

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.06.032

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191121.1200.011.html>(2019-11-21)

## 自噬与代谢综合征相关血管内皮损伤的研究现状\*

陈 恂<sup>1,2</sup>, 燕晓茹<sup>3</sup>, 刘 晶<sup>2</sup>, 姚玉璞<sup>2</sup> 综述, 张立平<sup>1,2△</sup> 审校

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2 北京中医药大学东方医院, 北京 100078;

3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 代谢综合征是肥胖、高血糖、血脂异常和高血压的集合,其发生发展中伴随血管内皮的损伤,是心脑血管病变的危险因素。近年来,诸多研究发现自噬与代谢综合征相关血管内皮损伤关系密切,自噬水平的抑制伴随着代谢综合征相关心脑血管并发症的出现。现就目前国内研究现状进行简要综述如下。

**[关键词]** 自噬;代谢综合征;血管内皮损伤

**[中图法分类号]** R589

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)06-1002-06

### Research progress of autophagy and vascular endothelial injury related to metabolic syndrome

CHEN Xun<sup>1,2</sup>, YAN Xiaoru<sup>3</sup>, LIU Jing<sup>2</sup>, YAO Yupu<sup>2</sup>, ZHANG Liping<sup>1,2△</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongfang Hospital of Beijing

University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. Guang'anmen Hospital,

China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** Metabolic syndrome is a collection of obesity, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension, its occurrence and development are accompanied by vascular endothelial injury, which is a risk factor of cardio-cerebrovascular disease. In recent years, many studies have found the close relationship between autophagy and vascular endothelial injury related to metabolic syndrome (MS), and the inhibition of autophagy level is accompanied by MS related cardio-cerebrovascular complication appearance. The article briefly reviewed the status quo of the researches at home and abroad at present.

**[Key words]** autophagy; metabolic syndrome; vascular endothelial injury

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 常伴有血管内皮功能障碍,同时也是诸多心脑血管疾病的危险因素。细胞自噬 (autophagy) 是一种维持细胞内环境稳态的机制,参与 MS 相关血管内皮损伤,基于细胞自噬研究血管内皮损伤有助于延缓 MS 相关血管系统疾病的发生发展。

#### 1 MS 概述

MS 是指人体蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,其基本核心是肥胖、高血糖、血脂异常和高血压,是心、脑血管病变、糖尿病甚至某些癌症的病理基础<sup>[1-2]</sup>。在经济飞速发展的今天,MS 已然成为全球范围内重点关注的公共卫生问题。随着经济的发展和

社会的进步,我国人口老龄化、MS 年轻化等现象日益严重<sup>[3]</sup>,MS 患者越来越多。最新的数据显示,我国 MS 发病率已上升为 33.6%<sup>[4]</sup>。而 MS 发病率的增加,使得心脑血管疾病的发病率也成倍增加<sup>[5]</sup>。这严重影响了我国人民的健康水平和生存质量,也为国民经济带来了沉重负担。因此,早期干预 MS 相关血管病变刻不容缓。然而,MS 由于发病机制复杂,临床上没有统一、确切的治疗手段。早期干预血管内皮功能损伤是延缓相关心脑血管系统疾病的关键<sup>[6]</sup>。

#### 2 自噬概述

自噬是一种亚细胞水平的机体自我保护机制,它可以降解错误折叠或功能异常的蛋白质,也可以清除受损或老化的细胞器,通过自噬溶酶体的形成,将受

\* 基金项目:北京市科技计划课题(Z171100000417051);北京中医药大学自主课题(2019-JYB-JS-114)。 作者简介:陈恂(1991-),在读博士研究生,主要从事中医消化内科学方面的研究。 △ 通信作者, E-mail:lpzhang2005@126.com。

