



胰岛素信号通路在运动改善阿尔茨海默病中的作用机制

任鹏飞

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是目前最为常见的痴呆类型,其发病机制复杂,尚未完全阐明。研究发现,胰岛素信号通路在AD发病机制中发挥重要作用。运动可以通过激活胰岛素信号通路,调控下游分子表达,改善AD病理表现。从磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸激酶(PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白酶(MAPK)和Wnt 3条胰岛素信号通路视角切入,探讨运动改善AD的可能分子机制,为AD治疗提供理论依据。

关键词: 阿尔茨海默病;胰岛素信号通路;运动

中图分类号:G804 文献标志码:A 文章编号:1006-1207(2021)05-0020-09

DOI:10.12064/ssr.20210504

The Mechanism of Insulin Signaling Pathway in the Improvement of Alzheimer's Disease by Exercise

REN Pengfei

(School of Physical Education, Shandong University, Jinan 250061, China)

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is the most common type of dementia at present. Its pathogenesis is complex and has not been fully elucidated. Studies have shown that insulin signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of AD. Exercise can improve the pathological manifestations of AD by activating insulin signaling pathway and regulating the expression of downstream molecules. In this study, the phosphatidylinositol-3-kinases/serine threonine kinase (PI3K/AKT), mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Wnt3 insulin signaling pathways were examined to explore the possible molecular mechanism of exercise in improving AD, and to provide theoretical basis for the treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; insulin signaling pathway; exercise

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种神经系统退行性疾病,是老年痴呆中最常见的一种疾病。2017年,全球约有4400万AD患者,到2050年,全球AD患者可能达到1.15亿^[1]。AD主要临床表现为认知功能障碍和记忆力衰退,其病理学特征为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积、Tau蛋白过度磷酸化、神经元丢失和神经元内颗粒空泡变性,此外还包括糖代谢异常以及氧化应激增加等^[2]。人体研究发现,外周胰岛素抵抗会增加AD发病率,且大部分AD患者存在胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷,因而AD也被认为是一种“脑型糖尿病”^[3]。此外,动物实验也表明,AD转基因小鼠脑内存在胰岛素抵抗^[4]。而抑制AD脑内胰岛素抵抗可以显著改善AD病理

表现^[5]。胰岛素信号通路受损是出现脑部胰岛素抵抗的重要原因,因而改善AD脑内胰岛素信号通路受损,可能是缓解AD的有效途径。其中,磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸激酶(Phosphatidylinositol-3-Kinases/Serine Threonine Kinase, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)、Wnt通路是3条主要的胰岛素信号通路^[6]。

已有研究证明,运动可以减少AD脑内A β 沉积,抑制Tau蛋白过度磷酸化,改善细胞自噬水平,显著提高学习记忆能力,但运动改善AD的作用机制仍不明晰。现有文献表明,运动可能通过激活PI3K/AKT、MAPK和Wnt信号通路,改善AD病理。因此,本文将从上述3条胰岛素信号通路切入,进行研究综述。

收稿日期:2021-03-31

作者简介:任鹏飞,男,在读硕士研究生。主要研究方向:体育学。E-mail:2938628078@qq.com。

作者单位:山东大学体育学院,山东 济南 250061。



1 PI3K/AKT 信号通路与 AD

PI3K/AKT 信号通路受胰岛素、神经生长因子等调控,参与细胞增殖、分化、存活等诸多生物学功能。激活后的 PI3K 和 AKT 的 PH 结构域结合,改变构象并发生位移,磷酸化 AKT 的 Ser473 和 Thr308 位点从而激活 AKT,活化的 AKT 作用于糖原合成酶 3 (Glycogen Synthase Kinase3, GSK3) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian Target of Rapamycin, mTOR) 等下游因子,调节细胞的生长和凋亡^[7]。目前研究已经证实,PI3K/AKT 信号通路可能通过调控 Tau 蛋白、A β 、神经炎症和自噬,调控 AD 病理特征。

1.1 运动激活 PI3K/AKT 减少 A β 沉积

A β 是由 β -淀粉样前体蛋白 (β -Amyloid Protein Precursor, APP) 被 β -分解酶和 γ -分解酶水解后生成的。正常情况下,脑内 A β 的生成与降解存在动态平衡,在 AD 中这种平衡被打破,脑内 A β 大量聚集。研究显示,PI3K/AKT 信号活性降低时,A β 出现过度沉积^[8]。中药清心开窍方可激活 APP/PS1 转基因小鼠海马组织 PI3K/AKT 信号通路,降低 A β 水平^[9]。且激活 PI3K/AKT 信号通路可通过降低 β -分泌酶活性减少 A β 含量^[10]。进一步研究证实,降低 PI3K/AKT 信号通路活性可以增加糖原合成酶-3 α (Glycogen Synthase Kinase-3 α , GSK-3 α) 磷酸化,提高 β -分泌酶活性,促进 A β_{40} 和 A β_{42} 生成。同时,A β_{40} 和 A β_{42} 可通过增加 Ca²⁺ 进入神经元,激活 GSK-3 β 和细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (Cyclin-Dependent Kinase 5, CDK5),进一步阻断 PI3K/AKT 通路活性,最终导致 A β 过度沉积和 AD 认知功能障碍^[11]。提示增加 PI3K/AKT 信号通路活性可以通过降低 GSK-3 α 磷酸化水平,降低 β -分泌酶,抑制 AD 脑内 A β 生成。

