

# 自噬与动脉粥样硬化的关系及中药的干预作用

于红红<sup>1</sup>, 吴玛莉<sup>2</sup>, 冷冷<sup>1</sup> 综述, 田维毅<sup>1</sup> 审校

(1. 贵阳中医学院免疫学教研室, 2. 贵州省疾病预防控制中心慢性病防治研究所, 贵州省贵阳市 550002)

[关键词] 自噬; 动脉粥样硬化; 中药; 斑块稳定性

[摘要] 自噬是由溶酶体介导的降解胞质内受损的细胞器或蛋白质的代谢过程。适度的自噬对动脉粥样硬化具有保护作用, 过度的自噬却会导致细胞死亡, 不利于斑块的稳定性。中药能通过多途径、多靶点整合起效防治动脉粥样硬化, 其机制很可能与调控动脉粥样硬化相关细胞自噬有关。本文就自噬在动脉粥样硬化中的双重作用、调控自噬对干预动脉粥样硬化的意义、中药对自噬的影响及其在动脉粥样硬化防治中的潜在意义作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Relationship Between Autophagy and Atherosclerosis and Modulation of Traditional Chinese Medicine

YU Hong-Hong<sup>1</sup>, WU Ma-Li<sup>2</sup>, LENG Ling<sup>1</sup>, and TIAN Wei-Yi<sup>1</sup>

(1. Department of Immunology, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine; 2. Research Institute of Chronic Disease Control and Prevention, Guizhou Center for Disease Control and Prevention, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[KEY WORDS] Autophagy; Atherosclerosis; Traditional Chinese Medicine; Plaque Stability

[ABSTRACT] Autophagy is a metabolic process for the degradation of damaged organelles or proteins in the cytoplasm via the lysosomal system. A moderate amount of autophagy has a protective effect for atherosclerosis, but excessive autophagy can lead to cell death that is not conducive to the stability of the plaque. Traditional Chinese medicine can prevent and treat atherosclerosis through many channels and multiple targets integration, which mechanism is probably related to the regulation of atherosclerosis cell autophagy. This paper is to summarize the dual role of autophagy in atherosclerosis, regulation of autophagy on the significance of intervention of atherosclerosis, the influence of traditional Chinese medicine of autophagy and its potential significance in the prevention of atherosclerosis.

自体吞噬 (autophagy; 简称自噬) 是细胞利用溶酶体系统降解细胞毒性蛋白、自身受损的细胞器和各种大分子物质的过程, 并能产生为细胞提供能量的氨基酸等物质, 使其能够适应各种应激和饥饿等环境, 为真核细胞所特有的生命现象<sup>[1,2]</sup>。细胞自噬是一种不同于细胞凋亡、坏死的死亡形式, 是受管家基因调控的细胞主动性“自食”过程。缺氧或炎症等应激均可增强自噬活性。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是动脉管壁内膜的一种慢性炎症性疾病, 血管壁产生粥样斑块为其特征, 发病率高且严重危害健康。近年研究发现细胞自噬与 As 紧密相关, 自噬参与并

调控着 As 的发生、发展进程<sup>[3,4]</sup>。

### 1 自噬在动脉粥样硬化中的双重作用

由于自噬在维持细胞内物质的合成、降解细胞内有害物质、受损的细胞器及其他对细胞有损害作用的成分中发挥重要作用, 近年来自噬在 As 中的作用引起很多研究者的关注。

#### 1.1 适度自噬能抑制动脉粥样硬化的形成和发展

目前人们对于自噬在 As 中的作用所知甚少, 现有的研究资料较一致认为适度的自噬对 As 具有保

[收稿日期] 2014-03-26

[基金项目] 贵州省委组织部人才办特助项目 (TZJF-2009 年 39 号); 贵州省科技厅国际科技合作项目 (黔科合外 G 字 [2010]7014 号)

[作者简介] 于红红, 硕士研究生, 执业中医师, 研究方向为动脉粥样硬化的防治, E-mail 为 731319210@qq.com。吴玛莉, 博士, 副主任技师, 研究方向为慢性病防治。通讯作者田维毅, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病防治, E-mail 为 tianweiyi1972@sina.com。

