

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.005

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20181114.1457.004.html(2018-11-15)

## 姜黄素在糖基化低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞脂质聚积中的作用机制研究\*

郑伟<sup>1</sup>,朱明明<sup>2,3</sup>,陈欣<sup>1</sup>,柳丹<sup>2</sup>,白磊<sup>2</sup>,路可欣<sup>3</sup>,李珊<sup>2</sup>,武福云<sup>2△</sup>

(1.湖北医药学院附属东风医院综合医疗科,湖北十堰 442000;2.湖北医药学院基础医学研究所,湖北十堰 442000;3.湖北医药学院药护学院,湖北十堰 442000)

**[摘要]** **目的** 研究姜黄素在糖基化低密度脂蛋白(AGE-LDL)诱导的血管平滑肌细胞脂质聚积中的作用机制。**方法** 体外制备并检测 AGE-LDL,将 AGE-LDL 及不同浓度的姜黄素作用于大鼠血管平滑肌细胞系 A7r5,分别设置空白对照组、AGE-LDL 处理组、10  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组、20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组和 10、20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素+3-MA 处理组;Western blot 检测 B 类 I 型清道夫受体(SRB1)、糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、磷酸化糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (p-GSK3 $\beta$ )、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、自噬相关蛋白 Beclin 和 SQSTM1/p62 蛋白表达水平;油红 O 染色检测脂质聚积程度。**结果** 体外糖基化修饰的 LDL 硫代巴比妥反应显著降低、电泳迁移率明显增加,表明 AGE-LDL 构建成功。Western blot 实验结果显示,与空白对照组相比,姜黄素处理组明显上调 AGE-LDL 诱导的 SRB1 的表达,并具有一定的浓度依赖效应。姜黄素还能够抑制 p-GSK3 $\beta$  和 p-mTOR 的表达水平,增加细胞的自噬水平(Beclin 表达升高和 p62 表达下降)。油红 O 染色实验证实,AGE-LDL 处理组脂质聚积明显,而姜黄素各处理组脂质聚积减弱,但 3-MA 各处理组脂质聚积进一步增加。**结论** 姜黄素可促进血管平滑肌细胞 SRB1 表达,抑制其脂质聚积,机制可能与通过 GSK-3 $\beta$ /mTOR 途径增加自噬相关蛋白表达有关。

**[关键词]** 姜黄素;肌,平滑,血管;自噬;脂质聚集**[中图分类号]** R543.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)03-377-05

### Study on action mechanism of curcumin on lipid deposition of vascular smooth muscle cells induced by glycosylated low-density lipoprotein\*

ZHENG Wei<sup>1</sup>, ZHU Mingming<sup>2,3</sup>, CHEN Xin<sup>1</sup>, LIU Dan<sup>2</sup>, BAI Lei<sup>2</sup>, LU Kexin<sup>3</sup>, LI Shan<sup>2</sup>, WU Fuyun<sup>2△</sup>

(1. Department of Integrated Medicine, Affiliated Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Institute of Basic Medical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 3. School of Medicine and Nursing, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the mechanism of curcumin on glycosylated low density lipoprotein (AGE-LDL) induced lipid deposition in vascular smooth muscle cells. **Methods** AGE-LDL was prepared in vitro and measured. Then rat smooth muscle cell line A7r5 was treated by AGE-LDL and different concentrations of curcumin, and four groups were set up respectively, including the blank control group, AGE-LDL treatment group, 10  $\mu\text{mol/L}$  curcumin treatment group, 20  $\mu\text{mol/L}$  curcumin treatment group and 10, 20  $\mu\text{mol/L}$  curcumin+3-MA treatment group. The protein expression levels of SRB1, GSK3 $\beta$ , p-GSK3 $\beta$ , mTOR, p-mTOR, beclin and p62 were detected by western blot. The oil red staining was used to detect the lipid deposition. **Results** In vitro AGE modified thiobarbital reaction was significantly reduced and electrophoretic mobility rate was significantly increased, indicating that AGE-LDL was successfully constructed. The western blot experiment analysis showed that compared with the blank control group, the curcumin treatment group obviously up-regulated the expression of SRB1 induced by AGE-LDL induced compared with the blank control group and had a concentration-dependent effect. Curcumin inhibited expression level of p-GSK3 $\beta$  and p-mTOR

