

# 基于生物信息学分析扩张型心肌病发病机制中潜在的自噬关键基因

倪胜南, 陈一鸣

(江苏省泗阳康达医院检验科, 江苏 泗阳 223700)

**摘要:**目的 通过生物信息学分析扩张型心肌病中潜在的自噬相关基因,为临床治疗提供参考。方法 基于 GEO 数据库中 GSE3586 数据集筛选扩张型心肌病的 mRNA 表达谱。通过 R 软件筛选得到扩张型心肌病自噬相关潜在基因。随后利用蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)、相关分析、基因本体论(GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析扩张性心肌病自噬相关差异基因。结果 在 13 个扩张型心肌病患者和 15 个正常人群的室间隔组织样本中鉴定出 21 个基因与自噬密切相关,其中 15 个上调基因和 6 个下调基因。PPI 分析显示,扩张型心肌病与自噬相关差异基因之间存在相互作用;GO 和 KEGG 富集分析显示,扩张型心肌病与自噬相关差异基因与细胞自噬的生物学功能和自噬信号通路密切相关。结论 自噬相关基因通过调节自噬、凋亡和内分泌抵抗等通路在扩张型心肌病的发病机制中起着重要的作用,为扩张型心肌病后续的治疗和研究提供指导作用。

**关键词:**扩张型心肌病;自噬;生物信息学

中图分类号:R542.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.01.003

文章编号:1006-1959(2023)01-0017-07

## Analysis of Potential Autophagy Key Genes in the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy Based on Bioinformatics

NI Sheng-nan, CHEN Yi-ming

(Department of Clinical Laboratory, Kangda Hospital, Siyang 223700, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the potential autophagy-related genes in dilated cardiomyopathy by bioinformatics, and to provide reference for clinical treatment. **Methods** The mRNA expression profile of dilated cardiomyopathy was screened based on the GSE3586 data set in the GEO database. Potential genes related to autophagy in dilated cardiomyopathy were screened by R software. Subsequently, protein-protein interaction (PPI), correlation analysis, gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were used to analyze the differentially expressed genes related to autophagy in dilated cardiomyopathy. **Results** Twenty-one genes were identified to be closely related to autophagy in ventricular septal tissue samples from 13 dilated cardiomyopathy patients and 15 normal people, including 15 up-regulated genes and 6 down-regulated genes. PPI analysis showed that there was interaction between dilated cardiomyopathy and autophagy-related differential genes. GO and KEGG enrichment analysis showed that the differential genes related to dilated cardiomyopathy and autophagy were closely related to the biological function of autophagy and autophagy signaling pathway. **Conclusion** Autophagy-related genes play an important role in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy by regulating autophagy, apoptosis and endocrine resistance, and provide guidance for subsequent treatment and research of dilated cardiomyopathy.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy; Autophagy; Bioinformatics

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是临床上较为常见的心肌病,其是一种以左心室或双心室收缩功能障碍为特征的原发性心肌疾病,通常与心脏舒张功能密切相关<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现<sup>[2]</sup>, DCM 在成人中的患病率约为 1/2500,是导致心力衰竭的常见原因,并且其患病率存在明显的年龄和地域差异。据报道<sup>[3]</sup>, DCM 患者随访 52 个月的死亡率为 42.24%。DCM 的发病机制包括导致细胞结构和功能异常的基因突变、导致肌肉收缩力产生和传递缺陷的错误信号通路<sup>[4-5]</sup>。除此之外,血流动力学超负荷增加、心室肌重塑、过度神经体液刺激、肌细胞

钙循环异常、心肌能量不足和炎症反应也会导致 DCM<sup>[6]</sup>。但有研究认为<sup>[7-8]</sup>, DCM 是一种家族性遗传倾向疾病,与遗传密切相关,对患者亲属进行相关基因检测,有利于潜在的 DCM 患者识别。然而,目前 DCM 的发病机制仍不明确,但较多的研究证据表明 DCM 的致病涉及多种生理过程,包括凋亡、坏死和自噬等<sup>[9,10]</sup>,而在这些生物学过程中,自噬在 DCM 的致病过程中发挥着至关重要的作用。虽然研究发现 DCM 致病与自噬有相关性,但其具体的作用机制仍尚不明确。基于此,本研究利用生物信息学方法,通过分析来自 GEO 数据库中的 GSE3586 数据集,探索 DCM 自噬相关基因的差异表达,对差异性表达的自噬相关基因利用蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)、相关分析、基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,从基因转录的层面分析自噬与 DCM 的致病关系,为 DCM 的治疗及理论研究提供参考。

