

DOI: 10.13376/j.cbls/2018090

文章编号: 1004-0374(2018)07-0758-07

# GABA神经元在A $\beta$ 诱导认知功能缺陷中的作用机制

凌晴舟<sup>1</sup>, 吴建红<sup>2</sup>, 张衡<sup>2\*</sup>

(1 绍兴文理学院人事处教师培养科, 绍兴 312000; 2 绍兴文理学院医学院基础医学部, 绍兴 312000)

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的一种中枢神经系统退行性疾病, 其主要特征是淀粉样斑块沉积、神经元大量丢失、神经原纤维缠结和认知功能缺陷。研究表明,  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 的聚集可能是 AD 发生过程中导致认知功能缺陷等病理变化的主要起始因子。然而, A $\beta$  诱导病理变化的机制并不清楚。A $\beta$  能够导致兴奋性神经元中谷氨酸能突触传递减少, 从而使神经网络活性受到抑制。但是, 最近的研究表明, 在 AD 模型中, A $\beta$  能够引起神经网络活性异常增加。 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 抑制性中间神经元功能受损和活性降低可能是造成上述两种不同现象的原因。该文对 GABA 神经元在 A $\beta$  诱导的认知功能缺陷中作用及其机制, 以及以 GABA 神经元为靶点治疗 AD 的研究现状进行综述。

**关键词:** 阿尔茨海默病;  $\beta$  淀粉样蛋白; 认知功能缺陷; GABA 抑制性中间神经元

**中图分类号:** R749.16 **文献标志码:** A

## The function and mechanism of GABA neurons in A $\beta$ -induced cognitive deficits

LING Qing-Zhou<sup>1</sup>, WU Jian-Hong<sup>2</sup>, ZHANG Heng<sup>2\*</sup>

(1 Department of Teacher Training Center, Human Resources Office, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China;

2 Department of Basic Medicine, School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease characterized by amyloid plaques, neuronal loss, neurofibrillary tangles and cognitive deficits. Previous studies suggest that amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) abnormal deposition in the brain may be the major initial factor for neuropathology including cognitive deficits during AD. However, the mechanisms of A $\beta$ -induced neuropathology are still unclear. A $\beta$  causes the decrease of synaptic glutamatergic transmission which will induce the decrease of neural network activity. However, recent studies indicate that A $\beta$  induces the aberrant neural network activity in AD model. Deficits and the decreased activity of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABAergic, GABA) inhibitory interneuron may be involved in this process. In the present paper, we will review the recent progress on the roles and the mechanisms of GABA neurons during A $\beta$ -induced cognitive deficits, as well as on the treatment of AD through GABA interneurons.

**Key words:** Alzheimer's disease; amyloid  $\beta$  protein; cognitive deficits; GABA inhibitory interneuron

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD), 又称老年痴呆症, 是最常见的一种神经退行性疾病, 其主要病理特征包括神经元丢失、细胞外淀粉样斑块的沉积和细胞内神经原纤维缠结<sup>[1-2]</sup>。研究表明许多因素共同导致了 AD 疾病的发生<sup>[3]</sup>, 其中淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 剪切产物  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 在脑内的异常聚集可

能是 AD 发生主要的起始因子<sup>[1,4]</sup>。本文主要从  $\beta$  淀粉样蛋白诱导 AD 发病机制的研究现状、 $\gamma$ -氨基丁

收稿日期: 2018-01-02; 修回日期: 2018-03-21

基金项目: 绍兴文理学院科研启动经费(20175017);  
绍兴文理学院科研项目(2017LG1008)

\*通信作者: E-mail: zhangheng0558@126.com

酸能 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 抑制性中间神经元在  $\beta$  淀粉样蛋白诱导的认知缺陷中的作用以及以 GABA 神经元和 GABA 神经递质为靶点治疗 AD 的研究现状 3 个方面进行综述。

## 1 $\beta$ 淀粉样蛋白诱导AD发病机制研究现状

研究表明, APP/A $\beta$  过量表达或异常聚集在 AD 发病过程中起重要作用<sup>[4,6]</sup>。过量 APP/A $\beta$  可影响突触相关蛋白表达, 降低神经元树突棘密度, 抑制兴奋性突触传递, 影响突触可塑性, 突触长时程增强 (long term potentiation, LTP) 受到明显抑制, 而突触长时程抑制 (long term depression, LTD) 增强导致神经环路活动异常, 这些因素都可能参与诱发 AD 的认知功能缺陷<sup>[4,5]</sup>。研究表明, LTP 对于学习记忆等认知功能正常发挥是至关重要的, 而 AD 患者的认知功能缺陷主要表现为学习能力下降、记忆丧失、时空混乱、行为情绪改变、语言表达出现问题<sup>[7-9]</sup>, 但是对于 A $\beta$  诱导 AD 认知功能缺陷的分子机制目前研究得还不清楚, 需要进一步的研究。

