

· 新进展 ·

脑血管内皮细胞自噬的发生机制及其在缺血性脑卒中病理过程中的作用研究进展

扫描二维码
查看更多戴瑶瑶¹, 舒梦琦¹, 魏汝恒¹, 苗珠月¹, 宋丽娟^{1, 2}, 马东³, 黄建军³, 马存根^{1, 4}

作者单位: 1.030619山西省晋中市, 山西中医药大学神经生物学研究中心 国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室 2.030001山西省太原市, 山西医科大学细胞生理学省部共建教育部重点实验室 3.037003山西省大同市, 国药同煤集团总医院神经外科 4.037009山西省大同市, 山西大同大学脑科学研究所

通信作者: 马存根, E-mail: macungen@sxtcm.edu.cn

注: 戴瑶瑶与舒梦琦为共同第一作者

【摘要】 自噬是一种保守的溶酶体降解途径, 能够降解和回收长寿蛋白或错误折叠的蛋白质和受损的细胞器, 以维持细胞的能量和功能。脑血管内皮细胞是神经血管单元 (NVU) 的重要组成部分, 其紧密连接结构是血脑屏障 (BBB) 的主要结构, 而BBB完整性是维持中枢神经系统 (CNS) 稳态的保障。缺血性脑卒中 (CIS) 发生时, 多种脑内细胞自噬可被激活, 包括脑血管内皮细胞、神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞等, 其中脑血管内皮细胞自噬可影响BBB完整性、细胞凋亡和炎症反应。研究发现, 脑血管内皮细胞自噬的激活或抑制可能与沉默信息调节因子1 (SIRT-1) /叉头蛋白O3a (FOXO3a)、磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶B (Akt) /雷帕霉素机械靶蛋白 (mTOR)、核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路有关, 且调控脑血管内皮细胞自噬可降低细胞凋亡率、减轻炎症反应和保护BBB的完整性, 从而减轻脑缺血缺氧和再灌注损伤。本文从CIS病理过程、脑血管内皮细胞自噬及其发生机制、脑血管内皮细胞自噬在CIS病理过程中的作用进行了综述, 认为调控脑血管内皮细胞自噬可能是治疗CIS的一种潜在有效方法。

【关键词】 缺血性卒中; 脑血管内皮细胞; 自噬; 细胞凋亡; 炎症; 血脑屏障; 综述**【中图分类号】** R 743.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.017

Research Progress on the Mechanism of Autophagy in Cerebral Vascular Endothelial Cells and Its Role in the Pathological Process of Ischemic Stroke

DAI Yaoyao¹, SHU Mengqi¹, WEI Ruheng¹, MIAO Zhuyue¹, SONG Lijuan^{1, 2}, MA Dong³, HUANG Jianjun³, MA Cungen^{1, 4}

1. Research Center of Neurobiology, Shanxi University of Chinese Medicine/the Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

2. Ministry of Education Key Laboratory of Cell Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. Department of Neurosurgery, General Hospital of Sinopharm Tongmei Group, Datong 037003, China

4. Institute of Brain Science, Shanxi Datong University, Datong 037009, China

Corresponding author: MA Cungen, E-mail: macungen@sxtcm.edu.cn

DAI Yaoyao and SHU Mengqi are co-first authors

【Abstract】 Autophagy is a conserved lysosomal degradation pathway that can degrade and recover long-lived or misfolded proteins and damaged organelles to maintain cellular energy and function. Cerebral vascular endothelial cells are an important part of the neurovascular unit (NVU), and their tightly connected structure is the main structure of the blood-brain barrier (BBB), and the integrity of BBB is the guarantee of maintaining the homeostasis of the central nervous system (CNS). When cerebral ischemic stroke (CIS) occurs, autophagy can be activated in a variety of brain cells, including cerebral vascular endothelial cells, neurons, microglia and astrocytes, among which cerebral vascular endothelial autophagy can affect BBB integrity,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004028, 81473577); 中国博士后科学基金面上资助项目 (2020M680912); 国家中医药管理局科技司“张仲景传承与创新专项” (GZY-KJS-2022-048-1); 山西省科技创新人才团队青年项目 (202204051001028); 山西中医药大学2022年度科技创新团队项目 (2022TD2010); 山西省医学科技创新团队项目 (2020TD05); 山西中医药大学附属医院国家区域中医医疗中心心血管专项基金项目 (XGZX202115); 山西中医药大学科技创新能力培育计划“青年科学家培育专题”项目 (2021PY-QN-09)

