

关于自噬促进血管新生的研究

杨文静, 王洪瑾*

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

自噬是一种非选择性溶酶体降解过程, 也是真核生物中一个高度保守的过程。在这个过程中, 自噬将过量、受损、变性及失去功能的细胞器隔离在双膜囊泡中, 并输送到溶酶体进行分解和消化, 并重新回收利用降解产物, 该过程会出现在多种生物当中, 主要为实现细胞代谢的需要, 维持细胞稳定性。而血管新生会持续发生在机体的生长发育过程, 特别是在创面愈合中, 血管新生是极其重要的环节, 对疾病与创面愈合的影响较大。因此, 对自噬促进血管新生进行深入的研究会给促进创面愈合带来新的方向与思路。

关键词

自噬, 血管新生, 创面愈合

Research on Autophagy Promoting Angiogenesis

Wenjing Yang, Hongjin Wang*

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Autophagy is a non-selective lysosomal degradation process, which is also a highly conserved process in eukaryotes. In this process, autophagy insulates excess, damaged, denatured and non-functional organelles in double-membrane vesicles, and delivers them to lysosomes for decomposition and digestion and recycling of degradation products. This process can be found in a variety of organisms. Mainly for the realization of cell metabolism needs to maintain cell stability. Angiogenesis will continue to occur in the process of body growth and development, especially in wound healing, angiogenesis is an extremely important link, and has a great impact on disease and wound healing.

*通讯作者。

Therefore, in-depth research on autophagy promoting angiogenesis will bring new directions and ideas for promoting wound healing.

Keywords

Autophagy, Angiogenesis, Wound Healing

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 自噬的分类及过程

1.1. 分类

根据双膜囊泡输送至溶酶体的途径不同, 自噬可分为三类: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA) [1]。巨自噬: 降解物由脂质膜结构包裹, 形成自噬体, 再与溶酶体结合, 并有效降解自身内容物; 微自噬: 其溶酶体膜包裹蛋白, 并且在溶酶体内降解; CMA: 胞质内的蛋白结合到分子伴侣后被转运到溶酶体腔中并消化[2] [3], 底物是可溶的蛋白质分子, 在清除蛋白质时有选择性[4]。

1.2. 过程

① 自噬诱导信号传达至细胞后, 胞浆里会生成类似“脂质体”的 1 个膜结构, 也就是 Phagophore。② 此结构持续延伸, 将含细胞器在内的胞浆各成分均吸收入“脂质体”里, 再“收口”, 即得到球状且高密度的 autophagosome, 也就是“自噬体”。自噬体同时具备下述两项特征: 一是双层膜; 二是胞浆成分, 涵盖了 ER (内质网)碎片与线粒体等。③ 自噬体形成后, 有时会融合细胞溶酶体。④ 双方的融合产物为 autolysosome, 此环节溶酶体酶会有效降解自噬体内膜, 同时两者的内容物充分融合, 同时会将自噬体里分布的“货物”降解掉[5] [6] [7], 胞浆里会进入相关产物, 诸如氨基酸(amino acid, AA)、脂肪酸(fatty acid, FA)等, 以支持细胞重新利用, 残渣会在胞浆里滞留, 或者排向细胞外。

2. 自噬和血管新生

残余内皮细胞的迁移、增殖、出芽和延伸参与创面的修复愈合, 形成新的血管, 并且不断趋于稳定, 可见, 血管新生可显著促进创面愈合。新生血管能够为创面供给氧、营养物质以及生物活性蛋白, 以此来提高创面愈合的速度[8] [9]。

2.1. 自噬和血管内皮细胞(Vascular Endothelial Cell, VEC)

VEC (可简称为“内皮细胞”)在血管壁构成方面起着关键作用, 相关实验证实, 血管新生的内源性抑制剂对于 VEC 自噬具诱导作用, 由此对细胞凋亡施以有效抵抗。如内皮抑素(endostatin)是一类内源性血管发生抑制剂, 对 VEC 施以孵育, 可让自噬蛋白 Beclin 1 表达增多, 导致 Bcl-2、Bcl-xL 和 β -catenin (β -连环蛋白)下降。同时, 还有学者提出, 莱菔硫烷会导致人脐静脉内皮细胞自噬, 进而促进血管生成, 抑制自噬后, 莱菔硫烷主要发挥促内皮细胞凋亡效应, 抗毛细血管样结构形成能力, 由此可见自噬能够保护细胞免受莱菔硫烷诱导的细胞凋亡, 从而促进血管生成[10]。氧衍生的产物活性氧(ROS)对于血管新生

起着重要影响, 很大部分 ROS 由 Nox2 (还原型辅酶 II 氧化酶)生成。在牛主动脉内皮细胞内过表达自噬相关基因 5 (ATG5)后, 促进活性氧产生和蛋白激酶 B (protein kinaseB, PKB)磷酸化, 也可以让血管新生[10]。相关实验发现, 在 3-MA 与 Atg siRNA 作用下, 降低自噬相关基因 Atg5 表达, 可对 BAECs (牛主动脉内皮细胞)自噬施以明显抑制, 经由 VEC 管道形成, 还有细胞迁移法, 可证实血管新生量降低。反之, 介导 BAECs 过量表达 Atg5, 能够对 ROS 与激活态 PK (蛋白激酶) B 进行磷酸化起到促进效应, 有助于形成 VEC 管道, 而削弱自噬, 可使内皮细胞管道形成受到明显抑制。而弱化自噬会影响血管内皮生长因子(VEGF)介导的血管再生。最后判断在自噬帮助血管新生方面, ROS 产生与 PKB 活化起着关键作用[11] [12] [13]。

