

• 专 论 •

## 调节细胞自噬的中药有效成分研究进展

佳娜提·达吾列提, 姜楠, 寇俊萍\*, 余伯阳

中国药科大学 中药复方研究室, 江苏 南京 211198

**摘 要:** 细胞自噬 (autophagy) 是一种进化上高度保守的饥饿应答机制, 是细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程, 这一特定的过程是细胞存活、分化、发育以及维持内环境稳定的重要机制。同时, 自噬参与神经退行性疾病、心脑血管疾病、肿瘤等重大疾病的病理过程, 调节细胞自噬是防治上述疾病的重要途径之一。近年研究发现多种中药有效成分可调节肿瘤细胞、神经细胞、心肌细胞、内皮细胞自噬, 综述了近 3 年国内外对中药有效成分调节细胞自噬的研究进展, 以供参考。

**关键词:** 细胞自噬; 中药有效成分; 肿瘤; 心脑血管疾病; 神经退行性疾病

**中图分类号:** R284; R285

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2014)16-2283-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.16.001

## Advances in studies on active components in Chinese materia medica modulating autophagy

Jia na ti · DAWULIETI, JIANG Nan, KOU Jun-ping, YU Bo-yang

Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract:** Autophagy, as a high conserved starvation response mechanism with defensive and protective effects in eukaryotic cell, is a lysosome-mediated degradation process for non-essential or damaged cellular constituents. It plays an important homeostatic role in cell survival, differentiation, and development to maintain the homeostasis. Autophagy is involved in neurodegenerative disease, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and tumor. Thus, modulating autophagy may provide the potential therapeutic strategies. Recently, many active components of Chinese materia medica (CMM) have been found with the modulattng function on the autophagy in tumor cell, nerve cell, myocardial cell, and endothelial cell. This paper mainly reviews the advances in researches on the active components of CMM for modulating autophagy in recent three years.

**Key words:** autophagy; active components of Chinese materia medica; tumor; cardiovascular and cerebrovascular diseases; neurodegenerative disease

自噬即细胞的自我吞噬, 是一种进化上高度保守的饥饿应答机制, 是细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程, 其形成主要有 3 种形式: 巨自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy)、分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) [1]。自噬的过程分为 5 个步骤: 自噬的诱导、囊泡成核、囊泡的延伸与完

成、自噬小体的形成及自噬小体被溶酶体裂解。至少有 4 个分子部件参与自噬的调控, 包括自噬相关基因 1 (Atg1) /unc-51-like 激酶 (ULK) 复合物、Atg6 (Beclin1) /III 型磷脂酰肌醇三磷酸激酶 (Class III PI3K) 复合物、跨膜蛋白 Atg9 和 VMP1 以及泛素样蛋白 (Atg12 和 Atg8/LC3) 结合系统。它们直接受到细胞内应激信号的调控, 在细胞自噬的不同

收稿日期: 2014-03-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274004); 江苏省高等学校优秀科技创新团队项目 (苏教科[2011]11 号)

作者简介: 佳娜提·达吾列提 (1987—), 女, 哈萨克族, 新疆伊犁人, 硕士研究生, 研究方向为中药复方作用机制研究。

E-mail: cpu\_jianati@163.com

\*通信作者: 寇俊萍, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药及复方药效物质基础与作用机制研究。

Tel: (025)86185158 E-mail: junpingkou@cpu.edu.cn

时期发挥着不同的作用。Atg1/ULK 复合物受到腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 哺乳动物细胞的雷帕霉素靶标复合物 (mTOR) 通路调节, Beclin1/Class III PI3K 复合物则通过 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 等进行调控。细胞内游离钙离子浓度的增加和线粒体膜电位的减少也能诱导细胞自噬的发生<sup>[2-3]</sup>。

细胞自噬广泛存在于正常生理状态, 并参与神经退行性疾病、心脑血管疾病、肿瘤等重大疾病的病理过程, 调节细胞自噬是防治上述疾病的重要途径之一<sup>[1]</sup>。近年来研究发现某些中药及其有效成分可调节多种细胞自噬, 继而防治相关疾病。本文从调节肿瘤细胞、神经细胞、心肌细胞、内皮细胞自噬等方面, 综述了近3年国内外对中药有效成分调节细胞自噬的研究进展, 以期阐明中药有效成分的作用特点和对相关疾病的防治提供参考和线索。

## 1 诱导肿瘤细胞自噬的中药有效成分

恶性肿瘤严重危害人类健康, 研究表明, 在多种人类肿瘤细胞中存在自噬活性的改变, 正常情况下自噬可以保持细胞稳态, 清除肿瘤细胞内折叠异常的蛋白和功能异常的细胞器如线粒体, 抑制细胞应激反应, 从而降低肿瘤的发生率; 然而当肿瘤形成, 自噬可降解肿瘤细胞内变性的蛋白质和细胞器, 为其生长提供营养及能量, 促进肿瘤生长。随着研究的深入, 诱导肿瘤细胞自噬, 为肿瘤的防治提供了全新的方向<sup>[4]</sup>。近年来, 越来越多的研究证实, 一些中药有效成分具有明显诱导多种肿瘤细胞自噬的作用。

### 1.1 诱导肝癌细胞自噬的中药有效成分

蟾蜍灵 (bufalin) 是中药蟾酥中的主要成分之一, 研究表明其可诱导多种肝癌细胞自噬。蟾蜍灵可激活肝癌 HepG2 细胞自噬和凋亡, 增强自噬 Beclin-1 (BECN-1) 的表达, 促进 I 型微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3-I) 向 II 型微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3-II) 的转化, 抑制 p62 和 mTOR 信号通路表达, AMPK 抑制剂可降低蟾蜍灵诱导自噬的作用, 提示蟾蜍灵诱导的自噬作用可能是 AMPK-mTOR 依赖性的<sup>[5]</sup>。蟾蜍灵可通过抑制 Akt/mTOR 通路, 上调 LC3-II、Beclin-1、Atg5、Atg7 和 Atg12 蛋白的量, 诱导 SK-HEP-1 细胞自噬性死亡<sup>[6]</sup>。此外, 蟾蜍灵还可诱导 Huh7、Hep3B 和 HA22T 细胞自噬, 抑制细胞增殖, 使细胞阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期, 其诱导自噬的机制可能与激活 JNK 通路, 上调肿瘤坏死因子 (TNF)、BECN-1、Atg8 水平相关<sup>[7]</sup>。防己诺林碱是

