

老年性痴呆研究的窗口前移

赫荣乔

(脑与认知科学国家重点实验室, 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00364

中国已经进入不可逆转的老龄化社会, 老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)已经成为影响我国人口健康和生活质量、阻碍经济持续发展的公共健康问题. 认知功能损伤是老年性痴呆的主要表现, 其发病原因不明、病理机制不清、早期诊断困难、治疗效果差. 然而, 既往关于 AD 的研究多集中在痴呆阶段, 这一阶段神经元已经大量死亡, 针对此阶段所开发的药物往往效果不佳, 难以逆转病程. 国内外学术界逐渐认识到, AD 的发生是一个连续的病理生理过程, 经历了轻度认知障碍前期(preMCI)或称前临床期 (preclinical AD)、轻度认知障碍期 (MCI)以及痴呆期(AD)^[1]. 如图 1 所示, 将基础和临床研究的窗口前移, 早期干预, 就有可能实现延缓或阻止老年性痴呆的发展进程.

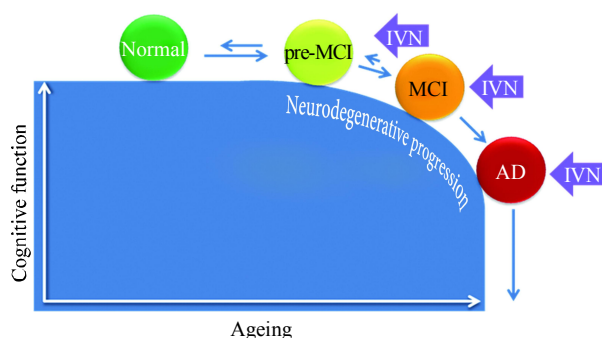


Fig. 1 Early intervention to stave off the progression of Alzheimer's disease

图 1 早期干预延缓老年性痴呆的病理进程

早期发现、早期干预和早期治疗可能是缓解老年痴呆进程的突破点. AD: 老年性痴呆; MCI: 轻度认知障碍期; pre-MCI: 轻度认知障碍前期; Normal: 正常; IVN: 干预; Cognitive function: 认知功能; Ageing: 老龄化(年龄).

在此, 本刊邀请了我国 AD 领域的部分专家学者撰写论文 20 篇(包括 1 篇“要文聚集”), 汇集成为《阿尔茨海默病研究专刊》. 专刊作者从各自从事的研究工作角度, 讨论和阐释了 AD 早期发生发展机制、早期诊断和早期干预等问题, 如基因变异^[1]、RNA 剪接^[2]、BACE1 调控机制^[3]、星形胶质细胞与 β -淀粉样蛋白($A\beta$)^[4]、中性内肽酶与 AD^[5]、细胞自噬与 AD^[6]、靶向($A\beta$)的药物研发^[7]、脑老化与 AD^[8]、羰基应激与老化学说^[9]、金属离子代谢与氧化应激^[10]、内质网应激与白质变性^[11]、Tau 蛋白的异常磷酸化^[12]及其影响因素^[13]、雌激素与线粒体代谢^[14]、2 型糖尿病与 AD^[15]、生物节律^[16]、神经损伤心理学^[17]、神经影像学^[18]、中药治疗 AD 的特点^[19].

二十世纪八九十年代, AD 的研究在我国陆续开展起来. 北京医科大学李格、沈渔等(1988 年)采用 MMSE 对北京市(西城区)1090 名 60 岁及以上老年人群进行了痴呆的筛选^[20]. 张明园、瞿光亚等(1989 年)对上海市(静安区)1941 名老年人进行了痴呆和 AD 发病率的调研^[21]. 盛树力、张振馨、王鲁宁、王荫华等倡导并进行了 AD 的基础、临床以及流行病学研究. 与此同时, 一些国内学者和留学归国学者开始从事 AD 的研究. 肖世福、昂青秋等在轻度认知功能损害神经心理测验以及脑磁共振显像三维测量等方面开展了工作^[22-23]. 宋守君等观察了甲状腺激素水平与老年轻度认知障碍之间的相关性^[24]. 李曙光(1995 年)对 30 例 55~95 岁门诊和社区老年人进行 7 年的追踪, 观察了轻度认知障碍与老年痴呆的关系, 强调“如果能早期筛选出 MCI 患者, 进行预防性干预, 将可能提高患者的生存质量”^[25]. 唐牟尼、邱昌建等(2000~2001 年)对成都

