

成年海马神经发生与阿尔茨海默病的关系

潘 思¹ 综述,田绍文²,游 咏¹ 审校

(1. 南华大学附属第一医院神经内科,湖南 衡阳 421001;

2. 南华大学认知与神经系统疾病研究所)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)即老年性痴呆,是一种呈渐进性恶化的致死性神经退行性疾病,其发病与年龄相关。成年海马神经发生是海马齿状回颗粒下区终身形成新生神经元的过程,近年来有大量研究表明,AD发生时成年海马神经发生也出现了改变,许多AD相关的分子同时也影响着成年海马神经发生,本文就AD中成年海马神经发生的改变和它们之间共同相关病理学机制进行了综述。

关键词: 阿尔茨海默病; 成年海马神经发生; 共同相关病理学机制

中图分类号: R741 **文献标识码:** A

随着人口老龄化年代的到来,老年痴呆的发病率越来越高,进行性的学习记忆能力、日常生活能力下降,严重影响老年人的生活质量,对家庭和社会均是严重的负担。近年来研究证实成年哺乳动物海马区确实存在可分化为神经元的增殖细胞,而且这一过程与阿尔茨海默病发生发展存在一定联系,本文就阿尔茨海默病中成年海马神经发生的改变及二者的共同相关病理学机制做一综述。

1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)即老年痴呆症,是一种渐进性恶化的致死性神经退行性疾病,能持续发展超过20年以上^[1-2]。据统计,到2006年止,全世界已有2660万AD患者,预计到2050年,全球的AD的发病率将会达到每85个人中即有一个是AD患者,这将会严重影响老年人的心理健康和和生活质量,给社会带来沉重的经济负担^[3]。

AD的标志性病变是细胞内大量磷酸化Tau蛋白沉积即神经纤维缠结和细胞外 $A\beta$ (β -淀粉样多肽)沉积即老年斑,这些病变导致神经元的凋亡或变性、突触连接减少,在神经元易损的特定脑区及其

周围最显著,而海马是最先受到影响的区域^[4-5]。

关于AD的发病机制,目前还不很明确,有多种假说:淀粉样多肽的级联反应、氧化应激、炎症反应等,最新的研究表明神经与血管的退行性变可能是导致AD的发病机制之一^[5-6],脑血管退行性变和老化的内皮细胞使通过血脑屏障的 $A\beta$ 的清除出现问题从而参与AD的发病^[7]。Wang等^[8]通过采用PS1M146V/-基因敲除小鼠研究发现在家族性AD模型小鼠线索性恐惧条件化学习记忆受损与海马齿状回神经发生减少相关,而且海马CA1区和齿状回的长时程和短时程突触可塑性未受影响,该结果说明成年海马发生障碍加重海马记忆损害,也就是说海马神经发生障碍是AD可能的发病机制之一。

2 成年海马神经发生

成年神经发生是指成年大脑中新神经元形成的过程,在成年哺乳动物大脑中已证实神经发生的两个区域是前脑侧脑室内侧壁的室下区(the subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒细胞下层(the subgranular zone, SGZ),后者新生成的神经元迁移至海马齿状回的颗粒细胞层成分化成熟并整合到神经环路中形成具有功能活性的新神经元,此过程即海马神经发生,包括四个阶段:SGZ区神经元干细胞和神经祖细胞增殖、新神经细胞产生并移行至齿状回的颗粒细胞层、分化成成熟神经元、功能整合到神经环路中^[9-10]。

收稿日期:2012-09-19

作者简介:潘思,硕士研究生,研究方向:认知与神经系统疾病, E-mail: panside2006@126.com. 通讯作者田绍文,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:认知与神经系统疾病, E-mail: tsw.neuro@126.com.