\* 基金项目:湖北省教育厅科学研究计划项目(D20142106);湖北医药学院(药护学院)大学生创新创业训练计划项目(201713249013);十堰市科技局项目(16Y59)。作者简介:郑伟(1981-),主治医师,硕士,主要从事动脉粥样硬化的防治方面的研究。△ 通信作者,E-mail:wufuyun100@126.com。

and enhanced the level of cellular autophagy (increased beclin expression and decreased p62 expression). The oil-red staining experiment verified that the lipid deposition in the AGE-LDL treatment group was obvious, while which in the various curcumin treatment groups was weakened, but the lipid deposition in the various 3-MA treatment group was further increased. **Conclusion** Curcumin could facilitate the expression of smooth muscle cell SRB1, inhibit its lipid deposition. Its mechanism might be related with increasing autophagy related protein expression through GSK-3 $\beta$ /mTOR pathway.

**[Key words]** curcumin; muscle, smooth, vascular; autophagy; lipid deposition

糖尿病的心血管并发症已成为糖尿病患者致残、致死的主要原因。长期持续的高糖血症可使体内的低密度脂蛋白(LDL)发生非酶糖化反应,最终形成糖基化低密度脂蛋白(AGE-LDL)<sup>[1]</sup>。晚期形成的糖基化终产物(AGE)相当稳定,是一种不可逆的变化,能够在动脉内膜下和组织细胞内蓄积。即使经过治疗后,AGE水平在糖尿病患者中仍高于正常水平<sup>[2]</sup>。流行病学研究发现,在糖尿病患者的血浆中,AGE和AGE修饰的载脂蛋白B水平均明显高于健康人,AGE-LDL的水平升高和动脉粥样硬化(AS)、冠心病的发生和冠状动脉的狭窄程度呈正相关<sup>[3-4]</sup>。由此可见AGE-LDL可以通过某些未知途径促进AS的发生、发展。由于修饰后的LDL主要通过非受体代谢途径代谢,而其中一个比较重要的靶点就是B类I类清道夫受体(SRB1)。有研究发现,SRB1不足将导致胆固醇稳态的改变从而增加AS的风险。而SRB1表达增加则能够促进胆固醇流出,降低脂质聚积的程度<sup>[5]</sup>。除此之外,自噬被证明在AS形成和AS的斑块稳定中发挥重要作用。自噬是真核细胞所特有的生命现象,通过形成自噬溶酶体降解陈旧的蛋白和细胞器,回收利用有用的小分子物质从而适应自身代谢的需要,为细胞提供能量使其能够适应各种应激和饥饿等环境<sup>[6]</sup>。脂噬属于自噬的一种特殊形式,目前已经证实脂噬能协助溶酶体脂酶降解脂质,促进胆固醇流出<sup>[7]</sup>。因此,在一定程度上,细胞自噬能力增强将导致巨噬细胞内脂质聚积程度降低,巨噬细胞转变成泡沫细胞的速度减慢,从而抑制AS的发生、发展过程<sup>[8]</sup>。

目前,中药抗AS取得了较大进展,中药有效成分对AS具有明显的作用,而且不良反应少。姜黄素呈酸性,是从姜科类植物中提取出来的酚类物质<sup>[9]</sup>。多项研究表明,姜黄素能够从多个位点抑制AS的发生,主要包括降血脂、抗炎、抗平滑肌细胞增殖、抗氧化等<sup>[10]</sup>。多项关于肿瘤细胞的研究发现,姜黄素可引起肿瘤细胞自噬水平升高,进而引发一定的抗癌效应<sup>[11]</sup>。姜黄素的药理作用广泛,但其作用的分子机制还有待于进一步阐明。本研究主要阐明姜黄素在AGE-LDL诱导的平滑肌细胞脂质聚积中作用的分子机制。

