

突触功能障碍参与阿尔茨海默病发病的研究进展

熊敏 余红璐 夏丹豪 张振涛

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)06-0578-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.019

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是临床上最常见的神经退行性疾病,也是导致痴呆最常见的原因。患者主要表现为认知功能障碍、精神行为异常以及日常生活能力下降。AD不仅严重影响患者的生活质量,也造成了沉重的家庭和社会负担。AD患者脑内的两大主要病理特征为高度磷酸化的 Tau 蛋白形成的神经原纤维缠结和 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)形成的老年斑。有研究表明,AD 发病早期就出现了神经元的轴突和树突功能缺损,是导致认知功能障碍的病理基础^[1],然而 AD 患者脑内突触功能障碍的分子机制尚未明确。目前的观点认为 Tau 蛋白和 A β 的异常聚集是导致突触功能障碍的主要原因^[2]。本研究将从 Tau 蛋白、A β 和突触相关蛋白的病理性变化等角度出发,总结 AD 患者突触功能障碍的研究进展。

1 Tau 蛋白病理与突触功能障碍

1.1 Tau 蛋白的翻译后修饰

Tau 蛋白是 1 个主要表达在神经元内的微管相关蛋白,主要生理功能是调节神经元的微管聚合和稳定细胞骨架。Tau 蛋白有 4 个结构域:N 端的酸性区域、脯氨酸富集区、微管结合域和 C 端末尾区域^[3],其中的微管结合域包括 R1, R2, R3 和 R4 重复域。

在 AD 的发病过程中脑内的 Tau 蛋白经过复杂的翻译后修饰,包括磷酸化^[4]、糖基化^[5]、乙酰化^[6]、泛素化^[7-8]等,其中研究最为充分的修饰形式为磷酸化。正常的 Tau 蛋白协助轴突生长和轴突运输,病理状态下 Tau 蛋白发生高度磷酸化,干扰其生理功能。Tau 蛋白包含丝氨酸的磷酸化位点,其主要介导 Tau 蛋白磷酸化的激酶有糖原合成酶激酶-3(Glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3 β)、周期素依赖性蛋白激酶 5(Cyclin-dependent kinase 5, CDK5)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[9]等。AD 患者的免疫荧光染色显示 GSK3 β 与神经原纤维缠结存在共定位^[10-11]。有研究显示,动物模型内 GSK3 β 活性增强与 Tau 蛋白的异常磷酸化、海马神经退行性变、记忆力下降以及 A β 生成增加有关,同时 GSK3 β 诱导的海马神经退行性变和学习功能缺损是由 Tau 蛋白介导的^[12-13]。另一激酶 CDK5 可被神经元特异性激活剂 p35 激活,CDK5-p35 在大

脑发育和突触的生理功能中发挥重要作用。但在 AD 病理情况下 CDK5 被 p35 的活性形式 p25 所激活,CDK5 活性的异常激活导致 Tau 蛋白的过度磷酸化,同时也会导致树突棘的损伤和突触可塑性变化^[14-15]。

蛋白质的糖基化修饰是在糖基转移酶作用下将糖类转移至蛋白质形成糖苷键的过程,主要有两种类型:N-连接糖基化和 O-连接糖基化。N-连接糖基化主要发生在内质网和高尔基体,O-连接糖基化主要发生在高尔基体、细胞质和线粒体内。有研究发现,在 AD 患者大脑内检测到 Tau 蛋白发生 N-连接糖基化,而对照组中未检测到,N-连接糖基化修饰可以升高 Tau 蛋白磷酸化水平,从而促进 Tau 蛋白的聚集,引发神经毒性和突触功能障碍。O-连接糖基化修饰水平在 AD 患者大脑内下降,O-连接糖基化修饰可能在 AD 的 Tau 蛋白磷酸化中起到保护作用^[16-17]。有研究进一步发现,病理情况下糖类的可利用度下降引起 O-连接糖基化修饰减少,从而导致 Tau 蛋白的磷酸化水平升高,而化合物 O-连接的 N-乙酰葡萄糖胺水解酶抑制剂 Thiamet-G 可以有效促进 Tau 蛋白的 O-连接糖基化修饰,从而降低 Tau 蛋白磷酸化水平。然而 Thiamet-G 同时会引起许多其他蛋白质的 O-连接糖基化修饰水平升高,导致一系列的代谢疾病如高糖血症、高胰岛素血症和高脂血症以及一些其它的副作用,因此其治疗作用和毒性作用仍待进一步研究^[18]。

