

脑肌酸激酶/磷酸肌酸系统与中枢认知功能的机制综述

张涵涛, 朱 朱, 李瑞梅, 徐淑怡, 陈飞燕, 戴建国, 陈 琳, 赵玉男
南京中医药大学 医学院 整合医学学院, 江苏南京 210023

摘要: 肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 是脑能量代谢过程中的重要催化酶之一, 在磷酸肌酸和三磷酸腺苷的高能磷酸基团转移过程中发挥着重要作用。CK 与磷酸肌酸构成的能量缓冲系统具有良好的神经保护作用, 该系统的异常与认知功能障碍密切相关, 而肌酸增补或激活 CK 对认知功能障碍有一定的改善作用。本文对近年来相关的研究进行综述, 以阐明认知功能障碍的病理生理机制, 并为以肌酸或肌酸激酶为靶点开发新药提供一定的参考。

关键词: 肌酸激酶; 肌酸; 认知功能障碍; 神经退行性疾病; 脑能量代谢

中图分类号: R742.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2022)02-0235-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.02.020

网络出版时间: 2022-01-17 09:55

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20220114.1507.006.html>

引用本文: 张涵涛, 朱朱, 李瑞梅, 等. 脑肌酸激酶/磷酸肌酸系统与中枢认知功能的机制综述 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (2): 235-240.

Review on mechanisms of brain creatine kinase/phosphate creatine system and central nervous cognitive function

ZHANG Hantao, ZHU Zhu, LI Ruimei, XU Shuyi, CHEN Feiyan, DAI Jianguo, CHEN Lin, ZHAO Yu'nan

School of Medicine & Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Corresponding authors: CHEN Lin. Email: chenlin210046@163.com; ZHAO Yu'nan. Email: zhaoyunan-js@163.com

Abstract: Creatine kinase is one of the most important catalytic enzymes in brain energy metabolism and plays an important role in transferring high-energy phosphates between creatine phosphate and adenosine triphosphate. The energy buffer system consisting of creatine kinase and phosphocreatine has good neuroprotective effect. The abnormality of this system is closely related to cognitive dysfunctions, while creatine supplementation or creatine kinase activation may improve cognitive dysfunction. This article summarizes related researches during these years, so as to further clarify the pathophysiological mechanism of cognitive dysfunctions and provide a feasible reference for the development of new drugs targeting creatine or creatine kinase.

Keywords: creatine kinase; creatine; cognitive impairments; neurodegenerative diseases; brain energy metabolism

Cited as: Zhang HT, Zhu ZH, Li RM, et al. Review on mechanisms of brain creatine kinase/phosphate creatine system and central nervous cognitive function [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (2): 235-240.

肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 又称肌酸磷酸转移酶, 是由两个相同的或极其相近的亚基组成的二聚体酶, 包括肌肉型、脑型、杂化型和线粒体型同工酶。CK 主要存在于细胞质和线粒体中, 是一种与细胞内能量运转、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 再生有直接关系的重要激酶, 其与磷酸肌酸 (creatine phosphate, PCr) 形成了能

量缓冲系统。大脑中的 CK/PCr 系统主要包括两种 CK 同工酶——胞质脑型 CK (brain-type creatine kinase, B-CK) 和普遍存在的线粒体 CK (ubiquitous mitochondrial creatine kinase, uMtCK)^[1]。神经系统所需要的大部分能量也是由线粒体以 ATP 的形式提供, 脑 CK/PCr 能量缓冲系统在神经细胞复杂的代谢和能量转移网络中发挥着重要作用。认知功能是大脑的主要功能之一, 受脑内微环境、神经细胞的数量和结构、突触形态、脑内能量水平等因素影响^[2]。认知功能障碍常伴有脑能量代谢的紊乱, 提示脑 CK/PCr 系统的异常可能与认知功能障碍有着密切的联系。本文对近年来相关的研究进行综述, 以阐明脑 CK/PCr 系统与中枢神经系统认知功能障碍的病理生理机制, 并为以肌酸 (creatine, Cr) 或 CK 为靶点开发新药提供一定的参考。

收稿日期: 2021-09-25

基金项目: 国家自然科学基金 (81703732; 81873025; 82003937); 江苏省自然科学基金 (BK20181423); 南京中医药大学自然科学基金 (81703732)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81703732; 81873025; 82003937); the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20181423)

