

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241226.1553.008\(2024-12-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241226.1553.008(2024-12-27))

EGCG 通过调控 LXR β -RXR α -ABCA1 通路抑制 N2a/APP695swe 细胞内 A β 生成的机制研究*

王 谡菲, 王 慧, 杨甫兰, 杨 娜, 杨 柳 Δ

(重庆市急救医疗中心/重庆大学附属中心医院神经内科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 研究表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)在稳定转染 Swedish 家族型突变的人淀粉样前体蛋白(APP)695 细胞(N2a/APP695swe) β 淀粉样蛋白(A β)生成中的影响及机制。**方法** 将 N2a/APP695swe 行体外培养,EGCG[或联合肝 X 受体 β (LXR β)拮抗剂 GSK2033]按照不同浓度分别作用于细胞,并设置二甲基亚砜(DMSO)组和野生型小鼠神经瘤母细胞(N2a/wt)组。采用 MTT 法检测细胞存活率,ELISA 检测 A β 42 水平,Western blot 检测 LXR β 、类视黄醇 X 受体 α (RXR α)、ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)、窖蛋白-1(caveolin-1)和 β -分泌酶 1(BACE1)蛋白表达。**结果** 20、40 μ mol/L EGCG 组细胞存活率、A β 42 水平较其他组改善明显($P < 0.05$),且呈浓度依赖性($P < 0.05$)。20 μ mol/L EGCG 作用后,LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达升高,aveolin-1、BACE1 蛋白表达明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合 GSK2033 处理细胞后,LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达明显降低,caveolin-1、BACE1 蛋白表达明显升高($P < 0.05$)。**结论** N2a/APP695swe 细胞内 A β 42 的生成能被 EGCG 抑制从而抑制细胞的增殖,其机制可能与 EGCG 激活 LXR β -RXR α -ABCA1 通路进而抑制 caveolin-1 和 BACE1 表达有关。

[关键词] 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯; β 淀粉样蛋白;LXR β -RXR α -ABCA1 通路;窖蛋白-1; β -分泌酶 1

[中图法分类号] R741.02

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)01-0012-06

Mechanism of epigallocatechin-3-gallate for inhibiting A β generation in N2a/APP695swe cells via regulation of LXR β -RXR α -ABCA1 pathway*

WANG Xuefei, WANG Hui, YANG Fulan, YANG Na, YANG Liu Δ

(Department of Neurology, Chongqing Municipal Emergence Medical Center/Affiliated Central Hospital, Chongqing University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To study its effect and mechanism of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on the generation of A β 42 in N2a/APP695swe cells. **Methods** The N2a/APP695swe cells were cultured in vitro and treated with different concentrations of EGCG (or in combination with LXR β antagonist GSK2033). The DMSO group and wild type N2a/wt group were set. The cellular survival rate was detected by the MTT assay; ELISA was used to detect the A β 42 level; Western blot was used to detect the expression levels of LXR β , RXR α , ABCA1, caveolin-1 and BACE1 proteins. **Results** The cellular survival rate and A β 42 level in the 20, 40 μ mol/L EGCG cells groups were significantly improved compared with the other groups ($P < 0.05$), moreover which showed the concentration dependence ($P < 0.05$). After 20 μ mol/L EGCG action, the expression levels of LXR β , RXR α and ABCA1 protein were increased, the expression levels of caveolin-1 and BACE1 protein were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); after treating the cells by combining with GSK2033, the expression levels of LXR β , RXR α and ABCA1 protein were significantly decreased and caveolin-1 and BACE1 protein expression levels were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The generation of A β 42 in N2a/APP695swe cells could be inhibited by EGCG, thus which inhibits the cellular proliferation, and its mechanism may be related to EGCG activating the LXR β -RXR α -ABCA1 pathway, and then inhibiting the expression of caveolin-1 and BACE1.

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2023MSXM101);急诊医学重庆市重点实验室人才创新发展联合基金项目(2024RCCX08)。

Δ 通信作者, E-mail: 510586640@qq.com.

