

## · 综述 ·

## 细胞自噬在脊髓损伤中作用的研究进展

周凯亮, 张小磊, 吴凯, 王雍立, 徐华梓

(温州医科大学附属第二医院脊柱外科, 浙江 温州 325000)

**【摘要】** 近年来, 细胞自噬在脊髓损伤中的研究逐渐成为热点, 但脊髓损伤后早期自噬激活所起的作用尚有争议。其原因在于细胞自噬在脊髓损伤中的作用具有两面性: 一方面自噬能诱导自噬性细胞死亡的发生并参与细胞凋亡的发生, 另一方面自噬能促进受损变性蛋白的代谢以及抑制细胞凋亡。然而究其对脊髓损伤后修复的利弊作用, 早期自噬激活的程度具有决定作用, 脊髓损伤后适当地上调自噬水平可促进受损变性蛋白的代谢并抑制细胞凋亡, 而过度激活自噬可能引发自噬性细胞死亡。

**【关键词】** 脊髓损伤; 细胞自噬; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.08.004

**Progress on the role of autophagy in spinal cord injury** ZHOU Kai-liang, ZHANG Xiao-lei, WU Kai, WANG Yong-li, and XU Hua-zi. Department of Spinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

**ABSTRACT** In recent years, the study of autophagy in spinal cord injury (SCI) gradually becomes the hot spot. However, the function of autophagy in the injured spinal cord is still controversial. In order to further understand the role of autophagy after SCI, we summarized the activation of autophagy, autophagic cell death, the relationship between autophagy and apoptosis, the function of autophagy in promoting the molecular metabolism and the role of autophagy after spinal cord injury. We concluded that the role of autophagy after SCI is a double-edged sword. Upregulating the level of autophagy appropriately can promote damaged proteins metabolism and inhibit apoptosis, However, excessive activation of autophagy may induce autophagic cell death. So we consider that the proper regulation of autophagy will be a new target in the treatment of SCI.

**KEYWORDS** Spinal cord injury; Autophagy; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(8): 695-698 www.zggszz.com

脊髓损伤(Spinal cord injury, SCI)是脊柱外科常见的严重疾患之一, 病死率及致残率很高, 其治疗一直是世界性难题<sup>[1]</sup>。细胞自噬是机体重要的防御和保护机制, 机体通过增强自噬以清除受损变性的蛋白及失去功能的细胞器, 最终实现细胞的再循环和再利用; 另一方面, 细胞自噬的过度诱导会引发有别于凋亡的另一种细胞程序性死亡——自噬性细胞死亡<sup>[2]</sup>。近年来细胞自噬在脊髓损伤中的研究逐渐成为热点, 然而自噬激活对于脊髓损伤的作用尚有争议。故本文就脊髓损伤后的自噬激活、自噬性细胞死亡、自噬与凋亡的关系、自噬的促分子代谢作用及自噬作用的两面性进行综述, 以此为进一步研究细胞自噬在受损脊髓中的作用提供参考, 并为脊髓损伤

后的临床治疗提供新思路。

### 1 细胞自噬的简介

自噬是一种高度保守的细胞降解过程, 其将部分胞浆和细胞器隔离在双层膜的囊泡中, 再运送给液泡/溶酶体中进行降解, 最终对分解产生的大分子予以回收利用。在真核生物细胞中存在 3 种类型的自噬: 大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬, 三者作用机制上有着不同的特点<sup>[3]</sup>。自噬发生过程分为启动、延长、成熟、分解 4 个阶段, 在这个过程中相关蛋白的参与, 如自噬相关基因 (autophagy-related gene, Atg) 蛋白, 微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 等<sup>[4]</sup>。自噬体的形成量对于反映细胞自噬的活性尤为重要, 目前以透射电子显微镜下观察自噬体, 即包含胞浆成分的空泡状双层膜结构, 作为检测细胞自噬的金标准。另外, Beclin1 蛋白表达量和 LC3 II / LC3 I 蛋白表达的比值也可以反映细胞自噬的活性。

