

· 前沿进展 ·

血管平滑肌细胞自噬与心血管疾病关系及药物干预的研究进展

戴娜^{1,2}, 朱骁³, 胡晶^{1,2}, 何迎春^{2,4,5}, 陈剑雄², 宋岚²

【摘要】 心血管疾病是危害人们身体健康的常见疾病之一, 可损伤心脏及血管功能, 血管平滑肌细胞 (VSMC) 功能在心血管疾病的发生发展过程中发挥着重要作用, 而自噬在 VSMC 的生长、分化过程中发挥着至关重要的作用。本文主要综述了 VSMC 自噬与心血管疾病关系及药物干预的相关研究进展, 以期为中心血管疾病发病机制、病理学及新药开发研究提供参考。

【关键词】 肌细胞, 平滑肌; 血管; 自噬; 心血管疾病; 药物疗法

【中图分类号】 R 329.25 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.10.001

戴娜, 朱骁, 胡晶, 等. 血管平滑肌细胞自噬与心血管疾病关系及药物干预的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (10): 1-4. [www.syxnf.net]

DAI N, ZHU X, HU J, et al. Progress on relationship between vascular smooth muscle cell autophagy and cardiovascular disease and relevant pharmacological intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (10): 1-4.

Progress on Relationship between Vascular Smooth Muscle Cell Autophagy and Cardiovascular Disease and Relevant Pharmacological Intervention DAI Na^{1,2}, ZHU Xiao³, HU Jing^{1,2}, HE Ying - chun^{2,4,5}, CHEN Jian - xiong², SONG Lan²

1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. School of Acupuncture&Moxibustion and Tui - na, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4. Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

5. Hunan Provincial Key Discipline of Chinese Facial Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: SONG Lan, E-mail: 33230025@qq.com

【Abstract】 Cardiovascular disease is one of common diseases that may endanger people's health, it can cause heart and vascular function damage, and vascular smooth muscle cell (VSMC) play an import role in the occurrence and development of cardiovascular disease, whereas autophagy play an import role in the growth and differentiation of VSMC. This paper reviewed the progress on relationship between VSMC autophagy and cardiovascular disease and relevant pharmacological intervention, in order to provide references for the researches about pathogenesis and pathology of cardiovascular disease and the development of new drugs.

【Key words】 Myocytes, smooth muscle; Blood vessels; Autophagy; Cardiovascular diseases; Drug therapy

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31371161); 湖南省“百人计划”项目基金 (湘组 2015 8 号); 2015 年湖南省大学生研究性学习与创新性试验计划项目

1. 410208 湖南省长沙市, 湖南中医药大学研究生学院

2. 410208 湖南省长沙市, 湖南中医药大学医学院

3. 410208 湖南省长沙市, 湖南中医药药灸推拿学院

4. 410208 湖南省长沙市, 中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病湖南省重点实验室

5. 410208 湖南省长沙市, 中医五官湖南省重点学科

通信作者: 宋岚, E-mail: 33230025@qq.com

近年来, 随着社会经济的蓬勃发展, 人们生活节奏的加快, 外界环境及自身精神压力、饮食结构、生活习惯等均发生了巨大改变, 加上人口老龄化进程不断加剧, 导致心血管疾病发病率逐年升高, 疾病负担日渐加重, 成为影响人们身体健康的严重公共卫生问题之一。目前, 心血管疾病位居居民疾病总死亡构成的首位, 且未来 10 年心血管疾病患病人数仍将快速增长^[1]。临床研究显示, 血管平滑肌细胞 (VSMC) 异常增殖是导致动脉粥样硬化 (AS)、血管狭窄等多种心血管疾病的重要原因之一^[2]。近年随着细胞自噬研究的深入, 以 VSMC 自

噬为靶点,探讨心血管疾病发生发展机制、预防治疗及药物作用机制的研究越来越多。本文主要从 VSMC 自噬与心血管疾病的 关系及药物干预方面进行综述,为心血管疾病的发生发展机制及防治措施提供参考。

1 细胞自噬的概念

自噬概念是 20 世纪 60 年代由 Christian de Duve 首次提出^[3],其被称作是 II 型程序性细胞凋亡,是细胞内双层膜包裹胞质和胞内需降解的细胞器、蛋白质等形成自噬体,与溶酶体融合形成自噬溶酶体,进而降解包裹的内容物、清除废物、重新利用营养物质,实现细胞自身代谢、更新,以维持细胞内环境稳定^[4]。生理条件下,细胞增殖、自噬和凋亡的平衡可控制组织增生,其中自噬具有调控作用,自噬能清除废物、促进细胞正常生长,在细胞生长发育过程中具有保护作用;但自噬不足和过度均有害,自噬不足可导致细胞增殖过度,自噬过度可引起个体细胞或整体细胞凋亡^[5]。

