

# 细胞自噬及其对衰老的调节作用

修成全, 雷燕\*, 王强, 景晓杨

(中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700)

**[摘要]** 衰老是细胞清除代谢废物的功能降低, 导致受损蛋白质和细胞器过度积累, 从而使生命体的生存能力降低。自噬是细胞内主要的代谢途径, 可以分解受损的蛋白和细胞器进行能量循环利用, 并可参与衰老以及与衰老相关的各种生理病理过程。根据细胞内底物进入溶酶体的方式不同, 将自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬, 其过程分为诱导、核化、自噬前体的延伸及蛋白降解再利用。自噬的信号通路和衰老的调节之间存在部分重叠, 因此细胞自噬的水平与衰老密切相关。衰老进程中自噬水平降低, 且自噬水平的降低可加速衰老进程, 同时自噬水平升高可以延缓衰老, 就是说自噬对于衰老的进程有调节作用, 并分别从氧化应激、炎症反应及热量限制等方面探讨自噬调节衰老的机制。另外, 中医药对于自噬及其对衰老的调节方面的研究仍为起步阶段, 但从理论研究及药物实验等方面得出了一定的结论, 并为进一步的研究拓宽了思路。

**[关键词]** 自噬; 衰老; 信号通路

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0214-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160214

**Autophagy and Its Regulatory Effect on Aging** XIU Cheng-kui, LEI Yan\*, WANG Qiang, JING Xiao-yang  
(*Medical Experimental Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

**[Abstract]** Aging refers to the reduction in the function of cells to remove metabolic wastes, which leads to the excessive accumulation of damaged proteins and organelles and then reduces the viability of organisms. Autophagy is a major metabolic pathway within cells, which can resolve damaged proteins and organelles for energy recycling and participate in various physiological and pathological processes related to aging. According to different ways of intracellular substrates in lysosomes, autophagy can be divided into macroautophagy, microautophagy and molecular chaperone-induced autophagy, and their processes are induction, nucleation, autophagy precursor extension, protein degradation and recycling. Because the signaling pathway of autophagy is partially overlapped with the regulatory effect on aging, autophagy level is closely associated with aging. The autophagy level reduces with the aging process, while the low autophagy level can accelerate the aging process, at the same time, the autophagy level can slow down the aging process. That is to say, autophagy can regulate the aging progress, which is also correlated with oxidative stress, inflammatory reaction and caloric restriction. In addition, although studies on autophagy and its regulatory effect on aging with traditional Chinese medicines are still at their infancy, they showed some conclusions in theoretical research and drug experiments and new ideas for further studies.

**[Key words]** autophagy; aging; signaling pathway

衰老是细胞内清除代谢废物的功能减退, 从而使异常蛋白质及功能受损的细胞器过度积累, 导致组织生理功能下降和器官老化的过程。近来随着社会老龄化的程度不断加深, 其所产生的一系列问题也日益突出, 其中与衰老密切相关的疾病包括神经退行性疾病、肿瘤、心脑血管疾病等, 也越来越

受到人们的重视, 但目前为止并没有确切的干预措施可以延缓衰老。自噬是细胞内受损物质的清除机制之一, 维持细胞代谢的平衡, 并参与衰老以及与衰老相关的各种生理病理过程。随着自噬相关研究的深入, 人们发现越来越多的证据可以表明自噬与衰老关系密切, 并认为自噬是各种真核生物衰

**[收稿日期]** 20141128(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273976); 中国中医科学院自主选题项目(ZZ2013002)

**[第一作者]** 修成全, 在读博士, 从事中西医结合心血管方向研究, Tel:15120054697, E-mail:xiuchengkui@163.com

**[通讯作者]** \*雷燕, 研究员, 博士生导师, 从事中西医结合心血管方向研究, Tel:010-64089556, E-mail:leiy999@163.com

老的重要的调节机制。本文对自噬及其对衰老的调节作用进行梳理并总结,同时结合了中医相关的研究成果,为进一步的研究理清思路。

## 1 自噬的概述

**1.1 自噬的定义及分类** 细胞自噬即 II 型程序性细胞死亡,是指将损伤或变性的蛋白质和细胞器运输到溶酶体中降解的过程,其广泛存在于真核细胞中,在进化上具有高度的保守性<sup>[1]</sup>。自噬的过程是细胞在各种不利因素作用下的一种适应性反应,可以循环利用物质及能量,维持细胞内部环境的稳定<sup>[2-3]</sup>。

