

新生儿缺氧缺血性脑损伤中自噬的动态作用及干预价值的研究进展

何悦¹ 刘裕源² 吴至凤¹

¹陆军军医大学第二附属医院儿科,重庆 400037; ²重庆市脑与智能科学中心,重庆 400060

通信作者:吴至凤, Email: wuzhifengvip@126.com

【摘要】 新生儿缺氧缺血性脑损伤(HIBD)后神经系统修复尚无特效疗法,是医学界研究的难点与热点。自噬作为一种细胞自我修复机制,在不同阶段通过不同的信号途径发挥作用,但其在 HIBD 不同阶段的具体作用和机制尚未完全阐明。本文回顾了近些年有关自噬在新生儿期 HIBD 不同阶段的研究结果:在缺氧缺血的急性期,自噬活性明显增加,其保护或损伤作用仍存在争议;而在亚急性及慢性期,自噬可能对神经元存在促死亡和神经修复双重作用;在后遗症期,自噬相关研究尚不充分,但脑瘫患儿自噬相关基因(ATG)的表达水平揭示了自噬在 HIBD 后的正反两面性。从整体研究来看,适度的自噬水平有助于清除受损组分和毒性蛋白,发挥神经保护作用。进一步研究自噬在 HIBD 中的作用和机制,将有助于开发基于自噬的 HIBD 防治策略,提高患儿的生存率和生活质量。

【关键词】 自噬; 缺氧缺血性脑损伤; 缺氧缺血; 自噬相关基因; 脑瘫; 新生儿; 神经保护
基金项目: 国家自然科学基金(82104696); 重庆市自然科学基金(CSTB2023NSCQ-MSX0266)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231022-00891

Research progress on the dynamic role and intervention value of autophagy in neonatal hypoxic-ischemic brain damage

He Yue¹, Liu Yuyuan², Wu Zhifeng¹

¹Department of Pediatrics, Second Hospital of the Army Medical University, Chongqing 400037, China; ²Brain and Intelligence Science Center of Chongqing, Chongqing 400060, China

Corresponding author: Wu Zhifeng, Email: wuzhifengvip@126.com

【Abstract】 The repair of the nervous system after hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) in neonates lacks specific therapeutic approaches, posing a challenge and hot topic in the medical field. Autophagy, as a cellular self-repair mechanism, plays a role through different signaling pathways at different stages, yet its specific roles and mechanisms in different stages of HIBD remain unclear. This article reviews the recent research advancements on autophagy in different neonatal HIBD stages: heightened autophagic activity manifests during the acute hypoxic-ischemic phase, with its neuroprotective or deleterious impact subject to ongoing debate; during the subacute and chronic phases, autophagy exert dual effects on neuronal death and repair; in sequelae period, autophagy-related studies are still insufficient, but the expression levels of autophagy-related genes (ATG) in children with cerebral palsy suggest both positive and negative aspects of autophagy post-HIBD. Collectively, optimal autophagic flux facilitates the elimination of detrimental substrates and toxic proteins, thereby engendering neuroprotection. Further studies on the roles and mechanisms of autophagy in HIBD therapy holds promise for devising efficacious preventative and therapeutic strategies rooted in autophagy, and to improve the survival rate and quality of life of the children.

【Key words】 Autophagy; Hypoxic-ischemic brain damage; Hypoxic ischemia; Autophagy-related gene; Cerebral palsy; Newborn; Neuroprotection

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82104696); Chongqing Natural Science Foundation of China (CSTB2023NSCQ-MSX0266)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231022-00891

缺氧缺血性脑损伤(hypoxic-ischemic brain damage, HIBD)是新生儿急性死亡和神经发育障碍的主要原因之一^[1-2],发病率约占活产儿的0.3%。缺氧缺血(hypoxic ischemia, HI)所致的脑损伤是一个持续的过程:在 HIBD 第一阶段急性期可引发新生儿缺氧缺血性脑病,第二阶段亚急性及慢性期、第三阶段后遗症期则可出现脑瘫、神经发育障碍、癫痫等后遗症。因此,对于新生儿 HIBD 的防治意义重大,不仅能降低新生儿病死率,还能提高其远期生存质量。目前, HIBD 的发病机制尚未完全阐明,但已知多种因素参与其中,包括

