

阿尔茨海默病的生物学标志及其靶向治疗

王政 乐卫东

【关键词】 阿尔茨海默病； 生物学标记； 淀粉样蛋白； tau 蛋白质类； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.002

阿尔茨海默病(AD)是临床最为常见的老年期神经变性疾病之一,其病理学特征表现为神经炎症性斑[NPs, 又称老年斑(SP_s)]和神经原纤维缠结(NFTs)形成,基底节区和前脑胆碱能神经元大量缺失^[1];临床主要表现为进行性认知损害和记忆力减退,致生活不能自理,直至死亡^[2]。目前公认的阿尔茨海默病相关危险因素包括老龄化、载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性、高胆固醇血症、2 型糖尿病、脑卒中和颅脑创伤等^[3,4]。

一、与β-淀粉样蛋白代谢相关的生物学标志及其靶向治疗

β-淀粉样蛋白前体(APP)基因定位于染色体 21q11 和 2q22,由 18 个外显子和 17 个内含子组成,长度约为 170 kb,编码 770 个氨基酸。APP 具有促进和维护神经元生长的生理作用,其蛋白酶解分为两个途径。(1)α 分泌途径:在 α 分泌酶的作用下,水解 β-淀粉样蛋白(Aβ)的赖氨酸(Lys)第 162 位和亮氨酸(Leu)第 17 位肽键,生成的两个片段均不沉积,称为非淀粉样肽源性途径或结构性分泌,APP 经过 α 分泌酶酶解为可被清除的可溶性产物^[5]。(2)β 和 γ 分泌途径:在 β 分泌酶作用下,APP 第 671 和 672 位残基间的肽键断裂,生成 Aβ 的氨基端;γ 分泌酶切割 Aβ₃₉₋₄₄ 的肽键,产生 Aβ^[6,7],后者可被数种肽酶降解。有研究显示,老年斑的核心成分 Aβ 的生成增加或降解减少均可导致 Aβ 的异常聚集,此为启动阿尔茨海默病发病的级联反应,并最终导致阿尔茨海默病发病^[8]。

1. 减少 β-淀粉样蛋白的生成 (1)α 分泌酶激动剂:研究发现,临床上作为抗肿瘤药物的苔藓抑

素-1(bryostatin-1)可促进阿尔茨海默病转基因小鼠 α 分泌酶的活性,促进 APP 分解,从而减少 Aβ 的异常聚集^[9]。钙依赖性丝氨酸蛋白酶弗林蛋白酶(furin)通过解整合素-金属蛋白酶-10(ADAM-10)和肿瘤坏死因子-α 转换酶(TACE)激活 α 分泌酶,后者可使 APP 较少地通过 β 和 γ 分泌途径,进而使 Aβ 生成减少^[10]。尽管 α 分泌酶被激活可以减少 Aβ 生成,但是鉴于 α 分泌酶为广泛性多蛋白酶分子,许多蛋白酶包括解整合素-金属蛋白酶-9、-10 和 -17 均具有 α 分泌酶的活性,激活 α 分泌酶可以对神经元的生理功能和生化代谢产生显著影响,使其治疗效果受到限制。(2)β 分泌酶抑制剂:在 APP 代谢过程中,β 分泌酶主要成分淀粉样蛋白前体 β 位点剪切酶-1(BACE-1)发挥重要作用,BACE-1 广泛表达于包括神经组织在内的所有组织。研究发现,在许多散发性阿尔茨海默病患者的脑组织中可检出活性较高的 BACE-1,而 BACE-1 基因敲除小鼠大脑中几乎不生成 Aβ,即使过度表达 APP 亦未检出 Aβ 沉积;此外,β 分泌酶的底物包括 APP 前体蛋白、唾液酸转移酶等,β 分泌酶抑制剂在抑制 APP 代谢途径的同时亦可抑制其他代谢途径^[11]。第 1 代 β 分泌酶抑制剂 OM99-2 和 OM00-3^[12]、第 2 代 β 分泌酶抑制剂 Compound-2^[13,14] 及第 1 种口服 β 分泌酶抑制剂 GSK188909 均可减少转基因小鼠 Aβ 的生成^[15],这些药物尚处于临床前试验阶段,其治疗效果有待进一步的改进和证实。(3)γ 分泌酶抑制剂:γ 分泌酶由 4 种蛋白组成,分别为早老素(PS)、nicastrin(NCT)、APH-1(anterior pharynx defective-1)和早老素增强因子-2(PEN-2)。其中,早老素为 γ 分泌酶的主要成分,分为早老素-1(PS-1)和早老素-2(PS-2)。第 1 代 γ 分泌酶抑制剂主要是天冬氨酰蛋白酶类似物,重点针对有蛋白酶活性的早老素活性中心,但其作用底物特异性较差,不良反应较多^[16]。第 2 代 γ 分泌

