

·综述·

# 自噬在低氧致脑部疾病中的作用

徐薇<sup>1,2</sup>, 王强<sup>1,3</sup>, 贺媛<sup>1</sup>, 刘友<sup>2</sup>, 邵国<sup>1,4</sup>, 姜树原<sup>1,2,5</sup>

(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014060;

2. 内蒙古科技大学包头医学院内蒙古自治区低氧转化医学重点实验室, 内蒙古 包头 014060;

3. 内蒙古科技大学包头医学院基础医学与法医学院, 内蒙古 包头 014060;

4. 首都医科大学宣武医院低氧适应转化医学北京重点实验室, 北京 100053;

5. 泰国格勒大学国际学院公共健康学院, 曼谷 10220)

**摘要:** 自噬是细胞内物质自我降解的一种过程, 也被称作Ⅱ型程序性死亡。当受到低氧、饥饿、生长因子缺乏、细胞器损伤、蛋白质折叠错误或聚集、DNA损伤等外界刺激影响时, 自噬发挥着维持细胞稳态的重要调节作用。近年来, 随着对低氧致脑损伤发病机制的研究, 自噬在低氧致脑部疾病中的作用逐渐成为了人们关注的热点。本文从自噬的作用机制、低氧对脑部疾病的影响、自噬与脑部疾病的关系等方面进行综述, 以期对低氧致脑部疾病的预防与治疗提供一定的理论基础。

**关键词:** 自噬; 低氧; 脑损伤; 神经退行性疾病

**中图分类号:** R743.31

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.19.043

**文章编号:** 1006-1959(2022)19-0148-05

## The Role of Autophagy in Brain Injury Induced by Hypoxia

XU Wei<sup>1,2</sup>, WANG Qiang<sup>1,3</sup>, HE Yuan<sup>1</sup>, LIU You<sup>2</sup>, SHAO Guo<sup>1,4</sup>, JIANG Shu-yuan<sup>1,2,5</sup>

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014060, Inner Mongolia, China;

2. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Autonomous Region Key Laboratory of Hypoxic Translation Medicine, Baotou 014060, Inner Mongolia, China;

3. Basic Medical and Forensic Medicine School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014060, Inner Mongolia, China;

4. Beijing Key Laboratory of Hypoxic Conditioning Translational Medicine, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China;

5. Department of Public Health, International College, Krirk University, Bangkok, Thailand 10220)

**Abstract:** Autophagy is a process of self-degradation of intracellular substances, also known as type II programmed death. When affected by external stimuli such as hypoxia, starvation, absence of growth factors, damage of organelles, protein misfolding or aggregation, and DNA damage, autophagy plays an important regulatory role in maintaining cellular homeostasis. In recent years, with the research of the pathogenesis of hypoxic-induced brain injury, the role of autophagy in hypoxic-induced brain injury has gradually become the focus of attention. This article reviews the mechanism of autophagy, the effect of hypoxia on brain diseases, and the relationship between autophagy and brain diseases, in order to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of brain diseases caused by hypoxia.

**Key words:** Autophagy; Hypoxia; Brain injury; Neurodegenerative disease

氧(oxygen, O)是生物必需的生命元素, 是机体能量来源的分子基础。大气中氧大约占总含量的21%<sup>[1]</sup>。低氧是指空气当中氧气浓度低于20.9%, 在低氧状态下, 机体会出现生理性含氧量不足或者组织供氧量不足的情况。研究表明<sup>[2,3]</sup>, 适度低氧有利于细胞的增殖和发育, 但过度低氧可导致脑损伤。

长期低氧会使大脑发生神经退行性变化, 且导致大脑的认知能力和学习记忆能力下降<sup>[4,5]</sup>。近年来, 随着对低氧致脑损伤机制研究的深入, 自噬(autophagy)在低氧致脑损伤中的作用成为人们关注的热点。自噬是一种保守的真核细胞的自我降解过程, 通常也被认为是一种生存机制, 对于在应激条件下维持细胞内环境稳态十分重要<sup>[6]</sup>。自噬在维持细胞的正常生理功能有着非常重要的作用, 当细胞受到一些刺激, 如营养不良、缺氧、细胞器受损、及错误折叠蛋白的堆积等, 会导致应激现象的发生, 自噬对细胞有着一定的保护作用<sup>[7]</sup>。自噬是细胞代谢调节和质量把控的重要途径, 当外界出现如低氧等刺激时, 可发挥出重要的调节作用。本文从低氧致脑损伤的研究、自噬的作用机制、自噬与脑部疾病三方面进行综述, 以明确自噬在低氧致脑损伤中的作用。