中药粉防己的有效成分之一,  $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^3$  mmol/L 的防己诺林碱可激活 p53/sestrin2/AMPK 通路, 诱导 HepG2 和 PLC/PRF/5 细胞自噬性死亡, 但不诱导细胞凋亡; 抑制 AMPK 通路和干扰 Atg5 基因后, 可削弱防己诺林碱的上述作用, 提示防己诺林碱诱导细胞自噬的作用机制可能与激活 p53/sestrin2/AMPK 通路相关<sup>[8]</sup>。火麻仁的成分大麻酚 B 也可通过抑制 Akt/mTOR 通路诱导 HepG2 细胞自噬性死亡<sup>[9]</sup>。

另外, 姜黄素和阿霉素联合用药后, 可诱导 HepG2 细胞自噬, 上调 LC3-II 的量, 提高 LC3 标记的自体吞噬体和自噬性溶酶体的表达, 同时诱导凋亡, 也提示联合用药防治肝癌的有效性<sup>[10]</sup>。

### 1.2 诱导肺癌细胞自噬的中药有效成分

$\beta$ -榄香烯是从香茅草中提取的有效抗癌成分, 属于倍半萜烯类成分。研究发现  $\beta$ -榄香烯可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 信号通路, 增加 LC3-II 和 Atg5-Atg12 蛋白的量, 诱导人非小细胞性肺癌 NSCLCA549 细胞发生自噬, 并且可诱导细胞凋亡<sup>[11]</sup>。研究发现, 姜黄素抑制肺腺癌 A549 细胞增殖, 增加 LC3 的免疫荧光点, 上调 LC3-II/I 的比值, 增加自噬相关蛋白 SQSTM1 的量, 自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-MA) 可抑制姜黄素诱导 A549 细胞增殖的作用; 应用 AMPK 抑制剂和干扰 AMPK $\alpha$ 1 后, 姜黄素对蛋白 LC3-II/I 和 SQSTM1 的作用被削弱, 提示姜黄素诱导肺腺癌 A549 细胞自噬, 可能与激活 AMPK 通路相关<sup>[12]</sup>。另外, 麦冬的有效成分之一麦冬皂苷 B 处理肺癌细胞, 可观察到大量细胞质空泡, 透射电子显微镜下可见自噬特征性的形态学改变, 同时 LC3-II 的表达增加, PI3K/Akt 通路受到抑制, 而流式细胞仪检测结果表明, 麦冬皂苷 B 不能诱导细胞凋亡, 表明麦冬皂苷 B 可通过抑制 PI3K/Akt 通路引起 H157 和 H460 细胞自噬, 而非凋亡途径<sup>[13]</sup>。

### 1.3 诱导乳腺癌细胞自噬的中药有效成分

汉黄芩苷是中药黄芩的有效成分之一, 研究发现, 在给予 50、100、200、300、400  $\mu$ mol/L 的汉黄芩苷后, MDA-MB-231 细胞活力不同程度降低; 100  $\mu$ mol/L 汉黄芩苷给药 1、3、6、9、12、15 h, MDA-MB-231 细胞中 LC3-I 不断减少, LC3-II、Beclin-1 呈梯度性地增加, p-mTOR、p70S6K、p38 呈梯度减少, p-JNK 没有变化趋势, 同时观察到细胞中待降解的细胞器的自噬空泡和自噬体, 结果表明汉黄芩苷可引起 MDA-MB-231 细胞自噬, 且具

有时间和浓度依赖性,其调节细胞自噬的机制与 MAPK-mTOR 通路相关而非 JNK 通路<sup>[14]</sup>。另外,从中药点地梅中分离得到的三萜皂苷类化合物 saxifragifolin D(SD),增加 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞 LC3-II、Beclin-1、III 型 PI3K (Vps34) 蛋白的量,并通过活性氧(ROS)介导的内质网应激(ER stress)途径诱导乳腺癌细胞凋亡和自噬,抑制癌细胞增殖<sup>[15]</sup>。柴胡中提取的单体成分柴胡皂苷 d 通过增加细胞质游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,激活 CaMKK-AMPK-mTOR 通路诱导 MCF-7 细胞自噬性死亡<sup>[16]</sup>。

另外,有学者报道,人参皂苷  $\text{F}_2$  诱导乳腺癌干细胞 CSC 凋亡,且通过增加 Atg7、Beclin-1、LC3B 蛋白的量,增加 LC3-GFP 荧光蛋白和自噬泡诱导自噬,联合自噬抑制剂则能增强人参皂苷  $\text{F}_2$  诱导的细胞凋亡<sup>[17]</sup>。白藜芦醇诱导 MDA-MB231 细胞凋亡,增加 LC3-II 蛋白的量诱导自噬,但联合自噬抑制剂可增强白藜芦醇诱导 MDA-MB231 细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

#### 1.4 诱导胃癌细胞自噬的中药有效成分

研究发现, $\beta$ -榄香烯处理 MGC-803 和 SGC-7901 细胞可观察到 LC3 点状聚集、LC3-II 蛋白水平增加、Atg5-Atg12 相关蛋白上调,并且 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 通路受抑制,表明  $\beta$ -榄香烯可诱导胃癌细胞自噬,其机制可能与 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 通路相关<sup>[19]</sup>。另外,苦参碱也可诱导 SGC-7901 细胞产生自噬空泡和自噬体,诱导细胞自噬,其机制与苦参碱抑制组织蛋白酶 cathepsins 运输过程和蛋白酶的活性以及溶酶体蛋白酶活性,上调内涵体/溶酶体的 pH 值相关<sup>[20-21]</sup>。槲皮素可诱导 AGS 和 MKN28 细胞凋亡,且通过抑制 Akt-mTOR 通路和激活缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路诱导自噬<sup>[22]</sup>。

