

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.01.010

MicroRNAs 与阿尔茨海默病研究进展*

陈亚男[▲] 综述 郝廷磊[△] 审校

(济宁医学院, 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 随着老龄化进展, 痴呆人群逐渐递增, 而阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 作为最常见的痴呆类型, 目前病因、机制尚未完全明确, 由于早期诊断的限制, 大多数 AD 患者在疾病早期未得到正规诊治。MicroRNAs 是具有基因调控功能的非编码小 RNA, 参与细胞发育、增殖、分化、凋亡等多种生理过程及神经退行性疾病、癌症等疾病的发生发展。研究发现, miRNA 与 AD 相关, 参与 AD 发病相关的 tau 蛋白磷酸化、BACE1、APP 蛋白表达等过程。本文总结了 4 个重点 miRNA 的生物学功能与 AD 的相关研究进展, 为明确 AD 的发病机制提供依据, 进一步协助 AD 的早期诊治。

关键词 阿尔茨海默病; microRNA; tau 蛋白; BACE1

中图分类号: R742 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)02-042-05

Research progress on MicroRNAs and Alzheimer's disease

CHEN Yanan, HAO Yanlei

(Jining Medical University, Jining 272067;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: With the progress of aging, the population of dementia is gradually increasing. Although Alzheimer's disease is the most common form of dementia, its etiology and mechanism has not been completely clear. Due to the limitations of early diagnosis methods, most AD patients have not received formal diagnosis and treatment in the early stage. MicroRNAs are noncoding small RNAs that regulate gene expression. They are involved in the various physiological processes such as cellular development, proliferation, differentiation and apoptosis, as well as the occurrence and development of neurodegenerative diseases and cancers. Studies have found that miRNA is related to AD which is involved in tau protein phosphorylation, BACE1, APP protein expression and other processes related to AD. This paper summarized the relevant research progress on the biological function of four important miRNAs and AD, so as to provide a basis for defining the pathogenesis of AD and further assist in the early diagnosis and treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; MicroRNA; Tau; BACE1;

随着人口老龄化的进展, 全球痴呆患者逐渐增加, 预计将来会给家庭、社会带来巨大的精神和财产负担^[1]。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的痴呆类型, 其发病机制至今尚未完

全明确, 病理表现主要以 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 及大量神经元死亡为特征, 该病的特点为起病隐匿、病情逐渐进展且不可逆。AD 的诊断方法多样, 但由于 PET 检查价格昂贵, 而且 A β 、tau 等生物标志物检测目前还未广泛应用于临床, 所以目前诊断 AD 主要依靠病史、临床表现、神经心理测试, 因此大多数患者在疾病早期未得到正规诊治。

* [基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81771360); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR201702150318)

[△] [通信作者] 郝廷磊, Email: yanleihao301@live.com

[▲] 陈亚男, 济宁医学院 2016 级研究生

MicroRNAs,是长约 22 个核苷酸的非编码单链小 RNA,是基因表达的重要调控因子,丰富表达于中枢神经系统,并可借助外泌体等跨越血脑屏障释放到外周血,结合蛋白稳定存在于外周血。随着高通量测序技术的发展,miRNA 的表达及功能分析被广泛研究,AD 患者 miRNA 表达谱可能有特异的改变。以外周血为检测样本,具有易采集、易检测、创伤小的特点,并且可以针对老年人群进行大批量筛查,所以 miRNA 有望成为 AD 早期诊断的生物学标志物。研究表明,miRNA 通过靶向负调控基因表达,参与 tau 蛋白磷酸化、BACE1、APP 蛋白表达、细胞凋亡、突触丢失、炎症反应等与 AD 有关的过程,因此 miRNA 亦可能成为治疗 AD 的靶点。

