

FGF21 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致星形胶质细胞损伤的保护作用及机制研究

孙 岩,高向东,陈 松*

(中国药科大学生命科学与技术学院 江苏省生物药物成药性研究重点实验室,南京 211198)

摘要 以 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导星形胶质细胞建立损伤模型,探讨阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)样病变中成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 对星形胶质细胞的作用及机制。采用 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导 C6 星形胶质细胞株及原代星形胶质细胞损伤建立细胞模型;以不同浓度的 FGF21 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导细胞损伤模型干预,MTT 法检测细胞活性;采用 DCFH-DA 探针结合流式细胞仪检测 FGF21 及 $\text{A}\beta_{25-35}$ 对 C6 细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平的作用;Western blot 检测 FGF21 及 $\text{A}\beta_{25-35}$ 对 C6 细胞中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 活性的影响。结果显示:FGF21 能够减少 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致 C6 细胞及原代星形胶质细胞的损伤,下调 C6 细胞内异常 ROS 水平,同时缓解 $\text{A}\beta_{25-35}$ 引起的 C6 细胞 MEK1/2、ERK1/2、p38 磷酸化水平的异常,提示 FGF21 可能通过调控 ROS 途径及 MAPKs 信号通路进而缓解 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致的星形胶质细胞损伤。

关键词 成纤维细胞生长因子 21; 阿尔茨海默病; 星形胶质细胞; 活性氧; 丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)04-0490-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190415

引用本文 孙岩,高向东,陈松. FGF21 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致星形胶质细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国药科大学学报,2019,50(4):490-496.

Cite this article as: SUN Yan, GAO Xiangdong, CHEN Song. Effect and mechanism of FGF21 on astrocyte damage induced by $\text{A}\beta_{25-35}$ [J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(4):490-496.

Effect and mechanism of FGF21 on astrocyte damage induced by $\text{A}\beta_{25-35}$

SUN Yan, GAO Xiangdong, CHEN Song*

Jiangsu Key Laboratory of Biopharmaceutical Research, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract To investigate the effects and mechanism of fibroblast growth factor 21 (FGF21) on astrocytes in AD-like lesions, $\text{A}\beta_{25-35}$ was used to induce astrocyte model damaged. Cell model was established by inducing C6 astrocyte cell line and primary astrocyte damage with $\text{A}\beta_{25-35}$. Different concentrations of FGF21 were used to intervene cell injury model induced by $\text{A}\beta_{25-35}$, and cell viabilities were detected by MTT assay. Effects of FGF21 and $\text{A}\beta_{25-35}$ on reactive oxygen species (ROS) levels in C6 cells were tested using DCFH-DA probe and flow cytometry. Western blot was used to assess the effects of FGF21 and $\text{A}\beta_{25-35}$ on the activities of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in C6 cells. The results showed that FGF21 could reduce the damage of C6 cells and primary astrocytes induced by $\text{A}\beta_{25-35}$, down-regulate the abnormal ROS level in C6 cells, and alleviate the abnormal phosphorylation levels of MEK1/2, ERK1/2 and p38 in C6 cells induced by $\text{A}\beta_{25-35}$, suggesting that FGF21 may attenuate $\text{A}\beta_{25-35}$ -induced astrocyte damage by regulating ROS pathway and MAPKs signaling pathway.

Key words fibroblast growth factor 21; Alzheimer's disease; astrocytes; reactive oxygen species; mitogen-activated protein kinases

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673435, No. 81872850)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 也是最为常见的痴呆形式之一, 其主要的发病特征为认知记忆能力障碍, 学习行为能力下降。目前主要的病理特点为 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, $\text{A}\beta$) 积聚在脑实质和血管系统中并形成老年斑块, 以及异常磷酸化的 tau 蛋白沉积形成神经纤维缠结, 进一步导致了突触功能变性、神经元氧化损伤、线粒体功能障碍等^[1-2]。随着全球老龄化程度的加剧, AD 的患病率逐年攀升, 其发病特点呈现多因素且发病机制目前尚不明确, 患者的病情进展变化较大。因此, 对 AD 的发病机制、预防措施及治疗方案等相关的研究越来越多受到人们的重视。

