

文章编号:1003-2754(2025)03-0262-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2025.0053



O-GlcNAc糖基化修饰在缺血性脑卒中作用的研究进展

宁文华^{1,2}, 刘伊滢¹, 李思颖¹综述, 王海明^{1,2}审校

摘要: O-GlcNAc糖基化作为最广泛的糖基化修饰类型,通过调节兴奋毒性、调节线粒体功能、调节突触可塑性、抑制内质网应激、抑制炎症反应、调节免疫代谢多方面参与缺血性脑卒中的发生及转归,调控O-GlcNAc糖基化被视为缺血性脑卒中治疗的一种极具前景的治疗靶点。本文对O-GlcNAc糖基化修饰在缺血性脑卒中的作用特点以及具体作用机制进行综述,以期对缺血性脑卒中的防治提供新的思路。

关键词: 翻译后修饰; 糖基化; 缺血性脑卒中

中图分类号: R743 **文献标识码:** A

Research advances in the role of O-GlcNAc glycosylation in ischemic stroke NING Wenhua, LIU Yiyong, LI Siying, et al. (Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: O-GlcNAc glycosylation, as the most extensive type of glycosylation modification, is involved in the development and prognosis of ischemic stroke by regulating excitatory toxicity, mitochondrial function, synaptic plasticity, and immune metabolism and inhibiting endoplasmic reticulum stress and inflammatory response, and regulation of O-GlcNAc glycosylation is considered a promising therapeutic target for ischemic stroke. This article reviews the characteristics and specific mechanisms of O-GlcNAc glycosylation in ischemic stroke, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of ischemic stroke.

Key words: Post-translational modification; Glycosylation; Ischemic stroke

脑卒中是世界范围内死亡和致残的主要原因,缺血性脑卒中占其主要类型的85%^[1]。当前的治疗策略主要为组织纤溶酶原激活物溶栓治疗或血管内机械取栓,却因时间窗窄、严格的适应证及禁忌证等诸多问题仅能使少数人获益^[2]。因此,继续探索缺血性脑卒中关键病理机制,识别潜在分子靶标及生物标志物仍是神经科学领域的重中之重。蛋白质糖基化是一种对蛋白质功能和折叠至关重要的翻译后修饰,在多种生物学功能中起着重要作用。蛋白质O连接N-乙酰葡萄糖胺糖基化(O-linked N-acetylglucosaminylation, O-GlcNAcylation,简称O-GlcNAc糖基化)作为最广泛的糖基化修饰类型,在缺血性脑卒中的发生及转归中扮演重要角色^[3]。调控O-GlcNAc糖基化被视为卒中治疗的一种极具前景的治疗靶点^[4]。因此,通过了解O-GlcNAc糖基化在缺血性脑卒中的作用机制对于卒中的研究至关重要。本文对O-GlcNAc糖基化修饰在缺血性脑卒中的作用特点以及具体作用机制进行综述,以期对缺血性脑卒中的防治提供参考及借鉴。

1 O-GlcNAc糖基化修饰与缺血性脑卒中

O-GlcNAc糖基化修饰是细胞核和细胞质蛋白的一种全面、动态的翻译后修饰,涉及信号转导、转录、翻译、细胞周期控制和细胞凋亡^[5]。O-GlcNAc修饰的基础是在蛋白质的丝氨酸或苏氨酸残基上添加

