



电子、语音版

·综述·

早期生长反应因子 1 参与阿尔茨海默病发病的研究进展

凌浩聪¹, 巫昊洋², 冯茂蕾¹, 李扬³

1. 南方医科大学第二临床医学院(2019级五年制临床医学专业), 广东 广州 510282

2. 南方医科大学第二临床医学院(2018级五年制临床医学专业), 广东 广州 510282

3. 南方医科大学珠江医院老年病科, 广东 广州 510282

摘要:阿尔茨海默病(AD)是一种进行性发展的神经系统退行性疾病,由于病因不明和发病隐匿,对于该疾病的诊疗和预后仍是我们当前迫切需要面对的挑战。因此,探究AD的发病机制显得日益重要。早期生长反应因子1(EGR1)是一种与细胞增殖、分化有关的核转录因子,参与人体内多个靶基因的表达调控。有研究发现,AD患者脑内的EGR1表达水平增高,且EGR1蛋白在神经元纤维缠结密度高的神经元中富集,提示EGR1与AD的发病或进展存在密切联系。该文主要从 β 淀粉样蛋白肽、异常磷酸化tau蛋白、胆碱能神经系统障碍、调控衰老程序以及细胞炎症等方面探讨EGR1与AD的病理关系,并对其参与AD发病机制的研究进展做一综述,旨在为未来AD的临床治疗及研究方向提供新思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 97-101.]

关键词:阿尔茨海默病;早期生长反应因子1;发病机制

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.019

Research progress on early growth response factor 1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease

LING Hao-Cong¹, WU Hao-Yang², FENG Mao-Lei¹, LI Yang³

1. Undergraduate, Clinical Medicine Major, Five-year Program, Enrolled in 2019, The Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China

2. Undergraduate, Clinical Medicine Major, Five-year Program, Enrolled in 2018, The Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China

3. Department of Geriatrics, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China

Corresponding author: LI Yang, Email: liyanglnbk@126.com

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease. With unclear causes and gradual onset, its diagnosis, treatment, and prognosis remain a great challenge. Therefore, it is increasingly important to clarify the pathogenesis of AD. Early growth response factor 1 (EGR1) is a nuclear transcription factor that is related to cell proliferation and differentiation and involved in regulating the expression of various target genes in humans. Studies have shown that EGR1 is significantly upregulated in the brain of patients with AD, and is enriched in neurons with a high density of neurofibrillary tangles, suggesting a close link between EGR1 and the development or progression of AD. This article reviews research progress on the role of EGR1 in the pathogenesis of AD from the aspects of β -amyloid peptide, abnormally phosphorylated tau protein, cholinergic system dysfunction, regulation of the aging process, and cell inflammation, aiming to provide new ideas for the clinical treatment and research of AD in the future.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 97-101.]

基金项目:广东省自然科学基金(2018A0303130216)。

收稿日期:2021-11-22;修回日期:2022-05-05

作者简介:凌浩聪(2000—),男,临床医学专业2019级本科生,主要研究方向:阿尔茨海默病的发病机制。

通信作者:李扬(1980—),女,副主任医师,博士,主要研究方向:阿尔茨海默病的发病机制。Email:liyanglnbk@126.com。

Keywords: Alzheimer's disease; early growth response factor -1; pathogenesis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的特点是神经退行性进展改变认知,具有多种典型的神经病理和分子表现。其病因尚未明确,其中 β 淀粉样蛋白肽(amyloid- β peptide, A β)沉积形成的老年斑(senile plaque, SP)和细胞内异常磷酸化的tau蛋白聚集成神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)被认为AD发病的核心病理表现^[1-2]。此外,也有研究认为AD的发病与胆碱能神经系统异常、细胞炎症等机制有关^[3-4]。近年来早期生长反应因子1(early growth response factor -1, EGR1)与AD相关性的研究备受关注,已有研究证实EGR1可通过促进A β 生成和tau蛋白磷酸化、介导胆碱能神经系统障碍,参与调控衰老程序、诱导细胞炎症等多种机制来影响认知功能,参与AD的发病过程。本文就EGR1的结构、功能、分布特点以及其与AD发病相关的机制进行综述,并简要展望未来与EGR1相关的AD研究的方向和意义。

