

# 天然产物通过调节自噬功能改善动脉粥样硬化的研究进展

杨晋勃<sup>1,2</sup>, 蒙温露儿<sup>1,2</sup>, 胡丹丹<sup>1,3</sup>, 黄业伟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>云南农业大学 普洱茶学教育部重点实验室; <sup>2</sup>云南农业大学食品科学技术学院; <sup>3</sup>云南农业大学理学院, 昆明 650201

**摘要:** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发病机理复杂, 是诸多心血管疾病的病理基础。自噬是一种细胞自身的分解代谢机制, 细胞自噬功能障碍与许多疾病的发生和发展密切相关。天然产物是自然界中动植物所含化学成分的统称, 越来越多的研究揭示了天然产物在治疗人类疾病中的巨大潜力, 本文就近年来天然产物基于细胞自噬改善 AS 的研究进行综述。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 自噬; 天然产物

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)11-1991-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.11.017

## Research progress of natural products improving atherosclerosis by regulating autophagy

YANG Jin-bo<sup>1,2</sup>, MENG Wen-lu-er<sup>1,2</sup>, HU Dan-dan<sup>1,3</sup>, HUANG Ye-wei<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Pu'er Tea Science of Ministry of Education, Yunnan Agricultural University;

<sup>2</sup>College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University;

<sup>3</sup>College of Science, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China

**Abstract:** The pathogenesis of atherosclerosis (AS) is complex and is the pathological basis of various cardiovascular diseases. Autophagy is a catabolic mechanism of cells, and the dysfunction of autophagy is closely related to the occurrence and development of many human diseases. A growing body of research has revealed the potential of natural products, the collective name for the chemical components found in nature, to treat human diseases. Here, the recent studies on the improvement of AS by natural products based on autophagy are reviewed.

**Key words:** atherosclerosis; autophagy; natural product

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVDs) 是一类心脏和血管的疾病, 包括中风、心力衰竭、心律失常、心肌梗塞、心脏肥大、高血压和心绞痛, 已成为我国人口死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种复杂的血管炎症疾病, 基本病理特征为黄色粥样斑块沉积于动脉内膜, 导致血管壁逐渐变厚, 血管腔变窄, 弹性变小。AS 的形成与高血压、血脂异常、糖尿病、肥胖和代谢综合征中的内皮功能紊乱密切相关。衰老、吸烟、日常饮食、生活方式都是影响 AS 形成与发生的重要因素<sup>[2]</sup>。

在过去 40 年中, 约 50% 的心血管疾病药物是基于天然产物而来<sup>[3]</sup>。传统中医学在治疗心血管

疾病中也一直发挥重要作用, 如麝香保心丸、血脂康胶囊、通心络胶囊等中成药制剂<sup>[4-6]</sup>。许多研究表明, 自噬作为一种维持细胞能量平衡与生存的重要机制, 在改善心血管方面发挥着重要作用。心肌梗塞、心力衰竭等心脏病的发生与心肌细胞自噬功能失调有关<sup>[7]</sup>。天然产物在改善心血管疾病的过程中, 常常涉及到对自噬功能的调控, 本文将对近年来通过调节自噬功能发挥改善 AS 作用的天然产物进行简要综述。

### 1 动脉粥样硬化的形成

AS 的形成过程是复杂的, 脂源性学说、致突变学说、炎症学说、受体缺失学说均不能全面系统地阐明其产生机制<sup>[8-10]</sup>。传统心血管疾病的危险因素如糖尿病、肥胖、高血压和吸烟都会增加血管对低密度脂蛋白的通透性, 这种通透性的改变, 主要是由于内

收稿日期: 2022-11-09 接受日期: 2023-03-13

基金项目: 云南省“兴滇英才支持计划”(YNWR-QNBJ-2018-083); 云南省科技人才和平台计划(2019HB021)

\* 通信作者 E-mail: lichuangyewei100@163.com

皮细胞功能障碍 (endothelial cell dysfunction, ECD) 引起的<sup>[11]</sup>。在血管内膜中聚集的载脂蛋白经过酶促或非酶促的反应发生修饰,其中氧化修饰是最常见的修饰形式,这类经过修饰的脂蛋白是 AS 斑块中胆固醇积累的主要来源,同时也会进一步造成 ECD,内皮细胞分泌大量黏附因子和趋化因子,促进血液中单核细胞迁移至血管内膜。被招募的单核细胞在内膜上成熟为巨噬细胞,并通过清道夫受体开始吞噬脂质,当脂质在巨噬细胞细胞质内大量累积后,巨噬细胞转化为泡沫细胞,推动动脉粥样化斑块的形成<sup>[12]</sup>。

## 2 自噬与天然产物

自噬是将细胞内损伤的或功能失调的细胞器、蛋白质、过剩的糖原与脂质等,转运至溶酶体中进行降解,从而维持细胞内稳态及物质代谢平衡的过程。根据底物进入溶酶体的途径不同,自噬可以分为微自噬、巨自噬以及分子伴侣介导的自噬三种。目前研究较为广泛、机制较为清晰的是巨自噬(以下简称自噬),也是本文中所主要阐述的自噬类型。

自噬过程从始至终都受到严格的控制,至今为止,已有超过 30 个自噬相关蛋白 (autophagy related gene, ATG) 被发现。完整的自噬过程由多个步骤组成,包括自噬启动、吞噬泡的形成和延伸、自噬体形成与成熟、自噬-溶酶体系统的形成以及自噬底物的降解。

自噬启动阶段,在诱导条件如饥饿、缺氧、雷帕霉素的刺激下,自噬相关蛋白 1 (unc-51-like kinase 1, ULK1) 发生去磷酸化,ULK1、ATG13、ATG101 和分子量大小为 200kD 的黏着斑激酶家族相互作用蛋白 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD, FIP200) 组成 ULK1 复合物。自噬启动后,形成不完全的吞噬泡,吞噬泡通过成核作用招募所需的自噬蛋白。激活的 ULK1 复合物将 Beclin1-液泡分选蛋白相关蛋白 34 (vacuolar Protein Sorting 34, Vps34) 复合物 (由 Beclin-1、Vps34、Vps15 和 ATG14L 组成) 招募到吞噬泡上。之后依赖于 ATG 介导的两类泛素化体系,即 ATG5-ATG12-ATG16 复合物与 LC3-磷脂酰乙醇胺复合物,吞噬泡膜发生延展形成。自噬受体 p62 作为桥梁,携带有泛素化蛋白的 p62 会与 LC3 结合,从而被自噬体包裹,形成完整的自噬小体。自噬体成熟后,自噬体外膜在可溶性 NSF 附着蛋白受体 (soluble NSF attachment protein receptor, SNARE 和 Rabs 蛋白调控下,与溶

