

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-04-035

## Apelin-13 与阿尔兹海默症的研究进展<sup>①</sup>

高 雪,周寿红<sup>②</sup>

(桂林医学院,广西 桂林 541199)

**摘要** 阿尔兹海默病(AD)是一种进行性神经退行性疾病,它与神经炎症、神经营养因子(BDNF)、氧化应激反应、细胞凋亡等有关。目前,研究发现 Apelin/APJ 系统具有多种生理作用,且 Apelin 的表达水平可改变神经元结构。Apelin-13 是具有调节作用的神经肽,其通过调节血管反应、抑制细胞凋亡和炎症反应、调节细胞自噬、促进 BDNF 的生成等途径来保护神经元,从而改善 AD 的认知缺陷。本文综述 Apelin-13 在 AD 中的作用,并阐述 Apelin/APJ 系统在 AD 中发挥作用的机制。

**关键词:** Apelin-13;阿尔兹海默症;神经炎症;神经保护

中图分类号:R741

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)04-0146-06

### Research progress of the relationship between Apelin-13 and Alzheimer's disease<sup>①</sup>

GAO Xue, ZHOU Shouhong<sup>②</sup>. (Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Alzheimer's disease(AD) is a progressive neurodegenerative disease, which is associated with neuroinflammation, brain derived neurotrophic factor(BDNF), oxidative stress response, apoptosis and so on. Currently, studies have found that Apelin/APJ system have various physiological functions, and the expression level of Apelin could change the structure of neurons. And Apelin-13 is a sort of regulatory neuropeptide, which protects neurons by regulating vascular response, inhibiting apoptosis and inflammatory responses, regulating autophagy, and promoting the formation of BDNF, thus improve AD cognitive deficits. This article reviews the role of Apelin-13 in AD and expounds the mechanism of Apelin/APJ system in AD.

**Keywords:** Apelin-13; Alzheimer's disease(AD); neuroinflammation; neuro-protection

Apelin 是血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白(angiotension II receptor-like1, AT1R) APJ 的内源性配体<sup>[1]</sup>。Apelin 前体由 77 个氨基酸组成,血管紧张素转化酶 2 将其剪接成 Apelin-13、Apelin-12、Apelin-17 等多种的生物活性肽<sup>[2]</sup>,其中 Apelin-13 是生物活性最强的异构体<sup>[3]</sup>。Apelin/APJ 系统在中枢神经系统、心血管系统中都有高度表达,并参与认知功能调

节、血压调节、血管生成、细胞增殖等生理活动,从而对神经元起到保护作用<sup>[4]</sup>。研究发现,Apelin/APJ 系统通过调节血管反应、细胞自噬、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等多条信号通路发挥神经保护作用<sup>[5]</sup>。

阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是由多种因素共同作用的结果,常见病因有淀粉样前体蛋

① 基金项目:国家自然科学基金项目(82060250)。

② 通信作者:周寿红,E-mail:zhoushouhong@126.com。

白(amyloid precursor protein, APP)基因突变导致细胞外淀粉样蛋白A $\beta$ 堆积,过度磷酸化的微管相关tau蛋白导致的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)。毒性A $\beta$ 使活性氧的产生增加,进一步引起神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、突触丢失和细胞凋亡等<sup>[6]</sup>。在老年斑产生之前,大脑皮层和海马体中出现了神经元的损伤。在AD的发展中,神经元细胞死亡促进了细胞膜外Tau的产生,最终导致AD的进一步恶化<sup>[7]</sup>。研究表明,Apelin-13通过激活PI3K/AKT通路,磷酸化和灭活糖原合成激酶3 $\beta$ (glycogen synthase cokinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ),调节Tau过度磷酸化。以上表明,Apelin通过调节PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ 信号通路在抑制Tau蛋白过度磷酸化中起关键作用<sup>[8]</sup>。在A $\beta$ 处理的大鼠中,Apelin-13能够减弱A $\beta$ 诱导的记忆缺陷,这与Apelin-13调控mTOR信号通路抑制神经细胞自噬和凋亡有关<sup>[9]</sup>。由CWIRS诱导的大鼠记忆功能缺失,Apelin-13会起到改善作用,并且调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的分泌<sup>[10]</sup>。目前,已经确定了Apelin-13在AD进展中的重要调节作用和机制,而本篇综述将介绍最近发现的Apelin-13在AD中的神经保护作用。

