

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.12.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 12-0040-06

综述

细胞黏附分子Nectin-1在癫痫 认知障碍的可能机制*

吴金秀¹, 丁奕宸¹, 冯占辉², 于云莉²

(1. 贵州医科大学 临床医学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院
神经内科, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 认知障碍是癫痫常见的并发症, 严重影响患者的生活质量, 而其发病机制较复杂且目前未研究清楚。突触可塑性是癫痫及认知障碍发生的重要机制, 近年来越来越多的研究证实, 细胞黏附分子Nectin-1在突触可塑性中发挥重要的作用, 且在癫痫模型大鼠的海马组织异常表达, 并通过影响突触可塑性引起癫痫的发生、认知功能障碍。现就细胞黏附分子Nectin-1在癫痫认知障碍的可能机制进行综述, 以期寻求潜在的干预措施。

关键词: 癫痫; Nectin-1; 认知障碍; 突触可塑性; 细胞黏附

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Potential roles of nectin-1 in cognitive impairment in epilepsy*

Wu Jin-xiu¹, Ding Yi-chen¹, Feng Zhan-hui², Yu Yun-li²

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;
2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University,
Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Epilepsy is one of the most common nervous system diseases. Cognitive impairment is a common complication of epilepsy and seriously affects the quality of life of patients. However, the pathogenesis of cognitive impairment in epilepsy is complex and has not been clearly studied yet. Synaptic plasticity is an important mechanism underlying the occurrence of epilepsy and cognitive impairment. In recent years, more and more studies have confirmed that cell adhesion molecule nectin-1 plays an essential role in synaptic plasticity. Nectin-1 is abnormally expressed in the hippocampus of rat models of epilepsy, and causes epilepsy and cognitive impairment by affecting the synaptic plasticity. This review summarizes the possible roles of cell adhesion molecule nectin-1 in cognitive impairment in epilepsy with a view to exploring potential intervention measures.

Keywords: epilepsy; nectin-1; cognitive impairment; synaptic plasticity; cell adhesion

癫痫是一种与痫性发作、神经退行性变、回路重组及其他结构和功能异常相关的神经系统疾病, 其特点为反复发作。据统计, 目前全世界约7 000万人患病^[1], 而中国约有1 000万人患病^[2]。颞叶癫痫

(temporal lobe epilepsy, TLE)是成年人中最常见的局灶性癫痫, 占癫痫患者的44%^[3]。TLE最常见的合并症是认知功能障碍, 不仅限于记忆缺陷, 还包括其他认知领域损害, 如语言、执行功能和注意力等^[4]。

收稿日期: 2023-02-20

* 基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金(No:gzwkj2021-29); 贵州医科大学附属医院博士科研启动基金(No: gyfybsky-2021-32); 贵州医科大学附属医院国家自然科学基金地区基金培育计划(No: gyfynsf-2021-50)

[通信作者] 于云莉, E-mail: yuyunli@126.com; Tel: 18608500508

TLE 患者的工作记忆、认知灵活性障碍与年龄、受教育程度、癫痫发作频率、抗癫痫药物种类等相关^[5]。其中癫痫频繁发作是导致语言、注意力缺陷等认知功能障碍的主要因素,同时严重影响患者生活质量^[6-7]。儿童癫痫最常见的病因是基因异常^[8]。研究表明成人 TLE 伴认知障碍患者的左侧海马灰质体积减小^[9]。有研究通过功能磁共振探究癫痫的异常脑网络与共病的网络连接之间的相互作用,以解释癫痫合并认知缺陷和精神症状^[10]。然而目前癫痫认知功能损害的发病机制尚未完全阐明^[11]。因此,对其发病机制的研究一直是国内外神经科学领域重要的研究课题。