损的细胞器及蛋白质等亚细胞结构降解成氨基酸、脂肪酸,供细胞重复利用。根据底物进入溶酶体的途径不同,自噬可分为分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)、微自噬(microautophagy)、巨自噬(macroautophagy)。其中巨自噬最为人熟知,在自噬过程中,底物蛋白或过剩、受损的细胞器被一种来自粗面内质网的双层膜结构包裹后形成直径约 400~900 nm 的自噬小泡(autophagosome),接着自噬小泡的外膜与溶酶体膜或者液泡膜融合,释放包裹内容物的泡状结构(又称自噬小体)到溶酶体或者液泡中,并最终在一系列水解酶的作用下将其降解<sup>[7-8]</sup>。巨自噬途径受多种信号分子的调控,主要有自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)。到目前为止,Atg 基因家族中超过 30 种基因被证实与细胞自噬相关,由这些基因编码的蛋白质参与了整个自噬过程的调控<sup>[9]</sup>。此外,大量研究证实 mTOR 信号分子在细胞自噬中扮演着重要的角色,起到了抑制细胞自噬水平的作用<sup>[10]</sup>。根据对雷帕霉素的敏感度不同分为:对雷帕霉素敏感的 mTOR 复合物 1(mTORC1)和对雷帕霉素不敏感的 mTOR 复合物 2(mTORC2),mTORC1 可直接作用于自噬起始激酶 1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)使其磷酸化,进而影响自噬的启动<sup>[11]</sup>。mTOR 信号分子介导的细胞自噬还受其上游信号分子的调控,即结节性肿瘤抑制复合物 TSC(TSC1/TSC2),TSC1/TSC2 可通过抑制 mTOR 的活性诱导细胞自噬<sup>[12]</sup>。而 TSC 的活性受其上游磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)通路和 AMP 依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]通路的调节,PI3K/AKT 通路通过抑制 TSC2 的活性,促进 mTOR 的活化,进而抑制自噬;AMPK 通路通过增加 AMPK 的磷酸化和 TSC2 的活性,抑制 mTOR 的活化,进而诱导自噬<sup>[12]</sup>。目前普遍认为通过 mTOR 信号分子介导的细胞自噬通路有:PI3K/AKT/mTOR 通路、AMPK/mTOR 通路、MAPK/Erk1/2/mTOR 通路、p53/mTOR 通路(图 1)。

### 3 自噬与 MS 相关血管内皮损伤的直接联系

细胞自噬与动脉粥样硬化等血管系统疾病关系密切<sup>[13]</sup>。RAZANI 等<sup>[14]</sup>发现自噬水平的抑制会增加动脉粥样硬化的风险,改善自噬水平能降低这一风险。此外,通过诱导细胞自噬可以限制动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[15]</sup>,并有稳定动脉粥样硬化斑块的作用,

而 MS 常易引发相关心脑血管系统疾病<sup>[16]</sup>。血管内皮功能受损是根本原因,它既是血管事件的早期预警,也是 MS 相关心脑血管系统疾病的始动环节。目前对自噬在其中的重要性的认识尚不完全<sup>[17]</sup>。越来越多的研究结果表明,MS 相关的血管系统并发症与自噬有关<sup>[18]</sup>,诱导细胞自噬具有内皮细胞保护作用。

