

# 人参皂苷 Rg1 对阿尔茨海默病大鼠模型脑片神经元自噬小体相关蛋白表达的影响

贾健<sup>1,2</sup> 张怡<sup>1,3</sup> 权乾坤<sup>1</sup> 李玺<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 西安交通大学第二附属医院老年病科 710000; <sup>2</sup> 宝鸡市中心医院康复医学科 721008;

<sup>3</sup> 咸阳市中心医院老年病科 712000

通信作者: 李玺, Email: lixi2100@163.com

**【摘要】 目的** 探讨人参皂苷 Rg1 对阿尔茨海默病(AD)大鼠模型脑片神经元自噬小体相关蛋白表达的影响及其分子机制。**方法** 选取 6 周龄 SD 大鼠断头取脑制备海马脑片,将海马脑片随机分为空白对照组、模型组及低、中、高浓度 Rg1 组,每组 10 张脑片。模型组人工脑脊液中加入  $A\beta_{1-42}$  (终浓度  $5 \mu\text{mol/L}$ ) 处理 2 h 造模,低、中、高浓度 Rg1 组加入  $A\beta_{1-42}$  (终浓度  $5 \mu\text{mol/L}$ ) 作用 2 h 造模后分别加入 Rg1 致终浓度分别为  $60 \mu\text{mol/L}$ 、 $120 \mu\text{mol/L}$ 、 $240 \mu\text{mol/L}$  作用 3 h;空白对照组不给予任何干预药物。干预结束后采用苏木精-伊红(HE)染色观察各组海马脑片病理学改变情况;采用透射电镜检测各组海马脑片自噬小体情况;采用 Western blot 检测各组脑片自噬相关蛋白 P62、LC3-II/LC3-I 表达水平以及  $A\beta_{1-42}$  和 Shank 蛋白表达水平。**结果** HE 染色结果显示,模型组海马神经元排列紊乱,存在神经元死亡和缺失,Rg1 各组海马神经元排列及缺失情况较模型组改善,以高浓度 Rg1 组改善最明显;透射电镜结果显示,模型组脑片自噬小体较空白对照组明显增多,Rg1 各组脑片中自噬小体均较模型组减少。蛋白质印迹结果显示,与空白对照组比较,模型组脑片 Shank1、P62 和 LC3-I 蛋白水平减少(均  $P < 0.05$ ), $A\beta_{1-42}$ 、LC3-II 蛋白水平升高(均  $P < 0.05$ );与模型组比较,各 Rg1 组脑片 Shank1、P62 和 LC3-I 蛋白表达水平均升高(均  $P < 0.05$ )、 $A\beta_{1-42}$ 、LC3-II 蛋白水平均降低(均  $P < 0.05$ ),其中以高浓度 Rg1 组最明显。**结论** 人参皂苷 Rg1 可能通过上调 AD 大鼠模型海马脑片 Shank1、P62、LC3-I 蛋白表达,抑制自噬作用,发挥大脑神经元的保护作用。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 人参皂苷类; 自噬

**基金项目:** 陕西省自然科学基金(2017JQ8039)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.01.015

Effects of ginsenoside Rg1 on the expression of neuronal autophagosome-related proteins in brain slices of a rat model of Alzheimer's disease

Jia Jian<sup>1,2</sup>, Zhang Yi<sup>1,3</sup>, Quan Qiankun<sup>1</sup>, Li Xi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China; <sup>2</sup> Department of Rehabilitation Medicine, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China; <sup>3</sup> Department of Geriatrics, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China

Corresponding author: Li Xi, Email: lixi2100@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effects and molecular mechanisms of ginsenoside Rg1 on the expression of neuronal autophagosome-related proteins in a rat model of Alzheimer's disease(AD).

