

# 蛋白激酶B/叉头型转录因子O亚型通路 在腹侧海马损伤大鼠中的作用

白渊翰 曾志文

518118 深圳市精神卫生中心 深圳市康宁医院双相障碍科

通信作者: 曾志文, Email: sxzak20190716@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.11.002

**【摘要】目的** 建立精神分裂症的腹侧海马损伤大鼠模型,并探讨模型大脑中蛋白激酶B(PKB/Akt)和叉头型转录因子O亚型(FoxOs)蛋白磷酸化活性水平。**方法** 健康雄性SD乳鼠随机分为2组,腹侧海马损伤组(NVHL)和对照组,每组各8只大鼠,利用脑立体定位技术注射鹅膏蕈氨酸制备腹侧海马损伤模型。第56~60天时,大鼠接受自发活动、前脉冲抑制(PPI)等行为学测试。测试完成3 d后取大鼠脑组织进行形态学观察。采用Western blot测定大鼠皮层和纹状体Akt/FoxOs磷酸化水平。**结果** 与对照组大鼠相比,NVHL大鼠腹侧海马明显损伤。安非他命诱导的自发探索活动增加[(1 014±72)次比(753±87)次, $P<0.01$ ],PPI受损[PP6:(5.04±3.24)%比(22.08±14.26)%,PP9:(11.26±5.24)%比(25.16±13.45)%,PP12:(8.17±10.45)%比(29.16±10.25)%,均 $P<0.01$ ]。大脑皮层Akt/FoxO1和纹状体Akt/FoxO1/FoxO3a磷酸化水平降低( $P<0.05$ )。**结论** 腹侧海马损伤是一个广泛应用的精神分裂症动物模型,海马损伤后大鼠皮层和纹状体Akt/FoxOs蛋白磷酸化水平下降,提示该通路参与了精神分裂症的过程。

**【关键词】** 精神分裂症; 海马损伤模型; 蛋白激酶B; 叉头型转录因子O亚型

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81701315); 广东省自然科学基金项目(2017A030313769); 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(SZGSP013); 深圳市科技计划项目(JCYJ20170306154944261); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM201612006); 深圳市医学重点学科建设经费资助项目(SZ XK043)

**Role of Akt/FoxOs signaling pathway in ventral hippocampal lesion in rats** Bai Yuanhan, Zeng Zhiwen  
Department of Bipolar Disorder, Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518118, China

Corresponding author: Zeng Zhiwen, Email: sxzak20190716@163.com

**【Abstract】Objective** To establish a rat model of hippocampal injury in schizophrenia, and to investigate the protein phosphorylation activity of protein kinase B (PKB/Akt) and forkhead box Os (FoxOs) protein in the model brain. **Methods** Healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into two groups: the neonatal ventral hippocampus lesion (NVHL) and the control group, with 8 rats in each group. The model of NVHL was established by stereotactic injection with ibotenic acid. At 56–60 days, the rats were subjected to spontaneous activity, pre pulse inhibition (PPI) and other behavioral tests. Three days after the test, the brain tissue was taken for morphological observation. Akt/FoxOs phosphorylation levels in cortex and striatum were measured by Western blot. **Results** Compared with the control group, the ventral hippocampus of NVHL rats was significantly damaged. Amphetamine induced spontaneous exploration activity increased [(1 014±72) times vs. (753±87) times,  $P<0.01$ ], PPI was impaired [PP6: (5.04±3.24)% vs. (22.08±14.26)%, PP9: (11.26±5.24)% vs. (25.16±13.45)%, PP12: (8.17±10.45)% vs. (29.16±10.25)%, all  $P<0.01$ ] in the NVHL group. The phosphorylation levels of Akt/FoxO1 in cerebral cortex and Akt/FoxO1/FOXO3a in striatum were decreased ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Ventral hippocampal injury is a widely used animal model of schizophrenia. After hippocampal injury, Akt/FoxOs protein phosphorylation levels in cortex and striatum of rats decreased, which further indicated that this pathway was involved in the process of schizophrenia.

