

李雅娟,孙皎皎,刘广益,等. 蛋白的酪氨酸磷酸化信号通路阿尔茨海默病的关系[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7): 147-152.

LI YJ, Sun JJ, Liu GY, et al. The relationship between the tyrosine phosphorylation signaling pathways and Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(7): 147-152.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.07.022

蛋白的酪氨酸磷酸化信号通路 与阿尔茨海默病的关系

李雅娟¹,孙皎皎²,刘广益^{2*},于洋^{2*}

(1.重庆医科大学附属永川医院,重庆永川 402160;

2.西南医科大学基础医学院组织胚胎学教研室,四川泸州 646000)

【摘要】 蛋白酪氨酸磷酸化信号通路是广泛存在于细胞中的重要信号转导通路,其功能与细胞增殖、分化、转化及凋亡密切相关。阿尔茨海默病是一种神经系统退行性疾病,与年龄相关,具有隐匿发病、进行发展的特点。其主要病理特征为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein β , $A\beta$)聚集,Tau蛋白异常磷酸化后形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)。酪氨酸激酶抑制剂治疗阿尔茨海默病已成为现代医学研究的一大热门,故对蛋白酪氨酸磷酸化信号通路阿尔茨海默病关系的基础研究进展作以下简要综述。

【关键词】 酪氨酸磷酸化;阿尔茨海默病;信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 07-0147-06

The relationship between the tyrosine phosphorylation signaling pathways and Alzheimer's disease

LI Yajuan¹, SUN Jiaojiao², LIU Guangyi^{2*}, YU Yang^{2*}

(1. Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Yongchuan 402160, China. 2. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Southwest Medical University, Luzhou 646000)

【Abstract】 The protein tyrosine phosphorylation signal pathways are important signal transduction pathways, which are widely present in cells. Their function is closely related to cell proliferation, differentiation, transformation and apoptosis. Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disease of the nervous system. Age is the greatest risk factor for AD, and the likelihood of suffering from AD is age dependent. The main pathological features are the aggregation of β -amyloid protein and abnormal phosphorylation of Tau protein. The treatment of AD with tyrosine kinase inhibitors has become a greatly discussed topic in modern medical research. Therefore, the basic research progress of the relationship between the protein tyrosine phosphorylation signaling pathways and AD is briefly reviewed in this paper.

【Keywords】 tyrosine phosphorylation; Alzheimer's disease; signaling pathway

【基金项目】 西南医科大学校级科研基金(01/00031766)。

【作者简介】 李雅娟(1993—),女,硕士研究生,研究方向:脑损伤与保护。E-mail: 707745746@qq.com

【通信作者】 刘广益(1963—),男,教授,硕士生导师,研究方向:脑损伤与保护。E-mail: lgy@swmu.edu.cn

于洋(1980—),女,博士,研究方向:阿尔茨海默病。E-mail: Yuyang80@swmu.edu.cn

* 共同通信作者

1 蛋白酪氨酸磷酸化与阿尔茨海默病概述

酪氨酸激酶使蛋白酪氨酸磷酸化,催化磷酸基团从 ATP 转移到蛋白底物酪氨酸残基上使其磷酸化,酪氨酸激酶分两个亚组:受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)和非受体酪氨酸激酶(nonreceptor tyrosine kinases, NRTK),分别在细胞的不同位置,受体酪氨酸激酶是一种跨膜蛋白,而非受体酪氨酸激酶在细胞内,包括胞质酪氨酸激酶与核内酪氨酸激酶^[1]。目前已发现有 50 多种不同的 RTKs,主要类型包括表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)受体、血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体、胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)受体、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)受体、Eph 受体家族等。RTK 的结构基本相似,胞外一段糖基化肽链是与配体结合的结构域,通过疏水性的跨膜区与胞内含有的酪氨酸激酶活性端结合,这些膜结合受体被生长因子、细胞因子、激素等激活。RTK 激活后主要通过 PI3K/Akt, Ras/Raf/ERK1/2, STAT 途径将细胞外信号转导至胞质并进入细胞核,

