

刘诗雨, 许玉珉, 徐红彩, 等. 线粒体-内质网结构偶联(MAMs)在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 121-130.

Liu SY, Xu YM, Xu HC, et al. Research progress on the role of mitochondria-associated membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 121-130.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.014

线粒体-内质网结构偶联(MAMs)在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

刘诗雨^{1,2}, 许玉珉^{1*}, 徐红彩^{1,2}, 路芳梅^{1,2}

(1.河南中医药大学第一附属医院脑病科, 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000)

【摘要】 线粒体-内质网结构偶联(mitochondria-associated membranes, MAMs)是线粒体外膜和内质网膜之间进行通讯交流及物质交换的特殊结构域, 执行不同条件下细胞生命活动的多种生物学过程。MAMs功能障碍介导的Ca²⁺稳态失衡、内质网应激、线粒体自噬缺陷、线粒体分裂-融合平衡障碍、脂质代谢紊乱、炎症反应是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)关键的发病机制。本文围绕MAMs结构与功能、参与AD病理环节、药物干预靶点等方面进行综述, 探讨MAMs在AD发病中的作用及最新机制研究进展, 以期AD的防治提供新思路。

【关键词】 阿尔茨海默病; 线粒体-内质网结构偶联; 钙稳态; 内质网应激; 线粒体自噬; 线粒体分裂-融合动力学; 脂质代谢; 炎症

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 07-0121-10

Research progress on the role of mitochondria-associated membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease

LIU Shiyu^{1,2}, XU Yumin^{1*}, XU Hongcai^{1,2}, LU Fangmei^{1,2}

(1. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. Henan University of Chinese Medicine, the First Clinical Medical College, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Mitochondria-associated membranes (MAMs) are a subcellular compartment involved in the communication and material exchange between the mitochondrial outer membrane and endoplasmic reticulum membrane. MAMs perform various biological processes in cells under different conditions. MAM-dysfunction-mediated calcium homeostasis imbalance, endoplasmic reticulum stress, mitophagy defects, mitochondrial fission/fusion dynamics imbalance, lipid metabolism disorders, and inflammatory responses are key pathogenic factors in Alzheimer's disease (AD). This article reviews the structure and function of MAMs, their involvement in AD pathology, and drug intervention targets, and discusses the role of MAMs in the pathogenesis of AD and the latest research into their mechanisms, to provide new ideas for the prevention and treatment of AD.

【基金项目】 国家自然科学基金(81904265); 河南省科技攻关项目(242102311255); 河南省博士后基金项目(HN2022083); 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202302101); 2023年度河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1004)。

【作者简介】 刘诗雨(2000—), 女, 硕士, 研究方向: 中医药防治脑病。E-mail: lsyyyy0816@163.com

【通信作者】 许玉珉(1989—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治脑病。E-mail: xuyumin6688@163.com

[Keywords] Alzheimer's disease; mitochondria-associated membranes; calcium homeostasis; endoplasmic reticulum stress; mitophagy; mitochondrial fusion/fission dynamics; lipid metabolism; inflammation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年期最常见的痴呆类型, 主要病理特征为细胞外 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 沉积和细胞内 tau 蛋白过度磷酸化产生的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)。根据 2023 年世界阿尔茨海默病报告显示^[1], 全球痴呆症患者预计从 2019 年的 5500 万到 2050 年将攀升至 1.39 亿, AD 已成为全球第 7 大死亡原因^[2]。目前我国已步入深度老龄化社会, AD 患者人数居全球首位, 且随着人口平均寿命的延长, AD 已成为严重危害我国人民健康的重大疾病和社会问题。

但过去十几年内, 研究者针对 A β 和 tau 蛋白研发的靶向治疗多收效甚微, 对病情发展结局影响不大^[3-4], 尚不能解释 AD 模型 A β 沉积和 NFTs 形成之前的某些病理特征, 如钙稳态失衡、脂质代谢异常、线粒体功能障碍和自噬、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ER stress), 而这些病理特征均与线粒体-内质网结构偶联 (即线粒体相关内质网膜, mitochondria-associated membranes, MAMs) 功能障碍密切相关^[5]。MAMs 是内质网和线粒体之间的膜性接触点, 介导两个细胞器之间的互相通信, 在功能上有别于内质网和线粒体, 主要参与调控细胞能量代谢、线粒体和内质网之间 Ca^{2+} 运输、线粒体形态维持、脂质代谢和运输、ER stress、未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 等过程^[6]。A β 神经毒性是 AD 学习记忆障碍的重要因素, 催化淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 产生 A β 的 γ -分泌酶以及早老素 1/2 在 MAMs 上高度富集, 内质网-线粒体共定位及 MAMs 功能活性在 AD 患者、动物及细胞模型中显著增加, 提示 MAMs 功能障碍可能是 AD 发病的核心病机之一^[7]。

因此, 本文围绕 Ca^{2+} 稳态、ER stress、线粒体自噬、线粒体分裂-融合平衡、脂质代谢、炎症等方面, 探讨 MAMs 功能障碍在 AD 发病机制中的相关性, 以期治疗 AD 的药物研发提供新思路, 发现治疗新靶点。

1 MAMs 的基本结构和功能

MAMs 是线粒体外膜和内质网膜之间的类突触

样的动态结构域, 其结构最早由 Vance JE 于 1990 年在大鼠肝组织中分离并命名^[8], 后经证实线粒体外膜和内质网膜二者的间距约在 5~25 nm 之间, 虽近但未重叠。真核细胞具有多种功能各异的膜结构细胞器, 其信号传递与物质交换依赖细胞器之间的特殊连接, 而 MAMs 就是介于线粒体与内质网之间相互通信的膜结构^[9]。

