

DOI: 10.13376/j.cbls/2021086

文章编号: 1004-0374(2021)07-0801-09

## $\beta$ -淀粉样蛋白与阿尔茨海默病神经网络异常

李 翠<sup>1,2,3</sup>, 赵 丽<sup>4\*</sup>, 臧卫东<sup>2,3</sup>

(1 郑州大学体育学院(校本部), 郑州 450001; 2 郑州大学基础医学院, 郑州 450001;  
3 郑州大学神经科学研究所, 郑州 450001; 4 北京体育大学运动生理教研室, 北京 100084)

**摘 要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人中最常见的神经退行性疾病, 临床表现为进行性的认知障碍、行为紊乱及人格改变。 $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$  protein, A $\beta$ ) 是 AD 发生发展的关键因素。该文主要从 A $\beta$  诱导的突触功能障碍、突触丢失、神经元兴奋性异常、不同类型神经元丢失、神经网络兴奋/抑制失衡及 theta 和 gamma 等神经节律异常几个层面综述 A $\beta$  引发神经网络功能障碍的机制, 以期为临床药物研究或开发基于神经网络的 AD 早期诊断的生物标志物提供一定的思路。

**关键词:** 阿尔茨海默病; A $\beta$ ; 神经网络

中图分类号: R749.16 文献标志码: A

## Amyloid $\beta$ -protein and neural network abnormality in Alzheimer's disease

LI Cui<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Li<sup>4\*</sup>, ZANG Wei-Dong<sup>2,3</sup>

(1 School of Physical Education (Main Campus), Zhengzhou 450001, China; 2 School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 3 Institute of Neuroscience, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 4 Department of Exercise of Physiology, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease in the elderly, with clinical manifestations of progressive cognitive impairment, behavioral disorder, and personality change. Amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) is a key factor in the occurrence and development of AD. This article mainly reviews A $\beta$ -induced synaptic dysfunction, synapses loss, abnormal neuron excitability, loss of different types of neurons, neural network excitation/inhibition imbalance, neural oscillations abnormalities, such as theta and gamma oscillations. It is expected to provide some ideas for clinical drug research or the development of neural network-based biomarkers for the early diagnosis of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; A $\beta$ ; neural network

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种最常见的与年龄密切相关的神经退行性疾病, 占痴呆人数的 60%~80%<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化, AD 发病率持续升高, 预计到 2050 年, 患病人数将突破 1.38 亿<sup>[2]</sup>。该疾病于 1906 年首次被德国神经病理学家 Alois Alzheimer 报道<sup>[3]</sup>。他的一个患者 Auguste Deter 从 1901 年起便患有认知障碍、妄想及渐进式的行为紊乱, 后来尸检发现其大脑中存在大量的组织学改变。到 20 世纪 80 年代, 这种组织学改变才被确定为淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$  protein, A $\beta$ ) 形成的斑块和过度磷酸化的 tau 蛋白形成的神经纤维缠结

(neurofibrillary tangles, NFT)<sup>[3-4]</sup>。后来研究表明, AD 典型的病理改变还包括神经元和突触的逐渐且不可逆转的丢失, 最终表现为大脑明显萎缩, 沟回增宽, 脑室扩大及重量减轻<sup>[5]</sup>。

AD 的发病机制有多种学说, “A $\beta$  级联反应假

收稿日期: 2021-02-02; 修回日期: 2021-05-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31571229);  
郑州大学优秀青年教师专项启动基金(32211505); 河南省博士后科研项目(202002002)

\*通信作者: E-mail: zhaolispring@126.com

说”是最重要的学说,且目前AD模型的转基因小鼠较多是基于A $\beta$ 级联反应假说,如hAPP、APP/PS1、APP/PS1/Tau (3  $\times$  Tg-AD)、5  $\times$  FAD、TgCRND8、Tg2567、TgF344等模型小鼠<sup>[6-7]</sup>,虽然目前靶向A $\beta$ 产生、聚集、清除的药物临床试验均未获得成功,但并不能否认A $\beta$ 在AD病理发生发展过程中的重要作用。由于不同类型的神经元和突触连接是形成神经网络的基础,故本文从A $\beta$ 对不同类型神经元的数量、神经元兴奋性以及突触结构和功能的影响着手,综述A $\beta$ 引发神经网络功能障碍的机制。

## 1 A $\beta$ 与A $\beta$ 级联反应假说

A $\beta$ 由 $\beta$ 淀粉样前体蛋白(amyloid- $\beta$  protein precursor, APP)水解产生。APP水解有以下两个途径。(1)非淀粉样途径:主要指APP经过 $\alpha$ 内分泌酶和 $\gamma$ 内分泌酶水解产生sAPP $\alpha$ 、P3、ACID的途径;(2)淀粉样途径:APP经 $\beta$ 内分泌酶水解产生sAPP $\beta$ 和C99,C99在跨膜区域A $\beta$ 序列第40/42位氨基酸位点被 $\gamma$ 内分泌酶水解,产生淀粉样多肽A $\beta$ 和ACID。A $\beta$ <sub>40</sub>的产生远多于A $\beta$ <sub>42</sub>,但A $\beta$ <sub>42</sub>毒性更强,且更容易聚集成淀粉样蛋白斑<sup>[3]</sup>。脑脊液中A $\beta$ <sub>42</sub>水平下降或正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)检测淀粉样斑块阳性是目前临床诊断AD的生物学标志。正常生理状态下,A $\beta$ 水平较低,多以单体形式存在,发挥神经保护作用,且A $\beta$ 的产生和清除处于动态平衡。AD病理状态下,淀粉样途径活跃,产生较多的A $\beta$ 且清除减慢,使A $\beta$ 生成总量增加。A $\beta$ 聚集形成低聚体和原纤维,最终在脑内产生淀粉样蛋白斑。

