

## • 综 述 •

## 硫化氢靶向自噬在阿尔茨海默病中的作用研究进展\*

唐 红<sup>1</sup>综述,赵丰丽<sup>2△</sup>审校(1. 长治医学院神经内科,山西 长治 046000; 2. 山西医科大学附属运城市中心医院  
神经内科,山西 运城 044000)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是持续性神经功能障碍疾病,主要病理改变为老年斑和神经纤维缠结,目前,尚无阻止其进展的治疗手段。自噬是细胞内降解途径,通过清除大的不溶性蛋白质维持细胞内稳态。随着相关研究的不断深入发现,自噬功能障碍与 AD 病理过程有关。硫化氢可调节自噬在 AD 中发挥保护作用,但具体机制尚不完全清楚。该文就近年来硫化氢通过调节自噬在 AD 病理过程中的作用进行了综述,为 AD 防治提供新的思路。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 自噬; 硫化氢; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.028

中图法分类号:R741

文章编号:1009-5519(2024)04-0680-05

文献标识码:A

## Role of targeting autophagy of hydrogen sulfide in Alzheimer's disease\*

TANG Hong<sup>1</sup>, ZHAO Fengli<sup>2△</sup>(1. Department of Neurology, Changzhi Medical University, Changzhi, Shanxi 046000,  
China; 2. Department of Neurology, Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi  
Medical University, Yuncheng, Shanxi 044000, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease(AD) is a persistent neurological disorder, its main pathological changes are age spots and neurofibrillary tangles, there is no treatment to prevent its progression currently. Autophagy is an intracellular degradation pathway that maintains cellular homeostasis by removing large insoluble proteins. With the deepening of related studies, it is found that the dysfunction of autophagy is related to the pathological process of AD. Hydrogen sulfide(H<sub>2</sub>S) can regulate autophagy and play a protective role in AD, but the specific mechanism is not fully understood. This paper reviewed the role of H<sub>2</sub>S in regulating autophagy in the pathological process of AD in recent years, providing new ideas for the prevention and treatment of AD.

**[Key words]** Alzheimer disease; Autophagy; Hydrogen sulfide; Review

阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病,呈进行性进展,主要临床表现为记忆障碍和认知功能损害。近年来,有调查结果显示,AD 发病人群逐渐年轻化。据估计,目前全球有 3 000 多万人患 AD,到 2050 年,这个数字可能会增加至 1 亿多人<sup>[1]</sup>。AD 发病机制目前存在多种学说,包括 β-淀粉样蛋白(Aβ)、tau 蛋白、糖代谢异常、氧化应激、神经炎症、脂质代谢紊乱、免疫反应、肠道菌群紊乱等假说。其中 Aβ 沉积形成的老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结是 AD 的主要病理特点。目前,临床常用的治疗 AD 药物仅有 2 种类型,即 N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂,如加兰他敏、多哌奈齐、美金刚等<sup>[2]</sup>,这些药物仅能缓解患者症状,不能阻止 AD 的产生和发展进程。因此,针对 AD 迫切需要开展更

多的药物研究。

自噬被认为参与了衰老过程。有研究发现,体内自噬体随年龄增长而逐渐下降。自噬受损与大多数神经退行性疾病中错误折叠蛋白的聚集有关,如帕金森病中的 α-突触核蛋白聚集,亨廷顿病中的突变亨廷顿蛋白聚集,肌萎缩性侧索硬化症中的突变超氧化物歧化酶 1 和 TAR DNA 结合蛋白 43 聚集<sup>[3]</sup>。同样在 AD 细胞和动物模型中均发现,自噬障碍可导致 Aβ 及过度磷酸化 tau 蛋白的沉积<sup>[4]</sup>。因此,调节自噬可能是 AD 的潜在治疗方法。硫化氢(H<sub>2</sub>S)可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节肠道菌群,起到神经保护作用,缓解 AD 的多种致病因素。随着研究的深入发现,H<sub>2</sub>S 可通过调节自噬,对许多疾病具有重要作用,如缺血/再灌注损伤<sup>[5]</sup>、肺部疾病<sup>[6]</sup>和神经退行性疾