MAMs 基本结构由内质网膜、线粒体外膜和 MAMs 蛋白组成。内质网是细胞内最大的细胞器, 是蛋白质合成、转运与折叠、脂质和类固醇合成、碳水化合物代谢和钙储存的主要场所^[10], 其功能运行需要 MAMs 相关蛋白、独特的物理结构以及细胞内环境变化的相互协调。内质网膜与线粒体紧密结合, 形成 MAMs 的结构基础。线粒体是真核细胞中重要的细胞器, 主要参与细胞的有氧呼吸和能量产生及代谢过程, 又称为细胞的“能量工厂”^[11]。线粒体由内膜、外膜和基质组成, 外膜上具有许多孔道蛋白质, 称为线粒体外膜通道 (mitochondrial outer membrane channels, MOMCs)。线粒体外膜除了维持线粒体结构完整性之外, 其膜上蛋白还参与了能量转运、细胞内通信和细胞凋亡调控等功能。研究发现, MAMs 上富集的蛋白质多达 1300 多种, 种类繁多且功能复杂^[12], 如电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channels, VDACs)、线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2)、内质网膜上的肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体 (inositol-1, 4, 5-triphosphate receptor, IP3R)、葡萄糖调节蛋白 75 (glucose regulatory protein 75, Grp75)、蛋白酪氨酸激酶相互作用蛋白 51 (protein tyrosine phosphatase interacting protein 51, PTPIP51)、肌醇需求激酶-1 (inositolrequiringenzyme-1, IRE1)、囊泡相关膜蛋白 B (vesicle associated membrane protein, VAPB) 等^[13-14]。这些蛋白质在 MAMs 中主要参与调节钙转运、脂质代谢、线粒体分裂与融合等功能, 共同维持和调节 MAMs 的功能运转。因此 MAMs 不仅介导细胞器之间的蛋白质联系, 同时参与信号转导通路中蛋白分子的快速交换及细胞间的多种生命活动^[15]。

2 MAMs 参与 AD 发病的病理机制

2.1 调节 Ca^{2+} 稳态

Ca^{2+} 作为细胞内信号转导的第二信使,参与神经元的发育、增殖及分化,在维持神经元兴奋性、线粒体及内质网 Ca^{2+} 稳态、神经递质释放、突触可塑性方面发挥关键作用。 Ca^{2+} 稳态失衡是神经元死亡的共同通路,也是引起 $A\beta$ 神经毒性的关键因素,其代谢紊乱与 $A\beta$ 过度沉积、tau 蛋白过度磷酸化、活性氧自由基生成增多、神经免疫炎症等相关,是诱导 AD 发病的重要原因之一^[16]。MAMs 作为特殊的 Ca^{2+} 转运微结构域,在维持正常神经元功能方面起着重要作用。位于 MAMs 的 IP3R-Grp75-VDAC 复合体参与调控内质网-线粒体之间的 Ca^{2+} 转运,在机体衰老的病理条件下,通过增强 IP3R-Grp75-VDAC 复合体相互作用,引起内质网向线粒体 Ca^{2+} 转运增加,导致线粒体 Ca^{2+} 超载。研究发现,应用 RNA 干扰技术可特异性下调星形胶质细胞 IP3R 表达,降低细胞内 Ca^{2+} 水平,有效拮抗 $A\beta_{1-42}$ 引发的细胞 ER stress 水平,并改善 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆障碍、突触结构紊乱及功能异常^[17]。一项基础实验显示,脑还丹通过下调 APP/PS1 小鼠海马细胞内 Ca^{2+} 浓度,减轻下游的细胞功能损害,改善 AD 小鼠学习记忆损伤,进一步证实了 Ca^{2+} 超载与 AD 发病之间的关联性^[18]。Liang 等^[19] 运用小鼠神经母细胞瘤 N2a 细胞为载体,证实过表达 ApoE4 ($\Delta 272-299$) 可增强 Grp75 释放,增加 MAMs 形成,促进内质网-线粒体 Ca^{2+} 转运和线粒体 Ca^{2+} 超载,进而触发 ER stress,加剧神经元线粒体功能障碍。Wang 等^[20] 研究发现,MAMs 上的 APP 和 α -突触核蛋白通过 IP3R-Grp75-VDAC 轴协同调节线粒体 Ca^{2+} 摄取和转运,促进线粒体 Ca^{2+} 释放。当敲除 APP 或 α -突触核蛋白基因时,会导致海马神经元变性,线粒体 Ca^{2+} 超载、线粒体有氧呼吸增强和 ER stress,最终导致 AD 大鼠海马神经元过度凋亡和空间记忆障碍。内质网是神经元内 Ca^{2+} 的主要储存场所,肌浆网上的 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCA) 不仅是细胞内 Ca^{2+} 水平的关键调节者^[21],同时 MAMs 中多种蛋白质调节其功能,负责调控内质网中的 Ca^{2+} 摄取^[22]。Krajnak 等^[23] 使用 SERCA 激动剂 CDN1163 可显著增加 HeLa 细胞内质网 Ca^{2+} 水平,提高 APP/PS1 小鼠学习记忆能力,减少抑郁或绝望行为。上述研究表明, Ca^{2+} 超载和神经元凋亡是 AD 的主要

病理进程之一,可以通过调控 MAMs 募集的蛋白以及相关通路靶向调节线粒体和内质网 Ca^{2+} 的摄取与转运,避免线粒体 Ca^{2+} 的超载、维持 Ca^{2+} 稳态,维持线粒体功能,抵抗细胞凋亡,从而达到防治 AD 的目的。

