

针灸对细胞自噬水平的调控及其在神经退行性疾病中的作用

林承列^{1,2} 田 甜² 吴焕淦³ 周 宜¹ 孙艳红² 王丽华² 胡 钧² 樊春海²

(1 成都中医药大学基础医学院, 成都, 610075; 2 中国科学院上海应用物理研究所物理生物学研究室, 上海, 201800; 3 上海中医药大学上海市针灸经络研究所, 上海, 200030)

摘要 针灸作为传统中医的一种重要治疗方式,能够有效改善帕金森病、老年痴呆、亨廷顿氏病等神经退行性疾病的相关症状。然而,针灸作用的分子机制长期以来没有得到明确的阐释。近年来,研究发现针灸可以通过提高细胞自噬水平而促进异常积聚蛋白的清除,从而达到治疗和改善神经退行性疾病的目的。自噬是细胞清除受损细胞器及细胞内错误折叠或异常聚集蛋白质的过程,对细胞稳态的维持和细胞内物质能量的循环具有重要的作用。帕金森病、老年痴呆、亨廷顿氏病等神经退行性疾病的发生发展往往与基础水平自噬下降有关。文章综述了针灸对自噬效应的调控及其对神经退行性疾病的作用的研究进展,并对针灸在神经退行性疾病中的应用作了展望。

关键词 针灸;自噬;神经退行性疾病

Regulating Effect of Acupuncture on Autophagy and Its Applications in Neurodegenerative Diseases

Lin Chenglie^{1,2}, Tian Tian², Wu Huangan³, Zhou Yi¹, Sun Yanhong², Wang Lihua², Hu Jun², Fan Chunhai²

(1 Basic Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2 Shanghai, CAS Key Laboratory of Interfacial Physics and Technology, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China; 3 Shanghai Institute of Acupuncture Moxibustion and Meridian, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

Abstract Acupuncture is an important treatment of traditional Chinese medicine (TCM) by mechanically stimulating specific acupoints with fine needles, which can be used for treatment of neurodegenerative diseases (e. g. Parkinson's disease, PD; Alzheimer's disease, AD; Huntington's disease, HD). Despite its well-documented efficacy, its biological basis remains largely elusive. Recent studies showed that acupuncture can up-regulate the autophagy level to promote the clearance of aggregated proteins, which can relieve symptoms of neurodegenerative diseases. Autophagy is the orchestrated bulk degradation of damaged organelles, misfolded or aggregated proteins. It is an intracellular recycling system that functions during basal conditions in organelle and protein quality control. Loss of basal autophagy in the central nervous system is closely related to age-related neurodegeneration as seen PD, AD, HD. This paper summarized the studies on the regulating effect of acupuncture on the autophagy level in neurodegenerative diseases, and provided perspective for elucidating the molecular mechanism of acupuncture.

Key Words Acupuncture; Autophagy; Neurodegenerative diseases

中图分类号:R245 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.012

细胞自噬 (Autophagy) 是存在于真核细胞中高度保守的物质周转过程,是指受损的蛋白质或细胞器等被包裹形成双层膜小泡,运送至溶酶体进行降解,降解后产生的氨基酸等物质或产生能量被细胞再利用。自噬的概念最早由比利时科学家 Christian de Duve 在 1963 的溶酶体国际会议上提出,1997 年日本科学家 Yoshinori Ohsumi 克隆出了第一个酵母自噬相关基因 (Autophagy-related genes, Atg) Atg1,

1998 年美国科学家 Beth Levine 发现了第一个哺乳动物自噬相关基因 Beclin1。随着自噬相关基因的发现,对自噬的生理功能和相关疾病的研究陆续展开。2007 年,第一次自噬国际会议召开,这极大地推动了自噬的相关研究,2016 年, Yoshinori Ohsumi 因在自噬研究方面的贡献获得了诺贝尔生理学或医学奖。自噬对维持物质能量的代谢平衡、细胞稳态具有非常重要的生理意义。自噬的失调与肿瘤、感

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (编号:11575278;21675167)

作者简介:林承列 (1987. 10—),男,成都中医药大学,硕士研究生,研究方向:针灸延缓衰老的分子机制研究

通信作者:孙艳红 (1976. 05—),女,副研究员,硕士研究生导师,研究方向:针灸对神经退行性疾病的作用机制研究, E-mail: sunyanhong@ sip.ac.cn