1 EGR1概述

1.1 EGR1的生物学特征

EGR1于1987年在小鼠PC12细胞中首次发现并克隆,在人体位于人类染色体5q31上,属于即刻早期基因(immediate early genes, IEGEs)家族的一员^[5]。EGR1又称为NGFI-A、Zif268、Tis8和krox-24,是一种与细胞增殖、分化有关的核转录因子,具有DNA结合活性,参与调控细胞增殖、生长、分化、凋亡和信号转导等多种生命活动^[6]。

人类EGR1基因的调控区有多个转录因子的结合位点,包括活化蛋白1(activated protein-1, AP-1)、SP1、cAMP反应元件(cAMP response element, CRE)及血清反应元件(serum response element, SRE)的位点。EGR1启动子上游还有3个EGR1结合位点(EGR1 binding site, EBS),EBS和SP1的相互作用形成EGR1的自身反馈调节机制。EGR1基因下游为外显子区域,编码分子质量为80 kDa,由543个氨基酸组成的DNA结合蛋白。EGR1蛋白由反式激活和阻遏结构域以及3个识别目标基因启动子中富含GC序列的DNA结合锌离子组成^[7]。

EGR1基因在生物体中广泛表达,在淋巴细胞、骨髓细胞、单核细胞及非淋巴样细胞的成纤维细胞、肾细胞和神经细胞均有表达。EGR1的表达可受调节损伤和应激的环境刺激诱导,包括炎症因子、激素、凝血酶、神经递质、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等^[6]。值得注意的是,EGR1基因在成熟小鼠快速反应的器官(脑、甲状腺、心脏、肺、肾等)呈高表达,而在慢反应的器官和组织(脾、睾丸)表达则较弱,甚至不表达。EGR1在正常组织细胞中发挥着广泛的生物学功能,但通常其在机体应激方面的研究较为多见,例如,促进血管生成和增加胶原合成以加速伤口愈合,促进成熟B细胞激活或未成熟B细胞

凋亡以启动免疫反应等^[8-9]。

1.2 EGR1参与AD发病

EGR1可以激活细胞死亡和损伤有关的基因和细胞因子表达,包括TGF β 1、抑癌基因PTEN、p53家族成员(p53、p73)等^[10]。EGR1在正常人大脑中的表达水平相对较低,但在脑损伤、缺血和缺氧等多种应激源地诱导下短暂迅速上升,而上述应激源均已被证实是AD发病相关的主要危险因素^[11-12]。最近有研究分析了22名不同程度AD患者和9名对照组的31个海马基因表达样本,显示EGR1的表达水平与患者海马神经纤维缠结和认知障碍程度存在正相关,说明EGR1显著上调与AD的进展密切相关^[13]。另外一项研究指出,AD患者大脑的退化海马锥体神经元中EGR1的mRNA升高4倍,且EGR1蛋白在NFT密度高的神经元中富集^[14]。也有报道称APP/PS1^[15]和3 \times Tg-AD^[16]小鼠模型的大脑中EGR1水平升高,而Qin等^[17]研究发现,抑制EGR1的表达可以有效减轻AD小鼠模型脑中的tau蛋白磷酸化和A β 水平,明显增强小鼠模型的学习和记忆能力、改善认知功能。上述研究说明EGR1的异常表达与认知功能相关,在体内过表达的EGR1有可能引起认知功能障碍,以及其他AD早期症状。