2.2 调节内质网应激

当细胞面临环境压力或遗传等因素时,内质网稳态遭到破坏,导致蛋白质加工运输受阻,未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网内聚集,导致 ER stress^[24]。机体在应对 ER stress 时,UPR 被激活,以重建内质网稳态;若 ER stress 过度并持续存在时,可启动凋亡级联反应诱导细胞死亡。UPR 主要通过 3 个跨膜蛋白,即 IRE1、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 来调节 ER stress,并通过与 MAMs 结合来调控内质网和线粒体之间的相互作用和通信^[25]。在 PERK 和 ATF6 双基因敲除小鼠模型中,海马区磷酸化 tau 蛋白 (p-tau) 和 $A\beta_{42}$ 积累增加,空间记忆功能障碍^[26]。在 AD 发病过程中, $A\beta$ 或 p-tau 持续积累导致内质网 Ca^{2+} 稳态急剧变化,从而发生蛋白质折叠异常和 ER stress^[27]。研究发现,开心散可调控 APP/PS1 小鼠海马内质网相关的 IRE1/剪切型 X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1s) 通路,减轻 ER stress 损伤,抗海马神经元凋亡,提高 AD 小鼠学习记忆能力^[28]。Sharma 等^[29] 通过抑制雄性 C57BL/6 小鼠 CA1 区 PERK 表达水平以增强神经元的兴奋性,提高海马依赖性记忆,PERK 有望成为治疗年龄依赖性脑功能障碍的潜在靶点。内质网跨膜蛋白介导的 3 种信号通路并非独立存在,而是相互渗透相互影响,最终通过去除错误折叠的蛋白质来减少内质网负载使得蛋白质合成和转运减弱^[30]。由此可见,UPR 在维持海马神经元的蛋白质稳态、预防内质网过度应激以及保持 MAMs 结构和功能稳定方面起着至关重要的作用。基于此,调控 MAMs 相关蛋白介导的 UPR,避免过度持续地 ER stress,有望为 AD 治疗提供新靶点。

2.3 调节线粒体自噬

线粒体自噬是一种通过特异性清除细胞质中功能失调的线粒体,从而维持线粒体功能的完整性和细胞稳态的选择性自噬。在细胞遭受饥饿诱导时,自噬体的前体标记物和自噬相关基因会重新定

位到 MAMs 上,并保持在此位置直至自噬小体的形成过程完成。这一发现突显了 MAMs 在自噬体形成中的关键作用^[31]。在 AD 模型中,沉积的 A β 和病理性的 tau 蛋白会诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生,增加自由基含量,导致线粒体功能障碍,引发线粒体自噬缺陷^[32]。PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin 通路为调控线粒体自噬的重要信号通路,其通路相关蛋白如 VDAC1、自噬衔接蛋白 p62 (sequestosome-1, SQSTM1)、E3 泛素连接酶 gp78 均位于 MAMs 上,过表达 Parkin 能增强 MAMs 的结构和功能,促进 Ca²⁺ 从内质网向线粒体转移,增加线粒体中 ATP 的产生。Wang 等^[33]通过体外实验证实, Parkin 过表达可减轻 A β 诱导的人胚肾 293 细胞 (HEK293) 线粒体功能障碍,从而逆转线粒体异常并促进线粒体自噬。当 APP 转基因小鼠脑内神经元线粒体膜电位发生去极化时,募集至线粒体表面的 Parkin 增加,线粒体自噬增强^[34]。随着对 MAMs 研究领域的不断深入, MAMs 相关蛋白对线粒体自噬的影响在临床上也得到了证实。Castellazzi 等^[35]在一项临床研究发现,AD、轻度认知障碍及混合型痴呆患者血清样本中特定的自噬标记物自噬蛋白 5 (autophagy protein 5, ATG5) 和线粒体自噬标记物 Parkin 含量较对照组降低,由此可将血清中 ATG5 和 Parkin 水平作为早期诊断认知功能下降的生物标记物。另外,线粒体外膜 FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1)^[36]、MAMs 上 VAPB-PTPIP51 复合物^[37]以及寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体^[38]均在线粒体自噬中起着关键作用,因此通过这些靶点来影响 AD 进程已成为科研工作者研究新思路。

2.4 调节线粒体分裂-融合动力学平衡

线粒体通过不断的分裂和融合以调控细胞能量稳态,而线粒体动力学紊乱引起过度碎片化是多种神经退行性疾病发生进展的中心环节,其中 MAMs 为线粒体分裂的初始场所^[39]。线粒体动力相关蛋白 (dynamin-related protein 1, Drp1) 是一种为线粒体提供分裂所需能量的 GTP 水解酶,史洛等^[40]认为 Drp1 水平过表达时,会导致线粒体分裂增多以及碎片化。Manczak 等^[41]通过 AD 患者以及 AD 小鼠脑组织病理实验得出, Drp1 与 A β 、p-tau 相互作用,导致线粒体过度碎裂,线粒体和突触功能

缺陷,最终导致神经元损伤和认知功能下降。Joshi 等^[42]在 A β 处理的神经元和 AD 患者来源的成纤维细胞中发现, Drp1 通过与线粒体分裂蛋白 1 (fission 1 protein, Fis1) 结合促使线粒体碎片化及功能障碍,而 Fis1 抑制剂 P110 可特异性地抑制 Drp1/Fis1 相互作用,减弱 A β ₄₂ 诱导的 Drp1 线粒体募集,改善线粒体结构异常和认知障碍。

与此相反,线粒体融合由 3 个 GTP 酶蛋白控制,分别是位于线粒体外膜的 Mfn1、Mfn2 以及位于线粒体内膜的视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1)。其中, Mfn1 的 C-末端部分介导相邻线粒体的 Mfn 分子之间的寡聚,促进线粒体融合^[43]。sigma-1 受体 (sigma-1 receptor, Sig-1R) 是位于 MAMs 上的伴侣蛋白,通过调节线粒体动力学参与 AD 的内源性防御。与健康个体相比,AD 患者脑组织内 Sig-1R 含量较少^[44],而激活 Sig-1R 可抑制线粒体分裂,使线粒体复合物活性恢复正常,并降低线粒体 ROS 的水平^[45]。李泽惠等^[46]通过实验证明,益智清心方通过激活 MAMs 上 Sig-1R 受体,抑制 Drp1 活性和 Fis1 表达,促进 Mfn2 和 OPA1 的表达,恢复海马神经元线粒体分裂和融合的平衡,最终改善 APP/PS1 小鼠认知功能。由此可知, MAMs 是调节线粒体动力学的重要结构,线粒体分裂/融合平衡影响 AD 的预后及转归。

2.5 调节脂质代谢

脑组织中脂质含量丰富,脂质中甘油磷脂、鞘脂和胆固醇是构成神经元细胞膜的主要成分,参与突触形成、神经元发生和信息传递等功能。研究发现,AD 患者脑内老年斑周边胆固醇过多沉积^[47],神经元数目减少,突触丢失,而高胆固醇血症会导致胆碱能系统功能障碍、认知功能障碍,加重 A β 和 tau 蛋白病理^[48-49]。