A $\beta$  可通过与细胞朊蛋白 (cellular prion protein, PrP<sup>c</sup>)<sup>[10]</sup>、生促红素人肝细胞 (erythropoietin-producing hepatoma cell line, Eph) 受体 B2 (EphB2)<sup>[11]</sup> 和烟碱型乙酰胆碱受体 ( $\alpha$ -7 nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha$ 7 nAChR)<sup>[12]</sup> 的相互作用引起兴奋性神经元 NMDA/AMPA 受体表达及活性异常, 从而导致突触丢失、突触传递障碍及突触可塑性受损。然而, 不同研究组的结果并不一致: Cissé 等<sup>[13]</sup> 发现, 敲除 AD 小鼠中的 PrP<sup>c</sup> 对神经网络活动异常及认知功能障碍没有缓解效果; Kessels 等<sup>[14]</sup> 发现, PrP<sup>c</sup> 在 A $\beta$  诱导的突触抑制、神经元树突脊密度降低及 LTP 异常过程中不起作用。因此, 过量 APP/A $\beta$  引起神经病理变化特别是认知功能缺陷的机制和通路有待进一步深入研究。

## 2 GABA能抑制性中间神经元

GABA 能神经元是指能够释放 GABA 的中间神经元总称, 在皮层神经元中占 10%~20%<sup>[15]</sup>, 可对兴奋性神经元的活动进行调控, 因而对维持正常神经环路及神经网络活动有重要作用。GABA 能抑制性神经元种类繁多, 根据神经元发育过程中的来源可分为外侧/尾侧神经节隆起 (lateral and dorsocaudal ganglionic eminence, LGE/CGE) 组、视前区 (preoptic area, POA) 组和内侧神经节隆起 (medial ganglionic eminence, MGE) 组。LGE/CGE 组包括钙视网膜蛋

白 (calretinin, CR) 神经元、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 神经元和发育后期的神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 神经元; POA 组包括发育成熟的 NPY 神经元; MGE 组包括小清蛋白 (parvalbumin, PV) 神经元、神经肽生长抑制素 (neuropeptide somatostatin, SST/SOM) 神经元和发育早期的 NPY 神经元<sup>[16]</sup>。根据神经元表达分子标记物的不同, 将皮层中间神经元分成 5 种类型, 分别是 PV、SST、NPY、VIP 和胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 神经元<sup>[16]</sup>。Wamsley 和 Fishell 等<sup>[17]</sup> 依据其表达的分子标记, 将皮层 GABA 中间神经元分为互不重叠的 4 种类型, 分别是 PV、SST、VIP 和 RELN (Reelin, non-SST) 神经元; 而 Tremblay 等<sup>[18]</sup> 将其分为 PV、SST 和离子型 5-羟色胺受体 5HT3 $\alpha$  (5HT3 $\alpha$ R) 神经元, 5HT3 $\alpha$ R 神经元又进一步分为 VIP 和 non-VIP 神经元。

GABA 能神经元调控不同脑区兴奋性神经元的活性, 神经递质 GABA 的释放是由抑制性神经元的激活引起的, 通过超极化细胞膜, 从而抑制突触后兴奋性神经元。因此, 在脑的正常活动过程中, 存在兴奋性神经元和抑制性神经元共同激活的现象<sup>[19]</sup>。神经元兴奋性和抑制性之间的平衡遭到破坏的情况存在于神经退行性疾病和精神疾病中, 主要包括癫痫 (epilepsy)、精神分裂症 (schizophrenia) 和帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD) 等疾病<sup>[20-22]</sup>。在 TauP301L 小鼠模型中, Tau 蛋白高度磷酸化, 导致兴奋性谷氨酸能神经元和 GABA 能神经元代谢过度旺盛, 也导致神经元兴奋性和抑制性平衡遭到破坏, 从而导致神经网络活动异常<sup>[23]</sup>。