酶体膜发生融合,形成自噬-溶酶体系统。在溶酶体酶的作用下,自噬体内容物被消化降解,降解产物通过各种通透酶被释放至细胞质,供细胞利用<sup>[13]</sup>。

自噬功能障碍与神经退行性疾病、能量代谢性疾病、癌症等疾病的发生密切相关。研究表明,许多天然产物在改善治疗上述疾病的过程中,都涉及到对自噬功能的调节<sup>[14-16]</sup>。Fu 等<sup>[17]</sup>研究表明白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 可以通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路诱导自噬,从而抑制乳腺癌干细胞的增殖。Tang 等<sup>[18]</sup>的研究也表明了姜黄素 (curcumin, Cur) 诱导的肺癌非小细胞死亡与自噬调节相关。在多发神经退行性疾病中,Huang 等<sup>[19]</sup>通过给予  $3 \times \text{Tg-AD}$  阿尔茨海默病模型小鼠小檗碱 (berberine, BBR),揭示了 BBR 通过 Bcl2/Beclin-1 信号刺激自噬,增加对  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 的清除,改善  $3 \times \text{Tg-AD}$  小鼠的认知功能。橄榄油中的橄榄苦苷通过诱导自噬,增加  $A\beta$  的清除,缓解小鼠体内认知障碍的降低<sup>[20]</sup>。

天然产物通过多种途径发挥改善 AS 的作用,包括免疫调节、参与改善胆固醇代谢、抗氧化应激、调节肠道微生物、改善内皮功能障碍、抑制泡沫细胞的形成等<sup>[21-23]</sup>。对自噬功能的调节同样也是天然产物改善 AS 的重要途径,其主要涉及对内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞自噬功能的调节。

## 3 天然产物在动脉粥样硬化中对自噬功能的调节

### 3.1 天然产物对内皮细胞自噬功能的调节

ECD 是指内皮细胞在各种病理生理刺激下,导致内皮细胞发生非适应性的改变从而影响内皮细胞发挥正常生理功能。血流动力学、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生物利用度降低、炎症因子和氧化应激都会导致 ECD<sup>[24]</sup>。ECD 被认为是 AS 的早期病变表现,受刺激的内皮细胞分泌大量黏附因子招募单核细胞至血管内膜分化为巨噬细胞,加速 AS 的形成<sup>[25]</sup>。

ECD 与内皮细胞自噬的失调有着紧密的关系,自噬作为细胞自身一种动态的调节机制,能够帮助内皮细胞在复杂的内环境中维持自身稳态。心血管疾病的患病几率会随着年龄增长而增加,LaRocca 等<sup>[26]</sup>发现,相较于低龄小鼠,高龄小鼠内皮细胞自噬关键蛋白数量会表现出更低的水平。而在沉默了 ATG5 基因的内皮细胞中,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的形成和细胞膜通透性都会增加。核转录因子 (transcription factor EB, TFEB) 是自噬的主

要调节因子,研究证明,在内皮细胞中过表达 TFEB 可以抑制炎症并减缓 AS 的发展<sup>[27]</sup>。这些都说明了自噬在维持内皮细胞功能完整性中起到了重要的作用。Rezabakhsh 等<sup>[28]</sup>证明,天然黄酮类化合物槲皮素(querceetin, QUE)可以通过激活自噬保护内皮细胞免受高葡萄糖诱导的损伤。当归有机酸(angelic organic acid, OA)是当归中主要活性物质, Li 等<sup>[29]</sup>研究表明,OA 通过增强内皮细胞自噬减轻 ox-LDL 引起的炎症反应,降低单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和血管细胞粘附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)表达,从而发挥保护 AS 的功效。可以看出,通过调节内皮细胞自噬功能,预防或减缓内皮细胞障碍,是一条治疗 AS 的有效途径。

自噬受到多条信号通路的调控,磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 b 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)作为研究较为成熟的信号通路,已经证明其在自噬分子机制、信号调控以及细胞的生长、增殖、分化和凋亡过程中均发挥至关重要的作用<sup>[30]</sup>。山柰酚(kaempferol, Kae)也叫做黄酮醇,是一种日常膳食中常见的类黄酮类型的多酚, Che 等<sup>[31]</sup>发现山柰酚可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路上调自噬,从而减轻氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)引起的细胞凋亡。6-姜酚(6-gingerol, 6-G)是生姜的主要活性成分, Wang 等<sup>[32]</sup>的研究表明,6-G 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进自噬,减少氧化应激引起的内皮细胞损伤。Beclin-1 参与自噬前体的形成,引导相关蛋白定位于自噬体结构中,研究表明 Beclin-1 是改善 ECD 的重要途径<sup>[33]</sup>。Chen 等<sup>[34]</sup>发现,从玫瑰茄叶中分离所得的玫瑰茄叶多酚(hibiscus sabdariffa leaf polyphenols,

HLP)与表儿茶素没食子酸酯((-)-epicatechin gallate, ECG)可以通过调节 PI3K/Beclin-1 和 PI3K/AKT 信号通路介导的自噬,减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤和凋亡。沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)是 Sirtuins 蛋白家族一员, SIRT1 通过使组蛋白、转录因子和胞质内的蛋白去乙酰化,从而在癌症、神经性疾病和心血管疾病中发挥作用<sup>[35]</sup>。Zhang 等<sup>[36]</sup>的研究发现,RSV 作为天然的 SIRT1 激活剂,在内皮细胞中增加 LC3 II 的表达并促进 p62 的降解、恢复溶酶体功能,从而促进自噬通量,减少 ox-LDL 引起的内皮细胞损伤。芍药苷(paeoniflorin, Pae)是从芍药的干燥根中提取主要生物活性成分, Wang 等<sup>[37]</sup>发现 Pae 可以通过增加 SIRT1 的表达增加自噬,降低 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡和黏附分子的表达。飞燕草素葡萄糖苷(delphinidin-3-glucoside, DP)是一种天然花青素, Jin 等<sup>[38]</sup>的研究表明, DP 通过增加 SIRT1 和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)表达诱导自噬,消除 ox-LDL 引起的内皮细胞损伤。人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 是人参的主要活性成分之一, Shi 等<sup>[39]</sup>研究证明了人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 通过增加 SIRT1 表达,恢复内皮细胞自噬,抑制 ox-LDL 导致的内皮细胞衰老并减轻高脂血症。叉头框转录因子 O1(forkhead box transcription factor O1, FoxO1)是 SIRT1 的重要下游靶点,参与内皮细胞自噬的调节<sup>[40]</sup>。从龙牙桉木树皮和树根中分离出的主要三萜化合物龙牙桉木皂苷 C(elatoside C, EsC),能增加 FoxO1 表达水平从而诱导自噬,减轻 ox-LDL 引起的 HUVECs 损伤<sup>[41]</sup>。Zhu 等<sup>[42]</sup>的研究表明,中药红景天中的红景天苷(salidroside, SAL)能通过增加 SIRT1 和 FoxO1 表达诱导自噬,减缓 ox-LDL 引起的内皮细胞损伤(详见表 1)。

