

## 氧化应激在肌萎缩侧索硬化中的研究进展

吴艺佳 丰宏林

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: fenghonglin567@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.12.009

**【摘要】** 肌萎缩侧索硬化是一种致命的神经退行性疾病,其特征在于脊髓、皮层和脑干运动神经元的进行性退行性改变,导致肌肉无力、肌萎缩和痉挛。目前肌萎缩侧索硬化具体的机制不明,近年来,氧化应激是相关研究热点。现对氧化应激机制与肌萎缩侧索硬化之间的关系进行综述。

**【关键词】** 肌萎缩侧索硬化; 氧化性应激; 活性氧; 综述

**Research progress of oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis** Wu Yijia, Feng Honglin  
Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China  
Corresponding author: Feng Honglin, Email: fenghonglin567@sina.com

**【Abstract】** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by progressive degradation of motor neurons in the spinal cord, cortex and brainstem, leading to muscle weakness, myophagism, and spasticity. At present, the specific mechanism of ALS is unknown, and the mechanism of oxidative stress is a hot topic in recent years. This article reviews the relationship between oxidative stress and ALS.

**【Key words】** Amyotrophic lateral sclerosis; Oxidative stress; Reactive oxygen species; Review

目前,根据联合国的调查显示,全世界的老年人口( $\geq 60$ 岁)数量急剧增加,尤其是在发展中国家。随着世界人口老龄化加剧,衰老导致的各种慢性病显著增加<sup>[1]</sup>。衰老相关的神经退行性疾病—肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的发病率正迅速增加。ALS又称“渐冻人症”,是一种致命性的神经退行性疾病。主要累及上、下运动神经元,表现为进行性的肌无力和萎缩,平均生存期为3~5年,目前尚缺乏有效的治疗方法。研究发现,大约10% ALS病例是家族性ALS(familial lateral sclerosis, FALS),是具有显性遗传的特点,而90%的ALS病例是散发性ALS(sporadic lateral sclerosis, SALS),即没有明确的遗传联系<sup>[2]</sup>。

各种研究表明,在ALS的机制中涉及若干因素,如兴奋毒性、线粒体功能障碍、内质网膜应激、神经免疫、氧化应激、蛋白折叠异常和轴突传递损伤等<sup>[3]</sup>。大约有20%的FALS与超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)基因突变密切相关。一篇研究预测全球ALS患者将从2015年的222 801人,增加到2040年的376 674人,增加率高达69%<sup>[4]</sup>。

衰老可以导致神经元内氧化应激增强,进而促进神经变性的发生和发展。通过调控氧化应激过程中的关键分子或信号通路,可能改变ALS疾病的症状和进展,也将成为寻找ALS新治疗靶点的一个重要策略和有效手段。

### 一、氧化应激

活性氧(reactive oxygen species, ROS)通常产生于生物体正常的细胞代谢,是维持细胞平衡的基础,具有多种生物学意义,参与氧化应激、免疫调节、修复、分化、抗衰老等过程。ROS可以导致蛋白酶功能障碍,使错误折叠的蛋白质降解减少,从而导致氧化损伤蛋白质聚集。这种蛋白质聚集可以反馈进一步抑制蛋白酶活性,细胞氧化应激增强,并导致细胞毒性和许多氧化应激相关的疾病。此外,ROS诱导线粒体自噬过程,切除受损的线粒体,延长细胞存活时间<sup>[5]</sup>。通常,少量的ROS通过参与细胞信号传导对大脑有益。但是,氧化应激导致过量的ROS积累,异常蛋白质和有毒代谢物沉积在大脑中,导致大脑功能损伤。因为大脑是高代谢的器官,且没有再生功能,更易受氧化应激损伤<sup>[6]</sup>。神经元细

