

阿尔茨海默病

Wnt/ β -catenin 信号通路在
阿尔茨海默病神经元变性中的研究进展

许蓬娟, 蔡 青, 谭俊珍, 常凯旋, 陈逸伦, 付鹏宇

(天津中医药大学中西医结合学院生理教研室, 天津 301617)

【摘要】目的:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是目前老年人最常见的痴呆类型,由于 AD 发病机制复杂,迄今尚未完全阐明。AD 最重要的神经病理学特征是 β 淀粉样蛋白(amyloid-beta peptide, A β)沉积、Tau 蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结以及脑内神经炎症反应的激活,并伴随着神经元的损伤及学习记忆功能受损。越来越多的研究指出 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路在神经退行性疾病中,尤其是 AD 中发挥了重要作用。为明确 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 AD 发病、A β 沉积、Tau 蛋白和神经炎症的相关性及其机制,对相关文献进行综述。**方法:**选择 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 AD、A β 神经毒性、Tau 蛋白磷酸化及神经炎症相关的国内外相关文献进行综述。**结果:**研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 AD 的发生和发展,当该通路激活时可以抑制 A β 的沉积、Tau 的过度磷酸化及神经炎症,反之则促进 A β 的产生、聚集以及 Tau 蛋白的磷酸化,神经炎症的发生。**结论:**本文就 Wnt/ β -catenin 信号途径在 AD 发病中的重要性加以概述,为 AD 机制的研究提供了理论基础,也提示激活 Wnt 信号传导途径可以作为治疗 AD 的潜在治疗靶点。

【关键词】Wnt/ β -catenin 信号通路;阿尔茨海默病;A β ;Tau 蛋白;神经炎症

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-02-12

Research advances in the Wnt/ β -catenin signaling pathway in
neuronal degeneration in Alzheimer's Disease

Xu Pengjuan, Cai Qing, Tan Junzhen, Chang Kaixuan, Chen Yilun, Fu Pengyu

(School of Integrative Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in the elderly, but its pathogenesis is complex and remains unclear. The most common neuropathological features of AD include amyloid β -protein (A β) deposition, neurofibrillary tangles due to hyperphosphorylation of Tau protein, and the activation of brain neuroinflammation, with neuronal injury and impaired learning and memory abilities. A growing number of studies have shown that the Wnt/ β -catenin signaling pathway plays an important role in neurodegenerative disorders, especially in AD. This article reviews the related literature to clarify the association of the Wnt/ β -catenin signaling pathway with the pathogenesis of AD, A β deposition, Tau protein, and neuroinflammation and related mechanism.

Methods: The articles on the association of the Wnt/ β -catenin signaling pathway with AD, A β neurotoxicity, Tau protein phosphorylation, and neuroinflammation, published in China and foreign countries, were reviewed. **Results:** Studies showed that the Wnt/ β -catenin signaling pathway was involved in the development and progression of AD. The activation of this pathway inhibited A β deposition, hyperphosphorylation of Tau protein, and neuroinflammation, and on the contrary, it promoted the formation and aggregation of A β , the phosphorylation of Tau protein, and the development of neuroinflammation. **Conclusion:** This article reviews the importance of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in the pathogenesis of AD and provides a theoretical basis for the research on the pathogenesis of AD. It is pointed out that activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway may be used as a potential target for the treatment of AD.

【Key words】Wnt/ β -catenin signaling pathway; Alzheimer's disease; amyloid β -protein; Tau protein; neuroinflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能减退甚至障碍等为症状的神经变性疾病,为最常见的

痴呆类型^[1]。临床常表现为以认知为主的各方面能力的下降,后期甚至生活无法自理。随着全球人口的增加及老龄化的加剧,AD 患者逐年增多^[2],众多研究表明 β 淀粉样蛋白(amyloid-beta peptide, A β)的异常沉积、Tau 蛋白过度磷酸化以及神经炎症反应的激活是诱导 AD 发生的重要病机,最终导致神经元损失、突触病变等,并造成 AD 患者学习记忆能力下降及其他认知功能的减退^[3]。由于 AD 发病机制复杂,迄今尚未

