

## ·综述·

## Tau 蛋白在阿尔茨海默病中的作用研究进展

夏兆云<sup>1</sup>,赵虹<sup>1</sup>,潘露茜<sup>2</sup>,施扬<sup>1</sup>,陆征宇<sup>1</sup>

## 作者单位

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科

上海 200437

2. 上海中医药大学附属龙华医院老年科

上海 200032

## 基金课题

国家自然科学基金青年科学基金项目

(No. 81503551, 81603595);

上海市浦江人才计划(No. 17PJD039);

上海市杏林新星计划(No. YSNXD011-RC-XLXX-20130011);

上海青年医师培养资助计划;上海中医药大学杏林中青年人才培养项目;

上海中医药大学高峰高原学科临床人才专项;

上海中医药大学附属龙华医院爱建捐赠基金资助项目(No. AJ004)

## 收稿日期

2018-06-27

## 通讯作者

陆征宇

lu\_zhengyu@163.com

**摘要** 阿尔茨海默病(AD)的典型病理特征是存在神经细胞外β淀粉样蛋白(Aβ)异常沉积形成的老年斑和神经细胞内磷酸化的微管相关蛋白 Tau 蛋白自聚集出现的神经纤维缠结(NFTs)两种异常结构。Aβ和 Tau 病理并不总是重叠。目前尽管 Aβ和 Tau 已得到广泛研究,但由于 AD 是中枢神经系统退行性疾病,因此有人提出 Aβ可能引发疾病过程,而 Tau 是执行者。本文集中讨论 Tau 病理学的研究进展。

**关键词** 阿尔茨海默病;Tau 蛋白;Tau 蛋白病

**中图分类号** R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2019.09.006

夏兆云,赵虹,潘露茜,等. Tau 蛋白在阿尔茨海默病中的作用研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9): 450-453.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最普遍的神经退行性疾病,它会引起来人格改变、不适当的社会行为和情绪,及认知功能的进行性下降,其中最明显的是严重的记忆丧失。截止到2010年,全球60岁以上的AD患者约有3500万,并以每20年增加1倍的速度增长,至2050年全球AD患者将达1.3亿<sup>[1]</sup>。目前AD公认的神经病理学特征是神经细胞间大量由β淀粉样蛋白(Amyloid-β, Aβ)异常沉积形成的老年斑、细胞内神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)。其中NFTs由Tau蛋白引起,也被确定为Tau病理学,主要在Tau蛋白病中观察到。Tau蛋白病是一种由于Tau蛋白功能丧失或毒性功能增加而引起功能紊乱的疾病,主要包括如AD、额颞叶痴呆、帕金森病及震颤性麻痹、进行性核上麻痹和慢性创伤性脑病等具有Tau蛋白异常磷酸化和基因缺陷特征的神经系统疾病。一项关于AD小鼠的实验表明,Tau蛋白缺乏不会导致明显的神经死亡或变性<sup>[2]</sup>。因此,假设像AD这样的Tau蛋白病是由于毒性作用增加的后果,这可能与神经元中修饰或未修饰Tau蛋白的聚集有关。本文重点关注未来的Tau病理学研究,总结AD的其他治疗靶点,因为除Aβ和Tau之外的其他分子可能参与AD的发作,从而能为AD患者的治疗提供新思路。

### 1 AD的特征是大量的Tau蛋白聚集

Tau蛋白是一种分子量在50~75 kD之间的微管相关蛋白(microtubule associated protein, MAP),主要定位于神经元的轴突。正常情况下,Tau蛋白呈可溶性,与微管蛋白结合以促进微管的聚合和稳定。但在AD患者中,Tau蛋白过度磷酸化使其由可溶变为不可溶,发生病理性聚集,从而导致NFT,并最终导致神经细胞丧失功能、甚至死亡<sup>[3]</sup>。研究表明,与健康对照组相比,AD患者脑组织中大量Tau蛋白聚集<sup>[4]</sup>。Tau的聚集可能是由于

