

· 航空航天心血管医学研究 ·

## 一种增强缺氧耐力的新大鼠模型

王小波<sup>1</sup>, 赵汝舟<sup>1</sup>, 蒋 帅<sup>1</sup>, 周 详<sup>1</sup>, 焦 博<sup>1</sup>, 张 琳<sup>1</sup>, 岳小娅<sup>2</sup>, 刘 勇<sup>1</sup>, 余志斌<sup>1</sup>

(1. 空军军医大学航空航天医学系航空航天生理学教研室, 陕西 西安 710032;

2. 西藏民族大学附属医院内科, 陕西 咸阳 712082)

**摘要:** **目的** 探究一种新的快速提高缺氧耐力的大鼠模型。 **方法** 采用小动物低压舱模拟不同的气压高度, 观察 SD 大鼠 4500 m 适应 10 h, 返回地面 1 h, 然后在 7620 m 停留 24 h 后的存活率; 同时观察 SD 大鼠在禁食 24 h、48 h 和 72 h 后, 在 7620 m 停留 24 h 后的存活率, 并检测禁食 72 h 大鼠心肌的自噬通量。 **结果** 4500 m 缺氧预适应可以提高 7620 m 停留 24 h 大鼠的存活率 ( $P < 0.05$ ); 禁食 24 h、48 h 和 72 h 大鼠, 在 7620 m 停留 24 h 的存活率明显提高 ( $P < 0.01$ ); 禁食 24 h 联合 4500 m 预适应可使大鼠 7620 m 停留 24 h 的存活率达到 100% ( $P < 0.01$ )。此外, 鼠龄影响 7620 m 停留 24 h 的存活率, 鼠龄较小的大鼠存活率更高 ( $P < 0.01$ )。Western blot 检测结果提示, 禁食 72 h 大鼠心肌 Beclin-1 表达增加 ( $P < 0.01$ ), LC3-II 与 LC3-I 之比增加 ( $P < 0.01$ ), p62 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ), 表明心肌自噬通量增高。 **结论** 禁食预处理可作为快速提高缺氧耐力的一种新型大鼠模型, 心肌自噬增强与缺氧耐力提高的因果关系有待进一步研究。

**关键词:** 大鼠; 缺氧耐力; 禁食; 自噬通量; 心肌

中图分类号: R852

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2021)01-0067-05

DOI: 10.12125/j.chj.202010020

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202010020>

## A noval rat model for enhancing hypoxia tolerance

WANG Xiao-bo<sup>1</sup>, ZHAO Ru-zhou<sup>1</sup>, JIANG Shuai<sup>1</sup>, ZHOU Xiang<sup>1</sup>, JIAO Bo<sup>1</sup>, ZHANG Lin<sup>1</sup>, YUE Xiao-ya<sup>2</sup>, LIU Yong<sup>1</sup>, YU Zhi-bin<sup>1</sup>

(1. Department of Aerospace Physiology, School of Aerospace Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi China; 2. Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Xizang Minzu University, Xianyang 712082, Shaanxi China)

**Abstract:** **AIM** To explore a new rat model for rapid improvement of hypoxia tolerance.

**METHODS** Small animal hypobaric chamber was used to simulate different barometric heights. The survival rate was observed in SD rats after adapting to 4500 m for 10 h, returning to the ground for 1 h, and then staying at 7620 m for 24 h. The survival rate of SD rats after fasting for 24 h, 48 h, 72 h and staying at 7620 m for 24 h were also observed and the myocardial autophagy flux of rats after fasting for 72 h was detected. **RESULTS** The 4500 m hypoxic preconditioning improved the survival rate of rats staying at 7620 m for 24 h ( $P < 0.05$ ); The survival rate of rats staying at 7620 m for 24 h after fasting for 24 h, 48 h and 72 h was significantly increased ( $P < 0.01$ ); Fasting for 24 h combined with 4500 m preconditioning made the survival rate of rats staying at 7620 m for 24 h reached 100% ( $P < 0.01$ ). In addition, the survival rate of rats staying at 7620 m for 24 h was affected by the age of rats, and the

基金项目: 军队重大项目资助(AKJ185001); “双一流”优硕支持计划项目资助(2020YBYS03)

通讯作者: 余志斌, 教授, 主要从事航空航天医学心血管防护研究 Email: [yuzhib@fmmu.edu.cn](mailto:yuzhib@fmmu.edu.cn)

共同通讯作者: 刘勇, 副教授, 主要从事航空航天医学环境生物安全研究 Email: [liuyong@fmmu.edu.cn](mailto:liuyong@fmmu.edu.cn)

