

· 基础研究 ·

脑胰岛素信号在阿尔兹海默症模型小鼠渐进过程中的改变

余鹏飞,吕梦倩,陈冬龙,王宇,王军,高蓉,肖杭*

南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 211166

[摘要] 目的:探讨阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)形成过程中脑胰岛素信号及葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)表达的改变,为AD早期诊断提供依据。方法:借助APP/PS1转基因AD模型小鼠,运用Western blot检测该模型鼠皮层和海马区域胰岛素信号通路相关蛋白的表达。结果:与对照组相比,AD模型鼠在3月龄时,表现为脑胰岛素信号应激性激活,下游AKT/GSK3 β 等胰岛素信号分子磷酸化水平升高,而GLUTs此时表达变化不明显;5月龄时,该模型表现为脑胰岛素信号磷酸化水平显著下降,其下游AKT/GSK3 β 等信号分子磷酸化水平表达下调,同时观察到海马中GLUT3、GLUT4表达下调,AD病理蛋白(APP)、Tau蛋白磷酸化水平显著增加。结论:胰岛素信号紊乱和葡萄糖转运体在AD形成过程中发生紊乱,且随年龄增长,具有紊乱加剧的趋势。

[关键词] AD模型鼠;胰岛素信号;阿尔兹海默症;淀粉样前体蛋白;Tau

[中图分类号] R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-955-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190702

Brain insulin signaling pathway and glucose homeostasis in APP/SP1 transgenic mice models of AD

Yu Pengfei, Lyu Mengqian, Chen Donglong, Wang Yu, Wang Jun, Gao Rong, Xiao Hang*

School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** This study was designed to explore the brain insulin signaling and the expression of glucose transporters (GLUTs) in APP/SP1 transgenic Alzheimer's disease (AD) mice, it may provide the evidence for the early diagnosis of AD. **Methods:** Western blot was used to detect the expressions of insulin-signaling pathway related proteins in the cortex and hippocampus of the APP/PS1 transgenic AD model mice. **Results:** Our results showed that in the 3-month-old mice, brain insulin signaling was irritably activated, and the phosphorylation level of downstream AKT/GSK3 β and other insulin signaling molecules increased, while the expression of GLUTs did not change significantly at this time. However, in the 5-month-old mice, it showed that the phosphorylation level of the brain insulin signal decreased significantly, and the phosphorylation level of its downstream AKT/GSK3 β and other signaling molecules was down-regulated. At the same time, down-regulated expression of GLUT3 and GLUT4 was observed in the hippocampus, and the level of Tau protein phosphorylation (p-tau) was significantly increased. **Conclusion:** Our results confirmed that in APP/PS1 transgenic mice, brain insulin signaling pathway and glucose homeostasis were significantly disrupted in the process of AD formation, and the impairments increase with age.

[Key words] transgenic mice models for AD; insulin pathway; Alzheimer's disease (AD); amyloid precursor protein (APP); Tau

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(07):955-959, 977]

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),俗称

[基金项目] 国家自然科学基金(81673213, 81202230);江苏省自然科学基金(BK20151557);江苏省高校自然科学基金(14KJB310009)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: hxiao@njmu.edu.cn

老年性痴呆,是一种以进行性认知和记忆功能丧失为主要临床特征的神经系统退行性疾病。随着人类寿命的延长,AD已成为继心血管病、肿瘤后对人类健康造成重大威胁的第三大杀手,且具年轻化趋势^[1-2]。目前,有关AD的致病机制和有效治疗靶点的认识仍不清楚,但较为肯定的病理变化是基底

前脑胆碱能神经元的选择性丢失、减少,病变的主要原因是过度磷酸化的Tau蛋白形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和细胞外由 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)积聚形成的老年斑(senile plaque, SP)^[3]。

大量研究表明,脑内胰岛素信号通路在维持脑神经元存活、能量代谢稳态、学习和记忆方面发挥重要作用^[4]。外周胰岛素从胰腺释放到血液中,并可通过载体穿过血脑屏障进入大脑,同时胰岛素也可由海马,前额叶皮层及大脑中的其他区域分泌^[5]。胰岛素受体(insulin receptor, IR)在海马CA1区的锥体细胞轴突中密集表达,并且主要分布在脑的主要学习、记忆和认知功能区域中。

