

人脑组织库建设对阿尔茨海默病研究的意义

杜鹃 杨倩 米世雄 樊平 崔慧先 黄越

【摘要】 阿尔茨海默病是使老年人群丧失脑功能的主要疾病,阿尔茨海默病研究不仅揭示脑功能,而且对提高老年人生活质量具有重要意义。其突破性研究进展离不开以阿尔茨海默病人脑组织为材料进行的直接研究,脑库收集人脑组织样本并作为重要技术平台在神经系统疾病的诊断、治疗、预防中发挥重要作用。本文重点关注 2018–2020 年在国际顶级期刊发表的人脑组织参与阿尔茨海默病研究的重大学术成果,展示脑库在神经科学领域相关疾病研究中的意义和价值。

【关键词】 阿尔茨海默病; 人脑组织库(非 MeSH 词); 综述

The significance of human brain banking construction for Alzheimer's disease research

DU Juan¹, YANG Qian², MI Shi-xiong², FAN Ping¹, CUI Hui-xian¹, HUANG Yue³

¹Department of Anatomy, Human Brain Bank, Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Neurodegenerative Disease Mechanism, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

²Department of Anatomy, Human Brain Bank, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

³Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

Corresponding authors: CUI Hui-xian (Email: cuihxf@126.com);

HUANG Yue (Email: yue.huang@ncrcnd.org.cn)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is the major cause leading to loss of brain function in the elderly. Research in AD and related disorders is not only a means to reveal brain function, but also enhances quality of life in the elderly. In the breakthrough knowledge about AD, studies on human brain tissues affected by AD are essential. The human brain bank collects human brain tissues and plays an important role in the disease diagnosis and reveals the pathogenesis of the disease, thus leading to appropriate treatment and prevention strategies. This article elaborates the contributions of human brain banking in the research of AD and related diseases through summarizing scientific research results using human brain tissues published in the international top journals in 2018–2020.

【Key words】 Alzheimer disease; Human brain bank (not in MeSH); Review

Conflicts of interest: none declared

随着人口老龄化的加剧,神经退行性病变越来越严重影响人类健康,给家庭和社会造成巨大精神和经济负担。美国、欧盟、日本等发达国家纷纷启

动“脑计划”以揭示大脑奥秘。我国科学家经过多年酝酿,依据科技创新 2030——“脑科学与类脑研究”提出研究方向,围绕脑认知原理解析、认知功能障碍相关重大脑疾病发病机制与干预技术研究、类脑计算与脑机智能技术及应用、儿童青少年脑智发育研究、技术平台建设共五方面部署。其中,针对阿尔茨海默病的研究,以人群为主要研究对象,探讨标志物异常表征、新型发病机制、危险因素综合干预、认知功能训练平台、新型药物等,从而揭示参与阿尔茨海默病发生与发展的新机制。然而,对人脑本质性的认识往往依赖于以人脑组织为材料进行的直接研究,但受限于伦理学,研究者难以通过外

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.04.004

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学人体解剖学教研室 河北医科大学人脑组织库 河北省神经退行性疾病机制研究重点实验室(杜鹃,樊平,崔慧先);050017 石家庄,河北医科大学人体解剖学教研室 河北医科大学人脑组织库(杨倩,米世雄);100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心(黄越)

