

· 继续教育 ·

全身麻醉药物对心肌细胞自噬作用的影响

熊超 刘力 魏继承

围术期如何防治心肌缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤是基础也是临床工作者关注的重点。细胞自噬(autophagy)是将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体内进行消化降解的过程^[1]。细胞自噬是一把“双刃剑”,适度的自噬保护细胞免受环境刺激的影响,而自噬过度和自噬不足可能导致疾病及损伤的发生。近年来有研究显示,一些全身麻醉药物心肌保护的机制可能与调节自噬水平,减少自噬性心肌细胞死亡有关,这可能为心肌保护的深入研究与临床应用提供新的思路。

细胞自噬与心肌 IR 损伤

发生心肌 IR 损伤时,细胞发生明显病理生理改变,包括细胞能量代谢障碍、钙超载、活性氧的大量生成、线粒体损伤、异常蛋白聚集和内质网应激等,这些改变可严重影响心肌细胞功能。近年的研究显示,细胞自噬在心肌 IR 损伤过程中可能扮演重要角色。

自噬的调节机制十分复杂,磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等都参与了自噬的调节;其诱导因素包括营养素、生长激素的缺乏、IR 损伤、氧应激和内质网应激等^[2]。生理状态下的自噬对维持心肌细胞的稳态起到重要作用,而在病理状态下,自噬作用变得十分复杂。

在缺血期,心肌缺血缺氧,细胞发生能量代谢障碍,细胞内 AMP/ATP 比值的升高激活 AMPK,阻滞 mTOR,使自噬增强。缺氧及能源物质的缺乏等因素也可直接抑制 mTOR,使自噬增强。研究发现,AMPK 不仅可以通过抑制 mTOR 增强自噬作用,还可直接使 ULK1 磷酸化,诱导自噬的发生^[3]。在再灌注期,呼吸爆发,产生大量的自由基、活性氧,线粒体通透性增加,心肌细胞主要通过上调 Beclin1 表达,提高心肌的自噬水平,其中抗凋亡蛋白 Bcl-2 与 Beclin1 的相互作用对自噬水平起到重要的调节作用^[4]。在这两条主要的信号通路之外,还有一些信号通路参与到自噬的调节。心肌细胞发生钙超载时,胞内 Ca^{2+} 可以激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMKKB),再通过激活 AMPK 信号通路增强自噬。在缺血期低氧的刺激下,可产生缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α),参与自噬的调节,但具体信号通路尚不清楚,且目前认为 HIF-1 α 主要参与线粒体自噬(自噬的一种亚型)的

调节^[5]。

在心肌 IR 损伤过程中,自噬水平的改变如何影响心肌仍然存在争议,比较一致的观点是:缺血期自噬水平的上调有利于细胞的存活,再灌注期自噬性细胞死亡的增加不利于细胞的存活。如前文所述,虽然两个阶段的自噬信号调节通路存在一定差异,但又难以将两者完全区别。Matsui 等^[6]研究认为,缺血期低氧、能量代谢障碍、ATP 生成减少,可能通过 AMPK-mTOR 途径的激活增强自噬,促进细胞内物质的循环利用及能量的产生,清除受损以及错误折叠的蛋白质、受损的线粒体,以维持细胞稳态,从而保护心肌细胞。再灌注期中性粒细胞产生呼吸爆发,线粒体产生大量的活性氧,通过增加 Beclin1 的表达促进自噬,清除大量的细胞器及胞内蛋白,导致细胞严重受损和自噬性细胞死亡增加^[7]。再灌注期自噬导致细胞损伤的另一种解释是,Beclin1 与 Bcl-2 相互作用,两者的紧密结合抑制了自噬水平,而 Beclin1 的上调将导致 Bcl-2 的作用相对减弱,细胞凋亡增多导致心肌细胞受损^[8]。

在没有严格区分缺血期与再灌注期的情况下,自噬对心肌的影响是不明确的。Loos 等^[9]研究认为,自噬对心肌或者心肌细胞的影响很大程度上与缺血的持续时间及缺血缺氧的严重程度相关。对自噬及自噬流的认识,加深对自噬是一种动态变化过程的理解,有助于解释大量研究结果不一致的问题。自噬小体的增加可以是自噬水平的上调,也可能是自噬小体清除障碍,自噬小体堆积所致^[10]。Ma 等^[11]和 Jang 等^[12]的研究同样证实,自噬流的损害明显增加自噬性死亡并导致心肌细胞损伤,提示心肌细胞对自噬小体的清除能力影响心肌细胞的存活。因此,如果能够实现对自噬流的检测,将可能有助于对自噬水平作出更准确的判断。

