

## 脑缺血过程中自噬作用的研究进展

陈颖霞 综述, 汤永红 审校

(南华大学附属第二医院神经内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 自噬; 脑缺血损伤; 神经元死亡

[摘要] 缺血性脑卒中是致死致残率极高的一类难治性疾病。越来越多的证据表明, 适度的自噬可以清除受损细胞器, 从而保护细胞抵御各种伤害; 然而, 长期过度自噬, 使得细胞内容物降解过多引发细胞死亡, 导致组织器官严重损伤。在多个不同的缺血性脑损伤动物模型中观察到, 缺血性脑损伤过程中自噬被激活并参与其神经元死亡的调节。本文就缺血性脑损伤过程中自噬的相关作用的研究进展做一概述。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

### The Research Progress of Autophagy in Cerebral Ischemia

CHEN Ying-Xia, and TANG Yong-Hong

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Autophagy; Cerebral Ischemic Injury; Neuronal Death

[ABSTRACT] Ischemic stroke is a kind of intractable disease with high mortality and disability. There is increasing evidence that a moderate autophagy can clean damaged organelles, so as to protect cells against damage. However, excessive autophagy can degrade cell components too much to induce cell death and serious injury of tissues and organs. In a number of different animal models with hypoxic-ischemic brain injury, autophagy is activated and involves regulating neuronal death in the processes of cerebral ischemic injury. In this paper, we summarize the function of autophagy in ischemic brain injury.

自噬是细胞内“自我吞噬”的过程。神经元中自噬体生物合成的主要部位在轴突末梢, 适当的基础自噬可通过自噬体逆向运输至胞体, 并且在运输过程中与溶酶体融合成为成熟的自噬体, 在维持轴突内稳态中起重要作用<sup>[1]</sup>。轴突中自噬不足或运输障碍可能导致蛋白质、细胞器和异常膜结构在轴突的累积, 引起病理改变。病理情况可能诱导自噬, 自噬体局部生物合成增强并且在轴突积累, 导致细胞死亡<sup>[2]</sup>。有研究表明, 自噬紊乱可能在缺血再灌注脑损伤以及神经退行性疾病, 包括阿尔茨海默症、帕金森病和亨廷顿病的发病机制中发挥重要作用。然而, 自噬过程在缺血损伤神经元中的变化及病理意义, 目前仍存在争议。

### 1 自噬的概念

自噬又称为Ⅱ型细胞程序性死亡(programmed

cell death, PCD), 它是细胞的一种高度保守降解途径, 是真核细胞在自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)调控下, 利用自身溶酶体途径降解细胞生物大分子、细胞器或病原微生物以维持细胞的生存、分化、生长以及稳定的过程<sup>[3-4]</sup>。

根据被吞噬的细胞内容物进入溶酶体的不同途径, 可将自噬分为巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬。巨自噬是细胞浆中可溶性蛋白和坏死的细胞器被非溶酶体来源的双层膜结构所包裹的过程。分子伴侣介导的自噬是通过底物中特异的靶序列选择性地将底物运送至溶酶体中, 并在伴侣蛋白的作用下降解和运输的过程。微自噬则是胞内物质直接通过溶酶体膜自身变形, 包裹吞噬细胞浆中的底物, 并形成溶酶体内膜泡, 从而将其包裹物释放到溶酶体中降解的过程。目前对巨自噬过程研究最为广泛, 其机制也最为清楚, 所以通常所

[收稿日期] 2016-01-05

[修回日期] 2016-03-15

[作者简介] 陈颖霞, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病和神经干细胞移植, E-mail 为 283083665@qq.com。通讯作者汤永红, 硕士, 主任医师, 教授, 从事脑血管病和神经干细胞移植等临床研究, E-mail 为 tyh6246@163.com。

