

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.044

细胞程序性死亡与帕金森病的相关研究进展*

杨子祯 马 驰 司成庆 万 欢 潘玉君[△]

(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院 神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 帕金森病发病机制至今未明,近几年研究发现,线粒体依赖性 PCD 通路的激活在 PD 发病过程中是不可缺少的,不同形态学表现的细胞死亡形式在帕金森病发病过程中可以共同存在,而所有的这些细胞死亡都归因于 PCD 共同的上游通路的激活。PCD 通路不仅仅是指线粒体介导的 caspase 依赖性凋亡,还包括非 caspase 依赖性细胞非凋亡性死亡,比如细胞坏死。这不仅仅是概念上的延伸,更为我们在帕金森病神经保护性治疗上提供了更多的靶点,有助于寻求神经保护的新方法和延缓神经退行性疾病的进程。抗凋亡治疗已经成为帕金森病等神经退行性疾病治疗的新热点,已经证实,caspase 抑制剂能够通过抑制 caspase 的激活,阻止细胞退行性病变。那么将位于 caspase 执行者上游的 Bax 作为靶点,抑制 Bax 的激活与转位,能够产生更为持久显著的神保护作用。本文综述了近年来相关研究进展。

关键词: 细胞程序性死亡;细胞凋亡;帕金森病;线粒体

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)08-1582-03

Programmed Cell Death and Parkinson's Disease*

YANG Zi-zhen, MA Chi, SI Cheng-qing, WAN Huan, PAN Yu-jun[△]

(Department of Neurology, First Hospital and Clinical College, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The mechanism of Parkinson's disease (PD) has not been clarified. Recent studies found that activation of mitochondrion-dependent programmed cell death (PCD) pathways is indispensable to the demise of dopaminergic neurons in PD. The co-existence of different morphological forms of cell death attributed to the activation of the common upstream pathways was detected in PD. PCD, not only refer to mitochondrial caspase-dependent apoptosis, but also caspase-independent apoptosis, such as cell necrosis. The extension of concept provides more therapeutic targets in neural-protective treatment for PD, contributing to the prevention of the development of the neurodegenerative diseases. Now, more and more attention has been focused on anti-apoptosis therapy for neurodegenerative diseases, PD included. Many studies has demonstrated that inhibitor of caspase prevent the activation of caspase, and neurodegenerative disorders. Bax, located in the upstream of caspase, the executor of apoptosis, is set as the therapeutic target. More obvious neuro-protection may be achieved by the application of Bax-inhibiting Peptide (BIP), which inhibits the activation and translocation of Bax. This article reviews recent research progress on PD and PCD.

Key words: Programmed cell death; Apoptosis; Parkinson's disease; Mitochondrion

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1582-03

PD(Parkinson's disease,PD)是一种较常见与老年人的黑质及黑质纹状体通路变性疾病,由于中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性死亡,伴胞浆内嗜酸性包涵体即 Lewy 小体形成,导致黑质纹状体通路破坏及尾状核、壳核中 DA 含量减少而发病。有资料显示,黑质中多巴胺神经元丢失约 50%且纹状体 DA 水平下降约 80%时将出现帕金森症状。该病典型临床症状为静止震颤、肌肉僵直、运动迟缓和姿势反射受损,严重影响患者的工作和生活质量。目前,关于 PD 病因尚不清,已有研究表明其与遗传、环境因素、感染、衰老、氧化应激、过多的自由基形成、神经生长因子缺乏及线粒体功能缺陷等有关,是多种机制协同作用的结果。细胞凋亡与细胞增殖分化在基因调控下互相保持一种生理平衡,凋亡过多或过少都可以打破这种平

衡而导致多种疾病的发生。新近的研究表明细胞程序性死亡(Cell Programmed Death,PCD)与 PD 发病过程密切相关。

1 程序性细胞死亡

PCD 是一种生理过程,是细胞固有存在的一种分子程序,一旦激活可以导致细胞自身的破坏。是多细胞生物体的一种基本的生物特性,对生物体的发展,器官发生,组织恒定以及抵抗感染和外界损害起着重要作用。然而,在成年期,过度的 PCD 和不正常的激活导致细胞死亡过多或过快,将导致一些疾病的发生,如免疫缺陷性疾病,神经退行性疾病^[1]。

