

神经元及神经环路活性异常与阿尔茨海默病研究进展

孙秉贵^{1,2}

1. 浙江大学脑科学与脑医学学院, 杭州 310058

2. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科, 杭州 310003

摘要 细胞外淀粉样蛋白(A β)沉积和细胞内神经纤维缠结是阿尔茨海默病的典型病理特征。淀粉样蛋白和tau蛋白(神经纤维缠结的主要组成成分)在脑中的异常聚集会导致神经元活性异常,进而引起神经环路结构及功能紊乱,最终造成阿尔茨海默病患者认知功能障碍。概述了A β 及tau蛋白的生成及调控,阐述了A β 及tau蛋白异常聚集在神经元及神经环路活动中的作用和机制,综述了ApoE、炎症反应及成体神经发生异常在AD神经元及神经环路活动障碍中的作用。

关键词 阿尔茨海默病;淀粉样蛋白;tau蛋白;神经元活性;神经环路;认知障碍

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的一种神经退行性疾病。据估计,目前全球范围内AD患者约有5000万,仅中国就有约1000万人。AD患者的主要临床症状为学习和记忆等认知功能严重受损,A β 和tau蛋白的异常聚集以及与此相关的炎性反应、神经元异常或死亡、突触结构和功能异常、神经环路活动紊乱等是AD的典型病理变化^[1]。然而,由于导致AD患者认知功能损伤的机制尚未完全阐明,现在还没有预防和治疗AD的有效措施,也没有办法阻止AD病程的进展和恶化。因此,深入探究AD认知功能损伤的机制显得尤为迫切。越来越多的研究提示,神经环路结构和

功能紊乱是最终导致AD患者认知障碍的关键因素,而神经元活性异常是神经环路功能紊乱的重要原因^[2-6]。以下就导致AD中神经元及神经环路活性异常的因素和机制进行综述和讨论。

1 A β 及其与AD的关系

1.1 A β 的生成、清除及异常聚集

在AD研究早期,Alzheimer及Fischer已经在AD患者脑中观察到淀粉样斑块^[7-8]。但直到1984年,研究人员才鉴定出淀粉样斑块的主要组成成分,即4 kDa的A β ^[9-11]。随后于1987年克隆了编码

收稿日期:2020-11-17;修回日期:2021-05-30

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LZ19C090001);国家自然科学基金项目(32071031, 31871025);国家重点研发计划项目(2019YFA0110103)

作者简介:孙秉贵,教授,研究方向为阿尔茨海默病的发病机理及其调控,电子信箱:bsun@zju.edu.cn

引用格式:孙秉贵. 神经元及神经环路活性异常与阿尔茨海默病研究进展[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 56-68; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.005

A β 前体蛋白 APP (amyloid precursor protein) 的基因, 并发现其定位在人第 21 号染色体^[12-15]。APP 是一种 I 型跨膜蛋白, 其基因的可变剪切可生成 APP₆₉₅、APP₇₅₁ 和 APP₇₇₀ 这 3 种类型^[16]。APP 在中枢和外周有广泛表达, 但其生理功能尚不清楚。APP 可被多种分泌酶 (α -、 β -、 γ - 和 η -secretase) 剪切而形成不同的片段, 其中由 β 和 γ 分泌酶顺序剪切生成的片段即为 A β ^[17]。剪切 APP 的 β 分泌酶为 BACE1 (β -site APP-cleaving enzyme 1)^[18-21], 其剪切位点位于 APP 的胞外区, γ 分泌酶则是由 presenilin、nicastrin、Aph-1 和 Pen-2 组成的复合体^[22-23], 在跨膜区对 APP 进行剪切^[24], 由于 γ 酶可在 APP 跨膜区的不同位点进行剪切, 因而产生不同片段的 A β , 比如 A β 38、A β 40 和 A β 42。虽然 APP 在中枢和外周的细胞中均有表达, 但 BACE1 在中枢的表达量远高于外周细胞, 因而脑中具有较高水平的 A β , 而外周组织中 A β 的含量很低^[25]。

编码 APP 的基因过表达或特定位点的变异可影响 A β 的生成。例如唐氏综合征患者中 21 号染色体有 3 个拷贝, 相对于正常人群来讲, 其 APP 基因是过表达的, 因此唐氏综合征患者脑中 A β 的量高于正常对照人群。迄今已发现的 APP 的 60 多个变异位点中, 多个变异可增加 A β 的生成或改变不同 A β 片段的比率。例如 APP₇₇₀ 中靠近 β 酶剪切位点的变异 (KM670/671NL, Swedish mutation) 可促进 A β 40 和 A β 42 的生成, 但对二者的比率没有显著影响; 靠近 γ 酶剪切位点的变异 (V717F、V717G、V717I、V717L 等) 则使得 A β 42/A β 40 显著增加^[26], 携带以上这些变异 APP 的个体均患有 AD; 另外, 仅在特定人群 (如冰岛及斯堪的纳维亚人) 中发现的 A673T 变异, 可降低 A β 的生成和聚集, 携带该变异 APP 的个体不会罹患 AD, 因此是一个保护性的变异^[27]。有趣的是, 一项针对中国健康长寿人群的研究发现, 这些个体并不携带 A673T 变异的 APP^[28], 提示可能还存在 A673T 之外的保护性 APP 突变。除了 APP 本身的变异外, PSEN1 (编码 presenilin 1, PS1) 和 PSEN2 (编码 presenilin 2, PS2) 的变异也会影响 A β 的生成。PS1 和 PS2 都是 γ 分泌酶的亚单位, 二者的多个位点突变均显著增加 A β 42/A β

40^[29-30]。事实上, 目前所知的家族性 AD 就是由编码 APP、PS1 或 PS2 的基因突变而引起的^[31]。

正常细胞代谢过程中可产生 A β ^[32], 提示 A β 具有生理功能。虽然 A β 的确切生理功能还不清楚, 但有研究表明, 合适浓度的 A β 会增加突触囊泡的释放几率从而促进突触传递^[33]。然而, 过量的 A β 可引起一系列的毒性反应, 损伤神经系统功能^[34]。哪些因素可导致 A β 的异常升高呢? 一方面, 编码 APP、PS1 和 PS2 的基因突变可导致 A β 总量生成增加或提高 A β 42/A β 40 的比率, 使得 A β 异常聚集。另一方面, A β 降解酶表达或活性降低、A β 错误折叠以及细胞清除机制 (如自噬、泛素-蛋白酶解系统) 功能异常等均可抑制 A β 的清除^[35-39], 也会造成 A β 聚集。再者, 炎症反应和天然免疫异常也与 A β 聚集密切相关: 小胶质细胞是中枢神经系统中的免疫细胞, 小胶质细胞特异的一些分子 (如 ABCA7、CR1、CLU、CD33、TREM2 等) 的基因变异与 AD 具有较高的相关性, 这些变异可影响小胶质细胞对 A β 的吞噬和清除^[1]; 炎症反应可导致天然免疫蛋白如 IFITM3 (interferon-induced transmembrane protein 3) 表达增加, 而 IFITM3 可与 γ 分泌酶复合体中的 PS1 结合并增强其剪切 APP 的活性^[40], 从而增加 A β 的生成; AD 早期小胶质细胞可以吞噬 A β , 进入小胶质细胞的 A β 会激活其中的炎症小体 (NLRP3), 激活的 NLRP3 炎症小体抑制小胶质细胞对 A β 的清除, 造成 A β 聚集^[41]。因此, 炎症反应和天然免疫异常既可抑制 A β 的清除, 也可能促进其生成, 从而导致 A β 的聚集。携带 *apolipoprotein E4* (*ApoE4*) 的个体中, ApoE4 可能通过促进淀粉样斑块的形成以及抑制 A β 的清除而造成 A β 的异常积累^[42]。