根据细胞内底物进入溶酶体的方式不同,将自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy,简称 CMA)3 种类型。其中巨自噬是指细胞内异常的细胞器及蛋白质被双层膜结构包裹形成自噬体,随即自噬体与溶酶体融合降解其所包裹的物质;微自噬是指溶酶体直接通过溶酶体膜的突出与内陷来吞噬细胞质;分子伴侣介导的自噬仅存在于哺乳动物细胞,且具有高度的选择性,只能降解一些特定的蛋白而不能降解细胞器,能够被降解的蛋白都含有特定的氨基酸序列且能被 HSC70 分子伴侣或其复合物所识别并结合,其底物与分子伴侣复合物能被溶酶体膜上的受体蛋白 LAMP2a(lysosome-associated membrane protein 2a)识别并结合,从而进入溶酶体内降解<sup>[4-5]</sup>。其中对巨自噬研究的最为深入,所以通常所说的“细胞自噬”主要指巨自噬。

## 1.2 自噬的过程及机制

**1.2.1 诱导** 自噬是在细胞外部或内部某些不利因素诱导下而发生的,不利因素包括缺氧、高温、饥饿及活性氧(ROS)或受损蛋白质的堆积等<sup>[6]</sup>,诱导使得平时处于抑制状态的自噬过程得以激活<sup>[7]</sup>。而自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)的作用贯穿于整个自噬过程中,目前发现的自噬相关基因有 30 余种,其中与诱导密切相关的是 ATG1/ULK1(ULK1 为 ATG1 在哺乳动物中的同源蛋白)复合物,ATG1/ULK1 复合物是由 ATG1, ATG13 与 ATG17 共同组成<sup>[8]</sup>,平时与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)结合, mTORC1 磷酸化 ATG13 从而抑制自噬的形成,在能量不足时, ATG1/ULK1 复合物与 mTORC1 分离,使得自噬得以激活。

**1.2.2 核化** III 型磷脂酰肌醇三磷酸激酶(Class III PI3K)与自噬相关基因形成 Atg6-Atg14-Vps15-Class III PI3K 复合物,并磷酸化磷脂酰肌醇(PI)为 3-磷脂酰肌醇(PI3P)<sup>[9]</sup>,从而形成膜结构成为自噬体膜(phagophore)即自噬前体。

**1.2.3 自噬前体的延伸** 需要 Atg8/LC3(LC3 为 ATG8 在哺乳动物中的同源蛋白)与 Atg12 两个泛素样蛋白系统参与。Atg12 系统与自噬前体的形成有关,其在 E1 样酶 Atg7 与 E2 样酶 Atg10 作用下与 Atg5 结合,形成自噬前体,并与 Atg6 形成 Atg12-Atg5-Atg16 复合物,从而促进自噬小泡的延伸。磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)在 E1 样酶 Atg7 和 E2 样酶 Atg3 的共同作用下,连接到被 Atg4/Atg2 切

割的 Atg8/LC3 上,过程中 LC3 由可溶形式(LC3-I)转变为脂溶形式(LC3-II), LC3-II 可以结合与自噬体膜上,并直到自噬体与溶酶体结合,所以 LC3-II 可以作为细胞自噬的标记物<sup>[10]</sup>。随着自噬前体的延伸,不断包裹胞浆中的受损蛋白质及异常细胞器,最终边缘融合成为密闭的自噬体(autophagosome)。

**1.2.4 蛋白降解再利用** 自噬体通过细胞骨架微管网络的运输与溶酶体结合,形成自噬溶酶体(autolysosome),其中包裹的物质被降解,产生新的氨基酸、脂肪酸、核苷酸和碳水化合物等,重新释放到胞浆中,继续为细胞提供能量,废物则排出细胞外或留与胞浆中<sup>[11]</sup>。