胞膜具有高含量的多不饱和脂肪酸以及相对较低的抗氧化剂成分,因此,氧化应激被认为是与ALS相关神经变性最常见的因素<sup>[7]</sup>。

生物体中蛋白质、脂质、核酸和糖类等分子易发生氧化损伤,这些氧化损伤代谢产物蓄积导致细胞损伤。蛋白质的主要氧化产物是蛋白质羰基化合物和硝酸盐蛋白<sup>[8]</sup>。脂质的氧化产物主要来自细胞膜的氧化损伤,产生一组多样但相对稳定的最终产物,如丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基-2-烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, HNE)、丙烯醛和异前列腺素等<sup>[9]</sup>。其中HNE是最丰富且最具细胞毒性的脂质衍生的烯醛之一。糖类在ROS影响下通过非酶类糖基化反应形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)<sup>[10]</sup>。AGEs参与了一些疾病的进展,如糖尿病、心功能障碍和神经退行性疾病。8-羟基鸟苷和8-羟基脱氧鸟苷是细胞内最丰富的自由基,可作为RNA和DNA氧化的标志物。RNA和DNA氧化损伤会导致翻译异常,体内蛋白质水平降低,蛋白质结构和功能改变,从而参与神经退行性疾病的进展。

在生物进化过程中,生物体对ROS和活性氮(RNS)系统的有害影响产生了几种保护机制,但这种抗氧化作用是有限的。抗氧化系统分为两种:酶类和非酶类化合物。随着ROS增加,抗氧化系统如抗氧化酶的生成减少,导致细胞死亡和神经变性<sup>[11]</sup>。ROS通常在线粒体氧化磷酸化过程中产生,并通过诱导基因突变损伤线粒体DNA(mtDNA)。突变的mtDNA可引起氧化磷酸化功能障碍和线粒体形态变化,损伤抗氧化系统,导致神经变性疾病。

## 二、与ALS氧化应激相关基因突变研究

1. SOD1突变:约20%的家族性ALS患者的抗氧化酶SOD1发生突变,导致细胞毒性。目前已经提出两种假说来解释ALS中突变体SOD1的毒性。第一个假说是寡聚化假说,该假说认为由于错误折叠使突变体SOD1蛋白寡聚化,形成细胞内聚集体<sup>[12]</sup>。在ALS患者中可观察到SOD1聚集体对细胞是有害的,它们可以直接改变细胞稳态并破坏维持正常细胞功能的必需蛋白质。第二个假说是氧化损伤假说,它提出SOD1蛋白毒性是由抗氧化酶的铜/锌活性位点错误折叠引起的,铜、锌或SOD1的错误折叠可能会影响ROS水平以及运动神经元内的氧化应激<sup>[13]</sup>。第二个假说被认为是真正的“氧化应激假说”。SOD1

酶功能丧失可使超氧化物水平增加。

突变SOD1的毒性作用由几种异常的氧化反应介导。突变SOD1具有更加开放的构象,除超氧化物之外的基质也可以进入活性位点并与其所含的铜和锌离子反应。突变SOD1还可通过锌的解离增加氧化应激反应并直接激活超氧化物酶。此外,SOD1与铜伴侣超氧化物歧化酶相互作用,通过氧化还原反应介导了SOD1靶向线粒体,形成SOD1线粒体聚集体,从而导致线粒体功能损伤,氧化应激损伤增强<sup>[14]</sup>。

最近一篇研究显示,在SOD1突变的ALS模型中,发现了突变的SOD1聚集体可与应激颗粒共定位,在急性应激条件下,突变的SOD1与G3BP1特异性结合导致应激颗粒的动力学异常,这很可能是突变的SOD1毒性作用的重要原因之一<sup>[15]</sup>。在突变SOD1酵母细胞中,SOD1突变减少了核定位,抗氧化能力减弱,细胞寿命减少,表明这种定位变化可能会导致ALS的发病<sup>[16]</sup>。