“A $\beta$ 级联反应假说”是AD发病机制中最重要的学说,该学说认为A $\beta$ 在AD发病过程中发挥核心作用,A $\beta$ 的稳定水平遭到破坏被认为是级联反应的起始,A $\beta$ 水平因产生增加和(或)清除减少而升高。A $\beta$ <sub>42</sub>的相对增加增强了低聚物的形成,导致突触功能发生渐进性的变化。A $\beta$ <sub>42</sub>在脑实质中形成沉积,首先产生弥漫性斑块,当弥漫性斑块开始聚集成纤维时,可以观察到树突棘丢失,小胶质细胞和星形胶质细胞增生,出现炎症损伤。这些事件进一步导致氧化应激,改变细胞离子稳态(如Ca<sup>2+</sup>)和一系列胞内级联反应,如激活蛋白激酶,促进tau蛋白异常磷酸化,并聚集形成神经纤维缠结,引发轴突运输功能缺陷,最终导致广泛的突触/神经元功能障碍和细胞死亡,引发痴呆<sup>[8-10]</sup>。

## 2 过量A $\beta$ 诱发突触可塑性改变

突触是神经元接收、整合、传递信息的结构和功能单位。正常大脑中一个神经元可以与多达10 000个神经元连接,最终形成1 000万亿个突触连接的复杂的功能网络<sup>[4]</sup>,是实现学习、记忆、思维等高级脑功能的基础。著名的“Hebb学习法则”认为学习过程最终是发生在突触部位,突触的连接强度随着突触前后神经元的活动而变化,变化的量与两个神经元的活性之和成正比<sup>[11]</sup>。外界重复刺激可引起神经元及突触结构的变化,进而影响突触传递效率,这种突触结构或功能的改变称为突触可塑性。突触传递效能长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是评价突触可塑性的关键指标。LTP是指兴奋性传递效能增加,使神经元间信号传输持久增强的现象,是构成学习与记忆基础的主要分子机制之一<sup>[12]</sup>,而突触可塑性下降或突触丢失则会导致认知能力下降<sup>[13]</sup>。

树突棘是神经元树突上的功能性突起结构,是突触可塑性发生的重要场所。树突棘接受大脑皮层大部分的兴奋性输入,是LTP和LTD形成的结构基础。树突棘的丢失和形态的改变与AD的认知障碍相关<sup>[14]</sup>。Spires等<sup>[15]</sup>采用在体多光子显微成像技术发现,hAPP模型小鼠脑内树突棘的丢失和A $\beta$ 斑块有关,接近A $\beta$ 斑块的神经元树突棘密度下降约50%,远离A $\beta$ 斑块的树突棘下降约25%。另外,A $\beta$ 低聚体还能降低树突棘的密度以及成熟树突棘相对无功能树突棘的比例<sup>[14]</sup>。A $\beta$ 水平过高诱发树突棘丢失,导致突触数量下降。在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者皮层中已检测到突触数量的减少,随着AD病理进展,突触丢失程度更加明显<sup>[14, 16]</sup>,说明突触结构改变或数量下降是AD认知功能损伤的关键因素。电子显微镜研究显示,已出现A $\beta$ 病变的6月龄APP/PS1小鼠皮层和海马神经毡结构松散,突触数量下降,突触小泡密集性差,突触后致密物电子密度降低<sup>[17]</sup>。可溶性A $\beta$ 亦可导致突触丢失,2~4月龄的APP转基因小鼠可溶性A $\beta$ 水平显著升高,但尚未出现明显的淀粉样蛋白沉积,其突触素阳性的神经末梢较对照组下降约30%,且可溶性的A $\beta$ 水平与MCI和AD突触丢失程度以及记忆损伤程度呈现较强的正相关性<sup>[18]</sup>。

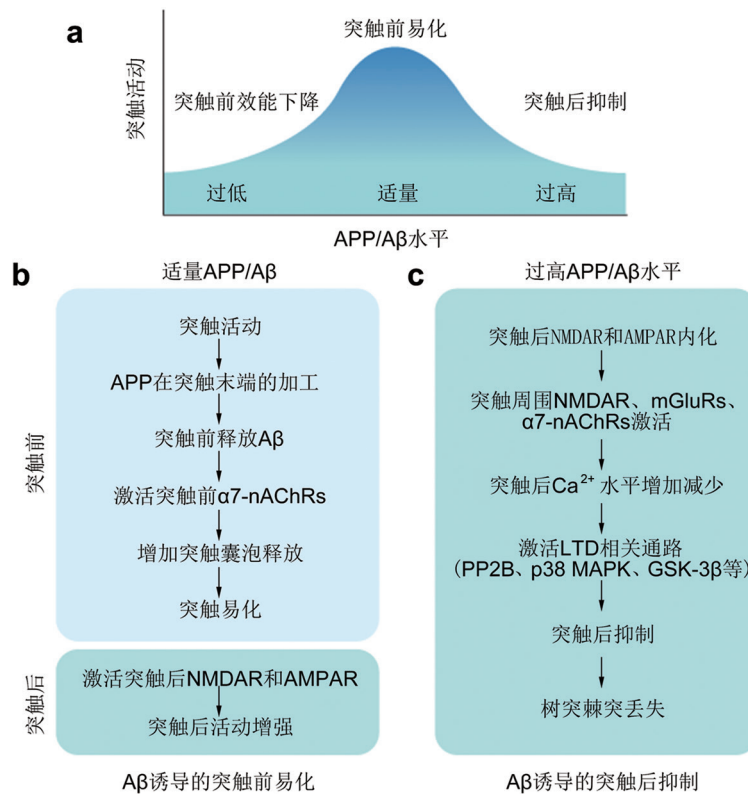
研究表明,AD早期的记忆丧失主要是由于突触功能障碍而不是神经元的丧失<sup>[14, 18]</sup>。4~5月龄的

