

· 综述 ·

低血糖后葡萄糖再灌注脑损伤相关机制及预防

张雅楠, 薛君*, 董智慧

(内蒙古包钢医院老年科, 内蒙古自治区 包头 014010)

【摘要】 糖尿病发病率越来越高, 已成为全球性问题, 随着强化控糖观念的提出及胰岛素的广泛应用, 糖尿病相关的低血糖发生率也逐渐增加。持续低血糖会导致各种急性心脑血管疾病, 然而新近研究发现胰岛素诱导低血糖后, 给予葡萄糖升高血糖后出现了比低血糖状态时更严重的心脑血管损害, 尤其是对脑的损伤尤为显著, 类似于缺血再灌注, 因此人们提出“葡萄糖再灌注损伤”的概念。目前关于葡萄糖再灌注性脑损伤的机制尚不清楚, 考虑与氧化应激、自噬、钙离子超载、钙蛋白酶的激活、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 等有关。

【关键词】 糖尿病; 低血糖; 葡萄糖再灌注

【中图分类号】 R587.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.01.015

Mechanism and prevention of brain injury induced by glucose reperfusion after hypoglycemia

ZHANG Ya-Nan, XUE Jun*, DONG Zhi-Hui

(Department of Geriatrics, Baogang Hospital, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

【Abstract】 The incidence of diabetes is getting higher and higher, and it has become a global problem. With the introduction of the concept of strengthening glucose control and the wide application of insulin, the incidence of diabetes-related hypoglycemia has increased gradually. Sustained hypoglycemia will lead to various acute cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, recent studies have found that after insulin induced hypoglycemia, increased blood sugar by exogenous glucose will lead to more serious cardiovascular and cerebrovascular damage than the hypoglycemia state, especially to the brain. Similar to ischemia-reperfusion injury, the concept of “glucose reperfusion injury” is proposed. However, the mechanism of cerebral injury caused by glucose reperfusion remains unclear, and it may be related to oxidative stress, autophagy, calcium ion overload, activation of calpain, and polyadenylic acid diphosphate ribose transferase-1, etc.

【Key words】 diabetes mellitus; hypoglycemia; glucose reperfusion

This work was supported by the Science and Technology Million (Joint) Project of Inner Mongolia Medical University [YKD2016KJBW (LH)043], and the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019MS08178).

Corresponding author: XUE Jun, E-mail: byxuejun@sina.com

2015 年全球糖尿病患者最多的前 10 个国家中, 中国位列第一, 患病人数高达 1.096 亿人^[1]。近几年, 随着强化降糖理念的推广, 低血糖发生率普遍升高, 葡萄糖是大脑的能量来源, 低血糖引起的能量供应不足会引起脑的功能性损伤, 严重时会导致脑组织的不可逆性死亡。研究证实, 当血糖降至 2.8~3.2 mmol/L 时, 可出现易怒、注意力受损等症状; 当血糖为 1.5~2.8 时, 可出现认知障碍、局部神经功能损伤或神经元坏死、凋亡等表现; 当血糖 < 1.5 mmol/L 时, 可出现不可逆型神经元坏死、昏迷

等严重后果^[2]。另外研究表明, 血糖在 1.0 mmol/L 以下时脑电波消失, 在 1.2~1.7 mmol/L 时, 60 min 左右脑内葡萄糖将完全耗尽, 神经元会出现不可逆性损害^[3]。新近研究发现低血糖发生后给予升糖的过程中, 出现了比低血糖期间更严重的神经元死亡^[4]。另有研究观察到大鼠在诱导低血糖后给予静脉输注葡萄糖的过程中, 大脑皮层坏死细胞会在血糖逐渐升高的过程中仍不断增加, 且氧化应激指标比低血糖期间更高^[5]。学者们认为低血糖引起脑损伤的过程中葡萄糖再灌注也参与其中, 类似于