细胞自噬的发生受多种基因和信号通路的调控。目前的研究结果显示,至少有 30 多种自噬特异性基因和 50 多种相关基因^[6]可以调控细胞自噬,主要信号通路有 mTOR 信号通路^[7]、Beclin-1 信号通路、AMPK 信号通路^[8]、p38MAPK 信号通路^[9]、P53 信号通路^[10]、Sirts 信号通路^[11]等。近年研究发现,自噬介导的细胞凋亡并不局限于生理程序性死亡,还可介导多种病理条件下的细胞凋亡,与人类疾病的发生密切相关^[12]。临床研究显示,细胞自噬参与了 AS^[13]、心力衰竭^[14]、心脏病^[15]和阿尔茨海默病^[16]等疾病的发生发展过程;另外,肿瘤^[17-18]、神经退行性病变^[19]、免疫系统疾病、衰老^[20]等也与细胞自噬有密切关系,特别是 2016 年日本科学家大隅良典因细胞自噬获得诺贝尔奖后,细胞自噬成为了研究热点。

2 VSMC 自噬与心血管疾病的 关系

VSMC 是血管中膜的主要细胞之一,其可移入内膜并异常增殖,导致内膜增厚,进而参与多种心血管疾病的发生发展。自噬既是细胞的一种程序性死亡方式,又可以调控细胞的增殖和凋亡,故以 VSMC 自噬为靶点,寻找心血管疾病新的治疗方法具有重要的临床意义。

2.1 VSMC 自噬与 AS 的关系 AS 是一种动脉管壁内膜慢性炎性疾病,VSMC 是血管壁的重要细胞组分。临床研究显示,VSMC 异常迁移和增殖是 AS 发生的关键^[21],VSMC 自噬参与了 AS 的发生发展。正常情况下,VSMC 自噬能抑制细胞增殖,从而抑制 AS 形成;但 VSMC 自噬过度可导致 AS 斑块不稳定^[22],VSMC 自噬不足可促进 AS 发展^[5]。GROOTAERT 等^[23]通过敲除影响 VSMC 自噬的基因 Atg7 发现,VSMC 自噬能抑制 AS 形成。JIA 等^[24]研究结果显示,肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 通过 c-Jun 氨基末端激酶和蛋白激酶 B (PKB) 通路可诱导 MAPK3 和 Beclin-1 蛋白表达,进而促进 VSMC 自噬,而胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 通过 PKB/Akt 通路能抑制 MAPK3 转录,提示 VSMC 自噬可能与 AS 斑块稳定性有关。

血管钙化可使钙盐沉积于血管壁,导致血管壁变硬、顺应性降低,是 AS 的重要影响因素之一^[25]。血管钙化实质上与 VSMC 钙化密切相关,其关键步骤是 VSMC 向成骨样细胞表型

转化^[26],其中细胞自噬在 VSMC 钙化过程中发挥着重要作用^[27]。LI 等^[28]研究结果显示,CD137-CD137L 信号可通过调节 VSMC 胞外分泌的自噬体而影响 AS 钙化形成;陆立鹤等^[29]研究结果显示,氧化型低密度脂蛋白可能通过上调 cbfal 和 Beclin-1 的表达而促使 VSMC 钙化,而使用细胞自噬抑制剂后 cbfal 和 Beclin-1 表达下调,提示氧化型低密度脂蛋白诱导 VSMC 钙化过程中存在细胞自噬现象。

2.2 VSMC 自噬与肺动脉高压 (PAH) 的关系 PAH 是引起心力衰竭的重要原因之一,其主要病理学表现为肺动脉末端结构改变,进而引起 VSMC 和内皮细胞增殖、血管壁增厚^[30]。近年来,关于 PAH 发生过程中内皮细胞自噬的研究报道较多,而关于 VSMC 自噬的研究报道较少,但不可否认 VSMC 自噬在 PAH 发生过程中亦发挥着重要作用。