**【Key words】** Schizophrenia; Neonatal ventral hippocampal lesion model; Protein kinase B (PKB/Akt); Forkhead Box Os (FoxOs)

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81701315); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2017A030313769); Supported by Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties (SZGSP013); Shenzhen Science and Technology Project (JCYJ20170306154944261); Sanming Project in Medicine of Shenzhen City (SZSM201612006); Shenzhen Key Medical Discipline Construction Fund (SZXK043)

精神分裂症是一种严重的精神障碍,目前病因未明<sup>[1]</sup>。研究表明,蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)是精神分裂症的易感基因,其活性下降可能介导了精神分裂症的发生<sup>[2]</sup>。Akt也是抗精神病药和锂盐发挥治疗作用以及多巴胺信号转导的分子靶点<sup>[3-6]</sup>,其主要通过磷酸化调控下游重要靶点糖原合成激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)和叉头型转录因子O亚型(forkhead box Os, FoxOs)发挥生物学功能<sup>[7]</sup>。FoxOs是2000年正式命名的Fox转录因子家族的一个亚族,是磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt信号通路的重要下游分子, Akt可以通过磷酸化/去磷酸化调节其转录活性<sup>[8]</sup>。FoxOs在细胞增殖、分化及凋亡中发挥了重要作用。我们与其他课题组前期发现FoxOs转录因子可能介导了锂盐、氯氮平等的神经保护作用<sup>[9-11]</sup>,但其在精神分裂症模型中的作用还不明确。腹侧海马损伤的模型大鼠青春期后产生了一系列类似于精神分裂症的行为表型,其脑内生长发育相关的分子信号转导明显异常<sup>[12-15]</sup>。该模型是一种公认的基于精神分裂症神经发育假说的动物模型,然而Akt/FoxOs通路在腹侧海马损伤大鼠模型中的情况并不清楚。本研究初步探讨磷酸化Akt/FoxOs蛋白在腹侧海马损伤动物模型中的表达。

## 材料与方法

### 一、实验动物

清洁级SD孕鼠,怀孕14~15 d,单独饲养,给予明暗控制各12 h,自由摄取食物。每天早晨下午观察孕鼠的生育情况,以早晨观察到乳鼠当天为第1天(PD 1),下午观察到乳鼠当天为第0天(PD 0)。第4天处死部分或者全部雌性乳鼠,如果雄鼠多于8只则处死部分雄鼠,每窝只保留8只雄性乳鼠。实验获得深圳大学医学部实验动物伦理委员会批准。

### 二、方法

1. 模型制备<sup>[15]</sup>: 第7天进行脑内立体定位注射。体重为15~17 g的雄性乳鼠在冰上麻醉18~20 min后,随机分为海马损伤(neonatal ventral hippocampus lesion, NVHL)组和对照组,每组8只。用胶布和乳鼠固定器将两组大鼠固定在脑立体定位仪上(Kopf

instrument: Tujunga, Canada), 切开头部皮肤, 同时将30号针头的汉密尔顿注射器固定在立体定位仪上, 注射器与微量注射泵相连, 针头下探到腹侧海马(前囟AP-3.0 mm和左右ML-3.5 mm, 深度DV-5.0 mm)。海马损伤组双侧海马各微量注射注入0.3 μl的鹅膏蕈氨酸[10 μg/μl加入0.1 mol/L磷酸缓冲溶液(PBS, pH 7.4)中溶解], 注射时间2 min。对照组注射相同体积的PBS。注射完成后针管留在脑内2 min, 使液体进一步扩散, 立体定位注射完成后, 用组织胶粘合乳鼠头部切口。手术完成把乳鼠放在加热垫上, 直到乳鼠苏醒恢复。手术结束后把乳鼠放回各自的窝中, 断奶(PD 21)后分开雄鼠, 2只1笼饲养。

