

· 综 述 ·

自噬在代谢综合征相关的心血管老化中的作用机制

王丽凤¹, 任骏^{2*}

(¹ 新疆医科大学基础医学院生理学教研室, 乌鲁木齐 830000; ² 复旦大学附属中山医院心血管病研究所, 上海 200032)

【摘 要】 代谢综合征是一组表型复杂的代谢紊乱症候群, 发病率居高不下。代谢性综合征病理相关的肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、高血压及脂代谢异常促进心血管过早老化。自噬溶酶体途径可降解心血管老化过程中产生的功能异常的蛋白质和细胞器, 参与代谢综合征相关的心血管过早老化的发生发展。为寻找各种代谢性疾病下心血管老化治疗的新策略, 掌握代谢应激情况下自噬参与心血管过早老化的调节机制非常重要。本文就国际国内前沿简要综述自噬在代谢综合征相关的心血管老化中的作用机制, 试图为延缓心血管过早老化及改善其功能异常提供新的理论基础。

【关键词】 代谢综合征; 心血管老化; 自噬

【中图分类号】 R589; R54 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.06.097

Role of autophagy in metabolic syndrome-related cardiovascular aging

WANG Li-Feng¹, REN Jun^{2*}

(¹Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumuqi 830000, China; ²Institute of Cardiovascular Diseases, Fudan University Zhongshan Hospital, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Metabolic syndrome is a complexity of metabolic derangement with quite high and ever-rising prevalence. Its related diseases, such as obesity, insulin resistance, diabetes, hypertension, and dyslipidemia, all contribute to premature cardiovascular aging. Autophagy-lysosomal pathways represent the major cellular machineries for degradation and removal of damaged or long-lived proteins and organelles produced during the process of cardiovascular aging, and take part in the occurrence and development of premature cardiovascular aging which is associated with metabolic syndrome. To investigate new therapeutic avenue for premature cardiovascular aging under diversified metabolic abnormalities, it is of great importance to grasp the accurate role of autophagy in regulation of the process. In the article, we briefly review the integral role of autophagy in premature cardiovascular aging based on the present domestic and abroad researches at home and abroad in order to provide a new theoretical basis for delaying premature cardiovascular aging and improving the dysfunction of cardiovascular system.

【Key words】 metabolic syndrome; premature cardiovascular aging; autophagy

This work was supported by the Major Program of National Natural Science Foundation of China (91749128).

Corresponding author: REN Jun, E-mail: jrenuwo@126.com

心血管老化主要表现为氧化应激、DNA 损伤、端粒缩短和凋亡等, 造成心肌重构, 心力储备和心肌收缩功能下降, 血管顺应性降低, 引起动脉硬化及内皮功能损害等病理改变^[1]。代谢综合征是一组表现复杂的代谢异常症候群, 主要表现为超重或中心性肥胖、血脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压及胰岛素抵抗。这些代谢异常的状态聚集出现在同一个体中, 则会导致心血管过早老化^[1]。老化过程中, 线粒体数量减少, 功能下降, 并出现肿胀。端粒缩短

及下调长寿基因(如 sirtuin1)是心血管老化的标志^[2]。尽管大量研究表明心血管代谢并发症与生物体衰老过程关系密切, 但代谢综合征如何加速心血管老化的机制并不清楚。

自噬是真核细胞维持自身稳态的现象, 是一种溶酶体依赖性降解途径。当禁食或能量供应不足时, 细胞浆内形成双层膜结构的自噬体包裹受损或衰老的细胞器和异常蛋白质多聚体, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体。通过溶酶体中的酸性蛋白酶降

解内容物,发挥清除代谢废物的作用,为细胞的修复和更新提供能量和原料^[3]。当细胞处在炎症、饥饿或缺氧等应激状态下时,细胞启动自噬,开启应激状态下自我保护,自我防御。自噬是维持心血管系统正常功能所必须,它参与心血管过早老化的发生发展过程^[4]。随着心血管老化过程中自噬作用的分子机制研究逐渐深入,自噬有望成为延缓和防治心血管过早老化潜在的靶点。

