

DOI: 10.13376/j.cbls/2015026

文章编号: 1004-0374(2015)02-0182-09

阿尔茨海默病理条件下突触系统病变的研究进展

郑博闻¹, 黄汉昌^{1,2}, 路书彦¹, 姜招峰^{1,2*}

(1 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191; 2 北京联合大学应用文理学院, 北京 100191)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病, 主要病理特征表现为淀粉样蛋白沉积形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结以及神经元丢失和突触损伤。其中, 淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白过度磷酸化均可导致突触和神经棘缺失, 严重影响神经递质系统功能, 最终造成大脑学习记忆和认知能力损伤。从突触损伤角度出发, 总结 AD 病理条件下, 突触和神经递质及其受体的变化, 为后期开展生物活性物质对 AD 病理中神经细胞信号通路的研究提供思路和理论基础。

关键词: 阿尔茨海默病; 突触损伤; 神经递质系统

中图分类号: Q422; R749.16 **文献标志码:** A

Changes in synaptic system under the pathology of Alzheimer's disease

ZHENG Bo-Wen¹, HUANG Han-Chang^{1,2}, LU Shu-Yan¹, JIANG Zhao-Feng^{1,2*}

(1 Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China; 2 College of Art and Science, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Abstract: Alzheimer's disease is a common central nervous system degenerative disease which is characterized by accumulation of β -amyloid in senile plaques, hyperphosphorylated tau in neurofibrillary tangles and synaptic loss. Hyperphosphorylated tau and β -amyloid accumulation not only lead to synaptic loss but cause dysfunction of neurotransmitter system. From the perspective of synaptic damage, this review summarized the changes on synaptic junction, neurotransmitter, and its receptors under physiological and pathological conditions, which might be helpful for the further study on the effect of bioactive substances based on neuronal signal pathway.

Key words: Alzheimer's disease; synaptic loss; neurotransmitter system

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病, 主要的病理特征表现为淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 以及神经元丢失和突触损伤, 这些变化将干扰神经回路并在一定程度上损害认知能力。老年斑的主要成分是聚集成纤维状的 A β , 斑块周围的许多神经突触显得肿胀、营养不良, 经常包含磷酸化 tau 蛋白聚合物和多细胞组分^[1]。过度磷酸化的 tau 蛋白聚集成配对螺旋状细丝 (paired helical filament, PHF), 进而形成 NFTs。Tau 蛋白一直被认为仅具有稳定微管的作用, 但最近研究表明, 它同样作用于突触后 Scr 家族激酶

Fyn, 其底物为 NMDA 受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptors, NMDARs) 亚基 NR2B (NMDAR 2B), 介导该受体亚基磷酸化, 产生兴奋性毒性, 进而影响树突功能^[2]。前脑被认为是学习记忆和认知功能的重要脑区, rTg4510 转 P301L tau 蛋白基因小鼠模型模拟了前脑 NFTs 的形成、认知功能损伤以及大量神经元变性死亡。在该模型中, 可溶低聚物 tau 蛋白积累 (非聚积物) 往往伴随着记忆损伤。然而, 神经元表现出的电生理损害和结构变性与神经纤维

收稿日期: 2014-07-16; 修回日期: 2014-08-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(3147158); 北京市教委面上项目(SQKM201411417003)

*通信作者: E-mail: zhaofeng@buu.edu.cn

缠结无关^[3-4], 并且树突棘中磷酸化 tau 蛋白的积累将导致突触异常。本文对突触损伤、神经递质及其受体在生理和病理情况下的状态进行总结, 为后期展开活性物质对 AD 细胞模型信号通路影响的研究提供思路指导和理论基础。

1 突触损伤与AD

1.1 正常生理条件下的突触特征

正常成年人脑中, 海马和大脑皮层中突触功能的正常行使对学习记忆尤为重要^[5], 长时程增强(long-term potentiation, LTP)起到了关键作用。LTP包括前期阶段和后期阶段, 前期阶段依赖蛋白激酶激活, 进而导致突触 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptors, AMPARs)活性变化, 如磷酸化、活性增强以及向突触后膜(post synapse density, PSD)插入新受体等; LTP后期阶段会增加突触后钙离子水平并持续增强激酶活性, 导致转录因子的激活, 如 CREB(cAMP response element binding protein), 进而翻译某些突触蛋白来维持 LTP, 如 CaMKII 是一种富集于 PSD 的突触蛋白, 已有证据表明 CaMKII 与 NMDARs 结合的复合体将有助于维持后期 LTP^[6-7]。另一方面, 长时程抑制(long-term depression, LTD)的发生主要由于 AMPARs 从突触后膜的清除。近来研究表明, 这一过程可能涉及半胱天冬酶(caspase)-3。Caspase-3 和 caspase-9 抑制剂将阻断 LTD 与 AMPARs 的内化, 沉默 caspase-3 的小鼠大脑海马切片显示, LTD 完全被阻断, 然而 LTP 仍维持正常的生理作用; 抗凋亡蛋白 XIAP 或 Bcl-xL 的过表达和 Akt1 蛋白的突变也会抑制 LTD, 而后者会抑制 caspase-3 的水解作用。在树突结构中, 刺激 NMDARs 将激活 caspase-3, 进而引发 LTD, 其分子机理还有待研究^[8-9]。

