

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000608

姜黄素影响 N2a/APP695swe 细胞中 ABCA1 表达的机制研究

许 可, 向 月, 孙洁芸, 张 雄, 李 昱

(重庆医科大学神经科学研究中心、病理学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究姜黄素(Curcumin)对 N2a/APP695swe 细胞钙调神经磷酸酶(Calcineurin, CaN)活性和三磷酸腺苷结合转运子 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)表达的影响;探讨 Curcumin 影响 N2a/APP695swe 细胞中 ABCA1 表达的可能机制。**方法:**MTT 法分别检测 1、5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 或 0.1、0.5、1、2、4 $\mu\text{mol/L}$ CsA 活性抑制剂环孢素 A(CyclosporinA, CsA)对 N2a/APP695swe 细胞存活率的影响;依据 MTT 筛选结果,分为正常对照组、模型组、Curcumin 组;5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 处理 24 h 的 N2a/APP695swe 细胞、CsA 组;0.5 $\mu\text{mol/L}$ CsA 处理 48 h 的 N2a/APP695swe 细胞。酶底物显色法检测 CaN 活性, real-time PCR、Western blot 检测 ABCA1 表达水平的变化。**结果:**与未处理组比较, 5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 组细胞存活率 $[(110.495 \pm 4.005)\%]$ 最高($P=0.023$); 0.1、0.5、1、2、4 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组细胞存活率依次为 $(105.532 \pm 4.292)\%$ 、 $(115.211 \pm 4.826)\%$ 、 $(76.317 \pm 4.475)\%$ 、 $(69.177 \pm 5.267)\%$ 、 $(54.687 \pm 3.912)\%$, 与未处理组比较, 0.5、1、2、4 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组差异均有统计学意义(P 值依次为 0.001、0.000、0.000、0.000);酶底物显色法显示与正常对照组 $[(18.519 \pm 1.664) \text{ nmol/mg}]$ 比较, 模型组 CaN 活性 $[(24.488 \pm 3.041) \text{ nmol/mg}]$ 增加($P=0.007$), Curcumin 组 $[(16.717 \pm 2.055) \text{ nmol/mg}]$ 、CsA 组 $[(4.928 \pm 1.232) \text{ nmol/mg}]$ CaN 活性明显受到抑制(P 值依次为 0.002、0.000);real-time PCR 和 Western blot 显示 Curcumin 组 ABCA1 表达量 (real-time PCR: 1.988 ± 0.355 ; Western blot: 0.294 ± 0.015) 高于模型组 (real-time PCR: 1.000 ± 0.000 ; Western blot: 0.175 ± 0.008), 差异有统计学意义 (real-time PCR: $P=0.009$; Western blot: $P=0.000$);与模型组比较, CsA 组 (real-time PCR: 4.000 ± 0.464 ; Western blot: 0.470 ± 0.016) 的 ABCA1 表达水平增加 (real-time PCR: $P=0.000$; Western blot: $P=0.000$)。**结论:**Curcumin 能上调 N2a/APP695swe 细胞中 ABCA1 的表达, 其机理可能与抑制 CaN 活性有关。

【关键词】阿尔茨海默病; 钙调神经磷酸酶; 三磷酸腺苷结合盒转运子 A1; 姜黄素; 环孢素 A

【中图分类号】Q256; R741.02

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-10-29

Curcumin up-regulates ABCA1 expression through inhibiting the activity of CaN in N2a/APP695swe cells

Xu Ke, Xiang Yue, Sun Jieyun, Zhang Xiong, Li Yu

(Institute of Neuroscience; Teaching and Research Section of Pathology, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of Curcumin on the activity of Calcineurin(CaN) and the expression of ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1) in N2a/APP695swe cells, and to explore the mechanism of the regulation of Curcumin on the expression of ABCA1 in N2a/APP695swe cells. **Methods:** MTT assay was used to detect N2a/APP695swe cell viabilities in different concentrations of Curcumin or the CaN activity inhibitor cyclosporinA(CsA) treatment. According to the results determined by MTT, N2a/APP695swe cells were co-cultured with 5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin for 24 h, or 0.5 $\mu\text{mol/L}$ CsA for 48 h, then, the CaN activities were measured by enzyme substrate color metric methods. Western blot and real-time PCR were performed to evaluate the expression of ABCA1. **Results:** Cell survival rate was $(110.495 \pm 4.005)\%$, the highest in 5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin group($P=0.023$), followed by $(105.532 \pm 4.292)\%$, $(115.211 \pm 4.826)\%$, $(76.317 \pm 4.475)\%$, $(69.177 \pm 5.267)\%$, $(54.687 \pm 3.912)\%$, respectively in 0.1, 0.5, 1, 2, 4 $\mu\text{mol/L}$ CsA groups. There were significant differences in cell survival rate between untreated group and 0.5, 1, 2, 4 $\mu\text{mol/L}$ CsA groups ($P=0.001, 0.000, 0.000, 0.000$). Compared with that $(18.519 \pm 1.664) \text{ nmol/mg}$ of normal group, the CaN activity was increased in N2a/APP695swe cells $(24.488 \pm 3.041) \text{ nmol/mg}$ ($P=0.007$), CaN activities were distinctly decreased in Curcumin group $(16.717 \pm$