细胞自噬的活性能够受到药物的调节, 最为经典的激动剂和抑制剂分别为雷帕霉素 (Rapamycin)、

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81401871, 81401162); 浙江省医药卫生科技项目 (编号: 2013KYA127)

Fund program: National Nature Science Foundation of China (No. 81401871, 81401162)

通讯作者: 徐华梓 E-mail: spinexu@163.com

Corresponding author: XU Hua-zi E-mail: spinexu@163.com

3-甲基腺嘌呤(3-MA)<sup>[5]</sup>。雷帕霉素是一种大环内脂类抗生素,起先作为一种抗真菌药物。近几年研究发现雷帕霉素能通过特异性抑制 mTOR 通路来增强细胞自噬的活性<sup>[6]</sup>。3-甲基腺嘌呤通过阻断 III 型 PI3K 来抑制自噬体的形成,从而有效地维持细胞内蛋白质的合成和降解之间的平衡<sup>[7]</sup>。

## 2 脊髓损伤后的自噬激活

Kanno 等<sup>[8]</sup>首次发现脊髓损伤后细胞自噬的激活,其实验结果显示,在小鼠脊髓半切伤模型中受损部位的 Beclin1 表达量显著增加,在损伤后 4 h 开始上升,第 3 天到达峰值,21 d 仍有较高表达。与此同时,在神经元细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞中均能检测到 Beclin1 表达增加。为进一步确认脊髓损伤后自噬的激活,Kanno 等<sup>[9]</sup>在相同模型中,通过透射电镜观察自噬小体以及检测 LC3 II/LC3 I 表达的比值来反应自噬的水平,结果发现自噬的激活情况与之前实验相同。Hou 等<sup>[10]</sup>在大鼠脊髓半切伤模型中检测细胞自噬的活性,也发现了相同的结果。在重物打击所致的脊髓挫伤模型中,Hao 等<sup>[11]</sup>通过在 mRNA 水平和蛋白水平检测 Beclin1 和 LC3,发现损伤后 1 h 自噬水平上升,2 h 达到峰值,72 h 后回到正常水平。Wang 等<sup>[12]</sup>用无菌刀片刮刮体外培养的脊髓原代神经元以建立脊髓损伤体外细胞模型,研究结果显示脊髓神经元损伤后 0.5 h 自噬开始增强,24 h 达到峰值,72 h 自噬水平仍处于较高水平。以上结果表明无论是动物实验还是细胞实验,在脊髓损伤后早期细胞自噬显著激活,并且自噬水平上升的时间过程与脊髓损伤的模型有直接关系。

## 3 脊髓损伤后的自噬性细胞死亡

细胞自噬不仅能维持细胞内蛋白合成与降解之间的平衡,而且能诱导细胞死亡。细胞自噬能引发非凋亡性的程序性细胞死亡,这种死亡方式称为自噬性细胞死亡<sup>[13]</sup>。以往有研究报道,在各种疾病中均有自噬性细胞死亡的发生,如在脑外伤和脑梗死中能引发自噬性细胞死亡,这种程序性细胞死亡能导致脑组织损伤<sup>[14]</sup>。自噬性细胞死亡与细胞凋亡的发生在形态学上存在差异,凋亡的细胞核发生核固缩及核碎裂,然而发生自噬性细胞死亡的细胞核不发生该形态改变<sup>[15]</sup>。Kanno 等<sup>[9]</sup>通过对 LC3 和 TUNEL 在受损脊髓中的细胞进行双染,结果发现 TUNEL 和 LC3 均阳性细胞的细胞核几乎都为圆型,这与细胞凋亡的核固缩和核碎裂截然不同。以上结果表明在受损脊髓中发生自噬性细胞死亡。然而定义自噬性细胞死亡发生的分子学特征仍尚未人知,所以还待进一步研究自噬性细胞死亡的分子学特征,以此来确切证实脊髓损伤诱发自噬性细胞死亡。

## 4 脊髓损伤中自噬与凋亡的关系

细胞自噬能够影响细胞凋亡的发生机制。有研究报道,细胞自噬能够抑制细胞凋亡的发生,如在亨廷顿病模型中,细胞自噬的激活能抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>。另一方面,细胞自噬同时参与在凋亡的发生过程中,如外周 CD4 T 淋巴细胞凋亡的发生就需要细胞自噬的参与<sup>[17]</sup>。然而在脊髓损伤中细胞自噬和凋亡的关系如何呢?

