

本文引用: 鲍友利, 曹寅, 吴鸿飞. 脂噬在动脉粥样硬化中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 753-763. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.09.003.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-09-0753-11

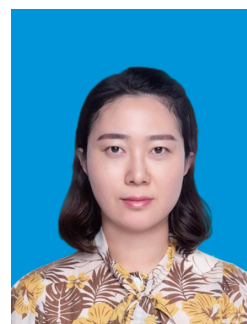
· 专家论坛 ·

## 脂噬在动脉粥样硬化中的作用及中医药干预研究进展

鲍友利, 曹寅, 吴鸿飞

(安徽中医药大学药学院 中药研究与开发安徽省重点实验室, 安徽省合肥市 230012)

[专家简介] 吴鸿飞, 博士, 教授, 安徽中医药大学博士研究生导师, 安徽省中医药科学院中药药效与安全性评价研究所副所长, 安徽省高校优秀青年人才, 安徽省教坛新秀。兼任中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会青年委员会常务委员、中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会青年委员、中华中医药学会中药实验药理分会青年委员、安徽省药理学会个体化精准用药专业委员会副主委、*Pharmacol Res; Mod Chin Med* 编委、《中国药理学通报》《中国动脉硬化杂志》青年编委; 参编国家级规划教材《中药药理学》《医学基础》。长期从事心血管疾病的机制和中药药物靶点研究, 围绕动脉粥样硬化性疾病开展关键细胞、细胞因子和信号转导及药物作用机制研究。以第一作者或通信作者在 *Front Pharmacol, Nanomedicine, Eur J Pharm Sci* 等期刊上发表学术论文 30 余篇; 先后主持国家自然科学基金项目 2 项、安徽省自然科学基金面上项目等 10 余项, 获安徽省中医药科学技术二等奖、安徽省教学成果三等奖、安徽省药学会优秀学术论文一等奖, 已授权发明专利 1 项。



[关键词] 脂噬; 动脉粥样硬化; 脂质稳态; 中医药

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种多因素共同作用的慢性炎症性血管病变。脂质蓄积是 As 发生的关键病理因素之一, 其通过触发血管内炎症细胞浸润、内皮细胞损伤、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞增殖及迁移等多个病理环节, 最终导致 As 斑块形成。脂噬作为一种选择性的自噬进程, 通过溶酶体介导选择性降解细胞内储存中性脂质的细胞器脂滴, 减少脂质沉积, 从而维持细胞稳态, 成为 As 研究的新靶点。本文对细胞脂噬功能在 As 中的作用的研究进展及相关中医药治疗进行讨论, 旨在从脂噬角度为中医药防治 As 提供可行性思路。

[中图分类号] R363; R96

[文献标识码] A

### Research progress on the role of lipophagy in atherosclerosis and traditional Chinese medicine intervention

BAO Youli, CAO Yin, WU Hongfei

(School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine & Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine in Anhui Province, Hefei, Anhui 230012, China)

[KEY WORDS] lipophagy; atherosclerosis; lipid homeostasis; traditional Chinese medicine

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease of complex evolutionary caused by multiple factors. Lipid accumulation is one of the key pathological factors of As, which leads to the formation of As plaques by stimulating inflammatory cell infiltration, endothelial cell injury, foam cell formation and VSMC migration and proliferation. Lipophagy as a selective process of autophagy, it can selectively degradate intracellular lipid droplets via lysosome-mediated and reduce lipid deposition and maintain intracellular lipid homeostasis, which can be used as a new target for As research. This artical discusses the research progress on the role of lipophagy in As and related traditional Chinese medicine treatment to provide feasible ideas for traditional Chinese medicine preventing and treating As from the view of lipophagy.

[收稿日期] 2021-12-05

[修回日期] 2022-01-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873038); 安徽高校自然科学研究项目(KJ2021A0592); 安徽省高校研究生科研项目(YJS20210488)

[作者简介] 鲍友利, 硕士研究生, 研究方向为中药心血管药理学, E-mail: 840196998@qq.com。通信作者吴鸿飞, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药心血管药理学, E-mail: wuhongfei2009@126.com 或 wuhongfei@ahth.edu.cn。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种以动脉壁脂质蓄积为特征的复杂病变过程<sup>[1]</sup>,其临床病理学主要表现为大、中动脉血管内炎症细胞浸润、内皮细胞损伤、泡沫细胞形成以及血管平滑肌细胞增殖迁移,最终导致动脉管腔狭窄和 As 斑块形成<sup>[2]</sup>。脂滴(lipid droplets, LD)是细胞内储存甘油三酯等中性脂质的球形细胞器,其在动脉壁内的异常累积是 As 病变标志。脂噬(lipophagy)作为一种选择性的自噬(autophagy)进程,通过溶酶体介导选择性降解细胞内储存中性脂质的细胞器脂滴,减少脂质沉积,从而维持细胞稳态,成为 As 研究的新靶点。中医药在治疗 As 方面历史悠久,安全效优,颇具临床优势。中医理论认为,As 的发病根本在于人体阴阳失衡及脏腑功能失和,导致机体内痰浊、血瘀等病理产物蓄积<sup>[3]</sup>,亦有学者提出本病属中医的“痰核”范畴,提出以化痰散结法治疗的相关理论<sup>[4]</sup>。脂噬通过清除细胞内的“内生痰浊”,维持内环境的阴阳平衡,对 As 具有治疗意义。近年来,越来越多的研究发现中药及其活性成分可以通过调节脂噬来发挥治疗 As 的作用。鉴于此,本文将对脂噬在 As 中的研究现状以及中医药的干预进行综述,为 As 的防治提供新思路。

## 1 脂噬的概述

自噬是真核生物对自身受损的细胞器、蛋白质及脂滴等成分经自噬溶酶体清除降解的过程,从而实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新,以维持细胞稳态和生存。根据降解物与溶酶体结合途径的不同<sup>[5]</sup>,自噬可分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。脂噬是自噬选择性降解脂质的特殊形式,最早由 Martinez-Lopez 等<sup>[6]</sup>发现肝细胞自噬有助于脂滴降解,揭示了自噬对脂质具有调控作用。

脂噬通过调控细胞内脂质代谢,为细胞生存提供良好的内环境。当体内脂质储存异常时,机体通过触发脂噬调节脂质稳态,这一过程主要涉及 CMA 与巨自噬这两种自噬降解方式<sup>[7]</sup>。研究发现, CMA 可诱导脂滴表面蛋白降解,破坏围脂滴蛋白 1(perilipin 1, PLIN1)对脂滴的屏障作用,使脂滴中的核心脂质成分在充分暴露后降解。巨自噬为脂噬的主要类型,其过程由自噬相关蛋白(autophagy-related gene, ATG)调控。在能量缺乏或某些激素等因素刺

激下,脂滴与 ATG 结合,激活自噬体形成<sup>[8]</sup>,最后经微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)运输至溶酶体形成自噬溶酶体后吞噬降解脂滴,进一步证实自噬对脂滴具有降解功能。

