

自噬和铁死亡在动脉粥样硬化中的研究进展

彭 琪 关秀茹

摘 要 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是发展成为冠心病、脑卒中、外周动脉病等疾病的早期病变阶段。但尚没有特异性药物可对其进行预防和治疗,所以从发病机制上探究新的治疗靶点至关重要。在 AS 的发展过程中各种细胞死亡形式如坏死、凋亡、焦亡、自噬、铁死亡等在该病变中发挥了重要作用。尽管在疾病中存在一种起主导作用的细胞死亡形式,但普遍以多种细胞死亡形式共同作用为主。因此研究动脉粥样硬化斑块(atherosclerotic plaque, AP)中各种细胞死亡形式之间的串扰显得尤为重要。本文重点阐述了自噬和铁死亡以及二者之间串扰的机制,并介绍了自噬与铁死亡在 AS 中的作用,为 AS 的研究提供新的理论支持。

关键词 铁死亡 自噬 相互关系 动脉粥样硬化

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.004

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种随年龄增长呈渐增性的病变,由 AS 引起的心脑血管疾病依然是全球人类最主要的死亡原因,严重威胁着人们的健康和生命^[1]。迄今为止,国内外进行大量关于细胞死亡途径在 AS 中作用的研究,其中铁死亡和自噬是近年来研究的热点。铁死亡一开始被认为是一种区别于其他程序性死亡的铁依赖性死亡,且有研究表明,铁死亡在 AS 中发挥了重要的作用。Bai 等^[2]在载脂蛋白 E 敲除(apolipoprotein E -/-, APOE -/-)的小鼠中,对高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养的小鼠施用铁死亡抑制剂 ferrostatin-1,结果表明,ferrostatin-1 可以减轻 HFD 喂养的 APOE -/-小鼠的 AS 病变。中医学也有研究发现,二陈汤合桃红四物汤能明显改善 APOE -/-小鼠的 AS 进展情况,其机制可能与其调控抗氧化因子介导的抗氧化损伤及抑制细胞铁死亡有关^[3]。此外,铁死亡激活剂 Erastin 可增加人血管内皮细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生继而发生铁死亡,血管内皮细胞的死亡在推动 AS 进展中发挥了重要作用^[4]。上述实验结果都有力地证实了铁死亡对 AS 进展的影响是至关重要的。

自噬是一种有利于细胞内物质周转的亚细胞过程,其对于抵抗应激环境、提供细胞代谢需要具有重要作用。而其失调则涉及多种疾病,如自噬缺陷或异

常与 AS 斑块的发生、发展密切相关。有研究表明,敲除自噬相关基因 5 (autophagy related gene 5, ATG5)和自噬相关基因 7 (ATG7)可降低细胞内铁水平和脂质过氧化从而抑制铁死亡激活剂 Erastin 诱导的铁死亡,所以在特定的环境下铁死亡被认为是一种自噬依赖性死亡^[5]。本文将通过介绍自噬和铁死亡的机制引出自噬依赖性铁死亡的机制,从而进一步说明自噬和铁死亡在 AS 中的作用。

一、自噬的机制

自噬是细胞内一种正常的代谢过程,自噬通过降解细胞内受损的细胞器及相关蛋白质,将分解产生的产物释放,以便这些物质的再次利用,维持细胞内环境的稳态。尤其是在应激的环境下,自噬作用可以帮助细胞适应环境的变化,维持细胞内环境的稳态,从而保护细胞免受损害和死亡。细胞自噬的过程起始于内质网和高尔基体囊泡将细胞质中的线粒体、内吞体、过氧化物酶体等细胞器包被,并最终形成初始自体吞噬泡,胞内体与初始自体吞噬泡融合后形成中间自体吞噬泡,接着溶酶体再与初始自体吞噬泡融合,最终形成降解自体吞噬泡,初始自体吞噬泡中的内容和内膜被溶酶体内各种酶降解,最终完成细胞自噬^[6]。

细胞内的自噬可以区分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬是由双层膜结构包绕受损细胞器和蛋白质而构成的自噬体,随后其与溶酶体的结合是一个“自食”的过程。微自噬是一种比较复杂的通过液泡与溶酶体对受损细胞器进行选择降解的过程。分子伴侣介导的自噬是一种具有强特异性

