

# 自噬与脑缺血再灌注损伤的关系及其作用机制研究进展

陈晓雪 马秀梅 贾宇臣

**摘 要** 自噬是一种进化上高度保守的在所有真核生物中均存在的细胞自清除和再循环机制,近年来研究发现,自噬与脑缺血再灌注损伤关系密切。目前脑缺血再灌注损伤是治疗缺血性脑卒中过程中的一大难题,自噬通过多种机制参与调控脑缺血再灌注损伤,但自噬带来的结果是减轻脑缺血再灌注损伤还是加速了缺血脑组织的死亡仍存在不同说法,本文综述了近年来自噬参与脑缺血再灌注损伤的主要相关通路以及自噬激活水平与再灌注损伤预后的关系,以期提供新的研究思路。

**关键词** 自噬 脑缺血再灌注损伤 作用机制

**中图分类号** R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.004

脑卒中是威胁人类生命健康的主要疾病之一,在我国是成人致残率及致死率的首位病因,其中缺血性脑卒中占比约 85%,具有发生率高、致死率高及致残率高的特点<sup>[1]</sup>。急性缺血性脑卒中治疗的一个主要目标是恢复脑血流,但由于溶栓时间窗狭窄,能进行溶栓治疗的患者比例很小,即使进行有效溶栓后,患者仍要面临一个威胁——缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R 损伤)<sup>[2]</sup>。尽管进行再灌注后会不可避免再次致使神经元损伤,但目前组织纤溶酶原激活剂治疗仍是治疗缺血性脑卒中最有效的策略<sup>[3]</sup>。近年来,有多种干预方式试图降低这种因再灌注给缺血脑组织带来的二次伤害,但临床上反馈的结果不甚理想,所以积极地探索一种能有效防治脑 I/R 损伤的方法至关重要。自噬已被证实参与了脑 I/R 损伤,并且在近年来被看作可能是脑 I/R 损伤的一个新的治疗靶点。

## 一、脑 I/R 损伤中的细胞损伤机制

在大脑发生血供障碍时,缺血区域的神经细胞会面临自由基堆积、兴奋性氨基酸毒性及 DNA 损伤等危害,最终导致不可逆的死亡,这种因为生存环境“胁迫”发生的快速死亡被称为坏死,并伴随着炎性细胞因子的大量释放<sup>[4]</sup>。但实际上在脑缺血发生时,导致细胞死亡的方式并非只有这一种,还包括凋

亡及自噬等至少 3 种行为参与了细胞死亡过程。细胞凋亡是一种由基因严格调控的程序化细胞死亡行为,在再灌注损伤过程中因活性氧生成而被激活,不伴有炎性细胞因子的释放。凋亡的发生可分为两种途径,一种是死亡受体介导外源性途径激活细胞内凋亡酶 caspase,另一种是线粒体介导的内源性途径,因缺氧、辐射或毒素激活破坏了线粒体膜的完整性,从而激活凋亡相关蛋白 Bcl-2 家族<sup>[5]</sup>。总之凋亡带来的结果也是导致细胞走向死亡,在脑缺血发生或是缺血再灌注后,抑制凋亡的发生总能挽救濒死的神经细胞,这一点随着研究愈发明确。自噬是自噬体吞噬细胞质内变性的细胞器、蛋白质并与溶酶体相融合,形成自噬溶酶体进而降解内容物以实现再利用的过程,是非 caspase 介导的严格程序化的过程<sup>[6]</sup>。已有大量研究证明自噬在脑缺血再灌注损伤过程中至关重要,自噬的调节在再灌注阶段对受损神经细胞的转归起着举足轻重的作用。在正常情况下,自噬能清除受损的细胞器和蛋白质,从而维持细胞生存环境的稳定,但值得研究的是,在应激反应下自噬与凋亡和坏死导致的结果不同,应激状态下自噬被激活后在不同的研究中可能产生完全不同的结果,也许通过激活/抑制自噬又能成为细胞的保护机制。