地区 55 岁及以上人群轻微认知功能损害患病率进行了调研^[26]。贾建平等系统开展了痴呆和认知障碍疾病的临床和基础研究,他强调 MCI 与老年性痴呆关系研究的重要性^[27],主持制定了中国首部痴呆行业标准——《中国痴呆与认知障碍诊治指南》(2010 年),在痴呆和认知障碍疾病遗传机制和人群遗传风险研究中做了大量工作^[28-30],其创新性成果促进了国内临床痴呆研究相关领域的发展。

β -淀粉样蛋白的形成、聚积及其相关药物研发是国内 AD 研究最活跃的领域之一。厦门大学许华曦、张云武等在 β APP 与 PS1 蛋白的正常生物学功能及其基因突变引发老年性痴呆的机理研究方面获得了重要进展^[31-32]。国家纳米科学中心王琛、杨延莲等利用扫描探针显微技术实现了对 β 淀粉样多肽等的实空间、高分辨结构分析,并确定了其发卡型结构的折叠位点,在单分子水平上研究了淀粉样多肽与染料等标记分子相互作用模式的识别^[33-35]。在此基础上,研究了小分子对淀粉样多肽的聚集调控,从而有效降低淀粉样多肽的细胞毒性。此项研究从分子水平上揭示了多肽的组装机制及其调控机理,为与淀粉样蛋白聚集有关的疾病的预防、药物设计和治疗提供了潜在的途径^[36-38]。崔德华等验证了镁微量元素稳态失衡影响脑内 $A\beta$ 代谢,发现中药提取物 XG 抗氧化下调 NF- κ B 炎症信号通路,进而可以保护神经细胞^[39-40]。孙秀莲等在 AD 相关的基因及蛋白质水平的调控方面,如钙调磷酸酶调节因子 1 的蛋白降解机制,以及双底物特异性酪氨酸激酶 1A 的转录调控机制方面,获得了一些新的发现^[41-42]。印大中等根据脂褐素及老年色素形成的共性生化机制,提出了生物体衰老过程的生物物理及生物化学学说——即所谓广义衰老学说,把应激、疲劳、亚健康、衰老和 AD 等老年退行性疾病从亚分子水平有机地结合起来^[43-44]。清华大学李艳梅等发现,铜离子等金属离子含量升高会导致一些疾病相关蛋白(如 amylin)产生错误折叠,其中形成的小尺寸聚集体是其毒性的关键,而不是通常认为的氧化压力^[45-46]。赵保路等证明了“铁、铜等金属离子缺乏与 AD 早期发病关系密切”而“铁、铜等金属离子过载可能主要与 AD 后期损伤关系密切”,提出天然抗氧化剂可以调节铁、铜等金属离子代谢失衡,可能在预防 AD 的发生和延缓 AD 进程中起作用^[47-48]。龙建纲等发现,在女性 AD 患者脑中雌激素受体 β 水平显著降低,线粒体功能受损,在雌激素受体 β 缺失的模型小鼠脑内也证实了线粒

体功能障碍这一现象,他们的工作为阐释女性 AD 患者脑内线粒体功能失调提供了新的研究线索^[49]。

李林等长期从事 AD 防治新药的研究,自行研制的中药新药能够作用在 AD 复杂发病机制的多靶点和多途径,尤其在神经保护、神经营养与再生作用方面具有明显的特点。他们研制的一种用于治疗 MCI 和轻中度 AD 的新药,已完成 3 期临床试验^[50-51]。