#### 1.5 诱导结肠癌细胞自噬的中药有效成分

研究发现,经蟾蜍灵处理的 HT-29 和 Caco-2 细胞,透射电镜超微结构中观察到自噬体的形成,LC3-II、Atg5、Beclin-1 蛋白表达上调,ROS 产生;应用 ROS 抗氧化剂, JNK 的抑制剂 SP600125 和干扰 JNK2 后,发现蟾蜍灵诱导自噬的能力削弱,提示蟾蜍灵诱导结肠癌细胞自噬性死亡的机制可能与 ROS 的产生和 JNK 的激活相关<sup>[23]</sup>。人参皂苷  $\text{Rb}_1$  代谢产物 K 通过产生 ROS,激活 JNK,诱导 HCT-116 细胞自噬和凋亡<sup>[24]</sup>。另外,白藜芦醇通过诱导 ROS 激活的自噬途径诱导 HT-29 细胞凋亡<sup>[25]</sup>,其亦可诱导 HCT116 细胞凋亡,通过增加 LC3-II 蛋白的量诱

导自噬,但联合自噬抑制剂可增强白藜芦醇诱导的 HCT116 细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

#### 1.6 诱导前列腺癌细胞自噬的中药有效成分

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,而且是导致西方国家男性癌症患者死亡的第 2 位原因。中药水鬼焦的化学成分之一水鬼焦碱可诱导 DU145 和 LNCaP 细胞凋亡,同时诱导雄激素非依赖的前列腺癌 DU145 细胞发生自噬性死亡,而 LNCaP 细胞中没有观察到自噬相关指标,提示水鬼碱诱导的 DU145 细胞自噬可能具有雄激素依赖性<sup>[26]</sup>。另外,胡椒中主要的活性成分之一胡椒碱给药 24 h 后通过增加 LC3B-II 蛋白的量和阳性荧光点,诱导 LNCaP 和 PC-3 细胞自噬,抑制细胞增殖,使细胞阻滞在  $\text{G}_0/\text{G}_1$  期<sup>[27]</sup>。

#### 1.7 诱导宫颈癌细胞自噬的中药有效成分

有学者报道,150~250  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇处理 C33A、HeLa、CaSki、SiHa、CaLo 细胞 48 h 后,使细胞阻滞在  $\text{G}_1$  期,诱导细胞凋亡,且通过增加 C33A、CaLo 和 HeLa 细胞溶酶体通透性诱导细胞自噬,表明白藜芦醇对不同细胞的敏感性不同,诱导不同程度的细胞自噬<sup>[28]</sup>。另外,柴胡皂苷 d 通过增加细胞质游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度水平,激活 CaMKK-AMPK-mTOR 通路诱导 HeLa 细胞自噬性死亡<sup>[16]</sup>。

#### 1.8 诱导白血病细胞自噬的中药有效成分

白藜芦醇可通过抑制 Akt/mTOR/p70S6K/4E-BP1,激活 p38-MAPK 通路诱导 T 细胞急性淋巴细胞白血病细胞自噬<sup>[29]</sup>。另外二氢青蒿素(DHA)通过增加 LC3-II 蛋白的量诱导铁超负荷介导的白血病 K562 细胞自噬<sup>[30]</sup>。

#### 1.9 其他

有学者考察了三氧化二砷(ATO)对体内和体外胶质瘤细胞 U118-MG 的作用,研究发现 ATO 可通过下调肿瘤组织中存活素的量诱导 U118-MG 细胞自噬和凋亡,从而发挥抑制肿瘤的作用,其作用抑制与 PI3K/Akt 通路和激活 MAPK 通路相关<sup>[31]</sup>。DHA 还可诱导食管癌 Eca109 和 Ec9706 细胞 LC3-I 向 LC3-II 转变,并且发生细胞凋亡<sup>[32]</sup>。和厚朴酚可剂量依赖性抑制多形性胶质母细胞 DBTRG-05MG 细胞活力,诱导 DBTRG-05MG 细胞自噬和凋亡<sup>[33]</sup>。槲皮素诱导人神经胶质瘤细胞株 U373-MG 发生线粒体介导的自噬,诱导 LC3-I 向 LC3-II 转化<sup>[34]</sup>。另外,汉黄芩素通过抑制 mTOR/P70S6K 通路诱导人鼻咽癌自噬,且诱导细胞凋亡<sup>[35]</sup>。锦灯笼的有效成

分酸浆苦素 A 可上调 Beclin-1、LC3 蛋白表达诱导黑色素肿瘤细胞 A375-S2 自噬,且诱导细胞凋亡<sup>[36]</sup>。

## 2 调节神经细胞自噬的中药有效成分

近年来研究表明,自噬广泛参与神经系统发育及脑缺血、帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿氏病(HD)等多种神经系统疾病的发生发展<sup>[37]</sup>。已有研究显示,多种中药有效成分调节神经细胞自噬,发挥防治上述疾病的作用。

自噬在脑缺血再灌注中起到双重调控作用,是决定细胞存活还是凋亡的重要因素。在适度缺血损伤下,上调自噬,为细胞提供能量;但是过度刺激,可能导致细胞自噬过度,发生自噬性细胞死亡。调节细胞自噬也是目前防治中风的热点之一<sup>[38]</sup>。有学者采用流式细胞术检测到脑缺血大鼠脑内 Beclin1、JNK、p-JNK 的水平增加, bcl-2 水平降低,术前 4 d 连续 ip 石菖蒲的有效成分  $\beta$ -细辛醚 3.75、7.5、15 mg/kg 后可降低 Beclin1、JNK、p-JNK 的水平,增加 bcl-2 的水平,证实不同剂量的  $\beta$ -细辛醚能通过下调 Beclin1、JNK、p-JNK 的水平降低大鼠脑内脑缺血再灌注引起的细胞自噬,表明  $\beta$ -细辛醚可能通过自噬途径改善脑缺血再灌注引起的损伤<sup>[39]</sup>。进一步证实,  $\beta$ -细辛醚通过降低游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,下调 Beclin1 的量,通过 MPP 途径,降低自噬,发挥对 PC12 细胞氧糖剥夺损伤模型的保护作用<sup>[40]</sup>。中药吴茱萸的有效成分吴茱萸碱诱导 U87-MG 星形胶质细胞自噬,抑制细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  的内流、干扰香草型瞬时受体电位 (TRPV) 基因均可抑制细胞自噬,抑制 JNK 通路,增加细胞凋亡,提示吴茱萸碱可能通过诱导  $\text{Ca}^{2+}$  内流,激活 JNK 通路诱导自噬,此研究为脑缺血的研究提供了新的依据和选择<sup>[41]</sup>。

