

李志超,李念虎,薛海鹏,等. 自噬及相关信号通路在脊髓损伤中的作用机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 98-103.

Li ZC, Li NH, Xue HP, et al. Research progress on the mechanism of autophagy and relevant signaling pathways in spinal cord injury [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 98-103.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.08.013

自噬及相关信号通路在脊髓损伤中的作用机制研究进展

李志超¹, 李念虎^{2*}, 薛海鹏², 陈仁场¹, 高尚¹

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

【摘要】 脊髓损伤是一种致死、致残率高和可逆性差的中枢神经系统疾病, 作为世界范围内严重的公共卫生问题之一, 其复杂的病理生理机制尚未探索完全。自噬是一种高度保守的细胞过程, 在终末分化的脊髓神经元稳态中必不可少, 并在不同环境中导致细胞生存或死亡。近年来, 自噬及调控自噬的相关信号通路备受关注, 而理清“脊髓损伤-信号通路-细胞自噬”的链条关系有利于我们把握脊髓损伤后的动态病理变化, 并进一步明确治疗性激活或抑制自噬是否对脊髓损伤的功能恢复有所帮助。基于此, 本文综述了自噬及其相关信号通路在脊髓损伤中作用机制的最新研究进展, 希望为脊髓损伤的靶向治疗提供新的思路。

【关键词】 脊髓损伤; 自噬; 信号通路; 综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 08-0098-06

Research progress on the mechanism of autophagy and relevant signaling pathways in spinal cord injury

LI Zhichao¹, LI Nianhu^{2*}, XUE Haipeng², CHEN Renchang¹, GAO Shang¹

(1. the First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China.

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

【Abstract】 Spinal cord injury is a central nervous system disease with high mortality and disability rates and poor reversibility. Spinal cord injury is a serious worldwide public health problem, and has a complex physiopathologic mechanism that remains unclear. Autophagy is a highly conserved cellular process that is essential in the steady state of spinal cord neurons with terminal differentiation and leads to cell survival or death in different environments. In recent years, much attention has been paid to autophagy and relevant signaling pathways regulating autophagy. Clarifying the chain relationship of spinal cord injury, signaling pathways, and autophagy may aid in the understanding of the dynamic pathological changes that occur after spinal cord injury and clarify whether therapeutic activation or inhibition of autophagy is helpful for functional recovery after spinal cord injury. This paper reviewed the latest research progress on the mechanism of autophagy and relevant signaling pathways in spinal cord injury to provide new ideas for targeted therapy.

【Keywords】 spinal cord injury; autophagy; signaling pathway; review

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82174410); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2019MH044); 徐展望全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 山东省老年医学学会重点项目(LKJGG2021Z009)。

【作者简介】 李志超(1995—), 男, 在读博士研究生, 研究方向: 骨质疏松、脊髓损伤与脊柱退行性疾病。E-mail: 1169250799@qq.com

【通信作者】 李念虎(1973—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 骨质疏松、脊髓损伤与脊柱退行性疾病。E-mail: tigerlee073@126.com

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 通常会导致大范围的感觉运动神经和自主神经损伤。据美国 SCI 统计中心统计, 仅美国每年新增病例约 17000 例, 治疗的年平均费用高达 676000 美元, 是世界范围内一个严重的公共卫生问题^[1]。SCI 的病理过程包括最初的机械性损伤和随后的继发性损伤, 继发性损伤期会持续加重 SCI 程度, 因此该阶段也是 SCI 治疗的关键时期。考虑到神经元细胞死亡作为此时期关键的病变机制, 是造成神经功能障碍的主要原因, 而自噬性细胞死亡为神经细胞死亡的主要方式之一, 所以深入研究涉及细胞自噬的调节机制对开发新的有效治疗方法至关重要^[2]。信号通路即细胞信号的传导途径, 在 SCI 病程中, 多种因素可通过相关信号通路来影响自噬, 而合理调节自噬被认为会对受损神经组织起到重要保护作用^[3]。基于此, 本文对自噬与 SCI 的联系以及自噬相关信号通路调控自噬流干预 SCI 的作用机制进行综述, 以期对 SCI 的治疗寻找新的突破口。