作者简介: 张涵涛, 女, 在读硕士。研究方向: 神经生物学。Email: 1771937572@163.com

通信作者: 陈琳, 女, 博士, 副教授。Email: chenlin210046@163.com; 赵玉男, 男, 博士, 教授。Email: zhaoyunan-js@163.com

1 肌酸激酶/磷酸肌酸能量缓冲系统

CK 与 PCr 形成一个重要的能量缓冲系统(图 1):该系统参与转运高能磷酸化合物,把 ATP 从产能区运至需能区,发挥空间上的缓冲作用;同时,在能量需求高或波动较大的细胞充当能量池,发挥时间上的缓冲作用;此外,CK 的存在使 PCr 的高能磷酸基能快速转移到二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)生成 ATP,加快 ATP 的生成速度,增加了能量释放的爆发力,维持一个相对较高的 ATP/ADP 比例,使细胞在机体有高能需求时仍能发挥正常功能^[3-4]。

在脑中, B-CK 和 uMtCK 都有特定的功能。uMtCK 利用线粒体内 ATP,将其高能磷酸键转移至 Cr,形成 PCr 输出到胞质。在高能量需求时, B-CK 利用胞质 PCr 的能量储备,将 ADP 转化为 ATP 供能;而在需求降低时, B-CK 又将多余的 ATP 转化为 PCr 进行储能,并且在这个过程中多余的 Cr 也被重新输送回线粒体,在 uMtCK 的作用下重新转化为 PCr^[5]。

2 肌酸对认知功能的影响

Cr 参与细胞能量的传递、运输和调节,并且以非依赖氧气的方式补充细胞内的 ATP^[6]。近年来大量研究显示, Cr 增补可提高运动员对高强度运动的适应力并促进运动损伤的恢复^[7-9]。鉴于 Cr 在缺氧致神经元损伤时仍具有神经保护作用以及中枢神经系统的高代谢需求特性,通过 Cr 增补改善认知功能已成为研究热点之一。

2.1 肌酸缺乏与认知功能障碍 在脊椎动物中, Cr 可通过饮食和内源性合成获得,进入血液循环后被高能需求的靶组织吸收^[10]。相比于其他组织器官,脑组织中 Cr 的合成和摄取更为复杂,可分为以下四种不同细胞亚群^[11]: 1) 含有 Cr 合成途径的两种酶,甘氨酸酰胺转移酶(arginineglycine amidino transferase, AGAT)和胍基乙酸甲基转移酶(guanidinoacetate methyl transferase, GAMT);

2) 只有 AGAT 或 GAMT,需要 Cr 转运体(creatine transporter, CrT) SLC6A8 协助; 3) 不含有任何合成酶,并且绝对依赖于 CrT 来吸收其他细胞产生的 Cr; 4) 没有任何合成酶或转运体,也不使用 Cr。

AGAT 和 GAMT 缺乏症患者因脑 Cr 合成障碍、脑内 Cr 水平降低,表现出发育迟缓、智力迟钝和语言障碍等认知功能损伤,且 GAMT 缺乏症患者的临床表现较 AGAT 缺乏者更加严重,这是由于缺乏 GAMT 会增加神经毒醋酸胍的积累^[12-13]。

CrT 起着将 Cr 从血液循环分配到组织中的作用, CrT 的突变使细胞摄取 Cr 的能力丧失^[14]。Hautman 等^[15]发现 CrT^{+/+}雌性小鼠的脑 Cr 水平降低,在 Morris 水迷宫实验中,登台潜伏期和寻找隐藏平台时间延长,提示 CrT^{+/+}雌性小鼠存在一定的空间学习和记忆缺陷; Baroncelli 等^[16]发现在新物体识别实验中,脑特异性 CrT 基因敲除的雄性小鼠对熟悉物体的记忆能力下降,并随着年龄增加而逐渐加重。临床研究也发现 CrT 缺乏症患者存在注意力减退、语言功能损伤等认知功能障碍的临床表现^[17]。CrT 功能受损导致中枢神经系统认知功能障碍的机制可能如下:脑内 Cr 水平明显降低,使海马 CA1 区域神经元突触相关蛋白数量显著减少,且打破 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和 Tau 蛋白的稳态,出现学习记忆能力受损和认知功能障碍^[18-20]。

