

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.01.0077

细胞自噬作用在阿尔茨海默病治疗过程中的作用

朱朋胤¹, 姜忠伟², 车皓月³, 潘勇华¹, 高 申¹, 王忠壮¹, 傅 芑^{1*}

1. 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

2. 甘肃省军区门诊部, 兰州 730000

3. 第二军医大学药学院 2011 级, 上海 200433

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的脑部神经退行性疾病, 其发病机制尚未明确, 目前仍无有效的治疗方法。自噬在清除异常积聚的蛋白以及受损细胞器、维持细胞内稳态和细胞代谢中扮演重要角色。本文对细胞自噬作用在 AD 治疗过程中的作用进行了综述, 以期发现 AD 的新的治疗靶点提供参考。

[关键词] 阿尔茨海默病; 自噬; 淀粉样 β 蛋白

[中图分类号] R 749.16 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)01-0077-06

Role of cell autophagy in treatment of Alzheimer's disease

ZHU Peng-yin¹, JIANG Zhong-wei², CHE Hao-yue³, PAN Yong-hua¹, GAO Shen¹, WANG Zhong-zhuang¹, FU Peng^{1*}

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Outpatient, Gansu Provincial Military Area Command of PLA, Lanzhou 730000, Gansu, China

3. Student of Grade 2011, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** Alzheimer's disease (AD) is a brain neural degenerative disease characterized by progressive cognitive and memory impairment. The pathogenesis of Alzheimer's disease remains unclear and there has been no effective treatment up to now. Autophagy plays an important role in clearing abnormally accumulated proteins and damaged organelles and in maintaining intracellular homeostasis and cell metabolism. This paper reviewed the role of autophagy in treatment of Alzheimer's disease, hoping to provide reference for discovering new treatment target for Alzheimer's disease.

[Key words] Alzheimer disease; autophagy; amyloid β -protein

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(1):77-82]

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)最早由德国精神科及神经病理学医师 Alois Alzheimer 在 1906 年描述记录, 之后并以他的名字命名, 属于一种起病隐匿的慢性进行性中枢神经系统退行性疾病。该病临床表现为记忆障碍、失语、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆。病程根据认知能力和身体功能的恶化程度分成 4 个时期: 失智症前期、早期、中期、晚期。AD 是中老年人中最常见的神经退行性疾病之一, 其发病率和致死率在国内外均呈现逐年上升的趋势。我国随着人口老龄化的进展, AD 患者占老年人口的比率在不断升高, AD 将成为 21 世纪威胁人

类的最严重的疾病之一^[1]。目前, AD 的病因及发病机制尚不完全清楚, 其病因可能与遗传、衰老、免疫功能异常、感染、中毒、环境等诸多因素有关^[1-2]。因此, 进一步了解 AD 的病因及病理, 继续寻找和研制新型防治 AD 的药物仍是主要研究方向, 对医疗、社会、经济等多方面都具有重要的意义。

1 AD 的发病机制

AD 患者出现的主要病理变化为大脑皮质普遍萎缩(以与认知能力相关区域如海马及相应皮质部位尤为明显), 脑室扩大, 脑沟变宽, 中枢神经区域神经元和神经突触明显减少或消失, 神经元内颗粒空

[收稿日期] 2015-04-10 **[接受日期]** 2015-05-31

[基金项目] 国家自然科学基金(81402819, 81373327), 上海市自然科学基金(13ZR1408500), 总后勤部卫生部基金面上项目(14ZJ202-3), Supported by National Natural Science Foundation of China (81402819, 81373327), Natural Science Foundation of Shanghai (13ZR1408500) and Program of Health Department of PLA General Logistics Department (14ZJ202-3).