作者介绍:许蓬娟, Email: pengjuanxu1984@163.com,

研究方向:阿尔茨海默病的机制研究及中药防治。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81603404)。

完全阐明。

Wnt是参与动物发育的重要信号分子,在胚胎诱导、器官发育、细胞增殖、分化凋亡、组织稳态和干细胞维持等方面都发挥了重要的调节作用^[4-5]。其中,经典的 Wnt/ β -连环蛋白信号通路(canonical Wnt/ β -catenin)作用最为广泛,研究显示,Wnt/ β -catenin 信号通路与多种神经系统疾病的发生和发展有关^[6]。其中,Wnt/ β -catenin 信号通路的异常尤以与 AD 的发病关系最为密切^[7],现对 Wnt/ β -catenin 信号通路与 AD 发病、A β 毒性、Tau 蛋白及神经炎症的关系等研究进展进行综述。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路的组成

Wnt/ β -catenin 通路是一条高度保守的信号通路,Wnt 蛋白是 Wnt 信号通路的起始蛋白,而 Wnt 蛋白属于 Wnt 基因表达的一种分泌型糖蛋白家族。根据 Wnt 信号转导的方式,Wnt 信号被分为 3 种通路:经典的 Wnt (canonical Wnt / β -catenin)信号通路,负责激活细胞核内的特定基因;Wnt-PCP (Wnt-planar cell polarity)信号通路,主要调控细胞骨架的重排;Wnt-Ca²⁺信号通路,负责刺激细胞内钙离子的释放。研究发现,Wnt/ β -catenin 信号通路在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中参与神经诱导和早期胚胎发育。同时,众多研究还将 Wnt/ β -catenin 信号通路与神经退行性疾病尤其是 AD 相关联。在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,最重要的启动因子是 Wnt 蛋白,最为重要的中心成分为 β -连环蛋白(β -catenin)。

当 Wnt 蛋白不存在时,Wnt/ β -catenin 途径被抑制。胞内的支架蛋白 Axin、adenomatous polyposis coli (APC)以及 2 种激酶:糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和 I 型酪蛋白激酶(casein kinase 1, CK1)形成破坏复合物,进而介导的 β -catenin 的磷酸化。磷酸化的 β -catenin 随后被泛素介导的蛋白酶体识别并降解,使 Wnt/ β -catenin 途径中断。

当 Wnt 蛋白存在时,Wnt/ β -catenin 途径被激活,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(low-density lipoprotein receptor related protein, LRP5/6)结合,进一步使散乱蛋白(dishevelled, Dvl 或 Dsh)聚集于细胞膜附近并与 Axin 结合,破坏 APC/Axin/GSK-3/CK1 形成的复合体,从而抑制他们介导 β -catenin 的磷酸化,稳定 β -catenin^[8]。 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。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路与 AD

Wnt/ β -catenin 信号途径对早期神经系统的发育、突触形成以及成熟神经系统的功能都是至关重要的。在不同的 AD 动物模型中均发现 Wnt 信号受损或被抑制^[9-11]。在 AD 患者

大脑中发现 Wnt/ β -catenin 信号途径被抑制, β -catenin 水平下降,GSK-3 β 水平升高,造成 A β 大量积累,导致 AD 的发生^[12-13]。此外,在早老素-1(presenilin-1, PS-1)突变的家族性早发性 AD 患者体内 β -catenin 降解增加^[14]。