Nectins 是免疫球蛋白超家族的一种突触细胞黏附分子 (synaptic cell adhesion molecules, SCAMs)。近年来,有研究表明细胞黏附分子 Nectins 与各种神经系统相关疾病密切相关,如外胚层发育不良、智力迟滞、阿尔茨海默病、认知功能障碍、注意力缺陷或多动障碍等^[12],也有相关研究表明细胞黏附分子 Nectin-1 可能在癫痫的发生机制中有重要的作用^[13-14]。越来越多的证据表明,Nectin-1 在认知功能障碍中可能发挥着关键的作用^[15-17],但 Nectin-1 在癫痫认知障碍方面的研究较少。本文就细胞黏附分子 Nectin-1 在癫痫认知功能障碍发病机制中的可能作用做一综述。

1 细胞黏附分子 Nectin-1 在突触中的作用

1.1 Nectin-1 概述

SCAMs 是跨突触锚定点,动态调节突触活动和突触可塑性,其通过与多种突触蛋白和受体的相互作用参与早期突触发生、神经生长、突触成熟和重塑突触功能。SCAMs 的功能障碍会改变海马等关键区域的树突棘形态和谷氨酸能传递,导致突触结构异常及认知功能障碍^[18]。Nectins 是一种不依赖钙的 SCAMs,并参与各种细胞-细胞黏附连接。Nectins 家族具有相似的结构特征:1 个由 3 个 Ig 样环的细胞外区域、1 个跨膜结构域和 1 个胞质尾部的结构域^[19]。Nectins 通过细胞外区域以不依赖钙离子 (Ca^{2+}) 的方式形成同源或异源反式二聚体,引起细胞间黏附。Nectins 在大多数细胞类型中都有表达,与仅参与同型黏附的 N-cadherin 相比,Nectins 不仅介导同型细胞间黏附,且介导异型细胞间黏附^[20]。

Nectin-1 是一种 I 型跨膜蛋白,由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域组成,可通过胞内 C 端结合 I-afadin (一种肌动蛋白 Actin 结合蛋白) 形成跨突触复合物。在海马体中发现 Nectin-1 优先定位于轴突,而在神经元培养和体内的轴突和树突中检测到其主要的异嗜性伴侣 Nectin-3^[21]。Nectin-1 位于突触前膜,其伴侣分子 Nectin-3 主要位于突触后膜,两者通过异嗜性作用结合形成异嗜性黏附连接,并触发 F-actin 细胞骨架和 N-cadherin/ β -catenin 复合物的募集,作用于突触的形成、稳定和重塑^[21]。有研究发现外胚层结构发育需要 Nectin-1,严重情况下其基因突变可导致智力低下^[22],这强调了 Nectin-1 在中枢神经系统发育中的重要性。在神经系统中,已揭示了细胞黏附分子 Nectin-1 的众多生理功能,如突触形成、苔藓纤维轨迹调节、突触间亲和力、情境恐惧记忆形成等^[23-24]。

1.2 Nectin-1 在突触形成中的作用

突触是形成神经网络并在学习和记忆等功能中发挥作用的神经元间连接点。目前在突触上至少发现了 2 种黏附结构:突触连接 (synaptic junctions, SJ) 和点状黏附连接 (punctate adherens junctions, PAJ), SJ 存在于所有兴奋性和抑制性突触结构中,而 PAJ 仅存在于兴奋性突触。PAJ 由几种细胞黏附分子构成,如 N-cadherin、afadin、Nectin-1 和 Nectin-3 等^[25]。SJ 是神经信息传递的重要位点,而 PAJ 是苔藓纤维轴突末端和 CA3 区锥体细胞树突之间的机械黏附位点^[25]。PAJ 在大多数苔藓纤维突触中高度发达。苔藓纤维突触在出生后形成并逐渐重塑,形成 SJ 和 PAJ,促使其成熟^[26]。SJ 和 PAJ 可能是先形成了基于 Nectins 的细胞-细胞黏附,然后将基于 N-cadherin 的细胞-细胞黏附招募到黏附位点,进一步促使 SJ 与 PAJ 分离、成熟,形成成熟的突触^[25]。

