

# 自噬介导的新生儿缺氧缺血性脑损伤治疗进展

赖春池, 卫红利, 姜红\*

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月28日

## 摘要

自噬是真核生物细胞内部分受损的蛋白质或细胞器在被双层膜结构的囊泡包裹后, 送入溶酶体中加以降解并进行循环利用的过程。新生儿发生缺氧缺血性脑损伤(hypoxic ischemic brain damage, HIBD)能通过不同信号途径激活自噬, 从而充分发挥其损伤或保护作用, 但具体机理目前仍不明确。本文对自噬介导的新生儿HIBD研究进展进行综述, 为新生儿HIBD治疗提供新思路。

## 关键词

缺氧缺血性脑损伤, 自噬, 治疗, 新生儿

# Progress in the Treatment of Autophagy Mediated Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Damage

Chunchi Lai, Hongli Wei, Hong Jiang\*

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 19<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Autophagy is the process of partially damaged proteins or organelles in eukaryote cells after being wrapped in vesicles with a bilayer membrane structure, and then sent to lysosomes for degradation and recycling. Hypoxic ischemic brain damage (HIBD) in newborns can activate autophagy through different signaling pathways to give full play to its injury or protective effect, but the specific mechanism is still unclear. This paper reviews the research progress of autophagy mediated

\*通讯作者 Email: [jianghongbs@163.com](mailto:jianghongbs@163.com)

neonatal HIBD and provides new ideas for the treatment of HIBD of neonates.

## Keywords

Hypoxic Ischemic Brain Damage, Autophagy, Treatment, Newborn

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

在全球新生儿缺氧缺血性脑损伤(hypoxic ischemic brain damage, HIBD)仍然是新生儿最大的威胁之一,是围产儿发病和死亡的重要原因[1]。缺氧缺血早期,机体代偿保护脑,随着缺氧进一步加重,机体代偿能力降低,导致新生儿神经系统损伤[2]。严重的 HIBD 可导致智力障碍、脑瘫后遗症,表现为学习、记忆和注意力障碍及运动障碍,并可增加成年后患阿尔兹海默症的风险[1] [3]。目前亚低温治疗是唯一公认的有效治疗 HIBD 的方法,但重度 HIBD 新生儿仍会发生一系列不良结局[4],因此,寻找新的安全有效的神经保护神经疗法迫在眉睫。

不成熟的中枢神经系统在缺氧缺血(hypoxic ischemic, HI)后会发生一系列反应,引起神经细胞死亡,包括自噬、凋亡和坏死等[5]。自噬是细胞适应环境变化,吞噬自身细胞质或细胞器,并将其包被进入囊泡催化分解的循环过程[6]。自噬是一把双刃剑,根据环境的不同,它可能是保护性的,也可能是有害的。研究显示,在 HI 诱导大鼠前给予药物预处理,可能提前激活自噬并在 HIBD 后发挥神经保护作用[7],但过度的自噬会起负性作用导致神经元严重受损[8],因此,一些药物是通过抑制自噬对神经发挥保护作用。但自噬究竟在 HIBD 哪个阶段起保护还是损伤作用还存有争议,有待进一步研究证实。自噬介导的 HIBD 治疗是新的研究方向,有望成为全球 HIBD 治疗难题的突破口。

## 2. 自噬概述

自噬是一种进化上保守的、自我降解的正常细胞生理过程,包括诱导、自噬体的组装和形成、自噬体与溶酶体膜融合以及自噬体内物质降解和再循环过程[9]。自噬受诸多自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs)和表达蛋白产物调控,其中微管相关蛋白 1 (Beclin1)和轻链 3 (LC3)对自噬调控起至关重要的作用,常作为自噬活性标记物[10]。在正常生理情况下,自噬维持基础水平,但当机体处于不利条件,如 HI 发生时,机体出现能量耗竭和自由基生成堆积等一系列变化[11] [12],细胞自噬信号转导通路开始发挥作用,用以消除受损的蛋白质和细胞器并维持细胞的代谢和存活。

