

氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的作用研究新进展

郝阳¹, 郭晓辰², 张军平²

(1.天津中医药大学研究生院, 2.天津中医药大学第一附属医院心内科, 天津市 300193)

[关键词] 氧化应激; 自噬; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是一种累及全身大、中动脉的多因素、多步骤失调性病变,是各种心脑血管疾病的病理基础。动脉粥样硬化的发病机制目前仍不完全清楚。近年来国内外越来越多的证据表明,氧化应激和自噬是动脉粥样硬化形成和发展的关键因素。氧化应激通过直接氧化损伤和间接信号介导损伤促进了动脉粥样硬化的发生发展;自噬具有抗动脉粥样硬化和促动脉粥样硬化的双重作用;二者又有错综复杂的交联关系。本文分别从氧化应激在动脉粥样硬化中的作用、自噬在动脉粥样硬化中的作用、氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的交联作用三方面展开论述,为疾病的认识和治疗提供新思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The new progress of the role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis

HAO Yang¹, GUO Xiao-Chen², ZHANG Jun-Ping²

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[KEY WORDS] Oxidative stress; Autophagy; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis, the pathological basis of various kinds of cardiovascular diseases, is a kind of disease of multifactorial and multistep disorder involving the whole-body large- and medium-sized arteries. The pathogenesis of atherosclerosis is still not fully understood. There is growing evidence that oxidative stress and autophagy are two key factors in the formation and development of atherosclerosis in recent years at home and abroad. Oxidative stress accelerates the occurrence and development of atherosclerosis through direct oxidative damage and indirect signal mediated injury; Autophagy possesses double functions of resisting and promoting the atherosclerosis. While there is a complicated relationship of cross-linking between them. This paper, specified in the following three aspects separately, that is, the roles of oxidative stress, autophagy, and the complicated relationship of cross-linking between them in atherosclerosis, will provide a new way of thinking in understanding and treatment of the disease.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是中老年人普遍存在的一种现象,是一种随年龄呈渐进性的病变,是人体血管衰老的标志。它典型的病理特点是如小米粥样的脂类物质在动脉内膜沉积,促使动脉壁逐渐增厚变硬、弹性下降,导致管腔狭窄或阻塞。由As引起的心脑血管疾病依然是全球人类最主要的死亡原因,严重威胁着人们的健康和生命。本文将当今医学研究的热点话题“氧化应激”与“自噬”相结合,从氧化应激、自噬及二者的交联在As中的作用等3个方面分别进行阐述。

1 氧化应激在As中的作用

氧化应激是各种刺激引起的机体氧化与抗氧化失衡而引起一系列反应的状态。生物体内的氧自由基以及由他们衍生出的多种过氧化产物构成了活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)^[1]。ROS容易获得和丢失电子的特性,使其参与了体内多种氧化还原反应,被认为是具有高度活性的重要分子物质,但其在处于较高浓度的情况下会对几乎所有的大分子物质造成损害,产生不利影响^[2]。

[收稿日期] 2016-06-30

[修回日期] 2016-09-08

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81403217);高等学校博士学科点专项科研基金(20121210110002)

[作者简介] 郝阳,硕士研究生,研究方向为中西医结合心血管病基础与临床,E-mail为Haoyang19890612@outlook.com。通讯作者张军平,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为中西医结合心血管病基础与临床,E-mail为tjzhtcm@163.com。

ROS 是氧化应激的关键启动因子^[3],在辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 催化作用下,当体内 ROS 产物过度增加和/或机体抗氧化防御失调或不足,造成氧化和抗氧化平衡失调,最终导致了氧化应激的发生。氧化应激主要通过 2 个方面促进 As 的发生发展:一方面氧化应激通过氧化作用直接作用于细胞内的大分子物质(如脂质、蛋白质、核酸等),产生毒害作用,从而影响其生物学效应的正常发挥;另一方面氧化应激以 ROS 及其氧化产物作为功能性信号分子,激活相应的信号通路,介导血管壁细胞发生一系列改变,从而影响血管的正常结构和功能,而整个过程 Nox 是关键(图 1)。