染、神经退行性疾病密切相关^[1-3]。基础自噬水平低下往往导致大量集聚的蛋白质(如 α -突触核蛋白、 β -淀粉样蛋白、Tau 蛋白、Huntingtin 蛋白)不能清除,从而引起神经元的损伤,导致神经退行性的变化^[4-6]。因此,自噬在神经退行性疾病的发生、发展过程中起到了非常重要的作用。

针灸是我国传统医学中的一种防治疾病的手段,通过对特定穴位的刺激,调节经络气血和脏腑的功能,从而达到防病治病的目的。针灸不仅在缓解疼痛、改善胃肠道功能、改善中风偏瘫患者的运动功能障碍等方面疗效显著^[7-16],而且对神经退行性疾病的记忆及行为学异常具有较好的改善作用^[17-20]。近年来的研究表明,针灸可以调节自噬通路,提高自噬水平,这对神经退行性疾病的治疗及揭示针灸的作用机制具有重要的意义。本文就针灸对自噬的调节及对神经退行性疾病的改善作用研究近况作一综述。

1 细胞自噬的途径及调节

1.1 自噬的分类 自噬是发生在细胞内的降解过程,根据待降解物质进入溶酶体的方式的不同分为三类,即巨自噬(macroautophagy),微自噬(microautophagy)和分子伴侣自噬(Chaperone-mediated Autophagy, CMA)。巨自噬是胞质成分被双层膜结构的自噬体(autophagosome)包裹,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosomes)进行降解的过程^[21-23],这种自噬要经过比较经典的自噬膜的形成,待降解物的包裹及运输,自噬体与溶酶体的融合这样三个环节,完成内容物的降解,自噬调控通路的分子机制研究的较为详细,通常说的自噬就是指巨自噬。微自噬是溶酶体膜自身发生内陷将需降解物质进行降解的过程^[24]。分子伴侣自噬是分子伴侣蛋白如热休克蛋白(Hsc70)与靶蛋白形成复合物,然后与溶酶体膜相关蛋白 2A(Lysosomal-associated Membrane Protein 2A, LAMP-2A)结合进入溶酶体进行降解的过程^[25]。目前已经发现了 40 种调节自噬的相关基因,对自噬的过程进行调控。

1.2 自噬的主要降解通路 自噬的发生是在某些诱导因素存在的条件下发生,如营养缺乏、化学小分子、错误折叠的蛋白或物理刺激等诱导自噬体膜的形成,自噬体膜的形成起始于 ULK1 复合体(包括 ULK1、Atg13、FIP200)的形成,复合体的形成受赖丝氨酸-苏氨酸激酶(mTOR)的负调控和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的正调控,ULK1 复合体与 PI3K 复合体一起促使隔离膜形成,在 Atg4、Atg7、Atg3 的

作用下使胞质中的 LC3I 向 LC3II 转化,形成双层膜的自噬体结构,对需要降解的底物进行包裹,自噬体与溶酶体进行融合后进行降解,即要经过一个自噬体-溶酶体的降解途径。调节这个过程有两条通路,一是依赖 mTOR 的通路,mTOR 通过阻断 ULK1 复合物的形成对 ULK1 进行负调节,当营养缺乏、能量供给不足、生长信号减弱时,mTOR 被抑制,自噬通路被激活^[26]。二不依赖于 mTOR 的通路,即 Beclin1 通路,在营养丰富时,Beclin1 通过与 Bcl-2 等结合,当营养缺乏时,二者分开,Beclin1 通过与其他相关 UVRAG、mVps34 等因子相互结合从而激活自噬^[27]。

2 细胞自噬在神经退行性病变中的作用

2.1 自噬相关基因缺失可致神经退行性病变 神经元细胞是高度分化、不可再生的细胞,神经元轴突、树突的发育及信号传递过程需要及时清除致病有害物质。自噬在维持细胞内物质和能量代谢,细胞内环境的稳态具有非常重要的作用,到目前为止,已在酵母中鉴定出 40 种自噬相关的 Atg,它们在自噬发生的过程中发挥着不同的作用。研究发现,当敲除小鼠神经细胞中的自噬相关基因 Atg5 或 Atg7 时,小鼠自噬水平下降,神经元细胞中出现大量的泛素化蛋白包涵体,神经元的细胞结构紊乱,轴突肿胀,出现严重的神经退化现象^[4,6],同时这种小鼠因神经退行性的改变而引起运动能力下降。如果在小鼠中脑黑质致密区或后脑部位条件性的敲除多巴胺能神经元细胞中的 Atg7,脑细胞中会出现大量的 α -突触核蛋白聚集体和泛素化蛋白聚集体,出现多巴胺能神经元的损伤及帕金森的症状^[28]。另外,Atg7 基因的缺失也可以导致神经元细胞中磷酸化的 Tau 蛋白堆积,引起神经退行性的变化,导致记忆力减退等老年痴呆的症状^[29]。

