

梁钰莹, 黄泳, 刘俊升, 等. 自噬与神经系统疾病 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 111-119.

Liang YY, Huang Y, Liu JS, et al. Autophagy and neurological diseases [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 111-119.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.014

## 自噬与神经系统疾病

梁钰莹<sup>1</sup>, 黄泳<sup>1,2</sup>, 刘俊升<sup>1</sup>, 欧毅琳<sup>1</sup>, 李逸文<sup>1</sup>, 张睿<sup>1</sup>, 李政<sup>1</sup>, 张治楠<sup>1\*</sup>

(1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学南方医院, 广州 510515)

**【摘要】** 自噬是细胞内异常聚集蛋白和受损细胞器主要的降解和循环途径, 维持着细胞正常的代谢平衡及物质更新。自噬具有神经保护作用, 可通过调节神经元和胶质细胞的稳态、发育和凋亡等生理过程影响神经系统的功能状态。近年来大量研究表明, 神经系统疾病与异常自噬密切相关, 自噬的抑制或过度激活均能影响抑郁症、神经退行性疾病和精神分裂症的发生发展。了解自噬在神经系统疾病中的作用机制对于预防与治疗相关疾病具有重要意义。该文主要对当前自噬与上述神经系统疾病的研究进展进行综述, 为以上疾病的进一步研究提供参考。

**【关键词】** 自噬; 神经系统疾病; 作用机制; 研究进展

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0111-09

## Autophagy and neurological diseases

LIANG Yuying<sup>1</sup>, HUANG Yong<sup>1,2</sup>, LIU Junsheng<sup>1</sup>, OU Yilin<sup>1</sup>, LI Yiwen<sup>1</sup>, ZHANG Rui<sup>1</sup>, LI Zheng<sup>1</sup>, ZHANG Zhinan<sup>1\*</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China.

2. Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515)

**【Abstract】** Autophagy is the main degradation and recycling pathway for abnormal aggregates and damaged organelles in cells, and it maintains the normal metabolic balance and material renewal in cells. Autophagy has neuroprotective effects and can affect the functional state of the nervous system by regulating homeostasis, development, apoptosis, and other physiological processes of neurons and glial cells. In recent years, a large number of studies have shown that nervous system diseases are closely related to abnormal autophagy, and inhibition or overactivation of autophagy affects the occurrence and development of depression, neurodegenerative diseases, and schizophrenia. Understanding the mechanisms of autophagy in nervous system diseases is of great significance for their prevention and treatment. This paper mainly reviews the current progress of autophagy research and the above diseases of the nervous system, providing a reference for further research into these diseases.

**【Keywords】** autophagy; neurological diseases; mechanism of action; research progress

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

自噬指细胞的自我吞噬过程, 属于细胞的一种保护机制, 可通过降解和循环利用胞内的受损细胞器和异常蛋白聚集体来维持细胞的内环境稳态<sup>[1]</sup>。而成年后, 神经元不再分裂更新, 其发育和健康的长期维持都需要及时有效地清除积累的细胞废物。

因此, 自噬在神经系统功能调节上不可或缺<sup>[2]</sup>。随着自噬与神经系统疾病的研究深入, 我们对于自噬在神经系统疾病发生发展中的作用有了更多的了解, 本综述旨在整理自噬与神经系统疾病的研究进展, 为今后相关疾病的治疗提供新的思路。

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (81873359, 82074519); 广东省自然科学基金 (2022A1515011658, 2023A1515012235); 广州市科技计划项目 (2024A04J3988); 广东省中医药局科研项目 (20241197)。

**【作者简介】** 梁钰莹 (2000—), 女, 本科, 研究方向: 中西医临床医学。E-mail: 853819516@qq.com

**【通信作者】** 张治楠 (1991—), 女, 主治医师, 实验师, 研究方向: 针灸机理研究。E-mail: luuuuuna@163.com

## 1 自噬

### 1.1 自噬的过程

根据细胞物质运输到溶酶体内的途径不同,自噬主要分为微自噬、巨自噬和分子伴侣自噬。其中,巨自噬是目前最主要、研究最深入的途径,故本文讨论的自噬主要指巨自噬。

细胞自噬主要包括自噬的激活、自噬体的形成以及自噬体的降解 3 个过程,其涉及的分子机制主要由以下关键蛋白进行调控。

#### 1.1.1 ULK1 复合物

启动细胞自噬的关键靶点是 UNC-51 激酶 1 (UNC-51 like kinase 1, ULK1) 复合物,该复合物包括 ULK1 蛋白、自噬相关基因 13 (autophagy-related gene 13, Atg13) 以及可反馈激活 ULK1 的 FIP200。ULK1 复合物受多个上游信号通路调节,其中较为公认的是 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路。AMPK 是重要的能量代谢调节因子,在饥饿、缺氧等应激状态下,AMP/ATP 比值升高,促进 AMPK 发生磷酸化<sup>[3]</sup>。mTOR 是自噬的负调控分子,它能使 Atg13 处于高度磷酸化状态而抑制 ULK1 复合物的活性。活化的 AMPK 通过磷酸化 mTOR 降低其活性,从而使 Atg13 发生去磷酸化并激活 ULK1,最终诱导自噬的发生<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.2 III 型 PI3K 复合物

当诱导自噬的信号被接受后,Atg 蛋白会在液泡附近聚集,从自噬前体组装位点 (phagophore assembly site, PAS) 开始组装,形成双层膜的碗状结构,即自噬前体。活化的 ULK1 将进一步作用于定位在自噬前体的 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 复合物,该复合物还包括 Vps34、Beclin-1 和 p150。Vps34 因与 p150 结合而激活,Beclin-1 则在 ULK1 的刺激下发生磷酸化,并与 Vps34-p150 结合形成 Vps34-p150-Beclin-1 复合物<sup>[5]</sup>。Vps34-p150-Beclin-1 可继续与自噬体形成相关蛋白结合而发挥不同的功能,如帮助定位于隔离膜 (隔离包裹自噬物形成自噬体的质膜) 上的 Atg14 和调节 Beclin-1 的自噬蛋白 1 (beclin-1-regulated autophagy protein 1, Ambra1)。III 型 PI3K 复合物激活后可促进细胞中第二信使分子磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 向 PI3P 转化,PI3P 是