研究证实在已有性别区分的 9~10 周大鼠的齿状回颗粒细胞下层,每天约产生 90 000 神经干细胞(neural stem cell, NSC)(或 250 000 NSC 每月),占整个齿状回细胞数的 0.1%,其存活率约有 50%;在小鼠海马齿状回每天新生成的神经元数目约有 800~1 600^[11]。

位于成年海马齿状回的神经发生目前关于成年海马神经发生的具体生理学功能还不是很清楚,但是根据现有许多研究可以知道,成年海马神经发生对于维持海马的正常功能如海马依赖的学习与记忆有重要作用^[12-13]。

3 AD 中的成年海马神经发生的改变

成年人类大脑海马神经发生的发现以及海马神经发生的改变是和海马相关的可塑性的改变有联系这一发现,使医学研究者想到 AD 发生时海马神经发生是否存在异常,尤其是 AD 中海马神经发生时如何变化的,这可能为 AD 的治疗提供新的策略^[14-15]。

在 AD 病人或者大鼠神经元退行性病,海马是其在大脑中最易损的区域之一,这种易损性往往导致 AD 的最早期症状、学习记忆缺陷的出现,已有许多报导证实 AD 中存在海马神经发生的改变,同时也有文献报导改变某些神经元退行性疾病中的神经发生能在一定程度上改善该类疾病的症状^[2,16],上述研究提示海马神经发生和 AD 的发生具有某种联系,促进内源性海马神经发生可能成为 AD 的一种新的治疗手段。

有文献指出当特定脑区如海马和大脑皮质出现大量的进行性的神经元丢失时神经源性微环境发生显著改变,而神经元进行性丢失是 AD 的认知和记忆损害的基础^[12],故推测海马神经发生的损害应该是出现在 AD 标志性病变和神经元丢失之前,且对 AD 的神经病理学改变的发生和发展起重要作用。

Demars 等^[17]通过动物模型,证实在 AD 小鼠中,SVZ 区和 SGZ 区的神经发生均有一定程度的损害。Donovan 等^[18]用 PDAPP(过表达突变的淀粉样蛋白前体蛋白)小鼠 AD 模型研究发现在海马齿状回的 SGZ 区的神经发生减少,且这种减少与老龄化、AD 样病理学改变以及行为学缺陷呈平行发展。

Chen 等^[13]用 PS1/PS2-KO 小鼠的 AD 样神经退行性变动物模型研究发现海马齿状回的神经发生和

神经退行性变是和 AD 所处阶段相关的,在神经变性的早期(小鼠 7~9 个月大)海马齿状回的神经发生是显著增加的,新生成的神经元移行并整合到该区域的神经网络;在神经元变性晚期(小鼠 18~20 个月大),新生神经元的存活被破坏,即海马神经发生减少,这种神经发生的动态改变是和齿状回的神经元丢失的严重程度相关的^[13],这预示海马成年神经发生可能是神经退行性变的一种自我修复补偿机制。

4 AD 和成年海马神经发生的共同相关病理学机制

4.1 神经源性微环境

神经源性微环境被认为是成年大脑中很特殊的一个区域,在成年大脑内所指的神经源性微环境是指海马齿状回的 SGZ 区和侧脑室 SVZ 区所处的微环境^[10],它具有促进 NSC 的移行、分化为神经元和胶质细胞及维持 NSC 的自我更新等作用,在 NSC 成熟的全过程起调节作用,对于祖细胞的分化去向有关键作用,还为神经发生提供某些神经元信号和一些突触发生因子^[19]。Wnt 家族、 β -catenin 是神经发生的关键调节因子,Lie 等^[20]通过细胞实验和体内实验证实 Wnt 是由成年海马微环境中的星形胶质细胞产生,能增加神经元前体的增殖和分化,阻断 Wnt 信号通路能抑制星形胶质细胞的活性,同时也能抑制 SGZ 区神经发生。Shimizu 等^[21]研究发现 Wnts、 β -catenin 是通过葡萄糖激酶-3(GSK-3)发挥其促干细胞增殖和自我更新的作用。已有文献证实在 AD 中,Wnt 通过激活 β -catenin 抑制 GSK-3 的活性,从而减少 $A\beta$ 产生及 Tau 蛋白的过磷酸化,对 AD 起神经保护作用^[22]。

4.2 神经递质

海马形成过程中受到前脑基底区的胆碱能系统的调节,乙酰胆碱在 AD 和老年性相关的学习和认知障碍中起重要作用,胆碱能系统的功能减退是 AD 的一个重要的发病机制^[23-24]。Mohapel 等^[25]发现选择性减少的前脑基底部的胆碱能产生能减少齿状回的海马神经发生,并损伤水迷宫任务中的空间记忆;给予胆碱能激动剂能增加海马神经发生。Kotani 等^[26]通过用多奈哌齐(安里申,一种乙酰胆碱酯酶抑制剂)和东莨菪碱处理大鼠,两者分别促进和抑制海马神经发生,它们均通过影响新生神经元的存活从而影响海马神经发生。

