

基于“虚气留滞”理论探讨血管内皮细胞自噬对糖尿病大血管病变的影响

梁清芝¹, 陈正涛¹, 冷玉琳¹, 张泽华¹, 杨启悦¹, 高泓^{1,2}, 谢春光^{1,2*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075)

[摘要] 糖尿病大血管病变的基本病理改变是动脉粥样硬化(AS),其发生主要与血管内皮细胞(VECs)损伤、氧化应激、糖脂代谢紊乱、血液流变学异常、内质网应激等机制相关。VECs损伤和功能障碍是糖尿病大血管病变的始动因素。自噬是亚细胞水平的自我保护机制,通过溶酶体介导蛋白质和受损细胞器的降解调控细胞内基本代谢,维持机体内稳态。VECs自噬不足可致VECs的炎症、凋亡、氧化应激增强,从而促进AS。中医认为糖尿病大血管病变乃本虚标实之证,“虚气留滞”是关键病机。虚气不荣,以虚为本;留滞难通,以滞为标。营卫不和、脉道失稳为病之先因,肾气不足、化充乏源为病之主因,脏腑气血相失、气血津液停滞积为病之内因,病理产物滞留血脉、损伤脉管为病之表因。自噬乃气之微观表现,同具有祛病邪、维稳态之功。VECs自噬不足致虚气留滞,气虚渐、滞留重,亦致自噬之效不及,形成恶性循环。现代研究表明,调控VECs自噬是防治AS的主要途径,而中医药具有多靶点、多途径整合调控之优势。故基于“虚气留滞”理论,以“荣体之虚,通脉之滞”为法,选方遣药调控VECs自噬、对抗AS,对延缓糖尿病大血管病变进程具有重要意义。

[关键词] 虚气留滞; 自噬; 糖尿病大血管病变; 血管内皮细胞; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0178-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2022002021

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.2240.018.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 16:06:33

Autophagy of Vascular Endothelial Cells Influences Diabetic Macroangiopathy: Based on Theory of Qi Deficiency and Stagnation

LIANG Qingzhi¹, CHEN Zhengtao¹, LENG Yulin¹, ZHANG Zehua¹,
YANG Qiyue¹, GAO Hong^{1,2}, XIE Chunguang^{1,2*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;

2. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610075, China)

[Abstract] The basic pathological change of diabetic macroangiopathy is atherosclerosis (AS), which is mainly associated with vascular endothelial cells (VECs) injury, oxidative stress, glucose and lipid metabolism disorders, hemorheological abnormalities, and endoplasmic reticulum stress. The injury and dysfunction of VECs are the initiating factors of diabetic macroangiopathy. Autophagy is a subcellular self-protection mechanism that regulates basic intracellular metabolism through lysosome-mediated degradation of proteins and damaged organelles to maintain homeostasis. Insufficient autophagy of VECs leads to enhanced inflammation, apoptosis, and oxidative stress of VECs, which promotes AS. According to the theory of traditional Chinese

[收稿日期] 2022-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774302);四川省重大科技专项(2022ZDZX0022);四川省中医药管理局重大疾病中医药、中西医结合临床循证评价研究项目(2020ZD001)

[第一作者] 梁清芝,在读硕士,从事中医药防治内分泌代谢性疾病的临床研究,E-mail:1034437049@qq.com

[通信作者] * 谢春光,博士,教授,从事中医药防治内分泌代谢性疾病的临床及基础研究,E-mail:xiectg@cdutcm.edu.cn

medicine (TCM), diabetic macroangiopathy corresponds to the syndrome of internal deficiency and pathogen invasion, with Qi deficiency and stagnation as the key pathogenesis. Qi deficiency is the root cause, and Qi stagnation is the manifestation. The disease occurs with the initial cause of nutrient-defense disharmony and instability of vessels, the main cause of the deficiency of kidney Qi and the lack of source for generation and transformation, the internal cause of Qi and blood loss in the viscera and the stagnation of Qi, blood, and fluid, and the superficial cause of the stagnation of pathological products and the damage of vessels. Autophagy is a microscopic manifestation of Qi, which has the function of dispelling pathogens and maintaining homeostasis. Insufficient autophagy of VECs leads to Qi deficiency and stagnation, and the gradual deficiency and heavy stagnation of Qi lead to insufficient autophagy, which form a vicious cycle. Modern research has demonstrated that regulating the autophagy of VECs is the main way to prevent and treat AS, and TCM can exert the therapeutic effect in a multi-target and multi-pathway manner. Therefore, based on the theory of Qi deficiency and stagnation, the method of tonifying deficiency of and removing stagnation can be adopted to select prescriptions for regulating the autophagy of VECs and treating AS, which can slow down the procession of diabetic macroangiopathy.