细胞内路易小体的主要组成部分  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -syn) 作为毒性因子介导了 PD 的病理过程。研究表明,自噬参与了 PD 的发病过程,过量的  $\alpha$ -syn 可抑制自噬,提示自噬可能是药物治疗 PD 的一个潜在靶点<sup>[42-43]</sup>。异钩藤碱是钩藤的有效成分,有学者研究报道,12.5、25、50  $\mu\text{mol/L}$  异钩藤碱处理 24 h 后,可剂量依赖性地增加不同神经细胞 (N2a、PC12、SH-SY5Y、皮层神经元) LC3-II 蛋白的量;稳定表达 GFP-LC3 的 N2a 细胞经不同浓度 (6.25、12.5、25  $\mu\text{mol/L}$ ) 异钩藤碱和 DIV7 小鼠胚胎神经元经 50  $\mu\text{mol/L}$  异钩藤碱处理 24 h 后,细胞质内 LC3 呈现明显的点状聚集,3-MA 可抑制异钩藤碱诱导的 GFP-LC3 点状聚集,表明异钩藤碱可诱导神经

细胞自噬。异钩藤碱可抑制 N2a 细胞 p-mTOR、p-70S6K 表达,对 Beclin-1、Atg7、Atg5 的量无影响,但干扰 Becn1 基因后,异钩藤碱诱导的自噬作用降低;通过自噬溶酶体途径清除 N2a 细胞中过量表达的野生型和突变型的  $\alpha$ -syn,显示其防治 PD 的广阔前景<sup>[44]</sup>。另外,山柰酚和雷公藤红素可通过诱导自噬途径保护鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 神经细胞,提示自噬途径可能是二者发挥神经保护作用的机制之一<sup>[45-46]</sup>。

HD 是由于中枢神经的神经元中出现由突变的亨廷顿蛋白 (Htt) 形成的包涵体和聚集引起的。在 HD 的细胞模型中,上调自噬不仅可以减少聚集物的形成,而且还可以降低可溶性的 mHtt 水平和毒性,提示自噬可能成为 HD 新的治疗靶点<sup>[47]</sup>。远志皂苷 B 通过 Atg7 调节和 AMPK-mTOR 信号通路诱导 PC12 细胞自噬,加速 Htt 蛋白和 A53T  $\alpha$ -突触核蛋白的清除,此研究为通过自噬途径减小神经毒性和清除突变蛋白,治疗神经性退化疾病提供了参考依据<sup>[48]</sup>。

朊病毒 (prion diseases) 疾病也是一种神经退行性疾病。线粒体功能障碍是一种在 AD 和朊病毒疾病等退行性疾病中引起的神经细胞死亡中最常见的方式<sup>[49]</sup>。调节自噬途径在治疗神经退行性疾病方面发挥着重要的作用,且与调节线粒体功能障碍相关<sup>[50]</sup>。1、2、4  $\mu\text{mol/L}$  的白藜芦醇处理 SH-SY5Y 细胞 6、12、24、36、48 h 后,LC3-II 蛋白显著增加,3-MA 可削弱白藜芦醇的神经保护作用,表明白藜芦醇通过诱导自噬途径抑制 PrP (106~126) 介导的神经 SH-SY5Y 细胞凋亡和线粒体功能障碍<sup>[51]</sup>。

## 3 调节心肌细胞自噬的中药有效成分

自噬在心血管网络调节中同样占有重要地位,已成为心血管疾病防治的一个新靶点<sup>[52]</sup>。研究发现,自噬在心肌缺血再灌注过程不同阶段发挥着不同的作用。对于缺血初期的心肌细胞来说,由于缺血状态下氧和营养物质下降,内生 ATP 水平也下降,激活 AMPK,同时抑制 mTOR,引起细胞自噬增强,此时的细胞自噬主要起保护作用,防止心肌细胞过度死亡。而在再灌注期,由于血液和氧气的供给,AMPK 的激活以及 mTOR 的抑制不再起主导作用,此时胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高,氧化应激、内质网应激发生,伴随着 Beclin1 的表达上调,这些导致再灌注期的细胞自噬增强。但是与缺血期的保护不同的是,

此时由于细胞自噬引发的过量死亡,会导致细胞损伤加重<sup>[53]</sup>。

有学者报道制备左冠状动脉结扎术小鼠心肌梗死模型,造模4周后,ig 5、50 mg/kg 白藜芦醇2周,结果发现高浓度的白藜芦醇可上调心肌细胞LC3-II蛋白的量,增加自噬泡和ATP,且激活AMPK通路,表明高浓度白藜芦醇可能通过AMPK通路改善小鼠心肌梗大、心肌梗死<sup>[54]</sup>。过氧化氢诱导心肌细胞H9c2氧化应激损伤,其活力降低,诱导凋亡,20  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇可抑制细胞凋亡,诱导自噬体形成,上调Beclin-1、LC3-II蛋白的量,3-MA和p38MAPK抑制剂均可削弱白藜芦醇诱导的自噬作用,表明白藜芦醇可诱导H9c2细胞自噬,其通路可能与激活的p38MAPK相关<sup>[55]</sup>。另外,白藜芦醇通过抑制p-70S6激酶1(S6K1)介导的自噬途径减少多柔比星诱导的心肌细胞毒性<sup>[56]</sup>。

有研究表明心肌细胞饥饿3 h,能诱导心肌细胞自噬,LC3-II积累,导致细胞损伤,并且呈时间依赖性,LC3阳性荧光点增加,经丹酚酸B处理后,发现LC3-II的表达降低,LC3阳性荧光点减少,说明丹酚酸B能抑制饥饿心肌细胞自噬,从而发挥保护作用<sup>[57]</sup>。缺氧/复氧(H/R)增加LC3B-II的量,且可时间依赖性地降低H9c2心肌细胞活力和胞内ATP量。100  $\mu\text{mol/L}$  人参皂苷Rg<sub>1</sub>可抑制自噬和凋亡,增加胞内ATP量;人参皂苷Rg<sub>1</sub>还可抑制AMPK $\alpha$ 的活化,增强mTOR的激活,减少LC3B-II和Beclin-1的量,表明人参皂苷Rg<sub>1</sub>可通过抑制自噬途径对H/R诱导的H9c2细胞损伤产生保护作用,其机制可能与激活的AMPK/mTOR通路相关<sup>[58]</sup>。