作者简介:倪胜南(1991.2-),女,江苏宿迁人,本科,主管检验师,主要从事分子生物学研究

通讯作者:陈一鸣(1990.3-),男,江苏宿迁人,硕士,主治医师,主要从事中医药防治风湿免疫疾病的研究

## 1 材料与方法

1.1 自噬相关基因数据集和微阵列数据 通过人类自噬数据库(<http://www.autophagy.lu/index.html>)检索获得 67 个自噬基因。从 GEO(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库下载 GSE3586 数据集中样本为室间隔的 mRNA 表达谱数据,其中包含 13 个 DCM 室间隔样本和 15 个正常人群室间隔样本。

1.2 自噬相关基因的差异表达分析 利用 R 语言通过 GEOquery 包从 GEO 数据库中下载 GSE3586 数据,同时去除掉一个探针对应多个分子的探针,当遇到对应同一个分子的探针时,仅保留信号值最大的探针。过滤后的数据将使用 R 语言“sva”包的 ComBat 函数去除批间差。然后,通过 PCA 图查看样本分组间聚类情况,接着利用“limma”包进行两组的差异分析,用于识别自噬相关差异基因。 $P$  值 $<0.05$  和绝对倍数变化值 $>0.25$  的基因被认为是差异表达的基因。利用 R 软件的“heatmap”和“ggplot2”包绘制热图、火山图和箱线图。

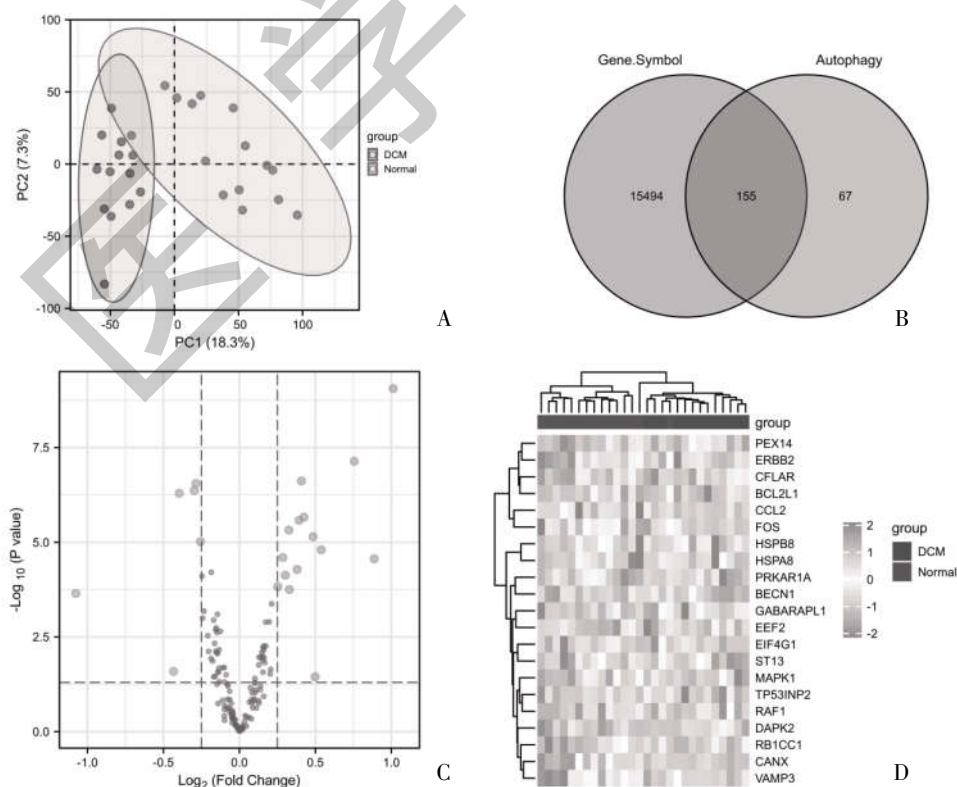
1.3 自噬相关差异基因的 PPI 分析和相关分析 将自噬相关差异基因上传到 STRING 数据库(<http://string-db.org>)构建 PPI 网络,并通过 R 语言“igraph”包、“ggraph”包对自噬相关差异基因的 PPI 网络进行分析。差异表达的自噬相关基因的相关性通过

“ggraph”包进行 Spearman 相关性分析。

1.4 自噬相关差异基因的 GO 和 KEGG 通路富集分析 利用 R 软件中的“ggplot2”包、“clusterProfiler”包、“GOplot”包、“org.Hs.eg.db”包对自噬相关差异基因进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,并绘制相关气泡图、柱状图、弦图等,其中包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)。

