

DOI: 10.13376/j.cbls/2014051

文章编号: 1004-0374(2014)04-0349-08

## 自噬在阿尔茨海默症治疗中的研究进展

赵 菲, 刘文雯, 钱兴洋, 陈 敏\*

(山东大学生命科学学院微生物技术国家重点实验室, 国家糖工程技术研究中心, 济南 250100)

**摘 要:** 自噬 (autophagy) 是生物体活细胞用来维持自身平衡稳定的一个保守进程。已有研究表明, 自噬与阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 密切相关, 并可能在 AD 的病程中起着关键作用。然而, 迄今为止, 其完整的作用机制仍未能得到深入的研究, 自噬在 AD 中起到的作用仍然存在许多争议。近几年关于自噬在 AD 中作用和治疗方面有了一系列研究进展, 陆续发现了一些能够通过调节自噬而改善 AD 的治疗手段, 为相关的研究领域提供了一个新的认识和展望的平台。现就自噬在 AD 中的作用机制和相关治疗方法作一简要综述。

**关键词:** 自噬; 阿尔茨海默症; 治疗; 药物

**中图分类号:** Q255; R971.4; R749.16 **文献标志码:** A

## Advances in therapy of Alzheimer's disease through autophagy

ZHAO Fei, LIU Wen-Wen, QIAN Xing-Yang, CHEN Min\*

(State Key Laboratory of Microbial Technology, School of Life Science, Shandong University, Jinan 250100, China)

**Abstract:** Autophagy is a conservative process to maintain homeostasis in cells. Studies have shown that autophagy and Alzheimer's disease (AD) are closely related and that autophagy may play a key role in the pathogenesis of AD. Up to now, however, the complete mechanism has not been thoroughly studied. Many disputes still remain about the role of autophagy in the pathogenesis of AD. In recent years, a series of progress in researches on the role of autophagy in AD process and its relevant treatment has been made, which provides a new understanding and an outlook for relevant studies. The mechanism of autophagy in AD and relevant methods are reviewed.

**Key words:** autophagy; Alzheimer's disease; therapy; drug

细胞自噬是当今细胞生物学领域继凋亡后的热点研究领域之一, 在美国国家生物技术信息中心 (National Center of Biotechnology Information, NCBI) Pubmed 记录到的自噬相关文献数量, 最近几年呈爆炸式增长, 如 2006 年以前相关文献大约 1 600 条; 2007 年召开了第一次自噬国际会议后, 2007~2013 年文献发表量达到大约 12 300 条。人们也开始越来越关注自噬对生物体的生理和病理影响。自噬与阿尔茨海默症有着密不可分的关系<sup>[1]</sup>。

阿尔茨海默症 (AD) 是全球最普遍的老年痴呆形式, 影响的人数超过了 36 万。对于 AD 及其相关分子机制的探究自从 Alois Alzheimer 在 1907 年首次描述该疾病开始已经走过了漫长的道路, 但许多研究障碍仍然存在。在超过 60 岁和 85 岁以上的

人群中, 患有此病者分别占 10% 和 50%, 这种疾病的治愈方法还没有, 即使有, 有效的缓解方法也不多<sup>[2]</sup>。随着人口的老龄化, AD 的发病率逐年上升, 至 2006 年, 世界上已经约有 2 660 万 AD 患者, 照这样下去, 预计到 2050 年, 每 85 个人中将会有一名 AD 患者<sup>[3]</sup>。AD 严重危害老年人的身心健康和生活质量, 给家庭和社会带来沉重的负担, 已成为严重的社会问题, 引起各国政府和医学界的普遍关

收稿日期: 2013-09-23; 修回日期: 2013-12-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(31270983, 310-70824); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目; 山东省自然科学基金项目(2009ZRB019SQ); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201310422061)

\*通信作者: E-mail: chenmin@sdu.edu.cn

注。如今有越来越多的研究者希望能利用自噬来治疗 AD<sup>[1]</sup>。但是,自噬在 AD 的病程中起着何种作用,应该如何从自噬着手来治疗 AD, 这些问题至今仍未解决。本文将简要介绍自噬在 AD 中的作用机制和相关治疗方法。

