

影响血管内皮细胞自噬的因素及其相关机制探讨*

林小龙 马晓峰 李爽 赵岳 王佐**

(清华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化湖南省重点实验室, 衡阳 421001)

摘要 自噬对维持细胞自身的稳定及细胞成分更新、保持正常的生理状态起着至关重要的作用。机体在生理和病理过程中都存在自噬, 基础状态下的自噬对细胞具有保护和修复作用, 而自噬过度激活会引起细胞的损伤及死亡。近年来, 对自噬的研究主要集中于肿瘤细胞, 而对正常细胞的自噬研究较少。血管内皮细胞作为人体中最活跃的细胞之一, 其功能变化与心血管疾病的发生和发展有密切相关。本文对影响血管内皮细胞自噬的因素及其相关机制进行综述。

关键词 内皮细胞, 自噬, 氧化低密度脂蛋白, 整联蛋白 $\beta 4$

学科分类号 Q813

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00098

自噬(autophagy)是细胞将受损、变性的蛋白质以及损伤细胞器运输到溶酶体进行消化降解, 以胞质内出现自噬体为特征的细胞自我消化过程, 是细胞应激情况下用来维持细胞内环境稳定和存活的重要机制^[1-2]。大量的研究证明, 自噬参与了动脉粥样硬化时细胞死亡和存活的调控。而血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的重要环节, 其对 AS 的发生和进展具有重要的作用^[3]。因此, 通过对影响血管内皮细胞相关因素的了解及其相关机制的研究, 对维持血管内皮细胞的存活及功能有重要的作用。

1 自噬的分类、功能及其发生过程

根据细胞物质运送到溶酶体内途径的不同, 自噬分为 3 类: 大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)、分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)^[2]。大自噬(常说的自噬): 来源于核膜或者内质网等的单层膜凹陷形成杯状双层膜样的分隔膜, 进而完全包裹待降解物形成自噬体, 接着与溶酶体融合, 自噬体内细胞物质如细胞器被溶酶体酶溶解。小自噬: 与大自噬不同, 它是由溶酶体自身变形包裹细胞质中待降解的底物, 进而在溶酶体降解的过程。CMA 是由细胞质中的分子伴侣(hsc70)通过识别蛋白质底物的特定氨基酸序列(如 KFERQ 样模体)并与之结合, 介导

其进入溶酶体, 并将其降解。CMA 的底物是可溶的蛋白质分子, 在清除蛋白质时有选择性, 而前两者无明显的选择性^[4-6]。目前普遍认为自噬是一种防御和应激调控机制。细胞可以通过自噬和溶酶体, 消除、降解和消化受损、变性、衰老和失去功能的细胞、细胞器和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, 实现细胞的再循环和再利用。它既是体内的“垃圾处理厂”, 也是“废品回收站”; 它既可以抵御病原体的入侵, 又可保卫细胞免受细胞内毒物的损伤^[2,5]。

自噬的发生主要分为 4 个阶段(图 1): a. 自噬的诱导。主要在饥饿、氧化应激、缺血等应激情况下, 通过 mTOR 信号通路及 class III PI3K/beclin-1 途径的激活, 启动自噬机制。b. 自噬体的形成。该阶段依赖于 ATG12-ATG5 和 ATG8 泛素化系统, 在这两个泛素化系统的参与下, LC3 转变成 LC-Ⅱ 并与 ATG12-ATG5-ATG16C 结合与自体吞噬体膜。c. 自噬体的运输。介导自体吞噬体运输的具体机制目前还不明确, 有研究发现其可能与