2. C9orf72突变:研究证实,染色体9p21上C9orf72内的六核苷酸重复扩增(GGGGCC)是ALS最常见的遗传原因<sup>[17]</sup>。RNA-DNA杂交体(R-环)和G-四链体由六核苷酸重复序列诱导形成,引起核仁应激并在随后的下游级联反应中起重要作用R环和DNA G-四链体阻碍RNA聚合酶诱导转录,导致正确转录物的减少和含有重复序列的错误转录物的聚积,进一步形成稳定的RNA G-四链体<sup>[18]</sup>。C9orf72 RNA G-四链体通过抑制转录起始RNA (tiRNA)诱导的应激颗粒组装,损伤运动神经元,应激颗粒证实在面对氧化应激时对细胞具有保护性<sup>[19]</sup>。

此外,二肽重复(dipeptide repeat, DPR)蛋白通过C9orf72内的六核苷酸重复扩增转录的RNA翻译形成,已经证明在体外是有毒的,并且导致细胞死亡<sup>[20]</sup>。在核仁中,这两种DPR蛋白诱导关键核仁成分核磷蛋白易位,导致核仁应激和细胞死亡<sup>[21]</sup>。

3. 视神经蛋白(optineurin, OPTN)突变:在ALS患者中首次报道了OPTN的3种突变,包括两个点突变(Q398X和E478G)和外显子5的缺失<sup>[22]</sup>。到目前为止,尚未揭示OPTN的神经保护作用的确切机制。OPTN可与许多具有多种功能的蛋白质相互作用,提示OPTN可能参与多种细胞过程<sup>[22]</sup>。

研究表明OPTN可能在氧化应激下选择性参与谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性的调节,表明OPTN可以通过增强内源性抗氧化防御系统来

增强神经元对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化应激的抵抗力<sup>[23]</sup>。ALS相关的OPTN突变(Q398X和E478G)会导致氧化状态显著增强,抗氧化酶活性降低,可能导致严重的线粒体功能障碍和神经元损伤<sup>[23]</sup>。

### 三、氧化应激在ALS疾病中的研究

1. ALS中氧化应激损伤标志物: ALS患者中观察到ROS介导的蛋白质氧化损伤、脂质过氧化以及DNA和RNA氧化。在脊髓腹角运动神经元中检测到HNE结合蛋白的修饰,并在ALS患者血清及脑脊液中发现高游离HNE水平增高,提示HNE从大脑扩散到外周<sup>[24]</sup>。对ALS小鼠模型的脊髓和脑脊液的组化分析显示,脂质过氧化水平增加。此外,ALS小鼠模型在临床运动症状出现之前,出现颈髓和腰髓的MDA蛋白水平增加,提示ALS疾病早期即存在氧化应激损伤<sup>[25]</sup>。

研究证实,ROS破坏神经胶质谷氨酸转运,可能是ALS发病机制之一。升高的HNE与谷氨酸转运体-1相互作用,导致星形胶质细胞中的谷氨酸转运障碍<sup>[26]</sup>。对ALS的SOD1转基因小鼠模型进行氧化还原蛋白组学分析,证明了HNE蛋白质复合物的形成,HNE能够结合SOD1,形成有毒聚合物<sup>[26]</sup>。

在SALS和FALS的脊髓和大脑样本以及SOD1转基因小鼠中检测到糖化,体外糖化对SOD1的结构和活性产生了负面影响<sup>[27]</sup>。ALS患者在运动皮层、脊髓组织、血浆、尿液和脑脊液中核8-羟基脱氧鸟苷含量较健康人高10倍<sup>[28]</sup>。一项研究发现,ALS患者的抗氧化酶的水平 and 活性在红细胞和运动皮层均有所下降<sup>[29]</sup>。此外,硫氧还原蛋白和谷胱甘肽等重要抗氧化分子的表达水平在ALS患者尸检的运动皮层和脊髓中均显著减少<sup>[30]</sup>,这些抗氧化成分的波动提示可能与ALS患者致病机制有关。

2. ALS中ROS引起线粒体损伤: 由于ROS积累而发生的氧化应激,影响突触前体释放,是ALS可能的发病机制之一。研究证明,在ALS小鼠模型中,神经末端对ROS敏感,氧化应激损伤线粒体功能,使细胞内Ca<sup>2+</sup>增加,神经肌肉接头处突触前体释放减少<sup>[31]</sup>。突变的SOD1与凋亡调节器B淋巴细胞瘤-2结合,减少ATP,增加钙积累,导致线粒体功能增强,氧化产物增多<sup>[32]</sup>。

