

· 综述 ·

## 自噬在阿尔茨海默病中的作用及中药的干预作用

章梦琦, 滕燕, 王文, 万莉红\*

(四川大学华西基础与法医学院, 成都 610041)

**[摘要]** 对近年来阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与自噬相关性的研究及中药对自噬的调控作用进行介绍,对自噬的过程和相关分子机制、信号途径,自噬参与 AD 病理学表现的形成、神经元的缺失及与其他 AD 病理学表现,中药对自噬的影响,自噬在 AD 中的治疗意义进行总结。研究表明,自噬功能缺陷与多种神经退行性疾病密切相关,包括 AD。集中介绍自噬在 AD 发生发展过程中的作用以及调控自噬在阻止或延缓 AD 发生,改善临床症状等方面的潜在治疗价值。在调节自噬,治疗 AD 等神经退行性疾病方面,关于中药的研究几乎处于空白状态。研究中药对神经细胞自噬的影响,通过调节自噬探讨中药治疗 AD 的潜在可能,并以此为基础,进行复方药物的选择,具有重要意义和极大的研究潜力。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 自噬; 自噬溶酶体途径;  $\beta$  淀粉样蛋白

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0355-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013170355

## Role of Autophagy in Alzheimer's Disease and Modulation of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Meng-qi, THENG Yan, WANG Wen, WAN Li-hong\*

(Department of Pharmacology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** Autophagy is a mayor degradative pathway for organelles and long-lived protein. The basic autophagy is crucial for cellular physiology, especially for non-renewable cells like neurons. Mounting evidences implicate that dysfunctional autophagy is relevant to several neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD). In this review, we summarized research on autophagy in AD to introduce autophagy's role in AD's onset and progress, the modulation of traditional Chinese to autophagy as well as the potential therapeutic significance to AD of modulating autophagy.

**[Key words]** Alzheimer's disease; autophagy; autophagy-lysosome pathway; beta amyloid protein

自噬是一种由溶酶体介导的降解过程,基础水平的自噬在维持细胞内物质的合成、降解平衡和细胞成分的有序再利用中发挥着重要的作用,这一作

用对于神经元等长寿命细胞至关重要<sup>[1]</sup>。研究发现,自噬与多种生理病理过程有关。饥饿或应激可增加自噬活性。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的神经退行性疾病,表现为缓慢恶化的记忆及认知功能障碍。AD 的主要神经病理学特征包括细胞外神经炎性斑,即老年斑(senile plaques, SPs)、细胞内神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)以及神经元和神经突触的缺失<sup>[2]</sup>。近年来,研究者们逐渐发现自噬与 AD 等神经退行性疾病的发生发展密切相关。

**[收稿日期]** 20130217(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(J1103604,81100989)

**[第一作者]** 章梦琦,从事神经退行性疾病的分子基础研究, Tel:15202803820, E-mail:zmq1991911@163.com

**[通讯作者]** \* 万莉红,博士,副教授,从事神经药理及时间药理学研究, Tel: 028-85501278, E-mail: wanlihong1976@sina.com

## 1 自噬的过程和相关分子机制、信号途径

**1.1 自噬的过程** 根据机制及过程的不同,自噬可分为 3 类:巨自噬、微自噬和分子介导的自噬<sup>[3]</sup>。巨自噬是最主要的自噬形式,也是一般情况下通称的自噬。首先,细胞内形成一个双层膜结构,称为自噬前体样结构(pre-autophagosomal structure, PAS),该结构延长成半圆形或新月体型,包裹待降解物质,称为 phagophore 或隔离膜(isolation membrane)。双层膜结构两端融合形成自噬体,自噬体沿着微管运行,与多泡体,早期或晚期内涵体融合并成熟。成熟的自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,进而酸化,激活溶酶体内酸性蛋白水解酶,降解自噬溶酶体内成分<sup>[3]</sup>。

