

自噬与间充质干细胞治疗神经退行性病的相互作用

肖怡¹, 卢硕¹, 葛丽特², 卢明¹<https://doi.org/10.12307/2024.164>

投稿日期: 2023-04-14

采用日期: 2023-06-05

修回日期: 2023-06-29

在线日期: 2023-07-13

中图分类号:

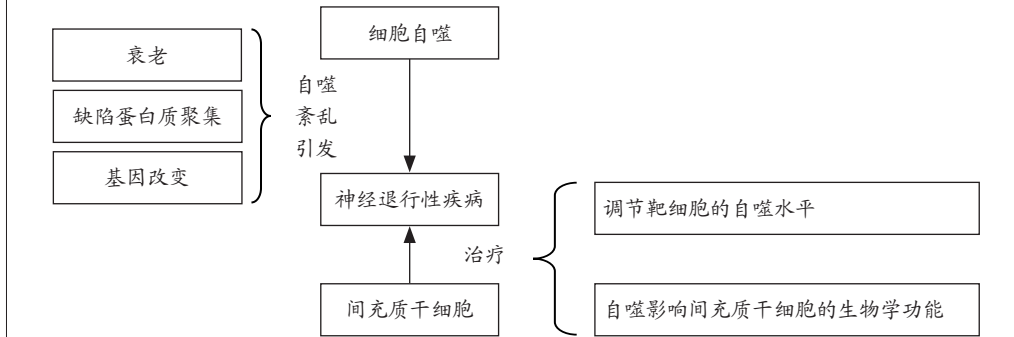
R472; R318; R741.02

文章编号:

2095-4344(2024)19-03111-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 自噬与间充质干细胞治疗神经退行性疾病及相互作用



文题释义:

自噬: 是一种通过控制分子降解和细胞器周转来维持生物能量稳态的细胞机制, 广泛存在于真核细胞中, 在回收和降解受损的细胞成分中起着重要作用。

间充质干细胞: 是一种具有旁分泌、免疫调节及多向分化潜能的成体干细胞, 具有免疫应答低、成瘤风险低、无伦理问题等优势, 是细胞治疗和组织工程的首选种子细胞。

摘要

背景: 神经元的自噬功能紊乱和异常蛋白质聚集是神经退行性疾病的主要病理改变, 间充质干细胞与自噬的联系及其相互作用代表一种治疗神经退行性疾病可能的机制。

目的: 围绕自噬与间充质干细胞治疗神经退行性疾病及其相互作用的研究进展进行综述, 旨在为治疗神经退行性疾病提供理论依据和新思路。

方法: 在PubMed和中国知网数据库以“autophagy, neurodegenerative diseases, mesenchymal stem cells, Parkinson's disease, Alzheimer's disease”为英文检索词, 以“自噬, 神经退行性疾病, 间充质干细胞, 帕金森病, 阿尔茨海默病”为中文检索词, 检索相关文献, 最终纳入59篇文献进行综述。

结果与结论: ①自噬平衡有益于维持中枢神经系统内外环境的稳定性以及控制神经退行性疾病的病程进展; ②自噬作为一种维持细胞更新和平衡状态的动态循环机制, 可影响间充质干细胞的迁移、存活、分化、抗凋亡和免疫调控等生物学功能, 同时优化其对疾病的治疗疗效; ③间充质干细胞是一类重要的神经保护剂, 可通过调节细胞自噬水平高低, 以此减轻神经退行性疾病的病理学特征并改善其功能障碍, 这可能与分解代谢过程中特定的细胞条件和激活水平有关。

关键词: 自噬; 神经退行性疾病; 间充质干细胞; 帕金森病; 阿尔茨海默病

Interaction between autophagy and mesenchymal stem cells in treatment of neurodegenerative diseases

Xiao Yi¹, Lu Shuo¹, Ge Lite², Lu Ming¹

¹Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University (921 Hospital), Hunan Provincial Key Laboratory of Neurorestoratology, Changsha 410003, Hunan Province, China; ²Department of Neurology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410003, Hunan Province, China
Xiao Yi, Master candidate, Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University (921 Hospital), Hunan Provincial Key Laboratory of Neurorestoratology, Changsha 410003, Hunan Province, China

Corresponding author: Lu Ming, Chief physician, Doctoral supervisor, Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University (921 Hospital), Hunan Provincial Key Laboratory of Neurorestoratology, Changsha 410003, Hunan Province, China

Co-corresponding author: Ge Lite, Assistant researcher, Department of Neurology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410003, Hunan Province, China

¹湖南师范大学第二附属医院(第921医院), 神经修复学湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 410003; ²中南大学湘雅二医院神经内科, 湖南省长沙市 410003

第一作者: 肖怡, 女, 1998年生, 湖南省岳阳市人, 汉族, 湖南师范大学第二附属医院(第921医院)在读硕士, 主要从事干细胞及神经修复学研究。

通讯作者: 卢明, 主任医师, 博士生导师, 湖南师范大学第二附属医院(第921医院), 神经修复学湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 410003

共同通讯作者: 葛丽特, 助理研究员, 中南大学湘雅二医院神经内科, 湖南省长沙市 410003

<https://orcid.org/0009-0008-1760-1036> (肖怡)

基金资助: 湖南省重点研发计划项目(2020SK2102), 项目负责人: 卢明; 湖南省教育厅研究生科研创新项目(CX20220528), 项目负责人: 肖怡

引用本文: 肖怡, 卢硕, 葛丽特, 卢明. 自噬与间充质干细胞治疗神经退行性病的相互作用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(19):3111-3116.



Abstract

BACKGROUND: Neuronal autophagy disorder and abnormal protein aggregation are the main pathological changes of neurodegenerative diseases. The relationship and interaction between mesenchymal stem cells and autophagy represent a possible mechanism for the treatment of neurodegenerative diseases.

OBJECTIVE: To review the research progress of autophagy and mesenchymal stem cells in the treatment of neurodegenerative diseases and their interaction in order to provide a theoretical basis and new ideas for the treatment of neurodegenerative diseases.

METHODS: PubMed and CNKI databases were searched for relevant articles using “autophagy, neurodegenerative diseases, mesenchymal stem cells, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease” as the search terms in Chinese and English. Totally, 59 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Autophagy homeostasis is beneficial for maintaining the stability of the internal and external environment of the central nervous system and for controlling the progression of neurodegenerative disease. (2) As a dynamic circulation mechanism to maintain cell renewal and equilibrium, autophagy can affect the biological functions of mesenchymal stem cells such as migration, survival, differentiation, anti-apoptosis and immune regulation, and optimize their therapeutic efficacy for diseases. (3) Mesenchymal stem cells are an important class of neuroprotective agents that can alleviate pathological features and improve dysfunction in neurodegenerative diseases by regulating the level of cellular autophagy, which may be related to specific cellular conditions and activation levels in catabolic processes.