**Methods** Six-week-old SD rats were decapitated to prepare hippocampal brain slices. The slices were randomly divided into the blank control group, the model group, the low-concentration, medium-concentration and high-concentration Rg1 groups, with 10 in each group. In the model group,  $A\beta_{1-42}$  (final concentration:  $5 \mu\text{mol/L}$ ) was added into an artificial cerebrospinal fluid (CSF) for 2 h treatment. The low-concentration, medium-concentration and high-concentration Rg1 groups were treated with  $A\beta_{1-42}$  (final concentration:  $5 \mu\text{mol/L}$ ) for 2 h, and then treated with Rg1 (final concentrations:  $60 \mu\text{mol/L}$ ,  $120 \mu\text{mol/L}$ ,  $240 \mu\text{mol/L}$ , respectively) for 3 h. The blank control group was not given any intervention drugs. At the end of intervention, histological changes of hippocampal brain slices in each group were examined via hematoxylin-eosin (HE) staining. Autophagosomes in hippocampal brain slices of each group were detected using transmission electron microscopy. The expression levels of autophagy-related proteins (P62, LC3-II/LC3-I),  $A\beta_{1-42}$  and shank protein in

hippocampal brain slices of each group were detected with Western blot. **Results** The results of HE staining showed that the arrangement of hippocampal neurons were disordered in the model group, with death and depletion of neurons. The arrangement and depletion of hippocampal neurons in each Rg1 group were less severe compared with the model group, with most significant improvement seen in the high-concentration Rg1 group. The results of transmission electron microscopy showed that the number of autophagosomes in brain slices in the model group was significantly higher than that in the blank control group, while each Rg1 group had fewer autophagosomes than the model group. The results of Western blot showed that, compared with the blank control group, levels of Shank1, P62 and LC3- I proteins in brain slices were decreased (all  $P < 0.05$ ), while levels of  $A\beta_{1-42}$  and LC3- II protein were significantly increased (all  $P < 0.05$ ) in the model group. Compared with the model group, levels of Shank1, P62 and LC3- I proteins in brain slices were increased (all  $P < 0.05$ ), while levels of  $A\beta_{1-42}$  and LC3- II protein were decreased ( $P < 0.05$ ) in each Rg1 group. These changes were the most significant in the high-concentration Rg1 group. **Conclusions** Ginsenoside Rg1 may inhibit autophagy by up-regulating the expression of Shank1, P62 and LC3- I proteins in hippocampal brain slices of rats in the AD model, thus playing protective roles in brain neurons.

**【Key words】** Alzheimer disease; Ginsenosides; Autophagy

**Fund Program:** Natural Science Foundation of Shaanxi (2017JQ8039)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2022. 01. 015

阿尔茨海默病(AD)的特征性病理改变主要包括  $\beta$  淀粉样蛋白( $A\beta$ )沉积形成的老年斑、神经纤维缠结以及大量神经元缺失等<sup>[1-2]</sup>。自噬又称为 II 型程序性细胞死亡,是真核细胞为了维持细胞内环境稳定的一种正常生理活动<sup>[3-4]</sup>。研究表明,当 AD 发生时大脑神经元会出现自噬,适当抑制自噬可以有效改善 AD 症状<sup>[5-6]</sup>。人参的有效成分为人参皂苷,其中 Rg1 是在 AD 治疗领域研究最多的和最具有代表性的成分之一。研究证实,Rg1 对 AD 具有多重神经保护作用,如提高 AD 动物模型的学习记忆能力<sup>[7]</sup>、减轻氧化应激<sup>[8]</sup>、抑制神经元凋亡<sup>[9]</sup>等,但自噬机制少见报道。本研究旨在观察人参皂苷 Rg1 对 AD 大鼠模型海马脑片神经元自噬小体与相关蛋白表达的影响,进一步证实 Rg1 抗痴呆的大脑神经保护作用机制。