**1.3 自噬的信号通路** 自噬的发生过程受到许多信号通路的调节,由于活化的 mTORC1 与 ATG1/ULK1 复合物分离使得自噬得以激活,因此 mTORC1 的活性对于自噬的发生与是否有重要的调控作用,并据此分为依赖 mTORC1 的自噬和不依赖 mTORC1 的自噬。

### 1.3.1 依赖 mTORC1 的通路

**1.3.1.1 Sirtuin-1 通路** Sirt-1 对细胞能量变化和氧化还原状态具有调节作用<sup>[12]</sup>。当处于饥饿等能量缺乏状态时, NAD<sup>+</sup> 含量增加从而激活 Sirt-1 通路,促进 TSC1 蛋白与 TSC2 蛋白形成结节性硬化复合物 TSC1/2, TSC 蛋白是 mTORC1 主要的调控蛋白,分为 TSC1 与 TSC2,二者形成的复合物 TSC1/2 具有 GTP 酶激活蛋白(GTPaseactivating protein, GAP)的活性,能够负向调节小分子鸟苷三磷酸酶 Rheb,使 Rheb 由活化转变为非活化形式,非活化形式的 Rheb 则不具有与 mTOR 的结合力,从而抑制了 mTORC1 的活性<sup>[13]</sup>,进而正向调节了自噬的发生。

**1.3.1.2 LKB1-AMPK 通路** AMP 激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)另一类感知细胞能量代谢状态改变的感受器, LKB1 是抑癌基因,它可以直接磷酸化 AMPK $\alpha$  亚单位上的 172 位苏氨酸而激活 AMPK。LKB1-AMPK 通路活性受 AMP/ATP 比值调控,代谢产物的堆积、氧化应激、缺血缺氧等因素均可使 AMP/ATP 比值升高,从而激活 AMPK<sup>[14]</sup>,活化的 AMPK 可以介导 TSC2 的磷酸化,进一步抑制 mTORC1 活性,促进了自噬。

**1.3.1.3 PI3K-AKT 通路** 胰岛素和生长因子如胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结合于胰岛素样受体,从而激活 I 型磷脂酰肌醇三磷酸激酶(Class I PI3K),并磷酸化 PIP 为 PIP3,同时结合并激活 AKT/PKB 蛋白。AKT 可以抑制 TSC1/2 复合物,因此最终抑制了自噬。另外,胰岛素激活 AKT/PKB 使转录因子 FoxO3 磷酸化并抑制其转录活性,研究表明 FoxO3 与许多自噬相关基因的表达有关<sup>[15]</sup>。

**1.3.1.4 其他依赖 mTORC1 的通路** 饥饿或氧化应激可以激活 Jnk-1(c-jun N-terminal kinase-1),进一步活化了 FoxO/DAF-16<sup>[16]</sup>,另一方面, Sirt-1 也可以激活 FoxO/DAF-16,促进自噬。

缺氧的环境还可以激活 HIF 从而诱导 REDD1 的表达, REDD1 可以调节 TSC1/2 复合物的活性进而抑制 mTORC1

的活性,从而诱导自噬的发生。另外,HIF还可以诱导许多自噬相关基因的表达<sup>[17]</sup>。

肿瘤抑制蛋白 p53 可以感受细胞内的各种压力,其在基因毒性应激的作用下可以被激活,处于细胞核内的 p53 可以激活 AMPK 的两个亚单位及 TSC2,从而诱导自噬。而在细胞质中的 p53 可以直接抑制自噬或通过激活 mTORC1 和抑制 AMPK 来抑制自噬,因此,p53 对于自噬的调节作用具有双向性<sup>[18]</sup>。

