

# 自噬对血管平滑肌细胞增殖的影响

魏海凉<sup>1,2</sup>, 秦旭平<sup>1\*</sup>

(1. 南华大学药物药理研究所血管生物学实验室, 湖南 衡阳 421001;

2. 邵阳学院药理教研室, 湖南 邵阳 422000)



秦旭平, 博士, 南华大学药物药理研究所药理学教授, 硕士研究生导师, 美国乔治城大学医学中心生物化学和细胞生物学系博士后。国际心脏病学会中国分会会员, 中国药理学学会教学与科普专业委员会委员, 湖南省药理学学会常务理事, 湖南省病理生理心血管专业委员会委员。《中南医学科学杂志》编辑部主任, 国内外多个杂志审稿专家。目前, 主持或指导性参与国家和省部级课题 8 项, 在国内外发表教学及科研学术论文 80 余篇, 参编或主编学术专著 3 部, 参编国家“十三五”《药理学》英文版教材 2 部, 中文教材 3 部。

**摘要:** 血管平滑肌细胞异常增殖是血管增殖性疾病的病理基础, 自噬是真核生物维持细胞内环境稳态的一种自我保护机制。近年来的研究发现, 自噬参与多种细胞因子、血管活性物质、剪切应力、ncRNA 等诱导的血管平滑肌细胞增殖, 一些抗血管增生性疾病的药物往往通过调节自噬通量和自噬活性发挥抗血管平滑肌细胞增殖作用。本文综述了自噬对血管平滑肌细胞增殖的影响, 为探索血管增生性疾病的病理生理机制提供新的思路。

**关键词:** 自噬; 增殖; 血管平滑肌细胞; 血管增生性疾病

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

## Effect of autophagy on proliferation of vascular smooth muscle cells

WEI Hailiang<sup>1,2</sup>, QIN Xuping<sup>1\*</sup>

(1. Laboratory of Vascular Biology, Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China; 2. Department of Pharmacology, Shaoyang University, Shaoyang 422000, Hunan, China)

**Abstract:** Abnormal proliferation of vascular smooth muscle cells is the pathological basis of vascular proliferative diseases. Autophagy is a self-protection mechanism of eukaryote to maintain the stability of intracellular environment. In recent years, the study found that autophagy participates in a variety of cytokines, vascular active substances, shear stress and ncRNA induced vascular smooth muscle cell proliferation, some drugs against vascular proliferative diseases often play the role of anti-proliferation of vascular smooth muscle cells by regulating autophagy flux and autophagy activity. This paper reviews the influence of autophagy on vascular smooth muscle cell proliferation and its mechanism, in order to provide new ideas for further understanding of the pathophysiology of vascular proliferative disease.

**Key words:** autophagy; proliferation; vascular smooth muscle cells; vascular proliferative diseases

自噬 (autophagy) 是细胞降解自身成分 (蛋白

质、核酸、糖类、脂类等) 实现细胞器更新和维持细胞内稳态的管家机制, 也是细胞适应外源性刺激的应激和防御机制, 是多种基因和信号通路参与的一种细胞分解代谢过程<sup>[1]</sup>。饥饿、低氧、机械损伤、氧化应激、感染等都能诱发自噬。根据细胞内底物运送到溶酶体腔方式的不同, 将自噬分为三种类

收稿日期: 2019-02-21; 修回日期: 2019-04-07

基金项目: 国家自然科学基金 (81173060), 南华大学归国人员基金资助项目 (2010XQD44), 湖南省教育厅科学研究项目 (16C1446), 邵阳市科技计划项目 (2017FJ12)。

\* 通信作者, E-mail: qinxp333@hotmail.com.

