

## ·综述·

蛋白酶体在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究进展<sup>☆</sup>王晴\* 叶蕾<sup>△</sup> 徐运\*<sup>△</sup><sup>✉</sup>

【摘要】 由于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的发病机制尚未明确,所以探究AD早期病理生理机制对于深化后续药物治疗尤为关键。异常蛋白质积聚是AD等神经退行性疾病的共同特征,也是蛋白质稳态失衡的标志。而蛋白酶体(proteasome)在维持蛋白质稳态平衡方面发挥着显著作用,主要通过泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)降解异常蛋白质或多肽。研究发现,蛋白酶体与 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )、Tau蛋白之间相互作用、互为因果,并影响神经元功能、胶质细胞稳态以及神经环路调节。深入了解蛋白酶体和AD之间的关系,不仅为探索AD的发病机制提供新线索,且未来有望成为主要治疗靶点。

【关键词】 蛋白酶体 20S蛋白酶体 26S蛋白酶体 免疫蛋白酶体 阿尔茨海默病 泛素蛋白酶体系统 蛋白质稳态

【中图分类号】 R741

【文献标识码】 A

**Research progress on the role of proteasome in the pathogenesis of Alzheimer disease.** WANG Qing, YE Lei, XU Yun. Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China. Tel: 025-83106666-61211.

【Abstract】 Due to the insufficient understanding of the pathogenesis of Alzheimer disease(AD), investigating the early pathophysiological mechanisms underlying AD is particularly essential for advancing subsequent drug therapies. Abnormal protein accumulation is a hallmark characteristic of neurodegenerative diseases such as AD and a sign of proteostasis imbalance. The proteasome plays a remarkable role in maintaining proteostasis mainly by degrading abnormal proteins or polypeptides through ubiquitin-proteasome system (UPS). proteasomes interact with amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) and Tau protein in  $\beta$  as both cause and effect which in turn affect neuronal function, glial homeostasis and neural circuit regulation. It has been found that proteasome interacts with A $\beta$  and Tau proteins as both cause and effect, which in turn impacts neuronal function, glial homeostasis and neural circuit regulation. A thorough understanding of the relationship between the proteasome and AD not only provides new clues for exploring the pathogenesis of AD but also holds promise as a major therapeutic target in the future.

【Keywords】 Proteasome 20S proteasome 26S proteasome Immunoproteasome Alzheimer disease Ubiquitin proteasomal system Proteostasis

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人最常见的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。近年来,普遍认为AD的病理变化始

于症状出现前20年<sup>[2]</sup>,因此探究AD早期病理生理变化至关重要。蛋白酶体作为一种大型的多亚基蛋白酶复合物,参与蛋白质周转和受损蛋白降解,对于维持中枢神经系统蛋白质稳态具有重要意义<sup>[3]</sup>。当蛋白酶体受损,细胞内的蛋白质稳态则会被打破,异常的蛋白质或多肽会因此堆积并引起神经退行性变<sup>[4-5]</sup>。在AD患者特定脑区<sup>[6]</sup>和相关模型<sup>[7]</sup>体内,蛋白酶体的功能异常和活性下降已得到验证。因此,本文重点阐述蛋白酶体生理及病理状态下在AD中的作用机制,并总结一系列调节蛋白酶体活性的药物对AD的治疗效果,以期减少与AD相关的认知损伤。

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.11.009

<sup>☆</sup> 国家自然科学基金(编号:82130036 81920108017);科技创新2030-脑科学与类脑研究重大项目(编号:2022ZD0211800);“十四五”江苏省医学重点学科(编号:ZDXKA202216)

\* 南京医科大学鼓楼临床医学院(南京 210008)

<sup>△</sup> 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科

<sup>✉</sup> 通信作者(E-mail: xuyun20042001@aliyun.com)

