

·综述·

DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2019.03.011

ULK1 蛋白激酶通过自噬及非自噬途径介导的生理、病理和疾病研究进展

谭琳娜, 谭玉勇, 鲁嘉熙, 刘德良*

(中南大学 湘雅二医院 消化内科, 中国湖南 长沙 410011)

摘要: ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) 是一种哺乳动物丝/苏氨酸激酶, 其作为自噬起始复合物的关键分子可介导细胞发生经典自噬反应。经典自噬反应是细胞通过由一系列自噬相关蛋白质介导的自噬溶酶体途径, 将废弃或受损的蛋白质、细胞器经过自噬体的包裹后与溶酶体结合, 继而使蛋白质、细胞器在溶酶体内降解。因此, ULK1 介导的经典自噬反应是细胞质量控制的重要组成部分。除了介导经典自噬反应以外, ULK1 也发挥着独立于自噬反应之外的重要作用, 比如: 促进细胞凋亡、强化磷酸戊糖途径、调控固有免疫反应等。此外, ULK1 在糖脂代谢、红细胞形成、内质网应激、肿瘤、神经系统疾病中也发挥着重要作用。鉴于 ULK1 的重要性, 本综述围绕 ULK1 蛋白激酶参与的经典自噬反应和不依赖自噬的反应及其介导的生理、病理和疾病过程展开论述。

关键词: ULK1; 自噬; 泛素化; 应激反应; 肿瘤

中图分类号: Q555+.7

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2019)03-0245-08

Advances of ULK1 Functions in Human Physiological, Pathological and Disease Processes via Autophagy and Non-autophagy Pathways

TAN Lin-na, TAN Yu-yong, LU Jia-xi, LIU De-liang*

(The Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan, China)

Abstract: ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1), a mammalian serine/threonine kinase, is the core component of autophagic initiation complex and induces cellular autophagy. Canonical autophagy pathway is a process that, through the autophagy-lysosome pathway, which is mediated by a series of autophagy-related proteins, autophagosome can encompass deserted protein and organelles and deliver them to the lysosome. The deserted protein and organelles are finally degraded in the lysosome. Thus the ULK1-induced canonical autophagy is no doubt an important part of cellular "quality control". Other than the classic function of ULK1 in autophagy, ULK1 can also exert distinct impacts on many life processes, such as apoptosis, pentose phosphate pathway and innate immune response. Moreover, ULK1 is indispensable in glucose and lipid metabolism, red cell formation, endoplasmic reticulum stress response, tumor and nervous system diseases. Considering the importance of ULK1, a general overview is given on ULK1 functions via autophagy and non-autophagy pathways in a variety of human physiological, pathological and disease processes.

Key words: ULK1; autophagy; ubiquitination; stress response; cancer

(*Life Science Research*, 2019, 23(3): 245-252)

ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) 是哺乳动物丝/苏氨酸激酶, 其 N 端为激酶活性

区域, 中间为丝/脯氨酸富含区域, C 端为含有 PDZ 结合模序 (PDZ-binding motif) 的保守区域^[1]。在哺乳

收稿日期: 2018-12-13; 修回日期: 2019-02-23

作者简介: 谭琳娜(1992-), 女, 湖南衡阳人, 硕士; * 通讯作者: 刘德良(1977-), 男, 湖南长沙人, 博士, 中南大学湘雅二医院教授, 博士生导师, 主要从事消化道内镜技术及早癌的诊治, E-mail: deliangliu@csu.edu.cn。

动物中, ULK1 通常与相对分子质量大小为 200 kD 的黏着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD, FIP200)、自噬相关蛋白-13 (autophagy related protein-13, ATG13)及自噬相关蛋白-101 (autophagy related protein-101, ATG101)结合形成自噬起始复合物来介导自噬反应^[2-3]。

在自噬起始复合物中, FIP200 缺失可破坏 ULK1 的磷酸化、结构稳定性以及自噬起始^[4]; ATG13 与 ULK1 的结合可加强 ULK1 的结构稳定性, 同时促进 ULK1 对 FIP200 的磷酸化^[2, 5]。而 ATG101 可以直接与 ATG13 的 HORMA 结构域结合并防止 ATG13 被溶酶体降解, 使得 ATG13 稳定存在^[6-7]。同时, ATG101 的 C 端结构域起连接 ULK1 与 III 型磷脂酰肌醇-3 激酶复合体-1 (class III phosphatidylinositol 3-kinase complex I, PI3KC3-C1)的作用^[8]。此外, ATG101 可招募下游因子聚集在自噬体 (autophagosome)周围, 促进自噬体形成和成熟^[6]。

在经典自噬途径中, 细胞外界营养条件的变化(如葡萄糖、氨基酸和氧气等)会分别激活腺苷一磷酸活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物-1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1), 这两个分子可磷酸化 ULK1 的不同磷酸化位点, 分别产生激活自噬和抑制自噬两个相反的结果^[9]。此外, 相关研究在激活后的 ULK1 的晶体结构上发现, 第 180 位苏氨酸有自我磷酸化现象 (autophosphorylation), 表明 ULK1 激活除了依赖 AMPK 和 mTORC1 的磷酸化之外, 还依赖自我磷酸化^[10]。

近年来越来越多的研究发现, 除了介导经典自噬反应外, ULK1 也介导或参与了许多不依赖自噬途径的重要反应, 如促进细胞凋亡^[11]、强化磷酸戊糖途径^[12]、调控固有免疫反应^[13-14]等。而且, ULK1 在应激^[15-16]、糖脂代谢^[12, 17-18]、肿瘤^[19-33]、神经系统疾病^[34-40]中也发挥着重要作用。鉴于 ULK1 的重要性, 本综述围绕 ULK1 蛋白激酶参与的经典自噬反应和不依赖自噬的反应及其介导的生理、病理和疾病过程展开论述。