型<sup>[2]</sup>:微自噬 (microautophagy)、巨自噬 (macroautophagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy)。其中以巨自噬研究最为常见。研究发现,自噬可调节血管平滑肌细胞 (vascular smooth cells, VSMCs) 增殖,影响血管增生性疾病如高血压<sup>[3]</sup>、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)<sup>[4]</sup>、肺动脉高压<sup>[5-6]</sup>、糖尿病血管病变<sup>[7-8]</sup>、血管成形术后再狭窄<sup>[9-10]</sup>等的发生和发展。本文对 VSMCs 自噬与增殖的相互作用做一综述。

## 1 血管平滑肌细胞自噬的生理学意义

生理水平的自噬可以抑制 VSMCs 的异常增殖,发挥细胞保护作用,维持血管稳态。自噬缺陷或不足则可能诱发 VSMCs 异常增殖,打破血管稳态,导致血管功能失调,推动血管增生性疾病的发生发展。

最新研究发现,与正常小鼠相比,自噬相关蛋白-7 (autophagy related protein-7, Atg7) 敲除的小鼠经高糖高脂饮食喂养后更易诱发 As,形成的粥样斑块更大。其体外培养的 VSMCs 衰老加速,增殖能力下降<sup>[11]</sup>。此前 Komatsu 的研究同样证实了 Atg7 基因敲除导致的自噬缺陷促进血管重构和 As 的发生<sup>[12]</sup>。而 Atg7 缺失的新生小鼠由于自噬通路的破坏在一天即死亡,Atg7-1 和 ApoE-1 杂交小鼠 14 周生存率明显下降。以上研究证实生理水平的自噬发挥抗 As 的作用并促进机体的存活。被敲除 LC3B 基因的人肺动脉内皮细胞及平滑肌细胞在缺氧状态下增殖增加,说明自噬在缺氧性血管重构及肺动脉高压的病理过程中发挥保护性作用<sup>[13]</sup>。研究发现,17 $\beta$ -estradiol (E2) 诱导 VSMCs 自噬,减轻缺氧条件下诱发的大鼠肺动脉高压<sup>[14]</sup>。而自噬正向调节因子 FoxO1 (forkhead box O1, FoxO1) 的活性下调会导致人肺动脉血管平滑肌细胞增殖<sup>[15]</sup>。另外, Ras 超家族中的 Rab5a 通过 ERK1/2 途径上调自噬促进人主动脉血管平滑肌细胞的增殖,抑制其凋亡,发挥细胞保护作用<sup>[16]</sup>。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是促进 VSMCs 增殖的重要血管活性物质,现有的研究发现 Hcy 促进 VSMCs 增殖与其对自噬的调节有关。Hcy 激活 AMPK-mTOR 信号通路抑制自噬,上调 VSMCs 的内皮素 (endothelin, ET) 受体<sup>[17]</sup>,间接增强内皮素的作用。

## 2 血管平滑肌细胞自噬的病理学意义

### 2.1 自噬参与生长因子、细胞因子诱导的血管平滑

### 肌细胞增殖

血管受到损伤刺激后,在病理状态下,血管壁细胞释放的生长因子和细胞因子如:血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白介素-6 (Interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 等激活细胞内信号转导通路,使 VSMCs 由稳定的收缩表型向具有增殖特征的合成表型转变<sup>[18]</sup>,导致血管平滑肌细胞增殖,血管壁增厚,血管重构和血管的收缩功能下降,在此过程中往往伴随细胞自噬水平的改变。目前许多研究发现,生长因子和细胞因子诱导 VSMCs 增殖与其对自噬活性的调节有关。

PDGF 通过诱导线粒体破裂、促进有丝分裂和细胞表型转变导致 VSMCs 过度增殖和迁移。Salabei 等<sup>[19]</sup>对体外培养的 VSMCs 研究发现,PDGF-BB 诱导 VSMCs 自噬,使 VSMCs 收缩表型标志物 calponin 和  $\alpha$ -SMA 减少,合成表型标志物 osteopontin 和 vimentin 增多。而自噬抑制剂 3-methyladenine (3-MA)、spautin-1、bafilomycin 使经 PDGF-BB 处理的 VSMCs 收缩表型标志物的表达维持稳定,抑制 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 过度增殖和迁移。PDGF-BB 一方面通过自噬途径清除收缩型蛋白促进细胞表型转变诱导 VSMCs 过度增殖,另一方面通过诱导线粒体裂变,影响细胞的能量代谢促进 VSMCs 增殖。但进一步的研究发现,线粒体裂变抑制剂在发挥对 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 增殖的抑制作用时对 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 自噬并无影响,因此该研究认为,自噬与线粒体裂变无关,自噬和线粒体裂变是 PDGF-BB 诱导 VSMCs 增殖的 2 条平行途径<sup>[20]</sup>。C-Ski 能下调自噬,抑制 PDGF 诱导的鼠源性 VSMCs 细胞株 A10 过度增殖和迁移,其可能的机制是抑制 AKT 的磷酸化,下调增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达<sup>[21]</sup>。此外,凝血酶与细胞表面的凝血酶受体结合,激活细胞内信号转导通路,促进内源性血小板源性生长因子 A 链 (PDGF-A) 和碱性纤维母细胞生长因子 (b-FGF) 的产生,PDGF-A 诱导原癌基因 c-fos 和 c-myc 的表达,刺激 VSMCs 增殖。张佩佩的研究发现自噬通过溶酶体途径下调凝血酶诱导的 VSMCs 增殖<sup>[22]</sup>。