表 1 天然产物对内皮细胞自噬功能的调节作用研究情况

Table 1 A list of studies on the regulatory effects of natural products on autophagy function of endothelial cells

天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	作用机理 Mechanism	参考文献 Ref.
当归有机酸 Angelic organic acid	ox-LDL 诱导的 HUVECs	20 ~ 80 μmol/L	LC3II ↑; p62, MCP-1, VCAM-1、氧化 性低密度脂蛋白受体 1 (oxidative low-density lipoprotein receptor 1, LOX-1) ↓	29
槲皮素 Quercetin	高葡萄糖诱导的 HUVECs	20 μmol/L	LC3II/LC3-I、Beclin-1 ↑; P62 ↓; 细胞活力、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) ↑	28

续表 1 (Continued Tab. 1)

天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	作用机理 Mechanism	参考文献 Ref.
山柰酚 Kaempferol	ox-LDL 诱导的 HUVECs	100 $\mu\text{mol/L}$	LC3II/LC3-I、Beclin-1 $\uparrow$ ; p62 $\downarrow$ ; 细胞活力 $\uparrow$ ; p-AKT、p-mTOR $\downarrow$ ;	31
6-姜酚 6-Gingerol	$\text{H}_2\text{O}_2$ 诱导的 HUVECs	10 ~ 40 $\mu\text{mol/L}$	细胞活力、Bcl-2 $\uparrow$ ; ROS $\downarrow$ ; LC3II、Beclin-1 $\uparrow$ ; p-AKT、p-mTOR $\downarrow$ ; 细胞活力 $\uparrow$ ;	32
玫瑰茄叶多酚 <i>Hibiscus sabdariffa</i> leaf polyphenols; 表儿茶素没食子酸酯 (-)-Epicatechin gallate	ox-LDL 诱导的 HUVECs	1 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$ ; 0.4 ~ 20 $\mu\text{mol/L}$	Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 $\uparrow$ Bcl-2 $\uparrow$ ; Bax $\downarrow$ ; LC3II/LC3-I、PTEN $\uparrow$ ; p62 $\downarrow$ ; p-AKT、p-mTOR $\downarrow$	34
白藜芦醇 Resveratrol	ox-LDL 诱导的 HUVECs	12.5 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$	LC3II、SIRT1 $\uparrow$ ; p62 $\downarrow$	36
芍药苷 Paeoniflorin	ox-LDL 诱导的 HUVECs	100 $\mu\text{g/mL}$	细胞活力、Bcl-2 $\uparrow$ ; Bax $\downarrow$ ; LC3II/LC3-I、SIRT1 $\uparrow$ ; p62 $\downarrow$ ; 可溶性 E 选择素 (sE-selectin)、 sICAM-1、sVCAM-1 $\downarrow$	37
飞燕草素葡萄糖苷 Delphinidin-3-glucoside	ox-LDL 诱导的 HUVECs	50 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$	细胞活力 $\uparrow$ ; LC3II、SIRT1 $\uparrow$ ; p62 $\downarrow$ ; p-AMPK $\uparrow$	38
人参皂苷 Rb <sub>1</sub> Ginsenoside Rb <sub>1</sub>	ox-LDL 诱导的 HUVECs 高脂饮食喂养的 SD 大鼠	20 ~ 80 $\mu\text{mol/L}$ 20 ~ 40 mg/(kg·d) 腹腔注射	LC3II/LC3-I、SIRT1 $\uparrow$ ; p62、PAI-1 $\downarrow$ ; Beclin-1 去乙酰化 $\uparrow$	39
龙牙惚木皂苷 C Elatoside C	ox-LDL 诱导的 HUVECs	5 ~ 25 $\mu\text{mol/L}$	细胞活力 $\uparrow$ ; Bax、Caspase-9、Caspase-3 $\downarrow$ ; Bcl-2 $\uparrow$ ; LC3II、BECN1、FoxO1 $\uparrow$ ; p62 $\downarrow$	41
红景天苷 Salidroside	ox-LDL 诱导的 HUVECs	20 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$	细胞活力、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、 NADPH 氧化酶活性 $\uparrow$ ; 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、 丙二醛 (malonaldehyde, MDA) $\downarrow$ ; LC3II、SIRT1、FOXO1 $\uparrow$	42

### 3.2 天然产物对巨噬细胞自噬功能的调节

巨噬细胞能够清除入侵体内的病原体、吞噬受损细胞,对于不同组织生长和代谢稳态是必不可少的。越来越多的证据表明,巨噬细胞参与大脑发育、骨骼生长、血管生成以及维持肝脏、脂肪组织的代谢稳态<sup>[43]</sup>。

巨噬细胞的浸润、脂质的吞噬、泡沫细胞的形成等活动都会对 AS 的发展产生重要影响。AS 的初始阶段,内皮细胞表达的黏附因子和趋化因子招募单核细胞在血管内膜聚集。单核细胞在各种分化因子的作用下,分化成熟为巨噬细胞,开始吞噬血管中脂质。起初巨噬细胞清除脂质是有益的,但最终会导致富含脂质的泡沫细胞的形成。泡沫细胞又会产生促炎细胞因子和趋化因子,循环往复地招募单核

细胞,加速 AS 的发展<sup>[44]</sup>。

研究表明,通过减少巨噬细胞中脂质的摄取、抑制泡沫细胞的形成可以达到治疗 AS 的目的<sup>[45]</sup>。在泡沫细胞形成过程中往往伴随着巨噬细胞自噬水平的受损,激活自噬已经被证明可以减少泡沫细胞的形成<sup>[46]</sup>。青蒿素 (artemisinin, ART) 是一种内源性过氧化物倍半萜内酯, Cao 等<sup>[47]</sup>通过给予高脂饮食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 ART,发现 ART 能通过 AMPK/mTOR/ULK1 途径促进巨噬细胞自噬,从而抑制泡沫细胞的形成,减少主动脉中斑块的发展。绞股蓝皂甙 (gypenoside, GP) 是传统中药五子松的主要生物活性成分, Hui 等<sup>[48]</sup>的研究表明, GP 通过增强 THP-1 细胞中 Sirt1、FOXO1 的表达与相互作用,从而恢复 ox-LDL 造成的细胞自噬损伤,减少细胞对

ox-LDL 的摄取和泡沫细胞形成。Zhao 等<sup>[49]</sup>研究发现,从褐藻中分离提取的岩藻多糖(fucoidan, FUC)能通过上调 TFEB 的表达促进细胞自噬,从而减少泡沫细胞中脂质的积累。天麻素(gastrodin, GAS)作为天麻的主要活性成分,Tao 等<sup>[50]</sup>研究表明 GAS 能够激活 AMPK/FoxO1/TFEB 信号通路,恢复由 ox-LDL 造成的巨噬细胞自噬损伤,促进巨噬细胞胆固醇外流并降低炎症因子,从而减少泡沫细胞的产生。QUE 在 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中,可以减少泡沫细胞的形成、降低泡沫细胞脂质积累并减缓细胞衰老,这都与 QUE 促进巨噬细胞自噬有关<sup>[51]</sup>。