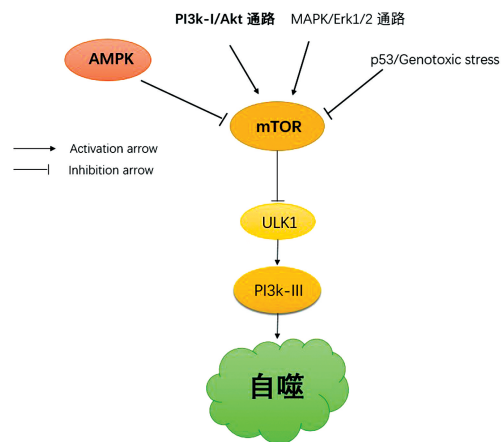


图 1 自噬信号通路

DONG 等<sup>[19]</sup>发现肥胖型的扎克大鼠(一种 2 型糖尿病大鼠模型)与普通大鼠相比,更容易发生肥胖和高血压,此外,通过制备肠系膜动脉环进行血管舒张功能实验还证实扎克大鼠更容易出现血管内皮细胞功能紊乱,这一过程伴随着自噬相关蛋白的上升(Beclin1、LC3-II/I、Atg5、Atg7),通过棕榈酸酯培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)制备细胞损伤模型,运用 mGFP-RFP-LC3 探针检测自噬流发现血管内皮细胞的损伤伴随着自噬流的阻滞。JIANG 等<sup>[20]</sup>用氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)处理 HUVEC 制备细胞损伤模型,通过熊果酸(ursolic acid)处理细胞能显著提升自噬小体的数量,提高 LC3-II/I 的比值,降低 p62 的数量,缓解细胞损伤,而这一作用能被细胞自噬抑制剂 6-氨基-3-甲基嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)抵消。在体内试验中,通过高脂饲料饲养鹌鹑制备的动物模型中也得到相似的结论。

以上研究结果证明 MS 相关血管内皮损伤过程伴随着细胞自噬水平的抑制,通过诱导细胞自噬,能改善血管内皮损伤。但仍存在一些问题,在造模方法方面,都将结局作为评价指标,忽视了 MS 发生发展的人体环境并非单纯高脂,而是肥胖、高血糖、血脂异常和高血压的集合,单纯的高脂饲料饲喂,棕榈酸或 Ox-LDL 处理并不能完整地体现 MS 血管内皮损伤的发生发展过程。此外,JIANG 等<sup>[20]</sup>的研究并未检测自噬流,而是通过测量相关自噬因子(如 Beclin1、LC3、Atg)的水平,或者通过观察自噬小体的数量进

行研究,但这并不可靠,因为增长的自噬相关因子水平及自噬小体的数量并不能有效反映自噬水平,还可能受溶酶体降解的影响<sup>[21]</sup>。自噬流被认为能有效反映自噬水平,目前主要有以下 2 种技术:(1)引入自噬抑制剂,如氯喹(chloroquine, CQ),通过抑制具体的自噬步骤分析干预下自噬形成与降解过程。(2)应用 mCherry-GFP-LC3 融合蛋白动态观察自噬流<sup>[22]</sup>。

新近的研究引入自噬流概念并优化了 MS 造模方法,证明了自噬与 MS 相关血管内皮损伤有关。CUI 等<sup>[23]</sup>通过高脂高糖饲养 SD 大鼠制备 MS 动物模型,发现与对照组相比,MS 大鼠肠系膜动脉内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关蛋白 GRP78 和 CHOP 均升高,血管活性因子 p-eNOS 降低,制备肠系膜动脉环进行血管舒张功能试验提示血管内皮损伤。与此同时,自噬相关因子 Beclin-1、LC3-II/I 及 p62 均升高,通过 CQ 阻断自噬观察自噬流的变化发现,对照组和 MS 组大鼠肠系膜动脉表达的 LC3-II/I 和 p62 均升高,但是对照组的升高幅度大于 MS 组,说明 MS 组大鼠血管内皮细胞的自噬功能受到了抑制。在进一步关于自噬通路的研究中还发现与对照组大鼠相比较,MS 大鼠的 AMPK 磷酸化水平明显降低( $P < 0.01$ ),而 MS 大鼠 mTOR 磷酸化水平明显升高( $P < 0.01$ ),提示 MS 大鼠血管内皮损伤伴随着 AMPK/mTOR 信号通路介导的细胞自噬水平的抑制。WEIKEL 等<sup>[24]</sup>的研究结果与 CUI 等<sup>[23]</sup>略有出入,通过高糖和棕榈酸酯联合处理人主动脉血管内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAECs),制备 MS 血管内皮损伤的细胞模型,对比自噬相关因子 LC3-II/I 及 p62 的水平,运用 mGFP-RFP-LC3 探针检测同样发现血管内皮细胞的损伤伴随着自噬流的阻滞。继续给予 AMPK 激活剂(AICAR, A769662, 和 phenformin)并不能调节自噬相关因子水平,提示在 MS 高营养状态下,细胞自噬水平的抑制与 AMPK/mTOR 信号通路无关,这也解释了临床上一些接受 AMPK 激动剂二甲双胍及他汀类降脂药治疗糖尿病及心血管疾病的患者疗效不佳的现象。其可能的机制是:mTOR 在高营养状态下被激活,抑制了 AMPK 与自噬起始激酶 1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)的相互联系,从而使得 AMPK 无法激活自噬<sup>[25]</sup>。但 WEIKEL 等<sup>[24]</sup>并未检测到 mTOR 升高,这与 LIANG 等<sup>[26]</sup>在高糖处理 HUVECs 的研究结果相左,可能的原因是 1 次测量不能避免漏测可能,应当增加 mTOR 的测量频次。关于 AMPK/mTOR 信号通路介导的细胞自噬是否参与 MS 血管内皮损伤的发生发展仍待验证。