Key words: autophagy; neurodegenerative disease; mesenchymal stem cell; Parkinson’s disease; Alzheimer’s disease

Funding: Key Research and Development Project of Hunan Province, No. 2020SK2102 (to LM); Graduate Research and Innovation Project of Hunan Education Department, No. CX20220528 (to XY)

How to cite this article: XIAO Y, LU S, GE LT, LU M. Interaction between autophagy and mesenchymal stem cells in treatment of neurodegenerative diseases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(19):3111-3116.

0 引言 Introduction

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDDs) 是一类由于神经元结构或功能逐渐丧失甚至死亡而导致功能障碍的疾病，通常伴有氧化应激增加、线粒体功能缺陷和神经炎症。这是一类困扰全球人群的疾病，目前可用的治疗方法仍然有限或是治疗结果显示不佳。自噬作为一种细胞内降解系统，在细胞稳态调控和衰老过程中起着重要作用，有证据表明 NDDs 的自噬功能出现不同程度的损害，而基于间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 的疗法作为一种新兴手段，可通过调控靶细胞自噬水平干扰 NDDs 的发生发展，已取得了不错的治疗效果^[1-2]。同时，自噬系统也会影响 MSCs 的基本特性，有利于提高细胞移植后存活率及其原有的生物学功能，从而增强对疾病的治疗疗效。因此，自噬既可以作为疾病治疗的靶点又可以作为预处理的一种方式，具有良好的研究和应用前景，见图 1^[3]。此文章就自噬与 MSCs 治疗 NDDs 及其相互作用的研究进展综述如下。

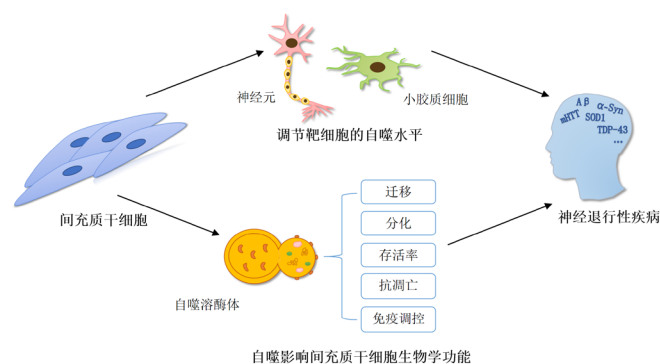


图 1 | 自噬与间充质干细胞治疗神经退行性疾病及其相互作用示意图

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于 2022 年 12 月进行检索。
- 1.1.2 检索文献时限 文献发表时限为 2012 年 1 月至 2022 年 12 月。
- 1.1.3 检索数据库 PubMed 和中国知网数据库。
- 1.1.4 检索词 以“autophagy, neurodegenerative diseases, mesenchymal stem cells, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease”为英文检索词，以“自噬，神经退行性疾病，间充质干细胞，帕金森病，阿尔茨海默病”为中文检索词。
- 1.1.5 检索文献类型 研究原著和综述。
- 1.1.6 手工检索情况 未进行手工检索。
- 1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库检索为例，见图 2。
- 1.1.8 检索文献量 从 PubMed 和中国知网数据库进行初步检索，分别获得英文文献 5 841 篇和中文文献 696 篇，共 6 537 篇。

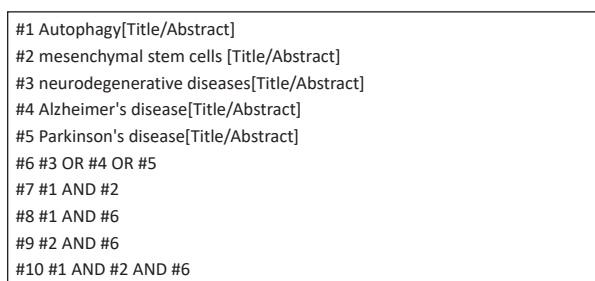


图 2 | PubMed 数据库检索策略图

1.2 入选标准

- 1.2.1 纳入标准 ①自噬与 MSCs 治疗 NDDs 及其相互作用的相关研究；②创新点和原创性高的研究；③该领域发表年份较近的文献。
- 1.2.2 排除标准 ①与该研究内容相关性差的文献；②重复性文献。
- 1.3 质量评估和数据的提取 所选文献内容观点创新，具有科学严谨性和前瞻性，能够体现此次研究主题和最新研究进展。初步检索获得 6 537 篇文献，通过阅读文献内容进行筛选，去除相关性差及重复性文献，最终纳入 59 篇文献。文献筛选流程图，见图 3。

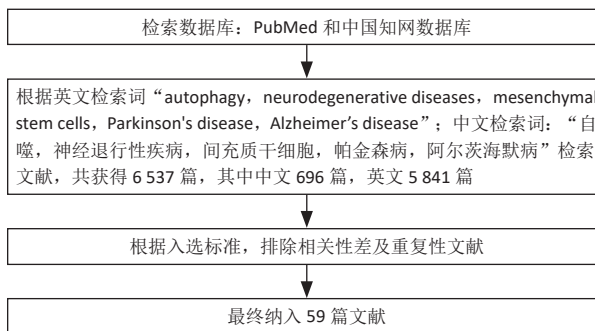


图 3 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 细胞自噬及其分子机制 自噬是由比利时生物化学家 Christian de Duve 于 1963 年提出，字面意思为“自我吞噬”，是一种进化保守的细胞内降解过程，可将整合在双膜囊泡内的细胞质货物输送到溶酶体中进行降解。根据将细胞内容物转运到溶酶体的不同方式，分为 3 种类型的自噬过程：巨自噬、微自噬及伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)^[4]。巨自噬是针对细胞内外刺激的主要途径，将细胞质内容物经自噬体的双膜囊泡递送至溶酶体中进行降解^[5]。微自噬则直接由溶酶体内陷或突出来隔离并降解自噬货物^[6]。在 CMA 中，常借助伴侣热休克同源物来特异性识别含有 KFERQ 样基序的靶蛋白，通过溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosomal associated membrane protein2, LAMP2A) 寡聚

形成的通道转移到溶酶体进行降解^[7]。

巨自噬的形成包括多个步骤，受一系列自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 的调节。巨自噬的过程可以分为诱导自噬、自噬体形成、自噬体与溶酶体融合及底物降解，主要受到雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-dependent protein kinase, AMPK) 这 2 种信号分子来调节自噬活性。以低能量状态为例，细胞通过抑制 mTORC1 和激活 AMPK，产生一系列磷酸化事件正性调节 ULK1/2-ATG13-FIP200 复合物，随后激活 VPS34-VPS15-Beclin1 复合物，有利于促进自噬相关蛋白的组装和前体结构的合成，从而形成自噬前体^[8]。此外，在抑制 mTORC1 时，伴随着核转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 易位至细胞核，促使大量自噬和溶酶体相关基因转录，确保该途径中关键成分的合成和自噬底物的有效降解^[9]。