募集下游自噬因子的关键信号分子,可通过聚集下一步的 Atg 帮助 Atg12、Atg5、Atg16 形成复合物以及促进 LC3 与质膜成分 PE 结合,转化为 LC3-II,从而参与隔离膜的扩展<sup>[6]</sup>。

#### 1.1.3 Atg12-Atg5-Atg16 和 LC3

Atg12-Atg5-Atg16 和 LC3 均为自噬的泛素样修饰系统,定位于隔离膜上,与隔离膜的延伸和闭合有关。(1) Atg12-Atg5-Atg16 系统:Atg12 因与 Atg7 结合而激活,接着被传递至 Atg10,Atg10 介导 Atg12 与 Atg5 结合形成 Atg12-Atg5 复合物,Atg12-Atg5 复合物又会进一步与 Atg16 结合,最终形成 Atg12-Atg5-Atg16 复合物<sup>[7]</sup>。(2) LC3 系统:细胞内新合成的 LC3 经 Atg4 加工后形成 LC3-I,自噬发生后,LC3-I 由 Atg3、Atg7 继续修饰加工,并在 Atg12-Atg5-Atg16 复合物的帮助下,其羧基端甘氨酸与脂质磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE) 共价结合,最终由水溶性的 LC3-I 转化为脂溶性、具有膜结合能力的 LC3-II,促进隔离膜的扩展与封闭<sup>[8]</sup>。故 LC3-II 的数量以及 LC3-II/I 常被用来评价自噬水平。

#### 1.1.4 p62

p62 在选择性自噬降解过程中发挥重要的介导作用<sup>[9]</sup>。需要被自噬消化的底物表面被泛素化修饰标志,p62 可识别泛素化修饰与之结合,并作为接头蛋白促进泛素化的自噬底物与自噬体膜蛋白 LC3-II 结合,从而将底物与自噬体连接,促进自噬体包裹底物<sup>[10]</sup>。随后,自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体而完成蛋白质的降解,因此,p62 间接反映了自噬体的清除水平。细胞自噬具体的分子机制见图 1。

## 1.2 自噬的生物学功能

### 1.2.1 参与脂质代谢

脂滴 (lipid droplets, LDs) 是细胞内储存脂质的主要细胞器。在饥饿状态下,自噬将其包裹于自噬体内后运输至溶酶体,降解后获取能量,该过程称为“脂噬”。因此,诱导自噬可增强 LDs 的分解作用,抑制自噬则会增加脂质的积累<sup>[11]</sup>。CD36 是一种促进脂肪酸摄取的膜蛋白。研究发现,高脂肪饮食小鼠的肝存在明显的脂肪变性,其内 CD36 的表达增加,这可能是通过激活 AMPK 通路降低自噬水平而实现的<sup>[12]</sup>。激活自噬可增强间质细胞对胆固醇的摄取,从而促进睾酮的合成<sup>[13]</sup>。

### 1.2.2 降解错误折叠蛋白

蛋白聚集体来源于大量堆积的错误折叠或折

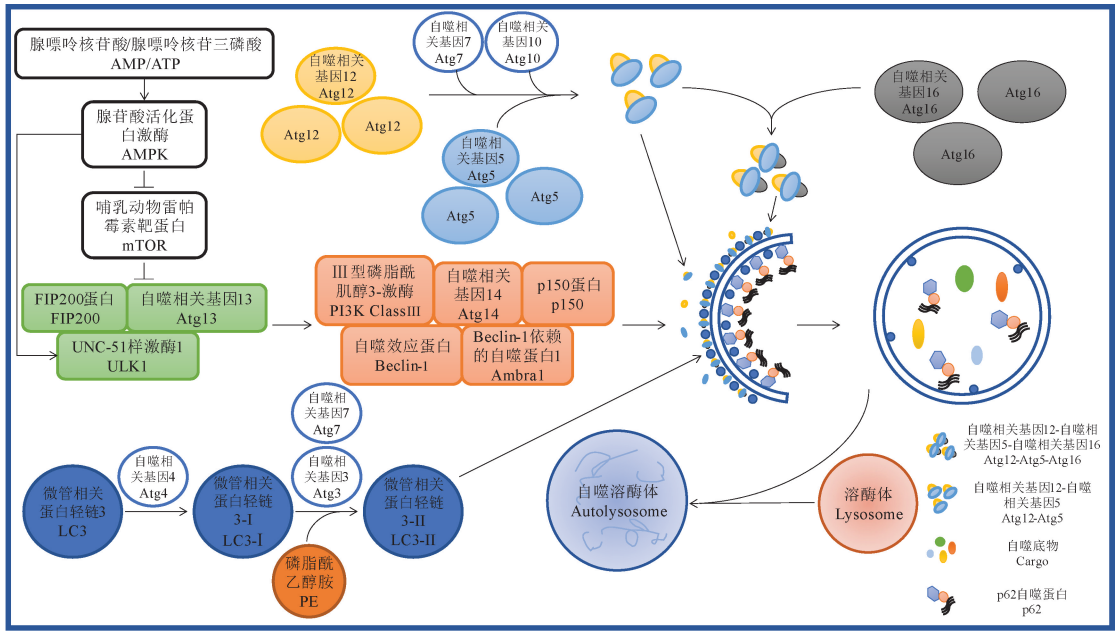


图 1 自噬具体分子机制图

Figure 1 Diagram of the molecular mechanism of autophagy

叠不充分蛋白,其产生的细胞毒性扰乱了细胞正常的生理活动,引发诸多疾病<sup>[14]</sup>。除泛素-蛋白酶体系统外,自噬是另一通过降解蛋白聚集体(主要负责不溶性蛋白聚集体)而维持细胞内蛋白稳态平衡的重要机制<sup>[15]</sup>。肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的运动神经元存在基因突变,其中多个基因的产物直接参与自噬途径中降解蛋白质的过程,如 UBQLN2 突变可阻碍待降解蛋白质被识别,这提示 ALS 神经元内积累的神经毒性蛋白与基因突变导致的自噬障碍有关<sup>[16]</sup>。