## 1 材料与方 法

**1.1 材料** SRB1、自噬相关蛋白Beclin和SQSTM1/p62、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)多克隆抗体购自

武汉三鹰公司,糖原合成酶激酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、磷酸化糖原合成酶激酶3 $\beta$ (p-GSK3 $\beta$ )、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)单克隆抗体购自德国CST公司;自噬抑制剂3-MA购自美国Sigma公司;大鼠平滑肌细胞系A7r5购自中科院上海细胞所;胎牛血清购自杭州四季青公司;DMEM培养基购自美国Hyclone公司;青链双抗购自杭州吉诺公司;聚偏二氟乙烯(PVDF)膜购自美国Millipore公司;蛋白酶抑制剂、二喹啉甲酸(BCA)检测试剂盒、电化学发光(ECL)检测试剂盒购自美国Pierce公司。

## 1.2 方 法

**1.2.1 细胞培养** 大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞系A7r5在含10%胎牛血清的DMEM培养基中常规培养。调整细胞密度,将进入指数生长期的A7r5细胞接种于6孔板中,生长24h后进行分组,分别为:空白对照组(未处理组),AGE-LDL处理组(100  $\mu$ g/mL AGE-LDL处理细胞12h),10  $\mu$ mol/L姜黄素处理组、20  $\mu$ mol/L姜黄素处理组(分别由10和20  $\mu$ mol/L姜黄素联合100  $\mu$ g/mL AGE-LDL处理细胞12h),10  $\mu$ mol/L姜黄素+3-MA处理组、20  $\mu$ mol/L姜黄素+3-MA处理组(同姜黄素处理组,并加入2 mmol/L的自噬抑制剂3-MA)。

**1.2.2 无内毒素AGE-LDL的制备鉴定** 根据文献[4]方法,37  $^{\circ}$ C培养箱中不断通入无菌氮气,将购买的未修饰的LDL(n-LDL)、0.2 mol/L葡萄糖在抗氧化剂存在的条件下孵育4周。将AGE-LDL在无内毒素的透析液中透析24h后经过0.22  $\mu$ m滤膜过滤除菌,4  $^{\circ}$ C分装保存。使用TNBSA法检测LDL被糖基化修饰的水平。琼脂糖凝胶电泳结合苏丹黑染色检测AGE-LDL和n-LDL的电泳迁移率差异。所有制备的AGE-LDL和n-LDL通过内毒素检测试剂盒检测内毒素水平,均低于0.25 EU/mL。

**1.2.3 Western blot** 冷磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞1次,用含蛋白酶抑制剂的哺乳动物全细胞M-PER裂解液200  $\mu$ L裂解细胞30 min,所有操作均在冰上进行。于4  $^{\circ}$ C以10 000 $\times$ g离心10 min,收集上层液体。取部分样品进行BCA法定量分析并调整上样量至20  $\mu$ g。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳后,将蛋白质转印至PVDF膜上。5%的牛血清清蛋白(BSA)孵育封闭后,一抗按照1:1 000稀

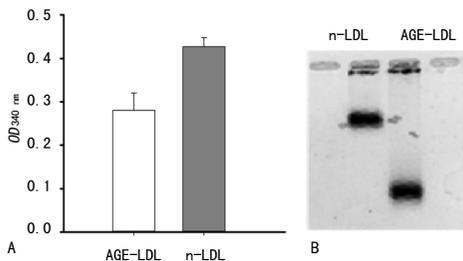
释,并放置于 4 °C 中孵育 12 h。辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗按照 1:10 000 稀释,室温孵育 2 h,使用 ECL 检测试剂盒进行检测。