## 3. 与 HIBD 相关的自噬通路

### 3.1. PI3K-AKT-mTOR 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)有两个催化亚基  $p110\alpha$  和  $p110\beta$ ,当氧化应激增加时,PI3K $\alpha$  催化亚基激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT),使哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)活化,其下游 Unc-51 样激酶 1 (Unc-51-like kinase, ULK)复合体去磷酸化从而抑制细胞自噬[13]。此信号通路的负调节因子蛋白磷酸酶和张力蛋白同源物(Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, Pten),与 HIBD 有关[14]。Pten 能够使脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸

(phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)去磷酸化后直接拮抗 PI3K, 导致磷酸化 AKT 减少, 从而促进细胞自噬[15]。

### 3.2. PI3K 通路

PI3K 的调节亚基 p85 与 RAS 相关蛋白 5 (Rab5)结合时处于非激活状态, 当机体发生 HI 后 ROS 生成增多, PI3K $\beta$  催化亚基优先与 Rab5 结合, 激活细胞自噬; 另一途径同时启动, PI3K $\beta$  亚基激活叉头盒蛋白 O (Forkhead box O, FoxO), 促进细胞自噬[11] [13] [16]。

### 3.3. mTOR 通路

mTOR 包括两种复合体 mTORC1 (mTOR complex 1)和 mTORC2 (mTOR complex 2)。当存在营养缺乏或 mTOR 抑制剂雷帕霉素刺激时, 可直接抑制 mTORC1 活性, 导致 ULK 复合体活性增强, 启动细胞自噬[17]。此外, 有研究证实, mTOR 还能刺激下游靶 70 kDa 核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)和真核启动因子 4E 结合蛋白(4E-BP1), 促进蛋白质合成、细胞增殖, 加速细胞代谢从而抑制细胞自噬[18] [19]。

### 3.4. AMPK 通路

一磷酸腺苷蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是线粒体功能的关键传感器。在机体饥饿时, ATP 水平降低, AMP 水平升高, 激活 AMPK 途径[20] [21], mTOR 活性被 AMPK 抑制, 从而启动自噬[21]。有研究表明, 海马组织中的应激诱导蛋白 Sestrin2 在 HI 诱导后过表达, 可能通过 AMPK-mTOR 信号通路促进细胞自噬, 从而导致神经损伤[22]。此外, 活化的 AMPK 可直接刺激 ULK1 复合体, 使其发生自身磷酸化, 从而触发自噬[23]。

### 3.5. 内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)通路

当细胞内质网稳态受到破坏, 为消除内质网中积聚的蛋白而启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR) [24], UPR 由三种内质网应激传感器介导: 双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(RNA dependent protein kinase-like ER kinase, PERK)、肌醇需求酶-1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)和活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)。内质网应激可通过 UPR 的三个分支以不同方式启动自噬。

1) PERK-eIF2 $\alpha$  信号通路: 当机体缺氧时, ERS 负担过重, PERK 磷酸化 eIF2 $\alpha$ , 激活应激特异性转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)和增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)的转录, 并增加自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3 和 p62 的表达[25], 从而促进细胞自噬。2) IRE1 $\alpha$ -ASK-JNK 信号通路: HI 状态下 ERS 发生[26], IRE1 $\alpha$  自身磷酸化并募集细胞凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal-regulating kinase, ASK), 进而激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK), 增强 ATG7 和 LC3II 表达和自噬体形成, 从而促进细胞自噬[27]。3) ATF6 通路: ERS 过度时, ATF6 使死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)活化, DAPK 释放 Beclin1 并激活自噬[28]; ATF6 还可通过增加葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein78, GRP78)表达从而抑制 AKT、mTOR, 启动自噬[29]。

### 3.6. ERK 级联

此通路在应激条件下激活[30], 一方面, 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化后增加结节性硬化症因子 2 (tuberous sclerosis complex2, TSC2)活性, mTOR 活性受到抑制, 从而刺激细胞自噬[31]; 另一方面活化的 ERK 直接促进自噬标记物的表达起始自噬[32]。