[Key words] epigallocatechin-3-gallate; β -amyloid;LXR β -RXR α -ABCA1 pathway;caveolin-1;BACE1

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人群痴呆的主要类型之一,是一种神经系统退行性疾病,其病理基础是老年斑[由 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)过度产生及沉积形成]。在正常情况下,A β 的生成与清除之间存在着动态平衡,当其生成或清除任一环节出现异常都会引起 A β 的增多并沉积,导致 AD 的发生。因此,抑制 A β 的生成被认为是防治 AD 的关键靶点^[1]。

A β 的结构是一段多肽,是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)被 β -和 γ -分泌酶切割而成。A β 生成的关键酶为 β -分泌酶 1(β -amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1),大部分存在于细胞膜上胆固醇富集区,比如脂筏。脂筏是质膜上的一个动态微结构区域,其富含胆固醇和神经鞘脂,有大量的膜蛋白受体分布在脂筏上,主要参与信号转导^[2]、物质转运^[3]等过程,窖蛋白-1(caveolin-1)是其标志蛋白之一。研究表明^[4],神经元内胆固醇水平可影响 A β 的产生,其含量可调节 APP 的加工,增强 BACE1 的活性,促进 A β 的产生,故胆固醇的生成减少、细胞内胆固醇的水平下降,都可以抑制 A β 的生成。

绿茶的茶多酚具有抗炎^[5]、抗氧化^[6]、抗肿瘤^[7]、保护心脑血管^[8-9]及延缓衰老^[10]等作用,其主要有效成分为表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)。有研究表明^[11],EGCG 可抑制 BACE1 的转录和翻译从而抑制 A β 的产生,但具体机制尚不明确。本研究分析 EGCG 对细胞内 A β 生成的影响,以及肝 X 受体 β (liver X receptor β , LXR β)、类视黄醇 X 受体 α (retinoic X receptor α , RXR α)、ATP 结合盒转运子 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)、caveolin-1 和 BACE1 蛋白表达情况,进一步探讨 EGCG 抑制 A β 生成的机制,为 EGCG 防治 AD 提供理论基础和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

野生型小鼠神经瘤母细胞(wide type Neuro-2a, N2a/wt)、稳定转染 Swedish 家族型突变的人 APP695 细胞(N2a/APP695swe),获赠于重庆医科大学神经科学研究中心,传代后保存。

1.2 主要试剂

EGCG 购自美国 Sigma-Aldrich 公司;LXR β 拮抗剂 GSK2033 购自美国 Med Chem Exp 公司;DMEM 高糖培养基、Opti-MEM 液、青链霉素和 0.25%胰蛋白酶购自美国 Hyclone 公司;G418 购自中国 Biosharp 公司;A β 42 ELISA 检测试剂盒购自北

京博奥森生物技术有限公司;总蛋白抽提试剂盒、BCA 蛋白浓度检测试剂盒、PMSF 溶液、RIPA 蛋白裂解液、MTT 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;LXR β 、RXR α 、ABCA1、caveolin-1、BACE1、内参 β -actin 和辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的二抗购自北京博奥森生物技术有限公司;电化学发光试剂盒购自美国 Millipore 公司。

1.3 方法

1.3.1 配置培养基

N2a/wt 培养基:分别取 94 mL DMEM 高糖培养基、94 mL Opti-MEM 液、10 mL 胎牛血清和 2 mL 青链霉素,混匀后 4 °C 冰箱保存备用。N2a/APP695swe 培养基:10 mL DMEM 高糖培养基中溶解 G418 粉剂 40 mg,过滤,然后分别将 84 mL DMEM 液、94 mL Opti-MEM 液、10 mL 胎牛血清和 2 mL 青链霉素加入过滤液中,混匀后将合计为 200 mL 的培养基于 4 °C 冰箱保存备用。