脂质转运体 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (recombinant ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 与 ATP 结合盒转运蛋白 G1 (recombinant ATP binding cassette transporter G1, ABCG1) 是维持巨噬细胞胆固醇稳态和促进胆固醇反向转运的关键,研究发现 ABCA1 与 ABCG1 基因敲除会导致小鼠巨噬细胞积累更多的脂质形成泡沫细胞,同时 ABCA1 与 ABCG1 的缺乏也会引起巨噬细胞的炎症反应加剧<sup>[52]</sup>。瑞舒伐他汀属于他汀类药物,他汀类药物通过靶向 HMG-CoA 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase, HMGCR) 抑制胆固醇的生成治疗心血管疾病。Zhang 等<sup>[53]</sup>研究发现瑞舒伐他汀除了通过抑制胆固醇生成发挥作用外,还可以激活巨噬细胞自噬,增加动脉壁中 ABCA1 与 ABCG1 的含量,促进胆固醇外流,从而减少泡沫细胞的形成。Jamuna 等<sup>[54]</sup>研究发现原花青素(oligomeric proanthocyanidins, OPC)和表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)通过激活 PI3KC3/Beclin1 通路并抑制 PI3KC1/AKT/mTOR 通路激活自噬,上调转运蛋白 ABCA1/ABCG1 的表达从而促进胆固醇外流。葛根素(puerarin, Pur)是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生物,Wen 等<sup>[55]</sup>发现在 ox-LDL 诱导的泡沫细胞中,Pur 能通过 AMPK 信号通路增强自噬,上调转运蛋白 ABCA1 和溶酶体酸性脂肪酶(lysosomal acid lipase, LAL)的表达,下调清道夫受体 CD36 的表达,抑制巨噬细胞对胆固醇的摄取并增强胆固醇外排能力。

AS 与炎症关系密切,AS 的发生和发展过程中都涉及到炎症反应。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 作为一种转录因子,调节着大量与炎症相关的基因。人们发现,在高脂饮食喂养的 AS

小鼠模型中,斑块区域 NF- $\kappa$ B 活化更加明显<sup>[56]</sup>。同时,研究表明在早期的 AS 过程中,脂质的修饰、趋化因子和黏附因子的表达都不同程度受到 NF- $\kappa$ B 的影响<sup>[57]</sup>。人参皂苷 K (ginsenoside compound K, CK) 是一种人参代谢产物,Lu 等<sup>[58]</sup>研究发现,CK 能够激活自噬调节 NF- $\kappa$ B 信号通路减弱巨噬细胞炎症反应并降低泡沫细胞的形成。除了 NF- $\kappa$ B 途径外,炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 也参与着 AS 的发展。与 NF- $\kappa$ B 类似,NLRP3 通过多种刺激被触发,通过激活半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteinylyl aspartate specific proteinase 1, Caspase-1) 导致促炎因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟。自噬能通过多个方面调节炎症小体,去除激活炎症小体的信号,分离降解炎症小体的成分,去除受损的线粒体,减少 ROS 的产生<sup>[59]</sup>。Wang 等<sup>[60]</sup>发现,从野艾蒿中分离得到倍半萜内酯二聚体,能通过激活自噬来抑制巨噬细胞中 NLRP3 介导的 IL-1 $\beta$  产生。Cheng 等<sup>[61]</sup>的研究表明了 FUC 能增强 p62/SQSTM1 依赖的自噬,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而达到减轻 AS 的治疗作用。

巨噬细胞可以在不同的环境中极化成不同的表型,巨噬细胞对 AS 的影响不仅取决于不同表型的功能,还取决于不同表型的相对比例。因此调节斑块中巨噬细胞各种表型的比例,是治疗 AS 的新途径。通常巨噬细胞主要极化为 M1 型和 M2 型,一般认为,M1 型巨噬细胞释放促炎因子加剧 AS 的发展,M2 型巨噬细胞则表现出抗炎功能<sup>[62]</sup>。M2 型巨噬细胞还表现出稳定斑块的能力,在晚期的 AS 中,稳定的斑块中 M2 型巨噬细胞相对比例较高,这可能与 M2 型参与的血管钙化有关<sup>[63]</sup>。Li 等<sup>[64]</sup>发现从海带中分离纯化的海带多糖(Laminaria japonica polysaccharide, LJP61A)能调节 SIRT1/FoxO1 信号通路,激活自噬流,增加 M2 巨噬细胞标志物的表达,减少由 ox-LDL 诱导的巨噬细胞脂质积累。Chen 等<sup>[65]</sup>的研究证实了来自中药丹参中的丹参酮 IIA (tanshinone IIA, TNA) 通过抑制 miR-375 从而激活 Kruppel 样因子 4 (kruppel-like factor 4, KLF4),增强巨噬细胞自噬,促进巨噬细胞向 M2 型极化从而减轻 AS。榧木皂苷 C (araloside C, AsC) 是辽东榧木的主要活性成分,Luo 等<sup>[66]</sup>的研究表明 AsC 通过激活 SIRT1 介导的自噬促进 M2 型巨噬细胞的极化并减少泡沫细胞的形成从而改善 AS (详见表 2)。

表2 天然产物对巨噬细胞自噬功能的调节作用

Table 2 Regulatory effects of natural products on autophagy function of macrophage