生化研究显示,ALS患者的肌肉样本中线粒体氧化代谢受损,线粒体呼吸能力的降低与ALS的进展相关<sup>[33]</sup>。ALS患者骨骼肌线粒体氧化代谢受损

伴有线粒体DNA损伤,线粒体DNA容易受到ROS介导的氧化损伤,线粒体呼吸链功能的缺陷可能会促进ROS的产生<sup>[33]</sup>。研究显示,ALS SOD1突变小鼠和ALS患者的骨骼肌中可观察到相似的线粒体的形态异常<sup>[31]</sup>。异常的线粒体形态可能与线粒体呼吸功能缺陷有关,线粒体呼吸功能缺陷是ROS产生的主要原因<sup>[34]</sup>。实际上,分子生化研究揭示了氧化应激是ALS肌肉病理学的一个基本特征<sup>[35]</sup>。Halter等<sup>[36]</sup>的研究表明,在突变SOD1小鼠的无症状阶段,即可观察到早期骨骼肌中ROS的积累。

氧化应激与ALS小鼠模型的骨骼肌中异常的线粒体氧化磷酸化有关。ALS小鼠模型的骨骼肌中的多种信号传导途径可能参与线粒体相关的氧化应激<sup>[36]</sup>。

3. ALS中氧化应激为靶点的治疗药物: 就ALS治疗而言,有两种食品和药物管理局批准的药物,第一种即谷氨酸拮抗剂——利鲁唑<sup>[37]</sup>;第二种依达拉奉,作为自由基清除剂,它通过将电子转移到自由基上,有效清除过氧化物和羟基自由基,从而对神经元产生保护作用。依达拉奉也被证实可以清除ALS患者脑脊液中的亚硝化氧化反应,延长ALS患者的生存期<sup>[38]</sup>。研究表明,维生素E与多不饱和脂肪酸联合可降低ALS的发病风险<sup>[39]</sup>,这类抗氧化剂主要清除自由基<sup>[40]</sup>。值得注意的是,丁苯酞是我国自主研发的药物,已证实具有抗线粒体损伤的作用,能稳定线粒体膜电位,使细胞色素C释放减少,抑制自由基生成,延长SOD1转基因小鼠生存期,目前国内正在进行多中心临床试验<sup>[41]</sup>。

### 四、展望

氧化应激导致过量的ROS积累,异常蛋白质和有毒代谢物沉积在大脑中,引起运动神经元损伤,过量的ROS引起线粒体损伤,导致大脑损伤。家族性及散发性ALS均可发现氧化应激,氧化应激导致超氧化物的增加,可能引起或加剧有毒代谢物的积聚,损伤线粒体,直接或间接触发运动神经元凋亡通路,参与及促进ALS的发病。而目前ALS中氧化应激与运动神经元损伤相互作用机制未完全明确,研究证实一些抗氧化药物可延缓ALS疾病进展。随着对氧化应激及其机制的深入研究,将进一步发现ALS中氧化应激的具体机制及治疗靶点,从多角度、综合性、创新性开发ALS更有效的治疗方案。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思与设计、文献调研和整理、论文撰写为吴艺佳,论文修订为丰宏林