**1.2.4 油红 O 染色** 将 A7r5 细胞接种入 6 孔板中制作细胞爬片。加入 AGE-LDL,促进平滑肌细胞吞噬脂质最终形成泡沫细胞。弃培养基,PBS 漂洗 3 次。6 孔板内加入终浓度为 4% 的多聚甲醛固定细胞,孵育 30 min。油红 O 染色液染色 30 min 后去除染液,加入 60% 异丙醇,镜下观察分色(分色时间不定,细胞着色程度决定分色时间长短)。PBS 清洗后将细胞放置于倒置显微镜下观察染色情况,细胞内的红色颗粒即为蓄积的脂质。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件作统计学处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 鉴定体外制备的 AGE-LDL** 经过糖化修饰的 LDL 较未修饰前,硫化巴比妥反应程度下降[(0.28 ± 0.02)AU vs. (0.45 ± 0.03)AU,  $P < 0.05$ ],LDL 的多个氨基酸残基被糖基化修饰(图 1A)。凝胶电泳后苏丹黑染色法检测到 AGE-LDL 的电泳迁移率明显增加,糖化后赖氨酸残基所带正电荷减少,蛋白质负电荷增加(图 1B),且 AGE-LDL 仅有 1 条条带表示无其他蛋白质的污染,AGE-LDL 在体外制备成功。



A:AGE-LDL 和 n-LDL 在 340 nm 处的吸光度(OD)值;B:琼脂糖凝胶电泳检测图

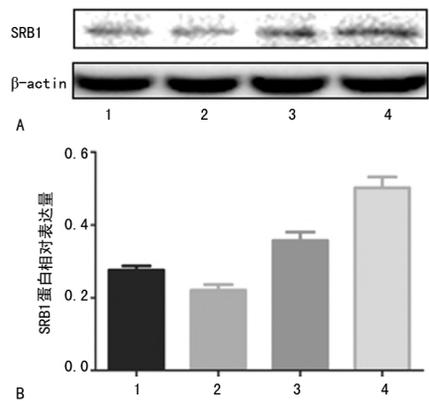
图 1 AGE-LDL 和 n-LDL 的 OD 值和迁移率

**2.2 Western blot 检测各组 SRB1 蛋白** Western blot 结果显示,与空白对照组相比,10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组 SRB1 蛋白的表达明显增加( $P < 0.05$ ),并且呈现出一定的浓度依赖性(图 2A),AGE-LDL 处理组的 SRB1 蛋白的相对表达量为  $0.22 \pm 0.02$ ,10  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组 SRB1 蛋白的相对表达量为  $0.36 \pm 0.04$ ,20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组 SRB1 蛋白的相对表达量为  $0.50 \pm 0.05$ ,与 AGE-LDL 组相比,姜黄素处理组明显上调了 SRB1 蛋白的相对表达量,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2B。

**2.3 Western blot 检测各组 P-GSK3 $\beta$ 、P-mTOR、P62 和 beclin 蛋白** Western blot 结果显示,与 AGE-LDL 处理组相比,10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组能够明显抑制 GSK3 $\beta$  的磷酸化水平及 GSK3 $\beta$

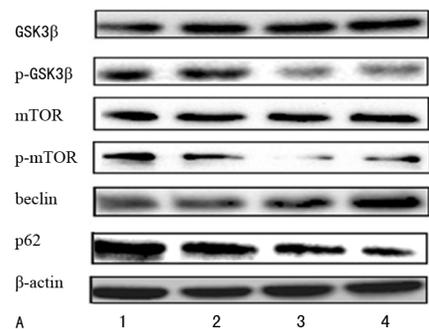
的下游蛋白 mTOR 的磷酸化水平( $P < 0.05$ ),而总的 GSK3 $\beta$  和 mTOR 的表达水平在姜黄素处理前后没有发生明显改变,自噬相关蛋白 beclin 表达明显增加,P62 的相对表达量明显降低( $P < 0.05$ )。20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组与 AGE-LDL 处理组相比,beclin 相对表达量大约增加了 1.3 倍,而 p62 的相对表达量约减少了 2.2 倍,见图 3。

**2.4 各组平滑肌细胞脂质聚积程度** 油红 O 染色实验结果表明,与空白对照组相比,AGE-LDL 处理组能够引起血管平滑肌细胞中大量的脂质聚积(图 4A、B),而 10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组能够明显降低 AGE-LDL 引起的脂质聚积(图 4C、D)。但是 3-MA 处理各组姜黄素抑制脂质聚积的作用明显减弱,见图 4E、F。



A:Western blot 检测各组 SRB1 蛋白相对表达量;B:各组 SRB1 蛋白相对表达量柱状图。1:空白对照组;2:AGE-LDL 处理组;3:10  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组;4:20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组