## 二、自噬的概述

1. 自噬的过程:哺乳动物细胞自噬有 3 种途径:微自噬、伴侣介导的自噬和宏观自噬,宏观自噬是最常见和最活跃的自噬形式。自噬是高度保守严格程序化的过程,大致包括自噬体起始、延伸、成熟和与溶酶体融合这几个过程。在自噬激活后,首先诱导形成一个双层膜隔离室结构,这一起始过程需要两大分子复合物参与,一个是Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶复合物

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2018MS08027)

作者单位:010000 呼和浩特,内蒙古医科大学研究生学院(陈晓雪);010000 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院病理科(马秀梅);010000 呼和浩特,内蒙古医科大学内蒙古自治区分子生物学重点实验室(贾宇臣)

通讯作者:马秀梅,教授,硕士生导师,电子信箱:1771120626@qq.com

com

(PI<sub>3</sub>K - III), PI<sub>3</sub>K - III/Vps 34 的激活以及 Vps 34 活性的产物磷脂酰肌醇 - 3 - 磷酸(PI<sub>3</sub>P)对自噬的起始阶段十分重要<sup>[6]</sup>。另一个大分子复合物是 ULK 复合物,由自噬相关基因 13 (autophagy - related gene 13, Atg13)、Atg101、FIP200 和 ULK1 或其同系物 ULK2 组成,Atg13 结合 ULK1/ULK2,并介导它们与 FIP200 的结合,激活 ULK,促进 ULK 对 FIP200 的磷酸化来启动自噬体的形成<sup>[7]</sup>。形成自噬体前的双层膜结构需要通过延伸来包裹所需降解的胞内大分子结构,这一过程可能需要借助其他细胞器的膜。自噬相关基因 Atg 家族可能在此过程发挥了作用,除此之外还需要其他两种泛素样反应的参与。成熟的自噬体沿着微管双向运动,在一些蛋白的驱动下,自噬体膜与溶酶体膜相互融合形成自噬溶酶体,其所携带的底物在溶酶体酸性环境和各种水解酶的作用下被降解,在此过程中底物被降解为氨基酸、脂肪酸等小分子物质被再次利用<sup>[8]</sup>。

2. 自噬常用检测蛋白——LC3、p62 与 Beclin - 1: LC3 即微管相关蛋白轻链 3 (microtubule - associated protein light chain 3, LC3) 是 Atg8 的哺乳动物同源蛋白,是唯一与自噬体特异相关且与其他囊泡结构相关的已知蛋白。它最初以 pro - LC3 的形式被合成,先通过蛋白水解去除 C - 末端转化为 LC3I,接着与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 结合转化为 LC3II。LC3I 定位于胞质,LC3II 定位于自噬体的膜内及膜外,最终在与溶酶体相融合最终在溶酶体内被降解<sup>[9]</sup>。因此 LC3II 的表达量代表着自噬体的数量水平。

p62 又称 SQSTM,是典型的自噬受体,是一种多功能蛋白,位于胞质参与多种信号转导途径。p62 有形成聚集体的能力,其包括多个结构域调节不同的信号通路。p62 能通过 LC3 相互作用区 (LC3 interacting region, LIR) 将泛素化的蛋白传递给 LC3 接着定位于自噬体上,作为自噬的底物被溶酶体降解<sup>[10]</sup>。因而 p62 蛋白表达水平与自噬的水平呈负相关。

Beclin - 1 是 Atg6 的哺乳动物同源蛋白,对自噬体的形成和成熟起着重要的作用,它调节 PI<sub>3</sub>K - III 的催化单元 Vps 34 的激酶活性生成 PI<sub>3</sub>P,通过 PI<sub>3</sub>P 的生成,Beclin - 1 - Vps34 复合物可以招募参与自噬体形成的重要自噬蛋白并为其提供一个平台,PI<sub>3</sub>K - III/vps 34 及其含有 Beclin - 1 的复合物是自噬早期吞噬泡形成所必需的<sup>[11]</sup>。因此 Beclin - 1 的表达量与自噬水平呈正相关。