可溶性 Tau 蛋白的乙酰化修饰是 AD 的 1 个早期病理事件。乙酰化修饰后 Tau 蛋白的功能发生改变,结合微管的能力减弱,而降解减慢,促进 Tau 蛋白的寡聚化和聚集^[19]。有研究发现在 AD 患者大脑内 Tau 蛋白的 K174, K274 和 K281 位点发生异常乙酰化,其通过降低一种与记忆相关的突触后膜相关蛋白肾脏和脑部表达蛋白(Kidney and brain expressed protein, KIBRA)水平而引起记忆力衰退和突触可塑性的损害。在人源性 Tau 蛋白 K274 和 K281 位点突变的转基因小鼠(Tau K274/K281, TauKQ)内检测到 KIBRA 蛋白水平降低,突触后膜肌动蛋白的重塑受损,而促进肌动蛋白聚合或者提高 KIBRA 蛋白的水平可以缓解长时程增强的缺损。在 TauKQ 小鼠脑内过表达具有赖氨酸-谷氨酸突变以模拟 K274 和 K281 位点的乙酰化修饰同样表现出 AD 相关的记忆和海马区域长时程增强受损^[20-21]。为了探究 Tau 蛋白的乙酰化修饰对 Tau 蛋白传播和学习记忆的影响,有研究通过大脑立体定位技术分别注射模拟高度乙酰化 Tau 蛋白腺相关病毒(Adeno-associated virus-Tau-4Q, AAV-Tau-4Q)、非乙酰化的 Tau 蛋白突变体(Adeno-associated virus-Tau-4R, AAV-Tau-4R)和野生型 Tau 蛋白(Ade-

基金项目:国家自然科学基金(NO. 81822016、82271447、81901090)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[熊敏 余红璐 夏丹豪 张振涛(通信作者)]

no-associated virus-Tau-Wild type, AAV-Tau-WT) 到 2 月龄小鼠的内嗅皮层区域, 结果表明 Tau 蛋白的乙酰化诱导了从内嗅皮层到海马齿状回(Dentategyrus, DG)区域的时间依赖性传播, 并且只有海马区域的 Tau 蛋白聚集诱导认知功能障碍^[22]。靶向 Tau 蛋白的乙酰化修饰可能成为治疗 AD 的一种新策略。

泛素化修饰在 Tau 蛋白的降解和神经退行性变过程中发挥重要作用。体内的泛素蛋白酶降解系统通过泛素连接酶-E3(Ubiquitin protein ligase E3, UPL-E3)降解异常或多余的蛋白质来维持细胞内的蛋白质水平稳定, 在 AD 患者大脑内检测到 Tau 蛋白的多位点泛素化修饰说明此降解系统未能及时清除毒性物质。在 AD 的早期阶段少量的异常 Tau 蛋白很少形成不可溶性的聚集体, 由于早期未能及时清除毒性物质导致毒性物质的积累, 最后逐渐形成了不可溶的聚集体^[23-24]。有研究在 AD 患者大脑内检测到调节蛋白泛素与 Tau 蛋白的不同赖氨酸残基结合在一起, 使得 Tau 蛋白的构象发生变化, 从而组装成病理性的成对螺旋丝^[25]。目前的研究认为可溶性的 Tau 蛋白寡聚体是毒性最强的种类, 有研究发现与年龄相近的对照组比较, AD 患者大脑内 Tau 蛋白 K63 位点的泛素化修饰水平明显升高, 同时 Tau 蛋白 K63 位点的泛素化修饰表现出更强的毒性和传播病理, 因未能及时清除, 从而促进 Tau 蛋白的聚集和持续积累, 最终引起突触和认知功能障碍^[26]。