作者介绍: 许 可, Email: xuzhong1992@163.com,

研究方向: 阿尔茨海默病。

通信作者: 李 昱, Email: liyu100@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81271426)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150405.2049.007.html>

(2015-04-05)

2.055) nmol/mg ($P=0.002$) and CsA group (4.928 ± 1.232) nmol/mg ($P=0.000$). Furthermore, Western blot and real-time PCR showed that the expression of ABCA1 was higher in Curcumin group (real-time PCR: 1.988 ± 0.355 ; Western blot: 0.294 ± 0.015) than in the model group (real-time PCR: 1.000; Western blot: 0.175 ± 0.008) ($P=0.009$ in real-time PCR and $P=0.000$ in Western blot). Compared with that of model group, the expression of ABCA1 in CsA group (real-time PCR: 4.000 ± 0.464 ; Western blot: 0.470 ± 0.016) was increased (both $P=0.000$ in real-time PCR and Western blot). **Conclusion:** Curcumin may up-regulate the expression of ABCA1 in N2a/APP695swe cells via inhibiting the CaN activity.

【Key words】Alzheimer's disease; Calcineurin; ATP-binding cassette transporter A1; Curcumin; cyclosporinA

脑组织中的胆固醇主要分布于脂筏, 胆固醇的水平会直接影响脂筏的功能, 其不仅与信号传导、神经突触可塑性密切相关, 还是阿尔茨海默病 (Alzheimer's diseases, AD) 重要病变过程 β 淀粉样蛋白 (amyloid β peptide, A β) 生成的重要场所; 脑组织主要通过三磷酸腺苷结合转运子 (ATP-binding cassette transporter, ABC) 跨膜转运体转运脑内过多的胆固醇, 如在维持脑内胆固醇平衡起着关键作用的 ABCA1^[1]。研究发现脑内高胆固醇水平会增加 A β 沉积, 加速 AD 发病进程, 使用药物降低胆固醇水平, A β 沉积则会减少^[2]。流行病学也发现高胆固醇血症的老年人群更易患 AD, 而适当服用降胆固醇药物的患者发病率会降低^[3], 说明胆固醇代谢紊乱与 AD 的发病过程关系密切, ABCA1 可能成为治疗 AD 的新靶点。

姜黄素 (Curcumin) 是从姜黄中萃取的酚性色素, 具有抗炎、抗氧化反应、降低胆固醇等药理作用, 对 AD 有神经保护作用^[4]。目前研究已证实 Curcumin 能通过过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ)-肝 X 受体 (LXR)-ABCA1 信号通路促进胆固醇排出^[5], 而 PPAR γ 的表达及活性受钙调神经磷酸酶 (Calcineurin, CaN) 活性的影响^[6], 这提示 CaN 可能参与影响 ABCA1 转运胆固醇过程。关于 Curcumin 改善 AD 脂代谢紊乱中发挥重要作用的 ABCA1 的表达是否可能受 CaN 活性的影响目前尚无报道。本实验以 N2a/APP695swe 细胞作为体外 AD 模型, 分别采用 Curcumin 或 CaN 活性抑制剂环孢素 A (CyclosporinA, CsA), 检测其对 N2a/APP695swe 细胞 CaN 活性和 ABCA1 表达水平的影响, 探讨 Curcumin 影响 N2a/APP695swe 细胞的 ABCA1 表达是否可能与 CaN 活性有关。

