

· 综述 ·

内皮细胞自噬在糖尿病血管病变中的作用

金启辉 韩春茂

【摘要】 自噬作为真核细胞的一种自我保护反应,具有重要的生理功能。关于糖尿病血管病变时自噬变化及自噬在血管内皮细胞损伤中的保护作用还知之甚少,但已有研究显示,糖尿病时内皮细胞的自噬是一种存活机制,通过自噬可以保护细胞免受不适应的刺激,尤其是在高糖、高胰岛素血症、高脂血症、氧化应激以及炎症反应等情况下。但是过度自噬能破坏内皮细胞,导致细胞自噬性死亡。因此,全面深入的研究内皮细胞自噬在不同条件刺激下的特点和机制,可为糖尿病及血管并发症提供新的防治策略。

【关键词】 血管内皮细胞;自噬;糖尿病血管病变

The role of autophagy of endothelial cells in diabetic vascular diseases Jin Qihui, Han Chunmao.

* Department of Geriatric, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Han Chunmao, Email: HanChunmao1@126.com

【Abstract】 Autophagy, a self-protecting response of eukaryotic cells, has important physiological functions. There is few research about autophagy during the course of diabetic vasculopathy and the protective effect of autophagy on vascular endothelial cell injury. It has been indicated that the basis of autophagy in endothelial cell is a survival mechanism in diabetes, while autophagy can protect cells from excessive stimulation, especially in the case of high glucose, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, oxidative stress and inflammation. However, excessive autophagy can damage endothelial cells, leading to autophagic death of cells. Therefore, a comprehensive study of the characteristics and mechanisms of autophagy in endothelial cells under different conditions might provide novel strategies for the prevention and treatment of diabetes and its vascular complications.

【Key words】 Vascular endothelial cell; Autophagy; Diabetic vascular disease

糖尿病血管病变是糖尿病患者致死、致残的主要原因。目前研究认为,血管内皮细胞(VEC)功能改变是糖尿病血管病变发生和发展的主要病理机制。VEC 具有信息传递、内分泌、参与凝血、炎症反应和血管生成等多种重要的生理功能。VEC 释放的多种血管活性因子通过旁分泌及自分泌的形式作用于血管腔或血管壁,精确地调节血管活性因子的平衡,维持血管正常生理功能。糖尿病 VEC 功能受损的发生机制是多方面的,现认为主要有内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性降低、氧化应激增强、促炎性分子活化与释放、能量代谢失衡、钙超载、线粒体损伤等,但确切机制还有待进一步的研究。

自噬是细胞将衰老、过剩的生物大分子(如蛋

白质)及受损的细胞器运输到溶酶体进行分解代谢,并在营养不足、缺氧等各种不利情况下,循环利用降解释放出的氨基酸、核苷酸、脂肪酸等小分子物质及能量以维持细胞的稳态。研究证实,自噬及其调控在 VEC 病理生理功能中发挥重要作用,糖尿病 VEC 自噬是对许多病理刺激物包括氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)、活性氧簇、脂多糖、低氧和晚期糖基化终末产物(AGEs)等的一种自我保护。

1 自噬与糖尿病血管病变

自噬与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围血管病变、糖尿病脑血管病变都密切相关。在糖尿病肾病,自噬通过提高溶酶体发生和功能,降解在近曲小管沉积的 AGEs,维持正常足细胞和近端肾小管上皮细胞的结构,保持功能稳定,自噬的抑制可能与糖尿病肾病的发生有关^[1]。在高糖培养的大鼠视网膜细胞中,溶酶体功能受损和自噬功能紊乱导致更多血管内皮生长因子释放,参与糖尿病视网膜病变的发生、发展^[2]。最新研究认为,胰岛素对