1 细胞自噬在脊髓损伤中的作用

自噬是一个重要的细胞内降解过程, 自噬体将受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和细胞内的病原体包裹, 与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 将包裹的内容物降解回收并重新用于细胞能量和功能, 这一动态循环过程被称为自噬流, 在维持细胞内稳态中发挥重要作用。自噬标志物微管相关蛋白 I 轻链 3 (LC3)、beclin-1 蛋白及 p62 蛋白反映了自噬流水平。在自噬过程中, LC3 从其胞质形式 (LC3 I) 转化为 LC3 II 形式, 参与自噬体膜的形成; beclin-1 则被 Unc-51 样自噬激活激酶-1 (ULK1) 磷酸化, 作为磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 复合物的整体支架, 促进自噬蛋白定位到自噬泡; 自噬适配器 sequestosome-1 (p62) 作为自噬降解底物的受体, 一同在自噬溶酶体内降解。LC3 II、beclin-1 水平升高及 p62 水平降低, 表示自噬流被激活, 相反则表示自噬流受阻^[4]。在 SCI 发生后, 由于受损的细胞器和蛋白在神经元中不断积累, 因此许多学者认为激活自噬将有利于 SCI 继发性损伤期的恢复^[5]。然而, 自噬不仅参与细胞合成和降解之间的平衡, 在部分研究中, 激活的自噬不仅没有起到细胞保护作用, 反而可能因过度激活自噬导致过度自我消化而造成细胞程序性死亡, 即自噬性细胞死亡^[6]。因此探究 SCI 后神经细胞自噬机制, 有效利用自噬规律, 从而合理调节自噬流, 将成为 SCI 研究的重点方向。目前, 基于各种自噬相关信号通路的研究正在试图

阐述激活或抑制自噬对 SCI 恢复造成的影响, 但结果往往存在争议, 可能与 SCI 的位置和程度、激活自噬的程度、急性还是慢性的操控、持续时间、是否只是单独激活自噬等因素相关^[7]。但不可否认的是, 通过某些自噬相关的信号通路调节自噬流, 确可起到对损伤神经的保护作用, 改善损伤后的脊髓功能。

2 各信号通路在脊髓损伤自噬中的联系

2.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路被认为是 SCI 中参与自噬的核心信号通路^[8]。PI3K 分为 3 种亚型, 即 I ~ III 型。PI3K-I 型由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成二聚体, 受各种生长因子和相关受体蛋白的配体所激活。PI3K 催化磷脂酰肌醇二磷酸生成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (PIP3), PIP3 与含有 PH 结构域的蛋白 Akt 和 PDK1 结合, 调节 PDK1 以激活 Akt。活化的 Akt 则会进一步激活下游的靶蛋白 mTOR。mTOR 由两个不同核心蛋白质复合物组成, 即 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 和 mTORC2, mTORC1 能被磷酸化的 Akt 激活。mTORC1 的激活将抑制细胞自噬, 发挥负向调节自噬过程的作用。

目前, 很多研究通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路双向调节自噬, 以达到减少 SCI 后体内细胞凋亡并诱导运动恢复的目的^[9]。相关研究发现, 在 SCI 后第 7 天应用合适剂量褪黑素 (MT) 后, SCI 大鼠神经元中 LC3 II、beclin-1 表达明显升高, p62 表达明显下降, p-PI3K、p-mTOR 和 p-Akt 表达明显降低, 而神经功能改善明显, 证明 MT 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 增强神经元自噬并抑制细胞凋亡, 进而改善运动功能障碍^[10]。Wang 等^[11]研究发现, 在机械损伤的脊髓神经元中自噬的发生要早于细胞凋亡, 并且经 PI3K 特异性抑制剂 LY294002 处理后, Akt 和 mTOR 磷酸化水平降低, LC3 II 表达升高, 证明 SCI 后自噬水平与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性呈负相关, 支持通过抑制该通路适度增加自噬从而发挥治疗作用。也有研究通过激活该通路抑制过度自噬来促进 SCI 的恢复。Zhang 等^[12]发现碱性成纤维细胞生长因子 (BFGF) 通过抑制过度自噬来保护运动神经元的存活并改善 SCI 的恢复, 其作用机制与 BFGF 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制过度自噬和增强泛素化蛋白清除有关。PI3K/Akt/mTOR 信号通路介导了疾病发展, 因此通过该通路合理调节自噬能明显抑制神经元凋亡, 促进细胞存活, 从而有效保护神经元, 最终能应用于疾病的治疗。