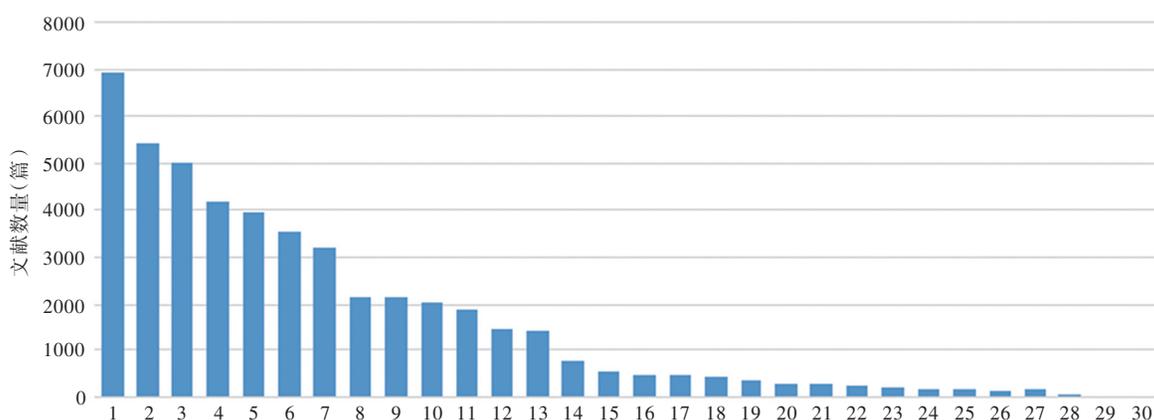
通讯作者:崔慧先,Email:cuihxf@126.com;

黄越,Email:yue.huang@ncrcnd.org.cn

表 1 2018–2020 年发表的人脑组织在阿尔茨海默病及相关疾病研究成果

Table 1. Research on the use of human brain tissues in Alzheimer’s disease and related diseases published during 2018–2020

通讯作者	发表年	文题	杂志	人脑组织数量(个)
Petrucelli L 和 Fitzpatrick AWP ^[3]	2020	Posttranslational modifications mediate the structural diversity of tauopathy strains	Cell	3
Goedert M 和 Scheres SHW ^[4]	2020	Novel tau filament fold in corticobasal degeneration	Nature	3
Scheres SHW 和 Goedert M ^[5]	2020	Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy	Nature	8
Kellis M 和 Tsai LH ^[8]	2019	Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer’s disease	Nature	48
Heneka MT ^[9]	2019	NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology	Nature	17
Attwell D ^[10]	2019	Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer’s disease via signaling to pericytes	Science	13
Konnerth A ^[11]	2019	A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation	Science	2
Holtzman DM ^[12]	2019	The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans	Science	6
Fiers M 和 De Strooper B ^[13]	2020	Spatial transcriptomics and in situ sequencing to study Alzheimer’s disease	Cell	6
Chun J ^[14]	2018	Somatic APP gene recombination in Alzheimer’s disease and normal neurons	Nature	12



1, Abeta; 2, Tau; 3, Pathology; 4, Imaging; 5, Mild cognitive impairment; 6, Biomarkers; 7, Gene; 8, MRI; 9, Metabolism; 10, Vascular; 11, PET; 12, Kinase; 13, Immune; 14, Autophagy; 15, Clinical trial; 16, Subjective cognitive; 17, Neuronal loss; 18, Astrocyte; 19, Proteomics; 20, GWAS; 21, Glia; 22, Transcriptome; 23, Clinical research; 24, Proteasome; 25, Genomics; 26, Mitophagy; 27, Endocytosis; 28, Transgenic model; 29, Exocytosis; 30, Noncoding RNA

图 1 2018–2020 年 PubMed 中阿尔茨海默病研究所出现的关键词

Figure 1 Keywords appeared in the research of Alzheimer’s disease through searching PubMed limited from 2018 to 2020.

科手术获得正常脑组织样本,更难以获得完整脑组织。因此,建设人脑组织库(以下简称脑库),收集尸检和活检的人脑组织、采集捐献者生前疾病信息,从而为科学工作搭建平台,以直接研究疾病本体的模式揭示脑疾病的本质^[1]。文献综述有助于揭示某一特定领域的研究发展历史和未来研究之趋势^[2],本文重点回顾既往 3 年 *Cell*、*Nature* 和 *Science* 等国际顶级期刊发表的人脑组织与阿尔茨海默病及相关疾病研究成果(表 1),旨在综述人脑组织在阿尔茨海默病研究中的应用,以作为我国相关研究的借鉴。