* 国家自然科学基金资助项目(81070221)。

** 通讯联系人。

Tel: 0734-8281297, E-mail: smt121101@163.com

收稿日期: 2012-02-26, 接受日期: 2012-03-01

SNARE 蛋白 Vam3、Vam7、Vti1、Sec19 有关。

d. 自噬体的裂解. 通过运输至溶酶体, 在 Rab7、LAMP1/LAMP2 的诱导下, 自噬吞噬体与溶酶体结

合形成自噬溶酶体, 进而在溶酶体酶的作用下将需要降解的物质分解为各种营养物质供机体再利用^[7-8]。

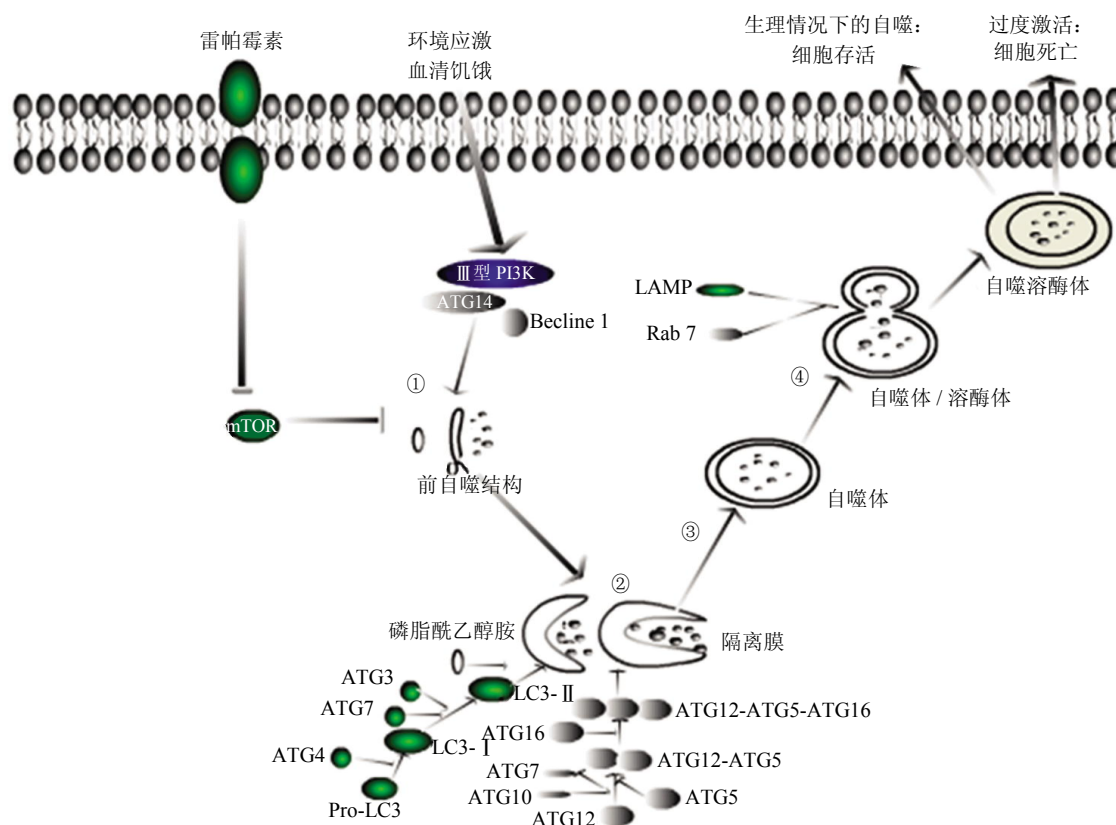


Fig. 1 The four stages of autophagy

图 1 自噬发生的 4 个阶段

Atg: 自噬相关基因 / 蛋白质; LC3: 微管相关蛋白轻链 3; PE: 磷脂酰乙醇胺; PI3K: 磷酸肌醇-3 激酶; LAMP: 溶酶体相关膜蛋白; Rapamycin: 雷帕霉素; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PRE-autophagosomal structure: 前自噬结构; autophagosome: 自噬体; autolysosome: 自噬溶酶体。
——: 抑制; ———: 促进; ———: 参加。

2 诱导血管内皮细胞自噬的因素

2.1 雷帕霉素与血管内皮细胞自噬的调节

雷帕霉素是从链球菌属吸水类群中分离出来的大环内酯类抗生素, 大量研究表明其可以通过抑制哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)上调细胞的自噬^[5,9]。mTOR 是一种丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 为进化保守的磷脂酰肌醇 3- 激酶相关激酶(phosphor-lipin acid radical inositol 3-kinase related kinase)家族的成员之一, 它是自噬调节的中心环节, 而雷帕霉素可以通过抑制 mTOR 的活性调节 Atg13 磷酸化水平和 ULK 1(酵母的 Atg1 同源物)活化, 进而调节 ULK 1 复合物的形成, 诱导自噬的发生。此外, mTOR 下游的核

糖体蛋白质 S6K(p70S6)在 mTOR 抑制时, 也可被激活, 从而激活自噬^[9-10]。而最新的研究发现雷帕霉素的衍生物依维莫司可以通过调节 mTOR 下游因子 p70S6 的磷酸化水平, 诱导内皮细胞自噬, 从而加强内皮细胞抵抗氧化应激, 促进细胞的存活^[11]。

2.2 脂多糖与血管内皮细胞的自噬

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种成分, 是一种重要的促炎因子。Meng 等^[12]研究发现, 在低血清培养的 HUVEC 用 LPS 处理可以诱导自噬的发生, 同时他们证明了 LPS 所诱导的细胞自噬并不依赖于 mTOR 的调节, 而是通过 BIRC2 的表达和 p53 的核转位所导致的。p53 是一种抑癌基因, 有研究发现细胞核内的 p53 可以通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-

activated protein kinase, AMPK)和损伤控制自噬调节器(damage-regulated autophagy modulator, DRAM)的激活,进而诱导细胞自噬的发生^[13]. 因此,我们猜测 LPS 可能是通过诱导 BIRC2 的表达,进而促进 p53 核转位,调节 AMPK 和 DRAM 激活,进而调控细胞的自噬,从而保护血管内皮免受 LPS 损害,但是目前并没有相关的报道,需要进一步研究证明.