另一方面, A β 与 tau 蛋白磷酸化可能在突触正常生理功能中起到一定作用^[10]。已有研究表明, A β 在视觉丧失模型和嗅球发育过程中对突触可塑性的增强起到一定作用^[11-12]。2014年, Lee 等^[13]研究表明, 皮摩尔浓度的 A β 能够增强突触可塑性和海马依赖的认知能力, 该作用是通过增强星形胶质细胞自发的钙瞬态信号来实现的, 由此推测 A β 可能调节神经元-胶质细胞的信号通路。Arendt 等^[14]研究发现, 地松鼠冬眠期间 tau 蛋白磷酸化水平上升, 这提示 tau 蛋白磷酸化可能是肌体调节某些生理活动所需要的。除了间接调节突触功能, tau 蛋白可能直接与 Fyn 激酶作用在 PSD 调节 NMDARs

功能^[15], 但至今不清楚这类功能属正常生理功能还是病理异常。周期蛋白依赖性激酶-5(cyclin-dependent kinase 5, Cdk5)在神经系统发育过程中起到了多重作用, 如神经元迁移、神经元定位以及树突棘形成等。Cdk5 的激活可受其调节亚基 P35 或 P39 调节, 也可由 P25 调节。Seo 等^[16]研究表明, 在 AD 动物模型中, A β 使 P25 适度过表达, 从而激活 Cdk5, 这提示 A β 可能在一定程度上对突触可塑性起到积极作用。

1.2 AD病理条件下的突触特征

A β 是 AD 突触可塑性变化的关键因子, 众多研究表明, A β 与学习记忆、认知下降、神经元损伤和突触损伤关系密切, 其中突触损伤与痴呆症状联系紧密。AD 患者脑中 A β 寡聚物激活 NMDARs 和 AMPARs, 导致第二信使 Ca²⁺ 浓度过高, 从而影响学习记忆功能^[17]; 同时, A β 寡聚物激活细胞信号通路中的钙调磷酸酶, 导致树突棘丢失, 进而引发突触损伤^[18]。Hoover 等^[19]研究表明, tau 蛋白磷酸化异常破坏了谷氨酸受体亚基 GluA1、GluA2/3 和 NMDARs 向 PSD 的运输以及突触锚定, 进而干扰突触功能。最近研究表明, tau 蛋白是 A β 介导突触退化的必需因子, A β 引起的钙离子升高对突触异常和缺失起着重要作用。运用体内多光子成像系统观察到, 在转突变型 tau 基因(P301L)转基因小鼠 rTg4510 模型中, tau 蛋白相关的树突棘丢失与长期钙离子水平升高无关, 这表明 tau 引起的病理可不通过钙离子途径导致突触瓦解^[20]。此外, 活性氧的产生将导致细胞氧化损伤, 也被认为是 AD 病因之一。最近研究发现, 外源性给予 A β ₁₋₄₂ (500 nmol/L) 可增加线粒体超氧化损伤, 进而引起突触功能障碍。在 Tg2576 转 APP_{swe} 基因 AD 模型小鼠中, 通过过表达超氧化物歧化酶, 过氧化物水平减少, A β 诱导的 LTP 损伤减轻, 记忆损伤得到缓解和抑制^[21]。

在病理条件下, 某些激酶、磷酸酶的活性变化对突触功能具有一定影响。糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)是一种具有多种生理功能的蛋白激酶, 富含 Ser 和 Thr, 可调节胞内信号、神经元可塑性和基因表达等, 如 GSK-3 的上调可抑制 LTP 和突触前谷氨酸的释放。GSK-3 主要有两种形式: GSK-3 α 和 GSK-3 β , 其中 GSK-3 β 在 AD 等神经系统疾病中起到关键作用。研究表明, GSK-3 β 会使胞内 P/Q 型钙离子通道环连接域 II 和 III 磷酸化, GSK-3 β 的激活会阻碍突触小泡对

于膜去极化的响应,同时干扰 *N*-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (*N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 复合物的形成,进而影响突触囊泡的融合^[22]。蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 是一种主要的 Ser/Thr 磷酸酶,为轴突生长所必需,能够调节细胞周期和细胞分化。PP2A 催化亚基的上调不仅促进功能性轴突的生长,还能够缓解由 PP2A 抑制剂引发的轴突延迟。PP2A 能够使脑衰反应调节蛋白 (collapsin response mediator protein-2, CRMP2) 去磷酸化,从而促进轴突生长^[23]。在 AD 等疾病中可观察到 PP2A 缺失和神经元轴突的恶化。

细胞朊蛋白 (cellular prion protein, PrPC) 对 A β 寡聚体具有高亲和性,其相互作用可损害小鼠海马区 LTP,影响学习记忆能力,同时 PrPC 会催化突触 A β 生成^[24]。体外合成的 A β 寡聚体介导海马突触 LTP 的抑制作用依赖于 PrPC, A β 寡聚体选择性结合 PrPC 的特定区域,尤其是其附近的 95~105 氨