一、研究关注点

检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据

库(PubMed)2018–2020 年文题和(或)摘要同时出现阿尔茨海默病及其他关键词的文献共 48 305 篇,发现 β -淀粉样蛋白(A β)、tau 蛋白和病理仍为目前阿尔茨海默病研究的主题,分别为 6955、5426 和 5006 篇,各占文献总量的 14.40%、11.23% 和 10.36%(图 1)。

二、人脑组织研究取得的突破性进展

1. 蛋白质分子生物学结构研究 2020 年,美国哥伦比亚大学和梅奥诊所(Mayo Clinic)联合在 *Cell* 发表研究成果,研究者从来自梅奥诊所脑库的 2 例皮质基底节变性(CBD)和 1 例阿尔茨海默病的人脑组织中提取 tau 蛋白并行冷冻电子显微镜检查,通过比较二者 tau 蛋白纤维结构和翻译后修饰,发现

tau 蛋白泛素化可以修饰 tau 蛋白纤维之间的界面,进而提出基于结构的模型分析,建立多态 tau 蛋白纤维结构与神经退行性病变之间的框架^[3]。同年,英国剑桥大学 MRC 分子生物实验室对来自其脑库的 3 例皮质基底节变性的人脑组织进行研究,发现其存在 4R tau 蛋白纤维结构^[4];该实验室还对来自剑桥大学脑库的 5 例多系统萎缩(MSA)和 3 例路易体痴呆(DLB)的人脑组织提取共核蛋白并分析其结构,发现 α -突触核蛋白(α -Syn)包涵体由两种类型纤维组成,每种纤维亦由两种原纤维组成,即每种纤维中非蛋白分子均存在于两种原纤维界面上,且多系统萎缩与路易体痴呆人脑组织 α -Syn 蛋白丝不同^[5],这两项研究成果均发表于 *Nature*。可见蛋白质功能由其结构决定,因此,蛋白质分子生物学结构对药物设计与研发以及疾病治疗具有重要意义。

2. 单细胞转录组学研究 美国 Rush 大学医学中心 Rush 脑库接受捐献的标准是捐献者须有生前标准化临床随访资料,且这些临床资料的采集是以临床研究项目开展的。美国麻省理工学院脑与认知科学系基于信仰与 Rush 记忆和衰老研究(Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project)^[6-7]对 Rush 脑库的人脑组织进行阿尔茨海默病单细胞转录组学研究,取材 24 例阿尔茨海默病和 24 例正常对照人脑组织的前额叶皮质,分析 6 种神经细胞类型,即兴奋性神经元、抑制性神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质前体细胞,共获得 80 660 个单细胞转录组,包括与病理和特征有关的髓鞘形成、炎症反应和神经元存活的调节因子,从而认为髓鞘形成参与阿尔茨海默病的发生^[8]。

3. 炎症反应与 tau 蛋白病理发生机制研究 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体激活可导致 tau 蛋白病理改变^[9]。德国 Bonn 大学医院对来自 Barcelona 临床医院生物样本库的 9 例额颞叶痴呆(FTD)和 8 例正常对照的人脑组织进行验证,结合转基因动物模型发现,NLRP3 炎性小体激活时聚集于小胶质细胞内,促使 Caspase-1 和下游白细胞介素-1 β (IL-1 β)释放;通过调节 tau 蛋白激酶和磷酸酯酶以减少 tau 蛋白高度磷酸化和聚集,从而减弱 NLRP3 炎性小体功能;脑组织内注射 A β 可 NLRP3 依赖方式诱导病理性 tau 蛋白纤维形成^[9]。