2.2 MAPK/ERK1/2/mTOR 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,该通路包含了4条分支路线,即细胞外调节蛋白激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和细胞外调节蛋白激酶 5(ERK5)。其中,MAPK/ERK1/2/mTOR 信号通路在 SCI 中与自噬的关系讨论相对较多,其余分支路线研究较为匮乏。ERK 由 ERK1 和 ERK2 组成,可被神经递质、神经营养因子等诱导导致磷酸化而被激活,活化后的 ERK1/2 激活下游靶蛋白,参与调控细胞的自噬、凋亡、增殖、分化等重要的细胞过程。

MAPK 信号通路在 SCI 的发展进程中扮演着重要角色。据报道,在 SCI 发生后观察到 MAPK/ERK 信号通路激活明显增强,而 MAPK 的特异性抑制剂 PD98059 减轻了 SCI 相关的炎症和组织损伤的发展程度^[13]。虽然近年来有关 MAPK 信号通路如何调控自噬一直受到人们的关注,但由于其参与调控 SCI 中自噬的机制极其复杂,所以目前的研究似乎还存在相互矛盾的情况。例如, Tang 等^[14]用双过氧钒(bpV[pic])处理大鼠 SCI 模型中发现 ERK1/2 磷酸化水平升高,细胞自噬增强,而在使用 ERK1/2 抑制剂 SCH772984 后, bpV(pic)引起的自噬增加被逆转,证明了 bpV(pic)通过激活 ERK1/2 信号促进自噬,抑制细胞凋亡,从而减少神经元丢失。而 Zhu 等^[15]在有关雷公藤甲素(TP)干预 SCI 的研究中发现 ERK1/2 的磷酸化水平降低,细胞自噬增强,神经元细胞死亡减少,表明 TP 通过抑制 ERK1/2 信号通路增强自噬发挥其在 SCI 中的保护作用。产生矛盾的研究不仅仅存在上述文献中。SOX2 是 SOX 基因家族的“创始成员”之一,可抑制 MAPK 通路的激活。Li 等^[16]发现在 SCI 大鼠中给予 miR-103 模拟物上调了 SOX2 的表达,降低了 p-ERK 和 p-MAPK 的表达,有趣的是,该研究同时表明 miR-103 过度表达降低了细胞自噬水平,起到了对 SCI 的保护作用。可以看出,通过该通路抑制还是增强自噬对 SCI 起到保护作用存在疑惑,且近年来的研究也发现无论是激活还是抑制该通路均可诱导自噬的发生,但其具体机制不详。因此,MAPK 信号通路在 SCI 中诱导细胞自噬作用的精细分子机制,值得更深入的研究。

2.3 AMPK 信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)由 α 、 β 、 γ 3 种亚基构成三聚体,其活性主要受细胞内 AMP/ATP 的比值影响,当机体处于能量匮乏状态时,AMP/ATP

比值升高激活肝激酶 B1,磷酸化 α 亚基导致 AMPK 表达的上调,AMPK 的上调可通过两种方式:磷酸化结节硬化复合物(TSC2)或直接通过 Raptor,以抑制下游信号因子 mTORC1 的活性,从而参与自噬的调控^[17]。并且,AMPK 上游信号因子 ULK1、p53 和下游信号因子 p27kip1 也均能参与自噬的诱导,这提示我们深入研究 AMPK 相关信号通路,有助于我们理解 SCI 中自噬的具体机制。

围绕 AMPK/mTOR 通路,大量研究证明了其对 SCI 存在影响。研究显示,在 SCI 后 AMPK 磷酸化显著增强, mTOR 磷酸化明显降低,表明 AMPK/mTOR 信号通路被激活^[18]。SCI 大鼠模型经二甲双胍治疗后功能改善,LC3、beclin-1 表达增加,同时检测到 AMPK 的激活及其下游 mTOR 信号的抑制,提示 AMPK 信号通路参与了二甲双胍调节自噬流的过程^[19]。类似的实验结果也出现在锌^[20]、白藜芦醇^[21]等药物的研究中。转录因子 EB(TFEB)在以往的研究中被认为是参与自噬调控的中枢因子,并参与调控溶酶体的合成^[22]。TFEB 会被各种细胞应激所激活,触发 AMPK 的磷酸化,伴随 AMPK/mTOR 的激活, mTORC1 的失活不再磷酸化 TFEB^[23],使 TFEB 的核转位得以实现。神经突起导向因子-1(netrin-1)因在胚胎及神经系统发育中发挥轴突导向功能而备受关注^[24]。最新研究发现^[25],netrin-1 可通过 AMPK/mTOR/TFEB 通路调节大鼠 SCI 后 TFEB 的磷酸化状态,从而促进溶酶体的生物发生,有利于自噬小体的降解,激活自噬流,达到抑制神经元凋亡、促进功能恢复的目的。桦木酸被证明同样通过 AMPK/mTOR/TFEB 信号通路,增强了 SCI 中的自噬,增加的自噬又诱导线粒体自噬,减少 ROS 积累,抑制焦亡,有利于 SCI 的治疗^[26],这提示我们通过 AMPK/mTOR/TFEB 信号通路调控 TFEB 的核定位来调控溶酶体的发生发展可能是一种潜在的治疗 SCI 的策略。