胰岛素抵抗与AD之间的关联最近得到了极大的关注。研究显示,2型糖尿病患者患AD的概率大约是对照组的2倍^[6];围产期双酚A(bisphenol A, BPA)持续暴露可引起子代小鼠海马APP和p-Tau表达改变^[7]。此外,大脑中葡萄糖代谢受损是一个被广泛认可的AD早期特征^[8]。因此,本研究以APP/PS1转基因鼠为模型,探讨AD形成过程中脑胰岛素信号及葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)表达的改变,以期为AD的早期诊断提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

本实验所用小鼠为SPF级C57BL/6J品系APP^{Psw}/PS1^{dE9}(APP/PS1)转基因AD模型鼠,购自南京大学实验动物中心,均为8~10周龄性成熟小鼠。APP^{Psw}是指淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)序列595、596位点的Lys和Met分别被Asn和Leu取代,PS1^{dE9}是家族性AD中发现的早老素(presenilin, PS)基因的第9个外显子(dE9)缺失突变^[9]。动物饲养于人工控制条件下,室温18~22℃,湿度30%~50%,光照周期为12 h光照,12 h黑暗。自由取食饮水,动物实验通过南京医科大学动物实验中心的伦理批准。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

成年雄性AD模型鼠适应性喂养7 d后,小鼠体重较为均一,按随机数表法分为3月龄组和5月龄组,每组7只;用相同月龄体重的野生型C57BL/6J小鼠作为3月龄组和5月龄组的对照。

1.2.2 蛋白质印迹(Western blot)法检测蛋白表达

APP/PS1转基因AD模型鼠脑区蛋白皮层和海

马蛋白按照Pierce BCA Protein Assay Kit(Thermo公司,美国)的说明提取并测定浓度。对于蛋白质印迹,用10%SDS-PAGE分离等量的蛋白质(40 μ g),转移至0.20 μ m PVDF膜(Millipore公司,美国)。用含有5%脱脂奶粉的TBST溶液在室温下封闭膜2 h,并在摇床上与一抗在4℃下孵育过夜,APP抗体、p-Tau抗体、Tau抗体、p-AKT抗体、AKT抗体、p-GSK抗体和GSK抗体(Cell Signaling Technology公司,美国),INS抗体、IR抗体、p-IR抗体、p-IRS1抗体、GLUT3抗体、GLUT4抗体、tubulin抗体(Abcam公司,美国)。除去一抗,将膜洗涤3次,并与辣根过氧化物酶偶联的二抗(Jackson公司,美国)在室温下孵育2 h。用酶催化的化学发光液(Millipore公司,美国)显现抗体结合条带。用ChemiDoc XRS+系统(Bio-Rad公司,美国)定量条带的密度,并相对于加样对照标准化。

1.3 统计学方法

数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,利用SPSS17.0软件进行统计学分析,Graphpad Prism5软件进行作图。两组数据比较采用 t 检验,双侧检验分析比较; $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

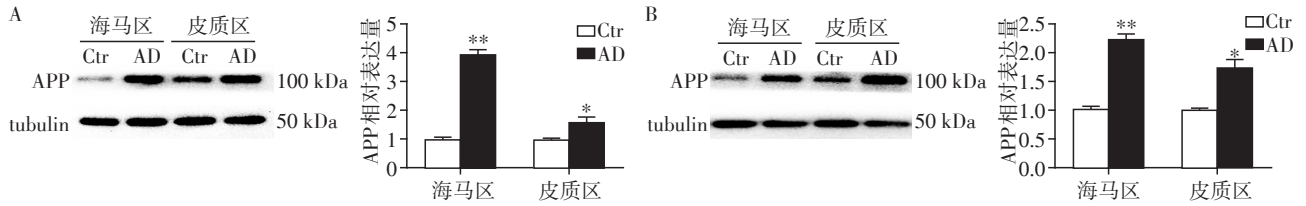
2.1 AD模型鼠皮质与海马APP的表达和Tau蛋白磷酸化改变

β 淀粉样蛋白级联假说、Tau蛋白过度磷酸化假说是AD的主要发病机制。APP蛋白的加工剪切是AD发病初期的核心阶段,APP蛋白和其剪切酶可以作为AD的生物标志物^[10]。AD模型鼠由于转入APP^{Psw}基因和PS1基因,我们首先通过Western blot验证其APP表达情况,结果显示与对照组小鼠相比,3月龄和5月龄小鼠海马区和前额叶皮层表现出更高水平APP的表达($P < 0.05$,图1)。