## 4. 自噬介导的 HIBD 治疗

### 4.1. 抑制自噬的治疗

#### 4.1.1. 七氟醚(Sevoflurane)

七氟醚是临床上新生儿最常用的麻醉剂,无刺激性气味。实验证实,将 HIBD 新生大鼠模型置于 2.5% 七氟醚室中 30 分钟,HI 导致的大鼠神经元丢失减少,其长期学习和记忆能力改善[33]。Wang 等[31]发现七氟醚可以通过增强 ERK、mTOR、p70S6 表达并降低 TSC2 表达,从而导致自噬通量(Beclin1 和 LC3)的表达水平降低来抑制自噬。Xue 等[34]研究发现,HI 损伤后自噬的关键调节因子 zeste 同源物 2 增强子(enhancer of zeste homolog 2, Ezh2) [35] [36]、Akt、mTOR 水平降低且 Pten 水平升高,而七氟醚处理后可逆转上述的改变,从而提示七氟醚能通过改变 Ezh2 表达经 Pten/Akt/mTOR 信号通路抑制自噬来减轻脑损伤。另有研究表明,七氟醚还能通过 IRE1-JNK-beclin1 信号级联抑制内质网应激介导的自噬发挥作用[37]。以上均证明七氟醚后处理能通过调节自噬对 HIBD 新生大鼠神经起保护作用。

#### 4.1.2. 天然植物化学物质

研究表明,植物化学物质具有广泛的细胞分子效应,包括炎症反应、氧化应激、凋亡、自噬和细胞代谢等[38] [39]。近年来,在新生儿 HIBD 的治疗中发现其能通过调节自噬发挥神经保护作用。大黄酚(Chrysophanol, CP)提取于大黄中,是其主要活性成分之一,属于蒽醌类化合物的一种,已被证实具有抗氧化应激、神经保护和抗癌等功能[19]。Bing 等[40]研究显示,向 HIBD 新生大鼠模型的腹腔中注射 CP,可逆转 HI 引起的 Beclin1、LC3II 蛋白水平的升高和 P62 的降低,减轻大鼠脑组织含水量,改善了其神经损伤;同时进一步探索了 CP 是通过 mTOR/p70S6K 信号通路抑制自噬发挥作用。香兰素是豆蔻和热带香草花荚中的成分,在符玉水等[41]的实验中发现其能通过抑制自噬来减少 HIBD 新生大鼠的脑梗死面积,改善其长期学习和记忆功能。蔡晨晨等[42]发现水果(蓝莓和石榴等)中提取出的鞣花酸也能抑制 HI 导致的神经元过度自噬而起到神经保护作用。因此,从天然植物化合物中寻找有效成分调节自噬可能成为治疗 HIBD 的一种可供选择的方法。

#### 4.1.3. 甘氨酸

甘氨酸在细胞代谢中起重要作用,广泛存在于许多生物分子中。研究表明,甘氨酸可以在缺氧、活性氧增多和化学能耗竭时保护机体免受损伤[43],并常用来保护线粒体[44]。Cai 等[45]研究发现,腹腔注射甘氨酸可显著减轻 HIBD 新生大鼠模型的脑损伤并降低了线粒体功能蛋白(Bnip3、parkin、PINK1)和自噬标记物 LC3 水平;在给予自噬的常规抑制剂环孢菌素 A (CsA)后,显示出与甘氨酸同向的结果,而施用 AMPK 通路激动剂(AICAR),结果显示与上述相反,表明甘氨酸可通过下调 AMPK 途径来减弱线粒体介导的自噬从而减轻 HI 所致的神经损伤。