[作者简介] 朱朋胤, 第二军医大学药学专业 2010 级学员。E-mail: 237942100@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162309, E-mail: fucaofan@163.com

泡变性。AD患者的特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的细胞外老年斑、由Tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经元纤维缠结,以及神经元丢失伴胶质细胞增生等^[3]。AD的发病原因目前主要有三大假说:胆碱性假说(cholinergic hypothesis)、类淀粉蛋白质假说(amyloid hypothesis)和微管相关蛋白质假说(Tau hypothesis)。胆碱性假说是临床治疗AD的主要用药依据和理论基础,但一直未得到广泛的认可和支持。

有证据表明,细胞自噬现象对包括AD在内的一些神经退行性病变有着极为重要的作用^[4-6]。自噬广泛存在于真核细胞中,通过降解清除异常构型的蛋白质,并消化受损和多余的细胞器,帮助细胞应对代谢应激(如低氧、营养物质匮乏等),对病理生理状态下维持细胞内稳态有重要意义^[7-9]。根据自噬途径的不同,自噬可分为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬。大自噬又称巨自噬,是胞质成分被囊泡样双层膜结构的自噬体包裹后与溶酶体融合成自噬溶酶体进行降解的过程。小自噬又称微自噬,是溶酶体膜自身发生内陷后将底物摄入溶酶体并降解的过程。分子伴侣介导的自噬是分子伴侣先与靶蛋白形成复合体,再与溶酶体相关膜蛋白受体结合进入溶酶体降解的过程。其中,大自噬占主要地位,往往简称为自噬,是细胞在饥饿和能量应激状态下将自身胞质蛋白或细胞器包裹形成囊泡在溶酶体中降解的过程。

2 自噬的分子机制

自噬机制主要有5个步骤:(1)诱导。雷帕霉素作为最敏感的自噬诱导剂,其作用的靶位点(target of rapamycin, TOR)在调节细胞生长以及细胞自噬作用的过程中发挥了重要的作用^[10]。它是一种与信号转导第一步有关的进化保守的激酶。哺乳动物体内的雷帕霉素靶蛋白称mTOR,这种蛋白被激活时可以磷酸化Atg13,阻止其与Atg1结合,使自噬受到抑制,相反,当mTOR被抑制时自噬将被激活。(2)成核。Class III PI3K复合体诱导形成PI3P在此过程中发挥重要的调控作用^[11]。这种酶复合物包含3种高度保守的蛋白质:蛋白激酶空泡分选蛋白(vacuolar sorting protein, Vps)15、Vps34和Beclin 1/Atg6^[12]。自噬体特异性基因Beclin 1编码的Beclin 1蛋白的表达水平反映了自噬的活性。(3)延伸。膜蛋白ATG9在自噬的延伸过程起了重要作用^[13]。而复合物Atg5-Atg12-Atg16L的

存在也是自噬过程中膜的延伸所必需的。(4)自噬体形成。ULK1/2与PIK3C3-Beclin 1-Vps15-ATG14复合体分别通过磷酸化FIP200和与Beclin 1结合参与自噬体的形成。其他的Beclin 1结合蛋白如Ambra 1等也参与自噬体形成的调节^[14]。此过程依赖于Apg12-Ap系统和Apg8系统^[15]。(5)自噬溶酶体形成。自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,溶酶体消化降解细胞内包裹着的物质并消化自噬体。Class III PI3K可与ATG6/Beclin 1形成复合物参与自噬溶酶体的形成。

3 自噬在AD中的作用

AD的特征性病理改变为A β 沉积形成的细胞外老年斑和Tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结,以及神经元丢失伴胶质细胞增生等。自噬是一种有选择性的降解途径:异常的蛋白质聚集、受损的细胞器或病原体可被选择性地掺入到自噬体中,并运输至溶酶体进行降解^[6]。由于自噬途径可以降解异常的蛋白质(如A β)和功能障碍的细胞器,因此对AD、帕金森病等神经退行性疾病的发生、发展发挥了重要的调控作用。自噬现象也因此被认为是AD病变中可以对抗有害的A β 在神经元中的聚集和减轻神经毒性的潜在治疗靶点^[16-17]。

3.1 自噬对A β 的清除作用 A β 寡聚体是一种由长40或42个氨基酸短片段构成的多肽(A β 40和A β 42为两种主要存在形式),主要衍生于淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的形成过程中,而APP则形成于重组人 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)和 γ -分泌酶复合物连续裂解的过程中^[18-19]。神经元自噬小体中的A β 可以通过自噬-溶酶体途径(autophagy-lysosome pathway, ALP)进行降解。此外,细胞外A β (extracellular A β , eA β)可以诱导自噬的强烈响应,同时 α 7烟碱型乙酰胆碱受体(α 7nAChR)作为载体以绑定eA β ,通过自噬降解进一步抑制A β 导致的神经毒性。同时,ALP也是清除胞内A β 的主要途径之一。由于细胞自噬对AD患者保护作用的存在,自噬作用的减弱被认为是AD发生的一种致病因素^[20-21]。另外,ALP障碍将导致自噬小体增多,为A β 沉积提供有利条件,从而导致AD的发生,据报道,ALP能够产生毒性A β 40和A β 42^[22]。

