

邵思迈,史洺,余姊阳,等. 阿尔茨海默病中的 β 淀粉样肽与氧化应激 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 131-135.

Shao SM, Shi M, Yu ZY, et al. Amyloid- β protein and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 131-135.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.020

阿尔茨海默病中的 β 淀粉样肽与氧化应激

邵思迈¹, 史 洺¹, 余姊阳¹, 原 野², 游言文¹, 郝 莉¹, 张紫娟¹, 张振强^{2*}

(1.河南中医药大学基础医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学中医药科学院,郑州 450046)

【摘要】 氧化应激(oxidative stress)是影响衰老和神经系统疾病的重要因素,在多种神经退行性疾病发生发展过程中起重要作用。老年斑的主要成分是 β 淀粉样蛋白(amyloid-beta protein, A β),它在脑中的异常沉积是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病的关键因素。研究表明, A β 沉积引发的氧化应激会诱导认知记忆相关脑区的神经元丢失、死亡,最终引起 AD 病理的发生与发展。本文重点论述 AD 发生发展中淀粉样肽毒性产生的机制,大分子的氧化过程及淀粉样肽与氧化应激相互影响的过程,旨在阐明 AD 发生发展过程中淀粉样肽与氧化应激的关系,为促进 AD 抗氧化剂研究提供有力的理论支持和研究思路。

【关键词】 阿尔茨海默病;淀粉样肽;氧化应激

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0131-05

Amyloid- β protein and oxidative stress in Alzheimer's disease

SHAO Simai¹, SHI Ming¹, YU Ziyang¹, YUAN Ye², YOU Yanwen¹, HAO Li¹, ZHANG Zijuan¹, ZHANG Zhenqiang^{2*}

(1. School of Basic Medical Science, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Oxidative stress is an major factor that affects aging and neurological diseases, which plays an crucial role in the development and progression of multiple neurodegenerative diseases. Amyloid-beta protein (A β) is a major component of senile plaques, and its aggregation and abnormal deposition are major contributors to the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Studies have shown that oxidative stress triggered by A β deposition induces neuronal loss, cell death in cognitive memory-related brain regions, and finally causes the occurrence and development of AD pathology. This article focuses on the mechanism of toxic production of amyloid peptide in the occurrence and development of AD, the oxidation process of macromolecules and the process of the interaction between amyloid peptide and oxidative stress to clarify the relationship between amyloid peptide and oxidative stress in the occurrence and development of AD. This review provides strong theoretical support and research directions to promote studies on antioxidants in AD.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Amyloid peptide; Oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的两个典型病理特征分别是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的水解产物 β 淀粉样肽

(amyloid-beta protein, A β)组成的胞外老年斑(senile plaque, SP)和微管稳定蛋白质(Tau)病理性磷酸化改变组成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle,

【基金项目】 中原千人计划-科技创新领军人才项目(204200510022);河南省科技攻关项目(202102310078, 172102310286, 212102310828);河南省高校重点科研项目(19A310012)。

【作者简介】 邵思迈(1994—),硕士研究生,研究方向:中西医结合防治神经退行性疾病。E-mail:785854243@qq.com

【通信作者】 张振强(1971—),医学博士,教授,研究生导师,研究方向:中西医结合防治神经退行性疾病。

E-mail:zhang_zhenqiang@126.com

NFT)^[1]。越来越多来自遗传代谢、体内成像和生化研究的证据表明,寡聚、可扩散的 A β 肽组合体的累积是 AD 发生发展过程中的早期事件,甚至是启动病理级联反应的关键^[2]。