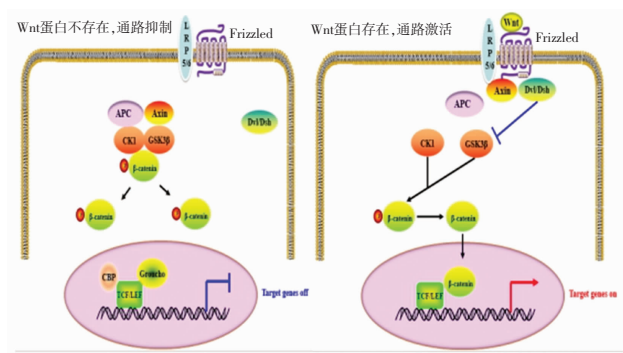


图 1 Wnt/ β -catenin 信号通路

相关实验还发现,石杉碱、穿心莲内脂等都可以通过激活 Wnt/ β -catenin 途径实现对 AD 小鼠的神经保护功能,改善学习记忆功能,并降低其海马中 A β 异常沉积以及 Tau 蛋白的过度磷酸化^[15-17]。红景天苷通过影响 Wnt/ β -catenin 途径调节骨髓充质干细胞向神经细胞的定向分化^[18]。姜黄素通过上调 Wnt 途径中 Wnt3a 和 β -catenin 的表达发挥神经保护作用^[19]。霍江涛等也证实利用川芎嗪激活 AD 大鼠脑内 Wnt/ β -catenin 途径可明显改善其脑组织炎症^[20]。

上述研究结果都表明 Wnt/ β -catenin 信号途径在 AD 的发生发展中起着关键作用。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路与 A β 神经毒性

神经系统内 A β 代谢异常是 AD 产生的关键。A β 在体内主要有两种存在形式:A β 1-40 和 A β 1-42,其中 A β 1-42 毒性最大。体内 A β 主要源于 β -淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)的裂解,其产生过程受 3 种分泌酶,即 α -分泌酶、 β -分泌酶和 γ -分泌酶的调控: α -分泌酶在 A β 结构域内水解 APP 从而抑制 A β 形成,而 β -分泌酶和 γ -分泌酶则促进 A β 形成^[21]。在 A β 清除方面,胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)和肾胰岛素残基溶解酶(neprilysin, NEP)是最重要的 2 个降解酶^[22]。

在 AD 患者及动物模型中,A β 的产生、降解以及其神经毒性都与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。Tapia Rojas 等证实如果 Wnt/ β -catenin 信号功能障碍,J20 TgAD 小鼠以及正常野生型小鼠海马中 A β 1-42 的产生都增多^[23]。在离体水平抑制 Wnt/ β -catenin 途径同样可以增加细胞内 A β 1-40 和 A β 1-42 的含量^[24]。累积的 A β 通过抑制 Wnt 蛋白与细胞膜细胞表面受体结合,阻止 Wnt/ β -catenin 信号通路活化,进而造成神经损伤^[25]。Liu 等发现在 LRP6 基因缺失的 AD 小鼠模型中 A β 生成增多,表明 AD 的严重程度与 Wnt 信号功能障碍有关^[26]。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^[27-28]。同时,脑内沉积的 A β 又可以通过上调 Dickkopf 1 (DKK1) 的表达进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,进一步导致 A β 清除速率降低,加速 A β 的沉积,如此反复,加重 AD 病程^[29]。反之,用 Wnt3a 等激活 Wnt/ β -catenin 信号通路则可以促进脑内 A β 的清除,阻止 A β 介导的细胞毒性^[30-31]。在 N2a 细胞中,Wnt 途径激活剂还可以通过促进 β -catenin 与 TCF4 结合进而抑制 β -分泌酶 (β -secretase or beta-site APP-cleaving enzyme, BACE) 表达,降低 A β 浓度^[32]。此外,用药物(如锂)抑制 Wnt 通路的负调控因子 GSK-3 β 活性,激活 Wnt/ β -catenin 通路也可以缓解 A β 对大鼠神经元造成的神经损伤^[7,33]。运动可以通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路,降低 AD 小鼠海马内 A β 含量和老年斑数量,延缓 AD 病程^[24]。在 APP/tau/PS1 小鼠模型中,给予氟西汀可通过增加 β -catenin 含量及抑制 GSK-3 β 活性,减少 APP 的裂解及 A β 的生成,起到神经保护作用^[34]。大量研究还指出,阿立哌唑、大麻二酚、亚硝酸钠等在发挥抗 A β 神经毒性作用过程中都与 Wnt/ β -catenin 信号通路密切相关^[35-37]。传统中药成分:淫羊藿苷、雷公藤氯内酯醇等也是通过激活 Wnt 途径修复 A β 造成的神经细胞损伤^[38-39]。

上述证据表明,Wnt/ β -catenin 信号通路与 A β 的沉积和神经毒性密切相关,Wnt 信号通路功能异常会促进 A β 的产生,同时 A β 又可以抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥神经毒性作用。