apoptosis and inflammation. Studies have shown that the activation or inhibition of autophagy in cerebral vascular endothelial cells may be related to silence information regulator 1 (SIRT-1)/forkhead box protein O3a (FOXO3a), phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mechanistic target of rapamycin (mTOR), nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and other signaling pathways, and regulation of cerebral vascular endothelial autophagy can reduce the apoptosis rate, reduce inflammation and protect the integrity of BBB, thereby reducing cerebral ischemia, hypoxia and reperfusion injury. This article reviewed the pathological process of CIS, autophagy of cerebral vascular endothelial cells and its pathogenesis, and the role of cerebral vascular endothelial autophagy in the pathological process of CIS, and concluded that regulation of cerebral vascular endothelial autophagy may be a potential effective method for the treatment of CIS.

【Key words】 Ischemic stroke; Cerebral vascular endothelial cells; Autophagy; Apoptosis; Inflammation; Blood-brain barrier; Review

缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 可严重危害人类健康, 具有极高的致残率和死亡率, 且目前其治疗方案仍有限^[1]。脑血管内皮细胞是神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 组成部分, 其紧密连接结构是血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的主要结构, 而BBB完整性是维持中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 稳态的保障^[2]。CIS发生后, 脑血管内皮细胞自噬被激活, 进而影响BBB完整性、细胞凋亡和炎症反应^[3]。研究发现, 脑血管内皮细胞自噬的激活或抑制可能与沉默信息调节因子1 (silence information regulator 1, SIRT-1)/叉头蛋白O3a (forkhead box protein O3a, FOXO3a)、磷酸肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, Akt)/雷帕霉素机械靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 等信号通路有关, 且调控脑血管内皮细胞自噬可降低细胞凋亡率、减轻炎症反应和保护BBB的完整性, 从而减轻脑缺血缺氧和再灌注损伤^[4-6]。因而调控脑血管内皮细胞自噬可能是治疗CIS的新方法。本文对CIS病理过程、脑血管内皮细胞自噬及其发生机制、脑血管内皮细胞自噬在CIS病理过程中的作用进行了综述。

1 CIS病理过程

脑卒中被认为是全球死亡和残疾的主要原因, 根据2019年的流行病学数据, 全球有1 220万例脑卒中患者, 其中655万例患者因脑卒中死亡^[7]。脑动脉阻滞、脑血流灌注缺乏和非创伤性颅内出血是导致脑卒中的主要原因, 约80%的脑卒中患者为CIS^[8]。CIS发生时, 大脑特定区域缺血可造成脑组织营养缺失和缺氧, 从而导致一系列的病理改变, 包括细胞凋亡、炎症反应和BBB破坏等^[9]。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡, 对发育和组织稳态至关重要, 其可通过释放损伤相关分子来触发炎症反应^[10]。炎症是脑血管疾病, 尤其是CIS病理生理学的关键步骤^[11]。细胞凋亡和炎症反应可损伤脑血管内皮细胞和神经元等^[12]。而损伤的脑血管内皮细胞可导致BBB破坏, 从而导致大量炎症因子进入大脑, 进而加重炎症反应^[13]。另外, 在CIS急性期, 炎症与BBB的分解、神经元损伤有关^[14]。这一系列病理过程可相互影响, 形成恶性循环, 最终可造成脑坏死、脑软化等不可逆性脑损伤^[15]。