## 1 细胞自噬(autophagy)

自噬是一个基本的生物学过程,广泛存在于正常细胞内,是细胞内主要的降解途径之一,和溶酶体共同参与受损细胞器和长寿命蛋白质的清理和回收过程<sup>[4]</sup>。自噬(巨自噬)过程开始时,底物首先被双层膜包围形成自噬体,然后再与溶酶体(或晚期内体)融合进行细胞内消化作用<sup>[5]</sup>。主要有两条信号通路调控自噬:一是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白依赖的信号通路(mTOR-dependent);二是非哺乳动物雷帕霉素靶蛋白依赖的信号通路(mTOR-independent)。mTOR 属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶(phosphoinositide kinase related kinases, PIKKs)家族中的新型丝/苏氨酸蛋白激酶。其中,氨基酸、起调节作用的生长因子、炎症介质、缺氧、DNA 损伤和 Wnt 信号通路都能通过 mTOR 依赖的信号通路来调节自噬<sup>[6]</sup>,而在非 mTOR 依赖的信号通路中,信号通路是通过 IP3 和 PKA 等其他的蛋白激酶来完成的<sup>[7]</sup>。

目前普遍认为自噬是一种防御和应激调控机制,涉及肿瘤、传染性疾病、肝脏疾病、糖尿病及神经退行性疾病等<sup>[8]</sup>。自噬活动帮助机体消除、降解和消化受损、变性、衰老和失去功能的细胞、细胞器和蛋白质与核酸等生物大分子,为细胞的重建、再生和修复提供原料,实现细胞内物质的再循环和再利用,在维持细胞内稳态,保持机体健康过程中起着重要作用<sup>[9]</sup>。

自噬对神经细胞的动态平衡和其在营养缺乏时的存活是至关重要的<sup>[10]</sup>,神经细胞对自噬比其他细胞更敏感,在神经元胞体和突触内,由于有毒蛋白质和受损细胞器的聚集而引发的蛋白质和细胞器的质量控制障碍可能扰乱正常的神经功能,最终导致神经退行性疾病的发生,如阿尔茨海默症、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩性侧索硬化等。然而,自噬功能的失调是如何导致神经元死亡的,其机理仍未阐明<sup>[11]</sup>。

## 2 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种中枢神经系统的退化和失调疾病,

从神经病理学的角度来说,AD 患者大脑的一些特殊区域明显萎缩,主要病变表现为两类蛋白的沉积: $\beta$  淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$  peptide, A $\beta$ ) 沉积形成细胞外老年斑(senile plaques, SP);tau 蛋白过度磷酸化积聚形成的神经细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)<sup>[12]</sup>。

AD 的病因及发病机制尚未阐明,如今已有多种假说试图解释它的成因。如胆碱能假说,它是最早产生的假说,认为是神经递质——乙酰胆碱(ACh)的减少导致了 AD 的发病<sup>[13]</sup>;类淀粉蛋白质假说,认为 A $\beta$  在大脑内的堆积可能是导致 AD 的根本原因。A $\beta$  是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP) 经过剪切而形成的由 36~43 个氨基酸残基构成的短肽;又如微管相关蛋白质假说,认为微管相关蛋白——tau 蛋白的异常是引起 AD 发生的主因<sup>[14]</sup>。在 AD 中,过度磷酸化的 tau 蛋白与其他 tau 蛋白配对结合,在神经细胞中形成了 NFT,导致了神经细胞内的微管运送系统崩溃并导致神经细胞死亡<sup>[15-16]</sup>。还有病毒致病<sup>[17]</sup>、氧化应激<sup>[18]</sup>等假说。目前这几种假说中,类淀粉蛋白质假说和微管相关蛋白质假说逐渐成为主流假说,对于异常致病蛋白的清除也渐渐成为了研究者们探索 AD 治疗方法的一大热点<sup>[14-16]</sup>。

## 3 自噬在阿尔茨海默症中的作用机制

AD 是一种与衰老相关的疾病,衰老机体中往往会出现细胞自噬减少的趋势<sup>[12,19]</sup>。2006 年,两位日本学者建立自噬途径的重要蛋白 Apg5/Apg7 基因敲除的大鼠模型,并发现该模型表现出神经退行性疾病的一些表型,使得自噬途径与神经退行性疾病,尤其是与 AD 之间的相关关系得到关注<sup>[20-21]</sup>。同时,越来越多的证据表明,自噬相关基因的突变与 AD 的发生存在联系<sup>[22]</sup>。

自噬途径在 AD 这样的神经退行性疾病中起着核心作用<sup>[23]</sup>。然而,自噬在神经退行性疾病中发挥的是致病作用,还是保护作用,或者它只是疾病过程本身的一个结果,目前尚不清楚。有学者认为,加强自噬可以促进 AD 患者脑内毒性蛋白的降解,从而可以对 AD 的治疗起到一个良性作用;而另一部分学者的研究结果显示,不恰当的自噬使 AD 病情加重,异常的自噬调控是一个失败的 AD 拯救机制<sup>[24]</sup>。可以确定,自噬与溶酶体的融合与消化失败和自噬发生的减弱是 AD 中自噬受损的两大主要表现<sup>[25]</sup>。2005 年, Yu 等<sup>[26]</sup> 研究发现,在 PS1/APP

