

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1128.029\(2024-11-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1128.029(2024-11-08))桑葚花色苷激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制自噬
对血管内皮细胞形态与功能的影响*王 昆¹, 但传才², 胡 翔¹, 皮朝阳¹, 王浣璐¹, 朱丹丹¹, 周予梦³, 熊绍风^{1△}

(1. 南昌大学第一附属医院药学部, 南昌 330000; 2. 南昌大学第一附属医院全科医学科, 南昌 330000; 3. 江西省肿瘤医院, 南昌 330029)

[摘要] **目的** 观察桑葚花色苷对血管内皮细胞(VEC)形态、功能的影响,并在自噬水平探讨其可能的机制。**方法** 体外培养 VEC,分为 5.5/0 mmol/L(对照组)及 11/0.125、22/0.250、33/0.500、44/1.000、55/2.000 mmol/L 的高糖/高脂组,测定各组细胞功能水平和自噬水平,选择最佳高糖/高脂浓度作为 VEC 功能受损的模型组。在模型组中加入 10、25、50 μ mol/L 桑葚花色苷进行处理,分为低、中、高浓度桑葚花色苷组,观察桑葚花色苷对高糖/高脂应激下的 VEC 形态、功能和自噬的影响,接着加入自噬调节剂(雷帕霉素)研究其作用机制。HE 染色观察细胞数量和形态,CCK-8 法检测 VEC 活力,流式细胞仪检测 VEC 活性氧(ROS)水平,Western blot 法检测 VEC 内 Beclin-1 和 p62 蛋白表达水平,试剂盒法检测 VEC 内一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)水平。**结果** 与对照组比较,中、高浓度的高糖/高脂组细胞数量和形态发生改变,细胞活力、p62、NO 水平明显降低,ROS、Beclin-1、ET-1 水平明显升高($P<0.05$)。与模型组比较,桑葚花色苷组细胞数量增加、形态得到改善,细胞活力、p62、NO 水平明显升高,ROS、Beclin-1、ET-1 水平明显降低($P<0.05$)。与高浓度桑葚花色苷组比较,加入雷帕霉素后细胞数量减少,形态变得不规则,NO 水平降低,ET-1 水平升高($P<0.05$)。与对照组比较,模型组 p-磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、p-蛋白激酶 B(Akt)相对表达水平明显降低($P<0.05$);与模型组比较,高浓度桑葚花色苷组 p-PI3K、p-Akt 相对表达水平明显升高($P<0.05$)。**结论** 桑葚花色苷通过激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路抑制自噬,改善高糖/高脂应激下 VEC 的形态和功能。

[关键词] 桑葚花色苷;高糖/高脂应激;细胞的形态与功能;自噬;PI3K/Akt/mTOR 通路**[中图法分类号]** R966**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0289-08Effect of mulberry anthocyanin suppressing autophagy on morphology and function
of vascular endothelial cells through activating PI3K/Akt/mTOR pathway*WANG Kun¹, DAN Chuancai², HU Xiang¹, PI Zhaoyang¹, WANG Huanlu¹,ZHU Dandan¹, ZHOU Yumeng³, XIONG Shaofeng^{1△}

(1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China; 2. Department of General Medicine, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China; 3. Jiangxi Provincial Tumor Hospital, Nanchang, Jiangxi 330029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of mulberry anthocyanin on the morphology and function of vascular endothelial cells (VEC) and its possible mechanism at the level of autophagy. **Methods** VEC were cultured in vitro and divided into 5.5/0 mmol/L control group, 11/0.125, 22/0.250, 33/0.500, 44/1.000, 55/2.000 mmol/L high glucose/high fat groups. The cell functional levels and autophagy levels in each group were detected. The optimal high glucose/high lipid concentration was selected as the VEC function injury model group. 10, 25, 50 μ mol/L mulberry anthocyanins were added into the model group for processing and divided into the low, middle and high concentrations of mulberry anthocyanin groups. The effects of mulberry anthocyanin on the morphology, function and autophagy of VEC in high sugar and high fat stress were ob-

served. Then the autophagy regulator (rapamycin) was added to study its action mechanism. HE staining was used to observe the number and morphology of cells, the CCK-8 assay was used to detect the viability of VEC, the flow cytometry was used to detect the level of reactive oxygen species (ROS) in VEC, the Western blot was used to detect the expression level of Beclin-1 and p62 proteins in VEC, and the kit method was used to detect the level of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) in VEC. **Results** Compared with the control group, the number and morphology of cells in the middle and high concentrations of high glucose/high fat groups were changed, the cell viability, p62, NO levels were significantly decreased ($P < 0.05$), while the ROS, ET-1, and Beclin-1 expression levels were increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the model group, the number of cells in the mulberry anthocyanin groups was increased, morphology was improved, the cellular viability, p62 and NO levels were significantly increased, and ROS, Beclin-1 and ET-1 levels were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the high concentration mulberry anthocyanin group, the cells number was decreased after adding rapamycin, the morphology changed to be irregular, the NO level was decreased, and the ET level was increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the p-phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and p-protein kinase B (Akt) relative expression levels in the model group were significantly decreased ($P < 0.05$); compared with the model group, the p-PI3K and p-Akt relative expression levels in the high concentration mulberry anthocyanin group were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Mulberry anthocyanin could inhibit autophagy by activating the PI3K/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and improve the morphology and function of VEC under high glucose and lipid stress.

