

自噬在天然药物活性成分抗心血管衰老中的作用

易欧阳¹, 台适², 卜兰兰¹, 周磊¹, 郑熙隆¹

(1. 湖南中医药大学中西医结合心脑血管疾病防治湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 410208;

2. 中南大学湘雅二医院, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 衰老; 心血管系统; 自噬; 天然药物活性成分

[摘要] 心血管系统维持着机体正常的生命活动, 心血管系统衰老可引发高血压、动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗死等疾病。自噬是一种溶酶体依赖性降解途径, 其水平随着年龄增加而逐渐降低, 一方面提高机体自噬可延缓细胞和组织衰老, 另一方面自噬水平的过度激活可诱导细胞自噬性死亡、加速衰老。某些天然药物活性成分能调节自噬, 并改善心血管系统衰老。它们可能是通过调节细胞自噬发挥对心血管系统衰老的保护作用。因此, 文章就自噬在天然药物活性成分延缓心血管系统衰老中的作用及研究进展进行综述。

[中图分类号] R966; R5

[文献标识码] A

The roles of autophagy and its research progress in the prevention of cardiovascular aging by natural pharmaceutical active ingredients

YI Ouyang¹, TAI Shi², BU Lanlan¹, ZHOU Lei¹, ZHENG Xilong¹

(1. Key Laboratory of Hunan Province for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral Diseases, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] aging; cardiovascular system; autophagy; natural pharmaceutical active ingredients

[ABSTRACT] The cardiovascular system maintains normal life activities of the body, and the cardiovascular system aging will cause diseases such as hypertension, atherosclerosis, heart failure, myocardial infarction. Autophagy is a lysosomal-dependent degradation pathway. The level of autophagy gradually decreases with age. On one hand increasing autophagy can delay cells and tissues aging. On the other hand, excessive activation of autophagy levels will induce autophagic death and accelerate aging. Some natural pharmaceutical active ingredients regulate autophagy and ameliorate cardiovascular system aging. They may play a protective role in the aging of the cardiovascular system by regulating cellular autophagy. Therefore, this article reviews the role of autophagy and its research progress in the prevention of cardiovascular aging in natural pharmaceutical active ingredients.

随着人口老龄化进程的加速, 年龄相关性疾病已经成为我国的一个重大社会问题。《国家人口发展规划(2016—2030)》预测, 到 2030 年, 中国老龄人口比重将达到 25%^[1]。《中国心血管报告 2017》^[2]指出心血管疾病的死亡率高居居民疾病死亡率首位。随着年龄的增加, 机体的生理功能出现不可逆的衰退, 器官功能出现衰竭。在衰老的过程中, 自噬功能明显下降, 从而导致细胞自身防御及外界适应能力降低。同时, 损伤的细胞、大量活性

氧化合物不能有效地被清除, 细胞内环境稳态遭到破坏, 加速了细胞老化^[3]。研究发现增强自噬可以抵消年龄相关的蛋白质聚集体和细胞中的受损细胞器积累, 从而预防机体衰老。但是自噬水平的过度激活将诱导细胞自噬性死亡, 加速心血管系统的衰老。因此自噬在心血管系统衰老中是一把“双刃剑”, 精准的调控自噬在心血管系统衰老中至关重要。

天然药物是自然界中, 如动物、植物和矿物中

[收稿日期] 2019-05-03

[修回日期] 2019-07-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773736); 湖南中医药大学研究生创新课题项目(2018CX02)

[作者简介] 易欧阳, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理, E-mail 为 yiouyang@stu.hnucm.edu.cn。通信作者郑熙隆, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理, E-mail 为 xlzheng@ucalgary.ca。