鼠模型脑组织中存在大量不同时期的自噬小泡,AD小鼠神经元内自噬小泡数量是同龄对照小鼠的23倍,萎缩性神经元突起中由于小泡与溶酶体融合功能的障碍而存在大量未成熟的自噬小泡;AD患者脑皮层和海马区神经元存在大量自噬小泡,脑组织中LC3-II水平比正常人高,并且晚期AD患者脑组织中的自噬水平比早期高。这也说明自噬功能障碍或受限是导致AD发病的重要原因<sup>[27]</sup>。

在AD的早期阶段,APP和A $\beta$ 等蛋白异常引发了自噬小泡的增多。在APP过度表达的细胞系和AD小鼠模型中,能够确定A $\beta$ 可以成为自噬的底物<sup>[28]</sup>,自噬是A $\beta$ 清除的必要路径。自噬减弱可能导致AD的发病及神经系统的损伤<sup>[1,29-30]</sup>。

自噬小泡的双层膜上有着 $\gamma$ -分泌酶和A $\beta$ 前体蛋白(APP)-羧基端片段(CTFs), $\gamma$ -分泌酶是一个在早期和晚期内涵体、自噬小泡和溶酶体膜上都存在的膜蛋白<sup>[26,31]</sup>,自噬进程可以促进 $\gamma$ -分泌酶复合物从内涵体或者内质网膜上移动到自噬体膜上<sup>[26]</sup>,此酶能使APP-CTFs转变为A $\beta$ ,于是A $\beta$ 在自噬小泡中继续增多。增多的A $\beta$ 又导致了异常自噬活动的加深。还有研究发现,A $\beta$ 、APP和CTF的大量累积可以抑制自噬体的翻转运动<sup>[32]</sup>。自噬降解的A $\beta$ 少于增加的A $\beta$ ,细胞内的A $\beta$ 净积累可能会进一步破坏自噬系统,自噬系统的破坏又导致A $\beta$ 无法被降解而大量堆积,引起了细胞器和细胞的损伤,进而使AD病症加重,构成了一个恶性循环<sup>[33]</sup>(图1)。

自噬对于tau蛋白的降解也有着重要的功效,细胞中有两种清除tau蛋白的途径:泛素蛋白酶体系统(UPS)和神经元自噬溶酶体系统(ALS)。短寿命的细胞核和细胞质蛋白质是由UPS选择性地分解;而长寿命的蛋白质和细胞器蛋白质是由

ALS清除的<sup>[34]</sup>。自噬可部分介导细胞内可溶性tau蛋白和NFTs聚合物的清除<sup>[6]</sup>。不同的tau蛋白片段可能由不同的自噬途径降解,细胞自噬介导的对异常tau蛋白的降解可能是保持细胞内tau蛋白动态平衡的重要因素<sup>[35]</sup>。

在晚期AD患者的脑组织中观察到有大量自噬体形成。自噬体形成于轴突周围,而溶酶体主要位于细胞核周围,自噬体通过轴突的微管系统逆向运输至胞体,与溶酶体结合后降解。正常情况下,自噬体可以快速被运送到胞体并被降解,因而在正常神经组织中极少见到自噬体的存在。而在AD患者的神经细胞内,自噬体的成熟和降解由于tau蛋白的过度磷酸化而导致的微管破坏而受阻,自噬体沿微管的运输发生故障,造成自噬体的堆积<sup>[36]</sup>。与此同时,溶酶体酶的功能障碍也抑制了AD中的自噬-溶酶体融合。所有这些表明,异常的自噬途径促进了A $\beta$ 和异常tau蛋白的增加<sup>[37]</sup>。这时,由于自噬体堆积无法清除,若再诱发强自噬将导致更严重的后果<sup>[38]</sup>。细胞的稳态可能被异常活化的自噬-溶酶体功能干扰,过分激活的自噬也可能导致自噬性的细胞死亡<sup>[37]</sup>。

最后,研究者们得出的结论是:增强早期AD患者神经细胞的自噬有一定的保护作用;而在AD晚期,单纯增强自噬的发生也许并不能缓解病情的发展<sup>[38-40]</sup>。

#### 4 基于自噬的阿尔茨海默症治疗

自噬在生物医学方面的研究是一个增长极为迅速的领域。最新的研究表明,细胞自噬调节并推进着一些生命进程,如发育、老化以及与一些主要的神经退行性疾病相关,尤其是AD<sup>[33]</sup>。自噬调节已