1 MicroRNA

MicroRNA,是长约 22 个核苷酸的一组非编码单链小 RNA,它不编码蛋白质合成,通过与靶基因的 3'非翻译区(UTR)结合来调控蛋白表达,具有高度保守性,其调控系统复杂,一个 miRNA 可靶向抑制多个基因表达,1 个基因可被多个 miRNA 调控。MicroRNA 参与细胞发育、增殖、分化、发育、代谢、感染、免疫、细胞凋亡、器官生物发生等过程^[2]及癌症^[3]、老年退行性疾病^[4]等疾病。

2 microRNA 与 AD

2.1 MicroRNA-107

MicroRNA-107 与神经退行性疾病密切相关。Wang 等^[5]研究发现,miR-107 在 AD 颞叶皮质及海马中表达下降,BACE1 为 miR-107 的靶基因,且是 A β 产生的重要基因,随着 AD 的进展,miR-107 水平逐渐下降,BACE1 蛋白水平逐渐增加,所以 miR-107 可能是通过调节 BACE1 基因表达加速疾病进展。因此,miR-107 的表达水平可能成为监测病情进展的生物学标志物,还有可能通过提升脑内 miR-107 水平或者降低 BACE1 蛋白表达来延缓疾病的进展,成为治疗 AD 的靶点之一。曾庆宏^[6]、Nelson^[7]等亦发现 miR-107 分别在血清及脑皮质表达下调。Huang 等^[8]研究表明,经脑室内注射 β -淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)诱导的 AD 小鼠,miRNA-107 表达下调,并且出现小鼠空间记忆障碍、海马 CA1 区锥体细胞丢失以及长时程增强(LTP)损

伤,而 miR-107 模拟物逆转了上述损伤过程,此外,还降低了 A β 水平,诱导增加 A β 1-42 和 tau 蛋白磷酸化水平。重要的是,脑室注入 A β 1-42 降低了脑源性神经营养因子水平及降低酪氨酸受体激酶 B 和蛋白激酶 B 的磷酸化,而这些变化均可被 miR-107 模拟物治疗逆转。因此,miR-107 模拟物可能在改善 AD 患者空间记忆障碍等方面起作用。细胞周期蛋白依赖性激酶 5(CDK5),在哺乳动物中广泛表达,其放松管制与 AD 有关^[9]。细胞周期蛋白依赖性激酶 5 调节亚基 1(CDK5R1)编码 p35, p25 为截短形式的 p35,小鼠 p25 的过表达引起 CDK5 过度活化,导致 tau 和 APP 蛋白的过度磷酸化;基因敲除 CDK5,野生小鼠 tau 磷酸化水平减轻^[10]。因此,CDK5 可能参与 tau 蛋白过度磷酸化致 AD 发病。研究表明,miR-15/107 在 AD 海马和颞叶皮层表达减少,miR-15/107 可调控 CDK5R1/p35 的水平,增强 CDK5 的活性,导致 tau 蛋白磷酸化增加,且 miR-15/107 表达降低可调节 BACE1 基因表达增加,进而促使 AD 的发生^[11]。AD 患者脑中存在 Cofilin-actin 棒状结构^[12],但具体机制尚不明确。Yao 等^[13]为明确棒状结构形成的机制,发现 AD 小鼠模型中,miR-107 可靶向抑制 cofilin 表达,降低 miR-107 可提高 cofilin 蛋白水平,有活性的 cofilin 过表达可诱导 cofilin-actin 棒的形成,此过程可能与 AD 有关。血脑屏障和内皮细胞功能障碍的破坏与淀粉样蛋白(amyloid-beta, A β)的沉积有关,是 AD 的主要病理特征。内皮素-1(endophilin-1),是一种多功能蛋白,其过表达可增加血脑屏障通透性^[14],Liu 等^[14]研究表明,miR-107 在血脑屏障模型的人脑微血管内皮细胞(ECs)中内源性表达,而在 A β 预培养的 ECs 中显著下调。A β 能破坏血脑屏障的完整性、增加血脑屏障的通透性并且抑制内皮细胞(endocells, ECs)活力。miR-107 过表达在很大程度上消除了 A β 诱导的血脑屏障破坏和内皮细胞功能障碍,这与靶向 endophilin-1 有关,因此,认为 miR-107 的过表达可以预防 A β 诱导的血脑屏障破坏和内皮细胞功能障碍。综上,miR-107 可能通过调节 BACE1 蛋白、 β -淀粉样蛋白、tau 蛋白磷酸化、血脑屏障的破坏等过程参与 AD 的发生、发展。