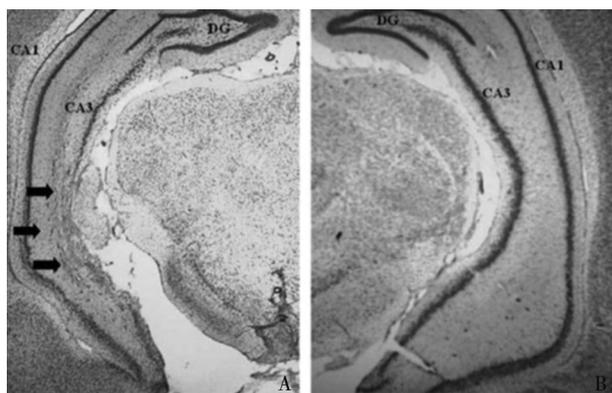
2. 观察指标: 动物行为分析及蛋白检测在PD 56~PD 60的时候进行。(1)自发活动实验<sup>[16]</sup>。将大鼠放入行为分析记录仪中(ACTANAL, Concordia University), 分析程序通过大鼠打断测试箱中的2个感应光柱次数来测算其在箱内的运动情况。首先记录大鼠自由运动120 min, 然后腹腔注射生理盐水(1 ml/kg), 继续记录运动60 min, 最后注射含有1 mg/(kg·ml)安非他命的生理盐水, 继续记录运动180 min。(2)震惊反射的前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)实验<sup>[16]</sup>。采用San Diego仪器有限公司的sR-LAB惊吓反应系统, 实验时将大鼠放入隔音测试箱中的内罩并用插板固定使之不会转身。震惊刺激(pulse, P)采用120 dB的白噪音, 弱刺激(prepulse, PP)采用3、6、9、12、15 dB的纯音, 震惊刺激和弱刺激之间间隔100 ms。听到随机的P刺激或P+PP刺激后, 大鼠震惊反射的情况通过平台连接的传感器收集传输给主机产生。PPI=(1-PP/P)×100%。(3)形态学实验。取处死大鼠脑组织行冰冻切片, 乙醇洗涤切片, 接着用0.05%甲酚紫溶液染色, 染色完成后采用乙醇洗涤脱色, 采用光学显微镜(Imaging Research Inc, Canada)观察两组大鼠海马损伤的程度、双侧海马腹侧神经元的丢失和萎缩而背侧海马保留为造模成功。(4)Western blot。取两组处死大鼠的前额叶皮层与纹状体, 提取总蛋白, 检测Akt/FoxOs蛋白的磷酸化表达水平。试剂主要购自Bio-Rad、Sigma-Aldrich、CST、Invitrogen、

Amersham 等公司。

3. 统计学方法: 采用SPSS 13.0统计学软件和Prism 5 分别进行数据分析和作图, 两组间计量资料比较采用独立样本的*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 形态学结果: 相较于对照组, 海马损伤组大鼠腹侧海马明显损伤。见图1。



注: A 海马损伤组(箭头示损伤处); B 对照组  
图1 两组大鼠腹侧海马损伤形态学比较( $\times 4$ )

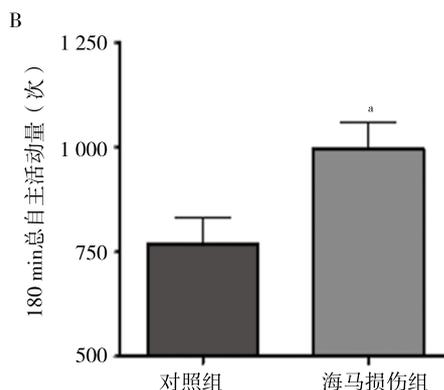
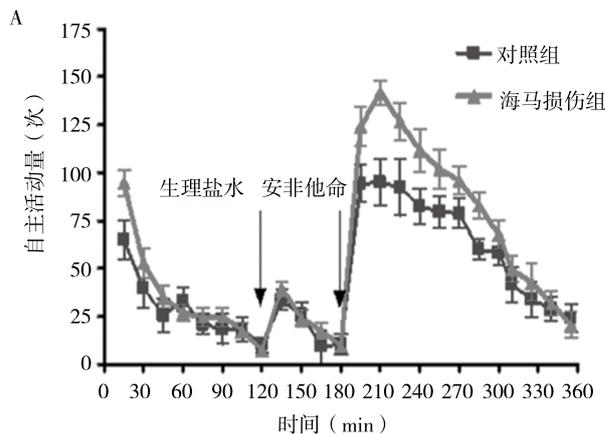
2. 自发运动测试: 注射安非他命后, 与对照组大鼠相比, 海马损伤组大鼠自发活动明显增加[(1 014  $\pm$  72)次比(753  $\pm$  87)次,  $P < 0.01$ ]。见图2。