#### 4.1.4. 干细胞

干细胞具有诱导组织修复和再生的潜在生物功能。研究表明,骨髓间充质基质细胞(mesenchymal stromal cells, MSC)移植对 HIBD 具有神经保护作用[46] [47]。Yang 等[48]发现 MSC 移植后 HIBD 新生大鼠的认知障碍得到改善,同时伴有海马中的 Beclin1 和 LC3-II 表达水平显著降低,表明自噬受到抑制;此外发现 AMPK 蛋白表达水平显著增加, mTOR 蛋白表达水平显著降低,而使用白细胞介素(IL)-6 抑制剂(siIL-6)后上述改变均被逆转。由此证实 MSC 分泌的 IL-6 可通过 AMPK/mTOR 信号通路抑制神经元自噬来保护神经[48]。越来越多的证据表明,骨髓间充质干细胞对脑损伤后的功能恢复具有强大的治疗作用[47]。

## 4.2. 促进自噬的治疗

### 4.2.1. 辛伐他汀(Simvastatin, Sim)

Sim 属于他汀类药物, 常用于降低高脂血症患者的胆固醇。研究表明, 在脑损伤前给予他汀类药物预处理能起到神经保护作用[49]。实验发现, 在 HI 诱导新生大鼠前向大鼠右侧脑室注射 Sim 预处理后, 可显著削弱 HI 导致的神经元损伤同时伴随自噬体数量、Beclin1 和 LC3 表达显著增强[50]。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 在自噬中起关键作用[51], 其可以通过去乙酰化自噬相关蛋白 ATG5、ATG7 和 LC3 来影响自噬体形成, 并间接通过激活 AMPK 和抑制 mTOR 调节自噬[52]。Carloni 等[50]证实了 Sim 预处理可以增强 HI24 小时后 mTORC1 活性并降低 mTORC2 活性, 同时保留 SIRT1 表达, 三者同时促进自噬, 从而促进神经元存活。

### 4.2.2. 玛卡酰胺 B (Macamide B)

玛卡酰胺 B 提取于南美洲安第斯山脉的一种十字花科植物——玛卡中, 研究人员发现玛卡酰胺 B 能通过诱导自噬减少神经细胞的死亡[23]。Yang 等[53]研究显示, 在 HI 诱导新生大鼠前给予玛卡酰胺 B 预处理后能通过 PI3K-AKT 信号通路促进自噬来显著减轻脑梗死和脑水肿。这一研究更加论证了天然植物化合物治疗 HIBD 的潜力。

## 4.3. 基因治疗

### 4.3.1. 微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)

miRNAs 是一类内源性非编码小 RNA 分子, 在中枢神经系统的病理生理调节中发挥重要作用[54][55]。有研究发现, 经 HI 诱导的 miR-127-3p 基因敲除(KO-miR-127-3p)的 SD 大鼠, 皮层神经元凋亡数量明显减少并且自噬相关蛋白(P62、ATG12、Beclin-1 和 LC3II)的表达水平显著降低, 与基因正常的 HIBD 新生大鼠结果相反, 而使用自噬关键分子 C1SD1 (CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 1)抑制剂 (si-C1SD1)后, miR-127-3p 基因敲除所产生的保护作用被消除[56]。Zhao 等[57]发现 HIBD 新生大鼠模型的 miR-30d-5p 表达降低, 自噬标记物表达增强, 在 HI 诱导前给予 miR-30d-5p 抑制剂(antagomir, AT), 相关变化与上述相同, 同时发现脑组织梗塞体积明显减少并且其空间学习能力有所改善, 而在 HI 诱导前给予 miR-30d-5p 激动剂(agomir, AG)出现与之相反的变化。从而得出结论, miR-30d-5pAT 可通过增强自噬减轻 HI 导致的神经损伤。实验证明, miR-127-3p 和 miR-30d-5p 可能是治疗 HIBD 的潜在靶点。