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所(王政,乐卫东);中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所(乐卫东)

通信作者:乐卫东(Email:wldle@sibs.ac.cn)

酶抑制剂为二肽类似物,可以降低 APP 转基因小鼠脑组织 A β 浓度^[17]。目前,许多化合物均可抑制 γ 分泌酶的活性,其中包括 STI571、LY450139、Tareflurbil(MPC-7869)、JLK,以及一些非甾体类抗炎药物。 γ 分泌酶抑制剂作为治疗阿尔茨海默病的药物已经进入临床试验阶段,并取得了良好的试验结果。但是,衰老素与 A β 的生成、APP 细胞内结构域(AICD)的生成、低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)表达水平、CD44 表达水平、P75、神经营养因子受体和电压门控性钠离子通道 β 亚基代谢等因素均密切相关。这些蛋白质对促进神经系统发育、维持神经元结构和功能发挥至关重要的作用^[18],在抑制 γ 分泌酶活性的同时可能导致上述蛋白质功能紊乱。

2. 调节 β -淀粉样蛋白的聚集 A β 的聚集过程依赖 A β 肽与肽之间的相互作用和特定的病理生理状态,同时也受到 A β_{40} /A β_{42} 比值的调节,针对性地选择药物抑制 A β 的聚集,可以作为阿尔茨海默病药物治疗的重要靶点之一。研究显示,铜离子和锌离子浓度升高是 A β 聚集的危险因素,A β 结合铜离子和锌离子后可促进 A β 的聚集和神经毒性反应^[19]。临床上常用的金属螯合剂氯碘羟喹(cliproquinol)可以逆转由于铜离子和锌离子浓度升高所引起的 APP2576 转基因小鼠脑组织淀粉样斑块的形成^[20];但是进一步研究发现,氯碘羟喹可引起亚急性髓鞘视神经病变(SMON)。离子化合物 Tramiprosate 可优先与可溶性 A β 结合,使 A β 呈现随机或 α 螺旋状构象而避免 A β 的沉积^[21];在体外实验中,Tramiprosate 可显著减少 A β_{42} 所导致的神经元死亡^[22]。具有早发性淀粉样斑块形成特征的转基因小鼠 TgCRND8 经 Tramiprosate 治疗后,其脑组织中的淀粉样沉积物生成显著减少,从而降低了可溶性 A β_{40} 和不可溶性 A β_{42} 的比例^[23]。目前,Tramiprosate 在欧洲和北美已经进入 III 期临床试验阶段。

3. 促进 β -淀粉样蛋白的降解 (1) 免疫治疗:抗 A β 单克隆抗体(mAbs) PFA1 和 PFA2 可识别 A β 单体、初原纤维、原纤维及其在复合体中与 A β 结合的抗原相关结构片段,鉴于 PFA1 和 PFA2 与从人类糖皮质激素受体作用蛋白 1(GRIP1)中分离出的序列丙氨酸-赖氨酸-苯丙氨酸-精氨酸-组氨酸-天冬氨酸(AKFRHD)存在交叉反应,故需进一步研制特异性和亲和力更高的 A β 单克隆抗体。抗 A β_{28} 抗体既可