**1.3.2 非依赖 mTORC1 的通路** 非依赖 mTORC1 通路的调节主要依靠肌醇单磷酸酶 (inositol monophosphatase, IMPase) 的作用,可以直接抑制自噬的发生,其抑制剂则可减少游离的三磷酸肌醇 (IP3) 水平,从而诱导自噬。通常药物锂、卡马西平草、丙戊酸钠及海藻糖等均可抑制 IMPase,而间接促进自噬的发生<sup>[19]</sup>。另外,3-甲基腺嘌呤 (3-MA) 可通过抑制 Class III PI3K 的活性抑制自噬的形成。还有研究表明胰岛素、氨基酸等可通过激活 p38 MAPK 而抑制自噬<sup>[20]</sup>。

## 2 自噬与衰老的相关性

最近有学者认为,衰老会增加机体患病几率,而且衰老本身也可造成多器官的功能下降,甚至衰竭,所以应将衰老看成一类疾病<sup>[21]</sup>。衰老细胞的普遍特征就是细胞清除代谢废物的功能降低,导致受损蛋白质和细胞器过度积累,从而生命体的生存能力降低。

自噬被认为是在进化上高度保守的细胞内主要的代谢途径,可以分解受损的蛋白和细胞器进行能量循环利用,直接或间接参与衰老以及与衰老相关的各种生理病理过程,因此细胞自噬的水平与衰老密切相关<sup>[22]</sup>。

**2.1 衰老进程中自噬水平降低,同时自噬水平的降低可加速衰老进程** 研究表明,巨自噬与分子伴侣介导自噬 (CMA) 的水平在哺乳动物衰老过程中明显下降<sup>[23]</sup>,尤其可以影响巨自噬对功能缺陷的线粒体的降解<sup>[24]</sup>,同时由于衰老而下调的自噬水平,进一步导致了各老化器官功能的降低<sup>[25]</sup>。衰老组织中 ATG 蛋白及 Sirt-1 等自噬诱导必需的蛋白表达下调,在正常老年大脑中, Atg5, Atg7 和 Atg6/Beclin 1 表达均下调,且胰岛素抵抗和代谢综合征患者体内 SIRT1 表达亦下调<sup>[26]</sup>,说明了自噬是受衰老影响而水平下降的。同时,将拟南芥的自噬相关基因 Atg4, Atg7 及 Atg9 敲除,其植株能正常生长,但是叶片的衰老加速<sup>[27]</sup>;在线虫的研究中,发现自噬基因 Atg1, Atg7, Atg18 以及 Atg6/Beclin 1 沉默的野生型线虫和 DAF-2 突变体的寿命会缩短<sup>[30]</sup>,说明自噬水平的降低可加速衰老进程。

衰老过程中产生的褐脂素可以破坏溶酶体的功能,使得自噬体与溶酶体的结合受到限制<sup>[28]</sup>。另外,伴随着衰老的进程,辅助自噬发挥效应的溶酶体相关膜糖蛋白 (LAMP2a) 的表达水平降低,也从某种程度上抑制了自噬的水平<sup>[29]</sup>。

**2.2 自噬水平升高可以抗衰老** 自噬活性的降低与衰老密切相关,同时,自噬也具有抗衰老作用,其对许多模型生物的寿命具有延长作用<sup>[30]</sup>。在近来的研究中发现,小鼠过表达自噬小体形成过程中的关键蛋白 Atg5 能使其中期寿命延长

17.2%,诱导小鼠自噬活化并表现出抗衰老表型,例如瘦体型、胰岛素敏感性增强、运动能力提高等<sup>[31]</sup>。

自噬抗衰老的机制可以总结为降低异常蛋白的堆积;促进病原体的清除而降低炎症反应;促进先天免疫应答;抑制细胞凋亡和坏死性死亡;避免肿瘤发生等。自噬可以清除细胞内的受损物质,并循环利用能量,以预防一些神经退行性疾病、感染性疾病、炎症、肿瘤等疾病的发生、发展<sup>[30]</sup>。

## 3 自噬调节衰老的机制探讨

**3.1 自噬与线粒体及氧化应激** 线粒体在细胞的能量及自由基代谢中起关键调节作用,它为生命活动提供直接能量 ATP,但同时也产生大量的活性氧 (ROS),可以说线粒体是细胞内自由基产生的主要场所,且容易受到氧化损伤的影响。自由基的浓度过高会影响体内膜结构的完整性并使一些重要的酶失活,甚至可以诱导基因突变,而这些改变又能进一步升高自由基的浓度,最终导致细胞甚至个体的衰老,因此普遍认为线粒体是细胞衰老的关键控制因素<sup>[32]</sup>。