Ang II 激活细胞内多条信号转导通路促进 VSMCs 增殖。有研究证实,Ang II 剂量和时间依赖性地促进 VSMCs 自噬体的形成,上调自噬标志蛋白

白 LC3 II、beclin1 的表达和 P62 的降解。进一步的研究发现,Ang II 诱导自噬的可能机制为:Ang II 与 AT1-R 结合,激活 NADPH 氧化酶诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生,ROS 激活线粒体  $K_{ATP}$  通道产生更多的 ROS,从而激活自噬。由此可见,Ang II 诱导的自噬与氧化应激有关,而氧化应激也是 Ang II 促 VSMCs 增殖的重要机制之一<sup>[23]</sup>。

慢性非特异性炎症是血管中膜病变的发病机制之一。有研究发现,前炎症细胞因子 IL-6 通过增强 4B 半胱氨酸肽酶 (ATG-4B) 介导的自噬下调胸主动脉夹层动脉瘤患者 VSMCs 收缩型蛋白  $\alpha$ -SMA 和 SM22a 的表达。TNF- $\alpha$  活化 IKK $\alpha$ ,激活 NF- $\kappa$ B,上调自噬,促进 VSMCs 向合成型转变并促进其增殖和迁移。TNF- $\alpha$  诱导的自噬同时促进 VSMCs 分泌 IL-6,IL-6 进一步促进自噬<sup>[24]</sup>。而拮抗自噬负向调控信号 mTOR 可抑制炎症转录因子 NF- $\kappa$ B 信号通路,下调炎症因子 IL-6 的表达<sup>[25]</sup>。此外,肿瘤坏死因子家族成员 CD-137 与 CD-137L 结合后依赖 JNK 途径促进小鼠胸主动脉 VSMCs 自噬<sup>[26]</sup>。

## 2.2 自噬对高糖促血管平滑肌细胞增殖的影响

高糖条件下培养 VSMCs,发现高糖通过 AMPK/mTOR 途径抑制自噬,上调内皮素受体的表达<sup>[27]</sup>。Hu 等<sup>[28]</sup> 研究发现晚期糖基化产物 (advanced glycation end products, AGEs) 剂量依赖性地上调大鼠 VSMCs 的 LC3-bII/LC3-I 和自噬体数量,促进 VSMCs 的增殖,而自噬抑制剂 3-MA 能抑制 AGEs-VSMCs 增殖。进一步的研究发现 AGEs 通过激活 ERK 信号通路和抑制 Akt 信号通路诱导自噬。但 Ma 等<sup>[29]</sup> 的研究却发现 AGEs 促进大鼠 VSMCs 增殖的作用是通过抑制自噬介导的,AGEs 减少组织蛋白酶 D (cathepsin D, CatD) 抑制自噬,促进大鼠 VSMCs 增殖。因此,自噬在 AGEs 促进 VSMCs 增殖过程中是发挥正向调控还是负向调控作用有待进一步研究。

## 2.3 自噬在剪切应力诱导血管平滑肌细胞表型转变中的作用

As 主要发生在低剪切应力的动脉分支和分叉。异常剪切应力可导致细胞形态、结构、功能状态的改变,从而启动和调节 As 病理进程,异常剪切应力在促 As 发生发展的过程中往往伴随细胞自噬水平的变化。在内皮细胞上,剪切应力可通过多条信号转导通路影响血管内皮细胞自噬,调节内皮功能,如李小红<sup>[30]</sup> 的研究发现低剪切应力抑制血管内皮细胞自噬,增强自噬能改善低剪切应力下血管内皮细胞 eNOS 表达减少、ET-1 表达增多的情况。剪切

