

本文引用:李欣倩,姜婷婷,朱静静,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 与细胞自噬的关系研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(4): 390-395. DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.04.021.

【综述】

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 与细胞自噬的关系研究进展

李欣倩, 姜婷婷, 朱静静, 闫 勇, 吴曙辉

(上海中医药大学附属曙光医院宝山分院耳鼻喉科, 上海 200032)

摘要: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 参与体内多种重要的生物化学反应及生物调节过程。自噬对细胞的形态、结构、功能以及代谢有着重要的意义。机体处于病理状态时, 自噬被显著激活, 且由多种复杂的信号通路共同调控。不同物种或同种物种不同组织中, PPAR γ 被激活后可通过多个途径调节自噬。本文就 PPAR γ 与细胞自噬及二者的关系综述如下。

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 自噬; 研究进展

中图分类号: R36 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)04-0390-06

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ 是细胞核内受体转录因子超家族成员, 参与体内多种重要的生物化学反应及生物调节过程。自噬是细胞利用自噬体-溶酶体系统降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程, 对细胞的形态、结构、功能以及代谢有着重要的意义。机体处于病理状态时, 自噬被显著激活, 且由多种复杂的信号通路共同调控, 但其机制尚未完全阐明。近年来, 大量的研究表明, 不同物种或同种物种不同组织中, PPAR γ 被激活后可通过多个途径调节自噬, 从而发挥保护细胞正常功能、避免耐药、抑制肿瘤细胞生长等功能^[1-12]。现将 PPAR γ 、细胞自噬及二者的关系的相关研究进展综述如下。

1 PPAR γ

1.1 PPAR γ 结构 PPAR 是细胞核内受体转录因子超家族成员, 于 20 世纪 90 年代被发现^[13-14], 因其可被脂肪酸样化合物过氧化物酶体增殖剂(peroxisome proliferators, PP) 激活而得名。PPAR 在人类、齿类、两栖类动物中均存在 3 种亚型: PPAR α 、PPAR δ (亦称 PPAR β) 和 PPAR γ 。目前, 研究最深入的亚型是 PPAR γ 。PPAR γ 的生物学功能复杂多样, 根据 PPAR γ 基因转录时所用启动子和接拼方式的不同可将其分为 PPAR γ 1、PPAR γ 2 和 PPAR γ 3 3 种亚型, PPAR γ 3 基因和 PPAR γ 1 基因编码的蛋白质

相同, PPAR γ 2 基因编码的蛋白质的 N 末端较 PPAR γ 1 多 30 个氨基酸。PPAR γ 基因由 A/B、C、D 和 E/F 4 个功能区组成。PPAR γ 的 N 末端 A/B 区域为非配体依赖性转录活化区, 又称激活功能-1 区, 其含有 1 个丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化位点, 位于 PPAR γ 1 的 82 位点或 PPAR γ 2 的 112 位点, 此位点丝氨酸残基的磷酸化可以降低 PPAR γ 与配体间的结合力, 从而降低其转录活性; C 区是 DNA 结合区, 由 70 个氨基酸组成, 含 2 个锌指结构; D 区是铰链区; E/F 区是配体结合区, 包括配体结合位点、配体依赖性激活功能-2 和多种配偶体(如同源或异源配偶体、辅阻遏物、共激活剂和多种转录起始复合物所需的因子)的作用表面。E/F 区是 PPAR γ 基因功能上最重要的区域, 其中的配体依赖性激活功能-2 依赖配体结合而引起 PPAR γ 与视黄醛 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α) 形成异源二聚体, 在被某些辅激活因子识别并与之结合后才能诱导转录激活; 目前对于 F 区的功能研究较少^[15-18]。

1.2 PPAR γ 功能 PPAR γ 通过调控目的基因的表达参与包括脂代谢、糖代谢、炎症反应以及机体对胰岛素敏感性的调节等多种生物化学反应及生物调节过程。研究表明, PPAR γ 具有促进或抑制细胞自噬、减轻组织缺血再灌注损伤、抗纤维化、影响肿瘤细胞生长与分化、抑制肥大细胞脱颗粒、诱导肥大细胞凋亡的效应^[1, 7-8, 19]。