细胞自噬具有双重作用,生理条件下,激活细胞自噬能促进废物清除、维持有利的细胞生长环境,进而促进细胞的增殖和迁移。有研究结果显示,低氧能激活细胞自噬现象,促进 PAH 的发生及 VSMC 的迁移、增殖,而通过抑制低氧条件下细胞自噬能抑制 VSMC 的增殖和迁移^[31]。LONG 等^[32]研究结果显示,阻断 VSMC 自噬通路可抑制 VSMC 增殖、刺激 VSMC 凋亡,且对 PAH 的发生发展具有重要作用。另外,细胞自噬也参与了 PAH 诱导的心室肥大及舒张期心力衰竭^[33]。因此,通过调节 PAH 过程中 VSMC 自噬程度可抑制 PAH 的发展。

2.3 VSMC 自噬与其他心血管 疾病的关系 有研究显示,VSMC 自噬调节的 VSMC 增殖迁移、纤维化及钙化均能使血管壁增厚,管腔狭窄,顺应性降低,与高血压、血管再狭窄^[34]、心力衰竭^[33]等多种心血管疾病关系密切。

3 药物干预

正常情况下,VSMC 仅保持基础的自噬活性以维持机体稳态,当遇到特殊因素干扰,细胞自噬可能加强或减弱。VSMC 自噬不足和过度均会扰乱机体稳态,导致或加重疾病。因此,通过药物干预诱导 VSMC 自噬或抑制 VSMC 过度自噬是目前研究的热点和重点。

近年来,关于药物干预 VSMC 自噬的研究报道越来越多。XU 等^[35]通过建立血管钙化模型证实,饥饿素能上调血管钙化大鼠自噬标志性蛋白 LC3 和 Beclin-1 的表达,而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可通过激活 AMPK 通路而调控自噬,抑制钙质沉积和碱性磷酸酶 (ALP) 的活性,从而抑制饥饿素的血管钙化作用。阿托伐他汀通过抑制心血管重塑过程中 VSMC 的炎症和增殖而抑制 AS,分析其主要作用机制如下:通过 β -catenin 信号通路诱导 VSMC 自噬,从而抑制转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 诱导的 VSMC 钙化;通过抑制或改善 VSMC 钙化而增加血管顺应性,进而改善心血管疾病。

临床研究显示,钙通道阻断剂对高血压和再狭窄疾病具有治疗作用,其中地尔硫草和异搏定是通过立体异构体维拉帕米损伤线粒体,加强细胞自噬,进而发挥了抗 VSMC 增殖等作用^[34]。组织蛋白酶 D 可通过转导慢病毒载体而抑制晚期糖基化终末产物 (AGEs) 诱导的 VSMC 增殖和自噬衰退^[36];丁基苯酚 (NBP) 是一种芹菜种子提取物,能抑制 β -catenin 信号通路,诱导细胞自噬,从而抑制 PDGF-BB 刺激的 VSMC

增殖^[37]; 游离脂肪酸 (FFA) 可诱导细胞自噬, 介导植物血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 上调, 减缓 VSMC 增殖, 影响血管重塑, 导致 VSMC 和胞外间质基质不足, 从而影响 AS 斑块的稳定性^[22]; 染料木黄酮主要存在于豆制品, 可下调 mTOR 表达而激活 LKB1-AMPK 通路, 进而诱导细胞自噬, 减缓 VSMC 衰老^[38]。除此之外, 氯喹和羟化氯喹^[32]可降解 BMPR-II 溶酶体, 阻断 VSMC 自噬通路, 抑制 VSMC 增殖及刺激 VSMC 凋亡, 从而治疗 PAH。目前, 关于药物干预 VSMC 自噬的研究报道较多, 可见药物干预促进或抑制 VSMC 自噬在心血管疾病的发生、发展和防治机制中具有重要作用。