存在的具有药理活性的物质。天然药物中的有效成分是其防病治病的物质基础。研究发现,姜黄中的姜黄素^[4]、葡萄中的白藜芦醇^[5]、绿茶中的茶多酚^[6]等多种活性成分可以延长果蝇、鼠的平均寿命,延缓心血管系统衰老。与此同时,研究发现姜黄素^[7]、槲皮素^[8]、人参皂苷^[9]等活性成分促进自噬体的合成,改善自噬体和溶酶体的结合,激活自噬。因此我们推测这些天然药物活性成分通过调节自噬在心血管系统衰老中发挥保护作用。

1 天然药物活性成分的抗心血管衰老作用

在衰老的过程中,心血管系统的结构和功能发生衰退。结构和功能上的变化将会引发心力衰竭、心肌梗死、高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等衰老相关疾病^[10]。近年来,许多研究发现,天然药物中的活性成分在预防和治疗衰老相关疾病中发挥作用。姜黄素(Curcumin)是姜科植物姜黄(curcuma longa L)根茎中分离得到的多酚类化合物。研究发现姜黄素可以增加受试者肱动脉血流

介导的扩张,提高内皮细胞对一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度,改善内皮功能,对健康的中老年人血管有保护作用^[11]。姜黄素在心脏衰老中也发挥其保护作用,它可以抑制P300特异性组蛋白乙酰转移酶的活性抑制心肌肥大的发展,同时通过增强谷胱甘肽转移酶等解毒酶的活性,抑制心肌缺血时自由基的生成而发挥心脏保护作用^[12]。白藜芦醇(resveratrol)中的4-羟基二苯乙烯官能团具有强大的清除自由基的能力,通过抗氧化作用延长酵母、蠕虫、蜜蜂和成年早期苍蝇的平均寿命^[5]。白藜芦醇通过增强沉默信息调节因子1(sirtuin-1, SIRT1)介导的信号传导降低糖尿病患者的血糖并改善糖尿病血管并发症^[13]。铁元素是所有生物所必需的一种微量元素,但过量的铁元素对机体不利。铁离子在衰老过程中的积累会降低果蝇的寿命^[14]。绿茶多酚可以通过上调线粒体铁转运蛋白,减少总体和线粒体的铁水平,增加转铁蛋白突变体雄性果蝇、w1118雄性果蝇的寿命^[6]。黄酮类、多糖类化合物等也在心血管系统衰老中发挥保护作用(表1)。

表 1. 天然药物活性成分延缓心血管系统衰老

Table 1. Natural pharmaceutical active ingredients prevent cardiovascular system aging

活性成分	来源	研究对象	功效	参考文献
水飞蓟素	菊科植物水飞蓟的干燥果实	腹主动脉缩窄引起的 Wistar 大鼠心肌梗厚	改善心脏肥大、血液动力学功能,降低氧化应激和增加线粒体 DNA 浓度	[15]
黄芪甲苷 IV	豆科植物膜荚黄芪、绵毛黄芪的根	异丙肾上腺素诱导 SD 大鼠血管功能障碍	抑制大鼠主动脉中超氧阴离子的产生,增加内皮细胞一氧化氮合酶、四氢生物素含量以及 NO 的产生	[16]
淫羊藿苷	小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿干燥茎叶	血管紧张素 II (Ang II) 诱导 H9C2 心肌细胞肥大和凋亡	降低心房钠尿肽和脑钠尿肽的 mRNA 表达,抑制细胞凋亡,降低活性氧的产生	[17]
枸杞多糖	茄科植物枸杞或宁夏枸杞成熟果实	链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠心肌梗厚	改善心脏血流动力学的功能障碍,左心室质量/体质量和心脏质量/体质量比率减少、心房钠尿肽和脑钠尿肽的表达降低	[18]
大蒜素	百合科植物大蒜的鳞茎	Ang II 诱导的 SD 大鼠心肌梗厚	减轻左心室质量、后壁厚度和左心室舒张期末内径,减弱间质胶原和胶原蛋白 I/Ⅲ的积累	[19]
小檗碱	毛茛科植物黄连的根和皮	醋酸去氧皮质酮盐诱导 C57B16 小鼠高血压模型	诱导主动脉松弛,抑制由激动剂诱导的血管收缩、减少细胞内钙离子水平,降低小鼠全身血压	[20]
阿魏酸	伞形科植物阿魏、川芎根茎	Ang II 诱导的 SD 大鼠心肌梗厚	降低血压和心率,心脏质量/体质量比值、舒张期末后壁厚度、心肌细胞凋亡水平均显著降低	[21]