Tau 蛋白异常磷酸化也是我国 AD 研究的热点领域。王建枝等研究了 GSK-3 β 和 PP2A 在 Tau 蛋白过度磷酸化中的作用和调节机制^[52-53],原创性地提出“Tau 蛋白过度磷酸化在神经元逃逸凋亡和发生退行性变中起双重作用”学说^[54],对诠释 AD 发生与发展的机制以及探索临床干预新方法都具有重要的意义。吴瑛等利用自主建立的 tau 基因(MAPT)外显子 10 可变剪接的报告基因检测方法^[55]和鉴定可变剪接调控因子的生物化学方法,发现了一系列在调节 tau 基因可变剪接中起重要作用的 RNA 结合蛋白,包括 SR 蛋白家族剪接因子如 Tra2, SRp54^[56-57],含有 RNA 识别结构域的 RNA 结合蛋白如 RBM4 和 PSF^[58],以及与非编码 RNA 结合的 RNA 解螺旋酶 DDX5^[59]。在这些调控因子中,有可能存在治疗 AD 的潜在药物靶点。中国科学院生物物理研究所在 AD 病因研究方面也取得了进展,即随着人群的老齡化,机体的内源甲醛有逐渐升高的趋势^[60-61],异常升高的甲醛导致 Tau 蛋白异常磷酸化、蛋白质聚积,从而造成中枢神经系统和认知功能的慢性损伤^[62-63]。北京朝阳医院岳云等发现老年患者术后认知功能障碍(post-operative cognitive dysfunction, POCD)的发生与内源甲醛在手术后的持续性升高相关,该成果为研究 POCD 发生机制提供了新的线索^[64]。

在行为 and 心理学神经机制研究方面,周江宁、刘雅静等发现,松果体素昼夜节律紊乱是阿尔茨海默病患者的早期事件,并与其早期病理改变密切相关^[65-66],他们系统研究了生物节律与 AD 之间的可能关系,为 AD 的早期诊断和干预提供了新的策略与方法。李娟等在 MCI 认知干预方面开展了元分析研究,共纳入 17 项研究,包括 MCI 患者 345 人,正常对照组 337 人。发现“认知干预对 MCI 患者的综合认知能力的客观评定和主观报告,以及情节记忆和执行功能均有促进作用,并且这些促进在后期追踪中仍有不同程度的保持”^[67]。贾建平等发现了中国人 AD 家系早老素 1 基因新的 V97L 突

变位点, 基于该突变位点成功建立了具有 Tau 蛋白异常磷酸化表现型的转基因小鼠模型^[68]。胡新天、马原野等在非人灵长类动物模型建立方面做出了有特色的工作, AD 非人灵长类模型的建立将推动我国在相关方面基础理论和干预方法的研究。

贺永、蒋田仔、张志珺、李坤成等采用多模态神经影像技术研究了 AD/MCI 脑区的结构和功能连接的变化模式, 这些工作为探索 AD 早期脑内的神经环路改变提供了方法^[69-73]。黄绍宽等开展了定量瞳孔光反射在临床上筛选老年性痴呆病人, 该方法不失为一种简单易行的方法, 值得进一步研究^[74]。童志前等发现尿甲醛浓度与 AD 住院病人认知功能损伤程度呈正相关, 配合认知量表等, 尿甲醛的测定可能成为进行大样本筛选老年认知功能损伤的方法之一^[75]。

中国科学院上海神经科学研究所同行在神经可塑性与神经发育的机理研究方面工作优异, 成果显著^[76-81]。他们的工作为我国从事 AD 相关领域的同行提供了理论基础和方法的参考。上海交通大学医学院陈生弟等在 AD 发病机制及流行病学等研究方面也获得了有意义的成果^[82]。美国纽约基础研究院龚成新、刘飞与南通大学医学院合作, 在国内开展了有关糖基化及相关激酶机制的研究^[83-84]。海外华人学者申勇、宋伟宏、章京等在促进国内 AD 研究事业方面也做出了一定的成绩。我国同行在老年性痴呆的流行病学、病因、病理、干预等方面都开展了工作^[85-90], 特别是 2012 年科技部国家重点基础研究发展规划(973 计划)设立了“老年性痴呆症的发病机制及诊疗的基础研究”项目, 该项目的实施将吸引越来越多的人投身于 AD 的研究, 我国 AD 领域的研究将取得更加引人瞩目的成果。由于本专刊篇幅有限, 我们未能提及更多国内同行在国内开展的工作, 在此表示歉意。

