

· 综述 ·

自噬在创伤性颅脑损伤中的研究进展

付旭 冷兆泽 王晓婷 崔浩 陈曦 刘源

024000 内蒙古医科大学赤峰临床医学院(付旭、刘源); 024000 赤峰市医院动物实验室(冷兆泽、王晓婷、崔浩、刘源), 护理部(陈曦), 神经外科(刘源); 024000 赤峰市神经损伤与功能修复重点实验室(冷兆泽、王晓婷、崔浩、刘源)

通信作者: 刘源, Email: srn5910128@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2026.01.009

【摘要】 创伤性颅脑损伤是最常见的神经外科疾病, 具有高发病率和高病死率等特点。在原发外力损伤的基础上, 氧化应激、细胞凋亡、神经炎症等病理生理变化产生继发性颅脑损伤, 导致细胞功能和脑功能受损。因此, 寻找改善继发性颅脑损伤的治疗方法尤为重要。自噬是细胞自我吞噬的过程, 越来越多的证据表明, 创伤性颅脑损伤后自噬途径可以影响氧化应激、细胞凋亡、神经炎症等病理生理。现对自噬过程以及近年来自噬在创伤性颅脑损伤中的研究进行总结, 以寻找创伤性颅脑损伤的新的治疗靶点。

【关键词】 自噬; 创伤性颅脑损伤; 氧化应激; 细胞凋亡; 神经炎症; 综述

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2021SHZR1156)

Research progress of autophagy in traumatic brain injury *Fu Xu, Leng Zhaoze, Wang Xiaoting, Cui Hao, Chen Xi, Liu Yuan*
Chifeng Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Chifeng 024000, China (Fu X, Liu Y); Animal Laboratory, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China (Leng ZZ, Wang XT, Cui H, Liu Y); Nursing Department, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China (Chen X); Department of Neurosurgery, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China (Liu Y); Chifeng Key Laboratory of Nerve Injury and Functional Restoration, Chifeng 024000, China (Leng ZZ, Wang XT, Cui H, Liu Y)

Corresponding author: Liu Yuan, Email: srn5910128@126.com

【Abstract】 Traumatic brain injury is the most common neurosurgical disease, characterized by high morbidity and mortality. On the basis of primary external force injury, secondary brain injury arises from pathophysiological changes such as oxidative stress, apoptosis, and neuroinflammation, leading to impaired cellular function and brain function. Therefore, finding ways to improve the treatment of secondary brain injury has become particularly important. Autophagy is the process of cell self-phagocytosis. Increasing evidence indicates that the autophagy pathway following traumatic brain injury can affect pathophysiological processes such as oxidative stress, apoptosis, neuroinflammation and so on. This paper reviews the autophagy process and research on autophagy in traumatic brain injury, aiming to identify novel therapeutic targets for traumatic brain injury.

【Key words】 Autophagy; Traumatic brain injury; Oxidative stress; Apoptosis; Neuroinflammatory diseases; Review

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region of China (2021SHZR1156)

创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是指大脑受到外力后引起的结构和生理功能的改变。全球每年有 5 000 多万人遭受 TBI, 每年损失近 4 000 亿美元, TBI 已经成为一个巨大的公共卫生挑战^[1]。在我国, TBI 的病死率约为 13/10 万, 是我国

残疾和死亡的主要原因之一^[2]。TBI 分为原发性颅脑损伤和继发性颅脑损伤, 前者主要是直接机械压力引起的脑损伤, 而后者是由原发性颅脑损伤后的生化、细胞和生理事件发展而来。继发性颅脑损伤的机制包括兴奋毒性、线粒体功能障碍、氧化应激、

