

· 综述 ·

## 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白与认知功能障碍相关疾病研究进展

李敬宇 燕兴梅 邱颐

010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学研究生学院(李敬宇); 010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学第二附属医院麻醉科(燕兴梅、邱颐)

通信作者: 邱颐, Email: qiuyi003@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.009

**【摘要】** 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)是一种重要的核内转录因子,参与多种信号通路, CREB表达异常可参与认知功能障碍疾病。术后认知功能障碍、血管性痴呆和癫痫是3种典型认知功能障碍相关疾病。现就CREB和其形成的信号通路在这三种疾病中的作用进行总结。

**【关键词】** 认知障碍; 痴呆, 血管性; 癫痫; 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白; 综述

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81560192)

**Research progress in CREB and cognitive dysfunction diseases** Li Jingyu, Yan Xingmei, Qiu Yi  
Graduate College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China (Li JY); Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China (Yan XM, Qiu Y)

Corresponding author: Qiu Yi, Email: qiuyi003@163.com

**【Abstract】** cAMP-responsive element binding protein (CREB) is an important nuclear transcriptional factor, which is involved in a variety of signal pathways. Abnormal expression of CREB may be involved in cognitive disorders. Postoperative cognitive dysfunction, vascular dementia and epilepsy are three typical cognitive impairment related diseases. This review summarizes the role of CREB and its signal pathway in these three diseases.

**【Key words】** Cognition disorders; Dementia, vascular; Epilepsy; cAMP-responsive element binding protein; Review

**Fund Program:** National Natural Science Foundation of China(81560192)

认知是接受外界信息,经过加工处理,转换成内在的心理活动,从而获取知识和应用知识的过程,包括记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面。认知功能障碍是上述认知功能受损,临床常表现为学习记忆能力、注意力、判断力和执行力的下降<sup>[1]</sup>。引起认知功能障碍的疾病种类繁多,对个人、家庭和社会造成的影响大。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP responsive element bind protein, CREB)是一种重要的核内转录因子,广泛表达于大脑,尤其与学习记忆相关的海马和皮质等部位,不同分子与CREB组成信号通路使其表达异常可导致认知功能障碍<sup>[2]</sup>。术后认知功能障碍(postoperative cognition dysfunction, POCD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)和癫痫是3种认知功能障碍的相关疾

病,多项研究认为CREB的异常表达为其发病的重要分子机制。本综述对CREB的基本结构、活化机制及其与3种疾病的关系作出总结,希望为临床诊治提供理论基础。

### 一、CREB结构特点和活化机制

1. CREB结构特点: CREB是位于细胞核内的一种转录因子,相对分子量为43 000,其全基因序列包含有11个外显子,不同外显子选择性剪接后形成 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\Delta$ 3种亚型,在大部分组织中3种亚型表达的功能相同<sup>[3]</sup>。CREB由341位氨基酸残基组成,其中N端为天冬氨酸, C端为亮氨酸。全长序列从N端到C端可分为Q1、KID、Q2和bZIP共4个功能区<sup>[4]</sup>: Q1区为基础转录活性域,富含谷氨酸,其可与TATA启动子结合,促进基因转录; KID区域包括

第100~160位氨基酸残基,称为激酶诱导结构域,其中Ser129、133和142为磷酸化位点,多种蛋白激酶与该位点结合使CREB磷酸化(p-CREB)参与转录;Q2为本构激活域,与RNA聚合酶II起始复合物结合,可特异性识别并与cAMP反应元件(CRE)即5-TGACCTCA-3序列结合;bZIP位于N末端,富含大量碱性氨基酸和亮氨酸,称为碱性亮氨酸拉链,该区域与DNA亲和力高,CREB通过亮氨酸拉链结构形成以二聚体结构形式存在。