自噬体膜的延伸涉及到 2 个泛素样结合系统。一方面，ATG12 通过 ATG7 和 ATG10 介导的泛素样活化途径与 ATG5 进行共价连接后，ATG16L1 与 ATG5 进行非共价结合，形成 ATG12-ATG5-ATG16L1 复合物。另一方面，由半胱氨酸蛋白酶 ATG4 裂解微管相关蛋白 1-轻链 3 (light chain3, LC3) 的 C-末端，生成 LC3- I，与 ATG7、ATG3 和 ATG12-ATG5-ATG16L1 发生级联反应，形成与磷脂酰乙醇胺偶联的 LC3- II，并被招募到自噬体膜上^[10]。当自噬受体识别特定货物将其转运到自噬小体后，成熟的自噬体被运输到溶酶体附近，由一些融合因子如单体 GTP 酶 7 (targeting GTPase7, Rab7)、异位 P 颗粒自噬蛋白 5 同源物 (ectopic P-granules 5, EPG5)、HOPS 复合体 (homotypic fusion and vacuole protein sorting, HOPS)、可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 以及磷酸肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 等参与融合形成自噬溶酶体来降解自噬溶酶体中的内容物^[11]。

微自噬与巨自噬不同，该类型不涉及转运中间体，是直接由溶酶体降解物质的过程。目前，对微自噬的分子调控机制的研究主要集中在底物识别、吞噬和降解方面。其中，泛素化和 ATG8 主要参与底物的识别过程。泛素化是微自噬一种上游信号，而 ATG8 酰化则有助于将蛋白质和细胞器传递给内溶酶体。识别后，通过 SNARE 复合体、ESCRT 复合体以及细胞器之间的膜接触位点等方式对货物进行吸收隔离，最后被溶酶体水解酶降解，该过程主要由 mTORC1 和 TFEB 调控^[12]。

CMA 是一种选择性的自噬降解形式，其选择性取决于底物蛋白中的靶向基序，即一种与 KFERQ 具有生化相似性的五肽序列。因此，也可通过翻译后修饰使底物蛋白去除或携带 KFERQ 样基序来调节 CMA 的水平。在 CMA 过程中，该序列首先在细胞质基质中被伴侣蛋白 HSP70 识别，靶向触发该自噬途径中溶酶体外膜上的 LAMP2A 多聚化形成易位复合物，并与内膜上的 Lys-HSP90 结合，维持复合物的稳定性。这种蛋白复合物允许底物蛋白质被摄入到溶酶体腔中进行降解。随后，由 Lys-Hsc70 和延伸因子 1 α 诱导 LAMP2A 多聚体分解为单体形式，允许新底物的结合。LAMP2A 作为转运底物蛋白的中间体，在溶酶体中的状态很大程度上决定溶酶体水解酶降解的速率^[13]。

细胞自噬核心调控机制汇总表 1。

表 1 | 细胞自噬核心调控机制汇总

第一作者	发表年份	相关调控基因及其信号通路	作用
GALLUZZI ^[8]	2019	AMPK mTORC1	正性调控作用 负性调控作用
NAKATOGAWA ^[14]	2020	ATG1/ULK 蛋白激酶复合物 ATG9 / 含有 ATG9 的囊泡 Class III PI3K 复合物	促进自噬相关蛋白的组装和前体结构的合成 有助于自噬前体结构的合成 在自噬小体相关细胞膜中产生 PtdIns3P，并在成核阶段发挥重要作用
NNAH ^[9]	2019	TFEB	抑制 mTORC1 的同时，促使自噬和溶酶体相关基因转录
NAKATOGAWA ^[10]	2013	泛素样蛋白复合物 (ATG12 和 Atg8/LC3)	参与膜延长和囊泡扩增
LÓRINCZ ^[11]	2020	Rab7、EPG5、PI、HOPS 复合体和 SNARE	参与融合形成自噬溶酶体

2.2 细胞自噬与 MSCs 的联系

2.2.1 MSCs 的生物学特性 MSCs 被定义为具有自我更新能力的贴壁成纤维样细胞群体，即在特定条件下实现体外扩增且不改变其细胞表型^[15]。最早在骨髓中被发现，也可在脂肪、脐血、骨髓、滑膜、鼻黏膜和毛囊等其他生物组织中提取。由于 MSCs 表现出极低的免疫原性和多功能生物学特征，受到密切关注^[16-18]。

作为一种具有跨系分化能力的细胞，MSCs 可在特定微环境下向不同类型的神经细胞分化，这提示使用 MSCs 来源的细胞类型来替换受损的神经组织，可促进再生修复^[19]。此外，MSCs 具有优先迁移到损伤区域的特性，通过旁分泌效应对损伤区域中的驻留细胞产生营养支持作用，有利于神经再生及其组织功能恢复^[20]。此外，MSCs 具有很强的免疫调节能力，能够通过细胞间接触、分泌多种可溶性细胞因子和释放细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 等方式调控免疫反应，抑制神经炎症级联反应，减少体内斑块负荷和细胞死亡，同时为神经细胞的修复与再生提供良好微环境，有望成为 NDDs 的有效治疗方法^[21]。

2.2.2 细胞自噬对 MSCs 的影响 在过去的 20 多年里，MSCs 已经广泛应用于治疗各类疾病，包括 NDDs，但其大部分功能在体外长期扩增或移植后暴露于恶劣微环境时会不可避免地受到影响^[22]。有研究显示，在应激条件下，MSCs 的自噬活性会有所增加，这可能是应对环境压力的一种保护机制。棕榈酸酯是一种常见的饱和脂肪酸，该物质在致使骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 发生凋亡的同时，伴随着信号通路 ROS-JNK/p38 MAPK 的激活和自噬通量的改变，并且将其与自噬激活剂雷帕霉素共培养后，能够显著减少由棕榈酸酯诱导的细胞凋亡^[23]。后续有研究者将经雷帕霉素处理后的 MSCs 移植到心肌梗死的大鼠模型中，发现可有效提高 MSCs 在移植后的存活率；与未处理的 MSCs 相比，心肌梗死面积和心脏功能也得到明显恢复，可能归因于旁分泌因子的增加^[24]。因此，使用雷帕霉素预激活自噬可能是改善 MSCs 移植效率的可行策略。