以降解 A β 寡聚体同时又具有中和 A β 原纤维毒性的作用^[19],由于该疫苗在临床试验中致患者出现脑膜脑炎等不良反应而被迫终止试验。日本业已开发出针对阿尔茨海默病的 DNA 疫苗,该项研究目前尚处于动物实验阶段。(2) 上调 A β 降解酶表达水平:中性内肽酶(NEP)、胰岛素降解酶(IDE)、内皮素转换酶(ECE)和血管紧张素转换酶(ACE)均是脑组织中的重要 A β 降解酶。研究显示,阿尔茨海默病患者脑组织中上述酶的表达水平呈现不同程度的下降,给予生长抑素(somatostatin)和雌激素,可增加中性内肽酶的活性,从而降低 A β 表达水平^[23];老年短尾猴脑组织中的胰岛素降解酶活性被糖皮质激素抑制后,其 A β_{42} /A β_{40} 比值表达水平升高^[24];内皮素转换酶 21 在无内源性内皮素转换酶表达的神经元中呈高表达,使 A β 聚集减少^[25];新发阿尔茨海默病患者血浆中的血管紧张素转换酶浓度明显低于正常对照者^[26]。上述研究均处于初级研究阶段。

二、tau 蛋白相关生物学标志及其靶向治疗

tau 蛋白为脑组织神经元骨架蛋白之一,其磷酸化程度是体内多种特异性蛋白激酶,例如钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II(CaMK II)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、周期蛋白依赖性激酶 5(Cdk5)等磷酸化与蛋白磷酸酶如蛋白磷酸酶 1(PP1)、蛋白磷酸酶 2A(PP2A)等脱磷酸化相互平衡的结果。在病理状态下,蛋白激酶活性改变或 tau 蛋白基因突变^[27],均可使阿尔茨海默病患者脑组织中的 tau 蛋白发生异常高度磷酸化,自发凝聚形成双螺旋细丝(PHF),导致神经原纤维缠结形成;同时微管的扭曲变形使其不能正常输送营养物质,神经元末端树突和轴突发生营养不良性萎缩。因此,tau 蛋白异常过度磷酸化及双螺旋细丝形成被认为是阿尔茨海默病神经元退行性变的病理学基础。阻断 tau 蛋白异常磷酸化是目前阿尔茨海默病防治研究的热点之一,相关的蛋白激酶和蛋白磷酸酶可以成为阿尔茨海默病药物治疗的靶点。过度磷酸化的 tau 蛋白聚集于已发生退行性变的神经元胞体中,并与阿尔茨海默病患者的临床痴呆程度呈正相关,tau 蛋白的病理改变出现在痴呆症状之前,并独立于 A β 的异常聚集^[28]。在阿尔茨海默病的超早期阶段,脑组织中即已经出现老年斑和神经原纤维缠结,目前多将脑脊液中的 tau 蛋白水平和 A β 的异常聚集作为诊断阿尔茨海默病的生物学标志。

1. 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II CaMK II 为一多功能性蛋白激酶,其亚基分为 α 、 β 、 γ 和 δ 共 4 种,具有显著的自身磷酸化特征。体外实验证实,CaMK II 可通过苏氨酸(Thr)第 212 位及丝氨酸(Ser)第 214、262、356 和 416 位参与 tau 蛋白的磷酸化过程,促进神经原纤维缠结的形成。采用免疫组织化学染色和免疫荧光双标记的方法检测阿尔茨海默病患者海马 CA1 区发现,CaMK II α 与过度磷酸化的 tau 蛋白共存,且 CaMK II α 的免疫阳性反应多集中于海马区老年斑^[29],表明 CaMK II α 可能参与了 tau 蛋白磷酸化和老年斑的形成。体外研究显示,向经原代培养的大脑皮质神经元培养液中加入 A β ₂₅₋₃₅ 和 A β ₁₋₄₂ 后,再予以 CaMK II 抑制剂 KN-93 或异丙醇铝(AIP)则可显著降低 A β 之神经毒性^[30]。推测,CaMK II 可能成为阿尔茨海默病的治疗靶点之一。