自噬、细胞凋亡、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和神经兴奋性毒性^[3]等。其中,自噬在新生儿 HIBD 的发展过程中扮演着重要的角色,但其具体作用和机制仍待进一步研究。深入了解自噬在新生儿 HIBD 不同阶段中的作用,对该病的防治具有重要价值。

自噬是一种关键的细胞代谢途径,它在 HI 的刺激下被激活,通过降解和回收细胞成分来维持细胞的稳态^[4]。自噬的过程涉及以下 4 个关键阶段^[5]:①启动阶段:细胞通过自噬相关基因 4 (autophagy-related gene 4, ATG4) 的介导

将微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3) 转移到 LC3- I, 使其与磷脂酰乙醇胺结合形成 LC3- II, 该结构随后镶嵌在自噬体的内外膜中, 诱导自噬体形成^[6]。在自噬体形成过程中, p62 作为链接 LC3 与聚泛素化蛋白之间的“桥梁”, 被选择性地包裹进自噬体, 之后被自噬溶酶体中的蛋白水解酶降解。② 延伸阶段: 一旦自噬被启动, 它会继续延伸, 形成自噬泡, 这个过程涉及到多个 ATG 的参与, 如 ATG5、ATG7 和 ATG12 等^[7]。③ 成熟阶段: 自噬泡与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体。④ 降解回收阶段: 自噬溶酶体内的细胞成分先在溶酶体水解酶作用下被降解, 再被回收用于细胞的新陈代谢或生物合成, 这两个连续的动作也被称为“自噬流” (autophagy flux)^[8]。

新生儿 HIBD 后的自噬水平处于非基础状态, 其作用机制在不同阶段有所不同。现依据自噬在 HIBD 不同阶段的变化, 综述其在 HIBD 各阶段的作用及干预价值。

1 第一阶段急性期 (HI 后 72 h 内)

1.1 HI 后 72 h 内自噬活性的变化: HI 后 72 h 内, 自噬活性显著增加。研究表明, HI 后 1.5 ~ 3.0 h 自噬标志物 Beclin-1 和 LC3 的水平开始明显增高^[9-10], 这可能是因为缺氧刺激导致细胞内氧化应激的增加, 进而激活了自噬通路^[3, 11]。在这个过程中, 泛素化载体通过泛素化受体蛋白 SQSTM1 (也称 p62) 被运送到自噬体^[12]。同时, 溶酶体的降解功能也在 HI 后 24 h 内快速增强^[9], 使自噬流在此期间得以高水平运转。

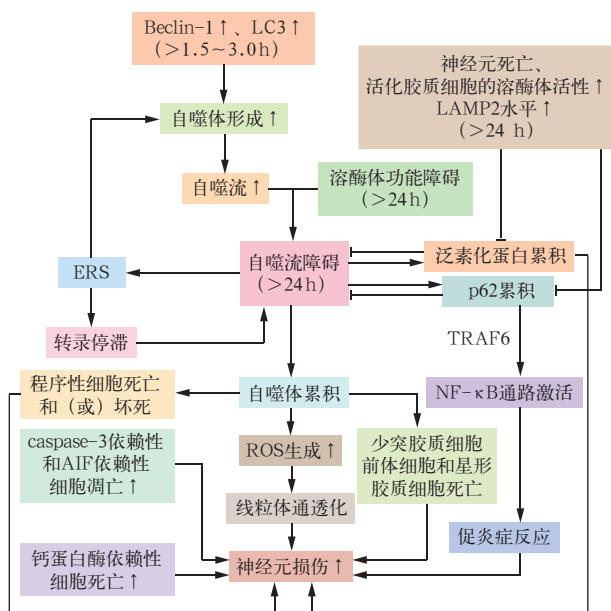
然而, 在 HI 后 24 h, 溶酶体的结构完整, 但其降解功能却明显受损, 表现为 p62 和泛素化蛋白在神经元细胞累积 (p62 表达量与自噬活性呈负相关)^[9], 进而导致自噬流障碍, 加重神经元损伤。同时, 活化小胶质细胞的溶酶体活性增强^[9], 其中包括溶酶体组织蛋白酶 D 和 B (这些酶在降解蛋白方面发挥作用)。另外, 溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosomal-associated membrane protein 2, LAMP2) 表达量也升高^[9], 这些变化可有效减少自噬底物蛋白 p62 和泛素化蛋白的累积, 从而改善自噬流障碍。