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81672084)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院检验科

通讯作者:关秀茹,教授,电子信箱:gxr0451@sina.com

的选择性自噬,并且被选择的可溶性蛋白需逐个进入溶酶体,从而在溶酶体内被消化掉。最初,自噬被认为是细胞面对应激时的一种良性反应,自噬的缺陷可以促进肿瘤、代谢性疾病等多种疾病的进展。但是最近有越来越多的研究表明,不仅自噬的缺陷会导致疾病的进展,过度自噬以及一些选择性自噬也会通过不同的途径导致疾病的进一步发展。

二、铁死亡的机制

1. 铁蓄积:铁元素是人体物质合成和代谢不可或缺的,机体内的铁以3价铁(Fe^{3+})和2价铁(Fe^{2+})两种氧化态存在,血清中 Fe^{3+} 与转铁蛋白结合后被转铁蛋白受体(transferrin receptor/transferrin receptor 1, TFR1/TFR1)识别从而转运到细胞内, Fe^{3+} 在内质网中被金属还原酶(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,然后由溶质载体家族11成员2(solute carrier family 11 member 2, SLC11A2)释放到细胞质的不稳定铁池内,多余的 Fe^{2+} 与铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain1, FTH1)结合。这些铁相关蛋白的代谢和功能异常可导致细胞内铁超负荷,过量的游离铁会与过氧化氢产生芬顿反应生成羟自由基和ROS,从而诱导铁死亡^[7]。铁稳态的主要转录调节因子铁结合调节蛋白2(iron responsive element binding protein 2, IREB2)可显著增加储铁蛋白FTL和FTH1的表达,从而抑制Erastin诱发的铁死亡。使用不同类型的铁死亡激活剂时,细胞内铁水平会增高,用细胞内铁螯合剂去铁胺则可阻止铁死亡的发生^[8]。上述研究进一步证明了铁蓄积是引起细胞铁死亡的主要原因。

2. 脂质过氧化:胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cys-

teine/glutamate antiporter system, System Xc-)是细胞内重要的转运体,它可使被转移到细胞内的胱氨酸还原为半胱氨酸,然后半胱氨酸可以参与谷胱甘肽(glutathione, GSH)的产生,GSH为机体内重要的还原性物质,可以参与体内脂质过氧化物等氧化物的还原反应。Sun等^[9]研究发现,核因子NF-E2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)可以通过促进System Xc-的表达,从而在阻断氧化损伤介导的铁死亡中起重要作用。此外,溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)参与System Xc-的组成,自噬相关基因BECN1通过结合SLC7A11可以降低System Xc-的合成,从而降低了System Xc-的抗氧化特性促进了铁死亡的发生^[10]。

谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是介导脂质过氧化物还原反应的关键酶,其在铁死亡过程中起关键作用。谷胱甘肽过氧化物酶4抑制剂RSL3(ras-selective-lethal compound 3)通过与GPX4的共价结合抑制GPX4的活性,导致脂质过氧化物的积累及铁死亡。此外,转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)激活热休克蛋白5(heat shock protein 5, HSP5),HSP5与GPX4的结合阻止了GPX4的消除从而抑制了铁死亡^[11]。由此可见,脂质过氧化作用是引起铁死亡的重要机制。

三、自噬与铁死亡的关联性

自噬是调节细胞内稳态的关键因子,适度的自噬可以增加细胞在应激状态下的存活率,但高水平的自噬尤其是选择性自噬以及溶酶体活性受损会促进铁死亡的发生。自噬驱动铁死亡的机制详见图1。