2 细胞自噬

1963 年,de Duve 首次提出自噬的概念^[22]。自

噬是存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖性降解途径,它是细胞程序性死亡的方式之一,同时也是细胞重要的防御方式。根据细胞内底物运送到溶

酶体方式的不同,细胞自噬可以分为三种方式:大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬。通常情况下自噬一般特指大自噬^[23]。自噬在正常情况下保持较低水平,当受到多种因素刺激时,胞质中出现大量的半环形双层膜结构,称为自噬前体。双层膜结构逐渐延伸,包裹待降解物质,形成封闭的双层膜结构,称为自噬体。自噬体形成后会将其包裹的物质运输至溶酶体内,与溶酶体融合形成自噬溶酶体。自噬体融合后将被溶酶体内的水解酶分解为各种组分,降解产生的小分子物质和氨基酸被细胞用于维持细胞内环境的稳定和生长发育。

调控自噬的信号通路非常复杂,其机制尚未完全阐明。目前研究发现,参与天然药物活性成分调控自噬的主要有磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 A /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase A/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen activated protein kinases/ extracellular signal regulated kinase, MAPK/ERK) 和 B 淋巴细胞瘤 2 基因 (B cell lymphoma 2, Bcl-2) 信号通路,它们主要调控自噬体的形成^[24]。此外,槲皮素通过激活叉头盒蛋白 (the forkhead box proteins, FOXO) 的转录活性,抑制 mTOR 或者上调自噬相关蛋白 (autophagy related protein, Atg) 的表达促进自噬^[25]。SIRT1 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱乙酰基酶的成员,白藜芦醇可通过激活 Sirt1,抑制 mTOR 信号通路激活自噬^[26]。自噬过程不仅包括了自噬体的形成,还包括了自噬体与溶酶体的结合,因此一些研究也关注了活性成分在溶酶体中的作用。姜黄素可以直接结合核转录因子 EB (nuclear transcription factor EB, TFEB),促进 TFEB 易位到核内,增加 TFEB 的转录活性来增强人结肠癌 HCT116 细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中的溶酶体功能^[27]。自噬体与溶酶体的结合取决于溶酶体的 pH 值,人参皂苷 Ro 通过调节雌激素受体-中性粒细胞质因子-活性氧信号通路升高溶酶体内的 pH 值,阻止自噬体与溶酶体的融合过程来抑制自噬^[28]。

3 自噬与心血管衰老

3.1 自噬抑制促进心血管衰老

自噬水平随着年龄的增加而降低,在衰老的大

鼠中,发现心脏、肝脏和肌肉组织中自噬被抑制^[29]。在老年蠕虫的组织中,自噬负调节因子 Rubicon 转录水平和蛋白表达水平增加。Rubicon 这种年龄依赖性增加会随着时间推移损害自噬,减少自噬的发生。抑制 Rubicon 的表达可以延长蠕虫的寿命^[30]。自噬水平降低也会导致组织器官老化^[31]。在线粒体醛脱氢酶转基因小鼠中,可以通过 Jun N 末端激酶-B 淋巴细胞瘤 2 基因 (Jun N-terminal kinase-B cell lymphoma 2, JNK-Bcl2) 和核因子 κ B 激酶抑制剂 β -腺苷酸活化蛋白激酶途径抑制自噬,加重衰老引起的心脏重塑和收缩异常,缩短寿命^[31]。