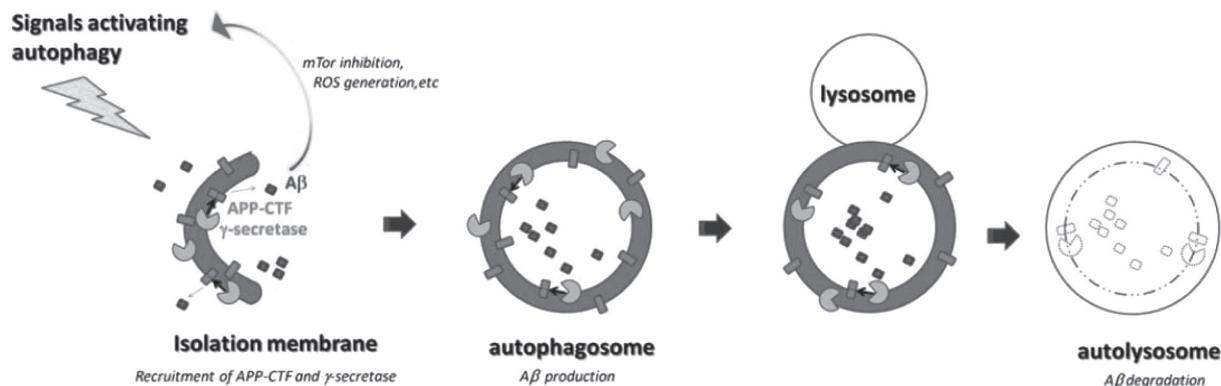


图1 自噬体中A $\beta$ 的增加<sup>[33]</sup>

经成为了 AD 治疗的一个潜在靶点, 研究自噬与 AD 之间的关系对于疾病的防治意义深远<sup>[6]</sup>。

目前已投入使用的治疗 AD 药物大都基于胆碱能假说来进行<sup>[13]</sup>, 然而, 疗效仅限于缓解 AD。新假说形成主流后, 人们把治疗重点转移到了异常蛋白的清除上。有许多研究人员通过免疫学疗法, 制备靶标为 A $\beta$  的特异性抗体来减少 SP, 治疗 AD<sup>[41]</sup>, 但如今仍未出现有力的 AD 特效药。而刺激自噬可能是 AD 的一个潜在的治疗方法<sup>[42]</sup>。有很多能够增强自噬的物质在其他神经退行性疾病中能起到治疗作用, 但能否在 AD 中起作用有待进一步的确认<sup>[6]</sup>。

#### 4.1 利用细胞自噬调节剂来治疗AD

目前已知的细胞自噬调节剂有很多, 可以作为潜在的 AD 治疗药物。研究表明, 几个 mTOR 的信号组件可能是临床诊断 AD 患者认知功能障碍的潜在生物标志物。因此, 研发与 mTOR 相关的调控自噬 - 溶酶体的蛋白降解药物正成为一个重要的 AD 治疗目标<sup>[43]</sup>(表 1)。有一些分子被确认能通过非 mTOR 依赖的信号通路来调节自噬, 改善 AD, 虽然其中有些分子调节自噬活动的具体机制尚未阐明(表 2)。还有一些自噬调节剂被发现能在改善 AD 中起作用, 但是还未能确认它们的作用机理是否与 mTOR 依赖的信号通路相关(表 3)。

其中一些化合物并不是完全通过自噬而对 AD 的治疗起效, 如雷帕霉素还可以抑制 tau 蛋白的磷酸化<sup>[63]</sup>, 并且不降低 tau 蛋白的水平<sup>[40]</sup>。而雷帕霉素诱导的自噬只能优先吞噬过度磷酸化和不溶的 tau 蛋白, 而无法清除可溶性 tau 蛋白<sup>[45]</sup>。由于雷帕霉素缓解神经退行性疾病的症状的这项功能仅在不溶性 tau 蛋白聚集之前较为明显, 因此, 仅依靠雷帕霉素对 A $\beta$  和 NFTs 的清除作用来治疗 AD 是不足的<sup>[38]</sup>。

大部分治疗 AD 的候选药物都是可以诱导增强自噬的, 如雷帕霉素和锂盐等。然而, 并不是所有的自噬增强剂都能对 AD 起到良性的治疗作用, 如 Majumder 等<sup>[38]</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。还有 clonidine, 它使患者的注意力和记忆力都有所下降<sup>[64]</sup>。能够治疗 AD 的自噬抑制剂还有加兰他敏和 Ghrelin。所以, 提高自噬并不一定总能改善 AD, 抑制自噬也可能作为治疗 AD 的一种方式<sup>[33]</sup>。AD 是一种复杂的由多种因素引起的疾病, 多因子疗法治疗 AD 可能会更有效<sup>[6]</sup>。