突触通过细胞黏附分子、肌动蛋白、支架蛋白等分子的协同作用,形成及维持其结构的完整性。Nectins 在海马 CA3 区参与 PAJ 的机械黏附位点的形成,其中 Nectin-1 和 Nectin-3 之间相互作用,促进 PAJ 的形成^[27]。参与 PAJ 的分子包括 Nectin-1/Nectin-3/afadin 复合物和 N-cadherin/ β -catenin 复合物,两者与细胞内骨架系统 F-actin 联系,形成围绕突触间连接的细胞之间的 PAJ^[24]。LIM 等^[28]发现,在

突触形成时 Nectin-1-afadin 系统与 N-cadherin-catenin 系统一起定位在 PAJ 处,表明神经发育中的突触的形成需要两个系统的协同作用。且这 2 个系统在黏附连接处共同发挥作用,调控轴突生长、靶向识别、突触形成重构或维持等过程^[24,29]。

1.3 Nectin-1 在突触可塑性中的作用

大脑神经元网络对环境刺激的反应有高度可塑性,而突触和树突棘是大多数兴奋性突触的突触后结构,在刺激下发生变化是大脑可塑性的基础^[30]。突触在持续电活动和/或信号传递后改变其结构和张力的能力,称为突触可塑性,这种特性使其适应不同的环境,更重要的是能够实现学习和记忆过程^[31]。稳态突触可塑性在动态神经网络中提供稳定性。在体外成熟的海马神经元中,网络活动优先调节 CA3 区神经元近端树突内的兴奋性突触,这些稳态突触显示了齿状回 (dentate gyms, DG) 苔藓纤维与 CA3 区锥体神经元棘状突起之间特殊接触的形态、功能和分子特征^[32]。树突棘是一个动态的结构,其快速产生、破坏和形态变化对兴奋性突触的短期和长期可塑性至关重要。棘动力学对认知和记忆具有重要意义,且动力学受损会导致神经发育障碍^[33]。在智力低下的患者和智力发育迟滞的动物模型中,树突棘异常小且不成熟^[34-35]。而许多伴智力低下的疾病都是由支架和黏附分子的基因缺陷所致,这些分子可以维持突触^[36]。如 shank-1 基因 (该基因编码树突棘中的主要支架蛋白) 突变小鼠中树突棘异常小,记忆力较对照组差^[34]。由此看来,树突棘形态的变化可以调控突触可塑性,导致神经发育障碍,甚至导致认知功能障碍。

人类细胞黏附分子 Nectin-1 基因突变会导致唇裂/腭外胚层发育不良,甚至导致智力低下^[22]。LIM 等^[37]研究发现, Nectin-1 的过度表达引起树突棘长度增加,但其密度并未增加,而切割 Nectin-1 胞外域突变体的神经元树突棘的密度增加,表明这些突变可能会改变 Nectin-1 的功能,这反过来又会导致棘的周转率降低或原有棘的稳定性增加,因此 Nectin-1 的胞外域脱落是形成黏附连接时 Nectins 功能的调节步骤,在树突棘密度的调节中起重要的作用,这些结果证明 Nectin-1 在突触形成中起关键性作用,且通过调节突触的连接来调节突触可塑

性。因此认为,细胞可通过调节细胞黏附分子 (如 Nectin-1) 的表达来调控突触可塑性。

HONDA 等^[23]发现 Nectin-1 基因敲除小鼠表现出异常的苔藓纤维轨迹,并且苔藓纤维末端和 CA3 区锥体细胞树突之间的突触处的 PAJ 数量减少。TOGASHI 等^[21]研究发现, Nectin-1 的过表达诱导细胞内轴突和树突的相互作用显著增强,而 Nectin-1 敲低后突触棘突头部变小和棘突异常拉长或变形,表明在缺乏 Nectin-1 的情况下突触棘突形成不成熟,突触前末端和突触后之间的黏合连接显著减弱,且 Nectin-1 或 Nectin-3 的缺失导致 PAJ 的数量减少,轴-树突黏附降低。GONG 等^[15]的研究发现,慢性应激导致小鼠的鼻周皮层 Nectin-1 mRNA 水平及顶端树突棘的密度降低,且改变了顶端树突的树突棘形态,表明慢性压力破坏周围神经元中的细胞黏附和树突棘可塑性。