[Keywords] Qi deficiency and stagnation; autophagy; diabetic macroangiopathy; vascular endothelial cells; atherosclerosis

糖尿病大血管病变是糖尿病的主要慢性并发症之一,可损伤主动脉、外周动脉、脑动脉等全身多处大中动脉,导致冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中、外周动脉疾病等大血管病变,具有高死亡率、高致残率的特点^[1-3]。其基本病理改变是动脉粥样硬化(AS),目前认为其发生主要与血管内皮细胞(VECs)损伤、血液流变学异常、内质网应激、炎症反应、糖脂代谢紊乱、氧化应激等相关^[4-6]。而VECs是维持血管内稳态的重要屏障^[7-9],VECs功能障碍是血管病变发生发展过程中的始动因素,是AS的初始步骤^[10-11]。自噬源于希腊语,意为“自我进食”^[12],是亚细胞水平的机体自我保护机制^[8],存在于各器官、组织中,是真核生物中广泛存在的分解代谢过程,可通过溶酶体介导蛋白质和受损细胞器的降解调控细胞内部的基本代谢,维持机体稳态^[12-13]。VECs自噬不足易致VECs损伤,促进AS的形成^[14-15],从而影响糖尿病大血管病变的发生发展。

中医认为糖尿病大血管病变乃本虚标实之证,虚气不荣,虚为疾病之本,留滞不通,滞乃疾病之标,虚气与留滞兼夹并存,互为因果,故“虚气留滞”乃关键病机。从中医角度出发VECs自噬是气之微观表现,同具有清除病邪、维持机体稳态之功。当VECs自噬不足,正气亏虚,无法清除坏死物质,致病理产物积蓄,留滞脉道,损伤脉管^[15-16]。现代研究表明调控VECs自噬是防治AS的主要途径^[14],适度的自噬水平可改善VECs损伤,限制AS斑块形成^[17],降低AS风险^[18-19]。故本文基于“虚气留滞”

理论,探讨中医对糖尿病大血管病变的认识,与VECs自噬相结合,从中西医角度阐释疾病病理机制,并针对该病病机探讨以“荣虚通滞”为法可通过调控VECs自噬抗AS,从而影响糖尿病大血管病变的进程。

1 “虚气留滞”理论溯源

“虚气留滞”亦可谓“虚气流滞”^[20-21],首载于《伤寒明理论·卷一·腹满》,其言:“盖虚气留滞,亦为之胀,但比之实者,不至坚痛也”,气虚运化无力,气机壅滞难通,乃本虚标实之证。“虚气”一词由费伯雄在《医醇剩义》中提出“营血大亏,虚气无归,横逆胀痛”,可见疾病的发生与“虚气”密切相关,虚气在先,以虚为本。虚者,“虚稼先死”,《吕氏春秋·辨土》注:“根不实也”,乃不足、虚弱之意。“百病生于气”“气者,人之根本也”,气是机体荣发之根本,具有防邪侵、布津液、祛病邪、维稳态的功能。留滞在后,以滞为标,《说文解字》言:“滞,凝也”,有停留、滞涩之意。故元气虚衰,虚气不足,气虚不行,易致病邪缠绵难祛,易使病理产物蓄积,易成本虚标实之证。唐代陆德明《经典释文》:“留,或作流”,可为流动之义,王永炎院士提出“虚气流滞”^[20],意在强调一旦元气虚衰,气血相失,气血津液等“运动不息、流动不止”的物质运行失常,致气滞、湿阻、痰凝、瘀积,损伤脏腑经脉。以虚为本,留滞为标,虚气易留滞,滞留致气损,两者相互影响、兼夹并存、互为因果,终形成本虚标实之证,是代谢性疾病、慢性肾脏病、心脑血管疾病等多种慢性疾病的共同

病机^[22-23]。

2 “虚气留滞”是糖尿病大血管病变的关键病机

糖尿病大血管病变乃本虚标实之证,虚气不荣乃疾病之本,营卫不和、脉道失稳为病之先因^[24],肾气不足、化充乏源为病之主因,脏腑气血相失、气血津液停滞为病之内因,病理产物损伤脉道即病之表因。“虚气”不运致“湿痰瘀”等病理产物蓄积,内浊渐蓄,留滞因生,标实乃成。故“虚气留滞”乃糖尿病大血管病变的关键病机。