3.2 自噬增加抗心血管衰老

大量研究表明,适当增加自噬水平可以抵消年龄相关的蛋白质聚集体和细胞中受损细胞器的积累,预防机体衰老^[32]。研究证实,雷帕霉素 (Rapamycin) 可以延长小鼠寿命^[33]。雷帕霉素给药 6 周能改善 B6D2F1 小鼠颈动脉内皮依赖性扩张导致的损伤,恢复主动脉脉搏波速度与胶原蛋白的含量,有效逆转动脉衰老^[34]。亚精胺是自噬诱导剂,通过诱导自噬延长酵母、苍蝇和蠕虫的寿命^[35],它还可以增强心脏中线粒体自噬发挥心脏保护作用,但对于自噬缺陷的心肌细胞不能发挥保护作用^[36]。

3.3 自噬过度激活促进心血管衰老

生理状况下自噬保持较低水平,维持细胞内环境的稳态。自噬水平过度激活将诱导细胞自噬性死亡,加速心血管系统衰老^[37]。香烟烟雾可诱导肺泡巨噬细胞中的自噬,引起慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。Klotho 可以抑制香烟烟雾引起的自噬,改善 COPD^[38]。在糖尿病患者和老年人中积累的晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE) 可以通过激活 RAF 蛋白激酶和核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 激活自噬,但是这种自噬的增加不能清除由 AGE 引起的脂肪生成,会进一步使疾病恶化^[39]。

综上所述,自噬在心血管系统衰老中具有双重作用。在衰老期间,自噬受到抑制,适当地增加自噬水平,可起到保护作用,延缓衰老。但自噬持续激活引起细胞死亡,加快衰老。

4 自噬在天然药物活性成分抗心血管衰老中的作用

As 的发病率和患病率随着年龄增加而增加,是血管局部衰老的重要表现,它的发生发展过程主要分为四期,即 As 早期病变 (脂纹形成)、稳定的 As

斑块形成、不稳定的 As 斑块形成以及斑块的破裂和血栓形成。在 As 的早期过程,自噬的增加作为一种保护机制,有利于细胞的存活及斑块的稳定^[40]。在 As 晚期过程中,自噬可以被斑块中的自噬诱导物诱导而发挥作用,但大量的氧化损伤会破坏细胞的防御系统,使得细胞的保护性自噬途径难以抗衡大量的氧化损伤,从而导致细胞激活凋亡机制而死亡并促进斑块的不稳定^[41]。通过高脂饮食喂养载脂蛋白 E 敲除(ApoE^{-/-})小鼠构建 As 模型发现,黄芪甲苷^[42]处理后,小鼠的脂肪和食物摄取量降低、血清中炎性细胞因子减少、动脉粥样硬化斑块的发展得到控制。并且还发现了大量的自噬体同时 Beclin1 与 P62 的降解也增加,这不仅促进了自噬体的形成,同时也促进了自噬体与溶酶体的结合。

心脏衰竭是心血管系统衰老的综合表现。在心脏衰竭早期,心脏肥大作为一种代偿性损失来应对多种压力。然而在发展的后期,心脏肥大将会增加心脏衰竭的风险^[43]。在主动脉结扎手术诱导的

心肌肥大小鼠中,心脏肥大的早期观察到自噬水平的降低,随着病情严重,自噬水平也相应增加^[44]。大蒜素可以改善腹主动脉缩窄诱导大鼠心脏肥大和心力衰竭,通过激活 PI3K/Akt/mTOR 和 MAPK/ERK/mTOR 信号传导途径抑制自噬体的形成,改善病理性心脏肥大^[45]。但是在左冠状动脉结扎诱导小鼠心脏衰竭的模型中发现,白藜芦醇预防性给药通过激活 AMPK 途径增强自噬,逆转左心室扩张与心肌梗死后的心肌重塑^[46]。同样,在诱导小鼠心脏肥大模型后立即给予小檗碱,发现自噬水平增加并且心脏肥大、心脏细胞凋亡和心脏功能障碍得到改善。小檗碱可能通过抑制 mTOR/ERK/MAPK 信号通路增强自噬改善压力超负荷引起的心脏肥大和功能障碍^[47]。由上述实验表明,自噬在心血管衰老中的作用具有两面性,是作为保护机制亦或是发挥有害作用,这取决于衰老的阶段与严重程度。还有许多天然药物活性成分通过调节自噬改善心血管衰老(表 2)。

