

# 脊髓损伤中自噬介导的病理机制及其相关干预手段

吴杏英 胡 蓉 综述 马睿杰 审校

【关键词】脊髓损伤;自噬;病理机制  
【文章编号】1009-153X(2023)05-0345-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 744.9

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常导致感觉、运动、括约肌功能的丧失,是导致死亡和长期残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。SCI 包括原发性损伤和继发性损伤,其中原发性损伤的主要特征包括撞击加持续性压迫、单独冲击与瞬态压缩、分裂、撕裂/横断<sup>[2]</sup>;继发性损伤包括氧化应激、炎症、谷氨酸介导的兴奋性毒性、水肿、坏死、凋亡和自噬<sup>[3]</sup>。自噬是真核生物特有的依赖于溶酶体的细胞内降解过程,在应对营养缺乏、维持内稳态中发挥重要作用。自噬可以通过调节神经细胞的凋亡而在神经系统疾病中起到保护作用,尤其是 SCI。然而,自噬是一把“双刃剑”。一方面,自噬可以诱导自噬细胞死亡并加速细胞凋亡;另一方面,自噬可以促进受损细胞中蛋白质和细胞器的循环,是细胞分解自身成分的基本稳态过程<sup>[4]</sup>。改善 SCI 后的自噬对神经和运动功能恢复起重要作用。本文就 SCI 后自噬介导的病理机制研究进展进行综述。

## 1 自噬介导的 SCI 继发性损伤

1.1 出血与缺血 SCI 原发性机械损伤导致局部毛细血管和血脑脊髓屏障的破坏<sup>[5]</sup>。局部毛细血管的直接破裂导致脊髓实质出血,尤其是脊髓灰质。损伤部位血管完整性的破坏导致空洞形成、细胞死亡和轴突再生不良。另一方面,神经组织水肿也会增加间质压力,从而压迫周围血管,继而导致缺血。Ramalho 等<sup>[6]</sup>研究表明,自噬通过细胞外调节蛋白激酶

磷酸化增强间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌,加快皮肤伤口愈合。Ma 等<sup>[7]</sup>还发现 SCI 后移植 MSCs 有利于增强自噬,进而修复血管,促进神经再生。

1.2 瘢痕形成 胶质瘢痕形成是 SCI 病理学的重要组成部分,主要由小胶质细胞、巨噬细胞和细胞外基质和星形胶质细胞组成。SCI 导致巨噬细胞浸润和小胶质细胞激活,触发局部星形胶质细胞的激活,形成胶质疤痕,影响突触可塑性。研究表明,雷帕霉素提高抑制 mTOR 信号通路,激活自噬,从而抑制突触前膜递质释放,这表明自噬是一种与突触微环境相关的稳态机制<sup>[8]</sup>。神经元可塑性通过细胞器生物发生和降解以及蛋白质合成和降解的精细调节来维持,以确保高效周转<sup>[9]</sup>。蛋白质降解在突触可塑性过程中发挥着重要作用<sup>[10]</sup>,因此,自噬是神经元细胞器和蛋白质的质量控制机制,在其生理和病理中发挥核心作用。

1.3 脱髓鞘和再髓鞘化 SCI 后脊髓局部微环境失衡,少突胶质细胞死亡可能是脱髓鞘的主要原因。研究显示脊髓挫伤 1 周内,病变中心的少突胶质细胞凋亡水平达到峰值,导致受损局部脱髓鞘;然而,病变周围未受伤的轴突髓鞘几乎完好;SCI 后 3 个月,受损的轴突似乎重新髓鞘化<sup>[11]</sup>。脱髓鞘和再髓鞘化的失衡,导致机械损伤,局部缺血,促炎细胞因子,氧化应激,谷氨酸和 ATP 介导的兴奋性中毒和自噬<sup>[12]</sup>,其中 Beclin1、LC3 和 GSH-PX 的表达减弱会降低线粒体自噬,破坏细胞稳态<sup>[13]</sup>,导致生长锥塌陷、轴突回缩,增加细胞凋亡的风险。因此,脱髓鞘过程可能抑制轴突的再生。

1.4 炎症反应 炎症在 SCI 继发性损伤中起重要作用,是一个复杂的过程。研究表明,NF- $\kappa$ B 可促进其下游 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等基因的表达,加剧 SCI 继发性损伤,而自噬在炎症信号的调控中也发挥关键作用,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.05.018  
基金项目:浙江省教育厅一般科研项目(Y202044576);国家自然科学基金(82174487)  
作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第三临床医学院康复医学院(吴杏英、胡 蓉、马睿杰);310005 杭州,浙江中医药大学附属第三医院针灸科(马睿杰)  
通讯作者:马睿杰,E-mail:maria7878@sina.com