衰老细胞中受损的线粒体通常失去了膜蛋白的保护,从而更容易释放一些有毒的介质和 ROS,这些会诱导自噬的发生<sup>[33]</sup>。研究表明,衰老过程中会产生持续的氧化应激反应,从而影响蛋白质的生成<sup>[34]</sup>,被激活的自噬则利用增强溶酶体的活性来清除受损的线粒体,发生线粒体自噬,从而降低氧化应激水平<sup>[35]</sup>。另外,对于不可逆损伤的线粒体,自噬是最有效的更新机制,即线粒体自噬。因此,自噬可以清除受损线粒体,从而抑制氧化应激来减缓衰老的进程。

**3.2 自噬与免疫反应及炎症** 随着氧化应激-炎症-衰老 (oxi-inflamm-aging) 学说的提出<sup>[34]</sup>,人们认识到氧自由基是炎症反应的效应器,氧自由基的过度产生能通过模式识别受体 (PRRs) 和非模式识别受体诱导炎症反应<sup>[36]</sup>。而且功能损伤的线粒体可以增加 ROS 的释放,并激活 NLRP3 炎症小体的活性。同时,炎症反应与衰老密切相关,曾有研究表明,随着年龄的增加免疫功能呈下降趋势,且会出现增龄性促炎细胞因子水平增加而抗炎因子减少的情况<sup>[37]</sup>,并得出免疫调节和抗炎治疗能抗衰老和延寿的结论<sup>[38]</sup>。

在炎症反应过程中自噬水平是降低的,如骨关节炎中 ULK1, Beclin 1 和 LC3 表达均下调<sup>[26]</sup>。同时,自噬对免疫和炎症反应起着重要的调节作用<sup>[39]</sup>,其可以限制炎性因子的激活,并持续清除内源性刺激物从而降低炎症反应的基础水平<sup>[40]</sup>。例如自噬可以清除 ROS 和失活线粒体 DNA,此二者通常是内源性的炎症体激活剂,从而来抑制细胞炎性物质的活化<sup>[41]</sup>。

**3.3 自噬与热量限制** 热量限制 (caloric restriction, CR) 是指满足了机体对蛋白质、维生素、矿物质等基本物质的需求后,减少脂肪及糖类的摄入而减少食物的总能量。热量限制目前已得到认可作为一种延长寿命的干预措施,即间断的饥饿可以延长寿命<sup>[42]</sup>。早在 1935 年,就有研究发现饮食采用热量限制的鼠比正常喂养鼠的寿命相对延长<sup>[43]</sup>,之后对其他的生物体如酵母、线虫、果蝇也有类似的研究,并发现在热量限制后其寿命也得到显著的延长<sup>[44]</sup>。热量限制同时也

是多种生物自噬的潜在诱导剂,因此自噬在热量限制延长寿命中的作用很重要。

热量限制可以提高线粒体的活性从而改善呼吸链结构,减少氧化应激及内质网应激的作用,促进自噬清除细胞内的受损结构<sup>[45]</sup>。热量限制还可直接激活两个能量感受蛋白AMPK和SIRT-1,也可抑制胰岛素和胰岛素样生长因子信号,从而抑制mTOR通路并发挥激活自噬的作用。饮食限制可以通过诱导自噬的信号通路来增强自噬作用,加速体内代谢产物及能量的循环利用,从而延长寿命。