在脊髓损伤动物模型中,Beclin1 与 LC3 表达的时间过程与脊髓损伤后凋亡发生过程相似,Beclin1 与 LC3 表达的少突胶质细胞数量在损伤后第 3 天高于阳性表达的神经元和星形胶质细胞,少突胶质细胞被特殊激活发生自噬<sup>[9,18]</sup>。鉴于有研究报道,在脊髓损伤后大多数凋亡的细胞为少突胶质细胞,从而导致神经元轴突的脱髓鞘。以上结果表明在脊髓损伤后细胞自噬与凋亡共表达外,还可能与脊髓损伤后的轴突脱髓鞘有关。然而也有学者得出不同的结论,Tang 等<sup>[5]</sup>发现在大鼠脊髓损伤后早期用雷帕霉素上调细胞自噬的水平后,通过检测 Bax 与 Bcl 2 的表达发现细胞凋亡被抑制;用 3MA 自噬抑制剂进行干预后,细胞凋亡的水平上升。Wang 等<sup>[12]</sup>在模拟脊髓损伤的体外细胞模型中,用雷帕霉素对体外机械损伤后的脊髓神经元进行干预,发现凋亡水平明显下降;予 3MA 后可出现相反结果;为进一步研究,他们通过质粒转染神经元发现,相比与空载体组 Beclin1 过表达的神经元在机械损伤后,细胞活性更好,细胞自噬水平较高,然而凋亡的水平更低;反之在 Beclin1 抑制表达的神经元中发现有截然不同的结果。

以上说明,脊髓损伤后自噬和凋亡之间既有拮抗作用又有协同作用。自噬和凋亡共同参与了脊髓神经细胞的死亡过程,二者之间相互联系,可能共享一些信号通路。

## 5 脊髓损伤后自噬的促分子代谢作用

细胞自噬是细胞内一种自我消化的过程,通过降解受损变性的蛋白和失用的细胞器产生氨基酸和脂肪酸,以供细胞再利用<sup>[19]</sup>。p62 蛋白又称 SQSTM1 (sequestosome 1),一种常见的蛋白聚合组件,它的聚集能导致大脑中神经元丢失和轴突退化,在帕金森病、阿尔兹海默病及亨廷顿病发病机制中均涉及 p62 蛋白的积聚增多<sup>[20]</sup>。另一方面,泛素-蛋白溶酶体系统在神经系统中起着重要的作用,泛素-蛋白溶酶体系统的破坏能导致错误折叠蛋白的积聚,从而进一步加剧神经系统疾病<sup>[21]</sup>。有研究发现,在氧化应激加剧的条件下,泛素-蛋白溶酶体系统发生障碍导致泛素化蛋白大量聚集,这时自噬的诱导能够清除

泛素化蛋白以改善细胞的蛋白毒性<sup>[22]</sup>。Tanabe 等<sup>[23]</sup>研究小鼠脊髓慢性挤压模型和低氧所致神经元损伤的细胞模型,发现在受损脊髓节段和体外神经元中有 p62 蛋白和泛素化蛋白聚集增多以及细胞自噬的激活,予氯化锂上调自噬水平后发现 p62 蛋白和泛素化蛋白聚集减少,并出现低氧应激下的神经元数目增多,反之用 3MA 下调自噬水平,得到相反的实验结果。以上研究结果表明,脊髓损伤发病机制中神经细胞内的 p62 蛋白和泛素化蛋白积聚增多有着重要的作用,通过激活自噬能调节细胞内受损变性蛋白的清除,达到保护脊髓损伤后神经元丢失和促进运动功能修复的目的。