称细胞自噬多狭义地指巨自噬<sup>[5]</sup>。

完整的自噬周期是一个高度调控的多步骤过程,可分为四个阶段:①自噬膜的形成,细胞在自噬起始信号的调控下,胞浆中形成隔离膜也被称之为吞噬泡,它是自噬发生的标志之一;②自噬体的形成,吞噬泡不断延伸,形成杯状双层膜结构,呈“C”形,包裹胞浆中需要降解的部分,最终成为密闭的“O”形双层膜结构自噬体,是自噬发生的标志之二;③自噬体的运输、融合,形成的自噬体通过胞内运输系统到达溶酶体,与溶酶体融合形成自噬溶酶体,或者在到达溶酶体之前也可先与吞噬泡、吞饮泡和内涵体融合形成自噬内涵体再与溶酶体融合;④自噬体的降解,自噬体内膜被溶酶体酶降解,其包裹的胞浆成分也在溶酶体酶作用下降解,有用的物质被输送到胞浆中重新利用<sup>[6-7]</sup>。

对自噬分子生物学的认识最初基于识别酵母中的自噬相关基因,以及随后发现的其它真核生物中的酵母同源物<sup>[8]</sup>。目前,已经在酵母菌中发现 38 个 Atg 基因<sup>[9]</sup>。这些基因多属保守型基因,并且在多细胞真核生物中具有类似功能<sup>[10]</sup>。自噬复杂的分子机制使得其调控更为复杂,涉及到许多可能在多个层面交叉的信号通路。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是自噬的核心调控因子之一,可与细胞外信号整合从而抑制自噬。I 类磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)介导自噬,也主要通过对胰岛素样生长因子和其它生长因子的响应来调节 mTOR 活性。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)是细胞内能量调节的开关,感应能量的消耗,从而正向调控自噬。Bcl-2 (B-cell lymphoma/Leukemia-2)凋亡蛋白家族在调节自噬上也起到了重要作用。例如, Bcl-2 结合 BECN1 (Beclin-1, 自噬相关蛋白),从而破坏Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶(Ptdins3K)复合物的形成,并由此干扰自噬的诱导。除 BECN1,内质网中的 Bcl-2 蛋白也可能通过调节内质网中游离  $\text{Ca}^{2+}$  的平衡来抑制自噬<sup>[9]</sup>。

## 2 神经元的基础自噬和诱导自噬

自噬可分为“基础自噬”和“诱导自噬”<sup>[6]</sup>。大多数细胞中,自噬表达的水平较低,但对蛋白质或细胞成分的基本转换以及选择性地清除受损细胞器具有不可或缺的作用<sup>[11]</sup>。

### 2.1 基础自噬

在神经元中,基础自噬被认为具有“管家”作用<sup>[12]</sup>。一般认为,正常条件下神经元的自噬水平低,其自噬体的生物合成率也低<sup>[1]</sup>。神经元中基础自噬水平低可能与其既能利用葡萄糖又能利用酮体供能有关<sup>[6]</sup>。大脑中糖原储备极少,并且几乎都储存在星形胶质细胞内,在其血糖较低的情况下,邻近星形胶质细胞内的糖原可降解为乳酸、酮体和葡萄糖,通过缝隙连接释放到邻近神经元,神经元利用葡萄糖、乳酸或者酮体在短时间内为其供能。星形胶质细胞还能分泌生长因子和神经肽也有助于对神经元的保护<sup>[13]</sup>。另有学者推测神经元自噬的基础水平同其它类型的细胞一样高,但新形成的自噬体与溶酶体迅速融合后被有效地清除,从而避免了自噬性中间产物的生成并且几乎很难检测到自噬体<sup>[14]</sup>。现有的许多数据表明,基础水平的自噬对神经元具有保护作用,通过基础自噬能够阻止受损细胞器的聚集和异常蛋白质的积累,从而维持轴突的动态平衡并且有效清除死亡细胞。然而,随着自噬的进展,神经元接受更多刺激时可解除对自噬机制的控制,使得基础自噬转换为诱导自噬<sup>[1]</sup>。