2.3 ox-LDL 与血管内皮细胞自噬的调节

氧化低密度脂蛋白(oxidized low densitylipoprotein, ox-LDL)引起的血内皮细胞增殖、凋亡及功能改变是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生、发展的重要环节^[14-15]. 近年来对 ox-LDL 在内皮细胞中的作用的研究逐步深入,发现 ox-LDL 可以通过氧化应激,调节 AMPK 的激活,抑制结节性硬化复合物 2(tuberous sclerosis complex, TCS2)活化,进而抑制 mTOR 激活,诱导细胞的自

噬,从而对抗 ox-LDL 所诱导的内皮细胞损伤^[16],此过程的发生不依赖内皮细胞植物凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein-1, LOX-1)受体^[17]. 此外, Muller 等^[18]发现 ox-LDL 还可以影响氧化应激,改变细胞内的钙离子浓度,从而激活内质网应激,诱导细胞的凋亡,而在此过程中自噬也被激活,其机制可能是通过 Ca^{2+} /钙依赖蛋白激酶激酶(calmodulin-dependent protein kinase-kinase)抑制 mTOR 的激活,进而激活自噬,而在这一过程中 beclin-1 的表达也上调,其升高是否直接由于钙离子所导致,机制并不明确. 然而这些变化都可被高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)所逆转,但是具体机制并不明确,我们猜测可能是由于 HDL 降低 ox-LDL 所引起的氧化应激,影响细胞钙离子的浓度,从而调控内质网应激和 mTOR 的活化,最终影响细胞的自噬和凋亡. 这有待于进一步的研究.