#### 4 调节内皮细胞自噬的中药有效成分

内皮细胞损伤是心血管疾病发生的首要环节,因此保护内皮细胞的损伤是预防和治疗心血管疾病的关键。高同型半胱氨酸血症(Hhcy)是脑血管疾病的一个重要的独立危险因素,可导致血管内皮细胞损伤、血管基质重构动脉中层弹力蛋白和胶原蛋白的损伤缺失等病理过程,与缺血性脑血管病有密切关系。有研究表明Hhcy小鼠在脑缺血后,脑组织中同型半胱氨酸(Hcy)水平增加,激活细胞自噬,基质金属蛋白酶(MMPs)表达明显增加,血脑屏障通透性增加,在术后30 min ip 25 mg/kg 四氢姜黄素(THC)3 d,结果发现THC可降低脑组织Hcy的神经毒性,抑制LC3-I向LC3-II的转化,降低MMPs表达,降低血脑屏障通透性,提示THC可通过抑制

细胞自噬途径改善Hhcy小鼠脑缺血损伤<sup>[59]</sup>。另外,白藜芦醇通过激活环磷酸腺苷(cAMP)<sup>[60]</sup>,并可诱导内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和沉默信息调节因子1(SIRT1)表达上调,同时增加了自噬相关基因 $\gamma$ -氨基丁酸A受体相关蛋白(GABARAP)、LC3B、Atg3、金属硫蛋白(MT)1X基因(MT1X)的表达,表明白藜芦醇可诱导HUVEC细胞自噬,发挥对心血管系统的保护作用<sup>[61]</sup>。经1、5、10  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素处理24 h的HUVECs细胞可剂量依赖性地上调LC3-II蛋白的量,增加自噬体,下调p62蛋白水平,表明姜黄素可诱导HUVECs细胞自噬保护内皮细胞的氧化应激损伤,进一步研究提示,姜黄素诱导HUVECs细胞自噬可能与促进BECN1和凋亡相关调控因子Bcl-2的表达,抑制PI3K-AKT-mTOR通路,阻止叉头转录因子1(FOXO1)的乙酰化水平有关<sup>[62]</sup>。

#### 5 其他

除此之外,自噬还参与五没食子酰葡萄糖抗疱疹病毒I型病毒作用,机制可能与抑制mTOR通路相关<sup>[63]</sup>。

#### 6 结语与展望

多种中药有效成分对肿瘤细胞、神经细胞、心肌细胞、内皮细胞等多种靶细胞自噬具有调节作用(表1),目前报道中主要以黄酮类、多酚类、生物碱、萜类、甾体及其苷类等多种类型中药有效成分诱导肿瘤细胞自噬居多,其中白藜芦醇、姜黄素最具代表性,可诱导肝癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、胶质瘤、白血病等多器官多系统的肿瘤细胞自噬;同时,内酯类化合物蟾蜍灵也是研究较多的中药有效成分之一,对肝癌和结肠癌的细胞自噬作用更为突出;槲皮素、 $\beta$ -榄香烯等也是文献报道较多的中药有效成分,为抗肿瘤中药新药的研制开发提供可能的治疗策略。同时,白藜芦醇对神经细胞、心肌细胞、内皮细胞自噬等都有调节作用,姜黄素也能诱导内皮细胞自噬,提示调节细胞自噬可能是这些有效成分发挥广泛的药理活性的共同作用途径之一。另外,不同中药有效成分对细胞自噬的调节作用也不同,槲皮素、汉黄芩苷等可诱导细胞自噬,而 $\beta$ -细辛醚、丹酚酸B、人参皂苷Rg<sub>1</sub>则具有抑制细胞自噬的作用;同一中药有效成分对不同靶细胞或不同模型细胞,呈现激活或抑制自噬的双向作用,如白藜芦醇可诱导肿瘤细胞、心肌H9c2细胞自噬,但又可通过抑制S6K1介导的自噬途径减少多柔比星诱导的心肌细胞毒性;同一种有效成分对多种靶

表1 调节细胞自噬的中药有效成分

Table 1 Active components of Chinese materia medica with modulating function on autophagy

| 类别  | 成分           | 靶细胞                   | 激活或抑制自噬 | 作用环节                                                                                | 参考文献 |
|-----|--------------|-----------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 黄酮类 | 槲皮素          | 胃癌 AGS/MKN28 细胞       | 激活      | 1) 抑制 Akt-mTOR 通路<br>2) 激活 HIF-1 信号通路                                               | 22   |
|     |              | 神经胶质瘤细胞 U373-MG       | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 34   |
|     | 汉黄芩苷         | 乳腺癌 MDA-MB-231 细胞     | 激活      | 1) 上调 LC3II、Beclin-1<br>2) 抑制 MAPK-mTOR 通路                                          | 14   |
|     |              | 人鼻咽癌细胞                | 激活      | 抑制 mTOR 通路                                                                          | 35   |
|     | 山柰酚          | SH-SY5Y/初级神经细胞        | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 45   |
|     | 五没食子酰葡萄糖     | 病毒                    | 激活      | 抑制 mTOR 通路                                                                          | 63   |
| 萜类  | $\beta$ -榄香烯 | 肺癌 NSCLCA549 细胞       | 激活      | 1) 上调 LC3-II 和 Atg5-Atg12<br>2) 抑制 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 通路                         | 11   |
|     |              | 胃癌 MGC803/SGC7901 细胞  | 激活      | 1) 上调 LC3-II、Atg5-Atg12<br>2) 抑制 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 通路                           | 19   |
|     | 二氢青蒿素        | 白血病 K562 细胞           | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 30   |
|     |              | 食管癌 Eca109/Ec9706 细胞  | 激活      | 上调 LC3-II 水平                                                                        | 32   |
|     | 雷公藤红素        | 神经 SH-SY5Y 细胞         | 激活      | 上调 LC3-II/I 的比值                                                                     | 46   |
| 多酚类 | 白藜芦醇         | 乳腺癌 MDA-MB231 细胞      | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 18   |
|     |              | 结肠癌 HCT116 细胞         | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 18   |
|     |              | 结肠癌 HT-29 细胞          | 激活      | 产生 ROS                                                                              | 25   |
|     |              | 宫颈癌 C33A/CaLo/HeLa 细胞 | 激活      | 增加溶酶体通透性                                                                            | 28   |
|     |              | 白血病 T-ALL             | 激活      | 1) 上调 LC3-II/LC3-I、Beclin-1<br>2) 抑制 Akt/mTOR/p70S6K/4E-BP1 通路<br>3) 激活 p38-MAPK 通路 | 29   |
|     |              | 神经 SH-SY5Y 细胞         | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 51   |
|     |              | 心肌 H9c2 细胞            | 激活      | 1) 上调 Beclin-1、LC3-II<br>2) 激活 p38MAPK                                              | 55   |
|     |              | 心肌细胞                  | 抑制      | S6K1 介导                                                                             | 56   |
|     |              | 心肌细胞                  | 激活      | 1) 上调 LC3-II 蛋白<br>2) 激活 AMPK 通路                                                    | 54   |
|     |              | 内皮细胞                  | 激活      | 激活 cAMP 通路                                                                          | 60   |
|     |              | 内皮细胞                  | 激活      | 1) 上调 LC3B、Atg3<br>2) 上调 SIRT1、GABARAP                                              | 61   |
|     | 姜黄素          | 肝癌 HepG2 细胞           | 激活      | 上调 LC3-II                                                                           | 10   |
|     |              | 肺腺癌 A549 细胞           | 激活      | 1) 上调 LC3-II/I、SQSTM1<br>2) 激活 AMPK 通路                                              | 12   |
|     |              | 内皮 HUVECs 细胞          | 激活      | 1) 上调 LC3-II, 下调 p62<br>2) 抑制 PtdIns3K-AKT-mTOR 通路<br>3) 调节 FOXO1                   | 62   |
|     | 四氢姜黄素        | 内皮细胞                  | 抑制      | 下调 LC3-II                                                                           | 59   |
|     | 和厚朴酚         | 多形性胶质母细胞 DBTRG-05MG   | 激活      | 上调 Beclin-1、LC3-II                                                                  | 33   |