\* 基金项目:山西省高等学校科技创新项目(2020L0208);山西省研究生教育创新项目(2022Y730)。

△ 通信作者, E-mail: zhaoflhh@163.com。

病<sup>[7]</sup>等。现将近年来 H<sub>2</sub>S 通过调控自噬在 AD 中的作用综述如下。

## 1 自噬概述

自噬是指细胞内受损的蛋白质被转运至溶酶体室进行降解和再循环的复杂分子途径,分解蛋白质和肽产生的氨基酸可被细胞重复利用,帮助细胞适应各种应激条件,维持细胞内稳态,使细胞存活<sup>[8]</sup>。自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬<sup>[1]</sup>。巨自噬通常被称为自噬,可分为起始、扩增、闭合、降解 4 个过程<sup>[9]</sup>。具体机制为在错误聚集的蛋白刺激下哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)失活,磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)被激活,共同导致自噬激酶复合物的激活。活性自噬激酶复合体随后激活 VPS34 复合体生成磷脂酰肌醇 3-磷酸。苜氯素 1(Beclin-1)是复合物 VPS34 中的关键亚单位,与自噬体的形成和成熟有关。磷脂酰肌醇 3-磷酸及其结合蛋白形成自噬前结构——吞噬泡,其在自噬相关 7(ATG7)充当 E1 样酶、ATG3 充当 E2 样酶、ATG5-ATG12-ATG16L 复合物充当 E3 样酶作用下,使微管相关蛋白 1 轻链 3 脂化形成的 LC3 II 共价连接至自噬泡膜上,随后吞噬泡伸长、封闭,形成自噬体,与细胞内溶酶体融合形成自噬溶酶体,溶酶体降解不溶性蛋白,产生可被机体重复利用的产物,其中 p62 蛋白是参与自噬-溶酶体降解的关键衔接蛋白<sup>[1]</sup>。

## 2 自噬在 AD 发病机制中的作用

自噬对维持神经元细胞稳态和功能至关重要。因神经元与有丝分裂细胞不同,有丝分裂细胞可通过细胞分裂稀释聚集物缓解蛋白病,而高度分化神经元在很大程度上依赖自噬清除不溶性大分子蛋白质聚集物,维持细胞内稳态<sup>[10-11]</sup>。有研究发现,AD 大脑中部分自噬相关蛋白表达下调,影响 AD 的病理改变<sup>[12-13]</sup>。功能失调的自噬会导致 A $\beta$ 、tau 蛋白积累,AD 的病理改变也会导致自噬缺陷,构成了一个恶性循环,从而使 AD 进行性进展<sup>[14]</sup>。一般来说,在 AD 早期增强的自噬可帮助细胞适应体内外刺激,促进细胞内稳态,但不断增强的自噬可导致自噬死亡,最终导致 AD 进行性进展<sup>[8]</sup>。因此,自噬对细胞的影响是一把“双刃剑”。

**2.1 自噬对 A $\beta$  代谢的作用** A $\beta$  由淀粉样前体蛋白(APP)经  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶(PS1)依次切割产生<sup>[15]</sup>。自噬可清除 A $\beta$ ,减少 AD 的病理沉积。有研究发现,用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)特异性抑制剂雷帕霉素干预 AD 模型小鼠,小鼠体内自噬作用增强,并观察到小鼠大脑中淀粉样蛋白沉积显著减少,动物的认知能力也显著提高<sup>[16-17]</sup>。同样在基因工程动物模型中携带 Beclin-1 F121A 突变的 AD 模型小鼠刺激了自噬作用,淀粉样蛋白斑块显著减少,认