2. CREB活化机制: CREB以无活性形式存在于细胞核中,而p-CREB为有活性的CREB,其可通过与靶基因启动子CRE结合后启动转录,参与细胞的分化再生和调控部分蛋白质的表达。不同细胞膜受体与相应配体结合后,将信号转导至细胞核使CREB序列中KID区域的不同位点磷酸化,调控CREB转录。细胞外Ca<sup>2+</sup>浓度升高使CaMK II表达上调,腺苷酸环化酶促使cAMP水平上调激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),生长因子与酪氨酸激酶(RTK)结合激活Ras/Raf/ERK通路使p90RSK或MSK1水平升高,以上分子进入细胞核使Ser133位点磷酸化促进CREB转录,而生长因子与RTK结合通过激活P13K/Akt/GSK3 $\beta$ 通路后使Ser129位点发生磷酸化<sup>[5-6]</sup>。Ca<sup>2+</sup>刺激CaMK IV表达水平升高后可使Ser133和Ser142位点磷酸化, Ser133位点磷酸化促进转录, Ser142位点则相反<sup>[7]</sup>。CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)和p300蛋白质参与CREB转录过程, CBP相对分子量为256 000,其核心结构域KIX是由94个残基序列组成, p300蛋白质与CBP结构相似,作为辅助激活因子结合CREB发挥协同刺激作用<sup>[4]</sup>。

## 二、CREB参与记忆过程

根据记忆时长分类,记忆可分为短时记忆(short-term memory)和长时记忆(long-term memory)。记忆形成是海马神经元细胞突触重塑和新突触连接的过程,实现这一过程需激活转录因子调控其必需基因表达。

1990年首次发现海兔感觉神经元中包含的一系列蛋白质可特异性结合CRE序列,同时将CRE序列注射到细胞核内可阻断5-羟色胺诱导的长期的突触强度的增加,却并不影响短期的易化,从而提出长时记忆形成需要一种或多种CREB类转录因子的参与<sup>[8]</sup>。1994年CREB参与哺乳动物长时记忆形成过程被更加确定,研究发现CREB中 $\alpha$ 和 $\delta$ 外显子发生突变后的小鼠不能形成长时记忆,但却不影

响短时记忆<sup>[9]</sup>。CREB与其他分子共同参与长时记忆形成过程。Todorovski等<sup>[10]</sup>通过动物实验证明LIMK1基因缺失的小鼠长时记忆下降,其主要原因为LIMK1基因缺失造成CREB的功能低下。果蝇形成最强的厌恶性嗅觉联想的长时记忆过程需进行间隔训练,即反复暴露于气体和电击中且每次训练之间都有休息间隔,在间隔训练下早期即刻基因产物c-fos可迅速表达,ERK是调节CREB磷酸化的关键分子。Miyashita等<sup>[11]</sup>研究发现,果蝇长时记忆是由CREB、ERK和c-fos三者形成一个循环进行调控,即磷酸化ERK上调CREB引起c-fos表达,而c-fos通过磷酸化ERK形成AP-1,进而促进CREB的表达。

Prithika等<sup>[12]</sup>研究认为, CREB在短期记忆中起作用,秀丽隐杆线虫在金黄色葡萄球菌和青霉菌条件化处理后,线虫表现为阳性反应,2 h后反应缓慢减弱,其主要原因为CHR-1基因在线虫短时记忆中起重要作用,而线虫CHR-1基因与人CREB具有同源性,从而认为CREB在短期的记忆反应中起作用。

## 三、CREB参与认知功能障碍相关的疾病

认知功能障碍既可能是原发疾病的主要临床表现也可能是某些疾病的伴随症状,其严重程度不一,且持续时间长,明确认知功能障碍相关疾病的发病机制对预防和治疗其有重要的临床意义。当今,信号转导是生命科学研究的热点之一,不同受体中介的信号转导途径之间,即相互独立又相互联系、相互影响,协调细胞之间的功能<sup>[13]</sup>。CREB在神经细胞的分化、发育和生长过程中起重要作用,是众多认知功能障碍相关的疾病发病机制。

