

细胞自噬在认知功能障碍机制中的研究进展

牛聪 田伟千

【摘要】 认知功能障碍是各种原因导致的认知功能损害,严重影响患者的生活质量。高龄、既往心脑血管疾病、麻醉及手术等均是其危险因素。细胞自噬是维持细胞能量稳态必需的细胞内降解途径,与应激、感染、癌症及神经退行性疾病等密切相关。近年来大量研究表明,细胞自噬在认知功能障碍机制中发挥重要作用。神经元内自噬水平异常会破坏细胞稳态,严重时可能影响患者的认知功能。通过调控各种细胞自噬信号通路可明显改善细胞缺氧、促进能量及物质代谢,改善认知功能,以上为临床认知功能障碍的预防和治疗提供了新的思路。

【关键词】 认知功能障碍;细胞自噬;调控通路

Research progress of autophagy in cognitive dysfunction NIU Cong, TIAN Weiqian. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China

Corresponding author: TIAN Weiqian, Email: twq1972@163.com

【Abstract】 Cognitive dysfunction is the impairment of cognitive function caused by various reasons, which seriously affects the quality of life of patients. Old age, past cardiovascular and cerebrovascular diseases, anesthesia and surgery are the most common factors. Autophagy is an intracellular degradation pathway essential for maintaining cellular energy homeostasis, which is closely related to stress, infection, cancer and neurodegenerative diseases. In recent years, numerous studies have shown that autophagy plays an important role in the mechanism of cognitive dysfunction. Abnormal autophagy levels in neurons can disrupt cell homeostasis and, in severe cases, affect patients' cognitive function. Studies have shown that regulating various autophagy signaling pathways can significantly improve cellular hypoxia, promote energy and substance metabolism, and improve cognitive function, which provides a new idea for the prevention and treatment of clinical cognitive dysfunction.

【Key words】 Cognitive dysfunction; Autophagy; Regulation pathways

认知功能是人脑的高级皮质功能,主要包括语言、记忆功能、视空间功能、执行功能等多个认知功能领域。认知功能障碍是指以上一项或多项功能受损引起从轻度认知障碍到痴呆的一组综合征^[1]。目前,认知功能障碍的发病机制尚未明确,是医学领域研究的热点。细胞自噬 (autophagy) 是调节细胞生长代谢的重要病理生理机制,在肿瘤、心血管疾病、慢性疼痛、退行性疾病等多种疾病中发挥着重要作用^[2]。近年来,细胞自噬在认知功能障碍的发生、发展及转归中的作用逐渐引起关注,本文对细胞自噬在认知功能障碍机制中的研究进展作一综述。

细胞自噬

细胞自噬是指细胞利用溶酶体降解细胞内受损的细胞器和大分子物质的过程,又称为 II 型细胞死亡。细胞自噬可

分为巨自噬、微自噬和分子伴侣自噬,通常所指的细胞自噬即为巨自噬^[3]。细胞自噬是一个动态的过程,即自噬流 (autophagy flux),细胞自噬的具体过程为:隔离膜或吞噬小泡形成并延伸、包裹及吞噬细胞内容物形成自噬体,自噬体通过细胞骨架微管系统将内容物运输至溶酶体并与溶酶体融合形成自噬溶酶体,最后溶酶体内水解酶将自噬体降解^[4]。

自噬既是细胞的保护机制,也在细胞死亡过程中发挥作用。过低或过高水平的自噬对细胞都可能具有灾难性^[5]。生理状态下,正常水平的细胞自噬参与细胞内衰老细胞器和异常蛋白质等成分的消化和降解,有利于维持细胞稳态;病理状态下,被适当激活的细胞自噬可加强细胞对内部废物和有害物质的消除,同样有利于细胞的存活。但当细胞自噬过程发生异常,细胞稳态被破坏,细胞生存将受到影响,甚至可能导致细胞死亡。

认知功能障碍

认知功能障碍的定义 认知功能障碍泛指各种原因导致的各种程度的认知功能损害,从轻度认知功能损害到痴呆^[6]。痴呆是指器质性疾病引起的一组严重认知功能缺陷

DOI: 10.12089/jca.2021.08.020

基金项目:国家自然科学基金(81673741)