## 2 脂噬的调控机制

脂噬过程受细胞内多种蛋白和分子机制的调控,主要涉及一系列与自噬相关的基因(图 1)。其中,UNC-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)是驱动自噬体形成触发脂噬的关键因素,其活性的高低受雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的直接调控<sup>[9]</sup>。mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶,作为脂噬过程中重要的负向调节因子,通过诱导 ULK1 和转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)磷酸化来抑制 ULK1 复合物的形成,从而抑制脂噬。腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路为细胞内调控脂噬的关键通路之一,AMPK 能够促进 ULK1 复合物生成以及自噬起始关键蛋白 Beclin-1 的水平,诱导叉头转录因子 O3(forkhead transcription factor O3, FoxO3)磷酸化并上调 ATG 的表达,解除 mTOR 信号通路对脂噬的抑制作用。另外,环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)可通过释放活性催化亚基,激活转录共激活因子 2,上调 ATG7 的表达和 ULK1 复合物的形成,激活脂噬,从而有助于溶酶体和脂滴之间的直接作用<sup>[10]</sup>。

除此之外,小型 Rab GTPase 激活蛋白、转录因子及钙库操控性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)等均具有调节脂滴的特异性功能,包括诱导脂噬的发生。如 Rab7 通过促进脂滴与多泡体和溶酶体的直接作用诱导自噬小泡成熟<sup>[11]</sup>。在营养缺乏的肝细胞中, Rab7 会被招募到脂滴表面,通过脂噬触发脂滴降解。Rab10 与其效应蛋白形成三聚体复合物,促进自噬膜延伸至脂滴表面,导致脂滴完全被自噬体吞噬,从而参与脂噬调控、抑制细胞内脂滴蓄积。脂质吞噬的转录调控由 TFEB 等介导,通过增加 ATG 和溶酶体基因的表达上调溶酶体数量,增加 LC3 与脂滴的相关性,激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )启动脂噬<sup>[12]</sup>。脂肪细胞中,叉头转录因子 O1(forkhead transcription factor O1, FoxO1)能够促进

ATG14 和溶酶体酸性脂肪酶 (lysosomal acid lipase, LAL) 的表达增加, 诱导脂噬通量显著升高。此外, 由 SOCE 参与的钙信号传导是调节肝脏内脂质吞噬的一种重要机制<sup>[13]</sup>。SOCE 通过增加 cAMP 的产生

和中性脂肪酶的表达来控制某些参与脂肪酸氧化的关键因素以及电子传递链的组成部分, 加速脂滴中脂肪酸的动员以及线粒体内脂肪酸的氧化过程, 促进细胞以脂质吞噬的方式解决载脂负荷。

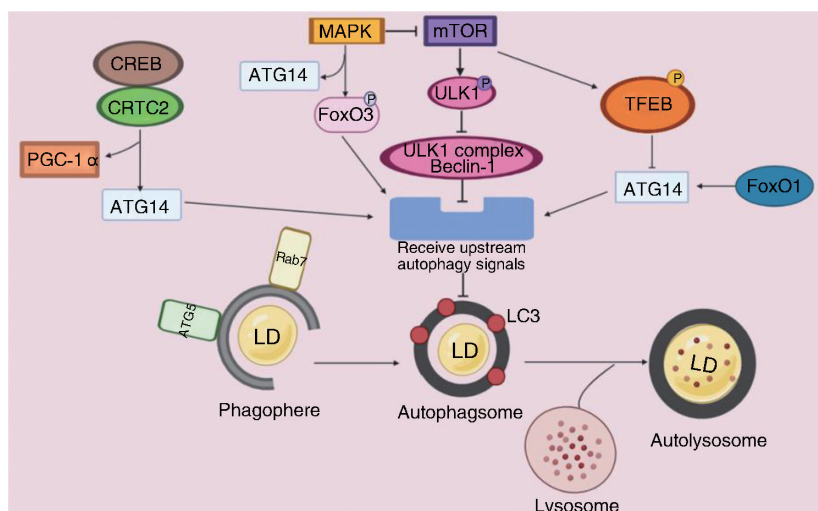


图 1. 脂噬的调控机制

Figure 1. Regulation mechanism of lipophagy

### 3 脂噬对细胞脂滴代谢的影响

脂滴是由单层磷脂分子包裹的动态的球形细胞器, 在细胞内主要负责中性脂质 (如甘油三酯和胆固醇酯) 的储存, 并作为脂质代谢的中心, 参与维系细胞内脂质代谢活动的稳定。在生理条件下, 细胞以脂滴的形式将游离脂肪酸转化为中性脂质, 有效避免积聚的脂肪酸及其衍生物对细胞的毒性作用。

当能量缺乏时, 细胞可通过脂肪酶介导水解 (脂解作用) 或依赖自噬 (脂噬作用) 来消耗脂滴以提供细胞生命活动所需的能量<sup>[14]</sup>, 维持能量和氧化还原平衡。其主要表现在: 一方面, 脂滴中的甘油三酯通过甘油三酯脂肪酶-激素敏感脂肪酶-单酰甘油脂肪酶级联反应降解成游离脂肪酸, 进入线粒体中经  $\beta$ -氧化为细胞供能; 另一方面, 除了位于脂滴表面的脂解酶, 脂滴还可以通过 LAL 以自噬的方式水解, 脂滴经吞噬泡识别、延伸、包裹形成自噬小体, 随后与溶酶体融合并将脂滴运送至溶酶体内被 LAL 水解成中性脂质<sup>[15]</sup>, 从而促进脂滴降解, 防止脂质堆积。

## 4 脂噬参与 As 的关键病理环节

### 4.1 脂噬与炎症细胞浸润

炎症细胞浸润是 As 早期病理改变的关键环节,

其浸润程度与 As 的病变程度密切相关。大量的炎症细胞如巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞聚集在血管外膜, 损伤胆固醇逆向转运功能, 导致脂质代谢紊乱, 触发血管壁炎症<sup>[16]</sup>。过量的脂质如胆固醇结晶、氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 等影响细胞内钾离子外流, 激活血管内核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 诱导白细胞介素 (interleukin, IL) 1 $\beta$  和 IL-18 的释放<sup>[17]</sup>。另外, 大量的脂蛋白沉积于血管壁, 增强血管内细胞的氧化应激水平, 刺激 T 淋巴细胞极化为 Th17 表型, 诱导巨噬细胞释放  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-12 等炎症介质<sup>[18]</sup>。亦有研究表明, 中性粒细胞的数量与脂滴的数量呈正相关<sup>[19]</sup>。当细胞内脂滴过度累积时, 大量的中性粒细胞介导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等炎症介质的分泌, 加重 As 血管炎性病变。

脂噬能够抑制关键炎症细胞如单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞的活性, 减少外膜炎细胞浸润, 保护细胞免受氧化应激侵害, 减轻 As 炎症反应。自噬相关蛋白表达增加诱导脂噬发生, 脂噬通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated pro-

tein kinase, p38 MAPK) 信号通路诱导炎症趋化因子释放减少, 抑制血管壁内单核细胞浸润并分化为巨噬细胞, 改善血管壁内炎症介质的浸润情况。另外, 实验证明脂噬通过增加脂滴分解代谢, 减少巨噬细胞对血循环中 ox-LDL 的摄取, 抑制泡沫细胞生成以及巨噬细胞向促炎 M1 表型转变。最新研究发现, 促进脂噬可诱导小窝蛋白 1 与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合, 抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 增加载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的表达, 改善胆固醇逆向转运功能, 减少巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, MCSF) 和 IL-18 的释放。相反, 脂噬功能的抑制会加剧由于脂质蓄积介导的血管壁内氧化应激水平增高, 诱导 T 淋巴细胞向促炎表型转化<sup>[20]</sup>。由此可见, 脂噬在改善 As 炎症反应中发挥了关键作用 (图 2A)。