4.3 淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 代谢产物

已有大量文献证实 AD 的主要病变的之一就是淀粉样蛋白沉积即老年斑,且老年斑形成的最早的区域是海马及其周围结构,老年斑的核心成分是 β 淀粉样多肽 (amyloid beta, $A\beta$), $A\beta$ 具有神经毒性且易聚集,能导致突触功能失活和成熟神经元凋亡,对于 AD 的发病起重要作用^[27-28]。Haughey 等^[29]通过 APP 突变转基因小鼠模型证实海马齿状回的神经祖细胞 (NPC) 的增殖和存活均降低,在细胞培养试验中, $A\beta$ 损害了人和啮齿类的 NPC 的增殖和神经分化,其机制可能是使细胞钙平衡失调,上述研究表明 $A\beta$ 能损伤海马齿状回的神经发生,且与 AD 的神经元丢失及认知功能损害相关。

4.4 早老蛋白 (presenilin, PS)

PS 被认为是门东氨酰蛋白酶 γ 分泌酶的催化活性中心,后者是 APP 裂解为 $A\beta$ 在 AD 病理学机制中发挥作用所需要的,另外其对多种 AD 相关膜蛋白有裂解作用,因此,PS 是 AD 重要的相关分子^[30]。Zhao 等^[10]发现 PS1/PS2-KO 小鼠 AD 样模型的海马齿状回在退行性变早期即可检测到大量新增殖、分化、成熟的神经元,在退行性变晚期,虽检测到的神经元增殖、分化、成熟强度减弱,但新神经元增殖、分化仍存在。Feng 等^[31]研究发现 PS1 功能无效的小鼠表现出严重的发育缺陷,同时存在神经发生障碍,说明 PS 在神经发生中起着某些关键作用。Wang 等^[8]用 PS1 突变/敲除 PS1 基因小鼠模型发现 3 个月左右的小鼠 SGZ 区神经元的增殖、新生神经元减少,并且海马依赖的学习模式被损害。以上均说明 PS 在海马神经发生中发挥着重要作用,是成年海马神经发生相关的重要分子。

4.5 其他

Chen 等通过研究发现红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 能增加成年海马神经发生,敲除 EPO 受体使小鼠大脑内的细胞凋亡增加,另有研究发现 EPO 治疗能改善海马依赖的记忆,其机制是通过调节神经元的可塑性和突触连接^[32-33]。

EPO 受体在 AD 中的表达增加, EPO 能渗透血脑屏障、改善认知功能、延缓神经退行性变,在人类大脑疾病中可能起神经保护作用^[34], Soon 等^[6]采用老年 Tg2576 小鼠 AD 模型研究发现 EPO 受体在海马和皮质弥漫性表达,用 EPO 处理五天发现内皮细胞增殖和大脑中突触蛋白表达增加,淀粉样斑块和 $A\beta$ 量减少,海马依赖的记忆改善,海马中毛细血

管的密度增加;体外实验 EPO 减弱 $A\beta_{1-42}$ 诱导的内皮功能失活,保护海马不受 $A\beta$ 损伤,以上结果表明 EPO 在 AD 的发病过程中起保护作用。

AD 是当今社会的一大难题,关于它的发病机制和治疗一直是科学家们研究的热点,目前临床上对 AD 的治疗主要是通过胆碱能药物延缓病情发展。海马是 AD 发生时最易损伤的部位之一,本文已列举许多证据证实成年海马的神经发生和 AD 的发生发展是有紧密联系的,促进 AD 病人的内源性海马神经发生也许是未来其治疗的一种新的策略,为 AD 的临床治疗提供新的手段。

参考文献:

- [1] Burns A, Byrne EJ, Maurer K. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2002, 360(9327): 163-165.
- [2] Tchanchou F, Xu Y, Wu Y, et al. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. FASEB J, 2007, 21(10): 2400-2408.
- [3] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler GK, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2007, 3(3): 186-191.
- [4] Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease [J]. Acta Neurol Scand, 1996, 94(S165): 3-12.
- [5] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2010, 362(4): 329-344.
- [6] Soon TL, Kon C, Jung EP, et al. Erythropoietin improves memory function with reducing endothelial dysfunction and amyloid-beta burden in Alzheimer's disease models [J]. J Neurochem, 2012, 120(1): 115-124.
- [7] Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease [J]. Brain Pathol, 2008, 18(2): 253-266.
- [8] Wang R, Dineley KT, Sweatt JD, et al. Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis [J]. Neuroscience, 2004, 126(2): 305-312.
- [9] Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(3): 179-193.
- [10] Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis [J]. Cell, 2008, 132(4): 645-660.
- [11] Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a