糖尿病足溃疡的治疗作用部分也是通过改变内质网和线粒体的自噬作用实现的。自噬相关基因在糖尿病下肢血管闭塞病变中呈高表达,激活自噬可以减轻氧化应激和炎症反应,缓解糖尿病下肢缺血^[3]。在糖尿病脑缺血方面,体外模拟高糖环境培养人脐静脉内皮细胞(HUVECs),进一步行 5% CO₂-95% N₂ 的无糖 DMEM 培养基氧、糖剥夺实验,发现 HUVECs 自噬活性提高,予雷帕霉素干预促进自噬,可使 HUVECs 活性进一步提高,故认为自噬在糖尿病小鼠脑缺血引起的 VEC 损伤中起保护作用^[4]。在动脉粥样硬化病变研究中,大部分动脉粥样硬化斑块细胞具有自噬标志,自噬损害与斑块进展密切相关,在晚期动脉粥样硬化斑块中,抑制自噬可以促进斑块破裂,而敲除自噬相关基因的小鼠可出现严重的动脉粥样硬化病变^[5]。自噬在糖尿病血管病变中的作用显而易见,其对血管病变的发生具有重要影响。

2 糖尿病血管病变相关因素与 VEC 自噬

2.1 AGEs、高血糖与 VEC 自噬 糖尿病患者血浆、组织中 AGEs 增多、积聚,是发生内皮细胞功能紊乱的病理机制之一。研究者用 AGEs 修饰的牛血清白蛋白预处理 HUVECs 6 h,发现自噬相关蛋白(LC3) II 在 3 h 时开始升高,6 h 表达最高,12 h 开始下降,但仍比对照组(无 AGEs 的牛血清白蛋白组)高,AGEs 诱导的乳酸脱氢酶(LDH)渗出增多,细胞损伤明显。当加入自噬抑制剂 3-MA 后,LDH 渗出明显增多,进一步抑制自噬使得细胞损伤更加明显。研究发现,自噬在 AGEs 修饰的牛血清白蛋白刺激引起 HUVECs 损伤中具有保护作用^[6]。类似研究用糖基化胶原 I (AGEs 的主要成分)刺激 HUVECs,24 h 内 LC3 表达增多,4~5 d 后自噬蛋白减少,抑制自噬可以阻止细胞早衰的进展^[7]。这些研究均发现,高糖刺激早期内皮细胞自噬活性的提高对自身具有一定的保护作用,持续刺激会导致自噬活性减弱甚至丧失,随之保护作用减弱或消失。HUVECs 在高糖条件下,肾素-血管紧张素系统(RAS)被激活,自噬发生缺陷,细胞死亡和凋亡增加,用苯那普利或氯沙坦抑制 RAS 活性可以恢复或促进自噬,减少内皮细胞的凋亡和坏死^[8]。芍药甙可以通过上调 VEC 自噬和自噬流,保护细胞免受 AGEs 损伤^[9]。

2.2 胰岛素抵抗与 VEC 自噬 胰岛素与内皮细胞上的受体结合后,信号通过胰岛素受体底物和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)下传,激活蛋白激酶 B(Akt),使 eNOS 磷酸化,从而增加 eNOS 活性,实现其舒张血管的生理功能。Fetterman 等^[10]研究发现,eNOS 信号途径对完整的内皮细胞自噬是必需的,改善或恢复 eNOS 活性,能够恢复内皮细胞的自噬功能。

适度自噬可以提高胰岛素敏感性,而自噬过度也可通过胰岛素信号途径参与胰岛素抵抗,胰岛素可以通过叉头转录因子(FoxO)1 依赖途径抑制自噬的发生。高胰岛素培养的 HUVECs,细胞自噬活性减弱,内质网应激增强。胰岛素抵抗可以通过众多环节引起动脉粥样硬化,内皮细胞的自噬水平与胰岛素敏感性相关,在血管病变发生中起到一定的作用。

