

巨噬细胞自噬与老年常见疾病研究进展

王蓓芸¹, 李京波²

1. 上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233; 2. 上海交通大学附属第六人民医院心内科, 上海 200233

关键词: 巨噬细胞; 细胞自噬; 自噬调节; 炎症; 老年; 动脉粥样硬化; 肿瘤; 糖尿病; 阿尔茨海默病; 帕金森病

中图分类号: R 592 R 329.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1272-04

巨噬细胞是体内广泛存在的具有强大吞噬功能的细胞,其形态多样,随功能状态的改变而改变,功能活跃,常伸出较长的伪足;核小,卵圆形或肾形,着色深,核仁不明显,胞质丰富,呈嗜酸性,含空泡和异物颗粒;其主要功能是吞噬和清除异物及衰老伤亡的细胞,分泌多种炎症物质以及参与机体的生理过程。巨噬细胞通过自噬与溶酶体结合,消除、降解受损、变性、衰老和失去功能的细胞、细胞器以及变性蛋白质与核酸等生物大分子,为细胞的重建、再生和修复提供必需原料,实现细胞内资源的再循环和再利用^[1]。巨噬细胞自噬的抑制和过度增强都会引起多种疾病,其自噬是机体的一种重要的防御和保护机制,与细胞的重建、再生和修复有关,当自噬途径被干扰后,可以使细胞的生长发育和正常的机理出现失调,导致疾病的发生。

近年来大量研究发现,巨噬细胞自噬状态与老年人常见的心血管疾病、肿瘤、中枢神经系统疾病、糖尿病等密切相关,本文对巨噬细胞自噬与老年常见疾病的研究进展进行综述,阐明巨噬细胞自噬调节的重要性。

1 巨噬细胞自噬相关疾病

1.1 心血管疾病

1.1.1 动脉粥样硬化(AS) 近年来,在老年医学领域如何预防和延缓心脑血管疾病的发生和发展已经成为研究热点,AS 是这些疾病共同的病理基础,它是一种慢性免疫炎症反应。动脉粥样斑块的主要特征包括动脉壁脂质沉积和免疫细胞浸润,而巨噬细胞是首先侵入动脉粥样损伤的炎症细胞,并且是最终形成粥样斑块的主要成分^[2],同时巨噬细胞参与活性氧(ROS)中间产物、组织蛋白酶和基质金属蛋白酶的合成或分泌,加剧血管内膜的毒性环境,出现坏死与凋亡细胞的碎片、组织缺氧、ROS 水平升高以及脂质的积累。巨噬细胞自噬作为一种代偿机制,能够减轻上述因素对斑块的不良影响^[3]。而各种因素和途径导致的巨噬细胞自噬异常均可促进 AS 的发生和斑块的不稳定。

2012 年,Liao 等^[4]发现,在高脂喂养的低密度脂蛋白受体敲除(LDLR^{-/-})小鼠的 AS 斑块中,抑制巨噬细胞自噬会

促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶介导的氧化应激,使其在内质网应激状态下更易于凋亡,并引起胞葬作用受损,导致坏死核心增大。这揭示了巨噬细胞自噬通过缓解应激反应对斑块的保护作用。同年,Razani 等^[5]发现,在高脂喂养的巨噬细胞自噬相关基因(ATG)5 的载脂蛋白 E 敲除(ApoE^{-/-})小鼠中斑块形成增加,白细胞介素(IL)-1 β 表达升高。认为巨噬细胞自噬可抑制炎症体的高度活化从而防止 AS 的发展。2014 年,Zhai 等^[6]在新西兰大白兔体内,通过选择性抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强巨噬细胞自噬,发现其斑块破裂率明显下降。Li 等^[7]在研究脂联素(APN)抑制动脉粥样硬化发生发展机制中发现,ApoE^{-/-}小鼠移植 APN^{-/-}小鼠巨噬细胞自噬显著减弱。APN 治疗增加了巨噬细胞自噬,是通过自噬基因轻链 3(LC3)和 Beclin-1 表达增加、p62(一种自噬标记物)水平下调来证实。研究证实促进巨噬细胞自噬是 APN 抑制动脉粥样硬化的发生发展的主要途径之一。