3. PPI实验: 在弱刺激分别为6、9、12 dB时, 与对照组大鼠相比, 海马损伤组大鼠PPI明显降低[PP6: (5.04  $\pm$  3.24)%比(22.08  $\pm$  14.26)%, PP9: (11.26  $\pm$  5.24)%比(25.16  $\pm$  13.45)%, PP12: (8.17  $\pm$  10.45)%比(29.16  $\pm$  10.25)%, 均 $P < 0.01$ ]。见图3。

4. 两组大鼠前额叶皮层和纹状体磷酸化Akt/FoxOs表达比较: 与对照组大鼠相比, 海马损伤组大鼠皮层磷酸化Akt和FoxO1表达下降( $P < 0.05$ ); 两组大鼠的磷酸化FoxO3a表达比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组大鼠相比, 海马损伤组大鼠纹状体磷酸化Akt、FoxO1和FoxO3a表达均下降( $P < 0.05$ )。见图4。

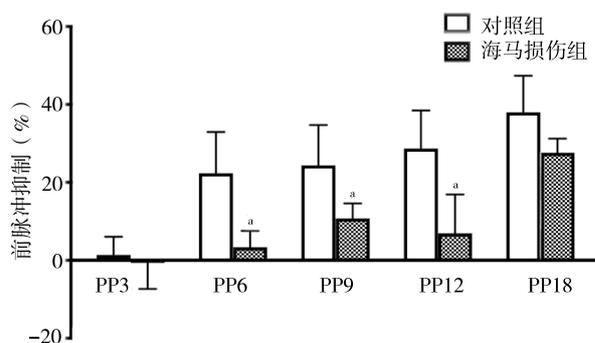
## 讨 论

本研究采用鹅膏蕈氨酸诱导的海马损伤大鼠作为精神分裂症的动物模型。海马损伤组大鼠海马腹侧损伤明显、安非他命诱导的自发活动增加、PPI下降等结果提示海马损伤模型建立成功。同时, 研究发现, 海马损伤组大鼠大脑额叶和纹状体磷酸化Akt



注: 与对照组比较,  $^*P < 0.01$ ; 每组8只大鼠; A 两组大鼠在自主活动箱中360 min内活动量趋势图, 在120 min时给予两组大鼠腹腔注射生理盐水, 180 min后给予安非他命腹腔注射; B 腹腔注射安非他命后两组大鼠180 min内自主活动量分析

