

· 综述 ·

缺血性脑卒中后自噬活性变化的相关研究进展

鲁银山^{1,2} 郭铁成¹¹华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉 430030; ²武汉大学人民医院康复医学科,武汉 430060

通信作者:郭铁成,Email:pmr@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 缺血性脑卒中可诱发脑组织内神经元、星形胶质细胞等各种细胞的自噬活性变化。自噬是维持细胞内环境稳态的重要因素之一,与细胞的存活息息相关。探讨缺血性脑卒中后自噬活性的变化情况及其意义,以及相关干预措施,有望为缺血性脑卒中的治疗提供新的思路。

【关键词】 缺血性脑卒中; 自噬

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81272156)

Funding: Natural Science Foundation of China (81272156)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.09.017

缺血性脑卒中(ischemic stroke)是指因各种原因造成的脑部供血不足而导致的脑组织损伤,其中受损的组织细胞包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞等,这些细胞在维持大脑的正常生理功能中扮演着重要的角色,因而减轻这些细胞的损伤无疑对改善脑卒中后的功能障碍具有非常重要的意义。目前研究表明,细胞的死亡形式除了凋亡和坏死,还有第3种类型的死亡,即自噬(autophagy),亦被称为Ⅱ型程序性细胞死亡^[1]。自噬是一种在进化上保守,广泛存在于真核细胞中的长寿蛋蛋白质和受损细胞器的分解代谢途径,被降解的物质会穿过溶酶体膜进入细胞质中,从而被循环利用,有利于实现细胞内蛋白质的动态平衡,与细胞的生存息息相关^[1]。脑缺血性损伤后,不仅可在多种类型的细胞中检测到自噬活性的增强(如神经元、胶质细胞、血管内皮细胞等^[2-5]),自噬水平的增高还见于多个脑区(如皮质、海马、纹状体、丘脑等),且与各脑区的功能变化情况存在明显的相关性^[2,6-8]。本文从缺血性脑卒中后自噬活性增强的细胞分布情况、脑区分布情况、与功能障碍之间的关系,以及相关干预措施这几个方面进行综述。

缺血性损伤对各类脑组织细胞自噬水平的影响

一、神经元

通过调节自噬的水平来改善细胞的生存质量对于神经元(neuron)的存活尤为重要,因为神经元中所有变性的蛋白质和受损的细胞器都不能通过细胞有丝分裂来减少,这些结构在细胞内堆积会对神经元产生毒性作用,而神经元一旦死亡将永久性消失,会造成难以逆转的神经功能损伤^[9];而且自噬除能在维持神经元的稳态中起很重要的作用外,对于神经元的突触重塑也非常重要^[10]。正常生理情况下,神经元的自噬维持在相对较低的水平,即基础性或生理性自噬(basal autophagy)。基础性自噬或自噬轻度激活有利于维持神经元内物质的动态平衡;若自噬水平低于基础值或存在自噬缺陷,如自噬囊泡转运障碍,会导致轴突内蛋白质、细胞器、异常膜性结构的堆积,最终可导致胞体、轴突营养不良或退变^[11];若自噬过度激活,如轴突断伤或兴奋性毒性刺激都会导致双层膜的自噬体在轴突末端聚集,

会造成轴突处大量蛋白质和细胞器的降解,亦不利于神经元的存活^[1]。

脑缺血性损伤后,患侧大脑半球的皮质、海马、纹状体、丘脑均可检测到自噬活性的增强^[2,6-7]。如 Tian 等^[12]采用绿色荧光蛋白偶联微管相关蛋白1轻链3(LC3)转基因小鼠进行缺血性脑卒中小鼠的体内自噬成像,分别在短暂性大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后的1、3、6 d进行成像,结果发现,在缺血灶及缺血半暗带均有自噬活性的增强;Koike 等^[6]采用左侧颈总动脉栓塞模型小鼠探索脑缺血后海马神经元自噬活性变化情况,发现患侧海马中受损神经元的自噬活性明显增强;Xing 等^[2]采用 MCAO 模型小鼠及 Beclin-1 基因敲除 MCAO 模型小鼠,探索局灶性脑梗死后继发性丘脑损伤的发生机制,发现丘脑神经元内自噬水平在造模后14 d内持续处于增高状态,且与神经元的存活情况明显相关;Yu 等^[8]采用 MCAO 模型大鼠观察脑缺血后下丘脑和纹状体内神经元的自噬活性变化情况,发现其自噬活性增强,而通过干预进一步提高自噬水平,促进了凋亡向自噬的转换,且起到了保护神经元的作用。