此外,自噬还促进了动员的脂质液滴相关的胆固醇在巨噬细胞源性泡沫细胞的反向胆固醇转运^[8]。以上这些研究均支持巨噬细胞自噬在 AS 中的保护作用。

1.1.2 其他心血管疾病 中介素是一种抑制单核-巨噬细胞和中性粒细胞促炎细胞因子释放的物质,Wei 等^[9]在研究其抑制心肌梗死大鼠缺血性心力衰竭模型的相关机制中发现,经过中介素治疗后,心肌梗死和缺血性心力衰竭大鼠的肌酸激酶(CK)水平,肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)明显减少。缺血性心力衰竭大鼠模型肿瘤坏死因子(TNF- α)和 IL-6 恢复正常。研究证实中介素有效地促进环磷酸腺苷(cAMP)含量,抑制 Caspase-3 蛋白,而细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2 和 LC3 蛋白表达显著增加,促进缺血性心力衰竭模型大鼠自噬活性。因此研究间接证实巨噬细胞自噬对心肌梗死和心衰具有保护作用。

最近,Xu 等^[10]在探讨巨噬细胞移动抑制因子(MIF)在衰老中对心脏结构和功能异常的作用的研究中发现,尽管 MIF 基因敲除(MIF^{-/-})老鼠的心脏因老龄化导致心脏炎症改善了,但是其心脏重构和功能异常加重了,原因之一是抑制了巨噬细胞的自噬。研究也间接证实了巨噬细胞自噬与心脏衰老相关的重构及功能异常有关。

1.2 肿瘤 老年人是肿瘤高发人群,而巨噬细胞自噬在肿瘤中却是把“双刃剑”:一方面自噬可清除受损细胞器,限制 DNA 损伤,维持基因组完整性,以及抑制细胞生长,诱发凋亡性细胞死亡等途径来抑制肿瘤的发生;另一方面,自噬可以通

过限制细胞坏死和炎症促使肿瘤细胞存活于代谢性应激的环境中,促进肿瘤的发生。此外,巨噬细胞自噬还是肿瘤转移中细胞脱离细胞外基质后成活的重要机制,对肿瘤转移有重要的促进作用^[11]。

20 世纪 80 年代初,研究者发现了肿瘤与自噬体活性间的联系,正常细胞系中的巨噬细胞自噬的水平比肿瘤细胞中的高,说明肿瘤细胞通过打破细胞蛋白质合成速率与巨噬细胞自噬体降解长寿蛋白的平衡,快速成长。叶丽霖等^[12]还发现自噬与晚期肿瘤的耐药密切相关,因此近年来研究如何改善巨噬细胞自噬已经成为抗肿瘤治疗的热点之一。

后续的研究学者主要从基因层面探讨了巨噬细胞自噬与肿瘤发生的关系。自噬基因如 Beclin-1、ATG4c、ATG5/7 缺失可能诱导肝癌、纤维肉瘤、乳腺癌、卵巢癌等的发生^[13]。在人类乳腺上皮癌细胞系和组织中 Beclin-1 自噬基因表达水平比较低,40%~75% 的人类偶发性前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌细胞中,Beclin-1 自噬基因是单等位基因缺失的,转染 Beclin-1 的 MCF-7 细胞中,巨噬细胞自噬增强,细胞生长,克隆形成及乳腺肿瘤形成受抑制^[14]。ATG5 基因在胃癌、结肠癌和肝细胞癌病人的样本中均存在体细胞突变,并伴有蛋白表达水平的降低^[15]。ATG2B、ATG5 和 ATG9B 在胃癌与结肠癌中常发生移码突变^[16]。小鼠模型中,ATG4C 敲除将促进小鼠纤维肉瘤的发生^[17]。