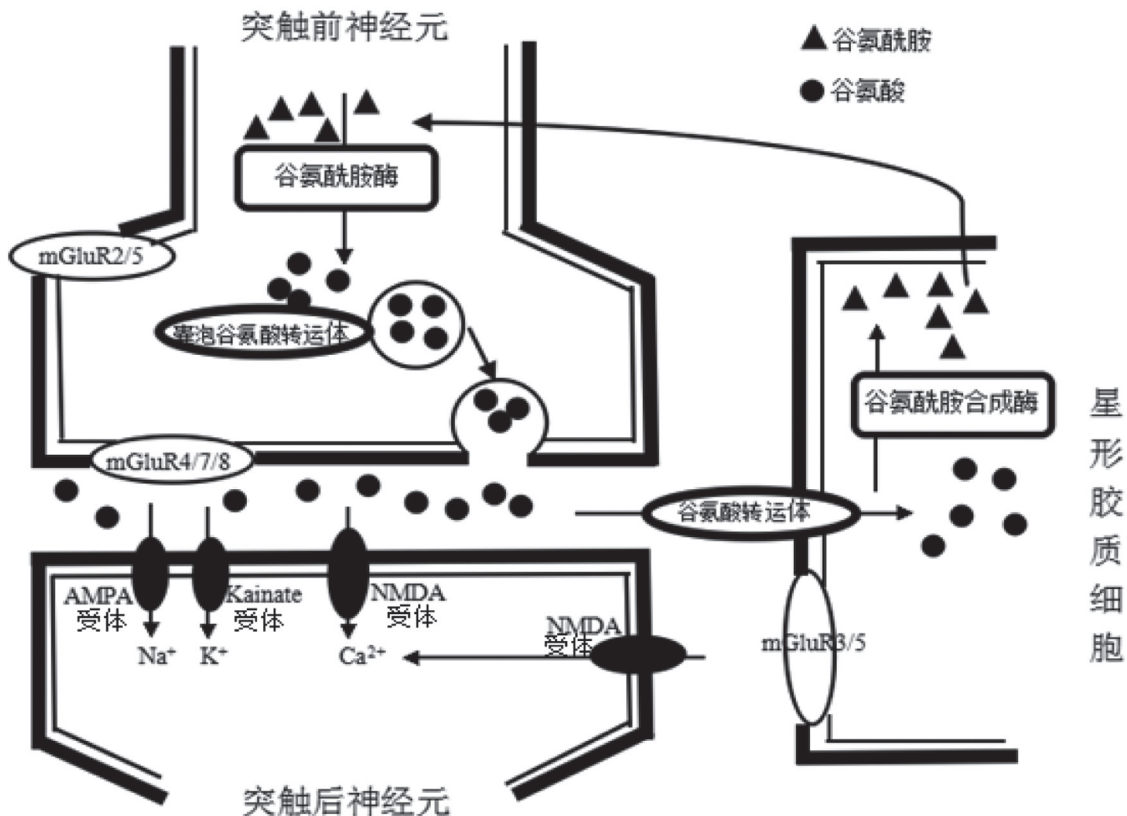
基酸。交联的 A β 寡聚体可阻止 PrPC 依赖性 NMDARs 失活,导致 NMDARs 介导的谷氨酸异常升高,产生神经毒性作用^[25-26]。Cissé 等^[27] 研究表明,在转染人淀粉样前体蛋白基因并伴有 PrPC 基因缺失型小鼠模型中,PrPC 的缺失并没有改善 A β 引发的突触抑制、树突棘减少以及海马突触可塑性。可见,PrPC 并非是 A β 引发的神经功能损伤的必需因子,可能作为 A β 受体与其结合并行使功能^[28]。

2 神经递质系统与 AD

2.1 谷氨酸能系统

2.1.1 生理条件下的谷氨酸能系统

在正常生理情况下,谷氨酸循环过程如图 1 所示。神经元去极化后,谷氨酸被释放到突触间隙,进而激活谷氨酸受体。AMPA 和 NMDARs 是中枢神经系统内介导兴奋性突触传递的最主要受体。NMDARs 为 GluN1-GluN2B 异二聚体,含有一个氨基酸末端结合域 (amino terminal domain, ATD)、一



兴奋性氨基酸转运体 EAAT1 和 EAAT2 将突触间隙的谷氨酸转入星形胶质细胞,在星形胶质细胞内由谷氨酰胺合成酶催化谷氨酸生成谷氨酰胺;谷氨酰胺随后返回神经元细胞,由谷氨酰胺酶催化再次生成谷氨酸,进而被 VGLUT1 和 VGLUT2 输送至突触前囊泡中。由此循环,构成正常生理条件下的谷氨酸循环

图1 生理条件下神经元谷氨酸代谢

个配体结合域 (ligand-binding domain, LBD) 和一个跨膜域 (transmembrane domain, TMD)。相比非 NMDARs, NMDARs 包裹着更多的 ATD 和 LBD, 这可能说明 ATD 或 LBD 调节着离子通道^[29]。突触 NMDARs 和突触外 NMDARs 起着不同的作用: 突触 NMDARs 通过促进传导胞核信号到 CREB, 起到保护神经元的作用; 而突触外 NMDARs 传递信号到 CREB, 阻断脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 进而引发线粒体膜电位损伤和细胞死亡^[30-31]。Verges 等^[32]研究表明, 大量 NMDA 或 NMDARs 激动剂可以激活胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK), 并抑制 APP 淀粉样蛋白加工途径, 而 NMDARs 拮抗剂会增加间隙液体中 A β 水平, 可见这些受体正常激活有助于抑制 A β 产生。NMDARs 的激活还可增加 APP α 的 C 端片段 (C83) 的含量水平, 释放可溶性 sAPP α , 减少 A β 产生^[33]。

