

【综述】

自噬在阿尔茨海默病中的作用机制及治疗前景

徐宏睿, 曾常茜*

大连大学 医学院, 辽宁 大连 116611

摘要: 自噬过程受到一系列复杂信号分子的调控。基础水平的自噬在清除异常积聚的蛋白质、长寿命蛋白以及受损细胞器、维持细胞内稳态和细胞生存中扮演重要角色。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的脑部神经退行性疾病, 其发病机制尚未明确, 目前仍无有效的治疗方法。介绍自噬和阿尔茨海默症的关系和药物治疗, 旨在为AD相关药物的开发及合理利用提供实验依据。

关键词: 自噬; 阿尔茨海默症; 淀粉样 β 蛋白; 药物干预

中图分类号: R363 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 11-2108-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.034

The Mechanism and Treatment of Autophagy in Alzheimer's Disease

XU Hongrui, ZENG Changqian

Medical College of Dalian University, Dalian 116611, China

Abstract: The process of autophagy is regulated by a series of complex signal molecules. Basal levels of autophagy play an important role in clearing abnormally accumulated proteins, long-lived proteins and damaged organelles, maintaining cell homeostasis, and cell survival. Alzheimer's disease (AD) is a brain neurodegenerative disease mainly characterized by progressive cognitive impairment and memory impairment. Its pathogenesis is not yet clear, and there is still no effective treatment. This article describes the relationship between autophagy and Alzheimer's disease and drug treatment, aims to provide an experimental basis for the rational development and utilization of AD-related drugs.

Key words: Autophagy; Alzheimer's disease; A β ; Drug intervention

自噬在清除异常积聚在细胞内的蛋白质以及受损的细胞器、维持细胞内稳态和细胞的新陈代谢中扮演着重要的角色。阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿以记忆障碍、失语、失认、执行功能障碍等痴呆表现为特征的进行性发展的神经系统的退行性疾病。临床上,病因迄今未明。

1 自噬

自噬属于细胞的程序性死亡的一种形式之一,是一种吞噬自身蛋白质或细胞器,包被进入囊泡,并与溶酶体融合后形成自噬溶酶体(Autophagosome),降解它所包裹的内容物的过程^[1]。自噬机制具有高度的保守性,在哺乳动物中

与酵母菌类似。自噬的形成过程大致可以分为两个部分:自噬体前体的形成和自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体。自噬最初于包绕部分细胞质的自噬前体结构(Preatophagosomal structure, PAS)然后逐渐延长成C形的扁平双层膜结构,称为自噬托(Phagophore),也称为隔离膜(Isolation membrane)^[2]。隔离膜的形成需Atg6(Beclin-1的同源物)和PI3K介导。自噬体膜通过折叠、弯曲、延伸来包裹胞质成分。在这个过程中,泛素样蛋白耦联系统(Atg12和Atg8/LC3)共同参与吞噬泡膜的延长与扩展,在耦联系统起着关键作用^[3]。Atg2、Atg9和Atg18能够介导Atg蛋白与自噬体分离的循环通

收稿日期: 2018-05-14

第一作者:徐宏睿(1994—),男,河南人,硕士研究生,主要从事中药免疫调控研究。Tel:18842648071 Email:1446814789@qq.com

*通信作者:曾常茜,女,博士,教授,研究生导师,研究方向为中药免疫调控研究。Tel:13840931524 Email:zengchangqian@163.com

路^[4]。包裹着胞内物质的自噬体形成后与内涵体或多泡体(Multivesicularbodies, MVBs)融合,之后通过微管骨架将自噬体运输至溶酶体外^[5]。自噬溶酶体内容物最终被溶酶体酸性蛋白酶降解成氨基酸或其他产物,通过直接扩散或膜转运体返回胞浆供细胞重新利用。

自噬的核心部分是自噬体,同时也是检测自噬发生的金指标之一^[6]。根据自噬降解途径的不同,一般将自噬分为3大类型:1)大自噬(巨自噬, Macroautophagy):首先由细胞内的膜系统形成一个杯状的phagophore结构,被降解的蛋白质或细胞器就被包绕在这种结构之中,自噬溶酶体(Autophagosome)进一步与溶酶体融合,降解成小分子物质。2)小自噬(微自噬, Microautophagy):是溶酶体直接通过单层膜来包裹内吞物从而达到将内吞物降解的目的。3)分子伴侣介导的自噬(Chaperone-mediated autophagy, CMA):分子伴侣先与靶蛋白形成复合体,然后与溶酶体相关膜蛋白-2A (Lysosomal-associated membrane protein2A, LAMP-2A)型受体结合后运送进入溶酶体进行降解^[7]。分子伴侣介导的自噬具有高度的选择性,一般只能降解蛋白质,不能降解细胞器^[8-9]。Li等^[10]通过研究发现,LC3-II可以持续黏附于吞噬泡膜上,直到与溶酶体融合后仍然不解离。表明LC3-II的含量与自噬体数量成正相关,可以通过检测细胞内的LC3-II含量变化,便捷的判断细胞内自噬水平的高低。