1. CREB参与POCD过程: POCD是麻醉手术后常见的中枢神经系统并发症,好发于老年患者,临床表现为焦虑、记忆力、定向力和注意力的下降。目前POCD是麻醉学十大亟待解决问题之一<sup>[14]</sup>。POCD的发生不仅降低患者自身生存质量和加重家庭经济负担,而且占用社会公共卫生资源。非心脏手术后7 d内POCD发生率为25.8%,3个月内发生率占9.9%,由于医疗技术水平的提升和老龄人口的增多,发病人数仍呈上升趋势<sup>[15-16]</sup>。

目前POCD具体发病机制尚无定论。microRNA-134是一类非编码小分子RNA,存在于大脑神经元树突棘,可负性调控树突棘的生长与发育<sup>[17]</sup>。脑源性营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子,在神经元生长、发育和分化中有重要作用。目前认为, microRNA-134能抑制CREB活性,而BDNF为CREB下游分子,受

CREB调控。有研究表明,老龄小鼠行腹部手术后学习记忆能力受损,海马中microRNA-134表达上调,p-CREB/CREB比值下降,BDNF分子同步表达下调,提示POCD的发病机制可能为海马神经元中microRNA-134过表达,使CREB/BDNF通路受到抑制<sup>[18-19]</sup>。同样在其他研究中发现,CREB通过与其他分子组成细胞内信号通路,使p-CREB表达下调可能为POCD的发病机制,如CaMK II /CREB和cAMP/PKA/CREB通路<sup>[20-21]</sup>。

右美托咪定是高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂,具有中枢性抗交感作用,对POCD有预防作用。一项Meta分析得出,右美托咪定能抑制老年患者术后POCD,增高术后近期简易智力状态评分量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分<sup>[22]</sup>。有研究表明,单肺通气大鼠在预先给予右美托咪定后,大鼠早期学习记忆的能力强于对照组,其机制可能为右美托咪定通过激活ERK/CREB信号通路降低大鼠海马神经元凋亡<sup>[23]</sup>。同样程加文等<sup>[24]</sup>认为右美托咪定可减轻七氟醚导致的小鼠认知功能障碍,其机制与激活MAPK/CREB/BDNF信号通路有关。

2. CREB参与VD过程:VD是缺血缺氧性或出血性脑损伤造成的以认知功能障碍为主的临床综合征,发病率仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),占有痴呆病因的12%~20%<sup>[25]</sup>。脑卒中的发生与VD有密切的关系,卒中后早期30%以上患者出现认知损害,9%发生痴呆。研究表明,脑血管病引起痴呆综合征具有异质性,大血管梗死最常损害的领域为语言、记忆和注意力,而小血管病变常使执行力下降<sup>[26]</sup>。VD是目前唯一可预防的痴呆类型,尤其早期干预可降低发病率<sup>[25]</sup>,关于VD发病机制的研究甚多,脑组织CREB表达下调被证明可能是导致其发病的重要原因。

永久性结扎大鼠双侧颈总动脉明显阻断大鼠脑血流量,脑供血不足引起脑皮质和海马神经元损伤,导致大鼠学习记忆能力下降,此方法制备的动物模型成功模拟了人类脑血管病和痴呆状态<sup>[27]</sup>。韦永琼等<sup>[28]</sup>研究表明,发生VD大鼠海马CA1区中CREB表达水平明显低于健康对照组,提示其出现认知功能障碍与海马区CREB含量的降低有密切关系。王小川和高忠明<sup>[29]</sup>同样发现VD小鼠学习记忆受损可能与海马和前额皮层中p-CREB表达下降有关。CREB1位于2q32~q34染色体上,为CREB编码基因,最近研究发现,VD大鼠脑组织CREB1水平降低,CREB1过表达通过激活P13K/PKB信号通路

改善VD大鼠认知功能,推断CREB1可能参与VD的发病过程<sup>[30]</sup>。

药物治疗VD患者认知功能障碍的作用同样被认为可能与CREB表达上调相关。研究发现,Ca<sup>2+</sup>通道阻滞剂尼莫地平在可通过激活Akt/CREB信号通路治疗受慢性脑灌注不足损伤大脑<sup>[31]</sup>。阿立哌唑复合西洛他唑应用于VD大鼠后学习记忆能力改善,可能与脑齿状回中CREB和BDNF表达水平显著增加有关<sup>[32]</sup>。中医学认为VD基本病机为肾精渐亏,脑髓空虚,淤血阻络,故使用补肾活血方药治疗VD取得显著效果,推断可能通过上调ERK/CREB通路而降低海马神经元损伤<sup>[33]</sup>。