收稿日期: 2020-11-06; 接受日期: 2021-01-04

基金项目: 内蒙古医科大学科技百万工程(联合)项目[YKD2016KJBW(LH)043]; 内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08178)

通信作者: 薛君, E-mail: byxuejun@sina.com

缺血再灌注,因此人们提出了“葡萄糖再灌注损伤”的概念。目前,导致低血糖后葡萄糖再灌注脑损伤的确切分子机制仍不清楚,本文对相关机制及预防措施进行综述。

1 机制

1.1 氧化-抗氧化防御体系失衡

氧化应激是引起神经细胞损伤的重要机制,细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成过多可活化炎症细胞,产生核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及其他炎症因子,从而启动炎症反应,促进细胞凋亡。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶是一种超氧化物生成酶,是产生 ROS 的主要酶,NADPH 氧化酶的过度激活可促进 ROS 的产生。研究发现,体外培养的经胰岛素诱导发生低血糖的大鼠神经细胞,在给予葡萄糖再灌注后出现细胞内 NADPH 氧化酶活性增高及锌水平升高,并伴有神经细胞的继续死亡^[6]。脑内对损伤最敏感的每个区域都含有高浓度的突触前囊泡锌,锌可以通过涉及蛋白激酶 C 的信号通路激活神经元中的 NADPH 氧化酶。在给予锌螯合剂(calcium disodium ethylenediamine tetraacetic acid, CaEDTA)阻止锌水平升高后,NADPH 氧化酶活性降低^[6]。在另一个胰岛素诱导的低血糖大鼠模型中,给予葡萄糖再灌注后不久就检测到氧化应激标志物硝基酪氨酸生成增多,而这种现象在低血糖期间并未出现^[7]。

在葡萄糖输注后 1 h 内分别将血糖提升至 1~2、5~10、10~15 mmol/L,血糖升高幅度较低组(1~2 mmol/L 组)较血糖升高幅度高组(10~15 mmol/L 组)超氧化物生成少,伴随的神经元死亡也较少^[8],说明低血糖后血糖升高水平过高会通过激活氧化应激引起神经元损伤。有研究还观察到,给予提升血糖后,可溶性细胞间黏附分子 1(soluble inter-cellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、8 异前列腺素 F₂ α (8-iso-prostaglandin F₂ α , 8-iso-PGF₂ α)和 IL-6 等表示内皮细胞氧化应激水平的因子较低血糖时进一步升高^[9],提示葡萄糖再灌注后不仅是细胞内氧化应激反应增强,循环系统内氧化应激反应也增加,共同造成了中枢神经系统的损害。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是一种抗氧化酶,可以清除机体内超氧阴离子自由基,他包括了含锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, superoxide dismutase, MnSOD)和

含铜锌超氧化物歧化酶(copper zinc superoxide dismutase, CuZnSOD)两种。MnSOD 存在于线粒体基质中,有较强的清除超氧阴离子的功能,因此 MnSOD 活性的增强或减弱都会影响机体氧化-抗氧化防御体系的平衡。体外培养的细胞,给予低血糖诱导后,与未输注血糖之前相比,伴随着输注后血糖浓度的升高, MnSOD 活性明显下降^[10]。说明葡萄糖灌注后机体抗氧化能力下降,氧自由基从线粒体膜流出,引起神经细胞损伤。

1.2 自噬

自噬是为了适应不利的微环境变化进化而来的一种保守机制,在营养供应减少、应激或其他代谢紊乱(如缺血、缺氧)的情况下维持细胞稳态。在自噬过程中,细胞成分(包括功能异常的细胞器、脂质囊泡或蛋白质聚集体)被隔离成双膜囊泡(自噬体),然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,这些过程称为自噬通量。自噬体被溶酶体体内的酸性水解酶降解,产生的分解产物被循环用于大分子合成和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生,一方面可以为机体合成代谢提供原料,另一方面可以降解功能异常的细胞器或错误折叠的蛋白质,维持细胞稳态。