当氧化还原平衡被打破,过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)在脑内产生、蓄积,使脑细胞膜系统的蛋白、脂质和 DNA 等大分子发生氧化,即氧化应激(oxidative stress, OS)。研究表明 A β 淀粉样聚集会使线粒体氧化还原活性降低,引发 ROS 累积^[3]。毒性 A β 诱导的受损线粒体能通过触发 N-甲基-D-天冬氨酸受体依赖的 Ca²⁺ 流,导致大量 ROS 的产生,而 ROS 增加引起的氧化应激和许多抗氧化酶系统功能损伤与 AD 发展有着重要联系^[4]。此外,氧化应激会进入恶性循环,因为氧化产物 ROS 会造成生物大分子的破坏,进一步导致更高水平的 ROS 积累。故下文重点论述了 AD 中毒性 A β 的产生机制,大分子氧化及 A β 诱导氧化应激的过程,希望阐明 AD 发生发展过程中淀粉样肽与氧化应激的关系,希望对今后阿尔茨海默病抗氧化剂靶向研究有所帮助。

1 A β 产生和神经毒性

A β 是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)酶切产生的肽片段,也是 AD 患者脑组织内老年斑的主要成分。淀粉样蛋白级联学说认为, A β 沉积不仅会形成老年斑,而且沉积后纤维化且有神经毒性的 A β 是 AD 产生的重要原因^[5]。

APP 是一种特别存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的大分子跨膜糖蛋白,其表达可因氧化应激而增强。在 APP 结构中存在多种特异性的水解位点, β/γ 位点的裂解酶切可产生有神经毒性的、具有 40 或 42 个氨基酸的肽段: A $\beta_{1-40/42}$ (A β_{40} /A β_{42})^[6], 而 γ -酶切位点的水解产物含有完整 A β 序列,可产生 A β_{1-42} ^[7]。APP 水解的发生主要通过 A β 生成途径与非 A β 生成途径^[8]。其中 A β 生成途径是一个连续两步的蛋白水解步骤:首先由 β -位点 APP 裂解酶 1(BACE1)通过切割 APP 产生含有 99 个氨基酸残基的羧基末端片段(CTF- β),再经 γ -分泌酶作用产生由 39~43 个氨基酸组成的毒性 A β 和 CTF- γ ^[9]。该途径的主要分泌产物为 40-氨基酸形式的 A β (A β_{1-40})和羧基端含有两个残基的次要 42-氨基酸形式,即 A β_{1-42} ,而后者也被认为是阿尔茨海默病发病的起始分子^[10]。

A β_{1-42} 二聚体是 A β 蛋白寡聚体中最小的聚合单位,也是最小的毒性单位。A β_{1-42} 在磷酸盐缓冲液中稀释后能迅速形成纤维,而 A β_{1-40} 孵育 48 h 后才能形成纤维且不能形成杂乱肽(杂乱肽即乱序重排肽,是将自然肽氨基酸序列打乱重排产生的新肽,其氨基酸组成与自然肽相同但序列不同,是缺陷产物的一种)^[11-12],所以 A β_{1-42} 比 A β_{1-40} 更易聚集,沉积时间也更早、更稳定。在单体和纤维结构的直接激发下,可溶性 β -构象诱导神经元损伤的研究结果表明只有寡聚体物会对神经元有损伤。也有研究表明氧化应激不仅会引发神经毒性,而且会增强 A β 的寡聚化程度^[13]。螺旋 A β_{1-42} 的长度更长、偶极矩更大,所以与 A β_{1-40} 相比具有更高的螺旋稳定性。高稳定性为自由基诱导脂质过氧化提供了更多时间,也为 A β_{1-42} 是肽最重要的氧化应激位点的观点提供了证据^[14]。