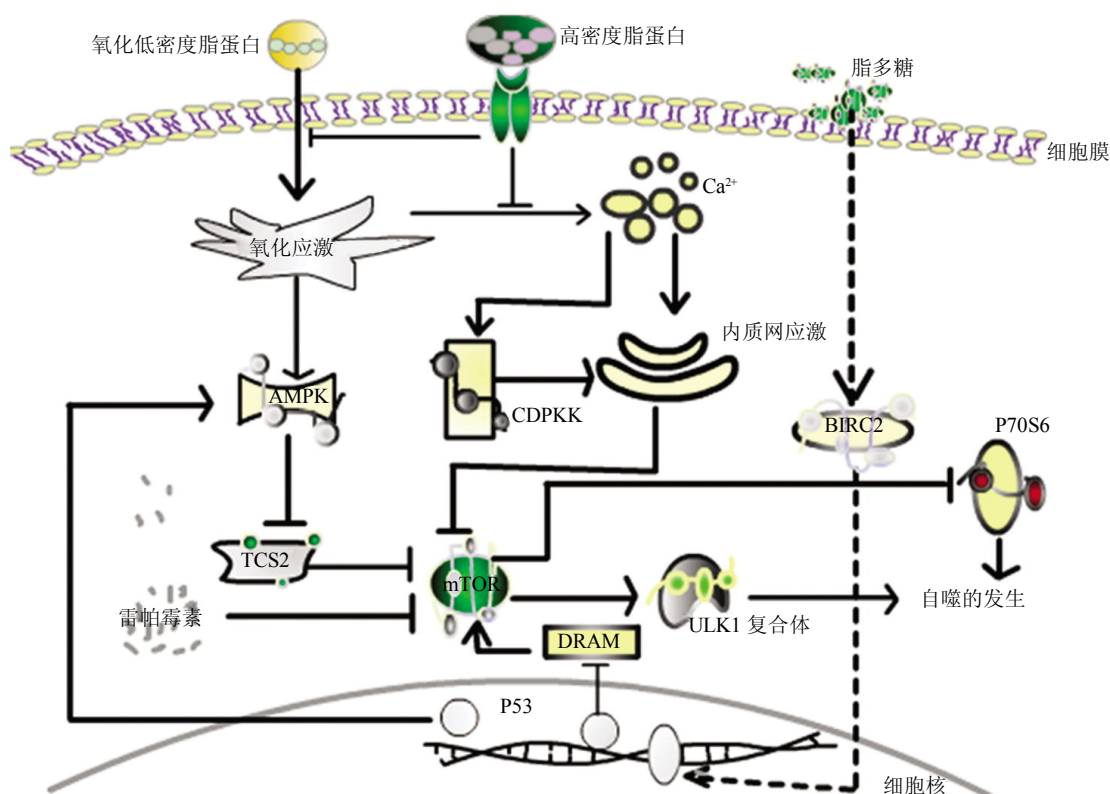


Fig. 2 The mechanism of vascular endothelial cell autophagy induced by lipopolysaccharide, oxidation low density lipoprotein and rapamycin

图2 脂多糖, 氧化低密度脂蛋白, 雷帕霉素致血管内皮细胞自噬的机制

AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; TSC2: 结节性硬化复合物 2; DRAM: 损伤控制自噬调节器; CDPKK: 钙依赖蛋白激酶激酶; P70S6: 核糖体蛋白 S6; ULK1-complex: ULK1 复合体(由 ULK1、Atg13、Atg101、FIP200 组成). —|: 抑制; —>: 促进;: 未知途径.

2.4 苯并噁嗪衍生物与血管内皮细胞自噬调节

苯并噁嗪衍生物是一类人工合成的生物活性物质。近年研究发现, 人工合成的 6-氨基-2, 3-二氢-3-羟甲基-1, 4-苯并噁嗪衍生物(ABO)在血管生成和内皮细胞保护中具有重要作用。Dong 等^[20]发现, 在去除血清和生长因子的条件下, ABO 通过稳定线粒体膜电位, 防止超极化, 维持线粒体的功能, 同时通过降低 NADPH 氧化酶的活性, 抑制了细胞内过高的 ROS 水平, 从而有效抑制 HUVEC 凋亡, 并促进细胞迁移和血管生成, 其机制可能是 ABO 通过控制细胞内 ROS 的水平, 调节 ROS 抑制磷脂酰胆碱特异性磷脂酶 C(PC-PLC)的活性以及 P53、膜整合蛋白 β 和 H-ras 蛋白的表达。此外, 他们通过研究还发现 ABO 可以诱导细胞内 eNOS 的表达, 进而产生 NO, 从而保护 HUVEC 免受 ROS 的损害^[21]。而自噬作为机体在各种环境应激中保护细胞内环境、清除有害物质、维持机体稳定和更新、提高细胞适应性促进存活的重要机制, 其是否参与了 ABO 介导血管内皮细胞的存活? 为了进一步弄清这个问题, 他们进行了更深入的研究, 发现 ABO 可以诱导细胞自噬的发生, 是依赖于膜联蛋白 A7(ANXA7)的水平, ANXA7 (膜联蛋白是广泛存在于动植物中的一类 Ca^{2+} 调节的, 与带负电荷膜磷脂相结合的保守蛋白质超家族)调控的自噬不参与经典的 mTOR 信号通路、不依赖于活性氧(ROS)水平, 而是通过调节细胞内钙离子水平起作用, 而且还发现细胞内 PC-PLC 可以上调 ANXA7 表达水平^[20]。ABO 所诱导的 ANXA7 介导的钙离子通路是一条新的自噬信号通路, 其对保护血管内皮细胞具有重要作用, 通过对其诱导细胞自噬的进一步研究, 有助于其在临床上的应用。

2.5 香烟提取物与血管内皮细胞自噬的调节

香烟是 As 的危险因子之一, 但是对于香烟是如何损害内皮细胞, 进而引起 As 的相关机制并不是十分清楚。基于此, Csordas 等^[22]对香烟引起 As 的机制进行研究, 发现香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)可以通过产生活性氧诱导内质网应激, 从而激活 PKR-样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)介导的 eIF2 α 磷酸化, 调节 ATF4(activating transcription factor-4, ATF4)的表达, 最终调节 Atg12 与 Atg5 的结合, 诱导细胞的自噬。而且还发现, CSE 长期作用会引起内皮细胞的自噬的过度激活, 导致内皮细胞的死亡, 这也