2.2. 自噬与平滑肌细胞

血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMC)是血管壁中层的细胞组成部分之一, 有效地维持着血管壁的结构与功能。有研究发现[14], 雷帕霉素(RPM)可借助溶酶体通路来激活自噬, 使 VSMC 增殖受抑, 如此证实了自噬参与了 VSMC 增殖。有学者[15]对血管平滑肌细胞(VSMC)进行糖基化产物 (AGEs)诱导处理, 除了可大幅提升 VSMC 的迁移与增殖活性, 同时会上调自噬相关蛋白表达, 如果通过自噬抑制剂干预 VSMC, 则会大幅减弱其增殖活性, 可见 AGEs 经由诱导自噬途径能够增强 VSMC 增殖。实验表明, 自噬相关基因 LC3 表达增加, 增强了 VSMC 的增殖迁移能力。

2.3. 自噬和成纤维细胞

VSMC 与 VEC 的增生、出芽与迁移为血管重塑的关键表现, 外膜成纤维细胞(adventitial fibroblast, AF)在表型转化后, 开始增殖与分化, 并生成众多 FN (纤维粘连蛋白)、I 型胶原, 由此修饰新生毛细血管[16]。宣敏[17]的实验研究发现自噬相关基因 LC3、Beclin-1 在皮肤创缘处、新生肉芽组织的血管内皮细胞及成纤维细胞中均可见阳性表达, 间接表明了自噬参与了成纤维细胞在创面愈合中的作用[18]。经过分析发现, 成纤维细胞自噬对血管重塑影响较大, 蛋白转化酶 5/6 (PC)作为一类分泌蛋白酶, 能够水解蛋白。成纤维细胞自噬与血管形态变化研究相对较少, 其相关性及机制有待进一步研究证实[19]。

2.4. 自噬与细胞外基质

细胞外基质降解产物也可通过诱导自噬的活性促进成纤维细胞增生、新生毛细血管形成[20]。

3. 小结与展望

据目前研究现状, 表明自噬参与了血管新生的全过程, 但自噬过程作为一个能双向调控的机制, 我们该如何控制自噬水平、如何去判断最有效的自噬程度、是否还有其他细胞因子影响自噬过程以及是否能够控制自噬过程都是一项重大的课题。探究自噬对于血管新生的作用机制, 可显著促进创面愈合。相信在科技持续发展、研究深度持续加大下, 会更为充分地了解血管新生方面自噬的通路机制。

参考文献

- [1] 赵艳春, 苗俊英. 血管内皮细胞自噬的调节[J]. 生命的化学, 2009, 29(6): 834-837.
- [2] Nakamura, S. and Izumi, M. (2019) Chlorophagy Is ATG Gene-Dependent Microautophagy Process. *Plant Signaling & Behavior*, **14**, e1554469. <https://doi.org/10.1080/15592324.2018.1558679>
- [3] Mejlvang, J., Olsvik, H., Svenning, S., Bruun, J.A., Abudu, Y.P., Larsen, K.B., Brech, A., Hansen, T.E., Brenne, H., Hansen, T., Stenmark, H. and Johansen, T. (2018) Starvation Induces Rapid Degradation of Selective Autophagy Receptors by Endosomal Microautophagy. *Journal of Cell Biology*, **217**, 3640-3655. <https://doi.org/10.1083/jcb.201711002>

- [4] 邢雪, 卢树静, 金鑫, 陈谦明, 曾昕. 细胞自噬及其与口腔鳞状细胞癌间的相关性[J]. 国际口腔医学杂志, 2013, 40(2): 253-256.
- [5] 夏水秀. HIF-1 α /BNIP3/Becclin-1 信号通路介导的自噬与孕期缺氧胎鼠肾发育障碍的机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [6] 周罗慧, 柏亚明, 孙毅, 王昱冕, 王红. 血管生成过程中的自噬调控作用及自噬信号通路调控机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(6): 108-111.
- [7] 李海洁. Sonic hedgehog 对血管平滑肌细胞迁移和自噬的调控作用和机理研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 南开大学, 2012.
- [8] 邹敬江, 刘宏伟. 自噬在创面愈合过程中作用的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2015, 16(3): 177-181.
- [9] 陈建坤, 陈超. II 度烧伤创面愈合的机制[J]. 广东医学, 2009, 30(11): 1752-1754.
- [10] 何泉, 蒙家泉, 刘启华, 陈永斌. 细胞自噬在血管新生中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(10): 1478-1481.
- [11] 郑爱甜, 吴标良. 自噬与血管再生关系的研究进展[J]. 右江医学, 2017, 45(3): 361-364.
- [12] 尤寿江, 石际俊, 张艳林, 刘春风. ROS 介导的自噬及其在相关疾病中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(1): 187-190+195.
- [13] 范俊, 杨成明, 连继勤, 曾春雨, 倪振洪, 林德胜, 冉希. 血管紧张素 II 升高血管内皮细胞中 ROS 水平并激活自噬通路[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(7): 1166-1171.
- [14] 张佩佩. 自噬对血管平滑肌细胞增殖的影响[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [15] 胡鹏飞, 周辉, 陆明, 黄抒伟. 自噬在晚期糖基化产物(AGEs)诱导血管平滑肌细胞增殖与迁移中的作用[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(1): 105-108.
- [16] 王飞. 血管外膜成纤维细胞 microRNA-21 在血管重构中的作用及其机制的研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2012.
- [17] 宣敏. 自噬参与衰老皮肤创面愈合的相关实验研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [18] 郭岚, 陈炜, 唐晓鸿. 自噬与血管重塑的相关性[J]. 生理科学进展, 2015, 46(5): 354-358.
- [19] 罗丹, 王昌明. 自噬与血管重塑的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(18): 3145-3147.
- [20] 朱绪国. 深 II 度烧伤皮肤细胞外基质降解产物的自噬诱导活性及其可再生利用的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2014.