3.2 自噬作用与Tau蛋白 雷帕霉素是目前最典型的自噬诱导剂,而Tau激酶是其直接作用蛋白^[22]。Tau蛋白是组成神经元纤维缠结的主要成

分,包括磷酸化 Tau、Tau 剪切体、氧化 Tau^[23]。Tau 蛋白异构体中的磷酸化位点通常处于非磷酸化状态,但 AD 患者大脑中的 Tau 蛋白异常过度磷酸化,使病情恶化。越来越多的证据表明自噬系统和溶酶体的改变或功能障碍平行甚至更早于 Tau 蛋白异常^[24]。Hamano 等^[25]报道 ALP 对 Tau 蛋白的清除起重要作用,ALP 功能障碍将导致 Tau 低聚物和不能溶解的聚集物形成。Caccamo 等^[26]发现,雷帕霉素可以通过激动自噬改善 Tau 蛋白过度磷酸化和神经元纤维缠结引起的病理过程。有研究者提出高度磷酸化的 Tau 蛋白在不能通过 ALP 代谢的情况下会聚集形成神经纤维缠结^[27]。

3.3 自噬对神经元细胞的保护作用 Hung 等^[28]研究发现,A β 25-35 和 A β 42 可以诱导 SH-SY5Y 细胞的自噬作用。免疫荧光双重染色的激光共聚焦图像显示,在血清中外源性应用 A β 42 可以引起 A β 42 和 LC3 在神经元中共定位^[29]。这些结果都提示,自噬可以通过对抗 A β 诱导的神经毒性而达到保护神经元细胞的目的。细胞和动物实验也证实自噬作用可以保护神经元免遭蛋白质积聚产生细胞毒性作用的损害^[30-32]。神经退行性级联反应可通过激活自噬来增强,也可以通过抑制自噬得到部分缓解。

4 自噬通路调控 AD 治疗的途径

4.1 mTOR 信号转导途径 mTOR 信号转导途径是细胞自噬作用最经典的通路之一,主要调节细胞的生长与增殖^[33]。尽管神经细胞已经终极分化,但 mTOR 仍然参与了神经细胞胞体体积调控、神经发育和其他脑部疾病的病理过程^[34]。TOR 激酶参与细胞的各种蛋白激酶和蛋白磷酸酯酶活性的调控,从而控制与蛋白质合成和基因转录相关基因的表达^[29]。TOR 激酶是自噬的负调控分子,可以抑制自噬的发生。在 AD 动物模型中,Caccamo 等^[26]经研究发现,雷帕霉素可以药物性恢复 mTOR 信号转导通路,增加自噬能力,缓解动物认知缺陷,改善 A β 和 Tau 蛋白聚集引起的病理过程。

4.2 Class I PI3K 和 Class III PI3K 途径 Class I PI3K/Akt 信号途径对自噬的发生起反向调控作用,表现为接受各种刺激因素后磷酸化 PI(4)P 和 PI(4,5)P₂,它们继而又激活蛋白激酶(Akt/PKB),进而激活细胞内一系列连锁反应,从而抑制恶性肿瘤细胞的自噬流。而 Class III PI3K 对自噬的发生起正向调控作用,刺激了自噬的发生,下调自噬水平,3-甲基腺嘌呤(3-MA,一种 Class III PI3K 的抑制剂)和反义的 Class III PI3K 都可以下调自噬水

平,而过度表达的 Class III PI3K 或者加入 PI(3)P 可以诱发自噬^[35]。其中,Class I PI3K 途径的研究更为广泛。PI3K 可以介导多种细胞效应,而 Akt 则是 PI3K 的下游分子,Akt 的活化可能是因为雌激素受体(ER α)与 PI3K 相互作用。有研究表明,锂盐可以通过抑制 Class I PI3K 和 PI(1,4,5)P₃ 的水平激活自噬,降低果蝇 AD 模型的神经退行性病变水平^[36]。