2. 糖原合成酶激酶-3 β 和周期蛋白依赖性激酶 5 动物实验和体外研究显示,激活的 GSK-3 β 可导致 tau 蛋白丝氨酸第 202 位、396 位和 404 位磷酸化位点被高度磷酸化^[31]。用于治疗双相性精神障碍的药物锂剂,以及用于治疗癫痫发作的丙戊酸钠均可以通过抑制 GSK-3 β 的活性而阻止 A β 聚集和 tau 蛋白异常高度磷酸化^[32]。经 GSK-3 β 抑制剂 ARA014418 治疗的小鼠,其脑干组织中的不溶性 tau 蛋白显著减少^[33];琥珀酰亚胺 GSK-3 β 抑制剂 SB2167-63 可抑制 GSK-3 β 转染的人胚肾 293 细胞(HEK293)的 tau 蛋白丝氨酸第 202 位和苏氨酸第 205 位点磷酸化^[34];雄激素可抑制热休克蛋白(HSP)介导的 GSK-3 β 过度激活,从而抑制 tau 蛋白过度磷酸化;蛋白激酶 C(PKC)可使 GSK-3 β 丝氨酸第 9 位氨基酸发生磷酸化,并下调其活性。因此,GSK-3 β 也可能是阿尔茨海默病的治疗靶点之一。

Cdk5 是周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族成员,在中枢神经系统发育及其功能的维持中发挥重要作用。Cdk5 的活性受与其结合的特异性激活蛋白 P35、P25 和 P39 调节。体内研究表明,提高 Cdk5 活性可使 tau 蛋白在多个位点发生磷酸化^[35]。提高内源性 Cdk5 活性以及人类 tau 蛋白突变体双转基因小鼠与单一人类 tau 蛋白转基因小鼠对比实验表明,Cdk5 与 GSK-3 β 共同催化 tau 蛋白磷酸化可使 tau 蛋白发生高度磷酸化和聚集反应,并且形成神经原纤维缠结,因此 Cdk5 也有可能成为阿尔茨海默病的治疗靶点之一^[36]。Indirubins 和 Paullones 均为 ATP 竞争性 GSK-3 β 和 Cdk5/P25 抑制剂,体内和体外实验

均显示,它们具有抑制 tau 蛋白高度磷酸化作用^[37]。

3. 蛋白磷酸酶 阿尔茨海默病患者脑组织中所含 tau 蛋白的磷酸化位点均位于丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)残基,因此,Ser/Thr 磷酸酶能够催化 tau 蛋白脱磷酸基。共有 4 种 Ser/Thr 磷酸酶,即蛋白磷酸酶(PP)和蛋白磷酸酶 A(PPA)、B(PPB)、C(PPC)。蛋白磷酸酶和蛋白磷酸酶 A 活性占哺乳动物细胞中 Ser/Thr 磷酸酶活性的 90%,蛋白磷酸酶可调节蛋白激酶 GSK-3 β 和 Cdk5 活性。有研究显示,PP1 和 PP2A 可能在丝氨酸第 198、199、202、396、404 位点参与 tau 蛋白磷酸化,这两种酶活性下降则可使 tau 蛋白发生高度异常磷酸化^[38]。动物实验显示,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断剂美金刚胺(memantine)可通过恢复 PP2A 活性而发挥抑制冈田酸(OA)引起的 tau 蛋白在丝氨酸第 262、356 位点被高度磷酸化^[39],同时提高 CaMK II 活性^[40]。