图 2 各组 SRB1 蛋白相对表达量



A:Western blot 检测各组 P-GSK3 $\beta$ 、P-mTOR、P62 和 beclin 蛋白相对表达量;B:各组 P-GSK3 $\beta$ 、P-mTOR、P62 和 beclin 蛋白相对表达量柱状图。1:空白对照组;2:AGE-LDL 处理组;3:10  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组;4:20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组

图 3 各组 P-GSK3 $\beta$ 、P-mTOR、P62 和 beclin 蛋白相对表达量

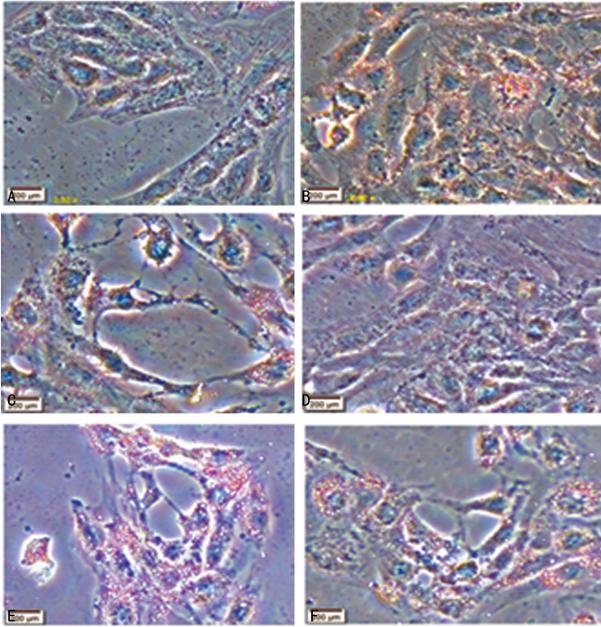


图 4 各组平滑肌细胞脂质聚积程度(油红 O 染色,  $\times 400$ )  
A: 空白对照组; B: AGE-LDL 处理组; C:  $10 \mu\text{mol/L}$  姜黄素处理组; D:  $20 \mu\text{mol/L}$  的姜黄素处理组; E:  $10 \mu\text{mol/L}$  姜黄素+3-MA 处理组; F:  $20 \mu\text{mol/L}$  姜黄素+3-MA 处理组

### 3 讨 论

AS 是发生于动脉血管内壁的慢性疾病, 糖尿病人群中 AS 的患病率高, 发病年龄呈年轻化, 疾病进展快, 是该人群致残、病死的重要原因之一。高血糖能够诱导载脂蛋白发生非酶糖化。LDL 的非酶糖化主要发生于载脂蛋白 B(apoB) 上含有赖氨酸残基的部位, 通过多步反应最终生成 AGE-LDL<sup>[12]</sup>。流行病学研究发现, 在糖尿病患者的血浆中, AGE-LDL 的水平升高和 AS 及冠心病的发生具有正相关关系, 推测原因是由于修饰的 LDL 激活机体的单核巨噬细胞和平滑肌细胞, 诱发细胞吞噬大量的 AGE-LDL, 进而导致了泡沫细胞的形成<sup>[4,13]</sup>。有研究发现, AGE-LDL 的代谢并不是通过 LDL 受体代谢途径, 糖化后的 apoB 蛋白不能被 LDL 受体所识别进而导致血浆中 AGE-LDL 的水平增加, 进一步导致 AS<sup>[14-15]</sup>。

目前, 中药抗动脉粥样硬化取得了较好的进展。中药有效成分对 AS 具有明显的作用, 如保护血管内皮、抑制平滑肌细胞增殖、抗炎等作用, 而且不良反应少, 能够明显调节免疫作用。姜黄素在心血管系统中具有降血脂、抗炎、抗氧化、抗血小板聚积及增加心肌细胞功能等作用<sup>[9-10,16]</sup>。OLSZANECKI 等<sup>[17]</sup>发现姜黄素对载脂蛋白 E/LDL 受体 (apoE/LDLR) 基因敲除鼠有抗 AS 的作用。2010 年, KIM 等<sup>[18]</sup>将姜黄素作用于高脂喂养的大鼠, 与对照组血清中的脂质含量进行比较, 证实姜黄素能够明显降低三酰甘油和胆固醇的含量并促进脂质的排出。2006 年, 匡双玉等<sup>[19]</sup>研究发现姜黄素作用于泡沫化的血管平滑肌细胞后,