4 Wnt/ β -catenin 信号通路与 Tau 蛋白的磷酸化

AD 最重要的病理特征之一是神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT),而神经元纤维缠结主要是由过度磷酸化的微管相关蛋白(microtubule-associated protein, MAP)组成。Tau 蛋白是神经系统中含量最高的微管相关蛋白。正常的 Tau 蛋白处于一种磷酸化与去磷酸化的平衡状态,其与微管蛋白结合形成微管,进而增加微管和细胞骨架的稳定性^[40]。一旦 Tau 蛋白的平衡状态被打破,过度磷酸化的 Tau 蛋白会失去正常功能,容易聚集,产生神经元纤维缠结,造成神经损伤。

导致 Tau 蛋白磷酸化的因素有很多,如氧化应激、Tau 蛋白基因突变等,其中最重要的就是蛋白激酶活性的增强。Tau 蛋白发生磷酸化依赖于不同的磷酸激酶使其不同位点发生磷酸化^[41],其中 Wnt/ β -catenin 信号通路的重要组分 GSK-3 β 也被称为 Tau 蛋白激酶 I,可以磷酸化 AD 患者脑中几乎所有的 Tau 蛋白^[42-43]。在 AD 患者的海马区域中 GSK-3 β 活性异常增加,并促进 Tau 蛋白的磷酸化,磷酸化的 Tau 蛋白造成 AD 患者神经纤维缠结^[44-45]。实验还发现,在 A β 刺激的大鼠海马或人皮质神经元中,GSK-3 β 被激活,造成 Tau 蛋白过度磷酸化,导致细胞骨架功能异常^[7,46-47]。反之,抑制 GSK-3 β 活性则可以阻止 Tau 蛋白过度磷酸化,维持微管和细胞骨架的正常结构^[48]。介于 GSK-3 β 对 Tau 蛋白磷酸化的重要作用,研究者们将其视为是预防 AD 的潜在靶点,许多药物都能够通过降低 GSK-3 β 活性,保护神经细胞对抗 A β 的毒性作用。

如锂通过抑制 GSK-3 β 活性,对神经退行性疾病发挥神经保护作用^[49-50]。

此外,调节 Wnt/ β -catenin 信号通路也可以影响 Tau 蛋白的磷酸化。Serrano 等^[51]采用穿心莲内脂激活 Wnt/ β -catenin 途径,可以明显降低 AD 小鼠模型脑内 Tau 蛋白的磷酸化水平。相反,在 J20 Tg 小鼠模型中,抑制 Wnt 途径,Tau 蛋白磷酸化水平明显增加^[24]。Wang 等^[52]也发现,在 A β 处理的 PC12 细胞中,激活 Wnt/ β -catenin 途径可以降低 Tau 蛋白的过度磷酸化,降低 A β 的神经毒性。在 SH-SY5Y 细胞中过表达 LRP5/6,激活 Wnt 途径同样可以降低 Tau 蛋白的磷酸化^[53]。采用葛根素激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,也可以降低 A β 诱导的 SH-SY5Y 细胞内 Tau 蛋白的高磷酸化,起到神经保护作用^[54]。

5 Wnt/ β -catenin 信号通路与神经炎症的激活

随着 AD 机制研究的不断深入,越来越多的证据证实神经炎症在 AD 发病中的重要作用。此外,A β 的异常沉积、Tau 蛋白的过度磷酸化也与脑内炎症的诱导密切相关。小胶质细胞是中枢神经系统内主要的免疫细胞,在 AD 发生过程中发挥着“双刃剑”的作用。在 AD 早期,他可以通过吞噬清除受损部分,并释放神经生长因子和抗炎因子起到神经保护功能。但随着 AD 病程的发展,小胶质细胞过度激活并产生大量炎症因子及活性氧,破坏血脑屏障从而成为加重 AD 的重要原因,也是 AD 神经炎症的主要表现^[55]。大量研究指出,小胶质细胞激活后会释放多种促炎症细胞因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。这些细胞因子会引起神经元损伤或死亡,诱发及加重脑内的神经炎症,同时促进 APP 的加工和 Tau 蛋白的磷酸化,加速 A β 的异常沉积以及 NFTs 的形成,从而导致 AD 的发生^[56]。