2.4 NF- κ B 信号通路

核因子 κ B(NF- κ B)家族有 5 个成员,包括 p50、p52、p65、Rel-B 和 c-Rel。NF- κ B 蛋白由 p65 和 p50 亚单位构成二聚体,并与抑制蛋白 I κ B 结合构成三聚体复合物而处于失活状态。I κ B 蛋白家族则包括 I κ B α 、 β 、 γ 、 ϵ 、p100、p105 等诸多成员。该通路的激活常见于典型途径和替代性途径:典型途径由促炎细胞因子等触发,而替代性途径由 IKK α 诱导 p100 磷酸化,导致 Rel-B/p52 异二聚体激活,这些途径的特点是对 IKK 亚单位的不同需求,IKK 复合物由两个激酶亚基(IKK α 和 IKK β)和一个调节亚基

(IKK γ)组成。当刺激因素激活 NF- κ B 后,磷酸化 IKK β 亚基,I κ B 被置换出来并受到蛋白酶体降解,从而活化 NF- κ B 并使其易位进入细胞核,进而参与调整细胞的炎症、自噬、凋亡等功能。

在有关 SCI 的研究中,基于 NF- κ B 通路探讨自噬的研究尚少,主要是通过与其他通路串扰诱导炎症等反应来探讨与自噬的相互作用机制。炎症反应贯穿于 SCI 的整个发生发展过程,通过抑制 NF- κ B 通路可减轻炎症反应并改善功能恢复^[27]。值得注意的是,NF- κ B 与自噬之间也存在着广泛的联系和复杂的调控机制^[28]。这种调控机制通常不是单纯的促进或者抑制,而是表现为双向调节:NF- κ B 能够诱导自噬相关蛋白的表达来促进自噬的发生;而自噬又能够下调 IKK 复合体,抑制 NF- κ B 通路^[29]。SCI 最初(数小时内)的炎症反应会加重中枢神经系统后期的损伤,而快速诱导自噬可能有助于维持局部微环境稳态和减轻神经元损伤。Guo 等^[30]建立小鼠脊髓半切模型后注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF),发现 SCI 后自噬被激活,且 G-CSF 处理组自噬的激活更为迅速,并对 NF- κ B 信号通路产生抑制,认为 G-CSF 在 SCI 后的及时使用可通过抑制 NF- κ B 信号通路促进自噬,保护 SCI 后的神经元结构。另有研究指出^[31], ω -3 游离脂肪酸通过增强自噬降解炎性复合物从而减轻炎症,也可抑制 NF- κ B 活化来阻止炎症启动,提示 NF- κ B、自噬与炎症之间存在着潜在的相互联系。然而,在其他很多疾病环境下,NF- κ B 信号通路对自噬起激活作用^[32],也可以起失活作用^[33],其介导自噬对机体本身可以是保护机制^[34],也可加重疾病的发展^[35]。提示 NF- κ B 通路的作用机制仍然存疑,这种差异可能来自于不同的刺激环境、细胞类型和细胞状态。但毫无疑问的是,在 SCI 中,自噬与炎症存在广泛的交互调控机制,而 NF- κ B 信号通路可认为是构成“脊髓损伤-自噬-炎症”链条的关键通路,值得进一步深入研究。