1.3 PPAR γ 配体 PPAR γ 的激动剂包括天然激动剂和合成激动剂。PPAR γ 天然激动剂主要为脂肪酸代谢产物, 如长链多不饱和脂肪酸、亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸以及前列腺素衍生物等。

DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.04.021

收稿日期: 2020-01-16

作者简介: 李欣倩(1991-), 女, 湖北襄阳人, 硕士, 住院医师, 研究方向: 变应性鼻炎、耳聋、鼻腔鼻窦肿瘤。

通信作者: 吴曙辉(1979-), 女, 湖北咸宁人, 博士, 副主任医师, 研究方向: 鼻腔鼻窦肿瘤、前庭功能障碍; E-mail: wsh-1227@163.com。

PPAR γ 天然激动剂含有前列腺素D2衍生的一系列代谢产物,其中以5-脱氧前列腺素J2应用最广泛。PPAR γ 合成激动剂如过氧化物酶体增殖物、吡嗪美辛、贝特类降脂药、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂等,其中噻唑烷二酮类药物(如吡格列酮和罗格列酮等)已经广泛应用于临床。近年来,逐渐出现了合成的PPAR γ 特异性拮抗剂,用以明确其生物学效应和信号通路^[20-22],例如T0070907、G3335、BADGE、GW9662。

2 自噬

真核细胞中降解蛋白质的途径主要有2条,泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统^[23]。泛素-蛋白酶体系统选择性地降解生命期短的蛋白^[24]。自噬体-溶酶体系统则可以降解自身受损的细胞器和大分子物质。利用溶酶体内水解酶和多种蛋白酶将细胞质蛋白和细胞器降解的过程称为自噬^[25-27]。自噬通过降解衰老或损伤的蛋白质和细胞器,稳定细胞内环境,在真核细胞的生长、发育和疾病发生中起着重要的作用^[28]。

自噬有3种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。通常说的细胞自噬即巨自噬。自噬的过程包括:(1)自噬的诱导:在胞质中形成典型双层膜结构的自噬前体,亦称作具有双层膜样结构的分隔膜;(2)自噬前体膨胀与自噬体形成:自噬前体不断延伸膨胀,将细胞质中的生物分子或细胞器等成分包裹起来,形成密闭如球状的自噬体;(3)自噬溶酶体形成:自噬体与细胞溶酶体融合,形成自噬溶酶体;(4)自噬溶酶体降解:包裹物及吞噬物在自噬溶酶体中被进一步降解,降解产物包括氨基酸、脂肪酸以及过氧化物酶体等,通过自噬溶酶体的降解作用,降解的产物可重新输送至细胞质中供给细胞再次利用,残渣则排出细胞外。生理情况下,正常细胞保持一种较低水平的自噬,对稳定细胞的形态、结构、功能以及代谢平衡有着重要的意义。若机体受到各种应激的影响而处于病理状态时,自噬将被显著地激活^[29-32]。

2.1 自噬相关基因 (autophagy-related gene, Atg)

与分子 目前已经有30多种Atg被发现,它们编码的蛋白分子调控着细胞的自噬过程(包括自噬体的形成以及自噬体捕获受损的细胞器和生物大分子的过程),这些蛋白分子被统称为Atg家族。自噬体形成的多个阶段涉及不同的分子:首先形成吞噬泡,激活的Unc-51样自噬激活激酶1(Unc-51 like autoph-

agy activating kinase 1,ULK1)与磷酸化的Atg13和局部黏着斑激酶家族相互作用蛋白200(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD, FIP200)形成复合物,直接参与吞噬泡的形成^[33-35]。

自噬体双膜结构的延伸需要2个泛素样共轭系统的参与。Atg5与Atg12在泛素酶Atg7和Atg10的催化作用下形成复合物,Atg5-Atg12复合物继续与Atg16形成新的复合物,Atg5-Atg12-Atg16反过来继续延伸自噬体双膜结构。另一个泛素样共轭系统涉及的是微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein1 light chain3,LC3),LC3被Atg4剪切后在泛素样酶Atg7和Atg3的序贯催化下与磷脂酰乙醇胺结合成复合物^[36-38]。