有研究报道,5 个月跑台运动降低了 APP/PS1 小鼠海马组织中 GSK-3 α 的 Ser21 位点磷酸化水平,抑制了 A β 沉积^[12]。6 周跑台运动可以提高糖尿病鼠海马内 AKT 表达,降低 GSK-3 α 磷酸化,减少 A β 沉积,改善认知功能^[13]。提示运动可能通过改善 PI3K/AKT 信号通路活性,降低 GSK-3 α 磷酸化水平,减少 A β 沉积。另有研究发现,8 周有氧运动激活了小鼠皮质和海马组织中 PI3K/AKT 信号通路,降低了 β -分泌酶水平,减少了 A β_{42} 表达,但 APP 蛋白含量并没有发生显著改变^[14]。提示有氧运动通过激活 PI3K/AKT 信号通路,抑制 β -分泌酶产生,使 APP 蛋白向非 A β 途径转移,产生可溶的小分子蛋白,减少 A β 生成。以上研究说明,运动可以激活 PI3K/AKT 信号通路,降低 GSK-3 α 磷酸化水

平,减少 β -分泌酶含量,从而抑制 A β 生成,改善 AD 认知能力。

1.2 运动激活 PI3K/AKT 改善 Tau 蛋白过度磷酸化

Tau 蛋白异常磷酸化是 AD 主要病理特征之一。对 AD 患者尸检发现,颞叶皮层中过度磷酸化的 Tau 蛋白显著增多,同时伴随有磷酸化 AKT 水平显著降低^[15]。Schubert 等^[16]也指出,抑制 PI3K/AKT 信号通路会导致 Tau 蛋白过度磷酸化。而激活 PI3K/AKT 信号通路可减少 Tau 蛋白的 Ser404 和 Thr231 位点磷酸化水平,进而改善 AD。提示,激活 PI3K/AKT 信号通路可以改善 Tau 蛋白过度磷酸化。Tanabe 等^[17]的研究发现,在 Tau 蛋白过度磷酸化的 AD 模型鼠脑中,AKT 活性下降且伴随着 GSK-3 β 活性增加。Eph-B2 受体可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,抑制 GSK-3 β 活性,改善 Tau 蛋白过度磷酸化^[18]。上述研究提示,PI3K/AKT 信号通路可以通过抑制 GSK-3 β 活性,改善 Tau 蛋白过度磷酸化。

研究发现急性有氧运动后短期内大鼠海马组织中 PI3K/AKT 信号通路活性增加,GSK-3 β Ser9 位点磷酸化水平升高,GSK-3 β 活性下降,其下游底物 Tau 蛋白的磷酸化水平也显著降低;而 48 h 后,大鼠海马组织中 AKT 和 GSK-3 β 的磷酸化水平降低,Tau 蛋白磷酸化恢复至基线水平^[19]。提示急性运动后短期内激活 PI3K/AKT 信号通路可改善 Tau 蛋白的过度磷酸化,但具有时效性。长期运动训练也可以激活 PI3K/AKT 信号通路,改善 AD 病理。3 个月耐力运动上调了 AD 小鼠脑内 PI3K 和 AKT 的磷酸化表达,降低了 AD 小鼠海马组织 Tau 蛋白磷酸化水平^[20]。房国梁等^[21]发现,8 周抗阻运动提高了大鼠大脑皮质和海马组织 PI3K 的含量及活性,促进了 AKT 在 Thr308 和 Ser473 位点的磷酸化,活化的 AKT 通过磷酸化 GSK-3 β Ser9 位点,抑制 GSK-3 β 活性,抑制了 Tau 蛋白多个位点的过度磷酸化。以上研究均说明,运动可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路,促进 GSK-3 β 磷酸化,抑制 GSK-3 β 活性,缓解 Tau 蛋白过度磷酸化,改善 AD 认知功能障碍。

1.3 运动激活 PI3K/AKT 改善神经炎症

已有研究证实,AD 转基因小鼠脑内存在胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可导致机体巨噬细胞、平滑肌细胞等产生大量炎症因子,如白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、



核转录因子 κ B (Nuclear Factor κ B, NF- κ B) 和肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 等, 发生炎症反应。毛小元等^[22]研究发现, 应用蛇床子素 (OST) 治疗糖尿病脑病大鼠后, 降低了大鼠海马组织中炎症因子 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β , 加入 PI3K 抑制剂后, 加重了炎症反应, 提示炎症反应与 PI3K/AKT 信号通路有关。硝唑尼特 (Nitazoxanide, NTZ) 处理 LPS 诱导的 BV2 细胞后, 激活了 PI3K 和 AKT, 增加了 I κ B 表达, 并抑制了 NF- κ B 的核易位^[23]。表明 NTZ 降低炎症反应是通过 PI3K/AKT/I κ B/NF- κ B 途径实现的。同时, NTZ 治疗 APP/PS1 小鼠后, 小鼠脑中促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶 (Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) 表达显著降低, 提示 NTZ 可能通过 PI3K/AKT 信号通路降低小鼠脑中的促炎因子。

研究表明, 游泳运动激活了 D- 半乳糖诱导 AD 大鼠海马组织中 IGF1-R/PI3K/AKT 信号通路, 且降低了炎症因子 TNF- α 、p-NF- κ B、环氧化酶 (Cyclooxygenase, COX-2) 和 iNOS 的蛋白水平, 提示运动可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 降低海马组织内的炎症反应^[24]。另有 Wang 等^[25]研究发现, 有氧运动激活了糖尿病大鼠前额叶中 PI3K/AKT 信号通路, 增加了下游因子 FOXO1 的磷酸化, 降低 FOXO1 乙酰化水平及活性, 抑制其下游 NF- κ B 表达, 从而抑制炎症反应。

1.4 运动激活 PI3K/AKT 增加自噬水平

PI3K/AKT 信号通路下游的靶蛋白 mTOR 是调节自噬的主要因子, 其主要复合物 mTOR 复合物 1 (mTOR complex1, mTORC1) 参与调节细胞生长、凋亡、能量代谢和细胞自噬, 活化的 mTORC1 可以抑制自噬并促进神经元中的蛋白质合成。不同刺激物 (例如胰岛素、IGF、生长因子和氨基酸等) 可以激活 PI3K-AKT 信号通路, 通过结节性硬化症蛋白复合体 (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) 抑制 mTORC1 上游信号蛋白 Rheb, 从而抑制 mTORC1 生成, 进而诱导自噬过程。有研究表明 mTOR 诱导的自噬活动与 AD 2 种病理过程 ($A\beta$ 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化) 密切相关。研究发现, $A\beta$ 沉积加剧 mTOR 信号传导, 而抑制 mTOR 信号可降低 $A\beta$ 水平^[26]。此外, Shen 等^[27]发现, 应用 mTOR 抑制剂抑制 mTOR 活性可改善 Tau 蛋白过度磷酸化。因此, 激活 PI3K/AKT 信号通路可以抑制下游分子 mTOR 表达, 调控 AD 脑内自噬, 减少 $A\beta$ 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 改善 AD 认知。