以上研究均证实EGR1的表达参与或加重AD的发病,抑制其表达能够减缓AD的病情,但其具体的作用机制有待进一步探索阐释。

2 EGR1参与AD发病的机制

2.1 促进A β 合成

根据遗传和生化研究表明,大脑中的A β 沉积被认为是AD发病的核心机制^[16,18]。有研究表明, β 位淀粉样前体蛋白裂解酶1(β -site APP-cleaving enzyme -1, BACE-1)是A β 生成过程中的关键酶,通过靶向抑制BACE-1阻碍A β 产生已成为治疗AD的主要手段之一^[19]。值得注意的是,Qin等^[2]通过研究发现,与野生型小鼠相比,缺乏EGR1的小鼠大脑BACE-1和A β 水平显著降低;另外,上调小鼠海马原代神经元的EGR1后,EGR1与BACE-1启动子结合从而诱导BACE-1在神经元中的表达,加速了A β 的合成。在海马原代神经元细胞中抑制BACE-1的表达,上调EGR1的表达对A β 沉积的影响几乎消失。同时,靶向敲除小鼠海马中的EGR1可以抑制BACE-1的活动,减轻脑内A β 水平并改善AD小鼠模型的认知功能^[17]。上述研究结果均表明,EGR1是中枢神经系统中BACE-1的激活因子,并通过激活BACE-1促进A β 合成。此外,淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)可以下调EGR1的表达,而不表达APP的小鼠体内存在EGR1过表达现象^[20]。这提示EGR1调节BACE-1消耗APP生成A β 以及APP的消耗激活EGR1的相互影响可能是加重AD

病情的连锁反应,但目前仍缺少进一步实验对此反馈调节的机制的支持。

2.2 促进 tau 蛋白磷酸化

过渡磷酸化的 tau 蛋白积累是 AD 脑内的特征性病理特征之一,减少 tau 蛋白磷酸化是延缓 AD 进展的重要途径^[21]。Lu 等^[22]通过分析 EGR1 过表达的大鼠海马和初级神经元细胞,以及 EGR1 基因缺陷大鼠的大脑,发现 EGR1 的靶向表达通过周期依赖蛋白激酶 5(cyclin-dependent protein kinase 5, Cdk5)和蛋白磷酸酶 1(protein phosphatase, PP1)的机制促进 tau 蛋白过度磷酸化和干扰微管细胞骨架的稳定,这表明 EGR1 是 tau 蛋白磷酸化的体内调节因子,提示 EGR1 可能通过 EGR1/Cdk5/PP1 信号通路调节 tau 蛋白磷酸化,进而影响 AD 的病理进展。另外,有研究报道,Thr231 位点的 tau 蛋白磷酸化在 AD 相关 tau 蛋白功能障碍中起关键作用,受 Cdk5 和糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)调控,并优先由 GSK3 β 磷酸化^[23-24]。GSK3 β 具有底物特异性,能磷酸化已经被 Cdk5 磷酸化的 tau 蛋白^[22,24]。Qin 等^[17]的研究已证实,EGR1 对 GSK3 β 的活性无影响,但沉默 EGR1 表达可以明显减低 Thr231 处 tau 蛋白的磷酸化,说明 EGR1 激活 Cdk5 而磷酸化的蛋白可能是 GSK3 β 的启动因子。以上结果提示,EGR1 水平异常升高通过 EGR1/Cdk5/PP1 信号通路介导 AD 大脑中的 tau 蛋白磷酸化,并且 GSK3 β 有可能是 EGR1/Cdk5/PP1 信号通路的组成成分,同时参与 tau 蛋白磷酸化的调节。

2.3 介导胆碱能神经系统功能障碍

AD 患者的胆碱能神经系统功能发生明显的障碍,主要表现为基底前脑和海马的胆碱能神经元严重丧失,这与 AD 患者表现出记忆力和注意力丧失的症状有关^[3,25]。有研究证实,EGR1 能够被毒蕈碱型乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)激活,调控乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)基因的表达,参与中枢胆碱能神经系统活动^[26-27]。Nitsch 等^[27]通过共转染实验和启动子分析发现,EGR1 增加了和特定 DNA 识别序列的结合,可以显著增加 AChE 启动子的转录,影响神经系统中的胆碱能神经元。而 AChE 可以加速大鼠海马 CA1 区域内源性 A β 纤维的形成和沉积,以及引起神经元大量缺失^[28]。也有研究发现,EGR1 在小脑的神经胶质细胞中激活 c-jun,引起细胞凋亡^[29],以上结果提示,EGR1 可能通过激活 AChE 基因表达和细胞凋亡,导致胆碱能突触 AChE 的形成与乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)降解的加速、神经元缺失和加速 A β 沉积等现象,介导 AD 患者的胆碱能系统功能障碍。