自噬机制的缺陷与许多疾病有关,包括神经退行性疾病、癌症、心血管疾病和感染性/炎症性疾病及代谢性疾病。自噬通量可通过测量微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3 I)向微管相关蛋白 2 轻链 3(microtubule-associated protein 2 light chain 3, LC3II)的转化率和自噬降解的底物水平,如自噬接头蛋白(sequestosome-1, 简称 p62)来监测。LC3 II 及 LC3 II/LC3 I 比值升高与 p62 水平的升高是自噬及自噬通量被抑制的可靠指标^[11]。通过对培养的神经细胞进行低血糖诱导,后予葡萄糖再灌注,发现随着血糖的升高, p62 水平及 LC3 II 及 LC3 II/LC3 I 比值升高,自噬通量被抑制,同时神经细胞死亡增加。因此我们考虑葡萄糖再灌注后,自噬功能受损使神经细胞在受到低血糖打击后无法维持自身内环境的稳态,进而出现凋亡。溶酶体功能障碍也会严重影响自噬通量功能。溶酶体超载可阻止自噬体与溶酶体融合,或影响溶酶体的降解功能。组织蛋白酶是溶酶体的主要蛋白酶,神经细胞内组织蛋白酶 B、L 和 D 的含量丰富。组织蛋白酶 B 和 D 是一种促凋亡蛋白,通过诱导线粒体外膜通透化,引起细胞色素 C 释放和半胱氨酸蛋白酶(caspase)活化释放。其中 caspase3 是一种凋亡执行蛋白酶,激活后可引起与 DNA 修复、mRNA(messenger RNA)裂解、类固醇合成及细胞骨架重建

等有关的功能蛋白的降解,导致核质浓缩,核膜、核仁碎裂,DNA裂解和mRNA衰变等,引起细胞凋亡。低血糖再灌注过程中组织蛋白酶D和B的表达增加,皮层神经元出现进一步死亡^[12]。葡萄糖再灌注后溶酶体功能障碍通过影响自噬及通过组织蛋白酶激活caspase3来诱导神经损伤。

1.3 诱导细胞凋亡

凋亡是多基因严格控制的过程,这些基因包括Bcl-2家族、caspase家族、癌基因*C-myc*、抑癌基因*P53*等。凋亡过程的失控可能与许多疾病的发生密切相关。Bax和Bcl-2是Bcl-2家族中调节细胞凋亡的两个重要基因,Bax对细胞凋亡有促进作用,而Bcl-2可抑制凋亡,延长细胞寿命。当Bax蛋白被激活时,其功能是结合并诱导线粒体膜通透化。这种通透性导致线粒体肿胀和破裂,随后膜内蛋白(尤其是细胞色素c和核酸内切酶G)从线粒体膜流出,激活caspase,诱导细胞凋亡。

研究显示,低血糖后血糖升高过快和过慢都会使Bax/Bcl-2的比值明显升高^[13]。不合适的升糖速度使Bax和Bcl-2这两个凋亡蛋白的表达失衡,加速了神经细胞的凋亡进程。叉头框O(forkhead box O3, FOXO)转录因子已成为神经系统中细胞命运和功能的关键调节剂。FOXO的作用范围包括神经干细胞的维持,激活ROS的抑制,细胞凋亡的诱导,通过自噬的参与和儿茶酚胺生物合成的调节来促进生存。FOXO活性的主要调节剂之一是磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)途径。研究显示,与未给予再灌注的细胞相比,将PC-12(nerve cell line-12)细胞暴露于葡萄糖剥夺/再灌注的培养基内(含有0mmol/L葡萄糖的培养基持续6h,然后含有25mmol/L葡萄糖的DMEM持续18h),细胞活力降低及死亡增多,磷酸化Akt和Bcl-2的表达降低以及caspase-3裂解表达的升高^[14]。在抑制PI3K/Akt途径后,FOXO转录因子位于细胞核中,这会导致细胞周期停滞,应激抗性和细胞死亡。激活的PI3K/Akt途径将FOXO蛋白从细胞核重新定位到细胞质,并抑制FOXO依赖性转录,导致细胞增殖,应激敏感性和细胞存活。反复的葡萄糖剥夺/再灌注引起的PC-12细胞死亡与FOXO转录因子易位有关,FOXO易位通过调节凋亡相关蛋白(Bcl-2、caspase-3)的表达诱导凋亡。