2 A β 与生物大分子过氧化相关

除病理状态下脑部出现的神经原纤维增粗双螺旋缠绕扭曲状态,即神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)外,AD 患者脑中氧化还原平衡状态也会发生改变^[15]。ROS 是氧被部分还原的衍生物,包括氧自由基及其歧化产物^[16]。神经元细胞新陈代谢活跃,在代谢过程中的耗氧量约占人体总量的四分之一,其含有的抗氧化分子水平也更低,所以神经元细胞受 ROS 超负荷的影响最大^[17-18]。ROS 会随着时间的推移逐步累积,并导致过度暴露于 ROS 及累积效应的细胞受损退化^[18],这也是氧化应激诱发神经退行性疾病假说的依据。研究表明神经元易受细胞衰老微环境影响, A β 沉积可通过产生过量的 ROS 来诱导细胞老化^[19]。呼吸爆发也称氧化爆发,是免疫系统的一种氧依赖性杀菌途径,这一途径会生成大量自由基,进一步加剧 A β 的沉积,形成恶性循环。在 ROS 诱导氧化应激的过程中,有神经毒性的 ROS 会攻击蛋白质、核酸和脂质膜,使细胞的功能和完整性遭到破坏。这一过程也使氧自由基大量形成,并与邻近脂肪酸链的氢分子不断结合形成脂氢过氧化物,使脂质过氧化过程不断循环。所以氧化应激多表现为蛋白质过氧化、脂质过氧化反应产物和神经毒性物质(如 A β_{1-42})的形成及核酸的过氧化修饰^[20]。A β_{1-40} 和 A β_{1-42} 水平的升高也与海马和皮质中蛋白质、脂质和核酸的氧化产物水平增加有关^[21]。

2.1 A β 诱导的蛋白质过氧化

AD 中的蛋白质氧化主要可分为羰基化和硝基化。在 APP / PS1 双转基因小鼠实验中,培养的原代神经元对外源 A β_{1-42} 诱导的氧化应激与亚硝化应激的敏感性增加^[22]。在早发性 AD 病人额叶皮质中观察到蛋白质羰基水平增加引起了酶的诱导反应,同时脂质过氧化物如丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 等水平升高^[23]。另一项实验中检测到 AD 脑中蛋白质硝基化、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 水平均显著增加,这两者的一致上调表明硝基化在 AD 发生发展中起作用^[23]。

2.2 A β 诱导的脂质过氧化

过度的脂质过氧化是大多数神经退行性疾病的标志。脂质过氧化物 (lipid peroxide, LPO) 是不饱和脂肪酸与 ROS 结合的产物,会通过非酶解作用产生有强毒性的 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE)。用与 AD 患者脑组织类似浓度的 4-HNE 诱导神经元观察到神经元内的 A β 明显增加 2~6 倍^[24]。胚胎成纤维细胞被过氧化氢诱导可引起细胞中 4-HNE 水平增加, γ -分泌酶活性上调,从而加剧 APP 的裂解。过氧化的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 能使 A β 被清除能力下降,导致 A β 聚集。而与此结论一致, 4-HNE 绑定跨膜的 LRP1 后, AD 患者脑中 A β 含量在海马区显著增加^[25]。

2.3 A β 诱导的核酸 (DNA 和 RNA) 过氧化

在 AD 发病所涉及的机制中,氧化应激反应造成的细胞成分的破坏是关键因素。核酸的氧化标记物为定位在 A β 聚集形成的 SP 和 NFT 上的 8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) 和 8-羟基鸟苷 (8-hydroxy-guanosine, 8-OHG)。8-OHG 在早发性 AD 病人海马和额叶皮层中表达的增加证实了核酸过氧化与 A β 聚集相关^[26]。有临床实验采用超高效液相色谱-串联质谱法测定了 80 例患者 DNA 的氧化产物,其中 8-OHdG 和 8-OHdG/2dG 的比值在 AD 和健康者间的差异有统计学意义,可推测 DNA 氧化是 AD 的早期分子途径^[27]。RNA 氧化,尤其是额叶皮质的 mRNA 氧化也会在 AD 中发生^[28]。同时 Nunomura 等^[29] 也提出,尽管神经元 RNA 氧化基本上是与年龄相关的现象,但 RNA 损伤与 AD 前驱阶段认知障碍的发作明显相关。