作者简介: 王小波, 硕士生 Email: [xiao.bowang@outlook.com](mailto:xiao.bowang@outlook.com)

survival rate of younger rats was higher ( $P < 0.01$ ). The results of Western blot showed that the expression of Beclin-1 ( $P < 0.01$ ), the ratio of LC3-II to LC3-I increased ( $P < 0.01$ ) and the expression of p62 protein decreased ( $P < 0.01$ ) in the myocardium of rats after fasting for 72 hours, indicating that myocardial autophagy flux was increased. **CONCLUSION** Fasting preconditioning can be used as a new rat model to rapidly improve hypoxia tolerance, and the causal relationship between increased myocardial autophagy and hypoxia tolerance needs to be further studied.

**Key words:** rat; hypoxia tolerance; fasting; autophagy flux; myocardium

随着民用航空与高铁的快速发展,越来越多的人可以很快从低海拔地区进入高原地区。特别是我国高原地区国境线长,平均海拔高度大于 4500 m,且军事摩擦不断,而大集团的兵力投送决定着战争主导权,解决人体快速适应高原缺氧问题显得尤为关键。目前广泛采用的阶梯式缺氧习服方案,经 1 周习服后,仅能保障进入小于 4300 m 地区的工作能力与降低急性高原病的发病率,如果进入 4500 m 地区,还需在 3500 m 习服 3 d<sup>[1]</sup>。在低压舱开展间断缺氧习服,也至少需要 1 周时间<sup>[2]</sup>。因此,亟待探寻速度更快的缺氧习服方法。

目前,快速适应缺氧研究多采用缺氧预适应动物模型。Paul 等<sup>[3]</sup>研究发现 SD 大鼠在 4500 m 停留 10 h,降至地面恢复 1 h,然后上升至 7620 m,停留 24 h 全部存活;相反,直接上升到 7620 m 的大鼠在 24 h 内全部死亡。我们重复了 Paul 的快速适应缺氧大鼠模型,发现结果与其报道不一致,但是在实验过程中我们观察到禁食可能对大鼠的急性缺氧耐力有影响。有研究报道,禁食可显著上调机体多种组织和器官的自噬水平<sup>[4]</sup>,而自噬是广泛存在于真核细胞中的一种自我调节的防御性适应过程,在维持细胞内环境稳定、能量平衡中发挥重要的调节作用<sup>[5]</sup>。因此,本研究拟建立一种能快速增强缺氧耐力的新大鼠模型,并以此模型为基础,探明自噬在急性缺氧过程中发挥的保护作用,为人体实际应用提供实验数据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 健康雄性成年 Sprague-Danley(SD)大鼠由空军军医大学实验动物中心提供。LC3B 抗体(#ab48394)、Beclin-1 抗体(#ab210498)、GAPDH 抗体(#ab8245)购自英国 Abcam 公司, p62 抗体(#18420-1-AP)购自美国 Proteintech 公司,辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠/兔 IgG(#ZB-2305/2301)购自北京中杉金桥生物公司,蛋白标记物、T-PER(Tissue protein extraction reagent)、BCA 蛋白分析试剂盒均购自美国 Thermo Fisher 公司, PVDF 膜

和 ECL 试剂盒购自美国 Millipore 公司。台式研磨机购自中国上海净信公司, FLUO Star Omega 多功能酶标仪购自德国 BMG LABTECH 公司,电泳仪和电转槽(XCell SureLock™ Mini-Cell,货号 EI 0001)购自美国 Thermo Fisher 公司。小动物低压舱群系统定制于中国宏远氧业公司。

### 1.2 方法

1.2.1 实验分组与设计 取(6~8)周龄和(10~12)周龄健康雄性 SD 大鼠,按随机原则分为 6 组,分别为①CON 组(正常成年雄性 SD 大鼠);②PRE 组(先暴露于气压高度 4500 m,适应 10 h,然后下降到地面高度停留 1 h);③F24 组(预先禁食 24 h,不限制饮水,禁食组均相同);④F24+PRE 组(预先禁食 24 h 后,再暴露于气压高度 4500 m,持续 10 h,然后下降到地面高度停留 1 h);⑤F48 组(预先禁食 48 h);⑥F72 组(预先禁食 72 h)。按各组不同预处理结束后,SD 大鼠直接暴露于 7620 m 气压高度,停留 24 h,实时观察并记录 SD 大鼠存活情况。