### 4.3.2. 长非编码 RNA (Long Non-Coding RNA, LncRNAs)

LncRNAs 是一类长度在 200-100000 个核苷酸之间的 RNA 分子。研究证实, 沉默 LncRNAs 生长停滞特异性 5 (growth arrest-specific 5, GAS5)基因可对 HIBD 新生儿起神经保护作用[58]。Fu 等[59]的实验发现在 HI 诱导大鼠前施用表达结肠直肠癌差异表达(colorectal neoplasia differentially expressed, CRNDE) shRNA 的慢病毒(LV-sh-CRNDE)出现与单纯 HIBD 新生大鼠一样的结果(LncRNA-CRNDE 表达水平和自噬标记物的蛋白水平显著升高), 并且可以观察到脑组织梗死面积和凋亡细胞数量显著减少, 由此 CRNDE 可能通过促进自噬来治疗 HIBD。以上研究再次为治疗 HIBD 提供了潜在靶点。

## 5. 小结及展望

迄今为止, 临床上最常用的治疗 HIBD 的疗法是亚低温治疗, 但由于亚低温治疗开始在缺氧缺血后 6 h 内实施, 此时脑组织已有坏死, 中重度 HIBD 新生儿大多预后不良[60]。因此, 研究人员正寻找替代疗法, 以求更安全有效地治疗 HIBD。近年来, 自噬介导的 HIBD 治疗已成为研究的热门方向。在缺氧缺血的条件下, 自噬启动的自我保护过程是维持细胞稳态所必需的, 对于蛋白功能调节意义重大。但自噬在

HIBD 中发挥作用的机制还未完全阐明, 自噬对于神经元的双重作用, 还有待进一步探究。一些治疗手段在实验中取得巨大成果, 实验证实其能起到有效的神经保护作用, 甚至改善后期学习行为能力, 但这些治疗措施进入临床还需要大量的试验, 评估其不良反应和风险。在此, 期待着研究人员能从自噬中找到 HIBD 治疗的突破口, 挽救无数家庭。