知障碍得到了预防<sup>[18]</sup>。自噬在多个阶段影响 A $\beta$  的清除。组织蛋白酶 B 是降解自噬底物所需的关键溶酶体蛋白酶。现有研究表明,在组织蛋白酶 B 基因消融的 AD 模型小鼠中观察到 A $\beta$ 42 丰度增加和淀粉样蛋白沉积;相反,当组织蛋白酶 B 通过慢病毒转导过度表达时,即使在老年 AD 小鼠中淀粉样斑块也会减少<sup>[19]</sup>。此外,自噬不仅参与了 A $\beta$  的产生,同时也参与了 A $\beta$  的分泌。有研究发现,APP 和 PS1 复合物的 4 个亚基存在于自噬体中,表明至少一些 A $\beta$  肽是通过自噬途径产生的<sup>[20]</sup>。另一项研究也发现,积累的自噬囊泡中含有活性 PS1<sup>[21]</sup>。为探讨自噬对 A $\beta$  分泌的影响,有学者建立了 ATG7 KO 的自噬缺陷型 AD 模型小鼠,并发现该模型小鼠细胞外 A $\beta$  斑块形成显著减少,然而,神经内 A $\beta$  显著累积,表明自噬受损后 A $\beta$  分泌受损<sup>[22-23]</sup>。另一项研究也得出了一致的结论,自噬缺陷小鼠的细胞外 A $\beta$  的分泌水平降低了 90%,而恢复自噬可增强 A $\beta$  分泌至正常水平<sup>[22]</sup>。表明自噬既可影响 A $\beta$  的清除,同时,也对产生和分泌 A $\beta$  具有作用。

**2.2 自噬对 tau 蛋白的作用** tau 蛋白是含量最高的微管相关蛋白,正常的 tau 蛋白可与微管蛋白结合,促进其聚合形成微管并维持其稳定性,微管与自噬体运输、成熟和溶酶体的融合有关<sup>[24]</sup>。组蛋白去乙酰化酶 6 也可与微管结合,调节微管结构并保持微管完整性,当过度磷酸化 tau 蛋白在细胞内积累时,可抑制组蛋白去乙酰化酶 6 活性,导致自噬功能障碍<sup>[25]</sup>。此外,功能失调的自噬会加剧不溶性 tau 蛋白物质的积累<sup>[26]</sup>。有研究发现,自噬缺陷小鼠表现出 tau 蛋白的过度磷酸化,而在相同的小鼠中恢复自噬时磷酸化 tau 蛋白水平下降<sup>[27-28]</sup>。一些影响自噬的药物研究也得出了一致的结论,用 mTOR 抑制剂雷帕霉素促进自噬发现,体外 tau 蛋白磷酸化及体内神经原纤维缠结的形成减少<sup>[28]</sup>。此外,应用海藻糖促进 P301S 小鼠模型中的自噬,导致了不溶性和磷酸化 tau 蛋白减少,神经元细胞存活率增加<sup>[29]</sup>。另一项研究表明,抑制自噬会导致 tau 蛋白磷酸化增加<sup>[30]</sup>。表明自噬和 tau 蛋白相互影响,自噬可促进磷酸化 tau 蛋白的清除,而过度磷酸化 tau 蛋白的积累又会使自噬功能紊乱进一步恶化。总之,自噬可能通过调节 A $\beta$  的生成和清除参与 A $\beta$  代谢,并且自噬在 tau 蛋白病理中也具有关键作用。

## 3 H<sub>2</sub>S 概述

H<sub>2</sub>S 被认为是继一氧化碳和一氧化氮之后的第 3 种气体信号分子。据文献报道,哺乳动物中 H<sub>2</sub>S 在降低血压、抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化应激、细胞增殖、细胞分化等多种生理过程中均具有重要作用<sup>[31]</sup>。内源性 H<sub>2</sub>S 主要以同型半胱氨酸作为底物,由 3-巯基丙酮

酸硫基转移酶、胱硫醚- $\beta$ -合成酶(CBS)、胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(CSE)催化合成。

在内源性  $H_2S$  的产生过程中, L-同型半胱氨酸被 CBS、CSE 催化为半胱甘氨酸, 半胱甘氨酸再转化为 L-半胱氨酸, 然后 L-半胱氨酸可继续被 CBS、CSE 催化生成  $H_2S$ 。L-半胱氨酸也可在 CAT 催化下生成 3-巯基丙酮酸, 最终 3-巯基丙酮酸硫基转移酶催化 3-巯基丙酮酸生成  $H_2S$ 。L-同型半胱氨酸也可被 CSE 直接催化生成  $H_2S$ <sup>[8]</sup>。