1 ULK1 介导自噬的经典通路

1.1 AMPK-ULK1-PI3KC3-C1 介导的自噬激活途径

AMPK 是高度保守的真核细胞能量感应器/

检查点, 当葡萄糖缺乏时, 细胞内 ATP 浓度下降, 使 AMPK 被激活, 后者会通过调节多种代谢酶的活性来抑制合成代谢、促进分解代谢^[41]。在此过程中, AMPK 会使 ULK1 第 317 位和第 777 位丝氨酸发生磷酸化, 激活 ULK1 激酶活性^[9]。此外, ULK1 同时会发生自我磷酸化^[10]并发挥激酶活性磷酸化自噬起始复合物的 FIP200 和 ATG13^[2]。

被激活的自噬起始复合物通过磷酸化 PI3KC3-C1 的自噬相关蛋白-6 (autophagy related protein-6, ATG6/Beclin-1)亚单位上的第 14^[42]、30^[43]位苏氨酸激活 PI3KC3-C1, 后者继续磷酸化磷脂酰肌醇以形成 1, 2-棕榈酰磷脂酰肌醇-3-磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)^[44]。PI3P 不仅是双层膜(phagophore)的基本组成部分, 它还可以招募其他自噬相关的分子, 共同促进封闭的自噬体的形成^[44]。双层膜在延伸时, 会包裹废弃的细胞器和蛋白质, 当已经封闭的自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体时, 被包裹的细胞器和蛋白质即被溶酶体内的水解酶降解^[45]。ULK1 可通过招募突触融合蛋白-17 (syntaxin-17, STX17)并增加 STX17 与突触体相关蛋白-29 (synaptosomal-associated protein-29, SNAP29)的亲和力促进自噬体与溶酶体融合, 而蛋白激酶 C α 磷酸化 ULK1 可阻止这一过程^[46]。此外, ULK1 可以负反馈磷酸化 AMPK 的 3 个亚单位以抑制 AMPK 的活性, 从而控制自噬的时间和幅度^[47]。AMPK 磷酸化 ULK1 第 555 位丝氨酸可抑制自噬体形成^[48]。

许多辅因子对 PI3KC3-C1 激酶复合物的活性必不可少。其中, 辅因子 Ambra1 (activating molecule in Beclin 1 regulated autophagy-1)能与 ULK1、PI3KC3-C1 激酶复合物结合, 维持 ULK1 的结构稳定性和激酶活性^[49]。此外, Ambra1 还能被 ULK1 磷酸化修饰, 从而诱导 Ambra1-PI3KC3-C1 复合物从细胞骨架向内质网移位^[50]。

AMPK 磷酸化 ULK1 还可以使 ULK1 从胞浆转位至线粒体或溶酶体, 促进线粒体自噬 (mitophagy)^[51]。线粒体自噬是细胞通过自噬消化老化和受损的线粒体的过程。热休克蛋白-90 (hot shock protein-90, Hsp90)与其辅分子伴侣 Cdc37 (cell division cycle control protein-37)结合后可与 ULK1 结合, 以促进其稳定性和激酶活性, 从而维持线粒体自噬^[52]。此外, ULK1 可磷酸化线粒体外膜蛋白 FUNDC1 (FUN14 domain containing 1)的第 17 位丝氨酸, 加强后者与微管相关蛋白-1 轻链-3

(microtubule associated protein 1 light chain 3 α -*LC3*)的相互作用,促进线粒体自噬^[53]。剪切体蛋白 PRPF8 (pre-mRNA processing factor 8)可通过维持 ULK1 mRNA 正确剪切保护正常的线粒体自噬功能^[54]。

1.2 mTORC1-ULK1 介导的自噬抑制途径

mTORC1 复合物是重要的能量代谢枢纽,其主要作用是促进合成代谢,如蛋白质合成,以促进细胞生长和增殖^[55]。当细胞处于正常的营养代谢状态下时,mTORC1 的 Raptor (regulatory associated protein of mTOR complex 1)亚单位会与 ULK1 结合,随后 mTORC1 的 mTOR 亚单位磷酸化 ULK1 的第 757 位苏氨酸。该磷酸化可使 ULK1 失活,并且阻断 ULK1 与 AMPK 的联系^[55-56]。当细胞氨基酸尤其是谷氨酰胺、亮氨酸和精氨酸缺乏时,mTORC1 脱离 ULK1,ULK1 恢复自身活性并且与 AMPK 重新结合,进而启动自噬^[57]。

此外,ULK1 也可以对 mTORC1 产生负反馈抑制作用。ULK1 可以磷酸化 Raptor 亚单位的第 696、792、855、859、863、877 位丝氨酸和第 706 位苏氨酸,以抑制 mTORC1 信号通路^[58]。ULK1 诱导的 Raptor 亚单位磷酸化和 mTORC1 信号通路抑制可阻碍细胞增殖^[59]。

2 ULK1 蛋白激酶的降解

泛素化(ubiquitination)是最常见的蛋白质降解途径之一。目前,人们发现的 ULK1 降解都是经过泛素-蛋白酶体途径。去泛素化酶抑制剂 WP1130 可促进 ULK1 泛素化及转移至聚集小体^[60]。在长期营养剥夺条件下,泛素连接酶 Cul3-KLHL20 (cullin 3-kelch like family member 20)^[61]可通过 kelch 重复结构域直接泛素化 ULK1,导致 ULK1 通过泛素-蛋白酶体途径降解和自噬终止^[62-63]。E3 泛素连接酶 NEDD4L (neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like)通过泛素化 ULK1 第 925、933 位赖氨酸使得 ULK1 通过泛素-蛋白酶体途径降解^[64]。E3 泛素连接酶肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6)在依赖 Ambra1 的条件下可以泛素化 ULK1 第 63 位赖氨酸,使 ULK1 通过泛素-蛋白酶体途径降解,而 mTORC1 的 mTOR 亚单位对 Ambra1 第 12 位苏氨酸的磷酸化可阻止这一进程^[49]。此外,在线粒体自噬中,ULK1 转移到线粒体后,可被线粒体外膜上的 E3 泛素连接酶 MUL1 (mi-

tochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1)泛素化降解^[65]。反之,去泛素化酶 USP1 (ubiquitin specific peptidase 1)^[66]、USP20 (ubiquitin specific peptidase 20)^[67]可结合并稳定 ULK1,防止其被泛素化降解。