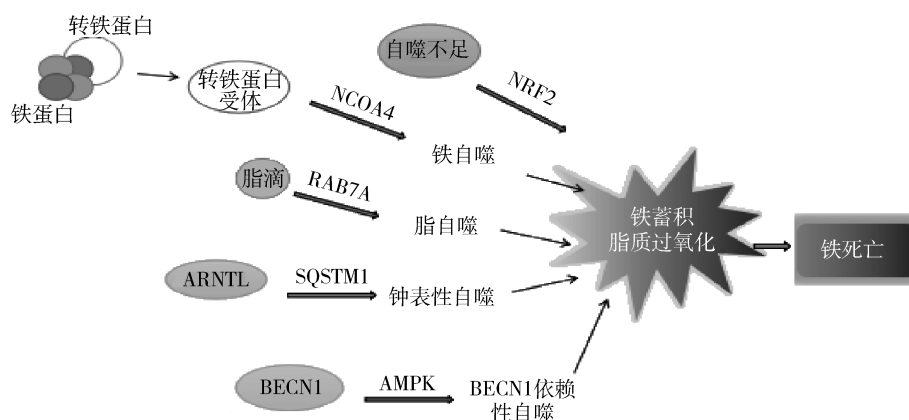


图1 自噬驱动铁死亡的机制

1. NCOA4 相关的自噬与铁死亡:铁自噬 (ferritinophagy) 属于一种选择性自噬,它是由核受体共激活因子 4 (nuclear receptorcoactivator 4, NCOA4) 所介导的^[12]。研究表明,NCOA4 作为选择性货物受体将铁蛋白递送到自噬溶酶体,使铁蛋白降解释放出游离铁,从而促进铁死亡^[13]。NCOA4 的丰度通过自噬和泛素蛋白酶体系双重控制,过量铁促进泛素依赖性 NCOA4 转换,并涉及 NCOA4 与 E3 泛素连接酶 2 (the herc domain and rcc - 1 like domain2, HERC2) 之间的铁依赖性相互作用^[14]。研究表明,铁自噬介导的铁死亡在许多疾病中都发挥了重要的作用^[15]。

2. RAB7A 相关的自噬与铁死亡:虽然铁死亡是以铁蓄积和脂质过氧化为主的细胞死亡形式,但 Bai 等^[16]提出脂滴在细胞死亡过程中起到抗氧化作用,细胞内脂滴的自噬降解,促进肝细胞中 RSL3 诱导的铁死亡。而肿瘤蛋白 D52 (tumor protein D52, TPD52) 可上调脂滴的形成,从而抑制铁死亡激活剂 RSL3 的作用。RAS 相关蛋白 7a (ras associated protein 7a, RAB7A) 是 RAS 癌基因家族的成员,可促进脂滴在溶酶体募集,使脂滴发生自噬降解。抑制 ATG5 和 RAB7A 依赖性脂质降解可防止 RSL3 诱导的脂质过氧化导致的铁死亡。

3. SQSTM1 相关的自噬与铁死亡:钟表性自噬 (clockophagy) 是 Liu 等^[17]研究发现的一种选择性自噬类型,即有生物钟调节剂芳香烃受体核转位因子样蛋白 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator - like, ARNTL) 参与的降解过程,在 ARNTL 降解过程中选择性结合分子 1 (sequestosome - 1, SQSTM1/P62) 为运载 ARNTL 进行自噬降解的载体受体,ARNTL 降解后可阻碍缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF - 1 α) 介导的细胞对脂肪酸以及脂质的吸收,这些脂类的吸收可以导致脂质过氧化引发的铁死亡。部分铁死亡促进剂可激活运载 ARNTL 降解的货物受体,导致 ARNTL 含量减低从而引发铁死亡。此外,Yang 等^[18]在细胞和动物模型中的研究表明,ARNTL 通过抑制 egl - 9 家族缺氧诱导因子 2 (egl nine homolog 2, EGLN2/PHD1) 的转录来转录激活因子 HIF - 1 α 从而抑制铁死亡的发生。

4. BECN1 相关的自噬与铁死亡:BECN1 与 III 类磷脂酰肌醇 3 - 激酶的结合是组成 BECN1 相关性自噬的基础。BECN1 是调节自噬的关键因子,腺苷酸活化蛋白激酶 (amp - activated protein kinase, AMPK) 触发的 BECN1 的磷酸化不止可以促进自噬,还可以

与 SLC7A11 结合,导致 System Xc - 合成受阻,抑制 System Xc - 活性从而导致铁死亡^[19]。这表明 BECN1 相关性自噬在调节铁死亡中发挥了一定作用。