护作用,通过自噬降解细胞内受损的结构,使其能够适应氧化应激、炎症、缺氧等环境,防止细胞发生凋亡和坏死<sup>[5]</sup>。Razani 等<sup>[4]</sup>研究认为自噬可以抑制 As 斑块进展,敲除自噬相关基因 (autophagy-associated gene, ATG) ATG5 和 Beclin1 后,斑块中的炎症因子明显增加。翟纯刚等<sup>[6,7]</sup>整体及离体研究显示,经哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂雷帕霉素或蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 抑制剂曲西立滨干预后,能诱导巨噬细胞自噬性死亡,明显降低炎症反应,继而稳定 As 易损斑块,其中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路起了关键的调节作用。Zhao 等<sup>[8]</sup>研究证实,诱导单核细胞适度的自噬能降低 As 斑块的易损性,起到稳定易损和有破裂倾向斑块的作用。Liao 等<sup>[5]</sup>研究将氧化低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠的自噬相关基因 ATG5 沉默,从而造成了 As 斑块中巨噬细胞的自噬能力降低、凋亡增加,使其无法正常清除坏死细胞,加重了斑块内组织的坏死,促进急性冠状动脉综合征的发生。

脂噬 (lipophagy) 是人们新近发现的一种自噬的特殊形式,已经证实其能协助溶酶体脂酶把富含脂质的细胞运送至高密度脂蛋白中,促进胆固醇流出<sup>[9,10]</sup>。最近研究表明,原癌基因 Wip1 在调控自噬中扮演着一个重要的角色 (负性调控自噬),将 Wip1 基因沉默导致巨噬细胞向泡沫细胞的转变受到抑制,从而阻止或减缓了 As 斑块的形成<sup>[11]</sup>。另有研究显示,诱导自噬可以促进巨噬细胞中胆固醇及其酯酶的流出,且在胆固醇酯酶周围亦出现了自噬小体的聚集<sup>[12]</sup>。这些研究证实基础水平的自噬对于 As 是有益的,能维持胞质内环境的稳态,有利于斑块的稳定性。

### 1.2 过度自噬不利于斑块的稳定性

与适度的自噬不同,过度的自噬却会导致细胞死亡<sup>[13]</sup>,引发一系列不良连锁反应,导致严重后果。而血管平滑肌细胞和内皮细胞的死亡不利于斑块的稳定,会导致胶原纤维合成减少及斑块纤维帽变薄,促进血栓的形成,引发急性冠状动脉综合征等急性临床事件<sup>[14]</sup>。细胞在正常情况下很少发生自体吞噬,除了有外在因素的过度刺激。自噬若被过度诱导将侵害细胞及机体。De Meyer 等<sup>[15]</sup>研究用 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 配体制成的药物咪喹莫特干预 As 模型兔子的颈动脉,能诱导巨噬细胞自噬,但诱导自噬性细胞死亡的同时引发大量炎症因子的释放并刺激血管细胞黏附分子 1 (vas-

cular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达和白细胞的渗透。另一项研究发现,自噬引发的细胞死亡能释放大量的炎症因子,例如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 等,继而引发一系列炎症反应<sup>[16]</sup>。更需注意的是,过度的自噬和应激能够形成蜡样体,导致自噬体与溶酶体结合受限,促进细胞死亡<sup>[17,18]</sup>。

## 2 调控自噬对干预动脉粥样硬化的意义

在 As 形成过程中,自噬现象的发现为其提供了一个新的治疗靶点,现有的研究资料证实,在大多数情况下,自噬在防治 As 中起着积极作用,通过药物影响损伤过程中细胞自噬的作用机制,从而阻止或减慢 As 的发生发展,起到预防或治疗的作用。多项证据表明,巨噬细胞通过分泌基质金属蛋白酶,降解细胞外基质和促进血管平滑肌细胞死亡,在 As 的病理形成过程中起着重要作用。通过选择性的诱导巨噬细胞自体吞噬,减少斑块中巨噬细胞的浸润,将巨噬细胞从 As 斑块中安全、特异性的清除,对于促进 As 斑块的稳定性是一种诱人的及具有挑战性的治疗策略<sup>[19]</sup>。Martinet 等<sup>[20,21]</sup>研究表明, mTOR 抑制剂或 TLR7 配体制成的药物能选择性的诱导巨噬细胞基础水平的自噬,减少斑块中巨噬细胞的数量,继而起到稳定粥样斑块的作用,现已作为治疗 As 实验性的药物。Libby 等<sup>[22]</sup>研究在 As 斑块形成初期,采用自噬趋化性药物诱导巨噬细胞自体吞噬,可以起到稳定易损或有破裂倾向的斑块的目的。朱亚娟等<sup>[23]</sup>研究显示,用阿托伐他汀钙体外干预饥饿刺激的 THP-1 源性巨噬细胞,发现细胞自噬增强,推测其抗 As 的功能与促进细胞自噬有关。Martinet 等<sup>[24]</sup>研究,在胆固醇饲养的兔的 As 形成的动脉内放置 mTOR 抑制剂依维莫司涂层支架后,发现血管壁内的巨噬细胞被选择性的清除,而有利于斑块稳定的平滑肌细胞未受影响,从而防止了 As 的进一步发展。Ouimet 等<sup>[10]</sup>在小鼠 As 模型中证实, mTOR 抑制剂能降低主动脉弓处胆固醇的水平,阻止或延缓 As 的发生发展。然而,目前尚未见到关于自噬趋化性药物在临床治疗心脑血管等疾病方面的报道。所有这些初步研究结果提示,在自噬药物应用于临床防治 As 或其他疾病之前还需要做进一步、更深入的研究。