MSCs 的干性被认为是一种多潜能状态，主要包括自我更新和多分化潜能这两大部分，但细胞内外应激和衰老等因素似乎会损害 MSCs 的特征。有证据表明，来源于老年供体的 BMSCs 自我更新和三系分化能力呈现出下降趋势，自噬受体 OPTN 缺陷也会导致 BMSCs 发生衰老，使体内骨质流失增加，然而对 BMSCs 进行自噬激活后可逆转上述现象，并恢复衰老 MSCs 的生物学特性，这提示经自噬途径维持 MSCs 的干性成为一种可能^[25-26]。同时，Li 等^[27]已证实 MSCs 也需要自噬来保证基本治疗特性。该学者发现自噬能够主导 MSCs 的迁移、抗凋亡和神经分化等功能，且抑制自噬会减弱 MSCs 促神经发生、突触形成以及清除 β 淀粉样蛋白等效应，使其丧失对 APP/PS1 转基因小鼠原有的治疗效果，这有助于进一步明确自噬与 MSCs 之间的功能关联。

已有证据表明自噬参与 MSCs 的免疫调控过程，进而强化对各种疾病的治疗疗效，但当前对其机制的研究主要集中在对 T 淋巴细胞的调节作用方面。CEN 等^[28]采用雷帕霉素和 3-甲基腺嘌呤预调节自噬，以探究自噬在 MSCs 免疫调节上的作用，结果显示雷帕霉素预处理 MSCs 可有效促进调节性 T 细胞的分化及对 CD4⁺T 淋巴细胞的招募，并优化对 Th1 细胞和炎症细胞因子抑制作用，这一过程与 CXCL8 和转化生长因子 β 1 介导的自噬活化密切相关。Pacer 是一种新型自噬增强子，BERGMANN 等^[29]证实 Pacer 敲除会导致 MSCs 免疫调节的关键因子 PTGS 表达水平降低，从而减弱对 T 细胞的抑制作用；反之，过表达该基因则能够提升 MSCs 的免疫抑制效果，说明刺激自噬有利于增强 MSCs 的免疫调节特性。然而，最近一项涉及肝纤维化的研究报道，自噬会导致 MSCs 的免疫抑制和抗纤维化能力有所减弱，通过沉默基因 Beclin1 抑制自噬反而可以增加 MSCs 分泌免疫抑制递质前列腺素 E2，减少 CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞在纤维化肝脏中的浸润，使免疫抑制功能得到恢复^[30]。DANG 等^[31]在不同疾病背景下通过敲低 MSCs 中的 Beclin 1 后也得出类似的实验结果。由此可见，自噬对 MSCs 的生物学功能的影响并不单一，调节方式和反应的信号通路不同会导致调控结果出现较大差异性。

综上所述，自噬作为细胞适应应激的机制之一，在 MSCs 的迁移、存活、分化、抗凋亡和免疫调控等方面发挥着显著的调节作用，通过使用基因修饰、特异性激活剂或抑制剂等方式预调节自噬，可改善 MSCs 在机体内环境中的再生能力，有助于提高移植的 MSCs 在组织损伤中

的治疗效果,但由于细胞内自噬过程及其通路较为复杂,明确细胞自噬的最佳水平范围和确切机制,并需要根据需要精确调控 MSCs 的自噬水平使其治疗效果达到最优化,对 MSCs 的应用研究具有重要意义,见表 2。

表 2 | 细胞自噬影响间充质干细胞生物学功能的相关研究汇总

第一作者	发表年份	细胞类型	干预方式	实验结论
LIU ^[23]	2018	BMSCs	雷帕霉素和 3-甲基腺嘌呤预处理	棕榈酸酯通过 ROS-JNK/p38 MAPK 途径诱导自噬,并保护 BMSCs 免受该物质诱导的细胞凋亡
LI ^[24]	2020	BMSCs	雷帕霉素和 3-甲基腺嘌呤预处理	雷帕霉素预激活自噬可提高 BMSCs 移植后的存活率、分化和旁分泌功能,从而有效促进梗死心肌的修复和心脏功能的改善
MA ^[25]	2018	BMSCs	雷帕霉素和 3-甲基腺嘌呤预处理	自噬在老年 BMSCs 中被下调,使用雷帕霉素预激活自噬可通过调节活性氧水平和 p53 表达来恢复衰老 BMSCs 的生物学功能,改善老年小鼠的骨质流失
LIU ^[26]	2021	BMSCs	调节自噬受体 OPTN 的表达	自噬受体 OPTN 通过促进成骨和减弱 BMSCs 的脂肪生成来影响骨代谢,可通过过表达 OPTN 或抑制选择型底物 FABP3 来缓解老年小鼠的骨质流失
LI ^[27]	2018	UC-MSCs	雷帕霉素和 3-甲基腺嘌呤预处理	自噬主导 UC-MSCs 迁移,抗凋亡和神经元分化等功能,并通过促神经发生和突触形成等方式来增强对 APP/PS1 转基因小鼠的治疗效果
CEN ^[28]	2019	BMSCs	雷帕霉素和 3-甲基腺嘌呤预处理	自噬通过介导 CXCL8 和转化生长因子 β 1 来调节 BMSCs 对 CD4 ⁺ T 淋巴细胞的招募,促进调节性 T 细胞的分化,并优化对 Th1 细胞和炎症细胞因子的抑制作用
BERGMANN ^[29]	2022	BMSCs	调节自噬增强子 Pacer 的表达	自噬增强子 Pacer 可提升 BMSCs 对 T 细胞的免疫抑制作用,优化对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎的治疗疗效
WANG ^[30]	2020	BMSCs	调节 Beclin 1 的表达	通过沉默基因 Beclin1 抑制自噬可促进 BMSCs 分泌免疫抑制物质前列腺素 E2,减轻 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 淋巴细胞在肝内的浸润程度,从而发挥抗纤维化作用

表注: BMSCs 为骨髓间充质干细胞; UC-MSCs 为脐带间充质干细胞

2.3 细胞自噬与神经退行性疾病的联系

2.3.1 自噬在中枢神经系统中的生理学作用 在中枢神经系统中,其主要功能依赖于神经元中蛋白质和细胞器的稳态调节和质量控制,而神经元作为有丝分裂后的细胞,并不能简单地通过细胞分裂来丢弃功能失调的细胞成分。因此,神经元需要强大的调控机制来维持体内平衡并保证细胞活性和功能^[32]。自噬作为一种溶酶体降解途径,既可以选择性地吞噬异常蛋白质和受损的细胞器,将其递送到溶酶体中进行降解,防止可能导致细胞损伤和死亡的有害成分的积累,也可以通过回收利用葡萄糖、氨基酸和脂质,为细胞的生命活动提供能量,应对应激状态^[33]。

