

微管相关蛋白 Tau 蛋白及 Tau 病的研究进展

马云峰, 王湘庆, 郎森阳

解放军总医院, 北京 100853

摘要: Tau 蛋白是微管相关蛋白家族的主要成员, 其磷酸化水平的增高与多种中枢神经系统疾病密切相关, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、癫痫、额颞叶痴呆、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD)、进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)、朊蛋白病等。Tau 病是以异常磷酸化 Tau 蛋白聚集为病理特点的年龄相关性神经变性病。Tau 病根据微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated proteins tau, MAPT) 基因剪切不同分为 6 种同型异构体, 外显子 9、10、11、12 各编码一个微管结合模序氨基酸重复序列, 有外显子 10 编码氨基酸序列的 Tau 蛋白异构体为 4R, 其他的异构体为 3R。皮克病 (Pick's disease, PiD) 中 3R 占优势, 而皮质基底节变性和进行性核上性麻痹中 4R 占优势, 根据 MAPT 中基因突变的位置, 额颞叶痴呆 FTLD-tau 可以出现 3R、4R 或二者均有。本文综述了近年来在 Tau 蛋白及 Tau 病相关领域的研究进展。

关键词: Tau 蛋白; Tau 病; 磷酸化; 阿尔茨海默病; 染色体 17 连锁性额颞叶痴呆并帕金森综合征

中图分类号: R 742 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)06-0621-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.06.027

网络出版时间: 2015-03-26 09:52 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150326.0952.001.html

Advances in microtubule-associated proteins tau protein and tauopathy

MA Yunfeng, WANG Xiangqing, LANG Senyang

Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LANG Senyang. Email: langsy@263.net

Abstract: Tau protein is a main member of microtubule-associated proteins, hyperphosphorylation of tau is associated with many central nervous system diseases, such as Alzheimer's disease, epilepsy, frontal-temporal dementia, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, prion diseases and so on. Tauopathies are age-related neurodegenerative diseases that are characterized by the presence of aggregates of abnormally phosphorylated tau. Tauopathies can be classified into 6 isoforms according to the alternative splicing of MAPT. Exons 9, 10, 11, and 12 each encodes a microtubule binding motif. Isoforms that include exon 10 are commonly referred to as four-repeat or 4R tau isoforms while those that exclude exon 10 are referred to as three-repeat or 3R tau isoforms. 3R tau predominates in Pick's disease (PiD), whereas 4R tau predominates in corticobasal degeneration (CBD) and progressive supranuclear palsy (PSP). Depending upon the specific mutation in MAPT, familial FTLD-tau have 3R, 4R or a combination of 3R and 4R tau. This article provides an overview of tau structure, functions, and its involvement in neurodegenerative diseases.

Keywords: tau protein; tauopathy; phosphorylate; Alzheimer disease; FTDP-17

Tau 蛋白是微管相关蛋白 (microtubule-associated proteins, MAP) 家族的主要成员, 具有高度可溶性, 是由 17 号染色体长臂上的单基因编码, 在脑内主要分布于大脑的额叶、颞叶海马和内嗅区神经元轴突内, 其与轴突的结合力比与胞体或树突的结合力强, 主要作用在轴突远端, 维持微管的稳定性和必要的灵活性。Tau 蛋白与微管蛋白 (Tubulin) 相互作用以稳定微管, 同时驱动 Tubulin 在微管内组装。Tau 蛋白通过异构和磷酸化控制微管的稳定性。关于 Tau 蛋白的研究起初仅限于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 中的神经元纤维缠结, 近年来研究发现, 除 AD 外, 在 FTDP-17、皮克病 (Pick's disease, PiD)、进行性

核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 等 20 多种有痴呆症状的神经系统疾病都有 Tau 基因缺陷, 均可见异常 Tau 蛋白聚积在细胞体和树突内, 形成 Tau 包涵体, 并出现轴突的退行性变性。以异常磷酸化 Tau 蛋白聚集为病理特点的年龄相关性神经变性病被称为 Tau 病。本文就 Tau 蛋白及 Tau 病的研究进展作一概述。