2.2 肌酸增补与认知功能改善 Turner 等^[6]发现通过补充 Cr 增加神经系统 Cr 的水平,可提高缺氧时促肾上腺皮质激素的兴奋性,缓解严重缺氧引起注意力下降的程度。此外,绝经后的女性补充 Cr 可以改善其认知功能^[20]。Shen 和 Goldberg^[21]发现体外补充 Cr 可延缓低氧诱导的神经元膜的去极化,有利于维持神经元结构和功能的完整性。Mao 等^[22]研究显示,补充 Cr 可以激活 mTORC1 信号(mTORC1 信号通路在学习记忆的过程中发挥着关键作用)和增加齿状回突触后蛋白 PSD-95,进一步改善大鼠脂多糖诱导的空间记忆和识别记忆障碍。

大量研究显示,补充 Cr 对神经退行性疾病有一定的改善作用。1) 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD): Brewer 和 Wallimann^[23]发现在无血清培养的神经元中,补充 Cr 可减轻谷氨酸及 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积对海马神经元的毒性,其中谷氨酸积累和 A β 沉积会严重影响认知功能。在 AD 模型小鼠中,补充 Cr 增加了环磷腺苷效应元件结合蛋白的磷酸化(在学习和记忆过程中

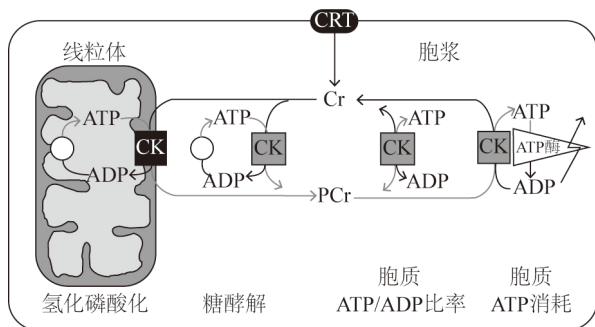


图 1 脑肌酸激酶/磷酸肌酸能量缓冲系统^[4]

起着重要作用^[24]并提高了NF- κ B抑制剂(NF- κ B与学习记忆和突触功能密切相关)、CaMK II(长期记忆形成所需的蛋白质)和PSD-95的表达水平,并减少了A β 的沉积;在行为学上,补充Cr后小鼠水迷宫实验中,登台潜伏期明显缩短,提示补充Cr可以改善小鼠空间记忆能力^[4]。2)亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD): HD是一种全外显性的常染色体显性遗传病,其致病基因Huntingtin表达Huntingtin蛋白致神经退行性病变,主要表现在运动性神经元的病变,其次是认知障碍。补充Cr给予细胞能量支持,改善神经元的形态和功能,为治疗HD提供可行性方案^[25]。3)抑郁症:Pazini等^[26]发现Cr增补可以逆转皮质酮抑郁模型小鼠的海马背侧区和腹侧区神经元分化异常,并在一定程度上改善小鼠的情绪和认知功能。4)多发性硬化症(multiple sclerosis, MS): MS以脱髓鞘、突触病变和神经变性为特征^[27]。中枢神经系统脱髓鞘疾病普遍存在着认知功能受损^[28]。有研究显示在脱髓鞘疾病中,增加髓鞘的再形成,可以明显改善小鼠的空间记忆能力,而补充Cr有助于增强少突胶质细胞的线粒体功能并促进少突胶质细胞的存活,从而促进MS的髓鞘再形成,这就暗示了补充Cr治疗MS的可行性^[29-30]。

3 肌酸激酶对认知功能的影响

在野生型小鼠的大脑中,B-CK在海马、皮质层深处、小脑颗粒细胞层中有较高的表达水平。早在20世纪60年代有研究发现uMtCK通常与B-CK共表达,这两种CK亚型均高表达于小脑颗粒层细胞、脉络膜丛、海马颗粒和锥体细胞中^[31]。神经元需要大量ATP来维持膜的极化、细胞器中的Ca²⁺内流、神经递质的加工、细胞内信号系统的运行、轴突和树突运输,B-CK和uMtCK与这些重要过程密切相关。在亚细胞水平上,B-CK还与突触囊泡和突触质膜结构功能的维持有关。