表 2. 天然药物活性成分通过调节自噬改善心血管系统衰老

Table 2. Natural pharmaceutical active ingredients improve cardiovascular aging by regulating autophagy

活性成分	研究对象	功效	机制	参考文献
槲皮素	高葡萄糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤	提高细胞存活率,氧化应激水平显著降低,刺激细胞的迁移,增加 LC3 II/LC3 I 比值、Beclin-1 的表达以及 SQSTM1/p62 的降解	通过 PI3K 途径激活自噬来保护细胞免受高葡萄糖诱导的损伤	[8]
水飞蓟素	D-半乳糖诱导的小鼠衰老	上调空间识别记忆、氧化还原酶活性及自噬水平,下调丙二醛和活性氧水平	通过抑制 NF-κB 活化和活性氧的产生来保护自噬	[48]
人参皂苷 Rg1	缺氧诱导的 H9C2 细胞损伤	细胞活力增加、凋亡减少,PI3K、Akt、mTOR 的磷酸化水平增加,缺氧诱导因子 1α 的表达增加	通过激活 PI3K /Akt/mTOR 途径保护心肌细胞免受缺氧诱导的细胞损伤	[9]
淫羊藿苷	SASP8 小鼠	改善空间学习能力和记忆功能,减少脑中衰老细胞的数量,抑制神经元的丢失并逆转海马中神经元的结构变化,减少自噬体的形成,LC3 II、p62 表达减少,促进自噬体与溶酶体的结合,降低自噬通量	通过促进自噬延迟 SAMP8 模型中的脑衰老	[49]
阿魏酸	氧-葡萄糖剥夺引起的脑微血管内皮细胞损伤	显著逆转微血管内皮细胞的氧化应激状态并减少线粒体功能障碍,上调 LC3 II 的表达	通过增加线粒体自噬减弱由氧-葡萄糖剥夺引起的脑微血管内皮细胞损伤	[50]

5 结 语

综上所述,大量证据表明天然药物活性成分能改善心血管衰老,它们可能是通过影响自噬而发挥作用。然而活性成分调节自噬的机制尚未完全阐明。在现有的研究中发现,活性成分通过影响 PI3K/Akt/mTOR、AMPK、MAPK/ERK 信号通路及

影响自噬蛋白的转录活性和修饰、改变溶酶体 pH 值等调节自噬。miRNA 可以直接或者间接参与自噬通路中许多关键基因和蛋白的转录后调控,在自噬中扮演着重要的角色。活性成分或许也可以通过调控 miRNA 而影响自噬。除此之外,活性成分的应用也存在一些问题,大多数的活性成分难溶、不易吸收,体内生物利用度低、剂量过大易出现毒副

作用。因此未来需要开发提高活性成分生物利用度的衍生物或者研制出新的剂型用于临床,并且要进行药理与临床实验,明确它们可能带来的不良反应,指导未来临床合理用药。在抗心血管衰老中,除了自噬在其中发挥作用,抗炎、抗氧化与端粒调控等更多的机制也参与其中。它们之间可以相互影响,协同作用。因此在研究抗衰老的机制时,不能局限于某一种机制,要关注多种机制之间的联系,这将进一步明确天然药物活性成分抗心血管衰老的作用机制,推动天然药物活性成分应用于临床。

[参考文献]