研究报道,小鼠体内自噬核心基因丧失会导致胚胎或新生鼠死亡,由此已经建立多个神经系统特异性敲除小鼠模型来分析自噬在神经功能中的确切作用。已证明自噬参与神经元的存活发育、信息处理、记忆编码和认知功能等,对神经元中的核心自噬基因进行敲除则会导致轴突肿胀、受损细胞器和泛素阳性聚集体的积累、神经元发育异常以及进行性变性死亡^[34-35]。例如, KUIJPERS 等^[36]在缺乏 ATG5 的小鼠中发现神经元自噬丧失会使内质网在轴突中选择性地积累,并证明自噬能够通过控制轴突内质网中的钙储存来调节健康神经元和突触前神经传递。

神经胶质细胞是神经组织中与神经元有着紧密联系的另一类细胞,神经胶质细胞的自噬障碍也会对神经元功能和健康产生影响。多发性硫酸酯酶缺乏症(multiple sulfatase deficiency, MSD)是一种严重的溶酶体储存障碍疾病,由硫酸酯酶修饰因子 1 基因(sulfatase modifying factor1, SUMF1)突变引起, DI MALTA 等^[37]发现缺乏该基因的星形胶质细胞中有严重的溶酶体储存和自噬功能障碍,后续在与神经元共培养实验中,发现该细胞失去支持神经元生存和功能的能力。小胶质细胞是

大脑中常驻的免疫细胞,在神经系统发生炎症等应激状态时被激活,用于维持大脑稳态。XU 等^[38]证明 ATG7 的特异性缺失会使该细胞在体内过度成促炎状态,出现脂质稳态缺陷并增加神经元中 tau 蛋白扩散。同时,选择性自噬可以通过降解炎性小体 NLRP3 调节白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的产生来影响小胶质细胞活化^[39]。此外,由 BNIP3L 介导的线粒体自噬可减少小胶质细胞前体细胞的氧化应激,并有效促进其向成熟小胶质细胞分化,有利于促进中枢神经系统中的髓鞘生成^[40]。由此可见,神经胶质细胞的自噬功能是否正常决定着神经元的状态。

2.3.2 细胞自噬对神经退行性疾病的影响 衰老是神经退行性变最常见的危险因素。STAVOE 等^[41]发现与年轻小鼠相比较,来自老年小鼠神经元中的自噬体生物发生事件大多数表现出明显停滞,自噬囊泡也出现明显的形态学差异。这些停滞的结构遵循大部分自噬机制,但未能发展成为具有 LC3B 阳性的自噬体。因此,年龄依赖性的自噬活性及功能降低被认为与 NDDs 的发生与进展有关。

早期就有文献报道, NDDs 的神经组织内会出现具有潜在毒性的蛋白质累积,并导致神经细胞的生理功能逐渐丧失甚至死亡。大脑和脊髓等器官中错误折叠蛋白质的聚集或原纤维的异常积累已成为各种 NDDs 的病理标志,例如阿尔茨海默症中的 β 淀粉样蛋白、帕金森病中的 SNCA/ α -突触核蛋白(synuclein, α -Syn)、亨廷顿病中突变亨廷顿蛋白(mutant huntingtin, mHTT)、肌萎缩侧索硬化症中的突变型超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase, SOD1)和 TAR-DNA 结合蛋白 43(TAR DNA binding protein-43, TDP-43)等^[2]。许多科学家研究了自噬在 NDDs 中的作用,发现这些异常蛋白聚集体可作为自噬底物被清除,且自噬降解效率与聚集蛋白数量和毒性有关^[42]。另外有研究报道,细胞外的 α -Syn 可通过 Toll 样受体 4 和下游信号 P38 以及 Akt-mTOR 信号的级联反应破坏溶酶体和小胶质细胞的自噬活性,加剧神经炎症和帕金森病发展^[43-44]。在亨廷顿病小鼠模型中, mHTT 则与线粒体自噬途径中的蛋白质产生异常相互作用,例如 ULK1、BECN1、OPTN、NDP52、SQSTM1/p62 和 NBR1,降低神经元线粒体自噬效率,导致受损线粒体积累和氧化应激增加^[45]。由此可见,这些 NDDs 相关缺陷蛋白可以反向损害自噬功能,加重异常物质的累积和毒性作用,形成一种恶性循环促进病情发展。

细胞自噬的水平与生物学功能同时受到多种因素的调节,部分与 NDDs 发病机制相关的基因显示与自噬功能有密切联系。富含亮氨酸的重复蛋白激酶 2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)基因突变是家族性和散发性帕金森病最常见的原因。有学者发现在 LRRK2 突变小鼠胚胎的成纤维细胞中出现溶酶体功能障碍和 CMA 底物降解受损,导致 SNCA 寡聚物随年龄增长在大脑中进行性积累,这种细胞缺陷可以通过使用 CMA 特异性激活剂 AR7 矫正^[46]。同样,阿尔茨海默症中 PSEN1 缺陷可使神经干细胞 TFEB 的表达降低,导致自噬溶酶体途径相关蛋白转录和翻译水平下调,这提示与 NDDs 有关的危险基因可破坏并抑制机体自噬反应^[47]。近来, NDDs 和 p62、NBR1、UbqIn2、OPTN 等聚集性受体蛋白的相关性也越来越明显,这些受体蛋白的突变最终会导致选择性自噬在大脑中缺失,与在 NDDs 中出现的自噬功能失调一致^[48]。

简而言之,自噬是各种有害聚集蛋白的主要降解途径,由于各种原因引起的自噬异常和错误折叠蛋白质沉积作为 NDDs 重要发病机制已经得到证实,通过调控自噬环节靶向聚集蛋白分子可能是缓解神经死亡的一种策略。

2.4 间充质干细胞基于自噬途径治疗神经退行性疾病的作用

2.4.1 阿尔茨海默症 阿尔茨海默症是第一大脑神经系统变性疾病,主要表现为 β 淀粉样蛋白斑块沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化造成的大量神经元死亡,以及大脑多个区域内突触缺失引发的认知障碍。早期 MSCs 已被证明能够调节阿尔茨海默症模型中的自噬溶酶体功能,由此增加 β 淀粉样蛋白的清除率。SHIN 等^[49]在 β 淀粉样蛋白处理后的神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 中发现细胞活力显著下降,但自噬信号却表现为增高趋势且胞浆中出现大量未与溶酶体融合的自噬液泡。这些结果表明,细胞死亡可能与继发于自噬溶酶体形成失败的自噬功能障碍有关。然而, MSCs 可通过上调 Beclin-1 诱导该细胞中自噬溶酶体形成来减少 β 淀粉样蛋白的产生,从而提高神经元的存活率。由此可见, MSCs 具有重新激活自噬途径来达到神经保护效应的能力。其他研究则描述 MSCs 通过调节组织细胞的自噬机制来发挥其治疗作用。小胶质细胞作为大脑的第一道防