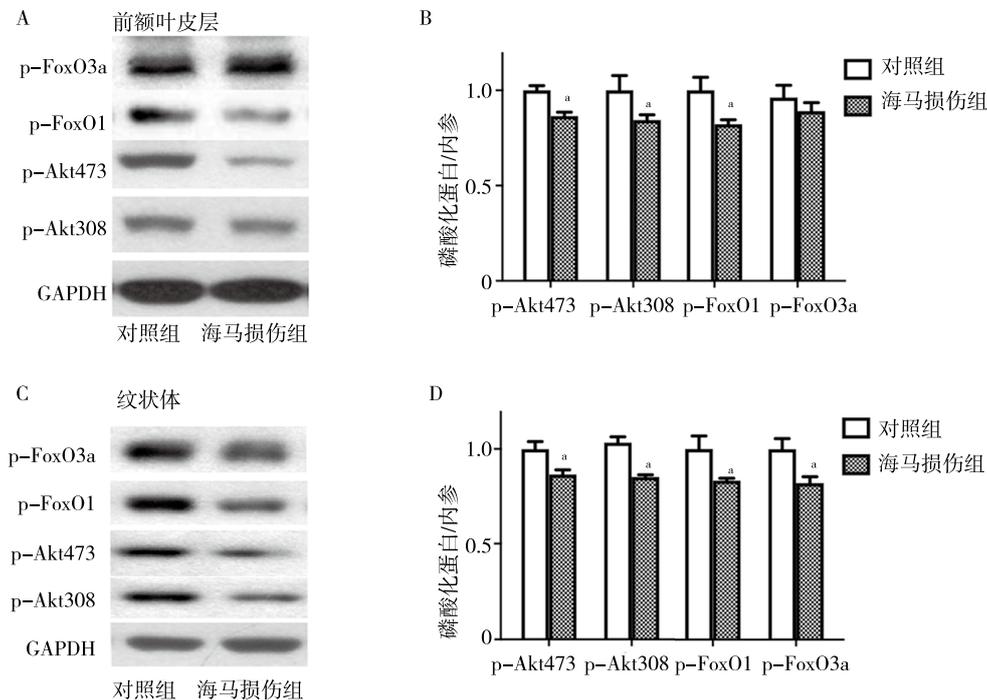
图2 两组大鼠自发活动结果



注: 与对照组比较,  $^*P < 0.01$ ; 每组8只大鼠  
图3 两组大鼠震惊反射的前脉冲抑制比较

和FoxO1表达明显下降, FoxO3a在纹状体表达下降, 提示模型大鼠有关神经发育调控的通路存在异常。

神经发育异常在精神分裂症发生、发展中起到重要作用。Lipska等<sup>[12]</sup>最早报道了海马损伤的精神分裂症动物模型。随后的研究逐渐发现, 海马损伤的大鼠在青春期后出现了一系列类似精神分裂症的行为表型, 感觉运动门控通道损害<sup>[13]</sup>、奖赏探索



注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ , 每组 8 只大鼠; A 海马损伤组和对照组前额叶皮层 p-FoxO3a、p-FoxO1a、p-Akt473、p-Akt308 及其对应的内参 GAPDH 蛋白印记条带; B 海马损伤组和对照组前额叶皮层 p-FoxO3a、p-FoxO1a、p-Akt473、p-Akt308 及其对应的内参 GAPDH 比较; C 海马损伤组和对照组纹状体 p-FoxO3a、p-FoxO1a、p-Akt473、p-Akt308 及其对应的内参 GAPDH 蛋白印记条带; D 海马损伤组和对照组纹状体 p-FoxO3a、p-FoxO1a、p-Akt473、p-Akt308 及其对应的内参 GAPDH 比较; p-FoxO3a 磷酸化叉头型转录因子 O 亚型 3a; p-FoxO1a 磷酸化叉头型转录因子 O 亚型 1; p-Akt473 磷酸化蛋白激酶 B473; p-Akt308 磷酸化蛋白激酶 B308; GAPDH 3-磷酸甘油醛脱氢酶

图 4 磷酸化 Akt/FoxO 在两组大鼠大脑皮质和纹状体中表达

行为减弱<sup>[17]</sup>等。同时,这些模型大鼠也表现出类似精神分裂症的神经生化异常,如多巴胺释放<sup>[18]</sup>和与谷氨酸相互作用异常<sup>[14]</sup>,多巴胺受体表达增加<sup>[19]</sup>,对安非他命的反应性增加<sup>[12]</sup>,这些异常可以通过抗精神病药物治疗而恢复<sup>[20]</sup>。新生海马损伤大鼠动物模型是神经发育假说的经典模型。新生大鼠腹侧海马区域的兴奋性毒性损伤引起大鼠神经发育异常,结果导致海马损伤大鼠在少年(PD 35)和成年初期(PD 56)出现一系列类精神分裂症的异常行为<sup>[12]</sup>,如对精神药物刺激明显敏化,听感门控缺陷<sup>[2, 21]</sup>。与先前结果一致,本研究发现海马损伤大鼠 PD 56 时安非他命诱导的总自发活动在 180 min 时明显高于对照组;PPI 在 6、9、12 dB 较对照组明显降低。模型大鼠腹侧海马损伤的形态学表现联合以上行为学异常提示造模成功。