脂质过氧化、神经炎症、轴突变性和细胞凋亡等^[3]，其所产生的危害占主要方面，因此寻找调节病理生理变化的方法对TBI的预后尤为重要。

自噬是真核生物高度保守的细胞降解和再循环的过程，包括微自噬、巨自噬和伴侣介导的自噬3种类型，其中关于巨自噬的研究最多，也最广为人知^[4]。目前的研究中，自噬与癌症、炎症性疾病、自身免疫疾病、神经系统疾病均有关系^[5-6]。TBI后，自噬能够通过作用于磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸或苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路影响氧化应激、细胞凋亡及神经炎症等过程^[6]。本文从自噬的过程及调控、自噬对TBI的双重作用和TBI后自噬与氧化应激、细胞凋亡及神经炎症的联系3个方面对近年来自噬在TBI中的研究进行综述，以期探索TBI治疗的新的方向。

一、自噬的过程及调控

1. 自噬的过程：细胞自噬步骤主要包括自噬前体的形成、自噬前体延长并包裹底物、自噬体形成、自噬体-溶酶体融合、溶酶体底物被降解^[7]。在生理状态下，细胞会保持低水平的基础自噬水平，消除聚集的细胞成分维持细胞稳态。当细胞在相应的能量、蛋白、营养、应激刺激下，自噬水平会上调^[8]。一般而言，细胞自噬是由一组自噬蛋白(autophagy-related genes, Atg)介导的一系列的动态膜排列组成。在相应应激下，mTOR活性被抑制，同时促进Atg1/Unc-51样自噬激活激酶1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)复合体去磷酸化并被激活，引发自噬^[9]。随后自噬前体发生延伸，主要包含2个泛素结合系统，即Atg12的结合过程和微管相关蛋白1A/1B-轻链3(microtubule-associated-protein light-chain-3, LC3)的结合过程^[10]。最后，自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体，自噬体内膜和内溶物在溶酶体体内被降解，相关降解产物被重新摄取供给细胞，为生物合成和代谢提供能量，溶酶体可以分离到新的循环中^[11]。

2. PI3K/AKT/mTOR信号通路：PI3K/AKT/mTOR是基于磷酸化的信号传递过程，能控制细胞基本功能，如增殖、分化、自噬和凋亡等。此信号通路是调节细胞自噬的主要信号通路，对自噬具有负向调节作用，激活该通路会抑制自噬水平，而抑制该通路会激活自噬^[12]。PI3K/AKT/mTOR信号通路主要调节mTOR激酶，其包括mTORC1和mTORC2，两者

均在细胞自噬中起作用。mTORC1是细胞营养状况的传感器，调节细胞生长与代谢，其会抑制细胞自噬，因为活化的mTORC1会使Atg1复合物磷酸化，阻止Atg1与腺苷酸活化蛋白激酶的结合；同时mTORC1会促进Atg13的磷酸化，而Atg1复合物会因此被破坏^[13]。mTORC2的功能研究结果鲜有报道，目前少数研究表明mTORC2可以通过Ser473位点上的磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶B(serine/threonine kinase B, AKT)刺激其激酶活性，激活AKT/mTORC1信号轴，可能通过激活mTORC1间接抑制自噬^[14]。有研究发现，在TBI小鼠模型的第1天和第3天，磷酸化的AKT和mTOR的表达会升高，而对TBI小鼠通过鼻内途径给予胰岛素干预后，磷酸化的AKT和mTOR的表达相对于TBI组会显著升高，表明鼻内胰岛素可能通过PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制自噬，进而发挥神经保护作用^[15]。Gao等^[16]研究发现，在TBI动物模型中，应用白藜芦醇能够诱导PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活，减弱海马神经元自噬和炎症，减轻脑水肿，改善学习及记忆功能等。Wang等^[17]对体外神经元损伤模型的研究发现，Homer1a蛋白的表达能抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路，增强神经元自噬以及减少细胞凋亡，从而减少神经元的损伤。PI3K/AKT/mTOR信号通路是细胞生长和存活的关键调节因子，也是调节自噬重要的位点。