### 1.2.3 降解损伤的细胞器

自噬可通过降解受损或多余的细胞器而维持胞内细胞器的质量平衡。研究发现,细胞器特异性自噬能够缓解由炎症反应介导的多种疾病,如慢性阻塞性肺疾病和心血管病<sup>[17]</sup>。线粒体自噬属于选择性自噬的一种,能够特异地降解受损或功能失调的线粒体。在脑缺血大脑中,使用蛋白酶体抑制剂卡非佐米可逆转线粒体自噬受体 BNIP3L 的降解,从而修复缺血神经元的线粒体自噬缺陷,减轻缺血性脑损伤<sup>[18]</sup>。急性胰腺炎的腺泡细胞中存在内容酶体自噬系统的损伤与紊乱,这可能与自噬缺陷阻碍了胞内功能失调的线粒体和内质网的清除,进而使活性氧增加并激活促炎因子有关<sup>[19]</sup>。

### 1.2.4 促进免疫作用

自噬主要通过直接清除细胞内的病原微生物、参与免疫系统的发育和调节免疫应答而发挥免疫

作用<sup>[20]</sup>。mTOR 复合物具有驱动免疫祖 B 细胞向前 B 细胞转化,促进 B 细胞发育成熟的作用<sup>[21]</sup>。STING 为先天免疫级联反应的关键调节因子,能够激活先天免疫,抵抗微生物感染。研究发现,STING 激活后能够与 LC3 直接相互作用而促进其向 LC3-II 转化,从而提高自噬水平,调节先天免疫<sup>[22]</sup>。

## 2 神经系统自噬的生理功能

### 2.1 自噬与神经元

#### 2.1.1 促进神经元发育

自噬影响着神经元发育的多个方面,如神经元的发生和分化、轴突的生长等<sup>[23]</sup>。通过降解和回收胞内废物,自噬为神经干细胞不断分裂与自我更新并分化成新的神经元和胶质细胞提供支持作用<sup>[24]</sup>。在一项研究中,Atg7 存在变异家族的成员均有着不同方面和程度的神经发育障碍,如共济失调、发育迟缓和大脑发育不全等<sup>[25]</sup>。ULK1、Beclin-1 和 LC3 突变体均表现出轴突再生受损,其中 Beclin-1 突变导致的 PLM 神经元(一种成熟的轴突再生模型)轴突再生缺陷最严重;而轴突损伤亦会导致胞内自噬囊泡增加,使用自噬诱导剂雷帕霉素可抑制因轴突损伤而诱导的自噬激活的减弱<sup>[26]</sup>。自噬上游信号通路 PI3K/PKB/AKT/mTOR 广泛参与了神经元存活和增殖分化的调控<sup>[27]</sup>。

#### 2.1.2 维持神经元稳态

自噬在维持神经元稳态中扮演着重要的角色。

研究发现,Atg7 缺陷的多巴胺能(dopamine, DA)神经元因自噬丧失而出现广泛的突触核蛋白聚集且存在神经元的丢失<sup>[28]</sup>。转录因子 EB 可通过提高 LC3B-II 的表达水平而激活自噬-溶酶体途径,从而缓解 6-羟多巴胺/抗坏血酸对 DA 神经元造成的氧化应激损伤<sup>[29]</sup>。白藜芦醇通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制自噬,改善了慢性脑缺血大鼠额叶皮层及海马区细胞的结构损伤和神经元变性,而在给予 PI3K 抑制剂后,神经元损伤严重,且伴气泡样结构增多<sup>[30]</sup>。在脊髓损伤模型小鼠中,ULK1 在轴突球和受损轴突中积累,并与在脊髓损伤导致的轴突变性中起关键作用的 SARM1 蛋白存在直接相互作用<sup>[31]</sup>。自噬抑制剂 3-MA 也被证明在多个方面参与了神经元的损伤修复及再生<sup>[32]</sup>。

### 2.1.3 调节神经元凋亡

研究发现,在体外神经元氧化模型中,经沉默调节蛋白 1(sirtuin 1, SIRT1)激动剂处理后神经元的凋亡水平明显降低,与此同时,mTOR 蛋白水平明显下降而 LC3B 水平显著上升,表明 SIRT1 可能通过促进神经元自噬而减轻神经元的凋亡<sup>[33]</sup>。经凋亡诱导剂 Staurosporine 处理的神经元内,凋亡标志物 caspase3 的激活促进了 Beclin-1 的裂解,若使 Beclin-1 具有 caspase3 抗性,则能显著提高神经元的存活率,减轻神经元的损失,这提示 Beclin-1 的切割是 caspase3 介导神经元凋亡的关键步骤<sup>[34]</sup>。睡眠剥夺小鼠可出现认知和学习障碍,其海马区神经元存在结构损伤,且伴有凋亡蛋白和 Beclin-1、LC3B 水平明显提高以及 AKT、PI3K、mTOR 的磷酸化水平降低,这提示自噬过度激活为促进睡眠剥夺小鼠海马神经元损伤和凋亡的可能机制之一<sup>[35]</sup>。

## 2.2 自噬与胶质细胞

### 2.2.1 调节胶质细胞稳态

研究发现,敲除了小胶质细胞 Atg7 的癫痫小鼠表现出髓鞘标记物增多,成熟少突胶质细胞密度增高<sup>[36]</sup>。经醋酸铅处理的海马星形胶质细胞自噬激活,其中 p-AKT、p-mTOR 和 p62 蛋白表达明显降低,LC3-II 和 Beclin-1 表达水平上调,IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  也同样增多,而雷帕霉素可加重上述情况,提示星形胶质细胞通过抑制 AKT/mTOR 通路而诱导自噬,从而促进炎症反应和氧化应激,降低细胞存活率<sup>[37]</sup>。条件敲除 Atg7 后,小胶质细胞出现脂滴积聚和向促炎状态转变,病理性 tau 的扩散加剧<sup>[38]</sup>。