1.2 Tau 蛋白诱导的轴突运输和突触功能损害

在生理情况下 Tau 蛋白主要富集在神经元的轴突部位, 通过小段保守序列与微管结合, 起到调节轴突稳定性和细胞形态的作用。这段保守序列也是 Tau 蛋白发生病理性聚集的重要区域, 这表明 Tau 蛋白的生理功能与病理性的错误折叠相互竞争此段序列^[27]。在 AD 中 Tau 蛋白的高度磷酸化导致其未能与微管结合, 这伴随着细胞骨架稳定性的下降和轴突运输的受损^[28]。

有研究表明神经元胞吞细胞外 Tau 蛋白的寡聚物, 引起异常 Tau 蛋白在轴突内的积累, 同时造成 Tau 蛋白的分布发生变化, 因此破坏了神经元内的稳态, 从而使得轴突运输功能受损^[29]。此外, 有研究表明在 AD 患者大脑的突触囊泡内存在病理性 Tau 蛋白的聚集, 诱发由内质网细胞内钙释放介导的自发神经递质释放的短暂增加而引起持续的突触抑制。研究进一步明确 Tau 蛋白通过跨膜蛋白神经细胞囊泡循环蛋白 3(Synaptogyrin-3)结合到突触囊泡上, 并且在突触前膜末端引起囊泡聚集, 从而破坏突触前膜的功能, 引起突触传递和突触可塑性的受损^[30-31]。综上所述, 维持微管的稳定性、轴突运输以及突触囊泡循环需要突触前膜的 Tau 蛋白处于正常水平, 一旦超过此水平则会引起后续的突触可塑性受损和突触功能障碍。

2 Aβ 介导的神经毒性和突触功能障碍

2.1 Aβ 在 AD 发病中的作用

淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)是 1 个广泛表达于脑组织的膜蛋白, 经过 β-分泌酶和 γ-分泌酶水解产生长度为 40~42 个氨基酸的 Aβ 片段, 而 α-分泌酶的水

解作用阻止了 Aβ 片段的产生。在淀粉样蛋白生成过程中 APP 蛋白首先被 β-分泌酶水解释放 C 端片段形成 C99, C99 被 γ-分泌酶进一步水解产生 Aβ 片段, 产生的片段主要是 Aβ40 和 Aβ42, 其中 Aβ42 更容易发生聚集并且毒性更大^[32]。AD 两大病理特征之一的老年斑是由细胞外的 Aβ 沉积引起, 因此 Aβ 在 AD 的病理过程中发挥至关重要的作用。

在形成 Aβ 聚集体的过程中 Aβ 单体通过不同的途径产生更大分子量的 Aβ 聚集体, 即二聚体、三聚体、四聚体和更高分子量的寡聚体混合物。在疾病进展的过程中 Aβ 的构象呈现出病理表型, 并且 Aβ 聚集体逐渐在突触富集, 而这比 Aβ 斑块形成和高度磷酸化 Tau 蛋白的积累发生更早^[33-35]。有研究发现在体外用 Aβ 处理神经元会引起树突棘数量的减少、突触相关蛋白水平的降低以及突触可塑性的破坏, 包括长时程增强和长时程抑制。从 AD 患者脑组织中提取出的 Aβ 寡聚体损坏小鼠的突触结构和认知功能, 而其诱导突触功能障碍的分子机制涉及到多种病理事件^[36-37]。