[Key words] mulberry anthocyanins; high glucose and lipid stress; cell morphology and function; autophagy; PI3K/Akt/mTOR pathway

过多摄入高糖/高脂食物会使机体处于高血糖和高血脂的内环境中, 损害血管内皮细胞 (vascular endothelial cells, VEC) 的形态和功能, 使其屏障保护、选择通透、增殖修复和分泌调节等功能受损, 继而引起心血管疾病, 糖尿病及其急、慢性并发症, 严重影响人们的生活质量和寿命^[1-3]。

近年来, 黄酮类化合物在心血管疾病和糖尿病等慢性疾病防治中所起的作用成为研究热点, 桑葚花色苷具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等广泛、优良的生物学效应^[4], 是一种具有潜在临床应用价值的药物。因磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路介导的自噬在促进细胞存活和维持内环境稳态中发挥重要作用^[5-7], 本实验以高糖/高脂应激下的 VEC 为基础, 探究桑葚花色苷能否发挥保护效应及从自噬及其通路的角度揭示当中的机制, 旨在为动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病及其并发症的防治提供有价值的信息, 并为下一步研究此类疾病的防治策略和新药开发提供依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

人脐静脉 VEC 购自美国菌种保藏管理中心 (A-

merican type culture collection, ATCC), 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自天津市灏洋生物制品科技有限责任公司, Beclin-1 单克隆抗体、p62 单克隆抗体、p-PI3K 多克隆抗体、PI3K 多克隆抗体、p-Akt 多克隆抗体和 Akt 多克隆抗体购自美国 Cell Signaling Technology 生命科学公司, Rapamycin 购自美国 MedChemexpress (MCE) 生物科技公司, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 试剂盒、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 试剂盒和内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) ELISA 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司, 低糖培养基、0.25% 胰蛋白酶、磷酸盐缓冲液购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 构建高糖/高脂应激下的 VEC 功能失常模型

VEC 分为 5.5/0 mmol/L 的对照组及 11/0.125、22/0.250、33/0.500、44/1.000、55/2.000 mmol/L 的高糖/高脂组, 测定各组细胞功能水平和自噬水平, 相较于对照组, 选择最佳高糖/高脂浓度作为 VEC 功能受损的模型组。在模型组中加入不同浓度的桑葚花色苷进行处理, 分为低、中、高浓度桑葚花色苷组, 观察桑葚花色苷对高糖/高脂应激下的 VEC 形态、功能和自噬的影响, 接着加入自噬调节剂 (雷帕霉素) 研究其作用机制。

1.2.2 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观

察 VEC 的形态和数量

接种 VEC 至 6 孔细胞培养板中,待细胞长至融合度约 60% 时进行不同处理,孵育 24 h,然后用磷酸盐缓冲液洗涤 3 次再加入 95% 乙醇固定细胞 15 min,接着分别加入苏木素和伊红染液室温避光染色 3 min 和 1 min,最后将 6 孔细胞培养板放置于倒置显微镜下,随机均匀选取每个孔中的不同区域观察细胞生长形态及数量情况,拍照记录。

1.2.3 CCK-8 实验检测 VEC 活力水平

VEC 以每孔 5×10^3 个均匀接种至 96 孔细胞培养板中,当培养至细胞融合度为 95% 时,进行不同处理后孵育 24 h,然后用磷酸盐缓冲液清洗每个实验孔 3 次后加入新鲜无血清培养基,继而向每个孔中加入 10 μ L CCK-8 溶液,在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 、90% 湿度条件下培养 4 h;用酶标仪在 450 nm 下检测各个组的吸光度,以对照组为对照计算出各组的细胞活力水平。

1.2.4 流式细胞仪测定细胞内 ROS 水平

将 2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate,DCFH-DA)探针稀释成浓度为 10 μ mol/L,把不同处理组的细胞收集至此探针溶液中,37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min,每 5 分钟混匀 1 次,然后用磷酸盐缓冲液洗 3 次以除去未与细胞结合的探针,离心后的细胞混悬于 500 μ L 磷酸盐缓冲液溶液中后吸入流式管中,上机测定 2',7'-二氯荧光素(2',7'-dichlorodihydrofluorescein,DCF)的荧光强度计算 ROS 水平。

1.2.5 硝酸还原酶法测定 NO 水平

取不同处理组的细胞上清液吸入 EP 管中,根据 NO 试剂盒配好所需的各种试剂,按说明加入到各个管中混匀,37 $^{\circ}$ C 水浴 60 min,取上清液加入显色剂后混匀,室温静置 10 min,用酶标仪在 550 nm 下测定各管吸光度后计算出 NO 水平。

1.2.6 ELISA 法检测细胞上清液 ET-1 水平

按说明书操作步骤首先用标准溶液建立标准曲线,然后进行样品准备后封闭,上一抗和二抗,最后加显色剂显色,用酶标仪测定吸光度后代入标准曲线中计算样品的 ET-1 水平。

1.2.7 Western blot 检测自噬和通路相关蛋白表达水平

首先提取各组细胞的总蛋白,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,再按各组蛋白相同的上样量进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)。电泳结束后将分离蛋白转至聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,接着于 5%