## 材料和方法

### 一、材料

6 周龄 SPF 级 SD 大鼠 30 只,体重 120~150 g,雌雄各半,购自西安交通大学医学部实验动物中心[许可证号:SYXK(陕)2016-003]。本实验经过西安交通大学医学部伦理委员会批准同意(2017-436)。 $A\beta_{1-42}$  试剂购自美国 Sigma 公司;人参皂苷 Rg1(纯度>98%)购自上海逊希生物科技有限公司;兔抗大鼠  $A\beta_{1-42}$ 、Shank1 多克隆抗体购自上海逊希生物科技有限公司;兔抗大鼠 LC3- I、LC3- II、P62 多克隆抗体以及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体购自艾博抗中国分公司;羊抗兔 IgG-辣根过氧化物酶(HRP)购自美国 Thermo 公司。震荡切片机(德国 Leica,型号 VT1200),冰冻

切片机(德国 Leica,型号 CM3050S),透射电镜(东莞协美电子有限公司,型号 JCM-7000),蛋白电泳仪(北京六一生物科技有限公司,型号 DYCZ-24DH),转膜仪(北京六一生物科技有限公司,型号 DYCZ-40G),凝胶成像系统(美国 Bio-Rad,型号 Gel Doc XR)。

### 二、方法

1. 脑片制备:SD 大鼠适应性喂养 1 周后,用 10%水合氯醛麻醉,然后切开大鼠头皮,暴露头骨,迅速断头取脑,将脑组织置于 0~4℃ 的人工脑脊液中,冷却后使用震荡切片机行冠状切片(含海马),厚度为 400  $\mu\text{m}$ 。挑选形态较好的海马脑片,随机分为空白对照组、模型组及低、中、高浓度 Rg1 组,每组 10 张脑片。将脑片分别置于含有人工脑脊液的六孔板中孵育备用,全程 37℃ 恒温,持续通入 95% 氧气。

2. AD 模型制备及药物干预:参照文献[10]中 AD 模型大鼠脑片方法,提前将  $A\beta_{1-42}$  溶解于双蒸水中配置成 50  $\mu\text{mol/L}$  的母液,置于 37℃ 温箱中老化 4 d 备用。模型组人工脑脊液中加入  $A\beta_{1-42}$  (终浓度 5  $\mu\text{mol/L}$ )作用 2 h;低、中、高浓度 Rg1 组人工脑脊液中加入  $A\beta_{1-42}$  (终浓度 5  $\mu\text{mol/L}$ )作用 2 h 后分别加入人参皂苷 Rg1 致终浓度分别为 60  $\mu\text{mol/L}$ 、120  $\mu\text{mol/L}$ 、240  $\mu\text{mol/L}$  作用 3 h;空白对照组不加任何干预药物。上述干预过程在 32℃ 恒温水浴箱中进行,全程通入 95% 氧气。

3. 苏木精-伊红(HE)染色:干预结束后,每组取 2 张脑片分别转至 4% 多聚甲醛溶液中固定 3 h,然后转至 30% 蔗糖溶液在 4℃ 冰箱中脱水 12 h,接下来将脑片用聚乙二醇和聚乙烯醇的水溶

性混合物(OCT)包埋剂包埋后行冰冻切片观察。每组对冰冻切片进行常规 HE 染色,具体操作如下:分别浸泡至无水乙醇、95%乙醇、85%乙醇、70%乙醇中水化,磷酸缓冲液(PBS)清洗后添加苏木精染色 3 min,水洗 60 s,接着滴加 1%盐酸乙醇反应 3 s,再添加促蓝液反蓝 10 s,流水冲洗 30 s,然后伊红复染 2 min,再梯度酒精脱水,用二甲苯制透明,最后密封。

4. 透射电镜检测各组脑片中自噬小体变化:每组取 2 张脑片,胰蛋白酶预处理使之成为单层细胞,使用 PBS 冲洗 3 遍,转移至移液管中以  $1\ 600\times g$  的离心力离心 30 min(离心半径为 15 cm),吸弃上清液得到细胞团,加入 3%的戊二醛,置于 4℃冰箱内固定 4 h,1%锇酸固定 2 h,4℃冰箱过夜。不同浓度酒精依次梯度脱水,无水丙酮和环氧树脂渗透、包埋,烘箱内烘烤固化,超薄切片机切片,3%醋酸铀-枸橼酸铅双染色后进行电镜观察。