## 1 蛋白酶体分类及功能

蛋白酶体最常见的形式是组成型蛋白酶体(26S和20S蛋白酶体)和非组成型蛋白酶体即免疫蛋白酶体(immuno-proteasome, IP)。26S蛋白酶体由20S核心颗粒和19S调节颗粒组成,能以ATP依赖的方式介导泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)降解多泛素化蛋白<sup>[3]</sup>。独立存在的20S蛋白酶体则具有降解氧化损伤、错误折叠和内在无序蛋白的功能,是清除氧化损伤蛋白的主要系统<sup>[8]</sup>。这两种形态之间可以互相转换,共同维持体内蛋白质稳态。IP是在机体受到炎症损伤、氧化应激等刺激下被诱导表达,具有快速且优先组装的优点,能快速应对、高度调节炎症反应或氧化应激<sup>[9]</sup>。在结构上,IP具有3种亚基,分别是低分子量蛋白2(low molecular mass polypeptide 2, LMP2)、低分子量蛋白7(low molecular mass polypeptide 7, LMP7)和多催化内肽酶复合体1(multicatalytic endopeptidase complex-like-1, MECL-1)。最近,有研究发现一种新的蛋白酶体——神经元膜蛋白酶体(neuronal membrane proteasome, NMP),特异性富集在神经元质膜,能在蛋白质合成时无需泛素化即可快速降解细胞分泌的新肽,并促进钙离子内流<sup>[10-11]</sup>。

## 2 蛋白酶体在AD中的作用机制

**2.1 蛋白酶体与 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )相互作用** A $\beta$ 积累导致斑块形成是AD发病机制假说之一。给予A $\beta$ 刺激后,蛋白酶体含量下降且活性被抑制。THIBAudeau等<sup>[12]</sup>发现,A $\beta$ 通过阻止20S核心颗粒中的底物门控开关抑制20S蛋白酶体的活性,并通过阻止19S调节颗粒将底物注入20S核心颗粒从而抑制26S蛋白酶体的功能。

然而,最新研究<sup>[13]</sup>表明,蛋白酶体损伤发生在A $\beta$ 水平升高之前,提示蛋白酶体活性在病程早期即存在显著下降,先于A $\beta$ 积累形成。研究<sup>[14]</sup>发现,蛋白酶体主要通过自噬和UPS两种途径清除寡聚体A $\beta_{42}$ ,通过溶酶体系统清除单体A $\beta_{42}$ 。特异性激活神经元蛋白酶体可以增强A $\beta$ 前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)周转,减少A $\beta$ 斑块沉积<sup>[9]</sup>,保护机体免受A $\beta$ 毒性的损害<sup>[15]</sup>。由于AD患者蛋白酶体功能异常和活性下降,导致A $\beta$ 降解减少。越来越多的A $\beta$ 沉积于脑内,这可能是AD病理过程中A $\beta$ 积累导致斑块形成的原因之一。

综上所述,蛋白酶体参与降解A $\beta$ ,若蛋白酶体的功能

和活性下降,使得A $\beta$ 降解减少,而沉积的A $\beta$ 又会反作用于蛋白酶体,抑制蛋白酶体的活性,最终结局是蛋白质稳态失衡。

**2.2 蛋白酶体与Tau蛋白相互影响** Tau蛋白主要通过20S蛋白酶体的非ATP依赖性降解途径降解,20S蛋白酶体活性下降会减缓Tau蛋白降解速率<sup>[16-17]</sup>。蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTAC)是一种新治疗范式,能够募集E3连接酶增强Tau蛋白的泛素化和蛋白水解,成功改善AD模型小鼠的突触水平和认知功能<sup>[18-19]</sup>。而磷酸化Tau蛋白的体外聚集造成26S蛋白酶体活性下降<sup>[20]</sup>,也会减少20S蛋白酶体相关复合物的形成<sup>[21]</sup>。此外,A $\beta$ 和Tau蛋白的积累易引起慢性氧化损伤。氧化应激期间,19S调节亚基中的关键巯基极易丧失蛋白水解能力。剩余的26S蛋白酶体虽会启动相应通路帮助补偿已减少的蛋白酶体活性,但最终间接抑制蛋白酶体活性<sup>[22]</sup>。可见,蛋白酶体与过度磷酸化的Tau蛋白存在着与A $\beta$ 类似的相互作用,即蛋白酶体活性下降减少了对Tau蛋白的降解,而积累的Tau蛋白又会反过来抑制蛋白酶体的活性。蛋白酶体活性下降与AD两大核心病理环节有着这样互为因果、互相促进的关系。