- [1] 国家发展改革委有关负责人就《国家人口发展规划(2016—2030年)》答记者问[J]. 中国经贸导刊, 2017(4): 40-42.
- [2] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告2017》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6.
- [3] Toth ML, Sigmond T, Borsos E, et al. Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Autophagy*, 2008, 4(3): 330-338.
- [4] Hu J, Shen T, Xie J, et al. Curcumin modulates covalent histone modification and TIMP1 gene activation to protect against vascular injury in a hypertension rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5896-5902.
- [5] Bhullar KS, Hubbard BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6): 1209-1218.
- [6] Lopez TE, Pham HM, Nguyen BV, et al. Green tea polyphenols require the mitochondrial iron transporter, mitoferrin, for lifespan extension in *Drosophila melanogaster* [J]. *Arch Insect Biochem Physiol*, 2016, 93(4): 210-221.
- [7] Shakeri A, Cicero AFG, Panahi Y, et al. Curcumin: a naturally occurring autophagy modulator [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5643-5654.
- [8] Rezaabakhsh A, Rahbarghazi R, Malekinejad H, et al. Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56(1): 183-193.
- [9] Qin L, Fan S, Jia R, et al. Ginsenoside Rg1 protects cardiomyocytes from hypoxia-induced injury through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(6): 349-355.
- [10] Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, et al. Autophagy in cardiovascular aging [J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 803-824.
- [11] Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ, et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(1): 187-208.
- [12] Avci H, Epikmen ET, Ipek E, et al. Protective effects of silymarin and curcumin on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2017, 69(5): 317-327.
- [13] Zhang E, Guo Q, Gao H, et al. Metformin and resveratrol inhibited high glucose-induced metabolic memory of endothelial senescence through SIRT1/p300/p53/p21 pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): 143-162.
- [14] Wang H, Jiang X, Wu J, et al. Iron overload coordinately promotes ferritin expression and fat accumulation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Genetics*, 2016, 203(1): 241-253.
- [15] Sharma B, Chaube U, Patel BM. Beneficial effect of silymarin in pressure overload induced experimental cardiac hypertrophy [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(1): 23-35.
- [16] Xu C, Tang F, Lu M, et al. Astragaloside IV improves the isoproterenol-induced vascular dysfunction via attenuating eNOS uncoupling-mediated oxidative stress and inhibiting ROS-NF-kappaB pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 33(2): 119-127.
- [17] Zhou H, Yuan Y, Liu Y, et al. Icaritin attenuates angiotensin II-induced hypertrophy and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species-dependent JNK and p38 pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1116-1122.
- [18] Liu Q, Han Q, Lu M, et al. Lycium barbarum polysaccharide attenuates cardiac hypertrophy, inhibits calpain-1 expression and inhibits NF-kappaB activation in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 509-516.
- [19] Li XH, Li CY, Xiang ZG, et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(6): 457-465.
- [20] Wang J, Guo T, Peng QS, et al. Berberine via suppression of transient receptor potential vanilloid 4 channel improves vascular stiffness in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(11): 2607-2616.
- [21] Hu B, Song JT, Ji XF, et al. Sodium ferulate protects against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice by regulating the MAPK/ERK and JNK pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(2): 375-475.
- [22] De Duve C. The lysosome concept [A]. CIBA foundation symposium-anterior pituitary secretion [C]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1963: 1-35.
- [23] Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses [J]. *Life Sci*, 2017, 188(9): 53-67.
- [24] Corona Velazquez AF, Jackson WT. So many roads; the multifaceted regulation of autophagy induction [J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(21): 303-318.
- [25] He Y, Cao X, Guo P, et al. Quercetin induces autophagy via FOXO1-dependent pathways and autophagy suppression enhances quercetin-induced apoptosis in PSMCs in hypoxia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 103(12): 165-176.
- [26] Zhang Y, Cao X, Zhu W, et al. Resveratrol enhances autophagic flux and promotes ox-LDL degradation in HUVECs via upregulation of SIRT1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(4): 758-813.
- [27] Zhang J, Wang J, Xu J, et al. Curcumin targets the TFEB-lysosome pathway for induction of autophagy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 75659-75671.
- [28] Zheng K, Li Y, Wang S, et al. Inhibition of autophagosome-lysosome fusion by ginsenoside Ro via the ESR2-NCF1-ROS pathway sensitizes esophageal cancer cells to 5-fluorouracil-induced cell death via the CHEK1-mediated DNA damage checkpoint [J]. *Autophagy*, 2016, 12(9): 1593-1613.

