

青光眼动物模型中自噬与视网膜神经节细胞的关系

傅诗雅 综述 张旭 审校

330006 南昌大学附属眼科医院 江西省眼科学与视觉科学研究所 江西省眼科学重点实验室

通信作者:张旭,Email:xuzhang19@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.018

【摘要】 青光眼的主要病理特征是视网膜神经节细胞(RGCs)渐进性丢失,而其损伤机制尚未明确。自噬是溶酶体降解物质的过程,该过程消除了受损的细胞成分,包括细胞器和长寿蛋白,这对维持细胞内环境的稳定有着重要作用。最近的研究表明,自噬参与了青光眼发病的病理生理过程。本文总结了视神经损害模型、视网膜缺血-再灌注模型、高血压模型等不同青光眼动物模型中自噬与RGCs的关系,发现在不同青光眼动物模型中,自噬既可促进RGCs存活,又可促进其死亡,而在相同动物模型中,自噬对RGCs的调节也发挥着双刃剑的作用。同时阐述了自噬与具有神经元保护作用的Sirt1之间的相互作用。

【关键词】 青光眼;动物模型;自噬;视网膜神经节细胞

基金项目: 国家自然科学基金项目(81271425、81260148)

Relationship between autophagy and retinal ganglion cells in animal models of glaucoma Fu Shiya, Zhang Xu
Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Jiangxi Research Institute of Ophthalmology & Visual Sciences,
Nanchang 330006, China

Corresponding author: Zhang Xu, Email: xuzhang19@163.com

【Abstract】 The main pathological feature of glaucoma is progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs), and the damage mechanisms have not been elucidated. Autophagy is a lysosomal degradative process that eliminates damaged cellular constituents, including organelles and long-life proteins. And autophagy plays an important role in cellular homeostasis. Recent studies have shown that autophagy is involved in the pathophysiological process of glaucoma. This article summarized the relationship between autophagy and RGCs in different animal models of glaucoma, such as optic nerve damage model, ischemia-reperfusion model and ocular hypertension model. In various animal models of glaucoma, autophagy can not only promote RGCs survival but also their death. And in the same animal model of glaucoma, autophagy also plays a double-edged sword effect on RGCs. Meanwhile, we elaborated the interaction between autophagy and Sirt1, which can protect the neurons.

【Key words】 Glaucoma; Animal model; Autophagy; Retinal ganglion cells

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271425, 81260148)

青光眼的发病机制主要是视野的进行性缺损,而视野的缺损是由于视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)死亡引起的^[1]。目前的研究认为,应激是RGCs死亡的决定性因素,神经营养因子信号改变、兴奋性毒性、氧化应激、线粒体功能障碍、蛋白质错误折叠和神经胶质细胞激活,缺氧、缺血、基因突变和自身免疫为共同因素参与RGCs死亡^[2-5]。研究发现阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等中枢神经系统退行性疾病的病变机制与青光眼中RGCs的死亡机制有相似之处。自噬在AD和PD中的作用已被广泛报道。自噬在高血压应激、视神经保护、视盘重塑、异常蛋白清除、免疫调节等方面的作用也逐渐受到重视^[6]。自噬是参与了RGCs的死亡还是对其死亡有保护作用仍未有定论,本

文将重点阐述在各型青光眼动物模型中自噬与RGCs的关系。

1 自噬的定义

自噬是调控真核细胞内衰老长寿蛋白和细胞器的过程,在进化上高度保守且为真核细胞所特有^[7]。自噬在几乎所有维持稳态的细胞中都保持较低的基础水平。当细胞应对不同形式的压力时,如饥饿、生长因子缺乏、缺氧或蛋白质积累等,自噬被诱导,产生分解代谢,分解产物被释放到细胞质中,回收大分子成分并产生能量,以维持不利条件下细胞的存活^[8]。即在生理状态下,自噬参与细胞的基本生理过程,但当细胞接受不同应激时自噬也可被诱导。自噬是一种细胞死亡的方式,而凋亡是另一种细胞程序性死亡的模式,它是由各种因素触发细胞