清道夫受体蛋白 SREBP-1 的表达水平上升, 能够加速细胞内胆固醇、游离胆固醇和酯化的胆固醇的清除速度。2015 年, 本课题组的前期研究也表明姜黄素能够促进巨噬细胞的胆固醇流出从而抑制小鼠巨噬细胞内 ox-LDL 引起的脂质聚积<sup>[20]</sup>, 这些结果都说明姜黄素具有良好的降血脂及抗 AS 等作用, 因此推测姜黄素在 AGE-LDL 诱导的动脉粥样硬化过程中可能发挥重要作用。本研究在体外成功合成了 AGE-LDL (图 1), 并且合成的 AGE-LDL 能够引起血管平滑肌细胞的脂质聚积(图 4B)。AGE-LDL 的代谢不能通过受体代谢途径, 因此, 研究 AGE-LDL 的非受体代谢途径显得更有意义。SRB1 是清除修饰后 LDL 的重要非受体代谢途径。SRB1 不足将导致胆固醇稳态的改变, 而 SRB1 表达增加能够促进胆固醇流出, 降低脂质聚积的程度。本研究通过 Western blot 检测了 SRB1 的表达水平, 结果表明姜黄素能够明显上调 SRB1 蛋白水平(图 2)。除此之外, 本研究发现姜黄素还能够通过促进血管平滑肌细胞的自噬水平而抑制 AGE-LDL 引起的脂质聚积。自噬是通过溶酶体降解细胞内受损细胞器的过程。通过一定程度的自噬使细胞能够适应多种有害刺激, 从而降低细胞凋亡和坏死发生的水平<sup>[6,21]</sup>。基础水平的血管平滑肌细胞自噬既可以抑制细胞增殖与迁移, 又可以促进细胞的生存, 降低细胞的凋亡和坏死, 进而起到延缓 AS 发生、发展及稳定 AS 斑块的作用<sup>[22]</sup>。mTOR 是负性调控细胞自噬的主要通路, GSK3 $\beta$  能激活 mTOR 信号, 因此抑制 GSK3 $\beta$  信号通路能够增强自噬水平<sup>[23]</sup>。本研究发现在平滑肌细胞中, 姜黄素能够通过抑制 GSK-3 $\beta$ /mTOR 信号通路而激活自噬, 并且通过自噬抑制 AGE-LDL 诱导的脂质聚积水平。

综上所述, 本研究提示在 AGE-LDL 诱导平滑肌细胞泡沫化模型中, 姜黄素能够改善平滑肌细胞泡沫化过程中的脂质蓄积, 其作用机制主要是抑制 GSK-3 $\beta$ /mTOR 途径依赖的细胞自噬及促进 SRB1 的表达。本研究结果为姜黄素作为抗糖尿病 AS 药物在临床上的使用提供了理论和实验依据。

### 参考文献

- [1] AUTENSLAGER G T, SHEARMAN C W, HUD E, et al. Effects of nonenzymatic glycation and fatty acids on functional properties of human albumin[J]. *Metabolism*, 2011, 60(12): 1683-1691.
- [2] WEISS I A, VALIQUETTE G, SCHWARCZ M D. Impact of glycemic treatment choices on cardiovascular complications in type 2 diabetes[J]. *Cardiol Rev*, 2009, 17(4): 165-175.
- [3] ZHU L, HE Z, WU F, et al. Immunization with advanced