吸入全身麻醉药物与心肌细胞自噬

心肌细胞自噬广泛参与到各种心脏疾病的发生发展,包括心肌 IR 损伤、肥厚性心肌病、心力衰竭、高血压性心脏病等等。研究证实,在心肌发生 IR 损伤时,吸入全身麻醉药物预处理或者后处理对心肌有一定的保护作用,而这种保护作用与吸入全身麻醉药物调节心肌细胞自噬有关。研究表明,七氟醚预处理可减轻心肌 IR 损伤,对心肌具有较好的保护作用,但机制尚不完全明了,吸入麻醉药物影响心肌细胞自噬水平可能是机制之一。七氟醚预处理的心肌保护作用可分为两相,即急性相和延迟相。急性相指预处理后即刻至预处理后 2 h 内产生的保护作用,而延迟性的保护作用出现在处理后 12~24 h,并可持续至处理后 72 h,又称为第二保护

作者单位:646000 四川省泸州市,西南医科大学第一附属医院麻醉科

通信作者:魏继承, Email: niuniudoctor@hotmail.com

窗(SWOP)。对于七氟醚的急性心肌保护作用, Shiomi 等^[13]在离体心脏模型中,于缺血前 10 min 予以七氟醚预处理,发现七氟醚可通过活性氧(ROS)激活 AMPK,提高自噬水平,减少心肌细胞梗死面积;而在应用 ROS 清除剂后,此保护作用消失。但在食源性肥胖的心肌 IR 模型中,七氟醚预处理的心肌保护作用减弱,这与肥胖抑制七氟醚预处理激活 ROS 介导的 AMPK 信号途径有关^[14]。有趣的是,当把缺血时间由 30 min 延长到 45 min 时,七氟醚预处理的保护作用消失,但在缺血前应用自噬增强剂氯霉素后,七氟醚的心肌保护作用又重新显现出来,其潜在的机制可能是氯霉素增强 PI3K/Akt 的磷酸化,进而促进 Gsk3 β 磷酸化,抑制了 Ca²⁺ 介导的线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,使线粒体通透性的阈值增加,同时增加自噬相关蛋白 12(Atg12)的转录,上调自噬,起到心肌保护作用^[15]。而对于七氟醚预处理的延迟性心肌保护作用, Qiao 等^[16]研究认为,这种保护作用是由于七氟醚通过 NO、NOS 激活 NF- κ B 的表达,上调自噬水平,减少炎症因子 TNF、IL-1 β 以及凋亡蛋白的表达,上调 Bcl-2,从而减少细胞凋亡。NF- κ B 的特异性阻断剂 PTN 可使这种保护作用消失。但是, Xie 等^[17]通过心肌细胞培养,研究七氟醚的延迟性保护作用,其结果表明七氟醚预处理可以上调 Bcl-2,减少 Beclin-1 表达介导的自噬性死亡,且在七氟醚预处理前加用自噬抑制剂 3-甲基腺苷(3-MA)后这种保护作用得到放大。同样是在心肌细胞缺氧/复氧模型中,王露等^[18]研究证实,七氟醚预处理可以通过减少缺氧/复氧期间 ROS 的产生来降低大鼠心肌细胞自噬的水平,对大鼠心肌产生保护作用。这些研究的不同结论,可能与研究模型、七氟醚预处理时间以及缺血缺氧程度的不同有关。

研究表明,七氟醚后处理同样可以通过影响自噬水平发挥心肌保护作用,且七氟醚后处理可以不用考虑缺血发生的时间,比预处理更具临床价值。Cao 等^[19]在离体心脏 IR 损伤模型中,缺血 30 min 后予以复灌注,同时予以 2.5% 七氟醚后处理,结果显示心肌梗死面积显著缩小,自噬及凋亡水平降低。其心肌保护机制可能与七氟醚增加一氧化氮合酶的表达、增加 NO 的释放、维持线粒体稳定性、减少线粒体损害所致的自噬性死亡有关。张静等^[20]在七氟醚后处理对心肌细胞 IR 损伤时线粒体自噬的影响的研究中证实,七氟醚后处理可以减少心肌梗死范围。同时线粒体膜电位升高, LC3 II/LC3 I、Beclin-1、p62 和 Parkin 表达下调,减少线粒体的过度自噬,维持心肌细胞的能量代谢。