3 ULK1 参与的生理过程

3.1 糖代谢和脂代谢

葡萄糖和多种氨基酸的缺乏都可激活 ULK1 介导的自噬反应。除此之外,活化的 ULK1 可直接结合并磷酸化几个糖酵解关键酶,如己糖激酶、磷酸果糖激酶-1、果糖-1,6-二磷酸酶和烯醇酶-1。此作用可强化磷酸戊糖途径,提供大量 NADPH,为细胞各种反应提供还原剂^[2],提高细胞生存能力。

相关研究显示,心脏特异性 *ULK1* 敲除小鼠模型出现了心肌脂蛋白脂酶的堆积,而加强肥胖小鼠模型心肌细胞的自噬能力后可有效降低心肌脂蛋白脂酶的堆积,减少甘油三酯^[17]。脂肪细胞特异性 *ULK1* 敲低同样可降低基础脂解能力,并且还会降低脂肪酸摄入及合成^[18]。总之,ULK1 介导的自噬反应可帮助维持细胞脂解能力。

因此,ULK1 除了受到内环境中营养物质波动的影响之外,还可以直接影响糖代谢和脂代谢,并且活化的 ULK1 可强化细胞供能、降低脂肪堆积,提高细胞活力。

3.2 网织红细胞成熟

ULK1 介导的线粒体自噬可能在网织红细胞向成熟红细胞发育的过程中参与了线粒体的清除。网织红细胞的成熟势必伴随着线粒体、核糖体以及其他细胞器的清除。研究发现,随着正染性成红细胞以及成红细胞的升高,ULK1 的表达量也升高。并且,ULK1 敲除导致网织红细胞线粒体清除延迟或不清除,同时 RNA 滞留以及 CD71 表达消失^[68]。

4 ULK1 参与的病理和疾病过程

4.1 线粒体氧化应激和内质网应激

在线粒体自噬过程中,当 ULK1 进入线粒体后,可抑制锰超氧化物歧化酶的活性并促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,甚至可进一步诱导凋亡^[11]。进一步研究发现,线粒体 ROS 积累可降低胞浆 p70S6K 激酶的磷酸化,抑制 p53 第 392 位丝氨酸的磷酸化,进而减少 p53 蛋白对 ULK1 的转录激活作用,降低自噬反应^[69]。这表明线粒体的氧化应激程度越高,细胞越倾向于凋亡而

非自噬。此外,氧化应激可促进 ULK1 入核,稳定并且激活 DNA 损伤修复蛋白聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1 (poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1) 的转录后修饰活性^[70], 加速 ATP 消耗和细胞凋亡^[71]。值得注意的是,无论是抑制锰超氧化物歧化酶活性还是入核后激活 PARP1, 都是 ULK1 独立于经典自噬过程发挥的促凋亡作用。

多种细胞内外环境的变化,如缺氧、低糖、酸中毒等,可使内质网中未折叠蛋白质及错误折叠蛋白质的数量增多,从而引起内质网蛋白质折叠功能超负荷,导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)^[72]。内质网应激可降低糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 第 9 位丝氨酸的磷酸化,使得 TIP60 (Tat interactive protein 60 kD) 第 86 位丝氨酸的磷酸化增强。而该位点的磷酸化可促进 TIP60 的乙酰转移酶活性,引起 ULK1 乙酰化激活,加强自噬反应,使废弃或受损的蛋白质、细胞器被及时消化、降解,维持细胞生存^[15-16]。

总之,无论是线粒体氧化应激还是内质网应激,都是由于内外界刺激导致细胞内环境紊乱,根据刺激程度不同,ULK1 发挥的作用不同。当刺激程度较轻时,ULK1 介导的自噬活动增强,清除受损细胞器,维持细胞生存。然而当刺激程度较高时,细胞内错误折叠的蛋白质增多,蛋白质负荷超过自噬清除能力极限,ULK1 开始激活细胞凋亡程序,促进细胞死亡,降低能量浪费。

4.2 I 型干扰素相关固有免疫反应

人体固有免疫系统发挥的入侵病毒清除作用主要依赖于 I 型干扰素(type I interferon, type I IFN)。Type I IFN 已被用来治疗病毒感染、调节免疫,甚至治疗肿瘤^[73-74]。在 AKT (AKT serine/threonine kinase 1) 存在的情况下, type I IFN 诱导 ULK1 第 757 位丝氨酸的磷酸化和激活,并且在 p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) 存在的条件下, ULK1 活化进一步促进 IFN 刺激基因 (IFN-stimulated gene, ISG) 的转录激活,如 *IRGM2* (immunity-related GTPase family M member 2)、*GCH1* (GTP cyclohydrolase 1)、*IFIT3* (interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3)、*OA-SL2* (2'-5' oligoadenylatesynthetase-like 2)、*IRF7* (interferon regulatory factor 7)、*IRF9* 和 *IFIT2*, 进而发挥 IFN 的固有免疫作用^[9]。ULK1 介导的 MAP-3K11 (mitogen-activated protein kinase kinase ki-

nase 11) 和 MAPK7 活化同样对 type I IFN 的抗病毒作用必不可少^[13]。此外, ULK1 缺失可抑制 type I IFN 的抗病毒、抗增殖能力^[14]。