Wnt/ β -catenin 信号通路在炎症反应中发挥着重要的作用,这种功能的实现往往依赖于与其他通路的交叉作用。如 β -catenin 是控制抗炎基因表达的激活物,同时又是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)的靶点。PPAR γ 可以通过降低 GSK-3 β 的活性激活 Wnt 途径^[57]。在 AD 中, β -catenin 蛋白通过抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)途径降低促炎基因的转录。GSK-3 β 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路重要的负调控组分同时是 NF- κ B 信号途径的正调节因子,参与神经炎症发生^[58-59]。

Tapia-Rojas 等^[60]证实穿心莲内酯可以通过激活 Wnt 通路,改善 AD 动物学习记忆,同时抑制炎症的激活。霍江涛等^[20]也指出川芎嗪对 AD 大鼠神经炎症的改善作用使用过激活脑内 Wnt/ β -catenin 途径实现的。此外,大麻二酚发挥抗 AD 作用时也是通过抑制 GSK-3 β 活性,激活 Wnt 信号途径,缓解神经炎症^[37]。尼古丁通过激活 Wnt/ β -catenin 途径降低 A β 沉积造成的神经干细胞的炎症反应^[60]。

6 小 结

目前,虽然 AD 发病机制尚未完全阐明,但大量数据证实 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了 AD 的发生与发展,并发挥了至关重要的作用。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可以降低 A β 的沉积,减少 Tau 蛋白的过度磷酸化,抑制神经炎症的激活,从而达到保护神经系统的功能。鉴于该通路在 AD 中的重要作用,众多研究纷纷将激活 Wnt/ β -catenin 信号通路作为预防 AD 的潜在靶点,并借此探究、开发治疗 AD 的新药物。但是目前很多研究都不够深入、成熟,因此仍需要大量的科研实验对其详细机制及应用进行进一步的完善,以期 AD 的研究和防治提供更多理论数据。