Tau蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结是AD的主要发病特征之一,因而我们检测了模型鼠AD进展过程中Tau蛋白的磷酸化水平。如图2所示,与野生型小鼠比较,3月龄模型鼠海马组织中Tau蛋白磷酸化有上升趋势,但无统计学差异,前额叶皮层中Tau蛋白磷酸化与对照组无明显差异;而5月龄模型鼠前额叶皮层组织中Tau蛋白磷酸化水平显著上调,具有统计学差异($P < 0.01$),而在海马组织中表达无统计学差异。

2.2 AD模型鼠皮质与海马胰岛素信号的变化

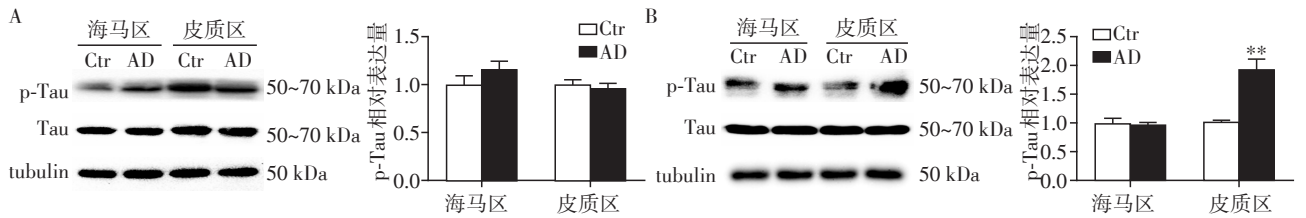
为阐述AD进展过程中胰岛素信号的时间变化



A: 3月龄模型小鼠APP蛋白表达; B: 5月龄模型小鼠APP蛋白表达; 与对照(Ctr)组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图1 AD模型鼠APP蛋白表达增高

Figure 1 Expression of APP protein in APP/SP1 transgenic mice models of AD



A: 3月龄模型小鼠p-Tau蛋白表达; B: 5月龄模型小鼠p-Tau蛋白表达; 与对照(Ctr)组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图2 AD模型鼠Tau蛋白磷酸化的改变

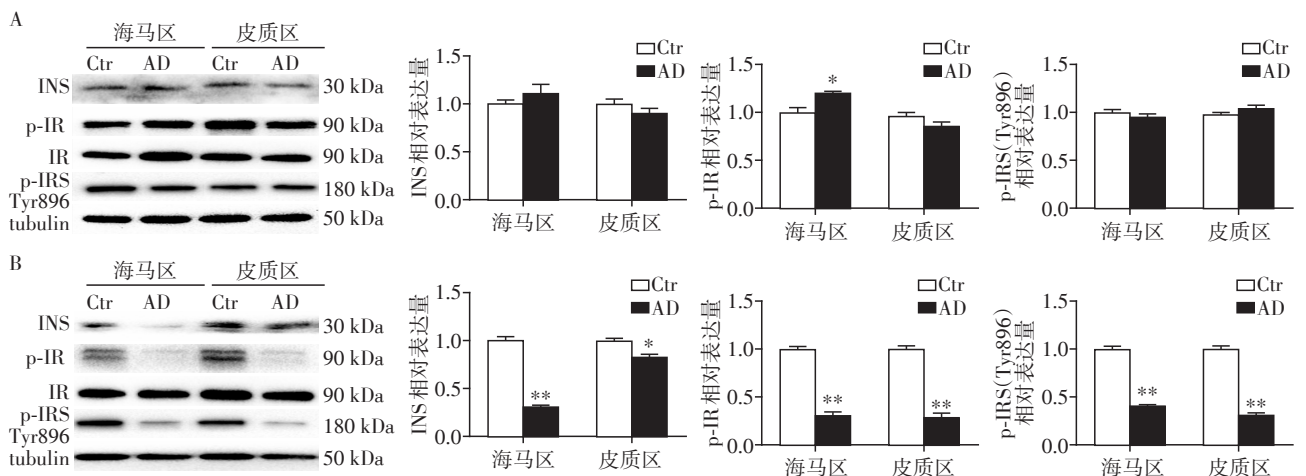
Figure 2 The phosphorylated Tau expression in APP/SP1 transgenic mice models of AD