此外, HI 后 ERS 可诱导自噬体形成, 以增强自噬的活性^[13]; 其也能引发转录停滞, 从而加重自噬流的损伤^[14], 而自噬流的损伤能提升 ERS 水平^[9]。因此, ERS 与自噬流之间形成了负反馈的调节机制。

研究表明, HI 24 h 后出现的自噬流损伤会导致损伤区域神经细胞中自噬体的累积。大量自噬体的累积会增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 引发线粒体通透性改变, 同时激活程序性细胞凋亡和 (或) 坏死^[15]。例如, 在活化的小胶质细胞中, 大量自噬体的累积可诱导少突胶质细胞前体细胞和星形胶质细胞的死亡^[16-17]。研究表明, HI 后自噬流的损伤在时间上与受体相互作用蛋白 1 (receptor interacting protein 1, RIP1) 依赖性坏死相关^[9]。例如, 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 依赖性细胞凋亡^[18]、凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 依赖性细胞凋亡^[9, 19]、以及钙蛋白酶依赖性细胞死亡^[15]相继出现持续增强, 伴随着神经元数量减少^[9]和自噬活性的增强^[20]。

自噬流受损后, 大量的泛素化蛋白和有毒蛋白聚集体在损伤区域的细胞器膜上, 会导致神经元死亡^[21-22]和神经功能障碍。p62 与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 相互作用, 激活核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路^[23], 诱导促炎症反应^[24], 加重已有的神经元损伤。

虽然在 HI 24 h 后自噬流出现了明显的损伤, 自噬活性被部分削弱, 但就自噬的总体水平而言, 依然维持在明显超过基础水平的活跃状态。其中, 自噬流损伤或与神经元损伤的关系密切 (图 1)。



注: HIBD 为缺氧缺血性脑损伤, LC3 为微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3, ROS 为活性氧, ERS 为内质网应激, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3, AIF 为凋亡诱导因子, LAMP2 为溶酶体相关膜蛋白 2, TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, NF- κ B 为核转录因子 κ B; \uparrow 为升高; \rightarrow 代表刺激, \dashv 代表抑制

图 1 新生儿 HIBD 第一阶段急性期自噬活性变化与神经元损伤的机制

1.2 HI 后 72 h 内自噬的作用: 在 HI 后 72 h 内, 自噬的作用在学术界存在争议。

有学者认为, HI 诱导的自噬具有神经保护作用。HI 后单独使用 3- 甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA, 可阻断自噬体形成^[25]) 或联合麦芽黄素, 可抑制 Beclin-1、LC3- II 的表达, 从而抑制自噬的活性, 改变细胞死亡机制, 将细胞凋亡转变为细胞坏死^[26], 并加速神经元死亡^[8]。这种早期的神经保护作用可能与自噬活性在 HI 后快速增加、清除受损细胞内代谢产物并降解死亡细胞, 回收有用的细胞成分来维持神经元结构、代谢和功能的作用有关。然而, 这种神经保护作用可能不足以弥补 HI 对神经元造成的损伤, 因此在形态学上, HI 后的神经元主要呈现以细胞坏死为主的细胞死亡形态。

有研究者通过在 HI 前激活自噬反应, 发现提前增强自噬对 HI 后受损的神经元有保护作用, 也从侧面验证了上述

观点。Carlomi 等^[25-26]发现,在 HI 前预先使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂雷帕霉素(rapamycin)能直接提高 Beclin-1 水平,增强自噬活性;此外,还能减少 70kDaS6 激酶(p70S6K)的磷酸化,显著增加 Beclin-1 和 LC3 的表达,使自噬流增加、自噬底物清除率提高,这两方面都能减少 HI 后的细胞死亡及轻微神经元损伤。有研究者也指出,在 HI 前给予他汀类药物(如辛伐他丁)可提升 LC3、Beclin-1 的水平,并在 HI 后 24 h 内进一步降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的活性,防止沉默信息调节因子 1(silencing information regulator 1, SIRT1)的消耗,从而增强 HI 诱导的自噬,具有神经保护作用^[27]。由此推测,在 HI 前使用自噬诱导剂或其他药物预处理可显著增强自噬活性,其强度足以抵消 HI 24 h 后出现的自噬流损伤,总体上表现为神经保护作用。