续表 1

| 类别   | 成分                          | 靶细胞                      | 激活或抑制自噬 | 作用环节                                                                     | 参考文献  |
|------|-----------------------------|--------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| 生物碱  | 防己诺林碱                       | 肝癌 HepG2、PLC/PRF/5 细胞    | 激活      | 激活 p53/sestrin2/AMPK 通路                                                  | 8     |
|      | 苦参碱                         | 胃癌 SGC-7901 细胞           | 激活      | 1) 抑制 cathepsins 运输过程<br>2) 抑制溶酶体蛋白酶活性<br>3) 上调内涵体/溶酶体的 pH 值             | 20-21 |
|      | 水鬼焦碱                        | 前列腺癌 DU145 细胞            | 激活      |                                                                          | 26    |
|      | 胡椒碱                         | LNCaP/PC-3 细胞            | 激活      | 上调 LC3B-II                                                               | 27    |
|      | 吴茱萸碱                        | U87-MG 星形胶质细胞            | 激活      | 1) 诱导 Ca <sup>2+</sup> 离子内流<br>2) 激活 JNK 通路                              | 41    |
|      | 异钩藤碱                        | 神经细胞 N2a                 | 激活      | 抑制 p-mTOR、p-70S6K 表达                                                     | 44    |
| 皂苷类  | 麦冬皂苷 B                      | 肺癌 H15/H460 细胞           | 激活      | 1) 上调 LC3-II 水平<br>2) 抑制 PI3K/Akt 通路                                     | 13    |
|      | saxifragifolin D            | 乳腺癌 MCF-7/MDA-MB-231 细胞  | 激活      | 1) 上调 LC3-II、Beclin-1、Vps34<br>2) ROS 介导的内质网应激                           | 15    |
|      | 人参皂苷 F2                     | 乳腺癌干细胞 CSC               | 激活      | 上调 Beclin-1、LC3B、Atg7                                                    | 17    |
|      | 人参皂苷 Rb <sub>1</sub> 代谢产物 K | 结肠癌 HCT-116 细胞           | 激活      | 1) 产生 ROS<br>2) 激活 JNK 通路                                                | 24    |
|      | 人参皂苷 Rg <sub>1</sub>        | 心肌 H9c2 细胞               | 抑制      | 1) 下调 LC3B-II、Beclin-1<br>2) 抑制 AMPK $\alpha$ 的活化<br>3) 激活 mTOR          | 58    |
|      | 酸浆苦素 A                      | 黑色素肿瘤 A375-S2 细胞         | 激活      | 上调 Beclin-1、LC3 蛋白                                                       | 36    |
|      | 远志皂苷 B                      | PC12 细胞                  | 激活      | 1) 上调 LC3-II、Atg7<br>2) 激活 AMPK-mTOR 通路                                  | 48    |
|      | 柴胡皂苷 d                      | 乳腺癌 MCF-7 细胞/宫颈癌 HeLa 细胞 | 激活      | 1) 增加细胞质 [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> 水平<br>2) 激活 CaMKK-AMPK-mTOR 通路 | 16    |
|      | 蟾蜍素                         | 肝癌 HepG2 细胞              | 激活      | 1) 上调 Beclin-1、LC3-II<br>2) 激活 AMPK-mTOR 通路                              | 5     |
|      |                             | 肝癌 SK-HEP-1 细胞           | 激活      | 1) 上调 LC3-II、Beclin-1<br>2) 上调 Atg5、Atg7、Atg12<br>3) 抑制 Akt/mTOR 通路      | 6     |
| 内酯类  |                             | 肝癌 Huh7/Hep3B/HA22T 细胞   | 激活      | 1) 上调 TNF、BECN-1、Atg8<br>2) 激活 JNK 通路                                    | 7     |
|      |                             | 结肠癌 HT-29/Caco-2 细胞      | 激活      | 1) 上调 LC3-II、Atg5、Beclin-1<br>2) 激活 JNK 通路<br>3) 活化 ROS                  | 23    |
|      | 木脂素 大麻酚 B                   | 肝癌 HepG2 细胞              | 激活      | 1) 上调 LC3-II<br>2) 抑制 Akt/mTOR 通路                                        | 9     |
|      | 胺类                          |                          |         |                                                                          |       |
| 挥发油  | $\beta$ -细辛醚                | PC12 细胞                  | 抑制      | 1) 下调 Beclin-1<br>2) 降低 [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> , 增加 MMP 途径     | 39-40 |
| 苯丙素类 | 丹酚酸 B                       | 心肌细胞                     | 抑制      | 下调 LC3-II                                                                | 57    |
| 矿物质类 | 三氧化二砷                       | 胶质瘤细胞 U118-MG            | 激活      | 1) 抑制 PI3K/Akt 通路<br>2) 激活 MAPK 通路                                       | 31    |