力诱导的自噬也参与了 VSMCs 表型的转变。异常剪切应力下调 VSMCs 收缩型基因的表达和上调促炎/基质重构基因的表达,促进 VSMCs 由收缩表型向合成表型转变,并伴随自噬活性增强,而自噬抑制剂 3-MA 可以阻断异常剪切应力的促细胞表型转变作用<sup>[31]</sup>,说明异常剪切力诱导的自噬促进 VSMCs 的表型转变。进一步的研究发现,剪切应力通过 AMPK/mTOR/ULK1 途径介导自噬。低剪切应力激活自噬促进 VSMCs 表型的转变参与了颅内动脉瘤的病理生理进程。

## 2.4 自噬参与非编码 RNA 调节的血管平滑肌细胞增殖

非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 通过调控表观遗传影响细胞周期和细胞分化等众多生命活动,成为遗传学研究热点<sup>[32]</sup>。近年的研究发现 ncRNA 通过影响自噬相关基因及调节因子的表达调控自噬,进而影响 VSMCs 表型的转变和增殖。miR-29b 通过下调靶基因 ATG14 的表达,抑制 VSMCs 表型转变、增殖和迁移,从而抑制颅内动脉瘤的发生发展和破裂<sup>[33]</sup>。lncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1-MALAT1) 促进多种肿瘤细胞增殖、迁移和浸润、抑制细胞凋亡,但采用小干扰技术沉默 MALAT1 基因后,VSMCs 收缩型基因上调,增殖和迁移相关基因下调,细胞周期停留在 G2 期,VSMCs 向收缩表型转变,细胞增殖和迁移受到抑制,同时细胞自噬水平下降。进一步的研究发现 MALAT1 扮演 ceRNA 的角色,发挥对 miR142-3p 的海绵吸附作用,抑制 miR142-3p 对靶基因 ATG7 的负向调控,诱发细胞自噬,促进平滑肌细胞的表型转变<sup>[34]</sup>。

# 3 影响血管平滑肌细胞自噬与增殖的药物

## 3.1 增强自噬活性抗 VSMCs 异常增殖的药物

目前已发现多种通过增强自噬活性抗 VSMCs 增殖的化学成分,如丹皮酚通过 AMPK/mTOR 信号通路上调自噬,抑制 VSMCs 增殖,发挥抗 As 作用<sup>[35]</sup>。钙通道阻滞药维拉帕米除依赖其钙拮抗作用发挥抗 As 及术后再狭窄以外,还能通过上调自噬增加线粒体损伤,抑制 VSMCs 增殖而发挥其抗血管增殖性疾病作用<sup>[36]</sup>。自噬诱导剂雷帕霉素及其衍生物通过抑制 S6K1 及其下游重要的细胞周期蛋白的表达增加 VSMCs 收缩型蛋白及促进细胞分化发

挥抗血管成形术后再狭窄作用<sup>[37]</sup>。除此之外,大黄素也能通过上调自噬抑制 VSMCs 增殖<sup>[38]</sup>。

### 3.2 下调自噬活性抗 VSMCs 异常增殖的药物

芹菜种子提取物丁-基苯酞(dl-3-n-butylphthalide, NBP)通过抑制  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路下调自噬,抑制 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 增殖<sup>[39]</sup>。自噬抑制剂氯喹和羟化氯喹通过抑制 BMPR- II (bone morphogenetic protein type II receptor, BMPR- II) 的溶酶体降解途径发挥抑制 SD 大鼠肺动脉血管平滑肌细胞(pulmonary artery vascular smooth muscle cells, PAMCs)增殖、血管重构的作用,从而减缓肺动脉高压动物模型的病理进程<sup>[40]</sup>。抗癌药物多烯紫杉醇不仅能杀死增殖期的人源性 PAMCs 细胞株,而且能改善低氧诱导的肺动脉高压 SD 大鼠的血管重构和右心室纤维化<sup>[41]</sup>。