**2.3 蛋白酶体维持神经元正常结构及功能** 神经元是中枢神经系统的基本单位,由胞体、树突、轴突、突触等组成。在AD发病早期,轴突和树突丧失正常形态,同时伴有转运功能障碍,被认为是认知功能障碍的病理基础,且突触功能受损早于细胞外A $\beta$ 异常沉积与神经原纤维缠结。突触受到刺激后,蛋白酶体能在树突、轴突中再分布,参与突触蛋白的周转与重塑。在AD中,突触蛋白酶体活性受抑制且无法正确定位突触,导致树突棘丢失、突触蛋白合成减少等症状出现<sup>[23]</sup>。

正常生理状态下,蛋白酶体结合蛋白(proteasome inhibitor of 31 kD, PI31)促进26S蛋白酶体组装,同时能将蛋白酶体加载到相关动力蛋白上,介导轴突中蛋白酶体快速转运。当基因敲除PI31后,轴突中蛋白酶体顺向及逆向运动均受损,并导致过多泛素化蛋白和整合体1(sequestosome 1, P62/SQSTM1)在神经末梢和轴突中积累<sup>[24]</sup>,造成蛋白质稳态失衡。随着时间推移,神经元发生变性,致使神经退行性疾病的发生。既往有研究<sup>[25]</sup>证实,在AD患者神经元和神经胶质细胞中发现大量聚集的P62和泛素化蛋白。Ca<sup>2+</sup>/钙调素依赖性蛋白激酶II(calcium-calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII)是兴奋性突触中富集最多的蛋白质,可以磷酸化多种突触蛋白,并与突触可塑性紧密关联<sup>[26]</sup>。

有研究<sup>[27]</sup>通过给药改善AD模型小鼠的CaMKII/蛋白酶体调节颗粒碱基亚基(proteasome regulatory particle base subunit, Rpt6)信号转导来挽救蛋白酶体活性,显著增加小鼠成熟树突棘数量及突触蛋白表达水平。

19S调节颗粒也具有独立调节突触功能的能力。SUN等<sup>[28]</sup>发现在突触附近存在大量游离的19S调节颗粒,可以使重要突触蛋白去泛素化免于降解,例如 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)。

所以,蛋白酶体对于维持正常的神经元结构和突触功能至关重要,蛋白酶体受损可能会引起神经元结构的生长发育及突触功能受损,与AD早期病理表现相符。

**2.4 蛋白酶体维持胶质细胞稳态** 神经胶质细胞充当微环境扰动的传感器,并能通过多种途径协同释放、快速响应。而其中的潜在介质是免疫蛋白酶体。在卒中、感染或创伤性脑损伤等情况下,IP被诱导以调节小胶质细胞介导的神经元损伤<sup>[29]</sup>。此外,IP还能通过抑制反应性星形胶质细胞分泌的脂质运载蛋白2(lipocalin-2, LCN2)减轻炎症刺激并增加神经元活力<sup>[30]</sup>。随着年龄增长,体内IP占比逐渐增加,与之一致的是,在AD中,IP的表达水平和活性在胶质细胞和神经元中均有上调<sup>[31]</sup>。这可能与老年大脑中氧化应激或炎症水平增加相关。然而,目前尚未明确这种升高是导致疾病的原因还是对损害做出的重要保护反应。大多数研究认为,IP是在疾病早期阶段被诱导出现,以应对神经退行性疾病中组成性蛋白酶体功能下降,从而维持细胞稳态。已有研究<sup>[32]</sup>显示敲减LMP2亚基可以直接干扰小胶质细胞释放细胞因子,减轻 $A\beta_{42}$ 诱发的神经炎症,并改善AD小鼠模型的认知功能。这提示改变IP活性或许是一种减轻氧化应激及炎症反应、改善AD认知功能的新策略。