二、自噬在TBI中的双重作用

TBI后自噬水平增高，自噬与TBI的联系最早是在小鼠模型中进行研究的。Diskiin等^[18]在闭合性颅脑损伤的小鼠模型中发现Beclin-1蛋白水平在神经元和神经胶质细胞升高3周以上，并观察到Beclin-1与病损处自噬存在相关性，推测自噬能处理受损细胞，减少细胞损伤。也有学者在大鼠中度液体冲击损伤模型中发现，TBI后4 h神经元内的自噬体和溶酶体均明显增多，且LC3-II水平在TBI后24 h在神经元中会持续上调^[19]。P62是一种自噬的底物，Luo等^[20]的研究发现，TBI小鼠的受损大脑皮质和海马中的P62水平下降，而应用自噬抑制剂后P62水平下降会被逆转。但事实上，Beclin-1、LC3-II和P62并不能完全反映自噬水平。自噬是个动态的过程，TBI后自噬通量的变化影响TBI的预后。有学者提出，在急性脑损伤后，抑制自噬体形成或溶酶体功能，但不减少自噬体形成，这对TBI后损伤是加重的。因此，推断刺激自噬通量，减少自噬体的丰度，增强自噬体的清除，在TBI实验模型中发挥神经保护作用^[21]。

1. 自噬对TBI的保护作用: Erlich等^[22]首次提出自噬对TBI具有保护作用,研究者对闭合性颅脑损伤的小鼠模型应用雷帕霉素,发现雷帕霉素组小鼠较TBI组小鼠的神经系统评分改善明显,且雷帕霉素能够通过抑制mTOR信号激活自噬,最终作者得出结论,雷帕霉素能够通过增强自噬或者抑制神经炎症发挥神经保护作用。Fang等^[23]发现黄芩苷能激活自噬,改善小鼠的运动,减少血脑屏障的破坏,调节TBI小鼠脑损伤。He等^[24]对TBI小鼠分别应用七氟醚和自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤,发现七氟醚能通过PI3K/AKT信号通路增强TBI小鼠的早期自噬反应,减轻了神经元凋亡。Li等^[25]研究发现,Sec22b蛋白的表达水平与TBI后的自噬水平呈正相关,上调Sec22b蛋白的表达水平后神经元凋亡、血脑屏障的完整性及神经功能得到改善,研究者推测可能与自噬增强有关。神经热休克蛋白B2是一种小分子热休克蛋白, Huang等^[26]的研究发现,神经热休克蛋白B2能通过增强TBI后急性期自噬促进神经再生和功能恢复。活化C激酶1受体主要定位于神经元,与神经系统疾病有一定联系。Ni等^[27]的研究表明活化C激酶1受体可以激活大脑皮质的自噬,减轻TBI后的神经元的损伤。综上所述,激活自噬是TBI保护作用中的关键点。

2. 自噬对TBI的有害作用: 自噬对TBI也有有害的一面。罗格列酮是通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 发挥作用。Yao等^[28]通过对控制脑皮层损伤撞击法造模的小鼠研究发现,罗格列酮的治疗能减弱TBI诱导的LC3-II和Beclin-1表达水平的升高,神经元自噬水平下降,改善了神经行为功能,增加了损伤区域的神经元存活。Wu等^[29]研究发现,TBI后自噬激活剂能明显逆转血小板衍生生长因子的脑功能恢复,揭示了血小板衍生生长因子可能通过抑制内质网应激介导的自噬抑制TBI后的细胞凋亡。有学者报道,即P7C3-A20化合物可以抑制TBI大鼠受伤皮层和海马中LC3-II蛋白表达,阻止P62蛋白的降解;并且在电镜下观察到,P7C3-A20组大鼠的组织自噬被抑制, P7C3-A20化合物可以通过抑制过度自噬而发挥神经保护作用^[30]。Resatorvid(TAK-242)是一种选择性Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)抑制剂, Feng等^[31]的研究发现, TAK-242能显著减少神经元损伤和自噬的发生,由此推断TAK-242可能通过降低神经元自噬对抗脑损伤所产生的神经损害。总之,抑制过度自噬对TBI有保护作用。

自噬在TBI中的具体作用还未被证实,还存在异议。目前的观点认为,自噬的水平往往取决于细胞本身处理受损大分子及细胞器的能力。自噬的好坏是根据细胞内的需求进行评估,如果自噬水平增高不足,增强自噬有益于内环境稳态;相反自噬水平增高过多,抑制自噬有益于内环境稳态。