微管相关蛋白 Tau 蛋白(microtubule associated protein Tau, MAPT)基因的转录增加,Tau蛋白翻译增加,或Tau蛋白降解不足引起的<sup>[5]</sup>。在信号传导途径中,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)作为一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可参与Tau蛋白翻译增加和减少Tau蛋白降解。这一概念主要是通过观察AD患者大脑中mTOR信号的增加来支持的<sup>[6]</sup>。mTOR的激活通过两个主要机制影响Tau蛋白的调节。一方面与几种关键信号传导途径的相互作用(如PI3K/Akt、GSK-3β、AMPK等),促进Tau病理学的进展<sup>[7]</sup>。另一方面,mTOR的激活抑制自噬,从而延迟Tau降解和增强Tau聚集体的形成<sup>[8]</sup>。此外,自噬诱导物(例如雷帕霉素)促进Tau不同形式的降解,并且还防止其在Tau转基因和AD小鼠模型中的毒性<sup>[9]</sup>。一些报道显示mTOR抑制剂在AD小鼠模型脑中的有益作用<sup>[7]</sup>。

目前的假设是,Tau蛋白聚集主要由蛋白质降解不足引起,而不是由这种蛋白质表达的增加引起。较低的Tau蛋白周转率可促进各种激酶对Tau蛋白的磷酸化、乙酰化、糖基化或其他翻译后修饰也能导致Tau蛋白的聚集<sup>[10]</sup>。然而当这些修饰形式存在于神经元中时,它们中的一些有毒。因此,细胞内Tau蛋白的长期寿命(由于较低的周转率)可能有负面后果。此外,由于核MAPT RNA的不同剪接而产生的包含3或4个与微管蛋白结合重复的Tau蛋白亚型的不同比例也可促进Tau蛋白病如亨廷顿病的毒性作用<sup>[11]</sup>。剪接机制还可产生许多其它不同的Tau亚型,参与神经元毒性。关于蛋白质降解,Tau聚集体可通过两种途径靶向蛋白质清除,即泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统,后者又包括微自噬、伴侣蛋白介导的自噬和巨自噬三种途径。Tau可在NFT中的KXGS基序上泛素化,并且可通过泛素-蛋白酶体系统或巨自噬进行处理<sup>[12]</sup>。还有学者使用表达具

有FTD-17突变的Tau重复结构域的神经母细胞瘤细胞系,证明Tau聚集体可被巨噬降解<sup>[13]</sup>。

## 2 AD大脑对脑细胞内Tau增加的处理

由于脑中微管蛋白的比例远高于Tau蛋白(或其他MAP),脑Tau蛋白的轻微增加可导致蛋白质与存在于神经元微管中的可用开放位点的额外相互作用。当Tau蛋白的增加通过过量的功能未修饰形式时,这种相互作用将导致聚合微管中的Tau/微管蛋白比率更大。在这种情况下,Tau蛋白的增加也会导致与其他分子或细胞器(如线粒体)竞争相同的微管结合位点<sup>[14]</sup>。这种竞争可能影响这些细胞器的运输(由微管介导),与其他MAP中的效应类似。

Tau蛋白正常情况下广泛存在于神经元内,因其与轴突的结合力比与细胞体或树突的结合力强,所以在脑内主要集中在神经元轴突中。神经元Tau蛋白的进一步增加可导致蛋白质亚细胞定位的改变,有利于其定位到体细胞树突间<sup>[15]</sup>。除了神经元,Tau可内化到其他细胞中。小胶质细胞在体外和体内摄取Tau。在这方面,来自原代培养物的小胶质细胞在体外内化可溶性(人重组Tau42)和不溶性(来自人AD脑的匀浆)Tau。此外,细胞内Tau蛋白水平的增加可能导致其分泌到细胞外<sup>[16]</sup>,在细胞外它可能对邻近的神经元有毒性,并可在整个大脑中增殖<sup>[17]</sup>。在这种情况下,Tau蛋白可能以修饰或未经修饰的形式分泌<sup>[18]</sup>。

解决细胞内Tau蛋白增加的一种策略是通过作用于mTOR途径来降低其表达或增加其降解。研究发现,上调的mTOR与AD脑中总Tau的增加有关,并且雷帕霉素对mTOR的抑制降低体外和体内总Tau的水平<sup>[19]</sup>。在生理和应激条件下,mTOR信号通路是调控细胞自噬的关键信号途径,外源性应用mTOR抑制剂可能促进神经元的自噬<sup>[20]</sup>。或者可通过增加微小RNA(microRNAs, miRNAs)的表达来降低Tau蛋白的表达(如miRNA129),从而减少其翻译<sup>[21]</sup>。