2.4 参与调控衰老程序

衰老是晚发性 AD 最重要的风险因素,而后者是世界上最常见的痴呆症类型^[12]。在低等动物和哺乳动物的体

内,胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R)下游信号通路在寿命和衰老相关程序的调节中发挥重要作用^[30-31]。Li 等^[32]研究发现,EGR1 被 IGF1-R 激活后上调神经营养因子受体 p75^{NTR},而 p75^{NTR} 的上调可在多种细胞与动物的模型中启动细胞衰老进程和诱导死亡信号^[33]。沉默 EGR1 能够有效阻断 p75^{NTR} 的表达,减少 AD 小鼠模型中的细胞内 A β 沉积^[33-34]。以上研究说明,EGR1 通过上调 p75^{NTR} 的表达来调控衰老进程,是 IGF1-R 介导衰老程序中的重要组成部分。

2.5 细胞炎症

有证据表明,A β 沉积引发小胶质细胞介导的炎症反应,可导致 AD 患者的神经元丧失和认知能力下降^[4]。Yan 等^[35]研究表明,EGR1 基因的激活上调了血管中炎症介质的表达。Giri 等^[36]用 A β 处理 THP-1 单核细胞,发现 EGR1 的 DNA 结合活性被显著增强,并使 THP-1 单核细胞中细胞因子(TNF- α 和 IL-1 β)和趋化因子(MCP-1、IL-8 和 MIP-1 β)的基因表达增加。Yao 等^[37]通过凝胶迁移实验(EMSA)发现,EGR1 可以和 TNF- α 启动子区域 I 的位点结合。也有研究表明,EGR1 与其他转录因子(ATF-2、c-jun、Ets、Elk-1 和 SP1)在体内和 TNF- α 启动子结合,形成增强子复合物,激活巨噬细胞中 TNF- α 基因转录^[38]。这提示 EGR1 可能作为转录因子促进细胞释放促炎因子参与 AD 的发病机制,抑制 EGR1 有可能成为改善 AD 神经系统炎症及延缓其进展的潜在治疗靶点。

2.6 其他

除上述机制外,有研究提到 EGR1 通过调节介导突触抑制的 GABA_A 亚基的表达,影响中枢传递兴奋的能力,从而加重 AD 的病理程度^[39]。EGR1 也可以通过调控 HO-1 的表达参与了大脑皮质中羟自由基的积累,从而诱导细胞毒性和炎症、恶化神经变性过程,而 EGR1 缺乏能够抑制大脑皮质 HO-1 的表达,干扰羟自由基的积累^[40-42]。此外,长时程增强作用(LTP)与神经突触可塑性有紧密联系,LTP 异常可以导致认知能力下降的 AD 早期症状^[43]。Jones 等^[44]研究表明,EGR1 的表达对于短期突触可塑性向长期突触可塑性的转变以及长期记忆是必不可少的,缺乏 EGR1 的小鼠表现出持久 LTP 和长期记忆缺陷,提示 EGR1 影响 AD 患者的认知和记忆与其参与中枢神经突触可塑性适应调节的作用密切相关。

3 展望

目前国内外的研究均已证实 EGR1 的表达与 AD 发病密切相关,这些发现将对 AD 的基础病理研究和临床工作具有重要的指导意义。首先,EGR1 与神经退行性疾病的发展相关,大脑中 EGR1 蛋白水平有可能成为预测认知障碍或诊断此类疾病的重要生物标志物^[45-46];其次,EGR1 可以作为治疗 AD 的新靶点,通过靶向治疗、药物、基因编辑等方式抑制或稳定 EGR1 表达有望成为 AD 治

疗的新方案。因此,需要对EGR1表达相关的信号通路及其影响因素深入研究,研制可以稳定体内EGR1表达的新型药物,并开发出更安全、全面的多靶点联合治疗方案。虽然目前的研究对EGR1全面生物机制的探索尚未完全清晰,但对今后EGR1及其表达产物的研究或对AD、衰老以及其他神经退行性疾病的发病机制和临床治疗有一定的启示作用。