目前对于在缺血性脑损伤的这一病理条件下,自噬活性的增强对神经元存活的影响还存在一定的争议,即对于自噬活性增强是起到一种神经保护性作用还是促使损伤加重尚有不同意见^[13]。有研究者认为,该问题的结论取决于机体的年龄大小或大脑的成熟程度,并受脑区不同、缺血损伤程度不同以及缺血性损伤的发展阶段等多种因素的影响^[14]。具体问题还需具体地去探索和分析,尚需更深入的研究来解决上述问题,相信这将对改善缺血性脑卒中患者的预后具有重要意义。

二、星形胶质细胞

星形胶质细胞(astrocyte)通过释放胶质递质,清除谷氨酸,参与突触的能量供应和突触形成,与大量的神经元相联系^[15],而且与大脑的能量供应、离子平衡的维持、营养因子的合成、血管再生、神经再生等密切相关^[9]。越来越多的研究不仅仅集中于神经元,星形胶质细胞也有望成为脑卒中后神经修复的新靶点,如与细胞存活密切相关的自噬现象在缺血性损伤星形胶质

细胞中的变化情况,已得到了越来越多的关注^[3,16-19]。

缺血缺氧可明显提高星形胶质细胞的自噬水平:体外模拟皮质缺血半暗带的实验中,神经元和星形胶质细胞的自噬和凋亡受到了不同程度的诱导^[3];体外模拟缺血性脑卒中的氧糖剥夺实验,以及对在体永久性 MCAO 和短暂性 MCAO 动物模型的梗死灶和缺血半暗带进行的检测,结果均表明,脑缺血后星形胶质细胞的自噬活性增强,且发生了部分的死亡^[16];相关研究还表明,受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein 1 kinase, RIP1K) 通过激活自噬-溶酶体通路参与了缺血皮质区神经元和星形胶质细胞死亡的发生,而 RIP1K 抑制剂不仅降低神经元和星形胶质细胞的自噬水平和死亡率,且减小了脑梗死的体积,改善了神经功能缺损^[17];脑缺血引起的锌离子过度释放可通过诱发氧化应激反应促进星形胶质细胞的自噬激活,而锌离子清除药物在一定程度上逆转了这一变化,减少星形胶质细胞的死亡^[18];抑制星形胶质细胞的自噬活性可提高溶酶体膜的稳定性来阻断组织蛋白酶-Bid-线粒体依赖的细胞凋亡途径,减少星形胶质细胞的死亡^[19]。也有研究表明,抑制脑缺血后星形胶质细胞的自噬活性可增加该细胞的死亡^[20-22]。上述研究结果提示,调节缺血性脑卒中后星形胶质细胞的自噬水平有望成为一种较有临床应用前景的脑卒中治疗的靶点。鉴于此,脑缺血性损伤中,星形胶质细胞的自噬性变化与细胞死亡之间的关系、对其他类型细胞生理活动的影响及其相互间的关系均具有进行更深一步探索的价值,以期对相关干预提供更多的靶点。

三、小胶质细胞

小胶质细胞 (microglia) 是中枢神经系统的免疫细胞,被称为“脑内的巨噬细胞”,在调节中枢神经系统的稳态中具有多种作用,对于神经元的存活十分重要,如在生理状态下,小胶质细胞具有吞噬突触结构、促进突触重塑的功能^[23],也是神经再生的关键调节者^[24,25];在病理状态下,内源性或外源性的刺激可导致小胶质细胞激活,使其发挥吞噬功能,诱发炎症反应,释放多种细胞因子和调节因子,以对微环境稳态的改变作出应答,对其周围的细胞起到一定的保护作用^[26]。