以上研究结果表明,MS 相关血管内皮损伤的发生发展中,伴随着血管内皮细胞的自噬抑制,mTOR 信号分子介导的细胞自噬很可能参与了其中过程,但更上游的信号分子仍有待进一步研究。但是,由于血管组织的特殊性,在体组织自噬流检测技术的不全面,使得自噬流的检测多在细胞模型上完成,缺乏合适的细胞模型及造模方法使得研究结果多有出入,目前常用的细胞模型有 HUVECs、HAECs 及牛、鼠主动脉内皮细胞,常用的造模方法有高糖处理、高糖+棕榈酸处理、Ox-LDL 处理,都不能很全面地反映 MS 血管内皮损伤的发生发展过程。

## 4 自噬与 MS 相关血管内皮损伤的间接联系

### 4.1 炎症与自噬

炎症反应是血管内皮损伤与动脉粥样硬化发生、发展的重要机制,同时在 MS 相关的血管内皮损伤中扮演着重要作用。其中,核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化是致炎因子过度生成和中性粒细胞、单核/巨噬细胞凋亡障碍的一个中心环节,多种炎症因子[白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)]活化的基础是 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[27]</sup>。NF- $\kappa$ B 激活后,可刺激血管内皮细胞分泌多种细胞因子,并刺激平滑肌细胞增生,从而形成动脉粥样硬化<sup>[28]</sup>。诸多研究证实,在 MS 相关的血管内皮损伤过程中,伴随着 NF- $\kappa$ B 介导的炎症反应,抑制 NF- $\kappa$ B 的表达可以缓解 MS 相关的血管内皮损伤<sup>[6]</sup>。

自噬可能通过与炎症反应的相互作用,共同影响 MS 相关血管内皮损伤的发生发展。mTOR 信号因子是细胞自噬的中枢环节,有接受上游信号,进而调控细胞自噬的作用。NF- $\kappa$ B 炎症通路与其存在串流关系<sup>[29]</sup>(图 2),TNF- $\alpha$  等炎症信号分子能激活 PI3K/AKT 通路,PI3K/AKT 通路作为自噬的上游通路可直接磷酸化 mTOR,激活其下游的自噬通路;还能够激活 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$ (I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ , IKK $\alpha$ ),进而释放 NF- $\kappa$ B。在这过程中,IKK $\alpha$  也能激活自噬抑制通路中的关键分子 mTOR,说明活化的 NF- $\kappa$ B 通路可以通过激活 mTOR 抑制细胞自噬。目前普遍认为,mTOR 和 NF- $\kappa$ B 为正向环路<sup>[30]</sup>,激活 NF- $\kappa$ B 可以抑制自噬<sup>[31]</sup>。

### 4.2 内质网应激与自噬

内质网(endoplasmic reticulum, ER)作为细胞中重要的细胞器,是蛋白质合成、折叠和储存的场所,其功能正常对于细胞的稳定至关重要。当细胞处于缺氧、缺血、钙超载等状况时,会发生内质网应激反应(ERS),ERS 属于细胞应激反应。在 ERS 期间,内质