单个N-乙酰氨基葡萄糖(N-acetyl glucosamine, GlcNAc),分别由O-乙酰氨基葡萄糖转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和O-乙酰氨基葡萄糖苷酶(O-GlcNAcase, OGA)催化的动态过程,前者负责O-GlcNAc的添加,后者负责O-GlcNAc的移除^[5]。迄今为止,共有约4000种蛋白质被确定为糖基化靶蛋白,随着检测分析技术的发展,O-GlcNAc蛋白数量有望进一步增加^[6]。O-GlcNAc糖基化在大脑中最为丰富,OGT和OGA在大脑中都表现出高表达及活性,蛋白质组学研究发现,大量神经元特异性蛋白质经过O-GlcNAc修饰,意味着O-GlcNAc糖基化在大脑功能和健康中发挥着重要作用^[7]。研究认为,蛋白质糖基化与缺血性卒中后脑损伤或预后相关。在小鼠大脑中动脉闭塞模型中,脑蛋白O-GlcNAc修饰水平经历了最初升高(脑缺血后1~4h)一随后下降的动态变化。O-GlcNAc糖基化的初始升高代表了对脑缺血的应激反应,具有神经保护作用,有利于减轻脑缺血再灌注损伤。而O-GlcNAc糖基化的随后

收稿日期:2024-06-30;修订日期:2024-11-25

基金项目:国家自然科学基金(82305400);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220352)

作者单位:(1. 郑州大学第一附属医院康复医学科,河南 郑州 450052;2. 河南省康复工程技术研究中心,河南 郑州 450052)

通信作者:王海明, E-mail: wanghaiming866@163.com

下降与人类急性缺血性脑卒中样品中低水平的O-GlcNAc糖基化水平一致^[4]。研究表明,卒中患者的脑组织显示O-GlcNAc糖基化水平显著降低^[8],O-GlcNAc糖基化的调节可以成为减轻卒中的治疗靶点。通过药理学手段增加脑O-GlcNAc糖基化可以改善脑缺血再灌注损伤,改善缺血性脑卒中的临床预后^[8,9]。

2 O-GlcNAc糖基化修饰在缺血性脑卒中的作用

2.1 调节兴奋毒性 谷氨酸诱导的兴奋性毒性是脑缺血损伤级联反应的始动环节。脑缺血发生后,突触前神经元释放大量谷氨酸,在细胞间隙堆积,激活的N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate receptor, AMPAR),导致过量的钙内流,引发下游级联反应,从而诱导神经元兴奋毒性和细胞死亡^[10]。

蛋白质O-GlcNAc糖基化对谷氨酸诱导的兴奋性毒性具有双重作用。Zhu等^[11]研究显示,O-GlcNAc修饰的一氧化氮合酶1衔接蛋白(nitric oxide synthase adaptor, NOS1AP)在谷氨酸诱导的神经元凋亡中具有保护作用,NOS1AP的O-GlcNAc修饰增强,NOS1AP与神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的相互作用降低,最终保护神经元免于凋亡。另有研究表明,O-GlcNAc糖基化能够促进谷氨酸兴奋毒性,对卒中产生有害影响,脑缺血期间,nNOS蛋白被O-GlcNAc糖基化,nNOS的O-GlcNAc水平动态增加,兴奋毒性过程可能是O-GlcNAc糖基化增强的结果;而阻断该蛋白的O-GlcNAc糖基化可减少谷氨酸诱导的兴奋性毒性过程中的神经元凋亡^[12]。脑缺血诱导O-GlcNAc糖基化增加,通过抑制蛋白激酶B活性促进细胞凋亡^[13]。

2.2 调节线粒体功能 线粒体功能障碍是脑缺血再灌注诱导神经元死亡的标志之一,维持线粒体功能对于促进神经元存活和神经系统改善至关重要,以线粒体为靶点可作为治疗缺血性脑卒中的一种有前途的神经保护策略^[14]。线粒体是一种动态变化的细胞器,通过不断地融合、裂变以适应不断变化的细胞环境,即线粒体动力学。O-GlcNAc糖基化代表了一种有助于调节线粒体动力学的翻译后修饰^[15]。线粒体动力蛋白(dynamins-related protein 1, Drp1)是线粒体分裂的主要蛋白,是维持线粒体动态平衡的关键。Drp1受蛋白水解和翻译后修饰的严格调节,OGT敲低显著降低Drp1 Ser637磷酸化水平,促进Drp1从细胞质向线粒体易位;特异性Drp1抑制