## 3 细胞外Tau蛋白的功能

细胞内Tau蛋白水平的升高影响其分泌,或在少数情况下导致神经元死亡<sup>[16,17]</sup>。在这两种情况下,它也会导致细胞外Tau,一种有毒分子的存在<sup>[17]</sup>。Tau蛋白胞吐作用(分泌)的各种机制已被提出<sup>[22]</sup>。在某些情况下,可溶性未修饰的Tau蛋白被分泌,而在其他情况下被修饰(磷酸化、聚集等)的Tau蛋白从细胞中释放出来。这种释放是通过裸露形式或通过外来体发生的<sup>[16]</sup>;然而,也有人提出这种释放通过隧穿纳米管发生<sup>[23]</sup>。此外,细胞外Tau蛋白还与周围神经元相互作用,可通过多种内源性细胞途径内化。根据Tau蛋白是否处于未修饰或修饰形式,它分别与细胞受体(毒蕈碱受体M1/M3)<sup>[17]</sup>或细胞外基质成分如硫酸乙酰肝素结合<sup>[24]</sup>。此外,研究工作应该解决是否涉及其他内噬作用机制<sup>[25]</sup>。

另外,细胞外Tau蛋白与神经胶质细胞相互作用。本文主要分析Tau蛋白与小胶质细胞的相互作用。小胶质细胞是神经系统重要的免疫细胞,小胶质细胞的活性增强可导致Tau蛋白

的过度磷酸化。观察表明,小胶质细胞通过形成含有Tau的分泌体直接与神经元相连参与Tau的扩散<sup>[26]</sup>。初步数据表明这种相互作用发生在不同的受体与先前描述的神经元的相互作用中,尽管在一小群小胶质细胞中存在毒蕈碱M3受体<sup>[27]</sup>。

因此,不管细胞内或细胞外Tau蛋白的增加均有可能产生负面后果。在细胞外Tau蛋白的情况下,它可以通过小胶质细胞的作用被清除;然而,这些细胞在Tau蛋白病丧失一些功能特征<sup>[28]</sup>。虽然阻断Tau蛋白结合所需的细胞受体已被提出<sup>[17]</sup>,但目前的研究工作主要集中在Tau蛋白疫苗的研发上<sup>[29]</sup>。预计未来的研究将确定这些疫苗预防细胞外Tau蛋白毒性和繁殖的潜力。

## 4 神经元细胞中Tau蛋白消除的后果

细胞内Tau蛋白可发挥多种功能已被明确提出。例如,Tau蛋白作为微管蛋白的主要成分,与其他蛋白质如结合在GTP微管蛋白微管末端的EB蛋白相反,表现出对微管蛋白结构的更大结合亲和力<sup>[30]</sup>。它的存在有利于体外微管的组装,对于降低微管动力学和增加微管稳定性方面也发挥重要作用<sup>[31]</sup>。此外,Tau蛋白可调节微管中原丝的数量。另一方面,Tau蛋白与EB蛋白的相互作用已被证明可调节发育中神经元轴突的延伸<sup>[32]</sup>,调节轴突Tau蛋白排序<sup>[15]</sup>。然而,在Tau蛋白基因敲除(miRNAs广泛的缺乏)小鼠模型中一些Tau蛋白功能因其他蛋白质的存在而得到补充,并且在Tau蛋白缺陷小鼠中神经元分化功能仅仅被延迟但未受损<sup>[3]</sup>。更具体地说,Tau蛋白的丢失导致觉醒持续时间增加和非快速动眼睡眠减少<sup>[33]</sup>。此外,Tau蛋白基因敲除小鼠不仅表现出震颤和帕金森病的其他特征,还表现出脑部胰岛素抵抗和心血管功能改变<sup>[34-36]</sup>。