微自噬是指溶酶体直接内折包裹待降解物,进而降解的过程,这一过程不形成自噬体和自噬溶酶体。细胞内大约 30% 的带特定序列 KFERQ 的蛋白质通过分子介导的自噬被降解。热休克蛋白 70 (Hsp70) 和其辅助分子伴侣可特异性识别这一序列,将蛋白质运送到溶酶体内,去折叠并降解<sup>[3]</sup>。

通过以上 3 种自噬途径降解细胞内产物的过程,统称为自噬溶酶体途径 (autophagy-lysosome pathway, ALP)。该过程中涉及到的囊泡样结构统称为自噬囊泡 (autophagic vacuoles, AVs)。

### 1.2 自噬可能涉及的相关分子机制和信号途径

**1.2.1 Atg 蛋白、Class III 型 PI3K 与自噬过程中 AVs 形成** 微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein 1 light chain 3, MAP1 LC3) 是酵母 Atg8 的哺乳动物同源体。自噬相关基因 (autophagy related genes, Atg) 4B 蛋白可将 LC3 前体加工形成 LC3-I, 经 Atg5 和 Agt3 催化,与磷脂酰乙醇胺偶联,形成 LC3-II。LC3-II 可与自噬体膜结合,与自噬体膜的延长及自噬体的形成密切相关。Atg5-Agt12-Agt16 系统可帮助 LC3 形成和正确定位<sup>[4]</sup>。

Class III 型磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 复合物被认为与自噬的启动与自噬清除有关。有研究认为 PI3K 可磷酸化磷脂酰肌醇,形成 3-磷酸磷脂酰肌醇 (PI3P), PI3P 可将含-FYVE 或-PX-序列的蛋白质募集到自噬体膜上<sup>[5]</sup>, 参与自噬溶酶体形成。此外, Class III PI3K 也与 Atg6/Beclin 1 形成复合物,影响自噬溶酶体形成<sup>[6]</sup>。3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 可特异性抑制 Class III PI3K 复合物的形成,阻断自噬溶酶体形成,已被广泛用作自噬抑制剂。

**1.2.2 mTOR 信号途径** 哺乳动物雷帕霉素靶酶

(mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种高度保守的蛋白激酶,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究表明, mTOR 通过调节下游 Atg 的活性,抑制自噬作用<sup>[7]</sup>。活化的 mTOR 可磷酸化 Atg1 复合物的调节亚基 Atg13,阻止复合物形成,而这对自噬体的形成至关重要。此外, mTOR 也调节核糖体蛋白质 S6 (p70S6) 的活性,后者可抑制自噬作用。雷帕霉素可通过抑制 mTOR 活性,诱导自噬产生。

**1.2.3 RAGE-Ca<sup>2+</sup>/CaMKK-AMPK 信号途径** Son 等<sup>[7]</sup>通过研究发现 RAGE-Ca<sup>2+</sup>/CaMKK-AMPK 信号途径介导自噬体的形成。抑制晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE), 可影响细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度和钙调蛋白依赖的蛋白激酶激酶  $\beta$  (calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta, CaMKK, 是一种由 Ca<sup>2+</sup> 激活的激酶) 的活性,减弱腺苷一磷酸活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号及自噬体形成。AMP/ATP 增加和 Ca<sup>2+</sup> 升高可磷酸化 AMPK 的 Thr-172 位点,激活 AMPK,活化 AMP,减少 mTOR 信号通路活性,促进 AVs 的形成和自噬发生<sup>[8-9]</sup>。然而, AMPK 激活也表现出许多神经损伤作用<sup>[9]</sup>。目前,这一信号通路了解甚少, AMPK 的病理生理作用也存在着广泛的争议。

## 2 自噬与 AD

由于自噬在降解细胞毒性蛋白、损伤的细胞器以及其他对细胞有损伤作用的成分中发挥重要作用,越来越多研究者将目光投向了自噬与神经退行性疾病的关系,例如 AD、帕金森、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症等<sup>[3]</sup>。当自噬的降解作用被阻碍时,细胞毒性物质堆积,造成细胞内物质转运障碍和神经退行性改变。普遍认为,自噬发挥着神经保护作用,自噬缺陷或不足是造成 AD 等疾病的重要原因。然而,有数据表明,异常的自噬反而导致了造成神经退行性病变的聚集蛋白产生,对细胞具有损伤作用<sup>[10]</sup>。