5. 蛋白印迹:每组取 6 张脑片用于 Western blot 实验。参照全蛋白提取试剂盒说明书提取总蛋白,测定蛋白浓度后水浴变性,制备 10%聚丙烯酰胺凝胶进行蛋白电泳分离,然后将蛋白电转至聚偏氟乙烯膜上。使用 5%的脱脂奶粉在 37℃的条件下进行抗体封闭 2 h,然后加入兔抗大鼠多克隆  $A\beta_{1-42}$  抗体(1:500)、Shank1 抗体(1:1000)、LC3-I(1:1000)、LC3-II 抗体(1:500)4℃孵育过夜。再加入羊抗兔辣根过氧化物酶标记二抗(1:5000)37℃孵育 45 min,TBST 再次洗涤后显色液显色,上凝胶成像系统显示蛋白条带,采用 Quantity One 软件分析目标条带的光密度值,计算各蛋白相对表达量。

### 三、统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。

数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、各组大鼠脑片病理学观察

HE 染色结果显示,空白对照组海马脑片神经元排列紧密整齐,细胞核完整且趋于圆形;模型组神经元排列散乱,伴有神经元缺失,部分神经元出现萎缩或形状不规则,甚至细胞核固缩;Rg1 组海马神经元病理学改变较模型组明显改善,神经元排列较整齐,神经元死亡减少,胞体饱满,其中中浓度和高浓度 Rg1 组最明显。见图 1~5。

### 二、各组大鼠脑片中自噬小体情况

透射电镜结果显示,空白对照组大鼠脑片中仅有少量的自噬小体;模型组自噬小体较对照组明显增加;Rg1 各组自噬小体数量均较模型组显著减少,以高浓度 Rg1 组最明显,中浓度 Rg1 组其次。见图 6~10。

### 三、各组大鼠脑片 Shank1、 $A\beta_{1-42}$ 蛋白及自噬相关蛋白表达情况

蛋白印迹结果显示,各组 Shank1、 $A\beta_{1-42}$  蛋白表达的比较,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与空白对照组比较,模型组大鼠 Shank1 蛋白水平明显降低, $A\beta_{1-42}$  蛋白水平明显升高(均  $P<0.05$ );与模型组比较,Rg1 各组 Shank1 蛋白水平均明显升高, $A\beta_{1-42}$  蛋白水平均明显降低(均  $P<0.05$ ),其中以高浓度 Rg1 组 Shank1 蛋白水平升高最明显, $A\beta_{1-42}$  蛋白水平降低最明显,中浓度 Rg1 组次之;见表 1。

各组 P62、LC3-I 及 LC3-II 蛋白表达的比较,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );与空白对照组

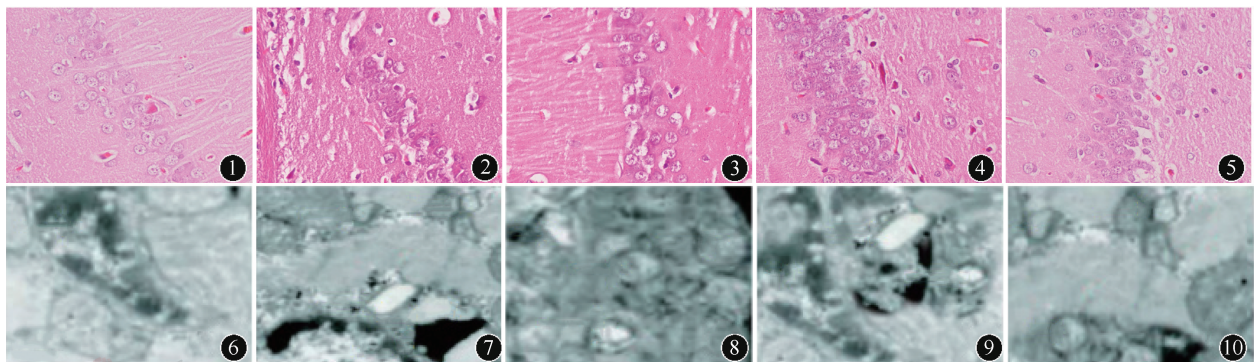


图 1~5 分别为空白对照组、模型组、低浓度 Rg1 组、中浓度 Rg1 组、高浓度 Rg1 组大鼠海马脑片病理学观察 HE 染色  $\times 200$

图 6~10 分别为空白对照组、模型组、低浓度 Rg1 组、中浓度 Rg1 组、高浓度 Rg1 组大鼠脑片中海马区自噬小体情况 透射电镜  $\times 20\ 000$