参 考 文 献

- [1] KOZLOV S, AFONIN A, EVSYUKOV I, et al. Alzheimer's disease: as it was in the beginning[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(8): 825-843.
- [2] QIN XK, WANG YL, PAUDEL HK. Early growth response 1 (EGR1) is a transcriptional activator of β -secretase 1 (BACE-1) in the brain[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(42): 22276-22287.
- [3] FERREIRA-VIEIRA TH, GUIMARAES IM, SILVA FR, et al. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2016, 14(1): 101-115.
- [4] AKIYAMA H, BARGER S, BARNUM S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(3): 383-421.
- [5] MILBRANDT J. A nerve growth factor-induced gene encodes a possible transcriptional regulatory factor[J]. *Science*, 1987, 238(4828): 797-799.
- [6] BHATTACHARYYA S, WU MH, FANG F, et al. Early growth response transcription factors: key mediators of fibrosis and novel targets for anti-fibrotic therapy[J]. *Matrix Biol*, 2011, 30(4): 235-242.
- [7] GASHLER A, SUKHATME VP. Early growth response protein 1 (EGR1): prototype of a zinc-finger family of transcription factors[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1995, 50: 191-224.
- [8] LUCERNA M, MECHTCHERIAKOVA D, KADL A, et al. NAB2, a corepressor of EGR-1, inhibits vascular endothelial growth factor-mediated gene induction and angiogenic responses of endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(13): 11433-11440.
- [9] 朱涛涛,朱宇旌,张勇,等. 早期生长反应因子1生物学特性及功能[J]. *动物营养学报*, 2013, 25(4): 685-691.
- [10] BARON V, ADAMSON ED, CALOGERO A, et al. The transcription factor Egr1 is a direct regulator of multiple tumor suppressors including TGF β 1, PTEN, p53, and fibronectin[J]. *Cancer Gene Ther*, 2006, 13(2): 115-124.
- [11] BECKMANN AM, WILCE PA. Egr transcription factors in the nervous system[J]. *Neurochem Int*, 1997, 31(4): 477-510; discussion 517-6.
- [12] ARMSTRONG RA. Risk factors for Alzheimer's disease[J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57(2): 87-105.
- [13] GÓMEZ RAVETTI M, ROSSO OA, BERRETTA R, et al. Uncovering molecular biomarkers that correlate cognitive decline with the changes of hippocampus' gene expression profiles in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10153.
- [14] MACGIBBON GA, LAWLOR PA, WALTON M, et al. Expression of Fos, Jun, and Krox family proteins in Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 1997, 147(2): 316-332.
- [15] BAKALASH S, PHAM M, KORONYO Y, et al. Egr1 expression is induced following glatiramer acetate immunotherapy in rodent models of glaucoma and Alzheimer's disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 9033-9046.
- [16] GATTA V, D'AURORA M, GRANZOTTO A, et al. Early and sustained altered expression of aging-related genes in young 3xTg-AD mice[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(2): e1054.
- [17] QIN XK, WANG YL, PAUDEL HK. Inhibition of early growth response 1 in the hippocampus alleviates neuropathology and improves cognition in an Alzheimer model with plaques and tangles[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(8): 1828-1847.
- [18] VASSAR R, KOVACS DM, YAN RQ, et al. The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12787-12794.
- [19] HARDY J, BOGDANOVIC N, WINBLAD B, et al. Pathways to Alzheimer's disease[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 296-303.
- [20] HENDRICKX A, PIERROT N, TASIAUX B, et al. Epigenetic induction of EGR-1 expression by the amyloid precursor protein during exposure to novelty[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74305.
- [21] GIACOBINI E, GOLD G. Alzheimer disease therapy—moving from amyloid- β to tau[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(12): 677-686.
- [22] LU YF, LI T, QURESHI HY, et al. Early growth response 1 (EGR1) regulates phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mammalian brain[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(23): 20569-20581.
- [23] LIN YT, CHENG JT, LIANG LC, et al. The binding and phosphorylation of Thr231 is critical for Tau's hyperphosphorylation and functional regulation by glycogen synthase kinase 3 β [J]. *J Neurochem*, 2007, 103(2): 802-813.
- [24] LI T, HAWKES C, QURESHI HY, et al. Cyclin-dependent protein kinase 5 primes microtubule-associated protein tau site-specifically for glycogen synthase kinase 3 β [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(10): 3134-3145.
- [25] BECKER R, GIACOBINI E, ELBLE R, et al. Potential pharmacotherapy of Alzheimer disease. A comparison of various forms of physostigmine administration[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1988, 116: 19-32.
- [26] KAMMER HVON DER, MAYHAUS M, ALBRECHT C, et al. Muscarinic acetylcholine receptors activate expression of the EGR gene family of transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(23): 14538-14544.
- [27] NITSCH RM, ROSSNER S, ALBRECHT C, et al. Muscarinic acetylcholine receptors activate the acetylcholinesterase gene promoter[J]. *J Physiol Paris*, 1998, 92(3-4): 257-264.
- [28] INESTROSA NC, ALVAREZ A, GODOY J, et al. Acetylcholinesterase-amyloid- β -peptide interaction and Wnt signaling in-