- large pool of new granule cells in the dentate gyrus[J]. *J Comp Neurol*,2001,435(4):406-417.
- [12] Lazarov O, Marr RA. Neurogenesis and Alzheimer's disease: At the crossroads[J]. *Exp Neurol*,2010,223(2):267-281.
- [13] Chen Q, Nakajima A, Choi SH, et al. Adult neurogenesis is functionally associated with AD-like neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*,2008,29(2):316-326.
- [14] Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1999,96(10):5768-5773.
- [15] Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, et al. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus[J]. *Trends Neurosci*,2004,27(8):447-452.
- [16] Becker M, Lavie V, Solomon B. Stimulation of endogenous neurogenesis by anti-EFRH immunization in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2007,104(5):1691-1696.
- [17] Demars M, Hu YS, Gadadhar A, et al. Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of Familial Alzheimer's disease in transgenic mice[J]. *J Neurosci Res*,2010,88(10):2103-2117.
- [18] Donovan MH, Yazdani U, Norris R, et al. Decreased Adult Hippocampal Neurogenesis in the PDAPP Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Comp Neurol*,2006,495(1):70-83.
- [19] Ninkovic J, Gotz M. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks[J]. *Curr Opin Neurobiol*,2007,17(3):338-344.
- [20] Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis[J]. *Nature*,2005,437(7063):1370-1375.
- [21] Shimizu T, Kagawa T, Inoue T, et al. Stabilized beta-catenin functions through TCF/LEF proteins and the Notch/RBP-Jkappa complex to promote proliferation and suppress differentiation of neural precursor cells[J]. *Mol Cell Biol*,2008,28(24):7427-7441.
- [22] Marzolo MP, Bu G. Lipoprotein receptors and cholesterol in APP trafficking and proteolytic processing, implications for Alzheimer's disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2009,20(2):191-200.
- [23] Bartus RT, Beer B, Lippa AS, et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction[J]. *Science*,1982,217(4558):408-414.
- [24] Winkler J, Thal LJ, Gage FH, et al. Cholinergic strategies for Alzheimer's Disease[J]. *J Mol Med*,1998,76(8):555-567.
- [25] Mohapel P, Lanza G, Kokaia M, et al. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning[J]. *Neurobiol Aging*,2005,26(6):939-946.
- [26] Kotani S, Yamauchi T, Teramoto T, et al. Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats[J]. *Neuroscience*,2006,142(2):505-514.
- [27] Li QX, Maynard C, Cappai R. Intracellular accumulation of detergent-soluble amyloidogenic A β fragment of Alzheimer's disease precursor protein in the hippocampus of aged transgenic mice[J]. *J Neurochem*,1999,72(6):2479-2487.
- [28] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*,2002,297(5580):353-356.
- [29] Haughey NJ, Nath A, Liu D, et al. Disruption of neurogenesis by amyloid β -peptide and perturbed calcium homeostasis in models of Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*,2002,83(6):1509-1524.
- [30] LaVoie MJ, Selkoe DJ. The Notch ligands, Jagged and Delta, are sequentially processed by alpha-secretase and presenilin/gamma-secretase and release signaling fragments[J]. *J Biol Chem*,2003,278(36):34427-34437.
- [31] Feng R, Rampon C, Tang YP, et al. Efficient neurogenesis in forebrain specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces[J]. *Neuron*,2001,32(5):911-926.
- [32] Chen ZY, Asavaritikrai P, Prchal JT, et al. Endogenous erythropoietin signaling is required for normal neural progenitor cell proliferation[J]. *J Biol Chem*,2007,282(35):25875-25883.
- [33] Adamcio B, Sargin D, Stradomska A. Erythropoietin enhances hippocampal long-term potentiation and memory[J]. *BMC Biol*,2008,6(1):37.
- [34] Ehrenreich H, Degner D, Meller J. Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*,2004,9(1):42-54.

(此文编辑:蒋湘莲)