2.1.2 AD病理条件下的谷氨酸能系统

AD 病理中 A β 可对谷氨酸循环造成一定影响, 主要体现在 3 个方面: 增加谷氨酸的释放、抑制星形胶质细胞对谷氨酸的吸收、影响谷氨酸受体活性及含量。AD 早期 NMDARs 含量增多, 由于 NMDARs 可使 Ca²⁺ 经电压依赖的离子通道进入突触前末梢, 激活 Ca²⁺ 依赖的囊泡融合, 因而增加谷氨酸的释放^[34]。谷氨酸转运体的含量变化出现在早期 AD 中, 星形胶质细胞产生的 EAAT2 的表达水平与 APP751/770 mRNA 水平呈负相关, 这表明 APP 的功能异常和加工可能会调节 EAAT2 的水平和功能, 由此影响星形胶质细胞对谷氨酸的吸收;

前额皮层和顶叶皮层 VGluT1 和 VGluT2 水平减少^[35]; 皮层和海马区 EAAT1 和 EAAT2 表达水平减少^[36]。A β 在含有 VGluT1 和 VGluT2 末梢处的积累要多于不含该转运体的末梢^[37]。表 1 列举了 AD 病理条件下谷氨酸能系统中一些成分的含量变化。

A β 可与 NMDARs 亚基直接结合, 诱导 NR 2B 和 NR 1 亚基表达下调, 并显著减少 NR 1 亚基在突触的分布^[34], 进而影响 NMDARs 功能。A β 还可影响突触外 NMDARs, 从而引起神经毒性: A β 抑制星形胶质细胞对突触间隙谷氨酸的吸收并引发 NMDARs 内吞, 谷氨酸溢出, 进而增强突触外谷氨酸活性, 产生神经毒性^[44]。NMDARs 也是突触可塑性的关键调节因子, 是突触可塑性的必需因子, 可调节信息在脑中的储存, 因而 A β 级联效应会通过影响 NMDARs 进而导致记忆损伤^[45]。在培养的神经元细胞中, Renner 等^[46]发现量子点标记的低聚 A β 成群地存在兴奋性突触中, 并把 mGluR5 包埋其中, 抑制 mGluR5 扩散所致的局部超兴奋, 从而升高 Ca²⁺ 浓度。此外, NMDARs 的功能活性还受到受体酪氨酸激酶 EphB2 的调节, 削弱 EphB2 活性, 从而减弱齿状回区域的 NMDARs 电流, 进而损害 LTP。Cissé 等^[47]认为, 低聚 A β 可与 EphB2 的纤连蛋白重复域结合, 进而引发 EphB2 的降解。因此, EphB2 的减少是 A β 引发神经异常的重要因素, 可见 EphB2 的含量增加或功能增强可能对 AD 患者的治疗有利。

2.2 胆碱能系统与AD

2.2.1 生理条件下的胆碱能系统

在生理条件下, 乙酰胆碱 (ACh) 的合成需要胆

表1 病理条件下谷氨酸能系统成分变化

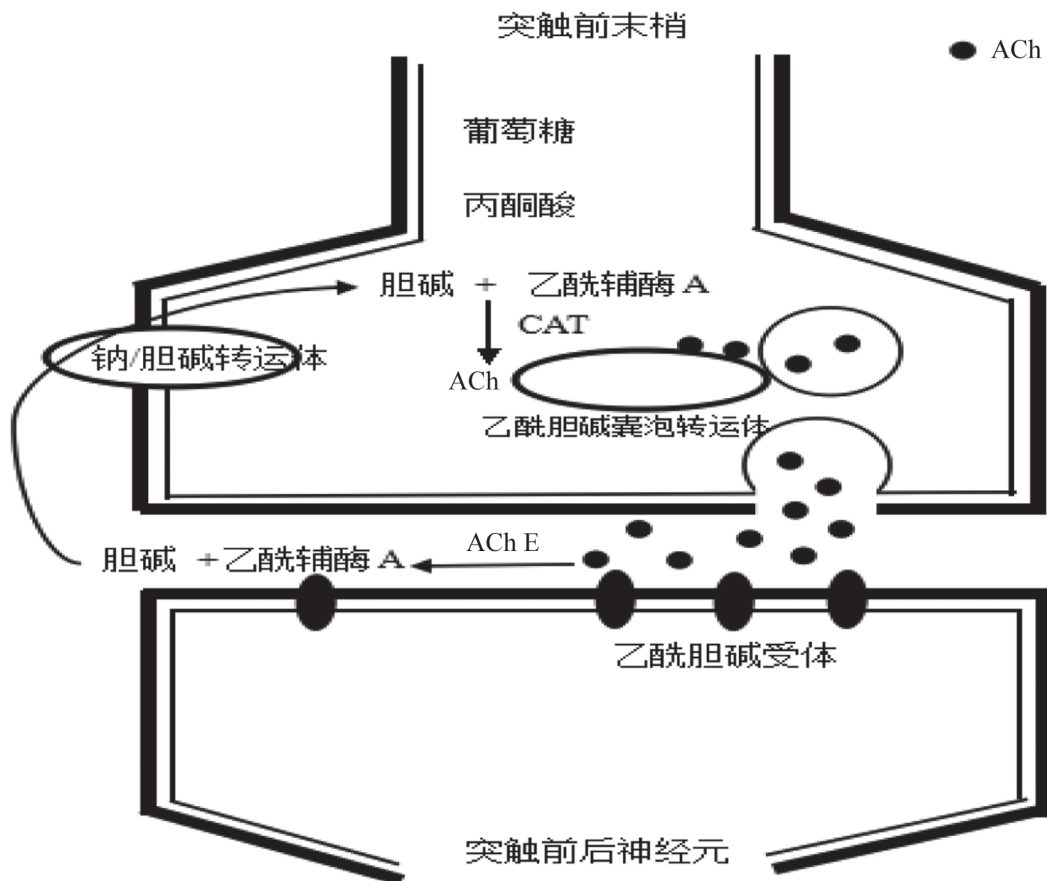
谷氨酸能系统成分	脑中的变化情况
VGluT1	细胞死亡和病理发生之前蛋白水平减少 ^[36]
VGluT2	细胞死亡和病理发生之前蛋白水平减少 ^[36]
GLAST/EAAT1	早期临床阶段蛋白水平减少 ^[37]
GLT-1/EAAT2	早期临床阶段蛋白水平减少 ^[37]
谷氨酰胺合成酶	含量减少 ^[38]
NMDARs	轻度认知障碍阶段蛋白水平增加
NR1	蛋白水平减少 ^[39]
NR2A-B	蛋白水平减少 ^[40]
NR2C-D	没有影响 ^[40]
AMPArs	AD早期含量增加 ^[41]
海人藻酸受体	受体结合力减弱 ^[42]
mGluR1	蛋白水平减少 ^[42]
mGluR2	蛋白水平增加 ^[43]