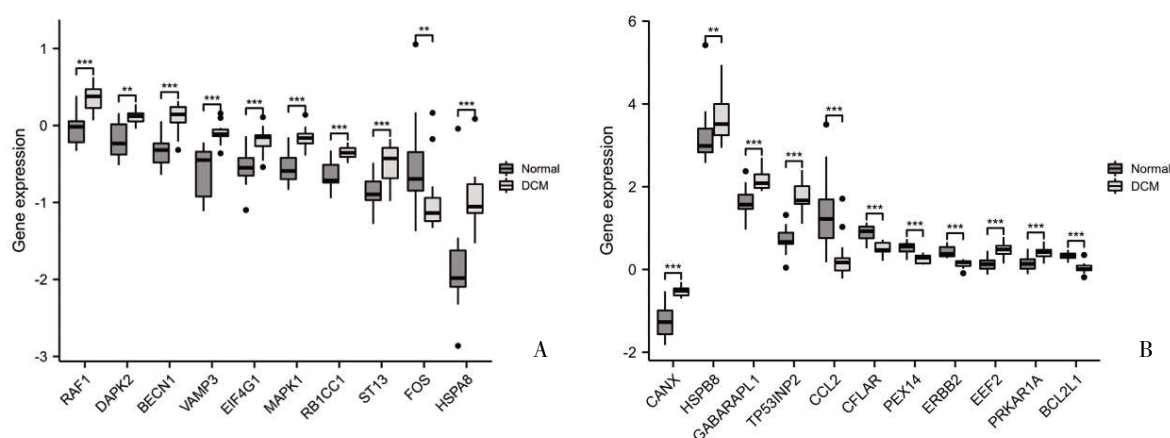
## 2 结果

2.1 DCM 自噬相关差异表达基因的分析 通过主成分分析(PCA)对数据集 GSE3586 中组内数据重复性进行分析,结果表明数据集中的数据重复性良好,见图 1A。从以上数据集中共检索得到 15 494 个与 DCM 相关的基因并与人类自噬数据库检索得到的 67 个自噬基因可视化绘制韦恩图,见图 1B。对两者的 155 个交集基因以 $|\log_{2}FC|>0.25$  和 $P<0.05$  为标准分析筛选得到 21 个 DCM 自噬相关表达差异基因,其中 15 个上调基因和 6 个下调基因。用 R 软件对 GSE3586 数据集进行分析,同时以火山图和热图的形式对 DCM 组和对照组之间 DCM 自噬相关差异表达的 21 个基因进行可视化展示,见图 1C 和图 1D。此外,通过箱线图对 DCM 组和正常样本之间自噬相关表达差异的 21 个基因进行显示,见图 2。



注:A:GSE3586 数据集的主成分分析;B:DCM 疾病基因和自噬基因韦恩图;C:155 个差异表达的自噬相关基因的火山图;D:DCM 和对照组样本中 21 个差异表达的自噬相关基因的热图

图 1 DCM 和对照组差异表达的自噬相关基因



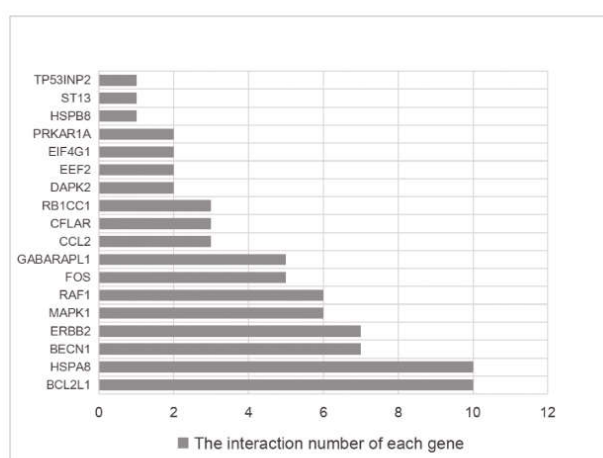
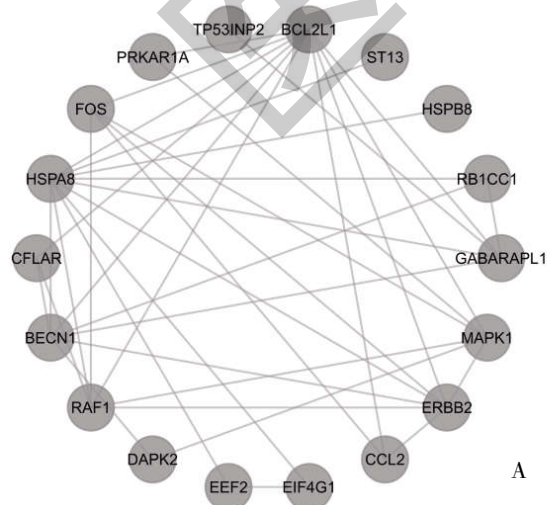
注:A:DCM 和正常样本中前 10 个差异表达的自噬相关基因的箱线图;B:DCM 和正常样本中最后 11 个差异表达的自噬相关基因的箱线图