脱脂奶粉溶液中室温封闭 2 h。然后将 PVDF 膜置于预先配制好的蛋白一抗溶液中 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日取出 PVDF 膜漂洗 5 次后放入蛋白二抗溶液中,室温摇床孵育 2 h。最后漂洗滤干后加显影液,放于凝胶成像系统进行曝光成像。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism10.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高糖/高脂对 VEC 形态和功能的影响

HE 染色结果显示,当高糖/高脂浓度在 33/0.500 mmol/L 以上时,细胞数量明显减少,形态变得皱缩短小。CCK-8 实验也证实,随着高糖/高脂浓度的增加,细胞活力随之降低。流式细胞法结果显示,在高糖/高脂浓度达到 33/0.500 mmol/L 后 ROS 水平明显增加,特别是 44/1.000、55/2.000 mmol/L。在细胞分泌功能方面,高糖/高脂浓度从 22/0.250 mmol/L 开始,NO 水平降低,ET-1 水平升高,且具有浓度依赖性,见图 1。

2.2 高糖/高脂对 VEC 自噬的影响

随着高糖/高脂浓度的逐渐增加,Beclin-1 相对表达水平逐渐升高,而 p62 相对表达水平逐渐降低,见图 2。

2.3 桑葚花色苷对高糖/高脂应激下的 VEC 形态和功能的影响

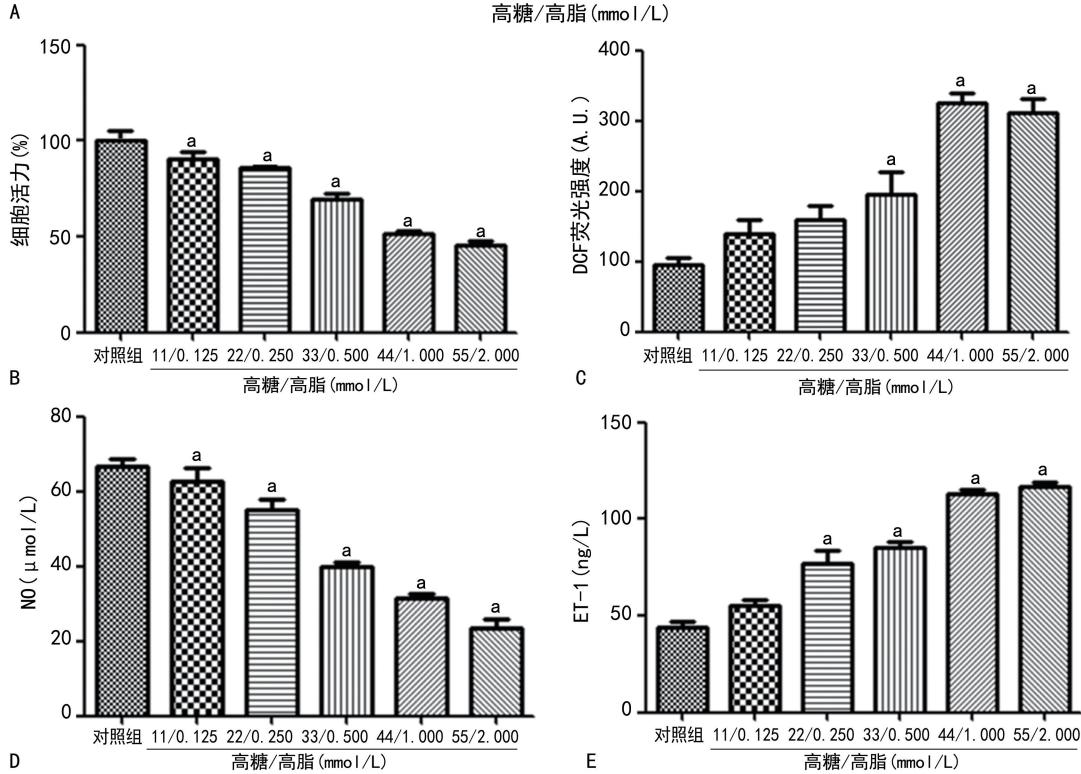
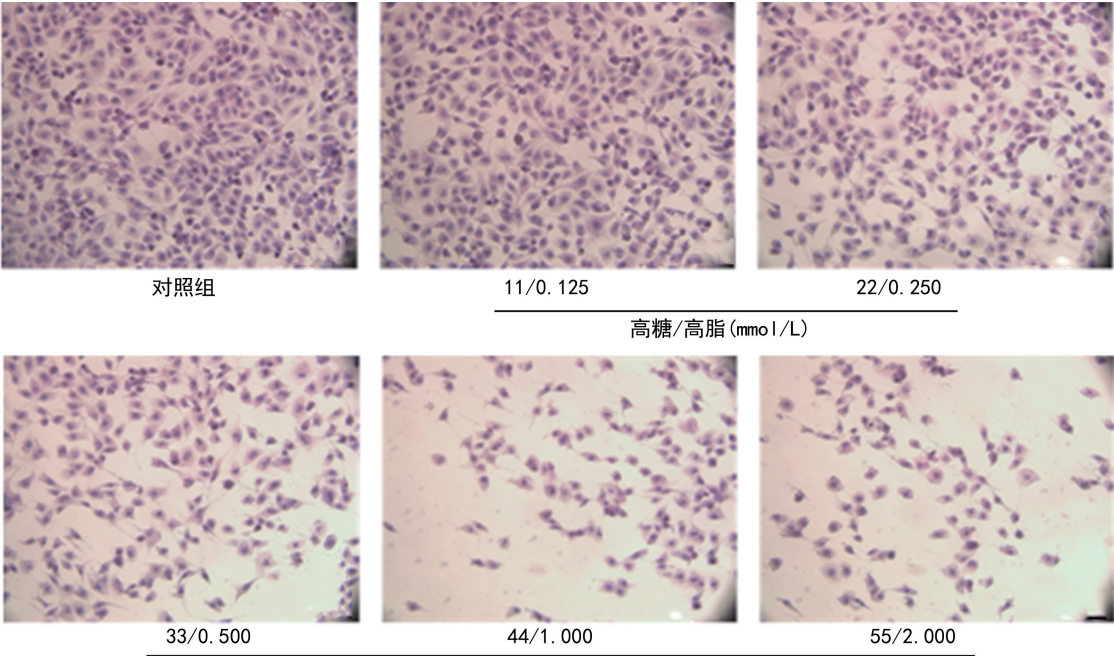
HE 染色结果显示,在桑葚花色苷的加入下,细胞形态改善,细胞数量增加。细胞活力结果显示,加入桑葚花色苷后细胞活力明显升高,尤其是用高浓度桑葚花色苷组的细胞。流式细胞仪检测结果显示,随着桑葚花色苷浓度的升高,细胞内 ROS 水平逐渐降低。与模型组比较,低、中、高浓度桑葚花色苷组 NO 水平明显升高,ET-1 水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。