## 参考文献

- [1] Piešová, M. and Mach, M. (2020) Impact of Perinatal Hypoxia on the Developing Brain. *Physiological Research*, **69**, 199-213. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>
- [2] 廖正嫦, 岳少杰. 新生儿缺氧缺血综合征的研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(1): 19-23.
- [3] Piešová, M., Koprđová, M., Ujházy, E., et al. (2020) Impact of Prenatal Hypoxia on the Development and Behavior of the Rat Offspring. *Physiological Research*, **69**, S649-S659. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934614>
- [4] Nair, J. and Kumar, V.H.S. (2018) Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children*, **5**, Article No. 99. <https://doi.org/10.3390/children5070099>
- [5] Qu, Y., Shi, J., Tang, Y., et al. (2016) MLKL Inhibition Attenuates Hypoxia-Ischemia Induced Neuronal Damage in Developing Brain. *Experimental Neurology*, **279**, 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.03.011>
- [6] Levy, J.M.M., Towers, C.G. and Thorburn, A. (2017) Targeting Autophagy in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 528-542. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.53>
- [7] 黄林, 鲁利群. 细胞自噬与缺氧缺血性脑损伤的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(35): 40-43.
- [8] Wu, B., Tan, M., Cai, W., et al. (2018) Arsenic Trioxide Induces Autophagic Cell Death in Osteosarcoma Cells via the ROS-TFEB Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **496**, 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.018>
- [9] Li, X., He, S. and Ma, B. (2020) Autophagy and Autophagy-Related Proteins in Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1138-4>
- [10] Zhu, Q. and Lin, F. (2016) Molecular Markers of Autophagy. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **51**, 33-38.
- [11] Shin, H.J., Kwon, H.K., Lee, J.H., et al. (2016) Etoposide Induced Cytotoxicity Mediated by ROS and ERK in Human Kidney Proximal Tubule Cells. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 34064. <https://doi.org/10.1038/srep34064>
- [12] Guo, Q.Q., Wang, S.S., Zhang, S.S., et al. (2020) ATM-CHK2-Beclin 1 Axis Promotes Autophagy to Maintain ROS Homeostasis under Oxidative Stress. *EMBO Journal*, **39**, e103111. <https://doi.org/10.15252/embj.2019103111>
- [13] 施诚龙, 陈冲, 高永军, 徐蔚. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞自噬中作用及机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(27): 102-105.
- [14] Qu, L., Gao, Y., Sun, H., et al. (2016) Role of PTEN-Akt-CREB Signaling Pathway in Nervous System Impairment of Rats with Chronic Arsenite Exposure. *Biological Trace Element Research*, **170**, 366-372. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0478-1>
- [15] Liu, W.W., Xu, L., Wang, X., et al. (2021) PRDX1 Activates Autophagy via the PTEN-AKT Signaling Pathway to Protect against Cisplatin-Induced Spiral Ganglion Neuron Damage. *Autophagy*, **17**, 4159-4181. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1905466>
- [16] Singh, P., Dar, M.S. and Dar, M.J. (2016) P110 $\alpha$  and P110 $\beta$  Isoforms of PI3K Signaling: Are They Two Sides of the Same Coin? *FEBS Letters*, **590**, 3071-3082. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12377>
- [17] Shi, B., Ma, M., Zheng Y., et al. (2019) mTOR and Beclin1: Two Key Autophagy-Related Molecules and Their Roles in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 12562-12568. <https://doi.org/10.1002/jcp.28125>
- [18] 丁亦含, 李玉峰. mTOR 信号通路与自噬、凋亡之间的相互关系[J]. 现代医学, 2015, 43(6): 801-804.
- [19] 李东辉, 王临艳, 吴红伟, 张淑娟, 张育贵, 李越峰. 大黄酚药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 66-69.
- [20] Kim, A.S., Miller, E.J., Wright, T.M., et al. (2011) A Small Molecule AMPK Activator Protects the Heart against Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **51**, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.03.003>
- [21] Yang, Z. and Klionsky, D.J. (2010) Mammalian Autophagy: Core Molecular Machinery and Signaling Regulation. *Current Opinion in Cell Biology*, **22**, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>
- [22] 马慧顺, 陈洪菊, 唐军. Sestrin2 参与调控新生鼠缺氧缺血性脑损伤后细胞自噬机制[J]. 中华妇幼临床医学杂志