在中枢神经系统中, 星形胶质细胞主要参与神经元自身代谢及神经突触传递的能量供给途径, 其在复杂的脑能量代谢中占有较为重要的位置。有研究报道, 在大鼠空间学习和记忆的过程中, 脑内星形胶质细胞的数量呈现增加的趋势^[3]。Suzuki 等^[4]发现在大鼠海马区中, 长期记忆的形成对神经元有较高的能量需求, 而星形胶质细胞糖原代谢在此过程中为神经元提供了主要的能量源。同时星形胶质细胞功能异常则可能在 AD 发生发展中具有重要作用^[5]。近年来 AD 也被称 3 型糖尿病, 患者体内产生胰岛素抵抗效应进而对脑能量代谢和认知功能产生影响^[6]。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是成纤维细胞生长因子亚家族成员, 在中枢神经系统脑能量代谢中可能发挥一定的潜在作用, 但在 AD 中及其对星形胶质细胞的作用尚不明确。

本研究通过对星形胶质细胞建立 AD 样损伤模型, 重点考察 FGF21 对星形胶质细胞的细胞活性及胞内活性氧水平的影响, 探讨其对 MAPKs 信号通路的调节作用, 明确 FGF21 对 AD 中星形胶质细胞的保护作用。

1 材 料

1.1 试 剂

FGF21(本实验室制备); $\text{A}\beta_{25-35}$ (中国吉尔生化有限公司); 活性氧 ROS (reactive oxygen species) 检测试剂盒、BCA 蛋白浓度检测试剂盒、RIPA 细

胞裂解液、一抗稀释液(中国碧云天生物技术研究所); DMEM 高糖培养基、DMEM-F12 培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司); 胰蛋白酶、MTT、氨苄西林钠、链霉素钠、牛血清白蛋白(中国 Biosharp 公司); 磷酸酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、PVDF 膜、ECL 试剂盒(美国 Millipore 公司); 蛋白预染 Marker(美国 Thermo 公司); β -actin 抗体(中国 Abclonal 公司); p-MEK1/2 抗体、MEK1/2 抗体、p-ERK1/2 抗体、ERK1/2 抗体、p-p38 抗体、p38 抗体、Goat 羊兔抗 IgG、Goat 羊鼠抗 IgG(美国 Cell Signaling Technology 公司); 其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪 器

细胞培养箱、高速冷冻离心机、全波长酶标仪(美国 Thermo 公司); 立式压力蒸汽灭菌器(中国上海申安医疗器械厂); 流式细胞仪(美国 Becton-Dickinson 公司); 电泳仪、转膜仪(美国 Bio-Rad 公司); 多功能凝胶成像系统(中国 Tanon 公司)。

1.3 动物与细胞

Wistar 大鼠, 雌性, 孕期 18 d, 由扬州大学比较医学中心提供, 许可证号: SCXK(苏)2017-0007; 星形胶质细胞瘤 C6 细胞株购自中国科学院上海细胞库。

2 方 法

2.1 细胞培养

C6 细胞在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中贴壁生长, 待汇合度达到 80% ~ 90% 时进行传代培养, 细胞培养箱环境维持在 37 °C、5% CO_2 饱和湿度条件。

2.2 原代星形胶质细胞培养

预先在细胞培养瓶内加入适量 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 多聚赖氨酸溶液, 过夜包被吸除后晾干, PBS 洗涤 3 次。取新生 24 h 内的 Wistar 乳鼠, 置于 75% 酒精中全身消毒, 超净台内冰上取脑半球, 充分剪碎组织, 转移到含有 10% FBS 的 DMEM-F12 培养基中, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 加入 0.125% 胰酶 4 mL 于 37 °C 培养箱内消化 10 min, 中间吹打 1 次。待消化完全后, 加入含有 10% FBS 的 DMEM-F12 培养基终止消化, 轻轻吹打后 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 重悬后过 200 目筛网

得到单细胞悬液。将细胞悬液均匀铺在细胞培养瓶中,于37℃、5% CO₂恒温培养箱内培养。24 h后首次换液,以后每隔2天换液1次。待培养至第7天,220 r/min细胞摇床中4 h进行细胞纯化即为原代星形胶质细胞,传代后进行实验。