2 脑血管内皮细胞自噬及其发生机制

2.1 脑血管内皮细胞自噬

自噬是一种保守的溶酶体降解途径, 生理情况下其能够

降解和回收长寿或错误折叠的蛋白质和受损的细胞器, 以维持细胞的能量和功能^[15]。作为一种细胞降解机制, 自噬在细胞的分化、发育和稳态维持中均起到了重要作用。通常自噬可分为巨自噬、微自噬及伴侣介导三个类别, 其中巨自噬是最常见、最普遍和最具特征的自噬形式, 脑血管内皮细胞自噬即属于巨自噬^[16]。脑血管内皮细胞是BBB的重要组成部分, 研究发现, CIS发生后, 缺血、缺氧可激活脑血管内皮细胞自噬, 进而影响BBB的完整性^[17-19]。另一项研究发现, 在大脑中动脉栓塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型大鼠中, 调控脑皮质梗死后丘脑中的脑血管内皮细胞自噬可负向调控血管生成和神经修复能力, 还可改善CIS后血管修复能力和大鼠的认知功能^[20]。这表明脑血管内皮细胞自噬可能是治疗CIS的新靶点。

2.2 脑血管内皮细胞自噬的发生机制

研究显示, 脑血管内皮细胞自噬的激活或抑制可能与SIRT-1/FOXO3a、PI3K/Akt/mTOR、NF- κ B等信号通路有关^[21-23]。

2.2.1 激活SIRT-1/FOXO3a信号通路

SIRT-1/FOXO3a信号通路在自噬诱导中起关键作用。SIRT-1是FOXO3a的重要上游调节因子, 可增强线粒体功能和诱导自噬^[24]。叉头蛋白O (forkhead box protein O, FOXO) 是普遍表达的转录因子, 有助于维持组织稳态及抵消环境变化产生的不利影响, 如氧化应激、代谢应激和生长因子剥夺等, 其可参与细胞周期停滞、抗氧化、细胞凋亡、自噬、DNA损伤修复和能量代谢等过程^[25-26]。FOXO家族由FOXO1、FOXO3、FOXO4和FOXO6组成, 其中FOXO3也称为FOXO3a, 与许多年龄相关疾病有关, 如癌症、椎间盘变性和神经退行性疾病等^[4]。研究发现, 激活SIRT-1/FOXO3a信号通路可诱导脑微血管内皮细胞自噬, 从而减轻氧糖剥夺/复糖复氧 (oxygen-glucose deprivation and reoxygenation, OGD/R) 诱导的脑微血管内皮细胞损伤^[21]。另一项研究表明, 上调FOXO3的环状RNA能够激活脑血管内皮细胞自噬, 减轻OGD/R后BBB损伤, 进而减轻脑缺血再灌注损伤^[27]。另外, 有研究者在肝缺血再灌注损伤研究中发现, 激活SIRT-1/FOXO3a信号通路可激活肝脏自噬, 进而减轻肝缺血和再灌注损伤^[28]。

2.2.2 抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路是生物体中最重要的信号通路之

一^[29]。PI3K是脂质激酶家族成员,通常由受体酪氨酸激酶和G蛋白偶联受体激活^[30]。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,也是PI3K/Akt/mTOR信号通路的关键调节因子,活化的Akt可以通过直接和间接途径激活其底物mTOR,而Akt也可由mTOR反馈激活^[31]。酪氨酸激酶受体能够激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,而该通路受磷酸酶和张力素同系物负调控,且其过度激活会抑制自噬,反之则会诱导自噬^[5, 32]。研究发现,在缺血、缺氧以及营养缺乏等条件刺激下,PI3K/Akt可通过促进小鼠脑微血管内皮细胞中的mTOR表达来负向调控其自噬,而抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路可激活小鼠脑微血管内皮细胞自噬,减轻细胞凋亡和血管损伤^[22]。另外,有研究者在受糖氧剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)刺激后的小鼠小胶质细胞中观察到了小胶质细胞的过度活化和中度自噬,并且发现PI3K/Akt/mTOR信号通路被抑制,而雷帕霉素可以加重其抑制程度^[33]。

2.2.3 激活NF- κ B信号通路

NF- κ B信号通路是炎症反应的关键调节因子。在CIS中,NF- κ B的活化可以促进脑损伤和脑卒中后炎症反应和细胞凋亡^[6, 34]。研究发现,敲除NF- κ B p50可激活桶状皮质局灶性缺血小鼠的自噬,并导致脑微血管内皮细胞和神经元的自噬性死亡,加重BBB损伤,而抑制自噬可逆转敲除NF- κ B p50带来的损伤,保护BBB的完整性^[23]。