LC3II 存在于自噬体膜,在自噬体与溶酶体结合后会被降解,因此 LC3II 的表达水平仅代表了自噬体通量,因溶酶体功能障碍或其他原因所致的自噬过程不完整时,LC3II 的表达量并不能代表真实的自噬水平。p62 拥有多个结构域调节不同的信号通路,包括参与血管生成和早期心血管发育或细胞极性等,而且 p62 的水平也并不是总是与自噬呈反比,在长期饥饿状态下甚至能诱导提高自噬的水平<sup>[12]</sup>。Beclin - 1 是一种平台蛋白,它能与几种不同的蛋白相互作用形成不同的蛋白质复合物,除了与 PI<sub>3</sub>K - III 和其他蛋白质作用外还能与抗凋亡的 Bcl - 2 家族成员结合,在细胞凋亡方面也起着重要的作用<sup>[13]</sup>。综上所述,这 3 种蛋白虽然都与自噬水平关系密切,但单一蛋白水平的变化并不能完全代表真实完整的自噬水平,因此在观察自噬水平时,最好选用多个蛋白对比观察分析。

### 三、自噬参与脑 I/R 损伤的可能分子机制

1. PI<sub>3</sub>K - Akt - mTOR 通路: PI<sub>3</sub>K、Akt 和 mTOR 通路在神经系统急性损伤中起着重要作用。PI<sub>3</sub>K 是一种可使肌醇环第 3 位羟基磷酸化的磷酸酰肌醇激酶,可分为 I 型、II 型和 III 型。PI<sub>3</sub>K - I 激活可抑制细胞自噬,PI<sub>3</sub>K - II 被认为与自噬关系不大,PI<sub>3</sub>K - III 的激活可促进细胞自噬<sup>[14]</sup>。PI<sub>3</sub>K 被激活后能激活磷酸肌醇依赖酶 PDK1 和 PDK2,从而导致 Akt 磷酸化<sup>[10,15]</sup>。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种进化上较为保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能调控转录、细胞骨架和细胞代谢, mTOR 信号依赖于雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex1, mTORC1) 和 mTORC2, mTORC2 对自噬调节的贡献微乎其微, mTORC1 被认为是哺乳动物细胞中主要的自噬抑制因子<sup>[6]</sup>。Akt 是 mTORC1 的一个强刺激因子,可通过结合和干扰多种蛋白来激活 mTORC1, mTORC1 磷酸化抑制了 Atg13 从而抑制自噬。ULK1 和 ULK2 是 Atg1 的两个哺乳动物同源蛋白, FIP200 是一种 ULK 结合蛋白, FIP200 和 Atg13 对于 ULK1 的稳定和激活至关重要, mTOR 通过磷酸化 Atg13 和 ULK 来抑制 ULK - Atg13 - FIP200 复合物的形成,从而防止哺乳动物细胞自噬<sup>[10]</sup>。雷帕霉素是 mTOR 的一种抑制剂,可以阻止这一过程来促进自噬,在饥饿、缺乏养分或 mTOR 被抑制时, Atg13 和 ULK1/2 被去磷酸化从而激活 ULK1/2,使 FIP200 磷酸化并与 Atg1 结合激活 Atg1 参与诱导自噬体的形成<sup>[16]</sup>。