1 材料与方法

1.1 主要药物及试剂

DMEM、OPTI-MEM 培养基均购自 Gibco 公司; 胎牛血清 (FBS) 购自 Hyclone 公司; Curcumin 购自 Sigma 公司 (原药以 DMSO 溶解, 配成 300 μ mol/L 母液, 分装后 -80 $^{\circ}$ C 保存); CyclosporinA 购自 Enzo 公司 (原药以 DMSO 溶解, 配成 210 μ mol/L 母液, 分装后 -20 $^{\circ}$ C 保存); CaN 活性检测试剂盒购自 Calbiochem 公司; β -actin 抗体购自北京四正柏生物科技有限公司; ABCA1 抗体购自 Abcam 公司; 辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠购自联科生物技术公司; Western blot 试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; RNA 提取试剂盒, 逆转录试剂盒, real-time PCR 试剂盒均购自 TaKaRa 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 小鼠成神经瘤 (Neuro-2a, N2a) 细胞 (厦门大学许华曦教授提供) 有 2 种类型: 野生型 (N2a/wt) 和稳定表达 Swedish 家族突变的人 APP695 型 (N2a/APP695swe)。用体积分数为 47% OPTI-MEM、47% DMEM、5% FBS、1% 双抗组成的混合液在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 环境下培养, 取对数生长期细胞用于实验。

1.2.2 MTT 检测 取对数生长期 N2a/APP695swe 细胞分别接种于 2 块 96 孔板, 每孔 200 μ l 培养基均含 5×10^3 个细胞, 分别以终浓度 1、5、10、20、40 μ mol/L Curcumin 处理 24 h^[7] 或终浓度为 0.1、0.5、1、2、4 μ mol/L CsA 处理 48 h^[8] 后, 每孔加入 20 μ l MTT (5 mg/ml), 作用 4 h 后弃上清, 加入 DMSO 终止反应并测定每孔吸光度 (absorbance, A) 值 (570 nm), 计算细胞存活率, 存活率 = (实验组平均 A 值 / 对照组平均 A 值) $\times 100\%$ 。

1.2.3 CaN 活性检测 本实验分为正常对照组: N2a/wt 细胞; 模型组: N2a/APP695swe 细胞; Curcumin 组: 5 μ mol/L Curcumin 处理 24 h 的 N2a/APP695swe 细胞; CsA 组: 0.5 μ mol/L CsA 处理 48 h 的 N2a/APP695swe 细胞。具体操作步骤参照检测试剂盒说明书, 实验原理是 100 nmol/L 的冈田酸 (okadaic acid, OA) 能彻底抑制除 CaN 之外其他磷酸酶活性, 而 OA

结合依他酸(egtzicacid, EGTA)能彻底抑制包括 CaN 在内的磷酸酶活性。通过分别监测 100 nmol/L 的 OA 作用存在或缺失情况下无机磷从磷酸化的底物肽中释放的量来测定 CaN 活性。CaN 活性以每毫克蛋白样品磷酸根释放量(nmol/mg)表示。

1.2.4 Real-time PCR 检测 本实验分为模型组: N2a/APP695swe 细胞; Curcumin 组: 5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 处理 24 h 的 N2a/APP695swe 细胞; CsA 组: 0.5 $\mu\text{mol/L}$ CsA 处理 48 h 的 N2a/APP695swe 细胞。用 TRIzol 法抽提各组细胞的总 RNA, 紫外分光光度计检测浓度和纯度, 并逆转录为 cDNA。逆转录体系、PCR 扩增体系及反应条件均参照说明书设定。采用染料法(SYBR Green I), 每样本做 3 复孔, 以 β -actin 为内参, 进行 real-time qPCR 扩增, 检测各样本的荧光阈值循环数(Ct)值。根据溶解曲线判断 PCR 反应的特异性, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法进行相对定量分析, 求得目的基因的相对表达水平。相关引物均由上海生工生物工程有限公司设计合成, ABCA1 引物序列, 上游: 5'-CAATGTCAAGGTGTGGTTCAAT-3', 下游: 5'-GCTGCTGTTTAGTGAA-3'; β -actin 引物序列, 上游: 5'-TCCTGTGGCATCCACGAAACT-3', 下游: 5'-GAAGCATTTG-CGGTGGACGAT-3'。