3 脑微血管内皮细胞自噬在CIS病理过程中的作用

3.1 脑微血管内皮细胞自噬对细胞凋亡的影响

研究表明,自噬是多种内皮细胞发挥功能所必需的过程,可参与内皮细胞的增殖、衰老和凋亡等过程^[35]。研究发现,雷帕霉素能够诱导脑微血管内皮细胞自噬的发生,从而降低OGD/R后细胞凋亡率,而三甲基腺嘌呤可抑制脑微血管内皮细胞自噬的发生,从而促进细胞凋亡,降低细胞活力^[36]。但另一项研究发现,在脑微血管内皮细胞OGD/R模型中,使用三甲基腺嘌呤抑制脑微血管内皮细胞自噬后,细胞凋亡率降低,而使用雷帕霉素诱导脑微血管内皮细胞自噬后,细胞凋亡率增加^[37]。此外,在原代脑微血管内皮细胞OGD/R模型中,抑制细胞自噬可抑制OGD/R诱导的细胞凋亡,提高细胞存活率,降低细胞膜通透性^[38]。综上,脑微血管内皮细胞自噬对细胞凋亡的影响尚存在争议,需要进一步研究证实。

3.2 脑微血管内皮细胞自噬对炎症反应的影响

在CIS中,炎症反应是由大脑血流停滞引发的,且血管内白细胞的激活和脑微血管内皮细胞及其他细胞中促炎递质的释放可导致炎症反应持续存在,从而加重脑组织损伤^[39]。血管内炎症是BBB分解和白细胞浸润的第一步^[40]。研究发现,抑制组蛋白去乙酰化酶9(histone deacetylase 9, HDAC9)诱导的自噬可加重原代脑微血管内皮细胞损伤与炎症反应^[41]。另一项研究发现,脑微血管内皮细胞经OGD/R处理后,敲低自噬相关蛋白7(autophagy-related 7, ATG7)可降低促炎细胞因子白介素1 β 、白介素6、白介素8和肿瘤坏死因子 α 的表达水平,但ATG7缺乏对促炎细胞因子表达的抑制作用不是通过抑制脑微血管内皮细胞自噬实现的^[42]。以上研究结果存在差异可能是实验设计的复杂性和异质性,如细胞、缺血强度和

脑缺血时间的差异导致。综上,脑微血管内皮细胞自噬对炎症反应的影响尚存在争议,需要进一步研究证实。

3.3 脑微血管内皮细胞自噬对BBB完整性的影响

BBB是一种动态结构界面,介于血液和脑组织之间,负责外周循环和脑室之间的血液、氧气、离子和其他分子的交换,在大脑内环境的稳态中起重要作用^[43]。CIS后,BBB破坏主要是由紧密连接蛋白结构完整性的丧失和基底板降解导致的^[44]。BBB紧密连接蛋白结构完整性的丧失可导致细胞膜通透性增加,从而加重CIS后脑损伤,增加患者死亡率^[45]。脑微血管内皮细胞自噬在CIS中发挥着“双刃剑”的作用,其既可破坏BBB的完整性,又有助于维持BBB的完整性。

研究表明,脑微血管内皮细胞自噬能够诱导紧密连接蛋白降解,造成BBB破坏^[41]。研究发现,在小鼠脑微血管内皮细胞OGD模型中,自噬能够促进紧密连接蛋白5的降解,破坏BBB的结构,而抑制自噬或阻断自噬小体与溶酶体融合可抑制紧密连接蛋白5降解,减轻BBB损伤^[46]。另外,OGD和高葡萄糖可诱导脑微血管内皮细胞自噬,从而降低紧密连接蛋白表达水平,造成BBB破坏^[47]。上述证据表明,脑微血管内皮细胞自噬可破坏BBB完整性,加重CIS后的脑损伤。