## 3 GABA能抑制性中间神经元在A $\beta$ 诱导的认知功能缺陷中的作用

针对 A $\beta$  诱导的病理变化及认知障碍的研究表明, A $\beta$  可通过激活兴奋性神经元的谷氨酸受体 NMDA, 引起神经元突触减少<sup>[24]</sup>。A $\beta$  又可通过抑制兴奋性突触传递, 导致神经网络兴奋性降低, 影响突触可塑性, 导致 LTP 受到明显抑制, 而 LTD 得到加强, 从而引起学习记忆能力损伤等认知功能缺陷<sup>[25]</sup>。最近的研究表明, 在 AD 发生的早期 A $\beta$  产生和认知障碍出现之前, APP/PS1 小鼠中 miR-34a 表达量增加, miR-34a 通过抑制 NMDA 和 AMPA 受体的表达, 导致突触损伤和认知功能障碍。当 miR-34a 敲除后, 能够明显增加 NMDA 和 AMPA 受体的表达, 改善小鼠的突触损伤和认知功能<sup>[26]</sup>。

随着AD病程的进展,兴奋性神经元过度兴奋,因此,针对抑制兴奋性神经元过度兴奋的药物的研究也逐渐兴起。目前,FDA已批准用于治疗AD的药物NMDA受体拮抗剂美金刚(menantine),主要用于中重度AD的治疗<sup>[27-29]</sup>。细胞膜上的高亲和性兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs)可将兴奋性氨基酸从突触间隙转运至细胞内,在及时终止兴奋性突触传递以及维持细胞外液兴奋性氨基酸的水平方面发挥着重要作用。研究表明,在AD发生过程中, $A\beta$ 可导致脑内兴奋性氨基酸转运体表达异常,谷氨酸等兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAAs)的浓度异常升高,从而产生兴奋性神经毒作用,而通过调控转运体的表达,能够明显抑制突触损伤<sup>[30]</sup>。因此,在AD发展的不同时期采用不同的治疗方案尤为重要。通过以兴奋性神经元为靶点,调控NMDA受体和AMPA受体的表达,利用NMDA受体拮抗剂抑制兴奋性神经元的兴奋性以及兴奋性氨基酸转运体的表达,有可能改善突触损伤和认知功能缺陷。

进一步的研究发现,AD患者伴随着明显与正常年龄衰减所不同的记忆与认知损伤,部分可能的原因是由于GABA抑制性中间神经元功能障碍导致的海马神经元的过度活跃<sup>[5,31]</sup>。在不同的转基因小鼠模型中,包括hAPP-J20、APP/PSEN1dE9、Tg2576、5xFAD、3xTg-AD、APPPS1、APP/PS1和hAPPJ9/FYN,神经环路都存在过度活跃的现象<sup>[32-33]</sup>。在脑电记录APP转基因小鼠时发现,其脑电活动表现出类似癫痫的特征,提示其神经网络兴奋性提高,神经元放电同步性增强<sup>[25]</sup>。由于神经网络活动同时受到兴奋性神经元和抑制性神经元的调控,以上这些看起来有些矛盾的结果提示, $A\beta$ 除了影响兴奋性神经元的功能活动外,很可能对抑制性神经元也有影响,造成神经元兴奋性和抑制性之间的平衡遭到破坏。因此,对于GABA神经元在AD发生过程中的作用以及能否作为治疗AD的靶点,有待深入研究。

### 3.1 GABA能抑制性中间神经元在 $A\beta$ 诱导的认知功能缺陷过程中数量减少

研究表明,过量APP/ $A\beta$ 有可能导致GABA能中间神经元活性、数量或功能缺陷<sup>[32,34]</sup>。海马内GABA能抑制性中间神经元的数量在不同品系过表达 $A\beta$ 的转基因小鼠(如TgCRND8、Tg2576、APP/PS1)中均发现显著下降<sup>[35-37]</sup>。载脂蛋白E(APOE4)是AD发病非常重要的高风险基因,能够明显降低AD发病的年龄,有60%~75%AD患者是APOE4

携带者<sup>[38-39]</sup>。研究发现,GABA和SST的减少在APOE4的携带者中更加明显,导致了患者在休息和面对需要记忆的工作时大脑的活跃度更高<sup>[40-41]</sup>。有研究表明,APP E693 $\Delta$ (Osaka)突变与家族性AD相关,Osaka突变小鼠能够导致GABA神经元的数量减少,同时抑制了其功能活性,从而引起下游的一系列AD症状的病变<sup>[42]</sup>。因此,以上研究表明,在过量APP/ $A\beta$ 诱导的认知功能缺陷过程中,GABA能中间神经元数量明显减少,有可能伴随着其活性降低。