剂mdivi-1在体内可有效减轻OGT敲低所诱导脑缺血再灌注损伤^[16]。

脑缺血等应激条件下,线粒体自身可通过释放“help-me”信号,招募邻近细胞线粒体保护受损细胞。近年来,不同细胞类型之间的细胞间线粒体转移备受关注,线粒体可以从一个细胞转移到另一个细胞,这一过程有助于保护神经元免受损伤,可能是未来治疗缺血性卒中的一种有吸引力的治疗策略^[17]。研究表明,星形胶质细胞可通过将功能线粒体转移至神经元以对抗脑缺血损伤。线粒体蛋白O-GlcNAc糖基化是支持细胞外线粒体功能的关键。星形胶质细胞中分化簇38/环腺苷二磷酸核糖(cluster of differentiation 38, CD38/cyclic ADP-ribose, cADPR)信号的激活诱导线粒体中O-GlcNAc糖基化蛋白,O-GlcNAc糖基化的线粒体在星形胶质细胞到神经元的线粒体转移后表现出更高水平的神经保护^[18]。

健康线粒体移植作为替代受损线粒体和恢复正常细胞功能的促进神经发生来保护缺血性卒中^[19]。分离的线粒体易受晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)修饰的影响,这些糖基化的线粒体在转移到神经元时诱导晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)介导的自噬和氧化应激受体。然而,用O-GlcNAc糖基化修饰线粒体会抵消糖基化,减少RAGE介导的作用,并提高线粒体受体神经元的活力。在小鼠卒中模型中,O-GlcNAc糖基化修饰的细胞外线粒体治疗可减少神经元损伤并改善神经功能缺陷^[20]。

2.3 调节突触可塑性 脑卒中发生后,突触在结构和功能上发生病理性改变,通过调控突触可塑性可有效改善脑缺血损伤及预后^[21,22]。突触可塑性分为结构突触可塑性和功能突触可塑性^[23]。结构可塑性是指突触数量、密度、分布等突触超微结构的适应性改变。功能可塑性是指突触传递的功效,包括长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)^[24]。

O-GlcNAc糖基化是调节突触功能的关键机制。OGT是一种营养传感器,在神经系统中含量丰富,是突触可塑性、学习和记忆所必需的^[25]。研究报道,OGT是调节突触成熟的分子机制,在兴奋性神经元的突触后致密区大量富集。在突触后致密区,O-GlcNAc糖基化在应激下增加,敲除OGT基因会降低AMPA受体GluA2和GluA3亚基的突触表达,正向调节OGT-1的表达可促进突触重塑^[26]。

O-GlcNAc糖基化是突触整体兴奋/抑制平衡和神经元输出的调节器,影响神经元通讯。O-GlcNAc

糖基化的急性增加可能通过突触后机制抑制鼠类海马主要细胞上的GABA能电流,并对兴奋/抑制平衡有不同的影响^[27]。通过OGA抑制剂提高小鼠体内O-GlcNAc糖基化水平,显著降低LTP振幅。O-GlcNAc糖基化水平的变化在内在和突触水平上动态调节海马活动,提供了O-GlcNAc糖基化与海马功能障碍之间的机制联系。O-GlcNAc糖基化的升高通过从突触后密度中去除AMPA受体2来抑制CA₁的兴奋性突触传递,影响突触可塑性^[28]。

2.4 抑制内质网应激 内质网功能的内稳态破坏,由正常状态转变为应激状态,称为内质网应激,主要表现为内质网腔内错误折叠与未折叠蛋白大量沉积,从而激活未折叠蛋白响应(unfold protein response, UPR)^[29]。细胞可通过UPR等信号通路引导和参与内质网中异常蛋白质的再折叠和降解,防止细胞功能进一步受损;然而,持续或强烈的内质网应激会诱导细胞凋亡信号通路的启动^[30]。O-GlcNAc是细胞应激反应的调节因子,在体内和体外模型中,多种形式的细胞损伤都会导致O-GlcNAc水平升高,在诱导细胞损伤之前或之后立即升高O-GlcNAc水平对内质网应激、缺氧、缺血再灌注损伤等具有保护作用^[31]。