2.4 桑葚花色苷对高糖/高脂应激下的 VEC 自噬的影响

与模型组比较,低、中、高浓度桑葚花色苷组 Beclin-1 相对表达水平降低,p62 相对表达水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 4。

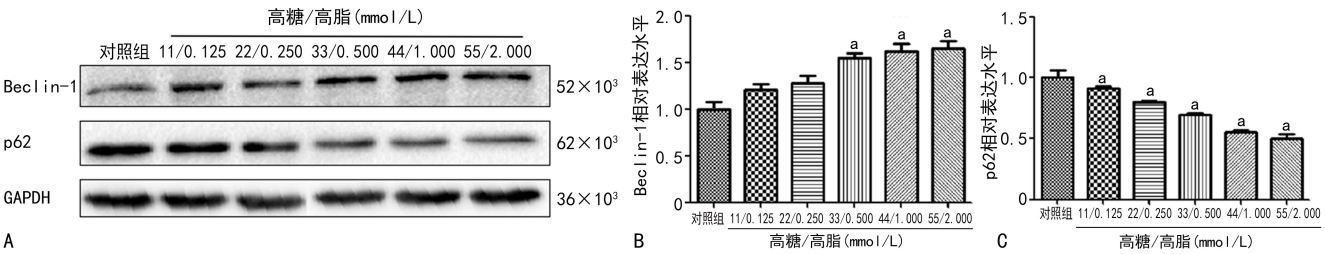
2.5 桑葚花色苷改善高糖/高脂应激下 VEC 的功能与自噬的关系

HE 染色结果显示,与高浓度桑葚花色苷组比较,加入雷帕霉素后细胞数量减少,形态变得不规则。此外,加入雷帕霉素后 NO 水平降低,ET-1 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 5。



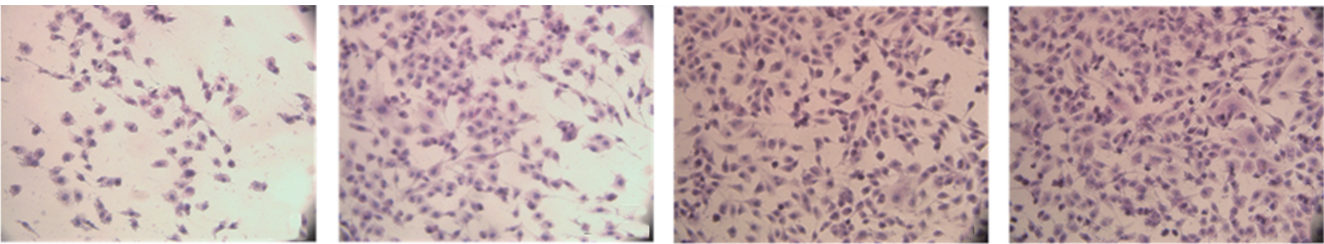
A: HE 染色观察各组细胞的数量和形态(20×);B:CCK-8 检测各组细胞活力;C:流式细胞仪检测各组细胞的 ROS 水平;D:硝酸还原酶法测定各组细胞的 NO 水平;E:ELISA 法测定各组细胞的 ET-1 水平;^a: $P<0.05$,与对照组比较。

图 1 高糖/高脂对 VEC 形态和功能的影响



A: Western blot 检测自噬相关蛋白的表达情况;B:Western blot 定量分析各组 Beclin-1 相对表达水平;C:Western blot 定量分析各组 p62 相对表达水平;^a: $P<0.05$,与对照组比较。