Jost等^[32]发现B-CK基因敲除的小鼠在海马苔藓纤维连接的形成和维持,以及习惯化、空间学习和癫痫易感性等行为方面表现出明显异常,揭示了B-CK在认知功能中的重要作用;Streijger等^[33]对缺乏B-CK和uMtCK基因表达的成年小鼠(CK双敲除小鼠)进行形态学分析,发现CK双敲除小鼠大脑质量减少和海马体积缩小,行为学分析显示该种小鼠空间学习能力严重受损,并表现出较低的筑巢活动和声震反射反应,这些结果表明缺乏B-CK和(或)uMtCK,降低了成年小鼠大脑的突触回路应对认知活动相关挑战的效率。

Briones等^[34]发现创伤性脑损伤患者B-CK水平降低,而绝大多数创伤性脑损伤患者存在着认知功能障碍。另外,uMtCK与脑源性神经营养因子协同调节海马的学习记忆功能,脑源性神经营养因子在突触可塑性维持过程中发挥重要作用,与学习记忆密切相关^[35-36]。以上研究都直接或间接提示了缺乏B-CK和(或)uMtCK可能会影响认知功能。

4 肌酸激酶与神经退行性疾病

神经退行性疾病是由神经元和(或)其髓鞘的丧失所致,以行为、运动和认知功能障碍为主要特征。B-CK活性降低是神经退行性疾病中神经元损伤的标志之一。以下是几种伴有CK异常的神经退行性疾病。

4.1 阿尔茨海默病 蛋白质组学研究显示,B-CK是AD脑内特异性氧化蛋白之一,AD患者脑组织中B-CK的活性明显降低,意味着AD患者脑中稳定的细胞能量状态受到干扰,胶质细胞、神经元和突触的能量供应也会发生改变^[37]。Hernández等^[38]发现Tau蛋白与B-CK结合可以稳定脑能量代谢,在轴突运输过程中起着关键作用,而AD患者的脑内B-CK被氧化,Tau蛋白无法与B-CK结合,从而使AD患者脑内神经功能受损,学习记忆相关认知功能出现障碍。Fahanik-Babaei等^[39]发现给予AD模型大鼠葫芦巴碱可以减轻海马CA1区域的神经元死亡、改变氧化应激相关反应、改善空间记忆和物体识别等相关认知功能。Farid等^[40]进一步发现B-CK是葫芦巴碱的直接结合靶点,葫芦巴碱可以穿透血脑屏障进入大脑,结合并激活B-CK,从而促进神经元轴突和树突的生长,改善AD模型小鼠的认知功能,反之使用B-CK抑制剂会拮抗葫芦巴碱诱导的轴突和树突的生长。

4.2 亨廷顿舞蹈病 GABA信号转导中断被认为参与了HD发病的过程,GABA能神经元的功能在很大程度上取决于跨膜氯化物的浓度梯度,其主要受Na⁺-K⁺-2Cl⁻联合转运体和氯化钾协同转运蛋白-2的控制,而Na⁺-K⁺-2Cl⁻联合转运体和氯化钾协同转运蛋白-2的活性受到B-CK的调控^[41]。Ju等^[42]发现能量失调是HD的一个重要致病因素,包括B-CK在内的三个关键分子与HD发病过程密切相关。Lin等^[43]发现突变的Huntingtin基因抑制了B-CK基因启动子的功能,使得HD小鼠脑内B-CK表达水平显著降低,引起神经突起萎缩等病理改变,从而导致与HD相关的神经元功能障碍,而内源性增加B-CK的表达或膳食补充Cr可明显逆转上述病变,这提示了B-CK在HD发病过