2.2 Aβ 诱导的突触功能损害

轴突运输是神经元在胞体和轴突末端之间传递物质的过程, 突触前膜上 Aβ 的蓄积导致包括轴突运输、突触囊泡循环和神经递质释放功能的缺损。Aβ 寡聚体通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体和 GSK3β 而破坏轴突运输^[38]。有研究表明, Aβ 寡聚体结合到轴突远端可促进转录因子的合成, 并且逆向运输到胞体, 而引起神经退行性变; 当抑制逆向运输的过程或敲低转录激活因子 4 的 mRNA(Activating transcription factor 4, ATF4)水平可以部分消除此种不利作用^[39]。以上研究表明突触前膜上的 Aβ 寡聚体不仅可以通过破坏轴突运输引起神经变性, 也可以通过逆向运输的方式传播 AD 相关的病理。另外, Aβ 寡聚体可以结合突触后膜上的 NMDA 和 d-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(d-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体, 导致突触可塑性的破坏和突触功能障碍, 具体的分子机制仍待进一步研究。

3 突触相关蛋白的剪切

有研究发现 AD 患者脑内的突触相关蛋白表达水平降低, 这可能是突触功能障碍的重要原因。近期有研究发现天冬酰胺内肽酶(Asparagine endopeptidase, AEP)在突触功能障碍中发挥重要作用。AEP 是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶, 它先以无活性的酶原形式合成, 在酸性条件下被剪切掉其羧基末端和氨基末端的前肽, 成为有活性的酶^[40]。活化的 AEP 高度特异地识别并且剪切其底物的天冬酰胺残基(Asparagine, N)。AEP 在脑内的生理功能尚不明确, 但目前的研究认为 AEP 参与许多神经系统疾病的发生。有研究发现了一些 AEP 的底物如 Tau^[41], APP^[42]和两性蛋白 Amphiphsin I(Amphiphsin I)^[43]等。在衰老过程中 AEP 被激活并且水平逐渐升高, 在病理情况下 AEP 剪切 Tau 蛋白的位点是 N255 和 N368, 剪切的 Tau 片段破坏微管聚合活性, 并对神经元产生一定的毒性。有研究在 Tau P301S 转基因小鼠内敲除 AEP 后发现, 与同龄 P301S 小鼠比较, 前者 Tau

蛋白的磷酸化水平更低,突触损失减少和认知功能有所改善^[41]。AEP 剪切 APP 的位点是 N373 和 N585,产生的片段不仅促进了 A β 片段生成,同时导致了神经元的变性和突触功能障碍^[42]。AEP 剪切 Amphiphysin I 的位点是 N278,产生的片段因不能与其他动力蛋白结合,从而导致突触功能缺损;同时这一片段可以促进 Tau 蛋白的磷酸化,两者共同导致了 AD 的病理^[43]。脑内 AEP 的活性呈年龄依赖的方式激活。有研究发现一方面 AEP 促进 A β 的生成^[42];另一方面 A β 也可以导致 AEP 的激活^[41],剪切 Amphiphysin I 等突触相关蛋白导致突触功能障碍。因此,AEP 对突触蛋白的剪切可能在 AD 突触功能障碍中发挥重要作用。

4 结束语

AD 是一种多因素的神经退行性疾病,危险因素包括遗传、衰老、糖尿病和脑损伤等。目前公认的假说是 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结和 A β 在脑内沉积形成的神经炎性斑,两者相互作用,最终导致突触功能障碍。突触功能障碍发生在 AD 病理的早期,同时与认知功能下降密切相关,但具体分子机制尚未完全明确。本研究总结了 Tau 蛋白和 A β 以及蛋白剪切与 AD 病理相关的可能途径。