图 2 高糖/高脂对 VEC 自噬的影响



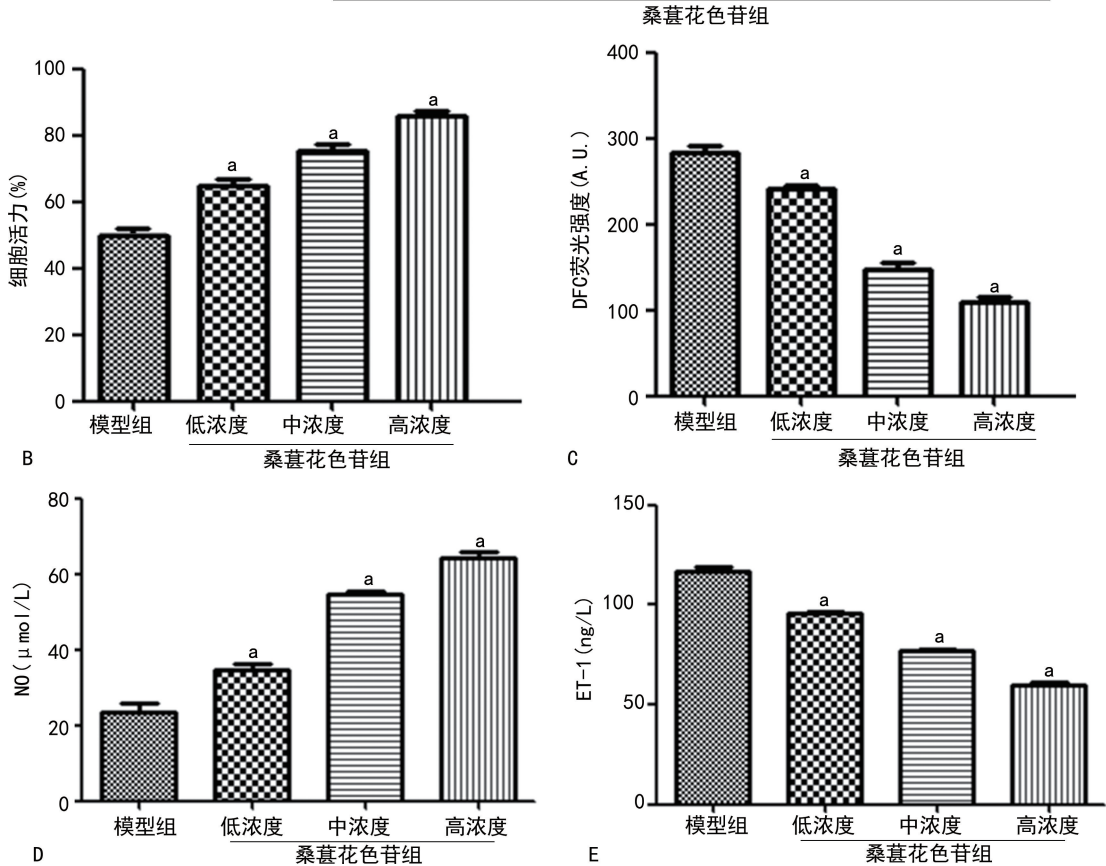
模型组

低浓度

中浓度

高浓度

A



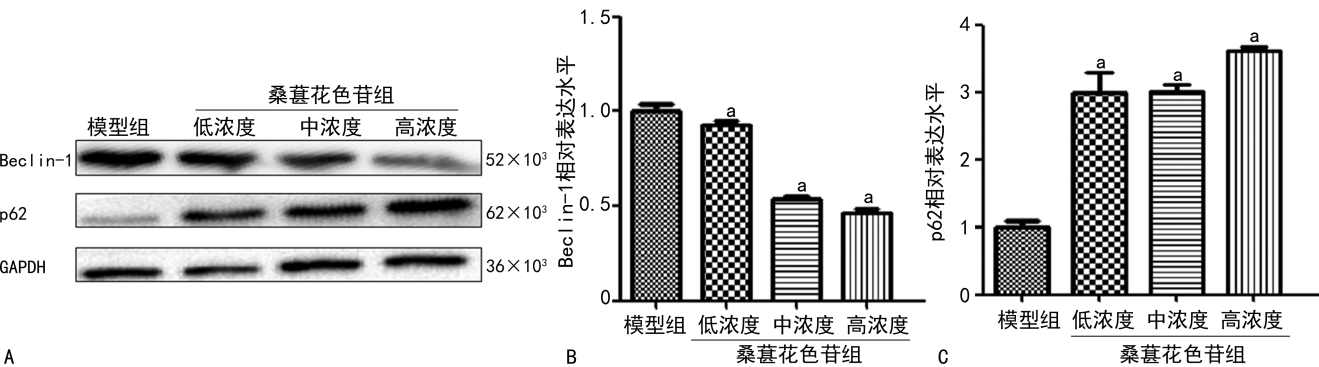
A: HE 染色观察各组细胞的数量和形态(20 $\times$);B:CKK-8 实验检测各组细胞活力;C:流式细胞仪检测各组细胞的 ROS 水平;D:硝酸还原酶法测定各组细胞的 NO 水平;E:ELISA 法测定各组细胞的 ET-1 水平;^a: $P<0.05$,与模型组比较。