2.2 MicroRNA-124

MicroRNA-124 丰富表达于中枢神经系统,小鼠、果蝇及人类的 miR-124 表达及功能分析被广泛研究。Lukiw 等^[15]发现,miR-124 在胎儿海马组织中大量表达,在老年 AD 患者与同龄正常组对照发现 miR-124 呈下降趋势,但无统计学差异。Smith 等^[16]认为 miR-124 在 AD 患者脑内被下调。Kong 等^[17]研究表明,miR-124 在 AD 果蝇显著下调,此外,RNA 干扰降低了 AD 果蝇的 Delta 表达,延长了果蝇的寿命,改善了 AD 果蝇的学习缺陷,抑制 Notch 也可减轻 AD 表型,因此,miR-124 可能通过调控 Notch/Delta 通路表达参与 AD 发病。miR-124 调控 Notch/Delta 通路有可能成为治疗 AD 的方向,以达到改善学习能力、减轻症状、延长寿命的目的。Fang 等^[18]研究发现 miR-124 可能通过调控 BACE1 基因参与细胞凋亡导致 AD 的发生。An 等^[19]为明确 miR-124 有关 AD 中的发病机制,研究发现 AD 患者 miR-124 表达降低,而 BACE1 蛋白表达显著升高。体外研究中,miR-124 可直接结合 BACE1 mRNA 的 3' UTR,分别用 miR-124 模拟物、抑制物处理后 BACE1 mRNA 和蛋白分别为显著下调和显著升高,因此,miR-124 可通过靶向调节 BACE1 蛋白参与 AD 发病。CDK5 的异常激活由钙蛋白酶(CAPN)诱导的 p35 裂解成 p25 介导。Zhou 等^[20]研究表明,AD 中下调的 miR-124-3p 的可靶向结合 CAPN1 mRNA 的 3' UTR,在体外,转染 miR-124-3p 使 CAPN1 蛋白降低,p35 切割成 p25,并且出现剂量相关的细胞凋亡。将表达 miR-124-3p 的腺相关病毒颅内注射到 AD 小鼠,A β 沉积显著减少,并且小鼠记忆和认知显著改善。因此增加 miR-124-3p 有可能通过靶向调控 CAPN1 以达到改善 AD 患者记忆及认知的目的,为 AD 治疗提供新靶点。突触性丢失是 AD 的早期病理事件,但具体分子机制不明确。Wang 等^[21]研究认为,在大脑不同区域 miRNA 表达可能不同,AD 患者、小鼠的皮质、海马 miR-124 表达显著增加,但结果与其他研究不同,分析可能与体外研究及不同 AD 细胞模型有关。PTPN1 参与了海马突触的形成,miR-124 可靶向调控 PTPN1,AD 小鼠 miR-124 的过表达或沉默 PTPN1 表达导致突触传递障碍和记忆缺陷,但若重建 miR-124/PTPN1 通路,则可以逆转上述过程。因此,miRNA-124/PTPN1 可能是 AD

发病中突触障碍及记忆缺陷的重要途径,可能成为 AD 治疗的靶点之一。综上,miR-124 在体内、体外甚至脑内不同区域的表达可能不尽相同,miR-124 亦可能参与 AD 发病的多个过程,但研究结果需要改进以及进一步阐明。