先前研究指出, 12 周跑台运动激活了自噬水平, 减少了 APP/PS1 转基因小鼠海马组织中 $A\beta$ 沉积^[28]。同时, 运动可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 缓解 AD 病理^[29]。推测运动可通过激活 PI3K/AKT 通路激活自噬, 促进 $A\beta$ 清除。Kang 等^[30]研究发现, NSE/htau23 转基因 AD 小鼠大脑皮层中 mTOR 磷酸化异常, 自噬标志性蛋白 Beclin-1 和 LC3B 减少, 自噬受损, 而 12 周跑台运动激活了 PI3K/AKT 信号通路, 抑制其下游分子 mTOR 活性, 增加自噬蛋白 Beclin-1 表达, 增强自噬活性, 延缓 AD 小鼠认知功能下降。因此, 运动可激活 PI3K/AKT 通路, 抑制 mTOR 活性, 增加 AD 脑内自噬水平, 缓解 AD 症状。

综上, 运动可以激活 PI3K/AKT 信号通路调控下游分子 GSK-3 β 、GSK-3 α 、NF- κ B 和 mTOR 等, 从而降低 Tau 蛋白过度磷酸化、减少 $A\beta$ 沉积、缓解炎症反应和增强自噬水平, 改善 AD 认知能力。

2 MAPK 信号通路 with AD

MAPK 信号通路是哺乳动物细胞中的重要胰岛素信号通路。MAPK 信号通路可以被生长因子、细胞因子、激素和细胞应激等细胞外刺激激活, 继而触发三级酶促级联反应 (MAPKKK-MAPKK-MAPK), 参与细胞生长、分化和凋亡等生理过程^[31]。目前在哺乳动物细胞中发现 3 条 MAPK 信号通路: 细胞外信号调节蛋白激酶 (Extracellular Signal-regulated Kinase, ERK)、c-Jun N 末端激酶 (c-Jun N-terminal Kinase, JNK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 Mitogen Activated Protein Kinases, p38MAPK), 这 3 条通路 with AD 特征性病理改变有密切关系。

2.1 运动调控 MAPK 减少 $A\beta$ 沉积

p38MAPK 是 MAPK 家族中介导细胞存活和凋亡的重要通路。研究发现, AD 小鼠脑内 p38MAPK 活化水平显著升高^[32]。敲除 AD 模型小鼠 p38 α MAPK 的编码基因 mapk14, 降低 p38 α MAPK 表达, 发现 β -分泌酶 1 (β -site APP cleaving enzyme1, BACE1) 溶酶体降解, BACE1 表达降低, AD 小鼠脑内 $A\beta$ 生成减少。提示抑制 p38MAPK 表达, 可降低 BACE1 表达和活性, 抑制 $A\beta$ 生成。除了 p38MAPK 信号通路, 细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular Regulated Protein Kinase, ERK) 信号通路也是 MAPK 经典信号转导通路。AD 鼠海马组织内, ERK 磷酸化水平降低, $A\beta$ 沉积增加^[33]。而增加 APP/PS1 小鼠海马组织中 ERK 磷酸化水平, 可以抑制 APP 和 BACE1 基因表达, 减少



A β 沉积^[34]。提示提高 ERK 信号通路活性可通过抑制 APP 和 BACE1 基因表达,减少 A β 生成。JNK 是 MAPK 的一种亚类,又被称为应激活化蛋白激酶(SAPK),近期有研究发现,c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun Nterminal Kinase, JNK) 信号通路与 AD 发病密切相关,参与早期老年斑形成^[35]。Savage 等^[36]用特异性活化抗体检测不同基因鼠中的 MAPK 信号通路,证实激活 JNK 信号通路可导致 A β 沉积增加。喂养雄性 TgCRND8 转基因小鼠 4 个月异丁香胆碱(IRN) 抑制 JNK 信号通路后发现,A β 沉积减少,小鼠认知功能得到改善^[37]。综上,在 AD 中,抑制 p38MAPK 和 JNK 信号通路,激活 ERK 信号通路可减少 A β 沉积。

研究发现,跑台运动抑制了 AD 模型鼠脑内 MAPK 通路(p38 和 JNK),提高了认知功能^[38]。此外,急性跑台运动上调了高脂膳食诱导肥胖小鼠脑内 ERK 的表达,降低了 BACE1 活性,减少了 A β 沉积,而 JNK 和 p38MAPK 表达未有显著改变^[39]。提示,急性跑台运动可以通过激活 ERK 通路,减少 A β 沉积,但急性运动对 JNK 和 p38MAPK 通路无显著作用,可能受长期运动影响才能实现对 A β 清除。而 Pena 等^[40]发现,9 周抗阻训练降低了 3xTg-AD 小鼠海马组织中 APP 水平,但未改变 ERK 蛋白含量及磷酸化水平。提示,运动激活 ERK 信号通路减少 A β 沉积,可能与运动类型有关。综上,未来仍需进一步探究不同运动类型及运动周期干预 MAPK (JNK、p38MAPK、ERK) 信号通路从而减少 A β 沉积的作用机制。