#### 4 $H_2S$ 调节自噬的相关机制

$H_2S$  可通过不同信号通路调控细胞自噬在多种疾病中发挥重要作用。目前, 有研究发现,  $H_2S$  可通过调节磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)/mTOR 信号通路、AMPK/mTOR 信号通路、肝激酶 B1/STE20 相关受体蛋白/小鼠蛋白 25 信号通路、微小 RNA-30c 信号通路均促进自噬。相反, 许多信号通路在  $H_2S$  的抗自噬作用中发挥重要作用, 包括 PI3K/血清和糖皮质激素响应激酶-1/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  信号通路、PI3K/Akt/mTOR 信号通路、AMPK/mTOR 信号通路、清道夫受体 A 类信号通路、NF-E2 相关因子 2/活性氧/AMPK 信号通路和 c-Jun 氨基末端激酶 1 信号通路<sup>[32]</sup>。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是  $H_2S$  作用的重要途径<sup>[33]</sup>。PI3K 是一个脂质激酶家族, 其磷酸化磷酸肌苷导致 Akt 募集至细胞膜。Akt 是一种进化高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 被认为是 PI3K 的关键下游蛋白之一。mTOR 是一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 2 个复合物 mTORC1 和 mTORC2 的催化核心。PI3K/Akt 通路的激活进一步磷酸化下游调节因子, 如 mTOR 和转录因子叉头盒, 上调 mTORC1 的活性, 从而驱动自噬抑制。PI3K/Akt 信号通路是调控 mTOR 的上游通路之一。PI3K 的抑制或功能障碍可极大地阻断下游信号通路 Akt 和 mTOR, 从而诱导自噬<sup>[34]</sup>。如外源性  $H_2S$  可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制自噬, 对创伤性脑损伤具有保护作用<sup>[35]</sup>。硫化氢通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径诱导黑色素瘤细胞系中的细胞凋亡和自噬, 抑制人黑色素瘤细胞的生长<sup>[36]</sup>。

$H_2S$  调节自噬的这种双重作用可能归因于  $H_2S$  的浓度、时间范围和反应时间, 以及疾病类型、疾病阶段或模型之间的差异<sup>[37]</sup>。

#### 5 $H_2S$ 在 AD 中调节自噬的相关机制

$H_2S$  可通过抗氧化、抗炎、抗凋亡、调节肠道菌群, 以及上调沉默信息调节因子 1 表达、增强长寿基因可罗索表达等作用, 对 AD 产生保护作用<sup>[38]</sup>。目前, 对  $H_2S$  调节自噬改善 AD 的研究较少见, 在  $H_2S$  调节细胞自噬分子机制的研究中, PI3K/Akt/mTOR

信号通路显得十分重要。

在细胞实验中的研究发现, 外源性  $H_2S$  可能通过 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制  $A\beta_{25-35}$  细胞自噬, 从而对抗细胞的毒性作用<sup>[39]</sup>。ZHANG 等<sup>[40]</sup> 在动物实验中发现, 激活转录因子 6 可通过 CSE 催化  $H_2S$  产生而促进自噬, 挽救 AD 模型小鼠记忆的丧失。在 APP/PS1 转基因模型小鼠中,  $H_2S$  可通过激活 PI3K/Akt 通路, 下调  $\beta$ -分泌酶和 PS1 的表达, 降低  $A\beta$  水平, 改善记忆障碍<sup>[37]</sup>。

有关  $H_2S$  的药物研究也得出了相同结论, 如 SESTITO 等<sup>[37]</sup> 设计了一种可释放  $H_2S$  的美金刚前药, 将其这种新化学实体命名为 memit, 在 AD 体外实验中发现, memit 可减少  $A\beta$  自诱导聚集, 并对  $A\beta$  寡聚物诱导的人神经元和大鼠小胶质细胞损伤具有保护作用, 并且发现这种化合物可显著影响 LC3 II、p62、mTOR、Akt 等常见自噬标志物的表达, 使 LC3 II / I 水平升高, p62 显著降解, 磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/mTOR 比值和磷酸化蛋白激酶 B/Akt 比值降低, 表明 memit 可能通过 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制 mTOR 磷酸化而诱导自噬<sup>[41]</sup>。表明  $H_2S$  可能通过 PI3K/Akt/mTOR 途径调节自噬, 减少  $A\beta$  的聚集, 进而阻止 AD 的进行性进展。