天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	作用机理 Mechanism	参考文献 Ref.
青蒿素 Artemisinin	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 高脂饮食喂养的 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	100 μmol/L 50 ~ 100 mg/(kg · d) 灌胃给药	主动脉斑块 ↓; MCP-1、IFN-γ、IL-6、TNF-α ↓; p-AMPK、LC3II ↑; p-mTOR、p-ULK1、p62 ↓	47
绞股蓝皂甙 Gypenoside	ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞	5 ~ 25 μmol/L	LC3II ↑; p62 ↓; ox-LDL 积累 ↓; SIRT1、FOXO1 ↑; SIRT1 与 FOXO1 相互作用 ↑	48
岩藻多糖 Fucoidan	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	200 ~ 800 μg/mL	脂质积累 ↓; LC3II/LC3-I、Atg16、Atg5、Atg4B ↑; TFEB ↑; p62 ↓	49
天麻素 Gastrodin	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	20 μmol/L	溶酶体关联膜蛋白 1 (lysosome-associated membrane protein 1, LAMP1)、组织蛋白酶 D (cathepsin D, CTSD) ↑; LC3II、Beclin-1 ↑; p62 ↓; TFEB、p-FoxO1、p-AMPK ↑; ABCA1 ↑; CD36 ↓; IL-1β、IL-18 ↓	50
槲皮素 Quercetin	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	25 ~ 50 μmol/L	脂质积累 ↓; Bcl-2 ↓; p16、p21、ROS ↓; LC3II/LC3-I、Beclin-1 ↑	51
原花青素 Oligomeric proanthocyanidins			B 类 1 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-B1) ↑;	
表没食子素没食子酸酯 Epigallocatechin-3-gallate	ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞	100 μg/mL 80 μmol/L	乳过氧化物酶 (lactoperoxidase, LPO)、ROS ↓; LC3-II/LC3-I、Atg5 ↑; p62、Bcl2 ↓ Beclin1、PI3KC3 ↑; PI3K、AKT、mTOR ↓; ABCA1/ ABCG1 ↑	54
葛根素 Puerarin	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	80 ~ 640 μmol/L	胆固醇摄取 ↓; 胞内胆固醇外排 ↑; LC3-II ↑; p62 ↓; ABCA1、LAL ↑; CD36 ↓; p-AMPK ↑	55
人参皂苷 K Ginsenoside compound K	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	0.3125 ~ 1.25 μg/mL	泡沫细胞的形成 ↓; ABCA1、ABCG1 ↑; A 类 1 型清道夫受体 (scavenger receptor class A type I, SR-A1) ↓; LC3II/LC3-I、ATG5、Beclin-1 ↑; p62 ↓; NF-κBP65、p-IKKβ、p-IkB ↓; p-P38、p-JNK ↓	58
野艾蒿中得到的倍半萜内酯二聚体 Sesquiterpene lactone dimers were isolated from <i>Artemisia lavandulifolia</i>	LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	1.25 ~ 5 μmol/L	LC3II/LC3-I、ATG5、Beclin-1 ↑; p62 ↓; NO、IL-1β ↓	60
岩藻多糖 Fucoidan	ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞 高脂饮食喂养的 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	50 ~ 300 μg/mL 60 mg/(kg · d) 腹腔注射	颈动脉硬化斑块和脂质堆积 ↓; 总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、 甘油三酯 (triglyceride, TG)、 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) ↓; NLRP3、Caspase-1、IL-1β ↓; LC3II/LC3-I ↑; p62 ↓	61

续表 2 (Continued Tab. 2)

天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	作用机理 Mechanism	参考文献 Ref.
海带多糖 <i>Laminaria japonica</i> polysaccharide	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 高脂饮食喂养的 LDLr <sup>-/-</sup> 小鼠	5 ~ 25 μg/mL 50 ~ 200 mg/(kg · d) 灌胃给药	动脉粥样硬化指数 ↓; CD86、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, iNOs)、IL-6 ↓; TNF-α、IL-1β ↓; CD206、Arg1、IL-10 ↑; LC3II ↑; p62 ↓; SIRT1、FoxO1 ↑	64
丹参酮 IIA Tanshinone IIA	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 高脂饮食喂养的 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	10 μg/μl 60 mg/(kg · d) 腹腔注射	TG、LDL ↓; 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) ↑; 主动脉中的脂质堆积 ↓; CD206 ↑; LC3II/LC3-I、Beclin1 ↑; p-STAT6、KLF4 ↑; TNF-α、IL-6、iNOS、IL-12 ↓; miR-375 ↓; p-NF-κB ↓	65
惚木皂苷 C Araloside C	ox-LDL 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 高脂饮食喂养的 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	20 μmol/L 20 mg/(kg · d) 腹腔注射	主动脉根部的斑块 ↓; CD36、CD86 ↓; Arg1 ↑; LC3II/LC3-I、BECN1、ATG5、SIRT1 ↑; p62 ↓	66

### 3.3 天然产物对平滑肌细胞自噬功能的调节

平滑肌细胞存在于器官的壁内,例如血管,胃肠道,膀胱和子宫。平滑肌细胞主要作用是通过收缩和松弛维持器官适当的形状。其中,血管中的平滑肌细胞维持血管张力、为血管提供结构支撑、同时还参与血管内稳态的调节。正常生理状态的血管中,平滑肌细胞是典型的收缩表型,增殖缓慢,具有很强的收缩能力,保留了高度可塑性,可以从收缩表型转变为合成表型<sup>[67]</sup>。

平滑肌细胞由于其高度的可塑性,在 AS 的发展过程中扮演不同角色。在病理刺激下(炎症因子、生长因子、ox-LDL、血流动力学改变等情况),平滑肌细胞从收缩表型向合成表型转变,合成表型的平滑肌细胞促进了细胞增殖、迁移和分泌,加速 AS 斑块的形成。但是在 AS 晚期阶段,合成表型的平滑肌细胞参与纤维帽形成,起到稳定斑块的作用<sup>[68]</sup>。

许多研究已经表明,抑制平滑肌细胞异常增殖迁移,是有效改善 AS 的手段。在 AS 小鼠模型中,Atg7 缺乏会导致平滑肌细胞死亡,加快 AS 的发展,增加 AS 斑块的不稳定性和斑块破裂的风险<sup>[69]</sup>。薯蓣皂苷元是广泛存在于山药等植物中的甾体皂苷,通过抑制平滑肌细胞的增殖与迁移,减少黏附因子的表达从而减缓 AS<sup>[70]</sup>。海藻糖(trehalose, Tre)被认为是自噬调节因子 TFEB 的激活剂,Wang 等<sup>[71]</sup>发现在 C57BL/6J 小鼠中,Tre 能够逆转颈动脉结扎

导致的自噬下调,从而发挥抑制平滑肌细胞的增殖和迁移的作用。Wu 等<sup>[72]</sup>的研究发现从牡丹皮分离得到的丹皮酚(paeonol, Pae),能够通过 AMPK/mTOR 信号上调自噬,抑制平滑肌细胞增殖,发挥抗 AS 作用。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)是肾素-血管紧张素系统的主要效应因子,Ang II 通过多条信号通路影响平滑肌细胞,促进其表型转变,增殖、迁移以及炎症反应<sup>[73]</sup>。Qin 等<sup>[74]</sup>研究表明丹参衍生的 Sal-miR-58 能通过 KLF3/NEDD4L/PFKP 通路诱导平滑肌细胞自噬,减弱 AngII 引起的炎症反应。