另有一些研究则持不同观点,认为 HI 后的自噬具有促细胞死亡作用,抑制自噬才能发挥神经保护作用。

在 HI 后给予 3-MA 能有效降低 LC3-II 水平及 LC3-II / I 比值^[28],抑制自噬活性,减少 HI 48 h 内的神经元死亡^[8],尤其是在脑缺血后 3 h 使用,其神经保护效果最佳^[29]。此外,研究人员还发现了 3 种保护 HI 后大脑结构完整性的方法:第一种是在纹状体内使用 BECN1 RNA 干扰载体,降低 HI 后 24 h 内 Beclin-1 的表达量,抑制自噬活性,降低 LC3-II 的水平和 SQSTM1 的降解,从而减轻纹状体内细胞的死亡^[30];第二种是选择性敲除 ATG7 致使神经元自噬缺陷,阻断 HI 后 24 h 内 LC3B-II 增加,减少 caspase 非依赖性凋亡所致的细胞死亡,同时抑制 HI 诱导的小胶质细胞活化和炎症反应^[31];第三种是在特定的脑损伤模型(如伊博替酯)中提前使用 3-MA 抑制自噬活性,也能在损伤后 24 h 内阻止 caspase-3 激活和钙蛋白酶依赖性膜收缩蛋白(Spectrin)的裂解,从而减轻脑损伤,起到神经保护的作用^[32]。

结合以上观点:在 HI 后早期(72 h 内),自噬究竟是起神经保护作用还是促死作用,目前仍未达成一致。这可能是由于不同的研究团队使用了不同的研究模式(如病毒研究、动物模型研究等),不同的脑损伤模型(如缺氧环境模拟、药物制剂模拟等),不同种属和日龄的动物等,以及自噬抑制剂或激动剂使用的差异(如单用、联合使用、给药时间、给药剂量、给药方式等)等等,导致实验结果出现偏差,甚至相反的结论。因此,对于 HI 后 72 h 内的自噬到底是起神经保护作用还是促死作用,还需要更多的研究来确定。

2 第二阶段亚急性及慢性期(HI 后 72 h 至 6 个月)

首先,持续存在的炎症反应会导致脑损伤持续性恶化^[33]。例如,胶质细胞活化不良可维持促炎症反应,加剧神经元细胞的死亡^[34]。其次,随着 caspase-3 水平的变化,其依赖性细胞凋亡的效力也随之改变:caspase-3 在 HI 后 72 h 达到峰值,相应的细胞凋亡的效力达到最强,随后开始减弱^[35]。而细胞凋亡的削弱,可减轻神经元的部分损伤。

HI 后 72 h,神经元核(neuronal nucleus, NeuN)的表达量

持续性增加^[35],脑部损伤开始逐渐修复。损伤的神经元出现自我修复,使部分神经元得以再生。虽然该机制的作用时间大于 2 周,但是已经损伤的神经元不能恢复到受损前水平。有部分观点认为在此阶段的自噬可能仍具有一定的促死亡作用。例如, Koike 等^[36]使用 ATG7 缺陷的小鼠 HI 模型,证实了由 ATG7 缺乏导致的自噬缺陷可阻断 caspase-3 依赖性和 caspase-3 非依赖性神经元死亡,抑制 HI 后 7 d 内海马神经元的死亡。

而相反的观点则认为,此时的自噬具有神经修复和重建作用,其推论基于以下几点:在 HI 后 Beclin-1 的表达增强具有时间依赖性^[8, 35],与 NeuN 增多的时间节段相吻合,且两者的最低值均在 HI 后 72 h 至 1~2 周内超过前一阶段的峰值水平^[35]。

总体来说,在 HI 后 72 h 至 6 个月,自噬可能存在促死亡和神经修复双重作用。就研究结果而言,自噬的促神经修复作用起步较晚(HI 后 72 h),持续时间较长(超过 2 周),且其重塑神经元的能力有限,无法达到完全复原的程度。但是,这一阶段的自噬对于神经元在 HI 后的早期生存和修复仍然具有重要意义,值得更深入地研究和探讨。