内预存的死亡程序而导致细胞的主动死亡,其形态学特征为细胞皱缩、核染色质凝聚和凋亡小体形成,最终凋亡小体被巨噬细胞所吞噬。虽然自噬与凋亡在发生机制、形态学特点等方面具有显著差异,但二者在功能上联系密切,共同调控细胞的生存和死亡^[9]。

2 自噬的分类

根据底物与溶酶体结合方式的不同,自噬被分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬和 RNA 自噬。在哺乳动物中,前 3 种形式的自噬已被证实。RNA 自噬是新发现的一种类型,称为“RNautophagy”。

微自噬是指细胞质中的蛋白质和细胞器直接通过溶酶体膜内陷的方式进入溶酶体后被降解^[10]。分子伴侣介导的自噬是指蛋白与分子伴侣在细胞质内结合后被靶向运输至溶酶体膜,然后直接穿过膜进入溶酶体后被降解^[11]。RNA 自噬是指细胞质中的 RNA 与溶酶体膜相关蛋白 LAMP2C 结合后直接进入溶酶体被降解,此过程具有 ATP 依赖性^[12]。巨自噬的形成,首先在吞噬泡装配现场将完整的细胞器(如线粒体)和部分的细胞质隔离成一个双层膜囊泡,称为吞噬泡;然后吞噬泡伸长、扩张、关闭,形成自噬体;随后,自噬体与溶酶体融合形成一个自噬溶酶体;最后底物与溶酶体水解酶结合,底物被水解后所得的大分子物质穿过膜回到细胞质中循环利用^[13]。本文主要讨论巨自噬。

3 自噬的分子调控

细胞所处环境的改变会影响自噬的信号通路,通路中涉及许多自噬相关基因(autophagy related gene, Atg)。Atg 最初在酵母中被发现,随后的研究表明,在酵母和真核生物中有许多功能相对应的 Atg,它们互为同源基因^[14]。目前,自噬的调控大多是以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, m-TOR)为中心而展开的。自噬通路中 m-TOR 下游的第一个组件是 Atg1, Atg1 可能在自噬起始阶段形成吞噬泡装配现场时起重要作用。m-TOR 被激活后磷酸化 Atg, 导致 Atg1 活性减低,抑制自噬发生;相反地,抑制 m-TOR 后 Atg1 激活,启动自噬发生^[15]。雷帕霉素是 m-TOR 的抑制剂,可通过抑制 m-TOR 的活性而激活 Atg1, 诱导自噬^[16]。在哺乳动物中,磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)的作用靶点是 m-TOR,以此来调节自噬。PI3K 途径是指生长因子或者胰岛素与细胞表面相应受体结合,激活 PI3K, 然后使磷酸酰肌醇 2 磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)转换为 PIP3, 随后 Akt 向细胞膜聚集并磷酸化,最后激活 m-TOR,抑制自噬发生^[17]。此外,腺苷酸活化蛋白激酶可以感受能量代谢的变化,在饥饿时被激活,通过抑制 m-TOR 的活性而直接诱导自噬^[18]。MAPK/ERK 通路则通过抑制 TSC1/2 复合物来激活 m-TOR^[19]。缺氧也可以抑制 m-TOR 的活性^[20]。Beclin 1 是哺乳动物中与酵母 Atg6 同源的基因,它与辅助因子相互作用来调节脂质激酶 VPS-34 蛋白,并形成 Beclin1-VPS34-VPS15 核心复合体,从而诱导自噬。当 Beclin 1 裂解时自噬被抑制^[21]。

4 自噬的连接系统

吞噬泡形成后,吞噬泡膜的延长需要 2 个泛素样蛋白偶联系统。第 1 个是微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)连接系统,存在于哺乳动物体内,与酵母中 Atg8 所编码的蛋白同源。proLC3 是 LC3 未加工的前体,被 Atg4 切割后生成具有暴露甘氨酸的 LC3-I。然而在自噬被诱导的过程中,LC3-I 暴露的甘氨酸与 Atg7、Atg3 相连接,并通过多聚物 Atg12-Atg5-Atg16 与高亲脂性的磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)结合,生成 LC3-II^[22]。LC3-II 上的 PE 促使 LC3-II 连于吞噬泡和自噬体的脂质膜。有研究表明,LC3-II 具有选择被降解物的作用,也有报道称在体外 LC3-II 可以促进膜牵引和融合。迄今为止,LC3-II 是唯一可以特异性定位自噬结构的蛋白质,故 LC3-II 的检测被广泛用于测量细胞自噬的水平^[23]。第 2 个是 Atg5-Atg12-Atg16 连接系统。在 Atg7 和 Atg10 的作用下,Atg12 与裂解的 Atg5 结合生成 Atg5-Atg12 复合体,该复合体与 Atg16 结合后促进吞噬泡的成熟^[24]。Atg5-Atg12 的结合是诱导自噬的必要条件,但并不依赖于自噬的诱导,若 Atg5-Atg12 从自噬体上解离,则自噬被抑制^[23]。