2.3 A₂₅₋₃₅寡聚体的制备

A₂₅₋₃₅粉末充分溶解在双蒸水配制为终浓度为1 mg/mL的溶液。0.22 μm无菌滤器滤过除菌,分装后置于37℃恒温培养箱内4 d,BCA法测定A₂₅₋₃₅寡聚体浓度,−20℃保存。

2.4 A₂₅₋₃₅致C6细胞损伤模型建立

C6细胞制成密度为每毫升5×10⁴个的细胞悬液,充分混匀后以每孔100 μL种植在96孔细胞培养板内,6 h后以梯度浓度1,0.5,0.25,0.125,0.062 5,0.031 2,0.015 6,0.007 8 μmol/L的A₂₅₋₃₅孵育C6细胞24 h/48 h,MTT法检测细胞活性:每孔加入MTT 10 μL,37℃恒温培养箱放置4 h后吸弃培养基,加入DMSO 150 μL并置于摇床以500 r/min振摇10 min充分溶解,570 nm检测波长,630 nm参比波长条件下酶标仪检测各孔内吸收度。

2.5 FGF21对A₂₅₋₃₅致C6细胞损伤的干预作用

培养C6细胞,选取0.062 5 μmol/L A₂₅₋₃₅损伤C6细胞24 h后,不同浓度FGF21干预损伤后的C6细胞24 h/48 h,浓度分别为:8,4,2,1,0.5,0.25,0.125 μmol/L,MTT法检测各组细胞活性。

2.6 FGF21对A₂₅₋₃₅致原代星形胶质细胞损伤的干预作用

将培养好的原代星形胶质细胞制成密度为每毫升5×10⁴个的细胞悬液,种植在96孔细胞培养板中,每孔体积100 μL。6 h后使用终浓度为5 μmol/L的A₂₅₋₃₅与细胞共孵育24 h,以8 μmol/L FGF21进行干预48 h,MTT法检测各组细胞活性。

2.7 DCFH-DA探针法检测A₂₅₋₃₅及FGF21对C6细胞内ROS生成水平的影响

实验分组为:空白组、FGF21单独给药组、A₂₅₋₃₅损伤模型组、FGF21+A₂₅₋₃₅损伤后给药组。收集状态良好的C6细胞,以每毫升5×10⁴个的密度接种在6孔板内,每孔1 mL,选择0.062 5 μmol/L A₂₅₋₃₅损伤C6细胞24 h后,以8 μmol/L FGF21给

药干预48 h。采用DCFH-DA探针标记法流式检测C6细胞内ROS水平。具体步骤:吸弃6孔板内培养基,0.25%胰蛋白酶消化2 min,DMEM高糖培养基将细胞轻缓吹落并收集在EP管内,1 500 r/min离心5 min弃除上清液,按1:1 000的比例以无血清的DMEM高糖培养基稀释配制成终浓度为10 μmol/L的DCFH-DA溶液,每管加入重悬细胞1 mL,37℃孵育20 min,离心收集细胞,无血清DMEM高糖培养基洗涤,重复3次,流式细胞仪检测各组细胞荧光强度。

2.8 Western blot检测A₂₅₋₃₅及FGF21对C6细胞MAPKs信号通路的影响

按照“2.7”项下的实验分组及细胞培养方法,给药干预48 h后,提取细胞总蛋白,Western blot检测各实验组p-MEK1/2、MEK1/2、p-ERK1/2、ERK1/2、β-actin、p-p38、p38蛋白水平变化。具体步骤:PBS洗涤细胞3次,加入RIPA细胞裂解液(按1:200加入蛋白酶抑制剂,1:100加入磷酸酶抑制剂)于冰上裂解,细胞刮刀收集细胞于EP管中,涡旋仪充分振荡裂解,12 000 r/min离心10 min取上清液即为细胞总蛋白。进行SDS-PAGE电泳,半干法恒流转膜6~8 min,转印后的PVDF膜以3% BSA封闭2 h,TBST洗涤5次,每次5 min,4℃过夜孵育一抗,重复洗涤后孵育二抗1.5 h,ECL显色成像,检测目标蛋白变化。