3 第三阶段后遗症期(HI 后 6 个月)

目前,因缺乏 HIBD 新生儿 HI 后 6 个月自噬活动的相关研究报道,故此阶段内自噬相关标志物、自噬流等水平未知,相应的自噬活性无法估量。不过,我们可以通过对脑瘫患儿 ATG 的表达水平来推测 HI 后自噬的远期作用。

研究显示, ATG5 与 ATG7 具有完全相反的作用, ATG5 缺失会造成神经损害,如有效阻断酵母及哺乳动物(如小鼠)细胞中的自噬^[37],会造成小鼠远期运动功能的缺陷^[38];而 ATG7 缺失则起到神经保护作用,如减少新生儿 HIBD 早期神经细胞的死亡^[31, 36]。

此外,临床研究显示, ATG5 和 ATG7 基因的部分单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与脑瘫患儿密切相关,其中,脑瘫患儿 ATG5 水平降低^[39],而 ATG7 水平显著升高^[7, 40]。

这些研究结果似乎指向一个共同的推论:HI 损伤 6 个月,一部分 ATG 依赖的自噬被抑制,另一部分 ATG 依赖的自噬则被增强。在相互作用下,神经元损伤未得到持续修复,遗留永久的功能障碍或神经缺陷。由此看来,自噬在 HI 后的远期(6 个月)作用存在正反两面性。随着研究的深入,我们相信未来会有更多的发现和突破。

4 HI 后自噬的干预价值

在过去,针对 HI 后的干预性研究主要集中在神经保护剂方面,存在一定的局限性,例如:促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)^[41]和半胱天冬酶抑制剂 TRP601^[42]可减轻 HI 后的脑损伤,但其治疗时间窗极短;脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)能减少新生儿 HI 后损伤区域的扩大^[43],但需提前注入脑室;而褪黑素可促进 HI 后脑损伤的修复^[44],但无法阻止 HI 对神经细胞的损伤;此外,硫酸镁治疗 HIBD 需要在 HI 事件发生前使用,

目的是预防神经系统后遗症的发生^[45]。

在 HIBD 的治疗中,除了非自噬干预外,引入自噬作为一种新的治疗方法可能具有更好的前景。自噬的双重作用需要进行更详细地分析和探讨,包括过度自噬、自噬不足和适度自噬。HI 后自噬立即被激活,但此时的自噬流受到损伤,无法正常进行。这可能是由于 HI 后发生了过度自噬,导致大量的自噬底物堆积和溶酶体功能的耗竭受损,使得底物无法顺利降解,进而导致自噬流障碍,加重神经细胞的损伤。因此,在 HIBD 急性期,适度降低自噬强度反而可能具有神经保护作用。

此外,在自噬不足的情况下,自噬无法完成受损细胞的自我废物再利用,无法发挥保护作用,适当激活自噬的活性有助于神经细胞的存活。自噬是一个动态变化的过程,随着时间的推移,自噬也会展现出不同的强度。在 HI 后,自噬流损伤很可能是由于自噬活性不足或过度自噬引起的,维持适度的自噬有助于有效清除神经细胞内的受损组分和毒性蛋白,从而起到神经保护的作用。

因此,在治疗 HIBD 时,我们需要探索调控自噬的方法,以控制其活性和方向,从而在不同阶段实现神经保护的效应。在 HIBD 第一阶段,可以在 HI 早期添加自噬抑制剂或下调自噬途径的基因表达来抑制自噬的一部分活性,以减轻神经细胞的损伤。在 HIBD 第二阶段,不仅可以通过调节 ATG 的表达阻断自噬的部分活性,抑制神经细胞被继续损伤,还可以适当激活自噬的部分活性,激发受损细胞神经修复和重塑的功能,从而缓解神经细胞的受损状况。在 HIBD 第三阶段,可以通过调节 ATG 不同亚型的表达来调控自噬的活性,终止神经细胞的损伤、促进受损细胞的修复,最终改善 HI 遗留的神经功能障碍或缺陷。