1.2.2 小动物低压舱群系统 采用小动物低压舱模拟急性高空缺氧,低压舱内温度和湿度分别保持在(25±5)℃和(50±5)%。以 10 m/s 的速度上升至指定高度后,舱室维持 2 L/min 的进气量以防止二氧化碳蓄积。低压舱维持既定高度期间,给 SD 大鼠提供饮食饮水。实验结束后,以 30 m/s 下降至地面高度。

1.2.3 组织提取及蛋白免疫印迹实验 腹腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉 SD 大鼠,迅速摘取大鼠心脏,用冷 PBS 液冲洗后,置液氮中速冻,-80℃保存。称取大鼠心肌组织,每 1 mg 组织加入 20 μl T-PER 裂解液,于研磨仪中 65 Hz 研磨 90 s;4℃,12 000 r/min 离心 10 min,上清即为蛋白液。BCA 法测定蛋白浓度。每道上样量约含 20 μg 蛋白,进行聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,待溴酚蓝泳出凝胶底端即结束电泳,采用湿转法将蛋白转移至 PVDF 膜上。将 PVDF 膜置于含 50 g/L BSA 的 TBST 封闭缓冲液中,室温下轻摇封闭 2 h。分别移至含 Beclin-1(1:1 000 稀释)、LC3B(1:1 000 稀释)、p62(1:1 000 稀释)和 GAPDH(1:1 000 稀释)一抗缓

冲液中,4℃轻摇孵育过夜。次日用TBST洗膜3次,每次5min,移入HRP标记的羊抗兔二抗(1:10000稀释)缓冲液中,在室温下轻摇续孵育1h。配制ECL发光液,利用凝胶成像系统拍照,采用Image J图像分析软件测定目的蛋白条带的灰度值,进行半定量分析。

1.3 统计学处理 采用GraphPad Prism 8.0.1软件进行统计。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),进一步两两比较采用Tukey校正的*t*检验。 $P < 0.05$ 时认为均值间差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 预适应与禁食对提高大鼠在7620 m停留24 h存活率的影响 鼠龄(6~8)周龄的大鼠(CON组)直接暴露于7620 m高度并停留24 h,存活率为42.1%。同样鼠龄大鼠,在4500 m适应10 h后返回地面停留1 h(PRE组),再上升至7620 m停留24 h,生存率上升到63.0%,明显高于CON组( $P < 0.05$ );禁食24 h(F24组)大鼠,7620 m停留的生存率提高到79.1%,与CON组形成显著差别( $P < 0.01$ )。禁食24 h后,再暴露于气压高度4500 m,停留10 h,然后下降到地面高度停留1 h(F24+PRE组),大鼠存活率可达100%( $P < 0.01$ ),见表1。

表1 预适应与禁食对大鼠7620m停留24h存活率的影响

	CON	PRE	F24	F24+PRE
体质量(g)	220 ± 16	232 ± 12	227 ± 17	229 ± 7
总数	38	54	43	31
存活数	16	34	34	31
存活率(%)	42.1	63.0 <sup>a</sup>	79.1 <sup>b</sup>	100 <sup>b</sup>

与CON组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

2.2 延长禁食时间对提高大鼠在7620 m停留24 h存活率的影响 将(6~8)周龄SD大鼠禁食48 h或72 h,上升至7620 m气压高度停留24 h,两组大鼠存活率均达到100%( $P < 0.01$ ),见表2;使用(10~12)周龄SD大鼠,直接暴露于7620 m高度(CON组),存活率为9.5%;禁食48 h或72 h(F48和F72组)后,上升至7620 m高度停留24 h,存活率分别为71.4%和88.5%,与同步对照组(CON)相比,差别均具有非常显著的统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

2.3 鼠龄对禁食大鼠在7620 m停留24 h存活率的影响 在CON组,(6~8)周龄大鼠存活率为42.1%,显著高于(10~12)周龄大鼠9.5%的存活率

( $P < 0.01$ );F48组与F72组,(10~12)周龄大鼠存活率均不能达到100%,与(6~8)周龄大鼠对应组相比,均呈下降趋势,见图1。

表2 禁食对(6~8)周龄大鼠7620 m停留24 h存活率的影响

	CON	F48	F72
体质量(g)	220 ± 16	233 ± 12	232 ± 15
总数	38	30	20
存活数	16	30	20
存活率(%)	42.1	100 <sup>b</sup>	100 <sup>b</sup>