#### 4.2 脂噬与泡沫细胞形成

泡沫细胞以富含脂滴为主要特征, 是 As 斑块中重要的特征性病理细胞。当修饰的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 大量积累于血管壁时, 会借助清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 进入巨噬细胞、内皮细胞及血管平滑肌细胞内<sup>[21]</sup>, 导致细胞内的脂质代谢紊乱, 诱导泡沫细胞形成。研究发现, ox-LDL 与内皮细胞表面凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 结合后, 被动脉内膜下浸润的巨噬细胞摄取, 从而抑制巨噬细胞胆固醇转运蛋白 ATP 结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter, ABC) A1 和 ABCG1 的表达, 加速巨噬细胞内胆固醇沉积, 诱导巨噬细胞源性泡沫细胞生成<sup>[22]</sup>。同时, 大量蓄积的脂质还可诱导血管平滑肌细胞内 LOX-1 表达, 促进血管平滑肌细胞对 ox-LDL 的摄取, 增强血管平滑肌细胞对脂蛋白颗粒的吞噬作用, 引起血管平滑肌细胞的泡沫化样变<sup>[23]</sup>。另外, 溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 通过促进单核细胞在血管内皮下的聚集<sup>[24]</sup>, 诱导单核细胞吞噬 ox-LDL 和胆固醇, 增加细胞中脂滴的数量, 促进泡沫细胞形成。

脂噬促进细胞内脂滴降解, 加速胆固醇流出, 抑制泡沫细胞形成。其主要表现在脂噬可通过介导泡沫细胞中脂滴的分解, 解除 P2RY12 受体激活引起的胆固醇外流抑制<sup>[25]</sup>, 改善巨噬细胞中胆固醇的逆向转运功能。在脂噬的作用下, 储存在脂滴内的胆固醇酯被特定酶水解成游离胆固醇, 利用

ApoA1 或 HDL 作为载体排出体外, 减少血管壁内脂质蓄积和泡沫细胞形成。与此同时, 在高脂饲料喂养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠中, 程序性细胞死亡蛋白 4 (programmed cell death protein 4, PDCD4) 的缺乏会增加 ATG5 的蛋白表达, 从而显著上调局部斑块中巨噬细胞的脂噬作用, 诱导巨噬细胞内胆固醇流出加快, 减少细胞内脂滴的蓄积以及泡沫细胞的形成<sup>[26]</sup> (图 2B)。

#### 4.3 脂噬与血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞参与细胞内的信号转导、细胞黏附、免疫、炎症等多种生理功能, 血管内皮细胞损伤是 As 形成的始动环节<sup>[27]</sup>。血管内皮细胞中过度积累的脂滴会激活 PI3K/Akt 信号通路<sup>[28]</sup>, 释放核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 并促进单核细胞与内皮细胞之间的黏附, 触发血管内皮的炎症反应和内质网应激发生, 导致内皮细胞功能障碍和受损。脂质代谢紊乱引起脂滴大量蓄积, 促使 ox-LDL 的摄取增加, 引起内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的活性下降, NO 的合成减少, 诱导血管内皮细胞中氧化应激水平增高, 导致血管内皮功能障碍。同时, 脂滴中的血红素转运蛋白可抑制血管内皮细胞中葡萄糖调节蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 的表达, 干扰 GRP94 对胆固醇的调节作用, 促进内皮细胞中脂滴的累积<sup>[29]</sup>, 引起内皮细胞功能障碍及凋亡。

内皮细胞中脂噬功能上调可促进脂滴内脂质底物的分解和清除, 保护内皮细胞免受 ox-LDL 和晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) 等多种促 As 因子诱导的损伤<sup>[30]</sup>。另外, 内皮细胞损伤的修复可能与脂噬抑制脂滴的积累、促进内皮细胞中 eNOS 的表达以及增加 NO 的释放有关<sup>[31]</sup>。当血管内皮细胞中 LDL 负荷时, 机体通过上调 LC3-II、溶酶体相关膜蛋白 1 (lysosomal-associated membrane protein 1, LAMP1) 和下调 p62 的蛋白表达, 促进内皮细胞启动脂噬。脂噬能够显著降低前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的基因表达<sup>[32]</sup>, 上调血管内皮细胞膜上 LDLR 的数量, 加快 LDL 和胆固醇的代谢速度, 抑制血管内皮细胞的脂质沉积以及炎症细胞分泌, 改善血管内皮细胞损伤 (图 2C)。

#### 4.4 脂噬与血管平滑肌细胞增殖和迁移

血管平滑肌细胞是构成血管壁组织结构的主要细胞成分, 具有维持血管张力和调控血压的作用。在 As 的发生过程中, 血管平滑肌细胞的过度增殖和迁移是引起血管重构、促进动脉管腔再狭窄的

关键因素<sup>[33]</sup>。研究发现,脂蛋白代谢异常诱导血管组织细胞暴露于高胆固醇环境中会加速血管平滑肌细胞向内膜处增殖和迁移,导致血管中膜层增厚和管腔狭窄<sup>[34]</sup>。同时,迁移到血管内膜下的血管平滑肌细胞通过合成与分泌胶原纤维,构成脂质条纹纤维帽,参与斑块的形成。除此之外,血管平滑肌细胞中过量堆积的脂质通过上调Ⅲ型磷脂酰肌醇3-磷酸5-激酶的表达来增强 mTORC1 的活性<sup>[35]</sup>,诱导血管内皮下血小板聚集,大量聚集的血小板分泌血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)与 MMP 的表达增加,加速血管平滑肌细胞增殖和迁移,使血管平滑肌细胞丧失原有的收缩能力,导致管腔再狭窄。进一步的研究显示,内膜下过量堆积的脂质如 ox-LDL 会增强血管平滑肌细胞的吞噬活性<sup>[36]</sup>,诱导血管平滑肌细胞从收缩表型向合成表型

转化,加速血管平滑肌细胞增殖和迁移,导致动脉壁中层组织明显增厚,管腔狭窄。

近年来研究显示,血管平滑肌细胞中脂噬功能的上调能够缓解 As 的病理进程。主要表现在脂噬通过抑制血管平滑肌细胞表型的转化,缓解血管平滑肌细胞增殖和迁移,进而影响 As 的发生发展。研究发现,由于脂噬功能受损引起的 P2RY12/PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活化会增加血管平滑肌细胞中的脂质蓄积,诱导细胞内氧化应激水平增高,加速血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[37]</sup>。相反,增加 LC3 和 Beclin-1 蛋白的表达会诱导脂噬发生。脂噬通过促进 PPAR  $\gamma$ /LXR/ABCA1、Rho/Rock 信号通路的活化<sup>[38]</sup>,加速血管平滑肌细胞内脂滴的降解,缓解 AGE 和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分泌增加引起的血管平滑肌细胞表型的转变,抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移(图 2D)。