1.3 中枢神经系统疾病 阿尔茨海默病、帕金森病等是老年人常见的中枢神经系统变性疾病,其发病机制均与蛋白在神经细胞中异常堆积及神经细胞异常死亡有关,而细胞的自噬和凋亡功能障碍与其发病机制密切相关^[18]。

阿尔茨海默病的病因之一是与受损的线粒体在神经元中积聚有关。错误折叠的蛋白质进入线粒体膜会导致氧化磷酸化的中断和随后的自噬激活^[19],巨噬细胞溶酶体是细胞自噬的重要组成部分,而受损的线粒体的自噬降解是线粒体质量控制的重要因素^[20],在老化过程中的自噬效率下降导致线粒体膜 A β 和 α -突触核蛋白寡聚物的积累和细胞色素 C 的释放,于是触发了半胱天冬酶级联反应,导致了细胞的死亡和神经退行性变的发生^[21],锌离子补充能改善认知功能就是通过这个途径。营养不良和退化的神经元突起部位的大量的自噬体积聚,并在轴突运输障碍也是阿尔茨海默病的发病原因之一^[22]。神经营养不良可疑通过增强溶酶体蛋白水解来逆转,这种作用与微管相关蛋白 1S (MAP1S)、LC3、富含亮氨酸的三角状五肽重复区 (PPR) 线粒体相关蛋白 (LRPPRC) 以及微管的相互作用影响自噬体的形成有关^[23]。

帕金森病是常见的不可治愈的神经变性疾病,Anglade 等^[24]发现帕金森病的黑质多巴胺能神经元的进行性缺失与黑质神经元的凋亡和巨噬细胞自噬有关。另外,自噬体在帕金森病的异常积累,过去认为是自噬异常诱导有关,现在发现与自噬清除缺陷有关,这些缺陷都是由于线粒体功能障碍导致微管网状结构改变引起的,所有的研究均证实激活自噬可以改善帕金森病的进展。

1.4 糖尿病 糖尿病的发病率在老年人群中呈逐年上升趋势,它是由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高

血糖为特征的代谢性疾病。

Kang 等^[25]研究发现,在急慢性炎症的刺激下,巨噬细胞自噬会出现抑制甚至阻断,同时显著增加巨噬细胞内 ROS 的积累,用抗氧化剂抑制巨噬细胞 ROS 后可以恢复脂肪细胞对胰岛素的敏感性,提示巨噬细胞自噬是胰岛素敏感性调节的重要因素,尤其在肥胖致胰岛素抵抗和糖尿病的病人中更为重要。此外,胰岛素治疗糖尿病时会引起巨噬细胞自噬反应的变化,Sunahara 等^[26]在胰岛素治疗糖尿病大鼠的过程中发现不同来源(包括支气管、脾骨髓和骨髓来源)的巨噬细胞自噬标记物的表达会出现不同程度的增强。

糖尿病胰岛 β 细胞存在自噬机制,其在胰岛 β 细胞凋亡的病理生理过程中起重要作用。Ehse 等^[27]研究了 9 个 2 型糖尿病 (T2DM) 和 7 个正常人胰岛中 CD68 细胞的分布,发现 T2DM 中胰岛相关巨噬细胞数目更高,另外,CD68 浸润与胰岛素活性下降、淀粉样沉积增多有关。Marselli 等^[28]研究发现 ATG3、ATG7、Beclin-1 在胰岛内有不同程度的表达自噬的缺陷/受损与 β 细胞功能的失调有关。

巨噬细胞自噬也是脂肪代谢过程所必需的。特异性敲除巨噬细胞自噬基因 ATG7 的肝细胞脂肪含量明显增加,ATG7 重新表达后可以解除胰岛素抵抗和葡萄糖利用障碍^[29]。自噬还与低血糖的糖尿病大鼠周围神经病变的发展有关,Mohseni^[30]发现自噬在新的轴突的生存中发挥重要作用,自噬可以改善低血糖的糖尿病的周围神经病变和促进轴突的再生。