2.9 统计分析

实验数据采用GraphPad 7.0分析软件进行统计分析,各项指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以One-way ANOVA检验进行组间比较, $P < 0.05$ 时表明差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 A₂₅₋₃₅致C6细胞损伤模型建立

以不同浓度A₂₅₋₃₅损伤C6细胞24 h/48 h后,MTT检测细胞活性。结果如图1所示,A₂₅₋₃₅对C6细胞活性损伤呈现一定的浓度依赖性,作用48 h后C6细胞损伤程度较强于24 h。当0.062 5 μmol/L A₂₅₋₃₅作用C6细胞24 h时,与空白对照组相比,细胞损伤率约为40%,因此选取A₂₅₋₃₅的最终造模浓度为0.062 5 μmol/L。

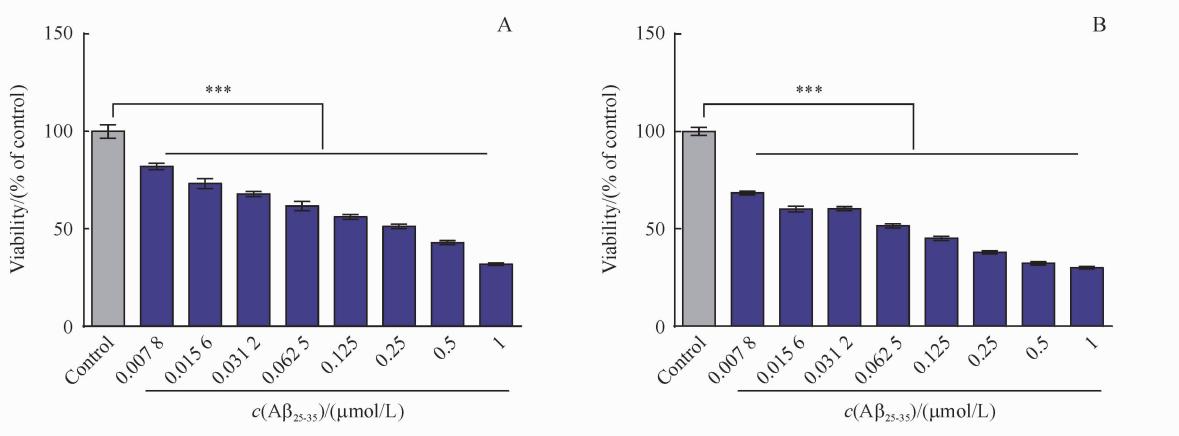


Figure 1 Effects of different concentrations of $\text{A}\beta_{25-35}$ on C6 cell viability for 24 h (A)/48 h (B) were estimated by MTT assay ($\bar{x} \pm s, n=6$)

*** $P < 0.001$ vs control group

3.2 FGF21 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 致 C6 细胞损伤的干预作用

根据“3.1”项实验结果,以 0.0625 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤 C6 细胞 24 h 后,分别与梯度浓度 FGF21 孵育 C6 细胞 24 h/48 h 后,MTT 检测细胞活性。结果如图 2 所示,单独给予 FGF21 组与空

白对照组相比较无明显差异, $\text{A}\beta_{25-35}$ 模型组与空白对照组相比细胞活性有极显著差异, FGF21 浓度为 8 $\mu\text{mol/L}$ 时,损伤后给药组与模型组相比细胞活性有显著差异。

Figure 2 Protective effect of FGF21 against $\text{A}\beta_{25-35}$ -induced toxicity on C6 cells. C6 cells were treated with $\text{A}\beta_{25-35}$ (0.0625 $\mu\text{mol/L}$) and different concentrations of FGF21, and cell viabilities for 24 h (A)/48 h (B) were estimated by MTT assay ($\bar{x} \pm s, n=6$)

$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs $\text{A}\beta_{25-35}$ group

3.3 FGF21 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 致原代星形胶质细胞损伤的干预作用

采用 5 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤原代星形胶质细胞 24 h 后,8 $\mu\text{mol/L}$ FGF21 干预 48 h, MTT 检测细胞活性。结果如图 3 所示,与模型组相比,给药组原代星形胶质细胞的细胞活力极显著升高,说明 FGF21 对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致损伤的原代星形胶质细胞发挥了保护作用。