脑缺血缺氧开始后,小胶质细胞释放的多种炎症因子,如细胞因子、炎症趋化因子、自由基等,不仅会诱发脑损伤,也可通过吞噬病原体和死亡的细胞、分泌神经营养因子来影响脑损伤后的修复^[27]。目前抗炎治疗已成为脑卒中治疗的一种重要策略^[28]。近年来有很多研究表明自噬在脑缺血缺氧后的炎症反应中起着重要的调节作用^[29-30]。Yang 等^[4]研究发现,脑缺氧可能不会直接导致神经元死亡,但可通过上调低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1 α) 的表达诱导小胶质细胞的自噬促进小胶质细胞死亡,诱发炎症反应,间接造成神经元的损伤;Yang 等^[29]还观察了永久性 MCAO 模型小鼠造模后 72 h 内缺血侧皮质的小胶质细胞自噬水平和炎症因子表达情况,发现脑缺血诱导了小胶质细胞的自噬,以及炎症反应的发生,而给予自噬抑制剂后,明显减弱小胶质细胞活性和降低炎症因子表达的同时,脑梗死、脑水肿、神经功能损害得到了明显改善;Chen 等^[31]采用体外模拟脑缺血再灌注的方法,探索了绿茶儿茶素对脑缺血后小胶质细胞损伤的保护机制,发现缺血再灌注提高了小胶质细胞的自噬水平,不利于小胶质细胞的激活和存活,而绿茶儿茶素有效抑制了小胶质细胞自噬水平的提高,增强了其免疫反应功能。Zhong 等^[32]提出,对神经元有保

护作用的丝氨酸/苏氨酸激酶 GSK-3 β 抑制剂可能是通过激活小胶质细胞的自噬减轻脑组织内的炎症反应,从而发挥神经保护功能的。

由上述可得:①小胶质细胞在中枢神经系统稳态的维持中具有较为重要的地位;②缺血性脑损伤后,缺血皮质区的小胶质细胞的自噬活性增强,且持续时间较长;③关于脑缺血后小胶质细胞自噬活性增强的利弊尚待进一步探索,对于上述 Chen^[31]和 Zhong^[32]这两项研究所得出的结论可能还需进行下一步的验证。

四、血管内皮细胞

血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 的健康、老化及损伤均与自噬密切相关,自噬参与血管内皮细胞功能的维持、血管再生、炎症反应、血管粥样硬化等多个方面^[33]。较多研究表明,在应激环境中,血管内皮细胞自噬的适度激活有利于内皮细胞的存活^[9,34]。

大脑微血管内皮细胞的受损是脑缺血再灌注损伤所致血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 受损的早期表现,血管内皮细胞损伤会使 BBB 通透性增加,促进脑水肿的发生,进而不利于缺血性脑卒中患者的预后^[35]。体外实验和在体实验研究表明,脑缺血性损伤后血管内皮细胞的自噬活性增强^[5,36]。在缺血前给予自噬激动剂雷帕霉素或锂进行干预,发现其在提高 VEC 的自噬水平的同时,也减少了其凋亡比例,从而减轻了 BBB 的损伤,改善了脑缺血性损伤后的脑水肿及神经功能损害,而在缺血前给予自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-Methyladenine, 3-MA),不仅会促进 VEC 的凋亡,且会加重 BBB 的损伤,该研究结果提示血管内皮细胞自噬水平的提高有利于脑缺血环境中血管内皮细胞的存活^[36]。

自噬相关的缺血性脑卒中康复干预手段

一、药物治疗

大量研究表明,多种中草药对缺血性脑卒中后的自噬活性有一定的调节作用^[37]。如在脑缺血后,给予生脉注射液、葛根素干预,可抑制缺血半暗带/纹状体的自噬活性,改善缺血性脑卒中后的神经功能缺损^[38-39];给予银杏叶提取物、枸杞磷酸类中草药进行干预,可抑制缺血后海马区的自噬活性,促进海马 CA1 区神经元的存活^[40-41]。在缺血再灌注损伤之前或缺血-再灌注的缺血阶段时,给予干预黄连解毒汤、人参皂甙干预,可激活缺血区皮质的保护性自噬,减轻神经功能损伤^[39-40]。

其他一些非中医传统药物也对自噬有一定的调节作用,如在脑缺血性损伤后,给予褪黑激素,可抑制损伤皮质的自噬活性,起到神经保护作用^[44];抗氧化剂依布硒可降低缺血再灌注损伤后患侧丘脑神经元的自噬活性,减少丘脑神经元的死亡^[45];四甲基吡嗪磷酸盐与冰片协同作用,可激活下丘脑和纹状体内神经元的自噬,促进凋亡向自噬的转换,发挥神经元保护作用^[8];在缺血再灌注损伤之前及损伤后,给予 N-乙酰基-5-羟色胺干预,可抑制损伤皮质的自噬活性,从而改善预后^[46];侧脑室注射碱性成纤维细胞生长因子,可抑制脑缺血后的自噬激活和细胞凋亡,进而增加海马 CA1 区的神经元数量^[47]。