5 各型青光眼动物模型中的自噬与 RGCs

5.1 视神经损害模型

视神经损害模型造成视神经轴浆运输障碍,形成视神经原发性损伤和继发性变性,最终导致 RGCs 凋亡,模拟青光眼的发病过程。此模型包括视神经离断和视神经夹持 2 种,后者较前者更接近青光眼 RGCs 变性的病程。

5.1.1 视神经离断模型 LC3 主要表达在视网膜神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)和感光细胞层。Kim 等^[25]通过 Western blot 的方法来检测离体 LC3-II 的水平,结果显示大鼠视神经离断后 1 d ~ 1 周 LC3 显著升高,并在第 3 天时达高峰,表明视神经损伤后 RGCs 的自噬可能被激活。

小鼠视神经离断后 3 ~ 10 d, RGCs 的自噬体显著增多,在第 5 天时 RGCs 的死亡数量达到 50%。应用自噬激活剂雷帕霉素后, RGCs 的存活率升高。Atg4B^{-/-}小鼠的视网膜中 LC3-II 水平降低, P62 水平升高,提示在视网膜中自噬的水平下降。将 Atg4B^{-/-}小鼠的视神经离断后存活的 RGCs 数量减少。以上结果显示外伤性损伤后自噬对 RGCs 具有保护作用^[26]。

5.1.2 视神经夹持模型 向大鼠玻璃体腔内注射自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)可显著延迟视神经夹持后 RGCs 轴突的变性,使其始于 90 min,持续至 360 min。应用钙通道阻滞剂后, LC3 阳性的自噬体数量有所减少,并显著延迟了视神经夹持后轴突变性的急性阶段,说明自噬参与了损伤介导的 RGCs 轴突的变性^[27]。应用雷帕霉素后 RGCs 存活率升高^[26],而应用 3-MA 可保护受损 RGCs 的轴突^[27],对于这 2 种相反的结果可从以下几个方面进行解释:首先,2 个实验所研究的时间点不同,前者研究的是损伤后几天,而后者关注的是损伤后几个小时;其次,2 个实验所选的动物模型虽然相似但并

不相同,前者是视神经离断模型,后者是视神经夹持模型;再次,2 个实验用于测量 RGCs 损伤的方法不同,前者用的是免疫组织化学法,而后者是在活体组织上进行观察。

5.2 视网膜缺血-再灌注模型

视网膜缺血-再灌注模型利用升高的眼压来降低视盘的血流灌注,最终导致 RGCs 进行性死亡,这是导致不可逆性视野缺损的共同条件。此模型模拟了青光眼病理改变中 RGCs 所经历的缺氧过程。

大鼠视网膜 LC3-II 的水平在短暂时缺血末期显著下降,在再灌注的早期阶段维持较低的水平。这可能是由于缺血-再灌注时机体所产生的能量不足以供给所有蛋白质合成和细胞激活的过程。缺血-再灌注 24 h,视网膜缺血组的 LC3-II 水平与对照组相比并无明显差异^[28]。另有研究表明,大鼠缺血-再灌注 24 h,视网膜 LC3-II 水平有所升高。分析 2 个研究结果产生差异的原因,可能是 LC3-II 水平在早期下降,然后在缺血后约 24 h 回升到基础或更高的水平。应用 3-MA 可在一定程度上缓解缺血后 RGCs 数量的减少,并且 3-MA 可抑制凋亡,提示自噬和凋亡可以同时存在于缺血-再灌注损伤后的神经元^[29]。在大鼠视网膜缺血损伤前向玻璃体腔内注射雷帕霉素,被诱导的自噬对视网膜缺血后的损伤并没有产生保护性作用^[30]。大鼠视网膜缺血-再灌注损伤后,RGCs 的细胞质中 LC3 表达增加,自噬体显著积聚,而 RGCs 的数目大量减少^[31]。以上结果证明了自噬在缺血-再灌注损伤后 RGCs 死亡的发病机制中起到一定作用。