Akt/FoxOs 信号通路在调控细胞分化、增殖、和细胞周期中起到重要作用, Akt 调节细胞生存通过直接抑制(磷酸化)前凋亡信号 FoxOs 来实现<sup>[22]</sup>。Akt1 在大脑发育中起着举足轻重的作用,其在哺乳动物大脑中高表达,且参与神经元存活,调节神经元的兴奋性和突触可塑性,同时也参与了神经发育

和工作记忆的形成。尸检研究发现,精神分裂症患者大脑内 Akt1 蛋白水平明显降低<sup>[2]</sup>,这可能解释精神分裂症患者存在神经发育异常和认知功能的缺陷。本研究也从动物实验的角度部分解释了模型大鼠行为学异常表现可能与大脑皮质和纹状体磷酸化的 Akt 表达明显下降相关。

研究发现, Fox1a 和 Fox2a 基因敲除小鼠表现出纹状体多巴胺代谢下降、多巴胺能细胞减少、探索行为的缺陷。本课题组无们的前期研究也发现 FoxO1 在皮质和纹状体表达下降与安非他命诱发的探索行为增加,但没有进一步探索两者之间的关系<sup>[16]</sup>。激活 Akt 并阻止 FoxO3a 进入细胞核是一条重要的神经保护通路,而且,在多巴胺能神经元中, FoxO3a 的抑制是一种保护性因素<sup>[23]</sup>。本研究发现,模型大鼠皮质磷酸化 Akt 表达下降,而磷酸化 FoxO3a 表达与对照组相比无差异,提示模型大鼠大脑皮质可能存在 Akt-FoxO3a 反馈调节通路异常,这种 Akt 和 FoxO3a 相互作用的减弱也与神经元的死亡相关<sup>[24]</sup>。精神分裂症动物模型的一个特征就是其大脑中多巴胺受体活化,纹状体中具有更丰富的多巴胺受体。相较于其他神经递质受体, FoxO3a 活性

与多巴胺受体活性更加密切,这可以部分解释模型大鼠纹状体 FoxO3a 磷酸化水平下降。

综上所述,海马损伤动物模型是一种经典的精神分裂症神经发育异常的动物模型。在本实验中,模型动物表现出 Akt/FoxOs 信号通路异常,但其上下游调控通路状态及其之间的反馈值得更进一步研究。另外,前期细胞实验发现, PI3k/Akt/FoxOs 信号通路在抗精神病药物神经保护作用中发挥重要作用<sup>[10-11]</sup>,进一步可以探究抗精神病药物在该模型大鼠中的作用。