1.3.2 细胞培养

复苏 N2a/APP695swe 和 N2a/wt,培养基中贴壁生长,放置于 37 °C 5% CO₂ 湿度饱和的培养箱中培养。待细胞生长至 70%~80%融合,对其进行药物处理。EGCG 处理:将 10 mg EGCG 溶于 10 mL 二甲基亚砜(DMSO)中,充分溶解后形成 1 mg/mL 的 EGCG 母液,根据实验需要溶于培养基中进行稀释。GSK2033 处理:称取 5 mg GSK2033 溶于 5 mL DMSO 中,充分溶解后形成 1 mg/mL 的 GSK2033 母液,根据实验需要溶于培养基中进行稀释。

1.3.3 MTT 法测定

将 N2a/APP695swe(处于对数生长期的细胞)接种于 96 孔板中,每个孔细胞计数 5 000 个。细胞完全贴壁后,予以终浓度为 5、10、20 和 40 μ mol/L 的 EGCG 处理,并设置溶液对照组(DMSO 组)和 N2a/wt 组。作用 24 h 后,将 20 μ L 的 MTT 试剂加入每孔,孵育 4 h 后弃上清液,再加入 DMSO 终止反应并用酶标仪测定 570 nm 处吸光度[A₍₅₇₀₎],计算细胞增殖活性。

1.3.4 ELISA 检测

各组细胞(1.3.3 中的分组)经胰蛋白酶消化离心,收集上清液,加入 20 μ L 蛋白酶抑制剂混合液,配置最终浓度为 1 mmol/L,分装-20 °C 保存,防止一系列蛋白酶降解 A β 。将试剂和标准品的制备按照说明书准备好:标准品、待测样品加入 96 孔板中,50 μ L A β 42 抗体分别加入 96 孔中,橡皮条封存后放置 4 °C 孵育过夜;洗涤 4 次,将 96 孔板中液体弃置,加入 100 μ L 兔抗 IgG-HRP 工作液后封存,室温放置 30 min;

充分洗涤并且吸干 96 孔板水分,加入 100 μL 稳定显色剂后封存,室温放置 30 min;再加入 100 μL 终止溶液,显色,用酶标仪测定 450 nm 处吸光度 $[A_{(450)}]$,按标准曲线得出样品孔中 A β 42 的浓度。

1.3.5 Western blot 检测

收集 N2a/APP695swe 组、DMSO 组、EGCG (20 $\mu\text{mol/L}$) 组及 EGCG (20 $\mu\text{mol/L}$) + GSK2033 组细胞,通过离心机 16 000 r/min 离心 20 min 并弃上清液,加入 1 mL RIPA 蛋白裂解液,摇匀等待以保证充分裂解,13 000 r/min 离心 15 min,采用 Bradford 法测定不同细胞处理组的蛋白浓度,并将各组的离心产物用试管保存。配置 8%~10% 的聚丙烯酰胺蛋白电泳 (polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE) 胶,然后进行十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS)-PAGE,将各组所含有的蛋白转至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜,用配置的封闭液 (5% 脱脂奶粉) 在室温下封闭 2 h,置入先混入 TBST 稀释的抗体 (稀释比例为 1 : 500 的 LXR β 、RXR α 、ABCA1、caveolin-1、BACE1 和稀释比例为 1 : 1 000 的内参 β -actin)。4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜存放;次日将各组所载体蛋白的 PVDF 膜用镊子夹出,充分洗涤,再次配置并加入 HRP 标记的羊抗兔二抗 (1 : 5 000),室温放置 2 h,采用电化学发光试剂盒滴入,曝光显影,凝胶成像系统对蛋白条带进行分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