碱乙酰转移酶 (choline acetyl transferase, CAT) 参与, ACh 的清除依靠乙酰胆碱酯酶 (acetylcholin esterase, AChE)。乙酰胆碱受体主要包括乙酰胆碱尼古丁受体 (nicotinic ACh receptors, nAChRs) 和 G 蛋白偶联的毒蕈碱受体 (muscarinic ACh receptors, mAChRs)。ACh 的释放将激活 nAChRs 和 mAChRs, 其中 nAChRs 对钙离子通透, 它的激活将使突触后膜去极化, 增加胞质钙离子水平, 进而影响神经递质释放、信号转导级联、神经元可塑性、细胞凋亡和基因转录等。 $\alpha 7$ AChRs 的激活将引发中间神经元^[48]和星形胶质细胞^[49]胞质内局部钙离子水平变化, 正是这种钙离子内流构成了 $\alpha 7$ nAChRs 生理功能基础, 但也可能会产生神经毒性, 代谢过程如图 2 所示。nAChRs 和 mAChRs 都与不同形式的突触可塑性有关, 对于 $\alpha 7$ nAChRs 来说, 在海马 CA1 区外源配体将这些受体激活, 于齿状回区增强其可塑性; 在海马区突触前末梢激活 $\alpha 7$ nAChRs, 可增强 LTP 的激活, 并

阻断短时程增强 (short-term potentiation, STP)。此外, 突触前或突触后 mAChRs 的激活既可以增强也可抑制海马 LTP, 但内源性胆碱输送至海马是否会引发突触可塑性还有待研究。

2.2.2 AD病理下的胆碱能系统

AD 涉及的胆碱能神经元损伤通常会导致学习记忆损伤。nAChRs 是由 4 个亚基构成的五聚体 $\alpha_2\beta\gamma\delta$, 在脑中分布广泛, 主要为 $\alpha 4\beta 2$ 亚型和 $\alpha 7$ 亚型。海马区对学习和记忆的作用尤为关键, AD 中海马区胆碱能系统的异常与认知障碍关系密切, 这可能也与海马区 $\alpha 7$ nAChRs 功能异常有关^[50]。通过对 AD 患者样本进行研究, 发现与同年龄正常对照组相比, $\alpha 4$ 亚单位在海马和大脑皮层中分别降低了 35% 和 47%; $\alpha 3$ 亚单位在海马和大脑皮层分别降低了 29% 和 35%; $\alpha 7$ 亚单位在海马中降低了 36%, 在大脑皮层无明显降低; $\beta 2$ 亚单位与对照组相比没有明显的差异^[51]。可见, 在 AD 患者脑内,



生理条件下, 在突触前末梢, 经葡萄糖酵解产生的乙酰辅酶A和由细胞膜上钠/胆碱转运体主动转运进入末梢的胆碱, 两者经CAT催化合成ACh, ACh经乙酰胆碱囊泡转运体运至囊泡, 而后释放ACh至突触间隙, 在突触间隙ACh被AChE降解, 生成的胆碱再被转运体蛋白重摄取回到突触前末梢, 用于下一轮合成

图2 生理条件下神经元乙酰胆碱代谢

nAChRs 严重受损, 这会对学习记忆能力产生显著影响。在培养的大鼠基底前脑神经元内, $\alpha 7\beta 2$ nAChRs 会被低浓度的寡聚 $A\beta_{1-42}$ 阻断。在 AD 患者的尸检中, 运用 ^{11}C - 尼古丁正电子成像技术发现在大脑皮层中, $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChRs 明显减少^[52]。在 AD 动物模型中, $\alpha 7$ nAChRs 的缺失会增强 $A\beta$ 积累、恶化前期阶段的认知能力^[53]。

mAChRs 亚型按药理性质可分为 M1~M4 四种亚型, 分子生物学分型则依据 M 受体克隆基因序列的差异, 分为 m1~m5 五种亚型。药理学的 M1~M4 型分别与分子生物学的 m1~m4 型相对应, 而 m5 尚缺乏对应的药理学分类。研究发现, 在 AD 患者大脑中, 非选择性 M 受体强阻断剂^[52] 二苯羟乙酸奎宁酯 (quinuclidinyl benzilate, QNB) 结合位点明显减少。利用放射自显影技术对 AD 患者的 M 受体亚型进行测定, 发现 m1 受体在额叶和海马密度降低; m2 受体在海马降低, 而在纹状体密度则升高。利用同样方法测定内嗅皮质和海马 m1、m3 受体及 M 受体总密度, 结果发现均明显降低^[54]。

