

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210429.1444.013.html\(2021-04-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210429.1444.013.html(2021-04-29))

自发性蛛网膜下腔出血早期脑损伤中自噬的研究进展*

米 杨¹, 谭 赢², 张继勤³综述, 尹 浩^{1△}审校

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵阳 550025; 2. 贵州省人民医院神经外科, 贵阳 550002;

3. 贵州省人民医院麻醉科, 贵阳 550002)

[摘要] 自发性蛛网膜下腔出血(SAH)是一种神经外科常见疾病,具有高病死率和高致残率,而出血后早期脑损伤(EBI)是影响预后的重要因素之一。虽然通过药物、手术及介入治疗取得了一定疗效,但SAH患者神经功能的恢复仍不理想。自噬是一种维持内稳态的机制,越来越多的研究表明自噬在SAH后EBI中起着重要作用,并通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP)K/mTOR等信号通路抑制神经细胞凋亡,但其具体机制尚未不明确。本文就SAH的病理生理机制和自噬的信号通路进行综述,以期为SAH药物研发和临床治疗方案选择提供参考。

[关键词] 蛛网膜下腔出血;脑损伤;自噬;信号传导通路**[中图法分类号]** R651.1+5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2839-05

Research progress of autophagy in early brain injury of spontaneous subarachnoid hemorrhage*

MI Yang¹, TAN Ying², ZHANG Jiqin³, YIN Hao^{1△}

(1. Graduate School, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Department of Neurosurgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 3. Department of Anesthesiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] Spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) is a common neurosurgical disease with high mortality rate and disability rate. Early brain injury (EBI) after SAH is one of the important factors affecting the prognosis. Although some curative effects have been achieved through drugs, surgery and interventional therapy, the recovery of neurological function in SAH patients is still not ideal. Autophagy is a mechanism of maintaining homeostasis. More and more studies have shown that autophagy plays an important role in EBI after SAH, and inhibits neuronal apoptosis through phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/rapamycin target protein (PI3K/Akt/mTOR), adenosine monophosphate activated protein kinase (AMP)K/mTOR and other signaling pathways, but the specific mechanism is not clear. This article reviewed the pathophysiological mechanism and autophagy signaling pathway of SAH in order to provide references for the research and development of SAH drugs and clinical treatment scheme selection.

[Key words] subarachnoid hemorrhage; brain injury; autophagia; signaling pathway

自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是脑血管破裂出血并渗到蛛网膜下腔的神经系统急症,其中动脉瘤性SAH(aSAH)占50%~80%^[1-2]。既往研究发现,SAH后脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是影响患者预后的关键因素,经过治疗的SAH患者中,30%~70%会发生CVS导致脑缺血^[3]。虽然应用内皮素-1(ET-1)受体拮抗剂可以降低CVS发生率,但病死率和预后没有显著变

化^[4]。这表明SAH后CVS并不是影响患者预后的唯一因素。有学者认为,在SAH早期阶段脑组织更容易受损,表明早期脑损伤(early brain injury, EBI)可能是导致患者致残甚至死亡的另一重要原因,包括神经炎症和微血管功能障碍等损伤^[5]。SAH后脑损伤分为EBI和延迟性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)。EBI指SAH最初72h内发生的病理生理变化,而DCI指3~14d内的缺血性损伤^[6-7],EBI

* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(81960454, 81960344);贵州省科技厅科学技术基金重点项目(黔科合[2020]1Z066);贵州省科技厅科学技术基金一般项目(黔科合基础[2020]1Y322);贵州省人民医院博士基金(GZSYBS[2018]06, GZSYBS[2018]03)。 作者简介:米杨(1993—),在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病研究。△ 通信作者, E-mail: yin hao168@126.com。

包括短暂脑缺血、血脑屏障损坏、血管痉挛、代谢衰竭、炎症和氧化应激的发生等^[8-9],都会对神经元造成损伤^[10],而自噬可以在 EBI 发挥重要作用,包括维持内环境稳定^[11]、降低细胞凋亡水平^[12]、减轻脑水肿等,合理应用自噬可能为治疗 SAH 带来新的方向。