**基金项目:** 1. 国家自然科学基金项目(编号: 81660307, 80260337);  
2. 内蒙古自然科学基金项目(编号: 2019MS08052, 2020MS08006);  
3. 内蒙古自治区高等学校科研项目(编号: NJZY17250, NJZY17251);  
4. 包头医学院科学研究基金项目(编号: BYJJ-YF 201615, BYJJ-YF 201719, 2018BYJJ-HL-06)

**作者简介:** 徐薇(1994.7-), 女, 四川眉山人, 硕士, 主要从事低氧神经保护研究

**通讯作者:** 姜树原(1980.2-), 女, 山东平阴县人, 硕士, 副教授, 主要从事低氧神经保护研究

## 1 低氧致脑损伤

造成脑损伤的因素有复杂多样,低氧是其中之一。有研究发现<sup>[8]</sup>,低氧性脑性损伤的患者出现了不同程度的脑结构损伤,损伤的部位主要位于患者颞叶中下回。另外,低氧能够导致大鼠空间记忆能力显著下降<sup>[8,9]</sup>。Regard M 等<sup>[10]</sup>发现极端高海拔低氧暴露能够造成相关脑功能的慢性不可逆损伤。但低氧致脑损伤的确切分子机制尚不明确。

研究表明<sup>[11-13]</sup>,低氧为自噬的一个重要的诱导因素。低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一种在低氧条件下具有高稳定性和转录活性的蛋白,它主要存在于哺乳动物和人体的细胞中,对于细胞适应低氧环境具有重要意义<sup>[14]</sup>。研究发现<sup>[15]</sup>,HIF-1 在氧分压的感受方面有高度特异性。重度的脑损伤中,HIF-1 参与了细胞的自噬及凋亡,在低氧致脑损伤的发病机制中起着重要作用<sup>[16]</sup>。杨翌<sup>[17]</sup>通过建立体外氧糖剥夺模型,采用 MTT 法检测细胞生存率,结果发现使用了 HIF-1 $\alpha$  的抑制剂阻断 HIF-1 $\alpha$  的表达水平后,小胶质细胞的死亡率下降,细胞存活率增加,细胞自噬也随之减少。低氧诱导自噬的发生机制十分复杂,需要多条信号通路的交互参与。自噬的发生根据是否有 HIF-1 的参与,可将自噬途径大致分为两类:HIF-1 依赖途径和 HIF-1 非依赖途径。在 HIF-1 非依赖途径中,由于低氧等因素的刺激,可导致细胞中 AMPK 信号通路被激活,进而抑制 mTOR 的活性,最终导致细胞自噬的发生。还可直接激活 ULK1,进而激活细胞自噬。在 HIF-1 依赖途径中,BNIP3 和 BNIP3L 属于 Bcl-2 家族,是 HIF-1 下游的靶基因。HIF-1 可以促进 BNIP3 和 BNIP3L 的表达上调,导致游离的 Beclin-1 的释放并与相关蛋白结合形成 PI3K 复合物,从而通过 PI3K/Akt 途径促进细胞自噬。Zhang H 等<sup>[18]</sup>研究发现低氧能诱导 HIF-1 作用于下游 BNIP3 进而诱导细胞自噬。Bellot G 等<sup>[19]</sup>通过实验发现,细胞在低氧下可以诱导 HIF-1 促进 BNIP3 和 BNIP3L 的表达,从而细胞自噬增加。Beclin-1 是低氧诱导细胞自噬的关键因子。研究表明<sup>[20]</sup>,在低氧缺血致细胞损伤时,Beclin-1 的表达增加,细胞自噬的过程也增强。