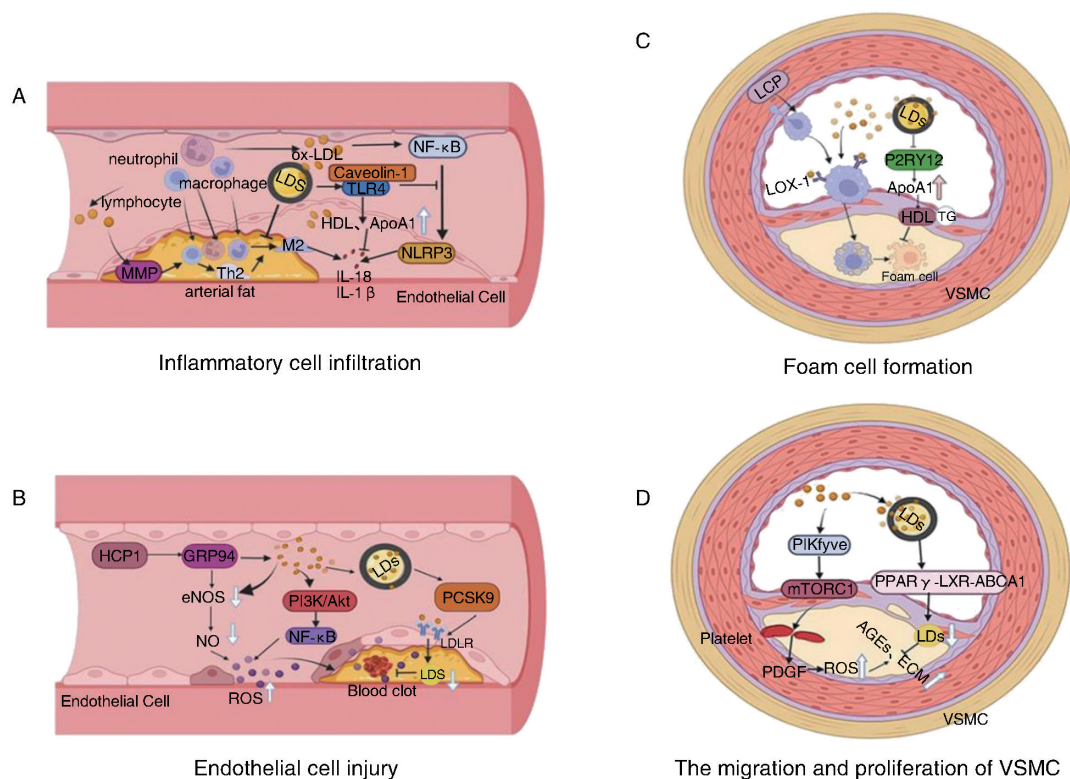


图 2. 脂噬参与 As 发生的关键病理环节

Figure 2. Lipophagy is involved in the key pathological link of As

## 5 基于脂噬探讨中医药对 As 的防治策略

在中医学理论体系中,As 属于“脉痹”“胸痹”等疾病的范畴,其病机核心为“痰瘀互结”。“痰瘀”作为 As 斑块形成的主要病理因素,多为患者有高脂血症及“粥样”的斑块,亦为脂质代谢紊乱的微观体

现<sup>[39]</sup>。脂噬可促进机体内脂质降解,从微观角度选择性降解脂滴,平衡脂质代谢以维持机体内环境的阴阳自和。中医补气、补肾、祛痰的治疗思想可清除细胞内的“内生痰浊”,增强细胞自噬功能,促进脂滴经脂噬途径的降解。通过中医药思维和方法调节自噬进而调节脂质代谢紊乱,为 As 的防治开辟

了一个新的思路与方法。目前,相关学者研究较多中药对脂噬的影响,试图从脂噬的角度来分析中药发挥作用的分子机制。

## 6 中药通过脂噬途径调节 As

### 6.1 中药单体

近年来,中药单体及其有效成分通过调节脂噬干预 As 的实验研究越来越多。从分析中药单体的有效成分及其分子结构到药物作用机制,发现其能够通过调控脂噬途径干扰 As 的疾病进展,进一步明确其使用的有效性。

**6.1.1 萜类化合物** 雷公藤红素是从中药雷公藤根部提取的重要活性成分,在促进脂质代谢、免疫抗炎等方面具有独特的效果。研究发现,雷公藤红素能够增加巨噬细胞 RAW264.7 内的自噬标志物 LC3-II/LC3-I 表达,下调 p62 蛋白水平<sup>[40]</sup>,提示雷公藤红素可以促进荷脂巨噬细胞中自噬的发生,减少巨噬细胞内脂滴的蓄积。穿心莲内酯是穿心莲的主要活性成分,具有抗炎、抑制氧化应激等多种药理作用,研究发现其能够上调自噬相关蛋白 ATG5 的表达,增强脂噬对泡沫细胞内脂滴的降解作用,抑制 ox-LDL 诱导的促炎分子单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 和 IL-6 的释放而干预 As<sup>[41]</sup>。

**6.1.2 多酚类化合物** 表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 是从苦瓜素中提取的多酚类化合物,通过降血糖、抗血脂、抗炎、抗氧化、免疫调节等方面参与心血管疾病的治疗。据报道,EGCG 参与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路以及 PDCD4 途径影响脂噬相关蛋白 LC3 与 ATG5 的表达<sup>[42]</sup>,减少血管内皮细胞中脂滴蓄积与血管炎症反应。进一步的研究显示,EGCG 能够清除氧自由基,提高过氧化氢酶活性和还原型谷胱甘肽水平,增强 LC3 蛋白表达而诱导自噬体产生<sup>[43]</sup>,抑制血管内皮细胞脂毒性。除此之外,研究发现异黄酮可以增加巨噬细胞中 Sestrin 2 的水平,抑制 mTOR/PPAR $\gamma$  信号通路,进而影响自噬相关蛋白的表达来启动脂噬,最终抑制 As 小鼠体内巨噬细胞泡沫化和血管炎症反应的发生<sup>[44]</sup>。

**6.1.3 苷类化合物** 红景天苷是中药红景天中最有效的活性成分之一<sup>[45]</sup>,具有抗炎调脂、抗氧化、抗衰老、提高机体耐力等功效,在 As 治疗方面效果显著。研究表明,红景天苷能够上调血管内皮细胞

中的 SIRT1/FoxO1 信号通路来启动脂噬<sup>[46]</sup>。脂噬加速细胞内脂滴的降解,减少 ROS 的表达,抑制氧化应激水平升高,显著缓解 As 小鼠模型体内斑块破裂、出血以及血栓形成。此外,脂质吞噬作用会随着 As 病变的加剧而逐渐减弱,并诱导 NLRP3 炎症小体的激活。而红景天苷能够上调自噬相关蛋白的表达水平,激活 AMPK/PI3K/Akt/eNOS 途径来触发脂噬,从而减少血管内胆固醇结晶的释放以及 ROS 的堆积,抑制 NLRP3 炎症小体活化,有效改善 As 小鼠局部血管炎症反应。

**6.1.4 黄酮类化合物** 芹菜素是一种天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗血小板和抗肿瘤等药理作用。Kowalski 等通过体外实验证明,芹菜素能够显著提高巨噬细胞中自噬相关蛋白 ATG5 以及自噬标志蛋白 LC3 的表达来启动脂噬,促进脂滴降解,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路激活,发挥抗炎和抗细胞凋亡的作用。进一步的研究显示,芹菜素在 ox-LDL 刺激的巨噬细胞中可升高 LC3-II/LC3-I 比值,降低 p-mTOR/mTOR 比值和 p62 蛋白的表达,促进自噬体的形成,增强脂质吞噬作用<sup>[47]</sup>,从而加速 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠体内富含脂质的巨噬细胞凋亡。