Phe(V717F) APP 小鼠尚未出现神经元的明显丢失, 但其海马兴奋性突触后电位显著下降, 且 LTP 衰退较快<sup>[18]</sup>。另一项  $3 \times \text{Tg-AD}$  模型的研究表明, 该模型小鼠 2 月龄时出现海马基础突触传递强度降低, 突触自身稳态发生可塑性改变; 6 月龄时海马基础突触传递强度进一步下降, 同时出现 LTP 受损、LTD 易化以及认知行为损伤<sup>[19]</sup>。 $\text{A}\beta$  对突触功能的影响依赖于  $\text{A}\beta$  浓度 (图 1), 适中浓度 (皮摩尔范围) 的  $\text{A}\beta$  可以引起突触前易化, 过低浓度的  $\text{A}\beta$  可以降低突触传递效能, 高浓度 (低纳摩尔范围)  $\text{A}\beta$  可以引起谷氨酸能突触后抑制<sup>[20-21]</sup>。 $\text{A}\beta$  的产生及其向细胞外空间分泌受神经元活动调控, 神经元活动增强可促进  $\text{A}\beta$  的产生, 适中浓度的  $\text{A}\beta$  可激活突触前  $\alpha 7$ - 烟碱乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR), 进而增加突触前末梢中  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度, 介导突触前易化, 而突触活动增加又可诱导  $\text{A}\beta$  的产生, 从而形成正反馈环<sup>[20]</sup>。病理性升高的  $\text{A}\beta$  可诱导突触抑制, 降低突触可塑性<sup>[22]</sup>。合成的  $\text{A}\beta$  低聚体或从 AD 患者大脑皮层提取的  $\text{A}\beta$  低聚体

直接注射到大鼠的脑中可以诱导树突棘丢失, LTP 缺陷, 同时增强 LTD, 破坏学习并损害记忆形成<sup>[23]</sup>。过高的  $\text{A}\beta$  可阻断谷氨酸在突触处的摄取, 导致突触间隙谷氨酸浓度增加<sup>[22]</sup>, 过度激活突触后 NMDA 受体, 可能会导致受体脱敏, 使 NMDA 受体和 AMPA 受体内化, 最终导致突触抑制。其次, 谷氨酸从突触间隙溢出, 激活突触外富含 NR2B 亚基的 NMDA 受体, 诱导 LTD 发生<sup>[20]</sup>。另外, 代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 的激活也可能参与了  $\text{A}\beta$  对 LTD 的促进作用<sup>[22]</sup>。因此,  $\text{A}\beta$  诱导的 LTD 可能是引发 LTP 缺陷的基础, 因为阻断 LTD 相关的信号级联可以解除  $\text{A}\beta$  对 LTP 的抑制。

### 3 $\text{A}\beta$ 诱导神经元丢失及兴奋性改变

研究者进行了大量的研究以了解  $\text{A}\beta$  导致的神经变性和细胞死亡。离体海马脑片在暴露于  $\text{A}\beta$  之后可发生细胞变性和死亡。在 AD 的发病进程中, 随着  $\text{A}\beta$  沉积, 大量的神经元和突触丢失、残存的



(a)  $\text{A}\beta$ 水平与突触活动的假设关系。适中水平的 $\text{A}\beta$ 可促进突触前的突触活动, 而异常低或高水平的 $\text{A}\beta$ 则分别通过降低突触前效能或诱导突触后抑制而损害突触活动。(b)在生理范围内,  $\text{A}\beta$ 的少量增加主要促进突触前功能, 导致突触后活动增强。(c)在异常高水平时,  $\text{A}\beta$ 增强LTD相关机制, 导致突触后抑制和树突棘丢失。