由此推测低氧致脑损伤的分子发病机制可能与细胞自噬相关。当脑组织中氧含量过低,会导致脑损伤,如高原低氧造成的脑部疾病、脑卒中、脑缺血导致的神经退行性疾病、低氧导致新生儿脑瘫等<sup>[21]</sup>。低氧也是脑部恶性肿瘤增殖过快的原因之一。因此,低氧致脑损伤发病机制的研究有助于人们对加强相关疾病的认识,并促进低氧致脑损伤相关疾病的防治。

## 2 自噬的作用机制

自噬是生物进化过程中高度保守的细胞功能,对于细胞稳态是必不可少的,主要存在于真核细胞中<sup>[22]</sup>。根据胞内物质运到溶酶体内的途径不同,自噬的方式分为三种:大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)及分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy,CMA)<sup>[23]</sup>。

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)是一种非典型的保守进化的蛋白激酶,在自噬的起始阶段扮有着重要的作用<sup>[24]</sup>。mTOR 存在两种信号复合物 mTORC1 和 mTORC2,其中 mTORC1 与自噬的关系更为紧密<sup>[25]</sup>。mTOR 是 AMPK 的作用底物,可以通过作用于 mTOR 来调节自噬的水平<sup>[26]</sup>。在低氧条件下,PI3K/Akt/mTOR 和 HIF-1 $\alpha$ /BNIP3/Beclin-1 两条信号通路被激活,从而导致细胞自噬的上调。mTOR 是 PI3K/Akt 的下游靶点,mTOR 被激活后可以作用于的下游转录因子(如 HIF1 $\alpha$ 、c-Myc、FoxO 等)进而诱导自噬。研究发现<sup>[27]</sup>,低氧可通过激活自噬相关蛋白(如 BNIP 3、AMPK、Redd 1、PML 等)以及未折叠的蛋白质应答相关转录因子 ATF 4 和 CHOP 来诱导自噬。

近年来,大量的研究发现低氧致神经细胞损伤的过程中有细胞自噬的参与,但自噬对神经细胞是保护还是抑制作用,尚且没有定论。自噬的激活水平在低氧导致的各类脑部疾病中是否相同,对神经细胞造成的损伤影响是否一致,目前这些问题还存着很多不同的意见,需要更加深入的探讨。

## 3 自噬与脑部疾病

自噬可以促进错误折叠堆积的清除,可以有效延缓脑损伤,对脑起保护作用;保护作用随着溶酶体蛋白酶的降解而降低,变性蛋白聚积物增多,最终导致细胞的过度自噬,加重脑损伤<sup>[28]</sup>。研究表明<sup>[29]</sup>,自噬作为维持细胞稳态的重要机制,其与许多脑部疾病发生的分子作用机制联系紧密。

3.1 自噬与脑缺血再灌注损伤 低氧诱导内质网应激是脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion,CIR)过程中的重要环节<sup>[30]</sup>。研究表明<sup>[31]</sup>,内质网应激也是自噬的诱导因素之一。内质网是真核细胞内重要的细胞器,是负责细胞内蛋白的合成、折叠和翻译后修饰的主要场所,还负责脂质合成和钙离子的贮存等功能<sup>[32,33]</sup>。在外源病例因素的刺激下,如细胞营养供给匮乏、低氧、毒物、Ca<sup>2+</sup>稳态失衡、病毒感染等情况时,可导致细胞内蛋白质折叠错误、未折叠蛋白增多、内质网内钙离子水平紊乱等反应,从而引起内质网应激。当细胞处于内质网应激的状态时,激活未折叠蛋白反应和内质网相关降解(ER-associated

ed degradation, ERAD), 进而在一定程度上缓解细胞内压力, 保持细胞内环境的稳态<sup>[34]</sup>。目前已知的通过内质网应激引起细胞自噬的途径主要有三种, 分别是 MAPK 途径、JNK(c-Jun 氨基末端激酶, c-Jun N-terminal kinase) 途径和 AMPK-mTORC1 途径。