**6.1.5 生物碱类化合物** 小檗碱是从中草药黄连和其他小檗属植物中分离得到的异喹啉类生物碱,具有抗氧化、抗凋亡、抗菌、降压、调脂等多种药用价值。研究发现,小檗碱参与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,激活自噬,促进脂滴降解,减少 CD36 和 LOX-1 对 ox-LDL 的摄取,加速胆固醇外排,抑制泡沫细胞的堆积。李超等<sup>[48]</sup> 研究发现,钩藤总生物碱是钩藤的主要活性成分,其通过显著提高 As 小鼠内皮细胞中 LC3-II/LC3-I 比值和 Beclin-1 的表达,下调自噬标志蛋白 p62 的水平,促进自噬体与溶酶体结合,加速脂质降解并调节胆固醇的逆向转运功能,从而抑制血管平滑肌细胞的过度增殖和迁移,减轻 As 小鼠的血管病变。

**6.1.6 其他** 有研究证实,大黄素能够干预转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 诱导的大鼠 As 模型<sup>[49]</sup>。研究还发现,大黄素呈剂量依赖性地上调血管平滑肌细胞自噬相关蛋白 LC3 和 Beclin-1 的表达,促进脂滴分解,减轻血管壁内炎症细胞浸润并抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。当应用自噬抑制剂 3-MA 干预后,大黄素对血管平滑肌细胞的增殖和迁移作用受到明显拮抗,这提示脂噬可能参与调控血管平滑肌细胞的增殖和迁移。李九九等<sup>[50]</sup> 观察黄精水提取物干预脂多糖诱导的小鼠腹腔巨噬细胞 RAW264.7,发现经黄精水提取

物处理后,脂多糖诱导的 M1 型巨噬细胞中 LC3-II/LC3-I 比值上调,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达受到明显抑制,血浆中甘油三酯和胆固醇的含量显著降低。由此说明,巨噬细胞中自噬水平的升高可促进脂质分解,抑制脂质过氧化引起的炎症细胞浸润,从而参与调节巨噬细胞表型,缓解炎症反应发生。

## 6.2 中药复方

脂质蓄积与自噬功能下降有关,大量研究立足于自噬与脂质代谢之间的相互关系,表明中药复方多种活性成分能够改善脂噬的不足,有效干预 As 的病理进程,体现了中药多途径、多层次的协同作用特点。

补阳还五汤上调 As 小鼠主动脉组织中 ATG、LC3-II 蛋白表达,下调 p62 蛋白水平<sup>[51]</sup>,说明补阳还五汤可能通过促进细胞脂噬加速脂滴降解,抑制泡沫细胞的形成以维持脂质代谢平衡,缓解血管内皮细胞损伤。亦有研究发现,补阳还五汤中的主要活性成分槲皮素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇可分别作用于脂噬启动的多个环节,槲皮素能够有效干预 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路,启动脂噬,抑制炎症反应以及血管平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[52]</sup>;山奈酚通过上调自噬相关蛋白 Beclin-1 以及 LC3-II/LC3-I 比值提高自噬水平而影响脂质代谢<sup>[53]</sup>; $\beta$ -谷甾醇抑制 Akt/mTOR 信号通路活化,促进 LC3 和 Beclin-1 表达增加<sup>[54]</sup>,降低高脂血症小鼠血清总胆固醇和甘油三酯水平<sup>[55]</sup>。

黄连解毒汤对 As 的治疗具有剂量依赖性,随着剂量的增加 As 小鼠主动脉组织中 mTOR 信号通路的抑制作用增强,脂噬水平升高,IFN- $\gamma$ 、IL-18 等炎症因子释放减少<sup>[56]</sup>,血管炎症反应减轻。通过对该组方中的活性成分进行比较分析,有学者发现黄芩苷能够显著提高血管内皮细胞中 LC3 的含量,抑制 p62 的表达,减少促炎因子释放,抑制泡沫细胞形成<sup>[57]</sup>;黄连碱亦可诱导自噬相关蛋白 LC3-II、ATG5 和胆固醇外流蛋白 ABCA1 的表达水平升高,激活脂噬作用,加速胆固醇流出,改善血脂水平,调控脂质代谢紊乱<sup>[58]</sup>。

丹参片对 As 模型小鼠具有一定的治疗作用,其通过调控 PI3K/Akt 信号通路,降低高脂血症大鼠血清中 iNOS 的含量,改善血管内皮损伤<sup>[59]</sup>。另有研究表明,丹参片调控脂噬发挥的抗 As 作用与其活性成分丹参素、丹酚酸 B、葛根素和黄芪甲苷有关。丹参素能够显著上调自噬相关蛋白 LC3 与 Beclin-1 的

表达水平,改善脂质代谢紊乱,减少 ROS 堆积,进而对抗氧化应激诱导的炎症反应发生<sup>[60]</sup>;丹酚酸 B 通过参与 AMPK 信号通路的活化,解除 mTOR 信号通路对 ULK1 表达的抑制作用,提高巨噬细胞 ABCG1 的 mRNA 相对表达量,加速胆固醇流出,抑制巨噬细胞泡沫化;葛根素明显提高 p-AMPK 蛋白水平,激活脂噬作用,抑制脂肪酸合成酶的活性,改善脂质蓄积,降低血清中胆固醇和甘油三酯的含量<sup>[61]</sup>;黄芪甲苷可上调自噬标志物 Beclin-1 的蛋白表达,增加 LC3-II/LC3-I 比值,促进自噬小体的形成,解除 NF- $\kappa$ B 信号通路对 NLRP3 的活化作用,抑制相关炎症介质释放,减轻炎症反应<sup>[62]</sup>。

清脂通脉颗粒通过诱导 As 模型大鼠血管内皮细胞中的自噬水平升高,促进自噬体与溶酶体结合,加速脂滴分解,降低血清中甘油三酯和胆固醇的含量,干预 As 病变。为了进一步探究清脂通脉颗粒调控脂噬的作用机制,一些学者对该组方中的活性成分进行研究分析,发现柴胡总皂苷可明显下调 p-Akt 与 p-mTOR 的蛋白表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进自噬小体形成,从而进一步提高脂噬水平<sup>[63]</sup>,调节脂质代谢紊乱,改善巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润情况<sup>[64]</sup>;熊果酸通过促进 LC3-II 等自噬标志物的表达以及 p-AMPK 的蛋白水平,激活 AMPK 信号通路来启动脂噬,降低脂质合成过程中必需酶的活性,发挥抑制脂质沉积的作用<sup>[65]</sup>。

蛭龙活通瘀胶囊不仅对 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化具有抑制作用,而且还会通过提高颈动脉 As 兔模型中 ATG5 的表达促进细胞自噬,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化<sup>[66]</sup>,改善 ROS 堆积诱导的血管内皮细胞损伤。亦有研究证实,蛭龙活通瘀胶囊中的活性成分黄芪多糖、阿魏酸在启动脂噬过程中发挥重要作用。主要表现在黄芪多糖能够显著提高 p-AMPK 的蛋白表达水平,激活 AMPK 信号通路,抑制脂质蓄积,减少炎症因子的释放<sup>[67]</sup>;阿魏酸通过诱导沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 活化,增加自噬相关蛋白 LC3-II 与 Beclin-1 的表达,激活 AMPK 信号通路启动脂噬,抑制由于脂毒性诱导的 ROS 堆积以及 IL-6、IL-1 等炎症介质释放<sup>[68]</sup>。