## 6 脊髓损伤后自噬作用的两面性

自噬在细胞中的作用是一把“双刃剑”。在脑外伤的研究中,细胞自噬的水平上调能诱导自噬性细胞死亡发生<sup>[24]</sup>;然而在新生儿缺血缺氧性脑病中,细胞自噬的激活起到神经保护的作用<sup>[25]</sup>。在脊髓损伤研究中,一部分学者认为自噬的激活是脊髓损伤后反馈性保护机制,另一部分学者发现自噬水平的上调会延缓脊髓损伤后的功能修复,那么自噬在脊髓损伤中起何作用?故现做以下讨论。

研究发现,药物在促进脊髓损伤后功能修复的同时能调节细胞自噬水平。丙戊酸促进大鼠脊髓损伤后的功能修复可能与其抑制细胞自噬有关<sup>[11]</sup>;系统性双过氧钒配合物治疗脊髓损伤时,出现 AKT/mTOR 通路激活所致细胞自噬抑制<sup>[26]</sup>;在实验性脊髓损伤中,甲强龙的治疗作用伴随着受损脊髓节段细胞自噬水平的下降<sup>[27]</sup>;在过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂促进大鼠脊髓损伤后神经功能恢复的研究中,该药能降低大鼠脊髓损伤后细胞自噬水平<sup>[28]</sup>。然而在维生素 E 联合治疗大鼠脊髓损伤中,能出现细胞自噬水平的提升<sup>[29]</sup>;神经节苷脂治疗大鼠脊髓损伤的同时,伴随损伤脊髓中的自噬进一步激活<sup>[30]</sup>。以上结果表明,在药物治疗脊髓损伤的实验中,越来越多人开始关注自噬在其中所起的作用,然而治疗药物是以细胞自噬为调节靶点,还是说细胞自噬被反馈性调节尚不得而知,所以自噬所起的作用也不得明确。

近年来,越来越多的研究者通过雷帕霉素干预上调损伤脊髓中自噬水平,用以明确脊髓损伤后自噬激活的作用。Sekiguchi 等<sup>[31]</sup>研究发现,在小鼠脊髓损伤后雷帕霉素通过促进自噬以减少神经组织的破坏。Chen 等<sup>[32]</sup>研究大鼠脊髓损伤中发现,雷帕霉素具有促进自噬活性,抗炎及神经保护的作用。杨清等<sup>[33]</sup>发现在脊髓损伤大鼠中激活自噬通过抑制凋亡起到神经保护和促进功能修复的作用。然而在

Zhang 等<sup>[34]</sup>的动物实验中,予雷帕霉素上调脊髓自噬水平后大鼠后肢运动功能的修复更为缓慢。有研究证实,当自噬的水平调控在合适范围时,自噬可以保护细胞,但是当自噬的水平过高时就会发生自杀性地死亡<sup>[35]</sup>。故笔者认为细胞自噬在脊髓损伤中的作用具有两面性,其所起的利弊作用取决于自噬激活的程度,适当地激活自噬能促进细胞内受损变性分子的代谢,而过度的自噬激活能诱导自噬性细胞死亡。在 Zhang 等<sup>[34]</sup>雷帕霉素干预实验中,给药方式上为小鼠脊髓损伤部位的皮下注射,给药剂量为每日 4 mg/kg,这样机体吸收大量的雷帕霉素过度激活细胞自噬,致使自噬性细胞死亡的发生,故出现截然不同的结果。然而为验证笔者的假说,还有待进一步研究雷帕霉素在脊髓损伤后的不同吸收量的作用。