3.4 $\text{A}\beta_{25-35}$ 及 FGF21 对 C6 细胞内 ROS 生成水平的影响

采用 0.0625 $\mu\text{mol/L}$ $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤 C6 细胞 24 h 后,8 $\mu\text{mol/L}$ FGF21 进行干预 48 h, DCFH-DA 探

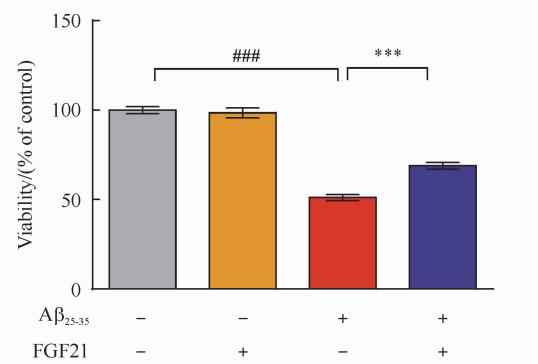
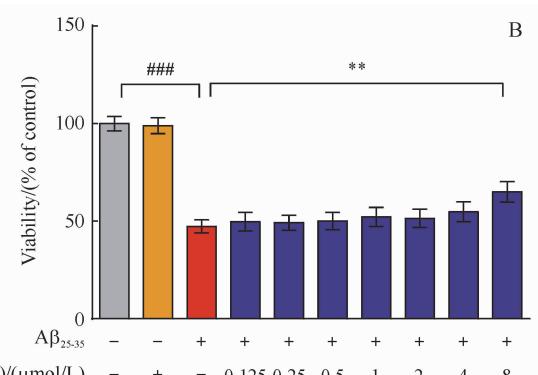


Figure 3 Protective effect of FGF21 against $\text{A}\beta_{25-35}$ -induced toxicity on primary astrocytes. Primary astrocytes were treated with $\text{A}\beta_{25-35}$ (5 $\mu\text{mol/L}$) and FGF21 (8 $\mu\text{mol/L}$), and cell viabilities were estimated by MTT assay ($\bar{x} \pm s, n=6$)

$P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.001$ vs $\text{A}\beta_{25-35}$ group

针法检测 C6 细胞内 ROS 水平。结果如图 4 所示:与空白对照组相比, $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤后 C6 细胞内 ROS 极显著增加, 而 FGF21 给药组与模型组相比 ROS

极显著降低, 说明 FGF21 可缓解 $\text{A}\beta_{25-35}$ 引起的 C6 细胞内 ROS 水平异常, 对细胞发挥了一定的相关保护作用。

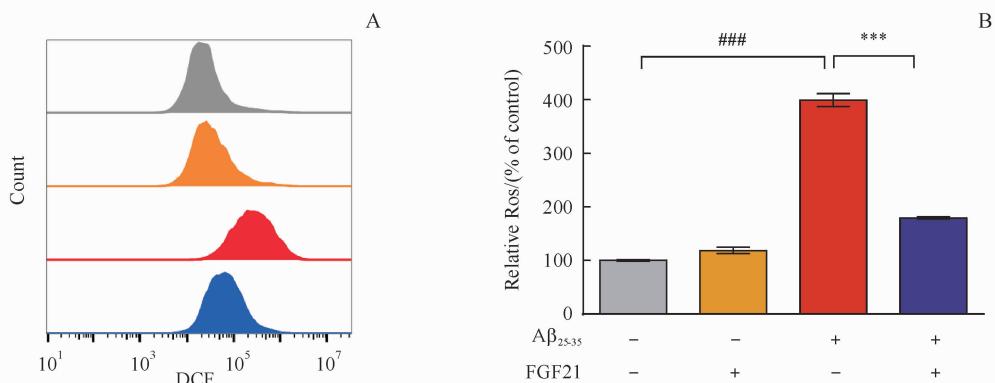


Figure 4 FGF21 prevents $\text{A}\beta_{25-35}$ -induced abnormal ROS production. C6 cells were exposed to DCFH-DA analyzing ROS generation ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
A: Analysis of ROS levels in C6 cells by flow cytometry; B: Quantification of ROS levels