表 1 各组大鼠脑片 Shank1、Aβ1-42 蛋白及自噬相关蛋白表达情况(̄±s)

组别	鼠数	Aβ <sub>1-42</sub>	Shank1	P62	LC3- I	LC3- II
空白对照组	6	0.45±0.12	1.02±0.21	0.98±0.12	1.01±0.14	0.50±0.08
模型组	6	0.79±0.14 <sup>a</sup>	0.20±0.07 <sup>a</sup>	0.21±0.04 <sup>a</sup>	0.40±0.08 <sup>a</sup>	0.98±0.12 <sup>a</sup>
低浓度 Rg1 组	6	0.60±0.10 <sup>b</sup>	0.37±0.09	0.37±0.09 <sup>b</sup>	0.57±0.09 <sup>b</sup>	0.81±0.07 <sup>b</sup>
中浓度 Rg1 组	6	0.52±0.09 <sup>b</sup>	0.69±0.15 <sup>bc</sup>	0.54±0.10 <sup>bc</sup>	0.78±0.11 <sup>bc</sup>	0.70±0.06 <sup>bc</sup>
高浓度 Rg1 组	6	0.41±0.08 <sup>bc</sup>	0.81±0.19 <sup>bc</sup>	0.76±0.11 <sup>bcd</sup>	0.86±0.12 <sup>bc</sup>	0.61±0.05 <sup>b</sup>
F 值		11.605	28.514	60.825	28.728	32.217
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:Aβ<sub>1-42</sub>:β 淀粉样蛋白 1-42,Shank 1:骨架蛋白 Shank1,P62:肿瘤相关抗原 P62,LC3- I:自噬蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 I 型,LC3- II:自噬蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 II 型;与空白对照组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与低浓度 Rg1 组比较,<sup>c</sup>*P*<0.05;与中浓度 Rg1 比较,<sup>d</sup>*P*<0.05

比较,模型组海马脑片 P62 蛋白和 LC3- I 蛋白水平平均明显降低,LC3- II 蛋白水平升高(均 *P* < 0.05);与模型组比较,低、中、高浓度 Rg1 组 P62 和 LC3- I 蛋白表达水平平均升高,LC3- II 蛋白表达水平降低(均 *P* < 0.05),其中高浓度 Rg1 组 P62 和 LC3- I 蛋白水平升高最明显,LC3- II 蛋白水平降低最明显,中浓度 Rg1 组次之;见表 1。

讨 论

Shank 蛋白是突触后蛋白网络的核心部分,在神经元突触的发育中起重要作用。正常情况下 Shank1 蛋白集中在突触后致密区的深部,以维持神经元正常兴奋活化的功能。当神经元受到损伤后,神经元 Shank1 表达减少,导致神经元-突触或突触丢失<sup>[11]</sup>。Aβ 是由淀粉样前体蛋白(APP)经 β-和 γ-分泌酶的蛋白水解作用而产生的多肽<sup>[12-13]</sup>,目前认为其是 AD 核心病理产物。Pham 等<sup>[14]</sup>的研究显示,在 AD 患者及 APP 转基因小鼠脑内突触后蛋白 Shank1 和 Shank3 表达下降,认为这两种蛋白表达下降与 AD 认知障碍有关,故 Shank1 蛋白表达水平的改变可能与 AD 的认知功能障碍相关。本研究使用 Aβ 处理大鼠海马脑片后海马 Shank1 蛋白水平明显降低,同时可以导致神经病理学损害,如神经元缺失、神经元萎缩或核固缩等,使用 Rg1 干预后海马 Shank1 蛋白水平明显增加,海马神经元病理学损害得到改善,表明 Rg1 可能通过上调 Shank1 蛋白表达发挥对 AD 的神经保护作用。