3. CREB与癫痫:癫痫是以神经元异常放电引起突发性、短暂性和反复发作作为临床特征的脑功能障碍综合征,是人类最常见的神经系统并发症之一<sup>[34]</sup>。据统计,全球癫痫患者人数约6500万<sup>[35]</sup>,其中局灶性癫痫发作起源局限于一侧大脑半球,是最常见的类型,而颞叶癫痫是最常见的一种局灶性癫痫,其反复发作可引起认知功能损伤<sup>[36]</sup>。已知认知功能障碍为癫痫最常见和最严重的共患病,临床主要表现为学习能力下降、注意力和记忆力减退,所以在治疗癫痫过程中,不仅要控制癫痫发作,而且要减轻认知功能方面的并发症。癫痫是一种受多种基因影响的遗传性疾病,明确癫痫引起患者认知功能障碍的潜在因素和作用机制对制订治疗癫痫疾病方案和提高患者生活质量有重要的意义。

在啮齿动物癫痫模型和人类难治性癫痫发作区域中,p-CREB表达水平升高。Zhu等<sup>[37]</sup>通过使用匹罗卡品诱导CREB水平降低的小鼠(CREB $\alpha$ Δ突变体小鼠)和野生型小鼠发作癫痫作对比发现,CREB $\alpha$ Δ突变体小鼠自发性癫痫发作次数减少50%,并且需要更多刺激才能致其发作;进一步研究表明,抑制CRE转录可缩短癫痫持续时间和减少自发发作次数,更确定了癫痫持续发作与CREB活性增加有关<sup>[38]</sup>。Mirza等<sup>[39]</sup>进行了有关癫痫全基因转录组分析,确定了118个不同的基因表达,并通过网络映射技术确定既往在癫痫发病过程中起作用的不同信号通路之间为相互连贯的,其最具影响力的枢纽通路是由G蛋白偶联受体及其下游分子PKA/CREB和DAG/IP3组成的,进而说明这些通路在局灶性癫痫中起核心作用,也是目前尚未开发的抗癫痫药物的重要靶点。

白藜芦醇是一种植物性多酚,具有显著的抗癫痫作用,黄效东等<sup>[40]</sup>发现,白藜芦醇对颞叶癫痫发

作具有抑制作用,而且可改善癫痫大鼠的学习记忆功能,其作用机制可能为显著降低了痫性大鼠颞叶皮层 p-CREB 的表达水平。

#### 四、小结与展望

认知功能障碍是当今医学亟待解决的一大难题,众多疾病的临床表现有认知功能障碍,如AD、抑郁症和精神分裂症等精神类疾病、先天性疾病如威廉斯综合征和生理性大脑老化等。本综述选取的3种疾病临床表现为明显的认知缺陷,发病率高和代表性强,其发病机制研究多,但都尚未明确。CREB是众多信号通路传导的核心分子,与认知密切相关,其表达下调或过表达都可引起与认知功能障碍相关的疾病<sup>[41]</sup>。CREB用途广泛,可为认知功能障碍相关疾病诊治提供新思路,同样可为新药物提供治疗靶点。相信随着科学的发展,会逐渐明确认知功能障碍相关疾病的具体发病机制,进而为患者提供更好的治疗。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为李敬宇、燕兴梅、邱颐审核