Tau 蛋白的翻译后修饰方式如磷酸化、糖基化、乙酰化和泛素化修饰对 Tau 蛋白的结构产生了一定的影响,主要影响是促进 Tau 蛋白的磷酸化,从而损伤突触功能;同时 Tau 蛋白可以引起轴突运输受损,从而导致突触功能障碍。A β 易发生聚集而具有神经毒性,同时也会导致轴突运输、神经递质释放功能以及突触功能的缺损。AEP 剪切底物 Tau、APP 和 Amphiphysin I 等底物,一方面破坏了蛋白原有的生理功能;另一方面剪切的片段引起了突触数量的减少,最终导致突触功能障碍。研究 Tau 蛋白、A β 蛋白和蛋白剪切等在 AD 中的作用对阐明 AD 的发病机制和开发新的治疗手段非常重要。目前使用动物模型和 AD 患者标本针对 Tau 蛋白和 A β 蛋白的相关研究以及开发的治疗手段较多,但也只能相对延缓症状和进展,几乎没有确切的药物可以彻底治愈 AD。关于 AEP 的研究和开发的治疗手段较少,本研究总结了 AEP 剪切相关蛋白在 AD 发生发展中的重要作用,因此开发 AEP 的抑制剂及时阻断 AEP 剪切相关的底物可以为治疗 AD 提供 1 个新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 397(1284): 1577-1590.
- [2] Forner S, Baglietto-Vargas D, Martini AC, et al. Synaptic impairment in alzheimer's disease: a dysregulated symphony[J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(6): 347-357.
- [3] Gendron TF, Petrucelli L. The role of tau in neurodegeneration[J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4(1): 13.
- [4] Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69: 131-138.
- [5] Losev Y, Frenkel-Pinter M, Abu-Hussien M, et al. Differential effects of putative N-glycosylation sites in human Tau on Alzheimer's disease-related neurodegeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5): 2231-2245.
- [6] Shin MK, Vázquez-Rosa E, Koh Y, et al. Reducing acetylated tau is neuroprotective in brain injury[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2715-2732. e23.
- [7] Wang W, Zhou Q, Jiang T, et al. A novel small-molecule PROTAC selectively promotes tau clearance to improve cognitive functions in Alzheimer-like models[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5279-5295.
- [8] Alquezar C, Arya S, Kao AW. Tau post-translational modifications: dynamic transformers of Tau function, degradation, and aggregation[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 595532.
- [9] Martin L, Latypova X, Wilson CM, et al. Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1): 289-309.
- [10] Yamaguchi H, Ishiguro K, Uchida T, et al. Preferential labeling of Alzheimer neurofibrillary tangles with antisera for tau protein kinase (TPK) I/glycogen synthase kinase-3 beta and cyclin-dependent kinase 5, a component of TPK II[J]. *Acta Neuropathol*, 1996, 92(3): 232-241.
- [11] Ishizawa T, Sahara N, Ishiguro K, et al. Co-localization of glycogen synthase kinase-3 with neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in transgenic mice[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(3): 1057-1067.
- [12] Yang W, Liu Y, Xu QQ, et al. Sulforaphene ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated Tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in experimental models of alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 4754195.
- [13] Gómez De Barreda E, Pérez M, Gómez Ramos P, et al. Tau-knockout mice show reduced GSK3-induced hippocampal degeneration and learning deficits[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3): 622-629.
- [14] Kimura T, Ishiguro K, Hisanaga S. Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 65.
- [15] Lopes JP, Agostinho P. Cdk5: multitasking between physiological and pathological conditions[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 94(1): 49-63.
- [16] Haukedal H, Freude KK. Implications of glycosylation in alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 625348.
- [17] Hamm A, Tang H, Wu Y, et al. Tau abnormalities and the potential therapy in alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(1): 13-33.
- [18] Fischer PM. Turning down tau phosphorylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(8): 448-449.
- [19] Caballero B, Bourdenx M, Luengo E, et al. Acetylated tau inhibits chaperone-mediated autophagy and promotes tau pathology propagation in mice[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2238.
- [20] Tracy TE, Sohn PD, Minami SS, et al. Acetylated Tau obstructs KIBRA-Mediated signaling in synaptic plasticity and promotes Tauopathy-Related memory loss[J]. *Neuron*, 2016, 90(2): 245-260.
- [21] Min SW, Chen X, Tracy TE, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1154-1162.
- [22] Wang X, Liu EJ, Liu Q, et al. Tau acetylation in entorhinal