在结构上, MAMs 类似于脂筏,参与脂质合成和运输、A β 代谢等生理过程,是促进脂质正常转运的一个关键平台^[50]。在 MAMs 中富集多种脂质转移蛋白和生物合成酶^[51],如胆固醇酰基转移酶-1 (acyl-coenzyme A: cholesterolacyltransferase-1, ACAT1)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)、三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A (ATPase family AAA-domain containing protein 3A, ATAD3A)、 γ -分泌酶激活蛋白 (γ -secretase activating protein, GSAP)、磷脂酰丝氨酸合成酶 (phosphatidyl serine

synthetase, PSS) 等。Bryleva 等^[52]发现, ACAT1 基因敲除可增加 $3\times\text{Tg-AD}$ 小鼠脑内 24(S)-羟胆固醇含量, 降低 $\text{A}\beta$ 的异常沉积。将人神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y 细胞) 的 ACAT1 基因位点沉默可减轻 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的神经毒性^[53]。HMGCR 为内质网上的胆固醇合成限速酶, Cao 等^[54]对汉族人群 HMGCR 基因多态性和晚发型 AD 的相关性研究中发现, HMGCR 基因通过影响脑组织结构和葡萄糖代谢, 延缓右侧内嗅皮层和左侧海马萎缩。在 AD 细胞模型中, 未剪切的 APP-C99 片段在 MAMs 处聚集增加, 通过上调鞘脂周转率和 MAMs 活性, 破坏细胞脂质稳态, 导致 AD 细胞模型的膜脂质组成发生变化^[55-56]。ATAD3A 是定位于线粒体内膜的 ATP 酶, 其 C 端是位于线粒体基质中保守的 ATP 酶序列, 其 N 端通过脯氨酸序列与 MAMs 相互作用, Zhao 等^[57]运用多种 AD 模型发现, ATAD3A 寡聚化并聚集在 MAMs 上, 通过抑制 CYP46A1 基因表达诱导胆固醇在脑内蓄积, 促进 APP 剪切, 过量产生 $\text{A}\beta$ 加速 AD 病理, 而抑制 ATAD3A 寡聚化有助于减轻 MAMs 结构紊乱, 减少胆固醇沉积, 延缓淀粉样病变, 改善 AD 神经炎症。GSAP 是一种选择性 γ 分泌酶调节蛋白, Xu 等^[58]通过高通量数据以及体内外实验得出, 在神经元中 GSAP 与 Fe65-PP1-APP 形成复合物, 调节 APP 磷酸化; GSAP 缺失降低了 APP-CTF 在 MAMs 中的分布和 γ -分泌酶活性, 通过上调细胞内磷脂酰乙醇胺含量、抑制酯酰鞘脂水平以维持脂质稳态平衡, 进而改善线粒体的结构与功能。在 GSAP 基因敲除的 AD 小鼠模型中认知功能得到了一定程度的改善。研究者在 AD 患者大脑中发现 GSAP 水平显著升高^[59], 当 GSAP 表达降低会引起 AD 小鼠模型和细胞中 $\text{A}\beta$ 产生减少^[60-61]。这些结果表明, GSAP 通过其在 MAMs 定位以损伤线粒体功能, 其表达水平可能与 AD 易感性和严重程度相关。

2.6 调节炎症反应

神经炎症是继 $\text{A}\beta$ 沉积、NFTs 之后的 AD 第三大病理特征, 其中炎症小体作为一种多蛋白复合体, 可介导炎症级联反应、细胞焦亡, 促进 AD 发病和进展。MAMs 是 NLRP3 炎症小体活化的重要场所^[62], 该复合物由 NLRP3 支架、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cystein-aspartate protease-1, caspase-1) 组成。在目

前的研究中, NLRP3 炎症小体被认为是与 MAMs 紧密相关的炎症小体复合物之一^[63]。未激活条件下, NLRP3 炎症小体多位于胞质中。ATP、成孔毒素、病毒 RNA 或颗粒物质的刺激导致溶酶体裂解, 触发 ROS 产生, 激活 NLRP3。活化的 NLRP3 招募 ASC 并重新分布到 MAMs 上, 在促炎刺激下 NLRP3 寡聚化并暴露其效应结构域与 ASC 相互作用, 招募 caspase-1 前体 (pro caspase-1), 生成成熟的白介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 和白介素 18 (interleukin-18, IL-18)^[62]。IL- 1β 、IL-18 作为 NLRP3 炎症小体的下游蛋白在 AD 神经炎症方面起到推波助澜的作用。在 APP/PS1 小鼠模型中, NLRP3 炎症小体缺失促使小胶质细胞 M1 型向 M2 型极化, 脑内 $\text{A}\beta$ 沉积减少^[64]。研究者在 tau22 转基因小鼠的海马中注射 APP/PS1 小鼠脑匀浆液后发现, tau 蛋白在该小鼠脑内出现高度磷酸化现象。而在 ASC 或 NLRP3 基因敲除的小鼠中, tau 蛋白磷酸化保持在正常水平^[65]。这一发现表明, NLRP3 炎症小体在 $\text{A}\beta$ 诱导的 tau 蛋白病变过程中扮演了一定的角色, AD 患者可能从 NLRP3 为靶点的治疗策略中获益。朱琳琳等^[66]从临床研究发现, 与健康人群相比, AD 患者血清 NLRP3 水平明显升高, 且与病情的严重程度呈正相关。该研究进一步证实血清 NLRP3 可以加剧炎症反应并对 AD 患者病情发展带来诸多不利影响, NLRP3 可能成为早期诊断 AD 重要的生物标记物。