线,参与受体介导的吞噬和降解,因此部分研究将 β 淀粉样蛋白清除效率低下归因于小胶质细胞异常。此外, β 淀粉样蛋白斑块虽然会被周围激活的小胶质细胞从细胞外环境中摄取,但最终会导致该细胞死亡且释放胞内累积的寡聚蛋白,助长斑块形成。研究结果显示脐带间充质干细胞来源的条件培养基可以保护小胶质细胞和神经元免受 β 淀粉样蛋白诱导的细胞死亡并促进对 β 淀粉样蛋白的吞噬作用,这与小胶质细胞中自噬相关蛋白以及降解酶的表达上调有关^[50]。

2.4.2 帕金森病 一些报告表明自噬在帕金森病的发病机制中占据重要地位,自噬系统功能紊乱可能导致 α -Syn在细胞内异常聚集,调节细胞本身的自噬可针对大脑受损区域内的选择性破坏机制延缓帕金森病进展。其研究初期主要认为MSCs在干预帕金森病细胞和动物模型后,可以通过显著增强晚期自噬空泡的成熟并与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降低 α -Syn的异常表达,并且显示MSCs的神经保护作用在很大程度上依赖于自噬溶酶体形成介导的溶酶体活性^[51-52]。近年来,该方向的研究开始逐渐涉及到MSCs的旁分泌效应产物,即EVs对自噬水平的调控。

miR-106b是帕金森病患者EVs中下调的miRNAs之一,被证实与自噬有密切相互作用。因此,BAI等^[53]利用神经毒素MPTP诱导帕金森病模型,探究脐带间充质干细胞释放的EVs是否能作为载体将miR-106b传递到神经元中,由此对机体自噬调控产生正向效应,结果显示含miR-106b的EVs可挽救帕金森小鼠中多巴胺能神经元的损失,其LC3 II/LC3 I比值和Bcl-2具有更高的表达趋势。CDKN2B是miR-106b下游的结合因子,在帕金森病神经元中呈现过表达状态,导致神经元自噬被抑制并加剧细胞凋亡。EVs-miR-106b则通过负调控CDKN2B来改善帕金森小鼠的病理状态和行为缺陷。另外一项研究却在上述帕金森病模型中发现自噬水平出现病理性升高,导致神经炎症加重致使大量细胞死亡。来源于脂肪间充质干细胞的外泌体则携带miR-188-3p直接靶向帕金森病发病机制相关的CDK5和NLRP9,抑制细胞自噬和焦亡,以此减轻小鼠模型中的黑质损伤^[54]。在同一疾病条件下所观察到的这种现象差异,可能是MSCs作为类似于一种负反馈机制来调节机体中的自噬稳态来达到治疗目的,这提示机体需要保持一种基本的自噬平衡才能维持正常运行,其干预效应呈现反差,原因可能是特定条件下的影响机制不同。

2.4.3 其他神经退行性疾病 目前,MSCs通过调节细胞自噬对亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化症等其他NDDs的影响和保护作用机制的相关研究报道较少,但这些疾病同样存在上述自噬稳态严重失调的情况。有学者将MSCs经鞘内和肌肉内移植至出现症状的SOD1G93A大鼠体内后,发现MSCs能够通过抑制细胞坏死性凋亡和自噬途径来保护运动神经元和神经肌肉接头并延长其生存时间。然而,该结果与其他研究中所提出的上调自噬达到治疗效果的研究相悖,是否与该领域崇尚的自噬平衡有关尚不可知^[55]。由于文献中针对MSCs调控细胞自噬的水平高低和具体机制未阐明,以上结论仍需进一步证实。但鉴于自噬失调在这些NDDs中产生的不利影响可被其他类型的自噬调节剂抑制,且MSCs被陆续测定存在一种启动细胞自噬的内在调节机制,可能会为这类疾病的个性化疗法开辟新途径^[56]。

MSCs基于自噬途径治疗阿尔茨海默症、帕金森病和其他NDDs的研究汇总见表3。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往该领域研究的贡献和存在的问题 随着人口老龄化程度等问题日益突显,NDDs的患病率开始逐年增加,多项研究证实自噬有益于维持细胞内外环境稳定性和控制NDDs的病程进展,加之MSCs的生物学功能与细胞自噬存在相互作用关系,可通过不同机制调控靶细胞的自噬过程,亦可利用自身自噬水平优化治疗疗效,这为NDDs的靶向治疗提供新思路 and 良好干预措施。然而,自噬水平高低对MSCs生物学功能的影响存在着相互矛盾的观点,预处理方式和作用机制的不同通常会导致调控结果出现差异,MSCs对不同疾病背景下自噬的调控机制和反应的水平高低目前尚未完全阐明,目前仍主要停留在基础研究阶段,具体应用存留许多悬而未决的问题:是否可引导MSCs靶向特定自噬步骤?如何利用MSCs选择性调整靶细胞自噬水平的高低?如何根据需要精确调控MSCs的自噬水平使其治疗效果达到最优化?未来仍需进一步完善其交联信号网络,以便对NDDs的治疗起到更好的指导作用。

表3 | 间充质干细胞基于自噬途径治疗阿尔茨海默症、帕金森病和其他NDDs的相关研究汇总

第一作者	发表日期	实验模型	实验结论
SHIN ^[49]	2014	β 淀粉样蛋白诱导的SH-SY5Y细胞和阿尔茨海默症小鼠模型	间充质干细胞通过调节BECN1的表达、增强自溶酶体形成及经自噬途径对 β 淀粉样蛋白的清除来发挥神经保护作用
XU ^[50]	2018	β 淀粉样蛋白诱导的SH-SY5Y模型	UC-MSCs来源的条件培养基通过调节小胶质细胞中自噬相关蛋白(LC3、Beclin-1、p62)以及降解酶的表达保护小胶质细胞和神经元免受 β 淀粉样蛋白诱导的细胞死亡并促进对 β 淀粉样蛋白的吞噬作用
KIM ^[57]	2020	β 淀粉样蛋白诱导的SH-SY5Y细胞和阿尔茨海默症大鼠模型	胚胎干细胞衍生的间充质干细胞促进自噬溶酶体对 β 淀粉样蛋白的清除,并抑制阿尔茨海默症大鼠模型中 β 淀粉样蛋白诱导的细胞死亡
ABOZID ^[58]	2022	氯化铝诱导的阿尔茨海默症大鼠模型	间充质干细胞可促进自噬溶酶体对 β 淀粉样蛋白和tau的清除,其机制与mTOR的下调有关
PARK ^[51]	2014	MPTP诱导的SH-SY5Y细胞和帕金森病小鼠模型	间充质干细胞治疗明显增强自噬溶酶体的形成,并可能调节帕金森病模型中 α -Syn的表达,这可能致神经毒素存在下的神经元存活率增加
OH ^[52]	2017	人 α -Syn或 α -Syn突变体A5T质粒转染的SH-SY5Y细胞和 α -Syn注射诱导的小鼠帕金森病模型	间充质干细胞可诱导自噬溶酶体形成,并通过增加轴突转运促进 α -Syn清除
CHEN ^[59]	2020	6-羟基多巴胺诱导的SH-SY5Y细胞和帕金森病小鼠模型	间充质干细胞来源外泌体能够促进6-羟基多巴胺刺激的SH-SY5Y细胞增殖,并通过诱导自噬抑制细胞凋亡
BAI ^[53]	2021	MPTP诱导的帕金森病小鼠模型	含miR-106b的间充质干细胞来源细胞外囊泡通过下调CDKN2B增强神经元自噬途径并缓解其凋亡
LI ^[54]	2021	MPTP诱导的MN9D细胞和帕金森病小鼠模型	间充质干细胞来源外泌体携带miR-188-3p靶向CDK5和NLRP9,抑制细胞自噬和焦亡,以此减轻小鼠模型中的黑质损伤
ŘEHOŘOVÁ ^[55]	2019	SOD1G93A转基因大鼠	间充质干细胞可通过抑制细胞坏死性凋亡和自噬途径来保护SOD1G93A转基因大鼠的运动神经元和神经肌肉接头并延长其生存时间