IFN 基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)可以察觉核内异常 DNA 并直接转录激活 type I IFN、IFN 调节因子-3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 和 NF- κ B^[75-78]。当出现持续性 DNA 损伤时, ULK1 可以通过磷酸化 STING 的第 366 位苏氨酸抑制 STING 活性,降低 type I IFN 和 IRF3 的表达^[79]。

综上所述, ULK1 不仅介导了 type I IFN 的固有免疫作用,当免疫作用过强引起持续性 DNA 损伤时, ULK1 还可以通过 STING 间接抑制 type I IFN 的内源性表达,减少细胞的免疫伤害。

4.3 神经系统疾病

小鼠在受到创伤性脑损伤后,下丘脑中 ULK1 的表达会上调,而敲除 *ULK1* 能改善小鼠的认知能力和下丘脑神经元的存活能力,降低神经炎症反应和神经元凋亡,减少胶质细胞增生^[34]。在小胶质细胞炎症模型中, p38 α MAPK 可磷酸化 ULK1 并抑制其激酶活性,阻止其与 ATG13 的结合,进而抑制自噬反应^[35]。

第九号染色体的第 72 个开放阅读框(*chromosome 9 open reading frame 72, C9orf72*)包含一段六核苷酸重复序列 GGGGCC, 该重复序列在脊髓侧索硬化和额颞痴呆患者中出现特征性突变,即 GGGGCC 可重复数百至数千次^[36-37]。C9orf72 蛋白可与 SMCR8 (SMCR8-C9orf72 complex subunit)、WDR41 (WD repeat domain 41) 和 ATG101 结合形成复合物。研究表明, C9orf72 在保持与 SMCR8 结合的状态下可与 ULK1 结合, *C9orf72*、*SMCR8* 缺失都可减弱自噬反应^[38]。因此 ULK1 介导的自噬反应可能在脊髓侧索硬化和额颞痴呆的病程中也发挥着一定作用。

此外,精神分裂症患者的外显子测序显示 *ULK1* 基因有 4 个无义突变^[39]。ULK1 激动剂 33i (BL-918) 通过自噬反应在帕金森病小鼠模型中起到多巴胺神经元保护作用^[40]。

总之,以上多项研究表明 ULK1 可在神经系统疾病患者的预后中发挥多重作用,如抑制自噬可能改善脑损伤患者预后,而激活自噬可能保护帕金森病患者的多巴胺神经元。

4.4 肿瘤

已有研究报道, ULK1 抑制剂 SBI-0206965

显著抑制神经母细胞瘤^[19]、肾透明细胞癌^[20]的细胞生长并促进其凋亡, *ULK1* 敲低可延长神经母细胞瘤、肾透明细胞癌裸鼠模型的生存期; *ULK1* 抑制剂 MRT 68921 增强了人间皮瘤体外 3D 模型的化疗敏感性^[21]。这些实验结果提示, 抑制肿瘤细胞自噬活性可能会改善神经母细胞瘤、肾透明细胞瘤及间皮瘤患者的预后。此外, 在前列腺癌^[22]、食管鳞状细胞癌^[23-24]、肝细胞癌^[25]、肾透明细胞癌^[26]中, 肿瘤组织 *ULK1* 的表达量与患者预后呈负相关, 表明 *ULK1* 及其介导的各种生理病理过程在这些肿瘤类型中可能发挥促癌作用。

在非转移侵袭性乳腺癌组织中, *ULK1* 表达量下降, 且其表达量与肿瘤大小、肿瘤病理分级和淋巴结转移负相关, 与患者生存期正相关^[27]。此外, *ULK1* 激动剂 LYN-1604 可促进乳腺癌细胞死亡^[28-29]。在胃癌中, *ULK1* 表达量与患者生存期正相关^[30]。因此, *ULK1* 在乳腺癌、胃癌中可能发挥着与在神经母细胞瘤和肾透明细胞瘤中不同的作用。这一发现表明, 一方面, *ULK1* 介导的各种生理病理过程可能在不同的肿瘤中占不同的权重; 另一方面, *ULK1* 可能在特定肿瘤类型中由不同的癌蛋白/抑癌蛋白激活, 且发挥着一些尚未被发现的作用。比如: 在 DNA 损伤的情况下, 抑癌蛋白 p53 可直接转录激活 *ULK1*, 产生持久的自噬反应^[69, 31]; 然而, 癌蛋白 PPM1D (protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1D) 可以通过磷酸化 p53 第 15 位丝氨酸使 p53 降解, 同时使 *ULK1* 第 673 位的丝氨酸去磷酸化, 进而抑制 *ULK1* 活性, 减弱自噬反应^[32]。

总之, *ULK1* 介导的各种生理病理过程在不同的肿瘤种类、不同时间节点扮演着不同的角色, 既可发挥促癌作用亦可发挥抑癌作用。一方面, 在细胞癌变早期, 当细胞面临缺氧、内质网应激等应激反应时, 增强的自噬反应可加快有毒物质、错误折叠蛋白质及破损细胞器的降解, 减少癌变发生。另一方面, 当肿瘤已经形成时, 肿瘤的高复制、多突变、高代谢状态会增大肿瘤细胞的蛋白质负荷, 通过升高 *ULK1* 以及增强 *ULK1* 介导的经典自噬反应降解错误折叠的蛋白质和破损细胞器, 肿瘤细胞可以维护自身的生存^[33]。因此, 是否能通过调节 *ULK1* 以及在何时点调节 *ULK1* 能够有效改善肿瘤患者预后仍有相当大的研究空间。