2. AMPK - mTOR 通路:腺苷 - 磷酸激活蛋白激

酶[adenosine 5' - monophosphate (AMP) - activated protein kinase, AMPK]是真核细胞中最重要的分子能量传感器之一,其活性能够控制多种代谢过程,将细胞代谢与能量供应联系起来。每个 AMPK 复合体都由一个  $\alpha$  亚基、 $\beta$  亚基和  $\gamma$  亚基构成。其中  $\gamma$  亚基作为一种传感器,使 AMPK 能够感知一磷酸腺苷(adenosine - monophosphate, AMP)、二磷酸腺苷(adenosine - diphosphate, ADP)、三磷酸腺苷(adenosine - triphosphate, ATP)的水平变化,以及能在 AMP/ATP 和 ADP/ATP 的比值变化时作出反应<sup>[17]</sup>。在面对脑 I/R 损伤导致的能量胁迫时,AMPK 直接激活代谢酶,调节不同的能量消耗和能量产生途径以维持足够的能量平衡,如抑制消耗 ATP 的代谢过程(如脂质、蛋白质和碳水化合物的生物合成),激活合成 ATP 的分解过程(例如葡萄糖的摄取和代谢)<sup>[18]</sup>。AMPK 的激活正向调节自噬活性,抑制 mTORC1 的活性是 AMPK 促进自噬的主要机制之一,另外一个机制是 AMPK 对 ULK 1 复合物的活性起着与 mTORC1 相反的作用,从而对自噬体形成的第一步就进行了积极的调控。此外,AMPK 对自噬的调节还可以通过磷酸化不同的 III 类  $PI_3K$  复合物的不同亚基来实现的(例如 vps34),AMPK 活化既能增强亲自噬的 vps34 复合物活性,又能抑制其他与自噬无关的 III 类  $PI_3K$  复合物的形成<sup>[19]</sup>。

3. p38 MAPK 通路: p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen - activated protein kinase, p38 MAPK)是高度保守的丝氨酸/苏氨酸丝裂原活化蛋白激酶家族成员,参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化、自噬和凋亡等。MAPK 家族包括细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal - regulated kinase 1/2, ERK1/2)、c - Jun 氨基末端激酶 1 - 3 (c - Jun N - terminal kinase, JNK1 - 3)、p38( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ )和 ERK 5 家族,这些通路在脑缺血后均能被激活,尤其是 p38 和 JNK 在炎症介导的缺血损伤中起着重要作用<sup>[20]</sup>。p38 $\alpha$  MAPK 通路对自噬的调控在缓解炎症信号中起着直接作用。He 等<sup>[21]</sup>研究发现,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激小胶质细胞后,p38 $\alpha$  MAPK 能直接磷酸化自噬起始复合物中的 ULK1,通过抑制 ULK1 的活性,破坏了自噬起始复合物中的 ATG1 相互作用,从而降低了自噬的通量和水平,这表明激活 p38 $\alpha$  MAPK 能抑制自噬水平。此外,其团队还发现 p38 $\alpha$  MAPK 通路的激活是原代小胶质细胞产生白介素 - 1 $\beta$  (IL - 1 $\beta$ )的必要条件,在没有任何明显的炎症刺激

的情况下仅抑制 ULK1 就足以促进炎症反应。但在另外几项研究中,p38 MAPK 对自噬的调节却是反方向的,Xue 等<sup>[22]</sup>研究发现,抑制 JNK/p38 级联通路的激活能负调控 OGD 处理的 PC12 细胞的自噬水平,从而抑制细胞凋亡水平。Zhang 等<sup>[23]</sup>研究发现,抑制 p38 MAPK 通路可减轻缺血发作后的线粒体有丝分裂,减少线粒体自噬以维持线粒体的含量。纵使 p38 MAPK 在脑 I/R 损伤中的对自噬的调控不十分清晰,但以上研究结果也能提示 p38 MAPK 通路在缺血损伤中具有潜在的神经保护作用。

#### 四、自噬与脑缺血再灌注损伤的关系

脑 I/R 损伤是一个复杂的多环节的过程,越来越多的证据表明,自噬可能在神经元的存活和死亡中起到关键作用。抑制自噬被认为可以减轻脑 I/R 损伤,似乎抑制自噬是预防脑 I/R 损伤的一种新策略,确实很多研究表明自噬可能是神经保护性的,但也另有一些研究得出了相反的结论。