### 3.2 GABA能抑制性中间神经元在 $A\beta$ 诱导的认知功能缺陷过程中活性降低

越来越多的研究发现,在AD患者发病过程中,神经元活性的异常与 $A\beta$ 的增加密切相关。在小鼠AD模型和AD患者中,突触抑制和异常活跃的神经网络活动可能是并存的<sup>[32,43]</sup>。GABA对兴奋性神经元的抑制性功能降低,导致兴奋性的神经元集中在 $A\beta$ 斑块的周围<sup>[44]</sup>。因此,GABA神经元的功能受损可能是导致AD发生过程中神经网络活性异常的非常重要的影响因素<sup>[32,34]</sup>。有报道表明,hAPP-J20小鼠海马齿状回颗粒细胞以及皮层第II/III层中锥体神经元上记录到的自发性抑制性突触后电流(spontaneous inhibitory postsynaptic currents, sIPSC)频率明显下降<sup>[34,45]</sup>,提示 $A\beta$ 过表达可影响GABA能抑制性中间神经元的活性。后续研究表明,在hAPP-J20 AD小鼠海马中,GABA神经元机能失调,GABA释放受损,导致神经环路功能障碍,从而导致AD发生过程中认知功能缺陷和认知障碍<sup>[31,34]</sup>。双光子钙成像技术发现,APP23 $\times$ PS45小鼠模型大脑皮层中抑制性神经递质GABA的释放比对照组明显减少<sup>[44]</sup>,提示GABA能抑制性神经元活性有所降低。同样情况在APOE4转基因AD小鼠中也存在,其海马中发现明显的GABA神经元的功能损伤和GABA释放的受损<sup>[46]</sup>。因此,在过量APP/ $A\beta$ 诱导的认知缺陷过程中,GABA能中间神经元数量减少,伴随着其活性降低,导致GABA能中间神经元功能受损。

为了明确GABA神经元的功能损伤分子机制,在hAPP-J20小鼠皮层PV中间神经元上,诱导产生的动作电位的幅度较对照小鼠要小<sup>[34]</sup>,进一步证实 $A\beta$ 过表达可影响GABA能抑制性中间神经元的活性。2017年,Zhang等<sup>[47]</sup>研究表明, $A\beta$ 有可能通过与ErbB4相互作用抑制PV神经元的活性,导致了后续病理变化和认知损伤。更深入的研究发

现, hAPP-J20 小鼠 PV 神经元上电压门控钠离子通道 Nav1.1 表达下降, 该通道表达下降可导致 PV 神经元内在兴奋性受到影响而抑制  $\gamma$  振荡 (gamma oscillations), 进而引发兴奋性锥体神经元活动同步化增强, 使得神经环路或网络活动异常, 表现出类似癫痫的特征<sup>[34]</sup>。而  $\gamma$  振荡对于维持正常的学习和记忆能力是至关重要的<sup>[34,48-49]</sup>。因此, GABA 能抑制性中间神经元数量减少和功能受损介导了 APP/A $\beta$  诱导的认知功能缺陷。其中, GABA 能中间神经元活性降低是其功能受损的主要原因, 但其机制有待于进一步的研究。

#### 4 以GABA能中间神经元为靶点治疗AD及其可能机制

A $\beta$  的大量产生和聚集干扰了抑制性中间神经元的功能, 导致了小鼠海马神经元活性的异常和认知损伤<sup>[34]</sup>。在中等程度的 AD 患者和携带 APOE4 的年轻人脑海马中, 神经元都表现出了异常的过度活跃<sup>[40,50-51]</sup>。因此, 海马中兴奋性神经元与抑制性神经元活性之间的不平衡可能是导致老化和 AD 患者记忆障碍和认知损伤的重要原因<sup>[52]</sup>。A $\beta$  可降低 GABA 能抑制性中间神经元的数量及活性, 从而导致突触传递及神经网络活动异常, 最终引起 AD 小鼠认知功能障碍。因此, 以 GABA 神经元为靶点, 通过增加 GABA 神经元数量或者提高其活性, 降低其功能受损程度, 有可能改善小鼠的认知功能缺陷和认知障碍<sup>[31]</sup>。目前, FDA 批准用于治疗 AD 的另外 4 种药物都是乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI), 包括他克林 (Tacrine)、多奈哌齐 (Donepezil)、加兰他敏 (Galanthamine) 和卡巴拉汀 (Rivastigmine)<sup>[27-29]</sup>。在 AD 发病机制尚未完全研究清楚之前, 针对 AD 的治疗只能是对症治疗, 这并不能从根本上治愈 AD 患者。所以, 找到可逆转疾病进程的药物治疗才是攻克 AD 这一疾病的关键。众多临床试验失败的教训提示单一靶点的治疗对于 AD 这种复杂疾病很难奏效。因此, 对于 AD 发病机制的研究以及探索新的治疗方式意义重大。

