

- 2016,19(6):602-605.
- [11] 李娜,胡正芳,江振洲,等. 中药抗糖尿病研究进展[J]. 药学与临床研究,2011,19(4):343-347.
- [12] 刘颖,陆付耳,黄光英. 丹参对 HepG2 细胞胰岛素抵抗状态的影响[J]. 医药导报,2008,27(3):265-267.
- [13] 欧阳静萍,王念,张德玲,等. 黄芪多糖抑制 2 型糖尿病大鼠肝脏 PTP1B 的表达改善胰岛素抵抗的机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2009,17(7):569-570.
- [14] 刘虹彬,温进坤,韩梅. 丹参对血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶和骨桥蛋白基因表达及细胞增殖的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(10):764-766.
- [15] 殷峻,陈名道,唐金凤,等. 小檗碱对实验大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中华糖尿病杂志,2004,12(3):215-218.
- [16] 杨宏莉,张宏馨,李兰会,等. 山药多糖对 2 型糖尿病大鼠降糖机制的研究[J]. 河北农业大学学报,2010,33(3):100-103.
- [17] 单俊杰,田庚元. 白术糖复合物 AMP-B 的理化性质及降血糖活性的研究[J]. 药学学报,2003,38(6):438-441.
- [18] 黄聪亮,郑佳俐,李凤林,等. 茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肾组织抗氧化能力及 Bax、Bcl-2 蛋白表达影响[J]. 食品与生物技术学报,2016,35(1):82-88.
- [19] 马艳春,周波,宋立群,等. 地龙有效成分对糖尿病肾脏疾病患者血脂、脂质过氧化反应的影响[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(1):53-54.
- [20] 戴卫波,梅全喜,李乐愚. 中药组方治疗糖尿病药理作用研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(6):1122-1125.
- [21] 李苏翠,舒孝顺,杨祥良. 菝葜根茎活性部位的抗炎作用及其对环氧化酶活性影响的研究[J]. 亚太传统医药,2009,5(7):16-21.

(收稿日期:2017-10-17)

• 基础研究 •

利拉鲁肽对神经母细胞瘤细胞牵张损伤的神经保护作用

李建鑫,朱晓龙,苏景良,李建伟,梁海乾,孙洪涛

(中国人民武装警察部队后勤学院附属医院脑科中心,天津 300162)

[摘要] **目的** 探讨胰高血糖素样肽-1 类似物利拉鲁肽对神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)牵张损伤的神经保护作用。**方法** 本实验以 SH-SY5Y 细胞作为研究对象,首先采用 MTT 实验筛选最适宜的利拉鲁肽处理浓度,然后利用可控性细胞损伤装置(CIC-II)建立细胞牵张损伤模型。将实验分为 3 组,即对照组、细胞牵张损伤组、利拉鲁肽治疗组(1 μM 利拉鲁肽处理 SH-SY5Y 细胞 24 h)。乳酸脱氢酶(LDH)法检测各组细胞毒性;蛋白免疫印迹实验检测凋亡相关蛋白 Bax、抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达和 Caspase-3 的表达水平。**结果** MTT 实验显示,利拉鲁肽处理 SH-SY5Y 细胞适宜的保护性浓度为 1 μM 。LDH 实验显示,与对照组相比,牵张损伤组 LDH 漏出量显著增多;与细胞损伤组相比,利拉鲁肽治疗组细胞 LDH 漏出量明显降低($P < 0.05$);蛋白免疫印迹实验显示:与对照组相比,细胞损伤组 Bax 表达水平显著增强,Bcl-2 表达显著减少,Caspase-3 表达明显增高,细胞凋亡百分比显著增高;与细胞损伤组相比,利拉鲁肽治疗组 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达水平降低($P < 0.05$),Bcl-2 表达显著增多($P < 0.01$),细胞凋亡百分比显著降低。**结论** 利拉鲁肽可以减轻细胞损伤引起的 LDH 释放水平,利拉鲁肽能显著降低损伤细胞的凋亡。利拉鲁肽通过抑制细胞凋亡进而发挥其神经保护作用。

[关键词] 神经母细胞瘤;神经保护药;细胞凋亡;细胞增殖

中图分类号:R739.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.024

The neuroprotective effect of liraglutide on stretch injury of SH-SY5Y cells Li Jianxin, Zhu Xiaolong, Su Jingliang, Li Jianwei, Liang Haiqian, Sun Hongtao (Department of Neurology, Affiliated Hospital of Logistics University of PAP, 300162 Tianjin, China)