主要表现为调节炎症转录反应。SCI 后自噬缺陷细胞中接头蛋白 p62 水平增加,自噬减少促进激酶的激活,增加 NF- $\kappa$ B 介导的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[14]</sup>。除了调节炎症信号外,自噬途径还可以通过其在凋亡碎片清除中的作用来预防组织炎症。在发育和组织稳态过程中有效清除凋亡细胞,防止继发性坏死,减少引发炎症的危险信号。

## 2 干预自噬修复 SCI

**2.1 MSCs 与自噬** MSCs 在各种难治性中枢神经系统疾病治疗中具有广阔的前景<sup>[15]</sup>。MSCs 在 SCI 修复中发挥抗炎、神经营养和血管生成作用<sup>[16]</sup>。MSCs 可以促进受损脊髓功能的恢复<sup>[17]</sup>。

自噬是细胞成分降解和再循环的过程,在组织稳态和细胞存活中起重要作用。研究表明自噬激活是干细胞自我更新、多能性、分化和静止所必需的,而功能失调的自噬可能与各种疾病有关<sup>[18]</sup>。研究发现脊髓损伤部位的多种趋化因子会募集移植的 MSCs,自噬不仅使 MSCs 分泌高水平的 VEGF 和脑源性神经营养因子,促进内皮细胞存活、增加血管通透性、抑制细胞凋亡,并通过其旁分泌作用发挥神经保护作用。

**2.2 轴突重塑与自噬** 轴突生长能力的有限、细胞外抑制因子的存在以及神经营养因子的缺乏是限制 SCI 后轴突再生的主要障碍<sup>[19]</sup>。研究表明针对多个目标的干预使临床应用变得困难,由于多个信号通路集中在细胞骨架动力学的调节上,细胞骨架重塑是轴突生长和修复的基础。He 等<sup>[20]</sup>发现体外培养的神经元,促进自噬可以通过降解微管不稳定颈上神经节蛋白 10 来稳定微管,减少瘢痕形成,促进损伤后轴突再生。而施用微管稳定剂可以促进轴突再生并改善运动功能<sup>[21]</sup>。此外,Tat-beclin1 是一种特异性自噬诱导肽,可以减弱轴突收缩,促进轴突再生并改善 SCI 小鼠的脊髓功能。

**2.3 神经干细胞与自噬** SCI 可导致严重的不可逆性运动功能障碍甚至死亡,神经干细胞(neural stem cell, NSC)移植可以促进实验动物急性 SCI 后功能恢复<sup>[22]</sup>。小细胞外囊泡(small extracellular vesicle, sEVs)是最小的膜结合纳米囊泡,参与复杂的细胞间通讯,是治疗药物旁分泌传递的重要载体<sup>[23]</sup>。Rong 等<sup>[24]</sup>发现 NSC 衍生的 sEVs 增加自噬标记蛋白 LC3B 和 beclin-1 的表达,促进自噬体的形成,而促凋亡蛋白 Bax、caspase-3 和促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达水平显著降低,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表

达水平上调。

总之,自噬参与调节中枢神经系统损伤、免疫炎症、突触可塑性等多个生理病理过程,但自噬在 SCI 中的作用机制并没有完全研究清楚。自噬参与 SCI 后出血与缺血、瘢痕形成、轴突脱髓鞘和炎症反应过程,其时间模式、激活、表达与变化均与 SCI 的类型和严重程度相关。根据损伤的位置和严重程度,中枢神经系统创伤后自噬通量可能增加或减少,故自噬可能在损伤后发挥有益或有害的功能作用。然而,自噬通量的恢复及增加都可以增加细胞存活并改善损伤后的功能,这表明自噬途径是 SCI 的潜在治疗靶点。

## 【参考文献】

- [1] Luo C, Tao L. The function and mechanisms of autophagy in spinal cord injury [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 649–654.
- [2] Ray SK. Modulation of autophagy for neuroprotection and functional recovery in traumatic spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9): 1601–1612.
- [3] Slota J A, Booth SA. MicroRNAs in neuroinflammation: implications in disease pathogenesis, biomarker discovery and therapeutic applications [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5 (2): 35.
- [4] Xu X, Cui L, Zhong W, *et al.* Autophagy-associated lnc-RNAs: promising targets for neurological disease diagnosis and therapy [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8881687.
- [5] Fan B, Wei Z, Yao X, *et al.* Microenvironment imbalance of spinal cord injury [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 853–866.
- [6] Ramalho BDS, Almetda FM, Sales CM, *et al.* Injection of bone marrow mesenchymal stem cells by intravenous or intraperitoneal routes is a viable alternative to spinal cord injury treatment in mice [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13 (6): 1046–1053.
- [7] Ma F, Li R, Tang H, *et al.* Regulation of autophagy in mesenchymal stem cells modulates therapeutic effects on spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2019, 1721: 146321.
- [8] Todorova V, Blokland A. Mitochondria and synaptic plasticity in the mature and aging nervous system [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2017, 15(1): 166–173.
- [9] Torres CA, Sulzer D. Macroautophagy can press a brake on presynaptic neurotransmission [J]. *Autophagy*, 2012, 8(10):

1540–1541.