2.1 虚气不荣,疾病之本 气乃一身之本,虚气不荣致气化无权,卫外不足、稳内乏源,导致疾病的发生,如《黄帝内经·素问·举痛论》言:“百病生于气也”。气分营卫,营在脉中,卫在脉外,内外相和,营荣血液,卫护机体,共使脉内外之稳定。《黄帝内经·素问·逆调论》:“营气虚则不仁,卫气虚则不用”,营卫亏虚,脉中乏营气相荣,血液运行涩滞,血行不畅;脉外缺卫气相护,病理邪气易袭脉管,病理产物易蓄脉道。内外不合,失之稳态,共致“脉痹”“胸痹”等糖尿病大血管病变。故营卫不和,脉道失稳乃病之先因。

五脏气血亏虚,气不运、血不行,气血相失,如《黄帝内经·灵枢·五变》曰:“五脏皆柔弱者,善病消瘵”。五脏虚弱,其本在肾,肾乃生气之根,是气化的总动力,推动各脏腑的气化功能^[25],《黄帝内经·灵枢·本脏篇》云:“肾脆,则善病消瘵,易伤”。气分阴阳,肾气虚冷,开阖失权,固摄乏源,谷精下泄,故尿甜、尿多;肾阴不足,虚热内生,上燔心肺则渴,中灼脾胃则饿,均乃糖尿病本病之临床表现。肾为水火之脏,内孕元阴,肾气亏虚,阴津不足,化充乏源,血液黏稠易滞;藏育元阳,肾气亏虚,鼓动乏力,气不行血,血液缓涩难行。肾为先天之本,脾气虚弱可因先天化源不足;脾为后天之本,脾气亏虚可由后天气血精微不充所致。脾主散精,脾虚不散,精亏不运,肌肉失于濡养则不充,故日渐消瘦;脾主运化,脾虚不运,水液不化,即《黄帝内经·素问·至真要大论》所谓:“诸湿肿满,皆属于脾。”心气充沛、心搏规律、血液充盈共同维持脉道通利。肺辅心行血,心肺俱虚,血运无力。肝主疏泄,行气血、布津液、促运化,少言肝虚,但气行全身,相互影响,牵一发而动全身,必使肝行气布津藏血之力折损。《黄帝内经·灵枢·营卫生会》言:“气血衰,其肌肉枯,气道涩”,脏腑功能减退,一身之气衰弱,以肾为主,各脏相互影响,气道血脉艰涩难通,阻碍气血津液布散,病理产物内生积蓄,共生消渴本病及变病,“虚气”

则是糖尿病大血管病变发生进展,缠绵难愈之关键^[26]。

2.2 留滞难通,疾病之标 “气血津液”本是流动不息的物质,一旦源动力乏充,推动力不足,致其停滞,气滞、湿阻、痰凝、血瘀等壅滞血脉、损伤脉道的病理变化出现。肺脾肾三脏亏虚,固摄、布散、运化之力不足,水停为湿,津凝成痰。湿为阴邪,下先受之,阻遏气机,阳气外达受阻,则见肢体不温。痰凝经脉,气血运行不利,可见肢体麻木、胸闷不舒、心悸不适等证。而“百病多由痰作祟”,痰可随气之升降,血之循环,遍至各处,使病邪蓄积难祛、病程缠绵难愈。肝气疏泄、心气通利、肺气通调,气虚致血液不充、血行无力,血行滞涩,血停为瘀,脉道受阻折损。瘀阻下肢血脉可出现皮肤干燥、肌肤甲错、肢体疼痛;瘀阻心脉可出现心痛如绞、胸痛彻背;瘀阻脑络可出现头痛如刺、肢体偏枯、肌肤不仁、语言蹇涩等。冯兴中教授认为糖尿病以气机失调为特征^[26],故气滞伴随疾病全程。肝受其他虚脏所累,功能受阻,肝气不舒,气机郁滞,影响血行,津运;痰湿、瘀血病理产物生成又可影响气行,两者互为因果。气滞、湿阻、痰凝、血瘀壅滞脉管、损伤脉道,致“脉搏坚”病显现,糖尿病大血管病变标实之征显露。