神经元凋亡与自噬关系密切<sup>[15]</sup>。在脑内正常的自噬可以清除细胞内损伤的蛋白和失去功能的细胞,但过度自噬会导致神经细胞凋亡,影响神经功能<sup>[16]</sup>。研究表明,抑制过度自噬对 AD 具有神经保护作用<sup>[17]</sup>。P62 是一种泛素结合蛋白,是调

控自噬的重要蛋白之一,P62 含量越高细胞内自噬水平越低,其含量间接反映自噬小体的清除水平<sup>[18]</sup>。除了 P62 外,LC3 也可以很好地反应细胞的自噬情况。当自噬发生后,LC3 的数量增高,同时,LC3- I 向 LC3- II 的转化增多<sup>[19]</sup>,因此,LC3- II 的水平与自噬体的数量成正比。本研究结果显示,用 Aβ 处理大鼠海马脑片可以导致自噬小体明显增加,P62 及 LC3- I 表达减少、LC3- II 表达增加,提示 Aβ 可以通过抑制 P62 表达,促进 LC3- I 向 LC3- II 转化,诱导神经元自噬。本研究使用 Rg1 干预后自噬小体减少,P62、LC3- I 表达增加,LC3- II 表达减少,提示 Rg1 可通过上调 P62 表达、抑制 LC3- I 向 LC3- II 转化,抑制神经元自噬,且 Rg1 上述作用呈浓度依赖性。综上所述,本研究证实人参皂苷 Rg1 可能通过上调 AD 模型大鼠海马脑片 Shank1、P62、LC3- I 蛋白表达,抑制自噬作用,表明其抗痴呆的大脑神经元保护作用机制,为人参皂苷 Rg1 治疗 AD 提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 黄超,刘威,吕媛,等.阿尔茨海默病流行现状及非药物干预研究进展[J].中华老年医学杂志,2020,39(1):100-105. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.01.020.

[2] Loera- Valencia R, Cedazo-Minguez A, Kenigsberg PA, et al. Current and emerging avenues for Alzheimer's disease drug targets[J].J Intern Med, 2019,286(4):398-437.DOI:10.1111/joim.12959.

[3] Tsakiri EN, Gumeni S, Manola MS, et al. Amyloid toxicity in a Drosophila Alzheimer's model is ameliorated by autophagy activation[J]. Neurobiol Aging, 2021, 105: 137-147. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.

[4] 郑春燕,刘晓凤,孙秀威.自噬基因 Beclin1 在胰腺癌中的研究进展[J].癌症进展,2018,16(15):1841-1844.DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.15.07.