2.3 缺血、缺氧与 VEC 自噬 糖尿病合并血管病变往往伴有不同程度的缺血和缺氧。生理状态下细胞的自噬水平很低,缺血、缺氧等刺激可提高细胞自噬水平。体外研究高糖与高糖加缺血、缺氧培养的 HUVECs 中,高糖培养 24 h 后再缺血、缺氧 12 h 组自噬水平比单纯高糖组低,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)表达升高,细胞凋亡增多,予自噬激动剂 RAPA 干预后,自噬流和自噬溶酶体水平升高,mTORC1 水平下降,细胞凋亡减少。用 3-MA 干预后结果相反。进一步给予 siRNA 沉默 mTORC1 的表达,发现内皮细胞活力增强,凋亡减少,自噬流恢复,线粒体损伤后修复增强,线粒体活性氧簇的产生降低。说明自噬在内皮细胞缺血、缺氧损伤中作用明显,而 mTORC1 是关键靶点^[3]。糖尿病大鼠行大脑中动脉栓塞术,术后 0.5 h 脑皮层内皮细胞中自噬相关蛋白 Beclin-1 表达显著增多,术后 24 h 脑皮层组织黏着斑激酶(FAK)磷酸化水平显著降低。在脑室注射雷帕霉素后发现大鼠死亡率下降,自噬增强,FAK 磷酸化水平提高。体外给予 1.0 mmol/L 醛固酮培养 HUVECs,作用开始后 LC3 II/LC3 I 蛋白比值上升,1 h 达到最高峰,1 h 后开始下降,说明早期自噬激活而后自噬被抑制。同时,在醛固酮作用 0.5 h 时,FAK 磷酸化达到高峰,而后逐渐下降。将 FAK 磷酸化抑制剂 PF573228 加入到醛固酮诱导的 HUVECs 损伤体系中行干预,结果显示,PF573228 组 LC3 II/LC3 I 比值显著下降,LDH 释放率较单纯醛固酮组显著增高,其结果与自噬抑制剂 3-MA 相同,表明自噬活性越被抑制,细胞损伤越严重,也说明在醛固酮诱导细胞损伤中,自噬保护内皮细胞活性,可能与激活 FAK 磷酸化水平有关^[4]。在缺血-再灌注损伤中,自噬可通过诱导型一氧化氮合酶(iNOS)诱导内皮细胞的迁移和凋亡^[11]。低水平的自噬可以保证缺氧状况下细胞的能量代谢,但是持续的刺激将会触发自噬导致细胞快速死亡,转录因子 FoxO3α 的过表达增强了自噬作用而诱发 VEC 的凋亡^[12]。α-硫辛酸预处理 HUVECs 12 h 后行 100% N₂ 的无糖 DMEM 培养基行氧、糖剥夺 4 h,再复氧 12 h,发现 LDH 渗出减少,线粒体膜电位缺失下降,caspase-3 表达减少,自噬溶酶体、LC3-II/LC3-I 比值和 Beclin 1 表达下降,自噬减少,细胞凋亡减少^[13]。传统的中医药通心络,在缺血-再灌注

的 VEC 损伤中,通过 AMP 活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶信号通路促进自噬,起到保护 VEC 的作用^[14]。

