

· 综述 ·

mTOR信号通路与自噬在神经退行性疾病中的研究进展

刘友胜 白银宝 金山

010010 呼和浩特, 内蒙古医科大学(刘友胜、白银宝); 010050 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院普外科(金山)

通信作者: 金山, Email: jinshangood@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.015

【摘要】 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, mTOR在上游信号分子Rheb、TSC1/2的调控下使下游4E-BP和p70S6K做出相应的反应, 进而影响蛋白质合成来调节细胞生长和增殖。自噬是细胞的一种自我保护机制, 神经退行性疾病中某些聚集蛋白的清除主要依靠自噬来完成。近些年研究表明, 诸如阿尔茨海默病等神经退行性疾病与甲状腺功能、mTOR信号通路和自噬的异常有关。因此, 对甲状腺功能、mTOR通路及自噬的研究有助于了解神经退行性疾病的发生机制, 以更好预防和治疗该疾病。

【关键词】 mTOR信号通路; 自噬; 甲状腺功能; 神经退行性疾病; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460157); 内蒙古自治区“草原英才”工程

Research progress on mTOR signaling pathway and autophagy in neurodegenerative diseases

Liu Yousheng, Bai Yinbao, Jin Shan

Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China (Liu YS, Bai YB); Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China (Jin S)

Corresponding author: Jin Shan, Email: jinshangood@163.com

【Abstract】 The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a conserved serine/threonine kinase, which reacts downstream 4E-BP and p70S6K under the control of upstream signal molecules Rheb and TSC1/2, and then affecting protein synthesis to regulate cell growth and proliferation. Autophagy is a self-protection mechanism of cells and the clearance of certain aggregate proteins in neurodegenerative diseases mainly relies on autophagy. Recent studies have indicated that neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease are associated with abnormalities in thyroid function, mTOR signaling pathway, and autophagy. Therefore, studies on thyroid function, mTOR pathway and autophagy can help to understand the mechanism of neurodegenerative diseases to prevent and treat the disease.

【Key words】 mTOR signaling pathway; Autophagy; Thyroid function; Neurodegenerative diseases; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81460157); Grassland Talents Project of Inner Mongolia Autonomous Region

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是由2 549个氨基酸组成的蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶蛋白(PIKK)家族并普遍表达于细胞质。mTOR参与蛋白质的合成和降解,与衰老、肿瘤以及代谢性疾病的发生密切相关。甲状腺功能正常对中枢神经系统的发育和维持是至关重要的,否则会出现情感、认知等大脑功能障碍。神经退行性疾病是以神经退行性改变—

大量病理性蛋白聚集为特征,并出现相应的认知功能障碍等的一类疾病,包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)等^[1]。相关研究表明该类疾病的受体依赖性自噬途径受损是驱动该类疾病发展的主要病理机制之一^[2]。而mTOR是调节自噬的重要途径,其中甲状腺激素也参与对mTOR通路的激活,因此,阐明甲状腺功能与mTOR及细胞

自噬在神经退行性疾病中的作用将有助于从分子水平上对该类疾病进行分析和治疗。

一、mTOR 和 mTOR 复合物

mTOR 是一种保守的丝/苏氨酸蛋白激酶, 相对分子质量为 289 000。mTOR 激酶催化结构域(KIN) 中 Thr-2446、Ser-2448 和 Ser-2481 位点发生磷酸化与 mTOR 活性相关^[3]。FKBP12-雷帕霉素结合结构域(FRB) 与 KIN 相邻, 雷帕霉素与 FKBP12 结合可以抑制 mTOR-蛋白质复合物形成, 使 mTOR 活性下降。已知 mTOR 由 mTORC1、mTORC2 两种功能不同的复合体构成。mTORC1 主要功能成分是 raptor, 它磷酸化 mTOR 下游蛋白, 如 p70S6Ks、4EBPs 和 STAT3, 并与雷帕霉素竞争结合 FRB 结构域以激活其活性, 而 PRAS40 和 Deptor 是 mTORC1 的负调节因子。mTORC2 含有雷帕霉素不敏感 mTOR 伴侣 (Rictor), 主要在肌动蛋白细胞骨架的组织中起作用, 可使 Akt 发生磷酸化, Akt 还可以通过激活 mTORC1 进而抑制 FOXO 核募集^[4]。TSC1/2 是 mTOR 的关键上游调节因子, 通过 Rheb(在脑中表达的 Ras 同源物) 抑制 mTORC1/2 活性。此外, 还有一些激酶可通过磷酸化作用调控结节性硬化症复合物(tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2) 的活性和异二聚体的形成, 最终使 mTOR 激活或抑制。