二、运动疗法

Zhang 等^[48]在大鼠脑缺血再灌注损伤前,对其进行为期 2 周每日 0.5 h 的跑台训练,有效抑制了脑缺血再灌注损伤诱导

的自噬激活,减小了脑梗死体积,并使用相关抑制剂验证了该结果;Zhang 和 Hu 等^[49]在大鼠接受 MCAO 造模术后第 3 天开始进行运动训练,亦有效抑制了自噬的活性,并且减少了细胞凋亡,促进了神经再生相关因子的表达。

三、缺血处理

缺血处理是指通过某一手段在脑缺血之前(ischemic preconditioning, IPerC)或者脑缺血之后(ischemic postconditioning, IPOC)给予短暂脑部缺血和/或再灌注处理,使脑部对缺血或/和再灌注产生一定的耐受,从而减轻脑缺血再灌注损伤。近年来多项研究探索了自噬在缺血处理改善脑缺血再灌注损伤中的作用^[50-53]。缺血处理的方案有多种,其对细胞自噬的调节作用亦有所不同;Jiang 等^[50]研究发现,IPerC 有诱导细胞自噬的作用,且可减少随之发生的缺血再灌注损伤;Qi 等^[51]发现,远端双侧腓总动脉结扎/再通的 IPerC 亦有提前激活自噬的作用,进而发挥其神经保护作用;Gao 等^[52]发现,在 IPOC 对抗局部脑缺血再灌注损伤的过程中,其对自噬活性的抑制起着重要的作用;Wang^[53]等发现,肢体远端 IPerC 联合 IPOC 可通过降低缺血半暗带的自噬水平而促进神经元的存活。

四、其他

研究发现,电针(electroacupuncture)(曲池、足三里)对缺血性脑卒中后神经元自噬活性有一定的抑制作用,这也许是电针发挥其治疗作用的机制之一^[54]。

总结与展望

自噬与细胞的存活息息相关。现有研究表明,缺血对自噬有明显的诱导作用,缺血性脑卒中后神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞及血管内皮细胞的自噬活性均发生了一定的增强,正如上文所述,调节细胞的自噬活性是治疗缺血性脑卒中的一个很有前景的干预靶点。

自噬是一把双刃剑,自噬的激活对细胞的存活可能是保护作用,也可能是损害作用,任何状态下的任何细胞都有最适合其自身存活的自噬水平^[13]。综合分析现有的研究可以看出,部分研究结果显示抑制缺血性脑卒中后自噬活性是有利的,而另一部分研究结果显示增强自噬活性是有利的。出现这种差异化结果的原因可能有:①不同缺血程度对自噬活性的影响不同;②在缺血性脑卒中发生发展的不同阶段,同一类细胞的存活对自噬水平的要求可能不同;③同一疾病发展阶段,不同细胞的存活对自噬水平的要求可能不同;④同一干预手段在疾病的不同发展阶段对自噬的调节作用可能不同;⑤同一干预手段对不同细胞自噬的调节作用可能有差异,而最终的神经功能损伤情况是所有细胞功能情况的综合表现。

总之,目前对于缺血性脑卒中自噬的研究绝大部分都集中于神经元,而关于星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞自噬活性调节的报道尚少见。这几种细胞自噬活性的变化之间是否有一定的关系,是怎样的关系,亦未明了。因此,对于缺血性脑卒中的病理变化情况还需更多的研究工作,只有在基本病理变化研究清楚的基础上,才能更好地进行最佳干预方案的探索。

参 考 文 献

[1] Gabryel BE, Kost A, Kasprowska D. Neuronal autophagy in cerebral

ischemia: a potential target for neuroprotective strategies[J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(1): 1-15. DOI: 10.1016/S1734-1140(12)70725-9.