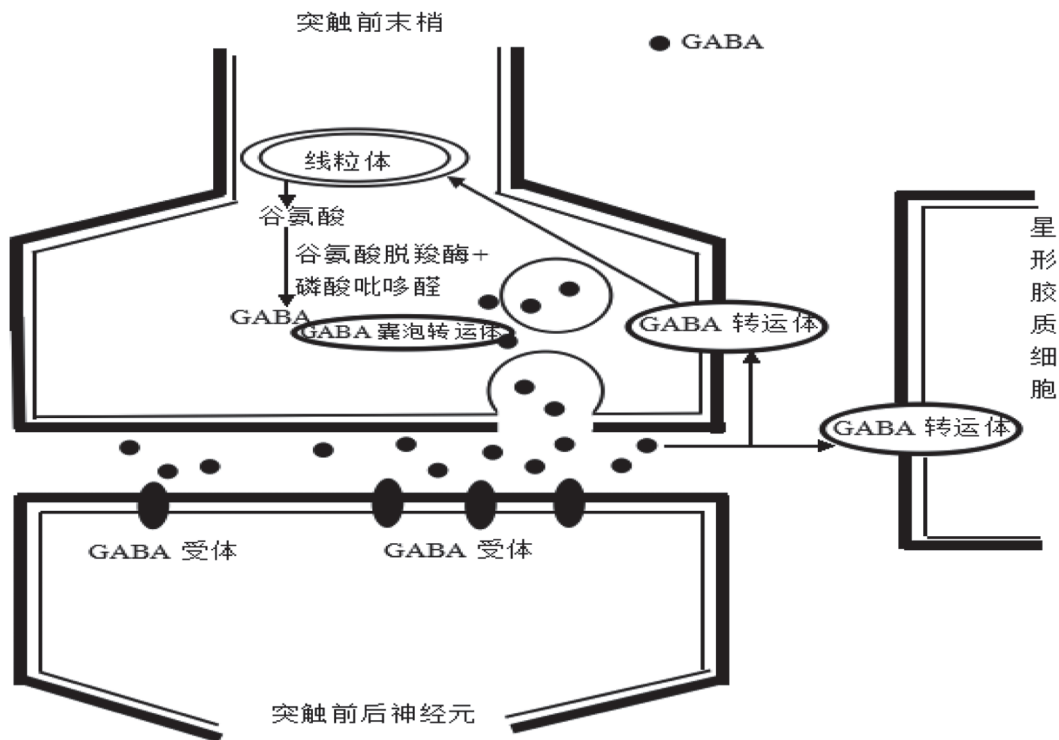
2.3 γ -氨基丁酸(GABA)能系统与AD

2.3.1 生理条件下的GABA能系统

GABA 是脑和脊髓中的抑制性神经递质, 主要分布在神经通路的中间神经元内。生理条件下, GABA 循环如图 3 所示。

2.3.2 AD病理下的GABA能系统

GABA 系统的病理状态研究甚少, 相比于生理条件下 GABA 代谢相关酶活性和受体状态会存在一些差异。GAD 是 GABA 能系统神经元的特异性标志物, 有两种同工酶, GAD65 和 GAD67。其中, GAD65 往往分布在神经末梢, 并作为 GABA 资源池来响应高强度的突触活动需求; GAD67 分布在末梢胞质内, 产生 GABA 代谢池^[55]。AD 中的 GABA 能系统一直被认为是疾病晚期的备用系统。含有钙结合蛋白、钙网膜蛋白和小清蛋白的 GABA 能中间神经元在 AD 进程中选择性丢失^[56]。GABA 水平和 GAD 活性及含量在 AD 进程中变化幅度很大。Burbaeva 等^[57] 运用 SDS-PAGE 和 Western-blot 测定了 AD 患者和精神健康人的小脑皮层中同工酶



合成GABA的前体是葡萄糖, 通过三羧酸循环生成酮戊二酸, 进而转氨基形成谷氨酸, 再经过谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD) 的作用生成GABA。GABA能系统与谷氨酸能系统相似。首先在突触前末梢合成神经递质GABA, 由囊泡转运体转运至囊泡内。当钙离子内流, 膜去极化后, 引发突触囊泡与突触前膜融合, 释放神经递质GABA。在突触间隙, GABA清除机制也与谷氨酸类似, 都由突触前膜和胶质细胞膜上的转运体来完成

图3 生理条件下神经元GABA代谢

GAD65 和 GAD67 含量水平, 结果表明, 两种同工酶在 AD 患者中含量显著减少, 即抑制性神经递质 GABA 含量减少, 进而导致 GABA 系统功能异常。研究还发现, AD 患者颞中回、海马神经元和神经纤维网中的 GAD65 严重减少, 可见 GABA 能系统在 AD 中也受到很大影响, GABA 能系统活性的缺失将恶化 AD。

3 总结与展望

本文基于神经突触和神经递质系统的生理功能基础上, 从突触损伤角度出发, 概述了突触和神经递质及其受体在 AD 病理条件下变化的研究进展。在 AD 病理条件下, 突触相关的神经递质系统固然受到影响, 但对 LTP 和 LDP 平衡稳态的干扰是突触的特征性损伤, 甚至导致突起或树突棘丢失, 这些都与学习记忆损伤关系密切。神经递质系统在生理和病理条件下的变化尤为复杂, 不同的神经递质系统其功能不一, 病理特征也大不相同。如今天然生物活性物质备受关注, 壳寡糖^[58]、姜黄素^[59]等在一定程度上对突触系统具有保护作用。因而, 比较生理和病理不同条件下, 突触系统、神经递质系统及其受体的变化特征, 对开展生物活性物质对 AD 细胞模型或动物模型保护作用的研究具有重要指导意义, 为治疗药物的研发提供研究思路和理论指导。