图1  $\text{A}\beta$ 对突触传递的突触前和突触后调节<sup>[20]</sup>



细胞胞体萎缩、突起减少,引起海马和皮质的形态都发生了一定程度的萎缩。

早期研究认为, A $\beta$  毒性更容易使谷氨酸能而非  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元损伤或死亡<sup>[24]</sup>, 但近年研究表明 GABA 能神经元同样容易受到 AD 病变的影响<sup>[25-27]</sup>, 且不同亚群的 GABA 能神经元在 AD 神经病变中的易感性不同。Ramos 等<sup>[28]</sup> 采用 22 种突触前和突触后 mRNA 标志物标记 APP/PS1 模型小鼠 GABA 能、谷氨酸能和胆碱能神经元, 发现 6 月龄时, 只有表达生长抑素 (somatostatin, SOM) 和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 的中间神经元数量显著降低。体视法细胞计数显示, APP/PS1 小鼠在锥体细胞丢失之前, SOM<sup>+</sup> 神经元减少 50%~60%, 其中 NPY 与 SOM 共表达的 O-LM 中间神经元是受损最严重的细胞亚群, 且 SOM 和 (或) NPY 缺陷与 A $\beta$  含量存在线性相关。Baglietto-Vargas 等<sup>[29]</sup> 通过体视学方法调查 2 到 12 月龄 APP/PS1 模型小鼠海马钙网膜蛋白 (calretinin, CR) 阳性中间神经元的数量变化。结果显示, 与对照小鼠相比, 在 4 月龄时 APP/PS1 小鼠海马中的 CR<sup>+</sup> 中间神经元显著减少 35%~45%, 同时伴随着 CR mRNA 含量降低, 然而 CR<sup>+</sup> 中间神经元的亚群 Cajal-Retzius 细胞的数量没有受到影响。针对 18 月龄的 3  $\times$  Tg-AD 小鼠的研究发现, 海马 CA1 区存在 CR 阳性神经元和小清蛋白 (parvalbumin, PV) 阳性神经元大量丢失, 同时, PV<sup>+</sup> 神经元中 PV 的表达也显著降低<sup>[30]</sup>。PV<sup>+</sup> 神经元的丢失在 11 月龄的 5  $\times$  FAD 小鼠海马中也得到验证<sup>[12]</sup>。Krantic 等<sup>[31]</sup> 采用含有人类双突变 APP 基因 (695 Swedish KM670/671NL 和 Indiana V717F) 的 TgCRND8 模型小鼠研究了 A $\beta$  对 GABA 能神经元的影响。TgCRND8 小鼠海马 3~4 月龄产生可溶性的 A $\beta$ , 4~6 月龄产生淀粉样斑块。该模型小鼠海马谷氨酸转运体 (VGLUT1) 在 2、4、6 月龄三个年龄段没有差别, 说明在淀粉样斑块出现之前 A $\beta$  对谷氨酸能神经元数量影响较小。GABA 能神经元在 2、4 月龄数量没有变化, 6 月龄时在 CA1-3 区出现显著下降。虽然 A $\beta$  沉积逐渐增多, 但 GABA 能神经元数量在 6 月龄之前没有显著变化, 推测 GABA 能神经元在死亡之前存在长时间的功能异常。李翠<sup>[6]</sup> 的研究表明, 2 月龄 3  $\times$  Tg-AD 模型小鼠虽无认知行为改变, 但海马 CA1 区出现  $\gamma$  节律和神经元放电活动异常, 而与认知密切相关的  $\gamma$  节律的产生和 PV<sup>+</sup> 中间神经元密切相关<sup>[32]</sup>, 提示 PV<sup>+</sup> 神经元在 3  $\times$  Tg-AD

小鼠病理早期已发生了功能异常。同样, 离体实验也证明了 A $\beta$  对抑制性神经元的毒性作用。Krantic 等<sup>[31]</sup> 研究发现, 在加入含有可溶低聚物的 A $\beta$ <sub>42</sub> 溶液 72 h 后, 神经元总体数目无显著变化, 但 GABA 能神经元数目显著下降, 且 A $\beta$ <sub>42</sub> 对 GABA 能神经元的毒性存在时间依赖性和浓度依赖性。

A $\beta$  可以引起神经元兴奋性改变。研究证明, 不管是 AD 模型小鼠引起的内源性的 A $\beta$  过表达, 还是通过向野生型小鼠外源地注射 A $\beta$ <sub>1-42</sub>, 都可以引起皮层 2/3 层锥体细胞和海马 DG 区颗粒细胞的静息膜电位呈现去极化趋势而使神经元兴奋性提高<sup>[33]</sup>。采用全细胞膜片钳向细胞内注入步阶电流时, APP/PS1 模型小鼠神经元放电概率更高, 动作电位阈值更低。同样, 在 C57 小鼠脑片溶液中加入 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 后, 海马神经元的活性增强<sup>[33]</sup>。A $\beta$  可以通过使细胞内钙超载从而发挥兴奋毒性作用, 诱导神经元死亡: A $\beta$  可黏附于 AMPA 受体和钙通道, 使大量的 Ca<sup>2+</sup> 内流, 使胞内钙浓度升高; A $\beta$  还可能通过促进内质网的释放进而引起胞内钙水平进一步增加<sup>[14]</sup>。而中间神经元的抑制性电活动可缓冲兴奋毒作用<sup>[27]</sup>, 阻断神经元之间的功能性抑制后钙稳态会遭到严重破坏, 海马神经元的细胞死亡数量增加。Graf 和 Kater<sup>[34]</sup> 研究发现, 离体培养的海马神经元用 A $\beta$  处理 48 h 后加入 GABA<sub>A</sub> 受体阻断剂 picrotoxin, 发现细胞内钙水平瞬间升高, 且显著地提高了 A $\beta$  诱导的细胞死亡数量。再加入 NMDA 受体拮抗剂 AP5, 则可恢复兴奋/抑制平衡状态, 从而提高神经元的存活率。

神经元兴奋性改变与 A $\beta$  诱导的谷氨酸能和 GABA 能之间的不平衡有关。一方面, A $\beta$  病理可以导致谷氨酸能系统被破坏。研究显示, AD 患者尸检以及 AD 模型动物都出现谷氨酸转运体 EAAT1 和 EAAT2 mRNA 及蛋白表达下降<sup>[35]</sup>。A $\beta$  低聚体可以抑制突触体对谷氨酸的摄取<sup>[22]</sup>, 增加细胞外谷氨酸水平, 进而激活突触外 GluN2B 受体, 促使神经元过度兴奋。另一方面, 神经元过度兴奋与 GABA 能抑制下降相关, A $\beta$  通过抑制 GABA<sub>A</sub> 介导的氯电流而使神经元的兴奋性过强, 采用 GABA<sub>A</sub> 受体的激动剂可减轻 A $\beta$  诱导的毒性<sup>[23]</sup>, 并且增加 GABA 能活动后显著改善了 APP 小鼠的认知能力<sup>[36-37]</sup>。但有研究者采用在体钙成像研究显示, 正常对照组小鼠的神经元活性适中, 而 hAPP 小鼠的神经元活性过低或过高, 伴随着谷氨酸能兴奋性电流下降和突触的丢失<sup>[20]</sup>, 推测 A $\beta$  可能是通过同步化谷氨酸能