### 2.2 诱导自噬

与基础自噬相比,诱导自噬发生的程度明显要强烈许多,它是细胞应对外部刺激的一种保护性反应。中枢神经系统里自噬被激活不仅与脑缺血/再灌注有关,还与营养不足、神经毒素、兴奋毒性刺激、闭合性颅脑损伤和神经源性致病途径有关<sup>[1, 15-16]</sup>。自噬诱导的过程中,自噬体生物合成明显增强,神经元发生改变导致自噬调节机制失控从而允许自噬从基础水平向诱导(活化)水平转变<sup>[1]</sup>。目前数据表明,自噬是由多个调节器控制的,其活化依赖于营养的利用率,如胰岛素、氨基酸和 AMPK 通过 mTOR 发挥作用<sup>[17]</sup>。普遍认为 mTOR 参与自噬的负性调控,涉及细胞存活、分化、转录、翻译、蛋白质降解、肌动蛋白细胞骨架组织和自噬的调控,具有多功能生物学特性。但 mTOR 对自噬的负性调控机制目前还不完全清楚<sup>[18]</sup>。

## 3 脑缺血过程中自噬的作用

对于缺血诱导的自噬是导致神经元死亡的原因,还是细胞凋亡和坏死的伴随现象,或是内源性神经保护机制的表现,目前仍无明确共识。自噬过程对缺血神经元的潜在影响因实验资料的不同而存在三个不同甚至矛盾的观点。

### 3.1 脑缺血中自噬激活可致轴突变性

Adhami 等<sup>[19]</sup>在大脑皮层神经元缺血/缺氧 24 h 后,观察到轴突迅速大量变性中证实了这一观点。同时还发现 AMPK 介导的自噬能使缺血面积扩大,使病变加重<sup>[20-21]</sup>。相反,Atg7 (Atgflox/flox, nestin-Cre) 缺失的小鼠神经元中,结扎左颈总动脉 1 周,观察到海马锥体细胞的缺失减少,并且缺血损伤区域变小。药物抑制自噬同样也能减轻大鼠局灶性脑缺血导致的神经元损伤。此外,已证实在大鼠大脑中动脉永久性闭塞后,脑室内注入自噬抑制剂 3-甲基腺苷 (3-methyladenine, 3-MA),梗死体积显著减小<sup>[22]</sup>。最近研究表明,在严重全脑缺血的大鼠中用 3-MA 抑制自噬可阻止海马 CA1 区神经元发生程序性坏死,从而有助于对神经元的保护作用,这表明自噬在脑缺血中具有损伤作用<sup>[23]</sup>。

### 3.2 自噬在缺血引起的神经元死亡中起保护作用

自噬抑制剂 3-MA 和渥曼青霉素抑制自噬后,可减轻氧糖剥夺 24 h 后大鼠神经元的损伤<sup>[24]</sup>。反之,在新生大鼠缺血再灌注诱发脑损伤的模型中,使用雷帕霉素 (mTOR 特异性抑制剂) 诱导自噬,导致大脑皮质和海马中 Beclin-1 表达增加,可减少坏死性细胞死亡和脑损伤<sup>[25]</sup>。在外伤性脑损伤的小鼠模型上也观察到雷帕霉素的有利作用<sup>[26]</sup>。雷帕霉素的神经保护作用可能与 PI3K/Akt/mTOR 信号轴活化和转录因子 CREB (cAMP 反应元件结合蛋白) 磷酸化有关<sup>[27]</sup>。缺血前给予新生大鼠辛伐他汀也观察到 Beclin 1 表达增加和持久的神经保护作用<sup>[28]</sup>。最近研究表明,给予 SB216763 (丝氨酸/苏氨酸激酶 GSK-3 $\beta$  抑制剂 - 神经退行性疾病中的主角) 后,由于大脑中动脉闭塞的大鼠脑皮质中自噬活性增加导致神经炎症抑制<sup>[29]</sup>。

自噬作为脑缺血中神经保护作用最重要的机制可能是通过清除受损线粒体 (线粒体自噬) 和中断随后的细胞凋亡途径而实现。清除自噬溶酶体中受损的线粒体对缺氧可能是一种适应性代谢反应,低氧环境中线粒体自噬被认为是维持氧化还原反应平衡和细胞存活所必须的适应机制<sup>[30]</sup>。还有活性氧损伤的内质网碎片被封锁在自噬溶酶体中,从而阻止内质网中的贮存钙释放入细胞质和炎症性 caspase-11 依赖的细胞凋亡途径的活化<sup>[31]</sup>。自噬激活可能还与缺血预处理的神经保护作用相关,由于之前短暂的暴露于缺血部位,使神经元对缺血的耐受程度增加,减少大脑皮层神经元的损伤<sup>[32]</sup>。此外,自噬在脑缺血再灌注诱发的脑微血管内皮细