2.5 其他自噬相关通路

2.5.1 p53 信号通路

p53 作为自噬调节过程中的关键分子,根据其细胞定位的不同在自噬调节中发挥双重作用。细胞核内的 p53 促进细胞自噬,而胞浆中的 p53 发挥着抑制细胞自噬的作用^[36]。细胞核中的 p53 通常通过三方面促进自噬,一是 p53 通过激活损伤相关自噬调节因子(DRAM)、死亡相关蛋白激酶(DAPK-1)等自噬基因,二是解除 mTOR 对自噬的抑制作用,三是诱导凋亡调节因子(TIGAR)表达并抑制 ROS 的产生来激活自噬^[37]。而细胞质中的 p53 则

通过抑制 AMPK 活性或激活 mTOR 来抑制自噬的发生^[38]。大量研究也表明 P53 信号通路在 SCI 后发挥着重要的调控作用,可参与调节轴突生长和可塑性、胶质和纤维化瘢痕形成,以及影响运动功能恢复的小胶质细胞/巨噬细胞增殖^[39]。进一步将 p53 信号通路与 SCI 中自噬的调节联系起来,充分发挥不同阶段 p53 信号通路对细胞自噬的调节作用进而治疗 SCI 是十分有必要的。

2.5.2 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路

核因子 E2 相关因子 2(Nrf2),受 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)的调控,通过与抗氧化反应元件(ARE)结合,在细胞内发挥着抗氧化和抗炎的重要作用。研究表明 SCI 后激活的 Nrf2/ARE 信号通路可以减少炎症反应并促进神经功能恢复^[40]。在正常情况下,Keap1 将 Nrf2 收集在细胞质内,严重 SCI 后自噬流的阻断导致自噬相关底物 p62 的蓄积,过多的 p62 通过将 Nrf2 和 Keap1 置换出来与 Keap1 结合^[41],被置换出的 Nrf2 进入细胞核中激活多种抗氧化基因和 NF- κ B 等的转录,抑制氧化应激相关蛋白的表达^[42],减少损伤后的炎症反应,改善 SCI 后运动神经元的恢复^[43]。抑炎、抗氧化应激、促自噬等作用表明该通路是治疗 SCI 的有效潜在靶点。

2.5.3 BDNF/TrkB 信号通路

脑源性神经营养因子(BDNF)与酪氨酸激酶受体 B(TrkB)结合,通过激活下游多个信号通路参与神经可塑性、细胞存活、轴突生长等多种重要的细胞生命活动^[44]。并且,BDNF 在调节 SCI 自噬中具有关键作用,可通过促进自噬来维持神经元存活^[45],并且可通过影响 PI3K/Akt 等自噬相关信号通路来调整自噬,对 SCI 提供保护性功能^[46]。合理调控 BDNF/TrkB 信号通路从而发挥自噬的保护性功能,对 SCI 的治疗将有积极作用。

此外,还有部分通路如 HIF-1 信号通路^[47]、Wnt 信号通路^[48]、Notch 信号通路^[49]、JAK/STAT 信号通路^[50]等,最新的研究表明通过影响这些信号通路调节自噬,均对 SCI 的治疗产生了有益作用。当然,这些通路的研究目前仍处于起步阶段,但治疗潜力毋庸置疑,值得深入研究。

3 结论与展望

自噬水平的调整在治疗 SCI 中的重要性是毋庸置疑的,自噬流的变化在某种程度上也反映了 SCI 的病理变化。并且,SCI 中自噬在不同损伤程度、刺激因素、时间模式等影响下是具有保护性还是损害

性仍有待明确,但似乎越来越多的证据表明,自噬在 SCI 中的作用主要是有益的。在信号通路调节自噬的研究过程中,不可避免的出现了许多问题:(1) 由于不同信号通路存在交联,不同的刺激因素对同一条信号通路也会产生不同的结果,如何选择性的调整某条信号通路对自噬造成影响十分困难;(2) 适度的自噬是维持细胞稳态的必要条件,因此如何通过信号通路启动自噬、调整信号通路使得自噬水平处于适度的区间,需要深入研究;(3) 许多药物可以激活信号通路来对自噬产生影响,但不同药物、相同药物不同剂量、药物的不同使用时间造成的结果存在差异,这与 SCI 中自噬的动态变化有关,所以明确研究药物与模型的动态匹配关系十分重要。总之,目前有关 SCI 的治疗尚无彻底解决之道,但无论自噬还是相关信号通路在 SCI 中的作用机制研究已经成为一种热潮。深入理解“SCI-信号通路-自噬”的链条关系,通过特异性调节相关信号通路,从而维持自噬流的通畅和合适水平,进而对 SCI 发挥保护性功能,将为我们治疗 SCI 提供新的有效靶点。