从而对各种生物过程进行调控,例如细胞增殖分化、存活和细胞周期调节。非受体酪氨酸激酶(NRTK)有 Src 家族、Tec 家族、JAK 家族、Abl 家族等^[2]。其中 Abl 和 Src 激酶具有十分重要的意义。Abl 蛋白激酶家族(Abl1, Abl2)将多种细胞外刺激与调控细胞生长、存活、侵袭、粘附和迁移的信号传导途径相联系^[3]。Src 的一些家族成员普遍表达,例如 Src、Fyn,而其他家族成员更具组织特异性,例如 Lyn 在造血细胞表达, Lck 存在于免疫系统的特定细胞内,最常见于 T 细胞中^[4]。酪氨酸激酶广泛分布在体内,其中一些对特定器官具有特异性,例如 EphA4 在海马组织中, c-Abl 在颞皮层结构中高度表达^[5]。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退行性疾病,具有隐匿发病、进行性发展的特点。年龄是 AD 的最大风险因素,随着年龄的增长,患有老年痴呆症的可能性也会增加。在临床上,它的特征是广泛的痴呆,例如记忆力减退,认知丧失,失语,判断力、执行功能障碍和行为改变,其病因尚不确定。疾病进程与 A β 聚集和 Tau 蛋白的异常磷酸化有关。它们与蛋白酪氨酸磷酸化信

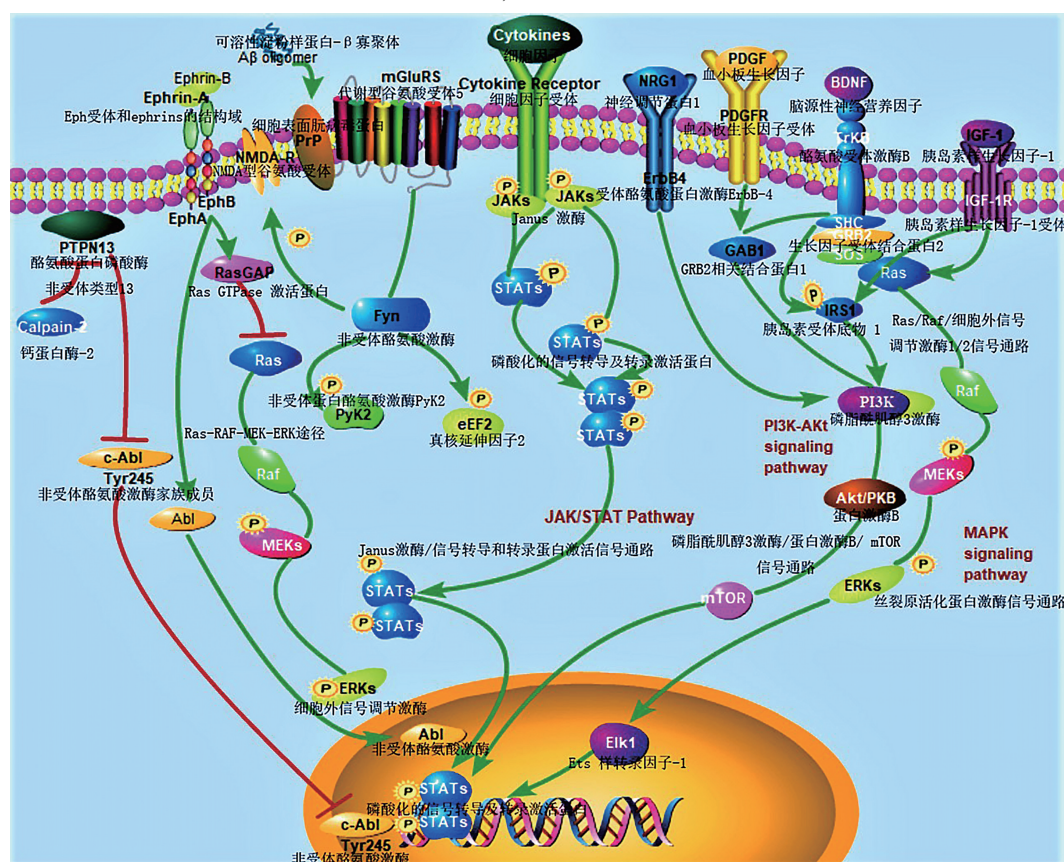


图 1 蛋白酪氨酸磷酸化信号通路

Figure 1 Protein tyrosine phosphorylation signaling pathways

号通路密切相关,酪氨酸磷酸化信号通路在 AD 的特征性病理改变中起着重要作用。研究多数集中在 PDGF 受体、IGF-1 受体、神经生长因子受体家族、Eph 家族等受体酪氨酸激酶和胞质酪氨酸激酶中的 JAK 家族、Src 家族的激酶 Fyn,以及核内的 Abl 激酶等非受体酪氨酸激酶。所以,在此对以上主要的蛋白酪氨酸磷酸化相关的信号通路 AD 的关系作简要综述。