1.2.5 Western blot 检测 本实验分组同 1.2.4, 加入含 PMSF 的裂解液提取总蛋白, 用 BCA 法测蛋白质浓度。取相同质量蛋白变性上样, SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜。封闭液封闭 2 h 后置于一抗稀释液[ABCA1(1:800), β -actin(1:1 000)]4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。次日洗膜, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗稀释液[山羊抗小鼠(1:5 000)]孵育 1 h, 用化学发光法于暗室中曝光、显影、定影。凝胶成像仪摄像后用 Quantity One 软件分析各条带灰度值。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 16.0 软件, 所有数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两独立样本均数比较采用 t 检验, 多样本均数间两两比较采用单因素方差分析 LSD- t 检验方法, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 MTT 检测结果

2.1.1 Curcumin 对 N2a/APP695swe 细胞存活率的影响 不同浓度 Curcumin 作用细胞 24 h 后, 各药物处理组细胞存活率依次为(101.513 $\pm$ 3.515)%、(110.495 $\pm$ 4.005)%、(109.520 $\pm$ 3.286)%、(89.794 $\pm$ 5.824)%、(83.848 $\pm$ 8.561)%。方差分析 6 组细胞存活率的差异, 差异有统计学意义($F=13.873, P=0.000$)。两两比较结果显示, 与未处理组比较, 1 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞存活率差异无统计学意义($P=0.714$), 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞存活率

均明显增高, 且差异均有统计学意义(P 值依次为 0.023 和 0.036), 20、40 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞存活率均明显下降, 且差异均有统计学意义(P 值依次为 0.026 和 0.002), 见表 1。选择 5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 用于后续实验。

表 1 姜黄素对 N2a/APP695swe 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab.1 Effect of curcumin on the survival rate of N2a/APP695swe cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	存活率 (%)
未处理组	100.000 $\pm$ 0.000
1 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 组	101.513 $\pm$ 3.515 ^a
5 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 组	110.495 $\pm$ 4.005 ^b
10 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 组	109.520 $\pm$ 3.286 ^c
20 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 组	89.794 $\pm$ 5.824 ^d
40 $\mu\text{mol/L}$ Curcumin 组	83.848 $\pm$ 8.561 ^e
F 值	13.873
P 值 *	0.000

注: *. 组内比较; a, 与未处理组比较 $P=0.714$; b, 与未处理组比较 $P=0.023$; c, 与未处理组比较 $P=0.036$; d, 与未处理组比较 $P=0.026$; e, 与未处理组比较 $P=0.002$

2.1.2 CsA 对 N2a/APP695swe 细胞存活率的影响 不同浓度 CsA 作用 N2a/APP695swe 细胞 48 h 后, 各药物处理组细胞存活率依次为(105.532 $\pm$ 4.292)%、(115.211 $\pm$ 4.826)%、(76.317 $\pm$ 4.475)%、(69.177 $\pm$ 5.267)%、(54.687 $\pm$ 3.912)%。方差分析 6 组细胞存活率的差异, 差异有统计学意义($F=103.185, P=0.000$)。两两比较结果显示, 与未处理组比较, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞存活率差异无统计学意义($P=0.118$), 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞存活率明显增加, 且差异有统计学意义($P=0.001$), 1、2、4 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞存活率均明显下降, 差异均有统计学意义($P=0.000$), 见表 2。选择 0.5 $\mu\text{mol/L}$ CsA 用于后续实验。

表 2 环孢素 A 对 N2a/APP695swe 细胞生存率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab.2 Effect of CsA on the survival rate of N2a/APP695swe cell ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	生存率 (%)
未处理组	100.000 $\pm$ 0.000
0.1 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组	105.532 $\pm$ 4.292 ^a
0.5 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组	115.211 $\pm$ 4.826 ^b
1 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组	76.317 $\pm$ 4.475 ^c
2 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组	69.177 $\pm$ 5.267 ^c
4 $\mu\text{mol/L}$ CsA 组	54.687 $\pm$ 3.912 ^c
F 值	103.185
P 值 *	0.000

注: *. 组内比较; a, 与未处理组比较 $P=0.118$; b, 与未处理组比较 $P=0.001$; c, 与未处理组比较 $P=0.000$

2.2 Curcumin 对 N2a/APP695swe 细胞 ABCA1 mRNA 和蛋白表达影响

Real-time PCR 结果显示, Curcumin 组 ABCA1 mRNA 相对表达量 (1.988 ± 0.355) 明显高于模型组 (1.000 ± 0.000), 且差异有统计学意义 ($t=4.819, P=0.009$); Western blot 结果显示, 内参 β -actin 的表达水平未受影响, 模型组、Curcumin 组 ABCA1 与内参 β -actin 灰度之比为目的基因蛋白的表达水平, 分别为 $0.175 \pm 0.008, 0.294 \pm 0.015$, Curcumin 组 ABCA1 蛋白表达量高于模型组 ($t=12.182, P=0.000$), 见图 1。