1.2 A β 异常聚集与神经元及神经环路活性异常

较早的研究中, 一般认为细胞外 A β 沉积形成的淀粉样斑块可造成突触及认知功能损伤^[43-44]。然而, 后续研究发现, 无论是 AD 患者还是 AD 小鼠模型中, 淀粉样斑块的多寡与认知功能损伤并没有很好的相关性, 提示淀粉样斑块本身可能没有很强的神经毒性, 而寡聚态的 A β 更有可能是一系列病理变化的“元凶”^[6,45]。离体 (脑片及体外培养的神

神经元等)与在体研究发现,寡聚态 A β 可抑制兴奋性突触传递,并影响突触可塑性,表现在 LTD(long term depression)得到增强,而 LTP(long term potentiation)受到明显抑制等,提示 A β 可能抑制神经网络的活动^[31,46-48]。与此相一致的是,FDG-PET(positron emission tomography with fluoro-deoxy-d-glucose)结果表明,AD 患者皮层及海马等脑区代谢速率下降^[49]。然而,临床研究中观察到,AD 患者尤其是家族性 AD 患者中,出现癫痫的几率远大于正常人群^[50]。功能性核磁共振(functional magnetic resonance, fMRI)检测结果发现,在可能导致 AD 发生的情况下,例如遗忘性轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者,其海马局部神经网络的活性比正常对照的高^[51]。在过表达人突变型 hAPP 的转基因小鼠的脑电记录也发现,和正常小鼠相比, hAPP 小鼠皮层及海马神经网络的活动明显增强^[52]。用抗癫痫药物左乙拉西坦(levetiracetam)处理 AD 模型小鼠(hAPP-J20),可降低其皮层及海马的神经网络异常活动,而且使认知功能障碍及突触可塑性得到改善^[53]。fMRI 检测发现,服用低剂量左乙拉西坦可使 aMCI 患者海马内神经元活性降低,并可改善患者的记忆功能^[51]。以上结果提示,海马神经环路/网络异常活跃是导致 AD 认知障碍的重要原因。此外,在不同层面(例如突触和环路/网络)A β 作用的不一致,提示异常聚集的 A β 对神经病变的影响并不是单一的模式,可能取决于 A β 沉积的状态(不可溶的淀粉样斑块、不同形式的寡聚态 A β 以及不同片段 A β 之间的比率等)、是否伴随炎症反应以及其他因子如 tau 蛋白或 ApoE4、APP 是否存在变异等因素。

利用在体双光子钙成像(*in vivo* two-photon calcium imaging)技术, Busche 等发现 APP23 \times PS45 小鼠前额叶皮层的 2/3 层神经元以及海马 CA1 区神经元活性异常,表现在过度活跃(hyperactive)的神经元和活性低下(hypoactive)的神经元数量均比正常对照小鼠的多^[54-55]。类似地,在 APP23 \times PS45 小鼠初级视觉皮层中也发现,淀粉样斑块周围过度活跃神经元的数量有显著增加^[56]。利用即刻早期基因 Arc(激活的神经元表达 Arc)驱动的荧光表达研究发现,APP/PS1 小鼠视觉皮层中斑块周围过度

活跃神经元的数量也显著增加^[57]。膜片钳电生理全细胞记录检测也发现,相比于对照小鼠,承载淀粉样斑块的 APP/PS1 小鼠中,海马 CA1 锥体神经元的活性明显增强^[58]。这些结果提示,淀粉样斑块的聚集与神经元活性异常密切相关。然而,在年龄较小(淀粉样斑块出现之前)的 APP23 \times PS45 小鼠海马中,过度活跃神经元的数量依然远高于正常小鼠(25.9% vs 1.9%)^[55],提示可溶性 A β 的聚集而非 A β 斑块是引起神经元活性异常的关键因素。事实上,在正常对照小鼠海马中注射可溶性 A β 二聚体足以引起 CA1 神经元活性升高^[55]。然而,上述研究多在过表达突变型 APP 的转基因小鼠中进行,这些小鼠中除了 A β 的量远高于正常对照小鼠外,APP 本身及 APP 的其他剪切片段也高于正常小鼠。即使在过表达野生型 APP 的转基因小鼠中,也发现神经网络活动升高、认知功能障碍及其他病理变化^[59]。因此,虽然 A β 可以引起神经元活性异常,但这并不能排除 APP 及其他剪切片段在 APP 小鼠神经元活性异常中的作用。

神经元活性异常可能是 AD 患者及 AD 小鼠神经环路/网络活动异常升高的原因之一。过量 A β (或其他因素)如何导致神经元活性异常并进而引起神经环路/网络活动升高? Zott 等^[60]最近发现,可溶性的寡聚态 A β (二聚体)可引起具有基础活性的 CA1 兴奋性神经元过度活跃,这一作用是由于 A β 二聚体抑制了星形胶质细胞对突触前膜释放的谷氨酸的重摄取,导致突触周围谷氨酸浓度过高而引起的。这一结果提示,可能存在一个 A β 依赖的神经元过度活跃循环:具有基础活性的兴奋性神经元通过突触释放 A β →A β 抑制谷氨酸的重摄取→高浓度的谷氨酸通过与其受体结合进一步增强具备基础活性的兴奋性神经元的活性→A β 的释放得到增强。因此,如果能揭示 A β 抑制谷氨酸重摄取的具体通路或机制,有可能为开发 AD 治疗药物提供新的靶点。

除了抑制谷氨酸重吸收外,过量 A β 还有可能通过影响抑制性神经元的功能而间接引起兴奋性神经元过度活跃。Busche 等^[54]在 APP23 \times PS45 小鼠的研究就提示,兴奋性神经元过度活跃与 GABA 神经元活性降低相关。Verret 等^[61-62]在 hAPP-J20

小鼠的研究中发现,不抑制动作电位的情况下,小鼠海马及皮层中 GABA 神经元尤其是小清蛋白 (parvalbumin, PV) 阳性神经元的活性降低,而且这一作用与过量 $A\beta$ 导致的 PV 神经元中电压门控钠离子通道 Nav1.1 表达下降相关^[61]。我们知道, PV 神经元在 γ 振荡生成的过程中起重要作用^[63-64]。过量 $A\beta$ 通过降低 PV 神经元中 Nav1.1 的表达而影响 γ 振荡的生成,进而引起兴奋性神经元活动高度同步化^[61],可能是最终诱发 AD 患者及 AD 小鼠脑电记录中癫痫样放电的重要原因。