搜风祛痰中药复方稳斑汤能够显著增加 As 小鼠主动脉组织中 Beclin-1、LC3 的蛋白表达,提高自噬水平<sup>[69]</sup>,减少 As 斑块内的脂质浸润,增强斑块的稳定性。通过对该组方中的活性成分进行比对分析,有学者发现木犀草素和陈皮素可能是调控脂噬

的关键活性成分。木犀草素可显著上调自噬标志物 LC3-II 与 Beclin-1 的蛋白表达,改善巨噬细胞内的脂质蓄积,促进胆固醇转运蛋白 ABCA1 的表达,抑制巨噬细胞泡沫化<sup>[70]</sup>;陈皮素可抑制 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、mTOR 的表达,上调自噬相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 的蛋白水平,诱导细胞脂噬,从而调节脂质代谢紊乱,清除氧自由基的蓄积,降低血清中胆固醇、甘油三酯的含量<sup>[71]</sup>。

中药复方丹七片具有活血化瘀、通脉止痛之功效,其通过调控 mTOR-ULK1/TFEB 信号通路抑制自噬溶酶体累积,下调自噬标志蛋白 p62,上调自噬体形成阶段的关键蛋白 Beclin-1 和溶酶体功能蛋白 LAMP1<sup>[72]</sup>,促进自噬不同阶段自噬流的恢复,降低胆固醇含量,抑制血管内皮炎症反应。有研究发现,丹七片的主要活性成分丹参酮 II A、人参皂苷 Rb1 可作用于脂噬发生的多个环节来发挥抗 As 作用。丹参酮 II A 能够显著抑制自噬负反馈调节因子 mTOR 的活性表达,解除 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对自噬小体形成的抑制作用,促进脂噬发生,抑制由于 ox-LDL 过量蓄积导致的内皮细胞中氧化应激水平增高,从而有效改善内皮细胞损伤<sup>[73]</sup>;人参皂苷 Rb1 通过促进自噬相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 的表达下调 p62 水平,促进自噬小体形成,诱导脂噬发生,抑制血清中胆固醇、甘油三酯、LDL 含量的升高,抑制炎症因子的释放,降低 As 斑块面积<sup>[74]</sup>。

## 7 结 语

近年来,脂噬与 As 之间的关系受到了广泛的关注。脂噬通过加速脂滴降解抑制血管壁内泡沫细胞积聚、减少脂质浸润以及炎症因子分泌等在改善 As 病变中具有重要意义。脂噬作为 As 治疗药物的新靶点,可被多种中药调控并产生显著的治疗作用,表明脂噬可能是中医中抗 As 的重要机制。近年来针对中药单体和中药复方通过以脂噬途径为靶点治疗 As 的研究日趋增多,但具体的作用机制却仍未完全明确。因此,今后可进一步探索中药是如何通过促进脂噬途径对 As 产生治疗作用,从而为深入挖掘中医药治疗 As 疾病的作用机制提供新的思路。

### [参考文献]

[1] 温雯,张建勋,高奋. 环状 RNA 调节脂质代谢在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 217-221.  
WEN W, ZHANG J X, GAO F. The role of circRNA in regulating lipid metabolism in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2021,

29(3): 217-221.

- [2] 陆闽侨,李碧澄,田野,等. 血细胞对动脉粥样硬化出血斑块炎症环境及转归的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(9): 819-824.  
LU M Q, LI B C, TIAN Y, et al. Impact of blood cells on the inflammatory environment and outcome of atherosclerotic hemorrhagic plaques[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(9): 819-824.
- [3] 王志丹,贾连群,宋囡,等. 从阴阳自和角度论肝脏脂质代谢与细胞自噬的关系[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 924-925.  
WANG Z D, JIA L Q, SONG N, et al. The relationship between liver lipid metabolism and autophagy from the perspective of Yin Yang self harmony[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(4): 924-925.
- [4] 吴圣贤,何芳,武荣荣. 以“脉生痰核”理论指导动脉粥样硬化研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 260-262.  
WU S X, HE F, WU R R. Guide the research on atherosclerosis with the theory of “meridian phlegm node”[J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(3): 260-262.
- [5] FILALI-MOUNCEF Y, HUNTER C, ROCCIO F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease[J]. Autophagy, 2022, 18(1): 50-72.
- [6] MARTINEZ-LOPEZ N, SINGH R. Autophagy and lipid droplets in the liver[J]. Annu Rev Nutr, 2015, 35: 215-237.
- [7] RUI Y N, XU Z, PATEL B, et al. HTT/huntingtin in selective autophagy and huntington disease: a foe or a friend within[J]. Autophagy, 2015, 11(5): 858-860.
- [8] WARD C, MARTINEZ-LOPEZ N, OTTEN E G, et al. Autophagy, lipophagy and lysosomal lipid storage disorders [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1861(4): 269-284.
- [9] ZACHARI M, GANLEY I. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation[J]. Essays Biochem, 2017, 61(6): 585-596.
- [10] LEE J M, WAGNER M, XIAO R, et al. Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy[J]. Nature, 2014, 516(7529): 112-115.
- [11] LANGEMEYER L, FROELICH F, UNGERMANN C. Rab GTPase function in endosome and lysosome biogenesis[J]. Trends Cell Biol, 2018, 28(11): 957-970.
- [12] WANG Y, ZHAO H, LI X, et al. Formononetin alleviates hepatic steatosis by facilitating TFEB-mediated lysosome biogenesis and lipophagy[J]. J Nutr Biochem, 2019, 73: 108214.
- [13] ZHU Z D, YU T, LIU H J, et al. SOCE induced calcium overload regulates autophagy in acute pancreatitis via calcineurin activation [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 50.
- [14] NGUYEN T B, OLZMANN J A. Lipid droplets and lipotoxicity during autophagy[J]. Autophagy, 2017, 13(11): 2002-2003.
- [15] ZHANG T, LIU J, SHEN S, et al. SIRT3 promotes lipophagy and chaperon-mediated autophagy to protect hepatocytes against lipotoxicity[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 329-344.
- [16] KIM H W, SHI H, WINKLER M, et al. Perivascular adipose tissue and vascular perturbation/atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(11): 2569-2576.
- [17] BIASIZZO M, KOPITAR-JERALA N. Interplay between NLRP3 in-