Corresponding author: Sun Hongtao, Email: chenmo333@163.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471275)

作者简介:李建鑫,医师,Email:lijianxin3177981@sina.com

通信作者:孙洪涛,博士,主任医师,博士生导师,Email:chenmo333@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the neuroprotective effect of glucagon-like 1 analogue liraglutide on neuroblastoma cells (SH-SY5Y). **Methods** SH-SY5Y cells were selected as the research object and the most appropriate concentration of liraglutide treatment was choosed by MTT assay. Then cell stretch injury model was established using cell injury controlled II (CIC-II). The experiment cells were divided into three groups: control, cell injury and liraglutide treated groups (1 μM liraglutide treating SH-SY5Y cells for 24 h). Lactate dehydrogenase (LDH) was used to detect cell toxicity. The expression of Bax, Bcl-2 and caspase-3 were detected by Western blotting. **Results** The MTT assay showed that the protective concentration of liraglutide in SH-SY5Y cells was 1 μM . Compared with the control group, the leakage of LDH in stretch injury group was significantly increased, and the leakage of LDH in liraglutide group was significantly decreased than that in the control group ($P < 0.05$). Western blotting results showed that the expression of Bax and caspase-3 were significantly increased compared with the control group, but the expression of Bcl-2 was significantly decreased, and the percentage of cell apoptosis was significantly increased. Compared with the cell injury group, the expression of Bax and caspase-3 were decreased of liraglutide group ($P < 0.05$), but the expression of Bcl-2 was significantly increased, and the percentage of apoptosis was decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Liraglutide can reduce the LDH release induced by cell injury and the apoptosis of injured cells, thus it is speculated that liraglutide should exert its neuroprotective effect by inhibiting cell apoptosis.

[Keywords] Neuroblastoma; Neuroprotective agents; Apoptosis; Cell proliferation

颅脑创伤(TBI)具有发病急骤,高致死率和高致残率的特点。为更好研究TBI的发病机制及治疗方案,涌现出了许多体外损伤模型^[1]。神经牵张损伤体外模型可以准确的模拟TBI后的细胞改变,为我们更精确的研究神经损伤的机制以及并探索可能的治疗方案。近年来,有研究^[2]显示,某些肽类激素,在大量的基础研究中表现出神经保护性潜能。因此,外源性的给予这些天然肽类激素作为治疗性药物治疗神经损伤可能是潜在的治疗新策略。胰高血糖素已被证实具备神经营养和神经保护特性。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及受体在人体分布广泛且疗效多样。除治疗糖尿病外,GLP-1受体激动剂在神经系统均能发挥良好的神经保护作用^[3]。利拉鲁肽是天然GLP-1的长效类似物,它对多种中枢神经系统疾病如神经退行性疾病具有神经保护作用^[4],但对TBI的作用尚不清楚。本实验通过可控的气体冲击制备TBI牵张损伤模型,然后给予利拉鲁肽处理,通过检测细胞活力、细胞毒性和细胞凋亡相关蛋白的表达,研究利拉鲁肽对细胞牵张损伤神经保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 SH-SY5Y细胞株购自上海然泰生物科技有限公司;Bcl-2、Bax及Caspase-3多克隆抗体均购自美国cell signaling公司;内参抗体 β -actin和辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗购自碧云天生物技术研究;I型胶原蛋白购自Sigma公司;BioFlex细胞培养板购于世联博研科技有限公

司;细胞损伤控制器II(CIC-II)购于弗吉尼亚大学;利拉鲁肽购自吉尔生化(上海)有限公司;细胞毒性检测试剂盒均购自碧云天生物技术研究。

1.2 SH-SY5Y细胞系的培养 将SH-SY5Y贴壁生长的细胞株常规培养于37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 孵育箱中,培养基为DMEM/F12(1:1)完全培养基,内含10%胎牛血清、100 u/mL青霉素和100 u/mL硫酸链霉素。细胞密度达到70%~80%时,传代或用于实验。

