

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.037>

## 自噬在神经退行性疾病中的调控作用

徐宏睿 综述 曾常茜 审校

(大连大学医学院医学检验系, 辽宁 大连 116611)

**[摘要]** 自噬过程受到一系列复杂信号分子的调控。基础水平的自噬在清除异常积聚的蛋白质、受损的细胞器、维持细胞自身内环境的稳定和细胞生存中扮演着重要角色。自噬水平的上调或者降低与神经退行性疾病的发生发展有密切联系。调节自噬可以有效清除神经细胞中异常折叠积聚的蛋白质, 从而缓解疾病进展。随着近几年对自噬现象和机制研究的不断深入, 促进或者逆转自噬可能是一种治疗神经退行性疾病的有效策略和途径。

**[关键词]** 自噬; 神经退行性疾病; 帕金森病; 阿尔茨海默病; 肌萎缩性侧索硬化症; 亨廷顿氏舞蹈病; 癫痫

## Regulation of autophagy in neurodegenerative diseases

XU Hongrui, ZENG Changqian

*(Department of Medical Laboratory, Medical College of Dalian University, Dalian Liaoning 116611, China)*

**Abstract** The autophagy is regulated by a series of complicated signaling molecules. The autophagy of basic levels play an important role in clearing abnormally accumulated proteins and damaged organelles, maintaining the stability of the cell's own environment and cell survival. The up-regulation or down-regulation of autophagy levels is related to the development of neurodegenerative diseases closely. Abnormally accumulated proteins in nerve cells can be eliminated effectively by regulating autophagy, thereby the disease is remitted. With the deep research on autophagy and mechanism in recent years, promotion or reversion on autophagy may be an effective strategy in therapy for neurodegenerative diseases.

**Keywords** autophagy; neurodegenerative disease; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; amyotrophic lateral sclerosis; Huntington's disease; epilepsy

神经退行性疾病是一种以神经细胞退行性病损和细胞损伤为特征的慢性进行性疾病。这些疾病的病程长、治疗效果不尽人意, 给患者的生理和心理带来影响, 同时也给患者家庭以及社会带来巨大的负担<sup>[1]</sup>。它主要包括脑缺血(cerebral ischemia, CI)、脑损伤(brain injury, BI)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病

(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)及癫痫(epilepsia)等。其中以AD, PD, HD、癫痫较为多见。研究<sup>[2-3]</sup>表明: AD是脑内 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid- $\beta$ )沉着, PD是脑内 $\alpha$ -突触蛋白( $\alpha$ -synuclein)聚集, HD则是皮层下区域病变导致, 这些都是由于一些特定蛋白发生错误

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-09

通信作者 (Corresponding author): 曾常茜, Email: zengchangqian@163.com

折叠且在细胞内堆积, 致使神经细胞进行性变性死亡, 最终导致神经元和/或髓鞘丧失, 患者产生认知障碍以及运动功能障碍。慢性神经退行性疾病危害较大, 目前其发病机制尚不明确, 临床上仍没有较好的治疗手段。自噬功能障碍或自噬过强, 可能导致神经细胞或者神经系统内折叠异常而聚集的蛋白质清除能力下降, 加速神经退行性疾病的发生与发展。

## 1 自噬概述

自噬在真核生物的细胞中广泛存在, 其与细胞的发育以及神经退行性疾病存在着密切的关系。自噬是进化过程中高度保守的自我修复的一种机制, 主要作用是降解细胞内的长寿蛋白和清理受损细胞器, 维持细胞自身内环境的稳定<sup>[4]</sup>。根据自噬内吞物降解途径的不同, 可将自噬分为3大类型: 1) 巨自噬(macroautophagy, 也称大自噬)。由细胞内的膜系统形成一个杯状凹陷样的结构, 包绕需要降解的蛋白质或细胞器进一步与溶酶体相互融合, 被降解成小分子物质的过程。巨自噬现象大多是普遍存在于真核细胞中的。2) 小自噬(microautophagy, 又称微自噬)。溶酶体包裹内吞的蛋白质或细胞器将其降解, 这个过程仅需单层膜即可完成。3) 分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。被降解的蛋白质先与分子伴侣结合, 这两者形成的复合体再与溶酶体结合, 并在溶酶体的作用下被降解<sup>[5]</sup>。但是分子伴侣介导的自噬具有高度的选择性, 一般只能降解蛋白质<sup>[6-7]</sup>。