$P < 0.001$ vs control group; *** $P < 0.001$ vs $\text{A}\beta_{25-35}$ group

3.5 $\text{A}\beta_{25-35}$ 及 FGF21 对 C6 细胞 ERK1/2 通路的影响

采用 $\text{A}\beta_{25-35}$ 对 C6 细胞损伤并进行 FGF21 干预, Western blot 检测各实验组 MEK1/2、ERK1/2 磷酸化程度。结果如图 5 所示:与空白对照组相

比, $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤后 C6 细胞中 MEK1/2、ERK1/2 磷酸化水平异常升高, 而 FGF21 能缓解模型组 MEK1/2、ERK1/2 磷酸化水平异常。说明 FGF21 可能通过 C6 细胞内 MEK1/2/ERK1/2 通路发挥细胞保护作用。

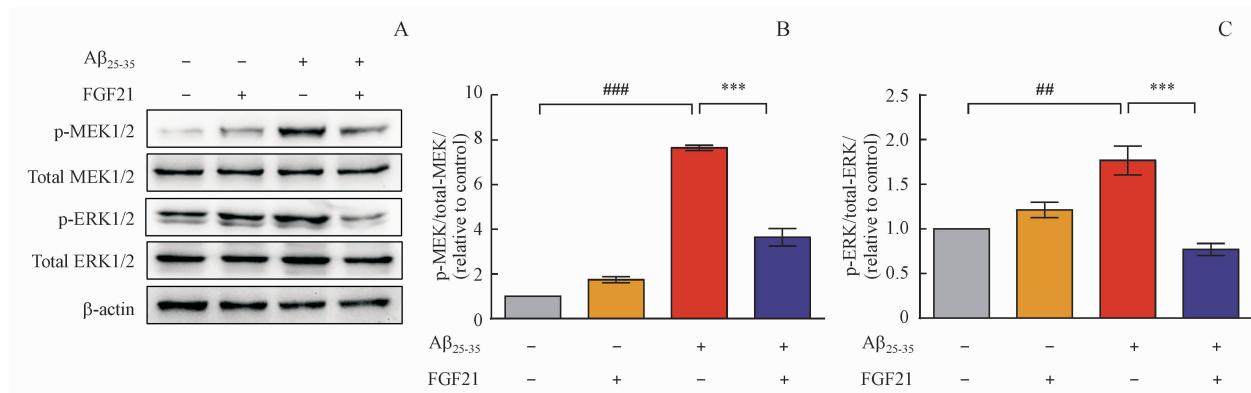


Figure 5 Effects of FGF21/ $\text{A}\beta_{25-35}$ on the phosphorylation levels of MEK1/2 and ERK1/2. In C6 cells, the abnormal phosphorylation levels of MEK1/2 and ERK1/2 were induced by $\text{A}\beta_{25-35}$, and were regulated by FGF21-treatment ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

A: Detection of phosphorylation levels of MEK1/2 and ERK1/2 by Western blot; B/C: Quantitative analysis of phosphorylation levels of MEK1/2 and ERK1/2

$P < 0.001$, ## $P < 0.01$ vs control group; *** $P < 0.001$ vs $\text{A}\beta_{25-35}$ group

3.6 $\text{A}\beta_{25-35}$ 及 FGF21 对 C6 细胞 p-p38 和 p38 的影响

$\text{A}\beta_{25-35}$ 对 C6 细胞损伤造模, 采用 FGF21 进行干预, Western blot 检测各实验组 p38 磷酸化程度。结果如图 6 所示:与空白对照组相比, $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤后 C6 细胞中 p38 磷酸化水平升高, 而 FGF21 能一定程度上缓解模型组 p38 磷酸化水平异常。说明 FGF21 能调控 $\text{A}\beta_{25-35}$ 损伤后 C6 细胞内 p38 通路异

常。MAPKs 通路可能在 FGF21 减少 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致 C6 细胞损伤中具有重要作用。

4 讨 论

成纤维细胞生长因子 21 是庞大的 FGF 基因家族的一员, 并具有多个不同于经典 FGF 家族的特点^[7]。目前, 以 FGF21 为代表的 FGF 亚家族成员已成为糖脂代谢研究的热点^[8]。研究表明