[参 考 文 献]

- [1] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(9): a006189
- [2] Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 2010, 142(3): 387-97
- [3] Crimins JL, Rocher AB, Luebke JI. Electrophysiological changes precede morphological changes to frontal cortical pyramidal neurons in the rTg4510 mouse model of progressive tauopathy. *Acta Neuropathol*, 2012, 124: 777-95
- [4] Rocher AB, Crimins JL, Amatrudo JM, et al. Structural and functional changes in tau mutant mice neurons are not linked to the presence of NFTs. *Exp Neurol*, 2010, 223(2): 385-93
- [5] Dudai Y, Morris RG. Memorable trends. *Neuron*, 2013, 80: 742-50
- [6] Redondo RL, Morris RG. Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(1): 17-30
- [7] Sanhueza M, Lisman J. The CaMKII/NMDAR complex as a molecular memory. *Mol Brain*, 2013, 6: 10
- [8] D'Amelio M, Sheng M, Cecconi F. Caspase-3 in the central nervous system: beyond apoptosis. *Trends Neurosci*, 2012, 35(11): 700-9
- [9] Li Z, Jo J, Jia JM, et al. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization. *Cell*, 2010, 141(5): 859-71
- [10] Spiess-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid β and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2014, 82(4): 756-71
- [11] Cao L, Schrank BR, Rodriguez S, et al. A β alters the connectivity of olfactory neurons in the absence of amyloid plaques *in vivo*. *Nat Commun*, 2012, 3: 1009
- [12] Kim T, Vidal GS, Djuricic M, et al. Human LILRB2 is a β -amyloid receptor and its murine homolog PirB regulates synaptic plasticity in an Alzheimer's model. *Science*, 2013, 341(6152): 1399-404
- [13] Lee L, Kosuri P, Arancio O. Picomolar amyloid- β peptides enhance spontaneous astrocyte calcium transients. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1): 49-62
- [14] Arendt T, Stieler J, Strijkstra AM, et al. Reversible paired helical filament-like phosphorylation of tau is an adaptive process associated with neuronal plasticity in hibernating animals. *J Neurosci*, 2003, 23(18): 6972-81
- [15] Mondragon-Rodriguez S, Trillaud-Doppia E, Dudilot A, et al. Interaction of endogenous tau protein with synaptic proteins is regulated by *N*-methyl-*D*-aspartate receptor-dependent tau phosphorylation. *J Biol Chem*, 2012, 287(38): 32040-53
- [16] Seo J, Giusti-Rodríguez P, Zhou Y, et al. Activity-dependent p25 generation regulates synaptic plasticity and A β -induced cognitive impairment. *Cell*, 2014, 157(2): 486-98
- [17] Alberdi E, Sánchez-Gómez MV, Cavaliere F, et al. Amyloid β oligomers induce Ca²⁺ dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors. *Cell Calcium*, 2010, 47(3): 264-72
- [18] Rozkalne A, Hyman BT, Spiess-Jones TL. Calcineurin inhibition with FK506 ameliorates dendritic spine density deficits in plaque-bearing Alzheimer model mice. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(3): 650-4
- [19] Hoover BR, Reed MN, Su J, et al. Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. *Neuron*, 2010, 68(6): 1067-81
- [20] Kuchibhotla KV, Wegmann S, Kopeikina KJ, et al. Neurofibrillary tangle-bearing neurons are functionally integrated in cortical circuits *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(1): 510-4
- [21] Ma T, Hoefler CA, Wong H, et al. Amyloid- β induced impairments in hippocampal synaptic plasticity are rescued by decreasing mitochondrial superoxide. *J Neurosci*, 2011, 31(15): 5589-95
- [22] Zhu LQ, Liu D, Hu J, et al. GSK-3 β inhibits presynaptic vesicle exocytosis by phosphorylating P/Q-type calcium channel and interrupting SNARE complex formation. *J Neurosci*, 2010, 30(10): 3624-33
- [23] Zhu LQ, Zheng HY, Peng CX, et al. Protein phosphatase 2A facilitates axonogenesis by dephosphorylating