2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆中最常见的类型,发病早期表现为记忆功能的减退和混乱等,之后会出现认知障碍,最终表现为各种精神功能严重丧失,对患者的家庭产生负担^[11]。引起AD的主要原因有:基因突变、A β 的毒性作用、Tau蛋白的异常修饰、氧化应激作用、胆碱能的损伤等。AD的主要病理特征有:脑萎缩、细胞外A β 聚集形成的老年斑(senile plaque, SP)、神经细胞内Tau蛋白异常集聚形成的神经纤维结节(neurofibrillary tangle, NFT)以及神经元和神经细胞突触丢失等^[12]。通过近几年的研究来看,作为老年斑主要成分的A β 可能是AD的原发性病理因子^[13]。

3 自噬与阿尔茨海默病

神经细胞在自噬的启动和延长阶段以及自噬体与溶酶体融合的过程中异常的信号调控都与AD

的发病有关。

3.1 自噬启动和延长阶段的信号调控

在自噬的启动和延长阶段主要受哺乳动物细胞中的雷帕霉素靶蛋白(Target of rapamycin, mTOR)以及磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)III型途径的调节^[14]。营养代谢、生长因子、能量状况等的改变,可以通过抑制或激活mTOR以及PI3KIII型通路而决定自噬是否发生^[15]。在缺血、缺生长因子、缺氧等异常条件下,哺乳动物神经细胞中mTOR是调节机体自噬的关键性因素。在正常情况下,mTOR会抑制神经细胞的自噬作用,维持神经细胞自身的稳态。在异常情况下,神经细胞内的磷酸化水平降低,此时原本抑制神经细胞自噬的作用减弱^[16]。结节性硬化复合物TSC相关蛋白可以抑制mTOR的激酶活性,从而发挥正向调节作用,阻止神经细胞自噬作用的进一步增强。当TSC2被Akt/PKB磷酸化后,负向调节作用减弱,mTOR活性增强。但是AMPK(AMP活化蛋白激酶)磷酸化TSC2后则起相反作用。神经细胞在氧化应激状态下,AMP/ATP比值增加,AMPK的活性增强,磷酸化激活TSC相关蛋白,从而抑制mTOR,促进自噬的发生于发展^[17-18]。当细胞自噬水平较低时,mTORC1活化,磷酸化ULK复合物组分,抑制自噬体的形成。而当细胞接收到自噬诱导信号后,mTORC1受抑制,ULK复合物组分去磷酸化并移至内质网-高尔基体,参与自噬体的形成^[19]。

大多数自噬的启动会受到I型和III型PI3K的调节,其中I型PI3K在细胞膜上催化产生PI3P,进而激活PI3K-PKB/Akt-TORC1信号通路,对自噬产生负向调控^[20]。负向调控是引起AD的重要原因之一。而III型PI3K则参与早期自噬体的形成,加速诱导自噬的发生。III型PI3K的抑制剂3-MA可以抑制自噬的发生^[21]。综上所述,在正常的生理状态下这种双向调节保持着动态平衡,维持着细胞内环境的稳定,但是在应激条件存在的情况下,结节性硬化复合物TSC相关蛋白对自噬的调节失控,从而上调或者下调细胞内的自噬水平。

3.2 自噬体与溶酶体融合过程的信号调控

自噬体与溶酶体融合的过程受LC3、Beclin-1、LAMP1、2以及早老素1等的调控,而溶酶体内多种蛋白水解酶则参与自噬降解的过程^[22]。其中Beclin-1是自噬基因,是自噬的直接执行者。除此之外,它还能接受自噬信号的调控以及其他信号对