4.5 其他

ULK1 在其他系统中也发挥着特殊作用, 目前的研究虽尚未成系统, 但也做了一些初步的探

索。比如: 中波紫外线照射可下调人角质细胞 *ULK1* 表达, 进而减少细胞自噬^[80]; AMPK 激活的 *ULK1* 有助于维持胚胎干细胞的自我更新和多能性^[81]; *ULK1* 可磷酸化 Wnt 信号通路中 Dsh (dishevelled) 的多个位点, 可能对 Wnt 信号产生影响^[82]; *ULK1* 可磷酸化肾闰细胞盐皮质激素受体配体结合区域的第 843 位丝氨酸, 从而维持水盐平衡^[83]。

此外, 在病理活动中, 雷帕霉素诱导的 mTORC1-*ULK1*-ATG13 通路的激活有可能缓解慢性非菌性前列腺炎大鼠模型的炎症反应^[84]。肝特异性 *ULK1* 敲除可减少对乙酰氨基酚引起的肝损伤^[85]。总的来讲, *ULK1* 在多种脏器的病理活动中发挥的作用仍等待着进一步的研究。

5 总结与展望

自噬反应广泛存在于人体的各种细胞中, 无论是 *ULK1* 通过自噬-溶酶体途径发挥的经典自噬反应, 还是其发挥的独立于自噬之外的稳定氧化应激和内质网应激、降脂、促进红细胞成熟、调控固有免疫反应等作用, 都说明了 *ULK1* 在正常生理活动和调控病理、疾病进程中不可替代的地位。然而, *ULK1* 在多种神经系统疾病中的具体作用仍然未知, 能否通过抑制自噬改善脑损伤患者预后或通过激活自噬改善帕金森病患者预后仍需进一步的动物实验证实。而且, *ULK1* 显然在不同的肿瘤中发挥着多重作用, 能否针对特定肿瘤的特定发展阶段开发 *ULK1* 靶向药物进而延缓肿瘤进程, 仍是未来一段时间的研究方向。此外, 针对 *ULK1* 在皮肤、肾、肝等组织器官的特殊作用的研究仍较少, 尚未成系统。因此, 继续进行更多的针对 *ULK1* 的细胞、动物、临床试验以及开发更多靶向 *ULK1* 的有效药物仍然是未来很长一段时间的研究方向。

参考文献(References):

- [1] DORSEY F C, ROSE K L, COENEN S, *et al.* Mapping the phosphorylation sites of Ulk1[J]. *Journal of Proteome Research*, 2009, 8(11): 5253-5263.
- [2] JUNG C H, JUN C B, RO S H, *et al.* Ulk-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20(7): 1992-2003.
- [3] MERCER C A, KALIAPPAN A, DENNIS P B. A novel, human Atg13 binding protein, Atg101, interacts with ULK1 and is essential for macroautophagy[J]. *Autophagy*, 2009, 5(5): 649-662.
- [4] HARA T, TAKAMURA A, KISHI C, *et al.* FIP200, a ULK-interacting protein, is required for autophagosome formation in mammalian cells[J]. *Journal of Cell Biology*, 2008, 181(3): 497-510.