- (电子版), 2020, 16(1): 32-41.
- [23] Thapa, K., Singh, T.G. and Kaur, A. (2021) Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Inhibition as a Potential Therapeutic Target in Renal Ischemia Reperfusion Injury. *Life Sciences*, **282**, Article ID: 119843. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119843>
- [24] Smith, M. and Wilkinson, S. (2017) ER Homeostasis and Autophagy. *Essays in Biochemistry*, **61**, 625-635. <https://doi.org/10.1042/EBC20170092>
- [25] B'Chir, W., Maurin, A.C., Carraro, V., et al. (2013) The eIF2 $\alpha$ /ATF4 Pathway Is Essential for Stress-Induced Autophagy Gene Expression. *Nucleic Acids Research*, **41**, 7683-7699. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt563>
- [26] Koike, M., Shibata, M., Tadakoshi, M., et al. (2008) Inhibition of Autophagy Prevents Hippocampal Pyramidal Neuron Death after Hypoxic-Ischemic Injury. *The American Journal of Pathology*, **172**, 454-469. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070876>
- [27] 徐倩, 许银丰, 杨杰杰, 王彬, 侯琳, 李宁. 内质网应激与细胞自噬的关系[J]. 中国细胞生物学报, 2020, 42(8): 1489-1500.
- [28] Cai, Y., Arikath, J., Yang, L., et al. (2016) Interplay of Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Neurodegenerative Disorders. *Autophagy*, **12**, 225-244. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1121360>
- [29] Qin, L., Wang, Z., Tao, L., et al. (2010) ER Stress Negatively Regulates AKT/TSC/mTOR Pathway to Enhance Autophagy. *Autophagy*, **6**, 239-247. <https://doi.org/10.4161/auto.6.2.11062>
- [30] 王雪, 张评浒. Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路参与自噬调控作用的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 110-116.
- [31] Wang, S., Xue, H., Xu, Y., et al. (2019) Sevoflurane Postconditioning Inhibits Autophagy through Activation of the Extracellular Signal-Regulated Kinase Cascade, Alleviating Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Neurochemical Research*, **44**, 347-356. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2682-9>
- [32] Kim, J.H., Hong, S.K., Wu, P.K., et al. (2014) Raf/MEK/ERK Can Regulate Cellular Levels of LC3B and SQSTM1/p62 at Expression Levels. *Experimental Cell Research*, **327**, 340-352. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.001>
- [33] Lai, Z., Zhang, L., Su, J., et al. (2016) Sevoflurane Postconditioning Improves Long-Term Learning and Memory of Neonatal Hypoxia-Ischemia Brain Damage Rats via the PI3K/Akt-MPTP Pathway. *Brain Research*, **1630**, 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.10.050>
- [34] Xue, H., Xu, Y., Wang, S., et al. (2019) Sevoflurane Post-Conditioning Alleviates Neonatal Rat Hypoxic-Ischemic Cerebral Injury via Ezh2-Regulated Autophagy. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 1691-1706. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S197325>
- [35] Henriquez, B., Bustos, F.J., Aguilar, R., et al. (2013) Ezh1 and Ezh2 Differentially Regulate PSD-95 Gene Transcription in Developing Hippocampal Neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **57**, 130-143. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2013.07.012>
- [36] Zemke, M., Draganova, K., Klug, A., et al. (2015) Loss of Ezh2 Promotes a Midbrain-to-Forebrain Identity Switch by Direct Gene Derepression and Wnt-Dependent Regulation. *BMC Biology*, **13**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0210-9>
- [37] Niu, J., Wu, Z., Xue, H., et al. (2021) Sevoflurane Post-Conditioning Alleviated Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Autophagy via IRE1 Signalings. *Neurochemistry International*, **150**, Article ID: 105198. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105198>
- [38] Sun, L.R., Zhou, W., Zhang, H.M., et al. (2019) Modulation of Multiple Signaling Pathways of the Plant-Derived Natural Products in Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01153>
- [39] Braicu, C., Mehterov, N., Vladimirov, B., et al. (2017) Nutrigenomics in Cancer: Revisiting the Effects of Natural Compounds. *Seminars in Cancer Biology*, **46**, 84-106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.06.011>
- [40] Bing, X., Wang, Y., Zhao, S., et al. (2019) Chrysophanol Inhibits Autophagy to Improve Brain Histopathological Damage and Inflammatory Response in Neonatal Rats with Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Chinese Journal of Immunology*, **35**, 3015-3220.
- [41] 符玉水, 符元证, 霍开明, 杨辉, 钟雨花, 杨方正. 香兰素通过抑制自噬及 PINK1 信号通路改善新生大鼠低氧缺血性脑损伤与炎症反应[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(8): 463-469.
- [42] 蔡晨晨, 叶丽霞, 朱将虎, 白俊杰, 曾珊珊, 陈尚勤, 等. 鞣花酸通过降低自噬作用减轻缺氧缺血性脑损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(2): 311-319.
- [43] Petrat, F., Boengler, K., Schulz, R., et al. (2012) Glycine, A Simple Physiological Compound Protecting by Yet Puzzling Mechanism(s) against Ischaemia-Reperfusion Injury: Current Knowledge. *British Journal of Pharmacology*, **165**, 2059-2072. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01711.x>