O-GlcNAc糖基化取决于营养物质的可用性和己糖胺生物合成途径(hexosamine-biosynthesis pathway, HBP)。HBP是机体合成UDP-GlcNAc的过程,其终产物可作为O-GlcNAc修饰的供体底物。肌醇酶1(inositol-requiring kinase 1, IRE1)/X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)是UPR的重要信号通路之一^[32],参与内质网应激过程,可加剧细胞凋亡,影响卒中预后。磷酸化的IRE1通过剪切XBP1,一方面可促进GRP78合成,另一方面可加速内质网蛋白降解,从而减少未折叠蛋白积累。卒中后,年轻小鼠缺血半暗带神经元中的O-GlcNAc糖基化被激活,这在很大程度上依赖于XBP1,UPR被激活,XBP1 mRNA水平升高,XBP1通过增加HBP的UDP-GlcNAc产生来调节O-GlcNAc糖基化。这种O-GlcNAc糖基化的激活在老年小鼠中被破坏。药理学增加卒中前后O-GlcNAc糖基化可改善年轻和老年小鼠的预后。通过促进老年大脑中受损的促生存通路来增加急性缺血性卒中的神经保护,可能是改善老年大脑缺血性卒中的一种有希望的策略^[33]。

2.5 抑制炎症反应 炎症反应是缺血性脑卒中的关键病理过程,是影响其预后的关键因素^[34]。蛋白质O-GlcNAc糖基化与炎症反应密切相关,增加脑O-GlcNAc糖基化水平可以抑制脑缺血后炎症反应。在感受缺血等应激刺激后,小胶质细胞/巨噬细

胞被激活分化为促炎M1型和抗炎M2型两种表型,通过调节其活化状态对调节脑缺血后大脑的炎症反应中极为重要^[35]。研究表明,蛋白质糖基化通过介导脑缺血后巨噬细胞活化调节卒中后炎症反应。在缺血性脑卒中小鼠模型中^[36],提高脑O-GlcNAc糖基化水平能够调节小胶质细胞/巨噬细胞极化的转变并抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路。在脑缺血期间,NF- κ B p65的O-GlcNAc糖基化作用的增加,导致NF- κ B与抑制蛋白I κ B的结合增加,抑制NF- κ B向细胞核的转移,从而抑制缺血诱导的NF- κ B通路的激活;此外,缺血脑O-GlcNAc糖基化的增加抑制了小胶质细胞/巨噬细胞的M1极化,反而促进了向M2极化的转移,这可能也是由于NF- κ B通路的抑制。O-GlcNAc糖基化水平升高的缺血后脑中,观察到促炎细胞因子如(interleukin 1, 1L-1 α),(interleukin 1, 1L-1 β)和IL-6的表达显著下调,而抗炎细胞因子IL-10的表达增加^[37]。NOD样受体家族成员XI(NLRX1)可以减轻NF- κ B激活产生的过度促炎信号,是炎症反应的负调节因子^[38]。通过共免疫沉淀和共聚焦显微镜分析验证了NLRX1与OGT的相互作用和共定位,NLRX1被O-GlcNAc修饰,O-GlcNA糖基化水平升高促进NLRX1泛素化,降低NLRX1稳定性,最终降低M1巨噬细胞中炎症细胞因子细胞介素-1 β 的表达^[39]。