2 蛋白酪氨酸磷酸化信号通路 AD

2.1 NRG1/ErbB4 信号通路

神经调节蛋白 1(neuregulin-1, NRG1)及其受体 ErbB2/ErbB3 和 ErbB2/ErbB4 异二聚体或 ErbB4 同源二聚体介导神经发育的多种信号通路^[6]。一些研究表明,通过调节 NRG1/ErbB4 信号可以减轻 AD 的病理生理学特征,改善 AD 动物模型中的认知缺陷,NRG1/ErbB4 信号传导与空间学习和空间记忆有关^[7]。用 NRG1 处理 APP/PS1 转基因小鼠,通过激活 ErbB4 依赖性 PI3K/Akt 途径抑制 APP/PS1 转基因小鼠的神经细胞凋亡^[6],并通过激活 ErbB4 防止可溶性 A β_{1-42} 诱导的突触的长时程增强(long-term potentiation, LTP)损伤^[4]。慢病毒载体过表达全长 I 型或 III 型 NRG1 于 AD 小鼠的海马中,结果都改善了 Morris 水迷宫行为任务的缺陷,神经病理学也得到了显著改善,A β 肽和斑块的水平显著降低。此外,还发现 I 型和 III 型 NRG1 的可溶性胞外域显著增加了神经元培养物中 A β 降解酶脑啡肽酶(neutral endopeptidase, NEP)的表达^[8]。还有报道在脑室内注射 NRG1 减轻了 13 个月大的 Tg2576 小鼠(一种 AD 动物模型)的认知障碍,NRG1 减轻了 Tg2576 小鼠脑中树突棘数量的减少,这一结果在 A β_{1-42} 诱导的大鼠原代海马神经元同样得到了证实^[9]。NRG1 还可以保护神经元免受低氧损伤^[10]。这些结果表明 NRG1 通过减轻 AD 脑中树突棘密度和神经发生的减少,从而具有治疗 AD 的潜力。

2.2 IR/IGF-1 信号通路

胰岛素和胰岛素样生长因子受体 1 型为四聚体糖蛋白,两个 α 和两个 β 亚基构成,是跨膜酪氨酸激酶受体家族成员^[11]。在大脑中,胰岛素样生长因子信号传导对于神经元生长,突触维持和神经保护是至关重要的^[12]。生理条件下,胰岛素与其受体结合会触发胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的磷酸化,从而激活 PI3K/Akt 通路,促进神经元生长,神经元存活,突触可塑性,学

习和记忆等。此外,活化的受体酪氨酸激酶使衔接蛋白 Shc 聚集,随后通过级联反应激活 ERK1/2, ERK 信号也参与学习和记忆^[13]。在 AD 中,(1)IR 和 IGF-1 直接参与 A β 的代谢和清除,IR 可增加 A β 分泌,A β 寡聚体诱导 JNK 活化,导致衔接蛋白 IRS-1 的磷酸化和降解,IRS 缺乏导致胰岛素抵抗。(2)胰岛素抵抗降低 A β 降解胰岛素降解酶(insulin degradation enzyme, IDE)的表达,降低的 IDE 进一步降低了 IDE 对 A β 降解,使 A β 累积增多。(3)IRS-1(Ser 312 和 316)的磷酸化抑制胰岛素对糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)活性的调节,这导致 Tau 的过度磷酸化进一步增加,增加了异常的 Tau 磷酸化^[14]。最近研究表明,IGF-1 还可通过调节脉络丛血-脑界面的转运或产生 A β 载体来增强脑 A β 的清除^[15]。