5.3 高血压模型

灼烧 2 条或多条眼外静脉和激光光凝小梁网破坏房水排出,均可导致眼压升高。升高的眼压不仅可以直接造成 RGCs 的死亡,也可以破坏暂时存活的 RGCs 正常的轴突运输功能。除啮齿类动物以外,恒河猴因其适应性强、容易训养繁殖、生理上与人类较接近等优点也成为青光眼研究工作中比较理想的实验动物。

5.3.1 巩膜上静脉灼烧模型 Park 等^[32]灼烧大鼠的巩膜静脉,眼压升高后 1~2 周视网膜内丛状层中自噬体水平增高,而在眼压升高后 1~4 周 GCL 中自噬体水平增高,LC3-II 水平也同期增高,揭示了自噬的激活模式为早期在 RGCs 的树突,之后主要在 RGCs 的胞体;应用 3-MA 后可在一定程度上阻止 RGCs 的丢失。此研究证实随着眼压慢性升高自噬在受损的 RGCs 中顺序激活,并参与其死亡过程。

5.3.2 激光光凝模型 Deng 等^[33]用激光光凝恒河猴小梁网,眼压升高并长时间持续,期间 LC3-II 在 GCL 和内丛状层中累积,而长期(如 40 周)高血压导致恒河猴的视盘凹陷,进行性的视盘凹陷是青光眼视神经损伤的特征性表现,该结果说明慢性青光眼发病过程中 RGCs 的损伤可能与自噬的激活有关。

Kitaoka 等^[34]用激光光凝大鼠小梁网,眼压升高后 RGCs 轴突数量减少,视神经中 LC3-II 和 P62 的水平升高;应用 3-MA 后加重了由高血压引起的 RGCs 轴突的变性;而应用雷帕霉素则降低了高血压对 RGCs 轴突的损害。此研究结果说明在高血压的情况下,自噬对 RGCs 轴突的损伤有一定保护作用。

6 自噬与 Sirt1

Sirt1(silent mating type information regulation 2 homolog 1)属于去乙酰化酶家族的重要成员之一,除可调节细胞分化、代谢、衰老及凋亡外,还具有显著的神元保护作用。Sirt1 表达下调可能参与了青光眼的发病,而自噬与 Sirt1 之间存在一定联系,如 Sirt1 能与 Atg5、Atg7 和 Atg8 结合形成复合物并使其去乙酰化激活自噬;Sirt1 激活剂白藜芦醇在 Sirt1 的参与下诱导自噬的激活,通过抑制 S6 激酶来抑制自噬;Sirt1 抑制剂 Sirtinol 可促使自噬的水平升高;Sirt1 通过调控自噬来帮助神经元抵抗由朊蛋白神经毒性导致的细胞死亡^[35-39]。自噬也可调节 Sirt1,多发性骨髓瘤细胞系在营养缺乏时激活的自噬可诱导 Sirt1 水平增高;应用 3-MA 可以抑制 Sirt1 的表达^[39-40]。