4.3 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase,AMPK) 信号转导途径 AMPK 是一个由 α (63 ku)、 β (30 ku)和 γ (37~63 ku)亚基形成的异源三聚体。AMPK 的活性由体内 AMP 和 ATP 的相对浓度调控。AMPK 能通过脂类和葡萄糖氧化对能量产生进行调控,而 AD 也伴有神经能量代谢失常。AMPK 直接磷酸化 Tau 蛋白,从而抑制 Tau 与微管蛋白结合^[37-38]。AMPK 信号途径也可以通过抑制 mTOR 活性,调控 mTOR 信号途径来调控自噬。

5 自噬相关药物在 AD 治疗中的应用

自噬在 AD 发展的早期可能发挥保护作用,而在晚期可能引起细胞变性和死亡,因此,为了使自噬更好地在 AD 治疗中发挥作用,必须对其进行人工干预和调节,常用的有自噬抑制剂和自噬诱导剂。

5.1 自噬抑制剂 不同的自噬抑制剂可针对自噬的不同阶段进行抑制,包括自噬的起始阶段、自噬泡和溶酶体融合阶段以及溶酶体内的降解阶段。3-MA、Wortmannin、LY294002 可通过抑制 PI3K 通路干扰或阻断自噬体的形成。3-MA 是 III 型 PI3K 抑制剂,可特异性阻断自噬中自噬体形成^[39]。在 A β 毒性下,可出现大量自噬体的神经元未凋亡现象,通过 3-MA 抑制自噬可以导致神经元凋亡,这表明自噬保护神经元免受 A β 诱导的凋亡^[40]。巴伐洛霉素 A1(bafilomycin A1)、长春碱、诺考达唑等对自噬体与溶酶体的融合步骤进行抑制。巴伐洛霉素 A1 来源于灰色链霉菌,是一种大环内酯类抗生素,是空泡型 H⁺-ATP 酶的特异性抑制剂。当突触小泡经历胞外分泌的时候,巴伐洛霉素 A1 可避免小泡重新酸化,巴伐洛霉素 A1 阻断的自噬是可逆的,在去除药物作用后,自噬过程可逆转^[41]。另外,还有一部分自噬抑制剂是对溶酶体的降解进行抑制,使被降解的囊泡内容物大量蓄积在溶酶体内,不能释放进入细胞内进行再循环利用,从而达到抑制细胞自噬作用的目的。因此,Pepstain A、E64d 等蛋白酶抑制剂在抑制溶酶体降解的过程中发挥着抑制细

胞自噬的作用^[42]。

5.2 自噬诱导剂 一些小分子自噬诱导剂(如雷帕霉素、锂盐、海藻糖等)可以清除蛋白聚集体的形成,进而达到治疗神经退行性疾病的目的。雷帕霉素是一类大环内酯,与FKBP12相互作用形成复合物,通过与mTOR氨基酸残基202522114区结合导致mTOR失活,引起哺乳细胞的细胞自噬^[43]。雷帕霉素引起的细胞自噬不仅能够清除突变 huntingtin 蛋白,还可以促进清除其他易引起神经退行性疾病的蛋白^[44]。但是,目前还没有相关的雷帕霉素治疗AD制剂上市。同时我们也发现了一些天然活性成分,如黄芩素,可以抑制糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)的活性,通过mTOR的抑制作用,最终导致SH-SY5Y细胞和初级神经胶质细胞Tau蛋白磷酸化减少,具有潜在的AD治疗效果^[45]。有研究发现锂盐也具有降低突变蛋白的聚集和细胞死亡率的作用,并可通过抑制肌醇单磷酸酶(IMPase)的活性引起哺乳细胞的细胞自噬^[43-46]。锂盐引起细胞自噬的作用主要由IP3的含量进行调控。此外,锂盐通过抑制IMPase引起的细胞自噬作用并不依赖于对mTOR的抑制,说明这是一个新的作用途径,而且当锂盐和雷帕霉素一起作用时,能够提高清除huntingtin和 α 2synucleins突变体的作用,说明两种作用途径具有协同作用^[47]。海藻糖是非还原性二糖,可诱导细胞自噬,从而提高清除突变的synuclein蛋白和huntingtin蛋白的能力,并可阻断随后发生的细胞凋亡,这个特性推进了其在神经退行性疾病中的应用。海藻糖类制剂的相关难点在于海藻糖易被海藻糖酶消化成葡萄糖,降低了其在靶组织的疗效,因此,寻找海藻糖酶非消化性的海藻糖类似物,例如乳果糖和蜜二糖,是目前用于提高疗效的潜在战略^[48]。