1 心血管老化中的自噬:代谢综合征的作用

代谢综合征和衰老是心血管疾病发病率和死亡率的独立危险因素。老年人群是代谢性疾病的高发人群。近年来的研究表明,代谢综合征促进心血管过早老化,如心肌重构、心脏泵功能减弱、血管硬化、内皮损伤、炎症和钙化。代谢应激如肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢异常、糖尿病和高血压加速心血管过早老化,这可能是由于其干扰自噬造成线粒体结构和功能失调造成的。

自噬通过降解功能异常的细胞器和蛋白质参与维持心血管结构和功能稳态。抑制自噬造成心肌细胞内线粒体功能异常,破坏心血管收缩功能,抑制心肌对缺氧的耐受性,促使炎症发生。抑制自噬加速心血管衰老。Tanaka等^[5]全身敲除小鼠溶酶体相关膜蛋白2(lysosome associated membrane protein-2, LAMP-2)发现,心肌细胞内动态的自噬流(自噬体与自噬溶酶体的融合)途径被抑制,造成心肌肥大、心肌纤维化、线粒体呼吸被抑制。LAMP2突变可造成X染色体连锁空泡样心肌病(Danon病)^[6]。我们实验室研究结果表明,特异性激活心脏的mTOR上游信号分子Akt能抑制自噬,从而加剧心肌衰老过程中心肌结构和功能异常。而雷帕霉素可缓解衰老诱导的心肌功能异常^[7],敲除Akt2可通过上调转录因子叉头盒O(forkhead box O, FOXO)1相关的线粒体自噬,延长寿命并改善衰老的心脏功能^[8],促进自噬可延缓心血管结构和功能老化。大量研究发现啮齿类动物和人类在保证营养摄入的前提下,通过改变饮食,如限制热量摄入、间断性禁食及调节代谢的饮食(如生酮饮食),可促进自噬过程,减轻老龄鼠心血管系统线粒体损伤,脂质堆积,氧化应激,端粒酶缩短等^[9],从而改善心肌肥大、心肌纤维化。同时改变饮食可改善老龄鼠大动脉内皮功能,减小血管管壁厚度等,这样可进一步改善心肌收缩和舒张功能^[9]。

另外通过转基因技术敲除Akt2、PI3K、过表达SIRT1(sirtuin1)或可上调自噬抑制氧化应激,减少

细胞内脂褐素堆积从而改善心肌收缩功能和血管的顺应性^[10]。而用雷帕霉素抑制自身作用靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、精胺、二甲双胍激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)或过表达自噬相关基因5(autophagy-related genes5, Atg5)促进自噬可延长小鼠、酵母及果蝇的寿命,并增加端粒酶的活性^[9]。许多学者认为mTOR参与自噬影响长寿和衰老的过程^[4]。mTOR对周围环境中的营养状态非常敏感,如氨基酸、脂肪酸和生长因子等^[4]。间断性使用雷帕霉素(2周/月)通过抑制mTOR延长寿命并抑制衰老引起的体质量增加^[7]。其他许多基因都可以通过影响mTOR而延长寿命,如胰岛素、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor I, IGF-1)和沉默调节蛋白(sirtuins)等。Fernández等^[11]的实验结果表明,抑制Beclin1和其负性调节子BCL2形成复合物(促进自噬)可延缓过早衰老,促进长寿。综上所述,抑制自噬促进衰老诱导的心血管结构及功能异常,而促进自噬可改善老龄化过程中心血管功能异常。

2 自噬与肥胖及肥胖相关的心血管老化

大量研究表明,肥胖、久坐的生活方式和减短寿命之间有密切联系。肥胖引起的胰岛素抵抗、线粒体损伤、脂毒性等是导致心血管系统发生一系列病理改变的重要原因^[12]。Rosengren等^[13]一项前瞻性人群队列研究发现体质量指数(body mass index, BMI)增加与冠心病、心力衰竭、糖尿病和高血压的发生密切相关。BMI增加和肥胖可加剧心功能衰退并出现心血管过早老化。Niemann等^[14]研究结果发现肥胖的年轻人心脏出现与老年人心脏相似的表现,如线粒体损伤、氧化损伤和心肌细胞凋亡。我们实验室的数据也表明在中年Ob/ob肥胖鼠体内出现心脏过早老化和线粒体功能异常^[15]。因此,肥胖被认为是心血管提前老化的罪魁祸首。