3 VECs自噬对糖尿病大血管病变的影响

3.1 适度 VECs 自噬维持血管内稳态 自噬是一种修复性、维持生命的过程,通常被认为是一种生存机制^[27-28],其启动的标志是自噬关键分子酵母 Atg6 同系物-1 (Beclin-1) 与 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 结合形成复合物^[29],经历吞噬泡、自噬小体、自噬溶酶体、降解吞噬物这 4 个阶段降解错误折叠或功能异常的蛋白质,清除受损、老化的细胞器^[30-31],以完成细胞器的更新,实现细胞的基本代谢,维持内环境的稳定^[32]。VECs 对促炎及抗炎因子,氧化及抗氧化因子、收缩及舒张血管因子具有调节作用^[33],适度的 VECs 自噬可降低糖尿病及并发症引起的内皮炎症、氧化应激、氧化脂蛋白、内质网应激^[34-36],消除糖基化终末产物 (AGEs),稳定 AS 斑块,改善 VECs 功能^[32,37],防止 VECs 受损并维持内皮完整性^[9],保护细胞免于凋亡^[38],维持血管内稳态,对延缓糖尿病大血管病变的进程具有重要意义。

3.2 VECs 自噬不足致糖尿病大血管病变发生发展 糖尿病大血管病变的基本病理改变是 AS,自噬不足所致的 VECs 损伤和功能障碍是 AS 的初始步骤^[18],参与并调控 AS 的发展^[39],在 AS 的发病机制

中有重要意义。糖尿病大血管病变可通过血流动力学改变、高糖状态、促AS因子、氧化应激、内质网应激、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)依赖性信号通路等途径影响VECs自噬活性^[40-41]。研究发现高糖可激活mTOR信号通路、抑制自噬相关蛋白微管相关蛋白1轻链3(LC3) II/LC3 I及自噬关键调控蛋白复合物Beclin-1的表达、增加SQSTM1/p62的堆积从而抑制自噬活性^[42-43];AS斑块中自噬底物p62蛋白的表达量升高可反映自噬缺陷^[44]。VECs自噬不足或缺陷可致细胞内受损的细胞器及变性的蛋白不能及时被清除,过氧化物蓄积、氧化应激水平增强,VEC炎症加剧,对AS及AS斑块的影响也显著增加^[45-47]。当VECs自噬无法将受损的线粒体清除时,线粒体会释放细胞色素C等强氧化物,进一步损伤线粒体,形成恶性循环,使细胞内过氧化物积聚,氧化应激增强,损伤VECs^[45]。VECs自噬不足既可促进VECs衰老,亦可使其凋亡,导致VECs功能受损,促进AS^[48]。可见VECs自噬不足会影响糖尿病大血管病变,而伴随大血管病变产生的各种致炎因子、过氧化物等又会抑制自噬活性,形成恶性循环,加重病情。

3.3 调控VECs自噬延缓糖尿病大血管病变病程
适度VECs自噬可减轻细胞损伤,减少细胞凋亡,利于细胞功能恢复,改善AS,延缓糖尿病大血管病变病程。研究表明,microRNA可通过抑制VECs的mTOR通路促进自噬,同时抑制核转录因子- κ B(NF- κ B),减轻血管内皮炎症,限制AS的发展^[49]。VECs自噬在高剪切应力下可防治细胞损伤、凋亡、炎症以抑制AS斑块形成^[50]。利用Beclin-1抑制剂、III型PI3K抑制剂可抑制自噬小体形成,可降低细胞凋亡,改善细胞功能^[51]。故VECs自噬在AS中的作用不可忽视,调控VECs自噬在未来可能成为防治AS的主要途径^[14]。然而自噬在糖尿病血管病变的病理生理作用目前仍有争议,发生机制亦未完全阐明^[41],西医尚无针对自噬相关通路及靶点治疗疾病的特效药物,而多项研究已证实中药可通过多靶点、多途径整合调控VECs自噬而影响AS,进而影响糖尿病相关血管病变的病程,具有显著优势。

4 “虚气留滞”与VECs自噬的关系

VECs自噬乃气之微观体现。VECs适度自噬可清除炎症因子、过氧化物等致病因子,维持血管稳态,这与中医概念中的气,具有祛病邪、维稳态之功相似。生理状态下,邪气侵及机体,正气奋起抗邪,VECs自噬激活,祛除病邪。当气虚不及,VECs