参 考 文 献

- [1] 贾建平, 王芬, 袁泉, 等. 老年痴呆早期的基因变异研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 698-702
Jia J P, Wang F, Yuan Q, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 698-702
- [2] 朱笠, 刘江红, 吴瑛. 转录后基因调控异常与老年性痴呆. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 703-708
Zhu L, Liu J H, Wu Y. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 703-708
- [3] 王潭, 孙秀莲. BACE1 调控机制在阿尔茨海默病早期发病中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 709-714
Wang T, Sun X L. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 709-714
- [4] 林律, 徐淑君, 王钦文. 星形胶质细胞介导的 β 淀粉样蛋白代谢与阿尔茨海默病早期的关系. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 715-720
Lin L, Xu S J, Wang Q W. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 715-720
- [5] 杨红旗, 邢莹. 中性内肽酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 721-725
Yang H Q, Xing Y. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 721-725
- [6] 刘知学, 陈洁, 张德翼, 等. 细胞自噬的调控机制及其在老年性痴呆中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 726-733
Liu Z X, Chen J, Zhang D Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 726-733
- [7] 华茜, 丁海敏, 梁迷. 靶向淀粉样蛋白的阿尔茨海默病药物研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 734-740
Hua Q, Ding H M, Liang M. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 734-740
- [8] 崔德华, 田小生, 王贺成. 脑衰老与阿尔茨海默病症状出现前阶段. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 741-746
Chui D H, Tian X S, Wang H C. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 741-746
- [9] 印大中, 刘文峰. 羰基应激与衰老机理及 AD 早期分子病因. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 747-755
Yin D Z, Liu W F. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 747-755
- [10] 赵保路, 万莉. 金属离子代谢平衡失调与 AD 早期发病机制. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 756-763
Zhao B L, Wan L. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 756-763
- [11] 陈娜, 代丽芳, 姜玉武, 等. 内质网应激后未折叠蛋白反应在神经退行性疾病发病机制中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 764-770
Chen N, Dai L F, Jiang Y W, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 764-770
- [12] 王建枝, 田青. Tau 蛋白过度磷酸化机制及其在阿尔茨海默病神经元变性中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 771-777
Wang J Z, Tian Q. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 771-777
- [13] 魏艳, 刘纛. 环境因素与 Tau 蛋白的异常磷酸化. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 778-784
Wei Y, Liu Y. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 778-784
- [14] 刘健康, 彭韵桦, 龙建纲. 脑内线粒体雌激素受体 β 在女性老年痴呆发生过程中的作用. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 785-790
Liu J K, Peng Y H, Long J G. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 785-790
- [15] 曲梅花, 房春燕, 张秀荣, 等. 2 型糖尿病与轻度认知障碍. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 791-795
Qu M H, Fang C Y, Zhang X R, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 791-795
- [16] 周江宁, 刘雅静. 松果体素的节律与阿尔茨海默病. 生物化学与生物物理进展, 2012, **39**(8): 796-803
Zhou J N, Liu Y J. Prog Biochem Biophys, 2012, **39**(8): 796-803
- [17] 李娟, 喻婧, 牛亚南. MCI 的神经心理损伤特征及其早期识别与干预——预防和延缓 AD 的发生. 生物化学与生物物理进展,