血管平滑肌细胞同样参与泡沫细胞形成,其分泌的蛋白多糖被认为是脂蛋白停留在血管内膜处的一个重要诱因。在人冠状 AS 斑块中,平滑肌细胞形成的泡沫细胞占总量的 50% 以上<sup>[75]</sup>。研究表明,在 AS 晚期抑制自噬会促进平滑肌源泡沫细胞形成,与巨噬细胞一样,适当激活自噬是抑制平滑肌源泡沫细胞形成的有效途径<sup>[76]</sup>。Qin 等<sup>[77]</sup>发现从传统中药雷公藤中得到的雷公藤红素(celastrol, CeT)通过激活自噬来抑制平滑肌细胞脂质积累。Wang 等<sup>[78]</sup>的研究表明,Cur 介导的光动力疗法通过激活自噬抑制 ox-LDL 诱导的平滑肌细胞的表型转化和泡沫细胞的形成。血管钙化的特征是血管壁中病理性磷酸钙盐沉积,一般认为,血管内膜钙化与 AS 斑块的不稳定性紧密相关<sup>[79]</sup>。血管钙化通常发生于富含平滑肌细胞的区域,Liao 等<sup>[80]</sup>发现,从传统中草药附子中得到的附子多糖(polysaccharide

from Fuzi, FPS), 能够激活自噬, 从而预防 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞血管钙化(详见表 3)。

表 3 天然产物对平滑肌细胞自噬功能的调节作用

Table 3 Regulatory effects of natural products on autophagy function of smooth muscle cell

天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	作用机理 Mechanism	参考文献 Ref.
海藻糖 Trehalose	小鼠主动脉原代平滑肌细胞 高脂饮食喂养的 C57BL/6J 小鼠	0 ~ 100 mmol/L 1 g/(kg · d) 腹腔注射	LC3II、TFEB、LAMP-2A ↑; TFEB 核位移 ↑; G1/S-特异性周期蛋白-D1 (G1/s-specific cyclin-d1, cyclin D1) CDK4、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、MMP-9 ↓	71
丹皮酚 Paeonol	小鼠主动脉原代平滑肌细胞 高脂饮食喂养的 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	15 ~ 60 μmol/L 100 ~ 400 mg/(kg · d) 灌胃给药	动脉硬化斑块、α-SMA ↓; PCNA ↑; G0/G1 期的细胞百分比 ↑; LC3II ↑; p62 ↓; p-AMPK ↑; p-mTOR/mTOR ↓	72
丹参衍生的 Sal-miR-58 <i>Salvia miltiorrhiza</i> - derived Sal-miR-58	血管平滑肌细胞(VSMCs) AngII 诱导的 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	- 10 mg/kg 腹腔注射	NF-κBp65、NF-κBp50 ↓; IL-1b、IL-6、TNF-α、KLF3 ↓; LC3II/LC3-I、ATG5、Beclin-1 ↑; 泛素化的血小板型磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase-platelet, PFKP) ↑; p-AKT、p-mTOR ↓	74
雷公藤红素 Celastrol	ox-LDL 诱导的 VSMCs	200 nmol/L	脂质积累 ↓; 肝 X 受体 α(liver X receptor α, LXRα)、ABCA1 ↑; LC3II/LC3-I ↑ 骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) ↑; α 平滑肌肌动蛋白 (α smooth muscle actin, α-SMA)、 平滑肌 22α(smooth muscle 22α, SM22-α) ↓; LC3II、Beclin-1 ↑; p62 ↓	77
姜黄素 Curcumin	ox-LDL 诱导的 VSMCs	20 mmol/L	茜素红 S 染色 ↓; SM22α mRNA ↑; CBFA1 mRNA ↓; LC3II/LC3-I ↑; p62 ↓	78
附子多糖 Polysaccharide from Fuzi	人股动脉原代 VSMCs	10 ~ 1000 μg/mL		80

#### 4 结语

面对心血管疾病带来的高死亡率, 寻找和开发能更加有效治疗 AS 的药物显得十分重要。自噬作为真核细胞基本的生理调节机制, 被证实许多疾

病中发挥作用, 靶向自噬开发的药物也陆续投入临床治疗中。自噬通过多种途径参与 AS 的发展(见图 1), 除了上述三种细胞外, 研究表明单核细胞、成纤维细胞、树突状细胞的自噬也会影响 AS 的发展<sup>[81,82]</sup>。

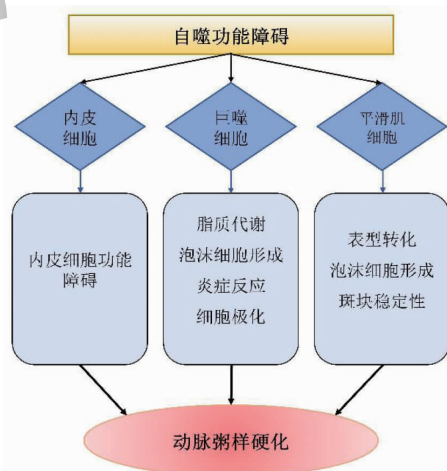


图 1 自噬在动脉粥样硬化中的作用机制

Fig. 1 Mechanism of autophagy in atherosclerosis



然而,目前对于这些细胞的研究报道较少,作为一种形成机制复杂的疾病,在更广泛的范围去探究自噬对 AS 的影响十分重要。尽管大多数研究都表明激活细胞自噬会能改善 AS,然而自噬的过度激活也会导致细胞衰老和凋亡,从而加剧 AS 的发展<sup>[83,84]</sup>。因此我们应该更加客观、全面的去探究自噬在 AS 中的作用。

天然产物是重要的药物来源,在心脑血管、神经性疾病、糖尿病等疾病中发挥着不可替代的作用,相较于化学合成药物,天然产物往往在长期使用中具有更低的毒副作用。至今,已经有许多天然产物如 RSV、羟基红花黄色素 A、BBR 已经在进行相关疾病的临床试验。目前在天然产物通过调节自噬改善 AS 方面,更多的研究是基于细胞或者动物模型完成的,在不同于实验环境的人体中往往面临更加复杂的代谢调节过程,天然产物的临床疗效和潜在的毒副作用还需要进一步探究。此外,已有研究表明天然产物对于细胞自噬水平的调节能够缓解现有药物带来的毒副作用<sup>[85]</sup>,因此天然产物与现有治疗 AS 药物的联合使用,是否会对治疗效果产生积极的影响,也是未来研究较有潜力的方向。