二、PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路通过激活磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 参与细胞对生长因子如胰岛素、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF) 和表皮衍生生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR) 的调控。生长因子(如胰岛素) 和营养素(如葡萄糖) 与膜受体结合以激活 I 类 PI3K, 该过程产生 PIP3, 其将蛋白激酶 B(PKB/Akt) 及其活化剂磷酸肌醇依赖性激酶 1(PDK1) 募集至质膜, 导致 PKB/Akt 的活化; 活化的 PKB/Akt 通过抑制 mTOR 的负调节因子 TSC1/2, 并激活 mTOR 激活剂 Rheb(脑中富含 Ras 同源物) 间接激活 mTOR, mTOR 磷酸化并激活 S6 激酶 1(p70S6K1), 即反过来促进蛋白质翻译。此外, mTOR 磷酸化并灭活真核起始因子 4E 结合蛋白(4E-BP)。其中 mTOR/p70S6K 的持续激活抑制 Akt 活性是最重要的负反馈机制^[5]。该机制通过 mTOR 介导的胰岛素受体底物-1(IRS-1) 丝氨酸磷酸化作用, 诱导 IRS-1 失活和降解, 从而消除 PI3K/Akt 与胰岛素和 IGF-1 受体及其他活化受体的偶联。

三、mTOR 调节自噬

调节翻译的 p70S6K 和 4EBP 以及抑制自噬的 Ulk1 和 Atg13 是 mTORC1 的最佳特征性底物, 这些底物可以导致 mTOR 下游的多种细胞反应^[6]。自噬作为一种自我降解机制, 在细胞存活和保持细胞代谢平衡方面起着重要作用。该分解代谢通过双膜结构(自噬体) 封闭细胞质并随后将其递送至液泡。同时自噬作为维持细胞营养水平的饥饿反应, 有助于细胞内细胞器稳态的调节^[7], 自噬在清除有毒/聚集的蛋白质和损伤细胞过程中发挥关键作用。自噬过程中的自噬相关(Atg) 蛋白在三个不同阶段(起始、延伸和成熟) 协调囊泡的形成。自噬体通过与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 最后使包裹物降解。生理条件下, mTORC1 与 Ulk1 复合物(Ulk1/Atg13/FIP200/Atg101) 通过直接作用抑制吞噬细胞形成。饥饿条件或雷帕霉素处理下, mTORC1 介导的 Atg13 和 Ulk1 磷酸化被抑制, 使 Ulk1 和 Ulk1 介导的 Atg13、FIP200 和 Ulk1 去磷酸化依赖性激活, 进而触发自噬的发生。同时激活的还有另一种复合物, 该复合物包含(在其他蛋白质中) III 类 PI3K Vps34 和蛋白质 Beclin-1。Vps34(III 类 PI3K) 激活是形成新自噬体所必需的, 并且通过与 Beclin-1 结合而增强。第二泛素化样反应涉及微管相关蛋白 1 轻链(LC3) 与脂质磷脂酰乙醇胺(PtdEtn) 的耦合。LC3 被 Atg4 切割形成胞质 LC3-I, 通过 Atg7(E1 样) 和 Atg3(E2 样) 的作用与 PtdEtn 耦合产生 LC3-II。LC3-II 与膜的两侧结合, 直至与溶酶体融合, 细胞质的 LC3-II 被 Atg4 再循环至 LC3-I, 膜内的 LC3-II 则被降解。然后将自噬体以细胞因子依赖性方式沿微管转移至溶酶体, 在溶酶体水解酶作用下降解^[8], 同时 mTORC1 还可以负调节溶酶体。Roczniak-Ferguson 等^[9] 已经证明 mTORC1 通过转录因子 EB(TFEB) 调节溶酶体, TFEB 是一种基本的螺旋-环状螺旋亮氨酸拉链转录因子, 对溶酶体功能的调控起关键作用。