### 3 中药对自噬的影响与动脉粥样硬化的防治

中药是祖国医学的传统药物,能通过多靶点、多途径、多环节共同参与来发挥疗效。近年来,有关中药对自噬影响的研究受到许多人的关注,研究者们试图从自噬的角度阐释某些中药发挥作用的分子机制。He 等<sup>[25]</sup>研究发现,葫芦素能增强脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的 RAW264.7 巨噬细胞自体吞噬,从而发挥抗炎作用。王莉新等<sup>[26]</sup>用百合固金汤含药血清作用于结核分枝杆菌感染的 RAW264.7 巨噬细胞,发现其能诱导巨噬细胞的自噬活性,进而发挥抗结核作用。刘红权等<sup>[27]</sup>研究显示,犀角地黄汤能明显抑制大鼠大脑中动脉栓塞模型脑组织的自噬相关基因 Beclin1、ATG5 及微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)的表达,从而发挥脑保护作用。多项研究资料表明,很多中药的有效成分,例如姜黄素、鱼藤素、丹参酮 II A、 $\beta$ -榄香烯、甘草素、麦冬皂苷 B、蟾毒灵、苦参碱、吴茱萸碱、白藜芦醇等均可通过诱导细胞发生适度的自噬,从而起到抑制肿瘤细胞生长,进而发挥抗肿瘤作用<sup>[28-37]</sup>。Zhu 等<sup>[38]</sup>体外研究显示,白藜芦醇能通过诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)自噬而起到抗炎作用,分析其与通过激活 cAMP-PRKA-AMPK-SIRT1 信号通路有关。白晔等<sup>[39]</sup>研究显示,化痰消食方对过氧化氢刺激的内皮细胞自噬性死亡具有抑制作用,并分析其与上调细胞内 PKB 表达、下调 LC3 表达有关。杨亭等<sup>[40]</sup>用青风藤的有效成分青藤碱体外干预人内皮细胞 EA.hy926,结果显示其可通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路诱导细胞自噬起到抗炎作用。Dai 等<sup>[41]</sup>体外研究证明,吴茱萸碱能明显抑制甲型流感病毒感染细胞的自噬从而发挥抗感染作用。解欣然等<sup>[42]</sup>研究发现,参元丹含药血清能抑制缺氧复氧心肌细胞的自噬,分析其保护心肌作用的机制可能与抑制磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、下调自噬相关基因 Beclin-1 表达有关。

中医药治疗 As 的基础和临床试验研究正随着现代医学技术的发展而不断加深,中药临床治疗 As 的报道并不少见。中医药治疗疾病遵循整体观念、辨证论治的原则,毒副作用小,在防治 As 方面具有独特优势。针对 As 的病因病机并结合中药的作用机制,中医治疗 As 的方法主要有活血化瘀法、祛痰

化浊法、扶正补虚法、清热解毒法等。中医将血液的斑块形成、血管壁损伤、高凝状态等归属为血瘀证,应用活血化瘀药治疗,常用的单味药有三七、山楂、赤芍、桃仁、红花、地龙、水蛭、川芎、丹参等,复方有补阳还五汤等,中成药有复方丹参滴丸、通心络胶囊、血脂康胶囊等;中医将高脂血症等视为痰证,应用祛痰化浊药治疗,常用的单味药有桔梗、瓜蒌、薤白等;扶正补虚法针对脏腑亏损之证,多采用健脾益气养血、滋补肝肾等作用的方药,如黄芪、党参等;中医将各种致病微生物、炎症介质、自身衰老及死亡细胞等视为毒邪,应用清热解毒药治疗,常用的单味药有黄连、黄芩、金银花、玄参等,复方有泻心汤、黄连解毒汤、四妙勇安汤等<sup>[43,44]</sup>。现代中药药理学认为,许多中药通过调节脂质代谢、抗凝、抗氧化应激、抗炎、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移等一系列途径和环节干预和防治 As 及稳定斑块。例如:研究者们对三七做了大量的基础与临床试验研究,结果显示其具有确切的抗 As 及稳定斑块的作用,相关的作用机制与其调脂、抗氧化应激、抗炎、抗凝、改善血液流变学、抑制血管平滑肌细胞增殖等有关<sup>[45]</sup>。这与中药所具有的多环节、多靶点、多途径整合起效的作用特点相一致。