[10] Haynes KA, Smith TK, Preston CJ, *et al.* Proteasome inhibition augments new protein accumulation early in long-term synaptic plasticity and rescues adverse A $\beta$  effects on protein synthesis [J]. ACS Chem Neurosci, 2015, 6(5): 695–700.

[11] Blight AR. Delayed demyelination and macrophage invasion: a candidate for secondary cell damage in spinal cord injury [J]. Cent Nerv Syst Trauma, 1985, 2(4): 299–315.

[12] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Myelin damage and repair in pathologic CNS: challenges and prospects [J]. Front Mol Neurosci, 2015, 8: 35.

[13] Wang MR, Zhang XJ, Liu HC, *et al.* Matrine protects oligodendrocytes by inhibiting their apoptosis and enhancing mitochondrial autophagy [J]. Brain Res Bull, 2019, 153: 30–38.

[14] Sebastian-Valverde M, Pasinetti GM. The NLRP3 inflammasome as a critical actor in the inflammaging process [J]. Cells, 2020, 9(6): 1552.

[15] Khan IU, Yoon Y, Kim A, *et al.* Improved healing after the co-transplantation of HO-1 and BDNF overexpressed mesenchymal stem cells in the subacute spinal cord injury of dogs [J]. Cell Transplant, 2018, 27(7): 1140–1153.

[16] Liu W, Rong Y, Wang J, *et al.* Exosome-shuttled miR-216a-5p from hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by shifting microglial M1/M2 polarization [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 47.

[17] Ma YH, Zeng X, Qiu XC, *et al.* Perineurium-like sheath derived from long-term surviving mesenchymal stem cells confers nerve protection to the injured spinal cord [J]. Biomaterials, 2018, 160: 37–55.

[18] Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(9): 579–593.

[19] Liu K, Tedeschi A, Park KK, *et al.* Neuronal intrinsic mechanisms of axon regeneration [J]. Annu Rev Neurosci, 2011, 34: 131–152.

[20] He M, Ding Y, Chu C, *et al.* Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(40): 11324–11329.

[21] Ruschel J, Hellal F, Flynn KC, *et al.* Systemic administration of epothilone B promotes axon regeneration after spinal cord injury [J]. Science, 2015, 348(6232): 347–352.

[22] Parr AM, Kulbatski I, Tator CH. Transplantation of adult rat spinal cord stem/progenitor cells for spinal cord injury [J]. J Neurotrauma, 2007, 24(5): 835–845.

[23] Théry C, Witwer KW, Aakawa E, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7(1): 1535750.

[24] Rong Y, Liu W, Wang J, *et al.* Neural stem cell-derived small extracellular vesicles attenuate apoptosis and neuroinflammation after traumatic spinal cord injury by activating autophagy [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(5): 340.

(2021-07-16 收稿, 2022-02-28 修回)

(上接第 344 页)

[18] Silva PS, Cerejo A, Polónia P, *et al.* Trans-lamina terminalis approach for third ventricle and suprasellar tumours [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(9): 1745–1752.

[19] Matsuo S, Baydin S, Güngör A, *et al.* Midline and off-midline infratentorial supracerebellar approaches to the pineal gland [J]. J Neurosurg, 2017, 126(6): 1984–1994.

[20] Nagata S, Rhoton AL Jr, Barry M. Microsurgical anatomy of the choroidal fissure [J]. Surg Neurol, 1988, 30(1): 3–59.

[21] Wen HT, Rhoton AL Jr, de Oliveira E. Transchoroidal approach to the third ventricle: an anatomic study of the choroidal fissure and its clinical application [J]. Neurosurgery, 1998, 42(6): 1205–1219.

[22] Wu A, Chang SW, Deshmukh P, *et al.* Through the choroidal fissure: a quantitative anatomic comparison of 2 incisions and trajectories (transsylvian transchoroidal and lateral transtemporal) [J]. Neurosurgery, 2010, 66(6 Suppl Operative): 221–229.

[23] Vitorino Araujo JL, Veiga JCE, Wen HT, *et al.* Comparative anatomical analysis of the transcallosal-transchoroidal and transcallosal-transformiceal-transchoroidal approaches to the third ventricle [J]. J Neurosurg, 2017, 127(1): 209–218.

(2021-05-24 收稿, 2021-11-09 修回)