4 展望

近年来, 随着细胞自噬研究的深入及自噬研究技术的进步, 以细胞自噬为靶点, 寻找调节细胞自噬的相关基因和信号转导通路、疾病发病机制及药物作用机制是研究的热点。目前, 心血管疾病作为影响人们身体健康的常见疾病, 其发病率呈逐年上升趋势, 但其发病机制尚未完全明确, 故从细胞自噬方面研究心血管疾病的发病机制具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (6): 521 - 528. DOI: 10.3969/j. issn. 1000 - 3614. 2016. 06. 001.
- [2] 温进坤, 韩梅. 血管平滑肌细胞 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 5.
- [3] 秦正红. 自噬 - 生物学与疾病基础卷 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2015: 6.
- [4] LEE Y, LEE H Y, GUSTAFSSON A B. Regulation of Autophagy by Metabolic and Stress Signaling Pathways in the Heart [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 60 (2): 118 - 124. DOI: 10.1097/FJC. 0b013e318256cdd0.
- [5] TAI S, HU X Q, PENG D Q, et al. The roles of autophagy in vascular smooth muscle cells [J]. Int J Cardiol, 2016, 211: 1 - 6. DOI: 10.1016/j. ijcard. 2016. 02. 128.
- [6] GENG J, BABA M, NAIR U, et al. Quantitative analysis of autophagy - related protein stoichiometry by fluorescence microscopy [J]. J Cell Biol, 2008, 182 (1): 129 - 140. DOI: 10.1083/jcb. 200711112.
- [7] 王和峰, 翟纯刚, 庞文会, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在巨噬细胞自噬及动脉粥样硬化斑块不稳定中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29 (3): 390 - 397. DOI: 10.3969/j. issn. 1000 - 4718. 2013. 03. 002.
- [8] 李爽. LKB1-AMPK - mTOR 通路在 oxLp (a) 诱导 HUVECs 自噬中的作用研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2013.
- [9] THIYAGARAJAN V, SIVALINGAM K S, VISWANADHA V P, et al. 16 - hydroxy - cleroda - 3, 13 - dien - 16, 15 - olide induced glioma cell autophagy via ROS generation and activation of p38 MAPK and ERK - 1/2 [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 45: 202 - 211. DOI: 10.1016/j. etap. 2016. 06. 005.
- [10] GHAVAMI S, MUTAWA M M, SHARMA P, et al. Mevalonate cascade regulation of airway mesenchymal cell autophagy and apoptosis: a dual role for P53 [J]. PLoS One, 2011, 6 (1): e16523. DOI: 10.1371/journal. pone. 0016523.
- [11] NG F, TANG B L. Sirtuins' modulation of autophagy [J]. J Cell Physiol, 2013, 228 (12): 2262 - 2270. DOI: 10.1002/jcp. 24399.
- [12] SERMERSHEIM M A, PARK K H, GUMPPER K, et al. MicroRNA regulation of autophagy in cardiovascular disease [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22: 48 - 65.
- [13] MARTINET W, DE MEYER G R. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential [J]. Circ Res, 2009, 104 (3): 304 - 317. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 108. 188318.
- [14] KOLPAKOV M A, TILLEY D G, SABRI A. Gαq Signaling in the Regulation of Autophagy and Heart Failure [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69 (4): 212 - 214. DOI: 10.1097/FJC. 0000000000000471.
- [15] BARTLETT J J, TRIVEDI P C, PULINILKUNNIL T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 104: 1 - 8. DOI: 10.1016/j. yjmcc. 2017. 01. 007.
- [16] KIZILARSLANOGLU M C, ULGER Z. Role of autophagy in the pathogenesis of Alzheimer disease [J]. Turk J Med Sci, 2015, 45 (5): 998 - 1003.
- [17] FRIEDHUBER A M, CHANDOLU V, MANCHUN S, et al. Nucleotropic doxorubicin nanoparticles decrease cancer cell viability, destroy mitochondria, induce autophagy and enhance tumour necrosis [J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67 (1): 68 - 77. DOI: 10.1111/jphp. 12322.
- [18] GONG C, BAUVY C, TONELLI G, et al. Beclin 1 and autophagy are required for the tumorigenicity of breast cancer stem - like/progenitor cells [J]. Oncogene, 2013, 32 (18): 2261 - 2272, 2272e. 1 - 11. DOI: 10.1038/onc. 2012. 252.
- [19] KOMATSU M, UENO T, WAGURI S, et al. Constitutive autophagy: vital role in clearance of unfavorable proteins in neurons [J]. Cell Death Differ, 2007, 14 (5): 887 - 894.
- [20] MAGRAOUI F E, REIDICK C, MEYER H E, et al. Autophagy - Related Deubiquitinating Enzymes Involved in Health and Disease [J]. Cells, 2015, 4 (4): 596 - 621.
- [21] HASANOV Z, RUCKDESCHEL T, KÖNIG C, et al. Endosialin Promotes Atherosclerosis Through Phenotypic Remodeling of Vascular Smooth Muscle Cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37 (3): 495 - 505. DOI: 10.1161/ATVBAHA. 116. 308455.
- [22] CHENG C I, LEE Y H, CHEN P H, et al. Free Fatty Acids Induce Autophagy and LOX-1 Upregulation in Cultured Aortic Vascular Smooth Muscle Cells [J]. J Cell Biochem, 2017, 118 (5): 1249 - 1261. DOI: 10.1002/jcb. 25784.
- [23] GROOTAERT M O, DA COSTA MARTINS P A, 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 - 2032.
- [24] JIA G, CHENG G, GANGAHAR D M, et al. Insulin - like growth factor - 1 and TNF - alpha regulate autophagy through c - jun N - terminal kinase and Akt pathways in human atherosclerotic vascular smooth cells [J]. Immunol Cell Biol, 2006, 84 (5): 448 - 454.
- [25] 侯梦琳. 姜黄素抑制大鼠血管平滑肌细胞钙化的凋亡信号机制研究 [D]. 广州: 中山大学, 2016.
- [26] 常晓丹, 李丽华, 张宝红, 等. 血管钙化及其平滑肌细胞表型转化的调节机制 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (6): 30 - 33.

