

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 XM, Xu MM, 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.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.08.021

自噬抑制剂 3-MA 在神经系统疾病中的 作用的研究进展

封秀梅,许明敏,黄辰,李瑛,张微*

(成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610075)

【摘要】 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine,3-MA)是经典的自噬抑制剂,主要在自噬小体的形成和发展过程中起到抑制作用。在神经系统中,从中枢神经系统疾病到周围神经系统疾病,从神经创伤到神经退行性疾病,3-MA都发挥着重要作用。但目前 3-MA 在神经系统疾病中的确切作用一直颇具争议,且其使用缺乏系统性论述。本文就 3-MA 在神经系统疾病中的作用及其研究概况进行综述,以期为进一步研究提供新思路。

【关键词】 3-MA;自噬;神经系统疾病;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】**1671-7856(2019) 08-0129-06

Research progress on the role of autophagy inhibitor, 3-methyladenine, in nervous system diseases

FENG Xiumei, XU Mingmin, HUANG Chen, LI Ying, ZHANG Wei*

(College of Acupuncture-Moxibustion and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

【Abstract】 3-methyladenine (3-MA) is a classic autophagy inhibitor that mainly inhibits autophagosome formation and development. In the nervous system, 3-MA plays an important role in central nervous system diseases, peripheral nervous system diseases, nerve injuries, and neurodegenerative diseases. However, the exact effect of 3-MA in nervous system diseases is controversial, and its application lacks systematic discussion. This paper reviews both the role of 3-MA in nervous system diseases and the relevant research on this role, and to provide new ideas for further research.

【Keywords】 3-methyladenine; autophagy; nervous system diseases; research progress

自噬(autophagy)是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖性的细胞降解途径,是机体内存在的一种自我修复和维持生命的过程^[1]。近年来,自噬作用正逐渐成为神经系统疾病研究中的热点,学者们发现自噬与神经系统疾病的发病机制密切相关^[2-4],而自噬抑制剂又被认为是探究疾病与自噬相关性以及开拓疾病新的治疗措施的关键点。1892年 Seglen 等^[5]用饥饿 Wistar 大鼠分离的肝细胞筛选嘌呤相关物质,首次发现了 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine,3-MA)可作为自噬抑制剂,自此以后

【基金项目】 国家自然科学基金(81603706);成都中医药大学科技发展基金(50837)。

【作者简介】 封秀梅(1994-),女,硕士生,研究方向:针刺促进面神经损伤修复的机制研究。E-mail: fengxiumei@stu.cdutcm.edu.cn。

【通信作者】 张微(1985-),女,高级实验师,博士生,研究方向:针灸促进面神经损伤修复的作用机制研究。E-mail: zhangwei@cdutcm.edu.cn

3-MA 被普遍应用于自噬的机制研究,在神经系统疾病的研究中应用尤为广泛。文章综述了 3-MA 在神经系统疾病自噬研究中的作用及其应用概况,以期对疾病的预防和临床治疗提供一定的参考和指导。

1 3-MA 与中枢神经系统疾病

1.1 3-MA 与脑缺血再灌注损伤

脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion injury) 是因各种原因造成脑组织缺血,经再灌注恢复供血后,机体损伤症状未得到改善反而加重的现象,是缺血性卒中主要的病理生理机制^[6]。1995 年 Nitatori 等^[7]采用透射电子显微镜首次发现了脑缺血后神经细胞中存在自噬现象。近年来学者们也从生物化学和形态学等方面,先后证实了在脑缺血不同阶段皆存在自噬激活现象,但 3-MA 在脑缺血中的确切作用一直存在着很大争议。Puyal 等^[8]发现缺血区的微管相关蛋白 LC3-II 在缺血再灌注早期的数小时内开始升高,而使用 3-MA 则可显著下调 LC3-II 的表达,同时减轻脑损伤,减小脑梗死病变区域。Wang 等^[9]于脑缺血再灌注后 2 h 经侧脑室分别注射促黑激素 (intermedin, IMD) 和 3-MA 进行治疗,24 h 后发现 IMD 组和 3-MA 组自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3-II/LC3-I 表达均较模型组明显降低,提示 IMD 与 3-MA 具有相似的作用,均可改善病理性神经元损伤。Wen 等^[10]也揭示了 3-MA 可显著减小脑梗死体积,降低脑水肿及运动缺失表现。相反地,Carlioni 等^[11]发现脑缺血后皮质及海马区的 Beclin-1 在短时间内显著上调,且只在发生缺血缺氧损伤的神经元中表达,应用 3-MA 可加重脑损伤,明显增多坏死细胞数量,提示 3-MA 在缺血缺氧早期对神经元具有损伤作用。Sheng 等^[12]同样证实了 3-MA 可有效阻断自噬的活性,降低缺血预处理对缺血再灌注损伤脑组织的保护作用,加剧神经细胞的坏死。