星形胶质细胞是炎症反应的重要参与者^[40]。OGT缺乏可诱导体内和体外星形胶质细胞的炎症激活,损害小鼠的认知功能。OGT与NF- κ B p65相互作用,并在星形胶质细胞中催化NF- κ B p65的O-GlcNA糖基化,促进糖原合酶激酶3 β 结合诱导NF- κ B信号通路的激活;通过恢复O-GlcNA糖基化可以抑制星形胶质细胞的活化及炎症反应,并改善OGT缺陷小鼠受损的认知功能^[41]。

SNW结构域蛋白1(SNW domain-containing protein 1, SNW1)是促炎转录因子NF- κ B p65的协同激活因子。体内体外实验证实,SNW1受O-GlcNAc糖基化调节,SNW1水平升高导致NF- κ B p65活性升高,并增加神经元源性炎症因子的分泌;通过调节SNW1的O-GlcNAc糖基化可以抑制缺血缺氧条件下神经元中NF- κ B的转录活性,具有神经保护作用^[42]。

2.6 调节免疫代谢 免疫细胞通过灵活地重新编程细胞内代谢途径,从而改变免疫功能,这一过程称为免疫代谢,是近年来备受关注的研究领域^[43]。作为一种对代谢状态和环境因素变化非常敏感的翻译后蛋白修饰,O-GlcNAc代表一种新的免疫代谢调节剂,在细胞代谢和功能的联系中处于关键地位,随着细胞对环境的响应和代谢途径的变化,O-GlcNAc在胞内蛋白上动态循环,影响蛋白质的功能、稳定性

和/或定位^[44]。前述 O-GlcNAc 糖基化调控炎症反应的研究意味着其在炎性反应的重要作用,事实上,不同类型的损伤会导致 O-GlcNAc 糖基化模式的动态变化,这种变化会随着细胞代谢而波动,从而促进或抑制炎症^[45]。作为细胞代谢网络的一个组成部分,在先天免疫细胞激活后,蛋白质 O-GlcNAc 糖基化发生改变。NF- κ B 转录因子家族在免疫细胞的功能调节中起核心作用,是促炎基因表达和炎症反应的中心介质^[46]。越来越多的证据表明,参与 NF- κ B 通路和其他炎症相关信号通路的蛋白 O-GlcNAc 糖基化在调节先天免疫细胞的功能中起着至关重要的作用^[47]。最近的研究已经确定了一些参与先天免疫信号传导的蛋白是 O-GlcNAc 糖基化的靶点。然而关于免疫代谢的研究刚刚被揭开,O-GlcNAc 糖基化如何具体驱动缺血缺氧条件下免疫细胞代谢模式的变化进一步影响免疫微环境等仍有待进一步深入阐述。

3 总结与展望

综上,O-GlcNAc 糖基化作为一种可逆的、动态的、高度富集的翻译后修饰类型,参与缺血性脑卒中发生发展,了解 O-GlcNAc 糖基化作用特点为揭示缺血性脑卒中致病机制,识别其潜在靶标提供了新的视角。多数研究普遍认为,O-GlcNAc 糖基化通过抑制兴奋毒性、抑制炎症反应、调节线粒体功能、调节突触可塑性、抑制内质网应激、调节免疫代谢多个环节发挥神经保护作用;但仍有研究表示,O-GlcNAc 糖基化参与诱导谷氨酸兴奋毒性及神经细胞凋亡。这一相反的结论是否意味着,O-GlcNAc 糖基化或许在模型及缺血再灌注时长的影响下,对神经细胞结局的影响也存在着差异,未来需要更多的基础及临床研究进一步论证。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 宁文华负责论文设计、撰写论文;刘伊滢、李思颖负责文献收集;王海明负责论文修改并最后定稿。

[参考文献]

[1] Ding Q, Liu S, Yao Y, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2019[J]. *Neurology*, 2022, 98(3): e279-e290.

[2] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329.

[3] Li J, Qiu Y, Zhang C, et al. The role of protein glycosylation in the occurrence and outcome of acute ischemic stroke[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106726.