七氟醚后处理的心肌保护作用机制主要集中在对线粒体的研究。七氟醚后处理可提高心肌细胞内 ATP 和 NAD⁺ 的含量,增加线粒体功能相关基因的表达和蛋白质的合成,以及促进 SOD2、HO-1 等抗氧化酶的表达,减少活性氧及波形蛋白的产生,从而减少活性氧诱导的自噬。同时,通过激活 Akt/mTOR 信号通路,增加 Bcl-2 表达,减少 Vps34/Beclin1 复合物形成,降低 LC3 II/I 比值,减少 Beclin1、Atg5 和 Atg7 等自噬相关蛋白表达,减少自噬性死亡,并促进自噬小体的清除^[21,22]。Zhang 等^[23]研究证实,七

氟醚后处理可以改善溶酶体功能,自噬小体清除相关因子 P62 和 Lamp2 表达减少,组织蛋白酶 B 表达增加,进而减少自噬小体的堆积,维持自噬流的稳定,改善心肌细胞的功能。线粒体作为心肌 IR 损伤的靶细胞器,产生大量的活性氧作用于线粒体,导致线粒体损伤,诱导线粒体自噬。适度的线粒体自噬有助于线粒体的更新,减少活性氧的产生,阻断线粒体损伤的恶性循环;如果过度自噬,将导致线粒体大量丢失,能量产生障碍,自噬小体堆积,增加细胞的自噬性死亡。Yu 等^[21]在离体心脏 IR 模型中,不仅观察到自噬小体减少、自噬小体清除增加,同时还观察到线粒体动力相关蛋白(Drp1)的激活和 Opa1 表达的抑制,进一步证实七氟醚后处理对线粒体的保护作用。

异氟醚、地氟醚等吸入全身麻醉药同样对心肌 IR 损伤具有保护作用^[24,25],地氟醚由于制备困难、价格昂贵,致使其在围术期的应用及相关研究较少。Yang 等^[26]在心肌细胞缺氧/复氧培养模型中,异氟醚的预处理可以使心肌细胞存活率得到显著提高。可能与异氟醚减少核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2(NOD2)的合成,从而抑制 p38MAPK 的表达,减少自噬相关蛋白的合成和心肌细胞的自噬性死亡有关。使用 p38MAPK 抑制剂 SB203580 可显著增加异氟醚预处理对心肌细胞的保护作用。Ma 等^[27]研究同样证实,异氟醚预处理可以减轻心肌细胞 IR 损伤,使用自噬抑制剂 BAF 干预后,异氟醚的保护作用消失。但在老年大鼠模型中,异氟醚的心肌保护作用未表现出来,可能与老年大鼠线粒体膜稳定性下降,活性氧产生增加有关。此研究指出异氟醚可以通过激活 PINK/Parkin 途径增加线粒体自噬,减少活性氧的产生,维持线粒体的稳定性。同时还指出异氟醚预处理可以通过激活腺苷受体、ATP 相关钾通道(mitoKATP)、ERK1/2 等通路,影响线粒体部分去极化,延迟线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放等调节心肌细胞自噬及线粒体自噬,参与心肌细胞稳态的调节。可以看出,异氟醚预处理对心肌细胞的保护作用主要是通过增加线粒体自噬和心肌细胞自噬,减少活性氧的产生,维持细胞的稳定性而实现的,这与心肌缺血及再灌注期间产生大量活性氧,导致细胞的损伤的机制是一致的。

静脉全身麻醉药物与心肌细胞自噬

丙泊酚是常用的静脉全身麻醉药物,其化学结构与天然抗氧化剂维生素 E 的结构相似,能抑制氧自由基的产生、拮抗氧化效应,对多个重要器官的 IR 损伤有一定防治作用。Ha 等^[28]研究表明,在心肌 IR 损伤模型中,过氧化氢诱导的细胞凋亡,可通过丙泊酚干预并激活 Akt 和 Bcl-2 上调而得到抑制,还可通过抑制氧化应激介导的 JNK 和 AMPK 的激活而减少自噬性死亡,起到一定的心肌保护作用。Noh 等^[29]和 Wang 等^[30]的研究也证实,丙泊酚预处理可减少活性氧诱导 Beclin-1 表达,并通过激活 PI3K-Akt 途径、增加 mTOR 的磷酸化及加强 Bcl-2 与 Beclin-1 的相互作用,减少心肌细胞的自噬性死亡。此外,He 等^[31]通过对七氟醚和丙