## 1 Apelin-13通过调节血管对神经元的保护作用

AD发病与心脑血管功能改变存在着密切的联系。研究发现,Apelin-13/APJ系统发挥促进血管壁再生、血管新生、调节血压和保护血管的重要作用。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)功能异常及长期高血压可诱导tau磷酸化和A $\beta$ 聚集的病理过程,是AD的发病因素之一<sup>[11]</sup>。有研究发现,血管紧张素II可以促进GSK3 $\beta$ 和APP的表达,从而分别促进p-tau和A $\beta$ 在AD中的病理性增加<sup>[12]</sup>。APJ常与AT1共同表达,并作为内源性的对抗调节因子。Apelin形成APJ-AT1R异二聚体,使AT1R处于低亲和力状态,减少与血管紧张素II结合,并且拮抗Ang II信号<sup>[13]</sup>。Apelin-13/APJ系统可能通过Apelin-13对血管紧张素II表达的抑制,减少p-tau和A $\beta$ 的病理性增加<sup>[11]</sup>。有研究表明,Apelin-

13通过Enos或NO途径影响糖尿病小鼠细胞凋亡相关蛋白的表达<sup>[14]</sup>。

AD小鼠模型中短暂性脑缺血导致认知功能损害<sup>[15]</sup>。水通道蛋-4(aquaporin-4, AQP4)与血脑屏障密切相关,且在星形胶质细胞中高度表达。实验发现,Apelin-13通过激活ERK和phosphatidylinositol 3'-kinase(PI3K)/Akt通路,增加了脑缺血小鼠AQP4的表达,降低血脑屏障通透性、增加血管内皮生长因子、上调内皮一氧化氮合酶,促进血管生成,发挥了血脑屏障保护作用<sup>[16]</sup>。有文献报道,Apelin-13作为脂肪细胞因子,参与血脂代谢的调控<sup>[17]</sup>。

Apelin-13通过促进内皮细胞(endothelial cells, EC)增殖,减少血管内皮细胞凋亡,从而发挥着抗EC功能失常等相关疾病的作用。研究表明,Apelin-13/APJ系统可以通过激活eNOS、AMPK、ERK/PI3K/P70S6K、PI3K/AKT、MAPK等通路促进EC增殖<sup>[18]</sup>。内皮一氧化氮(endothelial NO, eNO)是由内皮一氧化氮合酶产生,大脑中eNO的缺乏会增加APP和 $\beta$ 位点APP切割酶-1( $\beta$ -site APP-cleaving enzyme-1, BACE1)表达,导致A $\beta$ 产生增加,影响认知功能<sup>[19]</sup>。Apelin也可以通过增加脑血管内皮细胞产生NO来间接降低A $\beta$ 的含量,改善AD患者的记忆<sup>[9]</sup>。研究发现,Apelin-13通过激活AMPK、VEGF、eNOS、NO/cGMP、AKT等信号通路促进血管再生<sup>[14]</sup>。在探究Apelin-13促进血管细胞新生的动物实验中,将BM-MNCs(bone marrow derived mononuclear cells)分离出来,然后植入动脉结扎或者缺血的左下肢中,最后对缺血部位的新生血管细胞数量进行比较,发现Apelin-13和高压氧的联合治疗方案比单独使用Apelin-13和高压氧治疗的促血管新生效果更加明显。通过免疫组化和实时定量多聚酶链式反应(RT-PCR)检测体内ECs标志物蛋白和基因表达水平时发现,Apelin-13和高压氧的单独使用均可以使ECs标志物蛋白和基因表达水平升高,而Apelin-13和高压氧的合用促使的上升最明显。低灌注缺血缺血刺激大脑EC激活和血管生成将促进APP和多种神经毒性多肽的释放,从而导致神经元损伤<sup>[20]</sup>。排除EC受到刺激并释放多种因子或蛋白干扰情况下,血管细胞生成是否改善AD病理损伤或者发挥其他作