2.2 毒性蛋白的过量表达、自噬通路障碍引发神经退行性变 在神经退行性病变中,多伴随毒性蛋白的聚集,如帕金森患者脑部有 α -突触核蛋白为主要成分的路易小体,阿尔茨海默病有 β -淀粉样蛋白形成的斑块,亨廷顿舞蹈病有异常的 huntingtin 蛋白累积,通常自噬可以清除这些毒性蛋白。但当这些蛋白的过表达或大量蓄积,就会导致自噬通路障碍从而导致神经元损伤,引起神经退行性变化。Decressac, M.^[30] 等研究发现,在中脑部位注射外源性的腺病毒— α -突触核蛋白(AAV- α -syn),使其在多巴胺能神经部位过度表达,发现多巴胺能神经元中的 α -突触核蛋白和 p62 表达量随着注射时间的延长

大量蓄积,核转录因子(transcription Factor EB, TFEB)水平降低,自噬通路出现障碍,多巴胺能神经元出现损伤。而给小鼠注射自噬诱导剂 Rapamycin 治疗后,TFEB 明显上调, α -突触核蛋白和 p62 表达量下降,小鼠的多巴胺能神经元的损伤得到修复。将 Beclin1 用慢病毒导入 α -突触核蛋白转基因小鼠脑细胞,可以提高小鼠的自噬水平,加速 α -突触核蛋白的清除,从而使脑部神经退行性变化得到改善^[31]。

阿尔茨海默病患者的脑部淀粉样蛋白增多,而自噬相关蛋白 Beclin1 的水平降低,研究发现在表达人类淀粉样蛋白前体的小鼠,如果减少 Beclin1 的表达 β -淀粉样蛋白增多并在细胞外累积,引起小胶质细胞和神经超微结构的异常,出现神经退行性病变,而利用慢病毒增加 Beclin1 的表达时,可以减少 β -淀粉样蛋白的形成和减轻对神经元的损伤^[32]。此外,一些化学性的损伤,如 MPTP 所致的帕金森小鼠,同样出现了因溶酶体损伤所致的自噬-溶酶体通路的障碍,导致 α -突触核蛋白的累积,多巴胺能神经元结构和功能的异常,给予自噬的诱导剂雷帕霉素治疗后,溶酶体膜的通透性改善,自噬-溶酶体通路恢复,神经元的损伤也得到修复^[33]。

由此可见,自噬水平降低,毒性蛋白容易聚集,导致神经细胞退行性变化,通过药物或转基因手段提高自噬水平,有利于这些毒性蛋白的清除,有利于保护神经细胞免受损伤,这为神经退行性疾病的治疗提供了一个新的思路。

3 针灸对自噬水平的调节

自噬不仅受相关的基因调控,同时也可以受化学性的小分子或药物(如雷帕霉素,3-MA,氯喹等)抑制或激活。近年来,物理因素如运动、机械力刺激激活的自噬过程引起了很大关注^[34-35]。特别是,针灸作为一种特殊的机械力刺激,对自噬具有明显的调控作用^[36-37]。

3.1 针灸上调神经退行性病变的自噬水平 本文作者的研究团队在国际上首次采用帕金森小鼠模型研究了针灸对自噬过程的调控。在帕金森病患者和动物模型中,基础自噬水平降低、自噬通路障碍,从而导致 α -突触核蛋白不能及时清除。因此,患者和动物通常出现多巴胺能神经元受损,运动能力下降^[18,21,33]。我们的研究表明,针灸阳陵泉穴可以调节帕金森小鼠模型溶酶体的功能,通过与自噬相关途径改善其运动能力^[36]。进一步的研究验证了针灸阳陵泉穴可以调节了小鼠的自噬-溶酶体通路,