自噬的调节作用,Beclin-1受抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-XL负向调控,而受Ambra-1、UVRAG、Bif-1正向调控^[23]。研究表明,Bcl-2可以通过抑制Beclin-1介导的自噬,降低缺血再灌注中细胞的损伤、死亡程度。Bcl-2和Bcl-xl可以结合到Beclin-1的结构域上,抑制Beclin-1的活性。Bcl-2主要通过自身磷酸化及去磷酸化,发挥对细胞自噬的调节作用,它与c-JUN的N末端蛋白激酶JNK1的激活与否有关^[24]。随着年龄增长、基因作用、代谢产物聚集等因素的影响,体内自噬溶酶体的降解过程受损,自噬能力减弱,大量研究表明异常聚集的蛋白质可以导致细胞器损害、突触功能障碍和神经元退化。这可能是导致阿尔茨海默症的原因之一^[25]。

4 阿尔茨海默病的药物治疗进展

4.1 自噬相关的治疗药物

4.1.1 西罗莫司 长期服用西罗莫司可以抑制mTOR诱导自噬的形成。张苏云等^[26]研究发现在中枢神经系统中,当细胞能量不足时,AMP的水平增加,激活AMPK抑制mTOR信号通路的表达促进自噬。而且林莉莉等^[27]发现西罗莫司诱导自噬也可以减少Beclin-1的表达。Jiang等^[28]有研究表明只有在AD早期,给予西罗莫司诱导自噬才具有治疗意义。因此,西罗莫司能缓解细胞内外A β 的积累,但是长期使用西罗莫司的患者,会出现伤口愈合缓慢和免疫抑制等副作用。

4.1.2 盐酸加兰他敏 目前已获批准在临床使用的盐酸加兰他敏(Galanthamine)是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,其治疗AD可能通过下调自噬相关基因起到抑制自噬的作用^[29]。此外,Lipinski等^[30]研究发现三萜类化合物羟基积雪草苷(madecassoside)可能通过降低LC3-II/LC3-I的比值,抑制BECN1的表达,减轻A β 25-35诱导的炎症及自噬反应,具有改善学习记忆障碍的作用。Cao等^[31]提出芍药苷科通过自噬-溶酶体通路的改善A β 导致神经损伤细胞的程度,从而发挥神经保护作用。Mei等^[32]研究表明灯盏花素可以显著提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)活性,可能调节自噬通路而提高细胞的抗氧化性。由此可见,这些治疗药物通过调节自噬相关的基因、蛋白等来清除自由基、实现其抗氧化、抗凋亡的作用。

4.1.3 抗癫痫药 Gladstone研究所的科学家发现,FDA批准的癫痫药物能够在阿尔茨海默症的动物模型中逆转记忆力丧失并缓和其他疾病相关症状的作用。PI3K是自噬体形成的必要因素^[33]。Zhang

等^[34]研究发现丙戊酸钠(valproic acid, VPA)和卡马西平(carbamazepine)可通过抑制肌醇(inositol)的合成而诱导自噬,起到抑制A β 聚集和降低其细胞毒性的作用。VPA可以减少自噬体形成的重要条件,延缓AD的发展。表明抗癫痫药能有效的降低或者抑制A β 聚集和降低它的细胞毒性作用。

4.2 非自噬相关的治疗药物

4.2.1 神经保护剂 众所周知,由 β 淀粉样蛋白形成的淀粉斑块是阿尔茨海默病的标志。加利福尼亚大学洛杉矶分校的学者们研究发现,姜黄属植物中含有的姜黄素可能有助于刺激机体免疫系统清除脑部A β 淀粉样蛋白。李凡^[35]的研究发现,姜黄素可以通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路来减轻阿尔茨海默病神经元损伤并且对阿尔茨海默病大鼠的认知功能有一定的保护作用。张忠敏等^[36]研究发现,姜黄素能显著减低A β 的毒性损伤,神经元细胞的存活率提高。表明姜黄素对AD等神经退行性疾病有明显的神经保护作用。

4.2.2 钙通道阻滞剂 有研究发现,A β 能引起电压依赖的L-型钙离子通道开放,使动物脑组织神经细胞中内钙离子浓度增加。伊拉地平是FDA批准的二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂。Tan等^[37]研究显示,伊拉地平等钙通道阻滞剂是通过抑制钙离子内流,减少A β 寡聚体的神经毒性。Anekonda等^[38]研究显示伊拉地平还能显著降低海马组织中Tau蛋白磷酸化,还能增加自噬相关蛋白LC3B的表达。提示钙通道阻滞剂伊拉地平可能是一种自噬调节剂,能减缓AD的发展进程。