程中的重要地位。

4.3 多发性硬化症 认知障碍是 MS 患者最常见的症状之一,可发生在疾病的任何一个阶段^[44]。MS 患者体内 B-CK 水平降低,导致了大脑白质中的 PCr 代谢障碍,使谷氨酸毒性增加,一方面脑白质与认知功能密切相关,另一方面谷氨酸毒性积累会导致少突胶质细胞的胞体和轴突退化,进一步影响认知功能^[45-46]。Shen 等^[47]发现 B-CK 具有维持信号快速转导的作用,还发现了 B-CK 与髓鞘蛋白同时表达,表明 B-CK 可能与髓鞘化有着某种联系。Wang 等^[48]发现 2-(2-苯并咪唑酰基)2-咪唑啉在大脑中大量表达,与 B-CK 结合具有较高的特异性,使用 2-(2-苯并咪唑酰基)2-咪唑啉治疗 MS 模型小鼠,可以增强 B-CK 和 CaATP 酶的活性并降低钙蛋白酶的活性,以保护损伤的神经元。

4.4 其他神经退行性疾病 在皮克病^[49]、雷特综合征^[50]、弥漫性路易体疾病^[51]和双相情感障碍^[52]等其他神经退行性疾病中,B-CK 的活性和(或)含量均存在不同程度的降低。Xu 等^[53]发现 PD 患者体内 uMtCK 水平显著降低,uMtCK 活性与帕金森综合征的进展过程呈正相关。

在上述神经退行性疾病中,CK 活性和(或)含量的变化均有不同程度的下降,其引起认知功能障碍的机制主要涉及对神经元树突和轴突的形态、突触的可塑性、细胞内信号系统的运行、神经纤维髓鞘化、氧化应激反应和谷氨酸的积累的影响,药物激活 CK 或内源性增加 CK 可以明显改善动物的认知功能,这提示以 CK 为靶点探索改善认知功能障碍药物的可行性,为药物研发提供了新的思路。

5 脑型肌酸激酶和线粒体肌酸激酶的区别和联系

Lenz 等^[54]用 si-RNA 沉默细胞内 B-CK 和 uMtCK 基因的表达,发现相比于沉默 B-CK 基因,沉默 uMtCK 基因后线粒体的超微结构发生显著变化,这一研究证实了 uMtCK 在维持内膜的 ATP-ADP 偶合交换和稳定线粒体内外膜方面的具体作用,提示了 uMtCK 不仅参与了能量缓冲系

统,还保护了线粒体的结构和功能。

有研究对 B-CK^{-/-}、uMtCK^{-/-}和双敲除的 CK^{-/-}小鼠进行实验,发现与野生型相比,脑 PCr 水平在 B-CK^{-/-}或 uMtCK^{-/-}小鼠中无显著变化,而在 CK^{-/-}小鼠中明显降低,提示 B-CK 和 uMtCK 在 PCr 代谢上的协同效应^[55]。此外,与野生型相比,uMtCK^{-/-}小鼠有较高的谷氨酸水平,B-CK^{-/-}小鼠的总 N-乙酰天冬氨酸(NAA)和肌醇水平较低,这提示 uMtCK 对认知功能的影响可能与促进谷氨酸的清除有关,而 B-CK 的作用可能与维持神经元结构/功能完整性、抗神经炎症有关^[56-58]。

Meyer 等^[57]发现 uMtCK 可以减少丙酮酸氧化,减少活性氧的形成,且发现 Cr 有抗氧化的作用,但 Cr 抗氧化作用的发挥是需要激活 uMtCK 介导的,当 uMtCK 功能缺失时,胞质型 CK 可以补偿这种缺失,以确保维持 Cr 磷酸化和 ADP 的产生。这提示 uMtCK 可以调节氧化应激反应,但在神经退行性疾病中检测 B-CK 水平可能更加有意义。

B-CK 和 uMtCK 在大脑的分布和对认知功能影响的机制上有许多共同之处,也有一定的区别。见表 1。

6 结语

大量研究提示脑 CK/PCr 系统对认知功能有明显影响,其机制主要涉及线粒体功能和细胞能量代谢,而且 B-CK 和 uMtCK 可能存在某种协同效应。相比而言,B-CK 在保持神经元轴突和树突的正常形态、维持神经元结构和功能的完整性上发挥着更重要的作用,而 uMtCK 可能更偏向于影响线粒体的超微结构。

随着社会的高速发展与人口老龄化的加剧,神经退行性疾病的发病率居高不下,越来越多的老年人面临认知功能障碍的风险,因此,寻找能有效预防或治疗认知功能障碍的药物迫在眉睫。既往大量研究表明 CK/PCr 能量缓冲系统的激活与认知功能障碍的改善密切相关,这丰富了对认知功能障碍病理生理机制的认识,也提示以 Cr 或