利用联合多种化合物诱导自噬的治疗 AD 的方法也是一个较为有效的新思路。使用雷帕霉素和锂是最熟悉的通过诱导自噬来联合治疗的化合物<sup>[6]</sup>。锂能诱导激活非 mTOR 依赖的信号通路的自噬, 但它对 mTOR 依赖的信号通路的自噬有着相反的影响; 而雷帕霉素恰好可以中和这个影响, 两种化合物可以相辅相成, 协同作用。在亨廷顿症的研究中发现, 锂和雷帕霉素的联合治疗可以用来预防神经细胞死亡, 而且与单纯使用一种治疗手段相比, 能清除更多突变的 htt 蛋白<sup>[44]</sup>, 这对同样是神经退行性疾病的 AD 来说很可能也能起到积极的作用。

#### 4.2 利用细胞自噬相关基因来治疗AD

*Beclin-1*(一种自噬基因)参与了自噬的发生, 在严重 AD 患者脑中发现 *Beclin-1* 的表达降低, 自噬体大量累积。*Beclin-1* 的激活可以上调自噬水平, 降低致病蛋白的含量来降低细胞毒性, 从而使神经细胞的死亡进程停止, 所以增强依赖 *Beclin-1* 表达的自噬可能能够预防 AD<sup>[65]</sup>。

#### 4.3 利用细胞自噬的相关调节酶来治疗AD

Parkin 是一种 E3 泛素连接酶, 通过自噬途径

表1 部分通过 mTOR依赖的信号通路调节自噬的潜在AD治疗化合物

化合物	对自噬作用	作用与特性简介	在治疗AD中目前处于的研发阶段	主要参考文献
雷帕霉素	诱导自噬	降低mTOR相关激酶活性以增强自噬, 降解异常的A $\beta$ <sup>[44]</sup> 和tau蛋白 <sup>[45]</sup> 。	候选化合物	[40]
胱抑素C (CysC)	诱导自噬	具体机制尚待研究。	候选化合物	[46]
Latrepidine	诱导自噬	一种抗组胺药, 能够刺激mTOR和ATG5依赖的信号通路水平上的自噬, 导致细胞内APP和A $\beta$ 代谢水平降低。	临床研究, III期	[47]
白藜芦醇	抑制自噬	通过增加细胞溶质的Ca <sup>2+</sup> 水平, 抑制mTOR信号通路。	候选化合物	[48]
3BDO	抑制自噬	一种丁内酯衍生物, 抑制A $\beta$ 引起的神经细胞的自噬, 降低A $\beta$ 水平。	候选化合物	[49]

表2 部分通过非mTOR依赖的信号通路调节自噬的潜在AD治疗化合物

化合物	对自噬作用	作用与特性简介	在治疗AD中目前处于的研发阶段	主要参考文献
锂盐	诱导自噬	已投入临床应用的情绪稳定剂。通过抑制肌醇单磷酸酶(IMPase)和降低IP3的水平增强自噬 <sup>[50]</sup> 。	候选化合物	[51]
L-690,330和丙戊酸钠(Sodium Valproate)	诱导自噬	抑制IMPase; 降低IP3的水平。	候选化合物	[44]
carbamazepine (CBZ)	诱导自噬	抗癫痫药, 降低mTOR的活性, 使A $\beta$ 水平显著降低, 能明显改善AD症状。	候选化合物	[52]
海藻糖(Trehalose)	诱导自噬	天然二糖, 无毒性, 高溶解度, 能透过血脑屏障, 已成为目前有前景的AD治疗药物, 但其具体机制尚未阐明。	候选化合物	[53]
胞浆型磷脂酶A <sub>2</sub> (cPLA2)	诱导自噬	通过与离子型谷氨酸受体的相互作用, 在Ca <sup>2+</sup> -calpain-Gs $\alpha$ 和cAMP-Epac-PLC- $\epsilon$ -IP3通路上诱发自噬。	候选化合物	[54]
多种钙离子通道阻断剂	诱导自噬	钙离子通道阻断剂(nilvadipine、calpastain、calpeptin、verapamil、loperamide、amiodarone、nimodipine)抑制钙蛋白酶, 降低细胞胞质Ca <sup>2+</sup> 水平来激活自噬。临床药用功效尚未得到证实, 还需更多的研究。	候选化合物	[6]
鲨肌醇(SI)	减弱自噬缺陷	内源性肌醇的立体异构体, 能降低自噬小泡的数量并使自噬小泡变小, SI-A $\beta$ 的相互作用可能减弱在AD中的自噬缺陷。	候选化合物	[55]
2'5'-双脱氧腺苷	诱导自噬	降低cAMP水平诱导自噬。	候选化合物	[6]
clonidine和 rilmenidine	诱导自噬	通过cAMP-Epac-PLC- $\epsilon$ -IP3通路, 减少cAMP来增强自噬。	候选化合物	[50]
异钩藤碱(吲哚酮生物碱衍生物)	诱导自噬	一种中草药中提取出来的四环吲哚酮生物碱, 依靠BECLIN-1起效, 中药已投入使用。	候选化合物	[56]
葡萄糖胺(GlcN)	诱导自噬	诱导自噬小泡的发生, 提高泛素化蛋白的降解, 具体机制未知。	候选化合物	[57]