2.4 炎症反应与 VEC 自噬 炎症反应、炎症因子均可导致 VEC 功能紊乱,直接或间接参与动脉粥样硬化的发生和发展。33 mmol/L 高糖处理 HUVECs, 48 h 内呈时间依赖性的引起 LC3-II 表达下降,应用 3-MA 抑制,亦可见自噬抑制后基质金属蛋白酶-2 激活,促进人外周血单核细胞 (THP-1) 的游出,二磷酸腺苷核糖多聚酶 (PARP) 降解产物增多, HUVECs 凋亡增加。研究发现,自噬在高糖引起基质金属蛋白酶-2 介导的细胞凋亡中起到关键的保护作用^[15]。正常情况下,自噬泡摄取失去功能的线粒体,使线粒体保持稳定,抑制炎性小体活性。自噬缺陷可提高 Nod 样蛋白受体 3 (NLRP3) 炎性体 (炎性小体的一种) 依赖的信号通路,促进炎症反应的发生。自噬相关蛋白 LC3 II 和 Beclin1 的缺失可增加 caspase-1 的活性和白细胞介素-1 β 、-18 的分泌,加剧 NLRP3 炎性小体活化和更多 caspase-1 依赖的细胞因子释放,使炎症反应更剧烈,细胞更容易发生毒性死亡^[16]。糖尿病患者血浆血管性血友病因子水平升高,自噬抑制剂或敲除自噬相关基因 Atg5 或 Atg7,能够阻止血管性血友病因子的释放。血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 是内皮细胞摄取 ox-LDL 的特异性受体,各种黏附分子和炎症因子通过 LOX-1,激活蛋白激酶,诱导细胞凋亡,促进动脉粥样硬化斑块的形成。雷帕霉素可提高 HUVECs 的自噬水平,减少 mTOR 磷酸化,抑制 LOX-1 的活性,从而抑制 ox-LDL 在 HUVECs 的吸收,减少细胞凋亡^[17]。正常自噬可减少炎性小体活化和炎症反应的激活,而自噬不充分或缺失将导致机体炎症反应加剧^[18]。自噬受到抑制时,有害产物聚集所产生的内毒素可诱导细胞因子增多和趋化因子表达,促进炎症反应的发展。相反,通过抑制 mTOR 或活化 AMP 活化蛋白激酶来激活自噬,炎症反应可得到缓解。

2.5 氧化应激与 VEC 自噬 研究发现,中低水平活性氧簇通过诱导自噬降解受损蛋白和损伤的细胞器,起着保护细胞的作用,而高水平的活性氧簇更多通过活化 caspase 引起细胞凋亡。糖尿病患者血管紧张素 II 水平升高,刺激血管内皮细胞活性氧簇产生增加,活性氧簇可以直接诱导自噬发生,也可通过 AMP 活化蛋白激酶-eNOS 信号途径促进自噬的发生,从而保护细胞免受氧化应激损伤^[19-20]。高糖处理鼠主动脉内皮细胞,氧化应激引起内皮细胞自噬过度,导致细胞凋亡增多,用外源性的硫化氢干预,可以通过核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)-活性氧簇-AMP 活化蛋白激酶信号途径抑制内皮细胞过度自噬,减少凋亡,保护内皮细胞^[21]。用 ox-LDL 处理

EA.hy926 内皮细胞 6 h, 18 h 后自噬标志蛋白 LC3-II、氧化应激水平明显升高,内皮细胞的非凋亡性细胞死亡增加^[22]。氧化应激贯穿糖尿病发生、发展的过程,活性氧簇水平决定自噬程度,对血管内皮细胞的命运有着重要影响。

2.6 血脂异常与 VEC 自噬 糖尿病往往伴随脂代谢紊乱。棕榈酸使 HUVECs 中 UNC-51 样激酶 1 (ULK1) Ser555 位点的磷酸化水平下降,溶酶体蛋白酶活性降低,自噬体的形成减少,自噬流整体水平下降,并且导致胞内 ATP 耗竭,当溶酶体功能受损及 ATP 耗竭时,Ca²⁺ 依赖的平衡机制紊乱,正常的自噬途径受阻,最终导致细胞死亡^[23]。ox-LDL 能够激活内皮细胞自噬,自噬溶酶体可以促进 ox-LDL 降解,参与内皮细胞中氧化型脂类的降解。ox-LDL 可以诱发内质网应激,而高密度脂蛋白通过抑制胞质内 Ca²⁺ 水平的升高,阻止 ox-LDL 诱发的内质网应激和自噬,从而保护内皮细胞损伤。齐墩果酸具有保护内皮细胞免受 ox-LDL 脂毒性的作用,其机制与提高沉默信息调节因子 1,降低 Atg5 乙酰化,促进自噬有关^[24]。表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 是绿茶中的一种成分,具有降低 ox-LDL 的作用,可以通过提高自噬,抑制脂质在血管壁的沉积,从而减少心血管事件的发生^[25]。