1.3 MTT法检测细胞活力 MTT法观察利拉鲁肽对SH-SY5Y细胞活力的影响。将培养的SH-SY5Y细胞胰酶消化后以 $2 \times 10^4/\text{mL}$ 密度接种于96孔板,培养48 h后,无血清诱导细胞分化12 h后,对照组给予等量的利拉鲁肽药物溶剂;利拉鲁肽组给予1 μM 利拉鲁肽预处理24 h。每孔加入MTT溶液100 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育4 h后每孔加入三联溶解液。温箱孵育12 h,用酶标仪检测560 nm波长处各孔吸光度值(OD值)。

1.4 LDH法检测细胞毒性 取第2代培养的SH-SY5Y细胞,胰酶消化后以 $3 \times 10^5/\text{mL}$ 接种于Bioflex细胞培养板(I型胶原包被)中,培养48 h,待细胞汇合度达80%时,实验分为3组,对照组、细胞损伤组以及利拉鲁肽治疗组。对照组给予等量的利拉鲁肽药物溶剂;细胞损伤组将Bioflex细胞培养板与CIC-II细胞损伤控制器相连接,控制器将气体脉冲传送至与密闭的系统紧密连接的BioFlex细胞培养板。装置上的阀门和计时器可精确控制阀门开放和气体脉冲时间。通过调节装置的压力调节器可调

节控制阀门的气体脉冲压力大小。当气体触发后会
引起培养板上的硅胶膜快速变形和回弹,从而造成
粘附于硅胶膜上的 SH-SY5Y 细胞损伤,该实验设定
计量阀门压力为 18 PSI(磅每平方英寸),此时气体
脉冲压力 1.8~2.0 PSI,制备轻度损伤细胞模型;利
拉鲁肽治疗组是将轻度损伤的细胞加入 1 μ M 利拉
鲁肽处理 24 h。分别取对照组,损伤组和利拉鲁肽
治疗组培养上清液 100 μ L,严格按照 LDH 检测试
剂盒说明进行实验操作,采用酶标仪 440 nm 波长处
测定样品吸光度。

1.5 蛋白免疫印迹检测利拉鲁肽对 SH-SY5Y 细胞
的神经保护作用 取第 2 代培养的 SH-SY5Y 细胞,
胰酶消化后以 3×10^5 /mL 接种于 Bioflex 细胞培养
板(I 型胶原包被)培养 48 h,待细胞汇合度达 80%
时,实验分为 3 组,对照组、细胞损伤组以及利拉鲁
肽治疗组。24 h 后取对数生长期的 SH-SY5Y 细胞,
加入 RIPA 裂解液,离心收集上清,BCA 法测蛋白浓
度,加入上样缓冲液(Loading buffer)后变性。于
10% 的聚丙烯酰胺凝胶电泳,每组上样量为 18 μ g,
将蛋白转印于硝酸纤维素膜上,2% 脱脂奶粉封闭
60 min,Bax(1:800 稀释)、Bcl-2(1:1000 稀释)和
Caspase-3(1:600 稀释)于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日,
HRP 标记的二抗室温摇床孵育 2 h,滴加 ECL 发光
液在凝胶成像系统中显影。以 β -actin 作为内参。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计软件,计量
资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分
析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利拉鲁肽能促进 SH-SY5Y 细胞增殖 为了摸
索利拉鲁肽适宜的保护性作用浓度,本研究采用改
良型 MTT 法检测并分析细胞的生长和存活情况。
本实验分别给予 SH-SY5Y 细胞不同浓度利拉鲁肽
处理(0.1 μ M、1 μ M 和 10 μ M)。检测结果显示,利
拉鲁肽组比对照组细胞活力显著提升,适宜保护性
浓度为 1 μ M($F = 5.931, P < 0.05$)(见表 1)。

表 1 不同浓度的利拉鲁肽对 SH-SY5Y 细胞
存活率($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	存活率
对照组	100.50 $\pm$ 10.53
0.1 μ M 组	118.75 $\pm$ 16.39
1 μ M 组	141.75 $\pm$ 8.50 ^a
10 μ M 组	134.50 $\pm$ 21.25 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.2 利拉鲁肽能够减轻细胞损伤引起的 LDH 的释
放水平 采用 LDH 试剂盒检测不同处理组中 LDH
漏出率,进而了解各处理组的细胞毒性。实验结果
显示,与对照组相比,细胞损伤组 LDH 释放水平明
显提升,而利拉鲁肽治疗组 LDH 释放水平降低
($F = 10.41, P < 0.05$),提示利拉鲁肽减轻了机械牵
张诱导的细胞损伤(见表 2)。