1.4 钙离子超载及钙蛋白酶激活

有研究显示,低血糖后血糖升高幅度过高(>9mmol/L组)和过低(1~3mmol/L组)都可以使细胞内钙离子浓度明显升高,诱发神经细胞内钙离

子超载^[13]。胞质内的钙离子具有多种功能,参与细胞的跨膜蛋白信号转导及以钙离子为介导的神经弧反应。当胞质内Ca²⁺浓度快速升高,出现钙超载现象时,细胞内增多的钙离子会激活包括磷脂酶、钙蛋白酶及核酸内切酶等在内的多种酶,引起神经细胞磷脂双分子层分解及细胞蛋白骨架结构的破坏,最终导致神经细胞的永久性损伤^[15]。在低血糖后葡萄糖输注的第1小时,观察到钙离子浓度增加,钙蛋白酶激活,由钙蛋白酶介导溶酶体膜蛋白2(lysosomal-associated membrane protein 2,LAMP2)降解,导致溶酶体膜通透化(link Manager Protocol,LMP),LMP会引起自噬通量受损和细胞存活率降低。且溶酶体内容物组织蛋白酶B及组织蛋白酶D释放增加,组织蛋白酶B可以移位到细胞核并引起核损伤和染色质凝结,导致细胞死亡^[16]。组织蛋白酶B或D通过切割Bid(Bid gene)介导caspase依赖性细胞凋亡^[17]。运用钙蛋白酶抑制剂后,溶酶体膜通透性降低,组织蛋白酶B及D释放减少,且增加了含有溶酶体和自噬体的神经元量数,从而增加细胞活力^[18]。另外钙离子的超载可以损害线粒体的完整性,使线粒体膜通透性增加,ATP合成酶活性降低,引起细胞能量合成障碍^[19]。

1.5 PARP-1改变

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1[poly(ADP-ribose) polymerase-1,PARP-1]充当DNA损伤传感器,它识别DNA损伤并通过募集DNA修复机器(DNA修复蛋白和核酸酶)到损伤部位来促进DNA修复。在DNA修复中,PARP-1使组蛋白发生聚腺苷二磷酸核糖基化,使DNA或染色体的局部结构发生松弛改变,从而促进DNA的修复及调节DNA的转录^[20]。研究显示PARP-1酶的缺失使DNA的损伤加剧,体外和体内研究表明抑制PARP-1可降低DNA修复功能^[21]。实验研究显示,大鼠被诱导低血糖后升高血糖至>9mmol/L时,可以观察到神经细胞中PARP-1的含量明显减少,低于未予升糖处理的大鼠^[13]。因此,葡萄糖再灌注后降低了PARP-1水平,损伤了细胞的DNA修复功能。

1.6 α -酮戊二酸脱氢酶

α -酮戊二酸脱氢酶(alpha ketoglutarate dehydrogenase, α -KGDHC)是三羧酸循环中的关键酶,包含E1、E2和E3三个亚基, α -KGDHC催化 α 酮戊二酸氧化脱羧为琥珀CoA,参与细胞的能量代谢。E3亚基又称二氢脂酰胺脱氢酶(dihydrolipoyl dehydrogenase,LADH),是一种黄素酶,是 α -KGDHC中一个重要的亚基,被认为是 α -KGDHC产生活性氧(reactive oxygen species,ROS)的原因。与衰老、缺血再灌