从以上讨论中可以看到,异常表达或聚集的 $A\beta$ (或 APP) 影响神经元活性及神经环路的活动,可能是 AD 认知障碍的关键因素。然而,在多种非人灵长类及狗的脑中有 $A\beta$ 表达,而且其氨基酸组成和序列与人的 $A\beta$ 完全一致,达到一定年龄时也能在脑中检测到由 $A\beta$ 组成的淀粉样斑块,但很少能在这些动物中观察到类似 AD 患者的临床表现^[65]。这就提示我们,仅有 $A\beta$ 的聚集可能并不足以引起 AD 的发生,还需要其他因子的共同作用。在 APP 小鼠中敲除编码 tau 蛋白的基因,可以抑制 APP 小鼠海马和皮层中的癫痫样放电,并改善小鼠的认知功能^[62,66],提示 tau 蛋白可能在 $A\beta$ 介导的神经元及神经环路异常中发挥作用。

2 tau 蛋白及其对 AD 的影响

2.1 tau 蛋白及其修饰

tau 蛋白是一个微管结合蛋白 (microtubule-binding protein)。编码 tau 蛋白的基因为 *MAPT* (microtubule-associated protein tau), 定位于人第 17 号染色体 (17q21)。*MAPT* 有多个可变剪切体,人体细胞中 tau 蛋白有 6 个亚型 (0N4R、1N4R、2N4R、0N3R、1N3R 和 2N3R)。在成年人的神经元中,tau 主要分布在轴突,对微管组装及稳定性的维持、轴突生长及轴突物质转运等具有重要作用。正常情况下,tau 蛋白一般不折叠也不易聚合,易溶于水溶液。然而,在多种神经退行性疾病患者的神经元中可发现 tau 蛋白聚合物 (paired helical filaments, PHFs; neurofibrillary tangles, NFTs)^[67]。

在 AD 研究的早期,Alzheimer 和 Fischer 等不仅在患者脑组织中观察到淀粉样斑块,还在神经元中发现有 NFTs 存在。1985—1986 年 Grundkeiqbal 等^[68-71]发现, NFT 的主要组分是 tau 蛋白,尤其是高度磷酸化的 tau 蛋白。高度磷酸化的 tau 会从微管解离下来,可能影响轴突的结构和功能。特定病理条件下,tau 蛋白的分布也发生改变,从轴突向神经元胞体和树突转移,位于树突中的 tau 可招募 Fyn 至 NMDAR/PSD-95 复合体,介导 $A\beta$ 等引起的神经元兴奋性毒性^[72]。需要注意的是,在冬眠动物的神经元中发现高度磷酸化的 tau 蛋白,但没有发现 NFTs,也没有在这些动物中发现明显的神经元损伤^[73],提示虽然 NFTs 的主要组分是高度磷酸化的 tau,但 tau 磷酸化本身不足以促进 NFTs 的形成,也不会对神经元造成损伤。目前还不清楚神经退行性疾病包括 AD 中 tau 病变是如何引起的,尚需进一步研究。另外,也不是所有磷酸化的 tau 都介导 $A\beta$ 引起的神经毒性,比如在小鼠的研究中发现,由 p38 γ 介导的 tau 蛋白 T205 位点的磷酸化可以抑制 $A\beta$ 的神经毒性^[74-75]。然而,人体细胞中是否存在该保护性 tau 磷酸化位点尚不清楚,是否还有其他保护性 tau 蛋白磷酸化位点也有待深入研究。

除了磷酸化以外,tau 蛋白还有多种其他类型的翻译后修饰,例如乙酰化、甲基化和泛素化等^[76]。Min 等^[77]在 2010 年首次报道 tau 蛋白在多个赖氨酸位点的乙酰化,在体外培养的原代神经元中, $A\beta$ 处理可以增加乙酰化 tau 的水平。随后的研究表明,AD 患者早期脑中 K174 位点乙酰化 tau 的表达显著增加,tau 蛋白的乙酰化抑制了磷酸化 tau 蛋白的降解,因而促进磷酸化 tau 蛋白的累积^[78]。因此,tau 蛋白不同类型的修饰均有可能在 AD 进程中发挥作用。最近有研究发现,AD 患者脑组织中,tau 蛋白的磷酸化出现较早,随后才出现 tau 蛋白的乙酰化及泛素化等修饰 (PMID: 33188775)。然而,不同类型 tau 蛋白的修饰如何相互影响、tau 蛋白的异常修饰怎样影响 AD 等,仍有待进一步深入研究。

2.2 tau 与 AD 中的神经元及神经环路活性异常

利用在体双光子钙成像技术,Busche 等^[79]发现,和正常对照小鼠相比,无论是 NFTs 出现前还是

出现后, rTg4510 小鼠(过表达人 tau^{P301L})皮层 2/3 层的兴奋性神经元活性异常低下, 在不会产生 NFTs 的转基因小鼠 rTg21221(过表达人的野生型 tau)皮层中, 2/3 层兴奋性神经元活性同样异常低下。利用在体双光子钙成像, Marinković 等^[80]在另一个 tau 转基因小鼠(P301S)中也观察到同样的现象。在 rTg4510 和 rTg21221 小鼠中抑制 tau 蛋白表达后, 皮层 2/3 层兴奋性神经元的活性得到恢复^[79]。这些结果提示, 过表达 tau 蛋白可以抑制皮层兴奋性神经元的活性, 而且这一作用并不依赖于 NFTs 的存在, 可溶性的 tau 蛋白在此发挥主要作用。但过表达 tau 蛋白是否可抑制其他脑区如海马中神经元的活性, 目前还不清楚。

单纯过表达 tau 蛋白的转基因小鼠并不是 AD 的小鼠模型。那么, 在 AD 小鼠中过表达 tau 蛋白如何影响神经元的活性呢? Busche 等^[79]将 APP/PS1 小鼠分别与 rTg4510 和 rTg21221 小鼠进行了杂交。与之前报道的类似, 单纯 APP/PS1 小鼠的皮层 2/3 层部分兴奋性神经元异常活跃。有意思的是, 在 APP/PS1 小鼠中过表达 tau 蛋白后(APP/PS1 × rTg4510 或 APP/PS1 × rTg21221), 皮层中异常活跃的神经元显著减少, 提示 tau 蛋白可以抵消 Aβ 过多导致的皮层兴奋性神经元活性升高。然而, tau 蛋白过表达是否可以抵消 Aβ 过多导致的其他脑区如海马中兴奋性神经元活性升高, 目前尚不清楚。

脑电记录检测发现, hAPP-J20 小鼠皮层及海马中均存在癫痫样放电^[52]。在没有 tau 蛋白表达的 hAPP-J20 小鼠(hAPP-J20 × Tau^{-/-})中, 皮层癫痫样放电显著降低^[62]。在海马脑片的电生理检测中发现, GABA_A 受体拮抗剂 bicuculline 可以诱导 hAPP-J20 及对照小鼠 CA1 区癫痫样簇状放电(epileptiform bursting), tau 蛋白缺失则可阻止这一现象^[62]。与此类似, tau 蛋白的缺失可以抑制 PTZ(pentylene-tetrazole, GABA 拮抗剂)诱导的 hAPP-J20、APP23 和正常对照小鼠的癫痫发作^[62, 72]。这些结果提示, tau 蛋白介导了 Aβ 过多引起的神经环路/网络活动异常增强。Ittner 等^[72]进一步研究表明, Aβ 可促进 tau 蛋白磷酸化, 高度磷酸化的 tau 从轴突转移至树突, 树突中的 tau 可招募 Fyn 至 NMDAR/PSD-95