表注: NDDs为神经退行性疾病; UC-MSCs为脐带间充质干细胞; α -Syn为 α -突触核蛋白

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 文章对自噬与MSCs治疗NDDs及其相互作用进行综述,归纳并总结既往自噬对NDDs发病机制和MSCs生物学功能的影响,以及MSCs基于自噬途径治疗NDDs的研究进展,有利于完善并了解NDDs发病机制和MSCs治疗该类疾病的具体作用机制,同时为后续治疗提供潜在策略。

3.3 综述的局限性 该综述主要强调自噬在MSCs治疗NDDs中存在的相互作用关系和联系,其中MSCs基于自噬途径治疗该类疾病的研究大部分集中在阿尔茨海默症和帕金森病领域,其他NDDs涉及较少且缺乏数据支持,全面深入研究仍面临很大挑战。

3.4 综述的重要意义 该综述对自噬与MSCs治疗NDDs及其相互作用进行归纳总结并指出目前研究存在的局限性,对于明确自噬、MSCs和NDDs这三者串扰的具体分子机制具有重要意义,可为该领域的后续研究提供理论依据和参考价值,同时促进MSCs在临床上的转化研究。

作者贡献: 第一作者负责综述选题、文献收集和论文撰写,通讯作者负责文章校对和指导,全体作者参与文献筛选分析和总结。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] SHARIATI A, NEMATI R, SADEGHIPOUR Y, et al. Mesenchymal stromal cells (MSCs) for neurodegenerative diseases: A promising frontier. *Eur J Cell Biol.* 2020;99(6):151097.
- [2] DJAJADIKERTA A, KESHRI S, PAVEL M, et al. Autophagy Induction as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2799-2821.
- [3] CECCARIGLIA S, CARGNONI A, SILINI AR, et al. Autophagy: a potential key contributor to the therapeutic action of mesenchymal stem cells. *Autophagy.* 2020;16(1):28-37.
- [4] PARK H, KANG JH, LEE S. Autophagy in Neurodegenerative Diseases: A Hunter for Aggregates. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3369.
- [5] GRIFFEY CJ, YAMAMOTO A. Macroautophagy in CNS health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(7):411-427.
- [6] ABDRAKHMANOV A, GOGVADZE V, ZHIVOTOVSKY B. To Eat or to Die: Deciphering Selective Forms of Autophagy. *Trends Biochem Sci.* 2020;45(4):347-364.
- [7] KAUSHIK S, CUERVO AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):365-381.
- [8] GALLUZZI L, GREEN DR. Autophagy-Independent Functions of the Autophagy Machinery. *Cell.* 2019;177(7):1682-1699.
- [9] NNAH IC, WANG B, SAQCENA C, et al. FTFB-driven endocytosis coordinates MTORC1 signaling and autophagy. *Autophagy.* 2019;15(1):151-164.
- [10] NAKATOGAWA H. Two ubiquitin-like conjugation systems that mediate membrane formation during autophagy. *Essays Biochem.* 2013;55:39-50.
- [11] LÓRINCZ P, JUHÁSZ G. Autophagosome-Lysosome Fusion. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2462-2482.
- [12] SCHUCK S. Microautophagy- distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes. *J Cell Sci.* 2020;133(17):jcs246322.
- [13] LIAO Z, WANG B, LIU W, et al. Dysfunction of chaperone-mediated autophagy in human diseases. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(3):1439-1454.
- [14] NAKATOGAWA H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(8):439-458.
- [15] OKOLICSANYI RK, CAMILLERI ET, OIKARI LE, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Retain Multilineage Differentiation Capacity Including Neural Marker Expression after Extended In Vitro Expansion. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137255.
- [16] NAJI A, EITOKU M, FAVIER B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(17):3323-3348.
- [17] XIAO C, LU D, CHEN J, et al. Human Olfactory Mesenchymal Stem Cells Are a Novel Candidate for Neurological Autoimmune Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:770884.
- [18] WANG B, LIU XM, LIU ZN, et al. Human hair follicle-derived mesenchymal stem cells: Isolation, expansion, and differentiation. *World J Stem Cells.* 2020;12(6):462-470.
- [19] ZHUO Y, WANG L, GE L, et al. Hypoxic Culture Promotes Dopaminergic-Neuronal Differentiation of Nasal Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem Cells via Upregulation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α . *Cell Transplant.* 2017;26(8):1452-1461.
- [20] SUMARWOTO T, SUROTO H, MAHYUDIN F, et al. Role of adipose mesenchymal stem cells and secretome in peripheral nerve regeneration. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;67:102482.
- [21] CONE AS, YUAN X, SUN L, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate Alzheimer's disease-like phenotypes in a preclinical mouse model. *Theranostics.* 2021;11(7):8129-8142.
- [22] HU C, LI L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1428-1442.
- [23] LIU Y, WANG N, ZHANG S, et al. Autophagy protects bone marrow mesenchymal stem cells from palmitate-induced apoptosis through the ROS-JNK/p38 MAPK signaling pathways. *Mol Med Rep.* 2018;18(2):1485-1494.
- [24] LI ZH, WANG YL, WANG HJ, et al. Rapamycin-Preactivated Autophagy Enhances Survival and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells After Transplantation into Infarcted Myocardium. *Stem Cell Res Rep.* 2020;16(2):344-356.
- [25] MA Y, QI M, AN Y, et al. Autophagy controls mesenchymal stem cell properties and senescence during bone aging. *Aging Cell.* 2018;17(1):e12709.
- [26] LIU ZZ, HONG CG, HU WB, et al. Autophagy receptor OPTN (optineurin) regulates mesenchymal stem cell fate and bone-fat balance during aging by clearing FABP3. *Autophagy.* 2021;17(10):2766-2782.
- [27] LI W, LI K, GAO J, et al. Autophagy is required for human umbilical cord mesenchymal stem cells to improve spatial working memory in APP/PS1 transgenic mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):9.
- [28] CEN S, WANG P, XIE Z, et al. Autophagy enhances mesenchymal stem cell-mediated CD4⁺ T cell migration and differentiation through CXCL8 and TGF- β 1. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):265.
- [29] BERGMANN CA, BELTRAN S, VEGA-LETTER AM, et al. The Autophagy Protein Pacer Positively Regulates the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in a Mouse Model of DSS-Induced Colitis. *Cells.* 2022;11(9):1503.