网会启动一个复杂的细胞信号网络,以减轻褶皱加载和恢复内质网稳态。因此,ERS 是一种细胞自我保护机制。然而,过度或长时间的反应会导致细胞的病理变化,包括过度的自噬和凋亡<sup>[32]</sup>。研究表明,在高糖、高脂状态下,蛋白质的合成增加,超过 ER 的蛋白质折叠能力,从而导致 ERS<sup>[32]</sup>。而 ERS 会通过 NADPH 氧化酶(内皮细胞活性氧的主要来源)的桥梁作用,进一步放大 CHOP/GADD153 感应,促进细胞凋亡,造成血管内皮损伤<sup>[33]</sup>。

自噬和 ERS 存在联系。大量研究表明,当 ERS 发生时,通过诱导细胞自噬,可以移除受损的细胞器和蛋白质,恢复内质网功能,维持细胞稳态<sup>[32]</sup>。CUI 等<sup>[23]</sup>的研究提示,通过细胞自噬激动剂雷帕霉素(一种选择性的 mTOR 抑制剂)上调肠系膜动脉细胞的自噬功能,缓解血管内皮损伤的同时还能减少 ERS 相关蛋白 CHOP 和 GRP78 的表达,改善 ERS,而细胞自噬抑制剂 3-MA 的作用则是抑制细胞自噬,加重血管内皮损伤,加重 ERS。说明自噬可以调节 ERS 的水平,当 MS 血管内皮损伤时,通过诱导细胞自噬,可以改善 ERS,缓解血管内皮损伤。

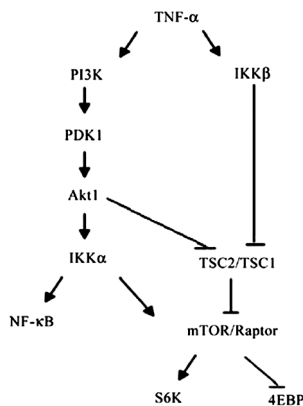


图 2 mTOR 通路与 NF-κB 信号通路的串流<sup>[29]</sup>

### 4.3 脂质代谢紊乱与自噬

脂质代谢紊乱是 MS 的始动环节之一,伴随着 MS 的发生、发展。MS 的血脂异常包括:高三酰甘油(TG)血症和(或)低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症。脂质代谢紊乱也是 MS 心血管内皮损害的重要原因,诸多 MS 研究过程中,动物模型的制备过程均用到了高脂饮食,高脂饮食除了使血脂异常外,还能造成血管内皮损伤,其可能的机制是:高脂血症导致血清丙二醛(MDA)升高及超氧化物歧化酶(SOD)降低。MDA 可氧化修饰低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),形成氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL),Ox-LDL 有细胞毒性,可改变血管内皮细胞的形态和结构<sup>[34]</sup>,还能诱导内皮细胞表达多种蛋白分子如 ICAM-1、VCAM-

1、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)等。此外,Ox-LDL 还可以通过植物血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)引起 MCP-1 的上调和丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)的活化,介导单核细胞对内皮细胞的黏附,导致内皮细胞的损伤。

自噬与脂质代谢紊乱关系密切。在脂质代谢紊乱早期,机体通过游离脂肪酸的代谢衍生物或降解产物,与内质网应激、氧化应激、胰岛素基因表达的减少等途径协同激活自噬,从而吞噬代谢产物。然而细胞长时间暴露于高脂环境,溶酶体酸性环境紊乱或脂滴膜成分改变,不能与自噬小体融合形成自噬溶酶体,造成自噬水平抑制,自噬体清除功能降低,细胞凋亡因子增多,最终导致血管内皮细胞受损<sup>[35-36]</sup>。

## 5 展 望

MS 及相关血管内皮损伤是目前临床上公认的问题,尚无相关特效药物治疗。自噬是治疗代谢性疾病具有前景的研究方向<sup>[37]</sup>。细胞自噬水平的抑制伴随着 MS 及相关血管内皮损伤的发生发展,细胞自噬也是未来新药研究的潜在靶点。但目前由于模型选择、造模方法及自噬水平检测手段等问题的存在,使得相关研究成果多有出入,选择合适的模型,采用相同的造模方法,引入自噬流评价细胞自噬水平,都有助于进一步研究自噬与 MS 及相关血管内皮损伤的相关性。未来应当侧重于 MS 及相关血管内皮损伤发生发展中,自噬相关通路和自噬水平变化过程的研究。

## 参考文献

[1] GIACOMO P, RICCARDO A, LISANNE T, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature[J]. *Pharmacol Res*, 2017(120):34-42.