· 前沿进展 ·

ST 段抬高型心肌梗死治疗的研究进展

张文兴, 朱莉

【摘要】 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 是指冠状动脉粥样硬化斑块导致血栓形成、冠状动脉狭窄或闭塞而引发的心肌缺血、坏死, 临床主要采用再灌注治疗。溶栓治疗和经皮冠状动脉介入术 (PCI) 是 STEMI 再灌注治疗的主要方法, 各具优势和不足。本文对 STEMI 的治疗进展进行了综述, 以期临床更有效地治疗 STEMI 提供参考。

【关键词】 心肌梗死; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.10.002

张文兴, 朱莉. ST 段抬高型心肌梗死治疗的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (10): 4-7. [www.syxnf.net]

ZHANG W X, ZHU L. Progress on treatment of ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pnumal and Vascular Disease, 2017, 25 (10): 4-7.

Progress on Treatment of ST-segment Elevation Myocardial Infarction ZHANG Wen-xing, ZHU Li

Department of Cardiology, the People's Hospital of Taizhou, affiliated to Medical College of Yangzhou University, Taizhou 225300, China

Corresponding author: ZHU Li, E-mail: tzheart@126.com

225300 江苏省泰州市, 扬州大学医学院附属泰州市人民医院心内科
通信作者: 朱莉, E-mail: tzheart@126.com

[27] 宋艳, 陆立鹤. 程序性细胞死亡与血管钙化关系的研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2013, 13 (4): 639-642.

[28] LI B, LI X Y, ZHONG W, et al. Impact of CD137 - CD137L signaling mediated exocytosis of autophagosome within vascular smooth muscle cells on the formation of atherosclerotic calcification [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2017, 45 (1): 49-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.01.010.

[29] 陆立鹤, 颜建云, 余汇民, 等. 自噬参与了氧化性低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞钙化 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2010, 31 (6): 772-775.

[30] WANG S, ZENG H, XIE X J, et al. Loss of prolyl hydroxylase domain protein 2 in vascular endothelium increases pericyte coverage and promotes pulmonary arterial remodeling [J]. Oncotarget, 2016, 7 (37): 58848-58861. DOI: 10.18632/oncotarget.11585.

[31] 朱焕勉, 陈然, 薛峰. 自噬抑制剂氯奎对低氧诱导肺动脉平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30 (1): 8-12.

[32] LONG L, YANG X, SOUTHWOOD 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): 1159-1170. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300483.

[33] RAWAT D K, ALZOUBI A, GUPTA R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure [J]. Hypertension, 2014, 64 (6): 1266-1274. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03261.

[34] SALABEI J K, BALAKUMARAN A, FREY J C, et al. Verapamil stereoisomers induce antiproliferative effects in vascular smooth muscle cells via autophagy [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 262 (3): 265-272. DOI: 10.1016/j.taap.2012.04.036.

[35] XU M, LIU L, SONG C, et al. Ghrelin improves vascular autophagy in rats with vascular calcification [J]. Life Sci, 2017, 179: 23-29. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.025.

[36] 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. DOI: 10.1007/s11010-015-2338-x.

[37] 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: 182-188. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.010.

[38] LEE K Y, KIM J R, CHOI H C. Genistein-induced LKB1-AMPK activation inhibits senescence of VSMC through autophagy induction [J]. Vasc Pharmacol, 2016, 81: 75-82. DOI: 10.1016/j.vph.2016.02.007.

(收稿日期: 2017-06-12; 修回日期: 2017-10-16)

(本文编辑: 谢武英)