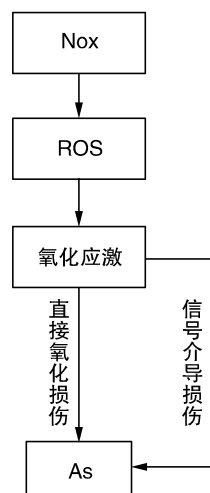


图 1. 氧化应激在 As 中的作用
Figure 1. The role of oxidative stress in atherosclerosis

1.1 直接氧化损伤

有文献证实氧化应激在 As 的发病机制中起着重要作用,特别是在 As 的早期阶段,通过促进对低密度脂蛋白的氧化修饰,形成氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),加速病理进程^[4-5]。形成的 ox-LDL 可导致内皮细胞变性、脱落、坏死,造成内皮损伤,内膜通透性改变,以增加脂质在内膜的进一步浸润。另 ox-LDL 能诱导多种细胞分泌炎症因子、趋化因子及黏附分子,如 E 选择素、细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等,促进炎症细胞向内膜下趋化和黏附,加剧血管的炎症反应^[6]。此外,ox-LDL 可上调巨噬细胞表面的清道夫受体数量,促进脂质的摄取、堆积,加速泡沫样细胞形成^[7]。氧化应激时

能产生 ox-LDL,ox-LDL 又能进一步刺激 Nox 活化,从而增加 ROS 生成,加重氧化应激状态,如此形成恶性循环。除了对脂质的氧化作用,氧化应激时产生的 ROS 还会对蛋白质、核酸等分子物质进行氧化毒害,造成损伤缺陷^[8],如在 As 小鼠中发现 ROS 的过度产生抑制了骨髓细胞中 DNA 的修复途径^[9]。这些大分子物质的损伤缺陷是内皮功能障碍的基础,是 As 的始动环节。

1.2 信号介导损伤

首先,ROS 修饰脂质、蛋白质、核酸等大分子物质所形成的氧化产物,能导致线粒体通透性改变,为自噬、凋亡、坏死的诱导提供信号^[10],并且这些氧化产物又是氧化应激的重要诱导物^[11]。其次,ROS 可直接作为第二信使,调节各种相关酶的活性及刺激其他信号传递分子,通过多种通路介导血管损伤,破坏血管结构和功能的完整性,促进 As 发展进程。如在氧化环境中,血管平滑肌细胞易发生表型转化,出现血管炎症和血管钙化,从而导致血管功能障碍^[12]。氧化应激能刺激循环内皮微粒的释放,循环内皮微粒可通过多途径影响血管功能,是 As 进展的重要标志物^[13]。激酶是细胞内一大类由上游激酶磷酸化激活的信号蛋白,它能影响相应的转录因子继而调控下游靶基因的表达,影响细胞增殖、凋亡等。蛋白磷酸酶可以抑制激酶活性,ROS 可导致磷酸酶发生可逆性失活,使激酶的活化上调、上述信号通路强度增加,从而影响细胞生命活动。ROS 作为主要的内源性第二信使,能参与调节复杂的细胞过程,如促有丝分裂的信号转导、吞噬作用、基因表达、细胞增殖、复制性衰老、细胞凋亡等,是炎症反应必不可少的效应分子。例如,吞噬颗粒在溶酶体降解的过程中可能造成溶酶体膜的损伤,并进一步通过释放组织蛋白酶 B 和产生大量 ROS,激活炎性体 Nod 样受体蛋白 3, Nod 样受体蛋白 3 与凋亡相关斑点样蛋白结合,导致半胱氨酸天冬氨酸酶(Caspase1)激活, Caspase1 能促进 IL-1 前体转化为成熟的 IL-1, IL-1 再与 IL-1 受体结合刺激一系列促炎基因的表达,促进血管的慢性炎症^[14]。除此以外,ROS 还能激活核因子 κB 通路加剧此过程^[14]。