[2] MARK W, DANIEL S O, MARRY M, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018,178(1):11-22.

[3] 徐少勇. 中国人群代谢综合征患病率及其相关问题的流行病学研究[D]. 西安:第四军医大学, 2016.

[4] WU H M, LIU M Y, THIQUYNH C, et al. Handgrip strength is inversely associated with metabolic syndrome and its separate compo-

- nents in middle aged and older adults; a large-scale population-based study[J]. *Metabolism*, 2019(93):61-67.
- [5] BERWICK Z C, DICK G M, TUNE J D. Heart of the matter; coronary dysfunction in metabolic syndrome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(4):848-856.
- [6] 陈丽如, 刘源, 张嘉琰, 等. 柴芪汤对代谢综合征大鼠血管损伤预防及治疗的干预机制研究[J]. *中医药信息*, 2017, 34(3):39-44.
- [7] SINHA R A, SINGH B K, YEN P M. Reciprocal crosstalk between autophagic and endocrine signaling in metabolic homeostasis[J]. *Endocrine Rev*, 2017, 38(1):69-102.
- [8] XU X H, HUA Y A, NAIR S, et al. Macrophage migration inhibitory factor deletion exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy through mitigating autophagy[J]. *Hypertension*, 2014, 63(3):490-499.
- [9] ZHAO Y G, ZHANG H. Formation and maturation of autophagosomes in higher eukaryotes: a social network[J]. *Current Opin Cell Biol*, 2018(53):29-36.
- [10] WEICHHART T. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: A mini-review[J]. *Gerontol*, 2018, 64(2):127-134.
- [11] YOANA R, ELSJE G, OTTEN V, et al. mTORC1 as the main gateway to autophagy[J]. *Essays In Biochemistry*, 2017, 61(6):565-584.
- [12] GARCIA D, SHAW R J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance[J]. *Molecular Cell*, 2017, 66(6):789-800.
- [13] JEANNE M P, VINDIS C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system[J]. *Essays Biochemist*, 2017, 61(6):721-732.
- [14] RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4):534-544.
- [15] KHELOUFI M, VION A C, HAMMOUTENE A A, et al. Endothelial autophagic flux hampers atherosclerotic lesion development[J]. *Autophagy*, 2018, 14(1):173-175.
- [16] LI M F, REN Y, ZHAO C C, et al. Prevalence and clinical characteristics of lower limb atherosclerotic lesions in newly diagnosed patients with ketosis-onset diabetes: a cross-sectional study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1):1-11.
- [17] LAVANDERO S, CHIONG M, ROTHERMEL B A, et al. Autophagy in cardiovascular biology[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):55-64.
- [18] LI Z L, WOOLLARD J R, EBRAHIMI B, et al. Transition from obesity to metabolic syndrome is associated with altered myocardial autophagy and apoptosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5):1132-1141.
- [19] DONG Q, XING W, SU F, et al. Tetrahydroxystilbene glycoside improves microvascular endothelial dysfunction and ameliorates obesity-associated hypertension in obese ZDF rats via inhibition of endothelial autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):293-307.
- [20] JIANG Q X, HAO R R, WANG W C, et al. SIRT1/Atg5/autophagy are involved in the anti atherosclerosis effects of ursolic acid[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 420(1/2):171-184.
- [21] GUO R, REN J. Deficiency in AMPK attenuates ethanol-induced cardiac contractile dysfunction through inhibition of autophagosome formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(3):480-491.
- [22] CASTILLO K, VALENZUELA V, ONATE M, et al. A Molecular reporter for monitoring autophagic flux in nervous system in vivo[J]. *Meth Enzymol*, 2016(588):109-131.
- [23] CUI F, GUAN Y E, GUO J, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia protects vascular endothelium by ameliorating autophagy in metabolic syndrome rats[J]. *Life Sci*, 2018(205):145-154.
- [24] WEIKEL K A, CACICEDO J M, RUDERMAN N B, et al. Glucose and palmitate uncouple AMPK from autophagy in human aortic endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(3):249-263.
- [25] DING W X. Uncoupling AMPK from autophagy: a foe that hinders the beneficial effects of metformin treatment on metabolic syndrome-