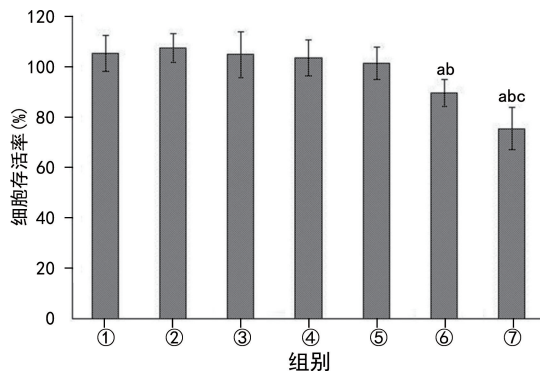
2.1 EGCG 对细胞存活率的影响

N2a/wt 组、N2a/APP695swe 组、DMSO 组,以及 5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组的细胞存活率分别为 (105.37 \pm 7.15) %、(107.42 \pm 5.74) %、(104.83 \pm 8.94) %、(103.52 \pm 7.21) %、(101.39 \pm 6.38) %、(89.64 \pm 5.47) % 和 (75.53 \pm 8.56) %,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1。5、10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组细胞存活率与 N2a/APP695swe 组及 DMSO 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);20、40 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组细胞存活率较 5、10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组明显降低 ($P < 0.05$),且呈浓度依赖性 ($P < 0.05$)。

2.2 EGCG 对细胞 A β 42 水平的影响

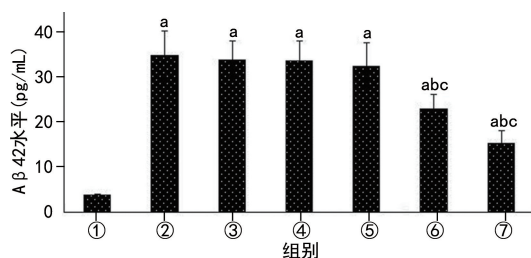
N2a/wt 组细胞 A β 42 水平 [(5.75 \pm 1.31) pg/mL] 明显低于 N2a/APP695swe 组 [(34.78 \pm 5.47) pg/mL]、DMSO 组 [(33.67 \pm 4.28) pg/mL]、5 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组 [(33.55 \pm 4.74) pg/mL]、10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组 [(32.38 \pm 5.32) pg/mL]、20 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组 [(22.96 \pm 3.17) pg/mL]、40 $\mu\text{mol/L}$ EGCG

组 [(15.34 \pm 2.68) pg/mL],差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。5、10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组 A β 42 水平与 N2a/APP695swe 组及 DMSO 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。20、40 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组 A β 42 水平较 5、10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组降低 ($P < 0.05$),且呈浓度依赖性 ($P < 0.05$)。



^a: $P < 0.05$, 与 ② 比较; ^b: $P < 0.05$, 与 ④、⑤ 比较; ^c: $P < 0.05$, 与 ⑥ 比较; ①: N2a/wt 组; ②: N2a/APP695swe 组; ③: DMSO 组; ④: 5 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组; ⑤: 10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组; ⑥: 20 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组; ⑦: 40 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组。

图 1 各组细胞存活率比较



^a: $P < 0.05$, 与 ① 比较; ^b: $P < 0.05$, 与 ② 比较; ^c: $P < 0.05$, 与 ④、⑤ 比较; ①: N2a/wt 组; ②: N2a/APP695swe 组; ③: DMSO 组; ④: 5 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组; ⑤: 10 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组; ⑥: 20 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组; ⑦: 40 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 组。