- [2] Xing S, Zhang Y, Li J, et al. Beclin 1 knockdown inhibits autophagic activation and prevents the secondary neurodegenerative damage in the ipsilateral thalamus following focal cerebral infarction[J]. Autophagy, 2012, 8(1): 63-76. DOI: 10.4161/auto.8.1.18217.
- [3] Pamerter ME, Perkins GA, McGinness AK, et al. Autophagy and apoptosis are differentially induced in neurons and astrocytes treated with an in vitro mimic of the ischemic penumbra[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51469. DOI: 10.1371/journal.pone.0051469.
- [4] Yang Z, Zhao TZ, Zou YJ, et al. Hypoxia induces autophagic cell death through hypoxia-inducible factor 1a in microglia[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96509. DOI: 10.1371/journal.pone.0096509.
- [5] Han F, Chen YX, Lu YM, et al. Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells[J]. J Pineal Res, 2011, 51(1): 124-135. DOI: 10.1111/j.1600-079x.2011.00869.x.
- [6] Li L, Zhang Q, Tan J, et al. Autophagy and hippocampal neuronal injury[J]. Sleep Breath, 2014, 18(2): 243-249. DOI: 10.1007/s11325-013-0930-4.
- [7] Sheng R, Qin ZH. The divergent roles of autophagy in ischemia and preconditioning[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(4): 411-420. DOI: 10.1038/aps.2014.151.
- [8] Yu B, Ruan M, Liang T, et al. Tetramethylpyrazine phosphate and borneol combination therapy synergistically attenuated ischemia-reperfusion injury of the hypothalamus and striatum via regulation of apoptosis and autophagy in a rat model[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11): 4807-4820.
- [9] Liu X, Zhao J, Xu J, et al. Protective effects of a benzoxazine derivative against oxidized LDL-induced apoptosis and the increases of integrin beta4, ROS, NF-kappaB and P53 in human umbilical vein endothelial cells[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(10): 2896-2900. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.03.070.
- [10] Komatsu M, Wang QJ, Holstein GR, et al. Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(36): 14489-14494. DOI: 10.1073/pnas.0701311104.
- [11] Yue Z, Wang QJ, Komatsu M. Neuronal autophagy: going the distance to the axon[J]. Autophagy, 2008, 4(1): 94-96. DOI: 10.4161/auto.5202.
- [12] Tian F, Deguchi K, Yamashita T, et al. In vivo imaging of autophagy in a mouse stroke model[J]. Autophagy, 2010, 6(8): 1107-1114. DOI: 10.4161/auto.6.8.13427.
- [13] Chen W, Sun Y, Liu K, et al. Autophagy: a double-edged sword for neuronal survival after cerebral ischemia[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(12): 1210-1216. DOI: 10.4161/auto.6.8.13427.
- [14] Xu F, Gu JH, Qin ZH. Neuronal autophagy in cerebral ischemia[J]. Neurosci Bull, 2012, 28(5): 658-666. DOI: 10.1007/s12264-012-1268-9.
- [15] Liu X, Tian F, Wang S, et al. Astrocyte autophagy flux protects neurons against oxygen-glucose deprivation and ischemic/reperfusion injury[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(5): 405-415. DOI: 10.1089/rej.2017.1999.
- [16] Qin AP, Liu CF, Qin YY. Autophagy was activated in injured astro-