与CON组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

表3 禁食对(10~12)周龄大鼠7620 m停留24 h存活率的影响

	CON	F48	F72
体质量(g)	363 ± 14	360 ± 18	374 ± 37
总数	42	7	26
存活数	4	5	23
存活率(%)	9.5	71.4 <sup>b</sup>	88.5 <sup>b</sup>

与CON组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

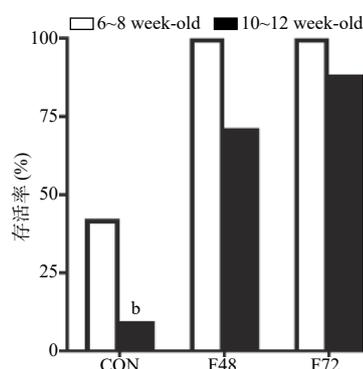


图1 鼠龄对禁食大鼠7620 m停留24h存活率的影响  
与CON组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

2.4 禁食对增加(10~12)周龄大鼠心肌自噬通量的影响 与CON组相比,禁食72h(F72)组,Beclin-1蛋白表达水平明显增加( $P < 0.01$ ),p62蛋白表达水平明显降低( $P < 0.01$ );在CON组LC3呈线两条蛋白带,较低分子量LC3-II的蛋白表达低于较高分子量的LC3-I,F72组不仅蛋白表达水平明显增加( $P < 0.01$ ),且LC3-II的蛋白表达反转为高于LC3-I。半定量分析结果显示,与CON组相比,F72组Beclin-1与GADPH之比呈显著增高( $P < 0.01$ ),见图2B;LC3-II与LC3-I之比亦呈显著增加( $P < 0.05$ ),见图2C;与此相反,p62与GADPH之比则显著降低( $P < 0.05$ ),图2D。

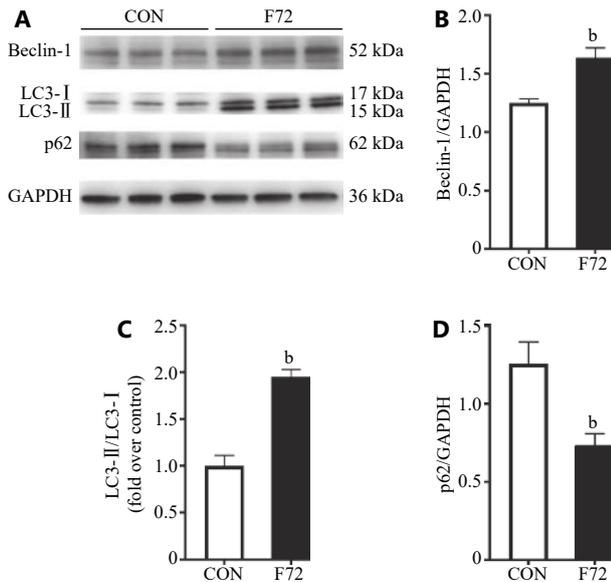


图2 禁食对10~12周龄大鼠心肌自噬通量的影响  
 $n = 6$ 。与CON组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

缺氧耐力的检测有升限法与耐受时间法,因后者操作较为简便、相对时间较短,现多采用耐受时间法<sup>[6]</sup>。耐受时间法检测人体缺氧耐力,观测未经习服的健康青年暴露于25 000 ft(即7620 m)时,人体有效意识时间平均为267.5 s(4.45 min)<sup>[7]</sup>。7620 m为急性高空缺氧的危险区,未经低氧习服的健康人超出平均停留时间将出现意识丧失,甚至因缺氧导致脑组织不可逆损伤。采用暴露于7620 m检测人体对缺氧的耐力,一方面因为在7620 m高度暴露3~5 min,肺泡气氧分压达到临界值30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)<sup>[8]</sup>,当停留时间延长,将导致肺泡气氧分压低于30 mmHg而引起意识丧失;另一方面,人体处于严重急性高空缺氧区域时,机体代偿能力达到最大程度,个体之间的差异影响降至最低,能真实反映人体耐受缺氧的能力。亦有在5000 m高度测量人体缺氧耐力的军用标准,但由于个体差异较大,观测指标的敏感性与特异性较低,故一般多采用7620 m高度暴露检测缺氧耐力的方法。

我们按照Paul等<sup>[3]</sup>的方法重复实验,发现大鼠直接暴露于7620 m停留24 h,仍有部分大鼠存活,且存活率受鼠龄影响较大,鼠龄小的大鼠较鼠龄大的大鼠存活率明显增高(图1),Altland等<sup>[9]</sup>亦有类似研究报导。在4500 m预适应期间,我们观察到大鼠食欲明显降低,几乎不进食,故推测10 h禁食可能为影响因素,于是我们采用禁食预处理大鼠观测存活率。对于(6~8)周龄大鼠,禁食24 h可进一步提