细胞具有相同的激活或抑制作用,如槲皮素对胃癌 AGS/MKN28 细胞和神经胶质瘤细胞 U373-MG 均有激活作用。同时,值得注意的是,细胞自噬也是机体正常的生理过程,诱导肿瘤细胞自噬的成分,对正常细胞的存活影响如何,是否可能带来一定副作用,值得进一步关注。另外,目前文献报道中,以体外细胞模型的结果为多,中药有效成分往往显示调节细胞凋亡、抗氧化等广泛的药理活性,是否存在一定非特异性调节自噬的作用,还需结合体内实验及其他手段等加以证实。

中药有效成分调节细胞自噬的可能机制目前报道比较多的信号通路主要包括 PI3K-Akt、mTOR 通路、ERK1/2、JNK 通路等,其中涉及最多的是 mTOR 信号通路,是槲皮素、汉黄芩苷、 $\beta$ -榄香烯、白藜芦醇、姜黄素、蟾蜍灵等多种活性成分调节自噬的共同信号通路,提示调节 mTOR 途径是防治自噬相关疾病很有吸引力的靶点之一。另外,由于结构类型的不同,各有效成分调节自噬的途径也各有特点,如吴茱萸碱诱导 U87-MG 星形胶质细胞自噬的通路 with JNK 通路相关; $\beta$ -细辛醚抑制 PC12 细胞自噬的机制涉及  $\text{Ca}^{2+}$  浓度调节,姜黄素还可激活 AMPK 等。但仍有些中药有效成分如厚朴酚、山柰酚、水鬼焦碱等对细胞自噬的调节信号通路尚不清楚,仍有待进一步研究。

中药有效成分在调节细胞自噬方面的研究取得长足的进展,进一步阐释其作用机制,发现调节自噬作用的关键靶点或相互作用网络,将为防治肿瘤、神经退行性疾病、心脑血管疾病等重大疾病,提供可能的治疗策略。

#### 参考文献

- [1] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [2] East D A, Campanella M.  $\text{Ca}^{2+}$  in quality control: An unresolved riddle critical to autophagy and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1710-1719.
- [3] Loo G, Kondapalli J, Iwase H, et al. Mitochondrial oxidant stress triggers cell death in simulated ischemia-reperfusion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(7): 1382-1394.
- [4] Chen N, Karantza V. Autophagy as a therapeutic target in cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(2): 157-168.
- [5] Miao Q, Bi L L, Li X, et al. Anticancer effects of bufalin on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells: Roles of apoptosis and autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1370-1382.
- [6] Tsai S C, Yang J S, Peng S F, et al. Bufalin increases sensitivity to AKT/mTOR-induced autophagic cell death in SK-HEP-1 human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4): 1431-1442.
- [7] Hsu C M, Tsai Y, Wan L, et al. Bufalin induces G2/M phase arrest and triggers autophagy via the TNF, JNK, BECN-1 and ATG8 pathway in human hepatoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 338-348.
- [8] Wang N, Pan W, Zhu M, et al. Fangchinoline induces autophagic cell death via p53/sestrin2/AMPK signalling in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(2b): 731-742.
- [9] Chen T, Hao J, He J, et al. Cannabisin B induces autophagic cell death by inhibiting the AKT/mTOR pathway and S phase cell cycle arrest in HepG2 cells [J]. *Food Chem*, 2013, 138(2): 1034-1041.
- [10] Qian H, Yang Y, Wang X. Curcumin enhanced adriamycin-induced human liver-derived Hepatoma G2 cell death through activation of mitochondria-mediated apoptosis and autophagy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 43(3): 125-131.
- [11] Liu J, Hu X J, Jin B, et al.  $\beta$ -Elemene induces apoptosis as well as protective autophagy in human non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(1): 146-153.
- [12] Xiao K, Jiang J, Guan C, et al. Curcumin induces autophagy via activating the AMPK signaling pathway in lung adenocarcinoma cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 123(2): 102-109.
- [13] Chen M, Du Y, Qui M, et al. Ophiopogonin B-induced autophagy in non-small cell lung cancer cells via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 430-436.
- [14] Sun Y, Zou M, Hu C, et al. Wogonoside induces autophagy in MDA-MB-231 cells by regulating MAPK-mTOR pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 51: 53-60.
- [15] Shi J M, Bai L L, Zhang D M, et al. Saxifragifolin D induces the interplay between apoptosis and autophagy in breast cancer cells through ROS-dependent endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(7): 913-926.
- [16] Wong V K W, Li T, Law B Y K, et al. Saikosaponin-d, a novel SERCA inhibitor, induces autophagic cell death in apoptosis-defective cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(7): e720.
- [17] Mai T T, Moon J Y, Song Y W, et al. Ginsenoside F2