参 考 文 献

- [1] Wang S, Colonna M. Microglia in Alzheimer's disease; a target for immunotherapy[J]. J Leukoc Biol, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/JLB.MR0818-319R.
- [2] Weuve J, Hebert LE, Scherr PA, et al. Prevalence of Alzheimer disease in US states[J]. Epidemiology, 2015, 26(1): e4-6.
- [3] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517.
- [4] Clevers H, Loh KM, Nusse R. Stem cell signaling. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control[J]. Science, 2014, 346(6205): 1248012.
- [5] Veltri A, Lang C, Lien WH. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells[J]. Stem Cells, 2018, 36(1): 22-35.
- [6] Gaesser JM, Fyffe-Maricich SL. Intracellular signaling pathway regulation of myelination and remyelination in the CNS[J]. Exp Neurol, 2016, 283(Pt B): 501-511.
- [7] Inestrosa NC, Toledo EM. The role of Wnt signaling in neuronal dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2008, 3: 9.
- [8] Bilic J, Huang YL, Davidson G, et al. Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation[J]. Science, 2007, 316(5831): 1619-1622.
- [9] Scali C, Caraci F, Gianfriddo M, et al. Inhibition of Wnt signaling, modulation of Tau phosphorylation and induction of neuronal cell death by DKK1[J]. Neurobiol Dis, 2006, 24(2): 254-265.
- [10] Tapia-Rojas C, Inestrosa NC. Loss of canonical Wnt signaling is involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(10): 1705-1710.
- [11] Toledo EM, Inestrosa NC. Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP^{swe}/PSEN1 Δ E9 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(3): 272-285, 228.
- [12] Folke J, Pakkenberg B, Brudek T. Impaired Wnt signaling in the prefrontal cortex of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12035-018-1103-z.
- [13] Ghanevati M, Miller CA. Phospho- β -catenin accumulation in Alzheimer's disease and in aggresomes attributable to proteasome dysfunction[J]. J Mol Neurosci, 2005, 25(1): 79-94.
- [14] Zhang Z, Hartmann H, Do VM, et al. Destabilization of β -catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis[J]. Nature, 1998, 395(6703): 698-702.
- [15] Rivera DS, Lindsay C, Codocedo JF, et al. Andrographolide recovers cognitive impairment in a natural model of Alzheimer's disease (Octodon degus)[J]. Neurobiol Aging, 2016, 46: 204-220.
- [16] Tapia-Rojas C, Schuller A, Lindsay CB, et al. Andrographolide activates the canonical Wnt signalling pathway by a mechanism that implicates the non-ATP competitive inhibition of GSK-3 β ; autoregulation of GSK-3 β in vivo[J]. Biochem J, 2015, 466(2): 415-430.
- [17] Wang CY, Zheng W, Wang T, et al. Huperzine A activates Wnt/ β -catenin signaling and enhances the nonamyloidogenic pathway in an Alzheimer transgenic mouse model[J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(5): 1073-1089.
- [18] 朱晓娟, 耿排力, 赵红斌, 等. 红景天苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响小鼠骨髓间充质干细胞向神经元细胞定向分化[J]. 激光生物学报, 2012, 21(6): 510-516.
- [19] Chen F, Wang H, Xiang X, et al. Curcumin increased the differentiation rate of neurons in neural stem cells via wnt signaling in vitro study[J]. J Surg Res, 2014, 192(2): 298-304.
- [20] 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研究[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(8): 1262-1264.
- [21] Portelius E, Dean RA, Andreasson U, et al. β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1) inhibitor treatment induces A β 5-X peptides through alternative amyloid precursor protein cleavage[J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(5-8): 75.
- [22] Jha NK, Jha SK, Kumar D, et al. Impact of insulin degrading enzyme and neprilysin in Alzheimer's disease biology: characterization of putative cognates for therapeutic applications[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 48(4): 891-917.
- [23] Tapia-Rojas C, Inestrosa NC. Wnt signaling loss accelerates the appearance of neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease in J20-APP transgenic and wild-type mice[J]. J Neurochem, 2018, 144(4): 443-465.
- [24] Tapia-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, et al. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Brain Pathol, 2016, 26(1): 62-74.
- [25] Magdesian MH, Carvalho MM, Mendes FA, et al. Amyloid- β binds to the extracellular cysteine-rich domain of Frizzled and inhibits Wnt/ β -catenin signaling[J]. J Biol Chem, 2008, 283(14): 9359-9368.
- [26] Liu CC, Tsai CW, Deak F, et al. Deficiency in LRP6-mediated Wnt signaling contributes to synaptic abnormalities and amyloid pathology in Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2014, 84(1): 63-77.
- [27] 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.
- [28] 姚宏波, 廉洁, 张善强, 等. 基于 Wnt 信号通路研究骨髓基质干细胞对阿尔茨海默病的治疗作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(48): 62.