2.3 PDGF/PDGFR 信号通路

PDGF 是半胱氨酸结合型生长因子家族,在神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞中合成^[16]。PDGF 家族包含五个功能性亚基,它们是 A-、B-、C-和 D-多肽链的二硫键连接的同源或异源二聚体,即 PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC 和 PDGF-DD^[17]。这些生长因子通过受体酪氨酸激酶与其同源受体 PDGFR- α 和 PDGFR- β 结合,促进其在细胞上的生物学功能。PDGF 的结合刺激 PDGFR 二聚化,进一步启动细胞内信号传导。有研究报道,AD 患者血浆和脑脊液中 PDGF-BB 和可溶性 PDGFR- β 水平均升高,反映了 PDGF-BB/PDGFR- β 轴功能障碍^[18]。PDGF-BB 在调节神经祖细胞的增殖和分化中起着重要作用,而神经祖细胞在神经退行性疾病,例如 AD 的细胞替代治疗中具有巨大潜力^[19]。近年来,PDGF-CC 也参与各种神经退行性疾病如 AD、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的治疗^[20]。

2.4 BDNF/TrkB 信号通路

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养家族成员,属于支持神经元存活和发育的蛋白质家族^[21]。该家族还包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)和神经营养因子-4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5)^[22]。BDNF 和 TrkB 受体通常在成年哺乳动物大脑中表达,其中 TrkB 主要在大脑皮层、嗅球、海马、丘脑、黑质、下丘脑、齿状回、纹状体中表达,海马和皮层含量很高。有研究报道 BDNF 在 AD 大脑中减少,而 BDNF 在

调节认知和记忆方面起着重要作用,可以增强突触的神经发生和神经传递,促进突触生长,并调节突触的可塑性,BDNF 还诱导海马长时程增强,这对记忆形成很重要^[23]。BDNF 的受体包括低亲和力的 p75 和高亲和力的 TrkB 受体。BDNF 与 TrkB 受体特异性结合,一条路径通过激活细胞外 ERK1/2 信号通路,激活 PLC- γ ,产生 DAG 和 IP3,激活 ERK,从而导致 Rsk2 或 Msk1 激酶活化,进一步使 CREB 磷酸化。另一路径激活 PI3K/AKT 信号通路,发挥其对神经细胞的保护作用^[24-25]。抑制 BDNF/TrkB 通路会增加炎症细胞因子表达,并激活 JAK2/STAT3 通路,导致转录因子 C/EBP β 上调。这会导致 δ -分泌酶表达增加,导致 APP 和 Tau 被 δ -分泌酶断裂和神经元丢失^[26]。因此,BDNF/TrkB 通路受到了研发人员的广泛关注,成为探索治疗 AD 的新希望。目前成功筛选出了靶向 TrkB 受体的候选药 BrAD-R13,相关研究证实,BrAD-R13 可以激活脑内 TrkB 及其下游信号通路,提高学习、记忆能力,有望成为延缓 AD 发病发展进程的新型药物。还有研发人员生成了淀粉样蛋白 β -蛋白特异的 CD4 T 细胞(A β -T 细胞),经过基因工程处理表达 BDNF,然后将其注射到 AD 的 5xFAD 小鼠模型中。结果发现分泌 BDNF 的 A β -T 细胞有效迁移到淀粉样斑块,从而使皮质中的斑块显著降低,降低神经毒性炎症^[27]。BDNF 缺乏与 AD 的进展有关,所以脑内递送 BDNF 是一种有前途的治疗方法。

2.5 Eph 信号通路

Eph 受体是脊椎动物最大的酪氨酸激酶家族,分为两个亚组:由 9 个成员组成的 EphA 受体(Aphrin A1-8 和 EphA10)和 5 个 EphB 受体(EphB1-4 和 EphB6),在成熟哺乳动物脑内大量表达,对成熟的神经元具有重要的调节作用^[28-30]。研究表明,A β 可能会诱导 Eph 受体减少,重新获得 Eph 受体功能可以防止 A β 寡聚体引起的神经毒性,在 AD 发病机理中作为潜在的治疗靶标^[31]。目前的研究主要集中在 EphA4 和 EphB2,突触丧失是 AD 的主要病理标志之一。酪氨酸激酶受体 EphA4 参与了树突棘形态发生,突触形成和成熟,对于突触功能至关重要^[32]。Vargas 等^[33]研究发现,暴露于 A β 寡聚体的神经元在培养中,EphA4 被过度激活并通过 c-Abl 激酶相关信号途径,使树突棘丢失和突触受损。EphB2 通过增加海马神经元的突触 NMDA 受体水平和下游 p38 MAPK 和 CREB 信号传导,保护海马神经元免受 A β ₁₋₄₂ 寡聚物的毒性^[31]。而敲低海马星形胶质细胞中 EphB2 可通过抑制