1.3 Nox 是氧化应激在 As 中作用的“罪魁祸首”

Nox 是催化 ROS 生成的主要酶体,是细胞内 ROS 的主要来源。在生理条件下, Nox 处于较低水平,其催化产生的低浓度 ROS 作为细胞通路的第二信使。然而,当暴露在转化生长因子、高血糖、高脂血症条件下, Nox 则上调并显著增加 ROS 的生

成^[15]。迄今为止,在人类中已经确认的 Nox 同系物有 7 种,分别是 Nox1、Nox2、Nox3、Nox4、Nox5、Duox1、Duox2,他们在人体中表达的主要部位、发挥的作用不同^[16-17]。Nox1、Nox2、Nox4 和 Nox5 一般在内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞或脂肪细胞中表达;而在上述细胞中尚未发现其他 3 种同系物表达或仅表达在较低水平,他们的具体角色目前尚不清楚。Nox1 依赖性 ROS 的产生在细胞信号传导、细胞生长、血管新生以及细胞运动性方面起着关键性作用;Nox2 主要参与内皮细胞多种功能的调节,在炎症和血管新生时表达上调,影响一氧化氮的生物利用率并调整黏附分子的表达;Nox4 可能在机体应激时发挥保护血管的作用,如最新发现 Nox4 是炎症和血管重塑的负性调节器,具有抗 As 效应^[18],然而当它的活性过度增加时可能产生危害;钙依赖性 Nox5 涉及人 As 的氧化损伤^[14]。研究表明,在病理情况下,Nox 同系物由于功能不同在病灶区的表达会出现差异性变化,如分离大鼠心脏微血管内皮细胞,给予缺氧/复氧损伤处理后,结果显示 Nox4 在心脏微血管内皮细胞中高度表达,其相应 mRNA 和蛋白产物大大增加;然而,在相同实验条件下给予同种处理并未发现 Nox2 显著变化,而仅仅观察到其适度上调^[19]。Nox 衍生的 ROS 在血管病理以及维持血管的正常生理功能上具有重要作用,Nox 的激活是氧化应激启动的关键因素。

2 自噬在 As 中的作用

自噬是一种由细胞内外各种刺激引起的进化而保守地对细胞内的物质进行周转过程。它是在多种自噬相关基因和蛋白调控下由溶酶体参与的再循环式的分解代谢过程,是细胞内的一种“自吃”现象^[20]。自噬主要分为 3 种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,其中巨自噬是目前研究最为充分的类型,也是哺乳动物最重要最常见的自噬种类,其典型特征是要处理的蛋白质或细胞器等被双层膜结构的囊泡包裹形成自噬体,自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,进而被降解回收。近些年,自噬被广泛用于神经退行性疾病、细菌与病毒感染、癌症、心血管病等多种疾病的研究,其重大的潜在价值成为众多学者关注的焦点。自噬在 As 中的作用尚未完全阐明,较为一致的观点是自噬是一把双刃剑,既有保护的一面,又有损害的一面^[21]。