1 Tau 蛋白的生物学特性

1.1 物理性质和生物学作用 Tau 蛋白由 MAPT 单基因编码, 在健康成年人脑中分离的 Tau 蛋白质至少有 6 种异构体, 是对 MAPT 外显子 2、3、10 选择性剪切而形成, 它们的区别在于 N 末端有 1 或 2 个由 29 个氨基酸残基构成的插入序列以及 C 末端有 3 或 4 个由 31 ~ 32 个氨基酸残基组成的重复序列 (3R 或 4R), 该氨基酸重复序列是与微管蛋白结合的位点, 当酸性 C-末端区至少有 6 个二聚体时, Tau 蛋白便可牢固地结合在微管的外表面^[1]。而且, 6 种同型异构

收稿日期: 2014-12-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81271438)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81271438)

作者简介: 马云峰, 女, 博士, 医师。研究方向: 癫痫。Email: dr_myf@126.com

通信作者: 郎森阳, 博士, 主任医师, 教授。Email: langsy@263.net

体在不同疾病中聚集的种类也不同, AD中6种Tau蛋白均可见, PiD中3R为主, CBD和PSP中4R为主^[2]。

Tau蛋白具有稳定细胞内的微管系统、调控神经细胞生长发育、参与轴突生长和神经元极性形成的作用,并在轴突的通信传导和神经系统的形成中有着至关重要的作用^[3]。另外, Tau蛋白还有保护细胞核免于热损伤和氧化应激的作用。

1.2 Tau蛋白翻译后的修饰 Tau蛋白为含磷酸基蛋白,其功能依赖于磷酸化调节,其磷酸化程度由蛋白激酶和蛋白磷酸酶的活性来调节。体外研究中, Tau蛋白可以被多种蛋白激酶磷酸化,例如:钙调素依赖性蛋白激酶II (CaMK II)、Cdc2蛋白激酶、细胞周期蛋白依赖性激酶Cdk5、糖原合成激酶3 α (glycogen synthase kinase 3 α , GSK3 α)、糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)、蛋白激酶A、蛋白激酶C等。

GSK3 β 是最为关键的蛋白激酶。Cdk5对Tau的磷酸化可以协同提高GSK-3 β 磷酸化Tau蛋白效率,特别是在Thr23位点的磷酸化程度可被提高9倍。雷帕霉素可以调节Tau蛋白的磷酸化和降解,主要机制与GSK3 β 和自噬有关^[4]。激酶家族微管结合调节激酶(microtubule affinity-regulating kinase, MARK)对Tau蛋白Ser262的磷酸化也起重要作用,该位点在AD病理中磷酸化程度增高。Tau蛋白磷酸化还受磷酸酶调节, Tau蛋白是蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)的底物,发现在AD患者中PP2A活性下降导致Tau磷酸化水平升高。另外, PP2A活性下降可提高MARK活性,间接促进Tau蛋白磷酸化。高度磷酸化的Tau蛋白诱导形成Tau寡聚体,从而破坏正常的微管网状系统^[5]。Tau蛋白一旦从微管中分离下来并高度磷酸化很容易发生错误折叠和聚集^[6-7]。

除了异常磷酸化, Tau蛋白在神经退行性疾病大脑中翻译后的修饰还包括N-和C-端的溶蛋白性裂解、构象的改变、硝化、糖基化、乙酰化、氧位N-乙酰葡糖胺化、泛素化等^[8-9]。