从而保护多巴胺能神经元,改善帕金森小鼠的运动能力^[37]。在帕金森小鼠模型中,溶酶体的功能受到了损伤,出现大量的自噬小体和 α -突触核蛋白的累积。而针刺阳陵泉穴治疗 2 周后,小鼠脑内多巴胺能神经元的溶酶体膜蛋白表达显著上调,受阻断的自噬-溶酶体通路获得修复。特别是,自噬水平的上调抑制了帕金森症的标志性病理蛋白, α -突触核蛋白(α -synuclein)在小鼠脑内的积累。随着自噬水平的恢复,小鼠的多巴胺能神经元损伤获得改善、多巴胺能神经元的活力和运动行为学能力得到显著提升。研究也表明,这种针刺诱导的自噬水平上调不依赖于常规的 mTOR 通路。化学药物诱导自噬往往依赖于 mTOR 通路从而导致各种不良反应。针灸诱导自噬的这个特点为针灸的低不良反应提供了科学证据。

针灸也同样可以上调阿尔茨海默病的自噬水平,促进脑部 β 淀粉样蛋白的降解,抑制神经退行性的变化。朱等人发现^[38],电针百会和涌泉可以上调阿尔茨海默病大鼠的自噬调节蛋白 Beclin1 的水平,降低凋亡相关蛋白 P53 的表达,从而抑制了 $A\beta$ 1-40 淀粉样蛋白对神经元的损伤。Guo 等用电针刺激百会和肾俞穴可以改善 $A\beta$ 1-40 所致的阿尔茨海默氏大鼠的记忆能力,对神经元具有保护作用,进一步研究发现,这种作用与电针调节了 AD 大鼠的自噬水平有关^[39]。AD 模型组的自噬相关蛋白 LC3II/LC3I 的比例和 Beclin1 的蛋白表达明显下降,经过电针治疗的 AD 大鼠 LC3II/LC3I 的比例和 Beclin1 的蛋白表达上升,记忆能力得到改善。而给予自噬阻断剂 3-MA 抑制自噬通路,同时给予电针的组,却没有出现此变化,表明电针通过调节上调自噬水平抑制 AD 大鼠的神经退行性变化。王丰等人^[40]电针百会、大椎、足三里、肾俞穴位治疗 SAMP8 老年痴呆小鼠,发现电针可以上调 SAMP8 小鼠的 Beclin1 水平,改善记忆功能。

3.2 针灸抑制脑部缺血再灌注损伤中的过度自噬

自噬是一把双刃剑:当自噬水平低下时,一些有害物质和毒性蛋白不能清除,损伤神经元细胞;相反,过度的自噬会加速神经元的损伤,如脑缺血再灌注,可以对神经元造成急性损伤,在这过程中自噬被过度激活,引起神经元细胞的凋亡,如果用药物或其他方法抑制过度的细胞自噬,对神经元具有保护作用。Wu 等研究发现^[41],电针百会穴,减少了因脑缺血再灌注引起的细胞凋亡,而这种作用是因为抑制了自噬,在缺血再灌注组,缺血部位组织的 LC3II/LC3I

比例和 Beclin1 的表达明显升高,细胞凋亡增多,而电针下调了 LC3II/LC3I 比例和 Beclin1 水平,细胞凋亡减少。Liu 等^[42-43]也得到了相似的结果,进一步证明这种自噬的下调是通过调节 m-TORC1-ULK1-Beclin1 通路,电针促进了 m-TORC1 的表达,从而抑制了 ULK1 的表达,下调了 Beclin1 的表达,抑制自噬水平,减轻了细胞凋亡,保护神经元细胞。牛明明等人^[44]发现百会透曲鬓可以抑制 LC3A/B 的表达,下调自噬水平,减轻脑出血大鼠模型的脑损伤。