1 自噬与 EBI 相关信号通路

自噬一词源于希腊语中的“自我”和“进食”,意为细胞通过溶酶体降解细胞内的物质,提供新的物质用于维持细胞的内稳态^[13]。在实验性 SAH 模型中,自噬可以对 EBI 包括脑水肿、血脑屏障损伤、神经细胞凋亡等损伤进行改善^[14]。研究表明,自噬可能由多种信号传导通路共同调控,这些通路错综复杂,在哺乳动物中,已发现雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路、活性氧(ROS)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、Beclin-1、Ras/蛋白激酶 A(PKA)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等信号传导通路均可能介导自噬的发生,而 mTOR、ROS 作为多条信号传导通路的交叉点,是调控自噬的关键因素。

1.1 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR 信号通路

自噬的特点是形成称为自噬体的双膜小泡,将细胞质物质降解,为细胞在能量缺乏状态下提供新的营养物质^[15]。AMPK 是哺乳动物细胞中能量状态的主要感受器,其通过感知一磷酸腺苷/三磷酸腺苷(AMP/ATP)和二磷酸腺苷(ADP)/ATP 比值从正、反两个方面调节细胞的能量状态^[16],一方面促进生成 ATP 的分解代谢过程,另一方面抑制消耗 ATP 的合成代谢过程^[17-18]。其中,细胞生长和蛋白质翻译是细胞 ATP 消耗的主要原因,mTOR 作为自噬多条信号传导通路的交叉点,具有调节蛋白质合成和细胞周期进程的作用,AMPK 抑制蛋白质合成的能力是通过直接抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)来实现的。在结节硬化综合征(TSC)细胞中,AMPK 磷酸化 TSC2 并激活 TSC,从而衰减 mTORC1 途径。此外,AMPK 通过磷酸化 Ser15 来稳定细胞内促凋亡蛋白 p53,mTORC1 的活化增强 p53 的翻译,两种效应共同作用致使 p53 在葡萄糖缺乏的 TSC 细胞中聚集,促使细胞凋亡。研究证明,自噬激活剂雷帕霉素对 TSC 缺陷细胞中 mTORC1 的抑制可以维持细胞内 ATP 水平,并在能量缺乏时抑制 AMPK 的激活,完整 AMPK-TSC 信号传导对于抑制 mTORC1 通路在能量压力条件下调控细胞存活和生长是必要的^[19]。在 EGAN 等^[20]的研究中,同样揭示了能量感应和自噬核心蛋白自噬激活激酶 1(ULK1)之间的联系,研究表明当细胞应激时,AMPK 可以磷酸化 ULK1 并使其发挥功能,从而触发自噬级联的启动,而 mTORC1 通过抑制 ULK1 的磷酸化而抑制自噬的启动。可见 AMPK 既通过直接激活磷酸

化 ULK1 激活自噬,同时抑制 mTORC1 的活性,解除 mTORC1 对 ULK1 的抑制,从正、反向同时促进自噬的激活。此外,在细胞中还存在着一种自噬体形成的关键膜标记蛋白 Vps34,哺乳动物的 Vps34 存在于不同的复合物中,通过 AMPK 的差异调节,可以调节自噬的起始,这是因为 AMPK 可以通过 ATG14L 逆转 AMPK 对 Vps34-Beclin-1 复合物活性的抑制作用,经 AMPK 直接磷酸化 Beclin-1,进而激活自噬前体 Vps34 复合物,促使自噬形成^[6,21]。而自噬经由 AMPK 通路激活后缓解 EBI 的神经细胞损伤作用已在 LI 等^[22]的实验中得到了证实。