- glycation end products modified low density lipoprotein inhibits atherosclerosis progression in diabetic apoE and LDLR null mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014(13):151.
- [4] SIMA A V, BOTEZ G M, STANCU C S, et al. Effect of irreversibly glycated LDL in human vascular smooth muscle cells: lipid loading, oxidative and inflammatory stress [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(12):2790-2802.
- [5] MA K, FORTE T, OTVOS J D, et al. Differential additive effects of endothelial lipase and scavenger receptor-class B type I on high-density lipoprotein metabolism in knockout mouse models[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1):149-154.
- [6] ZHU Y N, FAN W J, ZHANG C, et al. Role of autophagy in advanced atherosclerosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5):2903-2908.
- [7] JEONG S J, LEE M N, OH G T. The role of macrophage lipophagy in reverse cholesterol transport[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(1):41-46.
- [8] SERGIN I, EVANS T D, ZHANG X, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2017(8):15750.
- [9] WEI Y, GAO J, QIN L, et al. Curcumin suppresses AGEs induced apoptosis in tubular epithelial cells via protective autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):6052-6058.
- [10] WANG A, WANG J, ZHANG S, et al. Curcumin inhibits the development of non-small cell lung cancer by inhibiting autophagy and apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5):5075-5080.
- [11] 刘启梁, 常莹辉. 姜黄素与肿瘤细胞自噬[J]. *生命的化学*, 2017, 37(4):623-628.
- [12] LOPES-VIRELLA M F, HUNT K J, BAKER N L, et al. VADT group of investigators. high levels of AGE-LDL, and of IgG antibodies reacting with MDA-lysine epitopes expressed by oxLDL and MDA-LDL in circulating immune complexes predict macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complicat*, 2016, 30(4):693-699.
- [13] YOUNIS N, SHARMA R, SORAN H, et al. Glycation as an atherogenic modification of LDL[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(4):378-384.
- [14] MAKITA Z, YANAGISAWA K, KUWAJIMA S, et al. The role of advanced glycosylation end-products in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11 Suppl 5:31-33.
- [15] 龙健, 曾智. 糖化低密度脂蛋白与动脉粥样硬化[J]. *心脏杂志*, 2003, 15(1):84-85.
- [16] KEIHANIAN F, SAEIDINIA A, BAGHERI R K, et al. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6):4497-4511.
- [17] OLSZANECKI R, JAWIEN J, GAJDA M, et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2005, 56(4):627-635.
- [18] KIM M, KIM Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase in rats fed a high fat diet[J]. *Nutr Res Pract*, 2010, 4(3):191-195.
- [19] 匡双玉, 庾勤慧, 朱炳阳, 等. 姜黄素对血管平滑肌细胞源性荷脂细胞胆固醇代谢及 SREBP-1 表达的影响[J]. *南华大学学报(医学版)*, 2006, 34(3):317-319.
- [20] 郑伟, 李强, 陈欣, 等. 姜黄素通过 LXR $\alpha$ -ABCA1 通路抑制小鼠巨噬细胞脂质聚集[J]. *湖北医药学院学报*, 2015, 34(2):120-124.
- [21] NAKAMURA S, YOSHIMORI T. New insights into autophagosome-lysosome fusion[J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(7):1209-1216.
- [22] WANG L, JIANG Y, SONG X, et al. Pcd4 deficiency enhances macrophage lipophagy and attenuates foam cell formation and atherosclerosis in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7):e2055.
- [23] MARTINET W, VERHEYE S, DE MEYER G R. Everolimus-induced mTOR inhibition selectively depletes macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy[J]. *Autophagy*, 2007, 3(3):241-244.
- (收稿日期:2018-06-18 修回日期:2018-09-01)
- 
- (上接第 376 页)
- [11] ARORA M K, Singh U K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update[J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 58(4):259-271.
- [12] LUPACHYK S, WATCHO P, STAVNIICHUK R, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3):944-952.
- [13] ERIC C, CLAUDIO H, AFSHIN S. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(6):586-597.
- [14] DEJEANS N, BARROSO K, FERNANDEZ-ZAPICO M, et al. Novel roles Of the unfolded protein response in the control of tumor development and aggressiveness[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015(33):67-73.
- [15] DANIELE T, SCHIAFFINO M V. Lipid transfer and metabolism across the endolysosomal-mitochondrial boundary[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(8):880-894.
- (收稿日期:2018-07-20 修回日期:2018-10-03)