7 小结

综上所述,在不同类型的青光眼动物模型中自噬对 RGCs 既有保护作用又有促进其凋亡的作用,在某些相同类型的青光眼动物模型中,自噬对 RGCs 也可表现出双刃剑的作用。分析原因,首先考虑模型中自噬是否被诱导。研究中用 LC3-II 水平的升高来判断自噬被激活,但此时存在 2 种情况:一是自噬被诱导,LC3-II 水平自然升高;二是自噬被破坏,原有的 LC3-II 被释放导致测得的水平升高。其次,被诱导的自噬会发挥怎样的作用。自噬激活后清除受损、异常的蛋白质和细胞器,产生游离氨基酸和脂肪酸并进一步加工以维持 ATP 的产生,从而利于细胞的存活。相反,过量或异常的自噬本身就可能导致细胞的死亡^[41]。青光眼发病过程中 RGCs 与自噬的关系还有待进一步研究。通过调控自噬来保护青光眼中 RGCs 免受损伤可能是青光眼视神经保护治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Quigley HA. Glaucoma [J]. Lancet, 2011, 377 (9774): 1367-1377. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
- [2] Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2010, 91 (1): 48-53. DOI:10.1016/j.exer.2010.04.002.
- [3] Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies [J]. Prog Retin Eye Res, 2004, 23 (1): 91-147. DOI:10.1016/j.preteyeres.2003.12.001.
- [4] Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review [J]. Exp Eye Res, 2009, 88 (4): 837-844. DOI:10.1016/j.exer.2008.11.003.
- [5] Wax MB. The case for autoimmunity in glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2011, 93 (2): 187-190. DOI:10.1016/j.exer.2010.08.016.
- [6] 许毓鹏. 自噬与青光眼视神经病变相关性研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33 (3): 284-288. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.020.
- Xu YP. Current researches in correlation between autophagy and glaucomatous optic neuropathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33 (3): 284-288. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.020.
- [7] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [J]. J Pathol, 2010, 221 (1): 3-12. DOI:10.1002/path.2697.
- [8] Kourtis N, Tavernarakis N. Autophagy and cell death in model organisms [J]. Cell Death Differ, 2009, 16 (1): 21-30. DOI:10.1038/