2.2 运动调控 MAPK 改善 Tau 蛋白过度磷酸化

Tau 蛋白 Thr231 位点过度磷酸化可激活 MAPK 信号通路,促进神经元中细胞周期激活机制,导致细胞死亡^[41]。同时,JNK、p38 和 ERK 等几种激酶也可使 Tau 蛋白过度磷酸化。APP 二聚化可激活 ASK1-MKK6-p38 级联反应,使 Tau 过度磷酸化,导致认知功能障碍^[42]。GSK-3 是 Tau 蛋白磷酸化的重要激酶,有研究发现,下调 B103-695 细胞中 APP 表达可激活 Ras-ERK 信号通路,抑制 GSK-3 活性,降低 Tau 蛋白过度磷酸化^[43]。提示激活 ERK 信号通路,可降低 Tau 蛋白过度磷酸化。另有研究发现,药物利拉鲁肽治疗 AD 转基因小鼠后,激活了 ERK 信号,抑制了 JNK 表达,改善了 Tau 蛋白高磷酸化水平^[44]。以上研究说明,抑制 p38MAPK、JNK 通路和激活 ERK 通路,可改善 Tau 过度磷酸化,进而调控 AD 认知障碍。

运动可以改善 AD 脑内 Tau 蛋白过度磷酸化,其机制可能与海马组织中的 MAPK 信号通路有关。Wang 等^[45]发现,12 周跑台运动降低了 JNK 和 p38MAPK 磷酸化水平,提高了 ERK1/2 磷酸化水平,减少了 Tau 蛋白过度磷酸化,改善了 AD 转基因小鼠认知功能障碍。另外,12 周跑台运动增加了 24 月龄 Tg-NSE/PS2m AD 小鼠海马组织内 ERK 磷酸化水平,降低了 JNK 和 p38MAPK 磷酸化水平,降低了 Tau 蛋白在 Ser404、Ser202 和 Thr231 位点的磷酸化水平^[46]。提示运动通过抑制 JNK、p38MAPK 信号通路和激活 ERK 信号通路,降低 Tau 蛋白磷酸化,从而改善 AD 认知功能。

2.3 运动调控 MAPK 改善神经炎症

AD 中存在神经炎症,且与 MAPK 信号通路有关。研究发现,Vitegnoside 抑制了 p38MAPK 和 JNK 信号通路,减少了下游 NF- κ B 炎症信号转导,缓解了 AD 细胞模型中的炎症反应^[47]。另有研究发现,中药苓桂术甘汤治疗 AD 大鼠显著抑制了 AD 大脑中 p38 表达,上调了 ERK 信号,降低了 NF- κ B 和 I κ B α 表达,减少了促炎细胞因子产生^[48]。以上研究说明,抑制 p38MAPK 和 JNK 信号通路,激活 ERK 信号通路,可降低下游炎症信号 NF- κ B 转导,减少炎症因子表达,缓解 AD 神经炎症。

研究发现,跑台运动下调了早老素 2 突变小鼠海马组织中的 ATF6 α 和 sXBP1 的表达,抑制了小鼠海马组织中 JNK 和 p38MAPK 信号通路,降低了海马组织中炎症因子 TNF α 和 IL-1 α 表达,改善了小鼠认知障碍^[49]。另有实验发现,运动抑制了 AD 模型鼠海马组织中 JNK 和 p38MAPK 信号通路,激活了 ERK 信号通路,降低了海马中 TNF- α 和 IL-1 β 水平^[38]。因此,运动可通过抑制海马组织中的 JNK 和 p38MAPK 信号通路,激活 ERK 信号通路来降低炎症反应。

2.4 运动调控 MAPK 改善自噬水平

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)降低了小胶质细胞 BV2 中自噬标记物 LC3-II 的表达,并且 LPS 诱导了 p38 α MAPK 激活,而 SB203580 (p38 α MAPK 抑制剂)处理后,发现 LPS 诱导的 p38 α MAPK 活化被抑制,LC3-II 表达显著上升^[50]。提示抑制 p38MAPK 信号通路会提高自噬水平。在 AD 小鼠脑内皮层和海马神经元中特异缺失 p38 α MAPK,LC3-II 和 Beclin-1 表达显著升高,提高了 AD 小鼠脑内自噬水平^[51]。综上,可通过抑制 p38MAPK 通路,增加下游相关自噬因子 LC3-II 和 Beclin-1 表达,增加 AD 内自噬水平。



研究发现, 递增负荷训练下调了衰老小鼠中转化生长因子 β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1) 及其下游信号分子 TGF- β 活化激酶 1 (TAK1)、MAPK、MKK3 和 p38MAPK 的表达, 且 E-cadherin, Beclin-1 和 LC3 的蛋白表达水平显著增加^[52], 提示递增负荷训练可通过抑制 TGF- β 1/TAK1/MMK3/p38MAPK 信号通路, 激活自噬水平, 从而改善老年小鼠的肾纤维化。因此, 猜测运动可能会通过抑制 p38MAPK 信号通路提高 AD 自噬水平, 改善 AD 认知障碍。目前尚无运动干预 AD 模型调控 MAPK 信号通路改善自噬的相关研究, 未来该方向有待进一步研究。

3 Wnt 信号通路 with AD

Wnt 信号通路在神经元分化、迁移、突触发生等过程中起关键作用。其中, Wnt/ β -连环蛋白信号通路 (canonical Wnt/ β -catenin) 作用最为广泛, 该通路中, Wnt 蛋白是重要的启动因子, 当 Wnt 蛋白不存在时, Wnt/ β -catenin 信号通路被抑制, 胞内的支架蛋白 Axin、APC 与 GSK-3 β 和 I 型酪蛋白激酶 (Casein kinase 1, CK1) 形成破坏复合物, 介导 β -catenin 磷酸化, 泛素介导的蛋白酶体识别并降解 β -catenin, 导致 Wnt/ β -catenin 途径中断。当 Wnt 蛋白存在时, Wnt/ β -catenin 信号通路被激活, Wnt 与细胞表面受体 (Frizzled) 和膜辅助受体-低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP5/6) 结合, 使散乱蛋白与 Axin 结合, 破坏 Axin/APC/GSK-3 β /CK1 形成的复合物, 抑制 β -catenin 的磷酸化^[53]。 β -catenin 进入细胞核并与转录因子 (Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1, LEF1)/ T 细胞因子 (T Cell Factor, TCF) 结合, 引起 Wnt 靶基因的转录, 参与生物体的生长、发育以及分化等活动。研究发现, Wnt/ β -catenin 信号通路与多种神经系统疾病的发生和发展有关, 尤其是与 AD 的发病密切相关。Wnt/ β -catenin 信号通路可调控 A β 的生成与清除、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症以及自噬等影响认知功能。

