

神经再生与阿尔茨海默病的研究进展

叶小连 张晋萍 郭蕊 曹慧

210008 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部(叶小连、张晋萍、郭蕊); 210009 南京, 中国药科大学基础医学与临床药学学院(叶小连、郭蕊、曹慧)

通信作者: 张晋萍, Email: zjp16500@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.012

【摘要】 随着世界人口老龄化, 阿尔茨海默病(AD)的发病率逐渐升高, 严重影响人类健康和生命, 迫切需要有效的治疗方法。近年来, 随着遗传学原理和基因敲除技术在神经领域的广泛应用, 科学家发现, 伴随遗传基因缺失的AD的海马和皮层的神经再生也受到影响。神经元缺失是AD的一个重要病理特征, 诱导神经再生、替代AD中死亡、即将死亡和功能退化的神经元可能是一种能够扭转AD的治疗方法。成年神经再生不仅为治疗治愈AD开拓了广阔的前景, 还有利于深入研究AD的病因及发病机制。

【关键词】 阿尔茨海默病; 基因敲除; 神经再生; 神经元; 综述

Research progress of neurogenesis and Alzheimer disease Ye Xiaolian, Zhang Jinping, Guo Rui, Cao Hui
Pharmacy Department, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China(Ye XL, Zhang JP, Guo R); School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China(Ye XL, Guo R, Cao H)
Corresponding author: Zhang Jinping, Email: zjp16500@163.com

【Abstract】 With the aging of the world population, the incidence of Alzheimer disease (AD) increases gradually, which seriously affects human life. Therefore, effective treatment is urgently needed. In recent years, with the extensive application of genetic theory and gene knockout technology in the field of neurology, scientists have found that the neurogenesis of hippocampus and cortex is also affected by AD with genetic deletion. As neuron loss is a very important pathological feature of AD, neurons that induce nerve regeneration and replace death and functional degeneration in AD may be a cure for reversing AD. Adult neurogenesis not only opens up broad prospects for AD treatment, but also explores the etiology and pathogenesis of AD. Therefore, understanding the pathogenesis of adult neurogenesis may put forward a new strategy for the treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Gene knockout; Neurogenesis; Neuron; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以进行性认知障碍和记忆损伤为特征的中枢神经系统退行性疾病, 其病理特点包括神经元缺失, β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)组成的细胞外老年斑块累积和细胞内tau蛋白磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)^[1], 常见于大脑皮层、海马及嗅球等脑区和结构。临床主要表现为进行性认知损害, 记忆缺失。目前全球约有四千四百万痴呆患者, 其中AD患者占50%~75%^[2]。随着世界人口老龄化的日益加重, AD已成为一个严重危害人类健康的社会问题。神经再生(neurogenesis)是具有自我更新能力的神经干细胞(neural stem cells, NSCs)经过迁移、增殖, 最终分化为具有特定功能的神经细胞的过程^[3]。成年神经再生发生在出生后的大脑的特定区域, 包括海马齿状回颗粒下

层(subgranular zone, SGZ)和侧脑室周围的脑室下区(subventricular zone, SVZ)^[4]。神经再生涉及多个神经源性的过程, 包括神经元前体细胞分化、未成熟的神经元迁移、新生神经元的存活以及向中枢神经系统的整合^[3]。研究表明, 成年神经再生不仅对脑损伤引起的受损神经元和胶质细胞修复至关重要, 也对海马突触可塑性和学习记忆^[5-6]以及嗅觉系统具有重要作用^[7-8]。可见, AD作为常见的神经系统疾病, 与神经细胞损伤和神经再生不足密切相关。本文将对近年来关于神经再生与AD病理和相关信号分子之间的相关性研究进行综述, 主要阐述AD的相关信号分子对神经再生的影响, 从神经再生的角度为AD的治疗提供新思路。