#### 4 中医关于自噬调节衰老的相关研究

在理论方面,有研究从“气化”及“阴阳调和”方面来探讨自噬,认为自噬有“精化气”之用,可以改善人体衰老时气虚痰阻血瘀之态,将代谢废物重新利用,从而起到平和阴阳之功<sup>[46]</sup>。药物方面,近年来发现许多中药对于自噬均有明显的作用,如白藜芦醇、姜黄素、蟾蜍灵、 $\beta$ -榄香烯、槲皮素、汉黄芩苷等。在对血管内皮细胞的研究中,发现白藜芦醇可激活环磷酸腺苷(cAMP),并可诱导内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和Sirt-1表达上调,同时增加了自噬相关基因LC3B、Atg3的表达,从而可以诱导细胞自噬<sup>[47]</sup>。另外,经姜黄素干预的血管内皮细胞可上调LC3-II蛋白,下调p62蛋白水平,并增加自噬体以诱导细胞自噬保护内皮细胞的氧化应激损伤,从而保护心血管系统并延缓衰老<sup>[48]</sup>。目前,中医药对于自噬及其对衰老的调节方面的研究仍为起步阶段,许多药物的作用机制尚不明确,如何将中医的理论及微观的机制研究结合尚需进一步研究。

#### 5 小结

近年来,人们不断探索衰老的各种调节机制,并取得了一定成果,但其根本的机制仍有待研究。自噬理论的发展为衰老的研究提供了新的方向,自噬与衰老的信号通路之间存在部分重叠,且大量的研究表明,衰老进程中自噬水平降低,同时适度的激活自噬可以延缓衰老,也就是说自噬对于衰老的进程有调节作用。但是自噬本身是把双刃剑,适度的自噬可以抗衰老,但同时过度的自噬也可以加速细胞死亡,如何利用自噬改善衰老以及衰老相关疾病仍是今后研究的主要方向。中医理论及中药也在自噬与衰老关系的研究过程中发挥着各自的作用,利用自身特色为研究拓宽了思路。

#### [参考文献]

[1] Kourtis N, Tavernarakis N. Autophagy and cell death in model organisms[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(1): 21-30.

[2] Levine B, Mizushima N, Virgin H W. Autophagy in immunity and inflammation [J]. Nature, 2011, 469(7330): 323-335.

[3] Martínez-Borra J, López-Larrea C. Autophagy and self-defense[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 738: 169-184.

[4] Wang C W, Klionsky D J. The molecular mechanism of autophagy[J]. Mol Me, 2003, 9(3/4): 65-76.

[5] Kon M, Cuervo A M. Chaperone-mediated autophagy in

health and disease [J]. FEBS Lett, 2010, 584(7): 1399-1404.

[6] Levine B, Klionsky D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy [J]. Developmental Cell, 2004, 6(4): 463-477.

[7] Kourtis N, Tavernarakis N. Autophagy and cell death in model organisms [J]. Cell Death Differentiation, 2009, 16(1): 21-30.

[8] Rabinowitz J D, White E. Autophagy and metabolism [J]. Science, 2010, 330(6009): 1344-1348.

[9] Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict [J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2679-2688.

[10] Chen Y, Klionsky D J. The regulation of autophagy—unanswered questions [J]. J Cell Science, 2011, 124(PT2): 161-170.

[11] Yang W, Hekimi S. Two modes of mitochondrial dysfunction lead independently to lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* [J]. Aging Cell, 2010, 9(3): 433-447.

[12] Prozorovski T, Schulze-Topphoff U, Glumm R, et al. Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(4): 385-394.

[13] Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation [J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2): 132-139.

[14] Carling D. The role of the AMP-activated protein kinase in the regulation of energy homeostasis [J]. Novartis Found Symp, 2007, 286: 72-81.

[15] Meijer A J, Codogno P. Autophagy: a sweet process in diabetes [J]. Cell Metab, 2008, 8(4): 275-276.

[16] Wu H, Wang M C, Bohmann D. JNK protects drosophila from oxidative stress by transcriptionally activating autophagy [J]. Mecha Develop, 2009, 126(8/9): 624-637.

[17] Zhang H F, Bosch Maree M, Shimoda L A, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia [J]. J Biol Chem, 2008, 283(16): 10892-10903.

[18] Tasdemir E, Maiuri M C, Galluzzi L. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(6): 676-687.

[19] Fleming A, Noda T, Yoshimori T, et al. Chemical modulators of autophagy as biological probes and potential therapeutics [J]. Nat Chem Biol, 2011, 7(1): 9-17.