1.3 Tau蛋白异常聚集对神经细胞功能的影响 Tau蛋白的存在形式可以是单体、寡聚体、纤丝、截形、颗粒、纤维和不溶性的聚合物。有证据表明,小的可溶性寡聚体是Tau蛋白毒性最强的形式。丝状的和纤维的Tau蛋白对于Tau蛋白诱导的毒性既不充分也不必要,而且有时具有保护作用^[10-12]。过度磷酸化后Tau蛋白生理功能发生了改变,不仅与正常微管相关蛋白MAP、相互竞争微管蛋白Tublin,影响微管形成,而且促进正常微管相关蛋白与微管的分离,使微管崩解。由过度磷酸化引起的Tau蛋白的异常聚集将促使神经元进入退行性变性。另外,在细胞质中游离状态的高度磷酸化Tau蛋白可以通过分离正常Tau蛋白和其他的微管相关蛋白引起微管解体^[13]。但是, Tau蛋白的磷酸化和聚集的关系非常复杂,磷酸化可以先于聚集,也可以阻止聚集,甚至与聚集无关。

1.4 Tau蛋白在细胞外的传播 最近的研究发现,细胞外的Tau蛋白磷酸化可以通过刺激M1/M3毒蕈碱受体导致细

胞内钙离子受体活性增加,进一步使细胞外Tau蛋白发生胞吞现象,从而导致Tau蛋白的病理性传播^[14-15]。在AD患者大脑中, Tau蛋白的病理性传播遵循一定的解剖模式。大量的证据表明, Tau蛋白的异常聚集可通过细胞到细胞传播,而且神经元之间、不同脑区之间神经纤维损害和Tau蛋白的毒性传播的介质主要是细胞外Tau蛋白。这也支持在症状出现前很多年病理改变只局限于大脑的一小部分,在10~20年时进行性传向整个大脑的论点^[16]。临床病理研究发现, Tau蛋白的病理性传播主要是通过海马从内嗅皮层传向边缘系统和联合皮质^[17-18]。新的研究数据提出,异常聚集的Tau蛋白可像朊蛋白样的方式一样传播他们的错误折叠状态的能力。

2 Tau蛋白与中枢神经系统疾病(Tau病)

Tau病是微管结合蛋白异常相关疾病的总称。具体是指由于神经细胞内、神经胶质细胞内异常磷酸化Tau蛋白蓄积导致的神经变性疾病,包括AD、FTD、Pick病、CBD、PSP、关岛病等。其发生机制可能是病理性Tau蛋白影响了海马GABA能神经元突触可塑性,从而严重影响记忆功能^[19]。也有学者发现,在大鼠的人类Tau病模型中发现Tau蛋白有激发自噬从而发挥神经保护作用^[20]。Tau病的临床表现不同可能与Tau蛋白沉积部位不同有关^[21]。

2.1 阿尔茨海默病 AD是痴呆最常见的病因,属于中枢神经系统变性疾病的一种,以进行性认知障碍和记忆能力损害为主。AD主要病理特征为老年斑、神经纤维缠结,神经纤维缠结的核心成分是异常修饰的Tau蛋白所形成的双螺旋纤丝。在AD患者中, Tau蛋白的病理性改变比淀粉样蛋白(A β)与认知功能损害的关联更强,神经纤维缠结的数量与AD的出现时间和程度有直接关系^[17]。在体内和体外实验均发现, A β 产生毒性作用需要Tau蛋白^[22]。磷酸化的Tau蛋白起始时出现在脑中,尤其是蓝斑,然后是中颞边缘系统联合皮质,最后是新皮质。而A β 沉积首先是在联合皮质,然后是皮质下结构/深部灰质/脑干和小脑^[23]。