自噬的发生大体上可以分为两个部分: 自噬体前体的形成和自噬溶酶体的形成。自噬信号的调控主要发生在自噬的启动、延长以及与溶酶体融合的3个阶段中。Kuma等<sup>[8]</sup>研究表明: 在缺血、缺氧等异常条件下, 真核生物神经细胞中mTOR活性降低, 失去了原本抑制神经细胞自噬, 维持内环境稳态的作用, 导致神经细胞内的磷酸化水平降低, 反而诱导了自噬的发生。陈明等<sup>[9]</sup>研究表明: 大多数自噬的启动会受到I型和III型PI3K的调节, 激活PI3K/Akt/mTOR信号通路, 对自噬产生调节作用。而自噬体与溶酶体融合的过程受LC3, Beclin-1, LAMP1, 2以及早老素1等的调控<sup>[10]</sup>。此外NF- $\kappa$ B信号通路、ROS信号通路等也参与自噬的调控。随着多种因素的影响, 体内自噬溶酶体的降解能力减弱, 大量异常聚集的蛋白质可导致细胞器损伤、大脑神经元突触功

能障碍和退化, 这可能是导致神经退行性疾病发生的原因之一<sup>[11]</sup>。

正常情况下, 自噬能清除神经细胞内异常堆积的蛋白质和细胞器。当中枢神经系统发生急性损伤时, 小胶质细胞产生免疫应答, 小胶质细胞的适当激活有利于创伤修复和微环境重建, 其过程一旦被扰乱则自噬体内包裹的内吞物不能被溶酶体降解, 导致细胞无法维持内环境的稳定, 引起炎症甚至发生自噬性凋亡<sup>[12]</sup>。

## 2 自噬与神经退行性疾病

### 2.1 自噬与AD

AD的病理组织学改变是脑内存在特征性神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、老年斑以及异常折叠的 $\beta$ -蛋白淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )及Tau蛋白的大量蓄积所致的神经退行性疾病<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>发现: 自噬可能是通过人AMP活化蛋白激酶 $\alpha$ 1(protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 1, PRKAA1)通路降解A $\beta$ , 但是异常积聚的A $\beta$ 又可以诱导BV-2小胶质细胞中LC3B-II和Atg12-Atg15复合物增多, 表明自噬和A $\beta$ 之间相互影响。Liu等<sup>[15]</sup>通过研究发现: EGb761(银杏叶提取物)可以激活自噬, 使AD小胶质细胞NLRP3蛋白的浓度降低。在发病前期, AD患者脑内神经细胞的自噬水平是逐步加强的, 这有助于清除受损的细胞器、错误折叠的蛋白质及有害物质, 如IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 等, 但是随着异常物质的不断累积, 自噬-溶酶体途径逐渐受阻, LC3-II不断堆积, 自噬小体不能与溶酶体相结合, 反而促进AD的病情进展<sup>[16]</sup>。NLRP3炎症小体是由NLRP3支架、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和caspase-1三部分组成, 在A $\beta$ 激活的小胶质细胞中NLRP3的表达也会增加<sup>[17]</sup>。不断积聚的异常物质还可以激活NLRP3炎症小体, 导致小胶质细胞IL-1 $\beta$ 等炎性因子释放增加, 通过TLR(Toll-like receptors)/MyD88/NF- $\kappa$ B通路参与自噬和炎症的调节<sup>[18]</sup>。Nixon等<sup>[19]</sup>通过TEM研究发现: 底物对自噬溶酶体/自溶酶体蛋白水解效率高是重要的影响因素之一, 但在病理情况下但是在病情不断加重的情况下, AD一般会伴有自噬活性低下或不足的现象。