#### 参 考 文 献

- [1] Fu C, Li Z, Mao ZF. Association Between Social Activities and Cognitive Function Among the Elderly in China: A Cross-Sectional Study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(2): 231. DOI: 10.3390/ijerph15020231.
- [2] Scott R, Bourtechuladze R, Gossweiler S, et al. CREB and the Discovery of Cognitive Enhancers [J]. *J Mol Neurosci*, 2002, 19(1/2): 171-177. DOI: 10.1007/s12031-002-0029-z.
- [3] Ichiki T. Role of cAMP Response Element Binding Protein in Cardiovascular Remodeling: Good, Bad, or Both [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 449-455. DOI: 10.1161/01.ATV.0000196747.79349.d1.
- [4] Xu W, Kasper LH, Lerach S, et al. Individual CREB-target Genes Dictate Usage of Distinct cAMP-responsive Coactivation Mechanisms [J]. *EMBO J*, 2007, 26(12): 2890-2903. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601734.
- [5] Tang MP, Shi S, Guo YB, et al. GSK-3/CREB Pathway Involved in the gx-50's Effect on Alzheimer's Disease [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 256-266. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.008.
- [6] Zeng BQ, Li YW, Niu B, et al. Involvement of PI3K/Akt/FoxO3a and PKA/CREB Signaling Pathways in the Protective Effect of Fluoxetine Against Corticosterone-Induced Cytotoxicity in PC12 Cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(4): 567-578. DOI: 10.1007/s12031-016-0779-7.
- [7] Sun P, Enslen H, Myung PS, et al. Differential Activation of CREB by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent Protein Kinases Type II and Type IV Involves Phosphorylation of a Site That Negatively Regulates Activity [J]. *Genes Dev*, 1994, 8(21): 2527-2539. DOI: 10.1101/gad.8.21.2527.
- [8] Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of the cAMP-responsive Element Into the Nucleus of Aplysia Sensory Neurons Blocks Long-Term Facilitation [J]. *Nature*, 1990, 345(6277): 718-721. DOI: 10.1038/345718a0.
- [9] Bourtechuladze R, Frenguelli B, Blendy J, et al. Deficient Long-Term Memory in Mice With a Targeted Mutation of the cAMP-responsive Element-Binding Protein [J]. *Cell*, 1994, 79(1): 59-68. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90400-6.
- [10] Todorovski Z, Asrar S, Liu J, et al. LIMK1 Regulates Long-Term Memory and Synaptic Plasticity via the Transcriptional Factor CREB [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(8): 1316-1328. DOI: 10.1128/MCB.01263-14.
- [11] Miyashita T, Kikuchi E, Horiuchi J, et al. Long-Term Memory Engram Cells Are Established by c-Fos/CREB Transcriptional Cycling [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(10): 2716-2728.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.022.
- [12] Prithika U, Vikneswari R, Balamurugan K. Short Term Memory of Caenorhabditis Elegans Against Bacterial Pathogens Involves CREB Transcription Factor [J]. *Immunobiology*, 2017, 222(4): 684-692. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.12.008.
- [13] 徐长亮. 磷酸化蛋白质组学在生命科学中的机遇与挑战 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(6): 551-555. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2012.06.012.
- Xu CL. Challenges and prospects of phosphoproteomics in life science [J]. *Chinese Journal of Nephrology Dialysis & Transplantation*, 2012, 21(6): 551-555.
- [14] 曹君利,董海龙,方向明,等. 麻醉学亟待解决的十大科学问题 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(1): 4-7. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1416.2018.01.002.
- Cao JL, Dong HL, Fang XM, et al. Ten scientific challenges in the Anesthesiology [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2018, 38(1): 4-7.
- [15] Wei CW, Luo T, Zou SS, et al. Differentially Expressed lncRNAs and miRNAs With Associated ceRNA Networks in Aged Mice With Postoperative Cognitive Dysfunction [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 55901-55914. DOI: 10.18632/oncotarget.18362.
- [16] Kristek G, Radoš I, Kristek D, et al. Influence of Postoperative Analgesia on Systemic Inflammatory Response and Postoperative Cognitive Dysfunction After Femoral Fractures Surgery: A Randomized Controlled Trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(1): 59-68. DOI: 10.1136/rapm-2018-000023.
- [17] Maes OC, Chertkow HM, Wang E, et al. MicroRNA: Implications for Alzheimer Disease and Other Human CNS Disorders [J]. *Curr Genomics*, 2009, 10(3): 154-168. DOI: 10.2174/138920209788185252.
- [18] 张永一,陈琦,王维,等. MicroRNA-134调控环腺苷酸应答元件结合蛋白对老年小鼠术后认知功能障碍的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(8): 783-788. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.08.019.
- Zhang YY, Chen Q, Wang W, et al. Role of microRNA-134 in pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction by regulating cyclic AMP response element binding protein in aged mice [J]. *Academic Journal of PLA Postgraduate Medical School*, 2017, 38(8): 783-788.
- [19] 张永一,李栋,陈琦,等. 环腺苷酸应答元件结合蛋白在老年小鼠术后认知功能障碍发病机制中的作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(7): 755-758. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.07.019.
- Zhang YY, Li D, Cheng Q, et al. Role of CREB in pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction in aged mice [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2017, 19(7): 755-758.
- [20] 王莹,王晓冬,王彩霞,等. 七氟醚对老龄大鼠海马CaMK II /