- cytes and mildly decreased cell survival following glucose and oxygen deprivation and focal cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2010, 6(6): 738-753. DOI:10.4161/auto.6.6.12573.
- [17] Ni Y, Gu WW, Liu ZH. RIP1K contributes to neuronal and astrocytic cell death in ischemic stroke via activating autophagic-lysosomal pathway[J]. *Neuroscience*, 2017, 371: 60-74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.10.038.
 - [18] Pan R, Timmins GS, Liu W, et al. Autophagy mediates astrocyte death during Zinc-potentiased ischemia-reperfusion injury[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 166(1): 89-95. DOI: 10.1007/s12011-015-0287-6.
 - [19] Zhou XY, Luo Y, Zhu YM, et al. Inhibition of autophagy blocks cathepsins-tBid- mitochondrial apoptotic signaling pathway via stabilization of lysosomal membrane in ischemic astrocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2618. DOI:10.1038/cddis.2017.34.
 - [20] Zhao F, Qu Y, Wang H, et al. The effect of miR-30d on apoptosis and autophagy in cultured astrocytes under oxygen-glucose deprivation[J]. *Brain Res*, 2017, 1671: 67-76. DOI:10.1016/j.brainres.2017.06.011.
 - [21] Gabryel B, Kost A, Kasprowska D, et al. AMP-activated protein kinase is involved in induction of protective autophagy in astrocytes exposed to oxygen-glucose deprivation[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(8): 928-931. DOI:10.1002/cbin.10299.
 - [22] Kasprowska D, Machnik G, Kost A, et al. Time-dependent changes in apoptosis upon autophagy inhibition in astrocytes exposed to oxygen and glucose deprivation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2): 223-234. DOI:10.1007/s10571-016-0363-2.
 - [23] York E M, Bernier L, Macvicar B A. Microglial modulation of neuronal activity in the healthy brain[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(6): 593-603. DOI:10.1002/dneu.22571.
 - [24] Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(10): 4216-4233. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3441-12.2013.
 - [25] Gemma C, Bachstetter AD. The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 229. DOI:10.3389/fnecel.2013.00229.
 - [26] Fu R, Shen Q, Xu P, et al. Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3): 1422-1434. DOI:10.1007/s12035-013-8620-6.
 - [27] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808. DOI: 10.1038/nm.2399.
 - [28] Zhang P, Liu X, Zhu Y, et al. Honokiol inhibits the inflammatory reaction during cerebral ischemia reperfusion by suppressing NF- κ B activation and cytokine production of glial cells[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 534: 123-127. DOI:10.1016/j.neulet.2012.11.052.
 - [29] Yang Z, Zhong L, Zhong S, et al. Hypoxia induces microglia autophagy and neural inflammation injury in focal cerebral ischemia model[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 219-224. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.02.003.
 - [30] Su P, Zhang J, Wang D, et al. The role of autophagy in modulation of neuroinflammation in microglia[J]. *Neuroscience*, 2016, 319: 155-167. DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.01.035.
 - [31] Chen CM, Wu CT, Yang TH, et al. Green tea catechin prevents hypoxia/reperfusion-evoked oxidative stress-regulated autophagy-activated apoptosis and cell death in microglial cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(20): 4078-4085. DOI:10.1021/acs.jafc.6b01513.
 - [32] Zhou X, Zhou J, Li X, et al. GSK-3 β inhibitors suppressed neuroinflammation in rat cortex by activating autophagy in ischemic brain injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(2): 271-275. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.117.
 - [33] Sachdev U, Lotze MT. Perpetual change: autophagy, the endothelium, and response to vascular injury[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 221-235. DOI:10.1189/jlb.3RU1116-484RR.
 - [34] Xie Y, You SJ, Zhang YL, et al. Protective role of autophagy in AGE-induced early injury of human vascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(3): 459-464. DOI:10.3892/mmr.2011.460.
 - [35] Han F, Shirasaki Y, Fukunaga K. Microsphere embolism-induced endothelial nitric oxide synthase expression mediates disruption of the blood-brain barrier in rat brain[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(1): 97-106. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04048.x.
 - [36] Li H, Gao A, Feng D, et al. Evaluation of the protective potential of brain microvascular endothelial cell autophagy on blood-brain barrier integrity during experimental cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(5): 618-626. DOI:10.1007/s12975-014-0354-x.
 - [37] Huang X, Ding H, Lu J, et al. Autophagy in cerebral ischemia and the effects of traditional Chinese medicine[J]. *J Integr Med*, 2015, 13(5): 289-296. DOI:10.1016/S2095-4964(15)60187-X.
 - [38] Yang H, Li L, Zhou K, et al. Shengmai injection attenuates the cerebral ischemia/reperfusion induced autophagy via modulation of the AMPK, mTOR and JNK pathways[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(10): 2288-2297. DOI:10.3109/13880209.2016.1155625.
 - [39] Hongyun H, Tao G, Pengyue Z, et al. Puerarin provides a neuroprotection against transient cerebral ischemia by attenuating autophagy at the ischemic penumbra in neurons but not in astrocytes[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 643: 45-51. DOI:10.1016/j.neulet.2017.02.009.
 - [40] Yin B, Liang H, Chen Y, et al. EGB1212 post-treatment ameliorates hippocampal CA1 neuronal death and memory impairment induced by transient global cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1329-1341. DOI:10.1142/S0192415X13500894.
 - [41] Yu Y, Wu X, Pu J, et al. Lycium barbarum polysaccharide protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in primary cultured hippocampal neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1187-1194. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.165.
 - [42] Wang PR, Wang JS, Zhang C, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Decotion induced protective autophagy against the injury of cerebral ischemia/reperfusion via MAPK-mTOR signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 270-280. DOI:10.1016/j.jep.2013.06.035.
 - [43] Lu T, Jiang Y, Zhou Z, et al. Intranasal ginsenoside Rb1 targets the brain and ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(8): 1319-1324. DOI: 10.1248/bpb.34.1319.
 - [44] Zheng Y, Hou J, Liu J, et al. Inhibition of autophagy contributes to melatonin-mediated neuroprotection against transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(3): 354-364. DOI:10.1254/jphs.13220fp.