复合体, 导致 NMDAR 的 NR2 亚基磷酸化而使 NMDA 受体活性增强, 进而引起兴奋性神经毒性。Chin 等^[81-82]之前已经报道, 在兴奋性神经元中过表达 Fyn 可以进一步增强 hAPP/Aβ 导致的突触毒性及认知功能障碍; Roberson 等^[62]也发现, Fyn 过表达对 hAPP-J9 小鼠的癫痫发作及认知障碍有协同增强的效果, 而敲除 tau 基因则显著降低 hAPP-J9/Fyn 小鼠的癫痫发作并改善其认知功能。因此, Aβ-tau-Fyn 这一通路可能是 AD 小鼠中神经环路活动异常增强并最终导致认知障碍的重要原因。在突触传递层面的研究提示, tau 缺失可能通过增强抑制性神经元的活性而阻止 Aβ 引起的兴奋性神经元过度活跃。然而, 在细胞层面, tau 缺失是否真的能够增强抑制性神经元的活性? 是否可以阻止 Aβ 过多引起的皮层或海马兴奋性神经元过度活跃? 目前还不清楚。

通过以上的讨论可以看到, 无论是否有 Aβ 存在, 过表达 tau 蛋白都可以抑制兴奋性神经元的活性。而 tau 蛋白缺失则抑制了 hAPP 小鼠皮层及海马内的癫痫样放电及小鼠的癫痫发作, 提示 tau 缺失可阻止 hAPP/Aβ 引起的神经网络过度活跃。那么, 在 AD 患者脑中 tau 蛋白究竟是怎样影响神经元活性或神经环路/网络的活动的? 在 AD 病程的不同阶段, tau 蛋白对神经元及神经环路/网络活动的影响是否存在差异? 为了减轻 AD 患者脑中神经元活性或神经环路活动异常, 应该减少还是增加 tau 蛋白的表达? 这些问题均需要进一步的实验探究。

3 ApoE 与 AD 中的神经元及神经环路活性异常

ApoE 是一种载脂蛋白, 其主要作用是参与脂类运输, 在胆固醇代谢及心血管疾病中具有重要作用。人的 ApoE 包括 ApoE2、ApoE3 和 ApoE4 这 3 种类型。正常情况下, 脑中的 ApoE 主要在星形胶质细胞中表达, 但在应对衰老和应激的情况下, 神经元也可以生成 ApoE^[83]。与星形胶质细胞中合成的 ApoE 相比, 在衰老和应激过程中, 神经元内的

ApoE 更容易被降解而产生具有毒性的片段^[42]。

较早的研究发现,携带一个拷贝 *ApoE4* 的个体患 AD 的几率是正常人的 3~4 倍,而 2 个拷贝 *ApoE4* 携带者患 AD 的几率是正常人的 12 倍^[84-85]。*ApoE4* 也因此成为迟发型或散发型 AD 最主要的遗传学危险因素。虽然 *ApoE4* 在 AD 进程中的确切作用机制尚未完全阐明,但大量研究提示,*ApoE4* 可能通过促进淀粉样斑块的形成以及抑制 $A\beta$ 的清除而造成 $A\beta$ 的异常积累,从而参与 $A\beta$ 依赖的一系列毒性效应^[42]。另外,*ApoE4* 也可以通过非 $A\beta$ 依赖的途径而影响 AD 进程。有研究证实,神经元中的 *ApoE4* 在应对衰老或应激过程中会被降解而产生毒性片段,这些片段可促进 tau 蛋白的磷酸化,也会与线粒体相互作用而造成线粒体功能损伤,进而导致神经元死亡^[42]。

ApoE4 携带者发生颞叶癫痫的几率高于正常人^[86],提示 *ApoE4* 的表达可能引起神经网络活动异常。在 *ApoE4* 基因敲入小鼠 (*ApoE4-KI*) 的海马中,与记忆相关的 gamma 振荡及尖波涟漪 (slow wave ripples, SWR) 等均减少,小鼠也表现出认知功能损伤^[87]。同时,*ApoE4-KI* 小鼠海马齿状回门区的 GABA 神经元尤其是表达生长抑素 (somatostatin, SOM) 的神经元数量显著减少^[88]。特异性移除抑制性神经元中的 *ApoE4*,可以恢复 *ApoE4-KI* 小鼠海马中 GABA 神经元的数量、提升 gamma 振荡并改善其认知功能^[87]。在年龄较小的 *ApoE4-KI* 小鼠中,海马齿状回内 GABA 神经元数量没有减少,也检测不到 gamma 振荡降低^[87]。这些结果提示,*ApoE4* 可能通过减少抑制性神经元的数量而导致海马内神经环路异常进而引起认知功能损伤。给予 *ApoE4-KI* 小鼠 GABA 激动剂处理、或在海马中移植 GABA 能抑制性神经元的前体细胞,均可改善 *ApoE4-KI* 小鼠的认知功能^[89-90],进一步表明 GABA 神经元损伤是 *ApoE4* 引起认知障碍的重要因素。有趣的是,如果将 tau 移除,*ApoE4-KI* 小鼠海马中抑制性神经元的数量也得到恢复,并改善其认知功能^[88]。另外,在星形胶质细胞中特异性敲除 *ApoE4* 并不能阻止 *ApoE4-KI* 小鼠海马中抑制性神经元的丢失,也不能改善小鼠的认知功能^[91]。这些结果提示,神经元

而不是星形胶质细胞中表达的 *ApoE4* 是导致海马 GABA 神经元死亡的主要原因,而且 tau 介导了 *ApoE4* 引起的病理性损伤。

以上这些结果提示,在携带 *ApoE4* 的 AD 患者中,*ApoE4* 可以通过促进 $A\beta$ 累积及 tau 蛋白磷酸化而促进 AD 的进展,同时, $A\beta$ 累积以及衰老等因素可以诱导 *ApoE4* 在神经元中表达并产生神经毒性片段,这些片段在 tau 蛋白介导下引起海马中抑制性神经元数量减少或功能损伤,进而造成神经环路活动异常并最终导致认知功能障碍。

4 炎症反应与 AD 中神经元活性异常

多种神经退行性疾病均伴有神经炎症反应。在 AD 中,淀粉样斑块周围有大量小胶质细胞和星形胶质细胞聚集^[92]。即使在斑块出现之前的 AD 早期,小胶质细胞可能已经被激活并吞噬突触^[93]。近年来大量研究发现,小胶质细胞特异性表达的多个基因变异与 AD 密切相关^[1],进一步增加了人们对炎症反应影响 AD 的研究兴趣。虽然炎症反应中激活的小胶质细胞或星形胶质细胞如何影响 AD 还不完全清楚,但它们可能参与了 $A\beta$ 及 tau 蛋白的沉积、转运和清除等^[1]。除此之外, $A\beta$ 及 tau 的累积会导致小胶质细胞和星形胶质细胞形态及功能异常,这些异常的胶质细胞可能在 AD 的神经环路及神经元活性异常中发挥作用。

作为脑中的常住免疫细胞,小胶质细胞通过突触修剪而影响神经发育。在成年脑中,小胶质细胞通过与神经元和星形胶质细胞相互作用,对神经系统稳态的维持至关重要。之前的研究发现,抑制集落刺激因子 1 受体 (colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R) 可导致小胶质细胞缺失^[94]。给予小胶质细胞缺失小鼠低剂量的红藻氨酸 (kainic acid),可以诱发持续的癫痫发作,但在对照小鼠中此现象不明显,提示小胶质细胞可能抑制兴奋性神经元的过度活跃^[95]。进一步研究发现,活跃的神元经突触释放的 ATP,可以通过与小胶质细胞特异的 $P2Y_{12}$ 受体结合而诱导小胶质细胞突起朝向活化的