4. β -淀粉样蛋白寡聚体通过血管周细胞收缩毛细血管研究 A β 寡聚体可以通过血管周细胞收缩

阿尔茨海默病人脑组织的毛细血管^[10]。阿尔茨海默病早期脑血流量减少,因脑组织中的绝大多数血管阻力存在于毛细血管,表现为毛细血管壁可收缩周细胞功能障碍,因此有研究者验证是否存在 A β 通过周细胞收缩毛细血管的现象。英国伦敦大学学院(UCL)和 Queen Square 国家神经内外科医院对 13 例肿瘤手术切除的大脑皮质行免疫组化染色,结果显示,6 例无 A β 沉积,3 例 A β 适度沉积,4 例 A β 大量沉积,随着 A β 沉积的加重,毛细血管管径逐渐变小。脑组织毛细血管周细胞上的 A β 压缩脑血管,这是由 A β 产生活性氧引起内皮素-1(ET-1)的释放、激活周细胞 ETA 受体所致^[10]。该研究结论在啮齿动物模型中得到验证,阿尔茨海默病小鼠模型脑组织中亦发生毛细血管收缩而非小动脉收缩^[10]。因此,抑制 A β 引起的毛细血管收缩可能减少阿尔茨海默病患者的能量缺乏、改善神经退行性变。

5. β -淀粉样蛋白依赖性神经元高度激活的恶性循环 德国慕尼黑工业大学研究所用阿尔茨海默病人脑组织来自美国麻省总医院麻省 ADRC 神经病理核心实验室,取材 1 例 67 岁男性阿尔茨海默病患者(Braak 分期 VI 期)脑组织用于制备水溶性提取物,取材 1 例 69 岁女性阿尔茨海默病患者(Braak 分期 V 期)的大脑皮质用于分离淀粉样斑块,结合 A β 沉积小鼠模型发现,神经元高活化是由于抑制谷氨酸再摄取引起的,A β 介导的神经元激活具有明显的神经元特异性;进一步对存在阿尔茨海默病病理改变的人脑组织进行 A β 二聚体提取和纯化,同样发现上述正反馈现象,并认为该现象是阿尔茨海默病神经炎性斑[NPs, 亦称老年斑(SPs)]形成的早期机制,表明阿尔茨海默病早期环路功能障碍系 A β 依赖性神经元高度激活所致^[11]。

6. 睡眠-觉醒周期对脑间质液 tau 蛋白的调节研究 睡眠-觉醒周期可以调节阿尔茨海默病人脑组织间质液和脑脊液中的累积 A β 水平^[12],而慢性睡眠剥夺可促进 A β 斑块形成,其中,tau 蛋白的累积可以驱动阿尔茨海默病的神经退化。美国华盛顿大学纳入 8 ~ 16 只小鼠(B6C3F1/J, P301S, B6C3-Tg, APP/PS-1)的脑组织以及 6 例认知功能正常者(30 ~ 60 岁)的脑脊液,以探讨睡眠-觉醒周期和睡眠剥夺是否影响脑间质液和脑脊液中 tau 蛋白表达、形成和扩散。结果显示,小鼠脑间质液 tau 蛋白水平在正常觉醒期较睡眠期增加约 90%、在睡眠剥夺期较睡眠期间增加 100%,人脑脊液 tau 蛋白水平在睡眠

剥夺期较睡眠期增加 > 50%; 进一步观察 tau 蛋白形成和扩散, 发现慢性睡眠剥夺可促进小鼠脑间质液 tau 蛋白的病理性扩散, 特别是小鼠的化学驱动觉醒可显著升高脑间质液中 A β 和 tau 蛋白水平, 表明睡眠-觉醒周期可以调节脑间质液 tau 蛋白的表达, 睡眠剥夺可以增加脑间质液和脑脊液中 tau 蛋白的表达和病理性扩散^[12]。

7. 空间转录组 and 原位测序研究 比利时 VIB 脑疾病研究中心从荷兰脑库获取 3 例阿尔茨海默病 (平均年龄 76 岁) 以及 3 例非痴呆对照 (平均年龄为 75 岁) 人脑组织额上回样本, 均为女性。他们在前期的动物实验中采用空间转录组学观察到, 阿尔茨海默病小鼠模型 A β 斑块周围直径 100 μ m 的结构域内发生转录变化, 证实阿尔茨海默病早期改变与髓鞘和少突胶质细胞相关基因有关, 而阿尔茨海默病后期改变则与补体系统、氧化应激、溶酶体和炎症相关基因有关, 并进一步采用原位测序方法在小鼠和人脑组织切片上得到确认^[13]。由此可见, 全基因组空间转录组学为阐明阿尔茨海默病及其他脑疾病提供了一种前所未有的方法。