- [29] Zhao L, Zou X, Feng Z, et al. Evidence for association of mitochondrial metabolism alteration with lipid accumulation in aging rats[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 56(2): 3-12.
- [30] Nakamura S, Oba M, Suzuki M, et al. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 847.
- [31] Zhang Y, Wang C, Zhou J, et al. Complex inhibition of autophagy by mitochondrial aldehyde dehydrogenase shortens lifespan and exacerbates cardiac aging[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1919-1932.
- [32] Leidal AM, Levine B, Debnath J. Autophagy and the cell biology of age-related disease[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(12): 1338-1348.
- [33] Swindell WR. Meta-analysis of 29 experiments evaluating the effects of rapamycin on life span in the laboratory mouse[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(8): 1024-1032.
- [34] Lesniewski LA, Seals DR, Walker AE, et al. Dietary rapamycin supplementation reverses age-related vascular dysfunction and oxidative stress, while modulating nutrient-sensing, cell cycle, and senescence pathways[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(1): 17-26.
- [35] Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine[J]. *Nat Med*, 2016, 22(12): 1428-1438.
- [36] Eisenberg T, Abdellatif M, Zimmermann A, et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure[J]. *Autophagy*, 2017, 13(4): 767-769.
- [37] Marino G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, et al. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [38] Li L, Zhang M, Zhang L, et al. Klotho regulates cigarette smoke-induced autophagy: implication in pathogenesis of COPD[J]. *Lung*, 2017, 195(3): 295-301.
- [39] Verma N, Manna SK. Advanced glycation end products (AGE) potently induce autophagy through activation of RAF protein kinase and nuclear factor kappaB (NF-kappaB)[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(3): 1481-1491.
- [40] Hassanpour M, Rahbarghazi R, Nouri M, et al. Role of autophagy in atherosclerosis: foe or friend? [J]. *J Inflamm Lond*, 2019, 16(5): 8-18.
- [41] Liu H, Cao Y, Tong T, et al. Autophagy in atherosclerosis: a phenomenon found in human carotid atherosclerotic plaques[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(1): 69-74.
- [42] Song Z, Wei D, Chen Y, et al. Association of astragaloside IV-inhibited autophagy and mineralization in vascular smooth muscle cells with lncRNA H19 and DUSP5-mediated ERK signaling[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 364(12): 45-54.
- [43] Ghosh R, Pattison JS. Macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in heart failure: the known and the unknown[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(3): 860-882.
- [44] Delbridge LMD, Mellor KM, Taylor DJ, et al. Myocardial stress and autophagy: mechanisms and potential therapies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(7): 412-425.
- [45] Ba L, Gao J, Chen Y, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019, 58(4): 152-165.
- [46] Sabe AA, Elmadhun NY, Dalal RS, et al. Resveratrol regulates autophagy signaling in chronically ischemic myocardium [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(2): 792-798.
- [47] Li MH, Zhang YJ, Yu YH, et al. Berberine improves pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through enhanced autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728(2): 67-76.
- [48] Wang Q, Zou L, Liu W, et al. Inhibiting NF-kappaB activation and ROS production are involved in the mechanism of silibinin's protection against D-galactose-induced senescence[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 98(1): 140-149.
- [49] Chen FJ, Liu B, Wu Q, et al. Icaritin delays brain aging in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) model via inhibiting autophagy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 369(1): 121-128.
- [50] Chen JL, Duan WJ, Luo S, et al. Ferulic acid attenuates brain microvascular endothelial cells damage caused by oxygen-glucose deprivation via punctate-mitochondria-dependent mitophagy [J]. *Brain Res*, 2017, 1666(4): 17-26.

(此文编辑 许雪梅)