2.1 自噬的抗 As 作用

正常情况下,机体自噬处于一种较低水平,对

细胞内异常蛋白质和损伤衰老的细胞器进行及时降解清除,并能帮助细胞应对缺血缺氧等各种环境,以维持细胞存活^[22]。这种适度的基础的自噬对于生命个体至关重要,它通过降解细胞内受损的物质发挥抗凋亡作用和促进细胞在恶劣环境下的修复,从而维持生命的过程^[23]。泡沫细胞是斑块形成和发展的重要参与者,在泡沫细胞形成的早期阶段和晚期阶段,分别检测到自噬增强和减弱的差异性改变。在泡沫细胞形成过程中,自噬上调不仅可以降低细胞内脂滴的积累,还可以通过清除功能失调的线粒体和降低细胞内 ROS 水平抑制细胞凋亡^[24]。心血管临床事件的发生与 As 斑块的大小和稳定性密切相关,平滑肌细胞可合成胶原纤维,增加斑块纤维帽的拉伸强度,有利于斑块的稳定。平滑肌细胞自噬在 As 斑块中是一种首要的保护机制,它可以通过降解受损物质保护斑块内细胞,对抗氧化应激,特别是能抑制线粒体去极化^[25],减少细胞色素 C 等凋亡诱导因子的释放,防止细胞凋亡。细胞自噬越来越被认为是血管生物学的一个主要参与者,是血管平滑肌细胞表型和生存的一个关键因素^[26]。除了抗细胞凋亡角色,自噬还可能下调循环中载脂蛋白 B 相关脂蛋白的含量,而载脂蛋白 B 相关脂蛋白在血管内膜下滞留是 As 病理重要的起始事件^[27]。药物的自噬调控是目前心血管领域研究的焦点:Jiang 等^[28]证实 SIRT1/Atg5/自噬机制参与了三萜类化合物熊果酸的抗 As 效应;生姜中的 6-姜酚抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,增加自噬标志物 Beclin1 的表达促进自噬,并增加 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡,对人脐静脉血管内皮细胞具有保护作用^[29];亚精胺作为内源性生物聚胺,虽然不能改变 As 斑块大小或细胞组成,但可以通过诱导血管平滑肌细胞自噬,刺激胆固醇流出,来抑制脂质积累和坏死核心形成^[30];槲皮苷通过激活细胞外信号调节激酶信号通路,促进自噬保护内皮祖细胞^[31]。最近研究发现,调控基因表达的小分子——miRNA 可以通过调控自噬相关信号通路,影响 As 过程;如在载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠 As 病变中, microRNA-155 缺失减轻巨噬细胞炎症反应,促进巨噬细胞胆固醇外流,抑制 As 形成^[32]。

2.2 自噬的促 As 作用

另一方面,自噬缺陷或自噬过度都会对机体产生危害。完整的内皮细胞自噬对于维持血管脂质稳态至关重要,内皮细胞自噬缺陷显著增加 As 病变

程度^[33]。自噬通过溶酶体酸性脂肪酶调节胆固醇从巨噬源性泡沫细胞中流出,自噬缺陷或损伤会影响这一过程,破坏脂质代谢平衡,促使动脉粥样硬化性脂质在血管壁沉积,显著增加斑块形成^[34-35]。新兴的证据表明,巨噬细胞自噬在易损斑块的发病机制中起着重要作用,哺乳动物不育系 20 样激酶 1 通过抑制巨噬细胞自噬、增加巨噬细胞凋亡参与 As 发展^[36]。平滑肌细胞特异性自噬相关基因 Atg7 敲除的 ApoE^{-/-}小鼠,给予高脂饮食喂养 10 周,其动脉斑块大小、斑块细胞死亡程度、纤维帽厚度、胶原含量均增加;喂养 14 周后,纤维帽厚度、胶原含量继续增加,但斑块大小、斑块细胞死亡程度未再发生明显变化,表明平滑肌细胞自噬缺陷加剧动脉粥样硬化但并不破坏斑块稳定性;而巨噬细胞特异性自噬相关基因 Atg5 敲除的 ApoE^{-/-}小鼠,经高脂饮食喂养 16 周后表现出动脉粥样硬化斑块的严重不稳定性,说明两种自噬缺陷均能促进动脉粥样硬化发

展,但在影响斑块稳定性方面二者又表现出显著的差异^[37]。自噬是蜡样质形成的主要机制,蜡样质是 As 病灶中由蛋白质及关联氧化脂质形成的不溶混合物。由于蜡样质不能被溶酶体酶降解,它会吸引更多的溶酶体酶到富含蜡样质的溶酶体聚集,这个过程中需要大量激活的自噬溶酶体发生裂解,从而使自噬减弱并诱导细胞凋亡^[38]。此外,过度刺激自噬会使平滑肌细胞发生自噬性死亡,造成胶原纤维合成减少,纤维帽变薄,斑块不稳定;内皮细胞自噬性死亡可能破坏斑块的结构,促进血栓的形成^[26]。这些都可能引起急性临床事件的发生(图 2)。在 As 病变 ApoE^{-/-}小鼠中,基因调控小分子 miR-129-5p 和 miR-384-5p 上调均能抑制自噬相关蛋白 Beclin1 的表达,分别导致内皮细胞和巨噬细胞保护性自噬反应减弱,加速 As 进程^[39-40];这些小分子是调控自噬及治疗 As 的潜在新靶点。