四、mTOR 与神经元、学习、记忆及突触可塑性的关系

mTOR 在神经元中高表达, 胚胎发育期间, mTOR 信号通路作为有效的神经元存活和分裂信号, 响应生长因子和机体调节^[10-11]。mTOR 途径可促进脑发育中神经元突起(树突和轴突) 的延伸。就树突形态发生而言, 激活的 mTOR 导致树突分枝增加, 树突中未成熟的丝状伪足突起数量增加, 成熟树突棘密度降低^[12]。mTORC1 活化诱导蛋白质和脂质合成, 随着质膜的扩张而增加细胞的质量, 这有利于发育过程中的轴突导向。其中 mTORC1 介导

的局部蛋白质或脂质合成可能参与神经元轴突和树突的延伸。mTORC2通过肌动蛋白动力作用,可能作为生长运动的促进因子,包括神经元突起路径的发生和延伸。大脑的发育过程中控制分裂/迁移过程逐步演变为控制突触可塑性和成人大脑记忆与学习的过程。因此,在有丝分裂后神经元中mTOR通路对突触可塑性、神经元极性、神经传递、蛋白质稳定、代谢控制和应激反应(包括DNA修复)具有显著的影响^[13]。成人中枢神经系统中,mTOR对于许多形式的突触可塑性至关重要,例如海马中的长时程增强(long-term potentiation, LTP)。故依赖蛋白质合成增强突触在学习和记忆过程中起重要作用。此外,mTOR通路通过协调合成新蛋白质的时间和位置也参与突触可塑性的形成^[14-15]。mTOR调节突触可塑性的潜在分子机制非常多,通过对mTOR参与的脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)调节研究证实了几种蛋白质在突触可塑性、学习和记忆中的作用。调节突触可塑性的其他蛋白质,例如CamK II α 或 PSD-95,也同样依赖于mTOR活性^[16-17]。在老年大脑中,mTOR通过翻译和自噬深入参与蛋白质稳态调节,以避免可能导致脑退化的有毒蛋白质聚集体累积。

五、mTOR及自噬与AD

AD是老年痴呆症的主要原因,并以细胞外老年斑和细胞内神经原纤维缠结为病理特征,老年斑块主要由 β 淀粉样蛋白(A β)、跨膜淀粉样前体蛋白(APP)的蛋白水解产物组成,由 β -分泌酶和 γ -分泌酶连续切割产生A β 片段^[18]。tau(一种微管相关蛋白)蛋白过度磷酸化是驱动神经原纤维缠结并在细胞内积聚的主要成分。根据A β 假说,A β 在AD中起基本的致病作用,它在脑中引发有害的级联反应,并最终导致认知障碍^[19]。Harari等^[20]通过遗传、神经生物学、分子和行为研究的综合证据表明,A β 异常构象(单体、二聚体、寡聚体和原纤维)清除减少是突触缺陷的重要原因,由此可见,mTOR通路在AD进展中起关键作用。另外,Richardson等^[21]又对AD脑和AD小鼠模型进行研究发神经退行性疾病的发生与mTOR信号通路功能异常密切相关。Sun等^[22]对AD大脑的研究中发现海马和其他脑区Ser-2448和Ser-2481及其下游p70S6K和eIF4E的mTOR磷酸化水平增加,且mTOR通路过度激活是与AD患者的临床分期和(或)认知严重程度相一致的。在对AD和轻度认知功能损害(mild cognition impairment, MCI)受试者的下顶叶小叶脑区研究中发现,mTOR

及其下游信号p70S6K和4EBP过度活化是发生在AD进展早期,而临床前期的AD之间并无差别^[23]。自噬作为mTOR关键的下游途径与AD神经变性密切相关^[24]。在AD脑和AD动物模型中由于PI3K/Akt/mTOR通路处于过度激活状态,使集聚在神经元的病理性蛋白质不能够通过自噬途径降解,以至于不断累积^[25]。另外一项对AD脑及其早期阶段的研究发现,Beclin1(参与自噬的起始和执行蛋白)、自噬体形成的标志物(如LC3 II / I)及自噬通量标志物都相应减少^[26]。这些结果都证明了过度活化的mTOR通路主导了AD的发生。此外,AD患者中由于A β 大量的积聚及较低清除率使AD患者神经元自噬-溶酶体系统不断恶化。而自噬溶酶体是调节APP淀粉样蛋白片段清除以及去除A β 聚集体的主要细胞途径^[27]。Kapuy等^[28]在敲除Beclin-1的APP转基因小鼠中发现了明显的变性神经元和大量的A β 病理蛋白沉积在细胞外。Sumita等^[29]对细胞培养物和AD小鼠模型使用药物抑制mTOR活性,最后发现可溶性的A β 和磷酸化的tau水平均明显降低。这些研究表明,增加自噬作用可以改善小鼠的A β 病理学和相关认知障碍。多种A β (包括单体和可溶性低聚物)可以上调PI3K/Akt/mTOR通路活性^[30]。A β 单体和可溶性寡聚体与IR结合,诱导神经元IR发生内化并从树突脱离。在体外,A β 寡聚体能够使IRS-1失活,当给野生型小鼠注射天然分泌的A β 后发现脑中mTOR信号通路活性增强,并且在12个月大的APP小鼠海马区出现了A β 的大量聚集,这些结果都说明A β 可以上调mTOR通路活性^[31]。