研究表明<sup>[35]</sup>, 在脑缺血再灌注中, 内质网应激-自噬扮演了重要的角色。自噬在脑缺血再灌注的起始阶段有着一定修复的作用, 当自噬被激活后, 它可以使细胞内堆积的错误折叠蛋白被降解, 使内质网的压力大幅度下降, 从而防止造成内质网应激的激活过度; 但细胞自噬被过度激活后, 胞内物质发生极其严重的自我消化和降解, 进而导致缺血性脑损伤加重。王伟伟<sup>[36]</sup>研究表明, 脑缺血再灌注时, 自噬可减轻对氧化应激和内质网应激反应的过度激活。Carlomi S 等<sup>[37]</sup>选取出生后 7 d 的 SD 大鼠模拟脑缺血缺氧模型, 实验结果发现, 海马及大脑皮质中自噬相关蛋白 Beclin-1 水平显著升高; 在使用自噬抑制剂处理后, Beclin-1 蛋白表达水平明显下调; 在使用自噬诱导剂后, Beclin-1 蛋白表达水平显著上升。

自噬的作用对维持大脑功能的稳定起着重要作用, 自噬在脑缺血再灌注损伤中的作用受许多因素的影响, 其对脑缺血再灌注损伤中具体作用机制尚不清楚。关于自噬如何通过内质网应激引起脑缺血再灌注损伤, 其中具体是涉及到哪条信号通路, 关键的基因和蛋白又是怎样的变化, 需要进一步的研究。

**3.2 自噬与神经退行性疾病** 自噬在神经系统疾病中的作用引起了人们的重视。许多神经退行性疾病发病的分子机制与低氧诱导下的细胞自噬相关, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)<sup>[38]</sup>、亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD)<sup>[39]</sup>、和帕金森病 (Parkinson's disease, PD)<sup>[40]</sup>等。低氧是 AD 发生的重要影响因素, 降低低氧的有害影响有助于预防或减缓 AD 的发生<sup>[41]</sup>。衰老或低氧时脑组织氧和葡萄糖供应的逐渐减少是导致代谢低下的原因之一。易发生低代谢的脑区是海马、内嗅皮层和认知相关的新皮层, 如顶叶、颞叶和额叶。在 AD 患者中, 代谢低下的脑区可引起淀粉样前体蛋白的过度表达, 降低 A $\beta$  的清除率<sup>[42]</sup>。Zhou X 等<sup>[43]</sup>研究发现自噬溶酶体途径受损发生在 AD 早期阶段甚至是 AD 发病的起始阶段, 且早于病理性蛋白沉积。研究表明, AD 的发病机制中可能有自噬的参与<sup>[44]</sup>。适度的自噬能够促进异常堆积的 A $\beta$  及 tau 蛋白的清除从而使 AD 的病理变化减轻, 但自噬的过度激活则会造成溶酶体膜的稳定性下降, 并使溶酶体内的水解酶溢出, 从而加速细胞的死亡。Cho MH 等<sup>[45]</sup>发现自噬可通过 PRKAA $\alpha$ -1 信号通路降解异常堆积的 A $\beta$ , 而 A $\beta$  堆

积过多又会造成小胶质细胞中 LC3B-II 和 Atg12-Atg15 复合物增多, 由此猜想, 自噬与异常堆积的 A $\beta$  有一定的关联。研究表明<sup>[46]</sup>, mTOR 的适度激活可以延缓 AD 的病理进展, 也可与 p70S6K 共同作用抑制 A $\beta$  的毒性损伤作用。

HD 是一种常染色体显性遗传疾病, 可导致患者运动功能障碍。HD 患者的发病机制可能是由于泛素蛋白酶体系统功能异常, 造成大量不溶性亨廷顿蛋白 (huntingtin, htt) 的堆积。Ravikumar B 等<sup>[47]</sup>发现使用自噬激活剂可以使细胞中 htt 的堆积减少, 从而使细胞的存活率大大增加。Qin ZH 等<sup>[48]</sup>使用自噬抑制剂抑制 htt 氨基端肽段的细胞的自噬活动后, 发现细胞内该片段及其聚集物的表达水平显著增加, 且细胞存活率大幅度下降。

PD 是一种常见的神经退行性疾病, 多见于中老年人。在其发病机制中, 多巴胺被氧化后可诱导 SH-SY5Y 细胞自噬的发生<sup>[49]</sup>。Redmann M 等<sup>[50]</sup>研究发现, PD 小鼠模型中 LC3 的蛋白表达量增加, 自噬水平上调。Parkin 是 PD 的发病机制中的关键因子, Parkin 与 PINK1 相结合促进了自噬的发生<sup>[51]</sup>。