### 2.2.2 激活胶质细胞

胶质细胞的过度活化会引起多种神经炎症,因

此了解自噬在激活胶质细胞中的作用十分必要。Atg5 缺陷引起的自噬抑制能够激活小胶质细胞,并引起相应的神经炎症<sup>[39]</sup>。脑缺血小鼠的星形胶质细胞中出现神经退行性相关蛋白 FUS 的聚集,进一步研究发现,FUS 聚集物可持续激活自噬,显著提高 LC3-II 蛋白水平,最终导致过度自噬,促进星形胶质细胞的活化<sup>[40]</sup>。大脑中动脉闭塞大鼠的半影区中存在自噬激活,其 Beclin-1 和 LC3B 表达上升;经自噬诱导剂 Tat-Beclin-1 处理后,小胶质细胞显著活化,炎症反应进一步加重<sup>[41]</sup>。

### 2.2.3 调控胶质细胞极化

小胶质细胞的极化类型分为两种:(1)有害极化 M1,通过分泌促炎因子诱发炎症,加重对神经功能的损害;(2)有益极化 M2,通过分泌抗炎因子抑制炎症,促进组织恢复。研究发现,经富氢培养基处理后,小胶质细胞 M1 极化的表达下降,M2 极化的表达上升,败血症诱导的神经炎症也得到缓解,同时检测出 Beclin-1 和 LC3-II/I 的表达明显增加,而 p-mTOR 和 p62 的表达降低,提示氢可通过调节 mTOR 通路而诱导自噬,从而促进小胶质细胞从 M1 极化向 M2 极化来减轻神经炎症<sup>[42]</sup>。促炎因子 TNF- $\alpha$  通过 AKT/mTOR 通路抑制自噬,诱导小胶质细胞向 M1 极化转变,而使用雷帕霉素激活自噬则可以促进小胶质细胞炎症消退和向 M2 表型极化<sup>[43]</sup>。在缺血小鼠脑中,应激传感器蛋白 Sestrin2 通过抑制 mTOR 的表达而激活自噬,提高了 LC3-II/I 的比值并驱动了小胶质细胞向 M2 极化发展,从而发挥神经保护作用<sup>[44]</sup>。

## 3 自噬与神经系统疾病

### 3.1 自噬与抑郁症

抑郁症属情感性精神障碍,临床多表现为持久反复的情绪低落、快感缺失、睡眠认知障碍和动作迟滞等<sup>[45]</sup>。抑郁的病理表现为前额叶和海马的萎缩<sup>[46-47]</sup>,伴随神经元损伤和胶质细胞激活<sup>[48-49]</sup>。越来越多的研究表明,自噬可能参与心理应激诱导的神经疾病的发生<sup>[50]</sup>。因此,自噬已成为许多学者研究抑郁症的热点方向。对重度抑郁症患者进行尸检发现,前额叶皮层中 mTOR 的活性显著增强,提示自噬被抑制<sup>[51]</sup>。高脂喂养后的小鼠出现抑郁样行为,发现其小胶质细胞和星形胶质细胞被激活,同时海马神经元中 p-AMPK、Atg7、Beclin-1 和 LC3 水平下调,而 p-mTOR 和 p62 水平升高,提示高

脂饮食诱导的肥胖可能通过 AMPK/mTOR 通路抑制自噬而导致小鼠抑郁样行为;经自噬诱导剂雷帕霉素治疗后,小鼠的抑郁样行为得到改善,这可能与雷帕霉素抑制 mTOR 通路,激活自噬,从而调节脂质代谢、保护神经元有关<sup>[52]</sup>。氟西汀治疗后的小鼠抑郁行为得到逆转,其 Atg5、Beclin-1 和 LC3-II 的表达均上调,相反,小胶质细胞特异性自噬缺陷小鼠因自噬抑制而引发炎症,进而引发产后抑郁<sup>[53]</sup>。罗格列酮是 2 型糖尿病的一种治疗药物,已被证明具有神经保护作用<sup>[54-55]</sup>。研究表明,罗格列酮在体内的抑郁模型中均能发挥抗抑郁作用;进一步研究发现,罗格列酮可通过促进小鼠前额叶皮质神经元中的 AMPK 磷酸化,维持必要的神经元自噬,从而发挥改善抑郁的作用<sup>[56]</sup>。

虽然大部分研究均表明自噬的过度抑制会引发抑郁症,激活自噬可改善抑郁症状,但也有研究表明,自噬对抑郁症存在负调控。自噬的过度激活会加重神经元损伤和促进神经元凋亡<sup>[57-58]</sup>。脑卒中后抑郁大鼠可检测出海马 CA1 区 Beclin-1 和 LC3B-II/I 的表达上升,而 PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 的表达下降,说明其存在自噬激活;针刺特定穴位可明显改善大鼠的抑郁症状,且能逆转上述情况,表明针刺特定穴位可能是通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制自噬而发挥抗抑郁作用<sup>[59]</sup>。类似的,广藜香醇可通过激活 mTOR 通路抑制过度自噬,从而显著缓解慢性不可预知性轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 大鼠的抑郁症状<sup>[60]</sup>。重度抑郁症患者存在自噬基因 LC3、Beclin-1 和 Atg12 的表达上调<sup>[61]</sup>。抗抑郁药氟丙咪嗪和氟西汀均可降低原代游离神经元的自噬通量<sup>[62]</sup>。

目前,关于抑郁状态下自噬是激活还是抑制尚未有定论,有研究发现,Beclin-1 和 LC3B 的表达随着中风模型急性损伤后取材时间的变化而改变<sup>[41]</sup>;此外,在 CUMS 造模后的不同时段,海马齿状回神经元存在不同的病理变化<sup>[63]</sup>。因此,推测抑郁状态下自噬状态的不同可能与不同造模的时间以及检测时间有关。

### 3.2 自噬与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 俗称老年痴呆症,临床主要表现为认知和时空障碍、记忆力减退、性格冷漠等,其病理变化主要是胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid  $\beta$ -protein,  $\beta$ A) 聚集形成老年斑 (senile plaque, SP) 以及 tau 蛋白过度磷酸化造成