3 A β 诱导氧化应激

A β 是 AD 发生发展中神经元损伤与氧化应激之间的桥梁。桑德斯-布朗衰老研究中心发现:在 AD 中,富含 A β_{1-42} 的脑区氧化应激和大分子过氧化水平升高,而在 A β_{1-42} 较少的脑区则相反^[30]。A β 会导致蛋白质被氧化修饰、功能降低并使其发挥作用的关键生化和代谢途径受损:包括葡萄糖代谢途径、mTOR 激活途径、蛋白质平衡网络和蛋白质磷酸化等^[30]。在 AD 发展过程中,APP 产生 A β 时会产生大量自由基;A β 也可以直接诱导神经元产生自由基;氧化应激诱导神经元发生脂质过氧化,并由它们的降解产物进一步氧化修饰亚细胞结构,影响神经元的功能和细胞膜的结构完整性,导致 AD 一系列病理变化的产生^[31]。关于 A β 的硫磺素染色实验也表明,在 AD 早期即 9 周龄时,5 $\times$ FAD 小鼠脑内已出现 A β 沉积阳性结果并伴有工作记忆的下降,提示淀粉样斑块在形成初期即已导致认知功能损伤^[32]。Murakami 等^[33] 的实验证明,氧化应激会加速 AD 转基因小鼠 A β 寡聚体的形成和记忆缺失,而 A β_{42} 突变体能诱导胞内 ROS 大量生成并进一步对神经元产生细胞毒性。在 Li 等^[1] 研究中发现, E22P-A β_{42} 促进了细胞内 ROS 的生成,说明毒性 A β_{42} 的形成对细胞内 ROS 产生起关键作用,而且 E22P-A β_{42} 比 Wt-A β_{42} 更快形成了聚集物的毒性中间体,表明胞浆内自由基过多可直接导致 A β_{42} 的寡聚。连续两周对大鼠注射 A β_{1-42} ,会使其脑内海马、皮质等部位的超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等抗氧化物质生成减少,由此引起大鼠学习能力与记忆功能障碍,表明 A β_{1-42} 能损伤体内抗氧化系统^[34]。

另一方面, A β 同时在线粒体中起作用。França 等^[35] 的实验分析了氧化应激是淀粉样蛋白级联反应的原因还是后果,以及抗氧化防御系统在这一过程中的作用。体外细胞研究结果表明, A β 的存在提高了细胞内氧化水平,诱导了过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和乌头酸酶等的活性。A β 还改变了耗氧量和复合体 III 和 IV 的活性,表明 A β 的毒性机制是通过增加线粒体内 ROS 的产生而诱导氧化应激的。在 A β 高表达期间,线粒体中的 ROS 浓度更高,以维持细胞器内氧化还原平衡,而这种防御系统正是淀粉样蛋白 A β 表达过程中维持线粒体完整性的基础。

在无外界影响的条件下,脑内 A β 沉积是不可

逆的过程。但最新研究发现,有靶向的抗氧化药物可能实现这一过程的逆转,说明氧自由基的代谢过程是一个动态调节过程。

4 抗氧化治疗途径与展望

神经退行性疾病的致病因素大都涉及到氧化应激,目前淀粉样 β 蛋白的毒性和氧化应激是中心假说之一。抗氧化剂是发挥延迟或抑制底物氧化作用的内源或外源性分子,有清除 ROS、抑制 ROS 生成和内源性抗氧化剂的再生等多种机制^[36]。有证据表明抗氧化剂和自由基清除剂可通过抵抗 $A\beta$ 诱导的氧化应激和体内外脂质过氧化来保护神经元^[37]。核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (nuclear factor erythroid-2-related factor2/heme oxygenase 1, Nrf2/HO-1) 信号通路是一条针对应激环境的多脏器保护通路,该通路通过调控抗氧化剂表达水平及表观遗传发挥抗氧化应激作用,可将内源性氧化应激拒于机体外,延缓疾病进展^[38]。