综合上述研究后推断,细胞黏附分子 Nectin-1 表达异常可能会引起突触及树突棘形态和密度的改变,影响 PAJ 的黏附作用,影响突触可塑性的稳态,从而引起认知功能损害。

2 Nectin-1 分子对癫痫的作用

突触是神经元轴突和树突之间形成的一种特殊连接,经历长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD) 等突触可塑性,是学习和记忆的基础。重复突触活动诱导 LTP 促进抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (anti-N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 的激活和随后 Ca^{2+} 的内流,引起激酶/磷酸酶平衡和基因表达的变化,这些变化对突触结构和功能的持续改变有重要的作用^[38],同时也是癫痫的发病机制之一。研究表明 DG-CA3 突触处稳态闭环控制的破坏会导致癫痫发作^[39]。突触功能障碍是多种神经发育疾病 (孤独症谱系障碍、唐氏综合征、惊恐症和癫痫等) 和神经退行性疾病 (阿尔茨海默病和帕金森病) 的主要发病机制^[40]。癫痫具有神经退行性改变,可促进异常的突触形态和功能,导致认知障碍和增加痴呆的风险^[41]。因此,异常的突触可塑性可能会导致癫痫及合并认知功能损害,并在其发病中发挥作用。而突触间细胞黏附分子控制着突触可塑性的不同方面^[42]。

神经回路的正常运行依赖于兴奋性和抑制性突触。GENG 等^[43]研究发现 Nectin-1 通过抑制突触后对 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) 的反应, 特异性抑制 GABA 能抑制性突触传递到 CA3 锥体细胞, 证实 Nectin-1 可维持适当的神经元回路, 或 Nectin-1 在海马 CA3 锥体细胞 GABA 能突触的组织中发挥作用。因此 Nectin-1 的异常表达可能通过中枢神经系统兴奋性突触及抑制性突触平衡紊乱而进一步导致癫痫的发生。

笔者团队前期研究发现, 氯化锂-匹罗卡品癫痫模型的大鼠海马中 Nectin-1 的表达升高^[13], 大鼠海马区 Nectin-1 下调后, 大鼠点燃癫痫模型所需的时间延长, 发病级别降低, 且反复自发发作的次数减少, 同时还发现大鼠海马 DG 苔藓纤维出芽减少, 说明 Nectin-1 的异常表达可能会影响海马区异常神经回路苔藓纤维出芽的形成, 且 Nectin-1 可能与癫痫的发生相关^[14]。PIJET 等^[44]研究发现, 在体外研究中 marimastat (一种金属蛋白酶抑制剂) 抑制了海马神经元细胞培养物中 Nectin-3 的切割, 在体内研究中发现构建癫痫小鼠模型前注射 marimastat 可显著降低小鼠癫痫发作的严重程度和前 24 h 内的发作次数。因此 Nectin-3 (Nectin-1 的异嗜性伴侣分子) 也可能参与癫痫的发生。这些研究表明细胞黏附分子 Nectin-1 可能在癫痫的发生机制中发挥作用。

3 Nectin-1 分子对认知的影响

突触可塑性与认知功能(如学习和记忆)有生物学关联。通过电点燃和谷氨酸能突触中 LTP 的诱导可导致慢性癫痫的发展, 且癫痫患者记忆和学习的改变与突触功能及结构异常有关, 包括突触重塑^[45]。而 LTD 有助于改善大脑的记忆功能^[46]。细胞黏附分子 Nectin-1 在突触可塑性中起重要作用, 且越来越多的研究表明 Nectin-1 可能与认知功能改变有一定关联。