自噬不足,无力清除病邪,大量病理产物蓄积,滞留脉道,损伤脉管,反之易耗伤正气,形成恶性循环,加重病情。自噬不足致耗气留邪成滞,气虚邪伏成滞,滞成脉道受损,脉搏坚病乃成,致糖尿病大血管病变发生发展。见图1。

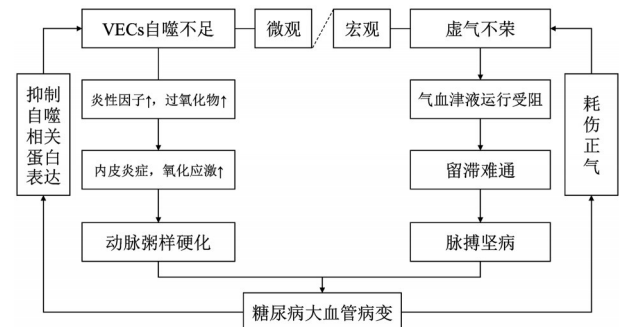


图1 “虚气留滞”与VECs自噬在糖尿病大血管病变中的关系
Fig. 1 Relationship between “deficiency of Qi and stagnation” and autophagy of VECs in diabetic macroangiopathy

5 基于“虚气留滞”理论立法遣药调控VECs自噬

VECs自噬之功不足易虚气留滞,气虚渐,滞留重,亦致自噬之效不及,形成恶性循环,反复损伤脉道,致病邪缠绵难祛,病程绵长难愈。故基于“虚气留滞”理论,以“荣体之虚,通脉之滞”为法,选方遣药调控VECs自噬,对延缓糖尿病大血管病变进程具有重要意义。

“虚气”为本,重在荣虚,荣体之虚以正本清源。“百病生于气”,故以气虚为先,夹杂阴虚为辅。人参性温,大补元气、健脾益肺,兼以生津止渴,主内热消渴。黄芪补虚固表,《药性歌诀》言其“益正气,壮脾胃”,调内之元气、外之卫气。地黄微温,具有补肾益精填髓、滋阴生津补血之功。壮元气、调卫气、充精髓、补阴津,营卫之气复调、五脏之虚得荣,气化有力则病邪无处可伏、病理产物无源可生,本可正、源乃清,抽薪止沸、剪草除根。

“留滞”为标,通脉之滞以除扬扬鼎鼎之势。本虚为先,气血津液运行受阻,病理产物蓄积致脉管受损。陈皮理气,燥湿化痰,可除水湿、黏痰,滑利血行。川芎、丹参、丹皮可活血化瘀,除瘀通痹,复脉管之平滑。瘀郁化热,亦可用黄连、黄芩、青蒿等清热之物,防病邪呈沸沸之势。但虚不可独补,滞不应孤降,治疗糖尿病大血管病变应标本结合,荣虚兼通滞,治标兼治本乃总则。黄芪-丹参药对、加味丹参饮、柴芪汤等药对、复方亦有研究表明可通过调控VECs自噬,缓解内皮炎症、氧化应激、内质网应激,恢复血管内皮功能,减少血管损伤,抗AS。

中药单体/提取物/单味药/药对/复方调控自噬通路 及作用机制见表1。

表1 中药单体/提取物/单味药/药对/复方调控自噬通路及作用机制

Table 1 Regulation of autophagic pathways and mechanisms of action by herbal monomers/extracts/mono-herbs/medication pairs/compositus

功效	单体/提取物/单味药/药对/复方	通路	作用靶点
荣体之虚	黄芪 ^[52-54]	黄芪甲苷	LC3 ↑, Beclin-1 ↑
		黄芪多糖	LC3 II / I ↑, Beclin-1 ↑
	梓醇 ^[55]		LC3 ↑, Beclin-1 ↑
	白藜芦醇 ^[56-59]	腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/SIRT1、AMPK、Atg5 ↑, LC3 II ↑, LC3 ↑, Beclin-1 ↑, p62 ↓ mTOR、p38 MAPK	
通脉之滞	丹参酮 II _A ^[60-61]	PI3K/Akt / mTOR	Atg3 ↑, Atg7 ↑, Atg5-Atg12 ↑, LC3 II / LC3 I ↑
	钩藤碱 ^[62-63]		LC3 II / LC3 I ↑, Beclin-1 ↑, 自噬小体 ↑, p62 ↓
	沙棘黄酮 ^[64]		Beclin-1 ↑, LC3 ↑
	青蒿素 ^[65]	瞬时感受器电位香草酸受体4(TRPV4)	LC3 II / LC3 I ↑, Beclin-2 ↑, p62 ↓, B淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)相关X蛋白(Bax) ↓, 细胞凋亡率 ↓
	黄芩苷 ^[66]		LC3 ↑, p62 ↓
	苏木 ^[67-68]		Beclin-1 ↑, LC3 II ↑, p62 ↓
	丹红注射液 ^[69]	PI3K/Akt/mTORC1	Atg13 ↑, Atg3 ↑, Atg4a ↑, Beclin1 ↑, LC3 II / I ↑
荣虚通滞	人参三七川芎提取物 ^[70-71]	AMPK/mTOR	LC3B-II ↑, p62 ↓
	黄芪-丹参 ^[72]	AMPK	Atg5 ↑, SQSTM1 ↑, LC3 II ↑, 磷酸化(p)-AMPK ↑
	加味丹参饮 ^[73]		Beclin-1 ↑, LC3 II ↑
	柴芪汤 ^[8]	AMPK/mTOR	LC3 ↑, p62 ↓