**2.5 蛋白酶体参与多种神经环路调节** 昼夜-觉醒神经环路主要依赖于大脑视交叉上核处的蛋白酶体——蛋白质以有节律的方式被泛素化,蛋白质稳态失衡会破坏调节睡眠-觉醒的神经元,尤其是额叶皮质、海马、下丘脑、蓝斑等脑区神经环路受损<sup>[33]</sup>。AD患者常常出现睡眠数量和质量下降症状,表现为慢波睡眠中断和快速眼动睡眠减少。VARSHAVSKY等<sup>[34]</sup>提出假设,被蛋白酶切割的片段蛋白在生物体清醒时积累,并在夜间被蛋白酶体系统降解。这意味着,在哺乳动物大脑中,睡眠不足会导致大脑清除 $A\beta$ 能力减弱,这无疑会增加发生认知障碍的风险或者促进AD进展。

cAMP反应结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)作为一种转录因子,可以整合多种学习和记忆信号通路,刺激CREB磷酸化可使APP水平减少。AD中,蛋白酶体无法发挥其正常功能,导致CREB去磷酸化,抑制相关信号转导诱导记忆损伤<sup>[21]</sup>。因此,蛋白酶体异常可通过影响多种神经环路促使AD发生。

3 蛋白酶体活性改变在AD中的治疗效果

**3.1 蛋白酶体激动剂** 蛋白酶体激动剂被认为是神经退行性疾病的潜在治疗手段。在AD中,普遍认为蛋白酶体能增加APP的周转,降低 $A\beta$ 水平。多数研究发现上调蛋白酶体活性可以改善AD动物模型的认知缺陷(表1)。因此,蛋白酶体激动剂或许可以成为AD治疗的潜在药物。

**3.2 蛋白酶体抑制剂** 蛋白酶体抑制剂最初是作为研究蛋白酶体功能的化学工具而开发,但很快在治疗多发性骨髓瘤等方面具有重要临床意义。目前发现蛋白酶体抑制剂会影响蛋白质周转,极小部分蛋白酶体抑制剂对AD治疗可能有积极作用(表2)。

**3.3 免疫蛋白酶体抑制剂** IP抑制剂具有高选择性,快速调

Tab.1 Therapeutic effect of proteasome agonists on AD  
表1 蛋白酶体激动剂对AD治疗效果

| 类型                  | 名称                       | 模型                         | 结果                                                             |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 磷酸二酯酶抑制剂            | 罗利普兰                     | rTg4510小鼠、APP/PS1小鼠        | 减少总Tau水平,改善认知功能 <sup>[35-36]</sup>                             |
|                     | 异丁司特                     | TgF-344AD大鼠                | 减少 $A\beta$ 斑块和磷酸化Tau水平,改善认知功能 <sup>[37]</sup>                 |
| 20S蛋白酶体激活剂          | Pa28 $\gamma$            | 脑立体定位Tau至C57BL/6J小鼠海马脑区    | 挽救Tau蛋白诱导的PKA抑制和CREB去磷酸化,改善认知功能 <sup>[21]</sup>                |
| 蛋白酶体激活肽类<br>天然三萜类产物 | TAT1-8,9TOD              | APP/BACE1果蝇、NSE-PSMB5过表达小鼠 | 预防AD样死亡,改善认知功能 <sup>[13]</sup>                                 |
|                     | 熊果酸                      | 秀丽隐杆线虫                     | 减少 $A\beta$ 单体、低聚物                                             |
|                     | 18 $\alpha$ -甘草次酸+n-3脂肪酸 | 5xFAD小鼠                    | 减少顶叶皮质和海马中的 $A\beta_{42}$ 含量,改善认知功能、运动能力及焦虑 <sup>[38-39]</sup> |

注:PKA(protein kinase A),蛋白激酶A;BACE1(beta-secretase 1), $\beta$ 位点淀粉样前体蛋白裂解酶-1;NSE(neuron-specific enolase),神经元特异性烯醇化酶启动子;PSMB5(proteasome 20S subunit beta 5),蛋白酶体20S亚基5。

Tab.2 Therapeutic effect of proteasome inhibitors on AD  
表 2 蛋白酶体抑制剂对 AD 治疗效果

| 类型             | 名称    | 模型         | 结果                                                                        |
|----------------|-------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 26S 蛋白酶体可逆性抑制剂 | 硼替佐米  | Tg2576 小鼠  | 减少毛细血管中 A $\beta$ 沉积;保护血脑屏障处的 P-gp <sup>[40]</sup>                        |
|                | MG132 | APP/PS1 小鼠 | 改善突触可塑性和空间记忆 <sup>[41]</sup>                                              |
| 天然蛋白酶体抑制剂      | 白藜芦醇  | APPswe 细胞  | 中等剂量处理 24 h 会增加 A $\beta$ 的产生,更高剂量或更短处理时间能减少 A $\beta$ 产生 <sup>[42]</sup> |