2.3 MicroRNA-125b

MicroRNA-125 的差异表达被广泛研究。Ma 等^[22]研究表明,AD、MCI 患者脑组织 miRNA-125b 显著升高,miRNA-125b 的过表达可促进细胞凋亡。转录因子叉头框 Q1(FOXQ1)是 miRNA-125b 的靶基因,miRNA-125b 通过调控 FOXQ1 表达,增加 CDK5 和 p35/25 的活性,使 tau 蛋白磷酸化增加,从而促进 AD 发生。Jin 等^[23]研究表明,AD 患者较正常对照者的 miRNA-125b 表达显著增加。在体外模型中,125b 过表达导致炎症反应及氧化应激,促进细胞凋亡。另外,miR-125b 靶向抑制鞘氨醇激酶 1(SphK1)表达,显著促进 APP、BACE1 的表达,从而增加 β -淀粉样蛋白的产生,导致 AD 发病。Banzhaf-Strathmann 等^[24]研究发现,AD 患者 miR-125b 异常表达,初代神经元中过表达的 miR-125b 导致 p35、cdk5、p44/42-MAPK 信号上调以及 tau 蛋白过度磷酸化,DUSP6 和 PPP1CA 的磷酸酶和抗凋亡因子 Bcl-W 作为 miR-125b 的直接靶点,亦被下调。抑制 miR-125b 则降低了 tau 磷酸化和激酶表达/活性。若在小鼠海马区注射 miR-125b 则会损害联想学习,并伴有 Bcl-W、DUSP6 和 PPP1CA 的下调,导致 tau 蛋白磷酸化增加,因此,抗 miR-125b 可能对于 AD 有治疗意义。综上,miR-125b 可从 A β 产生、tau 蛋白磷酸化等过程参与 AD 发病。

2.4 MicroRNA-146a

MicroRNA-146a 富含于脑内,AD 小鼠和患者脑细胞发现 miR-146a 的表达异常升高^[25-26]。研究表明,miR-146a 在人类新皮质及边缘系统显著表达,并且会随着 AD 的严重程度增加而显著增加^[26]。Wang 等^[4]发现 AD 细胞模型的 LRP2 表达显著下降,抑制 LRP2 表达,A β 1-42 对细胞的毒性增加,细胞凋亡明显增加;过表达 LRP2,A β 1-42 对细胞的毒性减弱,细胞凋亡减少;过表达的 miRNA-146a 负调控 Lrp2 表达,使丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)磷酸化增加,caspase3 激活减少,导致细胞凋

亡。所以 miRNA-146a 可能通过 Lrp2 / Akt 途径诱导细胞凋亡参与 AD 发病。因此,抑制 AD 患者脑内 miRNA-146a 的水平可能成为治疗的 AD 的一个突破点,但仍需大量体内实验加以验证。补体因子 H(CFH)是大脑炎症反应的重要抑制因子,Lukiw 等^[25]研究表明,NF-kappab 敏感的 miR-146a 介导的 CFH 基因表达调控可能在一定程度上调控 AD 大脑和应激性 AD HN 细胞模型中的炎症反应,因此说明抗 miRNA 具有对抗病理性炎症信号的有效治疗策略的潜力。TSPAN12 是 miR-146 靶标之一,过表达的 miR-146a 抑制 TSPAN12 蛋白表达,促进 β APP 产生更多的 A β 42,从而促进 AD 发生^[25]。MiR-146a 的另一靶标是 IRAK-1(白细胞介素受体相关的激酶),是 TLR / IL-1R 信号的重要组成部分,在大脑的促炎症反应过程中发挥重要作用^[27]。Wang 等^[28]研究表明,ROCK1 是 microRNA-146a 的靶基因,在细胞模型,microRNA-146a 的过度表达显著抑制 ROCK1 蛋白表达,引起 tau 蛋白过度磷酸化。通过转染 ROCK1 siRNA 后,ROCK1 蛋白水平显著下降,且 Ser380/Thr382 / Thr383 PTEN 磷酸化减少,Ser396 tau 磷酸化增加。在小鼠模型中,给予 AD 小鼠 microRNA146a 特异性抑制剂,发现海马区的 ROCK1 蛋白水平升高,tau 磷酸化减少,而且,AD 小鼠的记忆功能部分恢复。因此,细胞模型及小鼠模型均证实 microRNA-146a 过表达可导致 tau 过度磷酸化,抑制 miRNA146a 可能为 AD 治疗带来可能,但仍需大量体内实验。综上,miRNA146a 可通过靶向调节蛋白表达,参与炎症反应、细胞凋亡、tau 磷酸化等多种过程,介导 AD 的发病。