图 3 桑葚花色苷对高糖/高脂应激下的 VEC 形态和功能的影响

2.6 桑葚花色苷抑制高糖/高脂应激介导的自噬与 PI3K/Akt/mTOR 通路的关系

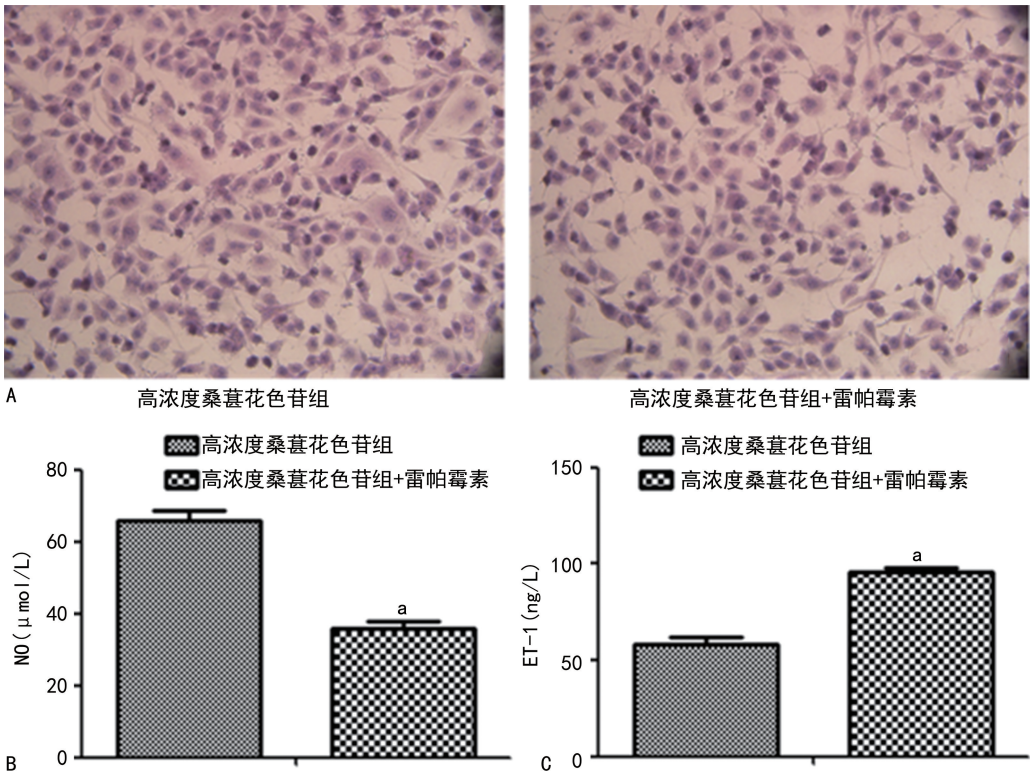
与对照组相比,模型组 p-PI3K、p-Akt 水平降低,

高浓度桑葚花色苷组 p-PI3K、p-Akt 相对表达水平升高,见图 6。



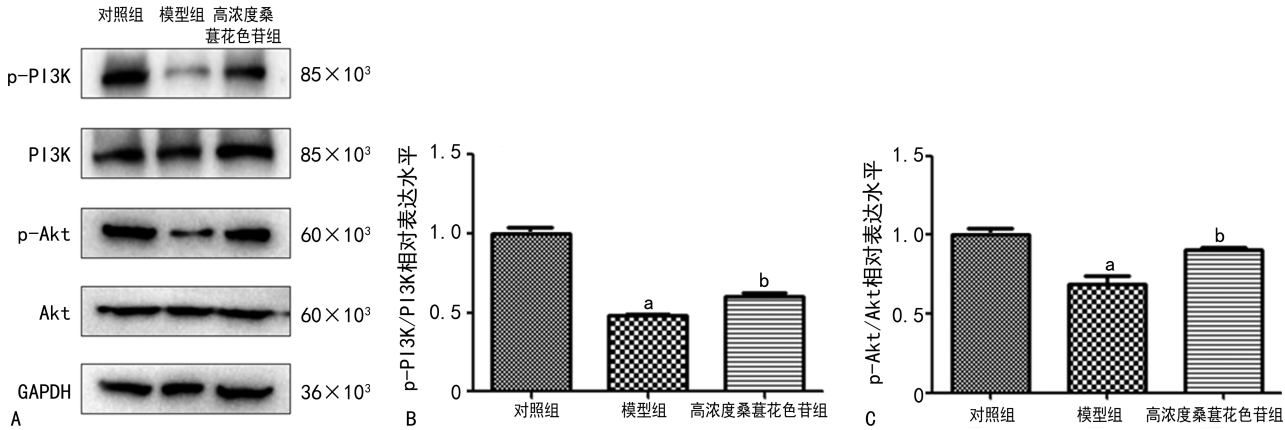
A:Western blot 检测自噬相关蛋白的表达情况;B:Western blot 定量分析各组 Beclin-1 相对表达水平;C:Western blot 定量分析各组 p62 相对表达水平;^a: $P<0.05$,与模型组比较。