关于 3-MA 在脑缺血再灌注损伤中呈现出如此不同的作用,初步猜测主要是在脑缺血的不同阶段自噬被激活的程度不一致。Shi 等^[13]在实验中观察到了 3-MA 在复氧不同阶段的双重作用,在 24 h 前再灌注,3-MA 引发神经元死亡率高,而 48~72 h 再灌注,3-MA 具有明显保护神经元的作用,延长再灌注会引发过度的自噬,3-MA 的作用也发生相应转变。Zhang 等^[14]发现造模方式会影响 3-MA 的

作用,在永久性脑缺血模型小鼠中,通过 3-MA 预处理可减小梗死面积,而在短暂性脑缺血模型小鼠中,再灌注开始后立即进行 3-MA 治疗反而增加了梗死面积。此外,缺血程度、缺血区域、3-MA 注射时间和注射周期、实验动物及实验环境等也可能是相关影响因素。因此,3-MA 在脑缺血再灌注损伤中是加重还是减轻脑损伤不可一概而论,需考虑诸多可能的影响因素,进一步深入研究,若能正确引导自噬使其适时地在脑缺血的防治中发挥积极作用,这将为治疗开启新纪元。

1.2 3-MA 与脊髓损伤

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是一种严重的创伤性疾病,可导致神经功能缺损和运动功能障碍^[15]。越来越多的研究发现 3-MA 在脊髓损伤中的作用值得深究。Zhang 等^[16]为研究自噬在脊髓损伤中的作用以及锂的神经保护作用,在脊髓损伤 6 h 后对锂组大鼠腹腔注射 1 ml 锂 (30 mg/kg),而 3-MA 组在注射锂的同时还于损伤前 2 h 腹腔注射 1 mL 3-MA (3 mg/kg),结果发现锂能促进神经功能恢复和神经细胞存活,而 3-MA 下调了锂诱导的自噬,抑制了其产生的神经保护作用。Li 等^[17]也在实验中发现,于造模前 20 min 采用 3-MA 干预,能降低 Beclin-1 的表达,且抵消了雷帕霉素 (rapamycin) 产生的神经保护作用,加剧了神经元胞体的凋亡。相反地,有研究者^[18]在实验中自第十胸椎脊髓背侧缓慢注射 3-MA (200 nmol/L),然后进行造模,结果发现 3-MA 对大鼠脊髓损伤具有保护作用。Lei 等^[19]的研究结果也支持 3-MA 在脊髓损伤中的积极作用。

Zhang 等^[16]与杨德刚等^[18]的实验中 3-MA 发挥着相反的作用,注射部位可能是关键,尚待验证。在脊髓损伤后,自噬的水平将明显上升,神经元的自噬水平与脊髓神经功能的恢复密切相关,正如 Hou 等^[20]的实验结果。Fang 等^[21]亦发现在脊髓缺血再灌注早期 3-MA 加重了再灌注产生的损伤,而在损伤 72 h 后,3-MA 则减少了神经元的丢失,具有保护神经元的作用。也有研究^[22]间接证明 3-MA 在体外可通过调节炎症反应来调控脊髓损伤的修复进程。因此,深入了解 3-MA 在脊髓损伤中的作用机制,对神经损伤的恢复具有重要的临床指导意义。

1.3 3-MA 与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是以多巴胺

能(dopaminergic, DA)神经元的进行性、广泛性丢失及其胞内不溶性 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)形成路易小体聚集为标志的中枢神经退行性疾病^[23]。研究发现细胞自噬功能障碍可致 α -Syn清除受损,而 α -Syn的增多又可造成自噬功能受损,最终导致蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍及神经细胞毒性等^[24-25]。此外,包括 *PARK7* 基因^[26]、*PINK1* 基因^[27]、*PARK8* 基因^[28] 等与 PD 相关的基因都在一定程度上参与了自噬的过程,而近年来对此病的干预也主要集中在对其自噬水平的调节研究上。Jin 等^[29]在实验中同时应用雷帕霉素和 3-MA,结果显示 3-MA 可增强肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 激发的小胶质细胞的神经毒性作用,造成更多 DA 神经元的丢失。Han 等^[30]在培养基中加入 5 mM 3-MA,发现 *PLIN4* 沉默导致的神经保护被 3-MA 抑制。然而,有研究者^[31]使用自噬抑制剂 3-MA 证实肉桂醛在 PD 模型中具有神经保护作用,提示抑制自噬可能是今后治疗 PD 的新方向。