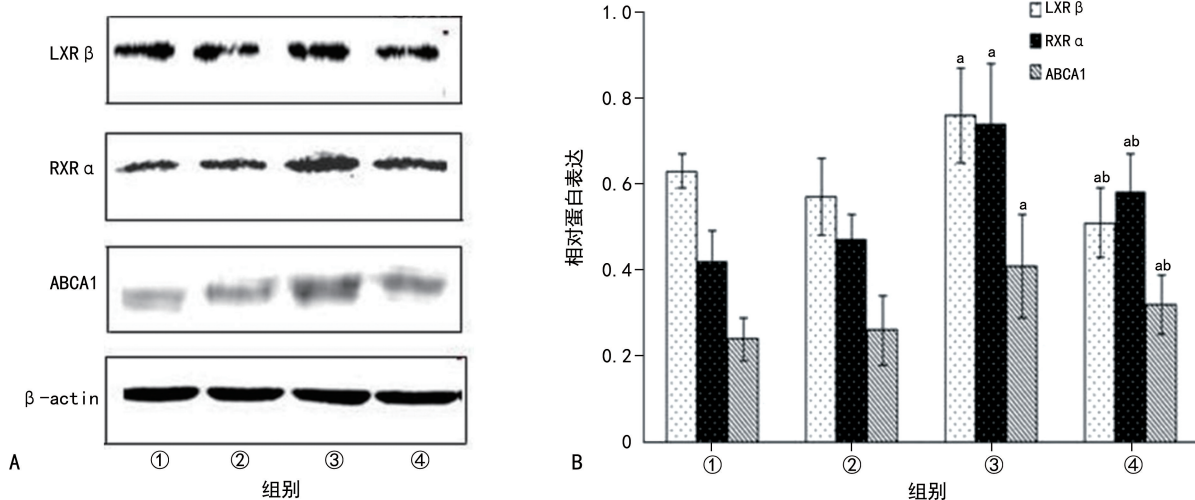
图 2 各组细胞 A β 42 水平比较

2.3 EGCG 对细胞 LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达的影响

与 N2a/APP695sw 组比较, DMSO 组 LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达无明显变化 ($P > 0.05$)。20 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 作用后, LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 当联合 GSK2033 处理细胞后, LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$), 见图 3。

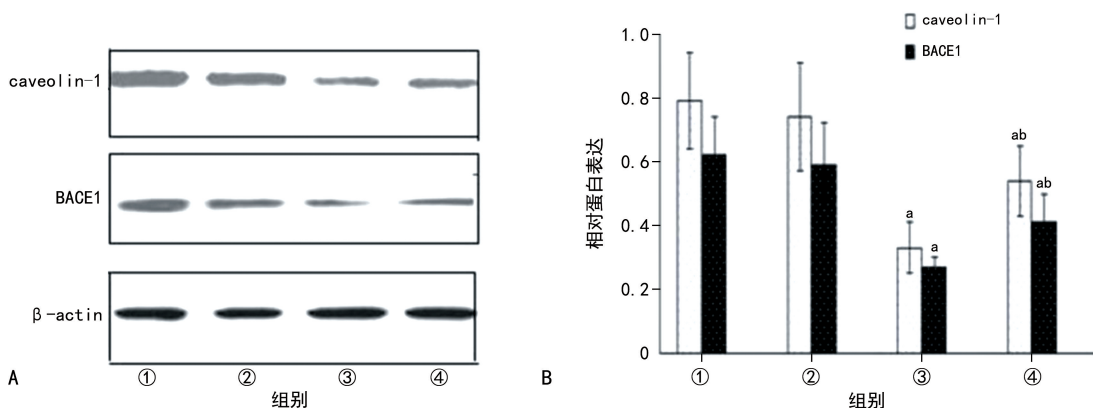
2.4 EGCG 对细胞 caveolin-1 和 BACE1 蛋白表达的影响

N2a/APP695sw 组 caveolin-1、BACE1 蛋白表达与 DMSO 组比较无明显变化 ($P > 0.05$)。但 20 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 作用后, caveolin-1、BACE1 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$), 而联合 GSK2033 处理细胞后, caveolin-1、BACE1 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$), 见图 4。



A: 蛋白条带图; B: 各组相关蛋白表达; ^a: $P < 0.05$, 与①比较; ^b: $P < 0.05$, 与③比较; ①: N2a/APP695swe 组; ②: DMSO 组; ③: EGCG 组; ④: EGCG+GSK2033 组。

图 3 各组 LXRβ、RXRα 和 ABCA1 蛋白表达比较



A: 蛋白条带图; B: 各组相关蛋白表达; ^a: $P < 0.05$, 与①比较; ^b: $P < 0.05$, 与③比较; ①: N2a/APP695swe 组; ②: DMSO 组; ③: EGCG 组; ④: EGCG 组+GSK2033。