是香烟引起内皮细胞损伤的主要原因。

2.6 血管生成抑制剂与血管内皮细胞自噬的调节

Kringle 5 是人血中的纤维蛋白溶酶原, 它是一种内源性血管生成抑制剂。大量研究表明, 其抑制血管生成与其诱导细胞的凋亡及自噬有关。Nguyen 等^[23]发现 Kringle 5 通过上调细胞 beclin 1 表达, 诱导细胞自噬的发生, 然而 Bcl-2 并没有变化, 而且该作用不依赖于营养应激、低氧。而 beclin-1 是自噬调控的重要因子, 其与 III 型 PI3K 及 vps34 结合形成复合体诱导自噬, Beclin 1 蛋白具有 BH3 蛋白区, 可以直接与 Bcl-2 蛋白家族抗凋亡成员 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w 结合, 却不与 Bcl-2 蛋白家族的促凋亡蛋白 Bax、Bak 等相结合, 从而发挥促凋亡作用^[24]。此外, Kringle 5 还可以诱导半胱氨酸蛋白酶 7、半胱氨酸蛋白酶 3 的激活, 此作用在 Beclin-1 被敲出时明显增强^[25]。因此, 我们认为 Kringle 5 诱导自噬的过程与细胞的凋亡存在联系, 而这与 Bcl-2 家族的蛋白质密切相关, 同时 Bcl-2 有可能通过某一中间分子参与半胱氨酸蛋白酶的激活。所以进一步的研究 Kringle 5 诱导血管内皮细胞的自噬与凋亡, 并探讨两者之间的联系, 寻找相关的作用靶点, 对 Kringle 5 将来在临床上的应用具有重要意义。

内皮抑素(endostatin)也是人体内存在的抑制血管生成的物质, 其对血管生成的抑制作用主要是通过诱导内皮细胞的凋亡实现的。研究发现, 内皮抑素可以通过开放线粒体电压敏感性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1)改变线粒体内部的离子组成, 进而开放线粒体通道转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP), 最终改变线粒体的膜电位, 促进线粒体的细胞色素 c 的释放, 诱导凋亡相关蛋白酶如半胱氨酸蛋白酶 3、半胱氨酸蛋白酶 7 等的产生, 从而引起血管内皮细胞的凋亡^[26-27]。然而 Nguyen 等^[28]通过研究发现, 内皮抑素除诱导凋亡外还可诱导细胞的自噬, 其机制主要是内皮抑素通过诱导 Wnt 信号通路减少 β -连环蛋白的表达, 从而促进内皮细胞的自噬。并发现随着内皮抑素作用时间的延长, 其会引起自噬性细胞死亡。但是对于 β -连环蛋白如何与自噬相关的分子相互作用, 具体的分子机制并不明确。因此, 对内皮抑素影响自噬机制更深入的研究, 有利于内皮抑素的合理应用。

2.7 晚期糖基化产物与血管内皮细胞自噬的调节

晚期糖基化产物(advanced glycation endproducts, AGE)是由还原性糖、醛基与蛋白质 N 端游离氨基酸或赖氨酸残基的 ϵ 氨基团, 经非酶促糖基化反应, 形成的几种复杂分子结构的总称^[29]. 糖基化终产物通过促进凋亡、抑制迁移及体外形成新生血管的能力, 引起晚期内皮祖细胞功能障碍, 这些影响可能与糖基化终产物上调晚期内皮祖细胞上糖基化终产物受体表达有关^[29-30]. Xie 等^[31]通过研究糖基化修饰的牛血清蛋白(advanced glycation endproducts modified bovine serum albumin, AGE-BSA) 对 HUVECs 的影响, 发现其可以诱导 HUVECs 的自噬性死亡, 而且自噬的激活与 AGE-BSA 浓度无关, 与作用时间密切相关. 在 AGE-BSA 作用的早期, 诱导自噬的激活对内皮细胞的损伤具有保护作用, 而随着作用时间的延长引起细胞的死亡, 具体机制不明. 我们猜测早期 AGE 诱导自噬, 可能是由于 AGE-RAGE(AGE 受体)产生氧化反应中介物, 进而激活细胞内信号的转导, 激活转录因子 NF- κ B, 进而调节 mTOR 的磷酸化所导致, 随着作用时间的延长, AGE 引起的氧化中介物过度累积, 反而损伤了细胞, 进而介导细胞的凋亡.

2.8 紫杉醇与血管内皮细胞自噬的调节

紫杉醇是一种免疫抑制剂, 其最初用于免疫性疾病和肿瘤的治疗, 而近年来把它和血管支架制成紫杉醇涂层支架, 应用于血管栓塞的治疗. 但是最近有研究报道紫杉醇涂层支架的应用会导致致命性的并发症(如血栓、心梗等)发生. 对于引起这些并发症的原因是否与紫杉醇抑制细胞功能有关并没有详细的报道. Hayashi 等^[32]通过研究发现, 紫杉醇处理 3 h 时可以引起 HUVECs 的凋亡, 细胞内 p53 水平升高, 而在处理超过 24 h 时, 诱导细胞自噬, 细胞内 LC3、Bcl-2 升高, 细胞死亡增加. 在抑制细胞自噬发生的同时, 有利于细胞的增殖和血管再生, 说明并发症的发生与紫杉醇诱导的细胞自噬有关, 这为紫杉醇支架在临床合理应用指明了方向.