总之, 神经退行性疾病发病机制复杂且不可治愈, 大大降低了患者的生活质量。这些疾病的发病机制可能是由于细胞内错误折叠蛋白的堆积过多, 造成自噬水平被破坏。但自噬在神经退行性疾病中的具体作用机制还需进一步的验证。

**3.3 自噬与神经胶质瘤** 神经胶质瘤是常见的中枢神经系统肿瘤, 术后复发率高, 且难以根本清除, 其发病机制与肿瘤细胞的无限增殖和侵袭的特性有关。在肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭等过程中, 低氧的环境起着十分关键的作用。神经胶质瘤细胞中存在着活跃的自噬现象, 且已有研究表明低氧是诱导神经胶质瘤细胞发生自噬的一个重要因素, 但具体作用机制尚不清楚。薛皓<sup>[52]</sup>研究表明, 低氧条件氧条件下胶质母细胞瘤自噬上调是通过“低氧/IL-6/p-STAT3/miR-155-3p/CREBRF/CREB3/ATG5/LC3B/自噬”这一全新完整信号通路实现的, 且证实低氧诱导的 IL-6 导致自噬可保护胶质瘤细胞免受凋亡的影响。李咏梅<sup>[53]</sup>研究表明, 低氧可诱导 mt-p53 蛋白上调, 而葡萄糖剥夺则诱导 mt-p53 下调。HIF-1 $\alpha$  及 mt-p53 在低氧下均同时上调可能对脑胶质瘤细胞耐极限低氧中有协同作用。HIF-1 $\alpha$  是脑胶质瘤细胞适应低氧状态的转录因子, 并参与了细胞自噬的过程。随着研究的深入, 改善低氧微环境, 促进 HIF-1 $\alpha$  的表达, 或许能成为治疗胶质瘤的手段之一。

## 4 总结

细胞自噬是真核生物中一种维持细胞存活和稳态的基本的生命现象,广泛地参与了许多疾病的发生和发展的过程。自噬作用机制的研究对于了解疾病的发生发展过程以及治疗方法的探索具有重要意义。适度的低氧条件下,自噬处于对机体细胞质量的把控,可清除衰老蛋白,修复机体,这有利于细胞的存活。持续的低氧会导致自噬程度加强,过度的低氧也会导致自噬过度的现象发生,最终导致神经细胞的死亡。但目前研究也存在一系列的问题,如低氧致脑部疾病与自噬之间是否存在某种特定的联系、自噬对神经细胞是保护机制还是损伤机制、各种脑部疾病中神经细胞的自噬水平是否存在差异等都有待研究。随着研究的深入,自噬在低氧致脑部疾病的发病机制中作用也逐渐完善,可为低氧致脑部疾病的研究和治疗提供潜在靶点。

## 参考文献:

[1]许娜,冯凌云,于燕.低氧通过 TLR2-MyD88 信号通路诱导 BV2 细胞 M1/M2 型极化 [J]. 滨州医学院学报,2021,44(6): 401-406.

[2]杨万超,刘翔,陈剑峰,等.高碳酸血症对严重低氧缺血大鼠脑损伤的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(5):473-477.

[3]张岩.复方景天片调控低氧诱导因子-1 $\alpha$  表达对大鼠缺血性脑损伤的保护作用[J].现代药物与临床,2019,34(12):3506-3511.

[4]董允,赵秀丽,黄登亮,等.NLRX1 对低氧诱导的小胶质细胞极化的影响[J].解放军医学院学报,2021,42(11):1172-1179.

[5]党英男,贾舒婷,赵伟,等.红景天对脑缺血-低氧大鼠血流动力学及神经元凋亡作用机制 [J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(12):727-732.

[6]Williams R.Circulation Research "In This Issue" Anthology [J].Circulation Research,2017,120(12):e58-e84.

[7]苏波,龙曼云,郑静,等.miR-30e-3p 调控的自噬对缺血缺氧致 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用[J].广西医科大学学报,2020,37(5):784-789.