图 4 各组 caveolin-1 和 BACE1 蛋白表达比较

3 讨论

诱发 AD 的共同通路是 Aβ 生成并沉积形成的老年斑,也是 AD 发生、发展的关键致病因素,因此,抑制 Aβ 的产生及降低 Aβ 诱导的多种神经元的病理改变对防治 AD 有重要意义。天然的多酚类植物提取物可保护神经细胞免受多种损伤,是一类理想的防治神经退行性变性疾病药物,也是目前研究的热点。绿茶茶多酚的主要成分为 EGCG,其拥有多种药理效应。本实验发现,EGCG 能浓度依赖性地降低细胞中 Aβ 的生成,也可以浓度依赖性地减少细胞的增殖,但是具体机制需要进一步研究。

大量的研究证实,胆固醇代谢紊乱与 AD 的发生密切相关,且流行病学研究显示 AD 患者总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 水平高于健康人群,高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平低于健康人群^[12]。高胆固醇血症患者会随着病程的进展更加容易罹患 AD;而在服用适当的降脂药物后,AD 的发病

率则会降低^[13]。动物实验证实,高脂饲料饲喂的兔子和具有高胆固醇血症的转基因小鼠出现了胆固醇代谢紊乱,使得动物脑内淀粉样蛋白沉积,并且出现认知功能障碍^[14-15]。因此,为达到缓解 AD 的发生、发展,抑制胆固醇代谢紊乱极其重要。

大脑作为人体中的重要器官富含胆固醇,因为大脑与人体之间存在血脑屏障,脑内过多的胆固醇主要是靠 LXRβ-RXRα-ABCA1 跨膜转运体系排出。作为核受体超家族的 LXR 和 RXR,其功能是在体内多种细胞内部监测胆固醇水平。LXRα 和 LXRβ 是 LXR 的两个亚型,其中 LXRβ 在脑组织含量最为丰富,是肝脏组织的 2~5 倍。RXRα、RXRβ 和 RXRγ 是 RXR 的 3 个亚型,脑组织的海马和新皮质区主要标的是 RXRα。ABCA 以 ABCA1 为核心,以载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) A1、HDL 等为受体,借助于 LXR 和 RXR 的调控,将细胞内的游离胆固醇与磷脂偶联之后向细胞外转运,从而使胆固醇沉积减少,减少神经元的损害。脑细胞内胆固醇水平升高被受体监测到

后,将被动激活 LXR β 配体,进而激活 LXR β ,激活的 LXR β 与 RXR α 形成异二聚体,其与靶基因上特异的脱氧核糖核酸元件(LXRE)相结合,调节靶基因(如 ABCA1)在转录水平上的表达。

研究证实,LXR β -RXR α -ABCA1 胆固醇跨膜转运体系与 AD 的发生、发展有关。LEI 等^[16]发现,A β 1~40 诱导的人视网膜色素上皮细胞的炎症及衰老反应,能够通过 LXR 激活剂 TO901317 激活 LXR α -ABCA1 轴减轻炎症和衰老反应。MARTENS 等^[17]利用 LXR 激动剂 24(S)-Saringosterol 处理 6 月龄 AD 转基因鼠后,发现其所拥有的记忆能力也有所增强,可能是因为处理后的小鼠脑内的 A β 沉积明显减少。这些都表明了 A β 生成能被 LXR 激动剂抑制,且能减轻 A β 引起的各种不良反应。TIAN 等^[18]在利用植物提取物姜黄素处理慢性脑缺血再灌注大鼠后,发现姜黄素可通过激活 LXR β -RXR α -ABCA1 胆固醇跨膜转运体系促进大鼠脑内胆固醇的外排,并改善认知功能。因此,本研究就 EGCG 是否能够激活 LXR β -RXR α -ABCA1 体系进行试验,结果表明,EGCG 能够增强细胞内 LXR β 、RXR α 和 ABCA1 蛋白表达,但是应用 LXR 抑制剂 GSK2033 后,上述蛋白表达降低,表明 EGCG 能够激活 LXR β -RXR α -ABCA1 体系。