一、神经再生与AD的相关性

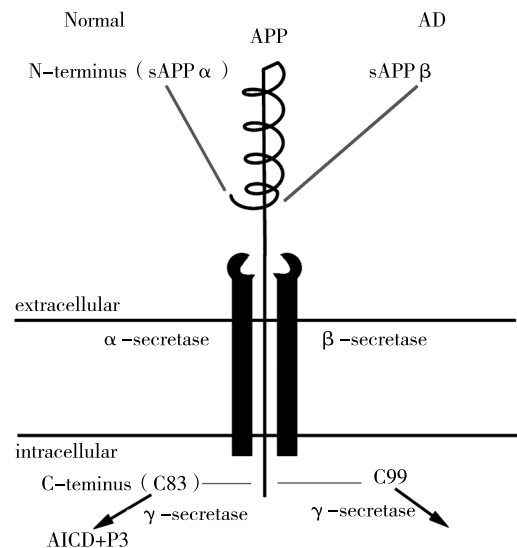
神经再生是多种因素共同调节的过程, 再生的

细胞通过增殖、分化、迁移到达损伤的部位代替损伤细胞发挥功能^[3]。而且,神经元再生受损的发生可能早于标志性的病变和神经元缺失^[9]。神经退行性疾病与神经细胞的损伤、神经再生不足密切相关。AD患者脑内存在大量神经元的持续破坏,损伤的神经元主要在海马CA1区。AD患者脑内持续的神经受损以及海马神经再生不足加速了AD病程的发展^[10]。研究成年神经细胞再生的发生过程以及神经细胞再生与神经退行性病变的关系,将具有广泛的神经科学意义以及临床应用价值。因而设想,如果能够人为改善在体的成熟神经元的再生能力,可能对于成年脑具有潜在的保护效应^[11]。

二、神经再生与AD病理相关的分子机制

研究表明,海马的可塑性程度对于AD的发生、发展有重要作用,而神经再生的损伤可能损害海马、嗅觉系统及其相关神经回路的可塑性程度^[12],因此这种神经源性损伤可能会进一步导致这些脑区的神经元脆弱性和功能损害,学习能力降低及处理疾病特征的新信息的能力受损。并且,嗅觉和海马功能障碍可能因为在齿状回的SVZ和SGZ神经发生受损而增强。事实上,神经再生也受多种内源性和外源性因素的调节,包括神经营养因子、神经递质系统、激素、蛋白激酶和应激等,这些因素动态地影响神经再生的不同阶段。一些信号分子也可以调控海马神经再生^[13]。最引人注目的是,AD病理的中心分子在胚胎和成人脑的神经再生方面起到调节作用,这表明这些蛋白质的功能紊乱可能会影响神经信号。在这里,我们主要阐述AD病理相关的信号分子与神经再生的关系,以及AD病理状态下神经发生的相应改变。

1. 淀粉样蛋白前体物质(APP)的代谢和A β 的产生: APP是一种一型跨膜蛋白,经一系列的酶降解而来,APP在脑内有两种代谢途径,分别经 α -分泌酶和 β -分泌酶分解。其中 β -分泌酶途径是产生A β 的主要代谢途径,即APP先经 β -分泌酶的作用,产生一大的N末端片段(sAPP β)和小的跨膜片段(C99),后者再经 γ -分泌酶作用产生有细胞毒性的A β 和另一胞内片段APP胞内结构域(APP intracellular domain, AICD);另一种是非产生A β 的代谢途径:先经 α -分泌酶分解产生较大的N末端片段(sAPP α)和跨膜片段(C83),后者再经 γ -分泌酶作用产生P3和另一胞内片段AICD^[14]。在正常生理情况下,APP主要经 α -分泌酶分解^[15]。但是在APP基因突变、氧化应激、缺氧、炎症等病理情况下,APP主要经 β 途径代谢,导致A β 沉积,促使AD疾病的发生^[16](图1)。



注: 第一条代谢途径: APP先经 β -secretase产生sAPP β 和C99, C99经 γ -secretase产生细胞毒性作用的A β 和AICD; 第二条代谢途径: APP经 α -secretase分解产生sAPP α 和C83, C83再经 γ -secretase产生P3和AICD。在AD患者中, APP代谢途径主要为 β 途径, β -分泌酶和 γ -分泌酶的表达和活性增强, α -分泌酶蛋白表达及活性减弱导致A β 沉积。APP: 淀粉样蛋白前体物质; AICD: APP胞内结构域; α -secretase, α -分泌酶; sAPP α , 可溶性APP α 片段; β -secretase, β -分泌酶; γ -secretase, γ -分泌酶; sAPP β : 可溶性APP β 片段