3.1 Wnt 与 A β

在 AD 患者及动物模型中, A β 的生成和清除与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。CHO 7PA2 细胞实验发现, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, A β ₄₂ 浓度增加, A β ₄₂/A β ₄₀ 比率和低分子量 A β 低聚物 (如三聚体和四聚体) 增加, 提示阻断 Wnt 信号可导致 APP 发生淀粉样蛋白水解, 增加 C99 和 A β ₄₂ 表达^[54]。动物实验发现, 抑制 J20TgAD 小鼠 Wnt/ β -catenin 信号通

路, 增加了小鼠海马组织 A β ₄₂ 产生, 小鼠记忆力受损^[55]。进一步研究发现, 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中, A β 可与 GSK-3 β 结合, 降解 β -catenin 引起神经细胞毒性, 加重认知障碍^[56]。同时, 脑内沉积的 A β 又可通过上调 Dickkopf1 (DKK1) 表达抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 导致 A β 清除速率进一步降低, 加重 AD 病情^[57]。在 APP/Tau/PS1 小鼠中, 通过氟西汀增加 β -catenin 含量、抑制 GSK-3 β 活性, 可以减少 APP 裂解及 A β 生成, 起到神经保护作用^[58]。由此可知, 激活 Wnt 信号通路可抑制 A β 产生, 改善 AD 认知功能障碍。

3.2 Wnt 与 Tau 蛋白

在 J20TgAD 小鼠中, Wnt 信号功能障碍会加速 Tau 蛋白位点 Thr231, Ser235 和 AT8 的磷酸化, 且发现阻断 Wnt 途径的野生型小鼠中也存在 Tau 蛋白过度磷酸化^[55]。有研究指出, Wnt/ β -catenin 信号通路可以通过调控 GSK-3 β 活性, 调节 Tau 蛋白过度磷酸化^[59]。进一步研究发现, 成年转基因小鼠大脑中 GSK-3 β 过度磷酸化导致 β -catenin 的核含量降低, 增加了 Tau 蛋白磷酸化^[60]。另有实验发现, ANDRO 激活 Wnt 信号可改善年轻和 APP-PS1 小鼠的 Tau 蛋白过度磷酸化^[61]。进一步研究发现, ANDRO 激活 Wnt 信号, 降低了 Tau 蛋白位点 Thr231、Ser235 以及 Ser202 和 Thr205 (AT8 表位) 的磷酸化水平^[62]。WASP-1 可激活 APP-PS1 小鼠 Wnt 信号通路, 抑制 Tau 蛋白 PHF-1 (Ser396 和 Ser404) 位点磷酸化^[63]。提示激活 Wnt 信号通路可通过抑制 GSK-3 β 过度磷酸化, 降低其活性, 改善 Tau 蛋白过度磷酸化。

3.3 Wnt 与神经炎症

正常情况下, Wnt/ β -catenin 信号通路在炎症诱导的免疫应答中发挥作用, 其改善神经炎症的机制是通过与其他通路的交叉作用来实现的。 β -catenin 是控制抗炎基因表达的激活物, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, PPAR γ) 作为 β -catenin 的靶基因可以通过降低 GSK-3 β 活性, 激活 Wnt 信号通路, 发挥炎症调节作用^[64]。GSK-3 β 同时参与调节 NF- κ B 信号通路, 参与神经炎症发生。霍江涛等^[65]发现川芎嗪激活 AD 大鼠脑内 Wnt 信号通路改善了大鼠脑内神经炎症。此外, 大麻二酚也是通过抑制 GSK-3 β 活性, 激活 Wnt 信号通路, 缓解神经炎症^[66]。以上研究提示, 抑制 GSK-3 β , 可以激活 Wnt 信号通路, 抑制 NF- κ B 信号通路, 从而改善神经炎症。

3.4 Wnt 与自噬

大量研究表明, 激活 Wnt 可使机体内细胞自噬水平发生变化。Wnt3a 配体促进了大鼠海马组织 CA1 区自噬小泡的形成^[67]。另有实验发现, 脑外伤小鼠鼻内注射 Wnt3a 后, 提高了小鼠大脑内 Wnt3a 和 β -catenin 表达水平, 下调了自噬蛋白 Beclin-1 和 LC3-II 表达, 并改善了颅脑损伤小鼠运动能力^[68]。脑外伤 (TBI) 损害机体的认知和记忆能力, 药物桑色素治疗 TBI 大鼠模型后, 增强了 Wnt-1 和自噬相关标记物 (LC3B II/I 和 Beclin-1) 蛋白表达, 改善了小鼠学习记忆能力^[69]。目前尚未有文献直接说明 AD 中 Wnt 信号通路与自噬之间的关系, 但根据以上实验推测, 在 AD 模型中, 激活 Wnt 信号通路可能参与调节 AD 中自噬活动, 使得机体自噬水平正常化。

综上, 激活 Wnt 信号通路, 可以抑制 $A\beta$ 产生、改善 Tau 蛋白过度磷酸化、减轻神经炎症, 并且可使机体自噬水平正常化, 改善 AD 认知功能障碍。