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, et al. Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Neurologia*, 2019, 34(1): 27-37. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.12.001.
- [ 2 ] Valko K, Ciesla L. Amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Prog Med Chem*, 2019, 58: 63-117. DOI: 10.1016/bs.pmch.2018.12.001.
- [ 3 ] Arthur KC, Calvo A, Price TR, et al. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040 [ J ]. *Nat Commun*, 2016, 7(8): 12408. DOI: 10.1038/ncomms12408.
- [ 4 ] Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral  $\beta$ -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study[ J ]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(6): 435-444. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30077-7.
- [ 5 ] Remacle J, Raes M, Toussaint O, et al. Low levels of reactive oxygen species as modulators of cell function[ J ]. *Mutat Res*, 1995, 316(3): 103-122. DOI: 10.1016/0921-8734(95)90004-7.
- [ 6 ] Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System[ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 360(1): 201-205. DOI: 10.1124/jpet.116.237503.
- [ 7 ] Bond L, Bernhardt K, Madria P, et al. A Metadata Analysis of Oxidative Stress Etiology in Preclinical Amyotrophic Lateral Sclerosis: Benefits of Antioxidant Therapy[ J ]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 10. DOI: 10.3389/fnins.2018.00010.
- [ 8 ] Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration[ J ]. *Redox Biol*, 2018, 14: 618-625. DOI: 10.1016/j.redox.2017.09.009.
- [ 9 ] Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death[ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(3): 419-425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- [ 10 ] Marques CMS, Nunes EA, Lago L, et al. Generation of Advanced Glycation End-Products (AGEs) by glycooxidation mediated by copper and ROS in a human serum albumin (HSA) model peptide: reaction mechanism and damage in motor neuron cells[ J ]. *Mutat Res*, 2017, 824: 42-51. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2017.10.005.
- [ 11 ] Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, et al. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications[ J ]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 307-364. DOI: 10.1152/physrev.00010.2014.
- [ 12 ] Anzai I, Tokuda E, Handa S, et al. Oxidative misfolding of Cu/Zn-superoxide dismutase triggered by non-canonical intramolecular disulfide formation[ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 147: 187-199. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.017.
- [ 13 ] Chowdhury S, Sanyal D, Sen S, et al. Evolutionary Analyses of Sequence and Structure Space Unravel the Structural Facets of SOD1 [ J ]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 826. DOI: 10.3390/biom9120826.
- [ 14 ] Kawamata H, Manfredi G. Different regulation of wild-type and mutant Cu, Zn superoxide dismutase localization in mammalian mitochondria[ J ]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(21): 3303-3317. DOI: 10.1093/hmg/ddn226.
- [ 15 ] Gal J, Kuang L, Barnett KR, et al. ALS mutant SOD1 interacts with G3BP1 and affects stress granule dynamics[ J ]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(4): 563-576. DOI: 10.1007/s00401-016-1601-x.
- [ 16 ] Brasil AA, de Carvalho MDC, Gerhardt E, et al. Characterization of the activity, aggregation, and toxicity of heterodimers of WT and ALS-associated mutant Sod1 [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(51): 25991-26000. DOI: 10.1073/pnas.1902483116.
- [ 17 ] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS[ J ]. *Neuron*, 2011, 72(2): 245-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011.
- [ 18 ] Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease[ J ]. *Nature*, 2014, 507(7491): 195-200. DOI: 10.1038/nature13124.
- [ 19 ] Ivanov P, O'Day E, Emara MM, et al. G-quadruplex structures contribute to the neuroprotective effects of angiogenin-induced tRNA fragments[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(51): 18201-18206. DOI: 10.1073/pnas.1407361111.
- [ 20 ] Cykowski MD, Dickson DW, Powell SZ, et al. Dipeptide repeat (DPR) pathology in the skeletal muscle of ALS patients with C9ORF72 repeat expansion [ J ]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(4): 667-670. DOI: 10.1007/s00401-019-02050-8.
- [ 21 ] Tao Z, Wang H, Xia Q, et al. Nucleolar stress and impaired stress granule formation contribute to C9orf72 RAN translation-induced cytotoxicity[ J ]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(9): 2426-2441. DOI: 10.1093/hmg/ddv005.
- [ 22 ] Toth RP, Atkin JD. Dysfunction of Optineurin in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Glaucoma[ J ]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1017. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01017.
- [ 23 ] Zhu M, Li A, Chen J, et al. Effects of optineurin mutants on SH-SY5Y cell survival[ J ]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 74: 18-24. DOI: 10.1016/j.mcn.2016.03.003.
- [ 24 ] Pedersen WA, Fu W, Keller JN, et al. Protein modification by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis patients[ J ]. *Ann Neurol*, 1998, 44(5): 819-824. DOI: 10.1002/ana.410440518.
- [ 25 ] Hall ED, Andrus PK, Oostveen JA, et al. Relationship of oxygen radical-induced lipid peroxidative damage to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS[ J ]. *J Neurosci Res*, 1998, 53(1): 66-77.
- [ 26 ] Di Domenico F, Tramutola A, Butterfield DA. Role of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in the pathogenesis of alzheimer disease and other selected age-related neurodegenerative disorders[ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111: 253-261. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.490.
- [ 27 ] Hzecka J. Serum-soluble receptor for advanced glycation end product levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(2): 119-122. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01133.x.
- [ 28 ] Murata T, Ohtsuka C, Terayama Y. Increased mitochondrial oxidative damage and oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Free Radic Res*, 2008, 42(3): 221-225. DOI: 10.1080/10715760701877262.
- [ 29 ] Weiduschat N, Mao X, Hupf J, et al. Motor cortex glutathione deficit in ALS measured in vivo with the J-editing technique[ J ]. *Neurosci Lett*, 2014, 570: 102-107. DOI: 10.1016/j.neulet.