的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)。自噬-溶酶体途径 (autophagy-lysosome pathway, ALP) 是细胞内重要的蛋白降解途径,当自噬功能异常时,胞内的  $\beta$ A 和 tau 蛋白因生成和降解失衡而大量堆积,进而细胞发生功能障碍甚至死亡<sup>[64]</sup>。而具有 mTOR 抑制剂作用的天然产物蓝萼甲素则可以促进涉及 AKT/mTOR 通路的  $\beta$ A 清除,同时还能抑制 tau 磷酸化<sup>[65]</sup>。研究发现,AD 患者死后大脑皮层中存在大量 SP 沉积,同时发现,海马神经元中自噬标记物 LC3 的数量增多,而溶酶体标记物 Lamp1 的表达减少,两者的共表达降低,这提示自噬体和溶酶体的融合被阻断或者溶酶体的数量减少,导致 AD 患者海马神经元的自噬水平下降<sup>[66]</sup>。在 AD 小鼠脑组织中同样发现,Beclin-1 和 LC3 的 mRNA 和蛋白水平均显著降低,LC3B-II/I 比值也有所下降,说明其存在自噬抑制<sup>[67]</sup>。大脑海马 CA1 区与学习记忆和认知能力的关系最为密切,该区神经元自噬功能发生变化时易影响 AD 患者的病情。研究表明,针灸治疗可显著改善 AD 患者的记忆及认知障碍,对其作用机理和分子机制进一步研究发现,电针干预后,AD 大鼠的海马 CA1 区中与神经元自噬密切相关的尼氏小体表达明显升高,提示电针可能通过提高神经元自噬水平而改善 AD 症状<sup>[68]</sup>。多种 AMPK 激动剂和 mTOR 抑制剂,如雷帕霉素和二甲双胍,均被证明可通过提高神经元自噬水平而有效减少  $\beta$ A 蛋白的聚集,具有改善记忆和认知功能的作用,被认为是治疗阿尔茨海默病的潜在药物<sup>[69]</sup>。

### 3.3 自噬与亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 是以神经障碍、不自主动作以及进行性痴呆为主要临床表现的神经营养性退行性疾病,病变发生于基底节和大脑皮层,其神经元内的亨廷顿蛋白 (Huntingtin, HTT) 因 N-末端延长多聚谷氨酰胺序列 (polyglutamine, polyQ) 而变异,形成突变型亨廷顿蛋白 (mutant HTT, mHTT)。HTT 的降解对自噬具有高度依赖性,使用 mTOR 抑制剂激活自噬可以增加 HTT 片段的清除,减少蛋白的聚集倾向<sup>[70]</sup>。在 HD 早期,Beclin-1 的过表达能清除 mHTT 聚集物并恢复部分神经元功能,但在晚期,mHTT 聚集明显并损害 Beclin-1 依赖的自噬,导致其无法逆转 mHTT 的相关表型,病情也进一步加重<sup>[71-72]</sup>。L 型钙通道为 mTOR 独立的自噬通路,低浓度的 L 型钙通道阻滞剂非洛地平具有诱导自噬和清除聚集蛋白的作用;研究表明,非洛地平可通过激活神经元自噬而增强

mHTT 的清除,从而改善 B6HD 小鼠的运动协调能力<sup>[73]</sup>。同时,有计划地喂食能通过改变 YAC128 小鼠的营养感知途径,激活小鼠大脑自噬,从而有助于 mHTT 的清除<sup>[74]</sup>。以上研究表明,自噬在 HD 中有助于降解异常聚集的 mHTT 而缓解病情。但也有研究结果表明,R6/2 模型小鼠在 HD 早期即出现 mHTT 聚集体,但基础自噬水平并无明显改变<sup>[75]</sup>。

### 3.4 自噬与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以黑质致密区中的 DA 神经元进行性、广泛性变性丢失为特征的神经变性疾病,其神经元内存在以  $\alpha$ -核突触蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -Syn)为主要成分的嗜酸性路易小体,临床主要表现为肌肉僵直、静止性震颤以及运动缓慢。PD 患者的  $\alpha$ -Syn 因突变而发生错误折叠与聚集,最终形成不溶性  $\alpha$ -Syn,其主要通过自噬途径进行降解。神经元内的自噬异常则会导致变性蛋白不能被及时清除而大量堆积,产生炎症反应和神经毒性<sup>[76]</sup>。多个尸检研究发现,PD 患者大脑病理相关区域存在自噬功能受损,如黑质 DA 细胞中的自噬泡显著减少<sup>[77]</sup>。Atg5 缺陷小胶质细胞引起的自噬丧失可导致小鼠出现帕金森病样症状<sup>[39]</sup>。类似的,在 MPTP 诱导的急性和亚急性 PD 小鼠模型中,小胶质细胞 Atg5 的缺失可以加重小鼠的运动障碍和 DA 神经退行性病变<sup>[78]</sup>。对于 N370SGBA 突变导致的 PD,胆固醇的增加会阻碍自噬-溶酶体的功能,其突变细胞中出现自噬结构和 p62 的积累,使病情进一步恶化<sup>[79]</sup>。研究表明阿托伐他汀可以降低 PD 的风险,进一步研究发现,经阿托伐他汀处理的 MPTP 损伤小鼠的 DA 神经元中自噬通量增加,LC3-II/I 的比例明显上调,同时  $\alpha$ -SynSer129 的表达水平降低,提示阿托伐他汀可能是通过上调自噬而改善帕金森症状<sup>[80]</sup>。艾灸可通过抑制 mTOR/p70S6K 通路激活自噬,从而促进帕金森模型大鼠黑质致密带中  $\alpha$ -Syn 的清除,明显改善其行为学表现<sup>[81]</sup>。以上研究表明,自噬功能受损为 PD 的可能发病机制之一,提高自噬水平可改善帕金森症状。

### 3.5 自噬与精神分裂症

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一种好发于青壮年时期的慢性重型精神障碍,主要表现为在感知觉、思维、情绪、行为、认知等多方面的障碍,如妄想、幻觉、情感淡漠等<sup>[82]</sup>。近年来多个研究表明,自噬是精神分裂症发生发展的重要参与者。SZ 患者的自噬相关基因存在异常,当自噬受损时,积累的代谢产物及蛋白可产生细胞毒性,引发神经元功能障碍<sup>[83]</sup>。对死后 SZ 患者的大脑分析发现,其背外