1.2 PI3K/Akt 信号通路

细胞中酪氨酸激酶可以在生长因子、细胞因子等刺激下被激活,经过一系列过程最终激活 PI3K,PI3K 可以将 4,5 二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)转化为 3,4,5 三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),而 10 号染色体上缺失的磷酸酶与张力蛋白同源物基因(PTEN)可负性调控 PI3K-Akt 信号通路致使 PI3K 的 D3 位去磷酸化生成 PIP2。生成的 PIP3 使 Akt 从细胞质转移到细胞膜上,然后血小板-白细胞 C 激酶与 PIP3 共同导致 Akt 构象改变,同时使 Thr308 和 Ser743 磷酸化,这些使 Akt 激活,进而抑制细胞凋亡并通过抑制半胱氨酸蛋白酶-9(caspase-9)活性阻止凋亡级联反应的激活^[23]。另外,mTOR 作为 Akt 的下游分子,结节性脑硬化复合物-1(TSC-1)和 TSC-2 形成二聚体复合物抑制 mTOR 的功能,但是活化的 Akt 可以抑制 TSC-1/TSC-2 复合物的形成,而解除其对 mTOR 的抑制功能,使 mTOR 激活;Akt 也可以直接作用 mTORC1 使 mTOR 激活。激活的 mTOR 调控核糖体 S6 蛋白激酶(S6K)、真核生物启动因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1),对特定的 mRNA 翻译及蛋白质合成进行调控^[24]。YU 等^[25]研究表明,PI3K/Akt 通路激活在减轻 SAH 诱导的脑损伤方面具有重要作用;而 SUN 等^[26]研究中对大鼠 SAH 模型给予 κ 阿片受体激动剂 Salvinorin A,在 EBI 期可改善神经元凋亡,同时 Bax 和半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)表达下调,表明自噬可能通过 PI3K/Akt 信号通路参与 EBI。

1.3 ROS 信号通路

SAH 作为一种神经系统急症,其发生时会产生一系列可以氧化蛋白质、脂类及核酸等物质的 ROS 分子,这些 ROS 分子在 SAH 的 EBI 阶段可发挥激活自噬的作用。当细胞受到外界损伤刺激时,约 90% 的 ROS 由线粒体内膜呼吸链产生超氧自由基形成,随着细胞内产生 ROS 并逐渐累积增多,为维持细胞内稳态,激活缺氧诱导因子 1(HIF1)并产生转录物质腺病毒 E1B19000 相互作用蛋白 3(BNIP3)和类腺病毒 E1B19kD 蛋白相互作用蛋白 3 同源物(NIX),它们的翻译蛋白与线粒体膜上的 Beclin-1 竞争结合 Bcl-2,从而释放自噬的重要分子 Beclin-1 并介导自噬激活。

在氧化应激或缺氧状态下,内质网压力感受器被激活,其下游可促进自噬基因 LC3 和 ATG5 表达并激活自噬。除上述途径外,氧化应激还可以激活 FOXO3 和 NRF2,FOXO3 刺激 LC3 和 BNIP 的表达,NRF 介导 p62 的转录,p62 转录的同时促进 NRF2 的转录。所有的转录活动都能正向调节自噬的发生。抑癌基因 p53 可以转录激活许多自噬相关基因。在这些基因中,调控 DNA 损伤的自噬分子(DRAM)和 Sestrins 基因对自噬起正向激活作用,而这些基因与 ROS 之间的关系并不明确。在 p53 激活的基因中,TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TPGAR)作为一种 p53 靶点的蛋白,负向调节自噬,表明其作用与 p53 无关。同时,ROS 抑制 ATG4 蛋白酶的活动进而促进自噬小体的形成^[27]。而在 CHEN 等^[28]的研究中发现,自噬可以由褪黑素激活进而减轻 EBI,减少神经细胞凋亡。由此可见,EBI 可以释放一系列 ROS 对神经细胞造成损伤,同时也可以通过自噬的激活保护神经细胞免于凋亡。

2 自噬参与 SAH 的 EBI 阶段

研究表明,SAH 后的 EBI 阶段,Beclin-1 及其他相关指标表达显著升高,在电镜下可发现多膜胞质空泡、核收缩、线粒体肿胀和自噬小泡等,表明受损神经细胞内自噬溶酶体途径激活^[29-30]。此外,EBI 后内质网内的钙离子释放进入细胞质内,钙离子浓度升高通过 1,4,5-三磷酸肌醇受体(IP3R)激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMKK)/AMPK 通路,解除 mTOR 对 ULK1 复合物的抑制作用,单独使用钙离子动员剂使细胞内钙离子浓度升高仍可促进自噬激活^[29-30]。电镜观察发现,SAH 后溶酶体完整性被破坏,致使细胞内损坏的线粒体聚集,同时激活自噬。