Tau蛋白是含量最高的微管相关蛋白。正常脑中Tau蛋白可与微管蛋白结合促进其聚合形成微管并维持微管的稳定性, 降低微管蛋白的解离。Khandelwal等<sup>[20]</sup>通过研究发现, 炎症因子如TNF- $\alpha$

的增多和小胶质细胞活性增强有关联, p-Tau异常聚集会形成神经纤维结。Hebron等<sup>[21]</sup>通过研究发现: 在小胶质细胞的激活态下, 自噬和CX3CL1信号通路同时产生了变化, 可能会增加由于缺乏自噬清除, 导致小胶质细胞内淀粉样蛋白的聚集, 促进了p-Tau生产。p-Tau的异常堆积则会造成自噬紊乱加重病情。

## 2.2 自噬与PD

PD(震颤性麻痹)是一种以黑质受累使多巴胺神经元退化为特征的疾病, 一般会同时出现嗜酸性颗粒-路易小体(Lewy体), 主要临床表现为肌肉僵直、静止性震颤、动作迟缓和运动障碍<sup>[22]</sup>。Belarbi等<sup>[23]</sup>研究发现: 用海藻糖、雷帕霉素等自噬激活剂作用于小鼠PD模型后, 蛋白质印迹法发现自噬激活剂可以上调LC3-II水平而增加自噬水平, 使小鼠的PD症状有所缓解, 说明PD的症状可能与自噬水平不足或者下调以及异常蛋白质的积累有关。Maiti等<sup>[24]</sup>研究发现: Park2基因缺失会导致线粒体功能和自噬水平的降低, ROS及其他代谢废物堆积, 并且通过Western印迹法观察到p38MAPK磷酸化水平升高。

LRRK2突变是PD中常见的发病因子。Gillardone等<sup>[25]</sup>研究发现: LPS可以激活LRRK2 R1441G小胶质细胞, 可引起更多的神经元死亡。表明LRRK2参与了炎症诱导的细胞通路, 而LRRK2R1441G突变, 可能会诱导小胶质细胞向M1型转变, 导致PD患者的炎症加剧以及神经变性。Sánchez-Danés等<sup>[26]</sup>通过研究发现, PD患者中G2019S突变, 也是常见的LRRK2突变类型。G2019S突变会增加神经细胞中自噬泡(auto-phagic vacuoles, AVs)的数量并改变自噬的平衡过程。Wu等<sup>[27]</sup>研究发现: 在散发性PD中LRRK2(富亮氨酸重复激酶2)的抑制剂能够抑制细胞因子的生成和释放且LRRK2位于自噬泡上面。该研究在培养小胶质细胞的过程中发现: 敲除LRRK2基因后可以减轻或者抑制LPS刺激多巴胺神经元的损伤和死亡以及炎症反应, 表明自噬可能通过抑制小胶质细胞的炎症作用来改善PD病情的发展。Nelson等<sup>[28]</sup>通过免疫荧光和蛋白质印迹法研究发现: 抑制病理性的 $\alpha$ -半乳糖苷酶(alpha-Galactosidase,  $\alpha$ -Gal)堆积, 能减轻PD的病理进程。推测LRRK2可能是调控Rab的活性来调节溶酶体的功能, 通过CaMKK $\beta$ /AMPK途径调节自噬体与溶酶体结合成自噬溶酶体的过程, 对调控自噬的过程具有重要的作用。