Bcl-2和Beclin-1(Atg6)的相互作用在哺乳动物细胞自噬调节中扮演重要作用^[39]。Beclin-1能够与磷脂酰肌醇-3激酶-2-3和p150结合形成多蛋白复合物,此复合物再与Atg14和抗紫外线相关抑癌基因蛋白Vps34结合形成复合物,接着Beclin1-Vps34-Atg14L复合物与其他自噬蛋白共同作用形成吞噬泡膜^[40-41],并继续招募自噬蛋白Atg12-Atg5-Atg16,使吞噬泡膜得以延伸^[42-43],再融合多种有机酸和酶,逐步形成成熟的自噬溶酶体^[28]。LC3是自噬过程的关键蛋白,贯穿于自噬的全过程,是酵母Atg8的同源物。当自噬发生时,包浆型LC-3的C-端先被Atg4切除部分氨基酸后裂解形成水溶性LC3-I,然后在Atg7和Atg3的催化下,与脂酰乙醇胺结合,脂化形成LC3-II,从而完成从细胞质向自噬体膜的转移^[44]。LC3-I向LC3-II的转变是自噬体形成过程中必不可少的阶段。脂溶性的LC3-II成为自噬体的内外膜上的标记蛋白,其含量与自噬体的数量成正比^[33]。LC3-II/LC3-I已被公认为是Western blot检测自噬的金标准。

自噬蛋白p62在肿瘤细胞自噬中发挥重要作用,p62包括PB1、TB、LIR及UBA4个结构域。其中LIR结构域负责与自噬受体蛋白Atg8/LC3结合。UBA结构域是可以招募泛素化蛋白,尤其是当蛋白被暴露在氧化剂和蛋白酶抑制剂时。所以,LC3与Beclin1、ULK1、p62等蛋白是自噬的标志物^[43,45-46],其中p62是自噬的特异性底物^[47]。

2.2 自噬的功能

自噬的功能主要体现在以下5个方面:(1)自噬通过调控过氧化物体、线粒体和内质网的更新来保持细胞内环境的稳定;(2)自噬在机体发育过程中参与组织的结构重建;(3)自噬是细胞对外源性应激的快速适应性反应,当细胞遭受

氧化应激和病毒感染时,自噬作为细胞的一种防御机制清除细胞质内受损的细胞器、有害的蛋白质等,保护细胞免受损害。(4)当营养和能量缺乏时,自噬的降解产物氨基酸、核苷酸、游离脂肪酸等可供物质能量循环;(5)自噬参与细胞凋亡。

3 PPAR γ 与细胞自噬的关系

自噬是由多种复杂的信号通路共同调控,目前其机制尚未完全明确。研究发现,PPAR家族的激活增加自噬水平^[48]。以PPAR γ 激活增加自噬水平研究最多,所涉及的研究对象包括人、大鼠、小鼠、鸡等。所研究的通路集中于PPAR γ /腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路、PPAR γ /AMPK/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/mTOR通路和PPAR γ /磷酸酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/Akt通路^[49-52],且以PPAR γ /AMPK/mTOR通路的研究居多。AMPK/mTOR信号通路是自噬小体形成启动阶段的关键步骤,在自噬调控中发挥相反的作用。而PPAR γ 激活可介导AMPK/mTOR信号通路,促进AMPK或p-AMPK表达,抑制mTOR表达而诱导细胞自噬。其中,AMPK是协调体内糖、脂代谢和能量需要的重要激酶^[53]。AMPK激活后可调控多条信号传导通路,mTOR是AMPK最为重要的下游靶蛋白之一。近年来,就PPAR γ 与细胞自噬关系,学者们从不同物种或同一种物种不同疾病方面做了如下研究。

3.1 PPAR γ 与细胞自噬相关性 不管在正常细胞还是肿瘤细胞中,PPAR γ 与细胞自噬均相关。袁舒平^[2]研究发现,中药复方脑心通使小鼠心肌细胞中PPAR γ 的转录活性和PPAR γ 蛋白表达增强后,自噬显著上调并抑制小鼠心肌细胞的肥大;使小鼠PPAR γ 基因沉默后,脑心通并不增加自噬相关基因(Atg16、Beclin1、LC3a、LC3b和ULK1)的表达;也不增加LC3-II/LC3-I的水平。NAZIM等^[54]研究发现,PPAR γ 拮抗剂GW9662可使人肺癌细胞中LC3-I向LC3-II转化;PPAR γ 激动剂曲格列酮可使肺癌细胞中LC3-I向LC3-II的转化增加,并以剂量依赖的方式显著降低了p62表达水平,提示PPAR γ 可诱导人肺癌细胞中的自噬激活。