#### 6 小 结

自噬不仅与 AD 病理有关, 而且可能是 AD 进展的一个致病因素。自噬对  $A\beta$  的产生、分泌和清除及 tau 蛋白的磷酸化均有影响。因此, 调节自噬以增强错误折叠蛋白的消除可作为 AD 治疗的一种选择。

$H_2S$  对自噬具有双重作用, 既可通过促进自噬效应, 又可通过抑制自噬发挥保护 AD 的作用。 $H_2S$  调控自噬防治 AD 的研究较少见, 其调节自噬的具体机制复杂, 还需大量的研究探索  $H_2S$  作用的最适浓度、时间及具体机制。期待今后更多  $H_2S$  调控自噬防治 AD 的作用机制得到揭示, 为 AD 发生机制和寻找有效防治措施提供新的理论依据。

#### 参考文献

- [1] ZHANG Z G, YANG X F, SONG Y Q, et al. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis; Therapeutic potential and future perspectives[J]. Ageing Res Rev, 2021, 72:101464.
- [2] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11):1106-1125.
- [3] ESHRAGHI M, AHMADI M, AFSHAR S, et al. Enhancing autophagy in Alzheimer's disease through drug repositioning [J]. Pharmacol



- Ther, 2022, 237:108171.
- [4] FESTA B P, BARBOSA A D, ROB M, et al. The pleiotropic roles of autophagy in Alzheimer's disease: From pathophysiology to therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 60:149-157.
- [5] KRYLATOV A, MASLOV L, TSIBULNIKOV S Y, et al. The role of reactive Oxygen species, kinases, Hydrogen sulfide, and nitric oxide in the regulation of autophagy and their impact on ischemia and reperfusion injury in the heart[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(4):e230421186874.
- [6] LI J H, LI M Y, LI L, et al. Hydrogen sulfide attenuates ferroptosis and stimulates autophagy by blocking mTOR signaling in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Mol Immunol*, 2022, 141:318-327.
- [7] HUANG S Y, HUANG P, LIN Z J, et al. Hydrogen sulfide supplement attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in experimental glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 168:33-48.
- [8] ZHAO H J, YANG Y H, LIU H Y, et al. The role of Hydrogen sulfide targeting autophagy in the pathological processes of the nervous system[J]. *Metabolites*, 2022, 12(9):879.
- [9] WUN C L, QUAN Y F, ZHUANG X H. Recent advances in membrane shaping for plant autophagosome biogenesis [J]. *Front Plant Sci*, 2020, 11:565.
- [10] MALAMPATI S, SONG J X, CHUN-KIT TONG B, et al. Targeting aggrephagy for the treatment of alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(2):311.
- [11] CHUNG K M, HERNÁNDEZ N, SPROUL A A, et al. Alzheimer's disease and the autophagic-lysosomal system[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 697:49-58.
- [12] HECKMANN B L, TEUBNER B J W, BOADA-ROMERO E, et al. Noncanonical function of an autophagy protein prevents spontaneous Alzheimer's disease[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(33):eabb9036.
- [13] LACHANCE V, WANG Q, SWEET E, et al. Autophagy protein NRBF2 has reduced expression in Alzheimer's brains and modulates memory and amyloid-beta homeostasis in mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1):43.
- [14] KUANG H, TAN C Y, TIAN H Z, et al. Exploring the bi-directional relationship between autophagy and Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2):155-166.
- [15] HUR J Y.  $\gamma$ -Secretase in Alzheimer's disease [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(4):433-446.
- [16] MAJUMDER S, RICHARDSON A, STRONG R, et al. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e25416.
- [17] CACCAMO A, MAJUMDER S, RICHARDSON A, et al. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin(mTOR), amyloid- $\beta$ , and tau: Effects on cognitive impairments[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17):13107-13120.
- [18] ROCCHI A, YAMAMOTO S, TING T, et al. A *Becn1* mutation mediates hyperactive autophagic sequestration of amyloid oligomers and improved cognition in Alzheimer's disease[J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(8):e1006962.
- [19] MUELLER-STEINER S, ZHOU Y G, ARAI H, et al. Anti-amyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: Implications for Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2006, 51(6):703-714.
- [20] DI MECO A, CURTIS M E, LAURETTI E, et al. Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease: Mechanistic insights and new therapeutic opportunities[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(9):797-807.
- [21] KURTISHI A, ROSEN B, PATIL K S, et al. Cellular proteostasis in neurodegeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5):3676-3689.
- [22] NILSSON P, SEKIGUCHI M, AKAGI T, et al. Autophagy-related protein 7 deficiency in amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) precursor protein transgenic mice decreases A $\beta$  in the multivesicular bodies and induces A $\beta$  accumulation in the Golgi[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(2):305-313.
- [23] NILSSON P, LOGANATHAN K, SEKIGUCHI M, et al. A $\beta$  secretion and plaque formation depend on autophagy[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(1):61-69.
- [24] DIXIT R, ROSS J L, GOLDMAN Y E, et al. Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau [J]. *Science*, 2008, 319(5866):1086-1089.
- [25] UDDIN M S, STACHOWIAK A, MAMUN A A, et al. Autophagy and alzheimer's disease: From

