

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.013

β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性研究 *

刘 丹¹ 刘维婕¹ 韩 芳² 蔡 鸣¹ 刘 坤¹

(1 大连大学附属中山医院神经内科 辽宁 大连 116001; 2 大连大学附属中山医院影像科 辽宁 大连 116001)

摘要 目的:探究 β 淀粉样蛋白(A β)和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性。方法:2019 年至 2020 年于我院接受治疗的 70 例颞叶癫痫患者作为本研究的实验组,同时纳入同期健康体检者 70 例作为本研究的对照组。对比两组一般临床指标、外周血清中 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度;评估两组的智力、记忆力和认知功能障碍;通过 Person 法分析 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性。结果:(1) 比较显示实验组的 A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白、tau 蛋白和 p-tau 蛋白均高于对照组,但 A β 1-42 蛋白低于对照组($P<0.05$);(2)实验组语言智商(VIQ)、操作智商(PIQ)以及总智商(FIQ)评分均低于对照组($P<0.05$);(3)实验组评估低于对照组($P<0.05$);(4)实验组的 MoCA 评分显著低于对照组($P<0.05$);(5)A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白、Tau 蛋白和 p-tau 蛋白与颞叶癫痫患者认知缺陷存在正相关关系;A β 1-42 蛋白与颞叶癫痫患者认知缺陷则存在负相关关系($P<0.05$)。结论:颞叶癫痫患者认知缺陷与 tau 蛋白磷酸化程度、A β 1-28 蛋白、A β 1-42 蛋白和 A β 1-40 蛋白水平具有相关性,可作为认知缺陷的判断指标,为体检或临床发现颞叶癫痫患者是否存在认知功能缺陷提供依据。

关键词: β 淀粉样蛋白;tau 蛋白磷酸化程度;颞叶癫痫患者;认知缺陷;相关性

中图分类号:R742.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)11-2071-05

Study on the Correlation between the Degree of Phosphorylation of Beta Amyloid and Tau Protein and Cognitive Deficits in Patients with Temporal Lobe Epilepsy*

LIU Dan¹, LIU Wei-jie¹, HAN Fang², CAI Ming¹, LIU Kun¹

(1 Department of Neurology, The affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, 116001, China;

2 Department of Imaging, The affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, 116001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between the degree of phosphorylation of amyloid beta and Tau protein and cognitive deficits in patients with temporal lobe epilepsy. **Methods:** Seventy patients with temporal lobe epilepsy who received treatment in our hospital from 2019 to 2020 were included as the experimental group, and 70 healthy subjects were included as the control group. General clinical indicators and levels of amyloid beta and Tau protein phosphorylation in peripheral blood were compared between the two groups. Intelligence, memory and cognitive dysfunction were assessed in both groups. The Person method was used to analyze the correlation between the levels of phosphorylation of amyloid beta and Tau protein and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy patients. **Results:** (1) The results showed that A β 1-28 protein, A β 1-40 protein, tau protein and p-tau protein in experimental group were higher than those in control group, but A β 1-42 protein was lower than that in control group ($P<0.05$). (2) The VIQ, PIQ and FIQ scores of experimental group were lower than those of control group ($P<0.05$). (3) The experimental group was assessed lower than the control group ($P<0.05$). (4) The MoCA score of experimental group was lower than that of control group($P<0.05$). (5) A β 1-28 protein, A β 1-40 protein, Tau protein and p-tau protein were positively correlated with cognitive deficits in temporal lobe epilepsy patients($P<0.05$). There was a negative correlation between A β 1-42 protein and cognitive impairment in temporal lobe epilepsy patients ($P<0.05$). **Conclusion:** Cognitive deficits in patients with temporal lobe epilepsy are correlated with the degree of tau protein phosphorylation, A β 1-28 protein, A β 1-42 protein and A β 1-40 protein levels, which can be used as A judgment indicator of cognitive deficits and provide A basis for physical examination or clinical discovery of cognitive deficits in patients with temporal lobe epilepsy.