5 结论

自噬在新生儿 HIBD 中发挥着极其重要的作用,且在不同阶段的作用有所不同。因此,探究 HIBD 不同阶段自噬的调控和干预方法,可为该病的治疗和转归带来新的思路与希望。目前,自噬的作用及调控研究主要聚集于第一阶段急性期。未来,期望在新生儿 HIBD 领域进行更深入地研究,增加对第二、三阶段的关注,以寻找更多、更有效的 HIBD 远期治疗策略。因此,调控自噬的活性和方向可能是一种具有潜力的治疗策略。进一步研究和开发针对不同阶段的自噬调控药物或手段,将有助于保护神经细胞免受 HIBD,并开发出更为有效的神经修复策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Liu S, Xin DQ, Wang LX, et al. Therapeutic effects of L-Cysteine in newborn mice subjected to hypoxia-ischemia brain injury via the CBS/H₂S system: role of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. Redox Biol, 2017, 13: 528-540. DOI: 10.1016/j.redox.2017.06.007.

[2] Zhu JJ, Yu BY, Huang XK, et al. Neferine protects against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by suppressing NLRP3-mediated inflammasome activation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6654954. DOI: 10.1155/2021/6654954.

[3] Zheng J, Hu SS, Wang JX, et al. Icaritin improves brain function

decline in aging rats by enhancing neuronal autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. Pharm Biol, 2021, 59 (1): 183-191. DOI: 10.1080/13880209.2021.1878238.

[4] 苏雅芝,王涛,王志云.自噬在病毒感染中的双重作用[J].中华实验和临床病毒学杂志,2022,36(3):366-370. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20220116-00007.

[5] 杨小蕾,冉希,廖雪莲,等.自噬与神经系统疾病[J].中华危重病急救医学,2018,30(9):902-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.016.

[6] Wan F, Zhong GL, Ning ZJ, et al. Long-term exposure to copper induces autophagy and apoptosis through oxidative stress in rat kidneys [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 190: 110158. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.110158.

[7] 何谦益,彭国平,罗本燕.神经元自噬在缺血缺氧性脑损伤中的作用[J].国际脑血管病杂志,2009,17(12):940-943. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2009.12.011.

[8] Shi RY, Weng JQ, Zhao L, et al. Excessive autophagy contributes to neuron death in cerebral ischemia [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18 (3): 250-260. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2012.00295.x.

[9] Cui DR, Sun DW, Wang XT, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to neuronal death in a piglet model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Cell Death Dis, 2017, 8 (7): e2919. DOI: 10.1038/cddis.2017.318.

[10] Xu LX, Tang XJ, Yang YY, et al. Neuroprotective effects of autophagy inhibition on hippocampal glutamate receptor subunits after hypoxia-ischemia-induced brain damage in newborn rats [J]. Neural Regen Res, 2017, 12 (3): 417-424. DOI: 10.4103/1673-5374.202945.

[11] Dixon BJ, Reis C, Ho WM, et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (9): 22368-22401. DOI: 10.3390/ijms160922368.

[12] Pankiv S, Clausen TH, 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. DOI: 10.1074/jbc.M702824200.

[13] Nakka VP, Gusain A, Raghuram R. Endoplasmic reticulum stress plays critical role in brain damage after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. Neurotox Res, 2010, 17 (2): 189-202. DOI: 10.1007/s12640-009-9110-5.

[14] Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase [J]. Nature, 1999, 397 (6716): 271-274. DOI: 10.1038/16729.

[15] Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 [J]. Cell Death Differ, 2009, 16 (1): 3-11. DOI: 10.1038/cdd.2008.150.

[16] Dommergues MA, Plaisant F, Verney C, et al. Early microglial activation following neonatal excitotoxic brain damage in mice: a potential target for neuroprotection [J]. Neuroscience, 2003, 121 (3): 619-628. DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00558-x.

[17] Tahraoui SL, Marret S, Bodénant C, et al. Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter [J]. Brain Pathol, 2001, 11 (1): 56-71. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00381.x.

[18] Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, et al. Gray matter volume decrements in preterm children with periventricular leukomalacia [J]. Pediatr Res, 2011, 69 (6): 554-560. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182182366.

[19] Askalan R, Gabarin N, Armstrong EA, et al. Mechanisms of neurodegeneration after severe hypoxic-ischemic injury in the neonatal rat brain [J]. Brain Res, 2015, 1629: 94-103. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.10.020.