大量报道肥胖可下调心血管系统的自噬水平,通过线粒体损伤和氧化损伤诱导心血管系统老化,造成心肌病和过早死亡^[4]。Wu等^[16]发现线粒体自噬过程参与线粒体结构和功能稳态的调节,并减轻代谢应激诱导的血管内皮损伤,表明抑制自噬促进肥胖,引起心血管系统过早老化。Yeh等^[17]发现肥胖造成线粒体功能损伤、氧化应激和凋亡,可导致左心室功能异常,加速心血管系统老化,同时肥胖可加速端粒缩短,进一步促进心血管过早老化。

3 自噬与胰岛素抵抗相关的心血管老化

胰岛素是与合成代谢密切相关的激素,在生长、发育、衰老、糖、脂肪和蛋白质代谢中起重要作用^[12]。胰岛素抵抗与心血管功能异常及老化密切相关。胰岛素水平受溶酶体降解胰岛素分泌颗粒的机制即分泌型自噬(crinophagy)调节。当血糖水平降低时,分泌型自噬促进胰岛素分泌颗粒降解;血糖水平升高时,分泌型自噬被抑制,胰岛素分泌增加,维持血糖稳态^[18]。高胰岛素血症抑制自噬,促进心血管过早老化。减少老龄鼠循环血液中胰岛素可增加胰岛素敏感性并延长寿命^[19]。胰岛素增敏剂,如二甲双胍,可改善胰岛素敏感性,延缓衰老等,这与上调自噬水平密切相关^[20]。而慢性炎症可抑制自噬,促进胰岛素抵抗,造成心血管结构及功能损害。脂肪异位沉积于肌肉或肝脏可进一步抑制自噬,促进胰岛素抵抗和衰老过程^[21]。Atabek 等^[22]在人群的多变量回归分析结果中显示,胰岛素抵抗是增加肥胖患儿主动脉内膜厚度(血管老化的表现)的独立危险因素。然而,Bilanges 等^[23]实验表明抑制自噬启动分子复合物 Vps34-磷脂酰肌醇三激酶(Vps34-phosphatidylinositol 3-kinase, Vps34-PI3K)能改变线粒体代谢过程,减少肝脏糖异生,增加肌肉细胞葡萄糖摄取,上调糖酵解过程,从而增加胰岛素敏感性。以上结果表明自噬参与调节胰岛素敏感性,保护心血管功能,改善代谢。

4 自噬与高血压相关的心血管老化

心血管衰老过程中动脉发生结构和功能变化,主要表现为内皮功能异常、血管重构硬化、炎症和钙化,这与高血压发生发展过程中血管病变类似。大量学者们提出假设,认为氧化应激及促炎和促纤维化信号转录激活途径等可能促进血管疾病如动脉粥样硬化发生,但其发生机制并不清楚。Eisenberg 等^[24]发现在膳食中添加精胺(自噬诱导剂)可降低动脉血压和心血管疾病的全因风险。这些结果表明精胺可作为膳食添加剂诱导自噬保护心血管。线粒体功能结构的完整性参与心血管老化,老化过程中线粒体分裂蛋白动力素相关蛋白(dynamin-related protein, DRP)1 表达减少,可增加线粒体反应氧族(reactive oxygen species, ROS)的产生并抑制自噬流,破坏血管内皮功能^[25]。而抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸可抑制这个过程。大量实验表明自噬参与血管功能稳态调节。抑制自噬活性可促进血管老化及相关病理过程发生。自噬与血管新生和管壁钙

化密切相关。氧化的脂质及 β -淀粉样蛋白可刺激血管壁和内皮细胞的自噬体形成^[26]。以上结果表明自噬在血管老化的病理过程如动脉粥样硬化和肺动脉高压中起重要作用。

Tucsek 等^[27]报道在高血压青年小鼠模型中可见海马区突触数目减少,突触可塑性被破坏,这些表型和老龄化鼠海马区突触的表型一致。这表明突触可塑性下降破坏认知能力与血管病理性改变过程密切相关,但自噬在这个过程中的直接作用有待于进一步阐明。同样,高血压可加速端粒长度缩短,自噬在其中的作用有待确定。