突触而非通过增强兴奋性突触活动而导致神经网络异常。

## 4 $A\beta$ 诱发神经网络异常

### 4.1 $A\beta$ 诱发神经网络兴奋/抑制失衡

AD 脑内的  $A\beta$  毒性可引发神经元过度兴奋, 打破兴奋 / 抑制平衡<sup>[38]</sup>, 导致神经网络异常, 产生癫痫样放电活动。癫痫活动在 AD 中发生率较高<sup>[39]</sup>, 在散发性 AD 患者中有 7%~21% 出现惊厥性癫痫发作<sup>[40-41]</sup>, 在家族性 AD (FAD) 患者中发生率可达 83%<sup>[42]</sup>。癫痫活动在表达 FAD 突变型基因的小鼠中也很常见。Minkeviciene 等<sup>[33]</sup>采用 Video-EEG 方法检测 20 只 3~4.5 月龄 APP/PS1 模型小鼠, 在记录 3 周的脑电图过程中, 65% 的 APP/PS1 小鼠至少出现一次癫痫样放电。减少 hAPPJ20 小鼠癫痫活动后其认知功能得到改善, 表明癫痫活动可能导致 hAPP 小鼠的认知障碍<sup>[43]</sup>。多通道在体记录技术研究表明, 2 月龄  $3 \times Tg$ -AD 小鼠清醒状态时海马锥体神经元放电频率增加, 中间神经元放电频率下降; 随着月龄的增加, 神经网络兴奋 / 抑制平衡进一步被打破, 小鼠睡眠状态也出现神经元放电活动异常, 表现为睡眠时抑制性神经元放电频率减弱<sup>[7]</sup>。

不同的机制均可导致 AD 神经网络功能障碍, 而 GABA 能系统功能障碍可能是 AD 神经网络功能障碍的关键。Busche 等<sup>[36]</sup>研究发现, hAPP/PS1 小鼠皮层环路中神经元的过度兴奋与 GABA 能抑制下降相关, 而非谷氨酸能传递增加, 提示 GABA 能系统功能受损。Palop 等<sup>[44]</sup>的研究表明, hAPP 小鼠海马和皮层的非惊厥性癫痫活动与 GABA 能神经发芽、突触抑制增强、突触可塑性缺陷有关, 作者认为神经网络过度兴奋伴随代偿性的抑制性活动可能是导致神经功能缺陷的机制。Yang 等<sup>[45]</sup>报道 APP 通过改变由 GABA 能神经元表达的 L-型钙通道来调节 GABA 能系统功能: 敲除 APP 可增加体内 GABA 能中间神经元中的 L-型钙通道数量和钙电流, 由此增强 GABA 能系统的可塑性, 这些效应可被 APP 的过表达所逆转。Verret 等<sup>[43]</sup>发现 AD 模型自发抑制性突触后电流频率下降, 且 gamma 节律活动下降时出现了神经网络过度放电, 快速放电的  $PV^+$  神经元上的电压门控钠通道亚基 Nav1.1 表达下降使  $PV^+$  神经元功能受损, 对锥体神经元的抑制性减弱从而产生癫痫样放电。在 hAPP 小鼠  $PV^+$  神经元中过表达 Nav1.1 后, 增加了抑制性突触后电流和 gamma 振荡, 降低了癫痫样放电, 缓解

了神经网络过度同步的现象, 改善了 AD 模型的认知功能<sup>[46]</sup>。

### 4.2 AD 神经网络节律异常

神经节律又称神经振荡, 是神经元群体间有节律的同步性电活动。其可在多个解剖尺度的神经组织上产生, 不同空间尺度记录的电活动反映不同的神经机制。微尺度 ( $<50 \mu m$ ) 是指神经元之间的突触连接, 其振荡表现为神经元膜电位或动作电位的节律性变化, 使突触后神经元节律性地激活, 这种节律性活动可以通过膜片钳技术记录。中等尺度 ( $>100 \mu m$  到  $<1 mm$ ) 是指局部神经元集群内部和集群之间的连接, 如皮质功能柱神经元之间的连接。大量神经元的同步活动可以引起突触后局部场电位 (local field potential, LFP) 的节律性改变, 这种振荡可以通过具有亚毫秒级时间分辨率的细胞外电极来监测, 如多通道电极在体记录 AD 模型小鼠海马区 LFP。宏观尺度 ( $>1 mm$ ) 是指在不同脑区的神经群体之间的连接。如对 AD 模型动物的脑内和硬膜外记录 LFP 或脑电图活动, 或对不同病理阶段的 AD 患者颅外记录脑电图或脑磁图。脑内存在多个频段的神经节律, 如 delta (1~4 Hz)、theta (4~12 Hz)、beta (12~30 Hz)、gamma (30~100 Hz) 等, 它们反映了大脑在信息编码、存储及提取时神经元集群兴奋性水平的周期性变化, 反映了大脑神经网络信息处理的不同活动模式<sup>[47]</sup>。一般来说, 较高频率的振荡反映局部空间的信息, 而低频振荡招募较大空间的神经元集群信息, 反映不同脑区间的协调机制。目前研究表明, AD 患者在静息闭眼时, 脑电图频谱功率有明显变化, 表现为高频振荡活动下降, 低频 delta 和 theta 功率增加, 且随着疾病进展, 脑电频率渐进性、弥漫性减缓<sup>[48-49]</sup>, 其中 gamma 振荡因与高级的脑功能相关而受到了特别的关注。