表 2 不同处理组 LDH 释放水平($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	LDH 释放水平
对照组	100.33 $\pm$ 18.50 ^a
细胞损伤组	167.33 $\pm$ 17.21
利拉鲁肽组	121.00 $\pm$ 19.47 ^a

注:与细胞损伤组比较,^a $P < 0.05$

2.3 利拉鲁肽可以减轻细胞损伤诱导的 SH-SY5Y
细胞凋亡

2.3.1 利拉鲁肽可减少促凋亡蛋白 Bax 的表达并
增加凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达 Bax 是 Bcl-2 家族
中研究最广泛的促凋亡蛋白,当细胞内 Bcl-2 较多
时,凋亡趋势减弱;当细胞内 Bax 增多时,则 Bax 形
成的同源二聚体占主导则易发生凋亡。Bcl-2/Bax
比值对决定细胞是否进入凋亡状态有重要意义。本
实验采用蛋白免疫印迹法检测各处理组 Bax 以及
Bcl-2 的表达。结果显示细胞牵张损伤组 Bax 蛋白
的表达较对照组明显增多,Bcl-2 蛋白表达减少;利
拉鲁肽处理组 Bax 蛋白表达较牵张损伤组明显降低
($F = 10.49, P < 0.05$),而 Bcl-2 蛋白表达明显增高
($F = 19.58, P < 0.01$)(见图 1,表 3)。

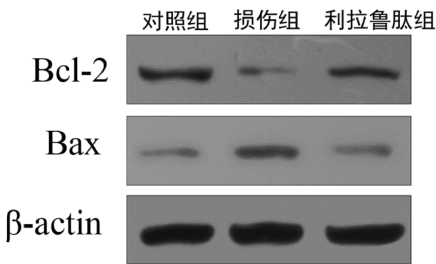


图 1 三组的 Bax、Bcl-2 和 β -actin 蛋白的表达

表 3 三组 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达的定量分析($\bar{x} \pm s$)

组别	Bax	Bcl-2	Caspase-3(OD)
对照组	0.25 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.06	0.67 $\pm$ 0.08
细胞损伤组	0.52 $\pm$ 0.09	0.17 $\pm$ 0.03	1.21 $\pm$ 0.63
利拉鲁肽组	0.24 $\pm$ 0.09 ^a	0.31 $\pm$ 0.06 ^b	0.97 $\pm$ 0.09 ^a

注:利拉鲁肽组与细胞损伤组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.3.2 利拉鲁肽可减少 Caspase-3 的表达
Caspase 家族在细胞凋亡过程中起非常重要的作用,其中 Caspase-3 为关键执行分子。为检测利拉鲁肽在细胞牵张损伤中的抗凋亡作用,采用蛋白免疫印迹检测各组中 Caspase-3 的表达(见图 2)。如图所示细胞牵张损伤组 Caspase-3 表达明显增多,而利拉鲁肽组 Caspase-3 的表达显著降低($F = 10.05, P < 0.05$)。

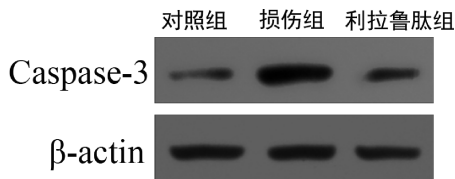


图 2 三组的 Caspase-3 和 β -actin 蛋白的表达

3 讨论

TBI 是临床上常见的高致残性损伤,因 TBI 给家庭和社会每年都造成巨大的经济负担^[5]。为更好研究 TBI 的发病机制及药物干预治疗,相继出现了许多 TBI 体外模型(如压迫损伤模型、气压损伤模型),然而这些模型均无法准确、真实的模拟临床机械损伤作用力,无法满足实验检测的需求。细胞牵张损伤模型可以更加准确的模拟 TBI 的致伤作用力^[6],减少影响实验结果的混淆因素,简单可行。本实验我们利用细胞损伤装置-II 建立了 SH-SY5Y 细胞培养牵张损伤模型。此模型可以同时细胞造成相对一致的损伤。本实验细胞损伤模型,更接近于人体颅脑损伤的状态,可在细胞和分子水平为我们提供损伤病理过程中的一系列重要信息,对了解 TBI 的病理生理机制具有重要作用。