侧前额叶皮层中 mTOR 蛋白的表达和磷酸化水平均降低,说明 mTOR 的活性下降,可能存在自噬激活<sup>[84]</sup>。研究发现,ULK2 杂合小鼠会出现精神分裂样症状,其前额叶皮层神经元内的 p62 蛋白表达上调,提示自噬水平降低,而经自噬诱导剂雷帕霉素类似物处理后,ULK2 杂合小鼠的 p62 水平下调且感觉运动障碍和认知障碍均得到缓解<sup>[85]</sup>。氯氮平是一种非典型抗精神病药,对于严重的难治性精神障碍具有良好的疗效。研究发现,在经氯氮平处理的大鼠的前额叶皮层中,AMPK、ULK1 和 Beclin-1 磷酸化水平升高,LC3-II 和 Atg5-Atg12 缀合物蛋白表达上调,透射电镜也显示其自噬体数量明显增加,提示自噬激活;而在体外注射 AMPK 抑制剂化合物 C 后,上述蛋白水平均受到显著抑制,说明氯氮平可能是通过前额叶皮层的 AMPK/ULK1/Beclin-1 信号通路激活自噬而发挥疗效<sup>[86]</sup>。越来越多研究表明,调节神经元自噬可能为抗精神药物产生疗效的重要机制之一<sup>[87]</sup>。

## 4 小结与展望

综上,大多数研究结果提示神经系统疾病的发生及加重是自噬的过度抑制所致,而激活自噬则可以改善相应的症状,这与自噬为细胞保护机制的说法相一致。但自噬对于抑郁症的调控可能具有双重作用<sup>[88]</sup>,也有研究发现 SZ 患者死后大脑的背外侧前额叶皮层存在自噬激活,这可能与 SZ 患者生前服用抗精神药物有关<sup>[84]</sup>。此外,自噬在 HD 的早期和晚期所起的调控作用并不相同<sup>[72]</sup>。因此,未来可进一步研究自噬在不同疾病状态下调控作用的差异,这将有助于临床根据病情阶段选择合适的以自噬为靶点的药物,从而取得更好的治疗效果。

### 参考文献:

- [1] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [2] STAVOE A K H, HOLZBAUR E L F. Autophagy in neurons [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35(1): 477-500.
- [3] 杨龙灿, 张莹, 余曦, 等. 细胞自噬与 ULK1 蛋白关系的研究进展 [J]. *医学综述*, 2018, 24(23): 4635-4639, 4646. YANG L C, ZHANG Y, YU X, et al. Research progress of the relationship between autophagy and ULK1 protein [J]. *Med Recapitul*, 2018, 24(23): 4635-4639, 4646.
- [4] KAMADA Y, FUNAKOSHI T, SHINTANI T, et al. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex [J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(6): 1507-13.
- [5] CAUX M, CHICANNE G, SEVERIN S. Class III PI3K biology

- [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 436: 69–93.
- [6] DOOLEY H C, RAZI M, POLSON H E, et al. WIPI<sub>2</sub> links LC3 conjugation with PI<sub>3</sub>P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1 [J]. *Mol Cell*, 2014, 55 (2): 238–252.
- [7] WALCZAK M, MARTENS S. Dissecting the role of the Atg12-Atg5-Atg16 complex during autophagosome formation [J]. *Autophagy*, 2013, 9(3): 424–425.
- [8] JENSEN L E, RAO S, SCHUSCHNIG M, et al. Membrane curvature sensing and stabilization by the autophagic LC3 lipidation machinery [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(50): eadd1436.
- [9] JEONG S J, ZHANG X, RODRIGUEZ-VELEZ A, et al. p62/SQSTM1 and selective autophagy in cardiometabolic diseases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(6): 458–471.
- [10] PANKIV S, CLAUSEN T H, LAMARK T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24131–24145.
- [11] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131–1135.
- [12] LI Y, YANG P, ZHAO L, et al. CD36 plays a negative role in the regulation of lipophagy in hepatocytes through an AMPK-dependent pathway [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 844–855.
- [13] DING M, ZHOU F, LI Y, et al. *Cassiae Semen* improves non-alcoholic fatty liver disease through autophagy-related pathway [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(3): 421–429.
- [14] 花蕊, 葛亮, 马欣宇. 聚集体自噬研究进展 [J]. *自然杂志*, 2023, 45(1): 68–78.
- HUA R, GE L, MA X Y. Recent advances in aggregophagy research [J]. *Chin J Nat*, 2023, 45(1): 68–78.
- [15] KOCATURK N M, GOZUACIK D. Crosstalk between mammalian autophagy and the ubiquitin-proteasome system [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 268.
- [16] COZZI M, FERRARI V. Autophagy dysfunction in ALS: from transport to protein degradation [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72 (7): 1456–1481.
- [17] YAO R Q, REN C, XIA Z F, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles [J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385–401.
- [18] WU X, ZHENG Y, LIU M, et al. BNIP3L/NIX degradation leads to mitophagy deficiency in ischemic brains [J]. *Autophagy*, 2021, 17(8): 1934–1946.
- [19] HABTEZION A, GUKOVSKAYA A S, PANDOL S J. Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interactions [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (7): 1941–1950.
- [20] DERETIC V, LEVINE B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(6): 527–549.
- [21] RAZA I G A, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [22] LIU D, WU H, WANG C, et al. STING directly activates autophagy to tune the innate immune response [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1735–1749.
- [23] LV M, MA Q. Autophagy in neurodevelopmental disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 171–182.
- [24] LLAMAS E, ALIRZAYEVA H, LOUREIRO R, et al. The intrinsic proteostasis network of stem cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 67: 46–55.
- [25] COLLIER J J, GUISSART C, OLÁHOVÁ M, et al. Developmental consequences of defective ATG7-mediated autophagy in humans [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2406–2417.
- [26] KO S H, APPLE E C, LIU Z, et al. Age-dependent autophagy induction after injury promotes axon regeneration by limiting NOTCH [J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2052–2068.
- [27] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36 (5): 689–694.
- ZHANG Z N, LIANG L Y, LIAN J H, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Central Nervous System [J]. *J Pract Med*, 2020, 36(5): 689–694.
- [28] SATO S, UCHIHARA T, FUKUDA T, et al. Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2813.
- [29] ZHUANG X X, WANG S F, TAN Y, et al. Pharmacological enhancement of TFEB-mediated autophagy alleviated neuronal death in oxidative stress-induced Parkinson's disease models [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 128.
- [30] 王楠. 白藜芦醇抑制自噬改善慢性脑缺血性认知功能障碍的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- WANG N. Mechanism of resveratrol inhibiting autophagy and improving cognitive dysfunction in chronic cerebral ischemia [D]. Changchun: Jilin University, 2020.
- [31] CHOI H M C, LI Y, SURAJ D, et al. Autophagy protein ULK1 interacts with and regulates SARM1 during axonal injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(47): e2203824119.
- [32] 封秀梅, 许明敏, 黄辰, 等. 自噬抑制剂 3-MA 在神经系统疾病中的作用的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29 (8): 129–134.
- FENG X M, XU M M, HUANG C, et al. Research progress on the role of autophagy inhibitor, 3-methyladenine, in nervous system diseases [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(8): 129–134.
- [33] 王淳, 叶润发, 吕鹏飞, 等. SIRT1 调节 PI3K/AKT/mTOR 自噬途径对神经元凋亡的改善作用 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(11): 1144–1149.
- WANG C, YE R F, LV P F, et al. SIRT1 reduces neuronal apoptosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR autophagy pathway during nerve injury repair [J]. *J Med Postgrad*, 2022, 35(11): 1144–1149.
- [34] BIERI G, LUCIN K M, O' BRIEN C E, et al. Proteolytic cleavage of beclin 1 exacerbates neurodegeneration [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 68.
- [35] CAO Y, LI Q, LIU L, et al. Modafinil protects hippocampal neurons by suppressing excessive autophagy and apoptosis in mice