用仍需进一步探索。但目前可以推测 Apelin-13 通过促进血管细胞新生、改善大脑神经组织,发挥抗 AD 的作用。

## 2 Apelin-13 通过抗细胞凋亡和调节细胞自噬发挥神经保护作用

AD 与神经细胞活动存在密切的联系,神经细胞自噬和凋亡及神经元突触可塑性的改变将影响 AD 进展。研究表明,Apelin-13 可以保护 SH-SY5Y 细胞,且对鱼藤酮诱导神经细胞损伤和凋亡起到保护作用。Apelin-13 激活 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路从而防止神经细胞自噬,减轻小鼠脑中神经元的退化<sup>[21]</sup>。甲基安非他命(methamphetamine, METH)具有神经毒性,尤其对神经细胞的毒性作用最明显。将 PC12 细胞暴露在不同剂量的 Apelin-13 和 METH 中,24 h 后测量细胞凋亡与细胞自噬,其研究结果显示,Apelin-13 减少 Beclin-1 基因和 LC3-II 蛋白表达,这提示 Apelin-13 抑制细胞自噬水平。同时,Apelin-13 减少了 METH 导致的细胞凋亡和氧化应激反应<sup>[21]</sup>。在骨髓间质干细胞抗氧化应激实验中,当发生氧化应激发应时,Apelin-13 可提高细胞的生存率并减少 Bax/Bcl-2 比率和 caspase-3 蛋白表达。GLP-1R (glucagon-like peptide 1 receptor)属于 G 蛋白偶联受体家族中的一员,广泛表达在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的神经元中。据报道,老鼠 SAH 模型中,GLP-1R 在神经元中的表达明显增加,并且于 24 h 内达到峰值。在老鼠 SAH 模型中,Apelin-13 明显上调 GLP-1R 在神经元中的表达水平,改善神经细胞的缺陷,减少脑水肿,并减少同侧皮质神经元细胞凋亡。在 LY294002 (PI3K/Akt 信号通路抑制剂)中,Apelin-13 对神经细胞凋亡起到保护作用<sup>[22]</sup>。Apelin-13 能够抑制氧化应激反应引起的细胞凋亡。Apelin-13 对神经元尤其是多巴胺能神经元起到保护作用,抑制神经元细胞凋亡,从而抑制 AD 的发生。细胞自噬对于神经元的作用存在着差异性,通常情况下 Apelin-13 通过 AMPK/mTOR 通路抑制细胞自噬<sup>[21-25]</sup>。有文献报道,Apelin-13 在一定程度上可抑制心肌细胞的自噬<sup>[26]</sup>。Apelin-13 对急性心肌梗死家兔具有治疗作用<sup>[27]</sup>,其作用机制

仍需进一步研究阐明。LTP 为最常见的突触可塑性类型,也是学习和记忆的基础。其中 DA 作用于 DR1,影响突触的可塑性,LTP 的诱导起重要的调节作用。研究表明,Apelin-13 起到改善作用,其由 6-OHDA 诱导的小鼠海马 E-LTP 损伤,影响该区域海马的突触蛋白,如突触后密度蛋白和多巴胺能 DR1 蛋白的水平减少<sup>[28]</sup>。

## 3 Apelin-13 对神经炎症发生起保护作用

由氧化应激和神经胶质细胞反应的生物机制引发的神经炎症在 AD 的发病中起着关键作用。而 Apelin-13 具有抑制炎症发生作用,对认知记忆和神经元损伤恢复具有有益作用。AD 患者较健康个体血清 Apelin-13 水平、总抗氧化状态(total antioxidant status, TAS)明显降低,提示 Apelin-13 和 TAS 水平不足会影响 AD 的发病<sup>[29]</sup>。研究发现,Apelin-13 通过抑制活性氧、半胱天冬酶-3 和 IL-1、TNF 等炎症因子改善促炎反应的发生,从而改善海马区神经元损伤和认知功能障碍,对 A $\beta$  蛋白诱导的记忆缺陷发挥着神经保护作用。Apelin-13 可维持突触蛋白的密度和突触的完整性,减少东莨菪碱引起的记忆障碍。Apelin-13 通过激活 AMPK/GSK-3 $\beta$  通路,进而上调 Nrf2,影响抗氧化酶的表达,保护缺血再灌注引起的炎症反应。Apelin-13 可通过激活 AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 通路抑制炎症反应,发挥神经保护作用<sup>[30]</sup>。Apelin-13 通过抑制炎性细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)的基因表达而发挥神经保护作用<sup>[31]</sup>。