5. 自噬不足——启动 NRF2 介导的铁死亡:NRF2 在以往的研究中一直被视为抗氧化的主要调节剂,NRF2 可通过促进铁的储存,减少铁的吸收和 ROS 的产生来抑制铁死亡^[20]。Zang 等^[21]研究发现,糖尿病会导致心肌细胞自噬不足,从而关闭 NRF2 介导的抗氧化防御作用,同时启动 NRF2 操纵的铁沉积和脂质过氧化,导致铁死亡的发生。并且铁死亡诱导剂 Erastin 抑制了自噬通量,表明自噬抑制作用可能在 NRF2 介导的铁死亡中发挥了重要作用。

四、自噬和铁死亡在 AS 中的作用

1. 自噬对 AS 的双重调控:AS 是由血管内皮下脂质堆积及泡沫细胞形成而造成的慢性炎症性疾病。代谢应激、缺氧、炎性细胞因子和氧化脂质等可促进动脉粥样硬化斑块 (atherosclerotic plaque, AP) 中细胞的死亡以及死亡细胞清除的缺陷。早在几十年前人们通过电镜分析及自噬标志物的表达进行研究,发现自噬可发生于 AP 的巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞中。

最初人们对 AS 中自噬的认识局限于其可阻碍疾病进程的有利一面。有研究表明,在 AP 形成早期,自噬由炎症、氧化应激等多种因素作用被激活,其作为一种保护机制,通过降低 AS 中泡沫细胞内脂滴的积累和 ROS 水平、促进损伤后细胞成分的降解维持细胞的正常存活、抑制炎症反应和促进胆固醇流出而起到抗 AS 的作用。

近年来大量研究证实,自噬在 AS 进程中对 AS 的调控具有双向性作用^[1]。基础水平的自噬保护 AP 的细胞,使其免受各种应激环境的影响。而 AS 晚期时自噬失调以及过度水平的自噬可以促进 AP 的形成及破裂。在 AS 晚期,严重应激时可以引起自噬体的形成缺陷或自噬体与溶酶体融合降解过程中的缺陷,自噬缺陷会破坏脂质代谢平衡,促使脂质在血管壁沉积,显著增加 AP 形成。然而,过度自噬可以导致炎性细胞因子的释放和严重的氧化应激以及自噬蜡样体的形成,自噬蜡样体是由氧化脂质和蛋白质结合的复合体,其无法被溶酶体消化,还会使自噬体与溶酶体的结合受限,使平滑肌细胞胶原纤维合成减少导致纤维帽变薄,使内皮细胞死亡促进血栓形成以及使巨噬细胞死亡增加 AP 的负荷及不稳定性。尤其

是过度的选择性自噬还可以介导细胞发生铁死亡,加重 AS 的进展。

2. 铁死亡促进 AS 的进展:铁死亡是铁依赖性脂质过氧化引起的非凋亡性程序性细胞死亡,其可以导致非酒精性脂肪性肝炎、心肌病、肾缺血-再灌注和神经退行性疾病等复杂疾病的发展。最近铁死亡被证实是 AS 中细胞死亡形式的其中一种,其特征铁死亡依赖于脂质过氧化物的积累达到细胞致死水平,它可以促进血管内皮细胞和平滑肌细胞等 AS 相关细胞的泡沫化和死亡。血管内皮细胞的损伤和死亡与多种血管疾病如 AS 等有关。有研究表明,铁超载可导致血管内皮细胞遭受 ROS 和脂质过氧化的损伤,Erastin 导致的 GPX4 下调和 ACSL4 上调使 AS 中内皮细胞发生铁死亡,加重了 AS 的发展^[4]。此外,铁超载还可通过促进 AS 中泡沫细胞形成和炎症反应,损伤平滑肌细胞等作用加重 AS 斑块的形成和不稳定性^[22]。有研究发现,在经氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein,OX- LDL)处理的小鼠主动脉内皮细胞(mouse aortic endothelial cells, MAECs)中,ferrostatin-1 抑制了铁过载状态和脂质的过氧化,并且增强了 SLC7A11 和 GPX4 的活性,提高了细胞的活力并且减少了细胞的死亡^[2]。然而,铁螯合剂去铁蛋白原(desferricoprogn,DFC)抑制了斑块脂质的氧化减少了致 AS 饮食的 APOE-/-小鼠中的斑块形成^[23]。上述研究都说明了铁死亡在 AS 中的重要作用,所以通过减弱 AS 中的铁蓄积和脂质过氧化作用,从而抑制铁死亡来减轻 AS 有望成为治疗 AS 的新靶点。