**2.1 ALP 异常与 AD** AD 患者脑组织中 ALP 异常是最早被关注到的。与其他年龄相关的神经退行性疾病相比, AD 患者脑组织中出现了各种类型 AVs 的累积和大量轴突端肿胀的神经元,称为营养不良神经元<sup>[11]</sup>。通过溶酶体蛋白水解酶抑制剂抑制 ALP,导致轴突运输功能障碍,可使神经元出现 AD 样神经炎性营养不良表现<sup>[12]</sup>。由此,研究者提出, AVs 累积是 ALP 被异常暂停的结果,这种累积造成了轴突的肿胀,破坏了突触末梢的形态学结构,导致

了突触体孤立<sup>[13]</sup>。研究发现,通过删除溶酶体蛋白酶抑制剂胱抑素 B (CstB) 增强溶酶体蛋白水解过程,可明显改善姿势异常小鼠模型的认知功能<sup>[14]</sup>。

## 2.2 自噬参与 AD 病理学表现的形成

### 2.2.1 自噬与老年斑

老年斑主要由  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$  amyloid protein, A $\beta$ ) 构成, A $\beta$  是  $\beta$ -淀粉样蛋白前体 (A $\beta$  precursor protein, APP) 通过分泌酶裂解形成的 40 个氨基酸左右的多肽结构<sup>[15]</sup>。APP 细胞外结构域被  $\alpha$ -和  $\beta$ -分泌酶剪切, 释放氨基末端, 随后细胞内结构域被  $\gamma$ -分泌酶剪切, 释放羧基末端, 最终形成 A $\beta$ 。研究表明, 在自噬扰乱的细胞中,  $\gamma$ -分泌酶活性增强<sup>[16]</sup>。细胞内 A $\beta$  水平受生成率和清除率的共同影响, 研究发现, AD 病人早期脑内 beclin1 蛋白表达减少<sup>[17]</sup>。Beclin1 缺乏时, 自噬体成熟过程受阻, AVs 累积, 造成 A $\beta$  生成增加, 而自噬减弱, 也使得 A $\beta$  通过 APL 被降解的减少。高水平的 A $\beta$  导致了老年斑的形成<sup>[3]</sup>。

### 2.2.2 自噬与 NFTs

NFTs 是由神经元内过度磷酸化的细胞骨架相关蛋白 tau 蛋白聚集形成的<sup>[18]</sup>。正常的蛋白降解系统使细胞内的 tau 蛋白处于较低水平, 从而不会聚集。用溶酶体蛋白酶抑制剂氯喹处理神经母细胞瘤 BE(2)-M17D 细胞, 可明显降低组织蛋白酶 D, B, L 的活性, 导致细胞内 tau 蛋白水平增加。用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤处理细胞也可导致 tau 积累和聚集<sup>[19]</sup>。对 tau 蛋白病变的转基因小鼠, 人类突变 P301Stau 小鼠模型研究发现, 海藻糖可刺激自噬作用, 同时伴随着 tau 蛋白和包含 tau 蛋白的神经元大幅减少, 并且大脑皮质和脑干存活神经元增加<sup>[20]</sup>, 这些研究都支持了自噬对 tau 积聚的清除作用, 其功能异常会导致 tau 寡聚体形成。

### 2.2.3 自噬与神经元的缺失

自噬可通过影响 A $\beta$  的生成和降解对抗其神经毒性, 从而发挥神经保护作用。A $\beta$  可诱导神经元启动程序性凋亡, 用 3-甲基腺嘌呤抑制自噬会导致神经元凋亡增加<sup>[21]</sup>。此外, 自噬异常时, 溶酶体或自噬溶酶体内累积的 A $\beta$  可破坏其双层膜结构的稳定性, 导致水解酶释放到胞浆中, 进而引起神经元的自溶<sup>[3]</sup>。自噬异常可能是 AD 患者中脑组织内神经元缺失的重要机制之一。