Key words: Amyloid beta; Degree of Tau protein phosphorylation; Temporal lobe epilepsy; Cognitive deficits; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R742.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2071-05

* 基金项目:辽宁省科技攻关计划项目(20162056710)

作者简介:刘丹(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:脑血管病,电话:13909861028, E-mail:liudan61028@163.com

(收稿日期:2021-11-05 接受日期:2021-11-30)

前言

颞叶癫痫作为成人癫痫发作的最常见形式,自发性痫性发作是该病症的基本特征,同时还会增加认知功能障碍的风险^[1]。研究发现^[2],认知功能是一种心理过程,包括信息的获取、处理以及推理等,涉及日常的学习、语言、注意力以及记忆力等。 β 淀粉样蛋白(Amyloid beta-protein, A β)和 Tau 蛋白与多种神经系统疾病的发生存在密切的关系^[3,4]。国外研究学者发现^[5],在部分颞叶癫痫患者的大脑组织中发现了以老年斑形式沉积的 A β ,且该类患者外周血中的 A β 1-28 的水平较同龄健康者高,这就表明 A β 与癫痫的发生和发展存在相关性。在帕金森病、阿尔兹海默症以及运动神经元病中,tau 蛋白均表现为阳性,而这些疾病均可能伴随着癫痫的发作,提示 tau 蛋白与癫痫之间可能存在某种内在的联系^[6]。然而, β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性的研究却相对较少。本研究拟通过设立对照组的方式,结合韦氏成人智力量表(Chinese Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-RC)^[7]、临床记忆量表(Clinical Memory Scale, CMS)^[8]和蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表^[9]分析 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度对颞叶癫痫患者认知功能的影响,旨在为颞叶癫痫患者的早期治疗提供有益的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年至 2020 年于我院接受治疗的 70 例颞叶癫痫患者作为本研究的实验组,其中男性患者 48 例,女性患者 22 例;平均年龄为(33.34 $\pm$ 8.97)岁;平均病程为(86.57 $\pm$ 5.09)个月。同时纳入同期健康体检者 70 例作为本研究的对照组。

纳入标准:(1)入组对象均经过脑电图分析且症状均符合 2017 年国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫综合征分类标准^[10];(2)意识清晰且智力能配合进行调研;(3)在入组前 6 个月以上未服用过任何抗癫痫药物;(4)研究对象的抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)评分 <53 分,焦虑自评量表(self-ratomanxietyseale, SAS)评分 <50 分^[11]。

排除标准:(1)已明确有认知功能障碍;(2)脑部除癫痫外存在其他神经器质性病变;(3)有长期酗酒或者精神活性物质滥用;(4)并发严重器质性疾病诸如冠心病、肾功能衰竭者;(5)无法配合完成本次研究的。

1.2 方法及观察指标

1.2.1 一般临床指标比较 分别就两组的性别、年龄、受教育年限、SDS 评分、SAS 评分、MMSE 评分进行统计,并开展组间差异性比较。

1.2.2 外周血清中 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度比较 分别取两组清晨空腹状态下的肘部静脉血 5 mL,在 2000 r/min 的条件下离心处理 10 min,取上清,置于 -80 °C 的冰箱中保存。待全部采集完成后,采用 ELISA 法并结合试剂盒(碧云天生物公司)说明检测血清 A β 和 tau 蛋白的水平,其中 β 淀粉样蛋白包括 A β 1-28、A β 1-40 及 A β 1-42;tau 蛋白磷酸化程度指标包括 tau 蛋白和 p-tau 蛋白^[7]。

1.2.3 两组智力评估比较 采用 WAIS-RC 分别评估两组智

力。该量表包括 2 部分,分别为语言测试和操作测试,通过测试结果分析两组的语言智商(Verbal Intelligence Quotient, VIQ,最高分为 95 分)以及操作智商(Performance Intelligence Quotient, PIQ,最高分为 95 分),然后评价总智商(Full Intelligence Quotient, FIQ,最高分为 90 分),计算规则均按照量表《使用手册》的要求完成。

1.2.4 两组记忆力评估比较 采用 CMS 量表分别评估两组记忆力。该量表共计包括指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认和人像特点回忆 5 项,每项最高分均为 30 分。待测试完成后,将量表总分转换成记忆商(Memory quotient, MQ),MQ 的最高分为 90 分。转换规则均按照量表《使用手册》的要求完成。