三、问题与展望

随着我国老龄化社会的进程,阿尔茨海默病患者率不断增加,已成为继心血管疾病、癌症和脑卒中之后的第四大杀手,严重危害着老年人群的身体健康和生活质量。寻找有效的治疗方法,阻止疾病进展,明确阿尔茨海默病的发病机制,一直是神经病学研究领域的重点课题。目前已在阿尔茨海默病的发病机制和相关代谢途径靶点上开展了大量的研究工作,并采取了多种治疗措施,例如分泌酶抑制剂、免疫治疗等,虽然这些治疗措施尚不能阻断疾病的发生和发展,但却为我们了解阿尔茨海默病的发病机制和进一步寻求有效治疗手段,提供了坚实的理论基础。

参 考 文 献

- [1] Ryman D, Lamb BT. Genetic and environmental modifiers of Alzheimer's disease phenotypes in the mouse. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3:465-473.
- [2] Mayeux R. Gene - environment interaction in late - onset Alzheimer disease: the role of apolipoprotein - epsilon 4. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1998, 12 Suppl 3:10-15.
- [3] Kamboh MI, Sanghera DK, Aston CE, et al. Gender - specific nonrandom association between the alpha 1 - antichymotrypsin and apolipoprotein E polymorphisms in the general population and its implication for the risk of Alzheimer's disease. *Genet Epidemiol*, 1997, 14:169-180.
- [4] Borroni B, Grassi M, Agosti C, et al. Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5 - HTTLPR and ApoE polymorphisms. *Neurobiol Aging*, 2006, 27:1595-1603.
- [5] Steiner H, Haass C. Intramembrane proteolysis by presenilins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2000, 1:217-224.