作者单位:210017 南京中医药大学第二附属医院麻醉科(牛聪);南京中医药大学附属医院麻醉科(田伟千)

通信作者:田伟千,Email: twq1972@163.com

或衰退的临床综合征,临床表现为进行性思维、记忆、行为和人格障碍等,症状可伴随精神和运动功能损害,并已影响到患者职业、社会功能或日常生活能力^[7]。认知功能障碍在正常人群中很常见,70 岁以上老年人中存在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的占 14%~48%,发展致痴呆者占 5%^[8]。MCI 是指记忆力或其他认知功能进行性减退,此程度的认知功能障碍并不影响患者的日常生活能力,尚未达到痴呆的诊断标准^[5]。认知功能障碍主要的病理学改变通常包括大脑皮质萎缩、海马结构改变以及脑白质疏松等,往往随病程进展愈加明显。认知功能障碍不仅给患者及家庭造成极大的痛苦,也带来了众多社会、经济及公共卫生问题。

认知功能障碍的病因学 认知功能障碍与人群的生活习惯、疾病、遗传等诸多因素相关,病因范围较广。目前研究较多的相关疾病包括:神经系统慢性病变,如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、脑微血管病变、帕金森病(Parkinson disease, PD)等;心血管疾病,如心房颤动、心力衰竭、动脉硬化性心脏病等;维生素及微量元素(ω -3 脂肪酸、叶酸、锰、镁等)缺乏;肠道微生物紊乱^[9];其他慢性疾病,如代谢综合征、肾功能不全、甲状腺功能低下等。Jia 等^[10]一项国内多中心研究对中国老年人 MCI 的患病率及病因亚型进行了归纳,该研究纳入了国内 5 个代表城市的超过 1 万名居民,结果表明,MCI 在中国老年人中患病率高达 20.8%,农村高于城市,其中源于阿兹海默病的 MCI 患病率为 6.1%,脑血管病导致的 MCI 为 3.8%,伴血管因素的 MCI 为 4.9%,其他疾病引起的 MCI 患病率为 5.9%。

手术麻醉创伤是引起认知功能障碍的常见原因之一。围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND)是指发生在术前和术后 1 年内的围术期认知功能损害,好发于老年患者,主要表现为注意力、记忆力、语言思维能力等减退,高龄、麻醉、手术、受教育程度低下是 PND 发病的主要危险因素^[9]。目前,PND 的发病机制尚未完全明确。PND 主要与神经炎症、氧化应激、 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)异常积聚及神经突触功能受损等有关^[11]。如何预防和避免 PND,以提高患者康复及生活质量,仍需要进一步研究探索。

认知功能障碍的细胞自噬调控机制

机体内能量、压力及药物等因素均可通过细胞自噬调控系统对细胞自噬过程进行调控,影响细胞发育、分化、免疫和衰老等过程。神经元是一类不可再生细胞,正常自噬水平维持神经元的正常功能。当神经元内自噬水平发生异常时,细胞稳态遭到破坏,严重时会影响患者的认知功能。下面就几种重要的细胞自噬通路在认知功能障碍中的调控作用进行阐述。

依赖 mTOR 的细胞自噬通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞生长和增殖的重要调节因子,参与神经元的发育和成熟,与翻译、转

录、蛋白质降解、细胞信号传导等密切相关。在临床常见的神经系统疾病,如神经退行性疾病、遗传性疾病、脑肿瘤、癫痫等发病过程中,经常可观察到 mTOR 的变化^[12]。许多细胞自噬调控通路均需要依赖 mTOR 发挥作用。

(1) PI3K/Akt/mTOR 信号通路。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活可抑制细胞自噬进程,是细胞自噬调控的主要节点^[13],在诱导细胞自噬的发生、发展方面发挥了最直接的调控作用。