FGF21 可通过简单扩散的方式透过血脑脊液屏障^[9],同时 FGF21 及其相应的受体在中枢神经系统中有一定的表达^[10]。有研究报道 FGF21 能改善肥胖大鼠认知障碍,改构后的 FGF21 可缓解神经元的氧化损伤^[11-12]。然而,FGF21 在 AD 中具体作用机制及其对星形胶质细胞的影响仍有待进一步研究。脑内淀粉样蛋白沉积的发生先于神经原纤维缠结的形成、神经元细胞的死亡及继发的功能衰退^[13]。目前,对 AD 的研究普遍认为 $\text{A}\beta$ 的产

生和积累仍是可能导致 AD 发生发展的主要机制之一^[14-15]。 $\text{A}\beta$ 聚集后引发淀粉样蛋白假说中相关的分子和细胞级联反应,导致突触功能的改变,小神经胶质细胞和星形胶质细胞的异常。本研究采用 $\text{A}\beta_{25-35}$ 模拟细胞 AD 相关的损伤,探索 FGF21 对细胞活性的影响,结果表明 FGF21 能够显著降低 $\text{A}\beta_{25-35}$ 所导致的原代星形胶质细胞及 C6 细胞株损伤,提高星形胶质细胞活力。说明 FGF21 对星形胶质细胞发挥了一定的保护作用。

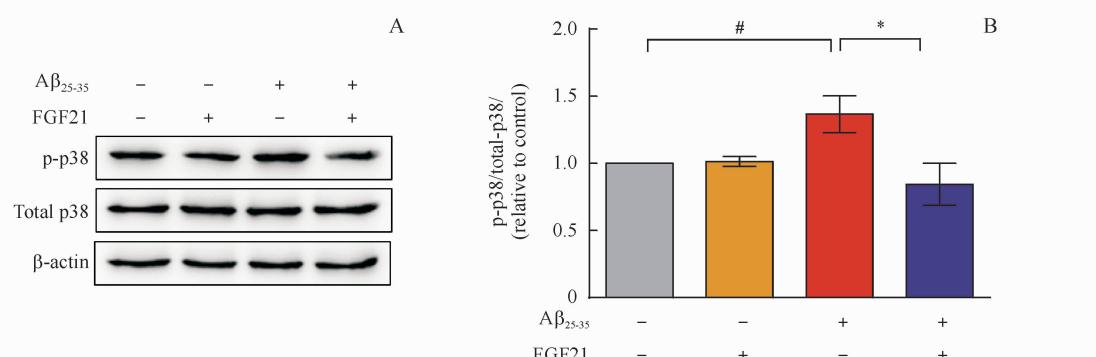


Figure 6 Effects of FGF21/ $\text{A}\beta_{25-35}$ on the phosphorylation level of p38. The abnormal phosphorylation level of p38 was induced by $\text{A}\beta_{25-35}$, and was regulated by FGF21-treatment in C6 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

A: Detection of phosphorylation levels of p38 by Western blot; B: Quantitative analysis of phosphorylation levels of p38

* $P < 0.05$ vs control group; * $P < 0.05$ vs $\text{A}\beta_{25-35}$ group

氧化应激在神经退行性疾病早期中扮演着重要的角色,老年痴呆患者产生过量的自由基引发细胞进入氧化应激的病变状态,降低细胞活力。受损的星形胶质细胞首先产生多种促炎因子和神经毒性分子,一方面对神经元产生一定毒性,另一方面进而影响记忆形成进程,因此降低胶质细胞内氧化应激水平对于防治 AD 具有重要意义^[16-18]。研究表明 $\text{A}\beta$ 可诱导脑内产生过量的 ROS,异常激活 MAPKs 信号通路,进而影响细胞的存活率^[19]。也有研究发现发生 AD 病变后 MAPK-ERK 通路异常变化,导致海马功能受损诱发记忆障碍^[20-21]。本研究表明 FGF21 可改善 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致的 C6 细胞内 ROS 水平异常,对 AD 相关的 C6 细胞损伤能发挥一定的保护作用,同时 FGF21 可能是通过缓解 $\text{A}\beta_{25-35}$ 引起的 MEK1/2、ERK1/2、p38 异常进而减少 C6 细胞损伤。说明在 AD 相关的细胞损伤病变中,FGF21 可能通过调节 ROS 途径及 MAPKs 信号通路,调控星形胶质细胞氧化应激水平,进而对星形胶质细胞发挥重要保护作用。