细胞 PCD 形态学表现为:细胞膜空泡化,胞体皱缩,胞核固缩和 DNA 断裂。在细胞死亡的过程中,与 PCD 相关的分子

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(LC201040)

作者简介:杨子祯(1989-),女,硕士研究生,电话:15846592598, E-mail:yangzizhen1989@126.com

△ 通讯作者:潘玉君, E-mail:yujunpan@ems.hrbmu.edu.cn

(收稿日期:2014-08-03 接受日期:2014-08-30)

信号通路被复制,细胞表现出的形态学上的多样性不仅仅是凋亡,还有坏死性细胞死亡,即细胞坏死,这是一种不符合常规的,过度的细胞死亡的过程,缺乏细胞凋亡的形态学特征^[2]。

2 凋亡的分子途径

凋亡有两条不同的分子通路,一条是外源性的死亡受体通路,一条是内源性的线粒体通路。外源性通路的激活始于细胞膜上的死亡受体,如 Fas CD95 和肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 的激活,而内源性通路的激活来源于细胞内在刺激,如 Ca^{2+} 钙超载或氧化应激反应。这两条通路启动都是由于激活 caspase-8 和(或)caspase-9,从而促进 caspase-3 前体蛋白水解,最终导致细胞的死亡。

线粒体膜稳定性 (MOMP) 在线粒体依赖性凋亡通路中起着重要作用,影响线粒体依赖性凋亡通路的一些因子,包括细胞色素 C (Cyt. C),第二线粒体来源的胱氨酸酶激活剂 - 低等电点凋亡抑制蛋白直接结合蛋白 (Smac/Diablo),核酸内切酶 G (Endonuclease G) 及凋亡诱导因子 (AIF) 等。当它们一旦从线粒体膜间隙被释放入胞浆中,这些因子将通过 caspase 依赖性和非依赖性途径来诱导细胞凋亡^[3]。当 Cyt. C 被释放入胞浆内,与另外两种细胞质蛋白 Apaf-1 and procaspase-9 作用,从而激活了 caspase-3^[4]。同时,Smac/Diablo 与一些凋亡抑制因子 (IAPs) 结合,使 IAPs 丧失对凋亡始动因子 caspase-3, caspase-9 的抑制作用。与 Cyt. C 和 Smac/Diablo 不同,释放入胞浆内的 AIF 和 EndoG 可以移位至细胞核中,诱导 caspase 依赖性的 DNA 的断裂,导致细胞死亡^[5]。

MOMP 很大程度上依赖于 Bcl-2 蛋白家族的调节,Bcl-2 蛋白家族包含有对 MOMP 和凋亡有抑制性的 Bcl-2, Bcl-xL, 还包含降低线粒体膜稳定和促进凋亡的 Bax 和 Bak^[6]。Bax 是凋亡前蛋白,在凋亡诱导过程中起到关键性作用。Bax 从胞浆中转位至线粒体,促发凋亡相关因子的释放,诱导细胞凋亡^[7]。Vila 等^[8]研究显示,Bax 介导的细胞死亡是神经退行性疾病主要发病原因之一,包括有 PD,阿兹海默病及缺血再灌注损伤。

3 PD 中 PCD 存在证据

在过去的十年中,大量的研究证明,在 PD 中,PCD 的激活促进了黑质致密部多巴胺能神经元的退行性病变。PD 尸检标本发现 TUNEL 标记阳性的多巴胺能神经元的发现证实了凋亡确是存在于 PD 发病过程^[9]。

然而应用 TUNEL 检测尸体脑组织存在许多问题:1、由 ROS 直接损伤 DNA 导致细胞坏死而被误为是细胞凋亡。2、滞后的尸检或拖延的固定都会增加非特异性 3' DNA 末端标记。3、分化中的细胞,例如小胶质细胞在有丝分裂期间可被 d-UTP 标记。4、二价阳离子,如 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 可增加 d-UTP 与 DNA 3' 末端结合^[10,11]。