- 2012, **39**(8): 804-810
- Li J, Yu J, Niu Y N. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(8): 804-810
- [18] 贺永. 阿尔茨海默病的神经影像学研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(8): 811-815
- He Y. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(8): 811-815
- [19] 李林, 张兰. 中药治疗阿尔茨海默病的作用特点. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(8): 816-828
- Li L, Zhang L. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(8): 816-828
- [20] 李格, 沈渔, 陈昌惠, 等. 老年痴呆简易测试方法研究. *中国心理卫生杂志*, 1988, **2**(1): 13-18
- Li G, Shen Y, Chen C H, *et al.* *Chinese Mental Health J*, 1988, **2**(1): 13-18
- [21] 张明圆, 瞿光亚. 痴呆和 Alzheimer 病的患病率研究. *上海精神医学*, 1989, **7**(3): 153-160
- Zhang M Y, Qu G Y. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 1989, **7**(3): 153-160
- [22] 肖世富, 徐巍, 姚培芬, 等. 老年人轻度认知功能损害的神经心理测验研究. *临床精神医学杂志*, 1999, **9**(3): 129-132
- Xiao S F, Xu W, Yao P F, *et al.* *J Clin Psychol Med*, 1999, **9**(3): 129-132
- [23] 肖世富, 昂秋青, 姚培芬, 等. 老年轻度认知功能损害的脑磁共振显像三维测量研究. *中华精神科杂志*, 2001, **34**(3): 142-145
- Xiao S F, Ang Q Q, Yao P F, *et al.* *Chinese J Psychiatry*, 2001, **34**(3): 142-145
- [24] 宋守君, 张杰涛, 孙国建, 等. 甲状腺激素水平与老年轻度认知障碍之间的相关性. *滨州医学院学报*, 2002, **25**(6): 417-419
- Song S J, Zhang J T, Sun G J, *et al.* *J Binzhou Med Univ*, 2002, **25**(6): 417-419
- [25] 李曙光. 轻度认知障碍和老年性痴呆关系的研究. *安徽医学*, 2002, **23**(5): 34-35
- Li S G. *Anhui Medical J*, 2002, **23**(5): 34-35
- [26] 邱昌建, 唐牟尼, 张伟, 等. 成都地区 55 岁及以上人群轻度认知功能损害患病率调查. *中华流行病学杂志*, 2003, **24**(12): 1104-1107
- Qiu C J, Tang M N, Zhang W, *et al.* *Chinese J Epidemiology*, 2003, **24**(12): 1104-1107
- [27] 贾建平. 重视轻度认知障碍与老年性痴呆关系的研究. *中华神经科杂志*, 2002, **35**(6): 324-326
- Jia J P. *Clin J Neural*, 2002, **35**(6): 324-326
- [28] Qin W, Jia L, Zhou A, *et al.* The -980C/G polymorphism in APOE-4 promoter confers risk of Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 2011, **10**(4): 711-719
- [29] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [30] Wang F, Shu C, Jia L, *et al.* Exploration of 16 candidate genes identifies the association of IDE with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurobiol Aging*, 2010, **33**(10): 1011-1019.
- [31] Zhang Y W, Liu S, Zhang X, *et al.* A functional mouse retroposed gene Rps23r1 reduces Alzheimer's beta-amyloid levels and Tau phosphorylation. *Neuron*, 2009, **64**(3): 328-340
- [32] Zhang Y W, Xu H X. Substrate check of γ -secretase. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2010, **17**(2): 140-141 (DOI: 10.1038/nsmb0210-140)
- [33] Mao X B, Wang C X, Wu X K, *et al.* Beta structure motifs of islet amyloid polypeptides identified through surface-mediated assemblies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(49): 19605-19610
- [34] Wang C X, Mao X B, Yang A H, *et al.* Determination of relative binding affinities of labeling molecules with amino acids by using scanning tunneling microscopy. *Chem Commun*, 2011, **47**(38): 10638-10640
- [35] Liu L, Zhang L, Niu L, *et al.* Observation of reduced cytotoxicity of aggregated amyloidogenic peptides with chaperone-like molecules. *ACS Nano*, 2011, **5**(7): 6001-6007
- [36] Mao X B, Guo Y Y, Wang C X, *et al.* Binding modes of thioflavin T molecules to prion peptide assemblies identified by using scanning tunneling microscopy. *ACS Chem Neurosci*, 2011, **2**(6): 281-287
- [37] Liu L, Zhang L, Mao X B, *et al.* Chaperon-mediated single molecular approach toward modulating A β peptide aggregation. *Nano Lett*, 2009, **9**(12): 4066-4072
- [38] Ma X J, Liu L, Mao X B, *et al.* Amyloid- β (1-42) folding multiplicity and single-molecule binding behavior studied with STM. *J Mol Biol*, 2009, **388**(4): 894-901
- [39] Yu J, Sun M, Chen Z, *et al.* Magnesium modulates amyloid precursor protein trafficking and processing. *J Alzheimers Dis*, 2010, **20**(4): 1091-1106
- [40] Yu Y, Zhou L, Sun M, *et al.* Xylocoside G reduces Amyloid- β induced neurotoxicity through inhibiting NF- κ B signaling pathway in neuronal cells. *J Alzheimers Dis*, 2012, **30**(2): 263-275
- [41] Lu M, Zheng L, Han B, *et al.* REST regulates DYRK1A transcription in a negative feedback loop. *J Biol Chem*, 2011, **286**(12): 10755-10763
- [42] Liu H, Wang P, Song W, *et al.* Degradation of regulator of calcineurin 1 (RCAN1) is mediated by both chaperone-mediated autophagy and ubiquitin proteasome pathways. *FASEB J*, 2009, **23**(10): 3383-3392
- [43] Yin D Z, Chen K J. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions. *Exp Gerontol*, 2005, **40**(6): 455-465
- [44] Liang Z H, Yin D Z. Preventive treatment of traditional Chinese medicine as antistress and antiaging strategy. *Rejuvenation Research*, 2010, **13**(2-3): 248-252
- [45] Yu Y P, Lei P, Hu J, *et al.* Copper-induced cytotoxicity: reactive oxygen species or islet amyloid polypeptide oligomer formation. *Chem Commun*, 2010, **46**(33): 6909-6911
- [46] Hu J, Yu Y P, Cui W, *et al.* Cyclen-hybrid compound captures copper to protect INS-1 cells from islet amyloid polypeptide cytotoxicity by inhibiting and lysing effects. *Chem Commun*, 2010, **46**(42): 8023-8025
- [47] Wan L, Nie G J, Zhang J, *et al.* Overexpression of human wild-type amyloid- β protein precursor decreases the iron content and increases the oxidative stress of neuroblastoma SH-SY5Y cells.