泊酚的比较研究发现,七氟醚对心肌 IR 损伤保护作用的部分机制是通过 I 型 PI3K 的激活、ATP 相关钾通道(mitoKATP)的开放,减少 mPTP 的开放和钙超载,降低细胞自噬水平。同时还发现,七氟醚的心肌保护作用较丙泊酚强,后者的心肌保护作用在一定剂量范围内存在剂量相关性,主要通过抑制氧化应激、减少 mPTP 开放,减少心肌的自噬性死亡。在 2 型糖尿病 SD 大鼠在体心肌 IR 损伤模型中,丙泊酚预处理可以增加 mTOR 的磷酸化,使 P-mTOR 表达增加,减少心肌在再灌注期的过度自噬,减轻 IR 损伤^[32]。在非糖尿病 SD 大鼠心肌 IR 模型中,也得到了相同的结论^[33]。

依托咪酯、氯胺酮和戊巴比妥钠等全身麻醉药在心肌 IR 损伤中对心肌细胞自噬作用的研究很少。研究证明氯胺酮在大脑 IR 损伤中,对脑细胞自噬起到调节作用^[34],其调节机制是否可以应用于对心肌细胞自噬的调节还不得而知。戊巴比妥钠可以阻断呼吸链氧化复合体 I,可以减少心肌 IR 损伤时活性氧的产生,并可以影响线粒体膜电位,可能与心肌细胞自噬的调节,特别是线粒体自噬的调节存在一定的联系,但有待于进一步的研究证实。

随着研究技术的发展,细胞自噬基因水平的研究不断增多,特别是自噬相关基因的表达和调节。研究证实 microRNA 可以调节自噬相关蛋白基因的表达和转录,进而调节心肌细胞自噬。microRNA 是一种非编码的微小 RNA,可以负性调节其他基因的转录。目前发现大约有 20 种 microRNAs 参与到心肌细胞自噬相关基因的调节^[35]。研究证实,丙泊酚对血管内皮细胞缺氧后处理,可以观察到细胞内 14 种 microRNAs 表达水平发生变化,并证实其中 6 种参与调节自噬相关基因的表达,这说明丙泊酚对自噬的调节作用与 microRNA 密切相关^[36]。

小 结

在心肌 IR 损伤的实验模型中,全身麻醉药物对心肌自噬作用的影响还不甚明了,有待深入探索。目前的研究结果间也存在差异,原因是多方面的,如实验模型的构建、缺血以及再灌注的时间控制、麻醉药物的使用浓度及剂量大小;实验类型如细胞实验、离体心脏实验和在体实验等。特别是在体实验,很难避免神经内分泌系统对实验结果的影响。麻醉药物对 IR 损伤心肌自噬机制的研究,主要集中在在线粒体损伤及能量代谢障碍方面,自噬水平的改变对心肌细胞的作用还需进一步的研究。自噬水平与细胞损伤程度、应激强度等相关,很难统一研究标准,研究过程中使用的大部分阻断剂仍然缺乏特异性,这些都给研究带来一定的困难。随着研究技术提高和完善,如对自噬的动态认识、基因手段的应用等,将不断丰富对自噬作用及其机制的认识,甚至引发全新的理解,包括麻醉药物如何通过影响心肌细胞自噬水平,改变心肌 IR 损伤结果。

参 考 文 献

[1] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: mo-

lecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463-477.

- [2] He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 67-93.
- [3] Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1): 2-11.
- [4] Hariharan N, Zhai P, Sadoshima J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11): 2179-2190.
- [5] Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem*, 2008, 283(16): 10892-10903.
- [6] Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res*, 2007, 100(6): 914-922.
- [7] Valentim L, Laurence KM, Townsend PA, et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(6): 846-852.
- [8] Ma S, Wang Y, Chen Y, et al. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 271-276.
- [9] Loos B, Genade S, Ellis B, et al. At the core of survival: autophagy delays the onset of both apoptotic and necrotic cell death in a model of ischemic cell injury. *Exp Cell Res*, 2011, 317(10): 1437-1453.
- [10] Chen-Scarabelli C, Agrawal PR, Saravolatz L, et al. The role and modulation of autophagy in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(4): 338-348.
- [11] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2012, 125(25): 3170-3181.
- [12] Jang BG, Choi BY, Kim JH, et al. Impairment of autophagic flux promotes glucose reperfusion-induced neuro2A cell death after glucose deprivation. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76466.
- [13] Shiomi M, Miyamae M, Takemura G, et al. Sevoflurane induces cardioprotection through reactive oxygen species-mediated upregulation of autophagy in isolated guinea pig hearts. *J Anesth*, 2014, 28(4): 593-600.
- [14] Song T, Lv LY, Xu J, et al. Diet-induced obesity suppresses sevoflurane preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury: role of AMP-activated protein kinase pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(12): 1427-1436.
- [15] Shiomi M, Miyamae M, Takemura G, et al. Induction of autophagy restores the loss of sevoflurane cardiac preconditioning seen with prolonged ischemic insult. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724: 58-66.
- [16] Qiao S, Xie H, Wang C, et al. Delayed anesthetic precondi-