### 2.2.4 自噬与其他 AD 病理学表现

AD 患者神经细胞胞浆中的颗粒空泡变性小体 (granulovacuolar degeneration, GVD) 的双层膜结构类似于通过自噬降解的细胞器膜结构。Funk 等<sup>[22]</sup>发现 GVD 内可检测到晚期自噬标记物, 并且这些标记物通过特定

自噬和内吞途径积累。他们提出, 自噬溶酶体形成受阻与 GVD 积累密切相关。

研究发现, A $\beta$ 40 可通过诱导自噬抑制人脑血管内皮细胞的增殖活性和微管形成及迁移, 从而抑制了海马区血管再生, 再内皮化和成人内皮前体细胞的分化, 这一机制可能与 AD 中血管损伤密切相关。这种自噬诱导作用与人脑血管内皮细胞内 Class III PI3K 和 Akt 信号途径有关<sup>[23]</sup>。

## 3 中药对自噬的影响

中药是我国传统医学的特有药物, 多以复方制剂为主, 中药疗效的发挥也常是多靶点多成分共同参与的过程。近年来, 关于中药对自噬的影响受到越来越多的关注, 研究者们试图从自噬途径解释某些中药成分发挥作用的分子机制。

Wang 等<sup>[24]</sup>提出, 苦参碱可通过损伤细胞内溶酶体蛋白水解酶活性阻断细胞自噬降解过程, 导致自噬囊泡的积累, 是一种新兴的自噬抑制剂。多项研究表明, 许多中药成分可通过诱导保护性自噬与细胞凋亡发挥抗肿瘤作用, 例如  $\beta$ -榄香烯、蟾毒灵、灵芝三萜烯提取物等<sup>[25-28]</sup>。姜黄素联合雷帕霉素可共同诱导去势难治性前列腺癌细胞自噬及凋亡<sup>[29]</sup>。此外, 吴茱萸碱可明显抑制甲型流感病毒感染细胞的自噬, 发挥抗感染作用<sup>[30]</sup>。参元丹含药血清对缺氧复氧细胞自噬具有抑制作用<sup>[31]</sup>。补肾健脾、养血通利中药可通过抑制卵巢颗粒细胞过度自噬, 从而改善多囊卵巢综合征大鼠卵巢多囊的状态<sup>[32]</sup>。

然而, 目前很少有研究涉及到中药对 AD 等神经退行性疾病的治疗。除 Cao 等<sup>[33]</sup>提出, 芍药苷可改善神经损伤细胞模型的自噬, 从而发挥神经保护作用外, 目前尚未见到中药对神经细胞自噬作用影响的研究报道。

## 4 自噬在 AD 中的治疗意义

自噬在 AD 发挥着重要作用, 通过调节自噬减少 A $\beta$  等毒性蛋白累积, 可阻止或减慢 AD 发生发展, 为 AD 治疗提供了新的可能。雷帕霉素抑制 mTOR 信号通路可减少 A $\beta$  病理途径和 NFTs 形成, 减慢或阻止转基因小鼠模型的 AD 进展, 改善认知功能障碍<sup>[34]</sup>。而 Majumder 等<sup>[35]</sup>研究表明, 只有在疾病的早期阶段给予雷帕霉素诱导自噬才对 AD 具有治疗意义。丁内酯延伸物 3BDO 可通过 mTOR 途径抑制产生 A $\beta$  的自噬, 降低 A $\beta$  水平, 阻止 AD 样认知功能损害<sup>[36]</sup>。Ca<sup>2+</sup> 离子通道拮抗剂伊拉地平可通过抑制海马区神经细胞钙离子内流, 改善自噬