注、神经退行性疾病和癌症相关的氧化损伤有关。研究显示神经元细胞的变性,脑梗死后血流再灌注损伤及其他神经病理变化与 α -KGDHC功能的失活及其产生的ROS密切相关^[22]。ROS的产生同时与细胞凋亡有关系,ROS可以使神经细胞线粒体膜上细胞凋亡信号受体激活,从而启动内源性细胞凋亡途径。ROS的产生还可以激活中枢神经系统免疫细胞-小胶质细胞,介导一系列免疫应激反应,释放炎症因子^[23]。低血糖后过快的升糖速度会减少神经细胞中 α -KGDHC的含量,不利于神经细胞的能量供应。同时会导致神经细胞内ROS的产生,促进神经细胞的凋亡^[13]。

2 预防措施

2.1 调整血糖升高速度及水平

有学者在减轻低血糖后葡萄糖再灌注脑损伤方面做了一些相关研究。徐周伟等^[13]观察输注血糖1h后,血糖上升的程度对脑组织的影响,结果显示,血糖升高过快(>9 mmol/L)和过慢($<1\sim 3$ mmol/L)都可加速神经细胞的损伤进程。他们认为,低血糖后,过慢、过快的升高血糖都会加重葡萄糖再灌注脑损伤。余爱勇等^[24]实验中将大鼠诱导低血糖后,分为快速再灌注组(以 $2.8\sim 3.0$ ml/h 灌注25%葡萄糖,在 $5\sim 10$ min内将血糖水平升至 $5\sim 6$ mmol/L)和慢速再灌注组(以 $1.2\sim 1.4$ ml/h 灌注25%葡萄糖,在 $20\sim 30$ min内将血糖水平升至 $5\sim 6$ mmol/L),结果显示慢速再灌注组大鼠脑组织神经突触超微结构损害更轻。另有一项国外动物实验研究表明,在低血糖后的第1小时内将血糖恢复到 $1\sim 2$ mmol/L,与恢复到较高的葡萄糖水平(>5 mmol/L)相比,减少了超氧化物的产生,并减少了神经元的死亡^[25]。这些数据表明,低血糖昏迷患者逐渐校正血糖可能比更快速的校正更为可取,如何选择适当的灌注速度还有待进一步研究。值得肯定的是,相比较于迅速纠正血糖甚至造成高血糖,逐渐纠正低血糖更有助于减轻葡萄糖再灌注损伤。

2.2 低温及药物干预

Shin等^[26]研究显示,葡萄糖再灌注后,随着大鼠颅内温度由 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 降至 $33\text{ }^{\circ}\text{C}$, Zn^{2+} 释放减少,过氧化物产生减少,其神经胶质细胞死亡明显减少,由此我们推测这种脑损伤可能是温度依赖性的,适度降低颅内温度可能减轻损伤。温度降低 $3\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 就可以显著降低代谢率,降低耗氧量及能量消耗,保存能量底物。这已被应用于能量输送中断的心脏手术中以减少大脑损伤。对中风患者实施低温治疗也可以减少损伤,因此,在代谢损伤(中风、低血糖)发生

后实施低温治疗在临床上是有意义的。有研究表明,在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,经过1h的低血糖和1h的再灌注后,大脑白质受损神经元大约恢复49%^[27]。另有研究证实,使用维拉帕米可通过阻断钙离子内流减轻低血糖引起的海马和皮层损害,同时可以防止严重低血糖引起的记忆障碍^[28]。故维拉帕米可作为一种神经保护剂,减轻糖尿病患者发生严重低血糖后引起的脑功能障碍。抗氧化剂维生素C具有清除氧自由基的作用,可通过改善低血糖后高血糖引起的氧化应激、炎症反应,从而减轻脑损伤及血管内皮功能损伤。Ceriello等^[29]研究中发现给予胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)类似物干预低血糖后葡萄糖再灌注过程,会使内皮氧化应激指标sICAM-1、8-iso-PGF 2α 、硝基酪氨酸和IL-6明显降低,提示GLP-1类似物可减轻此过程中内皮细胞的氧化应激反应,对脑损害起一定保护作用。维生素C和GLP-1同时注入能更好地缓解再灌注引起的脑损伤^[29]。