- [5] HOSOKAWA N, HARA T, KAIZUKA T, *et al.* Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20(7): 1981-1991.
- [6] SUZUKI H, KAIZUKA T, MIZUSHIMA N, *et al.* Structure of the Atg101-Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in autophagy initiation[J]. *Nature Structural and Molecular Biology*, 2015, 22(7): 572-580.
- [7] HOSOKAWA N, SASAKI T, LEMURA S, *et al.* Atg101, a novel mammalian autophagy protein interacting with Atg13[J]. *Autophagy*, 2009, 5(7): 973-979.
- [8] KIM B W, JIN Y, KIM J, *et al.* The C-terminal region of ATG101 bridges ULK1 and PtdIns3K complex in autophagy initiation[J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2104-2116.
- [9] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, *et al.* AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nature Cell Biology*, 2011, 13(2): 132-141.
- [10] LAZARUS M B, SHOKAT K M. Discovery and structure of a new inhibitor scaffold of the autophagy initiating kinase ULK1[J]. *Bioorganic and Medical Chemistry*, 2015, 23(17): 5483-5488.
- [11] MUKHOPADHYAY S, DAS D N, PANDA P K, *et al.* Autophagy protein Ulk1 promotes mitochondrial apoptosis through reactive oxygen species[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 89: 311-321.
- [12] LI T Y, SUN Y, LIANG Y, *et al.* ULK1/2 constitute a bifurcate node controlling glucose metabolic fluxes in addition to autophagy[J]. *Molecular Cell*, 2016, 62(3): 359-370.
- [13] SALEIRO D, BLYTH G T, KOSCIUCZUK E M, *et al.* IFN- γ -inducible antiviral responses require ULK1-mediated activation of MLK3 and ERK5[J]. *Science Signaling*, 2018, 11(557), pii: eaap9921.
- [14] SALEIRO D, MEHROTRA S, KROCZYNSKA B, *et al.* Central role of ULK1 in type I interferon signaling[J]. *Cell Reports*, 2015, 11(4): 605-617.
- [15] NIE T, YANG S, MA H, *et al.* Regulation of ER stress-induced autophagy by GSK3 β -TIP60-ULK1 pathway[J]. *Cell Death and Diseases*, 2016, 7(12): e2563.
- [16] LIN S Y, LI T Y, LIU Q, *et al.* GSK3-TIP60-ULK1 signaling pathway links growth factor deprivation to autophagy[J]. *Science*, 2012, 336(6080): 477-481.
- [17] AN M, RYU D R, WON PARK J, *et al.* ULK1 prevents cardiac dysfunction in obesity through autophagy-mediated regulation of lipid metabolism[J]. *Cardiovascular Research*, 2017, 113(10): 1137-1147.
- [18] RO S H, JUNG C H, HAHN W S, *et al.* Distinct functions of Ulk1 and Ulk2 in the regulation of lipid metabolism in adipocytes[J]. *Autophagy*, 2013, 9(12): 2103-2014.
- [19] DOWER C M, BHAT N, GEBRU M T, *et al.* Targeted inhibition of ULK1 promotes apoptosis and suppresses tumor growth and metastasis in neuroblastoma[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018, 17(11): 2365-2376.
- [20] LU J, ZHU L, ZHENG L P, *et al.* Overexpression of ULK1 represents a potential diagnostic marker for clear cell renal carcinoma and the antitumor effects of SBI-0206965[J]. *EBioMedicine*, 2018, 34: 85-93.
- [21] FOLLO C, CHENG Y, RHICHARDS W G, *et al.* Inhibition of autophagy initiation potentiates chemosensitivity in mesothelioma[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2018, 57(3): 319-332.
- [22] ZHANG H Y, MA Y D, ZHANG Y, *et al.* Elevated levels of autophagy-related marker ULK1 and mitochondrion-associated autophagy inhibitor LRPPRC are associated with biochemical progression and overall survival after androgen deprivation therapy in patients with metastatic prostate cancer[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2017, 70(5): 383-389.
- [23] JIANG L, DUAN B S, HUANG J X, *et al.* Association of the expression of unc-51-like kinase 1 with lymph node metastasis and survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 7(5): 1349-1354.
- [24] JIANG S, LI Y, ZHU Y H, *et al.* Intensive expression of UNC-51-like kinase 1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Science*, 2011, 102(8): 1568-1575.
- [25] XU H, YU H, ZHANG X, *et al.* UNC51-like kinase 1 as a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 6(4): 711-717.
- [26] NISHIKAWA M, MIYAKE H, BING L, *et al.* UNC-51-like kinase 1 expression in radical nephrectomy specimens as a predicting factor of progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with mammalian target of rapamycin inhibitors[J]. *Urologic Oncology*, 2015, 33(12): 506.e1-7.
- [27] TANG J, DENG R, LUO R Z, *et al.* Low expression of ULK1 is associated with operable breast cancer progression and is an adverse prognostic marker of survival for patients[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 134(2): 549-560.
- [28] ZHANG L, FU L, ZHANG S, *et al.* Discovery of a small molecule targeting ULK1-modulated cell death of triple negative breast cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(4): 2687-2701.
- [29] OUYANG L, ZHANG L, FU L, *et al.* A small-molecule activator induces ULK1-modulating autophagy-associated cell death in triple negative breast cancer[J]. *Autophagy*, 2017, 13(4): 777-778.
- [30] CHEN M B, JI X Z, LIU Y Y, *et al.* Ulk1 over-expression in human gastric cancer is correlated with patients' T classification and cancer relapse[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33704-33712.
- [31] GAO W, SHEN Z, SHANG L, *et al.* Upregulation of human autophagy-initiation kinase ULK1 by tumor suppressor p53 contributes to DNA-damage-induced cell death[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2011, 18(10): 1598-1607.
- [32] TORII S, YOSHIDA T, ARAKAWA S, *et al.* Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy[J]. *EMBO Reports*, 2016, 17(11): 1552-1564.
- [33] WHITE E. The role for autophagy in cancer[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(1): 42-46.
- [34] WEI H L, MA S Q, LI C X. Deficiency of unc-51 like kinase 1 (Ulk1) protects against mice traumatic brain injury (TBI) by suppression of p38 and JNK pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(2): 467-473.