[20] Meijer A J, Codogno P. Signalling and autophagy regulation in health, aging and disease [J]. Mol Aspects

- Med, 2006, 27(5/6):411-425.
- [21] Selman C, Tullet J M, Wieser D, et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span [J]. Science, 2009, 326(5949):140-144.
- [22] Levine B, Mizushima N, Virgin H W. Autophagy in immunity and inflammation [J]. Nature, 2011, 469(7330):323-335.
- [23] Cuervo A M. Autophagy and aging: keeping that old broom working [J]. Trends Genet, 2008, 24(12):604-612.
- [24] Vellai T. Autophagy genes and aging [J]. Cell Death Differ, 2009, 16:94-102.
- [25] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice [J]. Nature, 2006, 441(7095):880-884.
- [26] Tóth M L, Sigmund T, Borsos E, et al. Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in *Caenorhabditis elegans* [J]. Autophagy, 2008, 4(3):330-338.
- [27] Yoshimoto K, Hanaoka H, Sato S, et al. Processing of ATG8s, ubiquitin like proteins, and their deconjugation by ATG4s are essential for plant autophagy [J]. Plant Cell, 2004, 16(11):2967-2983.
- [28] Terman A, Kurz T, Navratil M, et al. Mitochondrial Turnover and aging of long-lived postmitotic cells: The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging [J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(4):503-535.
- [29] 贺洁宇, 刘峰. mTOR 信号通路与衰老及衰老相关重大疾病 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(3):257-265.
- [30] Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity? [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(9):842-846.
- [31] Pyo J O, Yoo S M, Ahn H H, et al. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan [J]. Nat Commun, 2013, 4:2300-2308.
- [32] 朱玉山, 刘金花. 细胞自噬和线粒体质量控制与健康衰老 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(3):247-256.
- [33] Nakahira K, Haspel J A, Rathinam V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. Nat Immunology, 2011, 12(3):222-230.
- [34] Sohal R S, Mockett R J, Orr W C. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis [J]. Free Rad Biol Med, 2002, 33(5):575-586.
- [35] Rubinsztein D C, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging [J]. Cell, 2011, 146(5):682-695.
- [36] Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48:1121-1132.
- [37] Espino J, Pariente J A, Rodríguez A B. Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin [J]. Oxid Med Cell Longev, 2012(2012):670294.
- [38] Yu Z W, Bao Z J, Ma Y X. The relationship of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine and aging, cognitive impairment and the effects after anti-inflammatory intervention [J]. Chin J Gerontol, 2011, 31:2129-2131.
- [39] Levine B, Mizushima N, Virgin H W. Autophagy in immunity and inflammation [J]. Nature, 2011, 469(7330):323-335.
- [40] Shi C S, Shenderov K, Huang N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 $\beta$  production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. Nat Immunol, 2012, 13(3):255-263.
- [41] 马懿, 吴赛珠. 自噬与免疫相关性自噬的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(9):993-995.
- [42] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress [J]. Nat Med, 2007, 13(5):619-624.
- [43] McCay C M, Crowell M F, Maynard L A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size [J]. Nutrition, 1952, 5(3):155-171.
- [44] Kennedy B K, Steffen K K, Kaeberlein M. Ruminations on dietary restriction and aging [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(11):1323-1328.
- [45] Kapahi P, Chen D, Rogers A N, et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging [J]. Cell Metab, 2010, 11(6):453-465.
- [46] 黄丽琼. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6):1147-1149.
- [47] Takizawa Y, Kosuge Y, Awaji H, et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), silent mating type information regulation 2 homologue 1 (SIRT1) and autophagy-related genes by repeated treatments with resveratrol in human umbilical vein endothelial cells [J]. Br J Nutr, 2013, 110(12):2150-2155.
- [48] Han J, Pan X Y, Xu Y, et al. Curcumin induces autophagy to protect vascular endothelial cell survival from oxidative stress damage [J]. Autophagy, 2012, 8(5):812-825.

[责任编辑 邹晓翠]