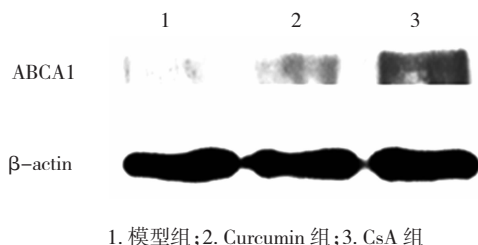


图 1 Western blot 法检测各组 N2a/APP695swe 细胞内 ABCA1 蛋白的表达

Fig.1 Expressions of ABCA1 in N2a/APP695swe cells of various groups detected by Western blot

2.3 Curcumin 和 CsA 对 N2a/APP695swe 细胞 CaN 活性影响

酶底物显色法结果显示, 正常对照组、模型组、Curcumin 组、CsA 组细胞 CaN 活性分别为 (18.519 ± 1.664) nmol/mg、(24.488 ± 3.041) nmol/mg、(16.717 ± 2.055) nmol/mg、(4.928 ± 1.232) nmol/mg。方差分析 4 组细胞 CaN 活性的差异, 差异有统计学意义 ($F=45.476, P=0.000$)。两两比较结果显示, 模型组细胞 CaN 活性较正常对照组明显增加, 差异有统计学意义 ($P=0.007$); 与模型组比较, Curcumin 组、CsA 组细胞 CaN 活性下降, 差异有统计学意义 (P 值依次为 $0.002, 0.000$); Curcumin 组与正常对照组比较, 差异无统计学意义 ($P=0.313$)。

2.4 抑制 N2a/APP695swe 细胞 CaN 活性对 ABCA1 mRNA 和蛋白表达的影响

real-time PCR 结果显示, CsA 组 ABCA1 mRNA 相对表达量 (4.000 ± 0.464) 明显高于模型组 (1.000), 差异有统计学意义 ($t=11.207, P=0.000$)。Western blot 结果显示, 内参 β -actin 的表达水平未受影响, CsA 组 ABCA1 蛋白表达量 (0.470 ± 0.016) 高于模型组 (0.175 ± 0.008), 差异有统计学意义 ($t=28.342, P=0.000$), 见图 1。

3 讨论

目前研究发现, 多酚类天然植物提取物 Curcumin 能通过抑制糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β) 的活

性减少 A β 水平发挥防治 AD 作用^[4]。本实验证实使用不同浓度 Curcumin 处理 N2a/APP695swe 细胞后, 低浓度范围内的 Curcumin 就能够增加 AD 细胞的存活率, 发挥保护作用, 提示 Curcumin 有望成为防治 AD 的重要植物源性药物。另外, 大量文献报道 Curcumin 具有调节胆固醇代谢的药理作用, Shin 等^[9]发现 Curcumin 能显著降低动脉粥样硬化老鼠体内 LDL-胆固醇并升高 HDL-胆固醇水平, 临床试验也发现低剂量 Curcumin 能够降低急性冠脉综合征患者的总胆固醇和 LDL-胆固醇水平^[10]。但目前关于姜黄素对脑组织的胆固醇代谢的调节作用及机制研究的报道尚少见, 本实验室前期研究发现 Curcumin 可以通过激活 LXR β /RXR α -ABCA1-apoA-I 胆固醇转运体促进慢性脑血流灌注不足老年鼠脑内胆固醇的排出, 改善脑缺血引发的脑损伤^[11], 这一研究结果提示 Curcumin 能够间接影响胆固醇转运关键蛋白 ABCA1 的表达, 发挥神经保护作用。本实验给予 N2a/APP695swe 细胞 Curcumin 处理, 发现 AD 细胞内 ABCA1 水平明显上调, 证实了 Curcumin 能够上调 AD 细胞中的 ABCA1 表达。