作为质膜上富含胆固醇和神经鞘脂的微结构区域——脂筏,其含有大量的膜蛋白受体。大量研究发现,脂筏与 A β 生成密切相关:(1)大脑皮层和海马区域的神经元中脂筏含量明显高于其他脑区^[19],而大脑皮层和海马是 AD 的典型发病区;(2)脂筏上存在 ABCA1、ApoE 等,它们可结合 A β ^[20-21];(3)脂筏上含有 A β 降解所需的 β -和 γ -分泌酶^[22]。caveolin-1 是脂筏的标志性蛋白之一,既参与了 AD 时胆固醇稳态失调,也与 APP 的裂解和 A β 的生成相关^[23-24]。因此,神经元 A β 生成的关键场所是脂筏,降低胆固醇水平可以改变脂筏的构成,也会导致 A β 生成过程受到影响。本研究结果显示,EGCG 降低了 caveolin-1、BACE1 蛋白表达,而联合 GSK2033 作用后,细胞内的 caveolin-1、BACE1 蛋白表达又有所恢复。

综上所述,EGCG 可能通过激活 LXR β -RXR α -ABCA1 通路,促进 N2a/APP_{swe} 细胞内胆固醇的外排,降低胆固醇水平,进而改善膜上脂筏的构成并降低脂筏上与 A β 生成密切相关的 BACE1 表达,阻止 APP 的降解,最终减少 A β 的生成,这为 EGCG 防治 AD 的理论提供了依据。

参考文献

[1] KENT S A, SPIRES-JONES T L, DURRANT C S. The physiological roles of tau and Abeta: implications for Alzheimer' disease pathology and therapeutics[J]. *Acta Neuropathol*, 2020,

140(4):417-447.

- [2] RIITANO G, MANGANELLI V, CAPOZZI A, et al. LPR6 mediated signal transduction pathway triggered by tissue plasminogen activator acts through lipid rafts in neuroblastoma cells [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(3): 315-323.
- [3] MONTESINOS J, PERA M, LARREA D, et al. The Alzheimer' s disease-associated C99 fragment of APP regulates cellular cholesterol trafficking [J]. *EMBO J*, 2020, 39(20): e103791.
- [4] LANGNESS V F, VAN DER KANT R, DAS U, et al. Cholesterol-lowering drugs reduce APP processing to Abeta by inducing APP dimerization[J]. *Mol Biol Cell*, 2021, 32(3): 247-259.
- [5] CHENG C Y, BARRO L, TSAI S T, et al. Epigallocatechin-3-gallate-loaded liposomes for anti-inflammation of microglia cells and promote neuroprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3037.
- [6] AHMED H, JAHAN S, RIAZ M, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) addition as an antioxidant in a cryo-diluent media improves microscopic parameters, and fertility potential, and alleviates oxidative stress parameters of buffalo spermatozoa[J]. *Cryobiology*, 2020, 97: 101-109.
- [7] LUO K W, ZHU X H, ZHAO T, et al. EGCG enhanced the anti-tumor effect of Doxorubicine in bladder cancer via NF-kappaB/MDM2/p53 pathway[J]. *Front Cell Dev Bio*, 2020, 8: 6060123.
- [8] PARK D J, KANG J B, KOH P O. Identification of regulated proteins by epigallocatechin gallate treatment in an ischemic cerebral cortex animal model: a proteomics approach[J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83(6): 916-926.
- [9] CAI Y, YU S S, HE Y, et al. EGCG inhibits pressure overloaded-induced cardiac hypertrophy via the PSMB5/Nmnat2/SIRT6-dependent signaling pathway [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(4): e13602.
- [10] UNNO K, NAKAMURA Y. Green tea suppresses brain aging[J]. *Molecules*, 2021, 6(16): 4897.
- [11] NAN S, WANG P, ZHAG Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate provides protection against Alzheimer' s disease-induced learning and memory impairments in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2013-2024.
- [12] CHEN H, DU Y, LIU S, et al. Association between serum cholesterol levels and Alzheimer' s disease in