图 4 桑葚花色苷对高糖/高脂应激下的 VEC 自噬的影响



A: HE 染色观察各组细胞的数量和形态(20 $\times$);B:硝酸还原酶法测定各组细胞的 NO 水平;C:ELISA 法测定各组细胞的 ET-1 水平;^a: $P < 0.05$,与高浓度桑葚花色苷组比较。

图 5 桑葚花色苷改善高糖/高脂应激下 VEC 的功能与自噬的关系



A: Western blot 检测 p-PI3K、p-Akt 的表达水平;B: Western blot 定量分析 p-PI3K 表达水平;C: Western blot 定量分析 p-Akt 表达水平;^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

图 6 桑葚花色苷抑制高糖/高脂应激介导的自噬与 PI3K/Akt/mTOR 通路的关系

3 讨 论

细胞形态和数量对维持细胞功能起着至关重要的作用^[8],而长期暴露在高糖/高脂环境中的细胞功能会受到抑制^[9]。因此,本实验利用高糖/高脂建立细胞应激模型,HE 染色和细胞活力实验结果显示,高糖/高脂会损害细胞形态,减少细胞数量。众所周知,氧化应激会对 VEC 产生损伤^[10-11],高糖/高脂引起的 VEC 损伤是由于 ROS 介导的氧化应激引起的^[12-13]。NO 作为一种内皮源性舒张因子,通过增加环状鸟苷单磷酸酯的水平来激活可溶性鸟苷酸环化酶并松弛血管平滑肌^[14]。相反,ET-1 是一种由 VEC 分泌的有

效血管收缩剂,研究证实它与许多心血管疾病的病理生理有关^[15]。通过检测高糖/高脂应激下 VEC 中的上述指标,可以评估 VEC 功能水平。本实验结果表明,在高糖/高脂的环境下,这些反映细胞功能的指标都发生了损害性的变化,即高糖/高脂应激会损害 VEC 的功能。

自噬作为细胞分解代谢过程,能够重复利用膜脂质和蛋白质降解产生的游离脂肪酸和氨基酸,促进线粒体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生和蛋白质的合成^[16-18],进而维持细胞存活和内环境稳态^[19]。尤其在饥饿的情况下,由于缺乏营养,自噬

会在多种器官中发生,如肝、脾、肾等。然而,过度的自噬也会引起细胞自噬性的功能障碍,导致细胞损伤甚至死亡^[20-23]。本实验利用 Beclin-1、p62 蛋白相对表达水平来评估自噬的发生情况,以此探讨了高糖/高脂应激和自噬的关系,结果证实高糖/高脂应激可明显诱导 VEC 自噬。

黄酮类成分对心血管疾病和糖尿病具有防治作用^[24]。花色苷属植物化学素中的黄酮类化合物,而桑葚花色苷水溶性好,无毒性,具有多种生物功能活性,包括调节免疫、促进造血细胞生长、抗诱变、降血糖、降脂、抗衰老、护肝等^[25]。然而,桑葚花色苷是否可以改善高糖/高脂应激下的 VEC 功能尚不清楚。因此,本实验探讨了桑葚花色苷处理后 VEC 功能的变化,结果表明桑葚花色苷可以在实验的 3 个浓度梯度组中呈现剂量依赖性地逆转高糖/高脂应激诱导的细胞功能水平的下降。

黄酮类化合物可在某些生理过程中诱导自噬^[26-27],但黄酮类化合物又能通过抑制自噬发挥抗肿瘤作用^[28]。因此,本实验探讨桑葚花色苷对高糖/高脂应激状态下自噬水平的影响,结果表明桑葚花色苷可以抑制高糖/高脂应激诱导的自噬。mTOR 被认为是细胞生长、增殖、生存和代谢的重要稳态调节剂,雷帕霉素能通过抑制 mTOR 激活自噬^[29]。上述结果表明桑葚花色苷能改善细胞功能障碍并可抑制高糖/高脂应激诱导的自噬,因此利用自噬激活剂雷帕霉素可以初步确定桑葚花色苷是通过抑制自噬从而改善细胞功能,因为雷帕霉素对于自噬的重新激活或增强会削弱桑葚花色苷对功能障碍的保护作用。

PI3K/Akt/mTOR 通路可调控多种细胞进程,包括细胞凋亡、增殖、代谢等^[30-31]。近年来,自噬相关信号转导通路的研究得到了证实,PI3K/Akt/mTOR 与自噬的启动密切相关^[32-33]。本实验结果表明,桑葚花色苷对 PI3K/Akt/mTOR 通路具有激活作用,这可以从其磷酸化蛋白的表达水平来证实。

综上所述,桑葚花色苷通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路来抑制自噬,从而发挥改善高糖/高脂应激诱导的 VEC 形态和功能的作用。

参考文献

[1] NYAKUNDI B B, WALL M M, YANG J. Supplementation of papaya leaf juice has beneficial effects on glucose homeostasis in high fat/high sugar-induced obese and prediabetic adult mice[J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24 (1):18.

[2] LOWIE B J, BOND M C. Diabetic ketoacidosis [J]. Emerg Med Clin North Am, 2023, 41 (4): 677-686.

[3] 张柏巍,余倩,廖洪勇,等. 体外冲击波疗法对糖尿病大鼠下肢血管病变的影响[J]. 重庆医学, 2024, 53(14):2092-2098.