- [35] SHE H, HE Y, ZHAO Y, *et al.* Autophagy in inflammation: the p38 α MAPK-ULK1 axis[J]. *Macrophage (Houst)*, 2018, 5: e1629.
- [36] DEJESUS-HERNANDEZ M, MACKENZIE I R, BOEVE B F, *et al.* Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS[J]. *Neuron*, 2011, 72(2): 245-256.
- [37] RENTON A E, MAJOUNIE E, WAITE A, *et al.* A hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72* is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD[J]. *Neuron*, 2011, 72(2): 257-268.
- [38] YANG M, LIANG C, SWAMINATHAN K, *et al.* A C9ORF72/SMCR8-containing complex regulates ULK1 and plays a dual role in autophagy[J]. *Science Advances*, 2016, 2(9): e1601167.
- [39] AL EISSA M M, FIORENTINO A, SHARP S I, *et al.* Exome sequence analysis and follow up genotyping implicates rare ULK1 variants to be involved in susceptibility to schizophrenia[J]. *Annals of Human Genetics*, 2018, 82(2): 88-92.
- [40] OUYANG L, ZHANG L, ZHANG S, *et al.* Small-molecule activator of UNC-51-like kinase 1 (ULK1) that induces cytoprotective autophagy for Parkinson's disease treatment[J]. *Journal of Medical Chemistry*, 2018, 61(7): 2776-2792.
- [41] 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.
- [42] RUSSELL R C, TIAN Y, YUAN H, *et al.* ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase[J]. *Nature Cell Biology*, 2013, 15(7): 741-750.
- [43] PARK J M, SEO M, JUNG C H, *et al.* ULK1 phosphorylates Ser30 of BECN1 in association with ATG14 to stimulate autophagy induction[J]. *Autophagy*, 2018, 14(4): 584-597.
- [44] O FARRELL F, RUSTEN T E, STENMARK H. Phosphoinositide 3-kinases as accelerators and brakes of autophagy[J]. *The FEBS Journal*, 2013, 280(24): 6322-6337.
- [45] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [46] WANG C, WANG H, ZHANG D, *et al.* Phosphorylation of ULK1 affects autophagosome fusion and links chaperone-mediated autophagy to macroautophagy[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3492.
- [47] NWADIKE C, WILLIAMSON L E, GALLAGHER L E, *et al.* AMPK inhibits ULK1-dependent autophagosome formation and lysosomal acidification via distinct mechanisms[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2018, 38(10), pii: e00023-18.
- [48] LAKER R C, DRAKE J C, WILSON R J, *et al.* Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 548.
- [49] NAZIO F, STRAPPAZZON F, ANTONIOLI M, *et al.* mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6[J]. *Nature Cell Biology*, 2013, 15(4): 406-416.
- [50] DI BARTOLOMEO S, CORAZZARI M, NAZIO F, *et al.* The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy[J]. *Journal of Cell Biology*, 2010, 191(1): 155-168.
- [51] TIAN W, LI W, CHEN Y, *et al.* Phosphorylation of ULK1 by AMPK regulates translocation of ULK1 to mitochondria and mitophagy[J]. *FEBS Letter*, 2015, 589(15): 1847-1854.
- [52] JOO J H, DORSEY F C, JOSHI A, *et al.* Hsp90-Cdc37 chaperone complex regulates Ulk1- and Atg13-mediated mitophagy[J]. *Molecular Cell*, 2011, 43(4): 572-585.
- [53] WU W, TIAN W, HU Z, *et al.* ULK1 translocates to mitochondria and phosphorylates FUNDC1 to regulate mitophagy[J]. *EMBO Reports*, 2014, 15(5): 566-575.
- [54] XU G, LI T, CHEN J, *et al.* Autosomal dominant retinitis pigmentosa-associated gene PRPF8 is essential for hypoxia-induced mitophagy through regulating ULK1 mRNA splicing[J]. *Autophagy*, 2018, 14(10): 1818-1830.
- [55] GANLEY I G, LAM D H, WANG J, *et al.* ULK1-ATG13-FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(18): 12297-12305.
- [56] HARA K, MARUKI Y, LONG X, *et al.* Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action[J]. *Cell*, 2002, 110(2): 177-189.
- [57] YU L, MCPHEE C K, ZHENG L, *et al.* Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR[J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 942-946.
- [58] DUNLOP E A, HUNT D K, ACOSTA-JAQUEZ H A, *et al.* ULK1 inhibits mTORC1 signaling, promotes multisite Raptor phosphorylation and hinders substrate binding[J]. *Autophagy*, 2011, 7(7): 737-747.
- [59] JUNG C H, SEO M, OTTO N M, *et al.* ULK1 inhibits the kinase activity of mTORC1 and cell proliferation[J]. *Autophagy*, 2011, 7(10): 1212-1221.
- [60] DRIESSEN S, BERIETH N, FRIESEN O, *et al.* Deubiquitinase inhibition by WP1130 leads to ULK1 aggregation and blockade of autophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(9): 1458-1470.
- [61] CHEN H Y, LIU C C, CHEN R H. Cul3-KLHL20 ubiquitin ligase: physiological functions, stress responses, and disease implications[J]. *Cell Division*, 2016, 11: 5.
- [62] LIU C C, LIN Y C, CHEN Y H, *et al.* Cul3-KLHL20 ubiquitin ligase governs the turnover of ULK1 and VPS34 complexes to control autophagy termination[J]. *Molecular Cell*, 2016, 61(1): 84-97.
- [63] FENG Y, KLIONSKY D J. Downregulation of autophagy through CUL3-KLHL20-mediated turnover of the ULK1 and PIK3C3/VPS34 complexes[J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1071-1072.
- [64] NAZIO F, CARINCI M, VALACCA C, *et al.* Fine-tuning of ULK1 mRNA and protein levels is required for autophagy oscillation[J]. *Journal of Cell Biology*, 2016, 215(6): 841-856.
- [65] LI J, QI W, CHEN G, *et al.* Mitochondrial outer-membrane E3 ligase MUL1 ubiquitinates ULK1 and regulates selenite-induced mitophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(8): 1216-1229.
- [66] RAIMONDI M, CESSSELLI D, DI LORETO C, *et al.* USP1 (ubiquitin specific peptidase 1) targets ULK1 and regulates its cellular compartmentalization and autophagy[J]. *Autophagy*, 2018, DOI: 10.1080/15548627.2018.1535291.
- [67] KIM J H, SEO D, KIM S J, *et al.* The deubiquitinating enzyme USP20 stabilizes ULK1 and promotes autophagy initiation[J]. *EMBO Reports*, 2018, 19(4), pii: e44378.