虽然对于 TBI 的神经保护方面的研究已取得巨大进展,但目前临床上仍缺乏一种切实有效的药物。这可能与 TBI 复杂的病理生理机制有关,这也成为影响患者治疗与预后的主要难题。因此,寻找一种对中枢神经系统具有保护作用,达到治疗或延缓疾病进展的药物尤为重要。

2 型糖尿病已经被认为是神经退行性疾病的危险因素。大脑中已经发现胰岛素信号受损及胰岛素受体脱敏现象。基于两者具有共同发病机制,已有部分糖尿病治疗药物用于中枢神经系统方面的研究。GLP-1 是一种促胰岛素激素肽,被用于治疗 2 型糖尿病^[7-8]。近年来研究显示,除胰腺外,在中枢神经系统存在大量的 GLP-1 受体。其受体分布的

广泛性决定了其生物学作用的多样性。GLP-1 受体激动剂对神经系统的保护及治疗作用已被越来越多的研究所证实。Kimura 等研究显示 GLP-1 受体激动剂可以刺激神经生长因子的 PC12 细胞神经突的生长、增强神经细胞的分化并改善细胞生存率^[9]; GLP-1 类似物的艾塞那肽在大鼠短暂大脑中动脉闭塞模型中显示出良好神经保护作用^[10]。有研究成果表明,GLP-1 可以保护神经元突触可塑性^[11]。另外,因 GLP-1 受体激动剂能通过血-脑脊液屏障直接与其受体结合,发挥神经保护作用被应用于治疗中枢神经系统疾病如阿尔茨海默病^[12]、帕金森病^[13]等神经退行性疾病。

利拉鲁肽是天然 GLP-1 的长效类似物,药理活性与 GLP-1 相似,主要用于治疗 2 型糖尿病^[14]。利拉鲁肽与 GLP-1 有 97% 的同源性,既具有相似的生理作用,又不易被降解。由于利拉鲁肽的特异性受体在大脑中广泛分布,近年来,利拉鲁肽的神经保护作用被越来越多的学者重视^[15]。2014 年,GLP-1 类似物利拉鲁肽首次被用于神经退行性疾病的相关临床试验研究。它作为一种人源性的 GLP-1 受体激动剂,较天然的 GLP-1 更稳定,可以通过血脑屏障,可促进神经元增殖,对阿尔茨海默病具有神经保护作用^[16]。还有研究表明利拉鲁肽通过靶定自噬在 β 细胞凋亡中起重要作用^[17]。因此,我们认为利拉鲁肽在细胞损伤中的保护作用与抑制细胞凋亡有密切的关系。

TBI 导致的氧化应激、炎症反应可引起多种促凋亡因子的释放,激活下游凋亡相关蛋白 Caspase-3,最终导致细胞凋亡^[18]。目前大体上讲,凋亡的通路分为 Caspases 依赖型和 Caspases 非依赖型两种。本研究通过蛋白免疫印迹法检测各组凋亡蛋白 Caspase-3 的表达,结果发现细胞牵张损伤后,细胞凋亡明显增加,Caspase-3 表达也增高,而利拉鲁肽处理后,Caspase-3 表达明显降低。

Caspases 依赖型和 Caspases 非依赖型凋亡均由 B 细胞淋巴瘤-2 家族蛋白(Bcl-2)调控。Bcl-2 基因家族在细胞凋亡的发生中构成一个相互作用、相互制约的调节网络。抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 的平衡在凋亡发生过程中发挥着极其重要的作用^[19]。Bcl-2 具有抑制细胞凋亡的作用,且基因表达量与细胞凋亡程度成正比,而 Bax 则作为 Bcl-2 家族中最重要的促凋亡基因。因此,Bcl-2 过量表达可降低细胞凋亡,Bax 过量表达则可增强细胞凋亡。

所以,药物可通过干预 Bcl-2 和 Bax 的表达达到抑制或者促进细胞凋亡的目的。本研究以细胞损伤控制器牵张损伤 SH-SY5Y 细胞来模拟颅脑创伤的体外模型,探讨利拉鲁肽是否对 TBI 细胞模型具有神经保护作用。结果发现,利拉鲁肽处理组,Bcl-2 表达明显增高,而 Bax 表达下调,提示利拉鲁肽可以抑制细胞牵张损伤后细胞凋亡。