## 7 结语

总之,在脊髓损伤后早期即可出受损部位的细胞自噬激活,且在脊髓神经元,星形胶质细胞和少突胶质细胞中均有自噬水平的上调,然而其对于损伤脊髓的作用仍存在争议。目前各种研究证据表明,脊髓损伤后的自噬激活既可促进受损变性蛋白的代谢和抑制细胞凋亡,也能引发自噬性细胞死亡。因此,自噬在脊髓损伤中的作用具有两面性:一方面,自噬水平的适当上调能促进脊髓损伤后的功能修复;另一方面过度的自噬激活能加重损伤后的功能破坏。那么如何调控细胞自噬使其有利于改善脊髓损伤后的预后还有待进一步研究。相信在未来的研究中,细胞自噬将会成为治疗脊髓损伤的有效靶点,为患者带来希望的曙光。

## 参考文献

- [1] 马利杰,张军军,吴昊天,等.大剂量甲基强的松龙对大鼠急性脊髓损伤后神经细胞 Bcl-2 表达及细胞凋亡的影响[J].中国骨伤,2009,22(9):692-694.  
Ma LJ,Zhang JJ,Wu HT,et al. Effects of high dose methylprednisolone on cell apoptosis and Bcl-2 expression after acute spinal cord injuries in rats[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2009,22(9):692-694. Chinese with abstract in English.
- [2] 郑旭浩,张小磊,江立波,等.细胞自噬在糖尿病大鼠椎间盘退变中的作用[J].中国病理生理杂志,2013,29(11):2011-2016.  
Zheng XH,Zhang XL,Jiang LB,et al. Role of autophagy in intervertebral disc degeneration in diabetic rats[J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi,2013,29(11):2011-2016. Chinese.
- [3] Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions[J]. J Cell Sci,2005,118(1):7-18.
- [4] Kanki T,Klionsky DJ. The molecular mechanism of mitochondrial autophagy in yeast[J]. Mol Microbiol,2010,75(4):795-800.
- [5] Tang P,Hou H,Zhang L,et al. Autophagy reduces neuronal damage and promotes locomotor recovery via inhibition of apoptosis after spinal cord injury in rats[J]. Mol Neurobiol,2014,49(1):276-287.
- [6] Erlich S,Alexandrovich A,Shohami E,et al. Rapamycin is a neuro-