三、自噬与氧化应激、神经炎症及细胞凋亡的联系

1. 自噬与氧化应激的联系: 氧化应激是指组织中氧化剂和抗氧化剂失衡导致,这与自由基的过度形成有关,其中氧化应激后产生的自由基主要是活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)^[32]。TBI后脑缺血缺氧导致脑血流调节受损,葡萄糖和氧的供应下降,谷氨酸转运蛋白被触发,细胞产生兴奋毒性,引发酸中毒,最终导致ROS和RNS的增加,而ROS和RNS的增加会产生脂质过氧化及蛋白质和核酸的氧化。此外,机体内含有对抗氧化应激的抗氧化系统,一些抗氧化酶能中和自由基,起到保护作用^[33]。Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like ECH associated protein 1, Keap1)-核因子e2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)信号通路是联系自噬与氧化应激之间的桥梁,ROS会使Keap1与Nrf2的结合能力下降,Nrf2释放进入细胞核内,激活抗氧化蛋白原件,产生抗氧化蛋白,并促进P62的表达,增强自噬清除能力。反之,自噬也能通过降解Keap1促进Nrf2的核内移,进而促进抗氧化蛋白的表达。目前,大多数学者认为,氧化应激可以促进自噬的形成,而自噬反过来可以通过吞噬和降解自由基减轻氧化损伤^[34]。Lai等^[35]提出最早自噬与氧化应激存在联系,其对TBI的小鼠单次注射抗氧化剂 γ -谷氨酰半胱氨酸乙酯(γ -glutamylcysteinyl ethyl ester, GCEE)的研究发现,GCEE抑制了LC3-II的增加,且GCEE治疗改善了行为学和组织学结果,研究者推测氧化应激一定程度地能通过启动或影响自噬改善神经功能。四氢姜黄素具有抗氧化的活性, Gao等^[36]对TBI大鼠分别应用四氢姜黄素和自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤,发现四氢姜黄素能增强自噬,降低神经元细胞的氧化应激及凋亡水平,减轻脑水肿,改善脑损伤的神经功能。Cui等^[37]的研究发现,骨化三醇能够促进自噬,并通过激活Nrf2信号通路抑制氧化应激,减轻神经功能缺陷,减少神经元细胞凋亡,发挥神经保护作用。Feng等^[38]报道,右美托咪定通过ROS/Nrf2通路介导自噬,并且明显提高

了大鼠的存活率和神经学评分以及神经元存活率,证实了右美托咪定介导的自噬改善了脑损伤后的神经元死亡。以上研究均表明,改善氧化应激水平是调节自噬的一个重要方式。

2. 自噬与细胞凋亡的联系: 细胞凋亡也被称为细胞程序性死亡, 是一种细胞停止生长和分裂的过程, 凋亡的细胞会出现细胞核浓缩、细胞质萎缩起泡、细胞质破裂和早期染色质破裂等细胞形态学改变, 最终细胞会受控死亡^[39-40]。细胞凋亡主要为半胱氨酸水解酶(cysteinyl aspartate specific proteinase, caspase) 依赖性凋亡途径, caspase 依赖性途径又分为内源性和外源性凋亡途径, 这 2 种途径起始信号不同, 但最终都会回到 caspase 反应过程。B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 在细胞凋亡中发挥重要作用, 其中 Bcl-2 内的 BH3 结构域能与自噬成核的关键分子 Beclin-1 结合形成 Beclin-1-Bcl-2 复合物。Beclin-1 在某些情况下能作为促凋亡蛋白发挥作用, 也能通过直接结合 BH3 结构域使抗凋亡的 Bcl-2 同源物抑制自噬^[41]。此外, 自噬的过度激活会诱导神经元细胞凋亡, 反之减少神经元细胞凋亡, 自噬参与了 TBI 后细胞凋亡过程。丁苯酞是从芹菜籽中提取出来的一种植物提取物质, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡的作用。Wu 等^[42] 报道, 丁苯酞下调自噬水平, 改善血脑屏障紊乱和神经元凋亡, 有助于运动功能的恢复。成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 是一种小多肽生长因子, 在 CNS 中高表达。有学者研究证实, FGF2 可以抑制自噬, 促进神经功能, 减轻脑水肿, 减少病变体积, 促进神经元存活, 并且推测 FGF2 的抗凋亡和抗坏死作用可能是抑制自噬导致^[43]。TBI 后调节自噬能够改善细胞凋亡, 为 TBI 的治疗提供新的方向。