2.7 血液流变学与 VEC 自噬 VEC 与血流直接接触,其功能受剪切应力调节。低剪切力诱发 HUVECs 自噬水平的提高,并通过 Bcl2/Beclin1 减少低剪切力引起的内皮细胞凋亡^[26]。内皮细胞自噬保证了剪切力诱导下一氧化氮的产生,直接影响内皮细胞的功能,从而对血管收缩和舒张造成影响^[27]。最近有证据表明,内皮细胞自噬过程受剪切压力的影响。用 12 或 20 dyn/cm² 层流压处理 HUVECs 8 h 后,发现 LC3⁺ 细胞数为 60% 左右,静止的只有 20%,与 ± 5 dyn/cm², 1 Hz 的振荡压, 4 dyn/cm² 的低震压相比,自噬阳性细胞数也明显增高,而且静止 4 h 后,自噬明显下降,恢复层流压后又再次提高,层流引起自噬的增加是通过上调内皮细胞沉默信息调节因子 1 的表达,提高 FOX 功能,促进自噬的发生^[28]。VEC 可调节血管张力和血管壁与血循环物质及血细胞之间的相互作用,剪切力作用在内皮细胞表面被认为是一个重要的血管活性因子。

综上所述,内皮细胞自噬是体内一种应激和防御调控机制,是细胞的适应性应答方式,特定条件下对细胞具有保护作用。糖尿病内皮细胞自噬在多种因素下往往夹杂多种机制共同发生,自噬在其中有重要作用。今后若能明确糖尿病血管病变不同阶段内皮细胞自噬状态,调控自噬水平治疗和预防血管病变,将为疾病的防治提供全新的策略。