## 2.3 自噬与HD

HD是一种常染色体显性遗传疾病。亨廷顿基因突变, 产生异常折叠的亨廷顿蛋白(Htt)导致自噬-溶酶体途径受损, 不能执行正常的清除和修复功能<sup>[29]</sup>。Rui等<sup>[30]</sup>研究发现: Htt在小胶质细胞中逐渐积聚形成大的分子团, 即包涵体, 进一步导致神经元丢失, 神经系统产生退行性变化。自噬可以降解突变型Htt聚集物。Li等<sup>[31]</sup>通过研究发现: LC3-II可以持续黏附于吞噬泡膜上, 直到与溶酶体融合后仍然不解离, 表明LC3-II的含量与自噬体数量成正相关, 可以通过检测细胞内的LC3-II含量变化, 便捷的判断细胞内自噬的水平的高低。Wold等<sup>[32]</sup>研究发现: 激活外源性转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的水平升高, 自噬相关蛋白LC3-II表达明显增多, 表明在HD发病过程中, 细胞自噬的水平可通过TFEB水平来调节。该研究首先建立了HD的细胞和动物模型, 在随后的自噬水平研究中发现Atg14磷酸化和Vps34活性受损, 推测HD可能与Atg1/ULK1蛋白激酶复合体途径受损, 导致自噬调节下降, Htt蛋白的无法排出有关, 但是此过程尚未完全阐明其机制。近几年来关于自噬和HD的研究主要集中在激活自噬来清除异常积聚或突变的蛋白, 所以研究自噬通路有助于了解HD的发病机制和寻找潜在的治疗靶点。

## 2.4 自噬与ALS

ALS也叫运动神经元病(motorneuron disease, MND), 最为熟悉的名称是渐冻症。神经毒性物质的累积、自由基使神经细胞膜受损、神经生长因子缺乏等因素最终导致瘫痪<sup>[33]</sup>。Zarei等<sup>[34]</sup>研究显示: 与自噬相关的诸多基因突变与ALS有着密切的联系。Ling等<sup>[35]</sup>研究发现: ALS患者和小鼠模型中LC3-II明显增多, 可能是通过AMPK信号通路激活了诱导自噬的PI3KII途径, 也可能是通过抑制mTOR途径, 促进自噬。随后, Chang等<sup>[36]</sup>用mTOR信号抑制剂小檗碱对ALS进行干预, 结果表明小檗碱能逆转病理性TAR DNA结合蛋白43(TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)聚集体的生成, 证明自噬在清除小檗碱介导的TDP-43聚集体中起重要的作用, 推测ALS的发病与细胞自噬水平的减退密切相关。

## 2.5 自噬与癫痫

癫痫即俗称的“羊角风”或“羊癫风”, 是以脑部神经元反复异常突发性放电、大脑功能短

暂障碍为主要特征的慢性疾病。具有较高的发病率其中大约1/3的患者发病难以控制, 发展为难治性癫痫且社会适应能力极差, 严重影响着患者的身心健康和生活方式<sup>[37]</sup>。

近年来, 越来越多的研究者发现自噬与癫痫的发病有着密不可分的关系, 即自噬可以导致癫痫的发生。Hernandez等<sup>[38]</sup>研究发现: mTOR抑制剂雷帕霉素可诱导多巴胺能前轴突形成自噬空泡, 证明mTOR可以负向调控自噬。自噬同样在调控线粒体稳态及线粒体自噬方面也起着重要作用。Goto等<sup>[39]</sup>研究发现: 抑制mTOR可以诱导线粒体自噬, 进而促进癫痫的发生与发展。自噬的缺陷也会导致癫痫的发生, 同样癫痫的发生也会引起自噬的异常表达。癫痫的发生会伴随着离子通道异常、TNF- $\alpha$ 等炎性因子的升高。自噬是一把双刃剑, 一方面自噬会参与突触前结构、轴突塑形、突触重塑等调控过程且适度的自噬可以预防癫痫的发生, 另一方面异常的自噬能促进癫痫的发生和癫痫网络的形成。Benz等<sup>[40]</sup>通过蛋白质印迹法发现癫痫持续状态模型中LC3含量(自噬微管相关蛋白轻链3)明显升高。Ni等<sup>[41]</sup>也同样发现了在新生鼠癫痫模型中自噬指标LC3I/LC3II的比值、Beclin-1的表达升高。目前自噬与癫痫的关系尚不十分明了, 自噬缺陷诱发癫痫的机制仍需进一步的研究, 这可能为将来解明癫痫发生的机制指明新的方向。