FANTIN 等^[29]研究发现在腹侧海马突触周围环境中募集 Nectin-1 在情境恐惧记忆的形成中起着重要作用。LI 等^[16]研究表明 Nectin-1 敲低导致了小鼠工作记忆及空间学习的缺陷、树突棘数量减少。也有研究发现出生后早期应激的成年小鼠在 Y 迷宫中表现出认知功能受损, 且小鼠海马 Nectin-1 表达水

平升高, 表明细胞黏附分子 Nectin-1 在海马高水平表达可能对学习有害, 同时与记忆巩固所需的可塑性相关^[47]。因此, Nectin-1 的表达异常对认知功能障碍有重要的作用。

在成年期, 长期暴露于压力体验会破坏突触可塑性和认知功能^[48]。GONG 等^[15]的研究表明, 慢性压力引起海马 Nectin-1 mRNA 水平降低并诱导了与海马相互连接的鼻周皮层中的树突棘重塑, 这可能与周围皮层依赖性记忆障碍有关。WU 等^[17]研究发现, 新生期应激小鼠的内侧内嗅皮质 (medial entorhinal cortex, MEC)-CA1 通路的时间顺序和空间工作记忆, 以及 CA1 锥体神经元的结构完整性在成年期明显受损, 且应激小鼠的认知受损与 MEC 中的 Nectin-1 水平降低有关, 表明早期生活应激破坏了 MEC-CA1 通路中突触前 Nectin-1 介导的神经元间黏附, 导致突触重塑和认知缺陷。因此认为, Nectin-1 的异常表达影响了细胞黏附, 从而诱导突触重塑, 进而导致认知功能障碍。

4 总结与展望

癫痫是临床上最常见的神经系统疾病之一, 认知功能障碍是癫痫常见的合并症, 严重影响患者生活质量。但癫痫认知功能障碍的具体发生机制目前尚不明确。突触可塑性是癫痫形成的主要病理基础, 包括异常突触环路的形成, 而异常突触环路形成与细胞黏附分子 Nectin-1 在癫痫中的异常表达有关^[14], 且 Nectin-1 在认知功能障碍起重要的作用^[15-17, 29]。

综上所述, 细胞黏附分子 Nectin-1 的异常表达可能通过 Nectins-afadin 系统与 N-cadherin/ β -catenin 系统共同作用导致突触及树突棘的形态和密度改变, 影响 PAJ 的黏附作用, 调控突触可塑性的稳态, 从而参与癫痫的发生及认知功能障碍。但目前关于细胞黏附分子 Nectin-1 在癫痫认知功能障碍发生机制的研究较少, 且 Nectin-1 是如何通过 Nectins-afadin 系统与 N-cadherin/ β -catenin 系统调控突触可塑性, 以及如何影响癫痫认知功能的具体机制仍不清楚, 可进一步探索癫痫认知功能障碍的发病机制, 最终改善患者的生活质量。

参 考 文 献 :