参考文献:

- [1] Spinal cord injury (SCI) 2016 facts and figures at a glance [J]. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39(4):493-494.
- [2] Zhou K, Chen H, Xu H, et al. Trehalose augments neuron survival and improves recovery from spinal cord injury via mTOR-independent activation of autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8898996.
- [3] Lipinski MM, Wu J, Faden AI, et al. Function and mechanisms of autophagy in brain and spinal cord trauma [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(6): 565-577.
- [4] 张茹鑫, 李承罡, 杜若琛, 等. 人脐带间充质干细胞对自然衰老大鼠海马自噬水平的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(6): 796-804.
- [5] Gu Y, Chen D, Zhou L, et al. Lysine-specific demethylase 1 inhibition enhances autophagy and attenuates early-stage post-spinal cord injury apoptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 69.
- [6] Fang B, Li XQ, Bao NR, et al. Role of autophagy in the bimodal stage after spinal cord ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Neuroscience*, 2016, 328: 107-116.
- [7] Faden AI, Wu J, Stoica BA, et al. Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 681-691.
- [8] Vargova I, Machova Urdzikova L, Karova K, et al. Involvement of mTOR pathways in recovery from spinal cord injury by modulation of autophagy and immune response [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(6): 593.
- [9] Zhou Z, Chen S, Zhao H, et al. Probuocol inhibits neural cell apoptosis via inhibition of mTOR signaling pathway after spinal cord injury [J]. *Neuroscience*, 2016, 329: 193-200.
- [10] Li Y, Guo Y, Fan Y, et al. Melatonin enhances autophagy and reduces apoptosis to promote locomotor recovery in spinal cord injury via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 2007-2019.
- [11] Wang Z, Zhou L, Zheng X, et al. Autophagy protects against PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis of spinal cord neurons after mechanical injury [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 158-164.
- [12] Zhang HY, Wang ZG, Wu FZ, et al. Regulation of autophagy and ubiquitinated protein accumulation by bFGF promotes functional recovery and neural protection in a rat model of spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 452-464.
- [13] Xu Z, Wang BR, Wang X, et al. ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase mediate iNOS-induced spinal neuron degeneration after acute traumatic spinal cord injury [J]. *Life Sci*, 2006, 79(20): 1895-1905.
- [14] Tang YJ, Li K, Yang CL, et al. Bisperoxovanadium protects against spinal cord injury by regulating autophagy via activation of ERK1/2 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 513-521.
- [15] Zhu N, Ruan J, Yang X, et al. Triptolide improves spinal cord injury by promoting autophagy and inhibiting apoptosis [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(3): 785-794.
- [16] Li G, Tao C, Zhu Y, et al. MiR-103 alleviates autophagy and apoptosis by regulating SOX2 in LPS-injured PC12 cells and SCI rats [J]. *Iran J Basic Med SCI*, 2018, 21(3): 292-300.
- [17] Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52: 381-400.
- [18] Yuan W, He X, Morin D, et al. Autophagy induction contributes to the neuroprotective impact of intermittent fasting on the acutely injured spinal cord [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(3): 373-384.
- [19] Zhang D, Xuan J, Zheng BB, et al. Metformin improves functional recovery after spinal cord injury via autophagy flux stimulation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3327-3341.
- [20] Lin S, Tian H, Lin J, et al. Zinc promotes autophagy and inhibits apoptosis through AMPK/mTOR signaling pathway after spinal cord injury [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135263.
- [21] Meng HY, Shao DC, Li H, et al. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2237-2244.
- [22] Sardiello M, Palmieri M, di Ronza A, et al. A gene network regulating lysosomal biogenesis and function [J]. *Science*, 2009, 325(5939): 473-477.
- [23] Martina JA, Chen Y, Gucek M, Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB [J]. *Autophagy*, 2012, 8(6): 903-914.
- [24] Quintá HR. Intraspinal administration of Netrin-1 promotes locomotor recovery after complete spinal cord transection [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(15): 2084-2102.