[4] 李鹏. 桑葚花色苷的提取、纯化及生物活性研究[D]. 太原:山西农业大学, 2023.

[5] WIESE W, BARCZUK J, RACINSKA O, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in blood malignancies-new therapeutic possibilities[J]. Cancers, 2023, 15(21):5297.

[6] LIU G, LI X, YANG F, et al. C-phycocyanin ameliorates the senescence of mesenchymal stem cells through ZDHHC5-mediated autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Aging Dis, 2023, 14(4):1425-1440.

[7] 李卫胜,王婷婷,何文强. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与自噬调控及相关疾病关系[J]. 重庆医学, 2024, 53(13):2047-2052.

[8] HERNÁNDEZ-BARRIENTOS D, PELAYO R, MAYANI H. The hematopoietic microenvironment: a network of niches for the development of all blood cell lineages[J]. J Leukoc Biol, 2023, 114(5):404-420.

[9] WANG X, ZENG J, WANG X, et al. 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside induces autophagy of liver by activating PI3K/Akt and Erk pathway in prediabetic rats[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1):177.

[10] LI S, DENG J, SUN D, et al. FBXW7 alleviates hyperglycemia-induced endothelial oxidative stress injury via ROS and PARP inhibition[J]. Redox Biol, 2022, 58:102530.

[11] 杨正宇,毛庆祥. 右美托咪定对小鼠脑出血后氧化应激脑损伤及 NOX4 表达的影响[J]. 重庆医学, 2024, 53(14):2099-2103.

[12] VELPURI P, PATEL P, YAZDANI A, et al. Increased oxidative stress and decreased sir-tuin-3 and FOXO3 expression following carotid artery intimal injury in hyperlipidemic yucatan microswine[J]. Cardiol Cardiovasc Med, 2024, 8(1):33-42.

[13] 贺蛟龙,徐云玲. miR-24-3p/S1PR2 信号轴对大鼠 RMECs 损伤的作用与机制研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(21):3214-3219.

- [14] SMIMMO M, CASALE V, CASILLO G M, et al. Hydrogen sulfide dysfunction in metabolic syndrome-associated vascular complications involves cGMP regulation through soluble guanylyl cyclase persulfidation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116466.
- [15] XU J, JIANG X, XU S. Aprocitentan, a dual endothelin-1 (ET-1) antagonist for treating resistant hypertension: mechanism of action and therapeutic potential[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(11): 103788.
- [16] CHOI I, WANG M, YOO S, et al. Autophagy enables microglia to engage amyloid plaques and prevents microglial senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(7): 963-974.
- [17] WANG X, ZHOU Y, NING L, et al. Knock-down of ANXA10 induces ferroptosis by inhibiting autophagy-mediated TFRC degradation in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 588.
- [18] 吴莉莉, 曾今诚. 间充质干细胞源性外泌体在糖尿病肾病中的自噬调节和治疗潜力[J]. *重庆医学*, 2024, 53(9): 1281-1288.
- [19] ZHANG J, LI L, YU J, et al. Autophagy-modulated biomaterial: a robust weapon for modulating the wound environment to promote skin wound healing[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 2567-2588.
- [20] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- [21] BISWAS U, ROY R, GHOSH S, et al. The interplay between autophagy and apoptosis: its implication in lung cancer and therapeutics[J]. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216662.
- [22] YAN X, XIE Y, LIU H, et al. Iron accumulation and lipid peroxidation: implication of ferroptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 161.
- [23] 钟凯, 张曼曼, 朱紫馨, 等. 地黄叶总苷胶囊对核昔类药物肾损伤的疗效及线粒体自噬的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(2): 125-132.
- [24] DWIVEDI S, SINGH V, SHARMA K, et al. Significance of soy-based fermented food and their bioactive compounds against obesity, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2024, 79(1): 1-11.
- [25] 钟雪, 李倩, 宋昱, 等. 基于网络药理学的桑葚药理功能定位及作用机制分析[J]. *天津师范大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(4): 46-51.
- [26] CAI M, LI Q, CAO Y, et al. Quercetin activates autophagy to protect rats ovarian granulosa cells from H₂O₂-induced aging and injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 966: 176339.
- [27] KUMAR S, AKHILA P V, SUCHIANG K. Hesperidin ameliorates Amyloid- β toxicity and enhances oxidative stress resistance and lifespan of *Caenorhabditis elegans* through acr-16 mediated activation of the autophagy pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 209(2): 366-380.
- [28] TANG S M, DENG X T, ZHOU J, et al. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109604.
- [29] KHALIL M I, ALI M M, HOLAIL J, et al. Growth or death? Control of cell destiny by mTOR and autophagy pathways[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2023, 185: 39-55.
- [30] LI R, ZHENG Y, ZHANG J, et al. Gomisins N attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154644.
- [31] 赵爱朋, 陈珂琦, 谢若研, 等. 基于网络药理学解析临床用中药抗肝纤维化的作用机制和药效物质基础[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(7): 665-672.
- [32] LIU J, WANG C. Lysophosphatidic acid is associated with oocyte maturation by enhancing autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in granulosa cells[J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 137.
- [33] 付鑫雨, 张馨, 董可帅, 等. 线粒体自噬在肝癌发生与发展中作用机制的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(10): 1113-1116.