3.5 运动激活 Wnt 通路改善 AD 症状

12 周跑台运动增加了 STZ 诱导认知障碍小鼠海马组织中 Wnt-3 表达, 降低了 GSK-3 β 表达, 改善了小鼠认知功能障碍^[70]。8 周跑台运动提高了大鼠大脑皮质和海马组织中 Wnt 蛋白含量, 增加了 β -catenin 稳定性, 提高了 Wnt 受体蛋白 LRP5/6 含量, 降低了 Axin1 和 CK1 的 mRNA 和蛋白水平, 抑制了 GSK-3 β 活性, 说明运动激活 Wnt 信号通路, 减少了 β -catenin 降解, 有利于 β -catenin 进入细胞核完成转录, 从而提高大脑学习和记忆能力^[71]。另有研究亦发现, 自主跑轮运动同样可以激活 Wnt 信号通路, 增加海马组织 DG 区神经营养因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) 以及胰岛素样生长因子 -1 (Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1) 表达, 促进了海马组织 DG 区神经发生^[72]。进一步研究发现, 8 周的认知训练增加了 Tg2576 大鼠海马组织中 β -catenin 水平, 降低了 Tau 蛋白的过度磷酸化。以上研究表明, 运动可通过激活 Wnt 信号通路, 增加 β -catenin 水平, 抑制 GSK-3 β , 降低 Tau 蛋白过磷酸化, 改善 AD 认知功能障碍。

4 小结与展望

综上所述, 3 条胰岛素信号通路与 AD 的发病机制密切相关。运动可通过胰岛素信号通路改善 AD 病理: 运动可激活 PI3K/AKT 信号通路, 抑制下游 GSK-3 β 、GSK-3 α 、NF- κ B、mTOR 等分子, 减少 $A\beta$ 沉积, 改善 Tau 蛋白过度磷酸化和神经炎症以及增加

自噬水平, 缓解 AD 病症; 运动通过抑制 p38MAPK 和 JNK 信号通路, 激活 ERK 信号通路, 可降低 $A\beta$ 沉积等症状; 运动还可激活 Wnt 信号通路, 增加 β -catenin 水平, 从而改善 AD 认知功能障碍 (图 1)。

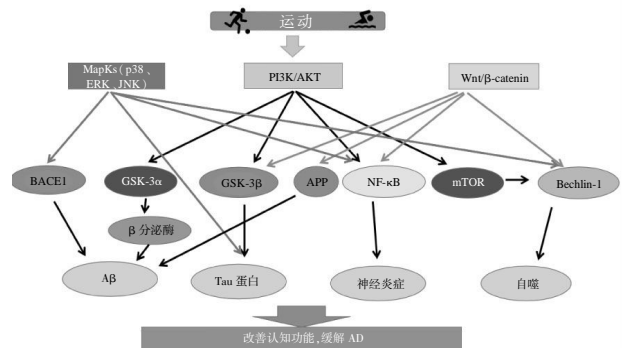


图 1 胰岛素信号通路在运动改善阿尔茨海默病可能机制图

Figure 1 Possible mechanism of insulin signaling pathway in the improvement of Alzheimer's disease by exercise

胰岛素信号通路可能是运动改善 AD 的关键通路, 但目前运动对 AD 中胰岛素信号通路调节的研究还不够全面, 尤其是 AD 中 MAPK 及 Wnt 信号通路上下游分子的研究较少。此外, 运动时间、运动强度、运动方式等因素对胰岛素信号通路的影响都需进一步深入研究。未来可进一步明晰运动对 AD 中胰岛素信号通路的调控作用和变化机制, 深入探讨改善 AD 的最佳运动模式, 以期为运动防治 AD 提供更多理论数据。

参考文献:

- [1] SARGENT L, BROWN R. Assessing the current state of cognitive frailty: Measurement properties[J]. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2017, 21(2):152-160.
- [2] CORREIA S C, SANTOS R X, CARVALHO C, et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: Major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation[J]. Brain Research, 2012, 1441:64-78.
- [3] WILLETTE A A, MODANLO N, KALOGIANNIS D. Insulin resistance predicts medial temporal hypermetabolism in mild cognitive impairment conversion to Alzheimer disease[J]. Diabetes, 2015, 64(6):1933-1940.
- [4] CRAFT S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: Age-and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation[J]. Neurobiology of Aging, 2005, 26(1):65-69.
- [5] 母海艳, 吕继辉, 李沫, 等. 阿尔茨海默病与 2 型糖尿病