- associated atherosclerosis? Focus on glucose and palmitate uncouple AMPK from autophagy in human aortic endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(3):246-248.
- [26] LIANG X, ZHANG T, SHI L, et al. Ampelopsin protects endothelial cells from hyperglycemia-induced oxidative damage by inducing autophagy via the AMPK signaling pathway[J]. *Biofactors*, 2016, 41(6):463-475.
- [27] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF- $\kappa$ B; a blossoming of relevance to human pathobiology[J]. *Cell*, 2017, 168(1/2):37-57.
- [28] LI H, JIAO Y, XIE M. Paeoniflorin ameliorates atherosclerosis by suppressing TLR4-mediated NF- $\kappa$ B activation [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6):2042-2051.
- [29] DAN H C, BALDWIN A S. Differential involvement of IkappaB kinases alpha and beta in cytokine- and insulin-induced mammalian target of rapamycin activation determined by Akt[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11):7582-7589.
- [30] 钟国娥, 王炯亮, 孙小蝶, 等. NF- $\kappa$ B 信号通路介导自噬对机体作用的研究进展[J]. *广东医学*, 2018, 39(9):1422-1425.
- [31] ZHOU Y D, CAO X Q, LIU Z H, et al. Rapamycin inhibits oxidized low density lipoprotein uptake in human umbilical vein endothelial cells via mTOR/NF-kappa B/LOX-1 pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146777.
- [32] MATTHEW S, WILKINSON S. ER homeostasis and autophagy[J]. *Essa Biochem*, 2017, 61(6):625-635.
- [33] LI J M, ZHU H Q, SHEN E, et al. Deficiency of Rac1 blocks NADPH oxidase activation, inhibits endoplasmic reticulum stress, and reduces myocardial remodeling in a mouse model of type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, 59(8):2033-2042.
- [34] WANG S, XIE X, LEI T, et al. Statins attenuate activation of the NLRP3 inflammasome by oxidized LDL or TNF- $\alpha$  in vascular endothelial cells through a PXR-dependent mechanism[J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 92(3):256-264.
- [35] ONAL G, KUTLU O, DEVRIM G. Lipid droplets in health and disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):128-142.
- [36] KOSACKA J, NOWICKI M, PAESCHKE S, et al. Up-regulated autophagy: as a protective factor in adipose tissue of wokr rats with metabolic syndrome [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10(1):13-27.
- [37] ELHASSAN S, CANDASAMY M, CHAN E, et al. Autophagy and GLUT4: the missing pieces[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(6):1109-1116.

(收稿日期:2019-05-18 修回日期:2019-11-19)

(上接第 1001 页)

- [29] JIA X, YU H, ZHANG H, et al. Integrated analysis of different microarray studies to identify candidate genes in type 1 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(2):149-157.
- [30] LIU R, LI Y, TIAN L, et al. Gankyrin drives metabolic reprogramming to promote tumorigenesis, metastasis and drug resistance through activating beta-catenin/c-Myc signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2019, 443:34-46.
- [31] KATO R, MATSUI-YUASA I, AZUMA H, et al. The synergistic effect of 1'-acetoxychavicol acetate and sodium butyrate on the death of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 212:1-10.
- [32] NAULT J C, REBOUSSOU S, ZUCMAN R J. NRF2/KEAP1 and Wnt/beta-catenin in the multistep process of liver carcinogenesis in humans and rats [J]. *Hepatology*, 2015, 62(3):677-679.

(收稿日期:2019-05-18 修回日期:2019-11-21)