##### 4.1 以增加GABA能中间神经元数量为靶点治疗AD研究现状

有报道表明, 用  $\alpha$ -MSH 处理 TgCRND8 小鼠可阻止其海马中 GABA 能神经元的丢失, 促进认知功能的改善<sup>[7,53]</sup>。在海马中移植 GABA 能抑制性中间神经元前体细胞可改善 A $\beta$  过表达小鼠的学习和记忆功能<sup>[54]</sup>, 直接给予年轻 AD 小鼠 (APP/PS1)

GABA 也可促进其认知功能改善<sup>[55]</sup>。有研究将来源于小鼠胚胎 13.5 d (E13.5) 的 MGE 前体细胞移植到 14 月龄 AD 模型小鼠海马 DG 的 Hilus 区, 在移植 90 d 后检测发现, 移植后的神经元表达了相应的 GABA 神经元的分子标记, GABA 神经元中含 SST (45%)、NPY (23%) 和 PV (12%), 并且这些移植的神经元与内源的 GABA 神经元一样具有正常的电生理特性, 能够正常调控 DG 区神经元的活性, 明显改善 AD 小鼠的记忆损伤, 同时焦虑行为和探索行为也恢复到正常水平<sup>[54,56]</sup>。

在过表达人源 APOE4 小鼠模型中, 有明显的 GABA 神经元丢失和学习记忆障碍, 敲除 GABA 神经元中的 APOE4 能明显增加 GABA 神经元的数量, 改善小鼠的认知<sup>[57]</sup>。另外, 通过将来源于人胚胎干细胞 (human embryonic stem cells, hESCs) 或者诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 的人多能干细胞 (human pluripotent stem cells, hPSCs) 在体外培养<sup>[58-59]</sup>, 经过诱导分化后形成 MGE 前体细胞, 再移植到 AD 小鼠海马中, 移植后的前体细胞形成正常功能的 GABA 神经元, 能够明显改善小鼠的神经环路功能障碍, 从而提高 AD 小鼠的认知能力<sup>[22,56,58-59]</sup>。因此, GABA 中间神经元在 AD 发生过程中发生功能障碍, 而通过移植 GABA 前体细胞有可能改善 AD 小鼠的认知。在临床上, AD 发生的早期, 通过移植替换受损伤的 GABA 细胞或者增加正常 GABA 细胞的数量有可能提高患者的认知能力。

##### 4.2 以提高GABA能中间神经元活性为靶点治疗AD研究现状

在 hAPP-J20 小鼠中敲除 tau 基因可抑制其癫痫样脑电活动并改善其学习记忆能力<sup>[45,60]</sup>, 可能是因为敲除 tau 基因提高了 GABA 能神经元活性所致<sup>[45]</sup>。敲除 GABA 神经元中 ErbB4 蛋白, 能够明显增加 hAPP-J20 小鼠的 LTP, 改善记忆能力, 但并没有改变 A $\beta$  斑块在脑内的沉积, 可能的原因是提高了 PV 神经元的活性<sup>[47]</sup>。通过调控 GABA 神经元上谷氨酸脱羧酶 67 (glutamic acid decarboxylase 67, GAD67), 使其半量表达能够明显减少 A $\beta$  沉积, 改善 5xFAD 小鼠的认知行为<sup>[61]</sup>。有研究表明, hAPP-J20 小鼠脑中 A $\beta$  的过量聚集使 PV 中间神经元中电压门控钠离子通道 Nav1.1 表达下降<sup>[34]</sup>。而当增加 Nav1.1 离子通道的水平, 能够明显增加 PV 神经元依赖的  $\gamma$  振荡, 抑制神经网络活动的同步化, 提高小鼠的认知能力<sup>[34]</sup>。由于  $\gamma$  振荡在认知活动及

神经网络调控中具有非常重要的作用<sup>[34,48-49]</sup>,有研究通过增强小鼠PV神经元中的 $\gamma$ 振荡,减少A $\beta$ 斑块在脑内的沉积,这就有可能改善小鼠的认知<sup>[62]</sup>。