4.2.3 抗氧化剂 白藜芦醇(Res)是一种生物性很强的天然多酚类物质,具有明显的抗氧化作用及改善AD动物学习、记忆、行为等的能力^[39]。Ladiwala等^[40]用白藜芦醇处理PC12细胞,发现白藜芦醇能够选择性地重塑A β 的构象,将异构体(可溶性寡聚体、纤维状中间产物和淀粉样蛋白纤维)转化为另一种无毒聚合物,从而延缓A β 的聚集,减轻其对神经细胞的损伤。林茂等^[41]研究发现Res对AD小鼠认知功能具有改善作用,其机制可能与降低脑内A β 1-40和A β 1-42表达有关。提示白藜芦醇等抗氧化剂可以以非淀粉样蛋白形成途径降解,降低脑内A β 水平,从而发挥抗AD的作用。

4.2.4 中医复方 方永奇等^[42]研究结果发现,补气开窍方可以保护细胞免受A β -42诱导的细胞毒作用,可显著减少Beclin-1的表达。通过激活PI3K-Akt-mTOR信号通路减轻细胞自噬。因此,中医复

方可能是促进Akt的磷酸化,从而激活mTOR通路进一步促进mTOR的磷酸化,起到抑制自噬的作用。

国海东等^[43]在电针治疗阿尔茨海默病自噬调控A β 的研究中发现,电针治疗组AD大鼠自噬体的数目比对照组明显增多,A β 水平显著下降。其作用机制可能是电针通过调控PI3K-Akt-mTOR信号途径上调自噬水平,减少A β 的分泌,改善AD大鼠的行为记忆功能。提示电针治疗可以增强A β 的清除,从而促进神经元的存活。中医药复方具有多成分、多靶点、多途径、系统、整体治疗的优势。

5 结语

自噬是普遍存在的,不可或缺的自然生命现象。近些年,随着自噬的分子机制研究取得的巨大进展,自噬在神经退行性疾病发病机制中的作用也得到了许多研究的肯定。自噬与AD之间关系的不断探讨研究,将为治疗AD和寻找新的临床药物提供新的方向和思路。现在已有部分自噬调节剂被发现是治疗AD的潜在药物,但治疗效果不尽人意。明确自噬功能在AD不同阶段的变化情况,在体内A β 水平达到临界浓度之前,以自噬过程中某些信号分子为靶点进行干预,来阻止A β 的沉积,对于防治AD的发生发展具有重要的现实意义和广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Orenstein S J, Cuervo A M. Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms and physiological relevance [J]. *Sem Cell Dev Biol*, 2010, 21(7): 719-726.
- [2] Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(12): 1433-1437.
- [3] Zhu X C, Yu J T, Jiang T, et al. Autophagy modulation for Alzheimer's disease therapy [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 702-714.
- [4] Wesselborg S, Stork B. Autophagy signal transduction by ATG proteins: from hierarchy to networks [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(24): 4721-4757.
- [5] Ryter S W, Koo M, Choi A M K. Molecular regulation of autophagy and its implications for metabolic diseases [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(4): 329-337.
- [6] Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(7): 458-467.
- [7] Li Y, Zhang J, Chen X, et al. Molecular machinery of autophagy and its implication in cancer [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(2): 155-161.
- [8] Choi A M, Ryter S W, Levine B. Autophagy in human health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 651-652.
- [9] Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112(1): 24-49.
- [10] Li L, Zhang Q, Tan J. Autophagy and hippocampal neuronal injury [J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(2): 243-249.
- [11] Ulamek-Kozioł M, Kocki J, Bogucka-Kocka A. Autophagy, mitophagy and apoptotic gene changes in the hippocampal CA1 area in a rat ischemic model [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6): 1289-1294.
- [12] Wolfe D M, Lee J H, Kumar A, et al. Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(12): 1949-1961.
- [13] 陆蔚天, 孙善全, 黄娟, 等. A β 25-35诱导PC12细胞内Ca²⁺浓度升高和自噬发生 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(4): 355-359.
- [14] Caccamo A, Magri A, Medina D X. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(3): 370-380.
- [15] Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period [J]. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-1036.
- [16] Arsham A M, Howell J J, Simon M C. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(32): 29655-29660.
- [17] Zhu L, Chen Z L. Structure and function of mammalian target of rapamycin [J]. *Int Pathol Clin Med*, 2006, 26(1): 31-34.
- [18] Guertin D A, Sabatini D M. An expanding role for TOR in cancer [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(8): 353-361.
- [19] Pryor W M, Biagioli M, Shahani N, et al. Huntingtin promotes mTORC1 signaling in the pathogenesis of Huntington's disease [J]. *Sci Sign*, 2014, 7(349): 103-104.
- [20] Lee J H, Tecedor L, Chen Y H, et al. Reinstating aberrant mTORC1 activity in Huntington's disease mice improves disease phenotypes [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 303-315.
- [21] Arico S, Petiot A, Bauvy C, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B pathway [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35243-35246.
- [22] 陈明, 王举涛, 吴珍妮, 等. 半枝莲总黄酮通过PI3K/