- CREB信号通路的影响[J].中华麻醉学杂志, 2017, 37(2): 163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.02.010.
- Wang Y, Wang XD, Wang CX, et al. Effect of sevoflurane on hippocampal CaMK II /CREB signaling pathway in aged rats[J]. Chin J Anesthesiol, 2017, 37(2): 163-166.
- [21] 安敏, 王莹, 邱颐. 七氟醚对老龄大鼠海马cAMP-PKA-CREB信号通路的影响[J].中华麻醉学杂志, 2018, 38(10): 1177-1180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.10.006.
- An M, Wang Y, Qiu Y. Effect of sevoflurane on hippocampal cAMP-PKA-CREB signaling pathway in aged rats[J]. Chin J Anesthesiol, 2018, 38(10): 1177-1180.
- [22] 王先学, 潘道波, 邓恢伟, 等. 右美托咪定对老年患者术后认知功能障碍影响的Meta分析[J].中国老年学杂志, 2018, 38(14): 3396-3400. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.14.026.
- [23] 金哲, 王焱林, 陈凯, 等. 右美托咪定预先给药对单肺通气大鼠海马神经元凋亡的影响[J].中华麻醉学杂志, 2016, 36(10): 1216-1219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.10.012.
- Jin Z, Wang YL, Chen K, et al. Effect of dexmedetomidine pretreatment on apoptosis in hippocampal neurons of rats undergoing one-lung ventilation[J]. Chin J Anesthesiol, 2016, 36(10): 1216-1219.
- [24] 程加文, 刘金东. 右美托咪定对七氟醚麻醉后老年小鼠早期认知功能障碍的影响[J].徐州医学院学报, 2016, 33(12): 839-843. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2065.2016.12.021.
- Cheng JW, Liu JD. Effects of dexmedetomidine on early cognitive dysfunction in aged mice induced by sevoflurane[J]. Acta Acad Med Xuzhou, 2016, 33(12): 839-843.
- [25] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [26] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的血管性痴呆筛查和诊断框架[J].中华内科杂志, 2019, 58(1): 10-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.003.
- Tian JZ, Xie HG, Qin B, et al. Screening and diagnostic framework of vascular dementia in Chinese population[J]. Chin J Int Med, 2019, 58(1): 10-16.
- [27] de la Torre JC, Fortin T, Park GA, et al. Chronic Cerebrovascular Insufficiency Induces Dementia-Like Deficits in Aged Rats[J]. Brain Res, 1992, 582(2): 186-195. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90132-s.
- [28] 韦永琼, 曾照芳, 陈力学, 等. 血管性痴呆大鼠行为学及海马CA1区CREB改变的研究[J].激光杂志, 2010, 31(1): 78-80. DOI: 10.3969/j.issn.0253-2743.2010.01.037.
- Wei YQ, Zeng ZF, Chen LX, et al. The relationship between ethology and contents of CREB of vascular dementia rat[J]. Laser J, 2010, 31(1): 78-80.
- [29] 王小川, 高忠明. 血管性痴呆小鼠学习记忆障碍与p-CREB表达水平的关系[J].浙江医学, 2011, 33(10): 1490-1492. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2011.10.027.
- Wang XC, Gao ZM. The impaired learning and memory in mice with vascular dementia regulated by P-CREB[J]. Zhejiang Medical Journal, 2011, 33(10): 1490-1492.
- [30] 方玲, 杨莉莉. CREB1对血管性痴呆大鼠认知功能障碍的影响及机制研究[J].中国现代医学杂志, 2019, 29(8): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.001.
- Fang L, Yang LL. Effect of CREB1 on cognitive dysfunction in rats with vascular dementia and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2019, 29(8): 1-6.