NXPZ-2 是一种直接抑制 Kelchlike ECH 相关蛋白 1 (Keap1)-Nrf2 相互作用的化合物,用 NXPZ-2 处理注射 $A\beta$ 寡聚体建立的小鼠模型,小鼠全细胞裂解产物检测中 Nrf2 上调、核移位增加、靶向抗氧化酶 HO-1 和 NQO-1 增加,这表明 NXPZ-2 可能是一种很有前途的 AD 治疗剂,并支持 Keap1-Nrf2 相互作用作为 AD 中 Nrf2 重新激活的有效靶点^[39]。p53 凋亡刺激蛋白抑制因子 (iASPP) 的减少与 APP/PS1 转基因小鼠脑组织对氧化应激的易感性有关。抗氧化剂紫丁香素的处理导致 iASPP 上调, iASPP 与 Keap1 的相互作用增加,其介导的 Nrf2 核转位可通过 iASPP/Nrf2 轴促进 Nrf2 下游基因的激活,恢复细胞的氧化还原平衡^[40]。

总之,氧化应激反应与 AD、 $A\beta$ 沉积之间有着密切的关系。近年来的诸多实验结论均可表明:具有清除活性氧和抑制氧化酶活性功能的物质都可以用来缓解因 $A\beta$ 毒性诱导的神经元细胞损伤。今后,对于氧化应激、 $A\beta$ 与 AD 之间的关系进行深层次的研究是非常必要的,不论是对阐明阿尔茨海默病发病机理,还是对寻找预防策略及治疗方案都有着非常重要的意义。

参考文献:

[1] Li S, Jin M, Liu L, et al. Decoding the synaptic dysfunction of bioactive human AD brain soluble $A\beta$ to inspire novel therapeutic avenues for Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol

Commun, 2018, 6(1): 121.

- [2] Mroczko B, Groblewska M, Litman-Zawadzka A, et al. Amyloid β oligomers ($A\beta$ Os) in Alzheimer's disease [J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125: 177-191.
- [3] Alafuzoff I, Pikkarainen M, Arzberger T, et al. Inter-laboratory comparison of neuropathological assessments of beta-amyloid protein; a study of the BrainNet Europe consortium [J]. Acta Neuropathol, 2008, 115(5): 533-546.
- [4] Sutherland GT, Chami B, Youssef P, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Primary villain or physiological by-product? [J]. Redox Rep, 2013, 18(4): 134-141.
- [5] Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer disease pathogenesis: insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric $A\beta$ and Tau species [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 659.
- [6] Zhao G, Cui MZ, Mao G, et al. gamma-Cleavage is dependent on zeta-cleavage during the proteolytic processing of amyloid precursor protein within its transmembrane domain [J]. J Biol Chem, 2005, 280(45): 37689-37697.
- [7] Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, et al. Generation of beta-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90: 2092-2096.
- [8] Wolfe MS. Dysfunctional γ -secretase in familial Alzheimer's disease [J]. Neurochem Res, 2019, 44: 5-11.
- [9] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease [J]. Annu Rev Neurosci, 2011, 34: 185-204.
- [10] Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL, et al. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production [J]. Nat Med, 2005, 11(5): 545-550.
- [11] Visconte C, Canino J, Vismara M, et al. Fibrillar amyloid peptides promote platelet aggregation through the coordinated action of ITAM-and ROS-dependent pathways [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(11): 3029-3042.
- [12] Shastri N. Cell biology. Peptides, scrambled and stitched [J]. Science, 2006, 313(5792): 1398-1399.
- [13] Forloni G, Artuso V, La Vitola P, et al. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases [J]. Mov Disord, 2016, 31(6): 771-781.
- [14] Kanski J, Aksenova M, Schöneich C, et al. Substitution of isoleucine-31 by helical-breaking proline abolishes oxidative stress and neurotoxic properties of Alzheimer's amyloid β -peptide (1-42) [J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(11): 1205-1211.
- [15] 胡金凤. 老年斑、神经元纤维缠结与硫酸多糖 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(1): 12-16.
- [16] Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(12): 931-947.
- [17] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. Redox Biol, 2018, 14: 450-464.