[20] 吴玲玲,于化鹏,陈丽嫦,等.炎症小体与自噬相互调控关系研究进展[J].国际呼吸杂志,2018,38(13):1011-1015. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.13.011.

[21] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice [J]. Nature, 2006, 441 (7095): 880-884. DOI: 10.1038/nature04723.

[22] Riley BE, Kaiser SE, Shaler TA, et al. Ubiquitin accumulation in autophagy-deficient mice is dependent on the Nrf2-mediated stress response pathway: a potential role for protein aggregation in autophagic substrate selection [J]. J Cell Biol, 2010, 191 (3): 537-552. DOI: 10.1083/jcb.201005012.

[23] Sanz L, Diaz-Meco MT, Nakano H, et al. The atypical PKC-interacting protein p62 channels NF-kappaB activation by the IL-1-TRAF6 pathway [J]. EMBO J, 2000, 19 (7): 1576-1586. DOI:

- 10.1093/emboj/19.7.1576.
- [24] Chang CP, Su YC, Hu CW, et al. TLR2-dependent selective autophagy regulates NF- κ B lysosomal degradation in hepatoma-derived M2 macrophage differentiation [J]. Cell Death Differ, 2013, 20 (3): 515–523. DOI: 10.1038/cdd.2012.146.
- [25] 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. DOI: 10.4161/auto.6.3.11261.
- [26] 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. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.07.022.
- [27] Carloni S, Balduini W. Simvastatin preconditioning confers neuroprotection against hypoxia-ischemia induced brain damage in neonatal rats via autophagy and silent information regulator 1 (SIRT1) activation [J]. Exp Neurol, 2020, 324: 113117. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113117.
- [28] 周天恩, 曾朝涛, 方家俊, 等. 自噬调节剂对不同时间氧糖剥夺所致大鼠海马神经元损伤的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (8): 738–743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.013.
- [29] 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. DOI: 10.1002/ana.21714.
- [30] Ginet V, Spiehlmann A, Rummel C, et al. Involvement of autophagy in hypoxic-excitotoxic neuronal death [J]. Autophagy, 2014, 10 (5): 846–860. DOI: 10.4161/auto.28264.
- [31] Xie CC, Ginet V, Sun YY, et al. Neuroprotection by selective neuronal deletion of Atg7 in neonatal brain injury [J]. Autophagy, 2016, 12 (2): 410–423. DOI: 10.1080/15548627.2015.1132134.
- [32] Descloux C, Ginet V, Rummel C, et al. Enhanced autophagy contributes to excitotoxic lesions in a rat model of preterm brain injury [J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (9): 853. DOI: 10.1038/s41419-018-0916-z.
- [33] 王淳, 张列, 裴春颖, 等. 炎症小体及自噬参与炎症小体调控的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43 (2): 173–177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.02.010.
- [34] Kim BH, Jeziorek M, Kanal HD, et al. Moderately inducing autophagy reduces tertiary brain injury after perinatal hypoxia-ischemia [J]. Cells, 2021, 10 (4): 898. DOI: 10.3390/cells10040898.
- [35] Qiao L, Fu JH, Xue XD, et al. Neuronal injury and roles of apoptosis and autophagy in a neonatal rat model of hypoxia-ischemia-induced periventricular leukomalacia [J]. Mol Med Rep, 2018, 17 (4): 5940–5949. DOI: 10.3892/mmr.2018.8570.
- [36] Koike M, Shibata M, Tadakoshi M, et al. Inhibition of autophagy prevents hippocampal pyramidal neuron death after hypoxic-ischemic injury [J]. Am J Pathol, 2008, 172 (2): 454–469. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070876.
- [37] Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period [J]. Nature, 2004, 432 (7020): 1032–1036. DOI: 10.1038/nature03029.
- [38] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice [J]. Nature, 2006, 441 (7095): 885–889. DOI: 10.1038/nature04724.
- [39] Xu JH, Xia L, Shang Q, et al. A variant of the autophagy-related 5 gene is associated with child cerebral palsy [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 407. DOI: 10.3389/fncel.2017.00407.
- [40] Xia L, Xu JH, Song J, et al. Autophagy-related gene 7 polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 494. DOI: 10.3389/fncel.2019.00494.
- [41] Keller M, Yang JL, Griesmaier E, et al. Erythropoietin is neuroprotective against NMDA-receptor-mediated excitotoxic brain injury in newborn mice [J]. Neurobiol Dis, 2006, 24 (2): 357–366. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.07.007.
- [42] Chauvier D, Renolleau S, Holifanjaniaina S, et al. Targeting neonatal ischemic brain injury with a pentapeptide-based irreversible caspase inhibitor [J]. Cell Death Dis, 2011, 2 (9): e203. DOI: 10.1038/cddis.2011.87.
- [43] Bemelmans AP, Husson I, Jaquet M, et al. Lentiviral-mediated gene transfer of brain-derived neurotrophic factor is neuroprotective in a mouse model of neonatal excitotoxic challenge [J]. J Neurosci Res, 2006, 83 (1): 50–60. DOI: 10.1002/jnr.20704.
- [44] Husson I, Mespès B, Bac P, et al. Melatoninergic neuroprotection of the murine periventricular white matter against neonatal excitotoxic challenge [J]. Ann Neurol, 2002, 51 (1): 82–92. DOI: 10.1002/ana.10072.
- [45] Koning G, Lyngfelt E, Svedin P, et al. Magnesium sulphate induces preconditioning in preterm rodent models of cerebral hypoxia-ischemia [J]. Int J Dev Neurosci, 2018, 70: 56–66. DOI: 10.1016/j.jdevneu.2018.01.002.