综上所述,了解自噬在 AS 中的调节机制,明确天然产物对于 AS 发生、治疗过程中对于自噬的影响,对将来研究开发治疗 AS 的药物具有重要的现实意义。

#### 参考文献

- 1 Zhao D, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16:203-212.
- 2 Libby P, et al. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5:56.
- 3 Saltiel AR, et al. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127:1-4.
- 4 Zhao CH, et al. Current state and future perspective of cardiovascular medicines derived from natural products [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216:107698.
- 5 Zhang KJ, et al. Shexiang Baoxin Pills for coronary heart disease in animal models: preclinical evidence and promoting angiogenesis mechanism [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:404.
- 6 Hu DY, et al. Chinese expert consensus on the use of Xuezhikang (2017 revised edition) [J]. *Chin J Intern Med (中华内科杂志)*, 2018, 57:97-100.
- 7 Dikic I, et al. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19:349-364.
- 8 Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory [J]. *Clin Chem*, 2021, 67:131-142.
- 9 Andreassi MG, et al. Genetic instability and atherosclerosis: can somatic mutations account for the development of cardiovascular diseases? [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2000, 35:265-269.
- 10 Mineo C. Lipoprotein receptor signaling in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116:1254-1274.
- 11 Stancu CS, et al. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 349:433-446.
- 12 Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592:524-533.
- 13 Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21:439-458.
- 14 Shaikh S, et al. Natural products in therapeutic management of multineurodegenerative disorders by targeting autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6347792.
- 15 Deng S, et al. Targeting autophagy using natural compounds for cancer prevention and therapy [J]. *Cancer*, 2019, 125:1228-1246.
- 16 Hashemzai M, et al. Regulation of autophagy by some natural products as a potential therapeutic strategy for cardiovascular disorders [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 802:44-51.
- 17 Fu YJ, et al. Resveratrol inhibits breast cancer stem-like cells and induces autophagy via suppressing Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e102535.
- 18 Tang X, et al. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12:1219-1230.
- 19 Huang M, et al. Berberine improves cognitive impairment by promoting autophagic clearance and inhibiting production of beta-amyloid in APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 91:25-33.
- 20 Cordero JG, et al. Benefit of oleuropein aglycone for Alzheimer's disease by promoting autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:5010741.
- 21 Penson PE, et al. Natural compounds as anti-atherogenic agents: clinical evidence for improved cardiovascular outcomes [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 316:58-65.
- 22 Saqib U, et al. Alagumuthu M, et al. Natural compounds as antiatherogenic agents [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2021, 67:177-188.
- 23 Zhao X, et al. Therapeutic potential of natural products against atherosclerosis: targeting on gut microbiota [J]. *Phar-*

- macol Res,2021,163:105362.
- 24 Bosseboeuf E, et al. signalling, metabolic pathways and iron homeostasis in endothelial cells in health, atherosclerosis and alzheimer's disease[J]. Cells,2020,9:2055.
- 25 Kheloufi M, et al. Hammoutene A, et al. Endothelial autophagic flux hampers atherosclerotic lesion development[J]. Autophagy,2018,14:173-175.
- 26 LaRocca TJ, et al. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing [J]. J Physiol, 2012, 590:3305-3316.
- 27 Lu HC, et al. TFEB inhibits endothelial cell inflammation and reduces atherosclerosis[J]. Sci Signal,2017,10:eaah4214.
- 28 Rezaabakhsh A, et al. Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy[J]. Phytomedicine,2019,56:183-193.
- 29 Li XF, et al. The protective effects of angelica organic acid against ox-LDL-induced autophagy dysfunction of HUVECs [J]. BMC Complement Med Ther,2020,20:164.
- 30 Zou CY, et al. Research progress of autophagy modulators targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志),2021,31:825-833.
- 31 Che JB, et al. Kaempferol alleviates ox-LDL-induced apoptosis by up-regulation of autophagy via inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway in human endothelial cells [J]. Cardiovasc Pathol,2017,31:57-62.
- 32 Wang SP, et al. 6-Gingerol induces autophagy to protect HUVECs survival from apoptosis[J]. Chem Biol Interact,2016,256:249-256.
- 33 Leonard A, et al. Critical role of autophagy regulator Beclin1 in endothelial cell inflammation and barrier disruption[J]. Cell Signal,2019,61:120-129.
- 34 Chen JH, et al. Autophagic effects of Hibiscus sabdariffa leaf polyphenols and epicatechin gallate (ECG) against oxidized LDL-induced injury of human endothelial cells [J]. Eur J Nutr,2017,56:1963-1981.
- 35 Iside C, et al. SIRT1 activation by natural phytochemicals: an overview[J]. Front Pharmacol,2020,11:1225.
- 36 Zhang YL, et al. Resveratrol enhances autophagic flux and promotes Ox-LDL degradation in HUVECs via upregulation of SIRT1[J]. Oxid Med Cell Longev,2016,2016:7589813.
- 37 Wang Y, et al. Paeoniflorin attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis and adhesion molecule expression by autophagy enhancement in human umbilical vein endothelial cells[J]. J Cell Biochem,2019,120:9291-9299.
- 38 Jin X, et al. Delphinidin-3-glucoside protects human umbilical vein endothelial cells against oxidized low-density lipoprotein-induced injury by autophagy upregulation via the AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. Mol Nutr Food Res, 2014,58:1941-1951.
- 39 Shi GY, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> alleviates oxidative low-density lipoprotein-induced vascular endothelium senescence via the SIRT1/Beclin-1/autophagy axis[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2020,75:155-167.
- 40 Wu Q, et al. Effect of autophagy regulated by Sirt1/FoxO1 pathway on the release of factors promoting thrombosis from vascular endothelial cells[J]. Int J Mol Sci,2019,20:4132.
- 41 Luo Y, et al. Elatoside C protects against ox-LDL-induced HUVECs injury by FoxO1-mediated autophagy induction [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2017,1863:1654-1665.
- 42 Zhu ZS, et al. Salidroside protects against ox-LDL-induced endothelial injury by enhancing autophagy mediated by SIRT1-FoxO1 pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2019,19:111.
- 43 Locati M, et al. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 123-147.
- 44 Chistiakov DA, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95:1153-1165.
- 45 Koelwyn GJ, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis [J]. Nat Immunol, 2018, 19: 526-537.
- 46 Sergin I, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis [J]. Nat Commun, 2017, 8:15750.
- 47 Cao Q, et al. Artemisinin attenuated atherosclerosis in high-fat diet-fed ApoE<sup>-/-</sup> mice by promoting macrophage autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol,2020,75:321-332.
- 48 Hui B, et al. Gypenoside inhibits ox-LDL uptake and foam cell formation through enhancing Sirt1-FOXO1 mediated autophagy flux restoration [J]. Life sciences, 2020, 264: 118721.
- 49 Zhao JR, et al. Fucoidan reduces lipid accumulation by promoting foam cell autophagy via TFEB [J]. Carbohydr Polym, 2021,268:118247.
- 50 Tao J, et al. Gastrodin induces lysosomal biogenesis and autophagy to prevent the formation of foam cells via AMPK-FoxO1-TFEB signalling axis [J]. J Cell Mol Med,2021,25:5769-5781.
- 51 Cao H, et al. Quercetin suppresses the progression of atherosclerosis by regulating MST1-mediated autophagy in ox-LDL-induced RAW 264.7 macrophage foam cells [J]. Int J Mol Sci,2019,20:6093.