高大鼠在7620 m停留24 h的存活率;禁食24 h结合4500 m高度预适应后的大鼠在7620 m停留24 h的存活率可达100%;当禁食时间延长至48 h或72 h,大鼠7620 m停留24 h的存活率也达到100%;对于(10~12)周龄大鼠,禁食48 h或72 h后,大鼠7620 m停留24 h的存活率分别为71.4%和88.5%,这表明禁食可作为提高大鼠缺氧耐力的一个重要方式。当大鼠鼠龄增加时,体质量亦随之增加,机体总的耗氧量增大,这可能是导致大龄大鼠在7620 m存活率降低的原因。

禁食可明显上调机体多种组织和器官的自噬水平<sup>[4]</sup>,心脏作为机体极其重要的循环器官,保证心血管功能的正常是提高机体急性缺氧耐力的关键因素。我们取禁食72 h后(10~12)周龄大鼠心肌组织,观测自噬通量,自噬诱导因素Beclin-1表达明显增加,自噬小体标志蛋白LC3-II与LC3-I之比亦明显增加,而溶酶体中标志蛋白p62表达降低(图2),这些结果表明禁食大鼠心肌自噬增强。我们前期研究表明,提高心肌细胞线粒体在缺氧条件下的氧利用效率,可增强心肌细胞缺氧耐力<sup>[10]</sup>。禁食大鼠心肌自噬增加,可清除受损或功能老化的线粒体,减少缺氧下线粒体源ROS生成,保证急性缺氧下O<sub>2</sub>主要用于ATP的产生,提高急性缺氧下ATP供应,最终增强心肌缺氧耐力。心脏是机体中对缺氧较为敏感的器官之一,由于心肌缺氧耐力增强,提示机体整体缺氧耐力会随之增强。关于自噬增强机体缺氧耐力的关联性与详细机制,还需进一步采用药物(如雷帕霉素、3-MA等)调控机体自噬水平,观察自噬水平的改变对大鼠急性缺氧耐力的影响。

综上所述,本研究主要发现禁食可作为一种增强大鼠缺氧耐力的有效方法。随着禁食预处理时间的延长,大鼠缺氧耐力(7620 m停留24 h存活率)逐渐增强,心肌自噬通量的增加可能是其重要机制。此外,鼠龄也是缺氧耐力的一个重要影响因素,鼠龄较小的大鼠缺氧耐力明显比鼠龄较大的大鼠高。以上研究为进一步探索人体快速适应缺氧环境的方法和机制奠定了基础。

### 参考文献:

- [1] Fulco CS, Muza SR, Beidleman B, et al. Exercise performance of sea-level residents at 4300 m after 6 days at 2200 m[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2009, 80(11): 955-961.
- [2] Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, et al. Intermittent hypoxic exposure does not improve endurance performance at altitude[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2009, 41(6): 1317-1325.
- [3] Paul S, Gangwar A, Bhargava K, et al. STAT3-RXR-Nrf2 activates systemic redox and energy homeostasis upon steep decline in pO<sub>2</sub>