- protective treatment for traumatic brain injury[J]. *Neurobiology of Disease*, 2007, 16(1): 86–93.
- [7] Ito S, Koshikawa N, Mochizuki S, et al. 3-Methyladenine suppresses cell migration and invasion of HT1080 fibrosarcoma cells through inhibiting phosphoinositide 3-kinases independently of autophagy inhibition[J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(2): 261–268.
- [8] Kanno H, Ozawa H, Itoi E. Spinal cord injury induces upregulation of Beclin 1 and promotes autophagic cell death[J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(7): 876–876.
- [9] Kanno H, Ozawa H, Sekiguchi A, et al. Induction of autophagy and autophagic cell death in damaged neural tissue after acute spinal cord injury in mice [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(22): E1427–1434.
- [10] Hou H, Zhang L, Zhang L, et al. Acute spinal cord injury in rats induces autophagy activation[J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24(3): 369–373.
- [11] Hao HH, Wang L, Guo ZJ, et al. Valproic acid reduces autophagy and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats [J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(4): 484–492.
- [12] Wang ZY, Lin JH, Muharram A, et al. Beclin-1-mediated autophagy protects spinal cord neurons against mechanical injury-induced apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2014, 19(6): 933–945.
- [13] 王莲, 刘永红, 魏玲. 细胞死亡方式的新理念 [J]. *医学与哲学*, 2011, 32(14): 61–63.  
Wang L, Liu YH, Wei L. New theories and concepts of the mode of cell death[J]. *Yi Xue Yu Zhe Xue*, 2011, 32(14): 61–63. Chinese.
- [14] Larsen KE, Sulzer D. Autophagy in neurons; a review[J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(3): 897–908.
- [15] Kitanaka C, Kuchino Y. Caspase-independent programmed cell death with necrotic morphology[J]. *Cell Death Differ*, 1999, 6(6): 508–515.
- [16] Ravikumar B, Berger Z, Vacher C, et al. Rapamycin pretreatment protects against apoptosis[J]. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15(7): 1209–1216.
- [17] Espert L, Denizot M, Grimaldi M, et al. Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4[J]. *J Clin Investigation*, 2006, 116(8): 2161–2172.
- [18] Kanno H, Ozawa H, Sekiguchi A, et al. The role of autophagy in spinal cord injury[J]. *Autophagy*, 2009, 5(3): 390–392.
- [19] Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation[J]. *Nature Cell Biology*, 2010, 12(9): 823–830.
- [20] Nagaoka U, Kim K, Jana NR, et al. Increased expression of p62 in expanded polyglutamine-expressing cells and its association with polyglutamine inclusions[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(1): 57–68.
- [21] Chen PC, Bhattacharyya BJ, Hanna J, et al. Ubiquitin homeostasis is critical for synaptic development and function[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(48): 17505–17513.
- [22] Dutta D, Xu J, Kim JS, et al. Upregulated autophagy protects cardiomyocytes from oxidative stress-induced toxicity[J]. *Autophagy*, 2013, 9(3): 328–344.
- [23] Tanabe F, Yone K, Kawabata N, et al. Accumulation of p62 in degenerated spinal cord under chronic mechanical compression[J]. *Autophagy*, 2011, 7(12): 1462–1471.
- [24] Rami A, Langhagen A, Steiger S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of Beclin 1 and autophagy-like cell death[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 132–141.
- [25] Carloni S, Buonocore G, Balduini W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 329–339.
- [26] Walker CL, Walker MJ, Liu NK, et al. Systemic bisperoxovanadium activates akt/mTOR, reduces autophagy, and enhances recovery following cervical spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30012.
- [27] Chen HC, Fong TH, Lee AW, et al. Autophagy is activated in injured neurons and inhibited by methylprednisolone after experimental spinal cord injury[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(6): 470–475.
- [28] 黄晨, 陈练, 施勤, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 Y 激动剂对大鼠脊髓损伤后细胞自噬的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(15): 2780–2784.  
Huang C, Chen L, Shi Q, et al. Effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists on cell autophagy after spinal cord injury in rats[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2012, 16(15): 2780–2784. Chinese.
- [29] Chen HC, Hsu PW, Tzaan WC, et al. Effects of the combined administration of vitamins C and E on the oxidative stress status and programmed cell death pathways after experimental spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(1): 24–28.
- [30] 任强, 陈清汉, 崔力扬, 等. 神经节苷脂对大鼠脊髓损伤诱导的自噬性神经元死亡的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(4): 372–375.  
Ren Q, Chen QQ, Cui LY, et al. Effect of monosialotetrahexosyl-1 ganglioside on autophagic neuronal death in rats with spinal cord injury[J]. *Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*, 2013, 29(4): 372–375. Chinese.
- [31] Sekiguchi A, Kanno H, Ozawa H, et al. Rapamycin promotes autophagy and reduces neural tissue damage and locomotor impairment after spinal cord injury in mice[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(5): 946–956.
- [32] Chen HC, Fong TH, Hsu PW, et al. Multifaceted effects of rapamycin on functional recovery after spinal cord injury in rats through autophagy promotion, anti-inflammation, and neuroprotection[J]. *J Surg Res*, 2013, 179(1): e203–210.
- [33] 杨清, 刘文革, 王振宇, 等. 雷帕霉素增强大鼠脊髓损伤后神经元自噬对凋亡影响的观察[J]. *福建医药杂志*, 2012, 34(3): 59–63.  
Yang Q, Liu WG, Wang ZY, et al. Effects of rapamycin on apoptosis with enhancing neuronal autophagy after spinal cord injury in rats[J]. *Fu Jian Yi Yao Za Zhi*, 2012, 34(3): 59–63. Chinese.
- [34] Zhang HY, Wang ZG, Wu FZ, et al. Regulation of autophagy and ubiquitinated protein accumulation by bFGF promotes functional recovery and neural protection in a rat model of spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 452–464.
- [35] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27–42.

(收稿日期: 2014-08-27 本文编辑: 李宜)