2 巨噬细胞自噬的检测方法

陈曦等^[31]对细胞自噬检测方法进行了综述,其将检测方法分为静态和动态两种,静态是直接观察自噬体的形成,动态则是检测整个自噬过程。由于实验条件的限制,目前临床上应用较多的是静态检测方法。马泰等^[32]将静态法又分为直接法和间接法,直接法是用透射电子显微镜直接观察自噬体,这是最直接、最经典的方法,应用也最为广泛,但是有时会和其他细胞器混淆,于是陈曦等提出染色后用流式细胞仪或荧光显微镜观察;间接法是用蛋白免疫印迹法、免疫荧光法观察自噬体膜上标志性蛋白 LC3 的检测。动态的检测是在静态基础上增加自噬抑制剂来实现动态的观察,由于不同的抑制剂作用于不同的自噬环节,因此要选择 2 种以上的抑制剂才能使结果更为可靠。除了动静检测外,还有利用绿色荧光蛋白 (GFP)-LC3 转基因小鼠进行体内自噬的实时监测等方法。

2016 年赵远波等^[33]构建了选择性自噬底物 p62/SQSTM1 和萤火虫荧光素酶报告基因融合表达的重组质粒,通过检测细胞内荧光素酶的活性来分析细胞自噬流,为高通量自噬分子的筛选奠定了基础。

3 调控巨噬细胞自噬的因素和途径

研究发现,有多种因素和途径都可以对巨噬细胞自噬进行调控,其中自噬形成的经典途径是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 依赖途径^[34],自噬调节的重要通路由 Beclin-1 和它的上下游信号调节蛋白组成^[35]。有些因子在不同情况下,既能促进自噬又能抑制自

噬,比如 p53 途径,p53 是细胞内各种压力的感受蛋白,定位在细胞核时促进自噬^[36]。p53 定位在细胞质时抑制自噬^[37]。另外 PI3K、ULK1、AMPK、转录因子、微小 RNA 等也是巨噬细胞

自噬的调控因子^[38]。但是,巨噬细胞自噬过程复杂,影响调控的因素众多,大致分为抑制和促进两个方面,常见的影响自噬细胞调控的因素见表 1。

表 1 常见影响自噬细胞调控的因素

作用分类	调控因子	作用原理
抑制自噬	雷帕霉素靶蛋白复合物(TORC1)是 TOR 的一个同源蛋白 microRNA(miRNA)内源性非编码小 RNA 分子 p53 感受压力的蛋白 3-甲基腺嘌呤(3MA) 蛋白激酶 A(PKA) 调控基因如 ULK1 基因 ^[40]	充足营养时,TORC1 激活,抑制细胞自噬 作用于 Atg 蛋白,拮抗缺氧、营养等导致的自噬,抑制细胞自噬 ^[39] 定位在细胞质抑制自噬 通过抑制 PI3KC3 活性,抑制自噬 不明 miR-17-5p 作用于自噬相关基因 ULK1,抑制细胞自噬
促进自噬	Beclin1 是酵母自噬基因 ATG6 的同源基因 脂多糖 ^[39] (lipopolysaccharide,LPS) 低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)受控于细胞氧浓度变化 p53 感受压力的蛋白 TORC1 是 TOR 的其中一个同源蛋白	通过与 PI3KC3 形成复合物在自噬整个过程最重要 ^[35] 通过 TLR 调节细胞自噬的水平 低氧和缺氧都可以激活细胞的自噬过程 定位在细胞核时促进自噬 饥饿时,TORC1 失活,增强细胞自噬

4 结 语

综上所述,巨噬细胞是重要的炎症细胞,它与多种疾病的发生发展具有密切的关系,其自噬状态与细胞炎症反应程度密切相关。通过各种途径调节巨噬细胞自噬,有望改善多种老年疾病的发生和发展,可能成为疾病治疗和预防的重要靶点之一,值得进一步探索和证实。

参考文献

[1] 杜涛,黄海,陈欣,等.脂多糖通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控巨噬细胞自噬[J].中国病理生理杂志,2014,30(4):675-680.