因此,综合以上研究表明,在AD发生过程中,通过移植替换受损伤的GABA神经元或者增加正常GABA神经元的数量,以及提高GABA神经元的活性,将来有望在临床上用以提高AD患者的认知,其有可能成为治疗AD的潜在方案。

## 5 以GABA神经递质为靶点治疗AD及其可能机制

GABA是广泛存在于哺乳类动物中枢神经系统中一种重要的抑制性神经递质,主要是通过3种不同的GABA受体,即GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub>和GABA<sub>C</sub>发挥其抑制作用<sup>[63]</sup>。GABA的抑制活动大致可以分为两类:Phasic抑制(phasic inhibition)和Tonic抑制(tonic inhibition)。一类是Phasic inhibition,它主要是由GABA<sub>A</sub>受体所介导,在动作电位的作用下,细胞膜去极化,GABA由突触前囊泡释放到突触间隙,导致突触间隙的GABA浓度突然升高,释放的GABA激活突触后膜上的GABA<sub>A</sub>受体,从而导致突触后神经元的兴奋性降低<sup>[64]</sup>。这种由突触内的GABA<sub>A</sub>型受体短暂的或“阶段性”的激活突触囊泡释放GABA,从而产生的抑制,称为Phasic抑制<sup>[63-64]</sup>。另一类,GABA从突触间隙溢出活化突触外的GABA<sub>A</sub>受体,产生了一种持久的持续性的抑制效应,称为Tonic抑制<sup>[63]</sup>。

AD患者脑内和脑脊液与对照人群相比,抑制性GABA神经递质也明显减少<sup>[37,56]</sup>。在小于2月龄的APP/PS1 AD小鼠中直接给予GABA可促进其认知功能改善<sup>[55]</sup>。最近的研究发现,星形胶质细胞参与了Tonic抑制。在5xFAD AD小鼠模型和AD患者中,与正常对照组相比,星形胶质细胞中GABA的含量明显增加,而由GABA转运子(GABA transporter) GAT3/4介导的GABA释放增强了海马DG区细胞的Tonic抑制。当抑制星形胶质细胞的Tonic抑制时,能明显改善小鼠的LTP损伤和记忆缺陷<sup>[63,65]</sup>。在APP/PS1 AD小鼠模型中发现,激活的星形胶质细胞能够通过B型单胺氧化酶(monoamine oxidase-B, Maob)诱导分泌过多的GABA,并通过bestrophin 1 (Best 1)通道促进GABA的释放,释放的GABA通过作用于突触前GABA受体,抑制临近的神经元,从而引起突触传导和可塑性损伤,进而影响AD小鼠的学习认知能力<sup>[66]</sup>。当抑制GABA的产生和释

放时,能够明显改善AD模型小鼠的神经元放电、突触损伤和认知障碍<sup>[66]</sup>。因此,在AD的发病过程中,通过调控来自于GABA能神经元和星形胶质细胞的GABA的水平和释放,有可能改善AD模型小鼠和AD患者的认知障碍,但对于调控GABA的含量和释放的机制仍不清楚,需要开展更多的研究。

## 6 总结与展望

AD发生过程中,A $\beta$ 导致GABA能中间神经元机能失调,包括活性、数量和功能均发生异常,引起整个神经环路结构及功能障碍,从而导致AD小鼠和患者学习记忆等认知功能缺陷,通过以GABA神经元为靶点,包括移植性治疗和提高GABA神经元活性,均能够改善过表达A $\beta$ 的AD动物模型的认知能力,同时使其他行为也恢复到正常水平。但是,A $\beta$ 引起GABA中间神经元功能障碍导致AD小鼠和患者脑神经环路障碍和认知功能缺陷的分子机制还不清楚,以及利用移植GABA中间神经元进行针对过表达A $\beta$ 的AD动物模型的治疗,仍需要进一步的研究。GABA中间神经元在AD发病中有如此重要的作用,使其有望将来能成为治疗AD的潜在靶点。在针对GABA中间神经元的 研究过程中,需要结合大脑神经网络中其他细胞类型,如星形胶质细胞、小胶质细胞、兴奋性神经元以及胆碱能神经元在A $\beta$ 诱导的认知功能缺陷和认知障碍发生进程中的作用,才能更深层地探索AD的病因和发病机制,通过GABA中间神经元在防治AD上逐步取得更大的突破和进展。