研究显示,缺血再灌注损伤前,雷帕霉素诱导的脑微血管内皮细胞自噬可抑制细胞凋亡,保护细胞免受活性氧导致的损伤,升高ZO-1(一种紧密连接相关的支架蛋白)表达水平,从而保护BBB的完整性^[36]。还有研究显示,在体外OGD模型中,沉默HDAC9可激活原代脑微血管内皮细胞自噬,从而维持BBB的完整性^[41]。甲基乙二醛能够激活脑微血管内皮细胞自噬,进而保护脑微血管内皮细胞免受缺血诱导的损伤,维持BBB的完整性^[48]。通过调节miRNA来促进自噬,可以保护脑微血管内皮细胞免受OGD/R损伤,保护BBB的完整性^[49]。此外,抑制糖尿病小鼠脑微血管内皮细胞自噬,可增加紧密连接蛋白表达水平,保护脑缺血期间BBB的完整性^[50]。上述研究结果说明,脑微血管内皮细胞自噬有助于维持BBB的完整性。

4 小结及展望

CIS发生时,脑部供血中断可导致脑组织缺血缺氧,引起细胞凋亡、炎症反应和BBB破坏等一系列病理改变,若不加以治疗就会导致脑组织坏死、脑软化等。脑微血管内皮细胞是BBB以及血管不可或缺的一部分,大脑缺血、缺氧可导致脑微血管内皮细胞损伤、结构破坏甚至死亡。而脑微血管内皮细胞损伤和结构破坏可导致其紧密连接结构被破坏,进而造成BBB破坏和血管受损,导致白细胞浸润和炎症反应,并且损伤的脑微血管内皮细胞会释放促炎因子,导致脑组织损伤加重。迄今为止,寻找治疗CIS的更有效且安全性高的药物仍然是研究者努力的方向。

自噬代表了一种适应性机制,而调控脑微血管内皮细胞自噬可降低细胞凋亡率,提高细胞活力,保护脑微血管内皮细胞免受缺血、缺氧等损伤,维持BBB的完整性,因此深入研究脑微血管内皮细胞自噬及其对细胞凋亡、炎症反应和BBB完整性的影响是非常重要的。研究脑微血管内皮细胞自噬在CIS病理过程中作用的主要切入点是脑微血管内皮细胞自噬本身,关于脑微血管内皮细胞自噬及其对细胞凋亡、炎症反应和BBB完整性影响的相

关机制研究有限。因此,更全面地了解CIS中脑血管内皮细胞的自噬程度、靶标负荷、作用和相关机制是至关重要的。就目前而言,调控脑血管内皮细胞自噬可能是治疗CIS的一种有效方法,是在脑缺血时保护大脑的一种可行的治疗策略。