表 1 脑内脑型肌酸激酶和线粒体肌酸激酶的区别和联系

	B-CK	uMtCK	共同点
大脑形态	脑室大小增加 ^[55] 、海马苔藓纤维面积增大 ^[32]	无明显变化 ^[55]	
脑内分布	在星形胶质细胞和少突胶质细胞中比神经元分布更丰富 ^[55]	在高氧化需求的神经元高表达 ^[58]	小脑颗粒层细胞、脉络膜丛、海马颗粒和锥体细胞高表达 ^[31]
认知改变	在 B-CK 和 uMtCK 基因双敲除的小鼠中,空间学习能力严重受损 ^[33]		
影响认知功能的机制	影响神经元轴突和树突生长 ^[12,40,43,57]	影响线粒体的超微结构 ^[54]	影响细胞能量代谢 ^[42] 、线粒体功能 ^[54,59] 、氧化应激反应 ^[39,58,60] 和谷氨酸的清除 ^[45-56]
联系	B-CK 和 uMtCK 在 PCr 代谢上的有着协同效应 ^[55] ; 当 uMtCK 功能缺失时, B-CK 可以补偿这种缺失 ^[57] 。		

CK 为靶点探索改善认知功能障碍药物的可行性, 为药物研发提供新的思路。

参考文献

- 1 Lowe MT, Kim EH, Faull RL, et al. Dissociated expression of mitochondrial and cytosolic creatine kinases in the human brain: a new perspective on the role of creatine in brain energy metabolism [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33 (8): 1295-1306.
- 2 赵梦琦, 廖红. 神经炎症与疾病中的认知功能障碍的关系研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50 (4): 497-504.
- 3 周多奇, 龚莉, 钱振宇. 肌酸激酶的生理功能与运动 [J]. *安庆师范学院学报(自然科学版)*, 2016, 22 (3): 113-118.
- 4 Snow WM, Cadonic C, Cortes-Perez C, et al. Sex-specific effects of chronic creatine supplementation on hippocampal-mediated spatial cognition in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (11): E3589.
- 5 Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions [J]. *J Neurochem*, 2010, 115 (2): 297-313.
- 6 Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (4): 1773-1780.
- 7 Rawson ES, Miles MP, Larson-Meyer DE. Dietary supplements for health, adaptation, and recovery in Athletes [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2018, 28 (2): 188-199.
- 8 Heaton LE, Davis JK, Rawson ES, et al. Selected in-season nutritional strategies to enhance recovery for team sport Athletes: a practical overview [J]. *Sports Med*, 2017, 47 (11): 2201-2218.
- 9 Fry AC, Parra ME, Cabarkapa D. Supplemental creatine modified with polyethylene glycol effectively loads skeletal muscle with lower doses [J]. *J Strength Cond Res*, 2021, 35 (5): 1256-1261.
- 10 Avgerinos KI, Spyrou N, Bougioukas KI, et al. Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 108: 166-173.
- 11 Rae CD. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain 1H magnetic resonance spectra [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39 (1): 1-36.
- 12 Hart K, Rohrwasser A, Wallis H, et al. Prospective identification by neonatal screening of patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 134 (1/2): 60-64.
- 13 Ostojic SM. Benefits and drawbacks of guanidinoacetic acid as a possible treatment to replenish cerebral creatine in AGAT deficiency [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22 (5): 302-305.
- 14 Do MT, Cavagnaro J, Butt M, et al. Use of an animal model of disease for toxicology enables identification of a juvenile no observed adverse effect level for cyclocreatine in creatine transporter deficiency [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2021, 123: 104939.
- 15 Hautman ER, Kokenge AN, Udobi KC, et al. Female mice heterozygous for creatine transporter deficiency show moderate cognitive deficits [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37 (1): 63-68.
- 16 Baroncelli L, Molinaro A, Cacciante F, et al. A mouse model for creatine transporter deficiency reveals early onset cognitive impairment and neuropathology associated with brain aging [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25 (19): 4186-4200.