近年来,小胶质细胞 M1 型和 M2 型的表型改变现象引起了人们的广泛关注,其通过促进小胶质细胞向 M2 极化以减轻损伤,进而发挥神经保护作用<sup>[32]</sup>。应激或受损的神经元中产生毒性 A $\beta$  和 Tau,其积累可诱导小胶质细胞进入 M1 促炎状态,进一步分泌神经毒性细胞因子损伤神经元<sup>[33]</sup>。脑缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion, I/R)的大鼠中 APJ 表达增加,而且发现 Apelin-13 降低了 I/R 大鼠中 IL-1、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 等炎性因子的表达,减少了神经细胞的缺陷及炎症反应的发生。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)处理的大鼠海马中 Apelin/APJ

信号下调,而使用 Apelin-13 的 AD 大鼠 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达减少。同时,改善海马中 BDNF/TrkB 的缺失,调节大鼠认知缺陷以及神经元和突触可塑性的损伤。在 STZ 诱导的散发性 AD 大鼠模型中,Apelin-13 通过上调 BDNF/TrkB 通路,减少炎症的发生,从而对抗认知缺陷<sup>[34]</sup>。在显性遗传性阿尔兹海默病(dominant alzheimer's disease, DIAD)中,脑源性 BDNF 和 tau 磷酸化水平相关,这提示 AD 症状前期神经营养因子对其是有益的<sup>[35]</sup>。Apelin-13 通过合成神经营养因子从而具有较强神经保护作用的内源性肽。实验研究表明,顺铂抑制海马中的 BDNF,损害大鼠的神经元及记忆能力,当给药 Apelin-13 刺激海马组织中 BDNF 的合成和激活时,可以减弱原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)的活性,从而降低顺铂诱导的认知缺陷。

#### 4 总结

Apelin 及其受体 APJ 在中枢神经系统中广泛表达,可通过多种机制参与 AD 的病理生理过程,例如在物质代谢调节方面,Apelin-13 可减少 A $\beta$  的产生以及 tau 蛋白的磷酸化和积累;在心脑血管系统调节方面,Apelin-13 可以促进 ECs 增殖、促进血管新生、促进 VSMC 增殖、抑制血管紧张素 II 和保护血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),从而抑制 AD 的发生;在神经微环境调节方面,Apelin-13 可促进胆固醇外流从而减少 A $\beta$  的数量,并且增加中性内肽酶(neprilysin, NEP)的活性<sup>[36]</sup>;在细胞活动调节方面,Apelin-13 可影响神经细胞自噬和凋亡、小胶质细胞极化和神经元突触结构可塑性。虽然,现有研究取得了一些进展,但还有许多问题亟待解决,例如影响脑组织中 Apelin-13 表达的具体调节机制是什么? Apelin-13 影响小胶质细胞极化的具体机制是什么? 帕金森氏病、亨廷顿氏病与 AD 同为神经退行性病变,Apelin-13 是否也发挥重要作用? 这些问题的答案将加深关于其在 AD 中的作用的认知,并有助于新的分子靶向药物研发。但由于存在 AD 多种调节机制相互交叉的现象,理解并利用 Apelin-13 的生物效应来治疗 AD 具有广阔前景。