- cdd. 2008. 120.
- [9] 郑海燕, 王兴芬. 自噬与凋亡相互关系的分子机制探讨[J]. 医学综述, 2011, 17(1): 22-24. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2011. 01. 008.
- Zheng HY, Wang XF. The molecular mechanisms of correlation between autophagy and apoptosis[J]. Med Recapit, 2011, 17(1): 22-24. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2011. 01. 008.
- [10] Santambrogio L, Cuervo AM. Chasing the elusive mammalian microautophagy[J]. Autophagy, 2011, 7(6): 652-654.
- [11] Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging[J]. Cell Res, 2014, 24(1): 92-104. DOI: 10. 1038/cr. 2013. 153.
- [12] Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, et al. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA[J]. Autophagy, 2013, 9(3): 403-409. DOI: 10. 4161/auto. 23002.
- [13] Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation[J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2): 124-131. DOI: 10. 1016/j. ceb. 2009. 11. 014.
- [14] Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(7): 713-720. DOI: 10. 1038/ncb2788.
- [15] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy[J]. FEBS Lett, 2010, 584(7): 1287-1295. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2010. 01. 017.
- [16] Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(7): 1981-1991. DOI: 10. 1091/mbc. E08-12-1248.
- [17] Zhai C, Cheng J, Mujahid H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(3): e90563[2016-03-19]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090563>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0090563.
- [18] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2): 132-141. DOI: 10. 1038/ncb2152.
- [19] Carrière A, Cargnello M, Julien LA, et al. Oncogenic MAPK signaling stimulates mTORC1 activity by promoting RSK-mediated raptor phosphorylation[J]. Curr Biol, 2008, 18(17): 1269-1277. DOI: 10. 1016/j. cub. 2008. 07. 078.
- [20] Horak P, Crawford AR, Vadysirisack DD, et al. Negative feedback control of HIF-1 through REDD1-regulated ROS suppresses tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(10): 4675-4680. DOI: 10. 1073/pnas. 0907705107.
- [21] Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis[J]. Cell Death Differ, 2011, 18(4): 571-580. DOI: 10. 1038/cdd. 2010. 191.
- [22] 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.
- [23] Barth S, Glick D, Macleod KF. Autophagy: assays and artifacts[J]. J Pathol, 2010, 221(2): 117-124. DOI: 10. 1002/path. 2694.
- [24] Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response[J]. Mol Cell, 2010, 40(2): 280-293. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2010. 09. 023.
- [25] Kim SH, Munemasa Y, Kwong JM, et al. Activation of autophagy in retinal ganglion cells[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(13): 2943-2951. DOI: 10. 1002/jnr. 21738.
- [26] Rodríguez-Muela N, Germain F, Mariño G, et al. Autophagy promotes survival of retinal ganglion cells after optic nerve axotomy in mice[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1): 162-169. DOI: 10. 1038/cdd. 2011. 88.
- [27] Knöferle J, Koch JC, Ostendorf T, et al. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve *in vivo*[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(13): 6064-6069. DOI: 10. 1073/pnas. 0909794107.
- [28] Russo R, Berliocchi L, Adornetto A, et al. Calpain-mediated cleavage of Beclin-1 and autophagy deregulation following retinal ischemic injury *in vivo*[J/OL]. Cell Death Dis, 2011, 2: e144[2016-01-13]. <http://www.nature.com/cddis/journal/v2/n4/full/cddis201129a.html>. DOI: 10. 1038/cddis. 2011. 29.
- [29] Piras A, Gianetto D, Conte D, et al. Activation of autophagy in a rat model of retinal ischemia following high intraocular pressure[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(7): e22514[2016-01-21]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022514>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0022514.
- [30] Produkt-Zengaffinen N, Pournaras CJ, Schorderet DF. Autophagy induction does not protect retina against apoptosis in ischemia/reperfusion model[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 801: 677-683. DOI: 10. 1007/978-1-4614-3209-8_85.
- [31] Wei T, Kang Q, Ma B, et al. Activation of autophagy and paraptosis in retinal ganglion cells after retinal ischemia and reperfusion injury in rats[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(2): 476-482. DOI: 10. 3892/etm. 2014. 2084.
- [32] Park HY, Kim JH, Park CK. Activation of autophagy induces retinal ganglion cell death in a chronic hypertensive glaucoma model[J/OL]. Cell Death Dis, 2012, 3: e290[2016-01-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358006/>. DOI: 10. 1038/cddis. 2012. 26.
- [33] Deng S, Wang M, Yan Z, et al. Autophagy in retinal ganglion cells in a rhesus monkey chronic hypertensive glaucoma model[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(10): e77100[2016-02-05]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077100>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0077100.
- [34] Kitaoka Y, Munemasa Y, Kojima K, et al. Axonal protection by Nmnat3 overexpression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration[J/OL]. Cell Death Dis, 2013, 4: e860[2016-02-14]. <http://www.nature.com/cddis/journal/v4/n10/full/cddis2013391a.html>. DOI: 10. 1038/cddis. 2013. 391.
- [35] Suzuki M, Bartlett JD. Sirtuin1 and autophagy protect cells from fluoride-induced cell stress[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(2): 245-255. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2013. 11. 023.
- [36] Morselli E, Mariño G, Bennetzen MV, et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome[J]. J Cell Biol, 2011, 192(4): 615-629. DOI: 10. 1083/jcb. 201008167.
- [37] Hwang JW, Chung S, Sundar IK, et al. Cigarette smoke-induced autophagy is regulated by SIRT1-PARP-1-dependent mechanism: implication in pathogenesis of COPD[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 500(2): 203-209. DOI: 10. 1016/j. abb. 2010. 05. 013.
- [38] Wang FM, Sarmasik A, Hiruma Y, et al. Measles virus nucleocapsid protein, a key contributor to Paget's disease, increases IL-6 expression via down-regulation of FoxO3/Sirt1 signaling[J]. Bone, 2013, 53(1): 269-276. DOI: 10. 1016/j. bone. 2012. 12. 007.
- [39] Jeong JK, Moon MH, Lee YJ, et al. Autophagy induced by the class III histone deacetylase Sirt1 prevents prion peptide neurotoxicity[J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(1): 146-156. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2012. 04. 002.
- [40] Zeng R, He J, Peng J, et al. The time-dependent autophagy protects against apoptosis with possible involvement of Sirt1 protein in multiple myeloma under nutrient depletion[J]. Ann Hematol, 2012, 91(3): 407-417. DOI: 10. 1007/s00277-011-1315-z.
- [41] Shen S, Kepp O, Kroemer G. The end of autophagic cell death? [J]. Autophagy, 2012, 8(1): 1-3. DOI: 10. 4161/auto. 8. 1. 16618.

(收稿日期: 2016-04-07)

(本文编辑: 刘艳)