- 17 Ghirardini E, Calugi F, Sagona G, et al. The role of preclinical models in creatine transporter deficiency: neurobiological mechanisms, biomarkers and therapeutic development [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12 (8): 1123.
- 18 Udobi KC, Kokenge AN, Hautman ER, et al. Cognitive deficits and increases in creatine precursors in a brain-specific knockout of the creatine transporter gene Slc6a8 [J]. *Genes Brain Behav*, 2018, 17 (6): e12461.
- 19 Chen HR, Zhang-Brotzge X, Morozov YM, et al. Creatine transporter deficiency impairs stress adaptation and brain energetics homeostasis [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (17): 140173.
- 20 Smith-Ryan AE, Cabre HE, Eckerson JM, et al. Creatine supplementation in women's health: a lifespan perspective [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (3): 877.
- 21 Shen H, Goldberg MP. Creatine pretreatment protects cortical axons from energy depletion in vitro [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 47 (2): 184-193.
- 22 Mao XS, Kelty TJ, Kerr NR, et al. Creatine supplementation upregulates mTORC1 signaling and markers of synaptic plasticity in the dentate gyrus while ameliorating LPS-induced cognitive impairment in female rats [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (8): 2758.
- 23 Brewer GJ, Wallimann TW. Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and beta-amyloid in rat hippocampal neurons [J]. *J Neurochem*, 2000, 74 (5): 1968-1978.
- 24 Pulimood NS, Rodrigues WDS, Atkinson DA, et al. The role of CREB, SRF, and MEF2 in activity-dependent neuronal plasticity in the visual cortex [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (28): 6628-6637.
- 25 Andres RH, Ducray AD, Anderegg L, et al. The effects of creatine supplementation on striatal neural progenitor cells depend on developmental stage [J]. *Amino Acids*, 2016, 48 (8): 1913-1927.
- 26 Pazini FL, Cunha MP, Azevedo D, et al. Creatine prevents corticosterone-induced reduction in hippocampal proliferation and differentiation: possible implication for its antidepressant effect [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (8): 6245-6260.
- 27 Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 253-264.
- 28 曹萌, 徐竹, 贺电, 等. 中枢神经系统脱髓鞘疾病患者APOE基因多态性与认知功能的关系 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44 (2): 90-94.
- 29 Chamberlain KA, Chapey KS, Nanescu SE, et al. Creatine enhances mitochondrial-mediated oligodendrocyte survival after demyelinating injury [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (6): 1479-1492.
- 30 Chen JF, Liu K, Hu B, et al. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2021, 109 (14): 2292-2307.e5.
- 31 Eppenberger HM, Dawson DM, Kaplan NO. The comparative enzymology of creatine kinases. I. Isolation and characterization from chicken and rabbit tissues [J]. *J Biol Chem*, 1967, 242 (2): 204-209.
- 32 Jost CR, Van Der Zee CE, In't Zandt HJ, et al. Creatine kinase B-driven energy transfer in the brain is important for habituation and spatial learning behaviour, mossy fibre field size and determination of seizure susceptibility [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 15 (10): 1692-1706.
- 33 Streijger F, Oerlemans F, Ellenbroek BA, et al. Structural and behavioural consequences of double deficiency for creatine kinases BCK and UbCKmit [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 157 (2): 219-234.