3 抑制血管内皮细胞自噬的因素

3.1 3-甲基腺嘌呤与血管内皮细胞自噬调节

3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)是众所周知的自噬抑制剂, 它被广泛应用于自噬研究中, 甚至应用于临床肿瘤的治疗. Li 等^[33]发现, 在 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)诱导结肠癌细胞凋亡时加入 3-MA 可以加快癌细胞的凋亡, 其原因

是细胞的自噬在 5-FU 诱导结肠癌细胞凋亡时起保护作用. 而最近研究发现, 在营养充足的条件下, 用 3-MA 长时间(> 9 h)处理, 可以诱导细胞(如 MEFs、L929、HEK293T、HeLa)的自噬, 其机制可能与 3-MA 抑制 I 型 PI3K, 进而影响 PI3K-AKT-mTOR 信号通路有关^[34]. 虽然这个发现尚未在血管内皮细胞上验证, 但是却拓宽了 3-MA 对细胞自噬研究的影响, 也为我们研究时选择自噬抑制剂提供更好的指针.

3.2 整联蛋白 $\beta 4$ 与血管内皮细胞自噬

整联蛋白 $\beta 4$ 是整联蛋白中的一种, 近年的研究发现, 其在血管内皮细胞凋亡和自噬中都具有重要作用, 可能在自噬和凋亡联系上发挥重要的作用^[35]. Dong 等^[36]研究发现, 低浓度的镉(Cd, <10 μ mol/L)可以诱导营养缺乏培养的内皮细胞的自噬, 在这一过程中细胞凋亡被有效地抑制, 而且在此条件下观察到细胞的整联蛋白 $\beta 4$ 比营养充足组的显著减少. 这说明低浓度的镉可以通过抑制整连蛋白 $\beta 4$ 的表达增强细胞的自噬, 抑制细胞的凋亡, 但是对于其中的机制并不明确. 而后, Ge 等^[37]发现在缺乏血清和纤维母细胞生长因子 2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)条件下培养的脐静脉内皮细胞在鞘氨醇基磷酸胆碱(sphingosylphosphorylcholine, SPC)作用下可以诱导细胞的自噬, 并抑制细胞的凋亡, 而在此过程中整联蛋白 $\beta 4$ 显著减少, 并且磷脂酰胆碱特异性酯酶(PC-PLC)与 p53 也减少. 该过程发生的机制很可能是通过 SPC-整连蛋白 $\beta 4$ -PC-PLC 途径或抑制 p53 实现的, 而 PC-PLC 和 p53 也很可能是整连蛋白 $\beta 4$ 的下游因子, 这需要进一步的研究证明才能得出结论.

4 前景与展望

血管内皮细胞作为人体最重要的细胞之一, 其参与了血管的生成和修复, 对维持人体内环境稳态的维持以及各个组织器官功能的维护具有重要的作用. 目前的研究已经预示了在组织缺血-再灌注损伤、动脉粥样硬化、肺疾病、细胞衰老、肿瘤的发生等方面存在血管内皮细胞的自噬现象, 但是对其发生的机制仍不清楚. 血管内皮细胞是维持机体稳定的重要基础. 因此, 如何维持血管内皮细胞的存活和功能, 是防治心血管疾病的重要研究方向. mTOR 作为自噬机制中的重要靶点, 一直是自噬机制研究的重点. 而对于自噬过程中是否还存在其他调控的靶点, 相关的研究非常少. microRNA 作为

机体内源性的调节因素, 从发现至今一直是研究的热点, 而且最新研究发现, miRNA(如 miR-101、miR-30a 等)在肿瘤细胞中可以抑制自噬的发生, 同时发现了与其相对应的靶点如 miR-101 作用的靶点 STMN1、RAB5A、ATG4D, miR-30a 作用的靶点 beclin-1, miRNA 通过调节其靶点进而影响肿瘤的发生和转移, 对肿瘤的治疗具有重要作用^[38-39]。既然在肿瘤细胞中 miRNA 可以通过调节肿瘤细胞自噬, 起到抑制肿瘤发生、转移的作用, 那么在心血管疾病中血管内皮细胞是否也存在着相似的机制, 这有待于进一步研究。通过对影响血管内皮细胞自噬因素的研究及其机制探讨, 有助于我们了解内皮细胞自噬的机制, 进一步发现调节血管内皮细胞自噬的潜在靶点, 对于预防心血管疾病以及 As 的防治具有重要的意义, 同时也可对疾病的治疗提供了新的方法。