注: ↑. 促进; ↓. 抑制

6 小结

本文立足于“虚气留滞”理论,概括“虚气不足,以虚为本;留滞难通,以滞为标”的病机,总结病变之先因、主因、内因、表因,确立“荣体之虚,通脉之滞”的治法,以调控 VECs 自噬功能为治疗靶点,可通过抗氧化应激、抗炎、减少细胞凋亡等途径调控 VECs 自噬抗 AS,为中医药防治糖尿病大血管病变提供新视角。VECs 自噬对 AS 的作用不可小觑,VECs 自噬调控的分子机制已成为当前的研究热点,亦有越来越多的中药单体、提取物、单味药、药对、复方被证实可调控 VECs 自噬影响 AS。但目前基于“虚气留滞”调控 VECs 自噬防治糖尿病大血管病变还有很多有待研究的问题,① VECs 自噬在糖尿病大血管病变中的具体作用机制、分子通路、关键因子、交互作用如何? ② 关于补虚荣体药及复方调控 VECs 自噬的相关研究较少。③ 现有研究表明部分中药同时具有激活/抑制 VECs 自噬的功能,药量与功能之间是否存在量效关系,如何准确的利用活化自噬的功能? ④ 关于中药调控 VECs 自噬的研究多集中在细胞、动物水平,缺乏大样本、多中心临床研究提供高级别的循证证据。虽然目前 VECs 自

噬在糖尿病大血管病变的病理生理作用尚未完全阐明,但随着研究深入,可能提供治疗疾病的新靶点,这或许会成为防治糖尿病大血管病变的新突破口。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] VIIGIMAA M, SACHINIDIS A, TOUMPOURLEKA M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18 (2):110-116.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41 (5):482-548.
- [3] 彭聪. 2型糖尿病住院患者血糖控制现状及慢性并发症的流行病学调查[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24 (21):3153-3155, 3158.
- [4] JAHAN H, CHOUDHARY M I. Gliclazide alters macrophages polarization state in diabetic atherosclerosis *in vitro* via blocking AGE-RAGE/TLR4-reactive oxygen species-activated NF-κB nexus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 894:173874.
- [5] OSMENDA G, MATUSIK P T, SLIWA T, et al.

- Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase p22phox subunit polymorphisms, systemic oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(5):447-454.
- [6] 朱建伟,周秀娟,冷玉琳,等. 基于“痰瘀伏络”理论的糖尿病大血管病变发病机制探讨[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(6):1437-1439.
- [7] GODO S, SHIMOKAWA H. Endothelial functions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): e108-e114.
- [8] 陈恂. 柴芪汤通过细胞自噬改善代谢综合征血管内皮损伤的功效和机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [9] TORISU K, SINGH K K, TORISU T, et al. Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(1): 187-191.
- [10] SITIA S, TOMASONI L, ATZENI F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(12):830-834.
- [11] JAMWAL S, SHARMA S. Vascular endothelium dysfunction: A conservative target in metabolic disorders[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(5):391-405.
- [12] 杨寄镛,吴亚,李艳茹,等. 自噬在慢性代谢性疾病中的研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2021, 29(6):478-480,封3.
- [13] SHI R Y, ZHU S H, LI V, et al. BNIP3 interacting with LC3 triggers excessive mitophagy in delayed neuronal death in stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(12): 1045-1055.
- [14] 赵立凤,于红红,田维毅. 中药单体调控血管内皮细胞自噬干预动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11):117-120.
- [15] 黄淑敏,李书楠,钟森杰,等. 基于“正邪理论”探讨自噬在慢性心力衰竭发展中的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12):233-239.
- [16] 王海杰,谭玉珍. 细胞自噬机制开启疾病治疗新途径[J]. *解剖学报*, 2017, 48(1):103-105.
- [17] KHELOUFI M, VION A C, HAMMOUTENE A, et al. Endothelial autophagic flux hampers atherosclerotic lesion development [J]. *Autophagy*, 2018, 14(1): 173-175.
- [18] WANG K, YANG C, SHI J, et al. Ox-LDL-induced lncRNA MALAT1 promotes autophagy in human umbilical vein endothelial cells by sponging miR-216a-5p and regulating Beclin-1 expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858:172338.
- [19] RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4):534-544.
- [20] 黄世敬,尹颖辉,王永炎. 论“虚气流滞”[J]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(6):22-24.
- [21] 黄世敬,王永炎. 缺血性脑白质病变“虚气留滞”病机探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(8): 513-516.
- [22] 杨梦,胡思远,胡志希,等. 基于“虚气留滞”理论探讨慢性心力衰竭的发病机理[J]. *环球中医药*, 2019, 12(12):1779-1782.
- [23] 杨梦,胡思远,李琳,等. 基于“虚气留滞”理论探讨慢性肾衰竭“微炎症状态”的病机及中药防治进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16):229-236.
- [24] 张宜丽,郑福增,马俊福,等. “虚气留滞”理论与类风湿关节炎因病机探微[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(12):2961-2963.
- [25] 李吉武,李双蕾,唐爱华,等. 从气血津液探源阴阳升降-三焦-脏腑不同气化角度辨识代谢综合征[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(11):1604-1606,1615.
- [26] 官杰,冯兴中. 基于“虚气流滞”论治糖尿病下肢缺血探析[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7):3081-3083.
- [27] 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.
- [28] CLARKE P G. Developmental cell death: Morphological diversity and multiple mechanisms[J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1990, 181(3):195-213.
- [29] FUNDERBURK S F, WANG Q J, YUE Z. The Beclin 1-VPS34 complex-at the crossroads of autophagy and beyond[J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(6):355-362.
- [30] YANG Z, KLIONSKY D J. Eaten alive: A history of macroautophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822.
- [31] LEE J, GIORDANO S, ZHANG J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: Cross-talk and redox signalling [J]. *Biochem J*, 2012, 441(2): 523-540.
- [32] 刘德敏,贾宏宇,柴文静,等. 自噬与氧化应激在心血管病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(4):402-407.
- [33] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3):924-967.
- [34] MULLER C, SALVAYRE R, NÈGRE-SALVAYRE A, et al. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum

- stress and autophagy: Prevention by HDLs [J]. *Autophagy*, 2011, 7(5):541-543.
- [35] MARGARITI A, LI H, CHEN T, et al. XBP1 mRNA splicing triggers an autophagic response in endothelial cells through Beclin-1 transcriptional activation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2):859-872.
- [36] OUIMET M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(6):1124-1133.
- [37] CHEN C H, CHEN T H, WU M Y, et al. Far-infrared protects vascular endothelial cells from advanced glycation end products-induced injury via PLZF-mediated autophagy in diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40442.
- [38] MEI Y, THOMPSON M D, COHEN R A, et al. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2):243-251.
- [39] PERROTTA I, AQUILA S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:130315.
- [40] 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.
- [41] 吴快英,王海杰,谭玉珍. 自噬与心肌衰老及心血管疾病关系的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2009, 25(5):323-326.
- [42] TIAN J, POPAL M S, LIU Y, et al. *Ginkgo biloba* leaf extract attenuates atherosclerosis in streptozotocin-induced diabetic ApoE^{-/-} mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress via restoration of autophagy through the mTOR signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8134678.
- [43] FETTERMAN J L, HOLBROOK M, FLINT N, et al. Restoration of autophagy in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247:207-217.
- [44] SERGIN I, EVANS T D, ZHANG X, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15750.
- [45] WANG K, KLIONSKY D J. Mitochondria removal by autophagy [J]. *Autophagy*, 2011, 7(3):297-300.
- [46] LAROCCA T J, HENSON G D, THORBURN A, et al. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing [J]. *J Physiol*, 2012, 590(14):3305-3316.
- [47] TORISU T, TORISU K, LEE I H, et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10):1281-1287.
- [48] 袁得强,林浩,朱国旗,等. 自噬在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *同济大学学报:医学版*, 2022, 43(1):138-144.
- [49] RATHNAKUMAR K, FISH J E. Boosting endothelial autophagy by microRNA delivery quenches vascular inflammation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(3):388-390.
- [50] VION A C, KHELOUFI M, HAMMOUTENE A, et al. Autophagy is required for endothelial cell alignment and atheroprotection under physiological blood flow [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41):E8675-E8684.
- [51] 花芳,余娇娇,李珂,等. 自噬影响衰老及老年病的研究进展 [J]. *药学学报*, 2014, 49(6):764-773.
- [52] 黄莉,王大伟,严夏,等. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌损伤及细胞自噬的调节作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(6):752-754.
- [53] 屈玉春,王大伟,严夏,等. 黄芪甲苷促进乳鼠心肌细胞自噬及抑制缺血诱导的心肌细胞凋亡作用研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25(2):169-172.
- [54] 叶婷,陈晶,马国庆,等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠自噬的调控机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(2):312-316.
- [55] 王素云,卢颖,蔡丹凤,等. 基于雌激素受体探讨梓醇对抗糖剥夺心肌细胞损伤的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(6):786-792.
- [56] GUO H, CHEN Y, LIAO L, et al. Resveratrol protects HUVECs from oxidized-LDL induced oxidative damage by autophagy upregulation via the AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(3):189-198.
- [57] 丁倩,张学农,陈修平. 调节自噬,白藜芦醇生物学活性的新机制 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(9):634-638.
- [58] 段宇,王婷婷,张明明,等. 白藜芦醇通过调节自噬延缓 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化进展 [J]. *心脏杂志*, 2017, 29(3):259-263, 275.
- [59] 沈佳佳,黄瑛,祁炜罡,等. 白藜芦醇通过促进自噬减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. *中国临床医学*, 2015, 22(2):151-155.
- [60] 曹慧敏,宋囡,张妮,等. 丹参酮 II_A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(11):

- 933-939.
- [61] 张妮,曹慧敏,宋囡,等. 丹参酮Ⅱ_A通过调节自噬小体对 ox-LDL 诱导内皮细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(3):244-249.
- [62] 李超,蔺琳,张蕾,等. 钩藤碱增强自噬改善 TNF- α 介导的血管内皮细胞血栓前状态的研究[J]. 中草药,2017,48(24):5224-5229.
- [63] 李超,杨雯晴,王宇,等. 钩藤总生物碱增强自噬降低氧化应激诱导的内皮细胞炎性反应[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5):2137-2141.
- [64] 张启梅,王颖超. 沙棘黄酮调控动脉粥样硬化大鼠自噬相关蛋白的表达[J]. 云南中医学院学报,2014,37(4):13-16.
- [65] 袁向科,江瑞. 青蒿素对氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞损伤的作用及机制[J]. 解放军医学杂志,2021,46(4):333-339.
- [66] 李麒. 基于细胞自噬理论探讨黄芩苷抑制 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化发展和促进斑块稳定的分子机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2014.
- [67] 佟晓哲,刘婷. 苏木对糖尿病大鼠血管内皮细胞自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(19):86-88.
- [68] 刘婷. 苏木及巴西苏木素调控自噬对高糖诱导血管内皮细胞损伤的影响[D]. 锦州:锦州医科大学,2017.
- [69] 周明学,李思耐,刘卫红,等. 丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠主动脉自噬基因 Atg13 启动子区甲基化及 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(8):46-50.
- [70] 王雪. 人参三七川芎提取物调控线粒体自噬延缓血管内皮细胞衰老的机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2019.
- [71] 王雪,方靖漪,杨静,等. 人参三七川芎提取物对高糖高脂诱导的衰老血管内皮细胞自噬的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(4):52-56.
- [72] 王新东,卞勇,祁晓霞. 黄芪丹参水煎液激活 AMPK 上调自噬抑制 ISO 诱导的大鼠心肌重构[J]. 中药材,2017,40(10):2433-2436.
- [73] 饶春梅,成细华,任婷,等. 加味丹参饮含药血清对缺氧/复氧 H9C2 心肌细胞自噬相关蛋白 LC3 II 及 Beclin1 表达的影响[J]. 中医杂志,2017,58(12):1043-1048.

[责任编辑 王鑫]