#### 参考文献:

- [1] 张军霞,林雪,徐锦秀,等. Apelin-13 对高尿酸诱导的脂肪细胞氧化应激的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1):134-139.
- [2] 孙磊,陶勇. Apelin-13 通过调节 YAP 入核抵抗缺氧诱导的视网膜 Müller 细胞凋亡[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(6):946-950.
- [3] ZHEN E Y, HIGGS R E, GUTIERREZ J A. Pyroglutamylation of apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma[J]. Anal Biochem, 2013, 442(1):1-9.
- [4] MOHSENI F, GARMABI B, KHAKSARI M. Apelin-13 attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against ethanol neurotoxicity in the neonatal rat hippocampus[J]. Neuropeptides, 2021, 87:102130.
- [5] KINJO T, HIGASHI H, UNO K, et al. Apelin/Apelin receptor system: molecular characteristics, physiological roles, and prospects as a target for disease prevention and pharmacotherapy[J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14(2):210-219.
- [6] SAMANDARI-BAHRASEMAN M R, ELYASI L. Apelin-13 protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against amyloid-beta induced neurotoxicity: involvement of anti oxidant and anti apoptotic properties[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2021. doi:10.1515/jbcp-2020-0294.
- [7] RAMACHANDRAN A K, DAS S, JOSEPH A, et al. Neurodegenerative pathways in alzheimer's disease: a review[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(5):679-692.
- [8] LUO H, HAN L, XU J. Apelin/APJ system: a novel promising target for neurodegenerative diseases[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2):638-657.
- [9] AMINYAVARI S, ZAHMATKESH M, FARAHMANDFAR M, et al. Protective role of apelin-13 on amyloid  $\beta$ 25-35-induced memory deficit; involvement of autophagy and apoptosis process[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 89:322-334.
- [10] SHEN P, YUE Q, FU W, et al. Apelin-13 ameliorates chronic water-immersion restraint stress-induced memory performance deficit through upregulation of BDNF in rats[J]. Neurosci Lett, 2019, 696:151-155.
- [11] MASOUMI J, ABBASLOUI M, PARVAN R, et al. Apelin, a promising target for Alzheimer disease prevention and treatment[J]. Neuropeptides, 2018, 70:76-86.

- [12] GEBRE A K, ALTAYE B M, ATEY T M, et al. Targeting renin-angiotensin system against alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:440.
- [13] SIDDIQUEE K, HAMPTON J, MCANALLY D, et al. The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(5):1104-1117.
- [14] 王炆佳, 张佳, 李宾, 等. Apelin-13 通过 eNOS/NO 促进糖尿病小鼠主动脉细胞焦亡相关蛋白的表达[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(2):155-160.
- [15] NAKAGAWA T, HASEGAWA Y, UEKAWA K, et al. Transient mild cerebral ischemia significantly deteriorated cognitive impairment in a mouse model of alzheimer's disease via angiotensin AT1 receptor[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(2):141-150.
- [16] CHU H, YANG X, HUANG C, et al. Apelin-13 protects against ischemic blood-brain barrier damage through the effects of aquaporin-4 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44(1-2):10-25.
- [17] 张敏, 李建磊, 朱雨婷, 等. Apelin-13 对小鼠血脂代谢的影响及其机制研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2020, 51(9):2207-2215.
- [18] CHENG J, LUO X, HUANG Z, et al. Apelin/APJ system: a potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):12149-12160.
- [19] KATUSIC Z S, AUSTIN S A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(14):888-894.
- [20] DONG Y, XU M, KALUEFF A V, et al. Dietary eicosapentaenoic acid normalizes hippocampal omega-3 and 6 polyunsaturated fatty acid profile, attenuates glial activation and regulates BDNF function in a rodent model of neuroinflammation induced by central interleukin-1 $\beta$  administration[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(5):1781-1791.
- [21] CHEN P, WANG Y, CHEN L, et al. Apelin-13 protects dopaminergic neurons against rotenone-induced neurotoxicity through the AMPK/mTOR/ULK-1 mediated autophagy activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8376.
- [22] LIU Y, ZHANG T, WANG Y, et al. Apelin-13 attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the GLP-1R/PI3K/Akt signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1):105-111.
- [23] NIKNAZAR S, ABBASZADEH H A, PEYVANDI H, et al. Protective effect of [Pyr1]-apelin-13 on oxidative stress-induced apoptosis in hair cell-like cells derived from bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853:25-32.
- [24] FOROUGHI K, KHAKSARI M, RAHMATI M, et al. Apelin-13 protects PC12 cells against methamphetamine-induced oxidative stress, autophagy and apoptosis[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(9):2103-2112.
- [25] CHEN Y, QIAO X, ZHANG L, et al. Apelin-13 regulates angiotensin ii-induced Cx43 downregulation and autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway in HL-1 cells[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(5):813-822.
- [26] 焦慧, 张志, 马清华, 等. Apelin-13 对葡萄糖剥夺乳鼠心肌细胞自噬的影响及机制[J]. *解放军医学院学报*, 2013, 34(2):167-171.
- [27] 张彦宏, 张波, 李显东. Apelin-13 对急性心肌梗死家兔的治疗作用[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(7):194-196.
- [28] ESMAEILI-MAHANI S, HAGHPARAST E, NEZHADI A, et al. Apelin-13 prevents hippocampal synaptic plasticity impairment in Parkinsonism rats[J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 111:101884.
- [29] YILDIZ Z, EREN N, ORCUN A, et al. Serum apelin-13 levels and total oxidant/antioxidant status of patients with alzheimer's disease[J]. *Aging Med(Milton)*, 2021, 4(3):201-205.
- [30] ZHOU J X, SHUAI N N, WANG B, et al. Neuroprotective gain of Apelin/APJ system[J]. *Neuropeptides*, 2021, 87:102131.
- [31] LV S, Y CHEN W D, WANG Y D. The Apelin/APJ system in psychosis and neuropathy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:320.
- [32] WANG J, XING H, WAN L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:518-525.
- [33] HANSEN D, HANSON J, SHENG M. Microglia in alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2):459-472.
- [34] LUO H, XIANG Y, QU X, et al. Apelin-13 suppresses neuroinflammation against cognitive deficit in a streptozotocin-induced rat model of alzheimer's disease through activation of bdnf-trkb signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:395.