参 考 文 献

- [1] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J*, 2012, 15, **441**(2): 523-540
- [2] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, **147**(4): 728-741
- [3] Ouimet M, Franklin V, Mak E, *et al.* Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab*, 2011, **13**(6): 655-667
- [4] Kundu M, Thompson C B. Autophagy: Basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol*, 2008, **3**(1): 427-455
- [5] Yoshimori T. Autophagy: A regulated bulk degradation process inside cells. *Biochem Biophys Res Communications*, 2004, **313**(2): 453-458
- [6] 刘贤德, 周欣亮, 单保恩, 等. 细胞自噬的机制与选择性降解. 徐州师范大学学报(自然科学版), 2010, **28**(4): 1-7
Liu X D, Zhou X L, Shan B E, *et al.* *J Xuzhou Normal University (Natural Science Editio)*, 2010, **28**(4): 1-7
- [7] Patschan S, Goligorsky M S. Autophagy: The missing link between non-enzymatically glycated proteins inducing apoptosis and premature senescence of endothelial cells?. *Autophagy*, 2008, **4**(4): 521-523
- [8] Martinet W, De Meyer G R Y. Autophagy in atherosclerosis: A cell survival and death phenomenon with therapeutic potential. *Circulation Research*, 2009, **10**(4): 304-317
- [9] Weichhart T. Mammalian target of rapamycin: a signaling kinase for every aspect of cellular life. *Methods Mol Biol*, 2012, **821**: 1-14
- [10] Bach M, Larance M, James D E, *et al.* The serine/threonine kinase ULK1 is a target of multiple phosphorylation events. *Biochem J*, 2011, **440**(2): 283-291
- [11] Schrijvers D M, De Meyer G R, Martinet W. Autophagy in atherosclerosis: A potential drug target for plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, **31**(12): 2787-2791
- [12] Meng N, Wu L, Gao J, *et al.* Lipopolysaccharide induces autophagy through BIRC2 in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Physiol*, 2010, **225**(1): 174-179
- [13] Meng N, Zhao J, Su L, *et al.* A butyrolactone derivative suppressed lipopolysaccharide-induced autophagic injury through inhibiting the autoregulatory loop of p8 and p53 in vascular endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, **44**(2): 311-319
- [14] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci*, 2011, **342**(2): 135-142
- [15] Lordan S, Mackrill J J, O'Brien N M. Oxysterols and mechanisms of apoptotic signaling: implications in the pathology of degenerative diseases. *J Nutr Biochem*, 2009, **20**(5): 321-336
- [16] Zhang Y L, Cao Y J, You S J, *et al.* Protective effects of autophagy against oxidized LDL-induced injury in endothelial cells. *Chin Med J*, 2010, **90**(39): 2792-2796
- [17] Han Q, Zhang Y L, You S J, *et al.* Autophagy of human vascular endothelial cells by oxidized low-density lipoprotein: involvement of oxidative stress but no oxidized low density lipoprotein-1. *Chin Med J*, 2011, **23**, **91**(31): 2216-2220
- [18] Muller C, Salvayre R, Nègre-Salvayre A, *et al.* HDLs inhibit endoplasmic reticulum stress and autophagic response induced by oxidized LDLs. *Cell Death Differ*, 2011, **18**(5): 817-828
- [19] Dong Z, Cheng Y, Zhao J, *et al.* Discovery of a benzoxazine derivative promoting angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Physiol*, 2010, **223**(1): 202-208
- [20] Wang L, Dong Z, Huang B, *et al.* Distinct patterns of autophagy evoked by two benzoxazine derivatives in vascular endothelial cells. *Autophagy*, 2010, **6**(8): 1115-1124
- [21] Jiao P F, Zhao B X, Wang W W, *et al.* Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of 2,3-dihydro-3-hydroxymethyl-1,4-benzoxazine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(11): 2862-2867
- [22] Csordas A, Kreutmayer S, Ploner C, *et al.* Cigarette smoke extract induces prolonged endoplasmic reticulum stress and autophagic cell death in human umbilical vein endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 2011, **92**(1): 141-148
- [23] Nguyen T M, Subramanian I V, Kelekar A, *et al.* Kringle 5 of human plasminogen, an angiogenesis inhibitor, induces both autophagy and apoptotic death in endothelial cells. *Blood*, 2007, **109**(11): 4793-802
- [24] Ramakrishnan S, Nguyen T M, Subramanian I V, *et al.* Autophagy and angiogenesis inhibition. *Autophagy*, 2007, **3**(5): 512-515
- [25] Du J, Teng R J, Guan T, *et al.* Role of autophagy in angiogenesis in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, **302**(2): C383-391
- [26] Yuan S, Fu Y, Wang X, *et al.* Voltage-dependent anion channel 1 is involved in endostatin-induced endothelial cell apoptosis. *FASEB J*, 2008, **22**(8): 2809-2820
- [27] Wu G, Zhang R, Ren J, *et al.* Autophagic cell death of human hepatoma cells induced by endostar, a recombinant human