从当前的证据来看,3-MA 在 PD 中发挥着双重作用,一方面,3-MA 阻碍自噬清除错误折叠的蛋白,从而导致 PD 的发生,而另一方面,3-MA 可抑制过度激活的自噬,延缓 PD 的发展甚至避免 PD 的发生,再次验证了自噬是一个动态变化的过程,不足或过度的自噬水平对神经细胞的损伤修复都是不利的。因此,进一步研究 3-MA 在 PD 中的调节机制,探讨药物治疗的起效途径,可为其治疗提供新策略。

1.4 3-MA 与其他中枢神经系统疾病

3-MA 在其他中枢神经系统疾病中也有运用,如蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)、创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)及阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)等。Guo 等^[32]经脑室注射 3-MA,发现 3-MA 可抑制白藜芦醇激活的自噬,减缓神经功能的恢复。有研究^[33]表明在小鼠 TBI 模型中,3-MA 经侧脑室预给药后,LC3-II 和 Beclin-1 的表达水平明显降低,减少了神经细胞死亡,减小了脑损伤面积,并能改善运动功能障碍,加速学习与记忆能力的恢复。有学者^[34]发现电针能有效降低神经元凋亡,改善 AD 大鼠学习记忆能力,而在针刺前 30 min 经腹腔注射 3-MA (0.5 mg/kg)后针刺的治疗效应被阻断。此外,在血管性痴呆^[35]及癫痫^[36]模型中,3-MA 也被证实有

助于神经的损伤修复。

2 3-MA 与周围神经系统疾病

周围神经损伤后,神经轴突出现脱髓鞘病变、断裂变性和神经水肿等,损害的远端出现瓦勒氏变性等一系列的病理性改变^[37],而自噬能清除雪旺细胞内崩溃的髓鞘碎片和受损细胞器,促进损伤神经的修复^[38]。Lu 等^[39]研究发现,大鼠再生的坐骨神经主要通过细胞自噬来维持正常形态,而^[40]3-MA 恰恰通过抑制自噬起相反的作用,使轴突和髓鞘再生受到抑制。还有学者^[41]通过结扎坐骨神经建立神经性疼痛模型,于术后 1 h 经腹腔注射 3-MA (10 mg/kg),证实了 3-MA 能抑制自噬,明显恶化神经病变状况。相同的,Chen 等^[42]也证实了周围神经损伤激活了自噬,自噬参与了损伤的周围神经的更新和再生,使用 3-MA 则阻碍神经的再生。

可见,在周围神经系统疾病中 3-MA 不利于神经修复及再生。但目前 3-MA 在周围神经系统疾病中的研究局限于坐骨神经损伤,尚缺乏对其他病种的研究。故笔者通过文献研究认为,扩展病种,探索自噬在周围神经损伤修复及再生中的具体作用及其可能机制具有重要的价值,这或许是今后研究的突破点。

3 3-MA 在神经系统疾病中的使用

3-MA 的注射频次有单次注射^[18]和多次注射^[34,41],可于造模前^[16,35]或造模后^[18,36]注射,主要根据实验的目的灵活选择。由于 3-MA 作为自噬抑制剂对Ⅲ型磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的作用是短暂的^[43],而自噬又是一个动态变化的过程,故若想观察疾病不同时间点的自噬水平,最好每日注射。3-MA 在实验中常选择的注射部位为腹腔^[16-17]或脑室^[11,32],也可经尾静脉^[44]或者脊髓注射^[18]。不同部位的起效方式不同,腹腔注射主要通过体液循环最终作用于病所,可调整全身的自噬水平,但靶向性不强;而脑室注射直接作用于特定脑区,针对性强,但对动物的损伤较大,死亡率较高。在今后的研究中我们可多加论证其他部位注射的可行性,并进一步摸索其起效量及产生的一系列副作用。3-MA 在培养基中常选用的浓度为 5 mmol/L^[5,30],活体实验中的使用浓度范围在 0.5~30 mg/kg^[16,34,41],这主要跟注射频次及注射部位存在一定相关性。对于其配制方法,目前

多用二甲基亚砜 (dimethyl sulfone, DMSO)、磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS)、生理盐水等溶解,也可以先用 DMSO 配制后再用 PBS 缓冲液缓冲至所需浓度。