## 4 小结与展望

自噬对 VSMCs 增殖的影响是双面的和复杂的。适度的自噬可以通过及时清理受损的细胞器和错误折叠的蛋白质,减少它们对细胞的毒害作用,维持细胞内环境稳态,阻止 VSMCs 异常增殖。在病理因素刺激下,过度自噬则通过分解大分子物质为 VSMCs 的增殖提供物质基础和能量,促进其增殖,导致血管病理性重构,促进血管增生性疾病的发生发展。在不同的病理条件下自噬对 VSMCs 增殖的影响不同,甚至在同一疾病的不同病理阶段,自噬对 VSMCs 增殖的影响也不尽相同。目前对于自噬与 VSMCs 增殖关系的研究主要是在细胞水平进行的,动物实验方面的数据相对较少,界定生理性自噬或过度自噬并无确切的标准,目前主要是根据自噬是维持还是破坏细胞稳态来做出大致的判断。

同时,自噬对 VSMCs 增殖的调节并不是单向的,而是相互协同或相互制约,其信号通路也存在着交叉连接,一些调节哺乳动物细胞自噬的信号通路(如 PI3K/AKT/mTOR)同时也是调节细胞增殖的重要信号通路。自噬影响细胞增殖,细胞增殖对自噬又存在怎样的反馈?自噬影响 VSMCs 增殖的具体机制是什么?这些问题都有待进一步探究。

### 参考文献:

[1] 林超,刘兆国,钱星,等.自噬在心血管疾病中的作用研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(10):1347-9.  
[2] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728-41.

[3] ZHANG Y, JI Z, YUAN JY, et al. Regulating effect of electroacupuncture on left v-entricle function and autophagy-specific proteins in spontaneously hypertension rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2019, 44(2): 90-4.  
[4] GROOTAERT MOJ, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth m-uscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 622-34.  
[5] CHEN R, JIANG M, LI B, et al. The role of autophagy in pulmonary hypertension: a double-edge sword[J]. Apoptosis, 2018, 23(9-10): 459-69.  
[6] ZHAI C, SHI W, FENG W, et al. Activation of AMPK prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by suppression of NF- $\kappa$ B-mediated autophagy activation[J]. Life Sci, 2018, 208:87-95.  
[7] QIU X, LIU K, XIAO L, et al. Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(11): 3723-38.  
[8] LAZARO I, LOPEZ-SANZ L, BERNAL S, et al. Nrf2 activation provides atheroprotection in diabetic mice through concerted upregulation of antioxidant, anti-inflammatory, and autophagy mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:819.  
[9] ZHU H, ZHANG Y. Life and death partners in post-pci restenosis: apoptosis, autophagy, and the cross-talk between them[J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(9): 1003-8.  
[10] Hu HJ, Zhou SH, Liu QM. Blockade of mTOR pathway inhibition in the neointimal hyperplasia and promoting macrophage autophagy-effect of statin-eluting stents to reduce in-stent restenosis[J]. Int J Cardiol, 2015, 187:31-2.  
[11] GROOTAERT MO, DA COSTA MARTINS PA, BITSCH N, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells accelerates senescence and promotes neointima formation and atherogenesis[J]. Autophagy, 2015, 11(11): 2014-32.  
[12] KOMATSU M, WAGURI S, UENO T, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice[J]. J Cell Biol, 2005, 169(3): 425-34.  
[13] LEE SJ, SMITH A, GUO L, et al. Autophagic protein LC3B confers resistance against hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(5): 649-58.  
[14] LAHM T, ALBRECHT M, FISHER AJ, et al. 17 $\beta$ -Estradiol attenuates hypoxic pulmonary hypertension via estrogen receptor-mediated effects[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(9): 965-80.  
[15] SAVA R, AL-TAMARI HM, SEDDING D, et al. Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension[J]. Nat Med, 2014, 20(11): 1289-300.  
[16] TAN JY, JIA LQ, SHI WH, et al. Rab5a mediated autophagy regulates the phenotype and behavior of vascular smooth muscle cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5): 4445-53.  
[17] CHEN Y, ZHANG H, LIU H, et al. Homocysteine up-regulates ETB receptors via suppression of autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. Microvasc Res, 2018, 119:13-21.