张治楠等^[14]研究表明,PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常与中枢神经系统的多种疾病密切相关,一些神经退行性疾病,如 AD、PD 的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表现为过度激活和自噬水平下降,导致细胞无法清除病理蛋白沉积,患者表现出相关的神经表型,包括认知功能障碍、自闭症和智力残疾等。一些药物及治疗方法可通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进细胞自噬,达到改善认知功能障碍的目的,这也为临床上认知功能障碍性疾病的预防与治疗提供了新的思路。Yang 等^[15]研究表明,老年小鼠的认知功能障碍与细胞自噬缺陷相关,通过限制老年小鼠的热量摄取,研究者观察到信号通路 PI3K/Akt/mTOR 轴下调、细胞自噬上调的现象,此老年小鼠最终表现为认知功能得到改善。许静等^[16]研究到慢性低灌注模型大鼠的大脑神经元表现出细胞自噬过度激活的现象,研究结果表明,过度细胞自噬诱导海马组织神经元变性死亡,奥拉西坦(改善脑代谢、营养脑神经药物)可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,调节细胞自噬水平,有利于改善大鼠的空间学习和记忆能力。同样地,张利达等^[17]研究为 AD 大鼠进行艾灸治疗,结果表明,艾灸可以有效阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,激活细胞自噬,减少 AD 小鼠脑内异常沉积蛋白 A β 的聚集,减轻 A β 毒性对神经元的损害,改善小鼠认知功能。目前,相关研究以动物实验为主,尚缺乏临床试验数据,PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关调控药物与治疗方法的有效性及其安全性仍需进一步探索与验证。

(2) AMPK 通路。腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是哺乳动物细胞中高度保守的蛋白质,是细胞的“代谢和能量感受器”。AMPK 的激活可调节细胞自噬相关基因 p53、mTOR、ULK1 和其他参与细胞自噬的下游信号分子的活性^[18]。

AMPK 细胞自噬通路在多种认知功能障碍相关疾病的发生机制中起到重要的作用,与此通路相关的药物及治疗方法也已部分应用于临床。Cordero 等^[19]研究表明,橄榄油芥元可通过调控包括 AMPK/mTOR 轴在内的多条通路诱导细胞自噬,减少体内聚合蛋白,缓解 AD 患者的认知功能障碍。动物研究^[20-21]表明,通过应用相关药物激活 AMPK 通路,诱导细胞自噬,缓解大鼠学习和记忆缺陷,改善大鼠认知功能。

PND 一直以来都是麻醉科研究的热点,其发生机制复杂,尚未明确。目前多项研究表明,PND 的发生机制与 AMPK 通路密切相关。Cao 等^[22]研究表明,手术以年龄依赖的方式诱导海马 AMPK 的激活,导致老年大鼠认知功能障

碍。王彬等^[23]则通过应用电针预处理激活老年 PND 大鼠海马 AMPK 信号通路,明显改善老龄大鼠认知功能。但是,以上两个研究均未明确指出 AMPK 通路对细胞自噬过程的影响。AMPK 通路对认知功能障碍的影响是否是通过调控细胞自噬过程、是如何进行调控的,还有待进一步研究。

(3) MAPK 信号通路。促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 是真核生物中非常保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,在生长增殖、细胞分化、细胞运动及死亡等多个细胞活动中起重要作用。压力激活的蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK) 或称 Jun 氨基端激酶 (Jun amino-terminal kinase, JNK) 以及 p38MAPK 均是 MAPK 的家族成员。

Liu 等^[24]研究表明,血管性痴呆的发病机制与 p38MAPK 信号通路及细胞自噬过程相关,天麻素可通过靶向 $\alpha\beta$ 相关蛋白的形成和抑制海马神经元自噬和凋亡,治疗结扎双侧颈总动脉诱导的血管性痴呆,实验中可观察到 p38 MAPK 信号通路参与了以上天麻素抑制神经元自噬治疗血管性痴呆的过程。Kheiri 等^[25]研究表明,多种 p38 MAPK 抑制剂能有效抑制 p38 的激活,紊乱细胞自噬过程,改善 AD 大鼠空间记忆,延缓认知能力的下降,研究结果对 AD 等淀粉样蛋白毒性靶向治疗具有重大的意义。

(4) 其他依赖 mTOR 信号通路的信号因子。组织缺氧、氨基酸、钙离子均能引起细胞内 mTOR 信号通路的改变。组织缺氧会激活细胞自噬, Xu^[26] 等研究表明,缺氧缺血可诱导过量的自噬流,造成新生大鼠脑损伤,甚至导致终生认知和记忆障碍。