4 3-MA 作为自噬抑制剂的优缺点

3-MA 作为自噬抑制剂,其优势为对细胞的损害较小,且能够特异性地抑制 PI3K。PI3K 是自噬激活的必要条件^[45],其主要有 3 种类型,分别是 I 型、II 型和 III 型 PI3K。研究已证实了 3-MA 主要抑制 III 型 PI3K^[46],通过抑制 Beclin-1-PtdIns 3KC3 复合物的形成来抑制胞浆可溶性形式 LC3-I 向自噬体膜结合形式 LC3-II 转化。最近的研究^[43]表明 3-MA 在培养基中具有双重作用,在营养缺乏培养基中抑制自噬,而在营养丰富的条件经过长时间的治疗可促进自噬。关于 3-MA 促进自噬的研究目前较少, Wu 等^[43]证实了 3-MA 能持续阻断 I 型 PI3K,其可能是通过抑制 I 型 PI3K 下游的信号分子蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 在 Thr308 和 Ser473 处的磷酸化来激活自噬^[47],有待验证。此外,3-MA 在室温下溶解性差,一般在使用前需在 60℃~70℃ 的水浴中加热促溶^[48],且仅在高浓度下有效。所以,开发可溶性高、特异性强的自噬抑制剂对神经系统疾病的研究是至关重要的。有研究^[49]通过化学修饰 3-MA,合成得到了三个 3-MA 的衍生物,它们表现出更高的可溶性和更强的特异性,且仅抑制 III 型 PI3K 而不抑制 I 型 PI3K,不足的是对细胞存在一定毒性作用,可见利用化学修饰可能是优化 3-MA 性能的一种行之有效的办法。

自噬的机制十分复杂,3-MA 不能完全抑制所有的自噬途径,还有许多不受 3-MA 调控的信号通路。单纯自噬体的减少不能准确判定自噬被抑制,有可能是自噬体与溶酶体的融合受阻,所以还需结合使用自噬体与溶酶体融合的抑制剂氯喹、巴佛洛霉素 A1 或敲除溶酶体关联膜蛋白 2 来观察自噬流的变化,进一步评判是否成功抑制自噬,以得到可靠的实验结果。有研究显示^[5]5 mmol/L 3-MA 对于自身自噬的阻断可达到 60%。然而,在研究电针对自噬水平影响的实验中,3-MA 似乎完全抵消了针刺的保护效应^[35],最可能的解释是 3-MA 可抑制通过针刺预处理诱导的大部分自噬。郭科等^[36]在造模后固定于每日上午 8 点注射 3-MA,故 3-MA 的起效机制是否受昼夜节律影响有待验证。

5 结语

综上,自噬抑制剂 3-MA 被多方证实参与了神经细胞的损伤修复及再生过程,与大部分神经系统疾病的关系也已被广泛研究并迅速成为神经科学领域的研究热点,但在其中的具体作用受诸多因素影响。此外,缺乏高效的自噬抑制剂依旧是理解自噬在神经系统疾病中的生理病理作用的障碍所在,3-MA 作为相对成熟的自噬抑制剂,在神经系统疾病研究中应用较为灵活,但仍存在诸多不足之处。因此,探索 3-MA 的更多特性,明确其在疾病不同状态下的作用是当下需重点突破的难题,也将是今后神经系统疾病研究的关键所在。

参考文献:

- [1] Lim Y, Cho H, Kim EK. Brain metabolism as a modulator of autophagy in neurodegeneration [J]. Brain Res, 2016, 1649(Pt B): 158-165.
- [2] Suresh SN, Chavalmane AK, Malini P, et al. Modulation of autophagy by a small molecule inverse agonist of ERR α is neuroprotective [J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 109.
- [3] 石巧娟, 郭红刚, 楼琦, 等. 半胱氨酰白三烯受体拮抗剂通过下调自噬减轻长爪沙鼠的全脑缺血再灌注损伤 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 57-64.
- [4] Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Autophagy and alpha-synuclein: relevance to Parkinson's disease and related synucleopathies [J]. Mov Disord, 2016, 31(2): 178-192.
- [5] Seglen PO, Gordon PB. 3-Methyladenine: Specific inhibitor of autophagic/lysosomal protein degradation in isolated rat hepatocytes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1982, 79(6): 1889-1892.
- [6] Dong B, Yang Y, Zhang Z, et al. Hemopexin alleviates cognitive dysfunction after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 13.
- [7] Nitatori T, Sato N, Waguri S, et al. Delayed neuronal death in the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia is apoptosis [J]. J Neurosci, 1995, 15(2): 1001-1011.
- [8] Puyal J, Vaslin A, Mottier V, et al. Postischemic treatment of neonatal cerebral ischemia should target autophagy [J]. Ann Neurol, 2009, 66(3): 378-389.
- [9] Wang M, Wang J, Liu Z, et al. Effects of intermedin on autophagy in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Neuropeptides, 2017, 68: 15-21.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Sheng R, Zhang LS, Han R, et al. Autophagy activation is associated with neuroprotection in a rat model of focal cerebral ischemic preconditioning [J]. *Autophagy*, 2010, 6(4): 482–494.
- [13] Shi R, Weng J, Zhao L, et al. Excessive autophagy contributes to neuron death in cerebral ischemia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(3): 250–260.
- [14] Zhang X, Yan H, Yuan Y, et al. Cerebral ischemia-reperfusion-induced autophagy protects against neuronal injury by mitochondrial clearance [J]. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1321–1333.
- [15] Berlowitz DJ, Wadsworth B, Ross J. Respiratory problems and management in people with spinal cord injury [J]. *Breathe (Sheff)*, 2016, 12(4): 328–340.
- [16] Zhang D, Wang F, Zhai X, et al. Lithium promotes recovery of neurological function after spinal cord injury by inducing autophagy [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(12): 2191–2199.
- [17] Li XG, Du JH, Lu Y, et al. Neuroprotective effects of rapamycin on spinal cord injury in rats by increasing autophagy and Akt signaling [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(4): 721–727.
- [18] 杨德刚, 李建军, 杨明亮, 等. 抑制自噬减少大鼠脊髓损伤后髓鞘碱性蛋白的丢失 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(3): 194–197.
- [19] Xie L, Yu S, Yang K, et al. Hydrogen sulfide inhibits autophagic neuronal cell death by reducing oxidative stress in spinal cord ischemia reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:8640284.
- [20] Hou H, Zhang L, Zhang L, et al. Acute spinal cord injury could cause activation of autophagy in dorsal root ganglia [J]. *Spinal Cord*, 2013, 51(9): 679–682.
- [21] 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.
- [22] Wang H, Wang Y, Li D, et al. VEGF inhibits the inflammation in spinal cord injury through activation of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(2): 453–458.
- [23] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease. The dual hit theory revisited [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1170(1): 615–622.
- [24] Sala G, Marinig D, Arosio A, et al. Role of chaperone-mediated autophagy dysfunctions in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 157.
- [25] Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP. The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function-Implications for Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, 137(3): 331–359.
- [26] Brekk OR, Makridakis M, Mavroei P, et al. Impairment of chaperone-mediated autophagy affects neuronal homeostasis through altered expression of DJ-1 and CRMP-2 proteins [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 95: 1–12.
- [27] Jin SM, Lazarou M, Wang C, et al. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(5): 933–942.
- [28] Alegre-Abarrategui J, Wade-Martins R. Parkinson disease, LRRK2 and the endocytic-autophagic pathway [J]. *Autophagy*, 2009, 5(8): 1208–1210.
- [29] Jin MM, Wang F, Qi D, et al. A critical role of autophagy in regulating microglia polarization in neurodegeneration [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 378.
- [30] Han X, Zhu J, Zhang X, et al. Plin4-dependent lipid droplets hamper neuronal mitophagy in the MPTP/p-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 397.
- [31] Bae WY, Choi JS, Jeong JW. The neuroprotective effects of cinnamic aldehyde in an MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): E551.
- [32] Guo D, Xie J, Zhao J, et al. Resveratrol protects early brain injury after subarachnoid hemorrhage by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the Akt/mTOR pathway [J]. *NeuroReport*, 2018, 29(5): 368–379.
- [33] Luo CL, Li BX, Li QQ, et al. Autophagy is involved in traumatic brain injury-induced cell death and contributes to functional outcome deficits in mice [J]. *Neuroscience*, 2011, 184: 54–63.
- [34] Guo HD, Zhu J, Tian JX, et al. Electroacupuncture improves memory and protects neurons by regulation of the autophagy pathway in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(6): 449–456.
- [35] 刘斌, 刘金霞, 毛文静, 等. 自噬对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区突触素及突触后膜致密物质 95 表达的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(2): 206–211.
- [36] 郭科, 吴淑华, 郭翀, 等. 丙戊酸钠处理对于癫痫大鼠模型海马内细胞自噬的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2016, 32(2): 229–235.
- [37] Sta M, Cappaert NL, Ramekers D, et al. The functional and morphological characteristics of sciatic nerve degeneration and regeneration after crush injury in rats [J]. *J Neurosci Methods*, 2014, 222: 189–198.
- [38] Jang SY, Shin YK, Park SY, et al. Autophagy is involved in the reduction of myelinating Schwann cell cytoplasm during myelin maturation of the peripheral nerve [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116624.
- [39] Lu K, Piao Z, Liu Z, et al. Axonal autophagy during regeneration of the rat sciatic nerve [J]. *Neural Reg Res*, 2008, 3(6): 614–617.
- [40] Marinelli S, Nazio F, Tinari A, et al. Schwann cell autophagy counteracts the onset and chronification of neuropathic pain [J]. *Pain*, 2014, 155(1): 93–107.
- [41] Wang H, Huo X, Chen H, et al. Hydrogen-rich saline activated autophagy via HIF-1 α pathways in neuropathic pain model [J]. *BioMed Res Int*, 2018, 2018:4670834.
- [42] Chen H, Hu Y, Xie K, et al. Effect of autophagy on allodynia, hyperalgesia and astrocyte activation in a rat model of neuropathic