3. 自噬和铁死亡在 AS 中的关联性:p62 是一种多功能的支架蛋白,其在选择性自噬中把泛素化的蛋白携带到自噬小体上进行降解,同时自身也被降解。来自 AS 小鼠的主动脉和来自人类动脉内膜切除术样品的斑块显示,与斑块巨噬细胞共定位的 p62 和多泛素化蛋白的丰度增加,表明富含 p62 的蛋白聚集体是 AS 的特征^[24]。研究表明,巨噬细胞中加入大量的 OX- LDL 可以阻断自噬通量,导致 p62 聚集,然后 p62 通过依赖于 NF- κ B 的信号转导参与基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 基因的表达,从而具有 AP 的新斑块易损性特征。然而,这一过程中 p62 的丰度的增加也极有可能导致 p62 介导的钟表性自噬的增强,这种选择性自噬会使 ARNTL 降解增加,促进脂质过氧化和随后的铁死亡,从而导致斑块稳定向下降,加快 AS 的进展。

自噬调节基因 BECN1 是可以通过泛素化修饰对自噬进行调节的关键因子。有证据表明,BECN1 在 AS 的内皮细胞中是发挥保护作用的,敲低 BECN1 可以抑制 OX- LDL 处理的人脐静脉内皮细胞中的自噬,使细胞的生存率减低,加重 AP 的不稳定性^[25]。BECN1 被敲低还可以增强 System Xc- 的合成和抗氧化作用,从而抑制铁死亡的发生,所以 BECN1 对 AS 的保护作用也体现在其对细胞自噬和铁死亡的调控作用上。

NRF2 在心血管系统中普遍表达,NRF2 是通过抑制氧化应激来维持心血管稳态的关键调节因子。但在 AS 晚期,血管平滑肌细胞发生自噬缺陷,自噬缺陷能够引发 NRF2 的非经典激活导致 NRF2 的持续活化,NRF2 的异常激活会加重细胞炎症反应、促进细胞死亡,具有致病性^[26]。综上所述,自噬依赖性铁死亡相关因子在 AS 中发挥了重要的作用,有望在疾病中将自噬和铁死亡联系起来成为 AS 治疗的新靶点。

五、展 望

迄今为止,已经发现了许多细胞死亡途径,它们可以相互配合以维持机体动态平衡。阐明它们的分子机制和每种途径之间的串扰不仅有利于对细胞死亡途径的全面了解,还为相关疾病治疗开辟了新的方法。本文重点介绍了自噬和铁死亡的机制以及其与 AS 之间的联系,证实自噬与铁死亡对 AP 稳定性的维持有重要的影响。笔者研究发现自噬和铁死亡之间存在串扰作用,铁死亡实际上是一种自噬依赖性死亡方式,并且列举了其在 AS 中具有潜力的研究方向。然而,对自噬依赖性铁死亡的分子机制和病理基础的认识仍然不够系统和全面,所以自噬介导铁死亡的具体机制还需进一步探究。此外,如何定义何种阈值程度的自噬会导致铁死亡是一个值得思考的难题。虽然有研究表明自噬与铁死亡以及联系二者的部分细胞因子在 AS 中都发挥了重要作用,但其确切机制还有待进一步探究。

参考文献

- 1 郝阳,郭晓辰,张军平. 氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的作用研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 404-410
- 2 Bai T, Li M, Liu Y, *et al.* Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160(1): 92-102
- 3 何信用,王俊岩,宋囡,等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/