1.2.5 两组认知功能障碍评分比较 采用 MoCA 量表分别评估两组认知功能障碍。该量表包括视空间执行功能、交替连线测验、复制立方体、画钟,均为 5 分;语言能力、命名、重复句子、语言流畅性,均为 6 分;注意力和计算力、顺背倒背、警觉性、计算力,均为 6 分;延迟回忆为 5 分;抽象思维为 2 分;定向力、时间定向力、地点定向力均为 6 分,共计 30 分。该检查所需时间为 10-15 min。其中 MoCA 得分 $\geq$ 26 分判断为正常,MoCA 得分 <26 分则判断为存在认知功能障碍。

1.2.6 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性分析 根据 1.2.1-1.2.5 所得数据结果,通过 Person 法分析 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性。

1.3 统计学方法

本研究通过 SPSS 20.0 处理;计量资料按照($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采取单因素方差分析;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 分析,相关性分析采用 Person 法,其中 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床指标比较

两组性别、年龄、受教育年限对比无差异($P > 0.05$),有可比性;实验组 SDS 评分、SAS 评分、MMSE 评分显著高于对照组($P < 0.05$),如表 1 所示。

2.2 外周血清中 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度比较

实验组的 A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白、tau 蛋白和 p-tau 蛋白均高于对照组,但 A β 1-42 蛋白低于对照组($P < 0.05$),如表 2 所示。

2.3 智力评估比较

实验组的 VIQ、PIQ 和 FIQ 评分均低于对照组($P < 0.05$),如表 3 所示。

2.4 记忆力评估比较

实验组评估低于对照组($P < 0.05$),如表 4 所示。

2.5 认知功能障碍评分比较

实验组的 MoCA 评分(21.11 $\pm$ 2.13)低于对照组(29.87 $\pm$ 3.32),($P < 0.05$)。

2.6 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性分析

A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白、Tau 蛋白和 p-tau 蛋白与颞叶

癫痫患者认知缺陷存在正相关关系 ($P<0.05$);A β 1-42 蛋白与 所示。
颞叶癫痫患者认知缺陷则存在负相关关系 ($P<0.05$), 如表 5

表 1 一般临床指标对比
Table 1 Comparison of general clinical data

Indexs		Research group (n=70)	Control group (n=70)
Sex	Male [n(%)]	48 (68.57)	42 (60.00)
	Female [n(%)]	22 (31.43)	28 (40.00)
Age (years)		33.34 $\pm$ 8.97	33.90 $\pm$ 6.09
Education (years)		10.25 $\pm$ 1.35	10.38 $\pm$ 2.09
SAS scores ($\bar{x}\pm s$)		37.86 $\pm$ 4.38*	3.97 $\pm$ 0.66
SDS scores ($\bar{x}\pm s$)		38.89 $\pm$ 3.66*	3.04 $\pm$ 0.92
MMSE scores ($\bar{x}\pm s$)		25.88 $\pm$ 3.76*	3.45 $\pm$ 3.87

Note: Compared with control group, * $P<0.05$.

表 2 外周血清中 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of the degree of phosphorylation of beta amyloid and Tau protein in peripheral blood($\bar{x}\pm s$)

Groups	A β 1-28 ($\mu\text{g/L}$)	A β 1-40 (ng/L)	A β 1-42 (ng/L)	Tau protein (pg/mL)	p-tau protein (pg/mL)
Research group (n=70)	3.94 $\pm$ 0.44*	548.58 $\pm$ 41.02*	280.29 $\pm$ 37.32*	213.29 $\pm$ 44.33*	81.34 $\pm$ 12.09*
Control group (n=70)	1.12 $\pm$ 0.23	313.43 $\pm$ 20.79	553.29 $\pm$ 46.21	144.19 $\pm$ 23.45	37.78 $\pm$ 8.35

Note: Compared with control group, * $P<0.05$.

表 3 智力评估比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Intelligence assessment was compared($\bar{x}\pm s$)

Groups	VIQ	PIQ	FIQ
Research group (n=70)	65.43 $\pm$ 5.89	73.66 $\pm$ 6.77	70.57 $\pm$ 7.11
Control group (n=70)	93.67 $\pm$ 5.64*	93.43 $\pm$ 5.79*	88.45 $\pm$ 6.19*

Note: Compared with control group, * $P<0.05$.