3 小结与展望

MicroRNA 在转录后水平的调控功能在机体功能中发挥重要作用。随着高通量技术的发展,miRNA 的差异表达及功能分析成为研究热点,通过特异改变的 miRNA 表达谱的发现,miRNA 可能成为 AD 早期诊断的生物学标志物。而且,在疾病不同阶段 miRNA 表达谱会发生显著变化,miRNA 亦有可能成为监测疾病病情严重程度和判断预后的指标。MiRNA 靶向抑制多种蛋白质的翻译及表达,几乎参与所有生理过程,与神经退行性疾病及癌症

等多种疾病的发生、发展密切相关,miRNA 可能成为退行性疾病、癌症等疾病的治疗靶点。但是,miRNA 研究又有一些问题,关于 miRNA 表达谱的研究,目前很多停留在生物信息学分析层面上,缺乏大量生物学证据,而且多局限在细胞和动物实验,缺少体内研究和大型队列研究,因此,很多研究结果有一定的局限性。此外,miRNA 与 AD 有关的特异表达、机制、功能等问题还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Shah H, Albanese E, Duggan C, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025 [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (12): 1285-1294. DOI: 10. 1016/S1474-4422(16)30235-6.
- [2] Kabekkodu SP, Shukla V, Varghese VK, et al. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2018, 93 (4): 1955-1986. DOI:10. 1111/brv. 12428.
- [3] 杨士勇, 江晓春. miRNA 与恶性肿瘤关系研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2013, 36 (6): 438-441.
- [4] Zhang B, Wang LL, Ren RJ, et al. MicroRNA-146a represses LRP2 translation and leads to cell apoptosis in Alzheimer's disease [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590 (14): 2190-2200. DOI:10. 1002/1873-3468. 12229.
- [5] Wang WX, Rajeev BW, Stromberg AJ, et al. The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (5): 1213-1223. DOI:10. 1523/JNEUROSCI. 5065-07.
- [6] 曾庆宏, 刘霞, 周芳, 等. 阿尔茨海默病患者血清中 microRNAs 表达谱的研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33 (2): 123-127.
- [7] Nelson PT. MiR-107 is reduced in Alzheimer's disease brain neocortex: validation study [J]. *J Alzheimer Dis*, 2010, 21 (1): 75-79. DOI:10. 3233/JAD-2010-091603.
- [8] Shu B, Zhang X, Du G, et al. MicroRNA-107 prevents amyloid- β -induced neurotoxicity and memory impairment in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (3): 1665-1672. DOI:10. 3892/ijmm. 2017. 3339.
- [9] Liu SL, Wang C, Jiang T, et al. The role of Cdk5 in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (7): 4328-4342. DOI:10. 1007/s12035-015-9369-x.
- [10] Piedrahita D, Hernández I, López-Tobón A, et al. Silen-