2.1 自噬与 EBI 的氧化应激

SAH 伴随而来的氧化应激可产生 ROS,对蛋白质、脂质和核酸都有毁灭性损伤;此外,存在于蛛网膜下腔的血液降解为高铁血红蛋白、血红素等物质,参与 EBI^[31-33],这些 ROS 物质随着脑脊液的流动而遍布整个中枢神经系统^[34],同时激活自噬进而减轻 EBI 带来的神经细胞凋亡^[28]。FUMOTO 等^[35]研究显示,在 SAH 模型中应用依达拉奉后可以阻止基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达和激活,并减少血脑屏障的主要构成因素紧密连接蛋白的降解,这在应用其他抗氧化剂的实验中亦得到了验证^[36]。除紧密连接以外,血管内皮细胞也是构成血脑屏障的重要成分,FUMOTO 等^[35]同时发现内皮细胞的凋亡水平下降并可维持内皮细胞屏障功能,这种预防作用间接表明氧化应激可以介导 EBI 内皮细胞凋亡。

2.2 自噬与 EBI 的神经炎症

LC3 是自噬体的生物标记物,Beclin-1 是一种在自噬中有重要作用的 Bcl-2 相互作用蛋白。LC3 和 Beclin-1 被普遍认为是自噬的标记物,在自噬体形成过程

中表达增加,同时刺激一种细胞溶酶体降解酶组织蛋白酶 D(cathepsin D)的表达。LEE 等^[30]研究发现,在 SAH 后 24 h 内,LC3-II、Beclin-1 和 cathepsin D 水平逐渐上升;WANG 等^[14]同样证实了自噬的激活,并表明自噬在 24 h 达到峰值,在 48 h 逐渐恢复正常水平,缓解了 EBI 对神经细胞的损伤。在神经炎症方面,促炎性晚期糖基化终产物受体(the receptor for advanced glycation end products,RAGE)在 EBI 中具有调节自噬和凋亡的作用,抑制 RAGE 可显著增加 SAH 后 caspase-3 和 bax 的裂解水平,并降低 Bcl-2 水平。阻断 RAGE 可减少 SAH 引起的 LC3-II 和 Beclin-1 上调,并减少神经炎症性细胞因子,表明 RAGE 在神经炎症方面同样有调节作用,NF- κ B 借助 RAGE 途径刺激神经炎症介质发挥主导作用^[37]。在 SAH 后 24 h 抑制 RAGE 可以阻止小胶质细胞的活化及肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1 β 和环氧合酶-2(COX-2)的释放,而 RAGE 被阻断时,caspase-3 和 bax 水平升高,LC3 和 Beclin-1 水平降低,表明抑制 RAGE 将促进细胞的凋亡并抑制自噬特异因子的表达^[38]。RAGE 对于 SAH 后神经细胞凋亡与自噬之间的平衡反馈,可为改善 SAH 预后提供潜在的靶点。

2.3 自噬的激活与抑制

在实验性 SAH 模型中,应用雷帕霉素(一种自噬激活剂)的小鼠早期 LC3 和 Beclin-1 水平显著升高,24 h 达高峰,其临床行为量表上的改善优于对照组 SAH 大鼠;而应用 3-甲基腺嘌呤(一种自噬抑制剂)的小鼠与前者正好相反,其神经功能缺损加重,表明自噬的激活对 EBI 有一定的修复作用^[14]。在改良 SAH 模型中,也发现使用 3-甲基腺嘌呤或渥曼青霉素治疗会降低大鼠神经功能评分,增加神经元凋亡,而雷帕霉素和预防性辛伐他汀联合应用可提高自噬活性,抑制细胞凋亡^[39]。在这个过程中,自噬激活可以抑制线粒体凋亡途径,减少了神经细胞凋亡,从而有效地改善 EBI^[40]。自噬的另一种激活剂褪黑素同样可以降低 caspase-3 的活性和凋亡活性,包括提高 LC3-II/LC3-I 比值,表明褪黑素激活自噬可改善 SAH 后大鼠细胞的凋亡,进而支持了自噬对 EBI 的保护作用^[28]。