[2] 耿红莲,仲人前.巨噬细胞在动脉粥样硬化中的作用[J].国际检验医学杂志,2014,35(11):1451-1453.

[3] 仲昭宇,田野,杨力明.巨噬细胞自噬:稳定动脉粥样硬化斑块的潜在治疗靶点[J].国际心血管病杂志,2015,42(4):241-244.

[4] Liao X, Shuimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2012, 15(4):545-553.

[5] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. Cell Metab, 2012, 15(4):534-544.

[6] Zhai C, Cheng J, Mujahid H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e90563.

[7] Li C, Wang Z, Wang C, et al. Perivascular adipose tissue-derived adiponectin inhibits collar-induced carotid atherosclerosis by promoting macrophage autophagy[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0124031.

[8] Lavandero S, Chiong M, Rothermel BA, et al. Autophagy in cardiovascular biology[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1):55-64.

[9] Wei P, Yang XJ, Fu Q, et al. Intermedin attenuates myocardial infarction through activation of autophagy in a rat model of ischemic heart failure via both cAMP and MAPK/ERK1/2 pathways[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):9836-9844.

[10] Xu X, Pang J, Chen Y, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) deficiency exacerbates aging-induced cardiac remodeling and

dysfunction despite improved inflammation: Role of autophagy regulation[J]. Sci Rep, 2016, 6:22488.

[11] 邱冬梅,陈莉.细胞自噬:病理学研究的新热点[J].临床与实验病理学杂志,2012,28(3):309-313.

[12] 叶丽霖,李玉峰.细胞自噬与肿瘤耐药的研究进展[J].临床血液学杂志,2013,26(1):63-66.

[13] Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, et al. Oncosuppressive functions of autophagy[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(11):2251-2269.

[14] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. Nature, 1999, 402(6762):672-676.

[15] An CH, Kim MS, Yoo NJ, et al. Mutational and expression analyses of ATG5, an autophagy-related gene, in gastrointestinal cancers[J]. Pathol Res Pract, 2011, 207(7):433-437.

[16] Kang MR, Kim MS, Oh JE, et al. Frameshift mutations of autophagy-related genes ATG2B, ATG5, ATG9B and ATG12 in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability[J]. J Pathol, 2009, 217(5):702-706.

[17] Mariño G, Salvador-Montoliu N, Fueyo A, et al. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3[J]. J Biol Chem, 2007, 282(25):18573-18583.

[18] Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders[J]. Prog Neurobiol, 2014, 112:24-49.

[19] Smaili SS, Ureshino RP, Rodrigues L, et al. The role of mitochondrial function in glutamate-dependent metabolism in neuronal cells[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(35):3865-3877.

[20] Gusdon AM, Zhu J, Van Houten B, et al. ATP13A2 regulates mitochondrial bioenergetics through macroautophagy[J]. Neurobiol Dis, 2012, 45(3):962-972.

[21] Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, et al. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Neuromolecular Med, 2003, 4(1/2):21-36.

tern Med, 2014, 25(2):160-163.

- [56] 张远超, 喻莉, 耿峰, 等. 血液灌流联合血液滤过治疗高脂血症性胰腺炎的效果观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(4):274-276.
- [57] Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 1996, 110(2):639-642.
- [58] Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia[J]. Cytokine, 2011, 56(3):842-849.
- [59] Zhu Y, Yuan J, Zhang P, et al. Adjunctive continuous high-volume hemofiltration in patients with acute severe pancreatitis: a prospective nonrandomized study[J]. Pancreas, 2011, 40(1):109-113.
- [60] Di Bona D, Cefalù AB, Scirè E, et al. Albumin versus solvent/detergent-treated pooled plasma as replacement fluid for long-term plasma exchange therapy in a patient with primary hypertriglyceridemia and recurrent hyperlipidemic pancreatitis[J]. Transfusion, 2016, 56(3):755-760.
- [61] Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(20):6304-6309.
- [62] Sun S, He L, Bai M, et al. High-volume hemofiltration plus hemoper-

fusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study[J]. Ann Saudi Med, 2015, 35(5):352-358.