- 2014.04.020.
- [ 30 ] Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, et al. Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study[ J ]. *Neurology*, 2015, 84(20): 2033-2039. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001588.
- [ 31 ] Zhou J, Li A, Li X, et al. Dysregulated mitochondrial Ca<sup>2+</sup> and ROS signaling in skeletal muscle of ALS mouse model[ J ]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 663: 249-258. DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.024.
- [ 32 ] Bastow EL, Peswani AR, Tarrant DS, et al. New links between SOD1 and metabolic dysfunction from a yeast model of amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *J Cell Sci*, 2016, 129(21): 4118-4129. DOI: 10.1242/jcs.190298.
- [ 33 ] Tefera TW, Borges K. Metabolic Dysfunctions in Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathogenesis and Potential Metabolic Treatments[ J ]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 611. DOI: 10.3389/fnins.2016.00611.
- [ 34 ] Karam C, Yi J, Xiao Y, et al. Absence of physiological Ca<sup>2+</sup> transients is an initial trigger for mitochondrial dysfunction in skeletal muscle following denervation[ J ]. *Skelet Muscle*, 2017, 7(1): 6. DOI: 10.1186/s13395-017-0123-0.
- [ 35 ] Loeffler JP, Picchiarelli G, Dupuis L, et al. The Role of Skeletal Muscle in Amyotrophic Lateral Sclerosis[ J ]. *Brain Pathol*, 2016, 26(2): 227-236. DOI: 10.1111/bpa.12350.
- [ 36 ] Halter B, Gonzalez de Aguilar JL, Rene F, et al. Oxidative stress in skeletal muscle stimulates early expression of Rad in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(7): 915-923. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.014.
- [ 37 ] Cai M, Yang EJ. Complementary and alternative medicine for treating amyotrophic lateral sclerosis: A narrative review[ J ]. *Integr Med Res*, 2019, 8(4): 234-239. DOI: 10.1016/j.imr.2019.08.003.
- [ 38 ] Bhandari R, Kuhad A, Kuhad A, Edaravone: a new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Drugs Today (Bare)*, 2018, 54(6): 349-360. DOI: 10.1358/dot.2018.54.6.2828189.
- [ 39 ] Chiricosta L, Gugliandolo A, Tardiolo G, et al. Transcriptomic Analysis of MAPK Signaling in NSC-34 Motor Neurons Treated with Vitamin E[ J ]. *Nutrients*, 2019, 11(5). pii: E1081. DOI: 10.3390/nu11051081.
- [ 40 ] Chang KH, Cheng ML, Chiang MC, et al. Lipophilic antioxidants in neurodegenerative diseases[ J ]. *Clin Chim Acta*, 2018, 485: 79-87. DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.031.
- [ 41 ] Feng X, Peng Y, Liu M, et al. DL-3-n-butylphthalide extends survival by attenuating glial activation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[ J ]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2): 1004-1010. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.009.
- (收稿日期: 2019-10-18)  
(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部