- [1] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [2] DING D, ZHOU D, SANDER J W, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- [3] ALIM-MARVASTI A, ROMAGNOLI G, DAHELE K, et al. Probabilistic landscape of seizure semiology localizing values[J]. *Brain Commun*, 2022, 4(3): fcac130.
- [4] ELVERMAN K H, RESCH Z J, QUASNEY E E, et al. Temporal lobe epilepsy is associated with distinct cognitive phenotypes[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 96: 61-68.
- [5] 杨娟, 毓青, 姚晓娟, 等. 颞叶癫痫患者执行功能特点及其与影响因素相关分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22(7): 578-585.
- [6] CELIKER USLU S, YUKSEL B, TEKIN B, et al. Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 162-167.
- [7] MIRABEL H, GUINET V, VOLTZENLOGEL V, et al. Social cognition in epilepsy: state of the art and perspectives[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(6): 468-479.
- [8] 梁树立, 陈峰, 刘婷红. 基因性儿童癫痫的外科治疗[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(19): 1-6.
- [9] 马鹏程, 崔树兰, 王晋, 等. 颞叶癫痫伴认知障碍患者内侧颞叶磁共振体素分析及扩散峰度成像研究[J]. *磁共振成像*, 2023, 14(2): 1-5.
- [10] 刘文钰, 赵晨阳, 肖风来, 等. 基于功能磁共振的脑网络连接在癫痫及其共病中的应用与研究进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(11): 1660-1670.
- [11] LENCK-SANTINI P P, SCOTT R C. Mechanisms responsible for cognitive impairment in epilepsy[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(10): a022772.
- [12] MIZUTANI K, MIYATA M, SHIOTANI H, et al. Nectinss and Nectins-like molecules in synapse formation and involvement in neurological diseases[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2021, 115: 103653.
- [13] 李小平, 冯占辉, 于云莉. Nectins-1 在锂-匹罗卡品癫痫大鼠海马中的表达[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(7): 393-396.
- [14] 吴小芳, 于云莉, 冯占辉, 等. 病毒抑制 Nectins-1 表达对癫痫发作及苔藓纤维出芽的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(10): 983-987.
- [15] GONG Q, SU Y A, WU C, et al. Chronic stress reduces Nectins-1 mRNA levels and disrupts dendritic spine plasticity in the adult mouse perirhinal cortex[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 67.
- [16] LI Y Z, ZHANG L L, WANG C Y, et al. Sevoflurane-induced learning deficits and spine loss via Nectins-1/corticotrophin-releasing hormone receptor type 1 signaling[J]. *Brain Res*, 2019, 1710: 188-198.
- [17] WU C, GONG Q, XU X, et al. Disrupted presynaptic Nectins-1-based neuronal adhesion in the entorhinal-hippocampal circuit contributes to early-life stress-induced memory deficits[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 141.
- [18] TAYLOR S C, FERRI S L, GREWAL M, et al. The role of synaptic cell adhesion molecules and associated scaffolding proteins in social affiliative behaviors[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(6): 442-451.
- [19] de AGUSTÍN-DURÁN D, MATEOS-WHITE I, FABRA-BESER J, et al. Stick around: cell-cell adhesion molecules during neocortical development[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 118.
- [20] MANDAI K, RIKITAKE Y, MORI M, et al. Nectinss and Nectins-like molecules in development and disease[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2015, 112: 197-231.
- [21] TOGASHI H, MIYOSHI J, HONDA T, et al. Interneurite affinity is regulated by heterophilic Nectins interactions in concert with the cadherin machinery[J]. *J Cell Biol*, 2006, 174(1): 141-151.
- [22] LOUGH K J, SPITZER D C, BERGMAN A J, et al. Disruption of the Nectins-afadin complex recapitulates features of the human cleft lip/palate syndrome CLPED1[J]. *Development*, 2020, 147(21): dev189241.
- [23] HONDA T, SAKISAKA T, YAMADA T, et al. Involvement of Nectinss in the formation of puncta adherentia junctions and the mossy fiber trajectory in the mouse hippocampus[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(2): 315-325.
- [24] MIZOGUCHI A, NAKANISHI H, KIMURA K, et al. Nectins: an adhesion molecule involved in formation of synapses[J]. *J Cell Biol*, 2002, 156(3): 555-565.
- [25] TAKAI Y, IKEDA W, OGITA H, et al. The immunoglobulin-like cell adhesion molecule Nectins and its associated protein afadin[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2008, 24: 309-342.
- [26] AMARAL D G, DENT J A. Development of the mossy fibers of the dentate gyrus: I. A light and electron microscopic study of the mossy fibers and their expansions[J]. *J Comp Neurol*, 1981, 195(1): 51-86.
- [27] LEITE J P, NEDER L, ARISI G M, et al. Plasticity, synaptic strength, and epilepsy: what can we learn from ultrastructural data?[J]. *Epilepsia*, 2005, 46 Suppl 5: 134-141.
- [28] LIM S T, LIM K C, GIULIANO R E, et al. Temporal and spatial localization of Nectins-1 and I-afadin during synaptogenesis in hippocampal neurons[J]. *J Comp Neurol*, 2008, 507(2): 1228-1244.
- [29] FANTIN M, van der KOOIJ M A, GROSSE J, et al. A key role for Nectins-1 in the ventral hippocampus in contextual fear memory[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56897.
- [30] SPIRES-JONES T, KNAFO S. Spines, plasticity, and cognition in Alzheimer's model mice[J]. *Neural Plast*, 2012, 2012: 319836.
- [31] BAILEY C H, KANDEL E R, HARRIS K M. Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(7): a021758.
- [32] LEE K J, QUEENAN B N, ROZEBOOM A M, et al. Mossy fiber-CA3 synapses mediate homeostatic plasticity in mature hippocampal neurons[J]. *Neuron*, 2013, 77(1): 99-114.