- [45] Li Y, Zhang J, Chen L, et al. Ebsele reduces autophagic activation and cell death in the ipsilateral thalamus following focal cerebral infarction[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 600:206-212. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.06.024.
- [46] Zhou H, Wang J, Jiang J, et al. N-Acetyl-Serotonin offers neuroprotection through inhibiting mitochondrial death pathways and autophagic activation in experimental models of ischemic injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(8):2967-2978. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1948-13.2014.
- [47] Sun D, Wang W, Wang X, et al. bFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):172. DOI: 10.1038/s41419-017-0229-7.
- [48] Zhang L, Niu W, He Z, et al. Autophagy suppression by exercise pre-treatment and p38 inhibition is neuroprotective in cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2014, 1587:127-132. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.08.067.
- [49] Zhang L, Hu X, Luo J, et al. Physical exercise improves functional recovery through mitigation of autophagy, attenuation of apoptosis and enhancement of neurogenesis after MCAO in rats[J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14:46. DOI: 10.1186/1471-2202-14-46.
- [50] Jiang T, Yu J, Zhu X, et al. Ischemic preconditioning provides neuro-protection by induction of AMP-Activated protein kinase-dependent autophagy in a rat model of ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(1):220-229. DOI: 10.1007/s12035-014-8725-6.
- [51] Qi Z, Dong W, Shi W, et al. Bcl-2 phosphorylation triggers autophagy switch and reduces mitochondrial damage in limb remote ischemic conditioned rats after ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(3):198-206. DOI: 10.1007/s12975-015-0393-y.
- [52] Gao L, Jiang T, Guo J, et al. Inhibition of autophagy contributes to ischemic postconditioning-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e46092. DOI: 10.1371/journal.pone.0046092.
- [53] Wang J, Han D, Sun M, et al. A Combination of remote ischemic preconditioning and cerebral ischemic postconditioning inhibits autophagy to attenuate plasma HMGB1 and induce neuroprotection against stroke in rat [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(4):424-431. DOI: 10.1007/s12031-016-0724-9.
- [54] Liu W, Shang G, Yang S, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(2):309-318. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2425.

(修回日期:2019-06-24)

(本文编辑:汪 玲)

• 外刊撷英 •

Now anyone can kegel: one-time office teaching of pelvic floor muscle exercises

OBJECTIVE In women with pelvic floor disorders, we sought to determine time-to-teach (TTT) correct pelvic floor muscle (PFM) contraction, prevalence of inappropriate muscle contractions, and the association between TTT with PFM strength (PFMS).

METHODS From August 2017 to April 2018, patients from 2 pelvic floor disorder clinics participated in a prospective study examining PFMS. Assessment of PFMS was performed to obtain TTT, inappropriate accessory muscle, and Modified Oxford Grading Scale scores for pelvic floor muscle contractions 1 to pelvic floor muscle contractions 2.

RESULTS Of 100 women, 77 were from low-resource setting and 23 from high-resource setting. Mean TTT overall was 64.1 seconds (± 26.0 ; range, 9-160 seconds), and mean TTT between settings was not significant. Mean overall TTT was significantly less than 90 seconds. Seventy-one women (71%) demonstrated at least 1 inappropriate accessory muscle, and of those, up to 50% of patients contracting 2 accessory muscle groups with abdominal muscles most frequently contracted at baseline. Thirty-nine percent of patients had a PFM contraction of at least 3 at baseline compared with 82% of patients upon completion of teaching, with 60% of women with scores of 4 or 5. The mean difference overall between baseline and pelvic floor muscle contractions 3 was 1.27 (confidence interval, 1.08-1.46; $P < 0.001$), and this increase was significant.

CONCLUSIONS One-time PFMS teaching can be done in a time-efficient fashion and is translatable across high-resource and low-resource settings. Most patients show improvement in PFMS immediately and can quickly acquire this learned skill for proper home practice.

【摘自:Nguyen MT, Armstrong AA, Wieslander CK, et al. Now anyone can kegel: one-time office teaching of pelvic floor muscle exercises. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2019 3/4, 25(2):149-153. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000671.】