- [25] Bai L, Mei X, Wang Y, et al. The role of Netrin-1 in improving functional recovery through autophagy stimulation following spinal cord injury in rats [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 350.
- [26] Wu C, Chen H, Zhuang R, et al. Betulinic acid inhibits pyroptosis in spinal cord injury by augmenting autophagy via the AMPK-mTOR-TFEB signaling pathway [J]. *Int J Biol SCI*, 2021, 17(4): 1138–1152.
- [27] 吴军, 关涛, 田峰, 等. 瑞香素对脊髓损伤大鼠运动功能改善作用的 TRIL4/NF- κ B 信号通路机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 84–90.
- [28] Xiao G. Autophagy and NF- κ B: Fight for fate [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18(3–4): 233–243.
- [29] Mi B, Wang J, Liu Y, et al. Icaritin activates autophagy via down-regulation of the NF- κ B signaling-mediated apoptosis in chondrocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 605.
- [30] Guo Y, Liu S, Zhang X, et al. G-CSF promotes autophagy and reduces neural tissue damage after spinal cord injury in mice [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(12): 1439–1449.
- [31] Williams-Bey Y, Boularan C, Vural A, et al. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF- κ B activation and enhancing autophagy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97957.
- [32] Krtowski R, Borzym-Kluczyk M, Stypukowska A, et al. Low glucose dependent decrease of apoptosis and induction of autophagy in breast cancer MCF-7 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1–2): 35–47.
- [33] Verma N, Manna SK. Advanced glycation end products (AGE) potentiates cell death in p53 negative cells via upregulation of NF- κ B and impairment of autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3598–3610.
- [34] Feng K, Chen H, Xu C. Chondro-protective effects of celastrol on osteoarthritis through autophagy activation and NF- κ B signaling pathway inhibition [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(4): 385–400.
- [35] Pan H, Zhang Y, Luo Z, et al. Autophagy mediates avian influenza H5N1 pseudotyped particle-induced lung inflammation through NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(2): L183–L195.
- [36] Tang J, Di J, Cao H, et al. p53-mediated autophagic regulation: A prospective strategy for cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(2): 101–107.
- [37] Maiuri MC, Galluzzi L, Morselli E, et al. Autophagy regulation by p53 [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 181–185.
- [38] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 676–687.
- [39] Floriddia EM, Rathore KI, Tedeschi A, et al. p53 regulates the neuronal intrinsic and extrinsic responses affecting the recovery of motor function following spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(40): 13956–13970.
- [40] Zhou Z, Liu C, Chen S, et al. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway by probucol contributes to inhibiting inflammation and neuronal apoptosis after spinal cord injury [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52078–52093.
- [41] Lee Y, Chou TF, Pittman SK, et al. Keap1/Cullin3 modulates p62/SQSTM1 activity via UBA domain Ubiquitination [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(1): 188–202.
- [42] 杨根梦, 洪仕君, 王一航, 等. Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎症小体与自噬调节作用的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(3): 103–107.
- [43] Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: a novel strategy for traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1773–1785.
- [44] Lee-Hotta S, Uchiyama Y, Kametaka S. Role of the BDNF-TrkB pathway in KCC2 regulation and rehabilitation following neuronal injury: A mini review [J]. *Neurochem Int*, 2019, 128: 32–38.
- [45] Nikolettou V, Sidiropoulou K, Kallergi E, et al. Modulation of autophagy by BDNF underlies synaptic plasticity [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 230–242.
- [46] Song X, Liu B, Cui L, et al. Silibinin ameliorates anxiety/depression-like behaviors in amyloid β -treated rats by upregulating BDNF/TrkB pathway and attenuating autophagy in hippocampus [J]. *Physiol Behav*, 2017, 179: 487–493.
- [47] Xiong Y, Xia Y, Deng J, et al. Direct peritoneal resuscitation with pyruvate protects the spinal cord and induces autophagy via regulating PHD2 in a rat model of spinal cord ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4909103.
- [48] Gao K, Niu J, Dang X. Wnt-3a improves functional recovery through autophagy activation via inhibiting the mTOR signaling pathway after spinal cord injury [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 737: 135305.
- [49] Ko SH, Apple EC, Liu Z, et al. Age-dependent autophagy induction after injury promotes axon regeneration by limiting NOTCH [J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2052–2068.
- [50] Zhou J, Li Z, Zhao Q, et al. Knockdown of SNHG1 alleviates autophagy and apoptosis by regulating miR-362-3p/Jak2/stat3 pathway in LPS-injured PC12 cells [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 945–956.

[收稿日期] 2021-11-09