注:P-gp,P-糖蛋白;APPswe,APP 瑞典突变。

节神经炎症,不影响 A $\beta$  沉积等优点,但大部分 IP 抑制剂存在高神经毒性和较差的脑渗透率等问题,限制其在神经退行性疾病中的应用。其中,针对 LMP2 的 IP 抑制剂,如 DB-310<sup>[43]</sup>、DB-60<sup>[32]</sup>、YU102<sup>[44]</sup>,主要通过减少小胶质细胞促炎因子的产生及分泌,从而改善 Tg2576 小鼠的认知功能。

**3.4 去泛素化酶抑制剂** 去泛素化酶(deubiquitinating enzyme, DUB)可以特异性去除蛋白质的泛素标签,从而避免其降解,所以抑制 DUB 活性是一种间接影响泛素依赖性蛋白水解作用的方法。目前与 AD 相关的几种 DUB,包括 USP14、UCH-L1、I $\alpha$ 1 等系列化合物,虽然控制了蛋白酶体对 APP、BACE1、Tau 的降解,但是它们即使在低浓度下也具有一定的神经毒性,或者无法穿过血脑屏障等因素,限制了它们的应用<sup>[45]</sup>。目前仍有待开发新的特异性、强效的 DUB 抑制剂。

4 总结与展望

在众多 AD 病例中,引起疾病的关键不在于某些蛋白质表达水平的改变,而是蛋白酶体活性变化所引起的级联反应。蛋白酶体活性下降与 A $\beta$ 、Tau 蛋白之间的相互作用,破坏神经元的结构与功能,并影响胶质细胞释放细胞因子,干扰神经环路,参与 AD 的病理过程。蛋白酶体相关药物已广泛应用于肿瘤等领域,但是由于其脑渗透率低、高神经毒性、缺乏特异性等问题,限制它在 AD 等神经退行性疾病的应用。但是,靶向蛋白酶体改变无功能蛋白质淤积促进蛋白质稳态有望成为治疗阿尔茨海默病甚至神经退行性疾病的新方向,在提升疗效和安全性的同时,明确合适的给药途径和治疗范式,以期实现疾病延缓甚至逆转。

参 考 文 献

[1] GURWITZ D. Auguste D and Alzheimer's disease[J]. Lancet, 1997, 350(9073): 298.  
[2] ABU-RUMEILEH S, ARAJYAN G, REIMAN E M, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Contribution of alpha-synuclein pathology to cerebral glucose metabolism in patients with amnesic MCI[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(10):

7411-7419.  
[3] DAVIDSON K, PICKERING A M. The proteasome: A key modulator of nervous system function, brain aging, and neurodegenerative disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1124907.  
[4] COZACHENCO D, RIBEIRO F C, FERREIRA S T. Defective proteostasis in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2023, 85:101862.  
[5] HETZ C. Adapting the proteostasis capacity to sustain brain healthspan[J]. Cell, 2021, 184(6): 1545-1560.  
[6] KELLER J N, HANNI KB, MARKESBERY W R. Impaired proteasome function in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2000, 75(1): 436-439.  
[7] QU L, TANG Y, WU J, et al. FBXL16: a new regulator of neuroinflammation and cognition in Alzheimer's disease through the ubiquitination-dependent degradation of amyloid precursor protein[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 144.  
[8] SAHU I, GLICKMAN M H. Structural Insights into Substrate Recognition and Processing by the 20S Proteasome[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 148.  
[9] TUNDO G R, CASCIO P, MILARDI D, et al. Targeting immunoproteasome in neurodegeneration: A glance to the future[J]. Pharmacol Ther, 2023, 241: 108329.  
[10] HE HY, AHSAN A, BERA R, et al. Neuronal membrane proteasomes regulate neuronal circuit activity *in vivo* and are required for learning-induced behavioral plasticity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(3): e2216537120.  
[11] TÜRKER F, BRENNAN A, MARGOLIS S S. Neuronal membrane proteasome-derived peptides modulate NMDAR-dependent neuronal signaling to promote changes in gene expression[J]. Mol Biol Cell, 2024, 35(1): ar6.  
[12] THIBAUDEAU T A, ANDERSON R T, SMITH D M. A common mechanism of proteasome impairment by neurodegenerative disease-associated oligomers[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1097.  
[13] CHOCRON E S, MUNKÁCSY E, KIM H S, et al. Genetic and pharmacologic proteasome augmentation ameliorates Alzheimer's-like pathology in mouse and fly APP overexpression