**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** 实验设计为白渊翰、曾志文,研究实施、数据收集为曾志文,数据分析、论文撰写和修改为白渊翰、曾志文

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Zheng W, Wang H, Zeng Z, et al. The possible role of the Akt signaling pathway in schizophrenia[ J ]. Brain Res, 2012, 1470: 145-158. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.06.032.
- [ 2 ] Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, et al. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia[ J ]. Nat Genet, 2004, 36(2): 131-137. DOI: 10.1038/ng1296.
- [ 3 ] Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs[ J ]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2009, 49: 327-347. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634.
- [ 4 ] Beaulieu JM, Marion S, Rodriguiz RM, et al. A beta-arrestin 2 signaling complex mediates lithium action on behavior[ J ]. Cell, 2008, 132(1): 125-136. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.041.
- [ 5 ] Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S, et al. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior[ J ]. Cell, 2005, 122(2): 261-273. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.012.
- [ 6 ] Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(14): 5099-5104. DOI: 10.1073/pnas.0307921101.
- [ 7 ] Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: navigating the network[ J ]. Cell, 2017, 169(3): 381-405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001.
- [ 8 ] Farhan M, Silva M, Li S, et al. The role of FOXOs and autophagy in cancer and metastasis-implications in therapeutic development[ J ]. Med Res Rev, 2020, 40(6): 2089-2113. DOI: 10.1002/med.21695.
- [ 9 ] Mao Z, Liu L, Zhang R, et al. Lithium reduces FoxO3a transcriptional activity by decreasing its intracellular content[ J ]. Biol Psychiatry, 2007, 62(12): 1423-1430. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.01.006.
- [ 10 ] Zeng Z, Wang H, Shang F, et al. Lithium ions attenuate serum-deprivation-induced apoptosis in PC12 cells through regulation of the Akt/FoxO1 signaling pathways[ J ]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(5): 785-794. DOI: 10.1007/s00213-015-4168-7.
- [ 11 ] Zeng Z, Wang X, Bhardwaj SK, et al. The atypical antipsychotic agent, clozapine, protects against corticosterone-induced death of PC12 cells by regulating the Akt/FoxO3a signaling pathway[ J ]. Mol Neurobiol, 2017, 54(5): 3395-3406. DOI: 10.1007/s12035-016-9904-4.
- [ 12 ] Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia[ J ]. Neuropsychopharmacology, 1993, 9(1): 67-75. DOI: 10.1038/npp.1993.44.
- [ 13 ] Le Pen G, Kew J, Alberati D, et al. Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats: reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor[ J ]. Biol Psychiatry, 2003, 54(11): 1162-1170. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00374-3.
- [ 14 ] Tseng KY, Lewis BL, Lipska BK, et al. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia[ J ]. Biol Psychiatry, 2007, 62(7): 730-738. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.10.012.
- [ 15 ] Ryan RT, Bhardwaj SK, Tse YC, et al. Opposing alterations in excitation and inhibition of layer 5 medial prefrontal cortex pyramidal neurons following neonatal ventral hippocampal lesion[ J ]. Cereb Cortex, 2013, 23(5): 1198-1207. DOI: 10.1093/cercor/bhs111.
- [ 16 ] Zheng W, Zeng Z, Bhardwaj SK, et al. Lithium normalizes amphetamine-induced changes in striatal FoxO1 phosphorylation and behaviors in rats[ J ]. Neuroreport, 2013, 24(10): 560-565. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283623725.
- [ 17 ] Le Pen G, Gaudet L, Mortas P, et al. Deficits in reward sensitivity in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia[ J ]. Psychopharmacology (Berl), 2002, 161(4): 434-441. DOI: 10.1007/s00213-002-1092-4.
- [ 18 ] Lillrank SM, Lipska BK, Kolachana BS, et al. Attenuated extracellular dopamine levels after stress and amphetamine in the nucleus accumbens of rats with neonatal ventral hippocampal damage[ J ]. J Neural Transm (Vienna), 1999, 106(2): 183-196. DOI: 10.1007/s007020050150.
- [ 19 ] Flores G, Wood GK, Liang JJ, et al. Enhanced amphetamine sensitivity and increased expression of dopamine D2 receptors in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex[ J ]. J Neurosci, 1996, 16(22): 7366-7375. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-22-07366.1996.
- [ 20 ] Tendilla-Beltran H, Meneses-Prado S, Vazquez-Roque RA, et al. Risperidone ameliorates prefrontal cortex neural atrophy and oxidative/nitrosative stress in brain and peripheral blood of rats with neonatal ventral hippocampus lesion[ J ]. J Neurosci, 2019, 39(43): 8584-8599. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1249-19.2019.
- [ 21 ] Lipska BK, Weinberger DR. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus[ J ]. Neurotox Res, 2002, 4(5/6): 469-475. DOI: 10.1080/1029842021000022089.
- [ 22 ] Zhang X, Tang N, Hadden TJ, et al. Akt, FoxO and regulation of apoptosis[ J ]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(11): 1978-1986. DOI: 10.1016/j.bbamer.2011.03.010.
- [ 23 ] Maiese K. FoxO proteins in the nervous system[ J ]. Anal Cell Pathol (Amst), 2015, 2015: 569392. DOI: 10.1155/2015/569392.
- [ 24 ] Kim YS, Choi MY, Lee DH, et al. Decreased interaction between FoxO3a and Akt correlates with seizure-induced neuronal death[ J ]. Epilepsy Res, 2014, 108(3): 367-378. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.003.

(收稿日期: 2020-06-28)

(本文编辑: 祁海文)