1. 自噬减轻脑缺血再灌注损伤:近年来多篇研究提示,无论在体内模型还是体外模型中,再灌注期间抑制自噬均不利于神经细胞的存活。研究发现黄芪甲苷 IV 在体内能通过促进自噬减少大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠的脑梗死体积,减轻脑缺血再灌注损伤,在体外能提高 HT22 细胞的活力,降低凋亡率,同时降低 p62 的表达,增加 LC3II/LC3I 的表达<sup>[24]</sup>。研究还发现很多药物或者处理措施也是通过激活自噬来发挥的保护作用,如 Sun 等<sup>[25]</sup>研究发现在缺血再灌注阶段,缺血后处理(ischemic post - conditioning, IpostC)减少了线粒体细胞色素 C 的释放,而自噬抑制剂 3 - 甲基腺嘌呤(3 - methyladenine, 3 - MA)在抑制自噬时也抑制了 IpostC 的这种保护作用,这表明 IpostC 通过激活自噬加速清除了受损的线粒体,而这有利于神经元的存活。He 等<sup>[26]</sup>研究发现,白藜芦醇在大鼠脑 I/R 阶段增强了自噬,并通过增强自噬活性来抑制炎症小体 NLRP3 的激活,以减轻脑 I/R 所致的炎症损伤,表现为 LC3II/LC3I 比值的增加和 p62 表达的降低,并且 3 - MA 预处理时增强了 NLRP3 的表达。这些数据表明激活自噬在缺血再灌注中的具有保护作用。

2. 自噬加重脑缺血再灌注损伤:脑缺血再灌注过程中自噬激活有助于清除受损的细胞器,促进能量和物质的循环,常被认为是一种保护机制,但也有报道称过度的自噬形成可加重神经元的凋亡、坏死。Wang 等<sup>[27]</sup>研究发现, lncRNA H19 通过激活自噬而

导致氧糖剥夺再灌注 (oxygen – glucose deprivation – reperfusion, OGD/R) 造成的 SH – SY5Y 细胞活力损伤加重。Jiang 等<sup>[28]</sup>研究发现, 外源性硫化氢钠可减轻 MCAO 诱导的大鼠脑 I/R 损伤以及 OGD/R 诱导的 PC12 细胞损伤。透射电镜显示硫化氢钠减少了 MCAO 处理后的大鼠脑内发生自噬的细胞数目。硫化氢钠对 OGD/R 诱导的 PC12 细胞 caspase – 3 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 活性有抑制作用, 而雷帕霉素作用后削弱了这种抑制作用, 相反, 应用 3 – MA 处理时这种保护作用被增强, 这说明过度激活的自噬加重了 OGD/R 所致的细胞损伤, 抑制过度激活的自噬可以保护受损的神经细胞。Luo 等<sup>[29]</sup>研究发现, 右旋美托咪啶 (DEX) 通过抑制缺血脑组织神经元的自噬, 与 DEX + 雷帕霉素比较, 单独 DEX 处理和 DEX + 3 – MA 处理在再灌注 24h 后, 脑梗死范围缩小, 神经功能障碍改善, DEX 降低了原代神经细胞 LC3 和 Beclin – 1 的表达, 抑制凋亡和自噬水平。这些数据表明自噬的激活在缺血再灌注阶段是有害的。

## 五、展 望

目前对自噬在脑 I/R 损伤中的具体作用的争议可能与自噬复杂的调节网络、体外细胞造模方式不同、体内造模缺血时间不等、再灌注时间的差异以及治疗干预方式的不同有关。因此, 通过抑制/增强自噬来保护缺血组织的想法可能需要综合考虑多种因素的影响来进行研究。缺血性脑卒中的发生率逐年增高, 高致残率使患者的生活质量严重下降, 自噬也许给脑卒中治疗带来了新的思路。自噬通过多种信号途径参与了脑缺血再灌注阶段的病理转归, 主要包括 PI<sub>3</sub>K – Akt – mTOR 通路、AMPK – mTOR 通路和 p38 MAPK 通路等, 又通过这些通路调控线粒体应激、炎症细胞因子及凋亡等机制来影响脑 I/R 损伤的最终结果。今后还需要开展深入的研究阐述自噬在脑 I/R 损伤中的作用通路及其对神经元最终命运的影响, 为自噬成为临床上治疗脑缺血再灌注损伤的新靶点提供依据。