### [参 考 文 献]

- [1] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 2016, 8: 595-608
- [2] Polanco JC, Li C, Bodea LG, et al. Amyloid- $\beta$  and tau complexity - towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14: 22-39
- [3] Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature*, 2009, 461: 895-7
- [4] Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: Time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 800-6
- [5] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148: 1204-22
- [6] Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from down syndrome. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 564-74
- [7] Ma K, McLaurin J.  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone as

- a potential therapy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14: 18-29
- [8] Kam TI, Song S, Gwon Y, et al. Fcgammariib mediates amyloid- $\beta$  neurotoxicity and memory impairment in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*, 2013, 123: 2791-802
- [9] Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 459-509
- [10] Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- $\beta$  oligomers. *Nature*, 2009, 457: 1128-32
- [11] Cisse M, Halabisky B, Harris J, et al. Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in alzheimer model. *Nature*, 2011, 469: 47-52
- [12] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- $\beta$ . *Nat Neurosci*, 2005: 1051-8
- [13] Cisse M, Sanchez PE, Kim DH, et al. 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: 10427-31
- [14] Kessels HW, Nguyen LN, Nabavi S, et al. The prion protein as a receptor for amyloid- $\beta$ . *Nature*, 2010, 466: E3-4, discussion E4-5
- [15] Hu H, Gan J, Jonas P. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin(+) GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science*, 2014, 345: 1255-263
- [16] DeFelipe J, Lopez-Cruz PL, Benavides-Piccione R, et al. New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat Rev*, 2013, 14: 202-16
- [17] Wamsley B, Fishell G. Genetic and activity-dependent mechanisms underlying interneuron diversity. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 299-309
- [18] Tremblay R, Lee S, Rudy B. GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron*, 2016, 91: 260-92
- [19] Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*, 2011, 72: 231-43
- [20] Shetty AK, Turner DA. Fetal hippocampal grafts containing CA3 cells restore host hippocampal glutamate decarboxylase-positive interneuron numbers in a rat model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2000, 20: 8788-801
- [21] Tyson JA, Anderson SA. GABAergic interneuron transplants to study development and treat disease. *Trends Neurosci*, 2014, 37: 169-77
- [22] Southwell DG, Nicholas CR, Basbaum AI, et al. Interneurons from embryonic development to cell-based therapy. *Science*, 2014, 344: 1240-622
- [23] Nilsen LH, Rae C, Ittner LM, et al. Glutamate metabolism is impaired in transgenic mice with tau hyperphosphorylation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33: 684-91
- [24] Sinnen BL, Bowen AB, Gibson ES, et al. Local and use-dependent effects of  $\beta$ -amyloid oligomers on nmda receptor function revealed by optical quantal analysis. *J Neurosci*, 2016, 36: 11532-43
- [25] Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid  $\beta$ -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: a006338
- [26] Xu Y, Li X, Wang X, et al. MiR-34a deficiency in APP/PS1 mice promotes cognitive function by increasing synaptic plasticity via ampa and nmda receptors. *Neurosci Lett*, 2018, 670: 94-104
- [27] Canevelli M, Bruno G, Vico C, et al. Socioeconomic disparities in clinical trials on Alzheimer's disease: a systematic review. *Eur J Neurol*, 2018, 25: 626-e43
- [28] Ettcheto M, Sanchez-Lopez E, Gomez-Minguez Y, et al. Peripheral and central effects of memantine in a mixed preclinical mice model of obesity and familial Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2018[Epub ahead of print]
- [29] Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9: 171-8
- [30] Scimemi A, Meabon JS, Woltjer RL, et al. Amyloid- $\beta$ 1-42 slows clearance of synaptically released glutamate by mislocalizing astrocytic GLT-1. *J Neurosci*, 2013, 33: 5312-8
- [31] Villette V, Dutar P. Gabaergic microcircuits in Alzheimer's disease models. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14: 30-9
- [32] Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer's disease. *Nat Rev*, 2016, 17: 777-92
- [33] Lerdkrai C, Asavapanumas N, Brawek B, et al. Intracellular Ca(2+) stores control *in vivo* neuronal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E1279-88
- [34] Verret L, Mann EO, Hang GB, et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 2012, 149: 708-21
- [35] Krantic S, Isorce N, Mechawar N, et al. Hippocampal GABAergic neurons are susceptible to amyloid- $\beta$  toxicity *in vitro* and are decreased in number in the Alzheimer's disease TgCRND8 mouse model. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29: 293-308
- [36] Perez-Cruz C, Nolte MW, van Gaalen MM, et al. Reduced spine density in specific regions of ca1 pyramidal neurons in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31: 3926-34
- [37] Ramos B, Baglietto-Vargas D, del Rio JC, et al. Early neuropathology of somatostatin/npv GABAergic cells in the hippocampus of a PS1XAPP transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2006, 27: 1658-72
- [38] Hu J, Liu CC, Chen XF, et al. Opposing effects of viral mediated brain expression of apolipoprotein E2 (apoE2) and apoE4 on apoE lipidation and A $\beta$  metabolism in apoE4-targeted replacement mice. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 6
- [39] Liu DS, Pan XD, Zhang J, et al. APOE4 enhances age-dependent decline in cognitive function by down-regulating an nmda receptor pathway in efad-tg mice. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 7
- [40] Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- $\epsilon$ 4