- AKT/mTOR 通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1358-1364.
- [23] 叶挺, 邵增务. Bcl-2/Beclin-1 复合体在自噬中的调节作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2013, 29(26): 513-519.
- [24] Maiuri M C, LeToumelin G, Criollo A, et al. Functional and physical interaction between Bcl-X(L) and a BH3-like domain in Beclin-1 [J]. EMBO J, 2007, 26(10): 2527-2539.
- [25] Zare-Shahabadi A, Masliah E, Johnson G V, et al. Autophagy in Alzheimer's disease [J]. Rev Neurosci, 2015, 26(4): 385-395.
- [26] 张苏云, 吴洁. 西罗莫司靶蛋白信号通路与认知功能障碍 [J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(15): 2883-2887.
- [27] 林莉莉, 常静, 沈波. 西罗莫司抗缺血性脑卒中的自噬机制 [J]. 中国新药与临床杂志 [J]. 2015 (1): 43-47.
- [28] Jiang T, Yu J T, Zhu X C, et al. Temsirolimus promotes autophagic clearance of amyloid- β and provides protective effects in cellular and animal models of Alzheimer's disease [J]. Pharmacol Res, 2014, 81(1): 54-63.
- [29] 邹文颖. 自噬调控机制对阿尔兹海默病的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 7(32): 658-660.
- [30] Lipinski M M, Zheng B, Lu T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(32): 14164-14169.
- [31] Cao B Y, Yang Y P, Luo W F, et al. Paeoniflorin, a potent natural compound, protects PC12 cells from MPP⁺ and acidic damage via autophagic pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(1): 122.
- [32] Mei Z, Situ B, Huang H. Influence of breviscapine on memory and antioxidation ability in rats with Alzheimer's disease [J]. Chin Pharm J, 2012, 47(5): 347-350.
- [33] Du B, Zhang Z, Li N. Madecassoside prevents A β (25-35) - induced inflammatory responses and autophagy in neuronal cells through the class III PI3K /Beclin-1 /Bcl-2 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(1): 221-228.
- [34] Zhang Y, Guo S H, Fang F, et al. Regulation of autophagy: The strategy for prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. Chin Bull Life Sci, 2014, 3(1): 340-348.
- [35] 李凡. 姜黄素通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻阿尔茨海默病模型鼠脑神经元的损伤 [J]. 解剖学研究, 2017(2): 102-105.
- [36] 张忠敏, 王晓莉, 毕鹏翔, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病细胞模型的保护作用及 GAP-43 蛋白表达的影响 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(3): 257-261.
- [37] Tan Y, Deng Y, Qing H. Calcium channel blockers and Alzheimer's disease [J]. Neur Reg Res, 2012, 7(2): 137-140.
- [38] Anekonda T S, Quinn J F. Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: The case for isradipine [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(12): 1584-1590.
- [39] Liu G, Yang B, Zhang Z, et al. Effect of resveratrol on learning, memory and brain antioxidant abilities in D-galactose-induced aging mice [J]. Food Sci, 2014, 35(5): 204-207.
- [40] Ladiwala A R, Lin J C, Bale S S, et al. Resveratrol selectively remodels soluble oligomers and fibrils of amyloid A β into off-pathway conformers [J]. J Biol Chem, 2010, 285(31): 24228-24237.
- [41] 林茂, 王敏, 高仕琴, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病小鼠认知功能及脑皮质 A β 1-40 和 A β 1-42 表达的影响 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(16): 2425-2427.
- [42] 方永奇, 薛中峰. 补气开窍方对阿尔茨海默病作用的自噬机制 [C]. //第十五次全国中西医结合学会虚证与老年医学学术研讨会暨专业委员会换届会议论文集, 2016.
- [43] 国海东, 邵水金, 陆萍萍, 等. 自噬调控 β -淀粉样蛋白水平在电针治疗阿尔茨海默病模型大鼠中的作用及其机制 [J]. 解剖学杂志, 2014, 34(增刊): 68.