- cing of CDK5 reduces neurofibrillary tangles in transgenic alzheimer's mice [J]. J Neurosci, 2010, 30 (42): 13966-13976. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3637-10.2010.
- [11] Moncini S, Lunghi M, Valmadre A, et al. The miR-15/107 family of microRNA genes regulates CDK5R1/p35 with implications for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54 (6): 4329-4342. DOI: 10.1007/s12035-016-0002-4.
- [12] Minamide LS, Striegl AM, Boyle JA, et al. Neurodegenerative stimuli induce persistent ADF/cofilin-actin rods that disrupt distal neurite function [J]. Nat Cell Biol, 2000, 2 (9): 628-636. DOI: 10.1038/35023579.
- [13] Yao J, Hennessey T, Flynt A, et al. MicroRNA-related cofilin abnormality in Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2010, 5 (12): e15546. DOI: 10.1371/journal.pone.0015546.
- [14] Liu W, Cai H, Lin M, et al. MicroRNA-107 prevents amyloid-beta induced blood-brain barrier disruption and endothelial cell dysfunction by targeting Endophilin-1 [J]. Exp Cell Res, 2016, 343 (2): 248-257. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.026.
- [15] Lukiw WJ. Regulation of complement factor H (CFH) by multiple miRNAs in Alzheimer's disease (AD) brain [J]. Mol Neurobiol, 2012, 46 (1): 11-19. DOI: 10.1007/s12035-012-8234-4.
- [16] Smith P, Al Hashimi A, Girard J, et al. In vivo regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs [J]. J Neurochem, 2011, 116 (2): 240-247. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07097.x.
- [17] Kong Y, Wu J, Zhang D, et al. The Role of miR-124 in drosophila Alzheimer's disease model by targeting delta in notch signaling pathway [J]. Cur Mol Med, 2015, 15 (10): 980-989.
- [18] Fang M, Wang J, Zhang X, et al. The miR-124 regulates the expression of BACE1/ β -secretase correlated with cell death in Alzheimer's disease [J]. Toxicol Lett, 2012, 209 (1): 94-105. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.11.032.
- [19] An F, Gong G, Wang Y, et al. MiR-124 acts as a target for Alzheimer's disease by regulating BACE1 [J]. Oncotarget, 2017, 8 (69): 114065-114071. DOI: 10.18632/oncotarget.23119.
- [20] Zhou Y, Deng J, Chu X, et al. Role of post-transcriptional control of calpain by miR-124-3p in the development of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimer Dis, 2019, 67 (2): 571-581. DOI: 10.3233/JAD-181053.
- [21] Wang X, Liu D, Huang HZ, et al. A novel MicroRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease [J]. Biol Psychiatry, 2018, 83 (5): 395-405. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.07.023.
- [22] Ma X, Liu L. MicroRNA-125b promotes neurons cell apoptosis and Tau phosphorylation in Alzheimer's disease [J]. Neurosci Lett, 2017, 661: 57-62. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.09.043.
- [23] Jin Y, Tu Q. MicroRNA125b regulates Alzheimer's disease through SphK1 regulation [J]. Mol Med Rep, 2018, 18 (2): 2373-2380. DOI: 10.3892/mmr.2018.9156.
- [24] Banzhaf-Strathmann J, Benito E, May S, et al. MicroRNA-125b induces tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in Alzheimer's disease [J]. EMBO J, 2014, 33 (15): 1667-1680. DOI: 10.15252/embj.201387576.
- [25] Lukiw WJ, Zhao Y. An NF-kappaB-sensitive micro RNA-146a-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (46): 31315-31322. DOI: 10.1074/jbc.M805371200.
- [26] Li YY, Cui JG, Hill JM, et al. Increased expression of miRNA-146a in Alzheimer's disease transgenic mouse models [J]. Neurosci Lett, 2011, 487 (1): 94-98. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.09.079.
- [27] Cui JG, Li YY, Zhao Y, et al. Differential regulation of interleukin-1 receptor associated kinase-1 (IRAK-1) and IRAK-2 by microRNA-146a and NF-kappaB in stressed human astroglial cells and in Alzheimer disease [J]. J Biol Chem, 2010, 285 (50): 38951-38960. DOI: 10.1074/jbc.M110.178848.
- [28] Wang G, Huang Y, Wang LL, et al. MicroRNA-146a suppresses ROCK1 allowing hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26697. DOI: 10.1038/srep26697.

(收稿日期 2019-01-12)

(本文编辑:石俊强)