- with sleep deprivation [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9): 1282-1297.
- [36] ALAM M M, ZHAO X F, LIAO Y, et al. Deficiency of microglial autophagy increases the density of oligodendrocytes and susceptibility to severe forms of seizures [J]. *eNeuro*, 2021, 8(1): 183.
- [37] 黄营英. 海马星形胶质细胞自噬在铅诱导神经毒性中的作用及机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.  
HUANG Y Y. Study on the role and mechanism of autophagy of hippocampal astrocytes in lead-induced neurotoxicity [D]. Shenyang: China Medical University, 2022.
- [38] XU Y, PROPSON N E, DU S, et al. Autophagy deficiency modulates microglial lipid homeostasis and aggravates tau pathology and spreading [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(27): e2023418118.
- [39] CHENG J, LIAO Y, DONG Y, et al. Microglial autophagy defect causes parkinson disease-like symptoms by accelerating inflammasome activation in mice [J]. *Autophagy*, 2020, 16(12): 2193-2205.
- [40] WU S, YIN Y, DU L. FUS aggregation following ischemic stroke favors brain astrocyte activation through inducing excessive autophagy [J]. *Exp Neurol*, 2022, 355: 114144.
- [41] HE H Y, REN L, GUO T, et al. Neuronal autophagy aggravates microglial inflammatory injury by downregulating CX3CL1/fractalkine after ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 280-288.
- [42] ZHUANG X, YU Y, JIANG Y, et al. Molecular hydrogen attenuates sepsis-induced neuroinflammation through regulation of microglia polarization through an mTOR-autophagy-dependent pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106287.
- [43] JIN M M, WANG F, QI D, et al. A critical role of autophagy in regulating microglia polarization in neurodegeneration [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 378.
- [44] HE T, LI W, SONG Y, et al. Sestrin2 regulates microglia polarization through mTOR-mediated autophagic flux to attenuate inflammation during experimental brain ischemia [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 329.
- [45] BELVEDERI MURRI M, AMORE M, RESPINO M, et al. The symptom network structure of depressive symptoms in late-life: results from a European population study [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1447-1456.
- [46] BELLEAU E L, TREADWAY M T, PIZZAGALLI D A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(6): 443-453.
- [47] ZACKOVÁ L, JÁNI M, BRÁZDIL M, et al. Cognitive impairment and depression: Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 32: 102830.
- [48] IDUNKOVA A, LACINOVA L, DUBIEL-HOPPANOVA L. Stress, depression, and hippocampus: from biochemistry to electrophysiology [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2023, 42(2): 107-122.
- [49] JIA X, GAO Z, HU H. Microglia in depression: current perspectives [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-925.
- [50] WOO H, HONG C J, JUNG S, et al. Chronic restraint stress induces hippocampal memory deficits by impairing insulin signaling [J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1): 37.
- [51] SALORT G, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ E, GARCIA-FUSTER M J, et al. Regulation of cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors, neuroprotective mTOR and pro-apoptotic JNK1/2 kinases in postmortem prefrontal cortex of subjects with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 626-635.
- [52] LI Y, CHENG Y, ZHOU Y, et al. High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. *Exp Neurol*, 2022, 348: 113949.
- [53] TAN X, DU X, JIANG Y, et al. Inhibition of autophagy in microglia alters depressive-like behavior via BDNF pathway in postpartum depression [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 434.
- [54] KUSHWAHA R, MISHRA J, GUPTA A P, et al. Rosiglitazone up-regulates glial fibrillary acidic protein via HB-EGF secreted from astrocytes and neurons through PPAR $\gamma$  pathway and reduces apoptosis in high-fat diet-fed mice [J]. *J Neurochem*, 2019, 149(5): 679-698.
- [55] PENG J, WANG K, XIANG W, et al. Rosiglitazone polarizes microglia and protects against pilocarpine-induced status epilepticus [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(12): 1363-1372.
- [56] ZHAO Z, ZHANG L, GUO X D, et al. Rosiglitazone exerts an anti-depressive effect in unpredictable chronic mild-stress-induced depressive mice by maintaining essential neuron autophagy and inhibiting excessive astrocytic apoptosis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 293.
- [57] GUPTA R, AMBASTA R K, KUMAR P. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 8001-8047.
- [58] LIU T, HAN S, DAI Q, et al. IL-17A-mediated excessive autophagy aggravated neuronal ischemic injuries via src-PP2B-mTOR pathway [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2952.
- [59] 孙培养, 李佩芳, 王涛, 等. “通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬相关蛋白的影响 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(11): 1205-1210.  
SUN P Y, LI P F, WANG T, et al. Effect of Tongdu Tiaoshen acupuncture on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and autophagy-related proteins of hippocampus in rats with post-stroke depression [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2020, 40(11): 1205-1210.
- [60] ZHUO J, CHEN B, SUN C, et al. Patchouli alcohol protects against chronic unpredictable mild stress-induced depressant-like behavior through inhibiting excessive autophagy via activation of mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110115.
- [61] ALCOCER-GÓMEZ E, CASAS-BARQUERO N, NÚÑEZ-VASCO J, et al. Psychological status in depressive patients correlates with metabolic gene expression [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017,