功能,减弱  $\beta$  淀粉样蛋白寡聚体毒性,降低 tau 蛋白负荷<sup>[37]</sup>。然而,也有研究表明,天然多元酚——白藜芦醇可通过增加细胞溶质的  $\text{Ca}^{2+}$  水平,抑制 mTOR 信号通路,从而起到神经保护作用<sup>[38]</sup>。Marta 等<sup>[39]</sup>指出,药物在调控自噬以延缓 AD 发生发展的同时,需不干涉细胞的生存能力。他们提出了一些符合条件的自噬调节基因,以作为备选药物的作用靶点,包括 PPF1A4, ADMR, PTGER2, EP300, CXCL12, NCR3, GABBR2, GJA4, KRT18 等。

## 5 总结

自噬与 AD 的相关性吸引了越来越多研究者的注意。然而这种研究尚处于起步阶段,自噬的具体分子机制和信号途径,AD 患者中异常自噬产生的原因及带来的后果,还有许多未阐明之处。在 AD 中,自噬到底扮演着神经保护作用还是损伤作用;哪些途径的自噬被异常激活,哪些被抑制;异常的自噬又是怎样参与到 AD 的发生发展中的,在 AD 发展的不同阶段分别扮演了怎样的角色;如何控制自噬改善 AD,又不影响细胞其他生命活动,这些都将成为未来研究自噬与 AD 相关性的焦点。可以确定的是,自噬与 AD 相关性的发现和探讨,将为 AD 的治疗提供新的方向,为找寻新的临床药物治疗提供潜在可能。

中药是我国传统医学的核心,具有多成分、多靶点、多途径、整体、系统治疗的特点,具有副作用少、起效平稳等临床单一用药所不具备的优点。然而在调节自噬、治疗 AD 等神经退行性疾病方面,关于中药的研究几乎处于空白状态。因此,研究中药对神经细胞自噬的影响,通过调节自噬探讨中药治疗 AD 的潜在可能,并以此为基础,进行复方药物的选择,具有重要意义和极大的研究潜力。

## [参考文献]

[1] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095):885.

[2] 王永丽,魏芳,韩璇,等. 清开灵对 AD 小鼠学习记忆及脑组织  $\beta$ -淀粉样蛋白水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6):191.

[3] Rebecca B, M Flint B, Bobby T. Autophagy in neurodegenerative disorders: Pathogenic roles and therapeutic implications[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(12):541.

[4] Eric H B. Autophagy: dual roles in life and death? [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(6):505.

[5] Todde V, Veenhuis M, van der Klei I J. Autophagy: principles and significance in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792:3.

[6] Meijer A J, Codogno P. Regulation and role of autophagy in mammalian cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(12):2445.

[7] Cutler N S, Pan X, Heitman J, et al. The TOR signal transduction cascade controls cellular differentiation in response to nutrients [J]. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(12):4103.

[8] Son S M, Jung E S, Shin H J, et al.  $\text{A}\beta$ -induced formation of autophagosomes is mediated by RAGE-CaMKK-AMPK signaling [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(5):1006. e11.

[9] Cai Z, Yan L J, Li K, et al. Roles of AMP-activated protein kinase in Alzheimer's disease [J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14(1):1.

[10] Tung Y T, Wang B J, Hu M K, et al. Autophagy: a double-edged sword in Alzheimer's disease [J]. *J Biosci*, 2012, 37(1):157.

[11] Nixon R A, Wegiel J, Kumar A, et al. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(2):113.

[12] Lee S, Sato Y, Nixon R A. Primary lysosomal dysfunction causes cargo-specific deficits of axonal transport leading to Alzheimer-like neuritic dystrophy [J]. *Autophagy*, 2011, 7(12):1562.

[13] Sanchez-Varo R, Trujillo-Estrada L, Sanchez-Mejias E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(1):53.

[14] Yang D S, Stavrides P, Mohan P S. Therapeutic effects of remediating autophagy failure in a mouse model of Alzheimer disease by enhancing lysosomal proteolysis [J]. *Autophagy*, 2011, 7(7):788.