4 总结及展望

自噬是细胞质量控制的一个重要过程。随着对自噬相关调控基因及调控通路研究的不断深入,自噬相关疾病的研究日益增多。尤其在神经退行性疾病病变过程中,自噬起着非常重要的作用。因而,对自噬水平的调控成为治疗神经退行性疾病的一个新的思路,也为对针灸作用机制的探讨指出了一个新的方向。研究发现了针灸可以调节自噬的分子机制,可以通过调控自噬通路,上调自噬水平。尽管针灸调节自噬的研究目前只是一个开端,在调控自噬的具体通路和环节方面还需要作更多具体深入的研究,然而针灸治疗的很多卓越特性已经可以从自噬机制角度得到阐释。例如,针灸可以通过腿部扎针而诱导脑部自噬水平的提高,这避免了常规药物要穿越血脑屏障的困难。更为可贵的是,针灸不仅可以上调较低的自噬水平,而且可以抑制过度的自噬,起到了双向调节作用。这种特殊的效应是其他诱导和抑制自噬的药物无法比拟的,为绿色医疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Autophagy in Disease[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2010, 648: 79-92.
- [2] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(10): 722-737.
- [3] Jin S, White E. Role of Autophagy in Cancer: Management of Metabolic Stress[J]. *Autophagy*, 2007, 3(1): 28-31.
- [4] White S, Mcritchie RJ, Kornei PI. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095): 880-884.
- [5] Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10(Suppl): S10-17.
- [6] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095): 885-889.
- [7] Stern RM, Jokerst MD, Muth ER, et al. Acupressure relieves the symptoms of motion sickness and reduces abnormal gastric activity[J]. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, 2001, 7(4): 91-94.
- [8] Wu P, Mills E, Moher D, et al. Acupuncture in poststroke rehabilitation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 171-179.
- [9] Goldman N, Chen M, Fujita T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture[J]. *Nature Neuroscience*, 2010, 13(7): 883-888.
- [10] Bonafede M, Dick A, Noyes K, et al. The effect of acupuncture utilization on healthcare utilization[J]. *Medical Care*, 2008, 46(1): 41-48.
- [11] Huang Y, Yang YT, Liu XX, et al. Effect of herbal-partitioned moxibustion at Tianshu (ST 25) and Qihai (CV 6) on pain-related behavior and emotion in rats with chronic inflammatory visceral pain[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2015, 13(1): 1-8.
- [12] Song FJ, Zheng SL, Zhu WZ, et al. Effect of Muscle-region Alignment Electroacupuncture in Treating Post-stroke Shoulder Pain and on the Levels of Serum IL-6, TNF- α and NO[J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2016, 35(10): 1158-1161.
- [13] Wang L, Zhang S. Therapeutic study on scalp acupuncture plus body acupuncture for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2016, 35(4): 405-407.
- [14] Liu XX. Moxibustion on Shenque (CV 8) Improves Effect of Acupuncture for Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2014, 12(6): 362-365.
- [15] Luo KT, Zhu GF, Shen LH, et al. Clinical observation on acupuncture combined with Chinese medicine and rehabilitation training for subacute stroke patients[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2015, 13(5): 300-305.
- [16] Zhu JH, Luo KT, Yang XB, et al. Effect of acupuncture at affected-limb gallbladder meridian points on the recovery of lower limb function in hemiplegia patients with cerebral infarction[J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2016, 35(9): 1046-1048.
- [17] Yeo S, Lim S, Choe IH, et al. Acupuncture stimulation on GB34 activates neural responses associated with Parkinson's disease[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2012, 18(9): 781-790.
- [18] Choi YG, Yeo S, Hong YM, et al. Neuroprotective changes of striatal degeneration-related gene expression by acupuncture in an MPTP mouse model of Parkinsonism: Microarray analysis[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2011, 515(3): 329-338.
- [19] Pan L, Zhou L, Hu H. Efficacy observation on acupuncture with diverse frequencies in treating mild vascular cognitive impairment[J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2013, 32(3): 175-177.
- [20] Li LP. Effects of Different Times of Needle Retention on Cognitive Function in Vascular Cognitive Impairment No Dementia[J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2015, 34(9): 814-816.
- [21] Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.
- [22] Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword[J]. *Science*, 2004, 306(5698): 990-995.
- [23] Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period[J]. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-1036.