- 23(10): 843-845.
- [62] CAVALIERE F, FORNARELLI A, BERTAN F, et al. The tricyclic antidepressant clomipramine inhibits neuronal autophagic flux [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4881.
- [63] HUANG Y L, ZENG N X, CHEN J, et al. Dynamic changes of behaviors, dentate gyrus neurogenesis and hippocampal miR-124 expression in rats with depression induced by chronic unpredictable mild stress [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(6): 1150-1159.
- [64] KUANG H, TAN C Y, TIAN H Z, et al. Exploring the bi-directional relationship between autophagy and Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2): 155-166.
- [65] ZHOU T, ZHUANG J, WANG Z, et al. Glucocalyxin A as a natural product increases amyloid  $\beta$  clearance and decreases tau phosphorylation involving the mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(4): 310-316.
- [66] LONG Z, CHEN J, ZHAO Y, et al. Dynamic changes of autophagic flux induced by Abeta in the brain of postmortem Alzheimer's disease patients, animal models and cell models [J]. *Aging*, 2020, 12(11): 10912-10930.
- [67] WU S, WEI Y, LI J, et al. SIRT5 represses neurotrophic pathways and  $a\beta$  production in Alzheimer's disease by targeting autophagy [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(23): 4428-4437.
- [68] 赵盼盼. 电针对 AD 大鼠记忆能力和海马神经元自噬、凋亡及 Syn 表达的影响 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
- ZHAO P P. Effects of electroacupuncture on memory ability, autophagy, apoptosis and Syn expression of hippocampal neurons in AD rats [D]. Xianyang: Shanxi University of Chinese Medicine, 2020.
- [69] ZHANG Z, YANG X, SONG Y Q, et al. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: therapeutic potential and future perspectives [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101464.
- [70] CROCE K R, YAMAMOTO A. A role for autophagy in Huntington's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 122: 16-22.
- [71] ASHKENAZI A, BENTO C F, RICKETTS T, et al. Polyglutamine tracts regulate beclin 1-dependent autophagy [J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 108-111.
- [72] BRATTÅS P L, HERSBACH B A, MADSEN S, et al. Impact of differential and time-dependent autophagy activation on therapeutic efficacy in a model of Huntington disease [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1316-1329.
- [73] SIDDIQI F H, MENZIES F M, LOPEZ A, et al. Felodipine induces autophagy in mouse brains with pharmacokinetics amenable to repurposing [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1817.
- [74] EHRNHOFER D E, MARTIN D D O, SCHMIDT M E, et al. Preventing mutant huntingtin proteolysis and intermittent fasting promote autophagy in models of Huntington disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 16.
- [75] VIJAY KUMAR M J V, SHAH D, GIRIDHARAN M, et al. Spatiotemporal analysis of soluble aggregates and autophagy markers in the R6/2 mouse model [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 96.
- [76] HOU X, WATZLAWIK J O, FIESEL F, et al. Autophagy in Parkinson's disease [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2651-2672.
- [77] AROTICARENA M L, TEIL M, DEHAY B. Autophagy in synucleinopathy: the overwhelmed and defective machinery [J]. *Cells*, 2019, 8(6): 565.
- [78] QIN Y, QIU J, WANG P, et al. Impaired autophagy in microglia aggravates dopaminergic neurodegeneration by regulating NLRP3 inflammasome activation in experimental models of Parkinson's disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 324-338.
- [79] GARCÍA-SANZ P, ORGAZ L, FUENTES J M, et al. Cholesterol and multilamellar bodies: lysosomal dysfunction in GBA-parkinson disease [J]. *Autophagy*, 2018, 14(4): 717-718.
- [80] YAN J, HUANG J, LIU A, et al. Atorvastatin improves motor function, anxiety and depression by NOX2-mediated autophagy and oxidative stress in MPTP-lesioned mice [J]. *Aging*, 2020, 13(1): 831-845.
- [81] WANG S J, WANG Q, MA J, et al. Effect of moxibustion on mTOR-mediated autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease model rats [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(1): 112-118.
- [82] MARDER S R, CANNON T D. Schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1753-1761.
- [83] YANG Y, XU L. Autophagy and schizophrenia [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 195-209.
- [84] CHADHA R, MEADOR-WOODRUFF J H. Downregulated AKT-mTOR signaling pathway proteins in dorsolateral prefrontal cortex in Schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(6): 1059-1067.
- [85] SUMITOMO A, YUKITAKE H, HIRAI K, et al. Ulk2 controls cortical excitatory-inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(18): 3165-3176.
- [86] KIM S H, PARK S, YU H S, et al. The antipsychotic agent clozapine induces autophagy via the AMPK-ULK1-Beclin1 signaling pathway in the rat frontal cortex [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81: 96-104.
- [87] VUCICEVIC L, MISIRKIC-MARJANOVIC M, HARHAJI-TRAJKOVIC L, et al. Mechanisms and therapeutic significance of autophagy modulation by antipsychotic drugs [J]. *Cell Stress*, 2018, 2(11): 282-291.
- [88] 吴婷, 张静思, 向军, 等. 自噬在抑郁症发生发展中作用的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(4): 573-577.
- WU T, ZHANG J S, XIANG J, et al. Research progress in the role of autophagy in the development of depression [J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2018, 45(4): 573-577.