3. 自噬与神经炎症的联系: TBI 后的神经炎症发展是一个复杂的过程, 包括胶质细胞激活、白细胞募集、细胞因子和趋化细胞因子等介质的上调和分泌, 其中小胶质细胞在炎症反应中起到关键作用。在 TBI 早期, 小胶质细胞通过释放细胞因子和趋化因子促进神经元存活和组织修复, 而长时间或者过度的小胶质细胞的激活会导致神经毒性, 加重脑损伤。细胞因子参与了继发性损伤级联反应, 一些细胞因子具有神经保护功能, 例如 IL-6 和转换生长因子-β, 但大多数细胞因子会导致神经炎症加重神经元损伤^[44-45]。目前研究发现, 小胶质细胞和巨噬细胞的自噬失调会加剧神经炎症, 抑制小胶质细胞或巨噬细胞的自噬对 TBI 后神经元存活和功

能恢复是有害的, 自噬通量的恢复或上调能够限制神经炎症^[46]。TLR4 是首个报道的哺乳动物 TLR, TLR4 蛋白参与小胶质细胞和星形胶质细胞的激活。Jiang 等^[47] 的研究发现, 敲低 TLR4 能减轻 TBI 后神经炎症, 减少脑水肿, 改善神经功能, 而应用自噬激活剂雷帕霉素阻断了这种 TLR4 敲低介导的神经保护作用, 推测这种保护机制与抑制 TBI 后神经元自噬和星形胶质细胞活化有关。NOD 样受体蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体能促进 caspase-1 的激活和下游炎症因子如 IL-1β 和 IL-18 的成熟和释放。越来越多的学者发现, TBI 后自噬与 NLRP3 炎症小体存在联系, 自噬水平的上调有助于抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 这可能也是 TBI 的潜在治疗策略^[48-49]。自噬可能通过抑制炎症信号发挥保护作用, 平衡自噬与神经炎症两者之间的水平, 是 TBI 的一种治疗策略。

四、总结与展望

自噬对 TBI 后细胞内的稳态具有重要作用, 这与自噬能影响氧化应激、细胞凋亡、神经炎症过程密切相关。自噬反应对脑保护是一把双刃剑, 诱导保护性自噬是一个研究热点。尽管自噬在 TBI 中进行了广泛的研究, 但存在一些未解决的问题, 还需要进一步实验验证。总之, 自噬是 TBI 治疗的潜在治疗靶点, 为 TBI 的治疗提供了新的方向。

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 论文构思、选题与撰写为付旭, 文献收集、整理与修改为付旭、冷兆泽、王晓婷、崔浩、陈曦, 论文审校与修订为刘源

参 考 文 献

- [1] Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(12): 987-1048. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
- [2] Jiang JY, Gao GY, Feng JF, et al. Traumatic brain injury in China[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(3): 286-295. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1.
- [3] Thapa K, Khan H, Singh TG, et al. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(9): 1725-1742. DOI: 10.1007/s12031-021-01841-7.
- [4] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 460-473. DOI: 10.1089/ars.2013.5371.
- [5] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(16): 1564-1576. DOI: 10.1056/NEJMra2022774.