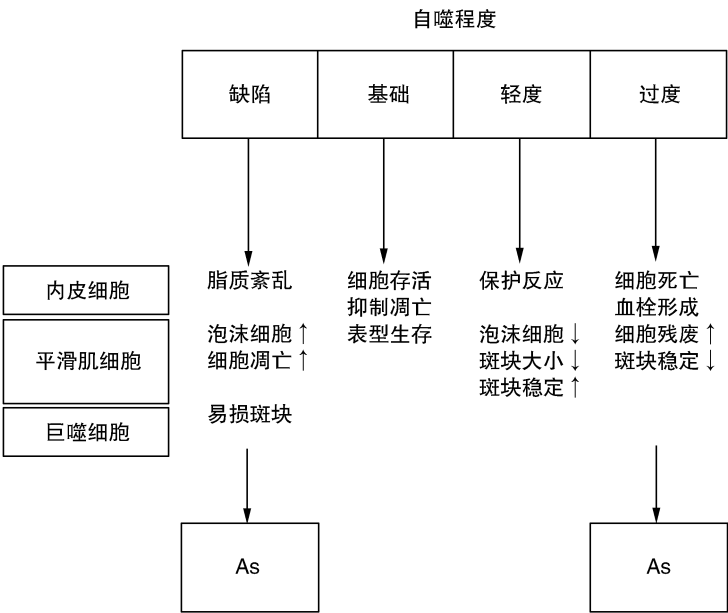


图 2. 自噬在 As 中的作用
Figure 2. The role of autophagy in atherosclerosis

3 氧化应激和自噬在 As 中的交联作用

氧化应激和自噬的交联作用可以视作是组织损伤和代谢需求的碰撞,是机体代谢网络和氧化还原内稳态的紧密连接。各种刺激均能引起自噬,而以 ROS 为主的氧化应激是这些刺激公共的交汇点。有学者提出多功能泛素结合蛋白 p62 是氧化应激、自噬之间的桥梁和纽带,氧化应激诱导自噬是通过

p62 实现的。当机体感知 ROS 过剩构成氧化应激威胁时,会通过 ROS 刺激 p62,一则通过 p62 启动自噬-溶酶体蛋白降解途径,二则激活 p62/Keap1/Nrf2 抗氧化信号通路促进抗氧化基因的表达,二者共同对抗氧化应激损伤^[41-42]。Li 等^[43]研究发现,氧化脂蛋白(a)能通过 ROS 依赖性 PAMP-1-LKB1-AMPK-mTOR 途径短暂地诱导人脐静脉血管内皮细胞自噬。亦有学者把细胞凋亡、氧化应激和自噬的

交联比作中医哲学中的阴-阳关系:氧化应激和细胞凋亡可以激活自噬,而自噬反过来又能缓解氧化应激和自噬的水平;细胞凋亡和氧化应激代表破坏性的阴,而自噬象征保护性的阳,二者相互促进,相互抵消;阴盛于阳则对机体造成破坏,阳胜于阴可对机体产生保护^[44]。有研究报道,在人脐静脉内皮细胞中,ox-LDL 造成线粒体 DNA 损伤,Toll 样受体 9 表达,促进炎症反应,并诱导自噬;当加入 ROS 清除剂夹竹桃麻素后,线粒体 DNA 损伤及介导的炎症反应减轻,自噬减弱,说明 ROS 清除剂可能具有保护血管、减轻 As 炎症、抑制自噬发生的作用^[45]。线粒体自噬是一种选择性地针对受损线粒体进行自噬性降解的重要细胞过程,无论是在基础条件下,还是应激状况时均发挥着重要作用,能有效防止氧化应激损伤和细胞死亡。应用流式细胞术检测发现,采取加入自噬抑制剂及基因沉默方法抑制线粒体自噬,会促进 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞凋亡^[46],说明自噬抑制剂使血管的氧化应激损伤增加,可能促进 As 的发展。还有研究报道,在氧化应激中,晚期糖基化终产物受体充当着细胞自噬的正调节蛋白及细胞凋亡的负调节蛋白作用,它是氧化应激和自噬的重要调节因子^[47]。一项将血管平滑肌细胞暴露于中等浓度的 ox-LDL 的实验显示,ox-