- [24] Mortimore GE, Hutson NJ, Surmacz CA. Quantitative correlation between proteolysis and macro-and microautophagy in mouse hepatocyte during starvation and refeeding[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1983, 80(8): 2179-2183.
- [25] Orenstein SJ, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms and physiological relevance[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2010, 21(7): 719-726.
- [26] Williams A, Sarkar S, Cuddon P, et al. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway[J]. Nature Chemical Biology, 2008, 4(5): 295-305.
- [27] Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis[J]. Cell Death & Differentiation, 2011, 18(4): 571-580.
- [28] Ahmed I, Liang Y, Schools S, et al. Development and characterization of a new Parkinson's disease model resulting from impaired autophagy[J]. The Journal of Neuroscience, 2012, 32(46): 16503-16509.
- [29] Schaeffer V, Lavenir I, Ozcelik S, et al. Stimulation of autophagy reduces neurodegeneration in a mouse model of human tauopathy[J]. Brain, 2012, 135(7): 2169-2177.
- [30] Decressac M, Mattsson B, Weikop P, et al. TFEB-mediated autophagy rescues midbrain dopamine neurons from α -synuclein toxicity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(19): 1817-1826.
- [31] Spencer B, Potkar R, Trejo M, et al. Beclin 1 gene transfer activates autophagy and ameliorates the neurodegenerative pathology in α -synuclein models of Parkinson's and Lewy body diseases[J]. The Journal of Neuroscience, 2009, 29(43): 13578-13588.
- [32] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice[J]. Journal of Clinical Investigation, 2008, 118(6): 2190-2199.
- [33] Dehay B, Bové J, Rodríguez-Muela N, et al. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease[J]. Journal of Neuroscience, 2010, 30(37): 12535-12544.
- [34] He C, Bassik MC, Moresi V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis[J]. Nature, 2011, 481(7382): 511-515.
- [35] King JS, Veltman DM, Insall RH. The induction of autophagy by mechanical stress[J]. Autophagy, 2011, 7(12): 1490-1499.
- [36] 黄庆, 孙艳红, 王璐, 等. 针灸对帕金森小鼠模型运动机能调节的分子机制研究[J]. 核技术, 2012, 35(11): 877-880.
- [37] Tian T, Sun Y, Wu H, et al. Acupuncture promotes mTOR-independent autophagic clearance of aggregation-prone proteins in mouse brain[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 19714.
- [38] 朱青春, 崔国红, 邵水金, 等. 阿尔茨海默病大鼠自噬相关蛋白 Beclin-1 和凋亡相关蛋白 p53 表达变化及电针的调控作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(9): 69-71.
- [39] Guo H, Zhu J, Tian J, et al. Electroacupuncture improves memory and protects neurons by regulation of the autophagy pathway in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Acupuncture in Medicine, 2016, 34(6): 449-456.
- [40] 王丰, 吕东, 李长征, 等. 电针对 SAMP8 小鼠海马 Beclin-1 表达的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(8): 721-723.
- [41] Wu Z, Zou Z, Zou R, et al. Electroacupuncture pretreatment induces tolerance against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of the autophagy pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 11(6): 4438-4446.
- [42] 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]. International Journal of Molecular Medicine, 2015, 37(2): 309-318.
- [43] 何坚, 黄紫妍, 陈伟标, 等. 电针抑制局灶性脑缺血损伤大鼠皮质细胞自噬的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(12): 1203-1207.
- [44] 牛明明, 邹伟, 于学平. 百会透曲鬓针刺法对脑出血大鼠自噬相关蛋白 LC3A/B 的影响研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(12): 15-18.

(2016-12-07 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 2565 页)

- [35] Xue H, Yu X, Ma L, et al. The possible role of CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) /CD4(+) IL-17A(+) cell imbalance in the autoimmunity of patients with Hashimoto thyroiditis[J]. Endocrine, 2015, 50(3): 665-673.
- [36] Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 953-962.
- [37] Li D, Cai W, Gu R, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients[J]. Clin Immunol, 2013, 149(3): 411-420.
- [38] 吴汉妮, 余玲, 屈新才, 等. IL-23、IL-17 在桥本氏甲状腺炎患者甲状腺组织中的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(12): 1182-1184.
- [39] Zambrano-Zaragoza J F, Romo-Martinez E J, Duran-Avelar M J, et al. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases[J]. Int J Inflamm, 2014, 2014: 651503.
- [40] Morrison P J, Ballantyne S J, Kullberg M C. Interleukin-23 and T helper 17-type responses in intestinal inflammation: from cytokines to T-cell plasticity[J]. Immunology, 2011, 133(4): 397-408.
- [41] Zambrano-Zaragoza J F, Romo-Martinez E J, Duran-Avelar M J, et al. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases[J]. Int J Inflamm, 2014, 2014: 651503.

(2016-12-07 收稿 责任编辑: 洪志强)