LDH 是存在于机体各组织细胞内的一种糖酵解酶。当细胞凋亡或坏死后,细胞膜结构被破坏导致细胞内的 LDH 释放出来。因此测定 LDH 释放率可以反映细胞损伤的情况。本实验结果表明,细胞牵张损伤后 SH-SY5Y 细胞 LDH 大量释放,而利拉鲁肽处理后,细胞 LDH 的释放率明显降低。

综上所述,利拉鲁肽具有抑制神经细胞凋亡的作用,其可能机制还需进一步探索。本研究肯定了利拉鲁肽对 TBI 细胞牵张损伤模型的神经保护作用并为其向临床转化奠定了基础,并提示利拉鲁肽干预可能成为未来治疗 TBI 的新方法。

参考文献

- [1] KUMARIA A, TOLIAS CM. In vitro models of neurotrauma[J]. Br J Neurosurg, 2008, 22(2): 200-206.
- [2] GROENEVELD ON, KAPPELLE LJ, BIESELS GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(1): 5-16.
- [3] CALSOLARO V, EDISON P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) analogues and insulin in the treatment for alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. CNS Drugs, 2015, 29(12): 1023-1039.
- [4] CANDEIAS EM, SEBASTIÃO IC, CARDOSO SM, et al. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide[J]. World J Diabetes, 2015, 6(6): 807-827.
- [5] XIONG Y, ZHANG Y, MAHMOOD A, et al. Investigational agents for treatment of traumatic brain injury[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(6): 743-760.
- [6] SKOTAK M, WANG F, CHANDRA N. An in vitro injury model for SH-SY5Y neuroblastoma cells: effect of strain and strain rate[J]. J Neurosci Methods, 2012, 205(1): 159-168.
- [7] KUBO F, MIYATSUKA T, SASAKI S, et al. Sustained expression of GLP-1 receptor differentially modulates β -cell functions in diabetic and nondiabetic mice[J]. Biochem-

- Biophys Res Commun, 2016, 471(1): 68-74.
- [8] 易建, 魏娟, 廖雨飞, 等. 胰高血糖素样肽-1 类似物对 2 型糖尿病患者血脂的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 556-558.
- [9] KIMURA R, OKOUCHI M, KATO T, et al. Epidermal growth factor receptor transactivation is necessary for glucagon-like peptide-1 to protect PC12 cells from apoptosis[J]. Neuroendocrinology, 2013, 97(4): 300-308.
- [10] LEE CH, YAN B, YOO KY, et al. Ischemia-induced changes in glucagon-like peptide-1 receptor and neuroprotective effect of its agonist, exendin-4, in experimental transient cerebral ischemia[J]. J Neurosci Res, 2011, 89(7): 1103-1113.
- [11] OKA JI, GOTO N, KAMEYAMA T. Glucagon-like peptide-1 modulates neuronal activity in the rat's hippocampus[J]. Neuroreport, 1999, 10(8): 1643-1646.
- [12] 李玉峰, 张生校, 祁金顺. 抗糖尿病药物 GLP-1 在阿尔茨海默病中的神经保护作用及其分子机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(1): 47-52.
- [13] HANSEN HH, FABRICIUS K, BARKHOLT P, et al. Characterization of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, in rat partial and full nigral 6-hydroxydopamine lesion models of Parkinson's disease[J]. Brain Res, 2016, 1646: 354-465.
- [14] 丁卓玲, 熊杏安, 肖硕. 利拉鲁肽在 2 型糖尿病治疗中的应用进展[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(5): 615-618.
- [15] LI Y, LI L, HÖLSCHER C. Incretin-based therapy for type 2 diabetes mellitus is promising for treating neurodegenerative diseases[J]. Rev Neurosci, 2016, 27(7): 689-711.
- [16] MCCLEAN PL, JALEWA J, HÖLSCHER C. Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice[J]. Behav Brain Res, 2015, 293(1): 96-106.
- [17] CHEN ZF, LI YB, HAN JY, et al. Liraglutide prevents high glucose level induced insulinoma cells apoptosis by targeting autophagy[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(5): 937-941.
- [18] SCHOCH KM, MADATHIL SK, SAATMAN KE. Genetic manipulation of cell death and neuroplasticity pathways in traumatic brain injury[J]. Neurotherapeutics, 2012, 9(2): 323-337.
- [19] BESBES S, MIRSHAHI M, POCARD M, et al. New dimension in therapeutic targeting of BCL-2 family proteins[J]. Oncotarget, 2015, 6(15): 12862-12871.

(收稿日期: 2017-09-10)