LDL 能触发自噬,然而高浓度的 ox-LDL 却抑制自噬导致凋亡增加^[48]。另一项关于 ox-LDL 的实验研究:将牛主动脉内皮细胞暴露于 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 的 ox-LDL 中培养 48 h 进行观察,结果显示脂质过氧化产物丙二醛等增多,细胞凋亡增加,一氧化氮产生减少以及自噬相关蛋白 Beclin1 和微管相关蛋白 1 轻链 3 的表达下降,表明 ox-LDL 导致内皮细胞凋亡增加,而这种效应主要是通过凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 的过表达及随后减弱保护性的自噬反应来实现的^[49]。氧化应激时过多的 ROS 产物增加了 LOX-1 的表达,造成线粒体 DNA 损伤,并激活自噬,促使保护性自噬反应增强,对机体产生防御,减少损伤;然而,随着氧化应激状态的存在及 ROS、LOX-1 生成持续增加,受损的细胞成分和氧化应激超过了自噬的代偿能力,则对自噬产生反方向的抑制作用,造成细胞凋亡增多^[27,50]。以上说明氧化应激既是自噬性保护的启动因素,又是其限制因素(图 3)。自噬相关基因 Atg5 沉默的 LDL^{-/-}小鼠,给予高脂饮食 8 周以上,结果显示自噬缺陷促使斑块坏死增加、巨噬细胞凋亡上升和 Nox 介导的氧化应激反应增强,说明自噬可对抗氧化应激,在晚期 As 中起着保护作用^[51]。

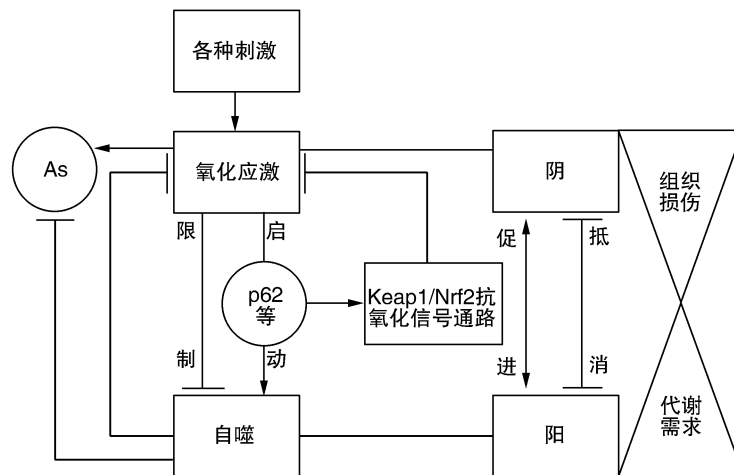


图 3. 氧化应激和自噬在 As 中的交联作用

Figure 3. Cross-linking effect between oxidative stress and autophagy in atherosclerosis

4 结语与展望

综上所述,氧化应激和自噬在 As 的病理生理中扮演着重要角色,氧化应激直接或间接促进了 As 的发生发展过程,作为自噬的上游调节物,刺激和影

响着自噬的生物学活动;基础自噬作为一种保护机制,通过降解细胞内的物质和促细胞存活作用阻止氧化应激的损害,而自噬缺陷或过度自噬都会对机体产生不利的影响;二者在 As 中又有错综复杂的交联作用。把氧化应激和自噬放入 As 中一并进行探