3 靶向 MAMs 治疗 AD 的策略

MAMs 参与了 AD 诸多病理级联反应, 靶向调控 MAMs 结构及功能来改善相应的表型, 可能是预防或治疗 AD 的一种潜在的治疗策略。Xestospongins 为高度选择性、可逆的 IP3R 抑制剂, 靶向 IP3R 介导的 Ca^{2+} 超载, 减轻海马区 $\text{A}\beta$ 斑块沉积, 抑制 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的 Ca^{2+} 内流, 下调 ER stress 相关蛋白表达, 改善 APP/PS1 小鼠的学习记忆障碍^[67]; 锂是第一个治疗双相情感障碍的情绪稳定剂, 具有广泛的神经保护及改善认知的作用。在 $3\times\text{Tg-AD}$ 小鼠中, 氯化锂可降低 IP3R 依赖的内质网 Ca^{2+} 信号异常, 抑制 tau 蛋白过度磷酸化水平, 增强突触可塑性^[68]。可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH, EPHX2 基因编码) 是一种环氧脂肪酸代谢的关键酶, 在衰老及 AD 模型中水平显著增高, 敲除 EPHX2 或抑制 EPHX2 活性可减弱炎症反

应。Grinán-Ferré 等^[69]证实,中枢性 sEH 抑制剂可抑制 AD 动物模型脑内炎症因子、氧化应激和 ER stress 标记物的表达,抑制 tau 过度磷酸化,减少淀粉样斑块数量,减轻 AD 模型认知障碍。美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗 AD 的药物乙酰胆碱酯酶抑制剂加兰他敏、利斯的明,经研究证实可降低 $A\beta_{25-35}$ 诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株 PC12 细胞模型、链脉佐菌素诱导的认知障碍动物模型脑内 ER stress 标记物水平^[70-71]。小檗碱作为一种生物碱类天然化合物,已被证实可有效降低 ER stress,改善 UPR 功能障碍^[72]。2021 年,Liang 等^[73]通过运用 3 × Tg-AD 小鼠模型发现小檗碱能够通过 PERK/真核细胞起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 信号抑制 β -分泌酶 1 (β -secretase 1, BACE1) 转录,进而减少 $A\beta$ 产生,减轻氧化应激损伤,抗神经元凋亡。

近年来中药复方作用于 MAMs 上 ER stress 相关通路已成为研究热点。地黄饮子通过调控 PERK/eIF2 α 通路,抑制能量代谢障碍导致的 ER stress,减少 $A\beta$ 累积,改善能量代谢损伤导致的认知功能下降,发挥抗 AD 作用^[74]。黄连解毒汤可有效抑制 APP/PS1 小鼠海马 XBP1 和 IRE1 蛋白表达,减轻神经元损伤,抑制神经元凋亡,促进 AD 小鼠认知功能恢复^[75]。补肾益智方及其 5 种主要活性成分通过靶向 ER stress 通路改善 AD 模型的学习记忆损伤;其中五味子酯乙和蛇床子素联合给药组在减轻 ER stress、抑制脑内淀粉样斑块沉积方面具有协同效应^[76]。

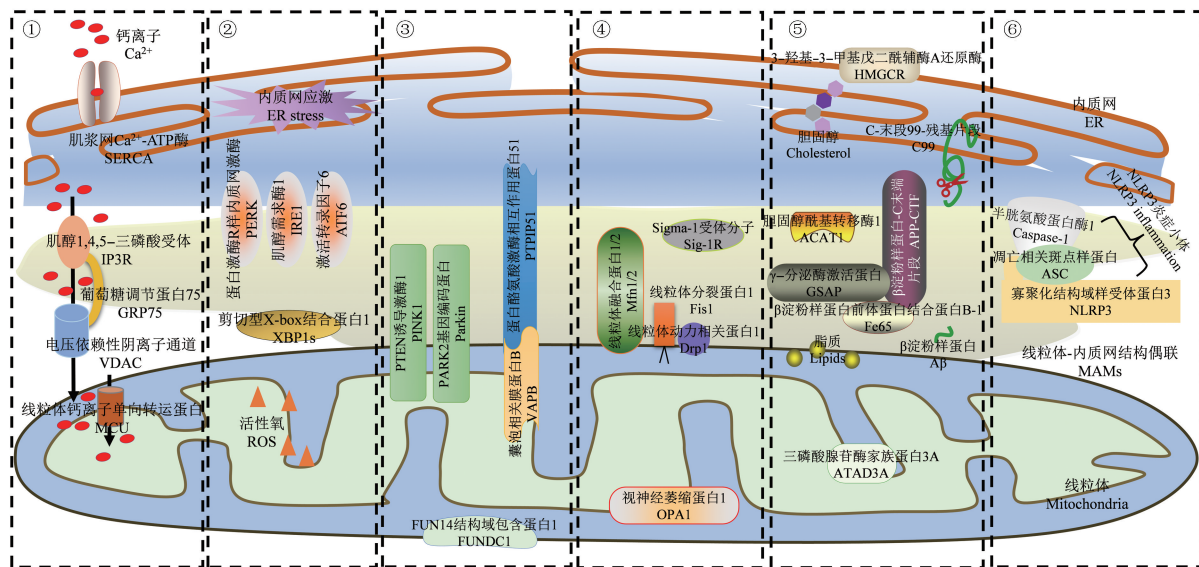
研究发现,Drp1 抑制剂 Mdivi-1 可抑制缺氧诱导的线粒体分裂、 $A\beta$ 生成^[77]。青蒿琥酯 (Artesunate, ART) 是青蒿素的一种水溶性衍生物,可穿过血脑屏障,通常用于脑型疟疾及各种危重症疾的抢救。实验表明 ART 可维持线粒体分裂-融合动力学平衡(特别是控制线粒体分裂蛋白 Drp1 和线粒体融合蛋白 OPA1 的表达)以减轻 AD 模型中的神经元损伤^[78]。在细胞模型中,过表达 Drp1 或