- China; a case-control study[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 70(4):405-411.
- [13] KURATA T, MIYAZAKI K, MORIMOTO N, et al. Atorvastatin and pitavastatin reduce oxidative stress and improve IR/LDL-R signals in Alzheimer's disease[J]. *Neurol Res*, 2013, 35(2):193-205.
- [14] HSIEH Y L, TENG H J, YEH Y H, et al. The protective effects of clams on hypercholesterolemia in late-stage triple-transgenic Alzheimer's diseased mice hearts[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(8):263.
- [15] BROOKS S W, DYKES A C, SCHREURS B G. A high-cholesterol diet increases 27-hydroxycholesterol and modifies estrogen receptor expression and neurodegeneration in rabbit hippocampus [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(1):185-196.
- [16] LEI C, LIN R, WANG J, et al. Amelioration of amyloid beta-induced retinal inflammatory response by a LXR agonist TO901317 associated with inhibition of the NF-kappaB signaling and NLRP3 inflammasome[J]. *Neuroscience*, 2017, 360:48-60.
- [17] MARTENS N, SCHEPERS M, ZHAN N, et al. 24 (S)-saringosterol prevents cognitive decline in a mouse model for Alzheimer's disease [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(4):190.
- [18] TIAN M, ZHANG X, WANG L, et al. Curcumin induces ABCA1 expression and apolipoprotein A-I-mediated cholesterol transmembrane in the chronic cerebral hypoperfusion aging rats[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(5):1027-1042.
- [19] MALCHIODI-ALBEDI F, CONTRUSCIERE V, RAGGI C, et al. Lipid raft disruption protects mature neurons against amyloid oligomer toxicity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4):406-415.
- [20] LEE H J, RYU J M, JUNG Y H, et al. High glucose upregulates BACE1-mediated Abeta production through ROS-dependent HIF-1alpha and LXRalpha/ABCA1-regulated lipid raft reorganization in SK-N-MC cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36746.
- [21] LEE S I, JEONG W, LIM H, et al. ApoE4-carrying human astrocytes oversupply cholesterol to promote neuronal lipid raft expansion and abeta generation[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(9):2128-2137.
- [22] CHO Y Y, KWON O H, CHUNG S. Preferred endocytosis of amyloid precursor protein from cholesterol-enriched lipid raft microdomains[J]. *Molecules*, 2020, 25(23):5490.
- [23] TANG W, LI Y, LI Y, et al. Caveolin-1, a novel player in cognitive decline [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 129:95-106.
- [24] MESSIHA B A S, ALI M R A, KHATTAB M M, et al. Perindopril ameliorates experimental Alzheimer's disease progression; role of amyloid β degradation, central estrogen receptor and hyperlipidemic-lipid raft signaling [J]. *Inflamopharmacology*, 2020, 28(5):1343-1364.

(收稿日期:2024-03-16 修回日期:2024-10-16)

(编辑:唐 璞)

(上接第 11 页)

- [20] BU N, WANG S, MA Y, et al. The lncRNA H19/miR-29a-3p/SNIP1/c-myc regulatory axis is involved in pulmonary fibrosis induced by Nd₂O₃[J]. *Toxicol Sci*, 2023, 197(1):27-37.
- [21] WU J, JIN L, ZHANG Y, et al. LncRNA HOTAIR promotes endometrial fibrosis by activating TGF- β 1/Smad pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(12):1337-1347.
- [22] SUN Q, LUO M, GAO Z, et al. TUG1 knock-down suppresses cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *Mamm Genome*, 2021, 32(6):435-442.
- [23] 朱海东, 吕长坤, 马菲菲. 牛磺酸上调基因 1 (TUG1)对肝纤维化的作用及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(6):616-621, 637.
- [24] QI F, LV Z D, HUANG W D, et al. LncRNA TUG1 promotes pulmonary fibrosis progression via up-regulating CDC27 and activating PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1):2195305.
- [25] 崔中锐, 王敬泽, 向禹, 等. ChREBP 在糖脂代谢和肿瘤中的作用及其机制的研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(4):438-448.

(收稿日期:2024-06-11 修回日期:2024-09-25)

(编辑:管佩钰)