鉴于上述这些问题,对参与 PCD 的分子机制逐渐取代了形态学上的检测。在 PD 患者的大脑中,检测到绝大多数的黑质致密部多巴胺神经元促凋亡蛋白 Bax 阳性^[12],黑质致密部多巴胺神经元中启动子 caspase-3 的活性增加,同时,与细胞程序性死亡相关的 caspase-8 和 caspase-9 也被激活,这更加证实了细胞程序性死亡通路与帕金森病发病机制密切相关。大量动物

实验证实,PCD 通路导致了 PD 相关的多巴胺神经元退行性病变^[13]。

4 线粒体依赖性细胞凋亡与 PD 的实验研究

目前为止,虽然尚没有成功的实验模型,能够具有 PD 的所有临床和神经病理学特征。但是利用一些实验方法可以模拟 PD 的某一特定方面并对此进行研究。比如:一些基因修饰的动物已证实可以被应用于 PD 特定致病基因的功能和生物学研究^[14]。MPTP 被证实可以通过抑制线粒体复合物 1 生成,增加 ROS 产生,增加了氧化应激反应,破坏了细胞中脂类、DNA 和蛋白质成分,从而导致多巴胺神经元的死亡^[15]。

在 MPTP 处理过的鼠模型中,多巴胺能神经元的退行性病变与线粒体复合物 1 的缺乏有关,一定程度上激活了线粒体依赖性凋亡通路。在线粒体膜特定区域,线粒体释放 Cyt. C 入胞浆中,激活了 caspase-9 和 caspase-3。这也证实了抑制线粒体复合物 1 的生成能够诱导细胞凋亡^[14,16]。在经 MPTP 处理过的鼠中,Cyt. C 的释放,caspase 的激活及 PCD 都受到凋亡前蛋白 Bax 的调节,这恰好与 Bax 表达上调和 Bax 线粒体转位相一致。在 Bax 基因敲除的小鼠中,Bax 表达上调及线粒体转位均受到抑制^[17]。

线粒体复合物 1 抑制剂与 MPTP 可以共同作用,通过增加神经元对氧化应激的敏感性,通过 Bax 介导的细胞死亡途径导致细胞死亡,而线粒体复合物 1 对 Bax 的激活依赖于对其转录诱导,核移位和线粒体膜的嵌入,从而进一步诱导 Cyt. C 的释放^[14]。实验表明,Bax 的表达上调及转录后激活需要转录因子 P53 和 Bim 的共同作用^[16]。存在于线粒体之外的 ROS 可以侵害不同的细胞成分。P53 诱导 Bax 转录上调,JNK 通过转录激活 Bim 调控 Bax 线粒体转位。当 Bax 转位至线粒体外膜时,可诱导 Cyt. C 的释放入胞浆,激活 caspase,诱导细胞凋亡。已经证实,PD 的发病与线粒体复合物 1 的减少,ROS 的生成,氧化应激反应对脂质、蛋白质及 DNA 的损害,JNK 的激活,Bax 的激活,caspase-9 及 caspase-3 的激活有关。某人研究发现,Bax 的激活早于前凋亡蛋白 (proapoptotic) 的释放和下游 caspase 的激活^[18]。

5 PCD 与 PD 相关致病基因

a-synuclein 是特发性 PD 路易氏体的主要成分,其相关基因的突变与复制在 PD 的遗传中占据显性优势^[19,20]。实验研究表明,过表达 a-synuclein 能够激活 caspase-3 和 caspase-9,诱导多巴胺神经元的凋亡^[21]。a-synuclein 主要存在于细胞质中,小部分存在于线粒体中,与线粒体内膜紧密连接,与线粒体复合物 I 作用,导致复合体 I 缺陷,增加 ROS 生成。已发现在离体鼠脑的线粒体中聚合的 a-synuclein 可诱导 Cyt. C 的释放。敲除酵母线粒体 DNA 可以阻止 a-synuclein 诱导的 ROS 的产生和细胞的凋亡^[22]。