下调 OPA1 可显著消除 ART 对炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 的抑制作用。动物实验也证实,ART 通过减轻脑内神经炎症,维持线粒体分裂-融合动力学平衡和线粒体自噬,降低脑组织中可溶性和不可溶性 $A\beta_{1-42}$ 水平,减少 $A\beta$ 沉积,改善 AD 模型的认知功能。GSAP 在 $A\beta$ 生成、脂质代谢方面对 AD 病机演变起关键作用^[58,79],研究发现伊马替尼通过抑制 GSAP 活性以减少 $A\beta$ 形成^[80]。Gupta 等^[81]运用计算机建模预测 GSAP 天然产物抑制剂的三维结构并验证其功能,发现两种天然化合物可显著破坏 GSAP 的原有性质,是 AD 治疗的潜在靶点。黄体酮通过抑制 AD 模型神经元 ACAT1 表达降低 MAMs 的长度和减少胆固醇酯在细胞内聚集,为从胆固醇代谢功能障碍治疗 AD 提供治疗新策略^[82]。Zhao 等^[57]将 ATAD3A 杂合基因敲除或应用抑制剂 DA1 阻断 ATAD3A 寡聚化,进而使 MAMs 结构及胆固醇转运正常化,抑制 APP 异常剪切和突触丢失,改善 AD 小鼠的认知功能及神经病理学改变。

4 讨论

MAMs 作为线粒体和内质网之间密切接触的特殊结构域,通过调节 Ca^{2+} 稳态、ER stress、线粒体自噬、线粒体分裂-融合平衡、脂质代谢、炎症反应等多个方面,维持细胞器之间结构和功能的稳定。近年来,MAMs 功能障碍在 AD 病理研究方面受到了广泛关注,也进一步证实了异常 Ca^{2+} 稳态、脂质代谢紊乱、线粒体功能障碍、自噬、氧化应激及炎症等病理特征早于 $A\beta$ 斑块沉积和 NFTs,通过干预 MAMs 参与的相关病理机制可能是治疗 AD 的潜在靶点和有效策略。但目前,对于 MAMs 的研究还处于不断探索阶段,以 MAMs 蛋白为靶点的 AD 药物研发的疗效有待进一步证实。我们期待更多的研究来探讨 MAMs 介导的相关机制在 AD 发病和治疗中的确切干预作用。

MAMs 在 AD 防治中的潜在作用靶点总结如图 1 所示。



注:线粒体-内质网结构偶联参与阿尔茨海默病发病的病理机制主要包括调节:①钙稳态;②内质网应激;③线粒体自噬;④线粒体分裂-融合动力学;⑤脂质代谢;⑥炎症反应。

图 1 MAMs 在 AD 防治中的潜在作用靶点

Note. The relationship between AD and MAMs function includes: ①Calcium homeostasis. ②Endoplasmic reticulum stress (ER stress). ③Mitophagy. ④ Mitochondrial fusion/fission dynamics. ⑤ Lipid metabolism. ⑥ Inflammation.

Figure 1 Potential targets of mitochondrial-associated membranes (MAMs) in the prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD)

参考文献:

[1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023 [EB/OL]. [2023 - 09 - 21]. https://www. alzint. org/u/World-Alzheimer-Report-2023. pdf.

[2] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(4): 1598-1695.

[3] ZHANG Y, CHEN H, LI R, et al. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 248.

[4] CONGDON E E, SIGURDSSON E M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(7): 399-415.

[5] YU W, JIN H, HUANG Y. Mitochondria-associated membranes (MAMs): a potential therapeutic target for treating Alzheimer's disease [J]. Clin Sci, 2021, 135(1): 109-126.

[6] LIU J, YANG J. Mitochondria-associated membranes: a hub for neurodegenerative diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112890.

[7] AREA-GOMEZ E, SCHON E A. On the pathogenesis of Alzheimer's disease: the MAM hypothesis [J]. FASEB J, 2017, 31(3): 864-867.

[8] VANCE J E. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria [J]. J Biol Chem, 1990, 265(13): 7248-7256.

[9] 王一鹏, 曾炼, 丁旭东, 等. 线粒体相关内质网膜调节神经元自噬的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10):

1889-1894.

WANG Y D, ZENG L, DING X D, et al. Progress in role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in regulating neuronal autophagy [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(10): 1889-1894.

[10] SCHWARZ D S, BLOWER M D. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(1): 79-94.

[11] ANNESLEY S J, FISHER P R. Mitochondria in health and disease [J]. Cells, 2019, 8(7): 680.

[12] WANG X, WEN Y, DONG J, et al. Systematic In-depth proteomic analysis of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in mouse and human testes [J]. Proteomics, 2018, 18(14): e1700478.

[13] LEE S, MIN K T. The interface between ER and mitochondria: molecular compositions and functions [J]. Mol Cells, 2018, 41(12): 1000-1007.

[14] PHAM J H, STANKOWSKA D L. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and their role in glaucomatous retinal ganglion cell degeneration-a mini review [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1198343.

[15] VAN VLIET A R, AGOSTINIS P. Mitochondria-associated membranes and ER stress [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2018, 414: 73-102.

[16] 姚辛敏, 李新新, 周佳, 等. 中药对阿尔茨海默病钙离子稳态干预的实验研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 49-52.