6 总结

我国人口老龄化日益加重,AD作为中老年人中最常见的神经退行性疾病之一,已经严重影响到老年人的生存质量,并且给社会带来严重问题,对AD疾病的进一步探讨研究已成为目前医药学领域的又一热点。关于如何构建更好的、可以同时展现AD两大病理标志的神经细胞模型已成为科学家需要攻克的关键性科学问题^[49]。要逆转AD的病理过程,就要对引起AD的因素予以干预:可以通过敲除相关受体亚基缓解受体突变导致的行为障碍,或者清除患者体内老年斑以及过度磷酸化的Tau蛋白质延缓病程^[50]。迄今为止,大多数治疗策

略仍然集中于靶向清除A β 或者操纵Tau蛋白聚集,临床中成功案例有限,说明单一的治疗靶点难以取得令人满意的结果,而针对斑块和缠结的处理仍然最有可能被集成到任何有关AD的成功治疗策略中^[51]。另一方面,目前的研究成果仅限于清除或降低脑内斑块缠结,无法在清除病理物质的同时修复受损神经元,因而临床病症改善效果不佳。针对AD这一多因素疾病,如何在分子水平、细胞水平同时加以干预,在遏止进一步损伤的同时促进受损神经元再生,将被动防御改为主动治疗,这或许是临床上AD治疗的另一方向。

自噬作为一种广泛存在于真核细胞中的降解方式,成为近年来研究AD治疗的热点。自噬对引起AD的多种病理性改变均有一定的调控作用。自噬发生的过程可通过多种途径。然而正常细胞中的自噬并不能够在AD治疗中很好地发挥作用,因此需要通过自噬抑制剂和自噬诱导剂对细胞自噬进行调控。近些年少量重要发现表明,SMER28和Spautin-1等具有喹啉结构的小分子很有可能具备调节细胞自噬的能力^[52-54]。有关自噬干预AD的机制目前还有许多未阐明之处,在AD的发生、发展过程中,哪些途径自噬过程被异常激活,哪些途径被抑制,在不同阶段分别扮演了怎样的角色,如何运用自噬诱导剂或自噬抑制剂有效控制AD的发展过程而不影响其他生命活动,这些都是研究热点。

[参考文献]

- [1] Takizawa C, Thompson P L, van Walsem A, Faure C, Maier W C. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43: 1271-1284.
- [2] Camozzato A, Godinho C, Varela J, Kohler C, Rinaldi J, Chaves M L. The complex role of having confidant on the development of Alzheimer's disease in a community-based cohort of older people in Brazil [J]. Neuroepidemiology, 2015, 44: 78-82.
- [3] Thal D R, F ndrich M. Protein aggregation in Alzheimer's disease: A β and τ and their potential roles in the pathogenesis of AD [J]. Acta Neuropathol, 2015; 129:163-165
- [4] Frake R A, Ricketts T, Menzies F M, Rubinsztein D C. Autophagy and neurodegeneration [J]. J Clin Invest, 2015, 125: 65-74.
- [5] Ling D, Salvaterra P M. Brain aging and A β ₁₋₄₂ neurotoxicity converge via deterioration in autophagy-lysosomal system: a conditional Drosophila model