- gradient[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 423–438.
- [4] Bagheriyya M, Butler AE, Barreto GE, *et al*. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 183–197.
- [5] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3–12.
- [6] 余志斌, 马进. 航空航天生理学[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2018: 71–73.
- [7] Izraeli S, Avgar D, Glikson M, *et al*. Determination of the "time of useful consciousness" (TUC) in repeated exposures to simulated altitude of 25, 000 ft (7, 620 m)[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1988, 59(11 Pt 1): 1103–1105.
- [8] Gradwell DP, Rainford DJ. *Ernsting's Aviation and Space Medicine*[M]. London: CRC Press, 2016: 52–53.
- [9] Altland PD, Rattner BA. Age and altitude tolerance in rats: temperature, plasma enzymes, and corticosterone[J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1981, 50(2): 367–373.
- [10] Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, *et al*. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling(Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 3–15.
- (收稿日期: 2020-10-12; 接受日期: 2021-02-02)
- (上接第 66 页)
- [6] Pfeffer SR. NPC intracellular cholesterol transporter 1 (NPC1)-mediated cholesterol export from lysosomes[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(5): 1706–1709.
- [7] Parussini F, Coppens I, Shah PP, *et al*. Cathepsin L occupies a vacuolar compartment and is a protein maturase within the endo/exocytic system of *Toxoplasma gondii*[J]. *Mol Microbiol*, 2010, 76(6): 1340–1357.
- [8] Li D, Ropert N, Koulakoff A, *et al*. Lysosomes are the major vesicular compartment undergoing Ca<sup>2+</sup>-regulated exocytosis from cortical astrocytes[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(30): 7648–7658.
- [9] Dou Y, Wu HJ, Li HQ, *et al*. Microglial migration mediated by ATP-induced ATP release from lysosomes[J]. *Cell Res*, 2012, 22(6): 1022–1033.
- [10] Savini M, Zhao Q, Wang MC. Lysosomes: Signaling Hubs for Metabolic Sensing and Longevity[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(11): 876–887.
- [11] Rigo A, Ferrarini I, Lorenzetto E, *et al*. BID and the alpha-bisabolol-triggered cell death program: converging on mitochondria and lysosomes[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 889.
- [12] Appelqvist H, Wäster P, Kågedal K, *et al*. The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target[J]. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5(4): 214–226.
- [13] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27–42.
- [14] Oyarzún JE, Lagos J, Vázquez MC, *et al*. Lysosome motility and distribution: Relevance in health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6): 1076–1087.
- [15] Boya P. Lysosomal function and dysfunction: mechanism and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(5): 766–774.
- [16] Jerome WG. Lysosomes, cholesterol and atherosclerosis[J]. *Clin Lipidol*, 2010, 5(6): 853–865.
- [17] 张茜. MMP9和自噬在模拟失重大鼠颈总动脉纤维化改变中的作用及机制研究[D]. 西安:空军军医大学, 2018.
- [18] Convertino VA. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures[J]. *Gravit Space Biol Bull*, 2005, 18(2): 59–69.
- [19] Zhang LF. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned?[J]. *J Appl Physiol(1985)*, 2001, 91(6): 2415–2430.
- [20] Cheng YP, Zhang HJ, Su YT, *et al*. Acid sphingomyelinase/ceramide regulates carotid intima-media thickness in simulated weightless rats[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(5-6): 751–765.
- [21] Martins-Marques T, Ribeiro-Rodrigues T, Pereira P, *et al*. Autophagy and ubiquitination in cardiovascular diseases[J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(4): 243–251.
- [22] Eding CB, Domert J, Wäster P, *et al*. Melanoma growth and progression after ultraviolet a irradiation: impact of lysosomal exocytosis and cathepsin proteases[J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95(7): 792–797.
- [23] Lu H, Fan Y, Qiao C, *et al*. TFEB inhibits endothelial cell inflammation and reduces atherosclerosis[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(464): eaah4214.
- [24] Jung S, de Lamballerie-Anton M, Taylor RG, *et al*. High-pressure effects on lysosome integrity and lysosomal enzyme activity in bovine muscle[J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(6): 2467–2471.
- [25] Raben N, Puertollano R. TFEB and TFE3: Linking Lysosomes to Cellular Adaptation to Stress[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2016, 32: 255–278.
- [26] Palmieri M, Impy S, Kang H, *et al*. Characterization of the CLEAR network reveals an integrated control of cellular clearance pathways[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(19): 3852–3866.
- [27] Goding CR, Arnheiter H. MITF—the first 25 years[J]. *Genes Dev*, 2019, 33(15-16): 983–1007.
- [28] Settembre C, Di Malta C, Polito VA, *et al*. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis[J]. *Science*, 2011, 332(6036): 1429–1433.
- [29] Puertollano R, Ferguson SM, Brugarolas J, *et al*. The complex relationship between TFEB transcription factor phosphorylation and subcellular localization[J]. *EMBO J*, 2018, 37(11): e98804.
- [30] 郭艺彬, 张茜, 苏玉婷, 等. 模拟失重大鼠胸主动脉和腹主动脉 S1P/S1PRs通路改变[J]. *心脏杂志*, 2019, 31(1): 69–74.
- [31] Louryan S, Vanmuylder N. [Phylogenetic interpretation of aortic arches and outflow tract partitioning][J]. *Morphologie*, 2014, 98(320): 18–26.
- [32] Leroux-Berger M, Queguiner I, Maciel TT, *et al*. Pathologic calcification of adult vascular smooth muscle cells differs on their crest or mesodermal embryonic origin[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(7): 1543–1553.
- (收稿日期: 2020-10-11; 接受日期: 2021-01-07)