[4] Wang Z, Li X, Spasojevic I, et al. Increasing O-GlcNAcylation is neuroprotective in young and aged brains after ischemic stroke[J].

Exp Neurol, 2021, 339: 113646.

[5] Saha A, Bello D, Fernández-Tejada A. Advances in chemical probing of protein O-GlcNAc glycosylation: structural role and molecular mechanisms[J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(18): 10451-10485.

[6] Thompson JW, Griffin ME, Hsieh-Wilson LC. Methods for the detection, study, and dynamic profiling of O-GlcNAc glycosylation[J]. *Methods Enzymol*, 2018, 598: 101-135.

[7] Lee BE, Suh PG, Kim JI. O-GlcNAcylation in health and neurodegenerative diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(11): 1674-1682.

[8] Gu JH, Shi J, Dai CL, et al. O-GlcNAcylation reduces ischemia-reperfusion-induced brain injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10686.

[9] Xu H, Gu H, Yang Y, et al. 2-(4-methoxyphenyl)ethyl-2-acetamido-2-deoxy- β -D-pyranoside exerts a neuroprotective effect through regulation of energy homeostasis and O-GlcNAcylation[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(2): 177-187.

[10] Tehse J, Taghibiglou C. The overlooked aspect of excitotoxicity: glutamate-independent excitotoxicity in traumatic brain injuries[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(9): 1157-1170.

[11] Zhu L, Tao T, Zhang D, et al. NOS1AP O-GlcNAc modification involved in neuron apoptosis induced by excitotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 16560-16575.

[12] Chen R, Gong P, Tao T, et al. Erratum to: O-GlcNAc glycosylation of nNOS promotes neuronal apoptosis following glutamate excitotoxicity[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 577.

[13] Shi J, Gu JH, Dai CL, et al. O-GlcNAcylation regulates ischemia-induced neuronal apoptosis through AKT signaling[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14500.

[14] He Z, Ning N, Zhou Q, et al. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 45-58.

[15] Klimova N, Long A, Kristian T. Significance of mitochondrial protein post-translational modifications in pathophysiology of brain injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(3): 223-237.

[16] Zhao J, Dong L, Huo T, et al. O-GlcNAc transferase (OGT) protects cerebral neurons from death during ischemia/reperfusion (I/R) injury by modulating Drp1 in mice[J]. *Neuromolecular Med*, 2022, 24(3): 299-310.

[17] Gao L, Liu F, Hou PP, et al. Neurons release injured mitochondria as “help-me” signaling after ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 785761.

[18] Park JH, Nakamura Y, Li W, et al. Effects of O-GlcNAcylation on functional mitochondrial transfer from astrocytes[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1523-1535.

[19] Sun L, Zhao Z, Guo J, et al. Mitochondrial transplantation confers protection against the effects of ischemic stroke by repressing microglial pyroptosis and promoting neurogenesis[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(6): 1325-1335.

[20] Park JH, Tanaka M, Nakano T, et al. O-GlcNAcylation is essential for therapeutic mitochondrial transplantation[J]. *Commun Med*, 2023, 3(1): 169.

[21] Wang Y, Yang Z, Wang R, et al. Annexin A6 mitigates neurological deficit in ischemia/reperfusion injury by promoting synaptic plasticity[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2): e14639.