CaN 广泛分布于脑组织, 并参与多种细胞功能调节。在神经突触的生长发育、可塑性方面具有重要作用, 与老年性痴呆也有密切关系^[12]。对 Tg2576 转基因 AD 小鼠使用 CaN 活性抑制剂 FK506 处理, 小鼠记忆功能改善和树突棘密度增加, 研究表明抑制 CaN 活性可能是治疗 AD 的有效途径^[13]。早期有研究检测 AD 大脑的 CaN 活性是下降的, 并认为 CaN 的活性下降导致了 tau 蛋白的过度磷酸化, 进而引起 AD 的发生^[14]。然而, 近年研究发现用免疫沉淀法测 AD 患者 CaN 活性, 大脑的 CaN 活性显著增高^[15], 在 AD 动物模型上也得到了证实。目前 CaN 的活性在 AD 中是否升高还存在一定争议, 因此本实验就 N2a/APP 细胞 CaN 活性与正常对照组作了比较, 发现 N2a/APP 细胞的 CaN 活性明显比 N2a/wt 细胞升高, 证实了 Qian^[15]的观点。此外, 有文献报道 CaN 活性抑制剂 CsA 对 AD 模型具有积极治疗作用^[16], 本实验证实一定浓度的 CsA 对 N2a/APP695swe 细胞的生长具有保护作用, 但 CsA 的保护作用并不呈浓度依赖性, 且本实验仅 $0.5 \mu\text{mol/L}$ 组具有明显保护作用, 提示仅小范围低浓度 CsA 对神经细胞具有神经

保护作用,并发现 CsA 上调 AD 细胞中 ABCA1 的表达。在本实验中我们首次检测了 Curcumin 对神经细胞 CaN 活性的影响,发现 N2a/APP695swe 细胞经 Curcumin 处理,CaN 活性下调。因此,推测 Curcumin 对 AD 神经保护的机制是抑制 AD 细胞 CaN 活性而上调 ABCA1 的表达。

综上所述,Curcumin 可能是通过抑制 AD 细胞中 CaN 活性而上调 ABCA1 的表达,本实验为 Curcumin 能够改善 AD 脂代谢紊乱提供了新的理论基础。然而,Curcumin 抑制 CaN 活性而影响 ABCA1 表达的详细机制仍有待于进一步的深入研究。

参 考 文 献

- [1] Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, et al. Deletion of Abca1 increases A β deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 43236–43242.
- [2] Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(4): 345–351.
- [3] Sano M, Bell KL, Galasko D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2011, 77(6): 556–563.
- [4] Zhang X, Yin WK, Shi XD, et al. Curcumin activates Wnt/ β -catenin signaling pathway through inhibiting the activity of GSK-3 β in APPswe transfected SY5Y cells[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(5): 540–546.
- [5] Dong SZ, Zhao SP, Wu ZH, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1–2): 281–285.
- [6] Bao Y, Li R, Jiang J, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits endothelin-1-induced cardiac hypertrophy via the calcineurin/NFAT signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 317(1–2): 189–196.
- [7] Villaflores OB, Chen YJ, Chen CP, et al. Effects of curcumin and demethoxycurcumin on amyloid- β precursor and tau proteins through the internal ribosome entry sites: a potential therapeutic for Alzheimer's disease[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51(4): 554–564.
- [8] Skardelly M, Glien A, Groba C, et al. The influence of immunosuppressive drugs on neural stem/progenitor cell fate in vitro[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(20): 3170–3181.
- [9] Shin SK, Ha TY, McGregor RA, et al. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(12): 1829–1840.
- [10] Alwi I, Santoso T, Suyono S, et al. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome[J]. *Acta Med Indones*, 2008, 40(4): 201–210.
- [11] Tian M, Zhang X, Wang L, et al. Curcumin induces ABCA1 expression and apolipoprotein A-I-mediated cholesterol transmembrane in the chronic cerebral hypoperfusion aging rats[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(5): 1027–1042.
- [12] Klee CB, Ren H, Wang X. Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(22): 13367–13370.
- [13] Cavallucci V, Berretta N, Nobili A, et al. Calcineurin inhibition rescues early synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(3): 541–548.
- [14] Lian Q, Ladner CJ, Magnuson D, et al. Selective changes of calcineurin (protein phosphatase 2B) activity in Alzheimer's disease cerebral cortex[J]. *Exp Neurol*, 2001, 167(1): 158–165.
- [15] Qian W, Yin X, Hu W, et al. Activation of protein phosphatase 2B and hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2011, 23(4): 617–627.
- [16] Kim HS, Lee JH, Lee JP, et al. Amyloid β peptide induces cytochrome C release from isolated mitochondria[J]. *Neuroreport*, 2002, 13(15): 1989–1993.

(责任编辑: 冉明会)

《重庆医科大学学报》

在线投稿网址: cyxb.alljournals.ac.cn