3.2 上调PPAR γ 对细胞自噬的促进作用

3.2.1 保护细胞或组织 上调PPAR γ 可促进细胞自噬,发挥保护细胞或组织的作用。张双洋^[1]研究

发现,PPAR γ 激活剂吡格列酮通过上调LC3和Beclin-1对肾缺血再灌注损伤大鼠发挥保护作用。袁舒平^[2]研究发现,小鼠心肌细胞中PPAR γ 的转录活性和PPAR γ 蛋白表达可被药物脑心通增强,脑心通可同时抑制mTOR信号通路,从而显著促进自噬,抑制心肌细胞的肥大。ZHONG等^[3]研究发现,倍半萜内酯衍生物可改善肝脏脂肪变性,其机制可能是通过上调PPAR γ 抑制核因子 κ B介导的炎症,并激活AMPK/mTOR依赖性自噬。HSIAO等^[4]研究发现,吡格列酮减轻肝细胞脂肪变性可能是通过PPAR α 和PPAR γ 依赖性方式增强细胞自噬作用实现的。ZHONG等^[5]研究发现,厄贝沙坦可通过上调PPAR γ 的表达,激活AMPK/Akt/mTOR信号通路并诱导肝脏自噬来改善高脂血症和肝脂肪变性。

3.2.2 避免耐药 PPAR γ 上调可促进细胞自噬,有助于规避特定种类细胞的耐药性。TO等^[6]通过研究非小细胞肺癌治疗中的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的耐药性发现,PPAR γ 激动剂可增强LC3-II的表达和p62的降解,诱导细胞自噬,且PPAR γ 激动剂诱导的自噬细胞死亡有助于规避染色体10上缺失的磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)基因缺陷细胞的耐药性;研究还发现自噬相关基因5(自噬介体)的基因沉默消除了PPAR γ 激动剂的药物增强作用。

3.2.3 抑制肿瘤细胞生长 上调PPAR γ 可促进细胞自噬,抑制肿瘤细胞生长。张艳等^[7]研究发现,PPAR γ 激动剂罗格列酮可通过上调Beclin-1基因表达诱导人肝母细胞瘤HepG2细胞发生自噬并抑制其生长。

3.3 上调PPAR γ 对细胞自噬的抑制作用 上调PPAR γ 可抑制细胞自噬,发挥保护细胞或组织的功能。ZHANG等^[8]通过开发带有阿尔茨海默病的APP/PS1转基因动物模型发现,用PPAR γ 激动剂治疗可降低具有APP/PS1转基因小鼠的自噬溶酶体重组相关蛋白的表达水平,挽救小鼠的记忆和识别障碍,并减轻神经元凋亡,表明上调PPAR γ 可抑制自噬,减轻神经元凋亡。LI等^[9]研究发现,在脊髓损伤大鼠模型中,PPAR- γ 激动剂罗格列酮可下调自噬相关蛋白的表达并改善大鼠的运动功能;PPAR- γ 抑制剂GW9662显著拮抗罗格列酮的作用,并消除了对脊髓损伤大鼠的保护作用;提示给予PPAR- γ 激动剂可以减少脊髓损伤大鼠神经细胞自噬并促进其运动功能恢复。

3.4 下调PPAR γ 对细胞自噬的促进作用

3.4.1 保护细胞或组织 下调PPAR γ 可促进细胞自噬,发挥保护细胞或组织的功能。JUAN等^[10]研究发现,下调PPAR γ 以增强自噬可能是通过激活LKB1-AMPK信号通路,促进脂多糖诱导的小胶质细胞的M1-M2表型转移,发挥神经保护作用。