根据现有的研究,中药对 As 具有显著干预作用,对 As 相关细胞的自噬具有广泛调控作用。但中药对 As 的干预作用是否与其调控相关细胞自噬有关,尚未见到系统研究。

### 4 总结与展望

自噬与 As 的相关性研究得到了越来越多研究者的关注。目前细胞生物学家和分子生物学家们对这种研究还处于起步阶段,有关自噬发生的具体机制、信号转导途径、在临床治疗中的意义等方面尚未被充分阐明。As 患者中哪些因素引发异常自噬及由此带来何种后果?在 As 中自噬到底扮演着保护作用还是损害作用?在 As 发生发展的不同阶段自噬分别扮演了什么样的角色?以及如何调控自噬防治 As 又不影响细胞的其他生命活动?等等这些疑问都将成为自噬与 As 相关性研究的热点。伴随着这些谜团的逐一解开,细胞自噬的发生、发展进程可被精密调控,将有可能为 As 的预防及治疗提供新的治疗策略和靶点。

近年许多研究表明,在 As 患者病理标本中可见自噬现象。然而,As 是动脉管壁内膜的一种慢性炎

症性疾病,故可考虑采取药理学方法(靶向药物)治疗,例如通过选择性诱导巨噬细胞的自体吞噬,使有益于斑块稳定的平滑肌细胞不受影响,从而起到稳定斑块免受进一步损伤的目的。但是,必须指出的是,药物诱导的自噬具有某些副作用,例如引起巨噬细胞死亡同时能够引发免疫反应,而且药物对线粒体呼吸、细胞糖代谢及内皮细胞等也会有损伤作用,另外这些药物特异性并不强,使其应用受到限制<sup>[13,20,21]</sup>。

中医药是以整体观为指导,辨证论治,系统治疗,通过多途径、多靶点整合起效,且具有毒副作用小、起效平稳等西医西药所不具备的优点,尤其对于复杂性疾病的治疗能凸显出其独特的优势。然而在通过调节自噬来防治 As 方面,目前国内外有关中药的研究几乎处于空白状态。因此,研究中药对细胞自噬的影响,通过调节细胞自噬探讨中药防治 As 的潜在可能,并且以此为基础进行复方药物的选择,将可能是自噬药物研究新的着力点,具有极大的研究潜力和应用价值,相信未来很长时间内仍是研究的热点。

#### [参考文献]

- [1] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [2] Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 280-293.
- [3] Cao B, Fan L, Xiang R. Crosstalk between autophagy and apoptosis in endoplasmic reticulum during atherosclerosis [J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2013, 29(12): 911-918.
- [4] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534-544.
- [5] Liao X, Sluimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545-553.
- [6] Zhai C, Cheng J, Mujahid H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90563.
- [7] 翟纯刚, 季晓平, 王和峰, 等. 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对兔原代巨噬细胞自体吞噬的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1): 7-12.
- [8] Zhao K, Xu XS, Meng X, et al. Autophagy of monocytes attenuates the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques [J]. *Coronary Artery Dis*, 2013, 24(8): 651-656.
- [9] Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 3-11.
- [10] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655-667.
- [11] Guezennec XL, Brichkina A, Huang YF, et al. Wip1-dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(1): 68-80.
- [12] Mei S, Gu H, Ward A, et al. P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) promotes cholesterol ester accumulation in macrophages through inhibition of macroautophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 11761-768.
- [13] Schrijvers DM, De Meyer GRY, Martinet W. Autophagy in atherosclerosis a potential drug target for plaque stabilization[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2011, 31(12): 2787-791.
- [14] Martinet W, De Meyer GRY. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 304-317.
- [15] De Meyer I, Martinet W, Schrijvers DM, et al. Toll-like receptor 7 stimulation by imiquimod induces macrophage autophagy and inflammation in atherosclerotic plaques [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3): 1-13.
- [16] Petrovski G, Ayna G, Majai G, et al. Phagocytosis of cells dying through autophagy induces inflammasome activation and IL-1 $\beta$  release in human macrophages[J]. *Autophagy*, 2011, 7(3): 321-330.
- [17] Kurz T, Terman A, Brunk UT. Autophagy, ageing and apoptosis: the role of oxidative stress and lysosomal iron [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 462(2): 220-230.
- [18] Jerome WG, Netherland-Van Dyke CD, Romer CE. Autophagy exacerbates the lysosomal dysfunction of late-stage atherosclerosis[J]. *Microsc Microanal*, 2013, 19(S2): 214-215.
- [19] 秦正红, 乐卫东. 自噬——生物学与疾病[M]. 北京: 科学出版社, 2011; 425-426.
- [20] Martinet W, De Loof H, De Meyer GRY. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 601-607.
- [21] Martinet W, De Meyer I, Verheye S, et al. Drug-induced macrophage autophagy in atherosclerosis: for better or worse[J]? *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 321.
- [22] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2012, 32(9): 2045-051.
- [23] 朱亚娟, 李宗庄, 杨蕾, 等. 阿托伐他汀对 THP-1 源性巨噬细胞自体吞噬的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(6): 508-512.