pain [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 2009–2019.

[43] Wu YT, Tan HL, Shui G, et al. Dual role of 3-methyladenine in modulation of autophagy via different temporal patterns of inhibition on class I and III phosphoinositide 3-kinase [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10850–10861.

[44] Liu H, Lei H, Shi Y, et al. Autophagy inhibitor 3-methyladenine alleviates overload-exercise-induced cardiac injury in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(7): 990–997.

[45] Blommaert EF, Krause U, Schellens JP, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors wortmannin and LY294002 inhibit autophagy in isolated rat hepatocytes [J]. *Eur J Biochem*, 1997, 243(1): 240–246.

[46] Katayama M, Kawaguchi T, Berger MS, et al. DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(3): 548–558.

[47] Alessi DR, Andjelkovic M, Caudwell B, et al. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1 [J]. *EMBO J*. 1996, 15(23): 6541–6551.

[48] 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.

[49] Wu Y, Wang X, Guo H, et al. Synthesis and screening of 3-MA derivatives for autophagy inhibitors [J]. *Autophagy*, 2013, 9(4): 595–603.

[收稿日期]2019-01-31

(上接第 116 页)

[8] 黄满平. 索拉非尼在肝细胞性肝癌患者临床治疗中的应用效果[J]. *中国处方药*, 2017, 15(8): 70–71.

[9] 邱华, 项灯, 万仁华, 等. 射频消融辅助肝切除治疗原发性肝癌的临床应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(10): 115–118.

[10] 刘清, 刘斌, 卜文平, 等. 老年肝癌患者行根治术治疗的临床特点及预后分析[J]. *中华老年医学杂志*, 36(8): 886–888.

[11] 胡静, 黄赞松, 胡高裕. 苦参素与顺铂合用对人肝癌裸鼠皮下移植瘤组织 VEGF、CD31 表达的影响和意义 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(2): 136–140.

[12] 方姝煜, 崔洁洁, 龚梦嘉等. 全反式维甲酸诱导肝癌细胞 Hepa1-6 成熟和分化过程中的自噬 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(5): 527–533.

[13] 何伟, 宋莎莎, 袁平凡, 等. 雷公藤红素对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用及机制 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(4): 519–524.

[14] Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, et al. MicroRNAs in human cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 774: 1–20.

[15] Boyerinas B, Park SM, Hau A, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): 19–36.

[16] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family [J]. *Cell*, 2005, 120(5): 635–647.

[17] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation [J]. *Science*, 2007, 315 (5818): 1576–1579.

[18] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539–545.

[19] 于涛, 徐岩岩, 宫婷, 等. 白细胞介素-6/信号转导和转录激活因子 3 信号通路在大细胞肺癌 NL980 细胞系增殖中的作用及机制 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(10): 770–774.

[20] 朱飞叶, 徐珊, 谢冠群. 乐胃饮加味方对胃癌前病变中 NF-κB 和 STAT3 共调控因子表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1): 350–352.

[21] Zhang Y, Wang X, Zhong M, et al. MicroRNA let-7a ameliorates con A-induced hepatitis by inhibiting IL-6-dependent Th17 cell differentiation [J]. *J Chin Immunol*, 2013, 33(3): 630–639.

[收稿日期]2019-01-25