3.4.2 损害细胞或组织 下调PPAR γ 可促进细胞自噬,损害细胞功能及组织结构。金希^[11]研究发现,高镉含量的饲料喂养海兰褐蛋鸡能抑制胰腺组织中PPAR γ 的表达,同时PI3K和Akt7表达均被抑制,而Atg LC3-I、LC3-II、Atg5和Beclin-1的表达上调;其胰腺细胞可见自噬体、线粒体空泡化和染色质凝集,且胰腺组织中淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶的活性均显著低于正常喂养的对照组;提示镉通过抑制PPAR γ /PI3K/Akt通路诱导鸡胰腺细胞凋亡和自噬,从而导致鸡胰腺内分泌功能障碍。冯敞^[12]研究发现,大鼠心肌细胞H9C2中PPAR γ 被黄绿青霉素抑制时,自噬标志物LC3-II蛋白表达增多,自噬激活,心肌纤维轮廓不明显、排列紊乱,细胞活性降低;当添加自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤预处理时,细胞活性升高;表明下调PPAR γ 激活细胞自噬,损害大鼠心肌结构及心肌细胞功能。

3.4.3 抑制肿瘤细胞生长 下调PPAR γ 可促进细胞自噬,抑制肿瘤细胞生长。冯敞^[12]研究发现,人肝癌细胞HepG2中PPAR γ 被黄绿青霉素抑制时,自噬标志物LC3-II蛋白表达增多,自噬激活,肝癌细胞活性降低,当添加自噬抑制剂预处理后,肝癌细胞活性升高。

4 小结

综上所述,自噬是由多种复杂的信号通路共同调控,目前机制尚未完全明确。不同物种或同种物种不同组织中,PPAR γ 被激活后可通过多个途径影响自噬,以PPAR γ /AMPK/mTOR通路的研究居多,包括了心肌细胞、肝脏细胞、肾脏组织、肝脏肿瘤、肺肿瘤等细胞或组织,但PPAR γ 对于鼻黏膜上皮细胞、呼吸道上皮细胞、血管内皮细胞、脾脏、骨骼肌等组织细胞自噬的影响仍存在空缺,这将成为一个潜在的研究热点。PPAR γ 激活后对细胞的保护功能和抑制肿瘤细胞的抑制作用既可以通过促进自噬来实现,亦可以通过抑制自噬而完成,作者认为这可能是因为自噬在不同的生理环境中对细胞功能及肿瘤细胞的发生和生长具有双刃剑的作用:在细胞处于营养缺乏状态时,PPAR γ 激活使自噬上调,降解细胞

质中大分子物质和衰老的细胞器,产生的氨基酸、核苷酸、游离脂肪酸等可用于合成新的蛋白质和供能;而当刺激过度,自噬持续存在,则可能导致自噬样细胞死亡^[55],此时PPAR γ 激活使自噬下调保护细胞免于死亡。既往文献报道,PPAR γ 的拮抗剂和激动剂相关研究结果偶尔也存在相互矛盾的现象^[56-60],但具体机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] 张双洋. PPAR- γ 对大鼠肾缺血再灌注损伤后肾小管上皮细胞自噬的调控作用[D]. 南昌:南昌大学,2017.

[2] 袁舒平. 脑心通/PPAR γ 信号通路抑制心肌细胞肥大与损伤[D]. 镇江:江苏大学,2017.

[3] ZHONG J, GONG W, CHEN J, *et al.* Micheliolide alleviates hepatic steatosis in db/db mice by inhibiting inflammation and promoting autophagy via PPAR- γ -mediated NF- κ B and AMPK/mTOR signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59:197-208.

[4] HSIAO P J, CHIOU H Y C, JIANG H J, *et al.* Pioglitazone enhances cytosolic lipolysis, β -oxidation and autophagy to ameliorate hepatic steatosis[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):9030.

[5] ZHONG J G, WANG Q, LU L, *et al.* Irbesartan ameliorates hyperlipidemia and liver steatosis in type 2 diabetic db/db mice via stimulating PPAR- γ , AMPK/Akt/mTOR signaling and autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42:176-184.

[6] TO K K W, WU W K K, LOONG H H F. PARGamma agonists sensitize PTEN-deficient resistant lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors by inducing autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 823:19-26.

[7] 张艳. PPAR γ 配体罗格列酮对人肝癌细胞系HepG2自噬的影响及其机制探讨[D]. 武汉:华中科技大学,2011.

[8] ZHANG L, FANG Y, CHENG X, *et al.* TRPML1 Participates in the progression of Alzheimer's disease by regulating the PPAR γ /AMPK/mTor signalling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 2446-2456.