- cortex induces its chronic hippocampal propagation and cognitive deficits in mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(1): 241-255.
- [23] Weng FL, He L. Disrupted ubiquitin proteasome system underlying tau accumulation in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 99: 79-85.
- [24] Munari F, Mollica L, Valente C, et al. Structural basis for Chaperone-Independent ubiquitination of Tau protein by its E3 ligase CHIP[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(15): e202112374.
- [25] Munari F, Barracchia CG, Franchin C, et al. Semisynthetic and Enzyme-Mediated conjugate preparations illuminate the Ubiquitination-Dependent aggregation of Tau protein[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(16): 6607-6611.
- [26] Puangmalai N, Sengupta U, Bhatt N, et al. Lysine 63-linked ubiquitination of tau oligomers contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(4): 101766.
- [27] Kadavath H, Hofe RV, Biernat J, et al. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(24): 7501-7506.
- [28] Kanaan NM, Morfini GA, Lapointe NE, et al. Pathogenic forms of tau inhibit kinesin-dependent axonal transport through a mechanism involving activation of axonal phosphotransferases[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(27): 9858-9868.
- [29] Swanson E, Breckenridge L, McMahon L, et al. Extracellular Tau oligomers induce invasion of endogenous Tau into the somatodendritic compartment and axonal transport dysfunction[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(3): 803-820.
- [30] McInnes J, Wierda K, Snellinx A, et al. Synaptogyrin-3 mediates presynaptic dysfunction induced by Tau[J]. *Neuron*, 2018, 97(4): 823-835. e8.
- [31] Moreno H, Morfini G, Buitrago L, et al. Tau pathology-mediated presynaptic dysfunction[J]. *Neuroscience*, 2016, 325: 30-38.
- [32] Sun L, Zhou R, Yang G, et al. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A β 42 and A β 40 peptides by γ -secretase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(4): E476-E485.
- [33] Velasco PT, Heffern MC, Sebollela A, et al. Synapse-binding subpopulations of A β oligomers sensitive to peptide assembly blockers and scFv antibodies[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, 3(11): 972-981.
- [34] Bilousova T, Miller CA, Poon WW, et al. Synaptic amyloid- β oligomers precede p-Tau and differentiate high pathology control cases[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 185-198.
- [35] Klementieva O, Willén K, Martinsson I, et al. Pre-plaque conformational changes in Alzheimer's disease-linked A β and APP[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14726.
- [36] Tu S, Okamoto S, Lipton SA, et al. Oligomeric A β -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9(1): 48.
- [37] Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory[J]. *Nat Med*, 2008, 14(8): 837-842.
- [38] Decker H, Lo KY, Unger SM, et al. Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3 β in primary cultured hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(27): 9166-9171.
- [39] Baleriola J, Walker CA, Jean YY, et al. Axonally synthesized ATF4 transmits a neurodegenerative signal across brain regions[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1159-1172.
- [40] Li DN, Matthews SP, Antoniou A, et al. Multistep autoactivation of asparaginyl endopeptidase in vitro and in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(40): 38980-38990.
- [41] Zhang Z, Song M, Liu X, et al. Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1254-1262.
- [42] Zhang Z, Song M, Liu X, et al. Delta-secretase cleaves amyloid precursor protein and regulates the pathogenesis in Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8762.
- [43] Zhang X, Zou L, Meng L, et al. Amphiphysin I cleavage by asparagine endopeptidase leads to tau hyperphosphorylation and synaptic dysfunction[J]. *eLife*, 2021, 10: e65301.
- [43] Zhang X, Zou L, Meng L, et al. Amphiphysin I cleavage by asparagine endopeptidase leads to tau hyperphosphorylation and synaptic dysfunction[J]. *Elife*, 2021, 10: e65301.

(2022-05-09 收稿)

• 消 息 •

2023 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:557379073786,开户行:中国银行武汉紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。