- flammasome and autophagy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803.
- [18] STIEBING C, SCHMÖLZ L, WALLERT M, et al. Raman imaging of macrophages incubated with triglyceride-enriched oxLDL visualizes translocation of lipids between endocytic vesicles and lipid droplets [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(5): 876-883.
- [19] EKYALONGO R C, NAKAYAMA H, KINA K, et al. Organization and functions of glycolipid-enriched microdomains in phagocytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(1): 90-97.
- [20] LIU A, FROSTEGRD J. PCSK9 plays a novel immunological role in oxidized LDL-induced dendritic cell maturation and activation of T cells from human blood and atherosclerotic plaque [J]. *J Intern Med*, 2018, 284(2): 193-210.
- [21] CHEN Z, XUE Q, CAO L, et al. Toll-like receptor 4 mediated oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation in vascular smooth muscle cells via Src and Sirt1/3 pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2021(14): 6639252.
- [22] CHISTIAKOV D, BOBRYSEV Y V, OREKHOV A. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(1): 17-28.
- [23] CHISTIAKOV D A, OREKHOV A N, BOBRYSEV Y V. LOX-1-mediated effects on vascular cells in atherosclerosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5): 1851-1859.
- [24] CORRÊA R, SILVA L, RIBEIRO D, et al. Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 inflammasome-mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2927.
- [25] PI S, MAO L, CHEN J, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis [J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 980-1000.
- [26] WANG L, JIANG Y, SONG X, et al. PDCD4 deficiency enhances macrophage lipophagy and attenuates foam cell formation and atherosclerosis in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(1): e2055.
- [27] GIMBRONE M A, GARCÍA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [28] YUAN X, CHEN J, DAI M. Paeonol promotes microRNA-126 expression to inhibit monocyte adhesion to ox-LDL-injured vascular endothelial cells and block the activation of the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1871-1878.
- [29] WEI Q, ZHANG J, SU L, et al. Low-concentration HCP1 inhibits apoptosis in vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(1): 92-98.
- [30] BAUMER Y, MCCURDY S, WEATHERBY T M, et al. Hyperlipidemia-induced cholesterol crystal production by endothelial cells promotes atherogenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1129.
- [31] WANG Y, CUI L, XU H, et al. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 13-19.
- [32] LUQUERO A, BADIMON L, BORRELL-PAGES M. PCSK9 functions in atherosclerosis are not limited to plasmatic LDL-cholesterol regulation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 639727.
- [33] ZHAO D, LI J, XUE C, et al. TL1A inhibits atherosclerosis in ApoE-deficient mice by regulating the phenotype of vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(48): 16314-16327.
- [34] MA H, ZHENG L, QIN H, et al. Myocardial infarction-associated transcript knockdown inhibits cell proliferation, migration, and invasion through miR-490-3p/intercellular adhesion molecule 1 axis in oxidized low-density lipoprotein-induced vascular smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5): 617-626.
- [35] 谷敏, 冯菲菲, 甘雪晴, 等. III型磷脂酰肌醇3-磷酸5-激酶在小鼠血管平滑肌细胞增殖和迁移中的作用机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 433-442.
- GU M, FEN F F, GANG X Q, et al. Role of phosphatidylinositol 3-phosphate 5-kinase type III in proliferation and migration of mouse vascular smooth muscle cells [J]. *Chin J Physiol*, 2021, 37(3): 433-442.
- [36] GIANNOTTI K C, WEINERT S, VIANA M N, et al. A secreted phospholipase A2 induces formation of smooth muscle foam cells which transdifferentiate to macrophage-like state [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3244.
- [37] PI H, WANG Z, LIU M, et al. SCD1 activation impedes foam cell formation by inducing lipophagy in oxLDL-treated human vascular smooth muscle cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5259-5269.
- [38] LEI S, PENG F, LI M L, et al. LncRNA-SMILR modulates RhoA/ROCK signaling by targeting miR-141 to regulate vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2): H377-H391.
- [39] 闫黎, 贾庆玲, 申定珠. 从脂噬角度探讨补肾中药复方防治动脉粥样硬化的新策略 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(30): 159-162.
- YAN L, JIA Q L, SHEN D Z. Discussion on the new strategy of compound Chinese medicine for reinforcing kidney for preventing and treating atherosclerosis from the perspective of lipophagy [J]. *Chin Med Her*, 2019, 16(30): 159-162.
- [40] 汪瑜翔, 姜爽, 石雅宁, 等. 雷公藤红素通过激活 LXR $\alpha$ /ABCA1 通路和细胞自噬抑制巨噬细胞脂质蓄积 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(7): 836-845.
- WANG Y X, JIANG S, SHI Y N, et al. Triptolide inhibits macrophage lipid accumulation by activating LXR $\alpha$ /ABCA1 pathway and autophagy [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2021, 48(7): 836-845.
- [41] WU T, PENG Y, YAN S, et al. Andrographolide ameliorates atherosclerosis by suppressing pro-inflammation and ROS generation-mediated foam cell formation [J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1681-1689.
- [42] KIM H S, MONTANA V, JANG H J, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) stimulates autophagy in vascular endothelial cells: a potential role for reducing lipid accumulation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22693-22705.
- [43] ZHANG C P, DING X X, TIAN T, et al. Impaired lipophagy in endothelial cells with prolonged exposure to oxidized low-density lipoprotein [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2665-2672.
- [44] DONG L, YIN L, ZHANG Y, et al. Anti-inflammatory effects of ononin on lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells [J]. *Mol Immunol*, 2017, 83: 46-51.
- [45] 朱琳, 王彦军, 俞天虹, 等. 红景天苷通过抑制内质网应激减