胞损伤中发挥保护作用,提高自噬水平有助于维持血-脑屏障的完整性<sup>[33]</sup>。

### 3.3 自噬是一个分解代谢的过程,对细胞内稳态的维持和营养调控有重要作用

AMPK 作为细胞能量的传感器,通过抑制 mTOR 信号传导通路激活自噬并且关闭 ATP 依赖的代谢途径<sup>[6]</sup>。ATP 浓度变化通过活化 AMPK 传递到 mTOR,即使细胞内 ATP 小幅度下降,也可以通过腺苷酸激酶激活使 AMPK 浓度有较大幅度增长<sup>[6]</sup>。另外 mTOR 与细胞外膜和膜间隙中的腺苷酸激酶相结合,使得细胞 AMP/ATP 比值变化发生快速综合性反应。但是,如果再灌注期间能量不足得不到纠正,高水平的“自噬应激”将导致大量溶酶体激活,最终神经元坏死性死亡<sup>[34]</sup>。

综上所述,我们可以推测自噬、凋亡和坏死共同存在于缺血区域,这三个过程均具有生物化学和形态学的混合特征并导致细胞死亡。尽管对自噬在脑缺血过程中的作用和意义存在矛盾资料 and 不同观点,但脑缺血过程中自噬活性增强是不争的事实。

## 4 脑缺血中自噬活化的机制

脑缺血引发线粒体功能紊乱使得过量活性氧产生从而激活自噬,导致脑卒中、创伤性损伤和神经变性疾病等<sup>[35]</sup>。活性氧过量还会导致 DNA 损伤,脂质过氧化反应和溶酶体膜破裂/通透性增加<sup>[36]</sup>。溶酶体膜破裂/通透性增加使组织蛋白酶从溶酶体腔释放并和 Bcl-2 促凋亡家族成员 (Bax, Bak, tBid) 之间相互作用,从而诱导线粒体凋亡途径<sup>[37]</sup>。活性氧还能影响自噬的分子机制。氧化条件下产生过氧化氢可导致半胱氨酸蛋白酶 Atg4 在自噬小体形成的部位失活,从而促使 LC3 的转换<sup>[38]</sup>。目前已证明多巴胺能神经元细胞系和原代星形胶质细胞中氧化应激也可以激活自噬<sup>[39-41]</sup>。

以往的研究表明,内质网应激可以诱导自噬<sup>[42-43]</sup>。目前认为未折叠蛋白反应 (UPR) 中的两个信号通路促进内质网应激诱导自噬:PERK/eIF2 $\alpha$  和 IRE1/TRAF2/JNK。eIF2 $\alpha$  (真核起始因子 2 $\alpha$ ) 通过诱导 Atg12 的表达从而活化自噬,最终导致 LC3-I 转换为 LC3-II。Ca<sup>2+</sup> 的增加也可以经 CaMKK/AMPK/mTORC1 通路参与内质网应激诱导的自噬。另外,自噬诱导剂 (包括脑缺血/缺氧等) 也具有诱导内质网应激的能力。内质网应激参与了缺血性神经元死亡、抑制蛋白质合成、磷酸化细胞外信号



调节激酶(PERK)和真核起始因子 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ )、内质网贮存钙耗竭、未折叠蛋白质在内质网的积累和内质网中分子伴侣的诱导<sup>[44-46]</sup>。