图1 APP的两条代谢途径

2. α -分泌酶在神经再生和AD中的作用: α -分泌酶是一类膜结合蛋白,作用部位可在细胞膜表面或细胞内,也可以两者都有。一些结果显示,金属蛋白酶解离素(adisintegrin-metalloproteinases, ADAMs)家族中的ADAM10和ADAM17尤其被认为有 α -分泌酶体内活性^[17-18]。Suh等^[19]研究发现,两种罕见的ADAM10结构域的突变可导致前区伴侣分子功能损伤, α -分泌酶活性降低,成年海马神经发生减少而可引起晚发型AD, Katakowski等^[20]描述过ADAM10和ADAM17在SVZ的定位和功能,他们还指出,ADAM17在SVZ独立的和聚集的细胞中表达,也在室管膜细胞与侧脑室接触的细胞表达,并且ADAM17主要在SVZ的神经母细胞表达而非星形胶质细胞。因此, α -分泌酶活性的改变可以调节神经再生和AD。

另一个最近发现的表现出 α -分泌酶活性的酶是BACE2,是由518个氨基酸组成的单跨膜天冬氨酸蛋白酶。BACE2的编码序列和 β 分泌酶BACE1大约有50%相同。而BACE1是一种具有 β -分泌酶活性的APP切割酶,尽管对BACE1的功能研究很广泛,但BACE2的功能仍然未知。例如有研究表明小鼠BACE1的缺失导致海马区星形细胞增生,神经发生减少,并且, BACE1可能是通过Jag1-Notch信号

通路调节小鼠神经再生过程^[21]。研究表明, BACE2切割APP的苯丙氨酸19位点和20位点, 这是与 α -分泌酶切割位点相邻的两个位点, 推测BACE2可能作为一种替代型 α -分泌酶和BACE1的拮抗剂^[22]。但是BACE2能否直接调节神经再生至今尚无报道。

3. γ -分泌酶在神经再生和AD中的作用: γ -分泌酶是负责APP剪切过程中的3种酶中研究最早和最广泛的, 但是, 由于 γ -分泌酶组成成分的复杂性, 至今人们对它的了解尚不清楚。目前, γ -分泌酶被认为是一种高分子量的复合体, 至少包含4种跨膜蛋白^[23-24]: 早老素(presenilin, PS)1, NCT(nicastrin), 前咽缺陷蛋白-1(anterior-pharynx-defective 1), PEN2(presenilin enhancer 2)。APP和PS1/2突变是引起家族性AD的主要原因^[25]。同样, 多项研究在小鼠模型中证明了PS1/2可引起AD样神经退行性病变^[26-29]。而且, 前额特异性敲除NCT也可以引起进行性神经退行性病变^[30-32]。以上这些研究表明, γ -分泌酶组件中的PS1和NCT对于神经元的存活具有重要作用。有趣的是, Chen等^[33]的一项研究, 前脑特异敲除PS1/2小鼠在7~9和18~20个月均表现出细胞增殖增加且海马中新生神经元增加, 这提示在神经退行性病变的早期或晚期都有神经发生。而且, Liu等^[34]最近利用前额特异性敲除NCT小鼠模型发现3个月时小鼠大脑皮层和海马表现出强烈的神经发生和星形胶质细胞再生, 而神经元尚未受损, 但是细胞增殖增加且有新的神经元产生。由此证明在前脑特异性敲除NCT的神经退行性小鼠模型中, 神经再生早于神经元的损伤。因此, γ -分泌酶可能是同时AD发病和调节神经再生的关键信号分子。

4. APP及其代谢产物在神经再生和AD中的作用: APP属于进化保守的I型跨膜蛋白家族, 包括淀粉样前体蛋白1和2(APLP1和APLP2)^[35]。APP/APLP2, APLP1/APLP2基因敲除小鼠的致死性表明这些蛋白质在小鼠发育中和出生后具有重要功能^[36-37]。APP在中枢神经系统发育和神经元分化过程中表达增加, 增加的APP可以通过神经源素2(neurogenin 2, Ngn2)刺激神经元的分化^[38]。Wang等^[39]研究发现, APP可以通过调节 γ -氨基丁酸能的神经传递调控成年海马神经发生, 并且APP功能紊乱可能导致神经再生损伤以及AD相关的病理状态。然而, APP及其代谢产物的生理作用在很大程度上仍然是未知的。Schmitz等^[40]和Meng等^[41]研究发现, sAPP作为 α -分泌酶裂解APP后释放的一个裂解产物, 参与了细胞增殖的调节。最近Pan等^[42]研究发现过表达hAPP(hAPP-15)的小鼠与野生型小鼠相比, 齿状回的神经发生损伤更严重。并且, A β