Gamma 振荡是 30~100 Hz 的同步性高频电活动, 可为神经元放电提供精确的时间模板, 参与感知绑定、选择性注意及记忆的巩固和提取<sup>[32]</sup>。在认知活动期间, gamma 振荡的幅值受到 theta 振荡相位的调节, 称为 theta-gamma 相位幅值耦合 (phase amplitude coupling, PAC)<sup>[50]</sup>, theta-gamma 耦合强度与认知行为表现相关, 被认为是协调细胞集群内和细胞集群间信息沟通的可塑性机制<sup>[51]</sup>。研究表明, AD 患者和多种 AD 模型均存在 gamma 振荡异常<sup>[52]</sup>。AD 患者脑电图表现为低频 theta、delta 能量增加, 高频 alpha 和 (或) gamma 能量下降。脑磁图<sup>[53]</sup>研究结果表明, 在无任务的闭眼状态下, 与对照组相



比, AD 患者  $\gamma$  频段缺乏同步性。8 月龄 hAPP 模型小鼠在基线和探索活动时  $\gamma$  功率都较低<sup>[43, 54]</sup>, 离体实验同样验证了  $A\beta_{1-42}$  可以使正常小鼠脑片  $\gamma$  功率降低, 并存在浓度依赖性和时间依赖性: 浓度越大, 时间越长,  $\gamma$  功率下降得越明显<sup>[55]</sup>。另外, 多个研究表明, AD 模型小鼠海马神经元放电和  $\gamma$  振荡相位的锁相关系会发生改变。Mably 和 Colgin<sup>[56]</sup> 研究发现, 8~9 月龄 APP/PS1/tau 小鼠在熟悉的圆形轨道上航行时的 CA1 区慢  $\gamma$  功率下降; 此外, 海马 CA1 区位置细胞位置野不稳定, 并且 CA1 区位置细胞放电与慢  $\gamma$  及 theta 相位锁定程度下降。Bai 等<sup>[57]</sup> 研究发现, 正常组大鼠在执行 Y- 迷宫进行延迟交替任务时, 在做出正确选择前前额叶神经元放电和  $\gamma$  场电存在相位锁定现象, 但在错误选择前无此现象; 海马 DG 区注射  $A\beta_{1-42}$  的大鼠出现显著的工作记忆障碍, 并且该组无论做出正确还是错误的选择之前神经元放电和  $\gamma$  振荡相位锁定程度都较弱, 推测  $A\beta_{1-42}$  诱导的神经元放电和  $\gamma$  同步功能障碍可能是工作记忆缺陷的潜在机制。也有研究采用事件相关振荡进行研究, Başar 等<sup>[58]</sup> 采用经典视觉 oddball 范式对 15 名 AD 患者和 15 名年龄匹配的健康对照组进行测试, 并对顶枕叶的事件相关的多个频率窗和时间窗的信号进行了分析, 结果表明: 在认知环路中, AD 患者滞后的神经信号可通过延迟的  $\gamma$  振荡反映出来, AD 患者事件相关  $\gamma$  振荡的潜伏期比健康对照组延迟 138 ms。也有研究得出不一致的结论, 如 Wang 等<sup>[59]</sup> 通过脑电图技术发现 8 位 AD 患者在清醒安静闭目时, 额中线、中央顶叶及枕叶区域  $\gamma$  振荡较正常人群高, 并且伴随着 beta/ $\gamma$  的高度耦合。

虽然关于  $\gamma$  频段振荡结果不一致, 但大多数研究人员证实 AD 患者和 AD 模型中的 theta- $\gamma$  耦合强度降低。研究者还发现, AD 患者、MCI 患者和健康对照人群进行 n-back 工作记忆时, AD 表现出最低水平的 theta- $\gamma$  耦合, 其次是 MCI, 最后是健康对照组<sup>[60]</sup>。线性回归分析表明, theta- $\gamma$  耦合是 2-back 工作记忆表现最重要的预测因子。Theta- $\gamma$  耦合强度下降在  $A\beta$  病理模型小鼠上也得到了验证<sup>[49, 51, 61]</sup>。李翠<sup>[6]</sup> 研究了不同月龄 3 × Tg-AD 小鼠在清醒探索状态下海马 CA1 区 theta 振荡期间的  $\gamma$  能量和 theta- $\gamma$  相位-幅值耦合强度, 发现 2 月龄 3 × Tg-AD 小鼠 theta 时段  $\gamma$  能量增高, theta- $\gamma$  耦合强度无明显

改变, 6 月龄和 9 月龄时 theta 时段  $\gamma$  能量和 theta- $\gamma$  耦合强度均显著下降。Nakazono 等<sup>[62]</sup> 发现 5 月龄 APP-KI 小鼠在乌拉坦轻度麻醉状态下内嗅皮层的高频  $\gamma$  振荡功率以及低频  $\gamma$  功率都较对照组低, 且内嗅皮层 theta- $\gamma$  耦合强度下降, II / III 层锥体细胞放电相对于  $\gamma$  振荡的相位锁相关系也显著减弱。Goutagny 等<sup>[61]</sup> 对尚未出现  $A\beta$  沉积的 TgCRND8 小鼠海马脑片进行场电记录, 结果显示, 1 月龄小鼠的海马下托中 theta- $\gamma$  交叉频率耦合强度相比对照组显著下降, 而 15 日龄时 theta- $\gamma$  耦合并未发生改变, 推测 theta- $\gamma$  耦合是 AD 的早期生物标志物。海马和前额叶皮层是参与工作记忆和空间记忆信息处理的重要脑区, 两个脑区的功能连接和认知表现密切相关。研究表明, 8~9 月龄 TgF344-AD 大鼠伴随淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白过度磷酸化; 与同月龄正常大鼠相比, 其海马和前额叶低频  $\gamma$  功率显著减弱; 此外, 两个脑区 theta- $\gamma$  相位幅值耦合受损, 海马和前额叶之间的  $\gamma$  相干性也被削弱<sup>[63]</sup>。