特点,通过Western blot分别检测了3月龄和5月龄模型小鼠前额叶皮质与海马胰岛素信号的变化。如图3所示,在3月龄小鼠海马区及前额叶皮层,胰岛素(INS)蛋白水平变化不明显;而胰岛素受体(insulin receptor, IR)酪氨酸位点(Tyr1355)磷酸化在海马中呈现上升趋势($P < 0.05$),胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)酪氨酸磷酸化水平未发生明显改变;而5月龄小鼠海马区及前额叶皮层,胰岛素蛋白水平呈下降趋势,差异具有统计学意义($P < 0.01$),同时IR、IRS-1酪氨酸磷酸化水平在两区域显著下调($P < 0.01$),提示随年龄的增

长,AD模型鼠脑胰岛素信号通路显著抑制(图3)。

2.3 AD模型鼠前额叶皮层及海马AKT、GSK3 β 磷酸化

利用Western blot,我们检测了AD模型鼠前额叶皮层和海马神经元中PKB/AKT/GSK3 β 蛋白磷酸化的改变。与野生型小鼠比,3月龄模型鼠丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)即AKT在Ser473磷酸化位点于海马中表达上调($P < 0.01$,图4A),同时糖原合成酶(glycogen synthase kinase, GSK)3 β 磷酸化在海马中的蛋白表达也上调($P < 0.05$),而在皮层中变化不明显(图4A)。同



A: 3月龄模型小鼠胰岛素信号通路蛋白表达; B: 5月龄模型小鼠胰岛素信号通路蛋白表达; 与对照(Ctr)组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 AD模型鼠皮质与海马胰岛素信号的变化

Figure 3 Insulin signaling molecules in APP/SP1 transgenic mice models of AD

时我们观察了5月龄模型小鼠 AKT 和 GSK3β 磷酸化的改变。与野生型小鼠比较,5月龄模型小鼠 p-AKT Ser473 位点磷酸化及 GSK3β 磷酸化水平在海马和前额叶皮层均明显下降 ($P < 0.01$, 图 4B)。

2.4 AD 模型鼠 GLUTs 表达

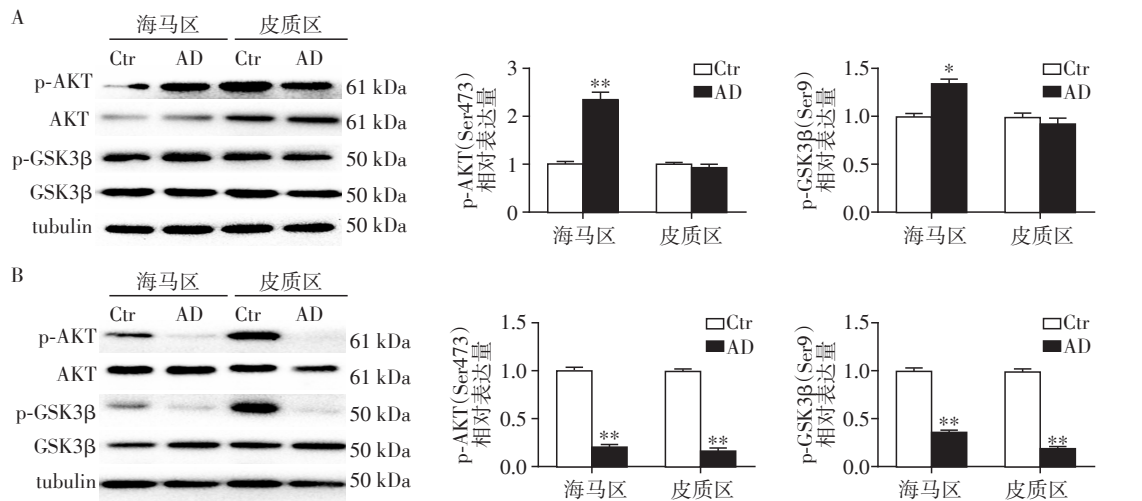
脑组织对糖的需求具有高度依赖性,葡萄糖转运能力的下降可引起乙酰胆碱等重要神经递质合成的减少、突触活动抑制等,从而导致学习、认知、记忆功能的下降。因此,通过 Western blot 在蛋白水平观察 GLUTs 在模型鼠脑组织中的变化。与野生型比较,3月龄 AD 模型鼠海马组织中 GLUT3 表达明显升高, GLUT4 则在前额叶皮层中表达上调 ($P < 0.05$),海马组织中无明显变化;而5月龄 AD 模型鼠