表 4 两组记忆力评估比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Memory assessment was compared($\bar{x}\pm s$)

Groups	Pointing to the memory	Associative memory	Image free recall	Recognition of meaningless graphics	Portrait characteristic recall	MQ
Research group (n=70)	14.33 $\pm$ 3.32	16.77 $\pm$ 1.09	14.09 $\pm$ 2.37	17.66 $\pm$ 3.43	13.24 $\pm$ 1.66	74.54 $\pm$ 4.64
Control group (n=70)	26.29 $\pm$ 2.21*	26.24 $\pm$ 3.09*	28.98 $\pm$ 2.54*	29.17 $\pm$ 2.57*	27.87 $\pm$ 2.31*	88.76 $\pm$ 5.09*

Note: Compared with control group, * $P<0.05$.

3 讨论

颞叶前内基底部病灶为主引起的钩回发作称之为颞叶癫痫,是局限性癫痫的代表,其发作特点是简单部分发作,或者表现为继发性的全身性发作,可导致患者出现认知功能障碍^[12,13]。临床相关研究证实^[14],癫痫的发作与胶质增生异常和神经元突触重建存在密切的相关性。tau 蛋白作为微管相关蛋白家族的主要成员之一,其主要参与神经元骨架中微管的装配,调节神经元的可塑性^[15]。A β 是由 β 淀粉样前体蛋白通过蛋白酶解方

式形成长度为 39-43 个氨基酸的片段,被识别的主要的两个淀粉样多肽是 A β 1-40 和 A β 1-42^[16]。分子生物学研究证实:A β 淀粉样蛋白在细胞基质沉淀聚积可引起神经元细胞毒性及神经元纤维变性,tau 蛋白作为一种磷酸化蛋白,它连接轴突的微管并维持微管稳定,与细胞内物质转运等多种功能有关^[17]。病理情况下 tau 蛋白会表现出异常的磷酸化,失去了维持微管运输的能力,以磷酸化形式(p-tau)沉积在细胞内形成神经原纤维缠结,进而损害认知功能^[18]。

本研究表明:实验组 SDS 评分、SAS 评分、MMSE 评

表 5 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化程度与颞叶癫痫患者认知缺陷相关性分析

Table 5 Correlation between the degree of phosphorylation of beta amyloid and Tau protein and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy patients

Indexs	FIQ		MQ		MoCA	
	r	P	r	P	r	P
A β 1-28	1.555	<0.001	3.778	<0.001	4.523	<0.001
A β 1-40	2.341	<0.001	4.231	<0.001	3.894	<0.001
A β 1-42	-2.323	<0.001	-3.459	<0.001	-3.721	<0.001
Tau protein	3.097	<0.001	2.092	<0.001	4.546	<0.001
p-tau protein	2.221	<0.001	4.445	<0.001	3.712	<0.001