- volvement in Abeta neurotoxicity[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2000, 176: 53-59.
- [29] LEVKOVITZ Y, BARABAN JM. A dominant negative Egr inhibitor blocks nerve growth factor - induced neurite outgrowth by suppressing c-Jun activation: role of an Egr/c-Jun complex[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10): 3845-3854.
- [30] TISSENBAUM HA, GUARENTE L. Model organisms as a guide to mammalian aging[J]. *Dev Cell*, 2002, 2(1): 9-19.
- [31] KENYON C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants[J]. *Cell*, 2005, 120(4): 449-460.
- [32] LI H, COSTANTINI C, SCRABLE H, et al. EGR1 and Hipk2 are required for the TrkA to p75(NTR) switch that occurs downstream of IGF1-R[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(12): 2010-2020.
- [33] RABIZADEH S, BREDESEN DE. Ten years on: mediation of cell death by the common neurotrophin receptor p75(NTR)[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3-4): 225-239.
- [34] CAPSONI S, CATTANEO A. On the molecular basis linking nerve growth factor (NGF) to Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26(4-6): 619-633.
- [35] YAN SF, FUJITA T, LU J, et al. EGR1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress[J]. *Nat Med*, 2000, 6(12): 1355-1361.
- [36] GIRI RK, SELVARAJ SK, KALRA VK. Amyloid peptide - induced cytokine and chemokine expression in THP-1 monocytes is blocked by small inhibitory RNA duplexes for early growth response-1 messenger RNA[J]. *J Immunol*, 2003, 170(10): 5281-5294.
- [37] YAO J, MACKMAN N, EDGINGTON TS, et al. Lipopolysaccharide induction of the tumor necrosis factor-alpha promoter in human monocytic cells. Regulation by EGR1, c-Jun, and NF-kappaB transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(28): 17795-17801.
- [38] TSAI EY, FALVO JV, TSYTSYKOVA AV, et al. A lipopolysaccharide - specific enhancer complex involving Ets, Elk - 1, SP1, and CREB binding protein and p300 is recruited to the tumor necrosis factor alpha promoter in vivo[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(16): 6084-6094.
- [39] MO J, KIM CH, LEE D, et al. Early growth response 1 (EGR1) directly regulates GABAA receptor $\alpha 2$, $\alpha 4$, and θ subunits in the hippocampus[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(4): 489-500.
- [40] ROSA P, ZERBINATI C, CRESTINI A, et al. Heme oxygenase-1 and brain oxysterols metabolism are linked to EGR1 expression in aged mice cortex, but not in hippocampus[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 363.
- [41] SCHIPPER HM. Heme oxygenase-1 in Alzheimer disease: a tribute to Moussa Youdim[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2011, 118(3): 381-387.
- [42] VAYA J, SCHIPPER HM. Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(6): 1727-1737.
- [43] ROWAN MJ, KLYUBIN I, CULLEN WK, et al. Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003, 358(1432): 821-828.
- [44] JONES MW, ERRINGTON ML, FRENCH PJ, et al. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(3): 289-296.
- [45] DUCLOT F, KABBAJ M. The role of early growth response 1 (EGR1) in brain plasticity and neuropsychiatric disorders[J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 35.
- [46] MINATOHARA K, AKIYOSHI M, OKUNO H. Role of immediate - early genes in synaptic plasticity and neuronal ensembles underlying the memory trace[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 8: 78.

责任编辑:龚学民