海马中 GLUT3、GLUT4 表达均明显下降 ($P < 0.01$),在前额叶皮层组织中 GLUT3 表达下调 ($P < 0.01$), GLUT4 表达未见显著改变(图 5)。

3 讨论

脑内胰岛素维持神经元能量的平衡,调节神经细胞增殖、分化、神经递质释放和轴突生长,并可减少氧化应激。生理情况下,胰岛素信号通过胰岛素受体进行传递,胰岛素与其受体结合后,IR 的酪氨酸激酶活化,引起下游胞内多种 IRS 蛋白酪氨酸磷酸化,激活 PI3K 及 AKT,调节参与代谢的多种蛋白质或酶类,调控胰岛素代谢过程^[1]。

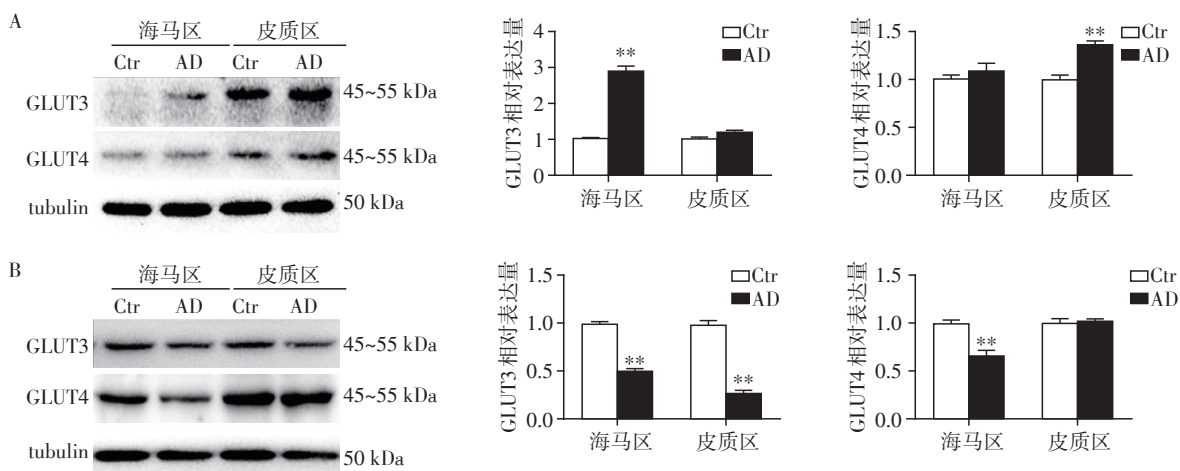
遗传学研究发现,AD 的发生与 APP、PS1、PS2



A: 3月龄模型小鼠 AKT/GSK3β 磷酸化蛋白表达; B: 5月龄模型小鼠 AKT/GSK3β 磷酸化蛋白表达; 与对照(Ctr)组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图4 AD模型鼠皮层及海马的 AKT、GSK3β 磷酸化变化

Figure 4 The phosphorylation of AKT, GSK3β in APP/SP1 transgenic mice models of AD



A: 3月龄模型小鼠葡萄糖转运体蛋白表达; B: 5月龄模型小鼠葡萄糖转运体蛋白表达; 与对照(Ctr)组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图5 AD模型鼠葡萄糖转运体(GLUTs)表达