- allele. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 7209-14
- [41] Dennis NA, Browndyke JN, Stokes J, et al. Temporal lobe functional activity and connectivity in young adult APOE varepsilon4 carriers. *Alzheimers Dement*, 2010, 6: 303-11
- [42] Umeda T, Kimura T, Yoshida K, et al. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5: 59
- [43] Palop JJ, Chin J, Roberson ED, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2007, 55: 697-11
- [44] Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, et al. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*, 2008, 321: 1686-9
- [45] Roberson ED, Halabisky B, Yoo JW, et al. Amyloid- $\beta$ /fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31: 700-11
- [46] Li G, Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, et al. GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult apolipoprotein E4 knockin mice. *Cell Stem Cell*, 2009, 5: 634-45
- [47] Zhang H, Zhang L, Zhou D, et al. Ablating ErbB4 in PV neurons attenuates synaptic and cognitive deficits in an animal model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2017, 106: 171-80
- [48] Lundqvist M, Rose J, Herman P, et al.  $\gamma$  and  $\beta$  bursts underlie working memory. *Neuron*, 2016, 90: 152-64
- [49] Struber M, Sauer JF, Jonas P, et al. Distance-dependent inhibition facilitates focality of  $\gamma$  oscillations in the dentate gyrus. *Nat Commun*, 2017, 8: 758
- [50] Yassa MA, Stark SM, Bakker A, et al. High-resolution structural and functional mri of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 2010, 51: 1242-52
- [51] Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*, 2012, 74: 467-74
- [52] Li Y, Chen Z, Gao Y, et al. Synaptic adhesion molecule Pcdh- $\gamma$ C5 mediates synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2017, 37: 9259-68
- [53] Ma K, McLaurin J.  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone prevents GABAergic neuronal loss and improves cognitive function in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2014, 34: 6736-45
- [54] Tong LM, Djukic B, Arnold C, et al. Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in ApoE4 knock-in mice without or with A $\beta$  accumulation. *J Neurosci*, 2014, 34: 9506-15
- [55] Sun X, Meng X, Zhang J, et al. Gaba attenuates amyloid toxicity by downregulating its endocytosis and improves cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31: 635-49
- [56] Shetty AK, Bates A. Potential of gaba-ergic cell therapy for schizophrenia, neuropathic pain, and Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Brain Res*, 2016, 1638: 74-87
- [57] Knoferle J, Yoon SY, Walker D, et al. Apolipoprotein E4 produced in gabaergic interneurons causes learning and memory deficits in mice. *J Neurosci*, 2014, 34: 14069-78
- [58] Maroof AM, Keros S, Tyson JA, et al. Directed differentiation and functional maturation of cortical interneurons from human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 2013, 12: 559-72
- [59] Nicholas CR, Chen J, Tang Y, et al. Functional maturation of hPSC-derived forebrain interneurons requires an extended timeline and mimics human neural development. *Cell Stem Cell*, 2013, 12: 573-86
- [60] Roberson ED, Scearce-Levie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid  $\beta$ -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*, 2007, 316: 750-4
- [61] Wang Y, Wu Z, Bai YT, et al. Gad67 haploinsufficiency reduces amyloid pathology and rescues olfactory memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2017, 12: 73
- [62] Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, et al.  $\gamma$  frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, 540: 230-5
- [63] Li Y, Sun H, Chen Z, et al. Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 31
- [64] Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: Phasic and tonic activation of GABA(a) receptors. *Nat Rev*, 2005, 6: 215-29
- [65] Wu Z, Guo Z, Gearing M, et al. Tonic inhibition in dentate gyrus impairs long-term potentiation and memory in an Alzheimer's [corrected] disease model. *Nat Commun*, 2014, 5: 4159
- [66] Jo S, Yarishkin O, Hwang YJ, et al. Gaba from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2014, 20: 886-96