的表达量增加或者减少并不会显著影响新生神经元的数目。因此, hAPP可能是抑制成年神经发生的一个重要因素, 相反, A β 并不会直接影响神经发生。AICD是 γ -分泌酶切割APP产生的胞内片段, 过表达AICD产生AD样病理特征, 表现出过度磷酸化、记忆损伤等^[43]。Ghosal等^[44]利用AICD转基因小鼠研究发现, 虽然过表达AICD的小鼠神经分化未受影响, 但是齿状回增殖细胞减少, 神经发生受损, 由此进一步证明AICD过表达导致神经发生的损害而造成记忆缺失。同时, 作者也利用敲除APP, 过表达AICD的小鼠模型证明了神经发生的损伤与A β 无关。

5. tau蛋白磷酸化在神经再生和AD中的作用: tau蛋白过度磷酸化是一种在NFT的形成中的早期事件。Oddo等^[45]用3xTg-AD小鼠阐明淀粉样蛋白和tau病理关系。tau蛋白磷酸化在神经干细胞中对有丝分裂、轴突运输、过程延伸和神经元成熟等方面的影响也较为深远。

Demars等^[46]一项研究表明, 幼年APP^{swe}/PS1E9小鼠, SVZ神经干细胞的增殖和早期分化受损, 神经发生区域的A β 稳态水平较低, 但tau蛋白磷酸化急剧增加。重要的是, 早在2月龄, 就观察到磷酸化tau蛋白增加。已知与tau蛋白功能相关的磷酸化位点有丝氨酸和苏氨酸, 提示丝氨酸和苏氨酸激酶在AD中起重要作用。有超过十种的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可在体外磷酸化tau蛋白。其中糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)是Wnt信号通路的一个组成部分, 在成年神经发生、微管的动态和快速轴突运输方面中起着重要的作用^[47]。Maurer等^[48]研究发现, GSK3在哺乳动物胚胎干细胞神经发生的诱导和成人SVZ区神经发生的调控方面扮演重要角色, 表明在成年鼠神经发生区域, tau蛋白磷酸化可能改变。Joseph等^[49]利用anti-aggregant tauRD Δ KPP小鼠模型, 即tau蛋白以一种非聚集的方式增加, 发现在抑制tau蛋白积聚的小鼠中, 其海马区干细胞增殖显著增加, 表明tau蛋白以非聚集的方式增加时可通过Wnt信号通路促进海马神经发生。但是Komuro等^[50]利用hTau转基因小鼠tau病理模型研究发现, hTau小鼠在2月龄时两个脑区的神经发生就显著减少, 而此模型2月龄的小鼠尚未表现出tau蛋白大量积聚。

三、神经再生与AD病理发生的时间关系

大量证据表明, SVZ和齿状回(DG)区的神经发生随着年龄增加而减少, 这就意味着在某种程度上在AD患者中损伤的学习记忆和降低的认知能力可能伴随神经发生减少^[51]。例如, Brinton和Wang^[52]

研究表明在老龄化的AD脑中,祖细胞分化的范围和数目显著降低。而Laske等^[53]的研究表明一个标志神经干细胞因子水平,支持大脑中的神经再生的造血生长因子(SCF),在AD脑患者的血清和脑脊液中降低。但是Jin等^[54]研究对AD患者脑组织进行检验发现非成熟神经元增加。

在生命早期神经再生越来越明显,这就意味着神经再生很可能是伴随发育过程的促进因素而非神经功能失调的表现。Drmes等^[46]的研究表明,在APP^{swe}/PS1 Δ E9转基因小鼠中,神经再生损伤发生在淀粉样蛋白沉积之前。早期神经再生,发生在AD病理(如神经元丢失、A β 积累和炎症等)之前,这可能提示,AD相关蛋白的表达直接损害成人大脑的神经发生,并导致疾病。这与我们之前的研究相一致^[34]。由于AD病理呈进行性,因此,对于何种条件下神经发生的损害致病,以及何种条件下的改变是AD病理学的下游效应,这仍有待确定。然而,神经和AD途径之间的分子联系总结表明,神经发生应该是AD病理的一个组成部分,而且很可能是较神经元损伤和神经炎症等更早期的一个事件。