- models[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(23): eabk2252.
- [14] JI X R, CHENG K C, CHEN Y R, et al. Dysfunction of different cellular degradation pathways contributes to specific  $\beta$ -amyloid42-induced pathologies[J]. *FASEB J*, 2018, 32(3): 1375–1387.
  - [15] PANAGIOTIDOU E, GIORAN A, BANO D, et al. Neuron-specific proteasome activation exerts cell non-autonomous protection against amyloid-beta ( $A\beta$ ) proteotoxicity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102817.
  - [16] TU J, ZHANG H, YANG T, et al. Aging-associated REG $\gamma$  proteasome decline predisposes to tauopathy[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(11): 102571.
  - [17] UKMAR-GODEC T, FANG P, IBÁÑEZ DE OPAKUA A, et al. Proteasomal degradation of the intrinsically disordered protein tau at single-residue resolution[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(30): eaba3916.
  - [18] WANG W, ZHOU Q, JIANG T, et al. A novel small-molecule PROTAC selectively promotes tau clearance to improve cognitive functions in Alzheimer-like models[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5279–5295.
  - [19] LIU Z, HU M, YANG Y, et al. An overview of PROTACs: a promising drug discovery paradigm[J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 46.
  - [20] MYEUKU N, CLELLAND C L, EMRANI S, et al. Tau-driven 26S proteasome impairment and cognitive dysfunction can be prevented early in disease by activating cAMP-PKA signaling[J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 46–53.
  - [21] YE J, YIN Y, LIU H, et al. Tau inhibits PKA by nuclear proteasome-dependent PKAR2 $\alpha$  elevation with suppressed CREB/GluA1 phosphorylation[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13055.
  - [22] BONET-COSTA V, POMATTO L C, DAVIES K J. The Proteasome and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(16): 886–901.
  - [23] RIBEIRO F C, COZACHENCO D, HEIMFARTH L, et al. Synaptic proteasome is inhibited in Alzheimer's disease models and associates with memory impairment in mice[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 1127.
  - [24] LIU K, JONES S, MINIS A, et al. PI31 Is an Adaptor Protein for Proteasome Transport in Axons and Required for Synaptic Development[J]. *Dev Cell*, 2019, 50(4): 509–524. e10.
  - [25] KLOTZ S, RICKEN G, PREUSSER M, et al. Enhanced expression of autophagy-related p62 without increased deposits of neurodegeneration-associated proteins in glioblastoma and surrounding tissue—An autopsy-based study[J]. *Brain Pathol*, 2022, 32(5): e13058.
  - [26] YASUDA R, HAYASHI Y, HELL J W. CaMKII: a central molecular organizer of synaptic plasticity, learning and memory[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(11): 666–682.
  - [27] IZUMI H, KAWAHATA I, SHINODA Y, et al. SAK3 Administration Improves Spine Abnormalities and Cognitive Deficits in AppNL-G-F/NL-G-F Knock-in Mice by Increasing Proteasome Activity through CaMKII/Rpt6 Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3833.
  - [28] SUN C, DESCH K, NASSIM-ASSIR B, et al. An abundance of free regulatory (19S) proteasome particles regulates neuronal synapses[J]. *Science*, 2023, 380(6647): eadf2018.
  - [29] ÇETIN G, STUDENCKA-TURSKI M, VENZ S, et al. Immunoproteasomes control activation of innate immune signaling and microglial function[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 982786.
  - [30] JUNG B K, PARK Y, YOON B, et al. Reduced secretion of LCN2 (lipocalin 2) from reactive astrocytes through autophagic and proteasomal regulation alleviates inflammatory stress and neuronal damage[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2296–2317.
  - [31] LIMANAQI F, BIAGIONI F, GAGLIONE A, et al. A Sentinel in the Crosstalk Between the Nervous and Immune System: The (Immuno)-Proteasome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 628.
  - [32] GUO Y, WANG S, LI L, et al. Immunoproteasome Subunit Low Molecular Mass Peptide 2 (LMP2) Deficiency Ameliorates LPS/ $A\beta$ -Induced Neuroinflammation[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(1): 28–41.
  - [33] MORRONE C D, RAGHURAMAN R, HUSSAINI S A, et al. Proteostasis failure exacerbates neuronal circuit dysfunction and sleep impairments in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 27.
  - [34] VARSHAVSKY A. On the cause of sleep: Protein fragments, the concept of sentinels, and links to epilepsy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(22): 10773–10782.
  - [35] SCHALER A W, RUNYAN A M, CLELLAND C L, et al. PAC1 receptor-mediated clearance of tau in postsynaptic compartments attenuates tau pathology in mouse brain[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(595): eaba7394.
  - [36] RIBEIRO FC, COZACHENCO D, HEIMFARTH L, et al. Synaptic proteasome is inhibited in Alzheimer's disease models and associates with memory impairment in mice[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 1127.
  - [37] OLIVEROS G, WALLACE CH, CHAUDRY O, et al. Repurposing ibudilast to mitigate Alzheimer's disease by targeting inflammation[J]. *Brain*, 2023, 146(3): 898–911.