参 考 文 献

- [1] Takahashi A, Takabatake Y, Kimura T, et al. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules[J]. *Diabetes*, 2017, 66 (5): 1359-1372. DOI: 10.2337/db16-0397.
- [2] Lopes de Faria JM, Duarte DA, Montemurro C, et al. Defective autophagy in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (10): 4356-4366. DOI: 10.1167/iovs.16-19197.
- [3] Fan W, Han D, Sun Z, et al. Endothelial deletion of mTORC1 protects against hindlimb ischemia in diabetic mice via activation of autophagy, attenuation of oxidative stress and alleviation of inflammation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: 725-740. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.001.
- [4] Fang L, Li X, Zhong Y, et al. Autophagy protects human brain microvascular endothelial cells against methylglyoxal-induced injuries, reproducible in a cerebral ischemic model in diabetic rats[J]. *J Neurochem*, 2015, 135 (2): 431-440. DOI: 10.1111/jnc.13277.
- [5] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (4): 534-544. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.02.011.
- [6] Xie Y, You SJ, Zhang YL, et al. Protective role of autophagy in AGE-induced early injury of human vascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4 (3): 459-464. DOI: 10.3892/mmr.2011.460.
- [7] Patschan S, Chen J, Polotskaia A, et al. Lipid mediators of autophagy in stress-induced premature senescence of endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294 (3): H1119-H1129. DOI: 10.1152/ajpheart.00713.2007.
- [8] Chen F, Chen B, Xiao FQ, et al. Autophagy protects against senescence and apoptosis via the RAS-mitochondria in high-glucose-induced endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33 (4): 1058-1074. DOI: 10.1159/000358676.
- [9] Chen Y, Du X, Zhou Y, et al. Paeoniflorin protects HUVECs from AGE-BSA-induced injury via an autophagic pathway by acting on the RAGE[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (1): 53-62.
- [10] Fetterman JL, Holbrook M, Flint N, et al. Restoration of autophagy in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 207-217. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.043.
- [11] Zhu T, Yao Q, Wang W, et al. iNOS induces vascular endothelial cell migration and apoptosis via autophagy in ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38 (4): 1575-1588. DOI: 10.1159/000443098.
- [12] Wang R, Yang Q, Wang X, et al. FoxO3 α -mediated autophagy contributes to apoptosis in cardiac microvascular endothelial cells under hypoxia[J]. *Microvasc Res*, 2016, 104: 23-31. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.11.001.
- [13] Zhang J, Deng H, Liu L, et al. α -Lipoic acid protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury in human umbilical vein endothelial cells through suppression of apoptosis and autophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (1): 180-186. DOI: 10.3892/mmr.2015.3351.
- [14] Cui H, Li X, Li N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64 (2): 180-190. DOI: 10.1097/FJC.000000000000104.
- [15] Chao CL, Chuang CP, Cheng YF, et al. The protective role of autophagy in matrix metalloproteinase-mediated cell transmigration and cell death in high-glucose-treated endothelial cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39 (2): 830-838. DOI: 10.1007/s10753-016-0313-7.
- [16] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (3): 222-230. DOI: 10.1038/ni.1980.
- [17] Zhou YD, Cao XQ, Liu ZH, et al. Rapamycin inhibits oxidized low density lipoprotein uptake in human umbilical vein endothelial cells via mTOR/NF- κ B/LOX-1 pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0146777. DOI: 10.1371/journal.pone.0146777.
- [18] Hubbard-Lucey VM, Shono Y, Maurer K, et al. Autophagy gene Atg16L1 prevents lethal T cell alloreactivity mediated by dendritic cells[J]. *Immunity*, 2014, 41 (4): 579-591. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.011.
- [19] 范俊, 杨成明, 连继勤, 等. 血管紧张素 II 升高血管内皮细胞中 ROS 水平并激活自噬通路[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28 (7): 1166-1171. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2012.07.003.
- [20] Shafique E, Choy WC, Liu Y, et al. Oxidative stress improves coronary endothelial function through activation of the pro-survival kinase AMPK[J]. *Aging (Albany NY)*, 2013, 5 (7): 515-530. DOI: 10.18632/aging.100569.
- [21] Liu J, Wu J, Sun A, et al. Hydrogen sulfide decreases high glucose/palmitate-induced autophagy in endothelial cells by the Nrf2-ROS-AMPK signaling pathway[J]. *Cell Biosci*, 2016, 6: 33. DOI: 10.1186/s13578-016-0099-1.
- [22] Nowicki M, Zabirnyk O, Duerschmidt N, et al. No upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in serum-deprived EA.hy926 endothelial cells under oxLDL exposure, but increase in autophagy[J]. *Eur J Cell Biol*, 2007, 86 (10): 605-616. DOI: 10.1016/j.ejcb.2007.06.006.
- [23] Khan MJ, Rizwan Alam M, Waldeck-Weiermair M, et al. Inhibition of autophagy rescues palmitic acid-induced necroptosis of endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (25): 21110-21120. DOI: 10.1074/jbc.M111.319129.
- [24] Jiang Q, Hao R, Wang W, et al. SIRT1/Atg5/autophagy are involved in the antiatherosclerosis effects of ursolic acid[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 420 (1-2): 171-184. DOI: 10.1007/s11010-016-2787-x.
- [25] Kim HS, Montana V, Jang HJ, 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. DOI: 10.1074/jbc.M113.477505.
- [26] Dong G, Yang S, Cao X, et al. Low shear stress induced autophagy alleviates cell apoptosis in HUVECs[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (5): 3076-3082. DOI: 10.3892/mmr.2017.6401.
- [27] Bharath LP, Cho JM, Park SK, et al. Endothelial cell autophagy maintains shear stress-induced nitric oxide generation via glycolysis-dependent purinergic signaling to endothelial nitric oxide synthase[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (9): 1646-1656. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309510.
- [28] Liu J, Bi X, Chen T, et al. Shear stress regulates endothelial cell autophagy via redox regulation and Sirt1 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1827. DOI: 10.1038/cddis.2015.193.

(收稿日期: 2017-09-21)