- [35] LIM Y Y, MARUFF P, BARTHÉLEMY N R, et al. Association of BDNF val66met with tau hyperphosphorylation and cognition in dominantly inherited alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(3): 261-270.
- [36] LIU X Y, LU Q, OUYANG X P, et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C  $\alpha$  signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 398-407.

[收稿日期: 2022-04-25]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 阳雨君]

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-04-036

## 耐药性妊娠滋养细胞肿瘤相关发病机制和治疗的研究进展<sup>①</sup>

张庆华, 杨冰<sup>②</sup>

(桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001)

**摘要** 妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)是一组来源于胎盘滋养细胞异常增殖的恶性肿瘤,可继发于葡萄胎妊娠,也可继发于足月妊娠、早产、异位妊娠或流产。尽管GTN对化疗高度敏感,但化疗药物耐药后的处理是困扰妊娠滋养细胞肿瘤治疗的主要因素。研究表明,在GTN中,低危及高危患者对一线化疗的耐药发生率分别为10%~20%和20%~30%<sup>[1]</sup>。因此,本文将对耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的发生机制和治疗做一综述,以期对妊娠滋养细胞肿瘤有更全面深入了解认识,为耐药妊娠滋养细胞肿瘤治疗方案的选择提供新的思路。

**关键词:** 妊娠滋养细胞肿瘤; 化学治疗; 耐药

中图分类号: R714

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2022)04-0151-06

### Advances on relevant pathogenesis and treatment of drug-resistant gestational trophoblastic neoplasm<sup>①</sup>

ZHANG Qinghua, YANG Bing<sup>②</sup>. (The Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract:** Gestational trophoblastic neoplasm (GTN) is a group of malignant tumors derived from abnormal proliferation of placental trophoblastic cells, which can be secondary to hydatidiform mole pregnancy, also secondary to full-term pregnancy, premature birth, ectopic pregnancy or abortion. Although GTN is highly sensitive to the chemotherapy, the treatment after chemotherapy drug resistance is the major factor disturbing the treatment of GTN. Studies have shown that in GTN, the incidence of chemotherapy drug resistance in low-risk and high-risk patients is 10%~20% and 20%~30%, respectively<sup>[1]</sup>. Therefore, the

① 基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2018GXNSFAA281170)。

② 通信作者: 杨冰, E-mail: dyb531425@sina.com。