6 PD 中自噬与 PCD

自噬是细胞内物质成分利用溶酶体被降解过程的统称,是真核细胞所特有的,是生物有机体使用不同环境的有效内部调节机制。除了常规的蛋白更新过程中自发产生的错误折叠蛋白

质分子的有效清除之外,细胞自噬还参与了几种退行性病变中由于基因突变引起的易于错误折叠的蛋白累计的细胞清除。在某些环境下,自噬可以保护细胞免于凋亡和坏死。

当线粒体受到损害时,为减少促凋亡因子的释放,线粒体膜电位丢失,膜稳定性相应下降,导致线粒体自噬^[23]。在 PD 中,线粒体自噬被破坏,线粒体功能失调,释放促凋亡因子,导致细胞死亡。Pan 等^[24]用雷帕霉素诱导细胞自噬后,可减弱线粒体功能损害,进而减少 Cyt. C 的释放和 caspase 的激活,从而减弱了 MPTP 诱导的多巴胺神经元的退行性病变。这证明了 PD 中存在自噬作用。

凋亡曾被认为是 PCD 的唯一形式,然而现在提出,细胞坏死也是主动有序的细胞死亡方式。在 PD 患者尸检标本中,也已发现具有不同形态学特征的细胞坏死^[25]。细胞凋亡与坏死并不是互不相关的两种细胞死亡形式,在某些特定的场所,如线粒体,可以同时发生;亦或可以受到相同因子的调控,如 Bax。帕金森尸检标本中共同存在的细胞凋亡与细胞坏死的形态学特征,与线粒体依赖性 PCD 的共同上游通路的激活相一致。

7 PCD 与 PD 抗凋亡治疗

大量实验研究表明,线粒体介导的 PCD 过程与 PD 中黑质致密部多巴胺能神经元细胞的缺失密切相关。PCD 过程中复杂的分子级联反应既保证了细胞自主有序的死亡,同时也为治疗因细胞过度死亡所致的神经退行性疾病提供了很多靶点。我们不能仅仅局限于以前的 caspase 依赖的 PCD,还有非 caspase 依赖性 PCD 过程,如细胞坏死。Hartmann 等^[26,27]证实,caspase 抑制剂能够通过抑制 caspase 的激活,阻止细胞退行性病变。那么将位于 caspase 执行者上游的 Bax 作为靶点,抑制 Bax 的激活与转位,能够产生更为持久显著的神经保护作用。

BIP (Bax-inhibiting Peptide) 是一种基于 Bax 抑制区域设计的 Bax 蛋白抑制剂。它是由五个氨基酸(VPMLK 或 PMLKE)构成的保护性胞膜渗透性肽。通过与胞浆内 Bax 的相互作用,阻止 Bax 转位至线粒体膜,进而抑制 Bax 介导的细胞凋亡。Perier 等^[14,16]研究发现,BIP 能够保护细胞免受 Bax 细胞毒性损害,并通过抑制 Bax 而抑制凋亡。Wang 等^[28]研究表明,脑室内注射 BIP 对新生期缺血缺氧性脑损伤起神经保护作用。Han 等^[29]发现 BIP 治疗大鼠脑缺血可明显减少缺血诱发的大鼠海马 CA1 区神经细胞的凋亡,并可改善大鼠在 Morris 水迷宫中的空间学习和记忆表现。Qin 等^[30]发现玻璃体内注射 BIP 可阻止视神经横断刺激导致的视网膜神经节细胞的凋亡。上述实验结果为帕金森病抗凋亡治疗提供一定理论支持,为帕金森病的治疗提供新的方向。目前未有文献报道 BIP 应用治疗帕金森病,尚需要进一步实验及临床研究。

8 小结与展望

目前,PD 的发病机制尚未完全阐明,存在着诸多学说。根据众多的研究资料提示:遗传因素是 PD 发病的基础,环境因素是其诱发因素,氧化应激过度、免疫异常、线粒体功能缺陷是其过程,黑质 DA 能神经细胞程序性死亡是其结果。虽然以上的多种因素均导致 PD,但可能都通过一条共同的最后通路即细胞程序性死亡而致。在此认识上,抗 PCD 治疗成为 PD 治疗