5 自噬与糖尿病和胰岛功能异常相关的心血管老化

糖尿病促进心脏血管病理性改变,缩短寿命。高糖饮食可通过氧化应激依赖的方式加速衰老。高糖化血红蛋白 A1c 是 1 型糖尿病心功能损害和心脏重构的早期预警标志物^[28]。2 型糖尿病患者通常有同样的心血管功能异常的表现,如舒张功能异常,左心室重构且出现向心性肥大^[28]。糖尿病患者自噬活性降低,这与老龄化和痴呆过程表现一致。有研究发现在链脲霉素诱导的 1 型糖尿病模型中心脏自噬启动环节被抑制^[12],而 2 型糖尿病模型心脏自噬晚期溶酶体降解过程被抑制^[29]。糖尿病诱导的自噬水平降低造成心肌细胞内异常折叠蛋白质堆积,心肌出现过早衰老的表型。有研究报道,胰岛自噬水平的高低也参与糖尿病加速心血管老化的过程。特异性敲除胰岛 β 细胞的 Atg7 造成胰岛结构破坏,同时胰岛素分泌功能下降,这说明自噬过程参与调节 β 细胞的结构和功能稳态^[3]。Lim 等^[30]在 db/db 鼠 2 型糖尿病肾病模型中发现,肾脏自噬水平降低激活自噬启动信号通路(钙调蛋白-肝脏激酶 B1-AMPK, CaMKK β -LKB-1-AMPK)可改善 db/db 鼠 2 型糖尿病肾病。另外,糖尿病也抑制干细胞的再生能力,促进过早衰老。Kornicka 等^[31]发现自噬活性降低和氧化应激过程造成 2 型糖尿病患者的间充质干细胞功能异常,这限制了自身干细胞在治疗 2 型糖尿病中的应用。

6 自噬与非酒精性脂肪肝相关的心血管老化

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)对老年人群的肝脏和肝外组织器官功能造成很大负担。老年人群肥胖和糖尿病高发,如伴发 NAFLD 致死率明显增加,其具体机制不甚清楚。有学者认为与肝脏纤维化过程密切相关,线粒体结构

和功能完整与否参与 NAFLD 和老龄化的相互作用, 伴发 NAFLD 的老年人肝脏线粒体呼吸链功能进一步破坏^[32]。破坏 NAFLD 肝脏中的线粒体自噬和脂肪自噬会导致肝细胞内过多脂质及异常的线粒体堆积, 这与过早衰老表型相似。高脂饮食喂养可下调自噬促进 NLRP3 (NOD-, LRR-and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体激活, NLRP3 的激活与老龄化密切相关^[33]。近来研究结果表明激活溶酶体功能相关的重要转录因子 EB (transcriptional factor EB, TFEB) 可改善高脂饮食诱导的肝脏脂肪样变并延长寿命^[34]。某些长寿相关基因参与 NAFLD 诱导的早衰过程。如 NAFLD 促进编码肝脏细胞膜相关的柠檬酸转运体的基因 (Indy: I am not dead yet) 表达, 而抑制 Indy 表达可延长寿命。同时, 抑制 Indy 可抑制高脂饮食和衰老诱导的肥胖及肝脂肪变性^[35]。Pesta 等^[36]研究发现用反义寡核苷酸嵌合体选择性敲除肝脏的 Indy 基因可降低小鼠血浆胰岛素和甘油三酯, 改善肝脂肪变性和胰岛素抵抗。NAFLD 可通过加速端粒缩短, 促进高血压发生, 促使心血管过早老化^[17]。在一项横断面研究中发现 NAFLD 是独立于其他代谢危险因素促进高血压发生的独立危险因素^[37]。因此, 进一步深入研究 NAFLD 的发生机制有助于在老年人群中做出 NAFLD 精确的个性化诊疗方案。