[8]Adams RA,Victor M,Ropper AH.Trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso Acquired metabolic nervous system disorders[J].Principios de Neurología,1999:961-967.

[9]Shukitt-Hale B,Kadar T,Marlowe BE,et al.Morphological alterations in the hippocampus following hypobaric hypoxia [J].Hum Exp Toxicol,1996,15:312-319.

[10]Regard M,Oelz O,Brugger P,et al.Persistent cognitive impairment in climbers after repeated exposure to extreme altitude [J].Neurology,1989,39:210-213.

[11]巩生辉.自噬介导低氧下神经干细胞的增殖及机制研究[D].南宁:广西医科大学,2018.

[12]龙禹哲.骨髓间充质干细胞源外泌体通过传递 miR-19b 抑制缺氧复氧状态 H9c2 心肌细胞自噬和线粒体自噬 [D].贵州:遵义医科大学,2019.

[13]于加倍.低氧环境下抗阻练习对骨骼肌萎缩的影响及 Akt-FoxO1-MuRF1/Atrogin-1 通路调控机制[D].北京:北京体育大学,2019.

[14]刘恒炜.低氧介导自噬在子宫内胎异位症发生发展中的作用及机制研究[D].武汉:华中科技大学,2019.

[15]Ke Q,Costa M.Hypoxia-Inducible Factor-1(HIF-1)[J].Mol Pharmacol,2006,70(5):1469-1480.

[16]李永金,杨开勇,张谊,等.低氧诱导因子-1 在脑损伤中的双向调节作用[J].中国细胞生物学学报,2015,37(6):906-910.

[17]杨翌.脑缺血缺氧中缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  对小胶质细胞自噬调节的机制研究[D].重庆:第三军医大学,2014.

[18]Zhang H,Bosch-Marce M,Shimoda LA,et al.Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia[J].J Biol Chem,2008,283(16):10892-10903.

[19]Bellot G,Garcia-Medina R,Gounon P,et al.Hypoxia-induced autophagy is mediated through HIF-induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3-domains [J].Mol Cell Biol,2009,29(10):2570-2581.

[20]Hamacher-Brady A,Brady NR,Gottlieb RA.Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes[J].J Biol Chem,2006,281(40):29776-29787.

[21]符玉水,符元证,霍开明,等.香兰素通过抑制自噬及 PINK1 信号通路改善新生大鼠低氧缺血性脑损伤与炎症反应 [J].脑与神经疾病杂志,2021,29(8):463-469.

[22]施晓晨.三氟生通过诱导自噬加强巨噬细胞清除胞内寄生虫机制研究[D].长春:吉林大学,2016.

[23]刘文玲,贺修胜.哺乳动物自噬的调节因子[J].中南医学科学杂志,2019,47(3):333-336.

[24]汤思思.mTOR 上调 PFKFB3 的分子机制及其功能研究 [D].合肥:安徽医科大学,2019.

[25]徐琛莹.人结肠癌细胞中雌激素受体  $\beta$  与 mTORC1 和 mTORC2 通路的关系研究[D].上海:上海交通大学,2013.

[26]陈继军,王倩梅,赵鹏,等.褪黑素通过 AMPK-mTOR 信号通路介导的自噬在神经元缺血缺氧损伤中的作用研究 [J].解放军医药杂志,2019,31(10):10-16.

[27]Jawhari S,Ratinaud MH,Verdier M.Glioblastoma, hypoxia and autophagy: a survival-prone 'ménage-à-trois' [J].Cell Death Dis,2016,7(10):e2434.

[28]李岱.颅脑创伤后高表达 miR-124-3p 的小胶质细胞外泌体调控神经元自噬在神经功能损伤中的作用和机制研究 [D].天津:天津医科大学,2019.

[29]陆陈晨.MORN4 和 NR4A2 影响 A549 细胞线粒体自噬的分子机制研究[D].济南:山东大学,2019.

[30]田洪哲,曾力.低氧诱导因子在缺血再灌注损伤中的作用 [J].第二军医大学学报,2016,37(4):488-492.

[31]化维,朱媛媛,刘加涛.基于低糖低血清营养胁迫构建内质网应激和自噬模型及其评价 [J].安徽医科大学学报,2021,56(11):1779-1784.