- [5] 夏杰,徐波.运动调节神经细胞自噬改善阿尔茨海默病[J].中国生物化学与分子生物学报,2020,7(7):748-755.DOI:10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.02.1502.
- [6] 杜亚云,刘晓丽,朱席琳,等.胱硫醚  $\beta$  合成酶通过 ATG5 巯基化促进自噬缓解阿尔茨海默病[J].基础医学与临床,2019,39(7):983-988.DOI:CNKI:SUN:JCYL.0.2019-07-012.
- [7] Li N,Liu Y, Li W, et al. A UPLC/MS-based metabolomics investigation of the protective effect of ginsenosides Rg1 and Rg2 in mice with Alzheimer's disease[J].J Gins Res, 2016, 40 (1): 9-17. DOI: 10.1016/j.jgr.2015.04.006.
- [8] 王莹莹,宋修云,王奇,等.人参皂苷 Rg1 通过抗氧化应激保护冈田酸诱导的 PC12 细胞损伤[J].中国药理学通报,2016,32(10):1364-1370. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.10.008.
- [9] 李源,马欣欣,袁海峰,等.人参皂苷 Rg1 对 AD 大鼠脑片模型 Bcl-2 表达的影响[J].昆明医科大学学报,2014,35(8):34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2014.08.009.
- [10] 周丽,周军,刘艳平.丹参酮 II A 对  $A\beta_{(1-42)}$  处理的体外培养海马脑片组织神经元与胶质细胞的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(11):1150-1154.DOI:CNKI:SUN:XBFM.0.2013-11-008.
- [11] Lee SE, Kim JA, Chang S. nArgBP2-SAPAP-SHANK, the core postsynaptic triad associated with psychiatric disorders[J].Exp Mol Med,2018,50(4):2-8.DOI:10.1038/s12276-017-0018-5.
- [12] 魏俊,赵范范,商迎辉,等.阿尔茨海默病中  $\beta$  淀粉样蛋白作用机制的研究进展[J].中国生物制品学杂志,2018,31(8):115-119. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002269.
- [13] 马佳呈,李炜,张丹参.老年痴呆症的发病机制研究[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(6):469-470. DOI:CNKI:SUN:YLBS.0.2019-06-122.
- [14] Pham E, Crews L, Ubhi K, et al. Progressive accumulation of amyloid-beta oligomers in Alzheimer's disease and in amyloid precursor protein transgenic mice is accompanied by selective alterations in synaptic scaffold proteins[J].FEBS J, 2010,277(14):3051-3067.DOI:10.1111/j.1742-4658.2010.07719.x.
- [15] Telegina DV, Suvorov GK, Kozhevnikova OS, et al. Mechanisms of neuronal death in the cerebral cortex during aging and development of Alzheimer's disease-like pathology in rats[J].Int J Mol Sci,2019,20(22):5632.DOI:10.3390/ijms20225632.
- [16] Zach F, Polzer F, Mueller A, et al. p62/sequestosome 1 deficiency accelerates osteoclastogenesis in vitro and leads to Paget's disease-like bone phenotypes in mice[J].J Biol Chem, 2018, 293(24):9530-9541.DOI:10.1074/jbc.RA118.002449.
- [17] 刘晨阳,白宽,于顾然.梓醇对纤维状  $A\beta_{1-42}$  诱导的 bEnd.3 细胞凋亡及过度自噬的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(20):116-121. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200108.
- [18] Meco AD, Curtis ME, Lauretti E, et al. Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease: mechanistic insights and new therapeutic opportunities[J].Biol Psychiatry, 2020, 87(9):797-807. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.05.008.
- [19] Li JG, Chu J, Praticò D. Downregulation of autophagy by 12/15Lipoxygenase worsens the phenotype of an Alzheimer's disease mouse model with plaques, tangles, and memory impairments [J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(2):604-613. DOI: 10.1038/s41380-018-0268-1.

(收稿日期:2021-01-12)

(本文编辑:石婧)

## 中华老年医学杂志外籍编委及顾问

顾问:Kenneth Rockwood (加拿大)	加拿大达尔豪西大学(Dalhousie University)
编辑委员:Augustus O. Grant (美国)	美国杜克大学(Duke University)
Bruce Leff (美国)	美国约翰·霍普金斯大学(Johns Hopkins University)
George Kuchel (美国)	美国康涅狄格大学(University of Connecticut)
Gordon Wilcock (英国)	英国牛津大学(University of Oxford)
Janet McElhaney (加拿大)	加拿大不列颠哥伦比亚大学(University of British Columbia)
Jean Woo (英国)	中国香港中文大学(Chinese University of Hong Kong)
Ken Madden (加拿大)	加拿大不列颠哥伦比亚大学(University of British Columbia)
Leon Flicker (澳大利亚)	澳大利亚西澳大学(University of Western Australia)
Margot Gosney (英国)	英国雷丁大学(University of Reading)
Sandra Black (加拿大)	加拿大多伦多大学(University of Toronto)
Stephen J. Evans (美国)	美国西北大学(Northwestern University)
Velandai Srikanth (澳大利亚)	澳大利亚莫纳什大学(Monash University)
Xiaowei Song (加拿大)	加拿大达尔豪西大学(Dalhousie University)