- [44] Heidari, R., Ghanbarinejad, V., Mohammadi, H., *et al.* (2018) Mitochondria Protection as a Mechanism Underlying the Hepatoprotective Effects of Glycine in Cholestatic Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 1086-1095. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.166>
- [45] Cai, C.C., Zhu, J.H., Ye, L.X., *et al.* (2019) Glycine Protects against Hypoxic-Ischemic Brain Injury by Regulating Mitochondria-Mediated Autophagy via the AMPK Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 4248529. <https://doi.org/10.1155/2019/4248529>
- [46] Phillips, A.W., Johnston, M.V. and Fatemi, A. (2013) the Potential for Cell- Based Therapy in Perinatal Brain Injuries. *Translational Stroke Research*, **4**, 137-148. <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0254-5>
- [47] Gu, Y., He, M., Zhou, X., *et al.* (2016) Endogenous IL-6 of Mesenchymal Stem Cell Improves Behavioral Outcome of Hypoxic-Ischemic Brain Damage Neonatal Rats by Suppressing Apoptosis in Astrocyte. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 18587. <https://doi.org/10.1038/srep18587>
- [48] Yang, M., Sun, W., Xiao, L., *et al.* (2020) Mesenchymal Stromal Cells Suppress Hippocampal Neuron Autophagy Stress Induced by Hypoxic-Ischemic Brain Damage: The Possible Role of Endogenous IL-6 Secretion. *Neural Plasticity*, **2020**, Article ID: 8822579. <https://doi.org/10.1155/2020/8822579>
- [49] Saeedi Saravi, S.S., Saeedi Saravi, S.S., Arefidoust, A., *et al.* (2017) The Beneficial Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors in the Processes of Neurodegeneration. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 949-965. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0021-5>
- [50] Carloni, S. and Balduini, W. (2020) Simvastatin Preconditioning Confers Neuroprotection against Hypoxia-Ischemia Induced Brain Damage in Neonatal Rats via Autophagy and Silent Information Regulator 1 (SIRT1) Activation. *Experimental Neurology*, **324**, Article ID: 113117. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113117>
- [51] Liu, T., Ma, X., Ouyang, T., *et al.* (2018) SIRT1 Reverses Senescence via Enhancing Autophagy and Attenuates Oxidative Stress-Induced Apoptosis through Promoting P53 Degradation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **117**, 225-234. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.174>
- [52] Ghosh, H.S., Mcburney, M. and Robbins, P.D. (2010) SIRT1 Negatively Regulates the Mammalian Target of Rapamycin. *PLOS ONE*, **5**, e9199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009199>
- [53] Yang, X., Wang, M., Zhou, Q., *et al.* (2022) Macamide B Pretreatment Attenuates Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage of Mice Induced Apoptosis and Regulates Autophagy via the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Molecular Neurobiology*, **59**, 2776-2798. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02751-4>
- [54] Bhalala, O.G., Srikanth, M. and Kessler, J.A. (2013) The Emerging Roles of MicroRNAs in CNS Injuries. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 328-339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.67>
- [55] Wen, W., Mai, S.J., Lin, H.X., *et al.* (2019) Identification of Two MicroRNA Signatures in Whole Blood as Novel Biomarkers for Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 186. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1923-2>
- [56] Zhang, Z.B., Xiong, L.L., Xue, L.L., *et al.* (2021) miR-127-3p Targeting C1SD1 Regulates Autophagy in Hypoxic-Ischemic Cortex. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 279. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03541-x>
- [57] Zhao, F., Qu, Y., Zhu, J., *et al.* (2017) miR-30d-5p Plays an Important Role in Autophagy and Apoptosis in Developing Rat Brains after Hypoxic-Ischemic Injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **76**, 709-719. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx052>
- [58] Zhao, R.B., Zhu, L.H., Shu, J.P., *et al.* (2018) GAS5 Silencing Protects against Hypoxia/Ischemia-Induced Neonatal Brain Injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **497**, 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.070>
- [59] Fu, C.H., Lai, F.F., Chen, S., *et al.* (2020) Silencing of Long Non-Coding RNA CRNDE Promotes Autophagy and Alleviates Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **472**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03754-2>
- [60] Cui, D., Sun, D., Wang, X., *et al.* (2017) Impaired Autophagosome Clearance Contributes to Neuronal Death in a Piglet Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Cell Death & Disease*, **8**, e2919. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.318>