突触迁移,同时,ATP(来自于神经元或星形胶质细胞)可被小胶质细胞中的ATP/ADP水解酶CD39分解为ADP进而再生成AMP。AMP经CD73(小胶质细胞和神经元均可表达)催化生成腺苷(adenosine, ADO),ADO通过与其A1受体结合抑制兴奋性神经元的活性^[95]。有趣的是,在多个AD小鼠前脑组织中小胶质细胞上P2Y₁₂受体及CD39的表达均下降^[96-98],提示活化的小胶质细胞介导的ATP-AMP-ADO代谢通路异常可能参与了AD小鼠海马及皮层神经元过度活跃的调控。如果能对此进行验证,有可能为AD中神经元及神经环路活动异常的调控提供一个新的途径。

作为脑中数量最多的细胞,星形胶质细胞参与突触结构和功能的维持,并在神经环路/网络活动的调控中具有重要作用^[99]。在AD中,A β 及tau的累积或其他因素可导致星形胶质细胞形态和功能发生变异,从而对神经元活性、突触传递及突触可塑性、神经环路/网络活动产生影响,最终引起认知功能障碍。例如,Jo等^[100]在AD模型小鼠(*APP/PS1*和5 \times FAD)中发现,活化的星形胶质细胞通过合成和释放抑制性神经递质GABA影响海马齿状回颗粒细胞的活性及突触可塑性;Zott等^[60]发现寡聚态A β 可通过抑制星形胶质细胞对谷氨酸的重吸收而影响海马CA1神经元的活性;活化的星形胶质细胞可释放ATP,而且星形胶质细胞中高表达的碱性磷酸酶TNAP可以将ADP转变为ADO^[101],从而参与ATP-AMP-ADO代谢,AD情况下变异的星形胶质细胞也有可能通过影响ATP-AMP-ADO代谢通路而影响神经元的活性;AD患者海马齿状回门区的星形胶质细胞中存在3R tau的累积,在小鼠的这些星形胶质细胞中表达3R tau可导致其线粒体分布及功能损伤和ATP释放下降,PV神经元数量减少,并抑制了gamma振荡的产生(PMID: 33169029)。

综合以上讨论,AD中的炎症反应可导致小胶质细胞和星形胶质细胞结构和功能异常,这些异常的胶质细胞可能参与了神经元活性异常及神经环路活动障碍的调控。解析其中的机制有可能为揭示AD的病理机制并对其进行防治提供新的途径。

5 成体神经发生与AD中的神经元及神经环路活动异常

早期研究认为,哺乳动物脑中神经元的生成只发生在胚胎发育期和出生后很短的时间内。近30年来的研究却发现,成年哺乳动物包括人的海马齿状回中可持续生成新的神经元^[102]。解剖学和功能证据均证实,这些新生神经元可以整合到已经存在的神经环路中,并和多种认知功能如学习记忆、遗忘、情绪调控等密切相关^[103]。更重要的是,和齿状回中的成熟神经元(在胚胎发育期产生)相比,特定发育阶段的新生神经元(4~6周龄)显示出更强的突触可塑性,具体体现在诱导长时程增强(long term potentiation, LTP)产生所需的阈值较低以及相同刺激诱导产生的LTP幅度较高等^[104-105],提示新生神经元在海马的神经环路或网络活动中可能具有重要调控作用。事实上,Lacefield等发现,抑制小鼠海马新生神经元生成可导致海马神经网络活动增强^[106]。进一步的研究表明,齿状回新生神经元支配的靶细胞中约70%为GABA能抑制性中间神经元,刺激新生神经元可激活齿状回门区的GABA能抑制性中间神经元,因而对局部神经环路进行调控,进一步影响齿状回颗粒细胞层成熟神经元的活性^[107-108]。

有较多研究发现,和对照小鼠相比,AD小鼠海马中新生神经元数量减少^[103]。然而,也有AD小鼠海马中新生神经元数量增加的报道^[109]。这些差异可能与使用的AD模型、AD小鼠的年龄以及检测的新生神经元发育阶段不同等有关。除了数量变化外,AD小鼠中新生神经元的形态也出现异常。利用表达绿色荧光蛋白(GFP)的逆转录病毒标记新生神经元,通过激光共聚焦显微镜分析发现,AD小鼠海马中新生神经元的树突分支、树突长度及树突棘等均降低^[110-112]。另外,电生理检测表明,AD小鼠海马中新生神经元的功能整合出现障碍^[110]。这些结果提示,AD小鼠海马齿状回中经过成体神经发生产生的新神经元不正常。无论是数量还是形态的改变,异常的新生神经元都有可能导致海马局

部神经元活性、突触传递或神经环路活动异常,并进而引起认知功能损伤。事实上,有研究发现增加新生神经元的数量或改善新生神经元的形态(树突分支或树突棘密度等)可以改善AD小鼠的认知功能^[112-113],而抑制成体神经发生则与AD小鼠认知功能恶化具有相关性^[114-115]。有意思的是,抑制新生神经元的生成可以改善AD小鼠海马齿状回颗粒细胞的诱发突触后电流(eIPSC及eEPSC)和微小突触后电流(mIPSC及mEPSC)以及齿状回和CA1区的LTP^[116],提示异常的新生神经元可能影响AD小鼠海马内的神经元活性、突触传递及突触可塑性。

AD患者海马中新生神经元的数量也显著减少^[117-118],但新生神经元的形态是否异常还不清楚。另外,新生神经元减少或形态改变(如果有的话)是否导致AD患者海马中神经元活性及神经环路异常也不清楚。虽然AD小鼠海马中新生神经元出现异常,而且调控成体神经发生可以影响AD小鼠海马内的突触传递及突触可塑性,但异常的新生神经元如何影响海马中不同类型神经元的活性、是否导致局部神经环路活动异常等,仍有待进一步研究。怎样调控成体神经发生才能改善AD的病理变化及认知功能?一般认为,促进成体神经发生从而增加新生神经元的数量有利于AD病变及认知功能的改善。然而,考虑到AD海马中新生神经元的异常,仅仅增加新生神经元的数量未必对AD有利,甚至可能产生不利的影响,比如增多的异常新生神经元可能导致特定类型的神经元(比如抑制性神经元)活性异常增强,或导致神经环路结构发生改变,从而恶化AD的认知功能,除非在增加新生神经元数量的同时,改善成体神经发生的微环境,以增加健康而不是异常的新生神经元。另一方面,抑制成体神经发生也未必就一定不利于AD的改善,尤其是特异性减少异常新生神经元的生成可能也会对AD产生有益的影响。但如何做到特异性抑制AD海马中的异常新生神经元同时又不影响正常的新生神经元?现在还缺乏更有效的技术手段。总之,我们认为促进健康成体神经发生或抑制异常的新生神经元都可能有利于AD病变的改善,但需要开发更完善的技术手段以更有针对性地对

不同的新生神经元群体进行调控,同时调控成体神经发生影响AD的机制也有待进一步的深入研究。对于试图通过干细胞移植或体内转分化以增加AD海马中新的神经元的研 究^[119],同样需要考虑这些新的神经元是否正常。