- [6] Zhang L, Wang H. Autophagy in traumatic brain injury: a new target for therapeutic intervention[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 190. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00190.
- [7] He J, He M, Sun M, et al. The mechanism of acupuncture regulating autophagy: progress and prospect[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2): 263. DOI: 10.3390/biom15020263.
- [8] Bhatia D, Choi ME. Autophagy and mitophagy: physiological implications in kidney inflammation and diseases[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 325(1): F1-F21. DOI: 10.1152/ajprenal.00012.2023.
- [9] Chen T, Tu S, Ding L, et al. The role of autophagy in viral infections[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 5. DOI: 10.1186/s12929-023-00899-2.
- [10] Galluzzi L, Green DR. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery[J]. *Cell*, 2019, 177(7): 1682-1699. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.026.
- [11] Li Y, Gao S, Du X, et al. Advances in autophagy as a target in the treatment of tumours[J]. *J Drug Target*, 2022, 30(2): 166-187. DOI: 10.1080/1061186X.2021.1961792.
- [12] Kma L, Baruah TJ. The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(1): 248-264. DOI: 10.1002/bab.2104.
- [13] Dong Y, Chen H, Gao J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27-41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
- [14] Wang H, Liu Y, Wang D, et al. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1597. DOI: 10.3390/cells8121597.
- [15] Ding X, Zhang L, Zhang X, et al. Intranasal insulin alleviates traumatic brain injury by inhibiting autophagy and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Neuroscience*, 2023, 529: 23-36. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.08.009.
- [16] Gao Y, Li J, Wu L, et al. Tetrahydrocurcumin provides neuroprotection in rats after traumatic brain injury: autophagy and the PI3K/AKT pathways as a potential mechanism[J]. *J Surg Res*, 2016, 206(1): 67-76. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.014.
- [17] Wang Y, Zhao M, Shang L, et al. Homer1a protects against neuronal injury via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(6): 621-630. DOI: 10.1080/00207454.2019.1702535.
- [18] Diskin T, Tal-Or P, Erlich S, et al. Closed head injury induces upregulation of Beclin 1 at the cortical site of injury[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(7): 750-762. DOI: 10.1089/neu.2005.22.750.
- [19] Liu CL, Chen S, Dietrich D, et al. Changes in autophagy after traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(4): 674-683. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600587.
- [20] 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. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.021.
- [21] Wolf MS, Bayir H, Kochanek PM, et al. The role of autophagy in acute brain injury: a state of flux[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 122: 9-15. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.04.018.
- [22] Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, et al. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(1): 86-93. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.12.003.
- [23] Fang J, Zhu Y, Wang H, et al. Baicalin protects mice brain from apoptosis in traumatic brain injury model through activation of autophagy[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 1006. DOI: 10.3389/fnins.2018.01006.
- [24] He H, Liu W, Zhou Y, et al. Sevoflurane post-conditioning attenuates traumatic brain injury-induced neuronal apoptosis by promoting autophagy via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 629-638. DOI: 10.2147/DDDT.S158313.
- [25] Li D, Zhang Y, Lu L, et al. Upregulation of Sec22b plays a neuroprotective role in a rat model of traumatic brain injury via inducing protective autophagy[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 166: 29-36. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.11.004.
- [26] Huang Y, Meng S, Wu B, et al. HSPB2 facilitates neural regeneration through autophagy for sensorimotor recovery after traumatic brain injury[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(16): e168919. DOI: 10.1172/jci.insight.168919.
- [27] Ni H, Kan X, Rui Q, et al. RACK1 promotes autophagy via the PERK signaling pathway to protect against traumatic brain injury in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14691. DOI: 10.1111/cns.14691.
- [28] Yao J, Zheng K, Zhang X. Rosiglitazone exerts neuroprotective effects via the suppression of neuronal autophagy and apoptosis in the cortex following traumatic brain injury[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6591-6597. DOI: 10.3892/mmr.2015.4292.
- [29] Wu F, Zhang R, Meng W, et al. Platelet derived growth factor promotes the recovery of traumatic brain injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and autophagy-mediated pyroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862324. DOI: 10.3389/fphar.2022.862324.
- [30] Yang Z, Wang Z, Deng X, et al. P7C3-A20 treats traumatic brain injury in rats by inhibiting excessive autophagy and apoptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(5): 1078-1083. DOI: 10.4103/1673-5374.380910.
- [31] Feng Y, Ju Y, Wu Q, et al. TAK-242, a toll-like receptor 4 antagonist, against brain injury by alleviates autophagy and inflammation in rats[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220662. DOI: 10.1515/biol-2022-0662.
- [32] Khatri N, Thakur M, Pareek V, et al. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9): 689-695. DOI: 10.2174/1871527317666180627120501.
- [33] Fesharaki-Zadeh A. Oxidative stress in traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13000. DOI: 10.3390/ijms232113000.
- [34] Li L, Tan J, Miao Y, et al. ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(5): 615-621. DOI: 10.1007/s10571-015-0166-x.
- [35] Lai Y, Hickey RW, Chen Y, et al. Autophagy is increased after traumatic brain injury in mice and is partially inhibited by the antioxidant gamma-glutamylcysteinyl ethyl ester[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(3): 540-550. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600551.