正常成熟脑内Tau蛋白磷酸化位点很少,平均只有2~3个,在AD患者脑中Tau蛋白的磷酸化水平是正常脑的3~4倍^[24]。AD患者脑中,应用免疫印迹和质谱技术发现, PHF-tau蛋白可在21个位点上发生异常过度磷酸化。有学者对241例AD患者观察1年发现,脑脊液中Tau蛋白的测定用于诊断AD的阳性预测价值为90%^[25],而且在AD患者早期脑脊液中Tau蛋白的水平就有明显增高^[26]。有临床研究证实,在AD患者中总Tau蛋白和磷酸化的Tau蛋白均明显升高, Tau蛋白在苏氨酸231的磷酸化位点(p-tau231)可以鉴别AD和额颞叶痴呆,在丝氨酸181的磷酸化位点(p-tau181)可以鉴别AD和路易体痴呆^[27]。动物实验基因研究证明了Tau蛋白在导致AD痴呆中的关键作用,敲除Tau基因可以改善APP转基因AD模型鼠的学习和记忆^[23]。

2.2 癫痫 在人类慢性癫痫及其动物模型中都发现一种重要的病理改变,即海马齿状回颗粒细胞苔藓纤维发芽(mossy fiber sprouting, MFS)。目前研究发现, Tau蛋白可能与MFS有关。在大鼠红藻氨酸盐致病模型成功后, MAP2

及Tau蛋白的mRNA水平和蛋白水平在颗粒细胞轴突中均增高,由此可认为他们在苔藓纤维出芽中发挥了重要的作用^[28]。在戊四氮点燃动物模型中,Cdk5/p35及其底物Tau蛋白与苔藓纤维出芽也有关^[29]。内源性Tau蛋白对于凋解神经元的过度兴奋是必不可少的,因此利用反义寡核苷酸来减少Tau蛋白的表达有利于癫痫和其他与Tau蛋白凋解神经元过度兴奋相关的疾病^[30]。

近年来,随着分子遗传学的发展,发现部分原发性癫痫是Tau蛋白基因突变所致。与17号染色体有关的额叶痴呆及帕金森综合征家族中伴有癫痫症状的病人也见部分Tau蛋白基因突变^[31]。伴痫性发作的家族性阿尔茨海默病病人中也发现有早老蛋白1基因S169L突变^[32]。由此表明,Tau蛋白突变是导致部分遗传性癫痫的重要原因。

2.3 17号染色体连锁伴帕金森病额颞叶痴呆 FTLD是指一组临床病理复合体的概括性术语,包含两种临床综合征和3种临床病理亚型。临床综合征包括行为变异型额颞叶痴呆和原发进展性失语,神经病理亚型以异常蛋白聚集为特征,3种异常蛋白为Tau蛋白,分子量为43kU交互相应DNA结合蛋白43和融合的肉瘤蛋白^[33]。Tau蛋白基因MAPT突变可以导致额颞叶痴呆,证明即使没有淀粉样蛋白异常,Tau蛋白仍可以引起神经元丢失和临床上的痴呆^[34]。

MAPT基因至今被发现40多个不同的突变位点,50%与FTLD有关,临床表现各异^[35-36]。突变的MAPT导致微管组装受损,轴突运输异常和加速病理性Tau纤维聚集^[37]。发病年龄早(50岁左右),帕金森综合征和眼球运动障碍提示MAPT突变^[38]。研究者对染色体FTDP17的Tau基因进行了深入探讨,发现FTDP-17患者Tau基因外显子和内含子的突变超过1个,患者中都可发现Tau蛋白沉积于神经元或胶质中。在一些FTDP17患者中Tau沉积类似于AD^[39];Tau蛋白沉积于神经元内,并由双螺旋的直的丝状物质构成,它包含了所有6种人脑Tau异构体。另一些FTDP17患者中Tau沉积于神经元和胶质中,由宽的扭曲的带状物质构成,仅包含了一种4R Tau异构体^[40]。

2.4 进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)

PSP是一种少见的、晚发的神经变性性疾病。它的临床症状包括早期姿势不稳、垂直性视物障碍,后期出现痴呆。以大量的Tau蛋白聚集在基底节、脑干和皮质导致快速进展性痴呆和死亡为特点^[41]。PSP的过磷酸化Tau蛋白构成的神经纤维网丝无论在分布上还是构成上都与AD不同^[42]。在PSP中NFT主要分布在皮质下区域,如脑干、基底节等,并存在于神经元和胶质中;在AD脑中NFT分布范围广,主要分布于大脑皮质,并且只局限于神经元。从超微结构水平上看,构成PSP的NFT丝状物质是直的,且仅包含4R-Tau蛋白异构体。