6 结论

AD是一种由多种因素导致的神经退行性疾病。而且目前看来,AD可能是人类特有的一种疾病。虽然AD认知功能障碍的机制还不清楚,但越来越多的研究表明,无论是哪种因素,都可能是通过直接或间接影响与学习记忆密切相关的神经环路而引起AD的认知障碍。神经环路是否能够行使功能,与相关神经元的活性、突触传递及突触可塑性等密切相关。因此,解析AD中神经元活性变化的机制有助于阐明神经环路功能异常的原因,并为全面揭示AD认知障碍提供新的视点。如本文所述,特征性蛋白的异常聚集、*ApoE4*的表达、炎症反应及成体神经发生异常等都会造成神经元活性的改变以及神经环路活动的异常。但每一种因素都不是独立作用,而是相互影响的。

要想全面揭示AD中神经元、突触及环路异常的通路和机制,还有很多问题需要深入研究。(1) AD中A β 的异常聚集是如何引起的?尤其是不携带APP基因变异的散发型AD人群,A β 异常聚集的原因是什么?(2) AD脑中的A β 以多种形式存在,诱发AD病变的是哪种或哪几种类型的A β ?有没有介导A β 毒性作用的特异性受体?(3)除了高度磷酸化的tau和乙酰化的tau蛋白,还有哪些tau蛋白的修饰在AD进程中发挥作用?或者哪些位点、哪些类型的tau蛋白修饰可能具有保护性作用?tau蛋白的不同类型修饰是否相互影响?(4)在AD早期,A β 及tau聚集存在空间位置上的差异,二者的相互作用是如何发生的?(5)过表达tau可以抑制APP小鼠皮层神经元的活性,而在APP小鼠中缺失tau会抑制小鼠皮层及海马中的癫痫样放电。那么,为了减轻AD中神经元活性或神经环路活动异常,应该减少还是增加tau蛋白的表达?(6)A β

聚集为什么不会引起一些非人灵长类动物发生AD? 其脑中的tau蛋白或胶质细胞等与人类相比有哪些差异?(7) 制备理想的AD研究模型,例如能够整合AD多个致病因素的啮齿类或非人灵长类模型,或者类器官模型等。

参考文献(References)

- [1] Long J M, Holtzman D M. Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [2] Busche M A, Hyman B T. Synergy between amyloid-beta and tau in Alzheimer's disease[J]. *Nature Neuroscience* 2020, 23(10): 1183-1193.
- [3] Zott B, Busche M A, Sperling R A, et al. What happens with the circuit in Alzheimer's disease in mice and humans[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2018, 41: 277-297.
- [4] Busche M A, Konnerth A. Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2016, 371(1700): 20150429.
- [5] Palop J J, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17(12): 777-792.
- [6] Selkoe D J, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *Embo Molecular Medicine*, 2016, 8(6): 595-608.
- [7] Vishal S, Sourabh A, Harkirat S. Alois Alzheimer (1864-1915) and the Alzheimer syndrome[J]. *Journal of Medical Biography*, 2011, 19(1): 32-33.
- [8] Goedert M. Oskar Fischer and the study of dementia[J]. *Brain*, 2009, 132: 1102-1111.
- [9] Glenner G G, Wong C W. Alzheimers-disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1984, 120(3): 885-890.
- [10] Glenner G G, Wong C W. Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1984, 122(3): 1131-1135.
- [11] Masters C L, Simms G, Weinman N A, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome[J]. *PNAS*, 1985, 82(12): 4245-4249.
- [12] Kang J, Lemaire H G, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor[J]. *Nature*, 1987, 325(6106): 733-736.
- [13] Tanzi R E, Gusella J F, Watkins P C, et al. Amyloid beta-protein gene-CDNA, messenger-RNA distribution, and genetic-linkage near the Alzheimer locus[J]. *Science*, 1987, 235(4791): 880-884.
- [14] Stgeorgehyslop P H, Tanzi R E, Polinsky R J, et al. The genetic-defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome-21[J]. *Science*, 1987, 235(4791): 885-890.
- [15] Goldgaber D, Lerman M I, McBride O W, et al. Characterization and chromosomal localization of a CDNA-encoding brain amyloid of Alzheimer's disease[J]. *Science*, 1987, 235(4791): 877-880.
- [16] Mattson M P. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives[J]. *Physiological Reviews*, 1997, 77(4): 1081-1132.
- [17] Harris S S, Wolf F, De Strooper B, et al. Tipping the scales: Peptide-dependent dysregulation of neural circuit dynamics in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2020, 107(3): 417-435.
- [18] Vassar R, Bennett B D, Babu-Khan S, et al. β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE[J]. *Science*, 1999, 286(5440): 735-741.
- [19] Hussain I, Powell D, Howlett D R, et al. Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as β -secretase[J]. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 1999, 14(6): 419-427.
- [20] Sinha S, Anderson J P, Barbour R, et al. Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain[J]. *Nature*, 1999, 402(6761): 537-540.
- [21] Yan R Q, Bienkowski M J, Shuck M E, et al. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity[J]. *Nature*, 1999, 402(6761): 533-537.
- [22] Edbauer D, Winkler E, Regula J T, et al. Reconstitution of γ -secretase activity[J]. *Nature Cell Biology*, 2003, 5(5): 486-488.
- [23] Kimberly W T, LaVoie M J, Ostaszewski B L, et al. γ -secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2[J]. *PNAS*, 2003, 100(11): 6382-6387.
- [24] Takami M, Nagashima Y, Sano Y, et al. γ -secretase: Successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of β -carboxyl terminal fragment [J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(41): 13042-13052.
- [25] Haass C, Kaether C, Thinakaran G, et al. Trafficking and proteolytic processing of APP[J]. *Cold Spring Har-*