- [24] Martinet W, Verheye S, De Meyer GRY. Everolimus-induced mTOR inhibition selectively depletes macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy[J]. *Autophagy*, 2007, 3(3): 241-244.
- [25] He J, Wang Y, Xu L, et al. Cucurbitacin IIa induces caspase-3-dependent apoptosis and enhances autophagy in lipopolysaccharide-stimulated RAW264. 7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(1): 27-34.
- [26] 王莉新, 冯梅, 吴文斌, 等. 百合固金汤对结核杆菌感染后巨噬细胞自噬功能的调节作用[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(9): 764-768.
- [27] 刘红权, 王玉, 郭立中, 等. 犀角地黄汤对脑缺血大鼠的自噬相关蛋白 Atg-5、Beclin-1 表达的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(1): 61-64.
- [28] 刘桂元, 毛蜀, 何密斯. 姜黄素诱导人髓母细胞瘤 Daoy 细胞自噬的实验研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(3): 328-332.
- [29] 龙官保, 李旭, 郑建伟. 鱼藤素抑制人胰腺癌细胞株 Panc-1 的增殖并诱导细胞自噬的发生[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(1): 23-27.
- [30] 赵雪峰, 魏敬妙, 李勇, 等. 丹参酮 II A 诱导体外胃癌细胞的自噬[J]. *中成药*, 2014, 36(1): 10-14.
- [31] Liu J, Hu XJ, Jin B, et al.  $\beta$ -Elemene induces apoptosis as well as protective autophagy in human non-small-cell lung cancer A549 cells[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(1): 146.
- [32] 陈键, 刘田雨, 俞伟, 等. 甘草素对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(11): 1466-470.
- [33] 许秋菊, 侯莉莉, 胡国强, 等. 麦冬皂苷 B 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬的机制[J]. *药学学报*, 2013, 48(6): 855-859.
- [34] Miao Q, Bi LL, Li X, et al. Anticancer effects of bufalin on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells; roles of apoptosis and autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1370-382.
- [35] Zhang J, Li Y, Chen X, et al. Autophagy is involved in anticancer effects of matrine on SGC-7901 human gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(1): 115-124.
- [36] Liu AJ, Wang SH, Chen KC, et al. Evodiamine, a plant alkaloid, induces calcium/JNK-mediated autophagy and calcium/mitochondria-mediated apoptosis in human glioblastoma cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 205(1): 20-28.
- [37] 薛学义, 郭树平, 许宁, 等. 白藜芦醇对前列腺癌 PC-3 细胞自噬的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(9): 1930-932.
- [38] Zhu J, Zhang Q, Mi M. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway [J]. *Autophagy*, 2013, 9(12): 2033-045.
- [39] 白晔, 李菲, 黄凤媛, 等. 罂粟 I 号化痰消食拆方促进蛋白激酶 B 表达抑制内皮细胞自噬性死亡[J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(1): 79-84.
- [40] 杨亭, 倪振洪, 龚薇, 等. 盐酸青藤碱诱导 EA.hy926 细胞自噬及其在抗炎中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(11): 1084-087.
- [41] Dai JP, Li WZ, Zhao XF, et al. A drug screening method based on the autophagy pathway and studies of the mechanism of evodiamine against influenza A virus [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42706.
- [42] 解欣然, 张蕾, 尚菊菊, 等. 参元丹含药血清对缺氧复氧心肌细胞自噬的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3): 559-562.
- [43] 孟晓萍, 布艾加尔·哈斯木. 动脉粥样硬化[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011; 443-456.
- [44] 吴同启, 顾宁. 中药干预动脉粥样硬化易损斑块的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(2): 284-286.
- [45] 王楠, 万建波, 李铭源, 等. 三七治疗动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中草药*, 2008, 39(5): 787-790.

(此文编辑 曾学清)