- [30] WANG HY, LI C, LIU WH, et al. Autophagy inhibition via Beclin1 downregulation improves the mesenchymal stem cells antifibrotic potential in experimental liver fibrosis. *J Cell Physiol.* 2020;235(3):2722-2737.
- [31] DANG S, XU H, XU C, et al. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy.* 2014;10(7):1301-1315.
- [32] KULKARNI A, CHEN J, MADAY S. Neuronal autophagy and intercellular regulation of homeostasis in the brain. *Curr Opin Neurobiol.* 2018;51:29-36.
- [33] LEVINE B, KROEMER G. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell.* 2019;176(1-2):11-42.
- [34] SUMITOMO A, TOMODA T. Autophagy in neuronal physiology and disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;60:133-140.
- [35] KUMA A, KOMATSU M, MIZUSHIMA N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice. *Autophagy.* 2017;13(10):1619-1628.
- [36] KUIJPERS M, KOCHLAMAZASHVILI G, STUMPF A, et al. Neuronal Autophagy Regulates Presynaptic Neurotransmission by Controlling the Axonal Endoplasmic Reticulum. *Neuron.* 2021;109(2):299-313.e9.
- [37] DI MALTA C, FRYER JD, SETTEMBRE C, et al. Astrocyte dysfunction triggers neurodegeneration in a lysosomal storage disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(35):E2334-E2342.
- [38] XU Y, PROPSON NE, DU S, et al. Autophagy deficiency modulates microglial lipid homeostasis and aggravates tau pathology and spreading. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(27):e2023418118.
- [39] HOUTMAN J, FREITAG K, GIMBER N, et al. Beclin1-driven autophagy modulates the inflammatory response of microglia via NLRP3. *EMBO J.* 2019;38(4):e99430.
- [40] YAZDANKHAH M, GHOSH S, SHANG P, et al. BNP3L-mediated mitophagy is required for mitochondrial remodeling during the differentiation of optic nerve oligodendrocytes. *Autophagy.* 2021;17(10):3140-3159.
- [41] STAVOE AK, GOPAL PP, GUBAS A, et al. Expression of WIPI2B counteracts age-related decline in autophagosome biogenesis in neurons. *Elife.* 2019;8:e44219.
- [42] RAHMAN MA, RHIM H. Therapeutic implication of autophagy in neurodegenerative diseases. *BMB Rep.* 2017;50(7):345-354.
- [43] TU HY, YUAN BS, HOU XO, et al. α -synuclein suppresses microglial autophagy and promotes neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2021;20(12):e13522.
- [44] HOFFMANN AC, MINAKAKI G, MENGES S, et al. Extracellular aggregated alpha synuclein primarily triggers lysosomal dysfunction in neural cells prevented by trehalose. *Sci Rep.* 2019;9(1):544.
- [45] FRANCO-IBORRA S, PLAZA-ZABALA A, MONTPEYO M, et al. Mutant HTT (huntingtin) impairs mitophagy in a cellular model of Huntington disease. *Autophagy.* 2021;17(3):672-689.
- [46] HO PW, LEUNG CT, LIU H, et al. Age-dependent accumulation of oligomeric SNCA/ α -synuclein from impaired degradation in mutant LRRK2 knockin mouse model of Parkinson disease: role for therapeutic activation of chaperone-mediated autophagy (CMA). *Autophagy.* 2020;16(2):347-370.
- [47] CHONG CM, KE M, TAN Y, et al. Presenilin 1 deficiency suppresses autophagy in human neural stem cells through reducing γ -secretase-independent ERK/CREB signaling. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):879.
- [48] DENG Z, PURTELL K, LACHANCE V, et al. Autophagy Receptors and Neurodegenerative Diseases. *Trends Cell Biol.* 2017;27(7):491-504.
- [49] SHIN JY, PARK HJ, KIM HN, et al. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy.* 2014;10(1):32-44.
- [50] XU Z, NAN W, ZHANG X, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Conditioned Medium Promotes A β 25-35 phagocytosis by Modulating Autophagy and A β -Degrading Enzymes in BV2 Cells. *J Mol Neurosci.* 2018;65(2):222-233.
- [51] PARK HJ, SHIN JY, KIM HN, et al. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cells through autophagy modulation in a parkinsonian model. *Neurobiol Aging.* 2014;35(8):1920-1928.
- [52] OH SH, LEE SC, KIM DY, et al. Mesenchymal Stem Cells Stabilize Axonal Transports for Autophagic Clearance of α -Synuclein in Parkinsonian Models. *Stem Cells.* 2017;35(8):1934-1947.
- [53] BAI X, DONG Q, ZHAO L, et al. microRNA-106b-containing extracellular vesicles affect autophagy of neurons by regulating CDKN2B in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2021;760:136094.
- [54] LI Q, WANG Z, XING H, et al. Exosomes derived from miR-188-3p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells protect Parkinson's disease. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;23:1334-1344.
- [55] ŘEHOŘOVÁ M, VARGOVÁ I, FOROSTYAK S, et al. A Combination of Intrathecal and Intramuscular Application of Human Mesenchymal Stem Cells Partly Reduces the Activation of Necroptosis in the Spinal Cord of SOD1G93A Rats. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(6):535-547.
- [56] LUO F, SANDHU AF, RUNGRATANAWANICH W, et al. Melatonin and Autophagy in Aging-Related Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7174.
- [57] KIM DY, CHOI SH, LEE JS, et al. Feasibility and Efficacy of Intra-Arterial Administration of Embryonic Stem Cell Derived-Mesenchymal Stem Cells in Animal Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1281-1296.
- [58] ABOZAIID OAR, SALLAM MW, AHMED ESA. Mesenchymal Stem Cells Modulate SIRT1/MiR-134/ GSK3 β Signaling Pathway in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(3):458-468.
- [59] CHEN HX, LIANG FC, GU P, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy. *Cell Death Dis.* 2020;11(4):288.

(责任编辑：ZM, MZH, ZN, QY)