的新热点,但还处于实验阶段,随着研究的不断深入,这些措施将成为临床治疗手段,为 PD 的治疗提供美好的前景。

参考文献(References)

- [1] Vila M and Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 365-375
- [2] Vandenamee P, Galluzzi L, Kroemer G et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11: 700-714
- [3] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points [J]. Cell, 2004, 116: 205-219
- [4] Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade[J]. Cell, 1997, 91: 479-489
- [5] Susin SA, Lorenzo HK, Brothers GM, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor [J]. Nature, 1999, 397: 441-446
- [6] Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis[J]. Genes Dev, 1999, 13: 1899-1911
- [7] Willis SN, Fletcher JI, Czabotar PE, et al. Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak [J]. Science, 2007, 315: 856-859
- [8] M. Vila, S. Przedborski. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 365-440
- [9] Mochizuki H, Goto K, Mizuno Y, et al. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 1996, 137: 120-123
- [10] Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 365-375
- [11] Degterev A and Yuan J. Expansion and evolution of cell death programmes[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9: 378-390
- [12] Hartmann A, Michel PP, Ruberg M, et al. Is Bax a mitochondrial mediator in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? [J]. Neurochem, 2001, 76: 1785-1793
- [13] Viswanath V, Wu Y, Yantiri F, et al. Caspase-9 activation results in downstream caspase-8 activation and bid cleavage in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease [J]. Neurosci, 2001, 21: 9519-9528
- [14] Perier C, Tieu K, Carelli V, et al. Complex I deficiency primes Bax-dependent neuronal apoptosis through mitochondrial oxidative damage[J]. Proc Natl Acad Sci, 2005, 102: 19126-19131
- [15] Wu DC, Jackson-Lewis V, Vadseth C, et al. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease [J]. Neurosci, 2002, 22: 1763-1771
- [16] Perier C, Bove J, Jackson-Lewis V, et al. Two molecular pathways initiate mitochondria dependent dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinson's disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104: 8161-8166
- [17] Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 365-375
- [18] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models[J]. Neuron, 2003, 39: 889-909
- [19] Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease[J]. Lancet, 2004, 364: 1167-1169

(下转第 1576 页)

- hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(23): 8864-8869
- [19] Alonso A, Zaidi T, Novak M, et al. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filament/straight filaments[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98(12): 6923-6928
- [20] Rametti A, Esclaire F, Yardin C, et al. Linking alterations in tau phosphorylation and cleavage during neuronal apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 54518-54528
- [21] Landrieu I, Smet-Nocca C, Amnian L, et al. Molecular Implication of PP2A and Pin1 in the Alzheimer's Disease Specific Hyperphosphorylation of Tau[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(6): e21521
- [22] Van Eersel J, Ke YD, Liu X, et al. Sodium selenate mitigates tau pathology, neurodegeneration, and functional deficits in Alzheimer's disease models[J]. *PNAS*, 2010, 107(31): 13888-13893
- [23] Gong CX, Shaikh S, Wang JZ, et al. Phosphatase activity toward abnormally phosphorylated tau: decrease in Alzheimer disease brain [J]. *J Neurochem*, 1995, 65(2): 732-738
- [24] Chen S, Li B, Grundke-Iqbal I, et al. I1PP2A affects tau phosphorylation via association with the catalytic subunit of protein phosphatase 2A[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(16): 10513-10521
- [25] Liu R, Zhou XW, Tanila H, et al. Phosphorylated PP2A (tyrosine 307) is associated with Alzheimer neurofibrillary pathology[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(1): 241-257
- [26] Li HL, Wang HH, Liu SJ, et al. Phosphorylation of tau antagonizes apoptosis by stabilizing beta-catenin, a mechanism involved in Alzheimer's neurodegeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 3591-3596
- [27] Spittaels K, Van den Haute C, Van Dorpe J, et al. Glycogen synthase kinase-3 β phosphorylates protein Tau and rescues the axonopathy in the central nervous system of human four-repeat Tau transgenic mice[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(52): 41340-41349
- [28] Wang ZF, Li HL, Li XC, et al. Effects of endogenous β -amyloid overproduction on tau phosphorylation in cell culture [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2006, 98(4): 1167-1175
- [29] Kosuga S, Tashiro E, Kajioka T, et al. GSK-3 β directly phosphorylates and activates MARK2/PAR-1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 42715-42722
- [30] Mazanetz MP, Fischer PM. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 464-479
- [31] Ahljianian MK, Barrezueta NX, Williams RD, et al. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2910-2915
- [32] Tseng HC, Zhou Y, Shen Y, et al. A survey of Cdk5 activator p35 and p25 levels in Alzheimer's disease brains [J]. *FEBS Lett*, 2002, 523(1-3): 58-62
- [33] Ahljianian MK, Barrezueta NX, Williams RD, et al. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5 [J]. *PNAS*, 2000, 97(6): 2910-2915
- [34] Iijima-Ando K, Zhao L, Gatt A, et al. A DNA damage-activated checkpoint kinase phosphorylates tau and enhances tau-induced neurodegeneration [J]. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19(10): 1930-1938
- [35] Nuydens R, Dispersyn G, Van Den Keiboom G, et al. Bcl-2 protects against apoptosis-related microtubule alterations in neuronal cells[J]. *Apoptosis*, 2000, 5(1): 43-51
- [36] Rohn TT, Vyas V, Hernandez-Estrad T, et al. Lack of Pathology in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease after Overexpression of the Anti-Apoptotic Protein Bcl-2[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(12): 3051-3059
- [37] Wang ZF, Yin J, Zhang Y, et al. Overexpression of Tau Proteins Antagonizes Amyloid- β -Potentiated Apoptosis Through Mitochondria-Caspase-3 Pathway in N2a Cells [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 20(1): 145-157
- [38] Liu XA, Liao K, Liu R, et al. Tau Dephosphorylation Potentiates Apoptosis by Mechanisms Involving a Failed Dephosphorylation/Activation of Bcl-2 [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 19(3): 953-962

(上接第 1584 页)

- [20] Singleton AB, Farrer M, Kachergus J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease[J]. *Science*, 2003, 302: 841
- [21] Yamada M, Iwatsubo T, Mochizuki H, et al. Overexpression of alpha-synuclein in rat substantia nigra results in loss of dopaminergic neurons, phosphorylation of alpha-synuclein and activation of caspase-9: resemblance to pathogenetic changes in Parkinson's disease[J]. *Neurochem*, 2004, 91: 451-461
- [22] Parihar MS, Parihar A, Ghafourifar P, et al. Mitochondrial association of alphasynuclein causes oxidative stress[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 1272-1284
- [23] Wong E, Cuervo AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 805-811
- [24] Pan T, Rawal P, Le W, et al. Rapamycin protects against rotenone-induced apoptosis through autophagy induction [J]. *Neuroscience*, 2009, 164: 541-551
- [25] Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 365-375
- [26] Hartmann A, Troadec JD, Mouatt-Prigent A, et al. Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis [J]. *Neurosci*, 2001, 21: 2247-2255
- [27] Zheng TS, Hunot S, Nicholson DW, et al. Deficiency in caspase-9 or caspase-3 induces compensatory caspase activation [J]. *Nat Med*, 2000, 6: 1241-1247
- [28] X. Wang, W. Han, E. Jacotot, et al. Neuroprotective effect of Bax-inhibiting peptide on neonatal brain injury[J]. *Stroke*, 2010, 41: 2050-2055
- [29] B. Han, Q. Wang, Z. Zhu, et al. Post-treatment of Bax-inhibiting peptide reduces neuronal death and behavioral deficits following global cerebral ischemia[J]. *Neurochem*, 2010, 58: 224-257
- [30] Q. Qin, K. Patil, S. C. Sharma. The role of Bax-inhibiting peptide in retinal ganglion cell apoptosis after optic nerve transection [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 372: 17-21