7 展 望

心血管系统过早老化是应激诱导的退行性变过程, 与代谢综合征如肥胖、高血压、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病密切相关^[38]。代谢综合征抑制自噬过程, 导致异常的细胞器及异常折叠的蛋白质堆积在细胞内, 使细胞、组织和器官由健康态转变成有明显病理过程的衰老态。促进自噬有诸多益处, 如延长寿命及缓解老龄化相关的并发症。然而, 是老龄化过程抑制自噬水平造成心血管功能异常, 还是心血管功能异常造成老龄化, 这个过程还不十分清楚。随着年龄增长, 自噬活性降低是生物体老化过程的直接作用结果, 还是老龄化造成的代谢应激如脂质异位沉积等引起的间接作用, 还需进一步探讨。为进一步阐明诱导自噬对心血管老化的作用, 未来的研究应使用老龄化鼠 (18 个月龄), 着重探讨自噬和心血管老化之间的因果关系。同时需要进一步阐述老龄化及代谢应激对自噬相关蛋白的翻译后修饰作用。在心血管过早老化的病理过程中, 进一步阐明自噬的调节机制将有可能为延缓心血管过早老化和改善其功能异常提供新的理论基础。

【参考文献】

- [1] Ren J, Sowers JR, Zhang YM. Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: from pathophysiology to therapeutics [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(10): 699–711. DOI: 10.1016/j.tem.2018.08.001.
- [2] Wojcicki JM, Elwan D, Lin J, *et al.* Chronic obesity and incident hypertension in Latina women are associated with accelerated telomere length loss over a 1-year period [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(6): 262–266. DOI: 10.1089/met.2017.0134.
- [3] Zhang YM, Sowers JR, Ren J. Targeting autophagy in obesity: from pathophysiology to management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(6): 356–376. DOI: 10.1038/s41574-018-0009-1.
- [4] Sciarretta S, Forte M, Frati G, *et al.* New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system [J]. *Circ Res*, 2018, 122(3): 489–505. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311147.
- [5] Tanaka Y, Guhde G, Suter A, *et al.* Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice [J]. *Nature*, 2000, 406(6798): 902–906. DOI: 10.1038/35022595.
- [6] Bottillo I, Giordano C, Cerbelli B, *et al.* A novel LAMP2 mutation associated with severe cardiac hypertrophy and microvascular remodeling in a female with Danon disease: a case report and literature review [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25(5): 423–431. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.07.005.
- [7] Anisimov VN, Zabezhinski MA, Popovich IG, *et al.* Rapamycin increases lifespan and inhibits spontaneous tumorigenesis in inbred female mice [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(24): 4230–4236. DOI: 10.4161/cc.10.24.18486.
- [8] Ren J, Yang LF, Zhu L, *et al.* Akt2 ablation prolongs life span and improves myocardial contractile function with adaptive cardiac remodeling: role of Sirt1-mediated autophagy regulation [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 976–987. DOI: 10.1111/ace.12616.
- [9] Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, *et al.* Autophagy in cardiovascular aging [J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 803–824. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312208.
- [10] Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, *et al.* Aging and autophagy in the heart [J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1563–1576. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307474.
- [11] Fernández AF, Sebt S, Wei YJ, *et al.* Disruption of the beclin 1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice [J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 136–140. DOI: 10.1038/s41586-018-0162-7.
- [12] Zhang YM, Whaley-Connell AT, Sowers JR, *et al.* Autophagy as an emerging target in cardiorenal metabolic disease: from pathophysiology to management [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 1–22. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.004.
- [13] Rosengren A, Aberg M, Robertson J, *et al.* Body weight in adolescence and long-term risk of early heart failure in adulthood among men in Sweden [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(24): 1926–1933. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw221.
- [14] Niemann B, Chen Y, Teschner M, *et al.* Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(5): 577–585. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.040.