2.5 朊蛋白病(Creutzfeldt-Jakob病, CJD) CJD是一种罕见的致命性人类神经变性性疾病,属于可传递海绵状脑病或朊蛋白病。有学者对病理确诊的14例散发性CJD患者脑脊液中的Tau蛋白进行了测定,发现CJD患者的脑脊液中Tau蛋白水平明显高于AD患者及其他痴呆患者^[43]。当脑脊液中

Tau蛋白的含量 > 2 131 pg/ml时,可成功地将CJD与AD区分开来。在CJD的诊断中,弥散加权成像DWI的敏感性为73%,特异性为96%;脑脊液14-3-3蛋白敏感性为100%,特异性为43%;脑脊液Tau蛋白水平敏感性为91%,特异性为83%^[44]。还有学者分析了sCJD患者脑脊液的14-3-3蛋白、总Tau蛋白、磷酸化的(181)Tau和淀粉样蛋白A β (1-42),发现14-3-3蛋白和Tau蛋白水平的灵敏度最高^[45]。在CJD患者中,血清Tau蛋白水平明显升高与脑脊液Tau蛋白水平增高一样有鉴别意义^[46]。但Tau蛋白与朊蛋白病的发病机制无关^[47]。

3 相关治疗研究

Tau蛋白与很多中枢神经系统的疾病有着密切的关系,阐明其在疾病中的作用机制,可以为Tau蛋白相关疾病的治疗提供新的作用靶点。目前针对Tau蛋白的治疗研究包括以下几个方面:1)通过抑制GSK-3 β , CDK5和MARK等蛋白激酶和激活PP2A磷酸酯酶调节Tau蛋白的磷酸化水平^[48-49];2)在一些Tau蛋白转基因鼠中应用某些抗有丝分裂的药物如紫杉酚或埃博霉素来稳定微管^[50];3)经体外和细胞水平的筛查,氮苯胺罗丹宁、苯基胍类、葱醌类、氨基吡啶类等化合物可以抑制Tau蛋白的聚集^[51];4)发现在AD患者大脑中Tau mRNA表达增加,因此可通过调节Tau蛋白的基因表达来降低Tau蛋白的水平,尽管已知成纤维细胞因子^[52],双重特异性酪氨酸调节激酶1A^[53]和microRNAs家族的mi-R34参与其中^[54],但是关于调控Tau基因表达的确切分子机制尚不十分明确;5)减少细胞外Tau蛋白;6)免疫治疗,两项最近的应用单克隆抗体被动免疫实验显示,其在预防疾病进展方面疗效非常有限^[55-56]。近几年,每年有关于Tau蛋白的国内外文献达数百篇,相信不久的将来在Tau病研究方面会有重大突破。

参考文献

- 1 Kar S, Florence GJ, Paterson I, et al. Discodermolide interferes with the binding of tau protein to microtubules [J]. FEBS Lett, 2003, 539 (1/3): 34-36.
- 2 Goedert M, Spillantini MG. Pathogenesis of the tauopathies [J]. J Mol Neurosci, 2011, 45 (3): 425-431.
- 3 Tatebayashi Y, Haque N, Tung YC, et al. Role of tau phosphorylation by glycogen synthase kinase-3beta in the regulation of organelle transport [J]. J Cell Sci, 2004, 117 (pt 9): 1653-1663.
- 4 Caccamo A, Magri A, Medina DX, et al. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for alzheimer's disease and other tauopathies [J]. Aging Cell, 2013, 12 (3): 370-380.
- 5 Iqbal K, Gong CX, Liu F. Hyperphosphorylation-induced tau oligomers [J]. Front Neurol, 2013, 4: 112.
- 6 Kuret J, Congdon EE, Li GB, et al. Evaluating triggers and enhancers of tau fibrillization [J]. Microsc Res Tech, 2005, 67(3/4): 141-155.
- 7 Kuret J, Chirita CN, Congdon EE, et al. Pathways of tau fibrillization [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1739 (2/3): 167-178.
- 8 Yuzwa SA, Yadav AK, Skorobogatko Y, et al. Mapping O-GlcNAc modification sites on tau and generation of a site-specific O-GlcNAc tau antibody [J]. Amino Acids, 2011, 40 (3): 857-868.
- 9 Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: Implications for Alzheimer's disease [J]. Neurochem