[15] 袁海峰,李玺,张智燕. 脑尔康对 AD 模型小鼠脑内 APP,  $\text{A}\beta$  表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(24):140.

[16] Ohta K, Mizuno A, Ueda M, et al. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity [J]. *Autophagy*, 2010, 6(3):345.

[17] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6):2015.

- [18] 曾克武, 王学美, 富宏, 等. 加味五子衍宗方对  $A\beta_{25-35}$  所致的 PC12 细胞 tau 蛋白高度磷酸化的抑制作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9):159.
- [19] Hamano T, Gendron T F, Causevic E. Autophagic-lysosomal perturbation enhances tau aggregation in transfectants with induced wild-type tau expression[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(5):1119.
- [20] Schaeffer V, Lavenir I, Ozcelik S, et al. Stimulation of autophagy reduces neurodegeneration in a mouse model of human tauopathy[J]. *Brain*, 2012, 135(7):2169.
- [21] Cheung Y T, Zhang N Q, Hung C H, et al. Temporal relationship of autophagy and apoptosis in neurons challenged by low molecular weight-amyloid peptide [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(2):244.
- [22] Funk K E, Mrak R E, Kuret J. Granulovacuolar degeneration (GVD) bodies of Alzheimer's disease (AD) resemble late-stage autophagic organelles [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(3):295.
- [23] Hayashi S, Sato N, Yamamoto A, et al. Alzheimer disease-associated peptide, amyloid beta40, inhibits vascular regeneration with induction of endothelial autophagy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(11):1909.
- [24] Wang Z H, Zhang J, Wang Y, et al. Matrine, a novel autophagy inhibitor, blocks trafficking and the proteolytic activation of lysosomal proteases [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(1):128.
- [25] Liu J, Hu X J, Jin B, et al.  $\beta$ -Elemene induces apoptosis as well as protective autophagy in human non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(1):146.
- [26] Zhang Y, Qu J L, Xu L, et al.  $\beta$ -Elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from undergoing apoptosis [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1):183.
- [27] Miao Q, Bi L L, Li X, et al. Anticancer effects of bufalin on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells: Roles of apoptosis and autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1):1370.
- [28] Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, et al. Triterpenes from ganoderma lucidum induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK) [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(5):630.
- [29] 孙绍瑛, 牛建昭. 姜黄素联合雷帕霉素诱导去势难治性前列腺癌 Pten-CaP8 细胞自噬及凋亡研究[J]. 中草药, 2012, 43(3):520.
- [30] Dai J P, Li W Z, Zhao X F, et al. A drug screening method based on the autophagy pathway and studies of the mechanism of evodiamine against influenza A virus [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42706.
- [31] 解欣然, 张蕾, 尚菊菊, 等. 参元丹含药血清对缺氧复氧心肌细胞自噬的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3):559.
- [32] 佟庆, 金哲, 刘欣. 补肾健脾、养血通利中药对多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬影响的实验研究[J]. 北京中医药, 2011, 30(3):235.
- [33] Cao B Y, Yang Y P, Luo W F, et al. Paeoniflorin, a potent natural compound, protects PC12 cells from  $MPP^+$  and acidic damage via autophagic pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1):122.
- [34] Cai Z, Zhao B, Li K, et al. Mammalian target of rapamycin: a valid therapeutic target through the autophagy pathway for Alzheimer's disease? [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(6):1105.
- [35] Majumder S, Richardson A, Strong R, et al. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e25416.
- [36] Wei L, Yang H, Xie Z, et al. A butyrolactone derivative 3BDO alleviates memory deficits and reduces amyloid-deposition in an APP/PS1 transgenic mouse model[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3):531.
- [37] Anekonda T S, Quinn J F. Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: the case for isradipine[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(12):1584.
- [38] Vingtdeux V, Giliberto L, Zhao H, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12):9100.
- [39] Lipinski M M, Zheng B, Lu T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(32):14164.

[责任编辑 邹晓翠]