- [68] KUNDU M, LINDSTEN T, YANG C Y, *et al.* Ulk1 plays a critical role in the autophagic clearance of mitochondria and ribosomes during reticulocyte maturation[J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1493–1502.
- [69] CI Y, SHI K, AN J, *et al.* ROS inhibit autophagy by downregulating ULK1 mediated by the phosphorylation of p53 in selenite-treated NB4 cells[J]. *Cell Death and Disease*, 2014, 5: e1542.
- [70] JOSHI A, IYENGAR R, JOO J H, *et al.* Nuclear ULK1 promotes cell death in response to oxidative stress through PARP1[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2016, 23(2): 216–230.
- [71] HA H C, SNYDER S H. Poly (ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1999, 96(24): 13978–13982.
- [72] RASHID H O, YADAV R K, KIM H R, *et al.* ER stress: autophagy induction, inhibition and selection[J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 1956–1977.
- [73] GONZALEZ-NAVAJAS J M, LEE J, DAVID M, *et al.* Immunomodulatory functions of type I interferons[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2012, 12(2): 125–135.
- [74] PLATANIAS L C. Mechanisms of type-I-and type-II-interferon-mediated signalling[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(5): 375–386.
- [75] SUN L, WU J, DU F, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway[J]. *Science*, 2013, 339(6121): 786–791.
- [76] BURDETTE D L, MONROE K M, SOTELO-TROHA K, *et al.* STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP[J]. *Nature*, 2011, 478(7370): 515–518.
- [77] WOODWARD J J, LAVARONE A T, PORTNOY D A. C-di-AMP secreted by intracellular *Listeria monocytogenes* activates a host type I interferon response[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1703–1705.
- [78] ISHIKAWA H, MA Z, BARBER G N. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity[J]. *Nature*, 2009, 461(7265): 788–792.
- [79] KONNO H, KONNO K, BARBER G N. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling[J]. *Cell*, 2013, 155(3): 688–698.
- [80] CHEN X, LI L, XU S, *et al.* Ultraviolet B radiation downregulates ULK1 and ATG7 expression and impairs the autophagy response in human keratinocytes[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 2018, 178: 152–164.
- [81] GONG J, GU H, ZHAO L, *et al.* Phosphorylation of ULK1 by AMPK is essential for mouse embryonic stem cell self-renewal and pluripotency[J]. *Cell Death and Disease*, 2018, 9(2): 38.
- [82] HWANG S H, BANG S, KANG K S, *et al.* ULK1 negatively regulates Wnt signaling by phosphorylating Dishevelled [J]. *Biochemistry and Biophysical Research Communications*, 2019, 508(1): 308–313.
- [83] SHIBATA S, ISHIZAWA K, WANG Q, *et al.* ULK1 phosphorylates and regulates mineralocorticoid receptor[J]. *Cell Reports*, 2018, 24(3): 569–576.
- [84] SU Y, LU J, CHEN X, *et al.* Rapamycin alleviates hormone imbalance-induced chronic nonbacterial inflammation in rat prostate through activating autophagy via the mTOR/ULK1/ATG13 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1384–1395.
- [85] SUN Y, LI T Y, SONG L, *et al.* Liver-specific deficiency of unc-51 like kinase 1 and 2 protects mice from acetaminophen-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2397–2413.

(上接第 218 页)

- [22] ALLISON S D, SCHULTZ J C. Biochemical responses of chestnut oak to a galling cynipid[J]. *Journal of Chemical Ecology*, 2005, 31(1): 151–166.
- [23] IKAI N, HIJII N. Manipulation of tannins in oaks by galling cynipids[J]. *Journal of Forest Research*, 2007, 12(4): 316–319.
- [24] 吕文玲. 鸭脚木室木虱生物学特性及其对寄主生理生化的影响[D]. 南宁: 广西大学(LÜ Wen-ling. Biological Characteristics of *Pseudophacopteron alstonium* and Its Effects on the Physiological and Biochemical Characteristics of the Host Plant[D]. Nanning: Guangxi University), 2012.
- [25] 刘春英, 李方正. 枣尺蠖多酚氧化酶的提取及酶学特性[J]. *中国农学通报*(LIU Chun-ying, LI Fang-zheng. Extraction and enzymological characteristics of polyphenol oxidase from *Sucrfa jujube* Chu[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*), 2012, 28(33): 214–217.
- [26] 汪少妃, 袁毅, 刘建强, 等. 刺桐姬小蜂成瘿过程中虫瘿内几种酶的活性变化[J]. *环境昆虫学报*(WANG Shao-fei, YUAN Yi, LIU Jian-qiang, *et al.* Enzyme activities in the galls of *Erythrina variegata* induced by *Quadrastichus erythrinae*[J]. *Journal of Environmental Entomology*), 2014, 36(3): 354–358.
- [27] 张宽朝, 金青, 蔡永萍, 等. 苯丙氨酸解氨酶与其在重要次生代谢产物调控中的作用研究进展[J]. *中国农学通报*(ZHANG Kuan-chao, JIN Qing, CAI Yong-ping, *et al.* Research progress of PAL and its control function of important secondary metabolites[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*), 2008, 24(12): 59–62.
- [28] 黄金水, 丁琰, 黄衍庆, 等. 木麻黄化学和形态因素与星天牛危害的关系[J]. *林业科学*(HUANG Jin-shui, DING Bi, HUANG Yan-qing, *et al.* The relationship between the chemical and morphological factors of *Casuarina* spp. and the infestation of *Anoplophora chinensis*[J]. *Scientia Silvae Sinicae*), 1999, 35(2): 57–64.
- [29] 李杨, 杨子祥, 陈晓鸣, 等. 大棚模拟条件下角倍蚜春季迁飞数量动态及其与气象因子的关系[J]. *生态学报*(LI Yang, YANG Zi-xiang, CHEN Xiao-ming, *et al.* Associations between weather factors and the spring migration of the horned gall aphid, *Schlechtendalia chinensis*[J]. *Acta Ecologica Sinica*), 2013, 33(9): 2825–2834.
- [30] PACLT J, HASSLER J. Distribution of nitrogen in several histoid zoococcidia[J]. *Naturwissenschaften*, 1967, 54(13): 349–350.
- [31] STONE G N, SCHÖNRÖGGE K, ATKINSON R J, *et al.* The population biology of oak gall wasps (Hymenoptera: Cynipidae)[J]. *Annual Review of Entomology*, 2002, 47: 633–668.
- [32] 陈顺立, 杨子旺, 江涛, 等. 栗瘿蜂虫瘿空间格局的研究[J]. *福建林业科技*(CHEN Shun-li, YANG Zi-wang, JIANG Tao, *et al.* A study on the spatial distribution patterns of *Dryocosmus kuriphilus* galls[J]. *Journal of Fujian Forestry Science and Technology*), 1996, 23(1): 12–15.