像AD这样的Tau蛋白病的治疗策略应涉及降低细胞内Tau蛋白水平或清除细胞外Tau蛋白两个方面。小鼠模型显示,蛋白质的缺失不影响生存力或刺激神经内分泌紊乱,因此一种治疗方法是去除整个Tau蛋白<sup>[2]</sup>。然而,Tau蛋白缺失可能导致Tau缺陷小鼠的某些功能特性丧失。Tau蛋白丢失的主要结果在齿状回存在的新生颗粒细胞顶端树突上被发现。Tau基因敲除小鼠暴露于富集环境(通常发生在野生型小鼠)时,树突棘不生长。此外,在Tau基因敲除野生型小鼠模型中未观察到应激状态下这些顶端树突中树突棘的丢失<sup>[37]</sup>。这些结果体现Tau蛋白与突触可塑性的相关性,表明该分子是用于正面或负面外部刺激的突触可塑性调节剂<sup>[37]</sup>。

此外,树突棘中Tau蛋白的存在可调节A $\beta$ 在神经元中的毒性作用<sup>[38]</sup>。A $\beta$ 肽、Glu N2B(N-甲基-D-天冬氨酸受体的一个亚基)、酪氨酸激酶fyn和PSD-95(突触后蛋白)参与这一过程<sup>[38]</sup>。除了A $\beta$ 的作用,一种与记忆和学习有关的蛋白质Tau-fyn-GluN2B调节环磷腺苷效应元件结合蛋白活性也被提出<sup>[39]</sup>。由于AD被认为是突触联症,因此需深入分析Tau蛋白在突触连接中的作用(正面和负面)。但因为许多药物制剂无法穿过血脑屏障,因此使用化合物预防突触缺陷并非易事。尽管如此,一些可渗透血脑屏障的化合物,如睫状神经营养因子的修饰肽,对于挽救突触缺陷仍有重要作用<sup>[40]</sup>。

## 5 小结与展望

关于Tau蛋白病理学,目前研究似乎集中于降低细胞内Tau蛋白水平的方法——主要是神经元中毒性修饰的Tau蛋白形式。在细胞外Tau清除的情况下,疫苗的开发成为主要目标<sup>[41]</sup>。但这种疫苗应在AD发展的最适宜阶段应用。目前该疾病的特征在于三个发展阶段:即与淀粉样蛋白病理学有关的无症状阶段;从非痴呆到轻度认知障碍的转变阶段,与Tau病理有关;第三阶段涉及痴呆的发展并与神经元死亡和神经胶质激活(炎症)有关。一旦Tau病理学显而易见,使用化合物抗淀粉样蛋白病理学可能不再合适。而且,在神经元死亡后,使用化合物对Tau病理学可能也无用。因此,应及时处理每一阶段的病理,明确早期生物标志物,从而在疾病发作早期进行治疗。

目前AD的治疗重点主要集中在A $\beta$ 和Tau两个目标。然而,其他尚待确定的因素也可能导致疾病发生。在这方面,潜在的新因素值得关注。这些可能的新因素包括可能与A $\beta$ 或Tau病理相关的过程有关的脑体细胞突变。例如,一些报道提及AD患者脑组织中的单核苷酸变异<sup>[42]</sup>。再者与AD的出现相关的插入、删除和转座子也值得关注<sup>[43,44]</sup>。此外,还应进一步分析表观遗传变化,寻找替代疗法<sup>[45]</sup>,从而为AD的治疗提供新方向。