YAO X M, LI X X, ZHOU J, et al. Experimental research

- progress on traditional Chinese medicine in treatment of Alzheimer's disease by regulating and controlling calcium ions in steady state [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(1): 49-52.
- [17] 李蔚然. 星形胶质细胞 IP3R 在阿尔茨海默病神经元突触功能障碍中的作用研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
LI W R. Study on the role of astrocyte IP3R in synaptic dysfunction of neurons in Alzheimer's disease [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2022.
- [18] 李进营, 黄启辉, 陶彦谷. 脑还丹对 APP/PS1 双转基因小鼠海马区学习记忆能力及细胞内钙离子浓度的影响 [J]. *新中医*, 2014, 46(6): 213-216.
LI J Y, HUANG Q H, TAO Y G. Effects of cerebrotetrol on learning memory function and intracellular calcium ion concentration in the hippocampus of APP/PS1 double transgenic mice [J]. *J N Chin Med*, 2014, 46(6): 213-216.
- [19] LIANG T, HANG W, CHEN J, et al. ApoE4 (Δ 272-299) induces mitochondrial-associated membrane formation and mitochondrial impairment by enhancing GRP75-modulated mitochondrial calcium overload in neuron [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 50.
- [20] WANG Y, MIAO Z, XU C, et al. Pathological convergence of APP and SNCA deficiency in hippocampal degeneration of young rats [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5): 325.
- [21] BRITZOLAKI A, CRONIN C C, FLAHERTY P R, et al. Chronic but not acute pharmacological activation of SERCA induces behavioral and neurochemical effects in male and female mice [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 399: 112984.
- [22] LI Y E, SOWERS J R, HETZ C, et al. Cell death regulation by MAMs: from molecular mechanisms to therapeutic implications in cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 504.
- [23] KRAJNAK K, DAHL R. A new target for Alzheimer's disease; a small molecule SERCA activator is neuroprotective *in vitro* and improves memory and cognition in APP/PS1 mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1591-1594.
- [24] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-194.
- [25] CARRERAS-SUREDA A, PIHÁN P, HETZ C. The unfolded protein response: At the intersection between endoplasmic reticulum function and mitochondrial bioenergetics [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 55.
- [26] LIU P, KARIM M R, COVELO A, et al. The UPR maintains proteostasis and the viability and function of hippocampal neurons in adult mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11542.
- [27] GHEMRAWI R, KHAIR M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6127.
- [28] XU Y M, LU F M, XU H C, et al. Kai-Xin-San improves cognitive impairment via Wnt/ β -catenin and IRE1/XBP1s signalings in APP/PS1 mice [J]. *Rejuvenation Res*, 2023, 26(3): 105-115.
- [29] SHARMA V, OUNALLAH-SAAD H, CHAKRABORTY D, et al. Local inhibition of PERK enhances memory and reverses age-related deterioration of cognitive and neuronal properties [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(3): 648-658.
- [30] NAGAR P, SHARMA P, DHAPOLA R, et al. Endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease: Molecular mechanisms and therapeutic prospects [J]. *Life Sci*, 2023, 330: 121983.
- [31] HAMASAKI M, FURUTA N, MATSUDA A, et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 389-393.
- [32] MARY A, EYSERT F, CHECLER F, et al. Mitophagy in Alzheimer's disease: Molecular defects and therapeutic approaches [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 202-216.
- [33] WANG H, ZHANG T, GE X, et al. Parkin overexpression attenuates A β -induced mitochondrial dysfunction in HEK293 cells by restoring impaired mitophagy [J]. *Life Sci*, 2020, 244: 117322.
- [34] YE X, SUN X, STAROVOYTOV V, et al. Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(10): 2938-2951.
- [35] CASTELLAZZI M, PATERGNANI S, DONADIO M, et al. Autophagy and mitophagy biomarkers are reduced in sera of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20009.
- [36] WANG C, DAI X, WU S, et al. FUNDC1-dependent mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes are involved in angiogenesis and neoangiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2616.
- [37] LAU D H W, PAILLUSSON S, HARTOPP N, et al. Disruption of endoplasmic reticulum-mitochondria tethering proteins in post-mortem Alzheimer's disease brain [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 143: 105020.
- [38] 马倩, 石胜良. 线粒体自噬与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性体在阿尔茨海默病中的关系研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(6): 667-669.
MA Q, SHI S L. Research progress on the relationship between mitochondrial autophagy and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2021, 23(6): 667-669.
- [39] FRIEDMAN J R, LACKNER L L, WEST M, et al. ER tubules mark sites of mitochondrial division [J]. *Science*, 2011, 334(6054): 358-362.
- [40] 史泓, 邵思迈, 余姊阳, 等. 线粒体动力相关蛋白 1 与阿尔茨海默病 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(2): 114-119.
SHI M, SHAO S M, YU Z Y, et al. Mitochondrial dynamin-related protein 1 and Alzheimer's disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(2): 114-119.
- [41] MANCZAK M, REDDY P H. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in