- [22] Wang C, Lin C, Zhao Y, et al. 40Hz optogenetic stimulation rescues functional synaptic plasticity after stroke[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113475.
- [23] Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. Calcium dynamics and synaptic plasticity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1131: 965-984.
- [24] Chi X, Wang L, Liu H, et al. Post-stroke cognitive impairment and synaptic plasticity: a review about the mechanisms and Chinese herbal drugs strategies[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1123817.
- [25] Wu M, Jiang H, Li Q, et al. OGT-1 regulates synaptic assembly through the insulin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(12): 1919-1930.
- [26] Lagerlöf O, Hart GW, Haganir RL. O-GlcNAc transferase regulates excitatory synapse maturity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(7): 1684-1689.
- [27] Stewart LT, Abiraman K, Chatham JC, et al. Increased O-GlcNAcylation rapidly decreases GABAAR currents in hippocampus but depresses neuronal output[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 7494.
- [28] Hwang H, Rhim H. Acutely elevated O-GlcNAcylation suppresses hippocampal activity by modulating both intrinsic and synaptic excitability factors[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7287.
- [29] Wang L, Liu Y, Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 864426.
- [30] Wang Y, Reis C, Applegate R 2nd, et al. Ischemic conditioning-induced endogenous brain protection: applications or post-stroke[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 26-40.
- [31] Zachara NE, Molina H, Wong KY, et al. The dynamic stress-induced "O-GlcNAc-ome" highlights functions for O-GlcNAc in regulating DNA damage/repair and other cellular pathways[J]. *Amino Acids*, 2011, 40(3): 793-808.
- [32] Cabral-Miranda F, Tamburini G, Martinez G, et al. Unfolded protein response IRE1/XBP1 signaling is required for healthy mammalian brain aging[J]. *EMBO J*, 2022, 41(22): e111952.
- [33] Jiang M, Yu S, Yu Z, et al. XBP1(X-box-binding protein-1)-dependent O-GlcNAcylation is neuroprotective in ischemic stroke in young mice and its impairment in aged mice is rescued by thiamet-G[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1646-1654.
- [34] Kelly PJ, Lemmens R, Tsvigoulis G. Inflammation and stroke risk: a new target for prevention[J]. *Stroke*, 2021, 52(8): 2697-2706.
- [35] Qin C, Zhou LQ, Ma XT, et al. Dual functions of microglia in ischemic stroke[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(5): 921-933.
- [36] He Y, Ma X, Li D, et al. Thiamet G mediates neuroprotection in experimental stroke by modulating microglia/macrophage polarization and inhibiting NF- κ B p65 signaling[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8): 2938-2951.
- [37] Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury[J]. *Glia*, 2010, 58(15): 1881-1892.
- [38] Morrison HA, Trusiano B, Rowe AJ, et al. Negative regulatory NLRs mitigate inflammation via NF- κ B pathway signaling in inflammatory bowel disease[J]. *Biomed J*, 2023, 46(5): 100616.
- [39] Chen L, Li Y, Zeng S, et al. The interaction of O-GlcNAc-modified NLRX1 and IKK- α modulates IL-1 β expression in M1 macrophages[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2022, 58(5): 408-418.
- [40] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation[J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608-622.
- [41] Dong X, Shu L, Zhang J, et al. Ogt-mediated O-GlcNAcylation inhibits astrocytes activation through modulating NF- κ B signaling pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 146.
- [42] She C, Zhu J, Liu A, et al. Dexmedetomidine inhibits NF- κ B-transcriptional activity in neurons undergoing ischemia-reperfusion by regulating O-GlcNAcylation of SNW1[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2022, 81(10): 836-849.
- [43] Korshoj LE, Kielian T. Neuroimmune metabolism: Uncovering the role of metabolic reprogramming in central nervous system disease[J]. *J Neurochem*, 2021, 158(1): 8-13.
- [44] Machacek M, Slawson C, Fields PE. O-GlcNAc: a novel regulator of immunometabolism[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2018, 50(3): 223-229.
- [45] Li Y, Xie M, Men L, et al. O-GlcNAcylation in immunity and inflammation: an intricate system (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 363-374.
- [46] Capece D, Verzella D, Flati I, et al. NF- κ B: blending metabolism, immunity, and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9): 757-775.
- [47] Dong H, Liu Z, Wen H. Protein O-GlcNAcylation regulates innate immune cell function[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 805018.
-
- 引证本文: 宁文华, 刘伊滢, 李思颖, 等. O-GlcNAc糖基化修饰在缺血性脑卒中作用的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(3): 262-266.