- 少高同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(1): 5-10.
- ZHU L, WANG Y J, YU T H, et al. Salidroside attenuates homocysteine-induced injury in human umbilical vein endothelial cell via inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. Chin J Arterioscler, 2015, 23(1): 5-10.
- [46] ZHU Z, LI J, ZHANG X. Salidroside protects against ox-LDL-induced endothelial injury by enhancing autophagy mediated by SIRT1-FoxO1 pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 111.
- [47] WANG Q, ZENG P, LIU Y L, et al. Inhibition of autophagy ameliorates atherogenic inflammation by augmenting apigenin-induced macrophage apoptosis[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 27(1): 24-31.
- [48] 李超, 杨雯晴, 王宇, 等. 钩藤总生物碱增强自噬降低氧化应激诱导的内皮细胞炎症反应[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2137-2141.
- LI C, YANG W Q, WANG Y, et al. Rhynchophylla total alkaloids reduce endothelial cell inflammatory response induced by oxidative stress through enhancing autophagy[J]. Chin Med Pharm, 2017, 32(5): 2137-2141.
- [49] 权彦, 李小蓉, 赵忠孝, 等. 大黄素通过自噬抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(1): 59-63.
- QUAN Y, LI X R, ZHAO Z X, et al. Emodin inhibits the proliferation and migration of rat vascular smooth muscle cells through autophagy activation[J]. Northwest Pharm J, 2018, 33(1): 59-63.
- [50] 李九九, 汪光军, 刘政祥, 等. 黄精水提物干预脂多糖诱导的巨噬细胞极化与自噬研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(19): 7772-7777.
- LI J J, WANG G J, LIU Z X, et al. Effect of polygonatum sibiricum aqueous extract on lipopolysaccharides induced macrophage polarization and autophagy[J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(19): 7772-7777.
- [51] 颀志英, 张志明, 雍文兴, 等. 补阳还五汤含药血清对缺氧/复氧心肌细胞自噬相关蛋白 LC3 II、Beclin1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1569-1572.
- JIE Z Y, ZHANG Z M, YONG W X, et al. Effect of serum-containing serum on the expression of proteins LC3 II and Beclin1 in hypoxia/reoxygenated cardiomyocytes[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(7): 1569-1572.
- [52] 吕丽. 基于 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路槲皮素抗动脉粥样硬化作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017: 12.
- LÜ L. Protective effects of quercetin on atherosclerosis via PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway[D]. Changchun: Jilin University, 2017: 12.
- [53] VARSHNEY R, VARSHNEY R, MISHRA R, et al. Kaempferol alleviates palmitic acid-induced lipid stores, endoplasmic reticulum stress and pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction through AMPK/mTOR-mediated lipophagy[J]. J Nutr Biochem, 2018, 57: 212-227.
- [54] 孙玉成, 刘晓巍, 片光哲.  $\beta$ -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 866-871.
- SUN Y C, LIU X W, PIAN G Z. Effect and mechanism of  $\beta$ -sitosterol-induced autophagy and apoptosis in human gastric cancer cells[J]. J Chin Physician, 2019, 21(6): 866-871.
- [55] 宋曙辉, 赵霖, 赵学志, 等.  $\beta$ -谷甾醇和  $\gamma$ -谷维素的甾醇凝胶化油脂对大鼠营养生理功能的影响[J]. 中国粮油学报, 2016, 31(11): 62-68.
- SONG S H, ZHAO L, ZHAO X Z, et al. Effects of  $\beta$ -sitosterol and  $\gamma$ -oryzanol in sterol-gelatinized oils on nutritional and physiological functions in rats[J]. J Chin Cereals Oils Assoc, 2016, 31(11): 62-68.
- [56] 于红红, 俞琦, 许滔, 等. 黄连解毒汤含药血清对 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 源性泡沫细胞模型自噬及炎症反应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3828-3832.
- YU H H, YU Q, XU T, et al. Effects of Huanglian Jiedu Decotion containing serum on autophagy and inflammation in ox-LDL induced RAW264.7 foam cell model[J]. Chin Med Pharm, 2021, 36(7): 3828-3832.
- [57] 李麒. 基于细胞自噬理论探讨黄芩苷抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化发展和促进斑块稳定的分子机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014: 24-29.
- LI Q. The molecular mechanism research on baicalin inhibition atherosclerosis development and promotion plaque stability of ApoE<sup>-/-</sup> mice based on the theory of autophagy[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014: 24-29.
- [58] 沈敏燕, 胡曦, 朱静, 等. 黄连碱促进肝细胞自噬及胆固醇外流改善脂肪肝的脂质蓄积[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(4): 421-424.
- SHEN M Y, HU X, ZHU J, et al. Coptisine promotes hepatocyte autophagy and cholesterol efflux to improve lipid accumulation in fatty liver[J]. J Bengbu Med Coll, 2021, 46(4): 421-424.
- [59] 侯杰军, 雷鹏, 陈金锋, 等. 网络药理学方法挖掘丹参片治疗冠心病的作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(24): 3841-3853.
- HOU J J, LEI P, CHEN J F, et al. Study on the mechanism of compound Danlou tablets in treating coronary heart disease by network pharmacology[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2019, 17(24): 3841-3853.
- [60] 孙大伟, 索艳荣, 冯丽莎, 等. 基于自噬基因 Beclin-1 与 LC3 探讨丹参素对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌 ATP5G1 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2421-2425.
- SUN D W, SUO Y R, FENG L S, et al. Effects of Danshensu on ATP5G1 in ischemia-reperfusion injury rat's myocardium based on the autophagy genes Beclin-1 and LC3[J]. Chin Med Pharm, 2019, 34(6): 2421-2425.
- [61] ZHENG G, LIN L, ZHONG S, et al. Effects of puerarin on lipid accumulation and metabolism in high-fat diet-fed mice[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122925.
- [62] 赵静, 张丽英, 康红霞. 基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病系膜细胞 NLRP3 炎症小体活化通路及机制[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 41-46.
- ZHAO J, ZHANG L Y, KANG H X. Inhibitory effect and mechanism of astragaloside IV on NLRP3 inflammasome activation pathway in mesangial cells of diabetic nephropathy based on the autophagy pathway[J]. Her Med, 2021, 27(9): 41-46.

- [63] ZHANG X, LIU Z, CHEN S, et al. A new discovery: total bupleurum saponin extracts can inhibit the proliferation and induce apoptosis of colon cancer cells by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114742.
- [64] LAW B Y, MO J F, WONG V K. Autophagic effects of Chaihu (dried roots of *Bupleurum Chinense* DC or *Bupleurum scorzoneraefolium* WILD)[J]. *Chin Med*, 2014, 9: 21.
- [65] 丁秦超, 冯璐燕, 应娜, 等. 熊果酸通过 AMPK 介导的信号通路激活自噬改善油酸诱导的肝细胞脂肪沉积[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(10): 1150-1155.  
DING Q C, FENG L Y, YIN N, et al. Ursolic acid activates autophagy to improve oleic acid-induced hepatocyte lipid deposition through AMPK-mediated signaling pathway[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2019, 43(10): 1150-1155.
- [66] 刘孟楠, 韩梅, 秦旭佩, 等. 基于内质网应激探讨蛭龙活血通瘀胶囊对 ox-LDL 诱导巨噬细胞凋亡及泡沫细胞形成的影响[J]. *中药材*, 2021(6): 1461-1467.  
LIU M N, HAN M, QIN X P, et al. Effect of Zhilong Huoxue Tongyu Capsules on ox-LDL-induced macrophage apoptosis and foam cell formation based on endoplasmic reticulum stress[J]. *Chin Med Mat*, 2021(6): 1461-1467.
- [67] TUO X, DENG Z, HUANG G, et al. Astragalus polysaccharide attenuates overexercise-induced myocardial injury via activating AMPK signaling pathway to suppress inflammation and oxidative stress[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2021, 94(1): e20210314.
- [68] XU T, SONG Q, ZHOU L, et al. Ferulic acid alleviates lipotoxicity-induced hepatocellular death through the SIRT1-regulated autophagy pathway and independently of AMPK and Akt in AML-12 hepatocytes[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 13.
- [69] 倪小鸥, 宫丽鸿, 张滢, 等. 搜风祛痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(5): 488-491.  
NI X O, GONG L H, ZHANG S, et al. Effects of Expelling Wind to eliminate phlegm method on the expression of Beclin-1 and LC3 in ApoE gene knockout rats with atherosclerosis unstable plaque[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2016, 14(5): 488-491.
- [70] ZHANG B C, ZHANG C W, WANG C, et al. Luteolin attenuates foam cell formation and apoptosis in ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(5): 2065-2076.
- [71] 陈袁, 赵倩, 康琪, 等. 川陈皮素对非酒精性脂肪肝大鼠降肝脂作用[J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(11): 1574-1578.  
CHEN Y, ZHAO Q, KANG Q, et al. Hypolipidemic effect of nobiletin in rats with nonalcoholic fatty liver[J]. *Chin J Public Health*, 2020, 36(11): 1574-1578.
- [72] 王晓平, 江艳艳, 李伟利, 等. 丹七片调控 mTOR-ULK1/TFEB 自噬通路保护阿霉素诱导心肌损伤的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 3946-3951.  
WANG X P, JIANG Y Y, LI W L, et al. Mechanism of Danqi Tablets protecting against doxorubicin-induced myocardial injury through regulating mTOR-ULK1/TFEB autophagy pathway[J]. *Chin Med Pharm*, 2021, 36(7): 3946-3951.
- [73] 曹慧敏, 宋囡, 张妮, 等. 丹参酮 II A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(11): 933-939.  
CAO H M, SONG N, ZHANG N, et al. Regulation on autophagy with tanshinone II A for anti-oxidative stress damage of endothelial cells through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2017, 40(11): 933-939.
- [74] ZHOU P, XIE W, LUO Y, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rb1 on early atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice via inhibition of apoptosis and enhancing autophagy[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2912.  
(此文编辑 文玉珊)