- J Alzheimer's Dis, 2012, **30**(3): 523–530
- [48] Wan L, Nie G J, Zhang J, *et al.* β -Amyloid peptide increases levels of iron content and oxidative stress in human cell and *C. elegans* models of Alzheimer's disease. Free Radical Biology and Medicine, 2011, **50**(1): 122–129
- [49] Long J, He P, Shen Y, *et al.* New evidence of mitochondria dysfunction in the female Alzheimer's disease brain: Deficiency of estrogen receptor- β . J Alzheimer's Disease, 2012
- [50] Zhang L, Xing Y, Ye C F, *et al.* Learning-memory deficit with aging in APP transgenic mice of Alzheimer's disease and intervention by using tetrahydroxystilbene glucoside. Behavioural Brain Research, 2006, **173**(2): 246–254
- [51] Zhao L H, Ding Y X, Zhang L, *et al.* Cornel iridoid glycoside improves memory ability and promotes neuronal survival in fimbria-fornix transected rats. European J Pharmacology, 2010, **647**(1–3): 68–74
- [52] Tian Q, Wang J Z. Role of serine/threonine protein phosphatase in Alzheimer's disease. Neurosignals, 2002, **11**(5): 262–269
- [53] Wang J Z, Xia Y Y, Grundke-Iqbal I, *et al.* Abnormal hyperphosphorylation of Tau: sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. J Alzheimers Dis, 2012, [Epub ahead of print]
- [54] Wang J Z, Liu F. Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. Prog Neurobiol, 2008, **85**(2): 148–175
- [55] Jiang Z, Tang H, Havlioglu N, *et al.* Mutations in tau gene exon 10 associated with FTDP-17 alter the activity of an exonic splicing enhancer to interact with Tra2 β . J Biol Chem, 2003, **278** (21): 18997–19007
- [56] Wu J Y, Kar A, Kuo D, *et al.* SRp54 (SFRS11), a regulator for tau exon 10 alternative splicing identified by an expression cloning strategy. Mol Cell Biology, 2006, **26**(18): 6739–6747
- [57] Kar A, Havlioglu N, Tam W-Y, *et al.* RBM4 interacts with an intronic element and stimulates Tau exon 10 inclusion. J Biological Chemistry, 2006, **281**(34): 24479–24488
- [58] Ray P, Kar A, Fushimi K, *et al.* PSF suppresses Tau exon 10 inclusion by interacting with a stem-loop structure downstream of exon 10. J Mol Neuroscience, 2011, **45**(3): 453–466
- [59] Kar A, Fushimi K, Zhou X, *et al.* RNA helicase p68 (DDX5) regulates tau exon 10 splicing by modulating a stem-loop structure at the 5' splice site. Mol Cell Biology, 2011, **31**(9): 1812–1821
- [60] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. Sci China Life Sci, 2010, **53**(12): 1399–1404
- [61] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. AGE, 2012, (DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8)
- [62] Nie C L, Wang X S, Liu Y, *et al.* Amyloid-like aggregates of neuronal tau are induced by formaldehyde exposure and promote apoptosis of neuronal cells. BMC Neuroscience, 2007, **8**: 9
- [63] Nie C L, Wei Y, Chen X Y, *et al.* Formaldehyde at low concentration induces protein tau into globular amyloid-like aggregates *in vitro* and *in vivo*. PLoS ONE, 2007, **2**(7): e629
- [64] Wang J W, Su T, Liu Y, *et al.* Post-operative cognitive dysfunction is an important cause of post-operative morbidity. Neurochemical Research, 2012, DOI: 10.1007/s11064-012-0834-x
- [65] Zhou J N, Liu R Y, van Heerikhuize J, *et al.* Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. J Pineal Res, 2003, **34**(1): 11–16
- [66] Liu Y J, Meng F T, Wang L L, *et al.* Apolipoprotein E influences melatonin biosynthesis by regulating NAT and MAOA expression in C6 cells. J Pineal Res, 2012, **52**(4): 397–402
- [67] Li H, Li J, Li N, *et al.* Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: a meta-analysis. Ageing Res Rev, 2011, **10**(2): 285–296
- [68] Wang Y, Cheng Z, Qin W, *et al.* Val97Leu mutant presenilin-1 induces tau hyperphosphorylation and spatial memory deficit in mice and the underlying mechanisms. J Neurochemistry, 2012, **121**(1): 135–145
- [69] Jiang T, He Y, Zang Y, Weng X. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. Hum Brain Mapp, 2004, **22**(1): 63–71
- [70] Wang L, Zang Y, He Y, *et al.* Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. Neuroimage, 2006, **31**(2): 496–504
- [71] Lo C, Wang P, Chou K, *et al.* Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. J Neurosci, 2010, **30**(50): 16876–16885
- [72] Bai F, Shu N, Yuan Y, *et al.* Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment. J Neurosci, 2012, **32**(12): 4307–4318
- [73] Wang J, Zuo X, Dai Z, *et al.* Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease. Biol Psychiatry, 2012, Doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.026
- [74] 黄绍宽, 李玉梅, 邓永萍, 等. 老年性痴呆患者定量瞳孔光反射的初步研究. 广东药学院学报, 2006, **22**(3): 342–343
- Huang S K, Li Y M, Deng Y P, *et al.* J Guangdong College of Pharmacy, 2006, **22**(3): 342–343
- [75] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. Neurobiology of Aging, 2011, **32**(1): 31–41
- [76] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 322–329
- [77] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 315–321
- [78] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 342–347
- [79] Pickard G E, Sollars P J. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. Sci China Life Sci, 2010, **53**(1): 58–67
- [80] Duan S M. Progress in glial cell studies in some laboratories in China. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 330–337
- [81] Gu Y, Hu N, Liu J, *et al.* Isolation and differentiation of neural stem/progenitor cells from fetal rat dorsal root ganglia. Sci China