Figure 5 The GLUTs expression in APP/SP1 transgenic mice models of AD

和 ApoE 等基因突变有关, 这些基因的突变可增加 A β 的数量和沉积^[12-13]。APP/PS1 转基因小鼠为 AD 的研究提供了较好的动物模型。APP/PS1 小鼠在 9 月龄脑部即出现较多 A β 的表达及大量 A β 沉积, 呈现明显的 AD 病理性改变。行为学检测发现, 该小鼠在 7 月龄时即出现明显的学习记忆障碍和行为异常^[14-15]。由于本研究主要是为了探讨胰岛素信号紊乱在 AD 早期的影响, 因此选择了 3 月龄和 5 月龄模型鼠。结果发现, 与野生对照组相比, 3 月龄及 5 月龄模型鼠已出现 APP 的表达上调, 说明模型鼠在 AD 早期即开始发生 A β 沉积。3 月龄模型鼠大脑胰岛素信号通路相关蛋白没有明显变化, AKT/GSK3 β 的磷酸化水平一定程度上调。模型鼠在 5 月龄时, IR、IRS-1、p-AKT 的表达都出现显著下降, 导致脑内出现胰岛素抵抗; GSK3 β 丝氨酸磷酸化(抑制性)明显下降, 表明其活性上升; 同时 GLUT3 与 GLUT4 蛋白表达下降, 提示葡萄糖在脑内转运受损, 表明 5 月龄 AD 模型鼠产生脑胰岛素抵抗, 能量代谢发生紊乱, 这与 Sajan 和 Griffin 等^[16-17]研究的结论类似。同时, 我们也发现胰岛素信号通路蛋白在皮层和海马区域存在一些差异, 可能是由于海马和前额皮层区域功能不同, 两个区域内的细胞差异造成。

过度磷酸化的 Tau 蛋白错误折叠形成的神经纤维缠结是 AD 早期发育的另一个重要特征^[18]。近期, 胰岛素信号通路紊乱和 Tau 蛋白过度磷酸化之间的联系得到了极大的关注^[19], 因而本研究基于 5 月龄模型小鼠脑皮层及海马中胰岛素信号蛋白表达的下调, 进一步检测了 AD 模型鼠 Tau 蛋白的磷酸化表达。GSK3 β 作为胰岛素抵抗的关键蛋白及调节 p-Tau 蛋白磷酸化的重要激酶^[20], 本研究发现, 5 月龄小鼠表现为 GSK3 β 丝氨酸磷酸化水平下调, 表明该激酶活性增强, 和 GSK3 β 活性一致, 我们发现, 5 月龄时, 皮层区域的 Tau 蛋白磷酸化水平明显升高, 而海马区未见明显改变, 这可能与结果中海马区 GSK3 β 丝氨酸位点磷酸化程度低于皮层区相关, 但其原因仍需进一步探讨。

综上所述, APP/PS1 转基因模型鼠在 AD 渐进形成过程中, 大脑内胰岛素信号通路紊乱, IR、IRS-1 和 AKT 信号磷酸化异常, 葡萄糖转运体表达下降, 胰岛素信号下游 GSK 蛋白活化, p-Tau 明显增多, 因而对脑胰岛素通路的深入研究可能为 AD 早期诊断及治疗提供依据。

[参考文献]

[1] Sancheti H, Akopian G, Yin F, et al. Age-dependent mod-

ulation of synaptic plasticity and insulin mimetic effect of lipoic acid on a mouse model of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69830

- [2] Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies [J]. Prog Neurobiol, 2013, 108: 21-43
- [3] Chen Y, Deng Y, Zhang B, et al. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease [J]. Neurosci Bull, 2014, 30(2): 282-294
- [4] White MF. Insulin signaling in health and disease [J]. Science, 2003, 302(5651): 1710-1711
- [5] Coloma MJ, Lee HJ, Kurihara A, et al. Transport across the primate blood-brain barrier of a genetically engineered chimeric monoclonal antibody to the human insulin receptor [J]. Pharm Res, 2000, 17(3): 266-274
- [6] Stanley M, Macauley SL, Holtzman DM. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? [J]. J Exp Med, 2016, 213(8): 1375-1385
- [7] 周景, 朱庆, 刘景丽, 等. 围产期双酚 A 暴露对子代海马组织 APP、Tau 表达的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(7): 909-914
- [8] Andersen JV, Christensen SK, Aldana BI, et al. Alterations in cerebral cortical glucose and glutamine metabolism precedes amyloid plaques in the APP^{swe}/PSEN1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurochem Res, 2017, 42(6): 1589-1598
- [9] Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, et al. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy [J]. J Neurosci, 2009, 29(11): 3453-3462
- [10] Pernecky R, Alexopoulos P, Kurz A. Soluble amyloid precursor proteins and secretases as Alzheimer's disease biomarkers [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(1): 8-15
- [11] Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling [J]. Prog Neurobiol, 2001, 65(4): 391-426
- [12] Jiang T, Yu JT, Tian Y, et al. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors [J]. Curr Alzheimer Res, 2013, 10(8): 852-867
- [13] Balin BJ, Hudson AP. Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14(3): 417
- [14] Lalonde R, Kim HD, Maxwell JA, et al. Exploratory activity and spatial learning in 12-month-old APP(695)SWE/co+PS1/DeltaE9 mice with amyloid plaques [J]. Neurosci Lett, 2005, 390(2): 87-92
- [15] Duff K, Eckman C, Zehr C, et al. Increased amyloid-beta₄₂(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1