8. 体细胞 APP 基因重组研究 人脑多样性和复杂性被广泛认为是编码在 1 个恒定的基因组中, 而体细胞基因重组通过改变种系 DNA 序列以增加分子多样性, 理论上可以改变这种编码, 但并未在人脑组织中证实。美国 Sanford Burnham Prebys 医学研究所研究用新鲜人脑组织由美国圣地亚哥大学阿尔茨海默病研究中心、加州大学欧文分校神经损伤和障碍研究所和马里兰大学脑组织库提供, 包括 7 例散发性阿尔茨海默病和 7 例正常对照人脑组织, 该项研究发现阿尔茨海默病相关编码 β -淀粉样前体蛋白 (APP) 的基因在神经元中以数千种变体“基因组 cDNAs”的嵌合体形式存在^[14]。DNA 原位杂交鉴定出单个神经元中基因组 cDNAs 与野生型位点不同, 而非神经元中不存在基因组 cDNAs, 神经元“反向插入”RNA 产生基因组 cDNAs, 这一过程包括转录、DNA 断裂、逆转录酶活性和老化。散发性阿尔茨海默病人脑组织神经元可见增加的基因组 cDNAs 多样性, 包括 11 种已知的与家族性阿尔茨海默病相关的突变, 而正常对照人脑组织神经元则不存在这些突变, 表明神经元基因重组可能允许“记录”神经活动, 选择性“回放”绕过剪接表达的首选基因变体, 这对细胞多样性、学习和记忆、可塑性以及脑疾病均有影响^[14]。

9. 大脑皮质环状 RNA 表达图谱显示出临床与病理的关联性 美国华盛顿大学医学院对来自其 Knight 阿尔茨海默病研究中心的 83 例阿尔茨海默病和 13 例正常对照人脑组织的顶叶皮质进行 RNA 测序, 并参考西奈山脑库 (MSBB) 中阿尔茨海默病 RNA 测序数据, 定量测定阿尔茨海默病背景下顶叶皮质环状 RNA (circRNA) 的表达变化, 结果显示, circRNA 含量与阿尔茨海默病诊断、临床痴呆严重程度和神经病理严重程度显著相关, 而大多数阿尔茨海默病相关 circRNA 与 mRNA 表达无关, 亦与各类型神经细胞比例无关^[15]。该项研究还观察到, 阿尔茨海默病相关 circRNA 与已知的阿尔茨海默病相关致病基因 (APP、SNCA) 共表达, 并在阿尔茨海默病相关 circRNA 中识别出潜在的靶向致病微小 RNA (micRNA) 结合位点。上述研究结果强调了分析非线性 RNA 的重要性, 并可用于支持 circRNA 在阿尔茨海默病发病机制中潜在作用的研究^[15]。

由此可见, 通过总结 2018–2020 年阿尔茨海默病及相关疾病的重大研究成果, 发现人脑组织在阿尔茨海默病及相关疾病的突破性研究中发挥重要作用。虽然人脑组织数量是脑库建设的衡量指标之一, 但并不完全取决于人脑组织的储存数量, 例如, *Cell*、*Nature* 和 *Science* 等国际顶级期刊发表的相关研究中人脑组织数量均较少 (表 1), 而是更主要取决于研究问题、研究技术和方法, 以及各交叉学科技术的融合。

为适应神经科学和神经病学研究的快速发展, 我国的脑库逐步建立并完善。2017 年, 以基础医学院为核心, 我国成立中国人脑组织库协作联盟, 制订《中国人脑组织库标准化操作方案》^[16-17]; 还成立中国解剖学会人脑库研究分会。同年, 国家科技部批准依托中国医学科学院北京协和医学院和浙江大学医学院成立国家发育和功能人脑组织资源库、国家健康和疾病人脑组织资源库。2018 年, 以临床医学院为核心, 国家神经系统疾病临床医学研究中心筹建中心脑库共同体^[18]。河北医科大学脑库作为中国人脑组织库协作联盟单位和国家发育和功能人脑组织资源库共建单位, 积极参与并撰写《人脑组织库生物安全防护共识》(待发表)。通过各单位的共同努力, 在一定程度上改善我国科学家“无脑可用”的窘迫状况^[19]。基于这些样本资源, 国内研究者在中国人脑病理与生前认知功能相关性、衰老及阿尔茨海默病人脑组织 A β 斑块蛋白质谱等方