APP/PS1 小鼠中丝氨酸的分泌来改善突触功能^[34]。可溶性 A β 寡聚体通过从神经元表面消耗 NMDA 型谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)来干扰突触功能,而受体酪氨酸激酶 EphB2 的过表达可以抵消该过程^[35]。EphB 受体已被研究证实与阿尔茨海默病等神经系统疾病相关,因此可能会成为临床干预性的潜在治疗。

2.6 A β -PrP^C-mGluR5-Fyn 信号通路

可溶性淀粉样蛋白- β 寡聚体(A β o)引发阿尔茨海默氏病,A β 寡聚体可通过与细胞表面朊病毒蛋白(prion protein, PrP^C)结合,PrP^C 在神经元突触后富集,只有共表达代谢型谷氨酸受体 mGluR5,才能使 PrP^C 结合的 A β 激活 Fyn。Fyn 信号引起 mGluR5 的 NR2B 亚基的酪氨酸磷酸化,然后表面 NMDAR 损失,Pyk2 和 eEF2 持续激活。通过 A β o-PrP^C-mGluR5 复合物的信号转导导致树突棘损失,急性暴露于 A β o 激活依赖 PrP^C、mGluR5 和 Fyn 的神经元信号通路,破坏神经元功能^[36-38]。Fyn 还可以促进 Tau 过度磷酸化,之前研究报道 AD 患者脑组织中 Fyn 蛋白水平升高,尤其是小脑和海马体中^[39]。而 Fyn 激酶活性的抑制可使小鼠突触功能和记忆力的改善^[40]。AZD0530 能有效抑制 Fyn 并阻止 A β 诱导的 Fyn 信号传导,靶向 Fyn 可以逆转 AD 小鼠模型中发现的记忆缺陷,并挽救突触密度的丧失^[41]。因此,AZD0530 是一种有希望的候选药物,可能是治疗 AD 病理学的可行靶标。

2.7 JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路是细胞因子刺激的信号传导通路,参与许多重要的生物学过程,例如细胞增殖,分化,凋亡和免疫调节^[42]。与其它信号通路相比,传递过程相对简单,主要由三个部分组成:酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT。JAK 是非跨膜的酪氨酸激酶,其家族由 4 个成员组成:JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2。STAT 在信号转导和转录激活上起着重要作用。当前,已经发现 STAT 家族的六个成员,即 STAT1-STAT6。STAT 蛋白可以在结构上分为以下功能区段:N-端保守序列、DNA 结合区、SH3 结构域、SH2 结构域及 C-端的转录激活区^[43]。结合临床数据,通过全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS),最新研究表明 AD 的程度与 JAK-STAT 途径中的分子参与遗传关联的强度相关。使用四个独立的 RNA 表达数据集,找到了 AD 中 JAK-STAT 途径基因调节改变的证据^[44]。还有研究发现在 5xFAD 小鼠脑中 A β 斑块沉积之前,小胶质细胞中有明显的炎性激

活,细胞因子水平发生改变,并且 JAK-STAT 通路相关蛋白质上调,可溶性 A β 水平显著增加^[45]。这些结果表明 JAK-STAT 信号通路与 AD 有密切联系。

2.8 calpain-2-PTPN13/c-Abl 信号通路

calpain-2-PTPN13/c-Abl 途径,钙蛋白酶-2 (calpain-2) 激活通过 PTPN13/c-Abl 途径增加 Tau 磷酸化,最近发现大脑中的两种主要钙蛋白酶同种型,证据表明钙蛋白酶-1 (calpain-1) 和钙蛋白酶-2 (calpain-2) 在生理和病理条件下发挥相反的功能,这可能与它们不同的 C 末端 PDZ 结合序列有关。calpain-1 是诱导海马 LTP 和某些形式的学习记忆所必需的,而 calpain-2 激活限制了 LTP 和学习记忆^[46-47]。有研究发现,反复脑震荡或 TBI 后促进缠结形成并加速 AD 病理学的发展。TBI 后,calpain-2 切割 PTPN13,激活 c-Abl 并触发 Tau 酪氨酸磷酸化和 Tau 寡聚体形成,TBI 后施用钙蛋白酶-2 选择性抑制剂减少 TBI 诱导的钙蛋白酶-2 激活,Tau 酪氨酸磷酸化和 Tau 寡聚体形成,最终减少 Tau 蛋白聚集和 AD 发病^[48]。