- induces apoptosis accompanied by protective autophagy in breast cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2012, 321(2): 144-153.
- [18] Prabhu V, Srivastava P, Yadav N, *et al.* Resveratrol depletes mitochondrial DNA and inhibition of autophagy enhances resveratrol-induced caspase activation [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(5): 493-499.
- [19] Liu J, Zhang Y, Qu J, *et al.*  $\beta$ -Elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from undergoing apoptosis [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 183-193.
- [20] Zhang J, Li Y, Chen X, *et al.* Autophagy is involved in anticancer effects of matrine on SGC-7901 human gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(1): 115-124.
- [21] Wang Z, Zhang J, Wang Y, *et al.* Matrine, a novel autophagy inhibitor, blocks trafficking and the proteolytic activation of lysosomal proteases [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(1): 128-138.
- [22] Wang K, Liu R, Li J, Mao J, *et al.* Quercetin induces protective autophagy in gastric cancer cells: involvement of Akt-mTOR-and hypoxia-induced factor 1 $\alpha$ -mediated signaling [J]. *Autophagy*, 2011, 7(9): 966-978.
- [23] Xie C M, Chan W Y, Yu S, *et al.* Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(7): 1365-1375.
- [24] Kim A D, Kang K A, Kim H S, *et al.* A ginseng metabolite, compound K, induces autophagy and apoptosis via generation of reactive oxygen species and activation of JNK in human colon cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(8): e750.
- [25] Miki H, Uehara N, Kimura A, *et al.* Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1020-1028.
- [26] Griffin C, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin induces apoptosis and autophagy in metastatic prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(6): 1549-1556.
- [27] Ouyang D, Zeng L, Pan H, *et al.* Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 424-430.
- [28] García-Zepeda S P, García-Villa E, Díaz-Chávez J, *et al.* Resveratrol induces cell death in cervical cancer cells through apoptosis and autophagy [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2013, 22(6): 577-584.
- [29] Ge J, Liu Y, Li Q, *et al.* Resveratrol induces apoptosis and autophagy in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK [J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(11): 902-911.
- [30] Wang Z, Hu W, Zhang J L, *et al.* Dihydroartemisinin induces autophagy and inhibits the growth of iron-loaded human myeloid leukemia K562 cells via ROS toxicity [J]. *FEBS Open Biol*, 2012, 2: 103-112.
- [31] Chiu H W, Ho Y S, Wang Y J. Arsenic trioxide induces autophagy and apoptosis in human glioma cells *in vitro* and *in vivo* through downregulation of survivin [J]. *J Mol Med*, 2011, 89(9): 927-941.
- [32] Du X X, Li Y J, Wu C L, *et al.* Initiation of apoptosis, cell cycle arrest and autophagy of esophageal cancer cells by dihydroartemisinin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(5): 417-424.
- [33] Chang K H, Yan M D, Yao C J, *et al.* Honokiol induced apoptosis and autophagy in glioblastoma multiforme cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5): 1435-1438.
- [34] Kim H, Moon J Y, Ahn K S, *et al.* Quercetin induces mitochondrial mediated apoptosis and protective autophagy in human glioblastoma U373MG cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 596496.
- [35] Chow S E, Chen Y W, Liang C A, *et al.* Wogonin induces cross-regulation between autophagy and apoptosis via a variety of Akt pathway in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3476-3485.
- [36] He H, Zang L H, Feng Y S, *et al.* Physalin A induces apoptosis via p53-noxa-mediated ROS generation, and autophagy plays a protective role against apoptosis through p38-NF- $\kappa$ B survival pathway in A375-S2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 544-555.
- [37] Rubinsztein D C, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(9): 709-730.
- [38] Gabryel B, Kost A, Kasprowska D, *et al.* Review-Neuronal autophagy in cerebral ischemia-a potential target for neuroprotective strategies? [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1): 1-15.
- [39] Liu L, Fang Y Q, Xue Z F, *et al.* Beta-asarone attenuates ischemia-reperfusion-induced autophagy in rat brains via modulating JNK, p-JNK, Bcl-2 and Beclin 1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 680(1): 34-40.
- [40] Mo Z, Fang Y, He Y, *et al.*  $\beta$ -Asarone protects PC12 cells against OGD/R-induced injury via attenuating Beclin-1-dependent autophagy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(6): 737-742.
- [41] Liu A J, Wang S H, Hou S Y, *et al.* Evodiamine induces transient receptor potential vanilloid-1-mediated protective autophagy in U87-MG astrocytes [J]. *Evid*

- Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 354840.
- [42] Winslow A R, Rubinshtein D C. The parkinson disease protein  $\alpha$ -synuclein inhibits autophagy [J]. *Autophagy*, 2011, 7(4): 429-431.
- [43] Lynch-Day M A, Mao K, Wang K, *et al.* The role of autophagy in Parkinson's disease [J]. *Cold Spring Harbor Perspect Med*, 2012, 2(4): a009357.
- [44] Lu J H, Tan J Q, Durairajan S S, *et al.* Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of  $\alpha$ -synuclein in neuronal cells via inducing autophagy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(1): 98-108.
- [45] Filomeni G, Graziani I, De Zio D, *et al.* Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: possible implications for Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 767-785.
- [46] Deng Y N, Shi J, Liu J, *et al.* Celastrol protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells from rotenone-induced injury through induction of autophagy [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(1): 1-9.
- [47] Ross C A, Tabrizi S J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 83-98.
- [48] Wu A G, Wong V K W, Xu S W, *et al.* Onjisaponin B derived from *Radix Polygalae* enhances autophagy and accelerates the degradation of mutant  $\alpha$ -synuclein and huntingtin in PC-12 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 22618-22641.
- [49] Quintanilla R A, Dolan P J, Jin Y N, *et al.* Truncated tau and A $\beta$  cooperatively impair mitochondria in primary neurons [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(3): 619.e25-619.e35.
- [50] Graef M, Nunnari J. A role for mitochondria in autophagy regulation [J]. *Autophagy*, 2011, 7(10): 1245-1246.
- [51] Jeong J K, Moon M H, Bae B C, *et al.* Autophagy induced by resveratrol prevents human prion protein-mediated neurotoxicity [J]. *Neurosci Res*, 2012, 73(2): 99-105.
- [52] Gottlieb R A, Mentzer Jr R M. Autophagy: an affair of the heart [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(5): 575-584.
- [53] Ma X, Liu H, Foyil S R, *et al.* Autophagy is impaired in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Autophagy*, 2012, 8(9): 1394-1396.
- [54] Kanamori H, Takemura G, Goto K, *et al.* Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(3): 701-713.
- [55] Lv X C, Zhou H Y. Resveratrol protects H9c2 embryonic rat heart derived cells from oxidative stress by inducing autophagy: role of p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(5): 655-662.
- [56] Xu X, Chen K, Kobayashi S, *et al.* Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte death via inhibition of p70 S6 kinase 1-mediated autophagy [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(1): 183-195.
- [57] Han X, Liu J, Li X. Salvianolic acid B inhibits autophagy and protects starving cardiac myocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(1): 38-44.
- [58] Zhang Z L, Fan Y, Liu M L. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> inhibits autophagy in H9c2 cardiomyocytes exposed to hypoxia/reoxygenation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 365(1/2): 243-250.
- [59] Tyagi N, Qipshidze N, Munjal C, *et al.* Tetrahydrocurcumin ameliorates homocysteinylated cytochrome-c mediated autophagy in hyperhomocysteinemia mice after cerebral ischemia [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47(1): 128-138.
- [60] Zhu J, Zhang Q, Mi M. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway [J]. *Autophagy*, 2013, 9(12): 2033-2045.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Pei Y, Chen Z P, Ju H Q, *et al.* Autophagy is involved in anti-viral activity of pentagalloylglucose (PGG) against Herpes simplex virus type 1 infection *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(2): 186-191.