3 小 结

本文重点阐述了自噬在 SAH 后 EBI 阶段发挥的重要作用,自噬激活可以保护神经细胞免于凋亡进而减轻 SAH 造成的脑损伤,而调控自噬的主要信号通路是 AMPK/mTOR 信号通路,自噬激活剂可能通过磷酸化 ULK1 蛋白触发自噬级联反应的启动,为 SAH 患者预后提供了新方向。适当的自噬激活可以为 SAH 患者带来有益的方面,而长期自噬状态的持续和过度的自噬均会导致神经细胞发生程序性死亡,给神经功能带来一定的损伤。为此,需要更深入的研究自噬在 EBI 的作用机制,通过 RAGE 这样潜在的

靶点调控凋亡与自噬之间的平衡,使 SAH 后自噬朝着有利的方向发展。自噬参与 SAH 神经保护像一把双刃剑,必须在激活自噬的同时并对自噬进行控制,使其在整个疾病的过程中发挥有益的作用而避免对神经细胞的损伤,故选择适合的激活剂与自噬的调控靶点是下一步研究方向。因此,需要更深入地研究 SAH 和自噬调控的具体机制,并探究二者之间的具体关系,为 SAH 治疗提供新的策略。

参考文献

- [1] ONUR O A, FINK G R, KURAMATSU J B, et al. Aneurysmatic subarachnoid haemorrhage [J]. *Neurol Res Pract*, 2019, 1: 15.
- [2] GONÇALVES B, TURON R, MENDES A, et al. Effect of early brain infarction after subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 115: e292-298.
- [3] 刘思齐, 张艳, 孙娟, 等. 蛛网膜下腔出血后继发性脑血管痉挛的研究进展 [J]. *解剖学报*, 2019, 50(4): 537-542.
- [4] LIU H, DIENEL A, SCHÖLLER K, et al. Microvasospasms after experimental subarachnoid hemorrhage do not depend on endothelin a receptors [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 693-699.
- [5] GERAGHTY J R, DAVIS J L, TESTAI F D. Neuroinflammation and microvascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage: emerging components of early brain injury related to outcome [J]. *Neurocrit Care*, 2019, 31(2): 373-389.
- [6] VAN LIESHOUT J H, DIBUÉ-ADJEI M, CORNELIUS J F, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosurg Rev*, 2018, 41(4): 917-930.
- [7] RASS V, HELBOK R. Early brain injury after poor-grade subarachnoid hemorrhage [J]. *Curr Neurol Neurosci*, 2019, 19(10): 78.
- [8] LEINONEN V, VANNINEN R, RAURAMAA T. Raised intracranial pressure and brain edema [J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 145: 25-37.
- [9] LAI N, WU D, LIANG T, et al. Systemic exosomal miR-193b-3p delivery attenuates neuroinflammation in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 74.
- [10] LEE J Y, KEEP R F, HE Y, et al. Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2010, 30(11): 1793-1803.
- [11] CHUN Y, KIM J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life [J]. *Cells*, 2018, 7(12): 278.
- [12] GUO D, XIE J, ZHAO J, et al. Resveratrol protects early brain injury after subarachnoid hemorrhage by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the Akt/mTOR pathway [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(5): 368-379.
- [13] CODOGNO P, MEHRPOUR M, PROIKAS-CEZANNE T. Canonical and non-canonical autophagy: variations on a common theme of self-eating? [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2011, 13(1): 7-12.
- [14] WANG Z, SHI X Y, YIN J, et al. Role of autophagy in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 46(1): 192-202.
- [15] HOLLENSTEIN D M, KRAFT C. Autophagosomes are formed at a distinct cellular structure [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 65: 50-57.
- [16] JANZEN N R, WHITFIELD J, HOFFMAN N J. Interactive roles for AMPK and glycogen from cellular energy sensing to exercise metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3344.
- [17] 宋康, 白振忠, 格日力. AMPK 调控能量代谢及线粒体稳态 [J]. *生理科学进展*, 2019, 50(6): 447-451.
- [18] 张新颖, 毛景东, 杨晓燕, 等. AMPK/mTOR 信号通路的研究进展 [J]. *微生物学杂志*, 2019, 39(3): 109-116.
- [19] CHOO A Y, KIM S G, VANDER HEIDEN M G, et al. Glucose addiction of TSC null cells is caused by failed mTORC1-dependent balancing of metabolic demand with supply [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(4): 487-99.
- [20] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy [J]. *Science*, 2011, 331(6016): 456-461.
- [21] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation [J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.
- [22] LI Z, HAN X. Resveratrol alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage: possible involvement of the AMPK/SIRT1/autophagy