分显著高于对照组；实验组的 A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白、tau 蛋白和 p-tau 蛋白均高于对照组，但 A β 1-42 蛋白低于对照组。这一结果与 Chen YY 等人^[11]以及 Ayton S 等人^[19]的研究具有一致性。进一步分析可知：颞叶癫痫患者在生活收到消极影响后，将会导致患者认知功能出现异常甚至引发抑郁等心理障碍。发生认知功能障碍的原因是海马体和脑白质中发生了 A β 的异常沉积。A β 1-42 水平降低会增加颞叶癫痫患者认知功能障碍发生率，A β 1-40 和 A β 1-28 水平升高同样也会导致患者出现认知缺陷。颞叶癫痫病变后血清 A β 1-42 降低的机制为病变后造成 A β 的代谢途径出现障碍，使其过度沉积于脑实质内导致神经元被破坏，从而使外周血中 A β 1-42 水平降低。在颞叶癫痫中发现 tau 蛋白相关基因异常且 tau 蛋白表现出了过度的磷酸化，tau 蛋白的过度磷酸化会导致其失去促微管组装的生物学功能，进而破坏细胞骨架、丝状物的形成以及神经的缠结；另一方面，tau 蛋白过度磷酸化还会损害轴突运输，进而导致突触蛋白失去功能和神经退行性病变，在颞叶癫痫发作的情况下造成认知功能降低^[21,22]；实验组的 VIQ、PIQ 和 FIQ 评分均显著低于对照组；实验组的指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点回忆和 MQ 评分均显著低于对照组；实验组的 MoCA 评分显著低于对照组。这与 Chen Y Y 的研究^[23]结果是一致的，表明颞叶癫痫患者认知功能较健康人群存在显著的障碍缺陷，在言语、操作智商、注意力、回忆与识别、命名、语言的理解、写作速度及视空间方面的功能都有存在较大程度的缺陷；A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白、Tau 蛋白和 p-tau 蛋白与颞叶癫痫患者认知缺陷存在正相关关系；A β 1-42 蛋白与颞叶癫痫患者认知缺陷则存在负相关关系。这一结果与 Wang X 等人^[24]以及 Gourmaud S 等人^[25]的研究具有一致性，其结果表明随着颞叶癫痫患者痴呆程度的加重，血浆中 A β 1-28 蛋白、A β 1-40 蛋白和 p-tau 蛋白水平呈上升趋势。结合相关文献进一步分析可知：颞叶癫痫患者的脑脊液中的 A β 1-40 蛋白、A β 1-28 蛋白、tau 蛋白和 p-tau 蛋白表达水平越高，认知功能缺陷可能会越严重；且外周血中上述各蛋白表达水平越高，患者的认知功能损害也会变得严重^[26]。 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白被认为是诊断颞叶癫痫患者认知障碍发生的关键生物学标记物，且大脑中的 A β 低聚物堆积是诱导 tau 蛋白发生病理变化的诱因。胶质细胞作为脑内许多细胞因子的重要来源，已证实颞叶癫痫发作后会增加炎症因子的表达水平。星形胶质细胞分泌出的炎症因子会诱发 tau 蛋白的过度磷酸化以及星形胶质细胞形态发生异常改变，且 tau 蛋白的过度磷酸化是星形胶质细胞

增生的基础。过度磷酸化的 tau 蛋白与邻近神经元形成异常突触，造成患者的认知功能大大降低^[27-29]。然而，Hwang G 等人^[30]报道认为，颞叶癫痫患者血浆中 tau 蛋白表达水平与健康人群的差异不存在统计学意义，这与本研究结论存在差异，因此，有关 tau 蛋白是如何影响颞叶癫痫患者认知功能，需进一步扩大样本量及进行远期随访调查等做深入的探讨。

综上所述，颞叶癫痫患者认知缺陷与 tau 蛋白磷酸化程度、A β 1-28 蛋白、A β 1-42 蛋白和 A β 1-40 蛋白水平具有相关性，可作为认知缺陷的判断指标，为体检或临床发现颞叶癫痫患者是否存在认知功能缺陷提供依据。

参考文献 (References)

- [1] Vrinda M, Arun S, Srikumar BN, et al. Temporal lobe epilepsy-induced neurodegeneration and cognitive deficits: Implications for aging [J]. J Chem Neuroanat, 2019, 95(2): 146-153
- [2] Hwang G, Dabbs K, Conant L, et al. Cognitive slowing and its underlying neurobiology in temporal lobe epilepsy [J]. Cortex, 2019, 117(2): 41-52
- [3] Gourmaud S, Shou H, Irwin DJ, et al. Alzheimer-like amyloid and tau alterations associated with cognitive deficit in temporal lobe epilepsy [J]. Brain, 2020, 143(1): 191-209
- [4] Kodam A, Ourdev D, Maulik M, et al. A role for astrocyte-derived amyloid β peptides in the degeneration of neurons in an animal model of temporal lobe epilepsy[J]. Brain Pathol, 2019, 29(1): 28-44
- [5] Silva JC, Vivash L, Malpas CB, et al. Low prevalence of amyloid and tau pathology in drug-resistant temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2021, 30(12): 34595752
- [6] Toral-Rios D, Pichardo-Rojas PS, Alonso-Vanegas M, et al. GSK3 β and Tau Protein in Alzheimer's Disease and Epilepsy [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14(3): 19-26
- [7] Dai XY, Ryan JJ, Paolo AM, et al. Factor analysis of the mainland Chinese version of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-RC) in a brain-damaged sample[J]. Int J Neurosci, 1990, 55(2-4): 107-11
- [8] Wang L, Chen S, Liu C, et al. Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients[J]. Brain Behav, 2020, 10(1): e01475
- [9] Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? [J]. Int Psychogeriatr, 2019, 31(4): 491-504
- [10] 梁锦平. 国际抗癫痫联盟新修订发作类型操作性分类的特征及解读[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(1): 8