- [18] LINARES A, PERALES S, PALOMINO-MORALES RJ, et al. Nutritional control, gene regulation, and transformation of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2006, 6(3): 151-68.
- [19] SALABEI JK, CUMMINS TD, SINGH M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress[J]. Biochem J, 2013, 451(3): 375-88.
- [20] SALABEI JK, Hill BG. Mitochondrial fission induced by platelet-derived growth factor regulates vascular smooth muscle cell bioenergetics and cell proliferation[J]. Red-ox Biol, 2013, 1:542-51.
- [21] LI J, ZHAO L, YANG T, et al. c-Ski inhibits autophagy of vascular smooth muscle cells induced by oxLDL and PDGF[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98902.
- [22] DONG N, ZHU Q, ZHANG P, et al. Autophagy downregulates thrombin-induced VSMCs proliferation through lysosomal pathway[J]. Int J Cardiol, 2012, 159(2): 156-8.
- [23] YU KY, WANG YP, WANG LH, et al. Mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel involvement in angiotensinII-induced autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. Basic Res Cardiol, 2014, 109(4): 416.
- [24] GARCÍA-MIGUEL M, RIQUELME JA, NORAMBUENA-SOTO I, et al. Autophagy mediates tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced phenotype switching in vascular smooth muscle A7r5 cell line[J]. 2018, 13(5): e0197210.
- [25] HU Y, LOU J, MAO YY, et al. Activation of MTOR in pulmonary epithelium promotes LPS-induced acute lung injury[J]. Autophagy, 2016, 12(12): 2286-99.
- [26] XU Y, CHEN R, DING L, et al. CD137-CD137L signaling influences the autophagy via JNK pathway in mouse vascular smooth muscle cells[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2018, 46(5): 370-5.
- [27] CHEN Y, ZHANG H, LIU H, et al. High glucose upregulated vascular smooth muscle endothelin subtype B receptors via inhibition of autophagy in rat superior mesenteric arteries[J]. Ann Vasc Surg, 2018, 52:207-15.
- [28] HU P, LAI D, LU P, et al. ERK and Akt signaling pathways are involved in advanced glycation end product-induced autophagy in rat vascular smooth muscle cells[J]. Int J Mol Med, 2012, 29(4): 613-8.
- [29] MA M, GUO X, CHANG Y, et al. Advanced glycation end products promote proliferation and suppress autophagy via reduction of Cathepsin D in rat vascular smooth muscle cells[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 403(1-2): 73-83.
- [30] 李小红, 郭凤霞, 杨沁, 等. 自噬干预对低剪切应力下血管内皮细胞 eNOS 和 ET-1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(9): 875-80.
- [31] SUN L, ZHAO M, LIU A, et al. Shear stress induces phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells via AMPK/mTOR/ULK1-mediated autophagy[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(2): 541-8.
- [32] 洪陈亮, 秦旭平. 糖尿病发病的表观遗传学机制[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(1):12-7.
- [33] SUN L, ZHAO M, ZHANG J, et al. MiR-29b downregulation induces phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells: implication for intracranial aneurysm formation and progression to rupture[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(2):510-8.
- [34] SONG TF, HUANG LW, YUAN Y, et al. LncRNA MALAT1 regulates smooth muscle cell phenotype switch via activation of autophagy[J]. Oncotarget, 2018, 9(4):4411-26.
- [35] WU H, SONG A, HU W, et al. The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 948.
- [36] SALABEI JK, BALAKUMARAN A, FREY JC, et al. Verapamil stereoisomers induce antiproliferative effects in vascular smooth muscle cells via autophagy[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 262(3): 265-72.
- [37] MARTIN KA, MERENICK BL, DING M, et al. Rapamycin promotes vascular smooth muscle cell differentiation through insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt2 feedback signaling[J]. J Biol Chem, 2007, 282(49): 36112-20.
- [38] 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.
- [39] HU H, LIU B, ZUO Y, et al. dl-3-n-butylphthalide suppresses PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cells proliferation via induction of autophagy[J]. Life Sci, 2016, 151:182-8.
- [40] LONG L, YANG XD, SOUTHWOO M, et al. Chloroquine prevents progression of experimental pulmonary hypertension via inhibition of autophagy and lysosomal bone morphogenetic protein type II receptor degradation[J]. Circ Res, 2013, 112(8): 1159-70.
- [41] IBRAHIM YF, SHULTS NV, RYBKA V, et al. Docetaxel reverses pulmonary vascular remodeling by decreasing autophagy and resolves right ventricular fibrosis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 363(1): 20-34.

(本文编辑:蒋湘莲)