六、mTOR和甲状腺功能与神经退行性疾病的关系

甲状腺激素对大脑的组织和功能至关重要。在成人甲状腺功能障碍会导致神经和行为障碍^[32]。研究表明甲状腺激素是通过对学习、记忆、情感及脑的突触可塑性改变过程中关键的基因和蛋白表达进行调控,进而对人的认知、情感功能产生影响^[33]。也有研究表明FT4水平和认知功能呈正相关,由于甲状腺激素的降低使血同型半胱氨酸(Hcy)随之降低,而Hcy的下降可以诱发神经中毒,进而出现认知功能障碍^[34]。海马是重要的学习记忆区域,该区域广泛分布游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)受体,当甲状腺功能出现异常时会使相应受体相关的海马长时程发生改变,同时还会导致与记忆、情感相关的神经元可塑性调节蛋白(c-fos、c-jun蛋白)含量减少,最终导致患者记忆、情感功能的降低。甲状腺功能甚至影响大脑部分区域血流量,

进而对代谢产生影响。研究已经证实,在细胞质中甲状腺激素通过与甲状腺激素受体结合成单体或二聚体的复合物,然后进入细胞核并与靶基因结合,进而调控基因转录过程。即甲状腺激素受体是一种核受体^[35]。但最近研究表明,在中枢神经系统的海马神经元细胞内,甲状腺激素可以和胞质中甲状腺激素受体结合,再通过 PI3K/Akt-mTOR 信号通路发挥作用。此外 T3 可以直接激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,并在细胞质和细胞核中检测到了响应 T3 的 Akt、mTOR 和 p70S6k 的磷酸化改变^[36-37]。在人类和动物模型中,衰老与甲状腺疾病的较高患病率相关。在老年人中,亚临床甲状腺功能减退症的患病率达 20%,而亚临床甲状腺功能亢进的患病率则在 2%~8%^[38-40]。此外,健康老年人的一些研究显示血清促甲状腺激素(TSH)和 FT3 的年龄依赖性下降以及反向 T3(rT3)的增加和维持稳定与血清 FT4 水平无关^[41-42]。根据这些数据,预计衰老与甲状腺功能障碍引起的认知和情绪障碍的高发病率有关。有人提出,被诊断患有亚临床甲状腺功能减退症的老年患者(>60岁)患抑郁症的风险增加,并且在明显甲状腺功能减退的情况下这种风险更大^[43]。

七、展望

通过近几年的深入研究,我们对 mTOR 信号通路以及与疾病的发生发展和治疗有了初步了解,也有充分的研究表明 mTOR 信号通路在调节自噬及神经退行性疾病的发生发展过程中起重要作用。但由于该通路下游效应通路太复杂,因此,其相关效应机制尚未完全阐明。本文着重强调了 mTOR 信号通路对自噬调节发挥的作用,该通路对健康神经中枢的维持至关重要。PI3K/Akt/mTOR 信号通路中一种或多种组分的改变都会影响整个系统。甲状腺功能与脑神经中枢的发生发育密切相关。有充分的证据表明甲状腺激素参与神经退行性疾病发生发展,但同时也应该考虑到一些神经退行性改变会产生类似于甲状腺功能减退症的症状。在将来的研究中应该阐明 mTOR 是如何整合各个信号通路之间的联系,明确各通路间的关系及在疾病发生过程中的作用,以及甲状腺功能是如何作用于该通路。这对于增强对神经退行性疾病的认识,并预防和治疗该类疾是十分重要的。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为刘友胜、白银宝,综述撰写为刘友胜,金山审校