- phagy signaling pathway[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(11):1339-1350.
- [23] ELLIS L, KU S Y, RAMAKRISHNAN S, et al. Combinatorial antitumor effect of HDACs and the PI3K-Akt-mTOR pathway inhibition in a Pten deficient model of prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12):2225-2236.
- [24] 尹承龙, 劳学军, PI3K-AKT-mTOR 信号通路的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2016, 9(1):145-148.
- [25] YU T, FAN Y, XU Y, et al. Standardized Ginkgo biloba extract EGb 761[®] attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the activation of Akt signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107:329-337.
- [26] SUN J, YANG X, ZHANG Y, et al. Salvinin A attenuates early brain injury through PI3K/Akt pathway after subarachnoid hemorrhage in rat[J]. *Brain Res*, 2019, 1719:67-70.
- [27] SCHERZ-SHOVAL R, ELAZAR Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology[J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(1):30-38.
- [28] CHEN J, WANG L, WU C, et al. Melatonin-enhanced autophagy protects against neural apoptosis via a mitochondrial pathway in early brain injury following a subarachnoid hemorrhage[J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(1):12-19.
- [29] BORODKINA A V, SHATROVA A N, DERYABIN P I, et al. Calcium alterations signal either to senescence or to autophagy induction in stem cells upon oxidative stress[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(12):3400-3418.
- [30] LEE J Y, HE Y, SAGHER O, et al. Activated autophagy pathway in experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Brain Res*, 2009, 1287:126-135.
- [31] ZHOU K, SHI L, WANG Z, et al. RIP1-RIP3-DRP1 pathway regulates NLRP3 inflammasome activation following subarachnoid hemorrhage[J]. *Exp Neurol*, 2017, 295:116-124.
- [32] LI Z, HAN X. Resveratrol alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage: possible involvement of the AMPK/SIRT1/autophagy signaling pathway[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(11):1339-1350.
- [33] JORGENSEN A, STAALSOE J M, SIMONSEN A H, et al. Progressive DNA and RNA damage from oxidation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in humans[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(1):51-56.
- [34] DE OLIVEIRA MANOEL A L, MACDONALD R L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:292.
- [35] FUMOTO T, NARAOKA M, KATAGAI T, et al. The role of oxidative stress in microvascular disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(6):684-694.
- [36] HAN Y, ZHANG T, SU J, et al. Apigenin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 40:157-162.
- [37] HO W M, AKYOL O, REIS H, et al. Autophagy after subarachnoid hemorrhage: can cell death be good? [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(9):1314-1319.
- [38] LI H, YU J S, ZHANG D D, et al. Inhibition of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) attenuates neuroinflammation while sensitizing cortical neurons towards death in experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1):755-767.
- [39] WANG Z, SHI X Y, YIN J, et al. Role of autophagy in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 46(1):192-202.
- [40] SUN C M, ENKHJARGAL B, REIS C, et al. Osteopontin attenuates early brain injury through regulating autophagy-apoptosis interaction after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(10):1162-1172.