- molecular mechanisms to therapeutic implications [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:4.
- [26] LI Q, LIU Y, SUN M. Autophagy and Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(3):377-388.
- [27] UDDIN M S, MAMUN A A, LABU Z K, et al. Autophagic dysfunction in Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanistic approaches to halt Alzheimer's pathogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8094-8112.
- [28] PIRAS A, COLLIN L, GRÜNINGER F, et al. Autophagic and lysosomal defects in human tauopathies: Analysis of post-mortem brain from patients with familial Alzheimer disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:22.
- [29] CHESSER A S, PRITCHARD S M, JOHNSON G V W. Tau clearance mechanisms and their possible role in the pathogenesis of Alzheimer disease [J]. *Front Neurol*, 2013, 4:122.
- [30] CACCAMO A, MAGRÌ A, MEDINA D X, et al. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: Implications for Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(3):370-380.
- [31] LU X Q, DING Y M, LIU H Y, et al. The role of Hydrogen sulfide regulation of autophagy in liver disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):4035.
- [32] WU D D, WANG H G, TENG T S, et al. Hydrogen sulfide and autophagy: A double edged sword [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131:120-127.
- [33] NIE L G, LIU M J, CHEN J, et al. Hydrogen sulfide ameliorates doxorubicin-induced myocardial fibrosis in rats via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4):299.
- [34] XU K B, WU F F, XU K, et al. NaHS restores mitochondrial function and inhibits autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway to improve functional recovery after traumatic brain injury [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286:96-105.
- [35] ZHANG M Y, SHAN H Y, CHANG P, et al. Upregulation of 3-MST relates to neuronal autophagy after traumatic brain injury in mice [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2):291-302.
- [36] XIAO Q, YING J Y, QIAO Z H, et al. Exogenous Hydrogen sulfide inhibits human melanoma cell development via suppression of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98(1):26-34.
- [37] SESTITO S, DANIELE S, PIETROBONO D, et al. Memantine prodrug as a new agent for Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4612.
- [38] 魏海军, 张庆丽, 王玥, 等. 硫化氢对阿尔茨海默病的保护作用研究进展 [J]. *湖南生态科学学报*, 2021, 8(1):89-94.
- [39] 高丹, 柯莉, 赵丰丽, 等. 硫化氢对 A $\beta$ 25-35 诱导的小鼠 Neuro-2a 细胞自噬的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(7):852-857.
- [40] ZHANG J Y, MA S, LIU X L, et al. Activating transcription factor 6 regulates cystathionine to increase autophagy and restore memory in Alzheimer's disease model mice [J]. *Biochem-Biophys Res Commun*, 2022, 615:109-115.
- [41] ZHANG H, GAO Y, ZHAO F L, et al. Hydrogen sulfide reduces mRNA and protein levels of  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in PC12 cells [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(2):169-175.

(收稿日期:2023-07-25 修回日期:2023-11-03)