- 患者胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17):4270-4271.
- [6] 张珍. 抑制经典 Wnt 通路促进糖尿病神经病变发生的分子机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [7] 傅文焱, 罗建平, 刘长虹. PI3K/AKT 信号通路在常见神经退行性疾病中的机制研究进展[J]. 生物技术通讯, 2017, 28(6):853-859.
- [8] RIDLER C. Alzheimer disease: Misfolded diabetes-mellitus peptide seeds amyloid- β aggregation[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2017, 13(3):128.
- [9] LIN S Y, WANG T Q, Xu L T, et al. Qingxin Kaiqiao recipe improves cognitive performance, inhibits apoptosis, and reduces pathological deposits in APP/PS1 double transgenic mice via the PI3K/Akt pathway[J]. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020:3019674.
- [10] HE X L, YAN N, CHEN X S, et al. Hydrogen sulfide down-regulates BACE1 and PS1 via activating PI3K/Akt pathway in the brain of APP/PS1 transgenic mouse[J]. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(5):975-982.
- [11] KITAGISHI Y, NAKANISHI A, OGURA Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 β pathway in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Research Therapy*, 2014, 6(3):35.
- [12] LIU H L, ZHAO G, ZHANG H, et al. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2013, 256: 261-272.
- [13] KANG E B, CHO J Y. Effects of treadmill exercise on brain insulin signaling and β -amyloid in intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats [J]. *Journal of Exercise Nutrition Biochem*, 2014, 18(1): 89-96.
- [14] 房国梁, 赵杰修, 张漓, 等. 增强 PI3K/Akt 信号通路活性抑制阿尔茨海默症小鼠大脑皮质和海马组织老年斑的形成[J]. 中国体育科技, 2019, 55(1):22-27+74.
- [15] GRIFFIN R J, MOLONEY A, KELLIHER M, et al. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 93(1):105-117.
- [16] SCHUBERT M, BRAZIL D P, BURKS D J, et al. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(18):7084-7092.
- [17] TANABE K, LIU Z H, PATEL S, et al. Genetic deficiency of glycogen synthase kinase-3 β corrects diabetes in mouse models of insulin resistance[J]. *PLoS Biology*, 2008, 6(2):e37.
- [18] JIANG J, WANG Z H, QU M, et al. Stimulation of EphB2 attenuates tau phosphorylation through PI3K/Akt-mediated inactivation of glycogen synthase kinase-3 β [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:11765.
- [19] 房国梁, 李鹏飞, 于涛, 等. 急性有氧运动对大鼠海马组织 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的影响[J]. 北京体育大学学报, 2016, 39(4):55-59.
- [20] LEEM Y H, LIM H J, SHIM S B, et al. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2009, 87(11):2561-2570.
- [21] 房国梁, 田野, 赵杰修, 等. 抗阻运动对大鼠大脑皮质和海马组织 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2016, 35(10):901-907+912.
- [22] 毛小元, 周宏灏, 刘昭前. 蛇床子素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻糖尿病脑病的炎症反应[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17):4743-4746.
- [23] FAN L, QIU X X, ZHU Z Y, et al. Nitazoxanide, an anti-parasitic drug, efficiently ameliorates learning and memory impairments in AD model mice[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2019, 40(10):1279-1291.
- [24] LIN J Y, KUO W W, BASKARAN R, et al. Swimming exercise stimulates IGF1/ PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1 α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus[J]. *Aging*, 2020, 12(8): 6852-6864.
- [25] WANG Q, HU J Y, LIU Y R, et al. Aerobic exercise improves synaptic-related proteins of diabetic rats by inhibiting FOXO1/NF- κ B/NLRP3 inflammatory signaling pathway and ameliorating PI3K/Akt insulin signaling pathway[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, 69(1):28-38.
- [26] 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]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(17):13107-13120.
- [27] SHEN W Z, LU K L, WANG J W, et al. Activation of mTOR signaling leads to orthopedic surgery-induced cognitive decline in mice through β -amyloid accumulation and tau phosphorylation[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(4):3925-3934.
- [28] ZHAO N, ZHANG X L, SONG C H, et al. The effects of treadmill exercise on autophagy in hippocampus of APP/PS1 transgenic mice[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(10): 819-825.



- [29] Kou X, Chen D, Chen N. Physical activity alleviates cognitive dysfunction of Alzheimer's disease through regulating the mTOR signaling pathway[J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(7):1591.
- [30] KANG E B, CHO J Y. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice[J]. *Physical Activity and Nutrition*, 2015, 6(1): 199-209.
- [31] RAMAN M, CHEN W, COBB M H. Differential regulation and properties of MAPKs[J]. *Oncogene*, 2007, 26(22):3100-3112.
- [32] HWANG D Y, CHO J S, LEE S H, et al. Aberrant expressions of pathogenic phenotype in Alzheimer's diseased transgenic mice carrying NSE-controlled APPsw[J]. *Experimental Neurology*, 2004, 186(1):20-32.
- [33] 李树学,韩玉生,纪显玥,等.姜黄素对 A β 诱导的 AD 大鼠海马神经元 ERK 蛋白表达的影响[J].*中医药学报*, 2014,42(2):21-23.
- [34] DU Y, DU Y, ZHANG Y, et al. MKP-1 reduces A β generation and alleviates cognitive impairments in Alzheimer's disease models[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2019, 4:58.
- [35] 张雪玲,齐晓岚,单可人,等.阿尔茨海默病中 β 淀粉样蛋白与 MAPK 信号通路的关系[J].*中国老年学杂志*, 2011, 31(13):2589-2591.
- [36] SAVAGE M J, LIN Y G, CIALLELLA J R, et al. Activation of c-Jun N-terminal kinase and p38 in an Alzheimer's disease model is associated with amyloid deposition[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2002, 22(9):3376-3385.
- [37] LI H, IP S, YUAN Q, et al. Isorhynchophylline ameliorates cognitive impairment via modulating amyloid pathology, tau hyperphosphorylation and neuroinflammation: Studies in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82:264-278.
- [38] SUN L N, QI J S, GAO R. Physical exercise reserved amyloid-beta induced brain dysfunctions by regulating hippocampal neurogenesis and inflammatory response via MAPK signaling[J]. *Brain Research*, 2018, 1697:1-9.
- [39] MACPHERSON R E K, BAUMEISTER P, PEPLER W T, et al. Reduced cortical BACE1 content with one bout of exercise is accompanied by declines in AMPK, Akt, and MAPK signaling in obese, glucose-intolerant mice[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2015, 119(10): 1097-1104.
- [40] PENA G S, PAEZ H G, JOHNSON T K, et al. Hippocampal growth factor and myokine cathepsin B expression following aerobic and resistance training in 3xTg-AD mice[J]. *International Journal of Chronic Diseases*, 2020, 2020:5919501.
- [41] LEUGERS C J, KOH J Y, HONG W, et al. Tau in MAPK activation[J]. *Front Neurol*, 2013, 4:161.
- [42] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, 1802(4):396-405.
- [43] KIROUAC L, RAJIC A J, CRIBBS D H, et al. Activation of ras-ERK signaling and GSK-3 by amyloid precursor protein and amyloid beta facilitates neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *eNeuro*, 2017, 4(2): 149-116.
- [44] CHEN S Y, SUN J, ZHAO G, et al. Liraglutide improves water maze learning and memory performance while reduces hyperphosphorylation of tau and neurofilaments in APP/PS1/tau triple transgenic mice [J]. *Neurochemical Research*, 2017, 42(8):2326-2335.
- [45] WANG S, BUM K E, OH Y, et al. The effect of treadmill exercise on tau hyperphosphorylation in an aged transgenic mouse model of tauopathies[J]. *Physical Activity and Nutrition*, 2012, 16(2):93-100.
- [46] UM H S, KANG E B, KOO J H, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience Research*, 2011, 69(2):161-173.
- [47] WANG Q, JIANG H L, WANG L L, et al. Vitegnoside mitigates neuronal injury, mitochondrial apoptosis, and inflammation in an Alzheimer's disease cell model via the p38 MAPK/JNK pathway[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019, 72(1):199-214.
- [48] HU Q F, YU B B, CHEN Q L, et al. Effect of Lingzhi decoction on neuroinflammation and expression disorder of the amyloid β -related transporters RAGE and LRP-1 in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1):827-834.
- [49] KANG E B, KWON I S, KOO J H, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during A β -induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(11):1332-1347.
- [50] HE Y L, SHE H, ZHANG T, et al. p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2018, 217(1):315-328.
- [51] SCHNOEDER, LAURA, HAO, et al. Deficiency of neuronal p38 alpha MAPK attenuates amyloid pathology in Alzheimer disease mouse and cell models through facilitating lysosomal degradation of BACE1 [J]. *The*



- Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(5):2067-2079.
- [52] BAO C C, YANG Z, CAI Q Y, et al. Incremental load training improves renal fibrosis by regulating the TGF- β 1/TAK1/MKK₃/p38MAPK signaling pathway and inducing the activation of autophagy in aged mice[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 44(5): 1677-1686.
- [53] BILIC J, HUANG Y L, DAVIDSON G, et al. Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation[J]. Science, 2007, 316(5831):1619-1622.
- [54] TAPIA R C, BURGOS P V, INESTROSA N C. Inhibition of Wnt signaling induces amyloidogenic processing of amyloid precursor protein and the production and aggregation of Amyloid-beta (A β)₄₂ peptides[J]. Journal of neurochemistry, 2016, 139(6):1175-1191.
- [55] TAPIA R C, INESTROSA N C. Wnt signaling loss accelerates the appearance of neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease in J20-APP transgenic and wild-type mice[J]. Journal of Neurochemistry, 2018, 144(4): 443-465.
- [56] 姚宏波, 廉洁, 郎尉雅, 等. Wnt/ β -Catenin 在骨髓基质干细胞治疗阿尔茨海默病大鼠脑中的表达[J]. 中国医药科学, 2016, 6(7):34-37.
- [57] WIJESURIYA H C, BULLOCK J Y, FAULL R L M, et al. ABC efflux transporters in brain vasculature of Alzheimer's subjects[J]. Brain Research, 2010, 1358: 228-238.
- [58] HUANG M, LIANG Y, CHEN H, et al. The role of fluoxetine in activating wnt/ β -catenin signaling and repressing β -amyloid production in an alzheimer mouse model[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018, 10:164.
- [59] METCALFE C, BIENZ M. Inhibition of GSK3 by Wnt signaling: Wo contrasting models[J]. Journal of Cell Science, 2011, 124(21):3537-3544.
- [60] LUCAS J J, HERNÁNDEZ F, GÓMEZ R P, et al. Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice[J]. EMBO J, 2001, 20(1-2):27-39.
- [61] SERRANO F G, TAPIA R C, CARVAJAL F J, et al. Andrographolide reduces cognitive impairment in young and mature A β PPswe/PS-1 mice[J]. Molecular Neurodegeneration, 2014, 9(1):61.
- [62] RIVERA D S, LINDSAY C, CODOCEDO J F, et al. Andrographolide recovers cognitive impairment in a natural model of Alzheimer's disease (Octodon degus)[J]. Neurobiol Aging, 2016, 46:204-220.
- [63] VARGAS J Y, AHUMADA J, ARRÁZOLA M S, et al. WASP-1, a canonical Wnt signaling potentiator, rescues hippocampal synaptic impairments induced by A β oligomers[J]. Experimental Neurology, 2015, 264:14-25.
- [64] AJMONE C M A, D'URSO M C, DI BLASIO G, et al. Glycogen synthase kinase 3 is part of the molecular machinery regulating the adaptive response to LPS stimulation in microglial cells[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2016, 55:225-235.
- [65] 霍江涛, 张小乔, 严洁, 等. 川芎嗪激活 Wnt 信号通路改善阿尔茨海默病大鼠脑组织炎症性研究[J]. 浙江临床医学, 2015(8):1262-1264.
- [66] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, GUILLEVIN R, et al. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2017, 49(10):853-866.
- [67] RÍOS J A, GODOY J A, INESTROSA N C. Wnt3a ligand facilitates autophagy in hippocampal neurons by modulating a novel GSK-3 β -AMPK axis[J]. Cell Communication and Signaling, 2018, 16(1):15.
- [68] ZHANG J Y, LEE J H, GU X H, et al. Intranasally delivered Wnt3a improves functional recovery after traumatic brain injury by modulating autophagic, apoptotic, and regenerative pathways in the mouse brain[J]. Journal of Neurotrauma, 2018, 35(5):802-813.
- [69] EI G A A, SOUBH A A, MOHAMED E A, et al. Morin post-treatment confers neuroprotection in a novel rat model of mild repetitive traumatic brain injury by targeting dementia markers, APOE, autophagy and Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Brain Research, 2019, 1717:104-116.
- [70] KIM D Y, JUNG S Y, KIM K, et al. Treadmill exercise ameliorates Alzheimer disease-associated memory loss through the Wnt signaling pathway in the streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Journal of Exercise Rehabilitation, 2016, 12(4):276-283.
- [71] 房国梁, 赵杰修, 张漓, 等. 有氧运动对大鼠大脑皮质和海马组织 Wnt/ β -Catenin 信号通路的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2017, 36(9):765-772.
- [72] 俞嘉玲, 马黎, 马兰, 等. 自主跑轮运动上调成年小鼠海马齿状回区细胞增殖及 BDNF、IGF1 和 WNT4 的表达水平[J]. 生理学报, 2014, 66(5):559-568.

(责任编辑:刘畅)