- linking Alzheimer's neurodegeneration with aging[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121: 183-191.
- [6] Madeo F, Eisenberg T, Kroemer G. Autophagy for the avoidance of neurodegeneration[J]. *Genes Dev*, 2009, 23: 2253-2259.
- [7] Cho Y Y, Kim D J, Lee H S, Jeong C H, Cho E J, Kim M O, et al. Autophagy and cellular senescence mediated by Sox2 suppress malignancy of cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57172.
- [8] Xu F, Gu J H, Qin Z H. Neuronal autophagy in cerebral ischemia[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28: 658-666.
- [9] Gabryel B, Kost A, Kasprowska D. Neuronal autophagy in cerebral is chemia-a potential target for neuroprotective strategies[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64: 1-15.
- [10] Sasazawa Y, Sato N, Umezawa K, Simizu S. Conophylline protects cells in cellular models of neurodegenerative diseases by inducing mammalian target of rapamycin (mTOR)-independent autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 6168-6178.
- [11] Simonsen A, Tooze S A. Coordination of membrane events during autophagy by multiple class III PI3-kinase complexes[J]. *J Cell Biol*, 2009, 186: 773-782.
- [12] Todde V, Veenhuis M, van der Klei I J. Autophagy: principles and significance in health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792: 3-13.
- [13] He C, Song H, Yorimitsu T, Monastyrska I, Yen W L, Legakis J E, et al. Recruitment of Atg9 to the preautophagosomal structure by Atg11 is essential for selective autophagy in budding yeast[J]. *J Cell Biol*, 2006, 175: 925-935.
- [14] Fimia G M, Di Bartolomeo S, Piacentini M, Cecconi F. Unleashing the Ambra1-Beclin 1 complex from dynein chains; Ulk1 sets Ambra1 free to induce autophagy[J]. *Autophagy*, 2011, 7: 115-117.
- [15] Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, Satomi Y, Shimonishi Y, Ishihara N, et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation[J]. *Nature*, 2000, 408: 488-492.
- [16] Rubinsztein D C, DiFiglia M, Heintz N, Nixon R A, Qin Z H, Ravikumar B, et al. Autophagy and its possible roles in nervous system diseases, damage and repair[J]. *Autophagy*, 2005, 1: 11-22.
- [17] Hensley K, Harris-White M E. Redox regulation of autophagy in healthy brain and neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 84: 50-59.
- [18] Wang E, Cuervo A M. Autophagy gone awry in neurodegenerative disease[J]. *Nature Neuroscience*, 2010, 13: 21-25.
- [19] Ran Y, Cruz P E, Ladd T B, Fauq A H, Jung J I, Matthews J, et al. γ -Secretase processing and effects of γ -secretase inhibitors and modulators on long A β peptides in cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 3276-3287.
- [20] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger P A, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid β accumulation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 2190-2199.
- [21] Hung S Y, Huang W P, Liou H C, Fu W M. LC3 overexpression reduces A β neurotoxicity through increasing $\alpha 7nAChR$ expression and autophagic activity in neurons and mice[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 93: 243-251.
- [22] Chu C, Zhang X, Ma W, Li L, Wang W, Shang L, et al. Induction of autophagy by a novel small molecule improves A pathology and ameliorates cognitive deficits[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e65367.
- [23] Sahara N, Maeda S, Takashima A. Tau oligomerization: a role for tau aggregation intermediates linked to neurodegeneration[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5: 591-598.
- [24] Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction[J]. *Acta neuropathol*, 2015, 129: 1-19.
- [25] Hamano T, Gendron T F, Causevic E, Yen S H, Lin W L, Isidoro C, et al. Autophagic lysosomal perturbation enhances tau aggregation in transfectants with induced wild-type tau expression[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 1119-1130.
- [26] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- β and Tau: effects on cognitive impairments[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13107-13120.
- [27] 刘静, 杨遥, 徐江涛. Tau蛋白过度磷酸化与阿尔茨海默病[J]. *医学综述*, 2013, 19: 423-425.
- [28] Hung S Y, Huang W P, Liou H C, Fu W M. Autophagy protects neuron from A β -induced cytotoxicity[J]. *Autophagy*, 2009, 5: 502-510.
- [29] 杨吉平, 苟兴春, 徐曦, 王爽, 赵朝华. 自噬作用在阿尔兹海默病中的分子机制[J]. *解剖科学进展*, 2012, 18: 170-172.
- [30] Anekonda T S, Wadsworth Phytic acid as a potential treatment for Alzheimer's pathology: evidence from animal and *in vitro* models[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23: 21-25.