- bor Perspectives in Medicine, 2012, 2(5): a006270.
- [26] Mutations APP[EB/OL]. [2021-05-30]. <https://www.alzforum.org/mutations/app>.
- [27] Jonsson T, Atwal J K, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline[J]. Nature, 2012, 488(7409): 96-99.
- [28] Liu Y W, He Y H, Zhang Y X, et al. Absence of A673T variant in APP gene indicates an alternative protective mechanism contributing to longevity in Chinese individuals[J]. Neurobiology of Aging, 2014, 35(4): 935.e11-2.
- [29] Mutations PSEN-2[EB/OL]. [2021-04-30]. <https://www.alzforum.org/mutations/psen-1>.
- [30] Mutations PSEN-2[EB/OL]. [2021-05-29]. <https://www.alzforum.org/mutations/psen-2>.
- [31] Tanzi R E. The genetics of Alzheimer disease[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012, 2(10): a006296.
- [32] Haass C, Schlossmacher M G, Hung A Y, et al. Amyloid β -peptide is produced by cultured-cells during normal metabolism[J]. Nature, 1992, 359(6393): 322-325.
- [33] Abramov E, Dolev I, Fogel H, et al. Amyloid- β as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses[J]. Nature Neuroscience, 2009, 12(12): 1567-1576.
- [34] Mucke L, Selkoe D J. Neurotoxicity of amyloid β -protein: Synaptic and network dysfunction[J]. Cold Spring Harb Perspectives in Medicine, 2012, 2(7): a006338.
- [35] Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain A β by neprilysin[J]. Science, 2001, 292(5521): 1550-1552.
- [36] Vekrellis K, Ye Z, Qiu W Q, et al. Neurons regulate extracellular levels of amyloid beta-protein via proteolysis by insulin-degrading enzyme[J]. Journal of Neuroscience, 2000, 20(5): 1657-1665.
- [37] Eckman E A, Reed D K, Eckman C B. Degradation of the Alzheimer's amyloid beta peptide by endothelin-converting enzyme[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(27): 24540-24548.
- [38] Ickford F, Masliah E, Britschgi M, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice[J]. Journal of Clinical Investigation, 2008, 118(6): 2190-2199.
- [39] Lipinski M M, Zheng B, Lu T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease[J]. PNAS, 2010, 107(32): 14164-14169.
- [40] Hur J Y, Frost G R, Wu X Z, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease[J]. Nature, 2020, 586(7831): 735-740.
- [41] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice[J]. Nature, 2013, 493(7434): 674-678.
- [42] Najm R, Jones E A, Huang Y D. Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. Molecular Neurodegeneration, 2019, 14(1): 24.
- [43] Selkoe D J. The molecular pathology of Alzheimer's disease[J]. Neuron, 1991, 6(4): 487-498.
- [44] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the etiology of Alzheimer's disease[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 1991, 12(10): 383-388.
- [45] Hsia A Y, Masliah E, McConlogue L, et al. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models[J]. PNAS, 1999, 96(6): 3228-3233.
- [46] Shankar G M, Li S M, Mehta T H, et al. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory[J]. Nature Medicine, 2008, 14(8): 837-842.
- [47] Walsh D M, Klyubin I, Fadeeva J V, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*[J]. Nature, 2002, 416(6880): 535-539.
- [48] Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies A β -induced synaptic depression and dendritic spine loss[J]. Neuron, 2006, 52(5): 831-843.
- [49] Hanseeuw B J, Betensky R A, Schultz A P, et al. Fluorodeoxyglucose metabolism associated with tau-amyloid interaction predicts memory decline[J]. Annals of Neurology, 2017, 81(4): 583-596.
- [50] Vossel K A, Ranasinghe K G, Beagle A J, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease[J]. Annals of Neurology, 2016, 80(6): 858-870.
- [51] Bakker A, Krauss G L, Albert M S, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment[J]. Neuron, 2012, 74(3): 467-474.
- [52] Palop J J, Chin J, Roberson E D, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2007, 55(5): 697-711.
- [53] Sanchez P E, Zhu L, Verret L, et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. PNAS, 2012, 109(42): E2895-E2903.
- [54] Busche M A, Eichhoff G, Adelsberger H, et al. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Science, 2008, 321(5896): 1686-1689.

- [55] Busche M A, Chen X W, Henning H A, et al. Critical role of soluble amyloid- β for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. PNAS, 2012, 109(22): 8740-8745.
- [56] Grienberger C, Rochefort N L, Adelsberger H, et al. Staged decline of neuronal function in vivo in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Nature Communications, 2012, 3: 774.
- [57] Rudinskiy N, Hawkes J M, Betensky R A, et al. Orchestrated experience-driven Arc responses are disrupted in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Nature Neuroscience, 2012, 15(10): 1422-1429.
- [58] Siskova Z, Justus D, Kaneko H, et al. Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2014, 84(5): 1023-1033.
- [59] Johnson E C B, Ho K, Yu G Q, et al. Behavioral and neural network abnormalities in human APP transgenic mice resemble those of App knock-in mice and are modulated by familial Alzheimer's disease mutations but not by inhibition of BACE1[J]. Molecular Neurodegeneration, 2020, 15(1): 53.
- [60] Zott B, Simon M M, Hong W, et al. A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation[J]. Science, 2019, 365(6453): 559-565.
- [61] Verret L, Mann E O, Hang G B, et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model[J]. Cell, 2012, 149(3): 708-721.
- [62] Roberson E D, Halabisky B, Yoo J W, et al. Amyloid-beta/Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease[J]. Journal of Neuroscience, 2011, 31(2): 700-711.
- [63] Cardin J A, Carlen M, Meletis K, et al. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses[J]. Nature, 2009, 459(7247): 663-667.
- [64] Sohal V S, Zhang F, Yizhar O, et al. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance[J]. Nature, 2009, 459(7247): 698-702.
- [65] Walker L C, Jucker M. The exceptional vulnerability of humans to Alzheimer's disease[J]. Trends in Molecular Medicine, 2017, 23(6): 534-545.
- [66] Roberson E D, Scarce-Levie K, Palop J J, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Science, 2007, 316(5825): 750-754.
- [67] Wang Y P, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2016, 17(1): 5-21.
- [68] Grundkeiqbal I, Iqbal K, Quinlan M, et al. Microtubule-associated protein-tau: A component of alzheimer paired helical filaments[J]. Journal of Biological Chemistry, 1986, 261(13): 6084-6089.
- [69] Grundkeiqbal I, Iqbal K, Tung Y C, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein-tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology[J]. PNAS, 1986, 83(13): 4913-4917.
- [70] Kosik K S, Joachim C L, Selkoe D J. Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer-disease[J]. PNAS, 1986, 83(11): 4044-4048.
- [71] Matsuo E S, Shin R W, Billingsley M L, et al. Biopsy-derived adult human brain tau is phosphorylated at many of the same sites as Alzheimers-disease paired helical filament-tau[J]. Neuron, 1994, 13(4): 989-1002.
- [72] Ittner L M, Ke Y D, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models[J]. Cell, 2010, 142(3): 387-397.
- [73] Hartig W, Stieler J, Boerema A S, et al. Hibernation model of tau phosphorylation in hamsters: Selective vulnerability of cholinergic basal forebrain neurons-implications for Alzheimer's disease[J]. European Journal of Neuroscience, 2007, 25(1): 69-80.
- [74] Ittner A, Asih P R, Tan A R P, et al. Reduction of advanced tau-mediated memory deficits by the MAP kinase p38 γ [J]. Acta Neuropathologica, 2020, 140(3): 279-294.
- [75] Ittner A, Chua S W, Bertz J, et al. Site-specific phosphorylation of tau inhibits amyloid-beta toxicity in Alzheimer's mice[J]. Science, 2016, 354(6314): 904-908.
- [76] Morris M, Knudsen G M, Maeda S, et al. Tau post-translational modifications in wild-type and human amyloid precursor protein transgenic mice[J]. Nature Neuroscience, 2015, 18(8): 1183-1189.
- [77] Min S W, Cho S H, Zhou Y G, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy[J]. Neuron, 2010, 67(6): 953-966.
- [78] Min S W, Chen X, Tracy T E, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits[J]. Nature Medicine, 2015, 21(10): 1154-1162.
- [79] Busche M A, Wegmann S, Dujardin S, et al. Tau impairs neural circuits, dominating amyloid- β effects, in Alzheimer models *in vivo*[J]. Nature Neuroscience 2019, 22(1): 57-64.
- [80] Marinković P, Blumenstock S, Goltstein P M, et al. *In vivo* imaging reveals reduced activity of neuronal circuits in a mouse tauopathy model[J]. Brain, 2019, 142: 1051-1062.
- [81] Chin J, Palop J J, Yu G Q, et al. Fyn kinase modulates synaptotoxicity, but not aberrant sprouting, in human am-