3 小结与展望

AD 作为一种以认知学习障碍为主要临床特征的慢性神经退行性疾病,是老年痴呆的最主要病因,迄今为止没有有效的治愈方法。蛋白酪氨酸磷酸化信号通路作为调节神经元细胞丢失和凋亡的重要信号转导途径,可能是 AD 治疗的新方向。大量实验研究表明,异常的酪氨酸磷酸化信号通路在 AD 中造成的神经细胞损伤机制中起着重要作用。酪氨酸激酶抑制剂如达沙替尼阻断 Src 和 Lyn 和马替尼阻断 c-kit,可对 AD 所造成的细胞损伤进行修复并具有直接的神经保护作用,为治疗阿尔茨海默病提供了新的希望与方向^[49-50]。

参考文献:

- [1] Gago I, Rusiecka I, Kocić I. Tyrosine kinase inhibitor as a new therapy for ischemic stroke and other neurologic diseases: is there any hope for a better outcome? [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(6): 836-844.
- [2] Siveen KS, Prabhu KS, Achkar IW, et al. Role of non receptor tyrosine kinases in hematological malignances and its targeting by natural products [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 31.
- [3] Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J, et al. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(8): 559-571.
- [4] Min SS, An J, Lee JH, et al. Neuregulin-1 prevents amyloid beta-induced impairment of long-term potentiation in hippocampal slices via ErbB4 [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 505(1): 6-9.
- [5] Chen L, Wang Z, Tang B, et al. Altered expression of c-Abl in patients with epilepsy and in a rat model [J]. *Synapse*, 2014, 68(7): 306-316.
- [6] Mei L, Nave KA. Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases [J]. *Neuron*, 2014, 83(1): 27-49.
- [7] Tian J, Geng F, Gao F, et al. Down-regulation of neuregulin1/ErbB4 signaling in the hippocampus is critical for learning and memory [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 3976-3987.
- [8] Xu J, de Winter F, Farrokhi C, et al. Neuregulin 1 improves cognitive deficits and neuropathology in an Alzheimer's disease model [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31692.
- [9] Ryu J, Hong BH, Kim YJ, et al. Neuregulin-1 attenuates cognitive function impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(2): e2117.
- [10] Yoo SY, Yoo JY, Kim HB, et al. Neuregulin-1 protects neuronal cells against damage due to CoCl₂-induced hypoxia by suppressing hypoxia-inducible factor-1 α and P53 in SH-SY5Y cells [J]. *Int Neurol J*, 2019, 23(2): S111-S118.
- [11] Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. *Cell*, 2000, 103(2): 211-225.
- [12] Stockhorst U, de Fries D, Steingrueber HJ, et al. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans [J]. *Physiol Behav*, 2004, 83(1): 47-54.
- [13] Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, et al. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 204.
- [14] Ma QL, Yang F, Rosario ER, et al. Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 9078-9089.
- [15] Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 76-81.
- [16] Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, et al. PDGF/PDGFR axis in the neural systems [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 63-74.
- [17] Kazlauskas A. PDGFs and their receptors [J]. *Gene*, 2017, 614: 1-7.
- [18] Sagare AP, Sweeney MD, Makshanoff J, et al. Shedding of soluble platelet-derived growth factor receptor-beta from human brain pericytes [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 607: 97-101.
- [19] Chen Q, Song H, Liu C, et al. The interaction of EphA4 with PDGFR β regulates proliferation and neuronal differentiation of neural progenitor cells *in vitro* and promotes Neurogenesis *in vivo* [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 7.
- [20] Lee C, Zhang F, Tang Z, et al. PDGF-C: a new performer in the neurovascular interplay [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(8): 474-486.
- [21] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1170.