- [31] Hu M, Liu ZJ, Lv PY, et al. Autophagy and Akt/CREB Signalling Play an Important Role in the Neuroprotective Effect of Nimodipine in a Rat Model of Vascular Dementia[J]. Behav Brain Res, 2017, 325(Pt A): 79-86. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.053.
- [32] Park SY, Kim HY, Lee YS, et al. Augmented Improvement of Cognition and Memory by Aripiprazole Add-On for Cilostazol Treatment in the Chronic Cerebral Hypoperfusion Mouse Model[J]. Behav Brain Res, 2019, 365: 133-140. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.013.
- [33] 靳贺超, 于文涛, 刘晓, 等. 补肾活血方对血管性痴呆大鼠海马细胞凋亡及ERK2, CREB表达的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 129-135. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20181139.
- Jin HC, Yu WT, Liu X, et al. Effect of Bushen Huoxue Formula on Hippocampal Cells Apoptosis and ERK2, CREB Expression in Rats with Vascular Dementia[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(12): 129-135.
- [34] 秦晋, 许贤瑞, 魏世丽, 等. 癫痫患者认知功能障碍的研究进展[J].宁夏医科大学学报, 2019, 41(3): 316-321. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2019.03.025.
- Qin J, Xu XR, Wei SL, et al. Research Advance on Cognitive Dysfunction in Patients with Epilepsy[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2019, 41(3): 316-321.
- [35] 李佳, 胡馨予. 癫痫的遗传学研究进展[J].中风与神经疾病杂志, 2014, 31(3): 276-279.
- [36] Jensen FE. Epilepsy as a Spectrum Disorder: Implications From Novel Clinical and Basic Neuroscience[J]. Epilepsia, 2011, 52 Suppl 1: 1-6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02904.x.
- [37] Zhu XJ, Han X, Blendy JA, et al. Decreased CREB Levels Suppress Epilepsy[J]. Neurobiol Dis, 2012, 45(1): 253-263. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.08.009.
- [38] Zhu XJ, Dubey D, Bermudez C, et al. Suppressing cAMP Response Element-Binding Protein Transcription Shortens the Duration of Status Epilepticus and Decreases the Number of Spontaneous Seizures in the Pilocarpine Model of Epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(12): 1870-1878. DOI: 10.1111/epi.13211.
- [39] Mirza N, Appleton R, Burn S, et al. Identifying the Biological Pathways Underlying Human Focal Epilepsy: From Complexity to Coherence to Centrality[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(15): 4306-4316. DOI: 10.1093/hmg/ddv163.
- [40] 黄效东, 杨新华, 卢永辉. 白藜芦醇通过抑制CREB磷酸化减轻癫痫发作并改善认知功能[J].实用医学杂志, 2017, 33(1): 72-75. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.01.019.
- Huang XD, Yang XH, Lu YH. Effect of resveratrol on alleviation of epileptic seizure and cognitive improvement via inhibition of CREB phosphorylation in rats with epilepsy[J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(1): 72-75.
- [41] Li YF, Cheng YF, Huang Y, et al. Phosphodiesterase-4D Knock-Out and RNA Interference-Mediated Knock-Down Enhance Memory and Increase Hippocampal Neurogenesis via Increased cAMP Signaling[J]. J Neurosci, 2011, 31(1): 172-183. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5236-10.2011.

(收稿日期: 2020-01-27)

(本文编辑: 戚红丹)