3 小结

类似于缺血再灌注,低血糖后给予葡萄糖再灌注导致了脑组织的二次损伤。这种损伤的发生可能与氧化应激、自噬、细胞凋亡、钙离子超载、钙蛋白酶的激活、PARP-1改变、 α -酮戊二酸脱氢酶有关。葡萄糖再灌注脑损伤的发现让临床医师在纠正低血糖时有进一步的思考。目前对于葡萄糖再灌注脑损伤没有明确有效的方法,减少这种损伤的根本预防措施是减少低血糖的发生。未来我们应该在低血糖后血糖的提升速度及水平方面多加研究,选择一个适宜的范围,为临床医师能更科学地纠正低血糖提供参考。

【参考文献】

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128: 40-50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [2] Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(12): 711-722. DOI: 10.1038/nrendo.2014.170.
- [3] Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death[J]. Glia, 2007, 55(12): 1280-1286. DOI: 10.1002/glia.20440.
- [4] Kho AR, Choi BY, Lee SH, et al. The effects of sodium dichloroacetate on mitochondrial dysfunction and neuronal death following hypoglycemia-induced injury[J]. Cells, 2019, 8(5): 405. DOI: 10.3390/cells8050405.
- [5] 丁杉, 郭立新. 低血糖脑损伤及后续效应[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(4): 312-314. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20160422. Ding S, Guo LX. Hypoglycemia brain damage and its subsequent effects[J]. J Intern Intensive Med, 2016, 22(4): 312-314.

