exaggerate the progression of diabetic cardiomyopathy in mice[J]. *Diabetes*,2020, 69(12):2720-2734.
- [31] Fulda S, Kögel D. Cell death by autophagy: emerging molecular mechanisms and implications for cancer therapy [J]. *Oncogene*,2015,34(40):5105-5113.
- [32] Jiang T, Harder B, Vega M, et al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*,2015,88:199-204.
- [33] Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B, et al. Editor's choice: FoxO1 is crucial for sustaining cardiomyocyte metabolism and cell survival[J]. *Cardiovasc Res*,2013,97(3):393-403.
- [34] Hariharan N, Maejima Y, Nakae J, et al. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes[J]. *Circ Res*,2010, 107(12):1470-1482.
- [35] Wang Q, Ren J. mTOR-Independent autophagy inducer trehalose rescues against insulin resistance-induced myocardial contractile anomalies; Role of p38 MAPK and Foxo1[J]. *Pharmacol Res*,2016,111:357-373.
- [36] Hong Z, Mingzhu T, Meiqing L, et al. Glycophagy: An emerging target in pathology[J]. *Clin Chim Acta*,2018,484: 298-303.
- [37] Lee IH. Mechanisms and disease implications of sirtuin-mediated autophagic regulation[J]. *Exp Mol Med*,2019, 51(9):1-11.
- [38] Zhang J, Cheng Y, Gu J, et al. Fenofibrate increases cardiac autophagy via FGF21/SIRT1 and prevents fibrosis and inflammation in the hearts of Type 1 diabetic mice[J]. *Clin Sci(Lond)*,2016,130(8):625-641.
- [39] Yu W, Gao B, Li N, et al. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: role of Foxo3A-Parkin-mediated mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2017, 1863(8):1973-1983.
- [40] Wang S, Zhao Z, Fan Y, et al. Mst1 inhibits Sirt3 expression and contributes to diabetic cardiomyopathy through inhibiting Parkin-dependent mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2019,1865(7):1905-1914.
- [41] Zi Y, Yi-An Y, Bing J, et al. Sirt6-induced autophagy restricted TREM-1-mediated pyroptosis in ox-LDL-treated endothelial cells;relevance to prognostication of patients with acute myocardial infarction [J]. *Cell Death Discov*,2019, 5(1):88.
- [42] Kanwal A, Pillai VB, Samant S, et al. The nuclear and mitochondrial sirtuins, Sirt6 and Sirt3, regulate each other's activity and protect the heart from developing obesity-mediated diabetic cardiomyopathy[J]. *Faseb J*,2019,33(10): 10872-10888.
- [43] Yang F, Qin Y, Wang Y, et al. Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Biol Sci*,2019,15(5):1010-1019.
- [44] Zhang Y, Ling Y, Yang L, et al. Liraglutide relieves myocardial damage by promoting autophagy via AMPK-mTOR signaling pathway in Zucker diabetic fatty rat[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2017,448:98-107.
- [45] Kandemir YB, Tosun V, Güntekin Ü, et al. Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy through the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*,2019,28(9):1171-1177.
- [46] Choi SK, Kwon Y, Byeon S, et al. Stimulation of autophagy improves vascular function in the mesenteric arteries of type 2 diabetic mice[J]. *Exp Physiol*,2020,105(1):192-200.
- [47] Yoshizane C, Mizote A, Arai C, et al. Daily consumption of one teaspoon of trehalose can help maintain glucose homeostasis; A double-blind, randomized controlled trial conducted in healthy volunteers[J]. *Nutr J*,2020,19(1):68.
- [48] Zhang M, Wang S, Cheng Z, et al. Polydatin ameliorates diabetic cardiomyopathy via Sirt3 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2017,493(3):1280-1287.
- [49] Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *JAMA Cardiol*,2017,2(4):370-380.