(收稿日期: 2023-10-22)
(责任编辑: 保健媛 李银平)

• 科研新闻速递 •

新型冠状病毒相关急性肾损伤及肾功能的长期预后结果

新型冠状病毒(新冠病毒)感染与急性肾损伤(AKI)的高发病率相关。尽管已有报道称新冠病毒相关 AKI 后的前几个月肾功能迅速下降,但新冠病毒相关 AKI 与肾功能的长期关联尚不明确。近期美国学者进行了一项研究,旨在评估新冠病毒相关 AKI 患者的长期肾脏功能。该试验是一项在大型医院系统中使用电子健康记录数据进行的回顾性纵向多中心队列研究,研究对象为发生 AKI 和新冠病毒感染或其他疾病的成人住院患者。纳入的患者在新冠病毒大流行期间(2020 年 3 月至 2022 年 6 月)入院,接受了 SARS-CoV-2 筛查,发生 AKI 并存活至出院;或者在新冠病毒大流行前 5 年内(2016 年 10 月至 2020 年 1 月)入院,有甲型流感或乙型流感阳性检测结果,发生 AKI 并存活至出院。患者在出院后最长随访 2 年,数据分析时间为 2022 年 12 月至 2023 年 11 月。主要结局为主要肾脏不良事件[MAKE,其定义为死亡和肾功能恶化的综合结果,即预计肾小球滤过率(eGFR)与出院 eGFR 相比下降 $\geq 25\%$,或需要透析的肾衰竭],并进行多变量事件时间分析,以比较新冠病毒相关 AKI 患者与同一期间因其他疾病入院的 AKI 患者之间的 MAKE。为了进一步比较,还评估了流感相关历史队列患者的这一结果。结果显示,研究队列包括 9 624 例住院患者,平均年龄为(69.0 \pm 15.7)岁;4 955 例(51.5%)为女性;包括 987 例新冠病毒相关 AKI 患者,276 例流感相关 AKI 患者和 8 361 例其他疾病相关 AKI 患者。与其他两组相比,新冠病毒相关 AKI 患者年龄略小,基线 eGFR 更高,基线合并症评分更差,疾病严重程度标志更高,住院时间更长;与其他 AKI 组相比,新冠病毒相关 AKI 组 MAKE 发生率较低[调整后风险比(aHR)=0.67, 95% 可信区间(95%CI)为 0.59~0.75],这主要是由于全因病死率较低(aHR=0.31, 95%CI 为 0.24~0.39)和肾功能恶化率较低(aHR=0.78, 95%CI 为 0.69~0.88)。研究人员据此得出结论:相较于其他疾病相关的 AKI 患者,新冠病毒相关 AKI 住院幸存患者 MAKE 发生率、长期肾功能恶化率以及病死率均较低。

蒋佳维, 编译自《JAMA Intern Med》, 2024, 184(4): 414–423