## 参考文献

- 1 吴林. 缺血性脑卒中临床治疗研究现状与进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(19): 3065 – 3066, 3047
- 2 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105 – 119
- 3 Savitz SI, Baron JC, Yenari MA, *et al.* Reconsidering neuroprotection in the reperfusion era [J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3413 –

3419

- 4 Saeed WK, Jun DW, Jang K, *et al.* Does necroptosis have a crucial role in hepatic ischemia – reperfusion injury? [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184752
- 5 Liu H, Jing X, Dong A, *et al.* Overexpression of TIMP3 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis through ros/maps pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3): 1011 – 1023
- 6 Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349 – 364
- 7 Chong ZZ, Shang YC, Maiese K. Cardiovascular disease and mTOR signaling[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2011, 21(5): 151 – 155
- 8 Decuyper JP, Ceulemans LJ, Agostinis P, *et al.* Autophagy and the kidney: implications for ischemia – reperfusion injury and therapy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(4): 699 – 709
- 9 Khaminets A, Behl C, Dikic I. Ubiquitin – dependent and independent signals in selective autophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(1): 6 – 16
- 10 Chen Y, Li Q, Li Q, *et al.* p62/SQSTM1, a central but unexploited target: advances in its physiological/pathogenic functions and small molecular modulators[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(18): 10135 – 10157
- 11 Yue Z, Zhong Y. From a global view to focused examination: understanding cellular function of lipid kinase VPS34 – Beclin 1 complex in autophagy [J]. *J Mol Cell Biol*, 2010, 2(6): 305 – 307
- 12 Sahani MH, Itakura E, Mizushima N. Expression of the autophagy substrate SQSTM1/p62 is restored during prolonged starvation depending on transcriptional upregulation and autophagy – derived amino acids [J]. *Autophagy*, 2014, 10(3): 431 – 441
- 13 Ravanani P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: the spotlight for cellular stress responses [J]. *Life Sci*, 2017, 188: 53 – 67
- 14 马雷雷, 武士锋, 杨波, 等. PI<sub>3</sub>K/Akt/mTOR 信号通路和细胞自噬与腹膜透析相关腹膜纤维化的研究进展[J]. *广东医学*, 2019, 40(13): 1960 – 1962, 1966
- 15 Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25 – 32
- 16 Maiese K, Chong ZZ, Wang S, *et al.* Oxidant stress and signal transduction in the nervous system with the PI<sub>3</sub>K, Akt, and mTOR cascade [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11): 13830 – 13866
- 17 Ross FA, Jensen TE, Hardie DG. Differential regulation by AMP and ADP of AMPK complexes containing different  $\gamma$  subunit isoforms [J]. *Biochem J*, 2016, 473(2): 189 – 199
- 18 Garcia D, Shaw RJ. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 789 – 800
- 19 Tamargo – Gómez I, Mariño G. AMPK: regulation of metabolic dynamics in the context of autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3812
- 20 Sun J, Nan G. The mitogen – activated protein kinase (MAPK) signaling pathway as a discovery target in stroke [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(1): 90 – 98

- 21 He Y, She H, Zhang T, *et al.* p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1 [J]. J Cell Biol, 2018, 217(1): 315–328
- 22 Xue LX, Xu ZH, Wang JQ, *et al.* Activin A/Smads signaling pathway negatively regulates oxygen glucose deprivation – induced autophagy via suppression of JNK and p38 MAPK pathways in neuronal PC12 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 480(3): 355–361
- 23 Zhang XM, Zhang L, Wang G, *et al.* Suppression of mitochondrial fission in experimental cerebral ischemia: the potential neuroprotective target of p38 MAPK inhibition[J]. Neurochem Int, 2015, 90: 1–8
- 24 Zhang Y, Zhang Y, Jin XF, *et al.* The role of astragaloside IV against cerebral ischemia/reperfusion injury: suppression of apoptosis via promotion of p62 – lc3 – autophagy [J]. Molecules, 2019, 24(9): 1838
- 25 Sun Y, Zhang T, Zhang Y, *et al.* Ischemic postconditioning alleviates cerebral ischemia – reperfusion injury through activating autophagy