- DOI:10.11768/nkjwzzz20160422.
- [6] Suh SW, Gum ET, Hamby AM, *et al.* Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4): 910-918. DOI: 10.1172/JCI30077.
- [7] 金晨曦, 郭立新. 低血糖及低血糖-葡萄糖再灌注损伤[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(3): 153-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.03.003.
- Jin CX, Guo LX. Hypoglycemia and hypoglycemia-glucose reperfusion injury[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2017, 9(3): 153-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.03.003.
- [8] 褚秀丽, 赵玉武, 米亚静, 等. 血糖升高水平对大鼠低血糖性脑损伤的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(3): 170-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.03.011.
- Chu XL, Zhao YW, Mi YJ, *et al.* Influence of increased blood glucose level on brain injury after hypoglycemia in rats[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2012, 4(3): 170-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.03.011.
- [9] 刘雪芳, 夏碧文, 曾炼坤, 等. 葡萄糖再灌注对2型糖尿病并发低血糖患者影响的研究[J]. *现代医院*, 2015, 15(5): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2015.05.013.
- Liu XF, Xia BW, Zeng LK, *et al.* Effects of glucose reperfusion on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Mod Hosp*, 2015, 15(5): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2015.05.013.
- [10] 陆雯. 葡萄糖再灌注诱导的人脐静脉内皮细胞氧化损伤与线粒体功能障碍的关系[D]. 广州: 南方医科大学, 2011: 33-36. DOI: 10.7666/d.y1997160.
- Lu W. Relationship between oxidative damage of human umbilical vein endothelial cells induced by glucose reperfusion and mitochondrial dysfunction [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2011: 33-36. DOI: 10.7666/d.y1997160.
- [11] Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 609-624. DOI: 10.1042/EBC20170035.
- [12] Nixon RA, Cataldo AM. The lysosomal system in neuronal cell death: a review [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 679: 87-109. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18291.x.
- [13] 徐周伟, 赵玉武, 刘建芝, 等. 升糖速度对低血糖大鼠脑损伤影响机制初探[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(5): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.05.010.
- Xu ZW, Zhao YW, Liu JZ, *et al.* A preliminary study on the mechanism of glycemic rate on brain injury in hypoglycemia rats[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2014, 6(5): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.05.010.
- [14] Han N, Kim YJ, Park SM, *et al.* Repeated glucose deprivation/reperfusion induced PC-12 cell death through the involvement of FOXO transcription factor [J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(5): 396-405. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.5.396.
- [15] Kanno Y, Kawashita E, Kokado A, *et al.* Alpha2-antiplasmin regulates the development of dermal fibrosis in mice by prostaglandin F_{2α} synthesis through adipose triglyceride lipase/calcium-independent phospholipase A₂ [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(2): 492-502. DOI: 10.1002/art.37767.
- [16] Gerónimo-Olvera C, Montiel T, Rincon-Heredia R, *et al.* Autophagy fails to prevent glucose deprivation/glucose reintroduction-induced neuronal death due to calpain-mediated lysosomal dysfunction in cortical neurons [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2911. DOI: 10.1038/cddis.2017.299.
- [17] Johansson AC, Appelqvist H, Nilsson C, *et al.* Regulation of apoptosis-associated lysosomal membrane permeabilization [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(5): 527-540. DOI: 10.1007/s10495-009-0452-5.
- [18] Villalpando Rodriguez GE, Torriglia A. Calpain 1 induce lysosomal permeabilization by cleavage of lysosomal associated membrane protein 2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(10): 2244-2253. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.05.019.
- [19] Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — a step towards mitochondria based therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1066-1077. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010.
- [20] Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 81: 102651. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102651.
- [21] Rulten SL, Rotheray A, Green RL, *et al.* PARP-1 dependent recruitment of the amyotrophic lateral sclerosis-associated protein FUS/TLS to sites of oxidative DNA damage [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(1): 307-314. DOI: 10.1093/nar/gkt835.
- [22] Ambrus A, Mizsei R, Adam-Vizi V. Structural alterations by five disease-causing mutations in the low-pH conformation of human dihydrolipoamide dehydrogenase (hLADH) analyzed by molecular dynamics — Implications in functional loss and modulation of reactive oxygen species generation by pathogenic hLADH forms [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2015, 2: 50-56. DOI: 10.1016/j.bbrep.2015.04.006.
- [23] Lee YW, Lee WH, Kim PH. Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 expression in vascular endothelium [J]. *Cytokine*, 2010, 49(1): 73-79. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.08.009.
- [24] 余爱勇, 赵迎春, 赵玉武, 等. 血糖升高速度对糖尿病模型大鼠低血糖性脑损伤的影响 [J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(2): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.02.014.
- Yu AY, Zhao YC, Zhao YW, *et al.* Influence of different glucose rising velocity on hypoglycemic brain injury in diabetic model rats [J]. *J Clin Neurol*, 2018, 31(2): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.02.014.
- [25] Suh SW, Gum ET, Hamby AM, *et al.* Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4): 910-918. DOI: 10.1172/JCI30077.
- [26] Shin BS, Won SJ, Yoo BH, *et al.* Prevention of hypoglycemia-induced neuronal death by hypothermia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(2): 390-402. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.229.
- [27] Brown AM, Evans RD, Smith PA, *et al.* Hypothermic neuroprotection during reperfusion following exposure to aglycemia in central white matter is mediated by acidification [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(5): e14007. DOI: 10.14814/phy2.14007.
- [28] Jackson DA, Michael T, Vieira de Abreu A, *et al.* Prevention of severe hypoglycemia-induced brain damage and cognitive impairment with verapamil [J]. *Diabetes*, 2018, 67(10): 2107-2112. DOI: 10.2337/db18-0008.
- [29] Ceriello A, Novials A, Ortega E, *et al.* Vitamin C further improves the protective effect of GLP-1 on the ischemia-reperfusion-like effect induced by hyperglycemia post-hypoglycemia in type 1 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 97. DOI: 10.1186/1475-2840-12-97.