参 考 文 献

- [1] Bennett DA, Yu L, Yang J, et al. Epigenomics of Alzheimer's disease [J]. *Transl Res*, 2015, 165(1): 200-220. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.05.006.
- [2] Cavallucci V, Ferraina C, D'Amelio M. Key role of mitochondria in Alzheimer's disease synaptic dysfunction [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(36):6440-6450. DOI: 10.2174/1381612811319360005.
- [3] Copp J, Manning G, Hunter T. TORC-specific phosphorylation of mTOR: phospho-Ser2481 is a marker for intact mTORC2 [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1821-1827. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3014.
- [4] Julien LA, Carriere A, Moreau J, et al. mTORC1-activated S6K1 phosphorylates Rictor on threonine 1135 and regulates mTORC2 signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(4): 908-921. DOI: 10.1128/MCB.00601-09.
- [5] Wang X, Yue P, Kim YA, et al. Enhancing mammalian target of rapamycin (mTOR)-targeted cancer therapy by preventing mTOR/raptor inhibition-initiated, mTOR/rictor-independent Akt activation [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(18): 7409-7418. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1522.
- [6] Lafay C, Page G, Perault MC, et al. A β modulates PKR, MTOR/4EBP1 and P70S6K signaling controls of translation in neural cells [J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(2): S177-S178. DOI: 10.1016/S0197-4580(04)80601-8.
- [7] Cai Y, Arikath J, Yang L, et al. Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders [J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 225-244. DOI: 10.1080/15548627.2015.1121360.
- [8] Kroemer G, White E. Autophagy for the avoidance of degenerative, inflammatory, infectious and neoplastic disease [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 121-123. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.02.003.
- [9] Roczniak-Ferguson A, Petit CS, Froehlich F, et al. The transcription factor TFEB links mTORC1 signaling to transcriptional control of lysosome homeostasis [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(228): ra42. DOI: 10.1126/scisignal.2002790.
- [10] O'Neill C. PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(7):647-653. DOI: 10.1016/j.exger.2013.02.025.
- [11] Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 24-49. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.004.
- [12] Perluigi M, Pupo G, Tramutola A, et al. Neuropathological role of PI3K/Akt/mTOR axis in Down syndrome brain [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7): 1144-1153. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.04.007.
- [13] Takei N, Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 28. DOI: 10.3389/fnmol.2014.00028.
- [14] Russo E, Citraro R, Constanti A, et al. The mTOR signaling pathway in the brain: focus on epilepsy and epileptogenesis [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(3): 662-681. DOI: 10.1007/s12035-012-8314-5.
- [15] Troca-Marín JA, Casañas JJ, Benito I, et al. The Akt-mTOR pathway in Down's syndrome: the potential use of rapamycin/rapalogs for treating cognitive deficits [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(1): 34-40. DOI: 10.2174/18715273113126660184.
- [16] Abelaira HM, Réus GZ, Neotti MV, et al. The role of mTOR in