- CRMP2. *J Neurosci*, 2010, 30(10): 3839-48
- [24] Juha L. Cellular prion protein as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(2): 227-44
- [25] Ferir DB, Nicoll AJ, Klyubin I, et al. Interaction between prion protein and toxic A β assemblies can be therapeutically targeted at multiple sites. *Nat Commun*, 2011, 2: 336
- [26] You H, Tsutsui S, Hameed S, et al. A β neurotoxicity depends on interactions between copper ions, prion protein, and *N*-methyl-*D*-aspartate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(5): 1737-42
- [27] Cissé M, Sanchez PE, Kim DH. Ablation of cellular prion protein does not ameliorate abnormal neural network activity or cognitive dysfunction in the J20 line of human amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci*, 2011, 31(29): 10427-31
- [28] Kessels HW, Nguyen LN, Nabavi S, et al. The prion protein as a receptor for amyloid- β . *Nature*, 2010, 466(7308): E4-E5
- [29] Karakas E, Frukawa H. Crystal structure of a heterotrimeric NMDA receptor ion channel. *Science*, 2014, 344(6187): 992-7
- [30] Bordji K, Becerril-Ortega J, Nicole O, et al. Activation of extrasynaptic, but not synaptic, NMDA receptors modifies amyloid precursor protein expression pattern and increases amyloid- β production. *J Neurosci*, 2010, 30(47): 15927-42
- [31] Kaufman AM, Milnerwood AJ, Sepers MD, et al. Opposing roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor signaling in cocultured striatal and cortical neurons. *J Neurosci*, 2012, 32(12): 3992-4003
- [32] Verges DK, Restivo JL, Goebel WD, et al. Opposing synaptic regulation of amyloid- β metabolism by NMDA receptors *in vivo*. *J Neurosci*, 2011, 31(31): 11328-37
- [33] Hoey SE, Williams RJ, Perkinson MS. Synaptic NMDA receptor activation stimulates α -secretase amyloid precursor protein processing and inhibits amyloid- β production. *J Neurosci*, 2009, 29(14): 4442-60
- [34] Rönicke R, Mikhaylova M, Rönicke S, et al. Early neuronal dysfunction by amyloid β oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12): 2219-28
- [35] Canas PM, Simões AP, Rodrigues RJ. Predominant loss of glutamatergic terminal markers in a β -amyloid peptide model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2014, 76(Pt A): 51-6
- [36] Scott HA, Gebhardt FM, Mitrovic AD, et al. Glutamate transporter variants reduce glutamate uptake in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(3): 553.e1-11
- [37] Sokolow S, Luu SH, Nandy K, et al. Preferential accumulation of amyloid β in presynaptic glutamatergic terminals (VGLUT1 and VGLUT2) in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1): 381-7
- [38] Xia P, Chen HS, Zhang D, et al. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. *J Neurosci*, 2010, 30(33): 11246-50
- [39] Okamoto S, Pouladi MA, Talantova M, et al. Balance between synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor activity influences inclusions and neurotoxicity of mutant huntingtin. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1407-13
- [40] Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10): 682-96
- [41] Kervern M, Angeli A, Nicole O, et al. Selective impairment of some forms of synaptic plasticity by oligomeric amyloid- β peptide in the mouse hippocampus: implication of extrasynaptic NMDA receptors. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32(1): 183-96
- [42] Hu NW, Klyubin I, Anwyl R, et al. GluN2B subunit-containing NMDA receptor antagonists prevent A β -mediated synaptic plasticity disruption *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(48): 20504-9
- [43] Alley GM, Bailey JA, Chen D, et al. Memantine lowers amyloid- β peptide levels in neuronal cultures and in APP/PS1 transgenic mice. *J Neurosci Res*, 2010, 88(1): 143-54
- [44] Wang ZC, Zhao J, Li S. Dysregulation of synaptic and extrasynaptic *N*-methyl-*D*-aspartate receptors induced by amyloid- β . *Neurosci Bull*, 2013, 29(6): 752-60
- [45] Stroebel D, Paoletti P. Neuroscience: A structure to remember. *Nature*, 2014, 511(7508): 162-3
- [46] Renner M, Lacor PN, Velasco PT, et al. Deleterious effects of amyloid β oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron*, 2010, 66(5): 739-54
- [47] Cissé M, Halabisky B, Harris J, et al. Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model. *Nature*, 2011, 469(7328): 47-52
- [48] Fayuk D, Yakel JL. Dendritic Ca²⁺ signalling due to activation of α 7-containing nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. *J Physiol*, 2007, 582(Pt 2): 597-611
- [49] Shen JX, Yakel JL. Functional α 7 nicotinic ACh receptors on astrocytes in rat hippocampal CA1 slices. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(1): 14-21
- [50] Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther*, 2013, 137(1): 22-54
- [51] Guan ZZ, Zhang X, Ravid R, et al. Decreased protein levels of nicotinic receptor subunits in the hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2000, 74(1): 237-43
- [52] Ni R, Marutle A, Nordberg A. Modulation of α 7 nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3): 841-51
- [53] Hernandez CM, Kaye R, Zheng H, et al. Loss of α 7 nicotinic receptors enhances β -amyloid oligomer accumulation, exacerbating early-stage cognitive decline and septohippocampal pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2010, 30(7): 2442-53
- [54] Rodríguez-Puertas R, Pascual J, Vilaró T, et al. Autoradiographic distribution of M1, M2, M3 and M4 muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease.

- Synapse, 1997, 26(4): 341-50
- [55] Schwab C, Yu S, Wong W, et al. GAD65, GAD67, and GABAT immunostaining in human brain and apparent GAD65 loss in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(4): 1073-88
- [56] Takahashi H, Brasnjevic I, Rutten BPF, et al. Hippocampal interneuron loss in an APP/PS1 double mutant mouse and in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(2-3): 145-60
- [57] Burbaeva GS, Boksha IS, Tereshkina EB, et al. A role of glutamate decarboxylase in Alzheimer's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2014, 114(4): 68-72
- [58] Xu W, Huang HC, Lin CJ, et al. Chitooligosaccharides protect rat cortical neurons against copper induced damage by attenuating intracellular level of reactive oxygen species. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(10): 3084-8
- [59] Wang HM, Zhao YX, Zhang S, et al. PPAR γ agonist curcumin reduces the amyloid- β -stimulated inflammatory responses in primary astrocytes. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(4): 1189-99