- [29] Wijesuriya HC, Bullock JY, Faull RL, et al. ABC efflux transporters in brain vasculature of Alzheimer's subjects[J]. Brain Res, 2010, 1358: 228–238.
- [30] Alvarez AR, Godoy JA, Mullendorff K, et al. Wnt-3a overcomes beta-amyloid toxicity in rat hippocampal neurons[J]. Exp Cell Res, 2004, 297(1): 186–196.
- [31] Quintanilla RA, Munoz FJ, Metcalfe MJ, et al. Trolox and 17beta-estradiol protect against amyloid beta-peptide neurotoxicity by a mechanism that involves modulation of the Wnt signaling pathway[J]. J Biol Chem, 2005, 280(12): 11615–11625.
- [32] Parr C, Mirzaei N, Christian M, et al. Activation of the Wnt/beta-catenin pathway represses the transcription of the beta-amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE1) via binding of T-cell factor-4 to BACE1 promoter[J]. FASEB J, 2015, 29(2): 623–635.
- [33] De Ferrari GV, Chacon MA, Barria MI, et al. Activation of Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioral impairments induced by beta-amyloid fibrils[J]. Mol Psychiatry, 2003, 8(2): 195–208.
- [34] Huang M, Liang Y, Chen H, et al. The role of fluoxetine in activating Wnt/beta-catenin signaling and repressing beta-amyloid production in an Alzheimer mouse model[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 164.
- [35] Jin N, Zhu H, Liang X, et al. Sodium selenate activated Wnt/beta-catenin signaling and repressed amyloid-beta formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2017, 297: 36–49.
- [36] Park SY, Shin HK, Lee WS, et al. Neuroprotection by aripiprazole against beta-amyloid-induced toxicity by P-CK2alpha activation via inhibition of GSK-3beta[J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110380–110391.
- [37] Vallee A, Lecarpentier Y, Guillevin R, et al. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/beta-catenin pathway and PPARgamma on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2017, 49(10): 853–866.
- [38] 曾克武, 王学美, 富宏, 等. 淫羊藿苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制淀粉样蛋白 A β _(25–35) 所诱导的神经毒性[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(22): 1719–1722.
- [39] 吴明, 朱元贵, 潘晓东, 等. 雷公藤氯内酯醇通过激活 Wnt/ β -catenin 通路减轻寡聚态 A β _(1–42) 诱导的神经元凋亡[J]. 药理学学报, 2010, 58(7): 853–859.
- [40] Keane KM, Haskell-Ramsay CF, Veasey RC, et al. Montmorency Tart cherries (*Prunus cerasus* L.) modulate vascular function acutely, in the absence of improvement in cognitive performance[J]. Br J Nutr, 2016, 116(11): 1935–1944.
- [41] Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(7): a006247.
- [42] Hernandez F, Lucas JJ, Avila J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(s1): 141–144.
- [43] Kremer A, Louis JV, Jaworski T, et al. GSK3 and Alzheimer's disease: facts and fiction[J]. Front Mol Neurosci, 2011, 4: 17.
- [44] Blalock EM, Geddes JW, Chen KC, et al. Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(7): 2173–2178.
- [45] De Ferrari GV, Inestrosa NC. Wnt signaling function in Alzheimer's disease[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2000, 33(1): 1–12.
- [46] Bhat RV, Budd Haeberlein SL, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies[J]. J Neurochem, 2004, 89(6): 1313–1317.
- [47] Plattner F, Angelo M, Giese KP. The roles of cyclin-dependent kinase 5 and glycogen synthase kinase 3 in tau hyperphosphorylation[J]. J Biol Chem, 2006, 281(35): 25457–25465.
- [48] Avila J, Lucas JJ, Perez M, et al. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions[J]. Physiol Rev, 2004, 84(2): 361–384.
- [49] Kerr F, Bjedov I, Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: switching the light on multiple targets for dementia using animal models[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 297.
- [50] Wada A, Yokoo H, Yanagita T, et al. Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases[J]. J Pharmacol Sci, 2005, 99(4): 307–321.
- [51] Serrano FG, Tapia-Rojas C, Carvajal FJ, et al. Andrographolide reduces cognitive impairment in young and mature AbetaPPsw/PS-1 mice[J]. Mol Neurodegener, 2014, 9: 61.
- [52] Wang J, Jing Y, Song L, et al. Neuroprotective effects of Wnt/beta-catenin signaling pathway against Abeta-induced tau protein overphosphorylation in PC12 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 471(4): 628–632.
- [53] Zhang L, Bahety P, Ee PL. Wnt co-receptor LRP5/6 overexpression confers protection against hydrogen peroxide-induced neurotoxicity and reduces tau phosphorylation in SH-SY5Y cells[J]. Neurochem Int, 2015, 87: 13–21.
- [54] Yao Y, Chen X, Bao Y, et al. Puerarin inhibits beta-amyloid peptide 142-induced tau hyperphosphorylation via the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 9081–9085.
- [55] Sawicki Y, Yarla NS, Peluso I, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: the preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2017, 108: 33–57.
- [56] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(6): 719–732.
- [57] Ajmone-Cat MA, D'urso MC, 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 Behav Immun, 2016, 55: 225–235.
- [58] Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3)[J]. Trends Immunol, 2010, 31(1): 24–31.
- [59] Hoefflich KP, Luo J, Rubie EA, et al. Requirement for glycogen synthase kinase-3beta in cell survival and NF-kappaB activation[J]. Nature, 2000, 406(6791): 86–90.
- [60] Jiang DQ, Wei MD, Wang KW, et al. Nicotine contributes to the neural stem cells fate against toxicity of microglial-derived factors induced by Abeta via the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(3): 257–268.