AD 病理特征可以改变突触活动和神经网络特征, 同时, 突触活动或神经网络的改变反过来也可以影响 AD 病理特征。如在 AD 患者和未痴呆的人群中, 淀粉样蛋白沉积主要沿着具有异常活性的神经元分布<sup>[64-65]</sup>, 提示 AD 病理存在神经元活性驱动的特征<sup>[66]</sup>。同样, 癫痫患者早期淀粉样斑块多于年龄相同的对照组, 而  $A\beta$  的分泌受神经元活性的调节, 说明 APP 和  $A\beta$  是调控神经元兴奋性的反馈环路的一部分<sup>[20]</sup>。Iaccarino 等<sup>[52]</sup> 采用 5 × FAD/PV-Cre 转基因小鼠结合光遗传学方法提高 PV 神经元活性以增强  $\gamma$  振荡, 进而观察海马的病理改变, 发现以 40 Hz  $\gamma$  频段的光刺激 1 h 可使海马 CA1 区的局部场电位中  $\gamma$  频段的功率谱密度增高, 使  $A\beta$  降低 44.62%~53.22%, 小胶质细胞活化增加, 清除  $A\beta$  的能力增强<sup>[52]</sup>。说明  $\gamma$  振荡在一定程度上可以改善 AD 病理特征。Zhen 等<sup>[67]</sup> 采用脑深部可达的低场磁刺激, 以  $\gamma$  节律刺激 5 × FAD 小鼠 8 周后, 缓解了其 AD 认知行为损伤, 减少了  $A\beta$  沉积, 增加了突触后致密物, 改善了突触可塑性。

## 5 结论与展望

过量  $A\beta$  可介导神经系统多个层面的损伤: 在突触水平,  $A\beta$  诱导突触传递功能障碍、突触丢失;

在环路水平, 通过破坏谷氨酸能系统和 GABA 能系统功能使神经元出现兴奋毒性并诱导神经网络兴奋/抑制失衡; 在神经网络水平,  $A\beta$  引发癫痫样放电,  $\gamma$ 、 $\theta$  等节律异常及脑区间连通性下降。神经网络功能的异常反过来可能进一步影响  $A\beta$  病理。

AD 是一种复杂的神经退行性疾病, 虽然有许多证据支持  $A\beta$  在 AD 发病中的因果关系, 但  $A\beta$  不太可能在每一个神经层面上均独立发挥作用, 需考虑到 AD 致病的多因素性, 揭示它们间相互作用的机制对研究 AD 的治疗策略具有现实意义。由于 AD 神经网络异常放电及神经节律改变在病理早期已经发生, 故基于神经网络功能评价的检测方法(如定量脑电图或 fMRI)为 AD 的无创性早期诊断提供了可行性, 但需要进一步的研究验证这些潜在生物标志物的敏感性、特异性和准确性。通过 40 Hz  $\gamma$  频段的感觉刺激一定程度上缓解 AD 模型认知损伤, 为 AD 的临床干预治疗提供了思路。目前的相关研究仍处于早期探索阶段, 未来研究可进一步探索感觉刺激类型和刺激频率(如特定  $\gamma$  频率刺激或  $\theta$ - $\gamma$  耦合的刺激方式)对认知行为的影响。

### [参 考 文 献]

- [1] Abeysinghe AADT, Deshapriya RDUS, Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sci*, 2020, 256: 117996
- [2] Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: 391-460
- [3] Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-55
- [4] Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, et al. Alzheimer's disease. *Curr Biol*, 2018, 28: 645-9
- [5] Rabbito A, Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, et al. Biochemical markers in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1989
- [6] 李翠. 有氧运动对AD模型中枢 $\gamma$ 振荡的影响及机制研究[D]. 北京: 北京体育大学, 2019
- [7] Alzforum. Research models-Alzheimer's disease [EB/OL]. [2021-05-11]. <https://www.alzforum.org/research-models/alzheimers-disease>
- [8] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297: 353-6
- [9] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 101-12
- [10] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-54
- [11] Caporale N, Dan Y. Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 25-46
- [12] Seo HJ, Park JE, Choi SM, et al. Inhibitory neural network's impairments at hippocampal CA1 LTP in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 698
- [13] Colom-Cadena M, Spires-Jones T, Zetterberg H, et al. The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12: 21
- [14] Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, et al. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*, 2018, 29: 613-27
- [15] Spires TL, Meyerluehmann M, Stern EA, et al. Dendritic spine abnormalities in APP transgenic mice demonstrated by gene transfer and intravital multiphoton microscopy. *J Neurosci*, 2005, 25: 7278-87
- [16] Scheff SW, Price DA, Sparks DL. Quantitative assessment of possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 355-65
- [17] 于晓伟, 解玉珍, 顾博雅, 等. 有氧运动调节驱动蛋白改善AD模型皮层线粒体轴突转运. *北京体育大学学报*, 2016, 39: 63-8
- [18] Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, 298: 789-91
- [19] 於来康. 有氧运动对AD模型海马突触兴奋抑制平衡的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2019
- [20] Palop JJ, Mucke L. Amyloid- $\beta$ -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 812-8
- [21] Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17: 777-92
- [22] Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid  $\beta$  protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 2009, 62: 788-801
- [23] Sawada M, Ichinose M. Amyloid  $\beta$  proteins reduce the GABA-induced  $Cl^-$  current in identified Aplysia neurons. *Neurosci Lett*, 1996, 213: 213-5
- [24] Pike CJ, Cotman CW. Cultured GABA-immunoreactive neurons are resistant to toxicity induced by  $\beta$ -amyloid. *Neuroscience*, 1993, 56: 269-74
- [25] Calvo-Flores Guzmán B, Vinnakota C, Govindpani K, et al. The GABAergic system as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2018, 146: 649-69
- [26] Alia A, Roßner S. Gender, GABAergic dysfunction and AD. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10: 3636-7
- [27] Mattson MP. Involvement of GABAergic interneuron dysfunction and neuronal network hyperexcitability in Alzheimer's disease: amelioration by metabolic switching. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 154: 191-205
- [28] Ramos B, Baglietto-Vargas D, del Rio JC, et al. Early neuropathology of somatostatin/NPY GABAergic cells in the hippocampus of a PS1xAPP transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2006, 27: 1658-72
- [29] Baglietto-Vargas D, Moreno-Gonzalez I, Sanchez-Varo R,