- [38] WANG N, WANG E, WANG R, et al. Ursolic acid ameliorates amyloid  $\beta$ -induced pathological symptoms in *Caenorhabditis elegans* by activating the proteasome[J]. *Neurotoxicology*, 2022, 88: 231–240.
- [39] MLADENOVIC DJORDJEVIC A N, KAPETANOU M, LONCAREVIC-VASILJKOVIC N, et al. Pharmacological intervention in a transgenic mouse model improves Alzheimer's-associated pathological phenotype: Involvement of proteasome activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 88–103.
- [40] VULIN M, ZHONG Y, MALONEY B J, et al. Proteasome inhibition protects blood-brain barrier P-glycoprotein and lowers A $\beta$  brain levels in an Alzheimer's disease model[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 70.
- [41] KRISHNA-K K, BABY N, RAGHURAMAN R, et al. Regulation of aberrant proteasome activity re-establishes plasticity and long-term memory in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 9466–9479.
- [42] JANG B G, LEE J, CHOI B, et al. Unexpected beta-amyloid production by middle doses of resveratrol through stabilization of APP protein and AMPK-mediated inhibition of trypsin-like proteasome activity in a cell model of Alzheimer's disease[J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 152: 112185.
- [43] BHATTARAI D, LEE M J, BAEK A, et al. LMP2 Inhibitors as a Potential Treatment for Alzheimer's Disease[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(7): 3763–3783.
- [44] YEO I J, LEE M J, BAEK A, et al. A dual inhibitor of the proteasome catalytic subunits LMP2 and Y attenuates disease progression in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18393.
- [45] QIN B, CHEN X, WANG F, et al. DUBs in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 475.
- (收稿日期:2024-06-27 录用日期:2024-11-27)  
(责任编辑:甘章平)

论文描述统计检验结果时, 应注意以下问题:

1.  $P$ 值指零假设成立的前提下, 出现目前样本数据对应的统计量 (如 $t$ 值、 $F$ 值、 $\chi^2$ 值等) 乃至更极端数值的概率。因此, 描述统计检验结果时应给出统计量 (如 $t$ 值、 $F$ 值、 $\chi^2$ 值等) 和 $P$ 值。
2. 目前统计分析软件已可以计算精确的 $P$ 值, 文中应报告精确的 $P$ 值。当 $P$ 值过小, 统计软件输出结果 $P$ 值为“0.000”, 是因为目前小数位数不足以显示有效数字, 在文中描述结果应写为“ $P<0.001$ ”或“ $P<0.01$ ”。
3. 当 $P<0.05$ 时, 其统计学含义为可以拒绝零假设, 因此可以得到“组间差异有统计学意义 (significant difference)”的结论, 而不译作“有显著差异”。更不能因为 $P$ 值较小, 如 $P<0.01$ , 而称“差异非常显著”。