谷氨酸兴奋毒性由门冬氨酸(NMDA)受体活化介导在缺血性脑损伤的许多方面起着关键作用。兴奋性毒性是以缺血核心区坏死性细胞死亡和缺血半暗带区细胞程序性死亡的启动为基础。NMDA 激动剂诱导纹状体受损神经元中自噬的激活。兴奋性毒性介导的自噬活化可能与 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路有关,这是 NMDA 受体介导的信号通路中最重要的通路之一。JNK 是丝裂原活化蛋白激酶通过 JNK1, JNK2, JNK3 三个基因编码的。每个基因选择性剪接产生 46 kDa 和 54 kDa 的一或两个变异体,产生总共至少 10 个具有潜在促生存和促死亡功能的 JNK 亚型。其促死亡的作用中,由于参与了细胞凋亡和死亡, JNK 已被证明是对兴奋性毒性应激后神经元死亡有重要作用。在脑缺血中, JNK 已经成为神经保护作用的公认目标,因为小分子抑制剂或细胞穿膜肽如 D-JNKI1 (c-Jun 氨基末端激酶 1 抑制剂), JNK 途径的细胞穿膜肽抑制剂,已被证明是成年小鼠和幼龄大鼠局灶脑缺血后一个强有力的神经保护剂。还发现 D-JNKI1 在新生儿脑缺血缺氧中具有潜在的神经保护作用,并且可以减少丘脑中自噬体的形成,这表明 JNK 信号途径涉及了缺血缺氧诱导的自噬性细胞死亡<sup>[47]</sup>。

## 5 总结与展望

在神经元中,自噬对体内稳态平衡和蛋白质质量的控制非常重要。在正常条件下,自噬维持相对较低的水平,病理生理条件下(如脑缺血性损伤),自噬被激活。自噬激活是否是内源性神经保护机制的表现,还是恰好相反仍然存有争议。现有越来越多的证据支持自噬是一把双刃剑。随着人们研究的不断深入,缺血性脑卒中自噬的作用机制将逐渐明确,这对临床治疗缺血性脑损伤有重大意义。

### [参考文献]

- [1] Yue Z, Friedman L, Komatsu M, et al. The cellular pathways of neuronal autophagy and their implication in neurodegenerative diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(9): 1 496-507.
- [2] Maday S, Wallace KE, Holzbaur EL. Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(4): 407-417.
- [3] Shibutani ST, Yoshimori T. A current perspective of autophagosome biogenesis[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 58-68.
- [4] Kim JH, Hong SB, Lee JK, et al. Insights into autophagosome maturation revealed by the structures of ATG5 with its interacting partners[J]. *Autophagy*, 2015, 11(1): 75-87.
- [5] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822.
- [6] Gabryel B, Kost A, Kasprowska D. Neuronal autophagy in cerebral ischemia—a potential target for neuroprotective strategies? [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1): 1-15.
- [7] Huang XP, Ding H, Lu JD, et al. Autophagy in cerebral ischemia and the effects of traditional Chinese medicine[J]. *J Integr Med*, 2015, 13(5): 289-296.
- [8] Yang Z, Klionsky DJ. An overview of the molecular mechanism of autophagy[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 335: 1-32.
- [9] Lin WJ, Kuang HY. Oxidative stress induces autophagy in response to multiple noxious stimuli in retinal ganglion cells[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1 692-701.
- [10] Stanley RE, Ragusa MJ, Hurley JH. The beginning of the end: how scaffolds nucleate autophagosome biogenesis[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(1): 73-81.
- [11] Uchiyama Y, Shibata M, Koike M, et al. Autophagy-physiology and pathophysiology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(4): 407-420.
- [12] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [13] Gabryel B, Trzeciak HI. Role of astrocytes in pathogenesis of ischemic brain injury[J]. *Neurotox Res*, 2001, 3(2): 205-221.
- [14] Boland B, Kumar A, Lee S, et al. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(27): 6 926-937.
- [15] Levine B, Abrams J. p53: The Janus of autophagy? [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 637-639.
- [16] Mizushima N. Autophagy: process and function[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(22): 2 861-873.
- [17] Zeng X, Overmeyer JH, Maltese WA. Functional specificity of the mammalian Beclin-Vps34 PI 3-kinase complex in macroautophagy versus endocytosis and lysosomal enzyme trafficking[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 2): 259-270.
- [18] Bockaert J, Marin P. mTOR in Brain Physiology and Pathologies[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(4): 1 157-187.
- [19] Adhami F, Liao G, Morozov YM, et al. Cerebral ischemia-hypoxia induces intravascular coagulation and autophagy[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 566-583.
- [20] Du L, Hickey RW, Bayir H, et al. Starving neurons show sex difference in autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(4): 2 383-396.
- [21] Li J, McCullough LD. Effects of AMP-activated protein kinase in cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(3): 480-492.
- [22] Wen YD, Sheng R, Zhang LS, et al. Neuronal injury in rat model of permanent focal cerebral ischemia is associated with activation of autophagic and lysosomal pathways[J]. *Autophagy*, 2008, 4(6): 762-769.