- [6] Cirrito JR, Kang JE, Lee J, et al. Endocytosis is required for synaptic activity - dependent release of amyloid - beta in vivo. *Neuron*, 2008, 58:42-51.
- [7] Koo EH, Squazzo SL. Evidence that production and release of amyloid beta - protein involves the endocytic pathway. *J Biol Chem*, 1994, 269:17386-17389.
- [8] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297:353-356.
- [9] Etcheberrigaray R, Tan M, Dewachter I, et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:11141-11146.
- [10] Hwang EM, Kim SK, Sohn JH, et al. Furin is an endogenous regulator of alpha - secretase associated APP processing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349:654-659.
- [11] Kitazume S, Tachida Y, Oka R, et al. Alzheimer's beta - secretase, beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme, is responsible for cleavage secretion of a Golgi - resident sialyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:13554 - 13559.
- [12] Ghosh AK, Bilcer G, Harwood C, et al. Structure-based design: potent inhibitors of human brain memapsin 2 (beta-secretase). *J Am Chem*, 2001, 44:2865-2868.
- [13] Ghosh AK, Gemma S, Tang J. Beta-Secretase as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2008, 5:399-408.
- [14] Kimura T, Hamada Y, Stochaj M, et al. Design and synthesis of potent beta - secretase (BACE1) inhibitors with P1' carboxylic acid bioisosteres. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16:2380-2386.
- [15] Hussain I, Hawkins J, Harrison D, et al. Oral administration of a potent and selective non-peptidic BACE-1 inhibitor decreases beta - cleavage of amyloid precursor protein and amyloid - beta production in vivo. *J Neurochem*, 2007, 100:802-809.
- [16] Qin W, Ho L, Wang J, et al. S100A7, a novel Alzheimer's disease biomarker with non - amyloidogenic alpha - secretase activity acts via selective promotion of ADAM - 10. *PLoS One*, 2009, 4:E4183.
- [17] Yang T, Arslanova D, Gu Y, et al. Quantification of gamma - secretase modulation differentiates inhibitor compound selectivity between two substrates Notch and amyloid precursor protein. *Mol Brain*, 2008, 1:15.
- [18] De Strooper B. Aph - 1, Pen - 2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex. *Neuron*, 2003, 38: 9-12.
- [19] Huang X, Cuajunpco MP, Atwood CS, et al. Cu(II) potentiation of Alzheimer Abeta neurotoxicity: correlation with cell - free hydrogen peroxide production and metal reduction. *J Biol Chem*, 1999, 274:37111-37116.
- [20] Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, et al. Treatment with a copper - zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta - amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron*, 2001, 30:665-676.
- [21] Gervais F, Paquette J, Morissette C, et al. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:537-547.
- [22] Salminen A, Ojala J, Suuronen T, et al. Amyloid-beta oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. *J Cell Mol Med*, 2008, 12:2255-2262.
- [23] van Marum RJ. Current and future therapy in Alzheimer's disease. *Fundam Clin Pharmacol*, 2008, 22:265-274
- [24] Kulstad JJ, McMillan PJ, Leverenz JB, et al. Effects of chronic glucocorticoid administration on insulin - degrading enzyme and amyloid-beta peptide in the aged macaque. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64:139-146.
- [25] Padilla BE, Cottrell GS, Roosterman D, et al. Endothelin - converting enzyme - 1 regulates endosomal sorting of calcitonin receptor-like receptor and beta-arrestins. *J Cell Biol*, 2007, 179: 981-997.
- [26] Raoch V, Martinez - Miguel P, Arribas - Gomez I, et al. The peptidase inhibitor CGS-26303 increases endothelin converting enzyme - 1 expression in endothelial cells through accumulation of big endothelin-1. *Br J Pharmacol*, 2007, 152:313-322.
- [27] Gong CX, Liu F, Grundke - Iqbal I, et al. Post - translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2005, 112:813-838.
- [28] Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, et al. Tau is essential to beta - amyloid - induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:6364-6369.
- [29] Wang YJ, Chen GH, Hu XY, et al. The expression of calcium/ calmodulin dependent protein kinase II - alpha in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and its links with AD-related pathology. *Brain Res*, 2005, 1031:101-108.
- [30] Lin KF, Chang RC, Suen KC, et al. Modulation of calcium/ calmodulin kinase - II provides partial neuroprotection against beta - amyloid peptide toxicity. *Eur J Neurosci*, 2004, 19:2047-2055.
- [31] Mandelkow E. Alzheimer's disease: the tangled tale of tau. *Nature*, 1999, 402:588-589.
- [32] Terao T, Nakano H, Inoue Y, et al. Lithium and dementia: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30:1125-1128.
- [33] Le Corre S, Klafki HW, Plesnila N, et al. An inhibitor of tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in tau transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:9673 - 9678.
- [34] Klafki HW, Staufenbiel M, Kornhuber J, et al. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129(Pt 11): 2840-2855.
- [35] Alvarez A, Munoz JP, Maccioni RB. A Cdk5 - p35 stable complex is involved in the beta-amyloid-induced deregulation of Cdk5 activity in hippocampal neurons. *Exp Cell Res*, 2001, 264: 266-274.
- [36] Noble W, Olm V, Takata K, et al. Cdk5 is a key factor in tau aggregation and tangle formation in vivo. *Neuron*, 2003, 38:555-565.
- [37] Leost M, Schultz C, Link A, et al. Paullones are potent inhibitors of glycogen synthase kinase - 3beta and cyclin - dependent kinase 5/p25. *Eur J Biochem*, 2000, 267:5983-5994.
- [38] Sun L, Liu SY, Zhou XW, et al. Inhibition of protein phosphatase 2A - and protein phosphatase 1 - induced tau hyperphosphorylation and impairment of spatial memory retention in rats. *Neuroscience*, 2003, 118:1175-1182.
- [39] Li L, Sengupta A, Haque N, et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett*, 2004, 566(1/ 3):261-269.
- [40] Bennecib M, Gong CX, Grundke - Iqbal I, et al. Inhibition of PP- 2A upregulates CaMK II in rat forebrain and induces hyperphosphorylation of tau at Ser 262/356. *FEBS Lett*, 2001, 490(1/2):15-22.

(收稿日期:2010-03-18)