表3 部分调节自噬的机制未知的潜在AD治疗化合物

化合物	对自噬作用	作用与特性简介	在治疗AD中目前处于的研发阶段	主要参考文献
亚甲基蓝(MB)/改良版亚甲基蓝(LMTX)	诱导自噬	通过改变LC3-II、组织蛋白酶D、Beclin-1和p62的数量在自噬途径上减少tau蛋白 <sup>[58]</sup> 。	临床研究, III期	[59]
橙皮苷和橙皮素	抑制自噬	维生素P类药, 通过自噬在早期AD中用来控制能量代谢损害导致的神经损伤。	候选化合物	[60]
烟酰胺(维生素B3)	诱导自噬	一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 上调自噬相关蛋白ATG12。	候选化合物	[61]
加兰他敏(Galanthamine hydrochloride)	抑制自噬	一种烟碱型乙酰胆碱受体兴奋剂, 可能下调自噬相关基因, 对AD起到一定作用。	已批准临床使用	[62]
脑肠肽(Ghrelin)	抑制自噬	一种内源性促生长激素(GH)释放肽, 促生长素释放激素受体的天然配体, 可能下调自噬相关基因。	候选化合物	[62]

参与蛋白质降解, 能与磷酸化 tau 蛋白和不溶性 A $\beta$ 42 共定位<sup>[66]</sup>。Sirtuin1(SIRT1)是依赖于烟酰胺

腺嘌呤二核苷酸辅酶(NAD<sup>+</sup>)的去乙酰化酶, 它可以通过调控自噬来保护神经元<sup>[67]</sup>。

#### 4.4 其他

近来研究表明, 调节自噬体的成熟可能是开发新的治疗 AD 措施的关键。磷脂酶 D1(PLD1) 被发现能够作用于 Vps34 的下游来调节自噬体的成熟。抑制 PLD1 活性使得大脑中 tau 和 p62 蛋白更高层次的聚集。这说明 PLD1 促进自噬作用对于 tau 蛋白的降解<sup>[68]</sup>。另外, 从目前已知的 AD 病理机制来看, 提高溶酶体活性和(或)自噬-溶酶体融合活性也可能作为开发治疗 AD 新治疗方法的关键所在<sup>[33]</sup>。

从其他途径来影响自噬也可能和 AD 的治疗挂钩, 但是大部分途径仍有待进一步的探讨研究, 如自噬可以通过温和的内质网应激来保护神经细胞, 这也是 AD 的一个潜在的治疗方式<sup>[69]</sup>。

#### 5 小结与展望

自噬维持着细胞的稳态, 并已确定在 AD 等神经退行性疾病的病程中起着重要参与者的作用。在 AD 发病的类淀粉蛋白假说和微管相关蛋白假说的基础上, 人们发现自噬可能是一个改变 AD 病症的关键<sup>[6]</sup>。自噬是清除 AD 中 A $\beta$  沉积斑和异常 tau 蛋白聚合物的必要路径, 而这些异常蛋白会破坏正常的自噬功能。同时, 自噬系统的崩溃会使大量异常蛋白和含有异常蛋白的自噬体无法被清除而在神经元中不断堆积, 引发神经元的异常和大量凋亡, 导致 AD 病情的加重发展, 故调节和改善神经细胞内的自噬可能是治疗 AD 的曙光, 在诱导增强自噬的同时维持自噬系统的正常和稳定很可能是有效降解异常蛋白质而改善 AD 病症的关键。