- [63] 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道. 高脂血症性重症急性胰腺炎规范化治疗方案的探讨[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(9):542-545.
- [64] Mittal N, Llanos-Chea A, Dighe D, et al. A teenaged patient with severe asparaginase-induced hypertriglyceridemia safely re-challenged during primary and relapse therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. JAYAO, 2014, 3(1):50-55.
- [65] Pruneta-Deloche V, Marçais C, Perrot L, et al. Combination of circulating antilipoprotein lipase (Anti-LPL) antibody and heterozygous S172 fsX179 mutation of LPL gene leading to chronic hyperchylomicronemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7):3995-3998.
- [66] Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(12):2303-2304.
- [67] Ducarme G, Maire F, Chatel P, et al. Acute pancreatitis during pregnancy: a review[J]. J Perinatol, 2014, 34(2):87-94.
- [68] 赵登秋, 邹叶锋, 程邦君, 等. 急性胰腺炎 217 例病因与临床诊治分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(8):615-617.

收稿日期: 2017-03-04 编辑: 王国品

(上接第 1274 页)

- [22] Silva DF, Esteves AR, Arduino DM, et al. Amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction impairs the autophagic lysosomal pathway in a tubulin dependent pathway[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 26(3):565-581.
- [23] Xie R, Nguyen S, McKeehan K, et al. Microtubule-associated protein 1s (MAP1S) bridges autophagic components with microtubules and mitochondria to affect autophagosomal biogenesis and degradation[J]. J Biol Chem, 2011, 286(12):10367-10377.
- [24] Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, et al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease[J]. Histol Histopathol, 1997, 12(1):25-31.
- [25] Kang YH, Cho MH, Kim JY, et al. Impaired macrophage autophagy induces systemic insulin resistance in obesity[J]. Oncotarget, 2016, 7(24):35577-35591.
- [26] Sunahara KK, Nunes FP, Baptista MA, et al. Insulin influences autophagy response distinctively in macrophages of different compartments[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6):2017-2026.
- [27] Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56(9):2356-2370.
- [28] Marselli L, Bugliani M, Suleiman M, et al. β -Cell inflammation in human type 2 diabetes and the role of autophagy[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(Suppl 3):130-136.
- [29] Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance[J]. Cell Metab, 2010, 11(6):467-478.
- [30] Mohseni S. Autophagy in insulin-induced hypoglycaemic neuropathy[J]. Pathology, 2011, 43(3):254-260.

- [31] 陈曦, 梁文颖, 熊静波. 自噬的检测方法及评述[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(9):1797-1800.
- [32] 马泰, 孙国平, 李家斌. 细胞自噬的研究方法[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(3):204-209.
- [33] 赵远波, 洪杜北琦, 陈英玉. 基于 p62/SQSTM1-luciferase 的细胞自噬水平检测方法的建立及鉴定[J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(1):55-62.
- [34] Wang CW, Klionsky DJ. The molecular mechanism of autophagy[J]. Mol Med, 2003, 9(3-4):65-76.
- [35] Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, et al. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging[J]. Autophagy, 2012, 8(7):1009-1031.
- [36] Feng Z, Zhang H, Levine AJ, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(23):8204-8209.
- [37] Levine B, Abrams J. p53: The Janus of autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(6):637-639.
- [38] Wang B, Zhong Y, Huang D, et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin-1 plays a role in the development of atherosclerosis[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2):606-614.
- [39] 李乐兴, 戴汉川. 细胞自噬调控的分子机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(2):263-270.
- [40] 汤建中, 张涛, 丁淑琴, 等. pSicoR/miR-17-5p 靶向调控 UNC-51 样激酶 1 (ULK1) 及其对细胞自噬的影响[J]. 临床检验杂志(电子版), 2014, 3(3):698-704.

收稿日期: 2017-04-01 编辑: 石嘉莹