作者贡献:戴瑶瑶、舒梦琦进行文章的构思与设计;舒梦琦、魏汝恒进行文献/资料收集;戴瑶瑶、苗珠月进行文献/资料整理;戴瑶瑶撰写论文;戴瑶瑶、宋丽娟、马存根进行论文的修订;马东、黄建军、马存根负责文章的质量控制及审校;马存根对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张业昊, 姚明江, 刘建勋. 缺血性脑血管病的现代研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35 (9): 1185-1188. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.09.001.
- [2] MCCONNELL H L, MISHRA A. Cells of the blood-brain barrier: an overview of the neurovascular unit in health and disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2492: 3-24. DOI: 10.1007/978-1-0716-2289-6_1.
- [3] LIU J, JIN X C, LIU K J, et al. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage [J]. *J Neurosci*, 2012, 32 (9): 3044-3057. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6409-11.2012.
- [4] EIJKELNBOOM A, BURGERING B M. FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14 (2): 83-97. DOI: 10.1038/nrm3507.
- [5] MA J H, SHEN M R, YUE D B, et al. Extracellular vesicles from BMSCs prevent glucocorticoid-induced BMECs injury by regulating autophagy via the PI3K/akt/mTOR pathway [J]. *Cells*, 2022, 11 (13): 2104. DOI: 10.3390/cells11132104.
- [6] WEI W, XIN W Q, TANG Y F, et al. Disorder genes regulate the progression of ischemic stroke through the NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2464269. DOI: 10.1155/2021/2464269.
- [7] GBD Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (10): 795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [8] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告2019》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17 (5): 272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
- [9] LIU S H, LIN F, WANG J, et al. Polyphenols for the treatment of ischemic stroke: new applications and insights [J]. *Molecules*, 2022, 27 (13): 4181. DOI: 10.3390/molecules27134181.
- [10] XU W, HUANG Y. Regulation of inflammatory cell death by phosphorylation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 851169. DOI: 10.3389/fimmu.2022.851169.
- [11] CHAMORRO A, HALLENBECK J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease [J]. *Stroke*, 2006, 37 (2): 291-293. DOI: 10.1161/01.STR.0000200561.69611.f8.
- [12] KHOSHNAMEH S E, WINLOW W, FARZANEH M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38 (7): 1167-1186. DOI: 10.1007/s10072-017-2938-1.
- [13] LUCKE-WOLD B P, LOGSDON A F, TURNER R C, et al. Aging, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: redefining the approach for studying the blood-brain barrier in a complex neurological disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2014, 71: 411-449. DOI: 10.1016/bs.apha.2014.07.001.
- [14] CANDELARIO-JALIL E, DIJKHUIZEN R M, MAGNUS T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53 (5): 1473-1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036946.
- [15] 黄林, 鲁利群. 细胞自噬与缺血缺氧性脑损伤的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16 (35): 40-43.
- [16] LU X C, ZHANG J, DING Y, et al. Novel therapeutic strategies for ischemic stroke: recent insights into autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3450207. DOI: 10.1155/2022/3450207.
- [17] DONG Z, CUI H J. The autophagy-lysosomal pathways and their emerging roles in modulating proteostasis in tumors [J]. *Cells*, 2018, 8 (1): 4. DOI: 10.3390/cells8010004.
- [18] 李玥, 郑婉晴, 潘玲, 等. 自噬在缺血性脑卒中过程中的作用及其调节机制研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53 (1): 19-29.
- [19] XU L L, NIRWANE A, YAO Y. Basement membrane and blood-brain barrier [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 4 (2): 78-82. DOI: 10.1136/svn-2018-000198.
- [20] XIAO P Y, GU J M, XU W, et al. RTN4/Nogo-A-S1PR2 negatively regulates angiogenesis and secondary neural repair through enhancing vascular autophagy in the thalamus after cerebral cortical infarction [J]. *Autophagy*, 2022, 18 (11): 2711-2730. DOI: 10.1080/15548627.2022.2047344.
- [21] QU Y Y, CAO J L, WANG D, et al. 14, 15-epoxyeicosatrienoic acid protect against glucose deprivation and reperfusion-induced cerebral microvascular endothelial cells injury by modulating mitochondrial autophagy via SIRT1/FOXO3a signaling pathway and TSPO protein [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 888836. DOI: 10.3389/fncel.2022.888836.
- [22] ZHANG G T, HE C, WU Q Q, et al. Impaired autophagy induced by oxLDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI complex through PI3K/AKT/mTOR and eNOS signaling pathways contributes to endothelial cell dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6662225. DOI: 10.1155/2021/6662225.
- [23] LI W L, YU S P, CHEN D, et al. The regulatory role of NF- κ B in autophagy-like cell death after focal cerebral ischemia in mice [J]. *Neuroscience*, 2013, 244: 16-30. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.045.
- [24] TANG B L. Sirt1 and the mitochondria [J]. *Mol Cells*, 2016, 39 (2): 87-95. DOI: 10.14348/molcells.2016.2318.
- [25] ZHAO Y, LIU Y S. Longevity factor FOXO3: a key regulator in aging-related vascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 778674. DOI: 10.3389/fcvm.2021.778674.
- [26] SONG S, TANG H C, QUAN W Q, et al. Estradiol initiates the immune escape of non-small cell lung cancer cells via ER β /SIRT1/