- during early reperfusion in rats [J]. Neurochem Res, 2018, 43(9): 1826–1840
- 26 He Q, Li Z, Wang Y, *et al.* Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1 – dependent autophagy induction [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50: 208–215
- 27 Wang J, Cao B, Han D, *et al.* Long non – coding rna h19 induces cerebral ischemia reperfusion injury via activation of autophagy [J]. Aging Dis, 2017, 8(1): 71–84
- 28 Jiang WW, Huang BS, Han Y, *et al.* Sodium hydrosulfide attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing overactivated autophagy in rats [J]. FEBS Open Bio, 2017, 7(11): 1686–1695
- 29 Luo C, Ouyang MW, Fang YY, *et al.* Dexmedetomidine protects mouse brain from ischemia – reperfusion injury via inhibiting neuronal autophagy through up – regulating HIF – 1 $\alpha$  [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 197

(收稿日期: 2020 – 07 – 03)

(修回日期: 2020 – 07 – 13)

(上接第 12 页)

- 4 Hazari Y, Hetz C, Galluzzi L, *et al.* Autophagy in hepatic adaptation to stress[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 183–196
- 5 Kocaturk NM, Akkoc Y, Kig C, *et al.* Autophagy as a molecular target for cancer treatment[J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 134: 116–137
- 6 Wang Y, Zhao T, Deng Y, *et al.* Genipin ameliorates carbon tetrachloride – induced liver injury in mice via the concomitant inhibition of inflammation and induction of autophagy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1–12
- 7 Chao XJ, Wang SG, Zhao Katrina, *et al.* Impaired tfeb – mediated lysosome biogenesis and autophagy promote chronic ethanol – induced liver injury and steatosis in mice [J]. Gastroenterology, 2018, 155(3): 865–879
- 8 Milton – Laskibar I, Aguirre L, Etxeberria U, *et al.* Involvement of autophagy in the beneficial effects of resveratrol in hepatic steatosis treatment. A comparison with energy restriction[J]. Food Function, 2018, 9(8): 4207–4215
- 9 Zhang Y, Cao Y, Chen J, *et al.* A new possible mechanism by which punicalagin protects against liver injury induced by type 2 diabetes mellitus: upregulation of autophagy via the Akt/FoxO3a signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(50): 13948–13959
- 10 Yu Z, Jv Y, Cai L, *et al.* Gambogic acid attenuates liver fibrosis by inhibiting the PI<sub>3</sub>K/AKT and MAPK signaling pathways via inhibiting HSP90[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 371: 63–73
- 11 Xie ZY, Wang FF, Xiao ZH, *et al.* Long noncoding RNA XIST enhances ethanol – induced hepatic stellate cells autophagy and activation via miR – 29b/HMGB1 axis[J]. IUBMB Life, 2019, 71(12): 1962–1972

- 12 Qi W, Li Z, Yang C, *et al.* Inhibitory mechanism of muscone in liver cancer involves the induction of apoptosis and autophagy [J]. Oncol Rep, 2020, 43(3): 839–850
- 13 Zhang W, Liu Y, Fu Y, *et al.* Long non – coding RNA LINC00160 functions as a decoy of microRNA – 132 to mediate autophagy and drug resistance in hepatocellular carcinoma via inhibition of PIK3R3 [J]. Cancer Lett, 2020, 478: 22–33
- 14 Ueno T, Komatsu M. Autophagy in the liver: functions in health and disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(3): 170–184
- 15 Campana L, Iredale J. Regression of liver fibrosis[J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(1): 1–10
- 16 Ruat M, Chavarria L, Camprecios G, *et al.* Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 458–469
- 17 Messer JS. The cellular autophagy/apoptosis checkpoint during inflammation[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(7): 1281–1296
- 18 Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589–604
- 19 Levy JM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 528–542
- 20 Maiuri MC, Kroemer G. Therapeutic modulation of autophagy: which disease comes first[J]. Cell Death Different, 2019, 26(4): 680–689

(收稿日期: 2020 – 06 – 13)

(修回日期: 2020 – 07 – 01)