图 2 DCM 和正常样本中 21 个差异表达的自噬相关基因的箱线图

2.2 DCM 自噬相关差异表达基因的 PPI 网络及相关性分析 通过 PPI 网络分析确定 DCM 差异表达的自噬相关基因之间的相互作用,结果表明 DCM 自噬相关差异表达基因之间存在相互作用,见图 3A,并且对每个差异基因的相互作用数目进行统计,其中 21 个自噬相关蛋白中 HSPA8 和 BCL2L1 与其他蛋白的相互作用最强,有 10 个节点,见图 3B。通过 Spearman 相关性分析探索 DCM 自噬相关差异表达基因的相关性,结果显示 GSE3586 数据集中 21 个 DCM 自噬相关差异表达基因之间的相互关系,见图 4。

2.3 DCM 自噬相关差异表达基因的 GO 和 KEGG 富

集分析 GO 和 KEGG 富集分析 DCM 自噬相关差异表达基因的潜在生物学功能,GO 富集分析表明,细胞自噬通过自噬、利用自噬机制的过程、对表皮生长因子的反应和细胞对细胞外刺激的反应参与 DCM 的生物过程,通过自噬体、伪足、伴侣复合体和膜筏的过程参与细胞组成成分,同时通过泛素蛋白连接酶结合、泛素样蛋白连接酶结合、 $\beta$ -微管蛋白结合和分子适配器活性参与分子功能,见图 5。KEGG 通路富集分析显示,DCM 自噬相关差异基因主要通过参与自噬、凋亡和内分泌抵抗等通路参与 DCM 的致病过程,见图 6、表 1。



注:A:21 个差异表达的自噬相关基因的 PPI;B:每个差异表达的 DCM 自噬相关基因的相互作用数目

图 3 21 个差异表达的自噬相关基因 PPI 网络及分析

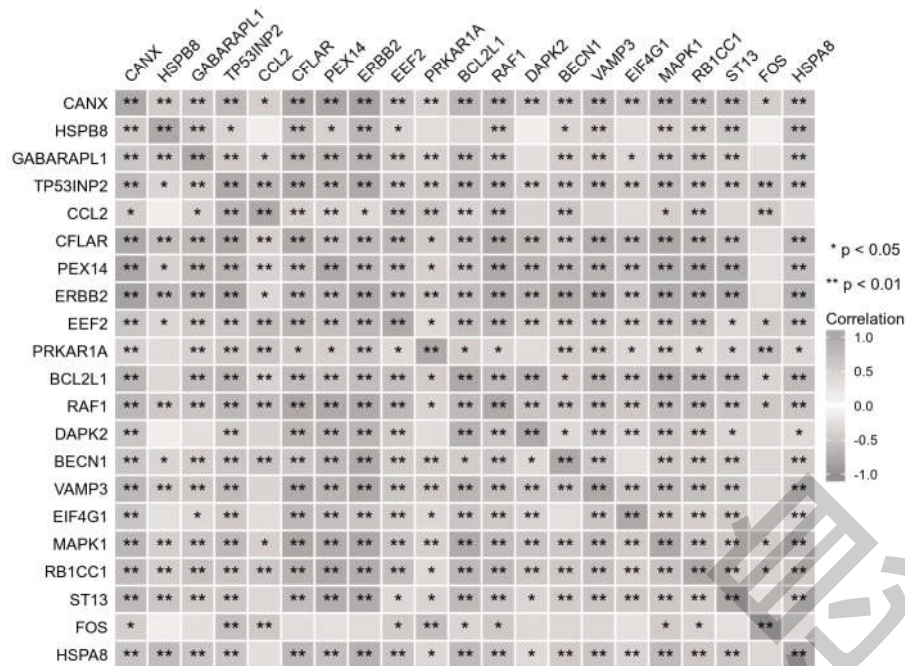
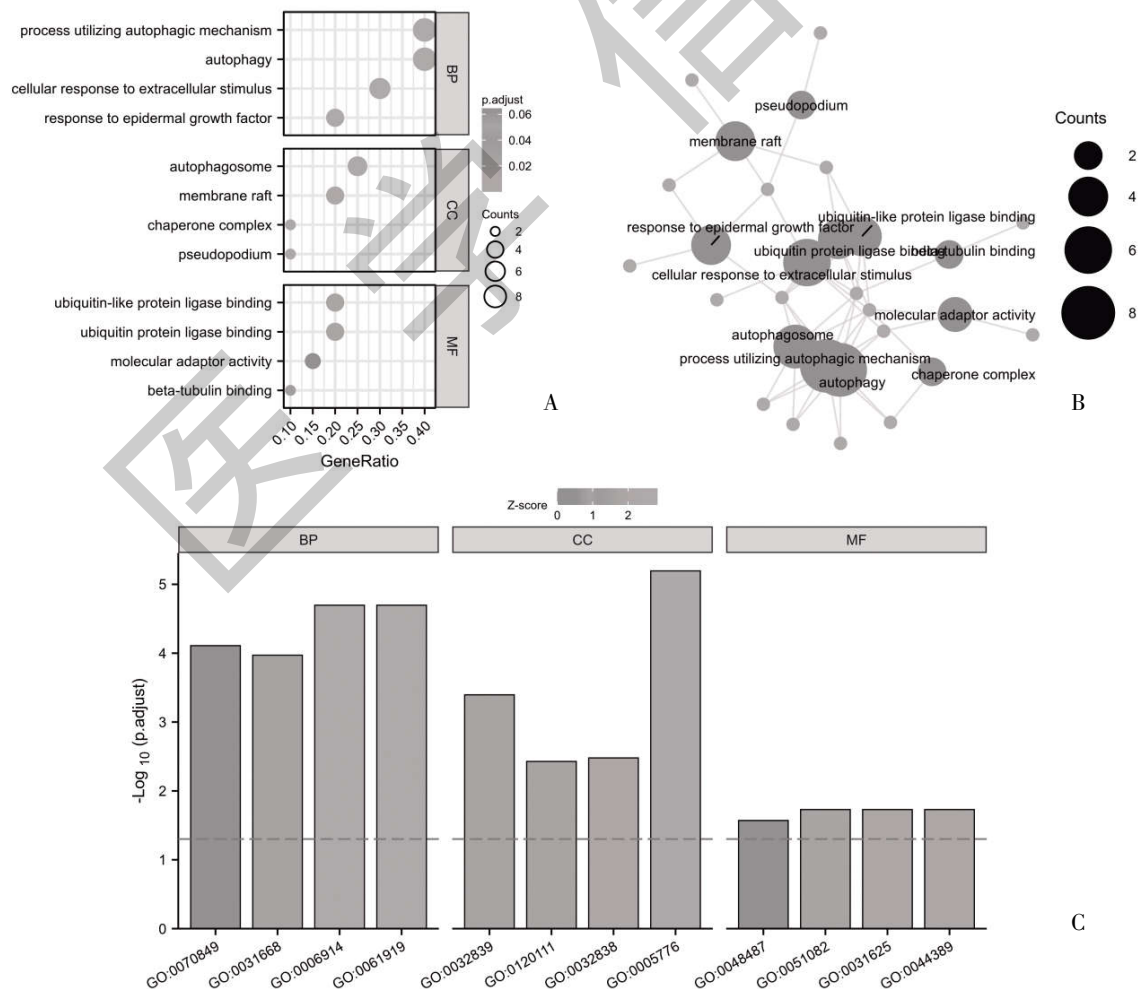