- depression and antidepressant responses [J]. *Life Sci*, 2014, 101(1-2): 10-14. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.02.014.
- [17] Short B, Daniel Klionsky: A full plate for autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(1): 8-9. DOI: 10.1083/jcb.1891pi.
- [18] Tan CC, Yu JT, Tan MS, et al. Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(5): 941-957. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.019.
- [19] Omar ME, Eman Y, Fatma AM, et al. Study of the effect of antidepressant drugs and donepezil on aluminum-induced memory impairment and biochemical alterations in rats[J]. *Comparative Clinical Pathology*, 2015, 24(4): 847-860. DOI: 10.1007/s00580-014-1994-7.
- [20] Harari O, Cruchaga C, Kauwe JS, et al. Phosphorylated tau-A β 42 ratio as a continuous trait for biomarker discovery for early-stage Alzheimer's disease in multiplex immunoassay panels of cerebrospinal fluid[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(9): 723-731. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.032.
- [21] Richardson A, Galvan V, Lin AL, et al. How longevity research can lead to therapies for Alzheimer's disease: The rapamycin story[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 51-58. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.002.
- [22] Sun YX, Ji X, Mao X, et al. Differential activation of mTOR complex 1 signaling in human brain with mild to severe Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(2): 437-444. DOI: 10.3233/JAD-131124.
- [23] Tramutola A, Triplett JC, Di Domenico F, et al. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre-clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(5): 739-749. DOI: 10.1111/jnc.13037.
- [24] O'Neill C, Kiely AP, Coakley MF, et al. Insulin and IGF-1 signalling: longevity, protein homeostasis and Alzheimer's disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(4): 721-727. DOI: 10.1042/BST20120080.
- [25] Fu XF, Li J, Sun FX, et al. Effect of β -sheet breaker peptide on learning and memory and PI3K/AKT signaling pathway in AD model mice [J]. *J Tianjin Medical University*, 2016, 22(5): 391-395.
- [26] Norambuena A, Wallrabe H, McMahon L, et al. mTOR and neuronal cell cycle reentry: How impaired brain insulin signaling promotes Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 3(2): 152-167. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.015.
- [27] Zhang Y, Chen X, Zhao YF, et al. The role of ubiquitin proteasomal system and autophagy-lysosome pathway in Alzheimer's disease [J]. *Reviews in the neurosciences*, 2017, 28(8): 861-868. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0013.
- [28] Kapuy O, Vinod PK, Bánhegyi G. mTOR inhibition increases cell viability via autophagy induction during endoplasmic reticulum stress- An experimental and modeling study[J]. *FEBS Open Bio*, 2014, 4: 704-713. DOI: 10.1016/j.fob.2014.07.006.
- [29] Sumita T, Ono H, Suzuki T, et al. Mediobasal hypothalamic PTEN modulates hepatic insulin resistance independently of food intake in rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(1): E47-E60. DOI: 10.1152/ajpendo.00361.2013.
- [30] Caccamo A, Maldonado MA, Majumder S, et al. Naturally Secreted Amyloid- β Increases Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Activity via a PRAS40-mediated Mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(11): 8924-8932. DOI: 10.1074/jbc.M110.180638.
- [31] Di Domenico F, Coccia R, Cacciolo A, et al. Impairment of proteostasis network in Down syndrome prior to the development of Alzheimer's disease neuropathology: redox proteomics analysis of human brain[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(8): 1249-1259. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.04.013.
- [32] Dezonno RS, Lima FR, Trentin AG, et al. Thyroid hormone and astroglia: endocrine control of the neural environment [J]. *J Neuroendocrinol*, 2015, 27(6): 435-445. DOI: 10.1111/jne.12283.
- [33] Chaalal A, Poirier R, Blum D, et al. Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and β -Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 722-735. DOI: 10.1007/s12035-018-1111-z.
- [34] Stott DJ, Gussekloo J, Kearney PM, et al. Study protocol; Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism - a randomised placebo controlled Trial (TRUST) [J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1): 6. DOI: 10.1186/s12902-017-0156-8.
- [35] Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Charli JL. Regulation of TRH neurons and energy homeostasis-related signals under stress[J]. *J Endocrinol*, 2015, 224(3): R139-R159. DOI: 10.1530/JOE-14-0593.
- [36] Kenessey A, Ojamaa K. Thyroid hormone stimulates protein synthesis in the cardiomyocyte by activating the Akt-mTOR and p70S6K pathways[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(30): 20666-20672. DOI: 10.1074/jbc.M512671200.
- [37] Sui L, Wang J, Li BM. Administration of triiodo-L-thyronine into dorsal hippocampus alters phosphorylation of Akt, mammalian target of rapamycin, p70S6 kinase and 4E-BP1 in rats[J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(6): 1065-1076. DOI: 10.1007/s11064-007-9551-2.
- [38] Rai GS, Gluck T, Luttrell S. Clinical presentation of hypothyroidism in older persons[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1995, 43(5): 592-593. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb06120.x.
- [39] Blum MR, Wijsman LW, Virgini VS, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Depressive Symptoms among Elderly: A Prospective Cohort Study[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(3/4): 291-299. DOI: 10.1159/000437387.
- [40] van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6403-6409. DOI: 10.1210/jc.2005-0872.
- [41] Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2009, 70(5): 788-793. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03390.x.
- [42] Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 496-502. DOI: 10.1210/jc.2009-1845.
- [43] Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007, 44(1): 21-28. DOI: 10.1016/j.archger.2006.02.001.

(收稿日期: 2018-12-21)

(本文编辑: 戚红丹)