- 52 Yu XH, et al. Cholesterol transport system; an integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis [J]. *Prog Lipid Res*, 2019, 73: 65-91.
- 53 Zhang XX, et al. Rosuvastatin exerts anti-atherosclerotic effects by improving macrophage-related foam cell formation and polarization conversion via mediating autophagic activities [J]. *J Transl Med*, 2021, 19: 62.
- 54 Jamuna S, et al. Oligomeric proanthocyanidins and epigallocatechin gallate aggravate autophagy of foam cells through the activation of Class III PI3K/Beclin1-complex mediated cholesterol efflux [J]. *Biofactors*, 2019, 45: 763-773.
- 55 Wen ZH, et al. Effect of puerarin on cholesterol influx and efflux in RAW264. 7-treated foam cells [J]. *Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志)*, 2016, 32: 1614-1620.
- 56 Ye X, et al. Overexpression of NF- $\kappa$ B p65 in macrophages ameliorates atherosclerosis in apoE-knockout mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305: E1375-E1383.
- 57 Collins RG, et al. P-Selectin or intercellular adhesion molecule(ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Exp Med* 2000, 191: 189-194.
- 58 Lu S, et al. Ginsenoside compound K attenuates Ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation via autophagy induction and modulating NF- $\kappa$ B, p38, and JNK MAPK signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 567238.
- 59 Biasizzo M, et al. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803.
- 60 Wang QQ, et al. Sesquiterpene lactone dimers from *Artemisia lavandulifolia* inhibit interleukin-1 $\beta$  production in macrophages through activating autophagy [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 105: 104451.
- 61 Cheng YF, et al. Fucoidan inhibits NLRP3 inflammasome activation by enhancing p62/SQSTM1-dependent selective autophagy to alleviate atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3186306.
- 62 Liu XF, et al. Targeting foam cell formation and macrophage polarization in atherosclerosis: the therapeutic potential of rhubarb [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110433.
- 63 Farias-Itao DS, et al. Macrophage polarization in the perivascular fat was associated with coronary atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11: e023274.
- 64 Li XY, et al. *Laminaria japonica* polysaccharide suppresses atherosclerosis via regulating autophagy-mediated macrophage polarization [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70: 3633-3643.
- 65 Chen WN, et al. Tanshinone IIA harmonizes the crosstalk of autophagy and polarization in macrophages via miR-375/KLF4 pathway to attenuate atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 486-497.
- 66 Luo Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization via Sirt1-mediated autophagy [J]. *Aging(Albany NY)*, 2020, 12: 1704-1724.
- 67 Bennett MR, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118: 692-702.
- 68 Kansakar U, et al. Targeting the phenotypic switch of vascular smooth muscle cells to tackle atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 324: 117-120.
- 69 Masuyama A, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances atherosclerotic plaque instability [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505: 1141-1147.
- 70 Wu FC, et al. Effects of diosgenin and its derivatives on atherosclerosis [J]. *Food Funct*, 2019, 10: 7022-7036.
- 71 Wang YT, et al. Activation of TFEB ameliorates dedifferentiation of arterial smooth muscle cells and neointima formation in mice with high-fat diet [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 676.
- 72 Wu HF, 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.
- 73 St Paul A, et al. Angiotensin II, hypercholesterolemia, and vascular smooth muscle cells: a perfect trio for vascular pathology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4525.
- 74 Qin Y, et al. *Salvia miltiorrhiza*-Derived Sal-miR-58 induces autophagy and attenuates inflammation in vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 492-511.
- 75 Pryma CS, et al. Pathways of smooth muscle foam cell formation in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30: 117-124.
- 76 Osonoi Y, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis [J]. *Autophagy*, 2018, 14: 1991-2006.
- 77 Shi YN, et al. Celastrol suppresses lipid accumulation through LXR $\alpha$ /ABCA1 signaling pathway and autophagy in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532: 466-474.
- 78 Wang GL, et al. Curcumin-mediated photodynamic therapy inhibits the phenotypic transformation, migration, and foaming of oxidized low-density lipoprotein-treated vascular smooth muscle cells by promoting autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 79: 390.
- 79 Durham AL, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 590-600.

- 80 Liao LZ, et al. Polysaccharide from Fuzi protects against Ox-LDL induced calcification of human vascular smooth muscle cells by increasing autophagic activity [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17:5109-5115.
- 81 Ni D, et al. Recent insights into atherosclerotic plaque cell autophagy [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246:2553-2558.
- 82 Wang L, et al. Danlou tablet activates autophagy of vascular adventitial fibroblasts through PI3K/AKT/mTOR to protect cells from damage caused by atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:730525.
- 83 Grootaert MOJ, et al. Defective autophagy in Atherosclerosis: to die or to senesce? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7687083.
- 84 Wang ZY, et al. Nicotine-mediated autophagy of vascular smooth muscle cell accelerates atherosclerosis via nAChRs/ROS/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284:1-10.
- 85 Lu XG, et al. Calycosin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via autophagy regulation in zebrafish models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111375.

## 《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委 (以姓氏笔划为序)

Members

王 扣	王红兵	戈惠明	尹文兵	尹 胜	吕兆林
WANG Kou	WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LYU Zhaolin
刘相国	孙昊鹏	孙桂波	李良成	李国友	邱 莉
LIU Xiangguo	SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li
汪海波	沐万孟	张炳火	张德武	陈益华	林昌俊
WANG Haibo	MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	ZHANG Dewu	CHEN Yihua	LIN Changjun
欧阳杰	易华西	罗应刚	周 文	胡友财	袁 涛
OUYANG Jie	YI Huaxi	LUO Yinggang	ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao
夏永刚	高慧敏	唐金山	黄胜雄	韩秀珍	韩淑燕
XIA Yonggang	GAO Huimin	TANG Jinshan	HUANG Shengxiong	HAN Xiuzhen	HAN Shuyan
曾克武	蓝蔚青	廖晨钟	薛永波		
ZENG Kewu	LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	XUE Yongbo		