Sivanesan 等^[27]通过动物模型和体外研究表明,AD 动物模型细胞内淀粉样前体蛋白 (pri-APP) 和羧基末端片段 (CTFs) 明显上调,已有证据支持细胞自噬机制增加了细胞核内溶酶体和 CTFs。钙离子作为细胞自噬上游信号,失调后会干扰细胞自噬。Wang 等^[28]研究表明,应用可逆性三磷酸肌醇 (IP3) 受体拮抗剂 Xestospongins C 以 IP3 受体为靶点,有效地改善 AD 小鼠原代海马神经元中早期神经元凋亡和细胞内钙离子超载,明显改善小鼠的认知功能。

不依赖 mTOR 的信号通路 细胞内还存在其他已被证实的不需要 mTOR 介导的细胞自噬通路,如 Beclin-1 通路、I 型 PI3K 通路、G 蛋白信号转导通路等^[29]。

(1) Beclin-1 通路。Beclin-1 通路是重要的细胞自噬调控通路,Beclin-1 是最早被发现的参与细胞自噬调节的关键因子,可以与多种蛋白结合形成复合体,诱导细胞自噬相关蛋白定位到自噬体膜上,调控自噬体的形成与成熟^[30]。多项研究表明,Beclin-1 通路可通过以上调控过程,影响认知功能。Rocchi 等^[31]通过敲入点突变 F121A 至 Beclin-1/Becln1,生成细胞自噬活跃的小鼠模型,结果表明细胞自噬激活后脑淀粉样蛋白积累减少,小鼠认知缺陷得到改善。Guan 等^[32]研究表明,Beclin-1 介导的海马神经元自噬可能在老年糖尿病小鼠认知和情感障碍中发挥重要作用。

(2) PI3K 通路。依其结构和底物的特异性不同分为 I、

II、III 型。PI3K 被激活后可进一步激活 Akt,活化的 Akt 通过磷酸化作用激活或抑制其下游一系列底物如 Bad、caspase 9、NF- κ B、GSK23 和 GSK3 β 等发生改变,调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等。戴悦萱等^[33]研究表明,胰岛素信号通路 PI3K/AKT/GSK3 β 不仅可以调节机体血糖、参与体内糖代谢,同时还通过调控细胞自噬,参与了 A β 的代谢,影响认知功能。

(3) G 蛋白信号转导通路。G 蛋白是由 α 、 β 和 γ 3 个亚基组成的异源三聚体 G 蛋白 (guanine-nucleotide-binding protein) 鸟苷酸结合蛋白,广泛存在于真核生物中,参与感受和反应外界环境,并将细胞外的信号传至胞内。季丙元等^[34]研究表明,G 蛋白信号转导通路参与 AD 脑内神经元的自噬过程和 A β 降解过程,与认知功能的调节相关。

小 结

认知功能障碍与临床上多种疾病相关,其发病及调控机制复杂。细胞自噬机制的研究为认知功能障碍的预防和治疗提供了新的思路,但目前以动物研究为主,临床研究较少。因此,探索细胞自噬调控机制,改善认知功能障碍症状、提高患者生活质量将是下一步研究的目标,相关临床研究的开展将会为认知功能障碍疾病的预防和治疗提供更多的可能性。

参 考 文 献

- [1] Tangelos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment in geriatrics. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34(4): 563-569.
- [2] 刘艳, 刘中洋, 裘荣刚, 等. 自噬与人类疾病最新研究进展. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(7): 771-774.
- [3] 封享兰, 邹高锐, 邓洪波, 等. 自噬在神经病理性疼痛中研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(1): 87-90.
- [4] Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*, 2016, 12(1): 1-222.
- [5] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [6] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识. *中华内科杂志*, 2006, 45(2): 171-173.
- [7] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [8] 翟菲菲, 黄宇光. 围术期神经认知障碍: 从术后到术前, 从临床指标到生物学指标. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(4): 317-318.
- [9] 周玲, 黄河, 刘存明. 肠道菌群紊乱与围术期神经认知障碍的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(6): 605-607.
- [10] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4): 439-447.
- [11] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of

- postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [12] Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, et al. Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience*, 2017, 341: 112-153.
- [13] Akhmetzyanova E, Kletenkov K, Mukhamedshina Y, et al. Different approaches to modulation of microglia phenotypes after spinal cord injury. *Front Syst Neurosci*, 2019, 13: 37.
- [14] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究进展. *实用医学杂志*, 2020, 36(5): 689-694.
- [15] Yang F, Chu X, Yin M, et al. mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits. *Behav Brain Res*, 2014, 264: 82-90.
- [16] 许静. 奥拉西坦对血管性痴呆大鼠认知功能的影响及对 PI3K/Akt 信号转导通路的作用. 河北医科大学, 2016.
- [17] 张利达, 韩为, 朱才丰, 等. 艾灸督脉调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠自噬水平的研究. *中国针灸*, 2019, 39(12): 1313-1319.
- [18] 马梦娇, 金冬, 张广芹, 等. 一种新的咪唑通过 AMPK/mTOR 途径诱导肿瘤细胞自噬. *南京师大学报(自然科学版)*, 2020, 43(1): 115-121.
- [19] Cordero JG, García-Escudero R, Avila J, et al. Benefit of oleuropein aglycone for Alzheimer's disease by promoting autophagy. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 5010741.
- [20] Zhuang J, Lu J, Wang X, et al. Purple sweet potato color protects against high-fat diet-induced cognitive deficits through AMPK-mediated autophagy in mouse hippocampus. *J Nutr Biochem*, 2019, 65: 35-45.
- [21] Yang Y, Fang H, Xu G, et al. Liraglutide improves cognitive impairment via the AMPK and PI3K/Akt signaling pathways in type 2 diabetic rats. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2449-2457.
- [22] Cao M, Fang J, Wang X, et al. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) aggravated postoperative cognitive dysfunction and pathogenesis in aged rats. *Brain Res*, 2018, 1684: 21-29.
- [23] 王彬, 刘志林, 陈怀龙, 等. 海马 AMPK 信号通路在电针预处理减轻老龄大鼠术后认知功能障碍中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(5): 554-558.
- [24] Liu B, Gao JM, Li F, et al. Gastrodin attenuates bilateral common carotid artery occlusion-induced cognitive deficits via regulating A β -related proteins and reducing autophagy and apoptosis in rats. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 405.
- [25] Kheiri G, Dolatshahi M, Rahmani F, et al. Role of p38/MAPKs in Alzheimer's disease: implications for amyloid beta toxicity targeted therapy. *Rev Neurosci*, 2018, 30(1): 9-30.
- [26] Xu Y, Tian Y, Tian Y, et al. Autophagy activation involved in hypoxic-ischemic brain injury induces cognitive and memory impairment in neonatal rats. *J Neurochem*, 2016, 139(5): 795-805.
- [27] Sivanesan S, Mundugaru R, Rajadas J. Possible clues for brain energy translation via endolysosomal trafficking of APP-CTFs in Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2764831.
- [28] Wang ZJ, Zhao F, Wang CF, et al. Xestospongins C, a Reversible IP3 receptor antagonist, alleviates the cognitive and pathological impairments in APP/PS1 mice of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4): 1217-1231.
- [29] 张升, 吴友苹, 顾利强, 等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展. *生命的化学*, 2018, 38(02): 213-223.
- [30] 郭鑫, 杨俊. Beclin1 调控细胞自噬、凋亡与炎症反应的分子机制. *中国老年学杂志*, 2014, 34(18): 5289-5291.
- [31] Rocchi A, Yamamoto S, Ting T, et al. A Becln1 mutation mediates hyperactive autophagic sequestration of amyloid oligomers and improved cognition in Alzheimer's disease. *PLoS Genet*, 2017, 13(8): e1006962.
- [32] Guan ZF, Zhou XL, Zhang XM, et al. Beclin-1-mediated autophagy may be involved in the elderly cognitive and affective disorders in streptozotocin-induced diabetic mice. *Transl Neurodegener*, 2016, 5: 22.
- [33] 戴悦萱, 李月春, 梁芙茹. PI3K/AKT/GSK3 β 通路影响糖代谢与认知过程的研究进展. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(6): 28-29.
- [34] 季丙元, 吴伊丽, 李学智, 等. G 蛋白偶联受体对脑内 A β 代谢与功能的调节. *生理科学进展*, 2019, 50(5): 361-365.

(收稿日期:2020-08-14)