- SLC7A11 介导的氧损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2344–2348
- 4 Xiao FJ, Zhang D, Wu Y, *et al.* miRNA – 17 – 92 protects endothelial cells from erastin – induced ferroptosis through targeting the A20 – ACSL4 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(3): 448 – 454
- 5 Chen Y, Li N, Wang H, *et al.* Amentoflavone suppresses cell proliferation and induces cell death through triggering autophagy – dependent ferroptosis in human glioma[J]. Life Sci, 2020, 247(6): 117 – 125
- 6 周罗慧, 柏亚明, 孙毅, 等. 血管生成过程中的自噬调控作用及自噬信号通路调控机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(6): 108 – 111
- 7 Hassan W, Noreen H, Khalil S, *et al.* Ethanolic extract of *Nigella sativa* protects Fe(II) induced lipid peroxidation in rats' brain, kidney and liver homogenates[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(1): 231 – 237
- 8 Lv Q, Niu H, Yue L, *et al.* Abnormal ferroptosis in myelodysplastic syndrome[J]. Front Oncol, 2020, 10(1): 1656 – 1663
- 9 Sun X, Ou Z, Chen R, *et al.* Activation of the p62 – Keap1 – NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 173 – 184
- 10 Song X, Zhu S, Chen P, *et al.* AMPK – mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc – activity[J]. Curr Biol, 2018, 28(15): 2388 – 2399
- 11 Zhu S, Zhang Q, Sun X, *et al.* HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(8): 2064 – 2077
- 12 Gao M, Monian P, Pan Q, *et al.* Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021 – 1032
- 13 Hou W, Xie Y, Song X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1425 – 1428
- 14 Mancias JD, Pontano Vaite L, Nissim S, *et al.* Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2 – mediated proteolysis [J]. Elife, 2015, 67(4): 120 – 125
- 15 Sui S, Zhang J, Xu S, *et al.* Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+) – JQ1 in cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(5): 331 – 340
- 16 Bai Y, Meng L, Han L, *et al.* Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 997 – 1003
- 17 Liu J, Yang M, Kang R, *et al.* Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis[J]. Autophagy, 2019, 15(11): 2033 – 2035
- 18 Yang M, Chen P, Liu J, *et al.* Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis[J]. Sci Adv, 2019, 5(7): 22 – 30
- 19 Kang R, Zhu S, Zeh HJ, *et al.* BECN1 is a new driver of ferroptosis[J]. Autophagy, 2018, 14(12): 2173 – 2175
- 20 Xu T, Ding W, Ji X, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 4900 – 4912
- 21 Zang H, Wu W, Qi L, *et al.* Autophagy inhibition enables Nrf2 to exaggerate the progression of diabetic cardiomyopathy in mice[J]. Diabetes, 2020, 69(12): 2720 – 2734
- 22 Vinchi F, Porto G, Simmelbauer A, *et al.* Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction[J]. Eur Heart J, 2020, 41(28): 2681 – 2695
- 23 Potor L, Eva SK, Hegedus H, *et al.* The fungal iron chelator desferrioxamine inhibits atherosclerotic plaque formation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4746 – 4749
- 24 Sergin I, Bhattacharya S, Emanuel R, *et al.* Inclusion bodies enriched for p62 and polyubiquitinated proteins in macrophages protect against atherosclerosis[J]. Sci Signal, 2016, 9(4): 10 – 18
- 25 Wang K, Yang C, Shi J, *et al.* Ox – LDL – induced lncRNA MAL-AT1 promotes autophagy in human umbilical vein endothelial cells by sponging miR – 216a – 5p and regulating Beclin – 1 expression[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 858(1): 17 – 23
- 26 Hashimoto K, Simmons AN, Kajino – Sakamoto R, *et al.* TAK1 regulates the Nrf2 antioxidant system through modulating p62/SQSTM1[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(17): 953 – 964
- (收稿日期: 2021 – 04 – 20)
- (修回日期: 2021 – 05 – 11)
-
- (接第 137 页)
- 16 Gipsyanti N, Aziz A, Hernowo BS, *et al.* High expression of COX – 2 associated with the depth of invasion on acral melanoma by increasing TGF – beta1[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2021, 14: 209 – 216
- 17 王晓燕, 张曦文, 李卫东, 等. 基于 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 40 – 44
- 18 马西, 杜鹏程, 宁登, 等. IL – 13、COX2 和 PI₃K/Akt 信号通路与结肠癌侵袭转移的关系[J]. 广东医学, 2020, 41(16): 1637 – 1641
- 19 Fang J, Ding M, Yang L, *et al.* PI₃K/PTEN/Akt signaling regulates prostate tumor angiogenesis [J]. Cell Signal, 2007, 19(12): 2487 – 2497
- 20 高俊, 程卉, 李庆林. 新藤黄酸通过 PTEN – PI₃K/Akt/VEGF/eNOS 信号通路干预人脐静脉内皮细胞血管生成的研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(1): 81 – 87
- (收稿日期: 2021 – 05 – 06)
- (修回日期: 2021 – 05 – 28)