- endostatin. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, **23**(6): 735–740
- [28] Nguyen T M, Subramanian I V, Xiao X, *et al.* Endostatin induces autophagy in endothelial cells by modulating Beclin 1 and beta-catenin levels. *J Cell Mol Med*, 2009, **13**(9B): 3687–3698
- [29] 陶硕秋, 巢毅, 徐尚华. 晚期糖基化终产物致动脉粥样硬化的作用机制. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, **12**(2): 183–184
- Tao S Q, Chao Y, Xu S H. *Chin J Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2010, **12**(2): 183–184
- [30] Tekabe Y, Shen X, Luma J, *et al.* Imaging the effect of receptor for advanced glycation endproducts on angiogenic response to hindlimb ischemia in diabetes. *EJNMMI Res*, 2011, **1**(1): 3
- [31] Xie Y, You S J, Zhang Y L, *et al.* Protective role of autophagy in AGE-induced early injury of human vascular endothelial cells. *Mol Med Report*, 2011, **4**(3): 459–464
- [32] Hayashi S, Yamamoto A, You F, *et al.* The stent-eluting drugs sirolimus and paclitaxel suppress healing of the endothelium by induction of autophagy. *Am J Pathol*, 2009, **175**(5): 2226–2234
- [33] Li J, Hou N, Faried A, *et al.* Inhibition of autophagy by 3-MA enhances the effect of 5-FU-induced apoptosis in colon cancer cells. *Annals of Surgical Oncology*, 2009, **16**(3): 761–771
- [34] Wu Y T, Tan H L, Shui G, *et al.* Dual role of 3-methyladenine in modulation of autophagy *via* different temporal patterns of inhibition on class I and III phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem*, 2010, **285**(14): 10850–10861
- [35] Wang L, Dong Z, Zhang Y, *et al.* The roles of integrin $\beta 4$ in vascular endothelial cells. *J Cell Physiol*, 2012, **227**(2): 474–478
- [36] Dong Z, Wang L, Xu J, *et al.* Promotion of autophagy and inhibition of apoptosis by low concentrations of cadmium in vascular endothelial cells. *Toxicol In Vitro*, 2009, **23**(1): 105–110
- [37] Ge D, Jing Q, Meng N, *et al.* Regulation of apoptosis and autophagy by sphingosylphosphorylcholine in vascular endothelial cells. *Cell Physiol*, 2011, **226**(11): 2827–2833
- [38] Frankel L B, Wen J, Lees M, *et al.* microRNA-101 is a potent inhibitor of autophagy. *EMBO J*, 2011, **30**(22): 4628–4641
- [39] Zou Z, Wu L, Ding H, *et al.* MicroRNA-30a sensitizes tumor cells to *cis*-platinum *via* suppressing beclin 1-mediated autophagy. *J Biol Chem*, 2012, **287**(6): 4148–4156

The Factors Influence Vascular Endothelial Cells of Autophagy and Related Mechanism*

LIN Xiao-Long, MA Xiao-Feng, LI Shuang, ZHAO Yue, WANG Zuo**

(Institute of Cardiovascular disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Autophagy plays critical role in maintaining the cell homeostasis, organelle turnover and nutrient recycling in physiological condition. Autophagy is consist in the body's physiological and pathological process. It has protection and repairing role at basic autophagy level, but over-autophagy would lead to injury and apoptosis. In the past years, major studies are focussing on cancer cell autophagy, and only a few studies concerning about normal cells. Vascular endothelial cells as one of the most active cells in the human body, many cardiovascular disease were bound up with vascular endothelial cells (VECs) function change. This review summarizes influence factors on vascular endothelial cells autophagy.

Key words vascular endothelial cells, autophagy, oxidized low-density lipoprotein, integrin $\beta 4$

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00098

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81070221).

**Corresponding author.

Tel: 86-734-8281297, E-mail: smt121101@163.com

Received: February 26, 2012 Accepted: March 1, 2012