面开展相关研究^[20]。同时,针对我国脑科学研究的逐步推进,脑库作为其中的重要技术平台,参与到阿尔茨海默病等认知功能障碍疾病的队列研究中,共享样本和数据,结合临床诊断和尸检病理,揭示阿尔茨海默病发生发展的新机制、筛查作用明确且可干预的危险因素、获得早期精确诊断标志物和治疗靶点,从而在神经系统疾病诊断、治疗、预防中发挥越来越重要的作用。坚信我国脑库的发展将更加具有国际影响力和竞争力!

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ma C, Bao AM, Yan XX. Significance of human brain banking and recent advances in China and foreign countries [J]. *Chongqing Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2019, 44:547-550.[马超, 包爱民, 严小新. 人脑组织库建设的意义与国内外进展[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44:547-550.]
- [2] Tang K, Wan M, Zhang H, Zhang Q, Yang Q, Chen K, Wang N, Zhang D, Qiu W, Ma C. The top 100 most-cited articles citing human brain banking from 1970 to 2020: a bibliometric analysis[J]. *Cell Tissue Bank*, 2020, 21:685-697.
- [3] Arakhamia T, Lee CE, Carlomagno Y, Duong DM, Kundinger SR, Wang K, Williams D, DeTure M, Dickson DW, Cook CN, Seyfried NT, Petrucelli L, Fitzpatrick AWP. Posttranslational modifications mediate the structural diversity of tauopathy strains[J]. *Cell*, 2020, 180:633-644.
- [4] Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, Ikeuchi T, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration[J]. *Nature*, 2020, 580: 283-287.
- [5] Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, Kametani F, Murzin AG, Ghetti B, Matsubara T, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Murayama S, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M. Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy[J]. *Nature*, 2020, 585:464-469.
- [6] Bennett DA, Buchman AS, Boyle PA, Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA. Religious orders study and rush memory and aging project[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(s1):161-189.
- [7] Bennett DA, Wilson RS, Arvanitakis Z, Boyle PA, de Toledo-Morrell L, Schneider JA. Selected findings from the Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33 Suppl 1:397-403.
- [8] Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, Gao F, Mohammadi S, Young JZ, Menon M, He L, Abdurrob F, Jiang X, Martorell AJ, Ransohoff RM, Hafler BP, Bennett DA, Kellis M, Tsai LH. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2019, 570:332-337.
- [9] Ising C, Venegas C, Zhang S, Scheiblich H, Schmidt SV, Vieira-Saecker A, Schwartz S, Albasset S, McManus RM, Tejera D, Griep A, Santarelli F, Brosseron F, Opitz S, Stunden J, Merten M, Kaye R, Golenbock DT, Blum D, Latz E, Buée L, Heneka MT. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. *Nature*, 2019, 575:669-673.
- [10] Nortley R, Korte N, Izquierdo P, Hirunpattarasilp C, Mishra A, Jaunmuktane Z, Kyrygyri V, Pfeiffer T, Khennouf L, Madry C, Gong H, Richard-Loendt A, Huang W, Saito T, Saido TC, Brandner S, Sethi H, Attwell D. Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes[J]. *Science*, 2019, 365:eaav9518.
- [11] Zott B, Simon MM, Hong W, Unger F, Chen-Engerer HJ, Frosch MP, Sakmann B, Walsh DM, Konnerth A. A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation [J]. *Science*, 2019, 365:559-565.