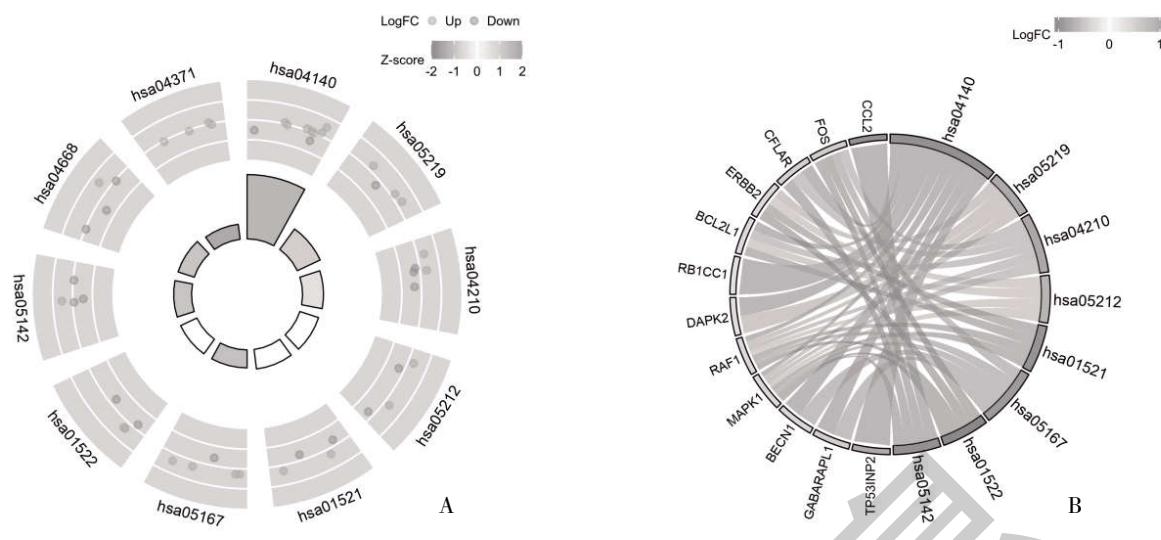
图 4 29 个差异表达的 DCM 自噬相关基因的 Spearman 相关分析



注: A、B 和 C 分别表示 GO 富集分析的气泡图、网络图和柱状图

图 5 21 个差异表达的自噬相关基因的 GO 富集分析





注:A 和 B 分别表示 KEGG 通路分析的圈图、弦图

图 6 21 个差异表达的自噬相关基因 KEGG 通路分析

表 1 KEGG 通路分析表格

Ontology	ID	Description	Gene Ratio	Bg Ratio	P value	P adjust	Q value
KEGG	hsa04140	Autophagy-animal	9/19	137/8076	7.15e-12	1.08e-09	3.84e-10
KEGG	hsa05219	Bladder cancer	4/19	41/8076	2.10e-06	1.58e-04	5.63e-05
KEGG	hsa04210	Apoptosis	5/19	136/8076	1.21e-05	6.09e-04	2.17e-04
KEGG	hsa05212	Pancreatic cancer	4/19	76/8076	2.52e-05	8.88e-04	3.16e-04
KEGG	hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	4/19	79/8076	2.94e-05	8.88e-04	3.16e-04
KEGG	hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	5/19	193/8076	6.55e-05	0.001	5.27e-04
KEGG	hsa01522	Endocrine resistance	4/19	98/8076	6.87e-05	0.001	5.27e-04
KEGG	hsa05142	Chagas disease	4/19	102/8076	8.04e-05	0.002	5.39e-04

3 讨论

DCM 的致病机制研究主要涉及遗传、基因突变、血流动力学异常、心肌重塑、神经体液调节、心肌能量代谢异常、炎症及感染、凋亡、自噬等各个方面<sup>[11]</sup>。自噬是真核生物中生物分子和受损细胞器降解和循环的一个高度进化和高度保守的过程<sup>[12]</sup>,广泛涉及病理生理过程,与癌症以及心血管、神经退行性、代谢、肺、肾脏、感染性、肌肉骨骼和眼部疾病等密切相关<sup>[13,14]</sup>。

本研究通过生物信息学工具分析得到 21 个 DCM 致病基因与自噬密切相关。Raf1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶<sup>[15]</sup>,本研究发现 RAF 是扩张型心肌病自噬过程中的重要靶基因。Li S 等<sup>[16]</sup>研究发现,RAF 可以通过 Raf1-ERK-Smad 通路促进纤维化。IL1B 和 TNF 等炎症因子能促进 RAF1 蛋白的

表达,过表达 RAF1 反之通过 RAF1-MAPK1-NF-B 信号通路诱导炎症介质的表达和分泌<sup>[17]</sup>。此外,研究发现<sup>[18]</sup>,MAPK1 可以通过 mTOR 信号通路参与细胞自噬。本研究根据 PPI 发现,RAF1 与 MAPK1 存在相互作用关系,RAF1-ERK/MAPK1-mTOR 信号通路可能是 DCM 自噬的潜在信号通路。

蛋白激酶 (DAPK)2 是一种钙调蛋白调节蛋白激酶,其与程序性细胞死亡、自噬调节和多种发育过程有关。生物信息学分析发现,DAPK2 是 DCM 的核心靶基因之一。Shiloh R 等<sup>[19]</sup>研究发现,APMK 通过磷酸化激活 DAPK2,被 AMPK 磷酸化激活后可以磷酸化 Beclin-1,从而促进自噬。细胞内钙离子超载可以直接调节 DAPK2 与 mTORC1 相互作用并使 mTOR 磷酸化,磷酸化激活的 mTOR 可以通过自噬、氧化应激及细胞凋亡发挥作用<sup>[20]</sup>。而当 DAMK2 去

磷酸化后,可由  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  信号通路抑制细胞自噬<sup>[21]</sup>。因此,DAPK2- $\text{Ca}/\text{CaM}$ -mTOR 信号通路在 DCM 病程中发挥着重要作用。

此外,本研究发现 BECN1 也是 DCM 自噬相关核心基因。BECN1/Beclin1 是一种中心蛋白,它参与组装形成 BECN1-PIK3C3-PIK3R4 复合物辅助因子以触发自噬蛋白级联反应,TRIM59-NFKB/TRAFF6-BECN1-PIK3C3-PIK3R4 复合物通过触发自噬蛋白级联反应调节自噬,TRIM59 通过负向调节 NF- $\kappa$ B 通路来调节 BECN1 的转录。另一方面,TRIM59 调节 TRAF6 诱导的 K63 连接的 BECN1 泛素化,从而影响 BECN1-PIK3C3 复合物的形成<sup>[22,23]</sup>。另有研究发现<sup>[24]</sup>,炎症因子 IL-6 也可通过 JAK2/BECN1/PI3KC3 复合物轴诱导激活 BECN1 诱导自噬。因此,IL-6 和 NF- $\kappa$ B/TRAFF6 通过 BECN1-PIK3C3-PIK3R4 复合物信号通路在 DCM 的发生和进展中发挥作用。