(下转第 977 页)

- gin下调能够促进GDF5的表达[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(9):1181-1186,1225
- [11] Jang EJ, Jeong H, Kang JO, et al. TM-25659 enhances osteogenic differentiation and suppresses adipogenic differentiation by modulating the transcriptional co-activator TAZ[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5):1584-1594
- [12] Choi SH, Lee KR, Woo JC, et al. Determination of a novel TAZ modulator, 2-butyl-5-methyl-6-(pyridine-3-yl)-3-[2'-(1H-tetrazole-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-3H imidazo[4,5-b]pyridine (TM-25659) in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 63:47-52
- [13] Ramos A, Camargo FD. The Hippo signaling pathway and stem cell biology[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(7):339-346
- [14] Yang JY, Cho SW, An JH, et al. Osteoblast-targeted overexpression of TAZ increases bone mass in vivo[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56585
- [15] Byun MR, Hwang JH, Kim AR, et al. Canonical Wnt signaling activates TAZ through PP1A during osteogenic differentiation[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(6):854-863
- [16] Byun MR, Sung MK, Kim AR, et al. (-)-Epicatechingallate (ECG) stimulates osteoblast differentiation via Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) and transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ)-mediated transcriptional activation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14):9926-9935
- [17] Azzolin L, Zanconato F, Bresolin S, et al. Role of TAZ as mediator of Wnt signaling[J]. *Cell*, 2012, 151(7):1443-1456
- [18] Byun MR, Kim AR, Hwang JH, et al. Phorbaketal A stimulates osteoblast differentiation through TAZ mediated Runx2 activation[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(8):1086-1092
- [19] Kawano S, Maruyama J, Nagashima S, et al. A cell-based screening for TAZ activators identifies ethacridine, a widely used antiseptic and abortifacient, as a compound that promotes dephosphorylation of TAZ and inhibits adipogenesis in C3H10T1/2 cells[J]. *J Biochem*, 2015, 158(5):413-423
- [20] Yang Z, Nakagawa K, Sarkar A, et al. Screening with a novel cell-based assay for TAZ activators identifies a compound that enhances myogenesis in C2C12 cells and facilitates muscle repair in a muscle injury model[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(9):1607-1621
- [21] Hong D, Chen HX, Xue Y, et al. Osteoblastogenic effects of dexamethasone through upregulation of TAZ expression in rat mesenchymal stem cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 116(1-2):86-92
- [22] 门通,朴善花,滕春波. Hippo信号通路转录效应因子TAZ/YAP对间充质干细胞分化的调控[J]. *遗传*, 2013, (11):1283-1290
- [23] Jung JG, Yi SA, Choi SE, et al. TM-25659-induced activation of FGF21 level decreases insulin resistance and inflammation in skeletal muscle via GCN2 pathways[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(12):1037-1043
- [收稿日期] 2018-11-29

(上接第959页)

- [J]. *Nature*, 1996, 383(6602):710-713
- [16] Sajan MP, Ivey RA, Lee MC, et al. Hepatic insulin resistance in ob/ob mice involves increases in ceramide, aPKC activity, and selective impairment of Akt-dependent FoxO1 phosphorylation[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(1):70-80
- [17] Griffin RJ, Moloney A, Kelliher M, et al. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology[J]. *J Neurochem*, 2005, 93(1):105-117
- [18] Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , Tau, and α -synuclein[J]. *Science*, 2015, 349(6248):1255-555
- [19] Wood H. Alzheimer disease: Is p-Tau the missing link between insulin resistance and AD? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12):706
- [20] Zhang Y, Huang NQ, Yan F, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 339:57-65
- [收稿日期] 2018-09-18