然而, 目前的研究还未能清楚揭示与 AD 相关的自噬变化的确切机制, 自噬在 AD 病程中起到的作用仍有争议, 通过自噬是否能有效治疗 AD 还有待进行探索验证。现在已有部分自噬调节剂被发现是治疗 AD 的潜在药物, 研究者们也对这一开端保持着乐观的态度。在不久的将来, 自噬将很有可能会成为 AD 研究的重点。希望在未来的研究中会有更多的治疗方法和相关药物被发现, 我们也能从中找到能够有效治疗 AD 的新药。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, et al. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(2): 113-22
- [2] Gonsalves D, Jovanovic K, Da Costa Dias B, et al. Global Alzheimer Research Summit: basic and clinical research: present and future Alzheimer research. *Prion*, 2012, 6(1): 7-10
- [3] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(3): 186-91
- [4] Ulamek-Kozioł M, Furmaga-Jablonska W, Januszewski S, et al. Neuronal autophagy: self-eating or self-cannibalism in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2013, 38(9): 1769-73
- [5] Binger KJ, Muller DN. Autophagy and the (pro)renin receptor. *Front Endocrinol : Lausanne*, 2013, 4: 155
- [6] Zhu XC, Yu JT, Jiang T, et al. Autophagy modulation for Alzheimer's disease therapy. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 702-14
- [7] Hands SL, Proud CG, Wyttenbach A. mTOR's role in ageing: protein synthesis or autophagy? *Aging : Albany NY*, 2009, 1(7): 586-97
- [8] Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(9): 709-30
- [9] Lin NY, Beyer C, Giessel A, et al. Autophagy regulates TNF $\alpha$ -mediated joint destruction in experimental arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 761-8
- [10] Wong E, Cuervo AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 805-11
- [11] Son JH, Shim JH, Kim KH, et al. Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med*, 2012, 44(2): 89-98
- [12] Orr ME, Oddo S. Autophagic/lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(5): 53
- [13] Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(2): 137-47
- [14] Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci*, 2002, 25(1): 22-6
- [15] Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1739(2-3): 198-210
- [16] Chun W, Johnson GV. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Front Biosci*, 2007, 12: 733-56
- [17] Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease: the enemy within. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13(4): 393-405
- [18] Su B, Wang X, Nunomura A, et al. Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(6): 525-32
- [19] Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*, 2011, 146(5): 682-95
- [20] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*, 2006, 441(7095): 880-4
- [21] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 2006, 441(7095): 885-9

- [22] Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*, 2013, 19(8): 983-97
- [23] Ling D, Salvaterra PM. A central role for autophagy in Alzheimer-type neurodegeneration. *Autophagy*, 2009, 5(5): 738-40
- [24] Agholme L, Hallbeck M, Benedikz E, et al. Amyloid- $\beta$  secretion, generation, and lysosomal sequestration in response to proteasome inhibition: involvement of autophagy. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(2): 343-58
- [25] Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease--locating the primary defect. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(1): 38-45
- [26] Yu WH, Cuervo AM, Kumar A, et al. Macroautophagy - a novel  $\beta$ -amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*, 2005, 171(1): 87-98
- [27] Doria A, Gatto M, Punzi L. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1845
- [28] Lunemann JD, Schmidt J, Schmid D, et al.  $\beta$ -amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*, 2007, 61(5): 476-83
- [29] Esselens C, Oorschot V, Baert V, et al. Presenilin 1 mediates the turnover of telencephalin in hippocampal neurons via an autophagic degradative pathway. *J Cell Biol*, 2004, 166(7): 1041-54
- [30] Wilson CA, Murphy DD, Giasson BI, et al. Degradative organelles containing mislocalized  $\alpha$ - and  $\beta$ -synuclein proliferate in presenilin-1 null neurons. *J Cell Biol*, 2004, 165(3): 335-46
- [31] Pasternak SH, Bagshaw RD, Guiral M, et al. Presenilin-1, nicastrin, amyloid precursor protein, and  $\gamma$ -secretase activity are co-localized in the lysosomal membrane. *J Biol Chem*, 2003, 278(29): 26687-94
- [32] Jaeger PA, Pickford F, Sun CH, et al. Regulation of amyloid precursor protein processing by the Beclin 1 complex. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11102
- [33] Tung YT, Wang BJ, Hu MK, et al. Autophagy: a double-edged sword in Alzheimer's disease. *J Biosci*, 2012, 37(1): 157-65
- [34] Kruger U, Wang Y, Kumar S, et al. Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(10): 2291-305
- [35] Dolan PJ, Johnson GV. A caspase cleaved form of tau is preferentially degraded through the autophagy pathway. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 21978-87
- [36] Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 23): 4081-91
- [37] Li L, Zhang X, Le W. Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(4): 265-71
- [38] 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. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25416
- [39] Spilman P, Podlitskaya N, Hart MJ, et al. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid $\beta$  levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2010, 5(4): e9979
- [40] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, et al. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- $\beta$ , and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 13107-20
- [41] Demattos RB, Lu J, Tang Y, et al. A plaque-specific antibody clears existing  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron*, 2012, 76(5): 908-20
- [42] Ravikumar B, Sarkar S, Rubinsztein DC. Clearance of mutant aggregate-prone proteins by autophagy. *Methods Mol Biol*, 2008, 445: 195-211
- [43] 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 Neurosci Res*, 2012, 90(6): 1105-18
- [44] Sarkar S, Ravikumar B, Floto RA, et al. Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death Differ*, 2009, 16(1): 46-56
- [45] Berger Z, Ravikumar B, Menzies FM, et al. Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(3): 433-42
- [46] Liu Y, Li J, Wang Z, et al. Attenuation of early brain injury and learning deficits following experimental subarachnoid hemorrhage secondary to cystatin C: possible involvement of the autophagy pathway. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 1043-54
- [47] Steele JW, Gandy S. Latrepirdine (Dimebon<sup>®</sup>), a potential Alzheimer therapeutic, regulates autophagy and neuropathology in an Alzheimer mouse model. *Autophagy*, 2013, 9(4): 617-8
- [48] Vingtdoux V, Giliberto L, Zhao H, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- $\beta$  peptide metabolism. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 9100-13
- [49] Wei L, Yang H, Xie Z, et al. A butyrolactone derivative 3BDO alleviates memory deficits and reduces amyloid- $\beta$  deposition in an A $\beta$ PP/PS1 transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3): 531-43
- [50] Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(2): 108-17
- [51] Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, et al. Does lithium prevent Alzheimer's disease? *Drugs Aging*, 2012, 29(5): 335-42
- [52] Li L, Zhang S, Zhang X, et al. Autophagy enhancer carbamazepine alleviates memory deficits and cerebral amyloid- $\beta$  pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(4): 433-41
- [53] Sarkar S, Davies JE, Huang Z, et al. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and  $\alpha$ -synuclein. *J Biol Chem*, 2007, 282(8): 5641-52
- [54] Sun GY, He Y, Chuang DY, et al. Integrating cytosolic phospholipase A(2) with oxidative/nitrosative signaling pathways in neurons: a novel therapeutic strategy for AD. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(1): 85-95
- [55] Lai AY, McLaurin J. Inhibition of amyloid- $\beta$  peptide