- [23] Wang JY, Xia Q, Chu KT, et al. Severe global cerebral ischemia-induced programmed necrosis of hippocampal CA1 neurons in rat is prevented by 3-methyladenine: a widely used inhibitor of autophagy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70 (4): 314-322.
- [24] He G, Xu W, Tong L, et al. Gadd45b prevents autophagy and apoptosis against rat cerebral neuron oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury[J]. *Apoptosis*, 2016, 21(4): 390-403.
- [25] Carloni S, Buonocore G, Balduini W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 329-339.
- [26] Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, et al. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(1): 86-93.
- [27] Carloni S, Girelli S, Scopa C, et al. Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Autophagy*, 2010, 6(3): 366-377.
- [28] Balduini W, Carloni S, Buonocore G. Autophagy in hypoxia-ischemia induced brain injury: evidence and speculations[J]. *Autophagy*, 2009, 5(2): 221-223.
- [29] Zhou X, Zhou J, Li X, et al. GSK-3beta inhibitors suppressed neuroinflammation in rat cortex by activating autophagy in ischemic brain injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(2): 271-275.
- [30] Semenza GL. Mitochondrial autophagy: life and breath of the cell [J]. *Autophagy*, 2008, 4(4): 534-536.
- [31] Ding WX, Ni HM, Gao W, et al. Linking of autophagy to ubiquitin-proteasome system is important for the regulation of endoplasmic reticulum stress and cell viability[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(2): 513-524.
- [32] Sheng R, Liu XQ, Zhang LS, et al. Autophagy regulates endoplasmic reticulum stress in ischemic preconditioning[J]. *Autophagy*, 2012, 8(3): 310-325.
- [33] Li H, Gao A, Feng D, et al. Evaluation of the protective potential of brain microvascular endothelial cell autophagy on blood-brain barrier integrity during experimental cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(5): 618-626.
- [34] Adhami F, Schloemer A, Kuan CY. The roles of autophagy in cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2007, 3(1): 42-44.
- [35] Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego AC. Reprint of: revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease-resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 186-201.
- [36] Yamashita T, Oikawa S. The role of lysosomal rupture in neuronal death[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 89(4): 343-358.
- [37] Tardy C, Codogno P, Autefage H, et al. Lysosomes and lysosomal proteins in cancer cell death (new players of an old struggle)[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1765(2): 101-125.
- [38] Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, et al. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4[J]. *EMBO J*, 2007, 26(7): 1749-760.
- [39] Choi KC, Kim SH, Ha JY, et al. A novel mTOR activating protein protects dopamine neurons against oxidative stress by repressing autophagy related cell death [J]. *J Neurochem*, 2010, 112(2): 366-376.
- [40] Zukor H, Song W, Liberman A, et al. HO-1-mediated macroautophagy: a mechanism for unregulated iron deposition in aging and degenerating neural tissues [J]. *J Neurochem*, 2009, 109(3): 776-791.
- [41] Lee SJ, Cho KS, Koh JY. Oxidative injury triggers autophagy in astrocytes: the role of endogenous zinc[J]. *Glia*, 2009, 57(12): 1351-361.
- [42] Yorimitsu T, Nair U, Yang Z, et al. Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(40): 30299-304.
- [43] Li J, Ni M, Lee B, et al. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(9): 1460-471.
- [44] Kuroku Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress (PERK/eIF2alpha phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2): 230-239.
- [45] Hoyer-Hansen M, Jaattela M. Connecting endoplasmic reticulum stress to autophagy by unfolded protein response and calcium[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1576-582.
- [46] Liu L, Cash TP, Jones RG, et al. Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth[J]. *Mol Cell*, 2006, 21(4): 521-531.
- [47] Xu M, Zhang HL. Death and survival of neuronal and astrocytic cells in ischemic brain injury: a role of autophagy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(9): 1089-099.

(此文编辑 李小玲)