- [18] Kim HS, Kim YJ, Seo YR. An Overview of carcinogenic heavy metal; molecular toxicity mechanism and prevention [J]. J Cancer Prev, 2015, 20(4): 232–240.
- [19] Maciel-Barón LÁ, Moreno-Blas D, Morales-Rosales SL, et al. Cellular senescence, neurological function, and redox state [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(18): 1704–1723.
- [20] 周阳, 严丽荣, 袁少飞, 等. 氧化应激与阿尔茨海默病 [J]. 生命科学研究, 2015, 19(3): 265–275.
- [21] Butterfield DA, Lauderback CM. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain; potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress [J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(11): 1050–1060.
- [22] Mohammad Abdul H, Sultana R, Keller JN, et al. Mutations in amyloid precursor protein and presenilin-1 genes increase the basal oxidative stress in murine neuronal cells and lead to increased sensitivity to oxidative stress mediated by amyloid beta-peptide (1–42), HO and kainic acid; implications for Alzheimer's disease [J]. J Neurochem, 2006, 96(5): 1322–1335.
- [23] Fernández-Vizarra P, Fernández AP, Castro-Blanco S, et al. Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Dis, 2004, 15(2): 287–305.
- [24] Marinari UM, Nitti M, Pronzato MA, et al. Role of PKC-dependent pathways in HNE-induced cell protein transport and secretion [J]. Mol Aspects Med, 2003, 24(4–5): 205–211.
- [25] Tabaton M, Tamagno E. The molecular link between β - and γ -secretase activity on the amyloid β precursor protein [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(17): 2211–2218.
- [26] Lovell MA, Markesbery WR. Oxidatively modified RNA in mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Dis, 2008, 29(2): 169–175.
- [27] Peña-Bautista C, Tirlé T, López-Nogueras M, et al. oxidative damage of DNA as early marker of Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6136.
- [28] Shan X, Lin CL. Quantification of oxidized RNAs in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(5): 657–662.
- [29] Nunomura A, Tamaoki T, Motohashi N, et al. The earliest stage of cognitive impairment in transition from normal aging to Alzheimer disease is marked by prominent RNA oxidation in vulnerable neurons [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2012, 71(3): 233–241.
- [30] Butterfield D, Boyd-kimball D. Oxidative stress, amyloid – β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1345–1367.
- [31] Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin [J]. Prog Neurobiol, 1998, 56(3): 359–384.
- [32] 张记春, 黄庚娣, 孟雪, 等. 阿尔茨海默病转基因小鼠极早期嗅觉工作记忆的损害特征 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(4): 437–443.
- [33] Murakami K, Irie K, Ohigashi H, et al. Formation and stabilization model of the 42-mer Abeta radical; implications for the long-lasting oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(43): 15168–15174.
- [34] Park SY, Park SJ, Park TG, et al. Schizandrin C exerts anti-neuroinflammatory effects by upregulating phase II detoxifying/antioxidant enzymes in microglia [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 17(2): 415–426.
- [35] França MB, Lima KC, Eleutherio EC. Oxidative stress and amyloid toxicity: insights from yeast [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(6): 1442–1452.
- [36] Chassaing S, Collin F, Dorlet P, et al. Copper and heme-mediated abeta toxicity: redox chemistry, abeta oxidations and anti-ROS compounds [J]. Curr Top Med Chem, 2012, 12(22): 2573–2595.
- [37] Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, et al. Natural oligomers of the amyloid- β protein specifically disrupt cognitive function [J]. Nat Neurosci, 2005, 8(1): 79–84.
- [38] Ahmed SM, Luo L, Namani A, et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(2): 585–597.
- [39] Sun Y, Huang J, Chen Y, et al. Direct inhibition of Keap1–Nrf2 Protein-Protein interaction as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. Bioorg Chem, 2020, 103: 104172.
- [40] Wang CY, Zhang Q, Xun Z, et al. Increases of iASPP-Keap1 interaction mediated by syringin enhance synaptic plasticity and rescue cognitive impairments via stabilizing Nrf2 in Alzheimer's models [J]. Redox Biol, 2020, 36: 101672.

[收稿日期]2020-12-07