讨,不仅有助于从细胞水平和分子水平进一步认识 As 的发病机制,而且对心血管疾病的预防和治疗具有重大意义。近年来,各种抗氧化药物和自噬通路调控剂问世,抗氧化治疗和自噬调控成为医学领域防治疾病研究中备受瞩目的方向,并取得了一定进展。然而,仍有诸多问题尚未得到解决,如氧化应激和自噬在 As 病变中具体是如何诱导的,它们发生交联的机制路径到底是怎样的,它们各自作用和交联作用该如何调节等等。我们需要进行深入研究,对以上问题作进一步阐释,寻找可能的药物作用新靶点,继续研发有效的药物,减轻氧化应激损伤,促进保护性自噬,为人类疾病的认识、预防和治疗开创新方向。

[参考文献]

- [1] 叶锦霞,梁日欣,王岚.氧化应激与心血管疾病的关系研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(10):68-70.
- [2] Holmstrom KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(6): 411-421.
- [3] Maurya AK, Vinayak M. Anticarcinogenic action of quercetin by downregulation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase C (PKC) via induction of p53 in hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line[J]. Mol Biol Rep, 2015, 42(9): 1 419-429.
- [4] Lin P, Liu J, Ren M, et al. Idenone protects against oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells via GSK3 beta/beta-catenin signalling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(3): 548-555.
- [5] Yang HY, Bian YF, Zhang HP, et al. LOX1 is implicated in oxidized lowdensity lipoproteininduced oxidative stress of macrophages in atherosclerosis[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 5 335-341.
- [6] Hu Y, Liu K, Yan M, et al. Effects and mechanisms of icariin on atherosclerosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3 585-589.
- [7] 徐瑞霞,李建军.氧化型低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化[J].中国循环杂志,2012,27(3):223.
- [8] Liu S, Hou W, Qin H, et al. Oxidized LDL stimulates lipid peroxidation-derived DNA and protein adducts in human vascular endothelial and smooth muscle cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(2): 200-205.
- [9] Bernardes FP, Batista AT, Porto ML, et al. Protective effect of sildenafil on the genotoxicity and cytotoxicity in apolipoprotein E-deficient mice bone marrow cells[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 1-7.
- [10] Tang D, Kang R, Rd ZH, et al. High-mobility group box-1, oxidative stress, and disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(7): 1 315-335.
- [11] Chen Z, Wen L, Martin M, et al. Oxidative stress activates endothelial innate immunity via sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) transactivation of microRNA-92a[J]. Circulation, 2015, 131(9): 805-814.
- [12] Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells[J]. Redox Biol, 2016, 9: 244-253.
- [13] Paudel KR, Panth N, Kim DW. Circulating endothelial microparticles: A key hallmark of atherosclerosis progression[J]. Scientifica (Cairo), 2016, 2016(2): 1-9.
- [14] Ovreik J, Refsnes M, Lag M, et al. Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter: oxidant- and non-oxidant-mediated triggering mechanisms[J]. Biomolecules, 2015, 5(3): 1 399-440.
- [15] Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. NADPH oxidases in vascular pathology[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(17): 2 794-814.
- [16] Madamanchi NR, Runge MS. NADPH oxidases and atherosclerosis: unraveling the details[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(1): H1-H2.
- [17] Gorlach A, Bertram K, Hudecova S, et al. Calcium and ROS: A mutual interplay[J]. Redox Biol, 2015, 6: 260-271.
- [18] Gray SP, Di Marco E, Kennedy K, et al. Reactive oxygen species can provide atheroprotection via NOX4-dependent inhibition of inflammation and vascular remodeling[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(2): 295-307.
- [19] Schroder K, Zhang M, Benkhoff S, et al. Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase[J]. Circ Res, 2012, 110(9): 1 217-225.
- [20] Ryter SW, Lee SJ, Smith A, et al. Autophagy in vascular disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7(1): 40-47.
- [21] Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, et al. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2): 243-251.
- [22] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2015, 116(3): 456-467.
- [23] Martinet W, De Meyer GR. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential[J]. Circ Res, 2009, 104(3): 304-317.
- [24] Liu X, Tang Y, Cui Y, et al. Autophagy is associated with cell fate in the process of macrophage-derived foam cells formation and progress[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 57.
- [25] Kiffin R, Bandyopadhyay U, Cuervo AM. Oxidative stress and autophagy[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(1-2): 152-162.
- [26] Salabei JK, Hill BG. Implications of autophagy for vascular smooth muscle cell function and plasticity[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65(6): 693-703.
- [27] De Meyer GR, Martinet W. Autophagy in the cardiovascular system[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(9): 1 485-495.
- [28] Jiang Q, Hao R, Wang W, et al. SIRT1/Atg5/autophagy are involved in the antiatherosclerosis effects of ursolic acid[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 420(1): 171-184.
- [29] Wang S, Sun X, Jiang L, et al. 6-Gingerol induces autophagy to protect HUVECs survival from apoptosis[J]. Chem Biol Interact, 2016, 256: 249-256.
- [30] Michiels CF, Kurdi A, Timmermans JP, et al. Spermidine reduces

- lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 319-327.
- [31] Zhi K, Li M, Bai J, et al. Quercitrin treatment protects endothelial progenitor cells from oxidative damage via inducing autophagy through extracellular signal-regulated kinase [J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(3): 311-324.
- [32] Du F, Yu F, Wang Y, et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 759-767.
- [33] Torisu K, Singh KK, Torisu T, et al. Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(1): 187-191.
- [34] 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.
- [35] Nussenzweig SC, Verma S, Finkel T. The role of autophagy in vascular biology [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 480-488.
- [36] Wang T, Lei Z, Hu J, et al. Mst1 participates in the atherosclerosis progression through macrophage autophagy inhibition and macrophage apoptosis enhancement [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98: 108-116.
- [37] De Meyer GR, Grootaert MO, Michiels CF, et al. Autophagy in vascular disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 468-479.
- [38] Kurz T, Terman A, Gustafsson B, et al. Lysosomes in iron metabolism, ageing and apoptosis [J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(4): 389-406.
- [39] Geng Z, Xu F, Zhang Y. MiR-129-5p-mediated Beclin1 suppression inhibits endothelial cell autophagy in atherosclerosis [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(4): 1 886-894.
- [40] Wang B, Zhong Y, Huang D, et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin1 plays a role in the development of atherosclerosis [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 606-614.
- [41] Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
- [42] Medvedev R, Ploen D, Hildt E. HCV and oxidative stress: Implications for HCV life cycle and HCV-associated pathogenesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(6): 1-13.
- [43] Li GH, Lin XL, Zhang H, et al. Ox-Lp(a) transiently induces HUVEC autophagy via an ROS-dependent PAPR-1-LKB1-AMPK-mTOR pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(1): 223-235.
- [44] Li G, Yu B. Elevation of protective autophagy as a potential way for preventing developmental neurotoxicity of general anesthetics [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(2): 177-180.
- [45] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Oxidant stress in mitochondrial DNA damage, autophagy and inflammation in atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(1): 446-446.
- [46] Swiader A, Nahapetyan H, Faccini J, et al. Mitophagy acts as a safeguard mechanism against human vascular smooth muscle cell apoptosis induced by atherogenic lipids [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 28 821-835.
- [47] Kang R, Tang D, Lotze MT, et al. RAGE regulates autophagy and apoptosis following oxidative injury [J]. *Autophagy*, 2011, 7(4): 442-444.
- [48] Ding Z, Wang X, Schnackenberg L, et al. Regulation of autophagy and apoptosis in response to ox-LDL in vascular smooth muscle cells, and the modulatory effects of the microRNA hsa-let-7 g [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1 378-385.
- [49] Mollace V, Gliozzi M, Musolino V, et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184(1): 152-158.
- [50] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. LOX-1, oxidant stress, mtDNA damage, autophagy, and immune response in atherosclerosis [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(7): 524-530.
- [51] 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.

(此文编辑 曾学清)