- tioning protects against myocardial infarction via activation of nuclear factor- κ B and upregulation of autophagy. *J Anesth*, 2013, 27(2): 251-260.
- [17] Xie H, Liu Q, Qiao S, et al. Delayed cardioprotection by sevoflurane preconditioning: a novel mechanism via inhibiting Beclin 1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to hypoxia/reoxygenation injury. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 217-226.
- [18] 王露, 牛力, 许鹏程. 七氟醚预处理对缺氧/复氧损伤心肌细胞中自噬的影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36(9): 785-789.
- [19] Cao J, Xie H, Sun Y, et al. Sevoflurane post-conditioning reduces rat myocardial ischemia reperfusion injury through an increase in NOS and a decrease in phosphorylated NHE1 levels. *Int J Mol Med*, 2015, 36(6): 1529-1537.
- [20] 张静, 乔世刚, 殷明, 等. 七氟醚后处理对大鼠心肌缺血再灌注时线粒体自噬的影响. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(8): 944-947.
- [21] Yu P, Zhang J, Yu S, et al. Protective Effect of Sevoflurane Postconditioning against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury via Ameliorating Mitochondrial Impairment, Oxidative Stress and Rescuing Autophagic Clearance. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134666.
- [22] Zhang J, Wang C, Yu S, et al. Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling. *Sci Rep*, 2014, 4: 7317.
- [23] Zhang YL, Yao YT, Fang NX, et al. Restoration of autophagic flux in myocardial tissues is required for cardioprotection of sevoflurane postconditioning in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(6): 758-769.
- [24] Tsai SK, Lin SM, Huang CH, et al. Effect of desflurane-induced preconditioning following ischemia-reperfusion on nitric oxide release in rabbits. *Life Sci*, 2004, 76(6): 651-660.
- [25] Tsutsumi YM, Patel HH, Lai NC, et al. Isoflurane produces sustained cardiac protection after ischemia-reperfusion injury in mice. *Anesthesiology*, 2006, 104(3): 495-502.
- [26] Yang C, Jiao Y, Yan N, et al. NOD2 mediates isoflurane preconditioning-induced protection of myocardial injury. *Neurosci Lett*, 2017, 637: 154-160.
- [27] Ma L, Zhu J, Gao Q, et al. Restoring pharmacologic preconditioning in the aging heart: role of mitophagy/autophagy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(4): 489-498.
- [28] Ha JH, Noh HS, Shin IW, et al. Mitigation of H₂O₂-induced autophagic cell death by propofol in H9c2 cardiomyocytes. *Cell Biol Toxicol*, 2012, 28(1): 19-29.
- [29] Noh HS, Shin IW, Ha JH, et al. Propofol protects the autophagic cell death induced by the ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol Cells*, 2010, 30(5): 455-460.
- [30] Wang B, Shrivah J, Luo H, et al. Propofol protects against hydrogen peroxide-induced injury in cardiac H9c2 cells via Akt activation and Bcl-2 up-regulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(1): 105-111.
- [31] He W, Zhang FJ, Wang SP, et al. Postconditioning of sevoflurane and propofol is associated with mitochondrial permeability transition pore. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(2): 100-108.
- [32] 祁秀茹, 王颖, 王红杰. 丙泊酚对 2 型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注时自噬的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(8): 798-802.
- [33] 祁秀茹, 王春亮, 王颖, 等. 丙泊酚对 SD 大鼠心肌缺血再灌注时自噬的影响. *实用医学杂志*, 2016, 32(10): 1580-1583.
- [34] Wang CQ, Ye Y, Chen F, et al. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience*, 2017, 343: 30-38.
- [35] Delbridge LMD, Mellor KM, Taylor DJ, et al. Myocardial stress and autophagy: mechanisms and potential therapies. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(7): 412-425.
- [36] Chen Z, Hu Z, Lu Z, et al. Differential microRNA profiling in a cellular hypoxia reoxygenation model upon posthypoxic propofol treatment reveals alterations in autophagy signaling network. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 378484.

(收稿日期:2017-01-04)