- [33] KASAI H, FUKUDA M, WATANABE S, et al. Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(3): 121-129.
- [34] HUNG A Y, FUTAI K, SALA C, et al. Smaller dendritic spines, weaker synaptic transmission, but enhanced spatial learning in mice lacking Shank1[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(7): 1697-1708.
- [35] RAMAKERS G J A. Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition[J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(4): 191-199.
- [36] NADIF KASRI N, van AELST L. Rho-linked genes and neurological disorders[J]. *Pflugers Arch*, 2008, 455(5): 787-797.
- [37] LIM S T, CHANG A, GIULIANO R E, et al. Ectodomain shedding of Nectins-1 regulates the maintenance of dendritic spine density[J]. *J Neurochem*, 2012, 120(5): 741-751.
- [38] KANDEL E R, DUDAI Y, MAYFORD M R. The molecular and systems biology of memory[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 163-186.
- [39] QUEENAN B N, DUNN R L, SANTOS V R, et al. Kappa opioid receptors regulate hippocampal synaptic homeostasis and epileptogenesis[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 106-122.
- [40] LEPETA K, LOURENCO M V, SCHWEITZER B C, et al. Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders - a review from students to students[J]. *J Neurochem*, 2016, 138(6): 785-805.
- [41] KEEZER M R, SISODIYA S M, SANDER J W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- [42] GORLEWICZ A, KACZMAREK L. Pathophysiology of trans-synaptic adhesion molecules: implications for epilepsy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 119.
- [43] GENG X Q, MANDAI K J, MARUO T, et al. Regulatory role of the cell adhesion molecule Nectins-1 in GABAergic inhibitory synaptic transmission in the CA3 region of mouse hippocampus[J]. *Genes Cells*, 2016, 21(1): 88-98.
- [44] PIJET B, KONOPKA A, REJMAK E, et al. The matrix metalloproteinase inhibitor marimastat inhibits seizures in a model of kainic acid-induced status epilepticus[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21314.
- [45] MARTORELL A, WELLMANN M, GUIFFA F, et al. P2Y1 receptor inhibition rescues impaired synaptic plasticity and astroglial Ca²⁺-dependent activity in the epileptic hippocampus[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 146: 105132.
- [46] DIETZ B, MANAHAN-VAUGHAN D. Hippocampal long-term depression is facilitated by the acquisition and updating of memory of spatial auditory content and requires mGlu5 activation[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 115: 30-41.
- [47] van der KOOIJ M A, GROSSE J, ZANOLETTI O, et al. The effects of stress during early postnatal periods on behavior and hippocampal neuroplasticity markers in adult male mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 508-518.
- [48] MARAS P M, BARAM T Z. Sculpting the hippocampus from within: stress, spines, and CRH[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(5): 315-324.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吴金秀, 丁奕宸, 冯占辉, 等. 细胞黏附分子 Nectin-1 在癫痫认知障碍的可能机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(12): 40-45.

Cite this article as: WU J X, DING Y C, FENG Z H, et al. Potential roles of nectin-1 in cognitive impairment in epilepsy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(12): 40-45.