[32]张雅楠.ADEVs 通过抑制 c-myc 表达调控脑出血大鼠内质网应激和自噬的实验研究[D].唐山:华北理工大学,2021.

(下转第 179 页)

(上接第151页)

- [33]高经华,刘亚伟,吉晶晶,等.热打击可通过调控内质网应激通路促进神经细胞凋亡[J].南方医科大学学报,2021,41(5):702-709.
- [34]Iurlaro R,Cristina MP.Cell death induced by endoplasmic reticulum stress[J].FEBS J,2016,283(14):2640-2652.
- [35]杨阳.氧化应激偶联内质网应激在氟中毒大鼠生殖损伤中的作用及机制[D].郑州:郑州大学,2015.
- [36]王伟伟.内质网应激—自噬对脑缺血再灌注能量代谢障碍与氧化应激的影响[D].长春:吉林大学,2014.
- [37]Carlioni S,Buonocore G,Balduini W.Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury[J].Neurobiol Dis,2008,32(3):329-339.
- [38]Chauhan G,Roy K,Kumar G,et al.Distinct influence of COX-1 and COX-2 on neuroinflammatory response and associated cognitive deficits during high altitude hypoxia[J].Neuropharmacology,2018,146:138-148.
- [39]周娟平,苏刚,陈丽霞,等.线粒体相关内质网膜在神经退行性疾病中的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2020,42(8):1465-1471.
- [40]周巍,刘鹏,刘一民,等.microRNA-221对MPP+诱导的帕金森病模型细胞凋亡和自噬的影响[J].贵阳医学院学报,2018,43(6):661-666.
- [41]Peers C,Pearson HA,Boyle JP.Hypoxia and Alzheimer's disease[J].Essays Biochem,2007,43:153-164.
- [42]李墨香,郝倩,刘莹,等.淀粉样前体蛋白基因多态性与阿尔兹海默病的关系[J].中国细胞生物学学报,2018,40(9):1599-1605.
- [43]Zhou X,Yang C,Liu Y,et al.Lipid rafts participate in aberrant degradative autophagic-lysosomal pathway of amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease[J].Neural Regeneration Research,2014,9(1):92-100.
- [44]邹文颖.自噬调控机制对阿尔兹海默病的影响[J].中风与

神经疾病杂志,2015,32(7):658-660.

- [45]Cho MH,Cho K,Kang HJ,et al.Autophagy in microglia degrades extracellular  $\beta$ -amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome[J].Autophagy,2014,10(10):1761-1775.
- [46]Shang YC,Chong ZZ,Wang S,et al.Prevention of beta-amyloid degeneration of microglia by erythropoietin depends on Wnt1,the PI3K/mTOR pathway,Bad,and Bcl-xL[J].Aging(Albany NY),2012,4(3):187-201.
- [47]Ravikumar B,Vacher C,Berger Z,et al.Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease[J].Nat Genet,2004,36(6):585-595.
- [48]Qin ZH,Wang Y,Kazantsev A,et al.Autophagy Regulates the Processing of Amino Terminal Huntingtin Fragments[J].Hum Mol Genet,2003,12(24):3231-3244.
- [49]Gómez-Santos C,Ferrer I,Antonio F,et al.Dopamine induces autophagic cell death and  $\alpha$ -synuclein increase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J].J Neurosci Res,2003,73(3):341-350.
- [50]Redmann M,Wani WY,Volpicelli-Daley L,et al.Trehalose does not improve neuronal survival on exposure to alpha-synuclein pre-formed fibrils[J].Redox Biology,2017,11:429-437.
- [51]McLelland GL,Soubannier V,Chen CX,et al.Parkin and PINK1 function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondrial quality control[J].Embo Journal,2014,33(4):282-295.
- [52]薛皓.低氧促进胶质母细胞瘤自噬和侵袭迁移过程中相关microRNAs的作用机制研究[D].济南:山东大学,2016.
- [53]李咏梅.HIF-1 $\alpha$ 对低氧环境中脑胶质瘤细胞的作用及相关机制研究[D].昆明:昆明医科大学,2015.

收稿日期:2021-12-10;修回日期:2022-02-28

编辑/成森