- et al. Calretinin interneurons are early targets of extracellular amyloid- $\beta$  pathology in PS1/A $\beta$ PP Alzheimer mice hippocampus. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21: 119-32
- [30] Zallo F, Gardenal E, Verkhatsky A, et al. Loss of calretinin and parvalbumin positive interneurons in the hippocampal CA1 of aged Alzheimer's disease mice. *Neurosci Lett*, 2018, 681: 19-25
- [31] 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
- [32] Colgin LL, Moser EI. Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiology*, 2010, 25: 319-29
- [33] Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, et al. Amyloid  $\beta$ -induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci*, 2009, 29: 3453-62
- [34] Graf RA, Kater SB. Inhibitory neuronal activity can compensate for adverse effects of  $\beta$ -amyloid in hippocampal neurons. *Brain Res*, 1998, 786: 115-21
- [35] Jacob CP, Koutsilieris E, Bartl J, et al. Alterations in expression of glutamatergic transporters and receptors in sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2007, 11: 97-116
- [36] 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
- [37] 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
- [38] Bi D, Wen L, Wu Z, et al. GABAergic dysfunction in excitatory and inhibitory (E/I) imbalance drives the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: 1312-29
- [39] Lei M, Xu H, Li Z, et al. Soluble A $\beta$  oligomers impair hippocampal LTP by disrupting glutamatergic/GABAergic balance. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 111-21
- [40] Amatniek JC, Hauser WA, Delcastillocastaneda C, et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia*, 2006, 47: 867-72
- [41] Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging*, 2003, 20: 791-803
- [42] Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2009, 66: 435-40
- [43] 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
- [44] 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: 697-711
- [45] Yang L, Wang Z, Wang B, et al. Amyloid precursor protein regulates Cav1.2 L-type calcium channel levels and function to influence GABAergic short-term plasticity. *J Neurosci*, 2009, 29: 15660-8
- [46] Martinez-Losa M, Tracy TE, Ma K, et al. Nav1.1-overexpressing interneuron transplants restore brain rhythms and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2018, 98: 75-89
- [47] 李翠, 李岩, 赵丽. 有氧运动对APP/PS1/tau小鼠海马gamma振荡的影响. *北京体育大学学报*, 2018, 41: 62-8
- [48] Musaeus CS, Nielsen MS, Osterbye NN, et al. Decreased parietal  $\beta$  power as a sign of disease progression in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65: 475-87
- [49] Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, et al. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiol Aging*, 2020, 85: 58-73
- [50] Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*, 2006, 313: 1626-8
- [51] Ahnaou A, Moechars D, Raeymaekers L, et al. Emergence of early alterations in network oscillations and functional connectivity in a tau seeding mouse model of Alzheimer's disease pathology. *Sci Rep*, 2017, 7: 14189
- [52] Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, 540: 230-5
- [53] Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YA, et al. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19: 562-74
- [54] Rubio SE, Vegaflores G, Martínez A, et al. Accelerated aging of the GABAergic septohippocampal pathway and decreased hippocampal rhythms in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2012, 26: 4458-67
- [55] Pena-Ortega F. Amyloid  $\beta$ -protein and neural network dysfunction. *J Neurodegener Dis*, 2013, 2013: 657470
- [56] Mably AJ, Colgin LL. Gamma oscillations in cognitive disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 52: 182-7
- [57] Bai W, Xia M, Liu T, et al. A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced dysfunction in synchronized gamma oscillation during working memory. *Behav Brain Res*, 2016, 307: 112-9
- [58] Başar E, EmekSavaş DD, Güntekin B, et al. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2016, 11: 106-15
- [59] Wang J, Fang Y, Wang X, et al. Enhanced gamma activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 243
- [60] Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 2719-33
- [61] Goutagny R, Gu N, Cavanagh C, et al. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A $\beta$  overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*, 2013, 37: 1896-902
- [62] Nakazono T, Lam TN, Patel AY, et al. Impaired *in vivo* gamma oscillations in the medial entorhinal cortex of knock-in Alzheimer model. *Front Syst Neurosci*, 2017, 11: 48



- [63] Bazzigaluppi P, Beckett TL, Koletar MM, et al. Early-stage attenuation of phase-amplitude coupling in the hippocampus and medial prefrontal cortex in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2017, 144: 669-79
- [64] Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*, 2005, 25: 7709-17
- [65] Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 2009, 63: 178-88
- [66] Bero AW, Yan P, Roh JH, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- $\beta$  deposition. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 750-6
- [67] Zhen J, Qian Y, Weng X, et al. Gamma rhythm low field magnetic stimulation alleviates neuropathologic changes and rescues memory and cognitive impairments in a mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2017, 3: 487-97