- Int, 2011, 58 (4): 458-471.
- 10 Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Evidence that non-fibrillar tau causes pathology linked to neurodegeneration and behavioral impairments [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 14 (4): 393-399.
 - 11 Kaye R. Anti-tau oligomers passive vaccination for the treatment of Alzheimer disease [J]. *Hum Vaccin*, 2010, 6 (11): 931-935.
 - 12 Spires-Jones TL, Kopeikina KJ, Koffie RM, et al. Are tangles as toxic as they look? [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 45 (3, SI): 438-444.
 - 13 Alonso AC, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules [J]. *Nat Med*, 1996, 2 (7): 783-787.
 - 14 Simón D, García-García E, Royo F, et al. Proteostasis of tau. Tau overexpression results in its secretion via membrane vesicles [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586 (1): 47-54.
 - 15 Simón D, Hernández F, Avila J. The involvement of cholinergic neurons in the spreading of tau pathology [J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 74.
 - 16 Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 113.
 - 17 Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1992, 42 (3 Pt 1): 631-639.
 - 18 Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71 (5): 362-381.
 - 19 Levenga J, Krishnamurthy P, Rajamohamedsait H, et al. Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1 (1): 34.
 - 20 Schaeffer V, Goedert M. Stimulation of autophagy is neuroprotective in a mouse model of human tauopathy [J]. *Autophagy*, 2012, 8 (11): 1686-1687.
 - 21 Bouchard M, Suchowersky O. Tauopathies: one disease or many? [J]. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38 (4): 547-556.
 - 22 Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Science*, 2007, 316 (5825): 750-754.
 - 23 Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, et al. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70 (11): 960-969.
 - 24 Iqbal K, Liu F, Gong CX, et al. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7 (8): 656-664.
 - 25 Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-A beta 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58 (3): 373-379.
 - 26 Riemenschneider M, Schmolke M, Lautenschlager N, et al. Cerebrospinal beta-amyloid (1-42) in early Alzheimer's disease: association with apolipoprotein E genotype and cognitive decline [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 284 (1/2): 85-88.
 - 27 Hampel H, Blennow K, Shaw LM, et al. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45 (1, SI): 30-40.
 - 28 Pollard H, Khrestchatsky M, Moreau J, et al. Correlation between reactive sprouting and microtubule protein expression in epileptic hippocampus [J]. *Neuroscience*, 1994, 61 (4): 773-787.
 - 29 Tian FF, Zeng C, Ma YF, et al. Potential roles of Cdk5/p35 and Tau protein in hippocampal mossy fiber sprouting in the PTZ kindling model [J]. *Clin Lab*, 2010, 56 (3/4): 127-136.
 - 30 Devos SL, Goncharoff DK, Chen G, et al. Antisense reduction of Tau in adult mice protects against seizures [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (31): 12887-12897.
 - 31 Filla A, De Michele G, Coccozza S, et al. Early onset autosomal dominant dementia with ataxia, extrapyramidal features, and epilepsy [J]. *Neurology*, 2002, 58 (6): 922-928.
 - 32 Li H, Takeda Y, Niki H, et al. Aberrant responses to acoustic stimuli in mice deficient for neural recognition molecule NB-2 [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17 (5): 929-936.
 - 33 Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, et al. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 297-310.
 - 34 Combs B, Gamblin TC. FTDP-17 tau mutations induce distinct effects on aggregation and microtubule interactions [J]. *Biochemistry*, 2012, 51 (43): 8597-8607.
 - 35 Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17 [J]. *Nature*, 1998, 393 (6686): 702-705.
 - 36 Rademakers R, Cruts M, Van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies [J]. *Hum Mutat*, 2004, 24 (4): 277-295.
 - 37 Brandt R, Hundelt M, Shahani N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1739 (2/3): 331-354.
 - 38 Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: An up-date and diagnosis algorithm [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2013, 169 (10): 811-819.
 - 39 Spillantini MG, Crowther RA, Goedert M. Comparison of the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease and familial presenile dementia with tangles [J]. *Acta Neuropathol*, 1996, 92 (1): 42-48.
 - 40 Spillantini MG, Goedert M, Crowther RA, et al. Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: A disease with abundant neuronal and glial tau filaments [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94 (8): 4113-4118.
 - 41 Gold M, Lorenzl S, Stewart AJ, et al. Critical appraisal of the role of davunetide in the treatment of progressive supranuclear palsy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 85-93.
 - 42 Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases [J]. *Trends Neurosci*, 1998, 21 (10): 428-433.
 - 43 Kapaki E, Kildireas K, Paraskevas GP, et al. Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71 (3): 401-403.
 - 44 Tagliapietra M, Zanusso G, Fiorini MA, et al. Accuracy of diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease among rapidly progressive dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34 (1): 231-238.
 - 45 Zanusso G, Fiorini M, Ferrari S, et al. Cerebrospinal fluid markers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12 (9): 6281-6292.
 - 46 Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki IA, et al. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *J Neurol*, 2011, 258 (8): 1464-1468.
 - 47 Lawson VA, Klemm HM, Welton JM, et al. Gene knockout of tau expression does not contribute to the pathogenesis of prion disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70 (11): 1036-1045.
 - 48 Schneider A, Mandelkow E. Tau-based treatment strategies in neurodegenerative diseases [J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5 (3): 443-457.
 - 49 Gong CX, Iqbal K. Hyperphosphorylation of Microtubule-Associated protein Tau: A promising therapeutic target for Alzheimer disease [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15 (23): 2321-2328.