参 考 文 献

- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018, **14**: 450-464.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, **388**(10043): 505-517.
- Jahanshahi M, Sadeghi Y, Hosseini A, et al. The effect of spatial learning on the number of astrocytes in the CA3 subfield of the rat hippocampus [J]. *Singapore Med J*, 2008, **49**(5): 388-391.
- Suzuki A, Stern SA, Bozdag O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation [J]. *Cell*, 2011, **144**(5): 810-823.
- Kawano H, Oyabu K, Yamamoto H, et al. Astrocytes with previous chronic exposure to amyloid β -peptide fragment 1-40 suppress excitatory synaptic transmission [J]. *J Neurochem*, 2017, **143**(6): 624-634.
- Leszek J, Trypka E, Tarasov VV, et al. Type 3 diabetes mellitus: a novel implication of Alzheimer's disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, **17**(12): 1331-1335.
- Giralt M, Gavaldà-Navarro A, Villarroya F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, **418**(Pt 1): 66-73.

- [8] Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(1): 51-69.
- [9] Hsueh H, Pan WH, Kastin AJ. The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood [J]. *Peptides*, 2007, 28(12): 2382-2386.
- [10] Fon Tacer K, Bookout AL, Ding XS, et al. Research resource: comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(10): 2050-2064.
- [11] Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, et al. FGF21 improves cognition by restored synaptic plasticity, dendritic spine density, brain mitochondrial function and cell apoptosis in obese-insulin resistant male rats [J]. *Horm Behav*, 2016, 85: 86-95.
- [12] Chen ST, Chen S, Gao XD. Construction, expression, purification and neuroprotective activity of TAT-FGF21 fusion protein [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, 49(4): 496-501.
- [13] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 119-128.
- [14] Selkoe DJ. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(8): 627-638.
- [15] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6): 595-608.
- [16] Poprac P, Jomova K, Simunkova M, et al. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(7): 592-607.
- [17] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 450-464.
- [18] Rodríguez-Arellano JJ, Parpura V, Zorec R, et al. Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2016, 323: 170-182.
- [19] Wang K, Yao Y, Zhu X, et al. Amyloid β induces NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via NADPH oxidase-and mitochondria-dependent ROS production [J]. *J Biomed Mol Toxicol*, 2017, 31(6): e21887.
- [20] Xu Z, Chen S, Wang Y, et al. Neuroprotective effects of silk fibroin hydrolysate against A β 25-35 induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells and primary hippocampal neurons by regulating ROS inactivation of PP2A [J]. *J Funct Foods*, 2018, 45: 100-109.
- [21] Kirouac L, Rajic AJ, Cribbs DH, et al. Activation of ras-ERK signaling and GSK-3 by amyloid precursor protein and amyloid beta facilitates neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *eNeuro*, 2017, 4(2). pii: ENEURO.0149-16.2017.

· 本刊讯 ·

本刊编辑出版《纪念彭司勋院士诞辰 100 周年》专刊

2019年7月15日,纪念彭司勋院士诞辰100周年学术报告会暨追思会在中国药科大学玄武门校区学术交流中心举行。《中国药科大学学报》编辑部编辑出版《纪念彭司勋院士诞辰100周年》专刊以此追思彭司勋主编。

彭司勋院士是我国著名的药物化学家和药学教育家,中国工程院资深院士,长期从事药物化学教学与科研工作,对推动我国新药研究和药学教育事业发展做出了重大贡献。为了纪念彭司勋主编,本刊征集发表了彭司勋院士学生的研究论文15篇,内容围绕着一氧化氮供体型心脑血管药物、AI技术在药物发现领域中的应用、多肽偶联药物以及分子荧光影像引导下的精准肿瘤手术技术等药学前沿技术和领域开展详细的论述,这些学者的研究论文对我国新药研发极具参考价值,也反映了彭司勋院士的弟子在药学研究方面硕果累累,编辑部征集并出版纪念专刊,以缅怀彭司勋院士对我国药学事业所作出的卓越贡献,憧憬药学科学事业美好未来。

(本刊编辑部)