- FOXO3a/PD-L1 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108629. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108629.
- [27] YANG Z G, HUANG C, WEN X Y, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (3): 1275–1287. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.11.004.
- [28] DUSABIMANA T, KIM S R, KIM H J, et al. Nobiletin ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury through the activation of SIRT-1/FOXO3a-mediated autophagy and mitochondrial biogenesis [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51 (4): 1–16. DOI: 10.1038/s12276-019-0245-z.
- [29] HENNESSY B T, SMITH D L, RAM P T, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4 (12): 988–1004. DOI: 10.1038/nrd1902.
- [30] LIU P D, BEGLEY M, MICHOWSKI W, et al. Cell-cycle-regulated activation of Akt kinase by phosphorylation at its carboxyl terminus [J]. *Nature*, 2014, 508 (7497): 541–545. DOI: 10.1038/nature13079.
- [31] XIA Q, XU M C, ZHANG P, et al. Therapeutic potential of autophagy in glioblastoma treatment with phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway inhibitors [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 572904. DOI: 10.3389/fonc.2020.572904.
- [32] STEFANI C, MIRICESCU D, STANESCU-SPINU I I, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: where are we now? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10260. DOI: 10.3390/ijms221910260.
- [33] LI J J, CHENG X, FU D, et al. Autophagy of spinal microglia affects the activation of microglia through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2022, 482: 77–86. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.12.005.
- [34] HOWELL J A, BIDWELL G L 3rd. Targeting the NF- κ B pathway for therapy of ischemic stroke [J]. *Ther Deliv*, 2020, 11 (2): 113–123. DOI: 10.4155/tde-2019-0075.
- [35] ZHAO F J, SATYANARAYANA G, ZHANG Z, et al. Endothelial autophagy in coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease [J]. *Cells*, 2022, 11 (13): 2081. DOI: 10.3390/cells11132081.
- [36] LI H Y, GAO A J, FENG D X, 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] HUA Y P, ZHAI Y, WANG G Y, et al. Tong-Qiao-Huo-Xue Decoction activates PI3K/Akt/mTOR pathway to reduce BMECs autophagy after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115585. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115585.
- [38] YANG G, WANG N, SETO S W, et al. Hydroxysafflor yellow A protects brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation/reoxygenation injury: involvement of inhibiting autophagy via class I PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 243–257. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.05.011.
- [39] ANRATHER J, IADECOLA C. Inflammation and stroke: an overview [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13 (4): 661–670. DOI: 10.1007/s13311-016-0483-x.
- [40] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 14. DOI: 10.3390/ijms23010014.
- [41] SHI W C, WEI X B, WANG Z Y, et al. HDAC9 exacerbates endothelial injury in cerebral ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (6): 1139–1149. DOI: 10.1111/jcmm.12803.
- [42] WANG H J, WEI J Y, LIU D X, et al. Endothelial Atg7 deficiency ameliorates acute cerebral injury induced by ischemia/reperfusion [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 998. DOI: 10.3389/fneur.2018.00998.
- [43] NILLES K L, WILLIAMS E I, BETTERTON R D, et al. Blood-brain barrier transporters: opportunities for therapeutic development in ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1898. DOI: 10.3390/ijms23031898.
- [44] KIM K A, SHIN D, KIM J H, et al. Role of autophagy in endothelial damage and blood-brain barrier disruption in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49 (6): 1571–1579. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017287.
- [45] YANG C J, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316 (2): C135–153. DOI: 10.1152/ajpcell.00136.2018.
- [46] LIU J, WEAVER J, JIN X C, et al. Nitric oxide interacts with caveolin-1 to facilitate autophagy-lysosome-mediated claudin-5 degradation in oxygen-glucose deprivation-treated endothelial cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (9): 5935–5947. DOI: 10.1007/s12035-015-9504-8.
- [47] ZHANG S, AN Q E, WANG T F, et al. Autophagy- and MMP-2/9-mediated reduction and redistribution of ZO-1 contribute to hyperglycemia-increased blood-brain barrier permeability during early reperfusion in stroke [J]. *Neuroscience*, 2018, 377: 126–137. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.035.
- [48] FANG L L, LI X, ZHONG Y B, et al. Autophagy protects human brain microvascular endothelial cells against methylglyoxal-induced injuries, reproducible in a cerebral ischemic model in diabetic rats [J]. *J Neurochem*, 2015, 135 (2): 431–440. DOI: 10.1111/jnc.13277.
- [49] LI Z J, LI J, TANG N. Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression [J]. *Neuroscience*, 2017, 354: 1–10. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.017.
- [50] WEI N, YU S P, GU X H, et al. The involvement of autophagy pathway in exaggerated ischemic brain damage in diabetic mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19 (10): 753–763. DOI: 10.1111/cns.12123.

(收稿日期: 2023-08-05; 修回日期: 2023-11-13)

(本文编辑: 崔丽红)