PI3K-AKT-mTOR 信号通路是自噬的经典通路,Tong X 等<sup>[25]</sup>研究发现,FOS 的持续激活通过 PI3K-AKT 信号通路激活自噬,同时 FOS 的过表达可以直接激活 BECN1/Beclin1 诱导自噬,本研究也得到相同结果,分析认为是 FOS 可能通过 PI3K-AKT-BECN1/Beclin1 信号通路在 DCM 中发挥作用。

HSPA8 和 HSPB8 主要参与细胞内蛋白质稳态的维持,两者在自噬中发挥着重要作用。HSPA8 和 HSPB8 与 BAG3、STUB1/CHIP 蛋白一起形成伴侣辅助选择性自噬(CASA)复合物,CASA 复合物能够识别并结合错误折叠的蛋白质,并将它们沿着微管驱动到微管组织中心(MTOC),以便插入自噬体并随后被溶酶体降解<sup>[26]</sup>。Qiang L 等<sup>[27]</sup>研究发现,CCL2 转录需要依赖于 AMPK-BRAF-MAPK1/3/ERK-激活蛋白 1(AP1)通路,而该通路与自噬密切相关。此外,GABARAP 通过正向调节 ULK1 活性以及吞噬细胞和自噬体的形成参与自噬过程<sup>[28]</sup>。而 TP53INP2 可以通过促进与 LC3B-ATG7 相互作用,进一步在自噬体生物过程中发挥作用<sup>[29]</sup>。Mavrikakis M 等<sup>[30]</sup>研究发现,蛋白激酶 A(PRKA1A)的调节亚基在自噬体成熟过程中发挥着重要作用。而 VAMP3 与自噬小体在被识别和被吞噬密切相关<sup>[31]</sup>。Yamano K 等<sup>[32]</sup>研究发现,EIF4G1 通过调节 mTOR 的表达和磷酸化发挥自噬作用,而 RB1CC1 通过 CALCOCO2-RB1CC1-PRKN 介导的线粒体发挥自噬作用。此外,RB1CC1

介导的自噬可以激活成纤维细胞,而抑制 RB1CC1 后在减轻自噬的同时可以起到抗纤维化的作用<sup>[33]</sup>。同时,Li F 等<sup>[34]</sup>研究发现,ErbB2-AKT-FoxO3a 轴下调自噬后可以减轻细胞凋亡。因此,上述靶基因通过自噬小体的形成、成熟、识别降解过程在 DCM 中发挥作用。

综上所述,自噬通过多靶点、多通路在 DCM 疾病发生及进展中发挥作用。

#### 参考文献:

- [1]Wang Y,Han B,Fan Y,et al.Next-Generation Sequencing Reveals Novel Genetic Variants for Dilated Cardiomyopathy in Pediatric Chinese Patients [J].Pediatr Cardiol,2022,43 (1):110-120.
- [2]Weintraub RG,Semsarian C,Macdonald P.Dilated cardiomyopathy[J].Lancet,2017,390(10092):400-414.
- [3]中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J].临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
- [4]McNally EM,Mestroni L.Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms [J].Circ Res,2017,121 (7):731-748.
- [5]Barcena ML,Pozdniakova S,Haritonow N,et al.Dilated cardiomyopathy impairs mitochondrial biogenesis and promotes inflammation in an age- and sex-dependent manner [J].Aging (Albany NY),2020,12(23):24117-24133.
- [6]Sinagra G,Merlo M,Pinamonti B.Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management [M].Cham (CH): Springer,2019.
- [7]Hershberger RE,Givertz MM,Ho CY,et al.Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline[J].J Card Fail,2018,24(5):281-302.
- [8]Kayvanpour E,Sedaghat-Hamedani F,Amr A,et al.Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals[J].Clin Res Cardiol,2017,106(2): 127-139.
- [9]Yin H,Guo X,Chen Y,et al.TAB2 deficiency induces dilated cardiomyopathy by promoting RIPK1-dependent apoptosis and necroptosis[J].J Clin Invest,2022,132(4):e152297.
- [10]陈瑞珍.病毒性心肌炎后扩张型心肌病的临床认知[J].临床心血管病杂志,2022,38(2):85-87.
- [11]Reichart D,Magnussen C,Zeller T,et al.Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature [J].J Intern Med,2019,286(4): 362-372.
- [12]Wang NN,Dong J,Zhang L,et al.HAMdb: a database of hu-

man autophagy modulators with specific pathway and disease information[J].J Cheminform,2018,10(1):34.