- aggregation rescues the autophagic deficits in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(10): 1629-37
- [56] Lu JH, Tan JQ, Durairajan SS, et al. Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of  $\alpha$ -synuclein in neuronal cells via inducing autophagy. *Autophagy*, 2012, 8(1): 98-108
- [57] Shintani T, Yamazaki F, Katoh T, et al. Glucosamine induces autophagy via an mTOR-independent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(4): 1775-9
- [58] Congdon EE, Wu JW, Myeku N, et al. Methylthionium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy *in vitro* and *in vivo*. *Autophagy*, 2012, 8(4): 609-22
- [59] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148(6): 1204-22
- [60] Huang SM, Tsai SY, Lin JA, et al. Cytoprotective effects of hesperetin and hesperidin against amyloid $\beta$ -induced impairment of glucose transport through downregulation of neuronal autophagy. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(4): 601-9
- [61] Kang HT, Hwang ES. Nicotinamide enhances mitochondria quality through autophagy activation in human cells. *Aging Cell*, 2009, 8(4): 426-38
- [62] Lipinski MM, Zheng B, Lu T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(32): 14164-9
- [63] Liu Y, Su Y, Wang J, et al. Rapamycin decreases tau phosphorylation at Ser214 through regulation of cAMP-dependent kinase. *Neurochem Int*, 2013, 62(4): 458-67
- [64] Riekkinen M, Laakso MP, Jakala P. Clonidine impairs sustained attention and memory in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 1999, 92(3): 975-82
- [65] Xue Z, Zhang S, Huang L, et al. Upexpression of Beclin-1-dependent autophagy protects against  $\beta$ -amyloid-induced cell injury in PC12 cells. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(1): 180-6
- [66] Lonskaya I, Shekoyan AR, Hebron ML, et al. Diminished parkin solubility and co-localization with intraneuronal amyloid- $\beta$  are associated with autophagic defects in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(1): 231-47
- [67] Jeong JK, Moon MH, Lee YJ, et al. Autophagy induced by the class III histone deacetylase Sirt1 prevents prion peptide neurotoxicity. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(1): 146-56
- [68] Dall'Armi C, Hurtado-Lorenzo A, Tian H, et al. The phospholipase D1 pathway modulates macroautophagy. *Nat Commun*, 2010, 1: 142
- [69] Fouillet A, Levet C, Virgone A, et al. ER stress inhibits neuronal death by promoting autophagy. *Autophagy*, 2012, 8(6): 915-26