- [22] Acheson A, Conover JC, Fandl JP, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death [J]. *Nature*, 1995, 374(6521): 450–453.
- [23] Lu B, Nagappan G, Guan X, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 401–416.
- [24] Zhang Z, Fan J, Ren Y, et al. The release of glutamate from cortical neurons regulated by BDNF via the TrkB/Src/PLC- γ 1 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1): 144–151.
- [25] Szatmari E, Kalita KB, Kharebava G, et al. Role of kinase suppressor of Ras - 1 in neuronal survival signaling by extracellular signal-regulated kinase 1/2 [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(42): 11389–11400.
- [26] Wang ZH, Xiang J, Liu X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 655–669.
- [27] Eremenko E, Mittal K, Berner O, et al. BDNF-producing, amyloid beta-specific CD4 T cells as targeted drug-delivery vehicles in Alzheimer's disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 424–434.
- [28] Darling TK, Lamb TJ. Emerging roles for Eph receptors and ephrin ligands in immunity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1473.
- [29] Hruska M, Dalva MB. Ephrin regulation of synapse formation, function and plasticity [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2012, 50(1): 35–44.
- [30] Henkemeyer M, Itkis OS, Ngo M, et al. Multiple EphB receptor tyrosine kinases shape dendritic spines in the hippocampus [J]. *J Cell Biol*, 2003, 163(6): 1313–1326.
- [31] Dines M, Lamprecht R. The role of ephs and ephrins in memory formation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(4): pyv106.
- [32] Chen Y, Fu AK, Ip NY. Eph receptors at synapses; implications in neurodegenerative diseases [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(3): 606–611.
- [33] Vargas LM, Leal N, Estrada LD, et al. EphA4 activation of c-Abl mediates synaptic loss and LTP blockade caused by amyloid- β oligomers [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92309.
- [34] Qi L, Cui EH, Ji CM, et al. Specific knockdown of hippocampal astroglial EphB2 improves synaptic function via inhibition of D-serine secretion in APP/PS1 mice [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 1073–1083.
- [35] Cissé M, Halabisky B, Harris J, et al. Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model [J]. *Nature*, 2011, 469(7328): 47–52.
- [36] Yang K, Belrose J, Trepanier CH, et al. Fyn, a potential target for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27(2): 243–252.
- [37] Nygaard HB. Targeting fyn kinase in Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(4): 369–376.
- [38] Um JW, Nygaard HB, Heiss JK, et al. Alzheimer amyloid- β oligomer bound to postsynaptic prion protein activates Fyn to impair neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(9): 1227–1235.
- [39] Zahratka JA, Shao Y, Shaw M, et al. Regulatory region genetic variation is associated with FYN expression in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 51: 43–53.
- [40] Kaufman AC, Salazar SV, Haas LT, et al. Fyn inhibition rescues established memory and synapse loss in Alzheimer mice [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 953–971.
- [41] Cochran JN, Hall AM, Roberson ED. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 103: 18–28.
- [42] Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a major regulator of infection and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 58.
- [43] Walker DG, Whetzel AM, Lue LF. Expression of suppressor of cytokine signaling genes in human elderly and Alzheimer's disease brains and human microglia [J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 121–137.
- [44] Nevado-Holgado AJ, Ribe E, Thei L, et al. Genetic and real-world clinical data, combined with empirical validation, nominate jak-stat signaling as a target for Alzheimer's disease therapeutic development [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 425.
- [45] Boza-Serrano A, Yang Y, Paulus A, et al. Innate immune alterations are elicited in microglial cells before plaque deposition in the Alzheimer's disease mouse model 5xFAD [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1550.
- [46] Wang Y, Zhu G, Briz V, et al. A molecular brake controls the magnitude of long-term potentiation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3051.
- [47] Liu Y, Wang Y, Zhu G, et al. A calpain-2 selective inhibitor enhances learning & memory by prolonging ERK activation [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105: 471–477.
- [48] Wang Y, Hall RA, Lee M, et al. The tyrosine phosphatase PTPN13/FAP-1 links calpain-2, TBI and tau tyrosine phosphorylation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11771.
- [49] Dhawan G, Floden AM, Combs CK. Amyloid - β oligomers stimulate microglia through a tyrosine kinase dependent mechanism [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(10): 2247–2261.
- [50] Piette F, Belmin J, Vincent H, et al. Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2011, 3(2): 16.

[收稿日期]2020-08-14