[13]Wu X,Liu Z,Yu XY,et al.Autophagy and cardiac diseases: Therapeutic potential of natural products [J].Med Res Rev, 2021,41(1):314–341.

[14]Klionsky DJ,Petroni G,Amaravadi RK,et al.Autophagy in major human diseases[J].EMBO J,2021,40(19):e108863.

[15]Yu W,Zheng Z,Wei W,et al.Raf1 interacts with OIP5 to participate in oxaliplatin-induced neuropathic pain [J].Life Sci, 2021,281:119804.

[16]Li S,Liu J,Tan J,et al.Inhibition of Raf1 ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis through attenuation of TGF- $\beta$ 1 signaling [J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018,315(2):L241–L247.

[17]Lappas M.RAF1 is increased in labouring myometrium and modulates inflammation-induced pro-labour mediators[J].Reproduction,2016,151(4):411–420.

[18]Hirota Y,Yamashita S,Kurihara Y,et al.Mitophagy is primarily due to alternative autophagy and requires the MAPK1 and MAPK14 signaling pathways[J].Autophagy,2015,11(2):332–343.

[19]Shiloh R,Gilad Y,Ber Y,et al.Non-canonical activation of DAPK2 by AMPK constitutes a new pathway linking metabolic stress to autophagy[J].Nat Commun,2018,9(1):1759.

[20]Schlegel CR,Georgiou ML,Misterek MB,et al.DAPK2 regulates oxidative stress in cancer cells by preserving mitochondrial function[J].Cell Death Dis,2015,6(3):e1671.

[21]Ber Y,Shiloh R,Gilad Y,et al.DAPK2 is a novel regulator of mTORC1 activity and autophagy [J].Cell Death Differ,2015,22 (3):465–475.

[22]Han T,Guo M,Gan M,et al.TRIM59 regulates autophagy through modulating both the transcription and the ubiquitination of BECN1[J].Autophagy,2018,14(12):2035–2048.

[23]Li X,Yang KB,Chen W,et al.CUL3 (cullin 3)-mediated ubiquitination and degradation of BECN1 (beclin 1) inhibit autophagy and promote tumor progression [J].Autophagy,2021,17 (12):4323–4340.

[24]Hu F,Song D,Yan Y,et al.IL-6 regulates autophagy and

chemotherapy resistance by promoting BECN1 phosphorylation [J].Nat Commun,2021,12(1):3651.

[25]Tong X,Chen M,Song R,et al.Overexpression of c-Fos reverses osteoprotegerin-mediated suppression of osteoclastogenesis by increasing the Beclin1-induced autophagy [J].J Cell Mol Med,2021,25(2):937–945.

[26]Cristofani R,Piccolella M,Crippa V,et al.The Role of HSPB8,a Component of the Chaperone-Assisted Selective Autophagy Machinery,in Cancer[J].Cells,2021,10(2):335.

[27]Qiang L,Yang S,Cui YH,et al.Keratinocyte autophagy enables the activation of keratinocytes and fibroblasts and facilitates wound healing[J].Autophagy,2021,17(9):2128–2143.

[28]Grunwald DS,Otto NM,Park JM,et al.GABARAPs and LC3s have opposite roles in regulating ULK1 for autophagy induction[J].Autophagy,2020,16(4):600–614.

[29]You Z,Xu Y,Wan W,et al.TP53INP2 contributes to autophagosome formation by promoting LC3-ATG7 interaction [J].Autophagy,2019,15(8):1309–1321.

[30]Mavrakis M,Lippincott-Schwartz J,Stratakis CA,et al.mTOR kinase and the regulatory subunit of protein kinase A (PRKAR1A) spatially and functionally interact during autophagosome maturation[J].Autophagy,2007,3(2):151–153.

[31]Nozawa T,Minowa-Nozawa A,Aikawa C,et al.The STX6-VTI1B-VAMP3 complex facilitates xenophagy by regulating the fusion between recycling endosomes and autophagosomes[J]. Autophagy,2017,13(1):57–69.

[32]Yamano K,Youle RJ.Two different axes CALCOCO2-RB1CC1 and OPTN-ATG9A initiate PRKN-mediated mitophagy[J].Autophagy,2020,16(11):2105–2107.

[33]Li L,Wang G,Hu JS,et al.RB1CC1-enhanced autophagy facilitates PSCs activation and pancreatic fibrogenesis in chronic pancreatitis[J].Cell Death Dis,2018,9(10):952.

[34]Li F,Wang J,Song Y,et al.Qiliqiangxin alleviates Ang II-induced CMECs apoptosis by downregulating autophagy via the ErbB2-AKT-FoxO3a axis[J].Life Sci,2021,273:119239.

收稿日期:2022-06-26;修回日期:2022-08-08

编辑/杜帆