- [36] Gao Y, Zhuang Z, Gao S, et al. Tetrahydrocurcumin reduces oxidative stress-induced apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway by modulating autophagy in rats after traumatic brain injury[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(3): 887-899.
- [37] Cui C, Wang C, Jin F, et al. Calcitriol confers neuroprotective effects in traumatic brain injury by activating Nrf2 signaling through an autophagy-mediated mechanism[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 118. DOI: 10.1186/s10020-021-00377-1.
- [38] Feng X, Ma W, Zhu J, et al. Dexmedetomidine alleviates early brain injury following traumatic brain injury by inhibiting autophagy and neuroinflammation through the ROS/Nrf2 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3): 661. DOI: 10.3892/mmr.2021.12300.
- [39] Jia LT, Chen SY, Yang AG. Cancer gene therapy targeting cellular apoptosis machinery[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(7): 868-876. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.06.008.
- [40] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582-592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
- [41] Zhao GX, Pan H, Ouyang DY, et al. The critical molecular interconnections in regulating apoptosis and autophagy[J]. Ann Med, 2015, 47(4): 305-315. DOI: 10.3109/07853890.2015.1040831.
- [42] Wu F, Xu K, Xu K, et al. Dl-3n-butylphthalide improves traumatic brain injury recovery via inhibiting autophagy-induced blood-brain barrier disruption and cell apoptosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1220-1232. DOI: 10.1111/jcmm.14691.
- [43] Tang C, Shan Y, Hu Y, et al. FGF2 attenuates neural cell death via suppressing autophagy after rat mild traumatic brain injury[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 2923182. DOI: 10.1155/2017/2923182.
- [44] Chiu CC, Liao YE, Yang LY, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury[J]. J Neurosci Methods, 2016, 272: 38-49. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018.
- [45] Obukohwo OM, Oreoluwa OA, Andrew UO, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in traumatic brain injury: a review[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 1073. DOI: 10.1007/s11033-024-09995-4.
- [46] Sarkar C, Lipinski MM. Autophagy in neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(5): 951-952. DOI: 10.4103/1673-5374.382247.
- [47] Jiang H, Wang Y, Liang X, et al. Toll-like receptor 4 knockdown attenuates brain damage and neuroinflammation after traumatic brain injury via inhibiting neuronal autophagy and astrocyte activation[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(5): 1009-1019. DOI: 10.1007/s10571-017-0570-5.
- [48] Chen Y, Meng J, Xu Q, et al. Rapamycin improves the neuroprotection effect of inhibition of NLRP3 inflammasome activation after TBI[J]. Brain Res, 2019, 1710: 163-172. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.005.
- [49] Lai Z, Li C, Ma H, et al. Hydroxysafflor yellow a confers neuroprotection against acute traumatic brain injury by modulating neuronal autophagy to inhibit NLRP3 inflammasomes[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116268. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116268.

(收稿日期: 2024-10-30)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

欢迎订阅2026年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域科技类学术性期刊, 国内外公开发行, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号M1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款 开户行: 中国建设银行齐齐哈尔市建华支行

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160

户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社