- [11] Chen YY, Huang S, Wu WY, et al. Associated and predictive factors of quality of life in patients with temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 86(4): 85-90
- [12] 宋春杰, 徐海清, 李俊, 等. 颞叶癫痫患者认知损害和定量脑电功率的相关性研究[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(7): 531-536
- [13] 郝竞汝, 许强, 张其锐, 等. 幼年热惊厥对内侧颞叶癫痫脑结构影响的磁共振成像形态学分析 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(27): 2121-2125
- [14] Mo L, Ding X, Tan C, et al. Association of cerebrospinal fluid zinc- α 2-glycoprotein and tau protein with temporal lobe epilepsy and related white matter impairment [J]. *Neuroreport*, 2019, 30 (8): 586-591
- [15] Machado RA, Benjumea-Cuarteras V, Zapata Berruecos JF, et al. Reelin, tau phosphorylation and psychiatric complications in patients with hippocampal sclerosis and structural abnormalities in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 96(2): 192-199
- [16] Jia L, Qiu Q, Zhang H, et al. Concordance between the assessment of A β 42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15 (8): 1071-1080
- [17] Tombini M, Assenza G, Ricci L, et al. Temporal Lobe Epilepsy and Alzheimer's Disease: From Preclinical to Clinical Evidence of a Strong Association[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2021, 5(1): 243-261
- [18] Chhatwal JP, Schultz AP, Dang Y, et al. Plasma N-terminal tau fragment levels predict future cognitive decline and neurodegeneration in healthy elderly individuals [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6024-6032
- [19] Ayton S, Bush AI. β -amyloid: The known unknowns [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65(1): 101212
- [20] Betthauser TJ, Kosciak RL, Jonaitis EM, et al. Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age [J]. *Brain*, 2020, 143(1): 320-335
- [21] Marchant NL, Lovland LR, Jones R, et al. Repetitive negative thinking is associated with amyloid, tau, and cognitive decline [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(7): 1054-1064
- [22] Yang Y, Hu S, Lin H, et al. Electroacupuncture at GV24 and bilateral GB13 improves cognitive ability via influences the levels of A β , p-tau (s396) and p-tau (s404) in the hippocampus of Alzheimer's disease model rats[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(15): 1072-1083
- [23] Chen Y Y, Long L L, Yang X Y, et al. A study of emotion and cognitive function in patients with temporal lobe epilepsy [J]. *J Int Neurol and Neurosurg*, 2018, 21(1): 316
- [24] Wang X, Liu EJ, Liu Q, et al. Tau Acetylation in Entorhinal Cortex Induces its Chronic Hippocampal Propagation and Cognitive Deficits in Mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(1): 241-255
- [25] Gourmaud S, Shou H, Irwin DJ, et al. Alzheimer-like amyloid and tau alterations associated with cognitive deficit in temporal lobe epilepsy [J]. *Brain*, 2020, 143(1): 191-209
- [26] Wei S, Peng W, Mai Y, et al. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4843-4855
- [27] Faraco G, Hochrainer K, Segarra SG, et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation [J]. *Nature*, 2019, 574(80): 686-690
- [28] Alves M, Kenny A, de Leo G, et al. Tau Phosphorylation in a Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 12 (11): 308
- [29] Mo L, Ding X, Tan C, et al. Association of cerebrospinal fluid zinc- α 2-glycoprotein and tau protein with temporal lobe epilepsy and related white matter impairment [J]. *Neuroreport*, 2019, 30 (8): 586-591
- [30] Hwang G, Hermann B, Nair VA, et al. Brain aging in temporal lobe epilepsy: Chronological, structural, and functional [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25(1): 102183