- 34 Briones TL, Woods J, Rogozinska M. Decreased neuroinflammation and increased brain energy homeostasis following environmental enrichment after mild traumatic brain injury is associated with improvement in cognitive function [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1: 57.
- 35 张永一, 陈琦, 王维, 等. MicroRNA-134调控环腺苷酸应答元件结合蛋白对老年小鼠术后认知功能障碍的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38 (8): 783-788.
- 36 Ying Z, Covalin A, Judy J, et al. Hypothalamic stimulation enhances hippocampal BDNF plasticity in proportion to metabolic rate [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5 (4): 642-646.
- 37 Castegna A, Aksenov M, Thongboonkerd V, et al. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part II: dihydropyrimidinase-related protein 2, alpha-enolase and heat shock cognate 71 [J]. *J Neurochem*, 2002, 82 (6): 1524-1532.
- 38 Hernández F, Cuadros R, Ollá I, et al. Differences in structure and function between human and murine tau [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865 (8): 2024-2030.
- 39 Fahanik-Babaei J, Baluchnejadmojarad T, Nikbakht F, et al. Trigonelline protects Hippocampus against intracerebral A β (1-40) as a model of Alzheimer's disease in the rat: insights into underlying mechanisms [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34 (1): 191-201.
- 40 Farid MM, Yang XM, Kuboyama T, et al. Trigonelline recovers memory function in Alzheimer's disease model mice: evidence of brain penetration and target molecule [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 16424.
- 41 Hsu YT, Chang YG, Chang CP, et al. Altered behavioral responses to gamma-aminobutyric acid pharmacological agents in a mouse model of Huntington's disease [J]. *Mov Disord*, 2017, 32 (11): 1600-1609.
- 42 Ju TC, Lin YS, Chern Y. Energy dysfunction in Huntington's disease: insights from PGC-1 α , AMPK, and CKB [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69 (24): 4107-4120.
- 43 Lin YS, Cheng TH, Chang CP, et al. Enhancement of brain-type creatine kinase activity ameliorates neuronal deficits in Huntington's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (6): 742-753.
- 44 Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 64: 13-25.
- 45 Steen C, Wilczak N, Hoogduin JM, et al. Reduced creatine kinase B activity in multiple sclerosis normal appearing white matter [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (5): e10811.
- 46 王云霞, 许经纬, 何超, 等. 脑白质病变的影响因素及对认知功能的影响分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (5): 432-436.
- 47 Shen W, Willis D, Zhang YP, et al. Expression of creatine kinase isoenzyme genes during postnatal development of rat brain Cerebrum: evidence for posttranscriptional regulation [J]. *Dev Neurosci*, 2003, 25 (6): 421-435.
- 48 Wang P, Wang ZW, Lin FH, et al. 2-BFI attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis-induced spinal cord injury with enhanced B-CK, CaATPase, but reduced calpain activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406 (1): 152-157.
- 49 Aksenov MY, Aksenova MV, Payne RM, et al. The expression of creatine kinase isoenzymes in neocortex of patients with neurodegenerative disorders: Alzheimer's and Pick's disease [J]. *Exp Neurol*, 1997, 146 (2): 458-465.
- 50 Miyake K, Yang CS, Minakuchi Y, et al. Comparison of genomic and epigenomic expression in monozygotic twins discordant for rett syndrome [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e66729.
- 51 Aksenova MV, Aksenov MY, Payne RM, et al. Oxidation of cytosolic proteins and expression of creatine kinase BB in frontal lobe in different neurodegenerative disorders [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999, 10 (2): 158-165.
- 52 Dudley J, DelBello MP, Weber WA, et al. Tissue-dependent cerebral energy metabolism in adolescents with bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2016, 191: 248-255.
- 53 Xu J, Fu X, Pan M, et al. Mitochondrial creatine kinase is decreased in the serum of idiopathic Parkinson's disease patients [J]. *Aging Dis*, 2019, 10 (3): 601-610.
- 54 Lenz H, Schmidt M, Welge V, et al. Inhibition of cytosolic and mitochondrial creatine kinase by siRNA in HaCaT- and HeLaS3-cells affects cell viability and mitochondrial morphology [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 306 (1/2): 153-162.
- 55 In 't Zandt HJA, Renema WKJ, Streijger F, et al. Cerebral creatine kinase deficiency influences metabolite levels and morphology in the mouse brain: a quantitative in vivo 1H and 31P magnetic resonance study [J]. *J Neurochem*, 2004, 90 (6): 1321-1330.
- 56 Godlewska BR, Clare S, Cowen PJ, et al. Ultra-high-field magnetic resonance spectroscopy in psychiatry [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 123.
- 57 Meyer LE, Machado LB, Santiago APSA, et al. Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (49): 37361-37371.
- 58 Rae CD, Bröer S. Creatine as a booster for human brain function. How might it work? [J]. *Neurochem Int*, 2015, 89: 249-259.
- 59 Nagpal L, Kornberg MD, Albacarys LK, et al. Inositol hexakisphosphate kinase-2 determines cellular energy dynamics by regulating creatine kinase-B [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118 (6): e2020695118.
- 60 Aksenov M, Aksenova M, Butterfield DA, et al. Oxidative modification of creatine kinase BB in Alzheimer's disease brain [J]. *J Neurochem*, 2000, 74 (6): 2520-2527.