[9] LI H, ZHANG Q, YANG X, *et al.* PPAR- γ agonist rosiglitazone reduces autophagy and promotes functional recovery in experimental traumaticsplinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 650:89-96.

[10] JUAN J, TENG F X, XU D G, *et al.* Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4).

[11] 金希. 硒调控PPAR- γ /PI3K/Akt通路干预镉诱导的鸡胰腺细胞凋亡与自噬机理的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2019.

[12] 冯敞. PPAR γ -mTORC2通路介导黄绿青霉素所致细胞自噬的作用研究[D]. 大连:大连医科大学,2017.

[13] ZHU Y, KAN L, QI C, *et al.* Isolation and characterization of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) interacting protein (PRIP) as a coactivator for PPAR[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(18):13510-13516.

[14] ISSEMAN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid

- hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators[J]. *Nature*, 1990, 347(6294): 645-650.
- [15] ROSEN E D, HSU C H, WANG X, *et al.* C/EBP α induces adipogenesis through PPAR γ : a unified pathway[J]. *Gene Dev*, 2002, 16(1): 22-26.
 - [16] ROCCHI S, AUWERX J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : a versatile metabolic regulator[J]. *Ann Med*, 1999, 31(5): 342-351.
 - [17] FAJAS L, FRUCHART J C, AUWERX J. PPAR γ 3 mRNA: a distinct PPAR γ mRNA subtype transcribed from an independent promoter[J]. *Febs Letters*, 1998, 438(1-2): 55-60.
 - [18] TAUTENHAHN A, BRUNE B, VON KNETHNE A, *et al.* Activation-induced PPAR γ expression sensitizes primary human T cells toward apoptosis[J]. *J Leukocyte Biol*, 2003, 73(5): 665-672.
 - [19] ZHANG Y, LI X, FANG S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist suppresses mast cell maturation and induces apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1793-1800.
 - [20] KLIEWER S A, SUNDSETH S S, JONES S A, *et al.* Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(9): 4318-4323.
 - [21] FORMAN B M, TONTONOS P, CHEN J, *et al.* 15-Deoxy- Δ^2 -prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ [J]. *Cell*, 1995, 83(5): 803-812.
 - [22] BODEN G, CHEUNG P, MOZZOLI M, *et al.* Effect of thiazolidinediones on glucose and fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2003, 52(6): 753-759.
 - [23] MIZUSHIMA N, YAMAMOTO A, MASTUI M, *et al.* In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker[J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(3): 1101-1111.
 - [24] NATH D, SHADAN S. The ubiquitin system [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 421-421.
 - [25] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
 - [26] WILLIAM A, DUNN J. Autophagy and related mechanisms of lysosome-mediated protein degradation[J]. *Trends Cell Biol*, 1994, 4(4): 139-143.
 - [27] SEGLEN P, BOHLEY P. Autophagy and other vacuolar protein degradation mechanisms[J]. *Experientia*, 1992, 48(2): 158-172.
 - [28] MEHRPOUR M, ESCLATINE A, BEAU I, *et al.* Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells [J]. *Cell Res*, 2010, 20(7): 748-762.
 - [29] ZHANG Y, CHEN M L, ZHOU Y, *et al.* Resveratrol improves hepatic steatosis by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(8): 1443-1457.
 - [30] TURKMEN K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the four horsemen of the apocalypse[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 49(5): 837-844.
 - [31] MATBOLI M, EISSA S, IBRAHIM D, *et al.* Caffeic acid attenuates diabetic kidney disease via modulation of autophagy in a high-fat diet/streptozotocin- induced diabetic rat [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2263.
 - [32] YANG D, LIVINGSTON M, LIU Z, *et al.* Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4): 669-668.
 - [33] LIU Y N, WANG Y X, LIU X F, *et al.* Citreoviridin induces ROS-dependent autophagic cell death in human liver HepG2 cells[J]. *Toxicol*, 2015, 95: 30-37.
 - [34] GANLE I G, LAM D H, WANG J, *et al.* ULK1 center dot ATG13 center dot FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 297-305.
 - [35] LAN G, GANLEY, DU H, *et al.* ULK1. ATG13. FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 12297.
 - [36] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, LEVINE B. Methods in mammalian autophagy research[J]. *Cell*, 2010, 140(3): 313-326.
 - [37] HE C, KLIONSKY D J. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy[J]. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 67-93.
 - [38] ESKELINEN E L, SAFTIG P. Autophagy: a lysosomal degradation pathway with a central role in health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(4): 664-673.
 - [39] LIANG X H, JACKSON S, SEAMAAN M, *et al.* Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672-676.
 - [40] LTAKURA E, KISHI C, INOUE K, *et al.* Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(12): 5360-5372.
 - [41] SUN Q, FAN W, CHEN K, *et al.* Identification of Barkor as a mammalian autophagy-specific factor for Beclin 1 and class III phosphatidylinositol 3-kinase [J]. *P Natl A Sci India B*, 2009, 105(49): 19211-19216.
 - [42] MIZUSHIMA N, KUMA A, KOBAYASHI Y, *et al.* Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(9): 1679-1688.
 - [43] KABEYA Y, MIZUSHIMA N, UENO T, *et al.* LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing[J]. *Embo J*, 2000, 19(21): 5720-5728.
 - [44] LI X, FAN Z. The EGFR antibody cetuximab induces autophagy in cancer cells by downregulating HIF-1 α and Bcl2 and activating the beclin-1/hVps34 complex [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5942-5952.
 - [45] MIZUSHIMA N, KUMA A. Autophagosomes in GFP-LC3 transgenic mice[J]. *Mol Biol Rep*, 2008, 445(445): 119.
 - [46] BJORKOY G, LAMARK T, BRECH A, *et al.* p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death[J]. *J Cell Biol*, 2005, 171(4): 603-614.
 - [47] HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR

[J]. *Genes Dev*,2004,18(16):1926-1945.

[48] LEE J M,WAGNER M,XIAO R,*et al.* Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy[J]. *Nature*,2014,516(7529):112-115.

[49] JOUNGMO K,MONDIRA K,VIOULET B,*et al.* AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Biol*,2011,13(2):132-141.

[50] ASUKA S,MICHIO S,DAIJU F,*et al.* Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2012,11:139.

[51] WANG Y,LI X,GUO Y,*et al.* Alpha-lipoic acid increases energy expenditure by enhancing AMPK-PGC-1 α signalling in the skeletal muscle of aged mice[J]. *Metabolism*,2010,59(7):967.

[52] YOUNG H C,JIN K B,CHAE H S,*et al.* α -mangostin regulates hepatic steatosis and obesity through SirT1-AMPK and PPAR γ pathway in high fat diet induced obese mice[J]. *J Agr Food Chem*,2015,63(8),399-406.

[53] HAY N,SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR[J]. *Genes Dev*,2004,18(16):1926-1945.

[54] NAZIM U M,MOON J H,LEE J H,*et al.* Activation of autophagy flux by metformin downregulates cellular FLICE-like inhibitory protein and enhances TRAIL- induced apoptosis[J]. *Oncotarget*,2016,7(17):23468-23481.

[55] SHIMIZU S,KANASEKI T,MIZUSHIMA N,*et al.* Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes[J]. *Nat Cell Biol*,2004,6(12):1221-1228.

[56] SEARGENT J M,YATES E A,GILL J H. GW9662, a potent antagonist of PPAR γ , inhibits growth of breast tumour cells and promotes the anticancer effects of the PPAR γ agonist rosiglitazone, independently of PPAR γ activation[J]. *Br J Pharmacol*,2004,143(8):933-937.

[57] FUJISAWA T,SUGIYAMA M,TOMIMOYO A,*et al.* Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes tumorigenesis through activation of the β -Catenin/T cell factor (TCF) pathway in the mouse intestine[J]. *J Pharmacol Sci*,2008,108(4):535-544.

[58] MASUDA T. Critical role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on anoikis and invasion of squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*,2005,11(11):4012-4021.

[59] LEA M A,SURA M,DESBORDES C. Inhibition of cell proliferation by potential peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ agonists and antagonists[J]. *Anticancer Res*,2004,24(5A):2765-2771.

[60] KATHERINE L S,KOICHIRO W,HIROKAZU T,*et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*,2005,65(6):2251-2259.

(本文编辑:郭 满)

发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会联合印发《发表学术论文“五不准”》(科协发组字[2015]98号,2015年11月23日)

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
 2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
 3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
 4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
 5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。
- 本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。