- ylloid precursor protein transgenic mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(19): 4692–4697.
- [82] Chin J, Palop J J, Puolivali J, et al. Fyn kinase induces synaptic and cognitive impairments in a Transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25(42): 9694–9703.
- [83] Mahley R W, Huang Y D. Apolipoprotein E sets the stage: Response to injury triggers neuropathology[J]. *Neuron*, 2012, 76(5): 871–885.
- [84] Corder E H, Saunders A M, Strittmatter W J, et al. Gene dose of apolipoprotein-E type-4 allele and the risk of Alzheimers-disease in late-onset families[J]. *Science*, 1993, 261(5123): 921–923.
- [85] Strittmatter W J, Saunders A M, Schmechel D, et al. Apolipoprotein-E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type-4 allele in late-onset familial Alzheimer disease[J]. *PNAS*, 1993, 90(5): 1977–1981.
- [86] Kauffman M A, Consalvo D, Moron D G, et al. ApoE epsilon 4 genotype and the age at onset of temporal lobe epilepsy: A case-control study and meta-analysis[J]. *Epilepsy Research*, 2010, 90(3): 234–239.
- [87] Gillespie A K, Jones E A, Lin Y H, et al. *Apolipoprotein E4* causes age-dependent disruption of slow gamma oscillations during hippocampal sharp-wave ripples[J]. *Neuron*, 2016, 90(4): 740–751.
- [88] Andrews-Zwilling Y, Bien-Ly N, Xu Q, et al. *Apolipoprotein E4* causes age- and tau-dependent impairment of gabaergic interneurons, leading to learning and memory deficits in mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(41): 13707–13717.
- [89] Tong L M, Yoon S Y, Andrews-Zwilling Y, et al. Enhancing GABA signaling during middle adulthood prevents age-dependent GABAergic interneuron decline and learning and memory deficits in *ApoE4* mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(7): 2316–2322.
- [90] Tong L M, Djukic B, Arnold C, et al. Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in *ApoE4* knock-in mice without or with A β accumulation[J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(29): 9506–9515.
- [91] Knoferle J, Yoon S Y, Walker D, et al. *Apolipoprotein E4* produced in GABAergic interneurons causes learning and memory deficits in mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(42): 14069–14078.
- [92] Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease: A brief review of the basic science and clinical literature[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, 2(1): a006346.
- [93] Hong S, Beja-Glasser V F, Nfonoyim B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712–716.
- [94] Elmore M R P, Najafi A R, Koike M A, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain[J]. *Neuron*, 2014, 82(2): 380–397.
- [95] Badimon A, Strasburger H J, Ayata P, et al. Negative feedback control of neuronal activity by microglia[J]. *Nature*, 2020, 586(7829): 417–423.
- [96] Krasemann S, Madore C, Cialic R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Immunity*, 2017, 47(3): 566–581.e9.
- [97] Wang Y M, Cella M, Mallinson K, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model[J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1061–1071.
- [98] Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1276–1290.e17.
- [99] Santello M, Toni N, Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(2): 154–166.
- [100] Jo S, Yarishkin O, Hwang Y J, et al. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(8): 886–896.
- [101] Grkovic I, Drakulic D, Martinovic J, et al. Role of ectonucleotidases in synapse formation during brain development: Physiological and pathological implications[J]. *Current Neuropharmacology*, 2019, 17(1): 84–98.
- [102] Gage F H. Adult neurogenesis in mammals[J]. *Science*, 2019, 364(6443): 827–828.
- [103] Toda T, Parylak S L, Linker S B, et al. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease[J]. *Molecular Psychiatry*, 2019, 24(1): 67–87.
- [104] Ge S Y, Yang C H, Hsu K S, et al. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain[J]. *Neuron*, 2007, 54(4): 559–566.
- [105] Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus[J]. *Nature*, 2004, 429(6988): 184–187.
- [106] Lacefield C O, Itskov V, Reardon T, et al. Effects of adult-generated granule cells on coordinated network activity in the dentate gyrus[J]. *Hippocampus*, 2012, 22(1): 106–116.
- [107] Drew L J, Kheirbek M A, Luna V M, et al. Activation

- of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons[J]. *Hippocampus*, 2016, 26(6): 763–778.
- [108] Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility—linking memory and mood[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(6): 335–346.
- [109] Jin K L, Galvan V, Xie L, et al. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP(sw, Ind))mice[J]. *PNAS*, 2004, 101(36): 13363–13367.
- [110] Sun B G, Halabisky B, Zhou Y G, et al. Imbalance between GABAergic and glutamatergic transmission impairs adult neurogenesis in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(6): 624–633.
- [111] Krezymon A, Richetin K, Halley H, et al. Modifications of hippocampal circuits and early disruption of adult neurogenesis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *PloS One*, 2013, 8(9): e76497.
- [112] Richetin K, Leclerc C, Toni N, et al. Genetic manipulation of adult-born hippocampal neurons rescues memory in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2015, 138: 440–455.
- [113] Wang J M, Singh C, Liu L F, et al. Allopregnanolone reverses neurogenic and cognitive deficits in mouse model of Alzheimer's disease[J]. *PNAS*, 2010, 107(14): 6498–6503.
- [114] Hollands C, Tobin M K, Hsu M, et al. Depletion of adult neurogenesis exacerbates cognitive deficits in Alzheimer's disease by compromising hippocampal inhibition[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2017, 12(1): 64.
- [115] Choi S H, Bylykbashi E, Chatila Z K, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. *Science*, 2018, 361(6406): eaan8821.
- [116] Zhang X Q, Mei Y F, He Y, et al. Ablating adult neural stem cells improves synaptic and cognitive functions in Alzheimer models [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(1): 89–105.
- [117] Moreno-Jimenez E P, Flor-Garcia M, Terreros-Roncal J, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(4): 554–560.
- [118] Tobin M K, Musaraca K, Disouky A, et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 974–982.e3.
- [119] Guo Z Y, Zhang L, Wu Z, et al. *In vivo* direct reprogramming of reactive glial cells into functional neurons after brain injury and in an Alzheimer's disease model [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(2): 188–202.

Research progress in aberrant neuronal and circuit activity in Alzheimer's disease

SUN Binggui^{1,2}

1. Zhejiang University School of Brain Science and Brain Medicine, Hangzhou 310058, China

2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Abstract The extracellular deposition of the amyloid β ($A\beta$) and the intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) are hallmarks of the Alzheimer's disease (AD). Abnormal accumulation of the $A\beta$ and the tau (the major components of the NFTs) in the brain induces the aberrant activity of neurons and the structural/functional deficits of neural circuits, which may account for the cognitive impairments in the AD patients. This paper briefly reviews the generation of the $A\beta$ and the tau, and then focuses on the abnormal activities of neurons and neural circuits induced by the $A\beta$ and the tau. Meanwhile, the effects of the apolipoprotein E (ApoE), the neuroinflammation and the abnormal adult neurogenesis on the aberrant activities of neurons and neural circuits in the AD patients are discussed. It is hoped that these discussions will provide insights into the mechanisms underlying the cognitive dysfunctions in the AD patients.

Keywords Alzheimer's disease; Amyloid β peptide; tau; neuronal activity; neural circuit; cognitive dysfunction ●



(责任编辑 王志敏)