## 参考文献

- [1] Gaugler J, James B, Johnson T, et al. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dementia*, 2016, 12: 459-509.
- [2] Dawson HN, Ferreira A, Eyster MV, et al. Inhibition of neuronal maturation in primary hippocampal neurons from  $\tau$  deficient mice [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114: 1179-1187.
- [3] 刘彦超, 王建枝. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 149-152.
- [4] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 673-684.
- [5] Garca-A-Escudero V, Gargini R, Martá-N-Maestro P, et al. Tau mRNA 3'UTR-to-CDS ratio is increased in Alzheimer disease [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 101-108.
- [6] Sun YX, Ji X, Mao X, et al. Differential activation of mTOR complex 1 signaling in human brain with mild to severe Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38: 437-444.
- [7] Di DF, Tramutola A, Foppoli C, et al. mTOR in Down syndrome: Role in A $\beta$  and Tau neuropathology and transition to Alzheimer disease-like dementia.[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 114: 94-101.
- [8] Dickson JR, Kruse C, Montagna DR, et al. Alternative Polyadenylation and miR-34 Family Members Regulate Tau Expression [J]. *J Neurochem*, 2013, 127: 739-749.
- [9] Richardson A, Galvan V, Lin AL, et al. How longevity research can lead to therapies for Alzheimer's disease: The rapamycin story [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 51-58.
- [10] 刘翔宇, 罗洪斌, 袁德培, 等. Tau蛋白多种翻译后修饰对阿尔茨海默病发病机制的影响[J]. *湖北民族学院学报*, 2017, 34: 49-53.
- [11] Fernández-Nogales M, Cabrera JR, Santos-Galindo M, et al. Huntington's disease is a four-repeat Tauopathy with Tau nuclear rods[J]. *Nature medicine*, 2014, 20(8):881-885.
- [12] Min JL, Lee JH, Rubinsztein DC. Tau degradation: the ubiquitin-proteasome system versus the autophagy-lysosome system.[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 105: 49-59.
- [13] Wang Y, Martinezvicente M, Krüger U, et al. Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing.[J]. *Autophagy*, 2010, 18: 4153-4170.
- [14] Llorensmartin M, Lópezdoménech G, Soriano E, et al. GSK3  $\beta$  Is Involved in the Relief of Mitochondria Pausing in a Tau-Dependent Manner [J]. *Plos One*, 2011, 6: e27686.
- [15] Zempel H, Dennissen F, Kumar Y, et al. Axodendritic sorting and pathological missorting of Tau is isoform specific and determined by axon initial segment architecture[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292: 12192-12207.
- [16] 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: 47-54.
- [17] Gomez-Ramos A, Diaz-Hernandez MA, Miras-Portugal M, et al. Extracellular Tau promotes intracellular calcium increase through M1 and M3 muscarinic receptors in neuronal cells [J]. *Molecular & Cellular Neuroscience*, 2008, 37: 673-681.
- [18] Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, et al. Transmission and spreading of Tauopathy in transgenic mouse brain [J]. *Nature Cell Biol*, 2011, 7: 909-913.
- [19] 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: 13107-13120.
- [20] Madden JA, Thomas PQ, Keating AF. Phosphoramidate mustard induces autophagy markers and mTOR inhibition prevents follicle loss due to phosphoramidate mustard exposure [J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 67: 65-78.
- [21] Santamaria I, Alaniz ME, Renwick N, et al. Dysregulation of microRNA-219 promotes neurodegeneration through post-transcriptional regulation of Tau [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 681-686.
- [22] Goedert M, Spillantini MG. Propagation of Tau aggregates [J]. *Mol Brain*, 2017, 10: 18.
- [23] Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases [J]. *Trends in Neurosci*, 2010, 33: 317-325.
- [24] Holmes BB, Devos SL, Kfoury N, et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: E3138-E3147.
- [25] Simunovic M, Manneville JB, Renard HF, et al. Friction Mediates Scission of Tubular Membranes Scaffolded by BAR Proteins [J]. *Cell*, 2017, 170: 172-184.
- [26] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt Tau propagation [J]. *Nature Neurosci*, 2015, 18: 1584-1593.
- [27] Pannell M, Meier MA, Szulzewsky F, et al. The subpopulation of microglia expressing functional muscarinic acetylcholine receptors expands in stroke and Alzheimer's disease [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221: 1157-1172.
- [28] Kerenshaul H, Spinrad A, Weiner A, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease [J]. *Cell*, 2017, 169: 1276-1290.
- [29] Nobuhara CK, Devos SL, Commins C, et al. Tau Antibody-Targeting Pathological Species Block Neuronal Uptake and Interneuron Propagation of Tau in Vitro[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187: 1399-1412.
- [30] Duan AR, Jonasson EM, Alberico EO, et al. Interactions between Tau and different conformations of tubulin: Implications for Tau function and mechanism[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429: 1424-1438.
- [31] Panda D, Samuel JC, Massie M, et al. Differential regulation of microtubule dynamics by three- and four-repeat tau: implications for the onset of neurodegenerative disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 9548-9553.
- [32] Sayas CL, Tortosa E, Bollati F, et al. Tau regulates the localization and function of End-binding proteins 1 and 3 in developing neuronal cells [M]. *J Neurochem*, 2015, 133: 653-667.
- [33] Cantero JL, Hita YELB, Portillo F, et al. Tau protein role in sleep-wake cycle[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21: 411-421.
- [34] Zheng M, Jiao L, Tang X, et al. Tau haploinsufficiency causes prenatal loss of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and reduction of transcription factor orthodenticle homeobox 2 expression[J]. *FASEB J*, 2017, 31: 3349-3358.
- [35] Marciniak E, Leboucher A, Caron E, et al. Tau deletion promotes

brain insulin resistance[J]. *J Exp Med*, 2017, 214: 2257-2269.