- Alzheimer's disease neurons; implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(11): 2538–2547.
- [42] JOSHI A U, SAW N L, SHAMLOO M, et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction, bioenergetic failure and cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(5): 6128–6143.
- [43] PRADEEPKIRAN J A, REDDY P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101191.
- [44] PENKE B, FULOP L, SZUCS M, et al. The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 97–116.
- [45] NAI A, LY P, MOTA S I, et al. The sigma-1 receptor mediates pridopidine rescue of mitochondrial function in Huntington disease models [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 1017–1038.
- [46] 李泽惠, 张业昊, 曹宇, 等. 益智清心方调控线粒体分裂融合改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7): 1096–1102.
- LI Z H, ZHANG Y H, CAO Y, et al. Study on mechanism of Yizhi Qingxin formula regulating mitochondrial fission fusion on improving cognitive function of Alzheimer's disease mice [J]. *J Basic Chin Med*, 2023, 29(7): 1096–1102.
- [47] XIONG H, CALLAGHAN D, JONES A, et al. Cholesterol retention in Alzheimer's brain is responsible for high beta- and gamma-secretase activities and A β production [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(3): 422–437.
- [48] CHANG T Y, YAMAUCHI Y, HASAN M T, et al. Cellular cholesterol homeostasis and Alzheimer's disease [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(12): 2239–2254.
- [49] SCALA C D, CHAHINIAN H, YAHN N, et al. Interaction of Alzheimer's β -amyloid peptides with cholesterol: mechanistic insights into amyloid pore formation [J]. *Biochemistry*, 2014, 53(28): 4489–4502.
- [50] FERNANDES T, DOMINGUES M R, MOREIRA P I, et al. A perspective on the link between mitochondria-associated membranes (MAMs) and lipid droplets metabolism in neurodegenerative diseases [J]. *Biology*, 2023, 12(3): 414.
- [51] AREA-GOMEZ E, SCHON E A. Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 38: 90–96.
- [52] BRYLEVA E Y, ROGERS M A, CHANG C C Y, et al. *ACAT1* gene ablation increases 24(S)-hydroxycholesterol content in the brain and ameliorates amyloid pathology in mice with AD [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(7): 3081–3086.
- [53] CHEN Y, ZHU L, JI L, et al. Silencing the *ACAT1* gene in human SH-SY5Y neuroblastoma cells inhibits the expression of cyclo-oxygenase 2 (COX2) and reduces β -amyloid-induced toxicity due to activation of protein kinase C (PKC) and ERK [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9007–9018.
- [54] CAO L, WANG H F, TAN L, et al. Effect of HMGR genetic variation on neuroimaging biomarkers in healthy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cohorts [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13319–13327.
- [55] PERA M, LARREA D, GUARDIA-LAGUARTA C, et al. Increased localization of APP-C99 in mitochondria-associated ER membranes causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease [J]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3356–3371.
- [56] MONTESINOS J, PERA M, LARREA D, et al. The Alzheimer's disease-associated C99 fragment of APP regulates cellular cholesterol trafficking [J]. *EMBO J*, 2020, 39(20): e103791.
- [57] ZHAO Y, HU D, WANG R, et al. ATAD3A oligomerization promotes neuropathology and cognitive deficits in Alzheimer's disease models [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1121.
- [58] XU P, CHANG J C, ZHOU X, et al. GSAP regulates lipid homeostasis and mitochondrial function associated with Alzheimer's disease [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(8): e20202446.
- [59] SATOH J, TABUNOKI H, ISHIDA T, et al. Immunohistochemical characterization of γ -secretase activating protein expression in Alzheimer's disease brains [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38(2): 132–141.
- [60] HE G, LUO W, LI P, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2010, 467(7311): 95–98.
- [61] WONG E, LIAO G P, CHANG J C, et al. GSAP modulates γ -secretase specificity by inducing conformational change in PS1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(13): 6385–6390.
- [62] MISSIROLI S, PATERGNANI S, CAROCCIA N, et al. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 329.
- [63] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221–225.
- [64] HENEKA M T, KUMMER M P, STUTZ A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674–678.
- [65] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 669–673.
- [66] 朱琳琳, 季晶, 朱婷, 等. 血液 NLRP3 Lp-PLA2 联合 CER 对阿尔茨海默病的诊断价值及与 UPDRS 功能的相关性 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(11): 1336–1341.
- ZHU L L, JI J, ZHU T, et al. Diagnostic value of serum NLRP3, Lp-PLA2 combined with CER in Alzheimer's disease and its correlation with UPDRS function [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2022, 25(11): 1336–1341.
- [67] WANG Z J, ZHAO F, WANG C F, et al. Xestospongins C, a reversible IP3 receptor antagonist, alleviates the cognitive and pathological impairments in APP/PS1 mice of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4): 1217–1231.
- [68] WISEMAN A L, BRIGGS C A, PERITT A, et al. Lithium provides broad therapeutic benefits in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 91(1): 273–290.

- [69] GRIÑÁN-FERRÉ C, CODONY S, PUJOL E, et al. Pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase as a new therapy for Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1825-1835.
- [70] LIU X, XU K, YAN M, et al. Protective effects of galantamine against Abeta-induced PC12 cell apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(5): 588-599.
- [71] GUPTA P, TIWARI S, SINGH A, et al. Rivastigmine attenuates the Alzheimer's disease related protein degradation and apoptotic neuronal death signalling [J]. *Biochem J*, 2021, 478(7): 1435-1451.
- [72] XUAN W T, WANG H, ZHOU P, et al. Berberine ameliorates rats model of combined Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus via the suppression of endoplasmic reticulum stress [J]. *3 Biotech*, 2020, 10(8): 359.
- [73] LIANG Y, YE C, CHEN Y, et al. Berberine improves behavioral and cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease via regulation of β -amyloid production and endoplasmic reticulum stress [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(11): 1894-1904.
- [74] 张志辰, 温彬宇, 高俊峰, 等. 地黄饮子调节 PERK/eIF2 α 通路抑制能量代谢障碍 AD 小鼠脑内 β 淀粉样蛋白累积的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(21): 91-98.
- ZHANG Z C, WEN B Y, GAO J F, et al. Effect and mechanism of Dihuang Yinzi on cerebral β -amyloid accumulation by depressing PERK/eIF2 α pathway in energy inhibited AD mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2018, 24(21): 91-98.
- [75] 柴学森, 王振川, 李莹, 等. 黄连解毒汤抑制 APP/PS1 小鼠内质网应激改善海马神经元损伤 [J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(6): 657-661.
- CHAI X S, WANG Z C, LI Y, et al. HuanglianJiedu Decoction inhibits endoplasmic reticulum stress to improve hippocampal neuron damage in APP/PS1 mice [J]. *Prog Anat Sci*, 2022, 28(6): 657-661.
- [76] LIU J, WU Q, WU Q, et al. Modulating endoplasmic reticulum stress in APP/PS1 mice by Gomisin B and Osthole in Bushen-Yizhi formula: Synergistic effects and therapeutic implications for Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155023.
- [77] YUAN Y, CHEN J, GE X, et al. Activation of ERK-Drp1 signaling promotes hypoxia-induced A β accumulation by upregulating mitochondrial fission and BACE1 activity [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(10): 2740-2755.
- [78] QIN Y R, MA C Q, JIANG J H, et al. Artesunate restores mitochondrial fusion-fission dynamics and alleviates neuronal injury in Alzheimer's disease models [J]. *J Neurochem*, 2022, 162(3): 290-304.
- [79] JIN C, WANG J, WANG Y, et al. Modulation of amyloid precursor protein cleavage by γ -secretase activating protein through phase separation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(12): e2122292119.
- [80] CHU J, LAURETTI E, CRAIGE C P, et al. Pharmacological modulation of GSAP reduces amyloid- β levels and tau phosphorylation in a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(3): 729-737.
- [81] GUPTA M K, VADDE R. In silico identification of natural product inhibitors for γ -secretase activating protein, a therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10323-10336.
- [82] SHI W, WU H, LIU S, et al. Progesterone suppresses cholesterol esterification in APP/PS1 mice and a cell model of Alzheimer's Disease [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 173: 162-173.

[收稿日期]2024-01-17