- [31] Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e25416.
- [32] Harper J D, Lansbury P T Jr. Models of amyloid seeding in Alzheimer's disease and scrapie: mechanistic truths and physiological consequences of the time-dependent solubility of amyloid proteins[J]. *Annu Rev Biochem*, 1997, 66: 385-407.
- [33] Tee A R, Blenis J, Proud C G. Analysis of mTOR signaling by the small G-proteins, Rheb and RhebL1 [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579: 4763-4768.
- [34] Jaworski J, Sheng M. The growing role of mTOR in neuronal development and plasticity [J]. *Mol Neurobiol*, 2006, 34: 205-219.
- [35] Petiot A, Ogier-Denis E, Blommaert E F, Meijer A J, Codogno P. Distinct classes of phosphatidylinositol 3'-kinases are involved in signaling pathways that control macroautophagy in HT-29 cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 992-998.
- [36] Sarkar S, Krishna G, Imarisio S, Saiki S, O'Kane C J, Rubinsztein D C. A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17: 170-178.
- [37] Thornton C, Bright N J, Sastre M, Muckett P J, Carling D. AMP-activated protein kinase (AMPK) is a tau kinase, activated in response to amyloid β -peptide exposure[J]. *Biochem J*, 2011, 434: 503-512.
- [38] Vingtdoux V, Davies P, Dickson D W, Marambaud P. AMPK is abnormally activated in tangle- and pre-tangle-bearing neurons in Alzheimer's disease and other tauopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121: 337-349.
- [39] 方永奇, 刘林. 神经细胞自噬的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29: 453-455.
- [40] 国海东, 国海光, 邵水金. 自噬在阿尔兹海默病中的作用及其机制[J]. *生理科学进展*, 2011, 42: 398-401.
- [41] Klionsky D J, Elazar Z, Seglen P O, Rubinsztein D C. Does bafilomycin A1 block the fusion of autophagosomes with lysosomes [J]. *Autophagy*, 2008, 4: 849-850.
- [42] Choi S E, Lee S M, Lee Y J, Li L J, Lee S J, Lee J H, et al. Protective role of autophagy in palmitate-induced INS-1 β -cell death[J]. *Endocrinology*, 2009, 150: 126-134.
- [43] 杨雯隽, 温龙平. 小分子细胞自噬诱导剂用于治疗神经退行性疾病[J]. *化学进展*, 2007, 19: 2012-2016.
- [44] Leone M, Crowell K J, Chen J, Jung D, Chiang G G, Sareth S, et al. The FRB domain of mTOR: NMR solution structure and inhibitor design [J]. *Biochemistry*, 2006, 45: 10294-10302.
- [45] Israel M A, Yuan S H, Bardy C, Reyna S M, Mu Y, Herrera C, et al. Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2012, 482: 216-220.
- [46] Zhu Y, Wang J. Wogonin increases β -amyloid clearance and inhibits tau phosphorylation via inhibition of mammalian target of rapamycin: potential drug to treat Alzheimer's disease[J]. *Neurol Sciences*, 2015, 36: 1181-1188.
- [47] Sarkar S, Floto R A, Berger Z, Imarisio S, Cordenier A, Pasco M, et al. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase[J]. *J Cell Biol*, 2005, 170: 1101-1111.
- [48] Lee G C, Lin C H, Tao Y C, Yang J M, Hsu K C, Huang Y J, et al. The potential of lactulose and melibiose, two novel trehalase-indigestible and autophagy-inducing disaccharides, for polyQ-mediated neurodegenerative disease treatment [J]. *Neurotoxicology*, 2015, 48: 120-130.
- [49] Choi S H, Kim Y H, Hebisch M, Sliwinski C, Lee S, D'Avanzo C, et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2014, 515: 274-278.
- [50] Gascon E, Lynch K, Ruan H, Almeida S, Verheyden J M, Seeley W W, et al. Alterations in microRNA-124 and AMPA receptors contribute to social behavioral deficits in frontotemporal dementia [J]. *Nat Med*, 2014, 20: 1444-1451.
- [51] Macauley S L, Holtzman D M. Recent advances from the bench toward the bedside in Alzheimer's disease [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2: 94-95.
- [52] Sarkar S, Perlstein E O, Imarisio S, Pineau S, Cordenier A, Maglathlin R L, et al. Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease Models[J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3: 331-338.
- [53] Sarkar S, Ravikumar B, Floto R A, Rubinsztein D C. Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 26: 46-56.
- [54] Liu J, Xia H, Kim M, Xu L, Li Y, Zhang L, et al. Beclin 1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13 [J]. *Cell*, 2011, 147: 223-234.