- [15] Ren J, Dong F, Cai GJ, *et al.* Interaction between age and obesity on cardiomyocyte contractile function: role of leptin and stress signaling[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10085. DOI: 10.1371/journal.pone.0010085.
- [16] Wu WW, Xu H, Wang ZM, *et al.* PINK1-Parkin-Mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132499. DOI: 10.1371/journal.pone.0132499.
- [17] Yeh JK, Wang CY. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases[J]. *Genes(Basel)*, 2016, 7(9):58. DOI: 10.3390/genes7090058.
- [18] Muscogiuri G, De Martino MC, Negri M, *et al.* Adrenal mass: insight into pathogenesis and a common link with insulin resistance[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(6): 1527–1532. DOI: 10.1210/en.2016-1804.
- [19] Templeman NM, Flibotte S, Chik JHL, *et al.* Reduced circulating insulin enhances insulin sensitivity in old mice and extends lifespan[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(2): 451–463. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.048.
- [20] Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, *et al.* Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 44–55. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.015.
- [21] Wei W, An XR, Jin SJ, *et al.* Inhibition of insulin resistance by PGE1 *via* autophagy-dependent FGF21 pathway in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9. DOI: 10.1038/s41598-017-18427-2.
- [22] Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity[J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(3): 345–349. DOI: 10.1203/pdr.0b013e318030d206.
- [23] Bilanges B, Alliouachene S, Pearce W, *et al.* Vps34 PI 3-kinase inactivation enhances insulin sensitivity through reprogramming of mitochondrial metabolism[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1804. DOI: 10.1038/s41467-017-01969-4.
- [24] Eisenberg T, Abdellatif M, Zimmermann A, *et al.* Dietary spermidine for lowering high blood pressure[J]. *Autophagy*, 2017, 13(4): 767–769. DOI: 10.1080/15548627.2017.1280225.
- [25] Lin JR, Shen WL, Yan C, *et al.* Downregulation of dynamin-related protein 1 contributes to impaired autophagic flux and angiogenic function in senescent endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1413–1422. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305706.
- [26] McCarthy CG, Wenceslau CF, Calmasini FB, *et al.* Reconstitution of autophagy ameliorates vascular function and arterial stiffening in spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H1013–H1027. DOI: 10.1152/ajpheart.00227.2019.
- [27] Tucsek Z, Valcarcel-Ares MN, Tarantini S, *et al.* Hypertension-induced synapse loss and impairment in synaptic plasticity in the mouse hippocampus mimics the aging phenotype: implications for the pathogenesis of vascular cognitive impairment[J]. *Geroscience*, 2017, 39(4): 385–406. DOI: 10.1007/s11357-017-9981-y.
- [28] Armstrong AC, Ambale-Venkatesh B, Turkbey E, *et al.* Association of cardiovascular risk factors and myocardial fibrosis with early cardiac dysfunction in type 1 diabetes: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(3): 405–411. DOI: 10.2337/dc16-1889.
- [29] 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. DOI: 10.1080/15548627.2015.1051295.
- [30] Lim JH, Kim HW, Kim MY, *et al.* Cinacalcet-mediated activation of the CaMKK beta-LKB1-AMPK pathway attenuates diabetic nephropathy in db/db mice by modulation of apoptosis and autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 270. DOI: 10.1038/s41419-018-0324-4.
- [31] Kornicka K, Houston J, Marycz K. Dysfunction of mesenchymal stem cells isolated from metabolic syndrome and type 2 diabetic patients as result of oxidative stress and autophagy may limit their potential therapeutic use[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2018, 14(3): 337–345. DOI: 10.1007/s12015-018-9809-x.
- [32] Estes C, Razavi H, Loomba R, *et al.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466.
- [33] Liu Y, Zhang WF, Wu XL, *et al.* Foxo3a-dependent Bim transcription protects mice from a high fat diet *via* inhibition of activation of the NLRP3 inflammasome by facilitating autophagy flux in Kupffer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 34258–34267. DOI: 10.18632/oncotarget.15946.
- [34] Wang CS, Niederstrasser H, Douglas PM, *et al.* Small-molecule TFEB pathway agonists that ameliorate metabolic syndrome in mice and extend *C. elegans* lifespan[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2270. DOI: 10.1038/s41467-017-02332-3.
- [35] Willmes DM, Kurzbach A, Henke C, *et al.* The longevity gene INDY(I'm not dead yet) in metabolic control: potential as pharmacological target[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 185: 1–11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.003.
- [36] Pesta DH, Perry RJ, Guebre-Egziabher F, *et al.* Prevention of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by second generation antisense oligonucleotides targeted to the longevity gene mIndy (Slc13a5)[J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(12): 1086–1093. DOI: 10.18632/aging.100854.
- [37] Ding XY, Xu Y, Wang YF, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and associated metabolic risks of hypertension in type 2 diabetes: a cross-sectional community-based study[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 5262560. DOI: 10.1155/2017/5262560.
- [38] Häseli S, Deubel S, Jung T, *et al.* Cardiomyocyte contractility and autophagy in a premature senescence model of cardiac aging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8141307. DOI: 10.1155/2020/8141307.