- [12] Holth JK, Fritsch SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, Finn MB, Manis M, Geerling JC, Fuller PM, Lucey BP, Holtzman DM. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans [J]. *Science*, 2019, 363:880-884.
- [13] Chen WT, Lu A, Craessaerts K, Pavie B, Sala Frigerio C, Corthout N, Qian X, Laláková J, Kühnemund M, Voytyuk I, Wolfs L, Mancuso R, Salta E, Balusu S, Snellinx A, Munck S, Jurek A, Fernandez Navarro J, Saido TC, Huitinga I, Lundeberg J, Fiers M, De Strooper B. Spatial transcriptomics and in situ sequencing to study Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2020, 182:976-991.
- [14] Lee MH, Siddoway B, Kaeser GE, Segota I, Rivera R, Romanow WJ, Liu CS, Park C, Kennedy G, Long T, Chun J. Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons [J]. *Nature*, 2018, 563:639-645.
- [15] Dube U, Del-Aguila JL, Li Z, Budde JP, Jiang S, Hsu S, Ibanez L, Fernandez MV, Farias F, Norton J, Gentsch J, Wang F, Salloway S, Masters CL, Lee JH, Graff-Radford NR, Chhatwal JP, Bateman RJ, Morris JC, Karch CM, Harari O, Cruchaga C. Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). An atlas of cortical circular RNA expression in Alzheimer disease brains demonstrates clinical and pathological associations [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22:1903-1912.
- [16] Qiu WY, Ma C, Bao AM, Zhu KQ, Huang Y, Yan XX, Zhang J, Zhong CJ, Zhou JN, Shen Y, Zheng XY, Zhang LW, Shu YS, Tang BS, Zhang ZX, Duan SM. Standardized operational protocol for human brain banking in China [J]. *Jie Pou Xue Bao*, 2017, 48:334-341.[仇文颖, 马超, 包爱民, 竺可青, 黄越, 严小新, 章京, 钟春玖, 周江宁, 申勇, 郑晓琰, 张力伟, 舒友生, 唐北沙, 张振馨, 段树民. 中国人脑组织库标准化操作方案[J]. 解剖学报, 2017, 48:334-341.]
- [17] Qiu W, Zhang H, Bao A, Zhu K, Huang Y, Yan X, Zhang J, Zhong C, Shen Y, Zhou J, Zheng X, Zhang L, Shu Y, Tang B, Zhang Z, Wang G, Zhou R, Sun B, Gong C, Duan S, Ma C. Standardized operational protocol for Human Brain Banking in China[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35:270-276.
- [18] Cao LX, Huang Y, Cai ZY, Chan P, Chen SD, Fan DS, Fang BY, Guo YJ, Han Y, Huang HP, Ji WJ, Li HY, Liu K, Pei Z, Peng DT, Shi FD, Sui Y, Tang BS, Wang F, Wang W, Wang ZX, Wu AH, Xu Y, Yang DD, Zhang GF, Zhang LW, Zhang ZT, Zhao W, Zhao XQ, Wang YJ. Brain bank in neurology history and development [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:914-923.[曹凌晓, 黄越, 蔡志友, 陈彪, 陈生弟, 樊东升, 方伯言, 郭燕军, 韩璠, 黄华品, 纪文军, 李红燕, 刘坤, 裴中, 彭丹涛, 施福东, 隋轶, 唐北沙, 王枫, 王雯, 王朝霞, 吴安华, 徐运, 杨东东, 张国富, 张力伟, 张振涛, 赵伟, 赵性泉, 王拥军. 脑库与神经病学建设[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20:914-923.]
- [19] Duan SM, Bao AM. Building up Chinese Human Brain Bank to facilitate brain science in China [J]. *Ke Ji Dao Bao*, 2019, 37:1. [段树民, 包爱民. 建设中国人脑库, 助力中国脑科学研究 [J]. 科技导报, 2019, 37:1.]
- [20] Xiong F, Ge W, Ma C. Quantitative proteomics reveals distinct composition of amyloid plaques in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15:429-440.

(收稿日期: 2021-04-09)

(本文编辑: 彭一帆)