- Life Sci, 2010, **53**(9): 1057–1064
- [82] Ren R J, Wang L L, Fang R, *et al.* The MTHFD1L gene rs11754661 marker is associated with susceptibility to Alzheimer's disease in the Chinese Han population. J Neurol Sci, 2011, **308**(1-2): 32–34
- [83] Shi J, Qian W, Yin X, *et al.* Cyclic AMP-dependent protein kinase regulates the alternative splicing of tau exon 10: a mechanism involved in tau pathology of Alzheimer disease. J Biol Chem, 2011, **286**(16): 14639–14648
- [84] Shi J, Wu S, Dai C L, *et al.* Diverse regulation of AKT and GSK-3 β by O-GlcNAcylation in various types of cells. FEBS Lett, 2012, [Epub ahead of print]
- [85] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. Sci China Life Sci, 2010, **53**(1): 112–124
- [86] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. Sci China Life Sci, 2010, **53**(2): 223–228
- [87] Xu Y J, Qiang M, Liu Y, *et al.* Reactive carbonyl compounds (RCCs) cause aggregation and dysfunction of fibrinogen. Protein & Cell, 2012, DOI 10.1007/s13238-012-2057-y
- [88] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 348–355
- [89] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. Sci China Life Sci, 2011, **54**(6): 527–534
- [90] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. J Mol Cell Biology, 2011, **3**(4): 239–249