(上接624页)

- 50 Golde TE, Petrucelli L, Lewis J. Targeting a beta and tau in alzheimer' s disease, an early interim report [J] . *Exp Neurol*, 2010, 223 (2, SI) : 252–266.
- 51 Bulic B, Pickhardt M, Schmidt B, et al. Development of Tau aggregation inhibitors for alzheimer' s disease [J] . *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48 (10) : 1741–1752.
- 52 Tatebayashi Y, Iqbal K, Grundke–Iqbal I. Dynamic regulation of expression and phosphorylation of tau by fibroblast growth factor–2 in neural progenitor cells from adult rat hippocampus [J] . *J Neurosci*, 1999, 19 (13) : 5245–5254.
- 53 Qian W, Jin NA, Shi JH, et al. Dual–specificity Tyrosine Phosphorylation–regulated Kinase 1A (Dyrk1A) Enhances Tau Expression [J] . *J Alzheimers Dis*, 2013, 37 (3) : 529–538.
- 54 Dickson JR, Kruse C, Montagna DR, et al. Alternative polyadenylation and miR–34 family members regulate tau expression [J] . *J Neurochem*, 2013, 127 (6) : 739–749.
- 55 Kerchner GA, Boxer AL. Bapineuzumab [J] . *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10 (7) : 1121–1130.
- 56 Siemers ER, Friedrich S, Dean RA, et al. Safety and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta after a single administration of an amyloid beta monoclonal antibody in subjects with alzheimer disease [J] . *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33 (2) : 67–73.