[36] Betrie AH, Ayton S, Bush AI, et al. Evidence of a Cardiovascular Function for Microtubule-Associated Protein Tau[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56: 849-860.

[37] Pallas - Bazarra N, Jurado - Arjona J, Navarrete M, et al. Novel function of Tau in regulating the effects of external stimuli on adult hippocampal neurogenesis [J]. *EMBO J*, 2016, 35: 1417-1436.

[38] Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic Function of Tau Mediates Amyloid- $\beta$  Toxicity in Alzheimer's Disease Mouse Models [J]. *Cell*, 2010, 142: 387-397.

[39] Xie M, Li Y, Wang SH, et al. The Involvement of NR2B and Tau Protein in MG132-Induced CREB Dephosphorylation [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 62: 1-9.

[40] Baazaoui N, Iqbal K. Prevention of dendritic and synaptic deficits and cognitive impairment with a neurotrophic compound [J]. *Alzheimers Res*

*Ther*, 2017, 9: 45.

[41] Sigurdsson EM. Tau immunotherapy[J]. *Neuro-degener Dis*, 2015, 16: 34-38.

[42] Gomez-Ramos A, Picher AJ, García E, et al. Validation of Suspected Somatic Single Nucleotide Variations in the Brain of Alzheimer's Disease Patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56: 977-990.

[43] Arendt T, Bruckner MK, Losche A. Regional mosaic genomic heterogeneity in the elderly and in Alzheimer's disease as a correlate of neuronal vulnerability [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130: 501-510.

[44] Frigerio CS, Lau P, Troakes C, et al. On the identification of low allele frequency mosaic mutations in the brains of Alzheimer disease patients [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11: 1265-1276.

[45] Sanchezmut JV, Aso E, Panayotis N, et al. DNA methylation map of mouse and human brain identifies target genes in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2013, 136: 3018-3027.

(本文编辑:王晶)

(上接第436页)

质区域内已经存在隐匿性白质完整性受损及脑血流灌注减低,且以额叶损伤最为明显,白质损伤与脑血流灌注密切相关,且两者可能共同参与MCI的发生及发展,应用DTI结合ASL技术早期、无创性评价CSVD患者的白质结构完整性及脑血流灌注对MCI的早期筛查和防治具有积极意义。

### 参考文献

[1] 赵志军,王海燕. MR弥散张量成像在SVD患者中的改变及与认知功能障碍的相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46: 455-457.

[2] 刘妮,高培毅. 脑小血管病磁共振影像研究概况[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9: 450-454.

[3] 郭舜源,陈波,耿昱,等. 非痴呆型脑小血管病性认知障碍患者多模式磁共振研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27: 13-16.

[4] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 483-497.

[5] 张秋娟,郭佑民,白芝兰,等. 皮层下缺血性脑血管病患者弥散张量成像中脑微结构变化与整体认知功能及执行功能的独立相关性研究[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32: 193-197.

[6] 闻彩云,王溯源,王美豪,等. 脑小血管病变与认知功能损害相关性的DTI研究[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42: 174-177.

[7] 周树虎,褚旭,乔保俊,等. 磁共振弥散张量成像对预测皮质下缺血性血管性痴呆患者认知功能障碍的价值[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25: 479-482.

[8] Tuladhar AM, Van Norden AG, De Laat KF, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition [J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 518-524.

[9] 刘健萍,赵海,高明勇,等. 基于动脉自旋标记及DTI评价脑小血管病患者脑灌注及白质微结构变化[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32: 1170-1174.

[10] 郭义君,童武松,隋海晶,等. 轻中型颅脑损伤后认知功能障碍的DTI研究[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19: 529-532.

[11] 李锦师,沈健,陆练军,等. 应用磁共振3D-ASL技术检测脑血流灌注评估早期轻度认知功能障碍患者的预后[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16: 659-661.

[12] 唐杰,付建辉. 脑小血管病的发病机制[J]. *国际脑血管病杂志*, 2013, 21: 293-298.

(本文编辑:王晶)