### 3 结语

自噬在神经退行性疾病中是起到保护性作用还是导致病理变化到现在为止还尚未清楚。在疾病的早期阶段自噬的激活很有可能是执行清除异常积聚蛋白质, 发挥保护神元的功能; 但自噬是一个非常复杂的过程, 自噬流中的任何一个阶段的阻断或者损伤都有可能会导致机体的损伤。目前神经系统自噬的研究还在起步阶段, 仍有许多问题需要阐明, 如自噬在不同的神经系统疾病的不同阶段中发挥的作用, 具体的分子机制, 过度自噬的“度”该如何定义和找寻, 如何产生损伤作用, 等等。因此调节自噬水平可能是新的治疗神经退行性疾病的靶点。虽然, 目前有较多的实验研究证明自噬与神经退行性疾病之间存在着密切的关联, 但应用于临床的药物不但很少, 而且其治疗效果尚需进一步提高, 而这需要对自噬在神经退行性疾病的发生和发展的进一步研究。

### 参考文献

1. Wang C, Telpoukhovskaia MA, Bahr BA, et al. Endo-lysosomal dysfunction: a converging mechanism in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 48: 52-58.
2. Donaldson IM. James Parkinson's essay on the shaking palsy[J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2015, 45(1): 84-86.
3. Stolz A, Ernst A, Dikic I. Cargo recognition and trafficking in selective autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(6): 495-501.
4. Orenstein SJ, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms and physiological relevance[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(7): 719-726.
5. Li Y, Zhang J, Chen X, et al. Molecular machinery of autophagy and its implication in cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(2): 155-161.
6. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 651-662.
7. Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112(1): 24-49.
8. 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.
9. 陈明, 王举涛, 吴珍妮, 等. 半枝莲总黄酮通过PI3K/AKT/mTOR通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(7): 1358-1364.  
CHEN Ming, WANG Jutao, WU Zhenni, et al. In vivo study on the induction of autophagy of tumor cells by total flavonoids of *Scutellaria barbata* via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2017, 42(7): 1358-1364.
10. 叶挺, 邵增务. Bcl-2/Beclin-1复合体在自噬中的调节作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2013, 29(26): 513-519.  
YE Ting, SHAO Zengwu. Regulatory role of Bcl-2/Beclin-1 complex in autophagy[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, 29(26): 513-519.
11. Ułamek-Kozioł M, Kocki J, Bogucka-Kocka A, et al. Autophagy, mitophagy and apoptotic gene changes in the hippocampal CA1 area in a rat ischemic model of Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6): 1289-1294.
12. Zare-Shahabadi A, Masliah E, Johnson GV, et al. Autophagy in Alzheimer's disease[J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(4): 385-395.
13. Sweeney P, Park H, Baumann M, et al. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: implications and strategies[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 6.
14. Cho MH, Cho K, Kang HJ, et al. Autophagy in microglia degrades extracellular  $\beta$ -amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1761-1775.
15. Liu X, Hao W, Qin Y, et al. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46: 121-131.

16. Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, et al. Molecular neurobiology of mTOR[J]. *Neuroscience*, 2017, 341: 112-153.
17. 王岩. NLRP3炎症小体的细胞内定位与激活调控的研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.  
WANG Yan. Intracellular localization and activation regulation of NLRP3 inflammatory bodies[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2015.
18. 王迪雅. NLRP3炎症介导的小胶质细胞炎症反应在锰神经毒性中的作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.  
WANG Diya. Role of NLRP3 inflammation mediated microglial inflammation in manganese neurotoxicity[D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2016.
19. Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease—locating the primary defect[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(1): 38-45.
20. Khandelwal PJ, Dumanis SB, Herman AM, et al. Wild type and P301L mutant Tau promote neuro-inflammation and  $\alpha$ -Synuclein accumulation in lentiviral gene delivery models[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2012, 49(1): 44-53.
21. Hebron ML, Algarzae NK, Lonskaya I, et al. Fractalkine signaling and Tau hyper-phosphorylation are associated with autophagic alterations in lentiviral Tau and A $\beta$ 1-42 gene transfer models[J]. *Exp Neurol*, 2014, 251: 127-138.
22. Miki Y, Shimoyama S, Kon T, et al. Alteration of autophagy-related proteins in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 63: 33-43.
23. Belarbi K, Cuvelier E, Destée A, et al. NADPH oxidases in Parkinson's disease: A systematic review[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 84.
24. Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 28.
25. Gillardon F, Schmid R, Draheim H. Parkinson's disease-linked leucine-rich repeat kinase 2 (R1441G) mutation increases proinflammatory cytokine release from activated primary microglial cells and resultant neurotoxicity[J]. *Neuroscience*, 2012, 208: 41-48.
26. Sánchez-Danés A, Richaud-Patin Y, Carballo-Carbajal I, et al. Disease-specific phenotypes in dopamine neurons from human iPS-based models of genetic and sporadic Parkinson's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(5): 380-395.
27. Wu MY, Song JX, Wang SF, et al. Selective autophagy: The new player in the fight against neurodegenerative diseases?[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 137: 79-90.
28. Nelson MP, Boutin M, Tse TE, et al. The lysosomal enzyme alpha-Galactosidase A is deficient in Parkinson's disease brain in association with the pathologic accumulation of alpha-synuclein[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 110: 68-81.
29. Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Neuron*, 2017, 93(5): 1015-1034.
30. Rui YN, Xu Z, Patel B, et al. HTT/huntingtin in selective autophagy and huntington disease: a foe or a friend within?[J]. *Autophagy*, 2015, 11(5): 858-860.
31. Li L, Zhang Q, Tan J, et al. Autophagy and hippocampal neuronal injury[J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(2): 243-249.
32. Wold MS, Lim J, Lachance V, et al. ULK1-mediated phosphorylation of ATG14 promotes autophagy and is impaired in Huntington's disease models[J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 76.
33. Peters OM, Ghasemi M, Brown RH Jr. Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 1767-1779.
34. Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 171.
35. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis[J]. *Neuron*, 2013, 79(3): 416-438.
36. Chang CF, Lee YC, Lee KH, et al. Therapeutic effect of berberine on TDP-43-related pathogenesis in FTLTD and ALS[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1): 72.
37. 徐强, 陆玲丹, 朱冬雨, 等. 癫痫的危害及防治教育[J]. *健康教育与健康促进*, 2015, 10(2): 122-125.  
XU Qiang, LU Lingdan, ZHU Dongyu, et al. Harm and education for prevention and treatment of epilepsy[J]. *Health Education and Health Promotion*, 2015, 10(2): 122-125.
38. Hernandez D, Torres CA, Setlik W, et al. Regulation of presynaptic neurotransmission by macroautophagy[J]. *Neuron*, 2012, 74(10): 277-284.
39. Goto J, Talos DM, Klein P, et al. Regulable neural progenitor-specific Tsc1 loss yields giant cells with organellar dysfunction in a model of tuberous sclerosis complex[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(45): E1070-E1079.
40. Benz AP, Niquet J, Wasterlain CG, et al. Status epilepticus in the immature rodent brain alters the dynamics of autophagy[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11(2): 125-135.
41. Ni H, Yan JZ, Zhang LL, et al. Long-term effects of recurrent neonatal seizures on neurobehavioral function and related gene expression and its intervention by inhibitor of cathepsin B[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(1): 31-39.

本文引用: 徐宏睿, 曾常茜. 自噬在神经退行性疾病中的调控作用[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 2074-2078. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.037

Cite this article as: XU Hongrui, ZENG Changqian. Regulation of autophagy in neurodegenerative diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 2074-2078. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.037