四、展望

目前,AD相关的神经再生理论已逐渐应用于药理学研究中。研究者希望通过药物干预促进疾病后的神经再生、替代损伤神经元,并缓解疾病症状。目前,已有的动物实验大多集中在一些中药研究。例如,Ye等^[55]在3xTg-AD小鼠中研究发现中药复方制剂PM012显著改善记忆缺失。利用5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)定量标记方法显示,BrdU阳性信号较控制组显著增加,表明给药组较控制组有显著增加的神经再生现象,并且主要是通过上调脑源性神经营养因子(BDNF)来实现的。Rockenstein等^[56]利用同样的方法,在APP转基因小鼠中发现,注射脑活素(CBL)的小鼠较控制组出现增殖显著增加而凋亡减少的现象,因此,促营养剂脑活素通过保护神经干细胞和降低凋亡效率促进神经再生,从而改善小鼠神经退行病变。Li等^[57]利用Tg2576 AD转基因小鼠模型研究发现,淫羊藿可以改善AD模型小鼠的记忆功能,降低脑内的A β 和APP水平,也可以增强小鼠海马的神经发生。

但目前的研究还存在诸多问题。第一,由于神经再生与AD相关的信号分子的基础研究尚存在争议,对神经再生的药物干预依然停留在动物实验阶段,正式进入临床研究的尚未报道。而且,动物疾病模型与人存在一定差异性,不能完全替代人类疾病,因此药物通过调节人脑神经再生来改善神经退行性疾病还需进一步的临床研究。第二,药物在发

挥调节神经再生作用的同时带来的毒副作用相关研究甚少,直接关系到药物的应用价值,尤其对于预防用药而言,药物的安全性尤为重要。第三,神经再生可能作为AD的更早期的事件,大脑的一种自我修复的代偿作用,提示神经退行的发生,但是这种能力是有限的,当严重到一定程度时,神经再生会相对减少。所以,疾病发展进程和药物干预的选择时机尤为重要。

如果确定了神经发生与AD之间的关系和机制,便可以实现AD的早期干预,即在可观察到临床症状之前甚至检测到病理表达之前用药物或者医疗技术对神经再生进行干预,就可以达到AD早期预防治疗,降低AD发病率以及病死率,改善老年患者生存质量,减轻家庭负担和社会压力。

由于目前现代医学对AD的发病原因及机制尚不明确,在对其治疗上,尽管现代医学在A β 、过度磷酸化tau蛋白清除、对抗神经炎症以及抗氧化剂^[58-65]等方面取得了一些成效,能够一定程度上改善AD的某些病理状态,但系统治疗及远期疗效欠佳,因此缺乏从根本上治疗老年性痴呆的方法,寻找有效的AD治疗药物是一项非常艰巨的任务。

本综述主要从分子机制方面阐述了神经再生和AD病理的关系,阐述了两个过程涉及的诸多信号分子之间的相互作用,并探讨了家族性AD有关的信号分子紊乱以何种方式影响成年大脑神经再生。由于所用基因敲除疾病模型和研究方法的差异性,结果虽然尚无定论,但这些信号通路及涉及的相关分子靶点可能是预防和治疗AD的切入点。而且,神经发生和AD关系确立也将为治疗AD提供新的思路。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、论文撰写为叶小连、张晋萍,文献检索为叶小连、郭蕊、曹慧

参 考 文 献

- [1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70. DOI: 10.1111/ene.13439.
- [2] Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction an Analysis of Protective and Modifiable Factors[J]. J Exp Med, 2014, 46(6): 1007-1029.
- [3] Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult Hippocampus[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(9): a018812. DOI: 10.1101/eshperspect.a018812.
- [4] Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system[J]. Annu Rev Neurosci, 2005, 28(5): 223-250. DOI: 10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459.
- [5] Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior[J]. Cell, 2016, 167(4): 897-914. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.021.

- [6] Costa V, Lugert S, Jagasia R. Role of adult hippocampal neurogenesis in cognition in physiology and disease: pharmacological targets and biomarkers[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 228: 99-155. DOI: 10.1007/978-3-319-16522-64.
- [7] Utsugi C, Miyazono S, Osada K, et al. Hard-diet feeding recovers neurogenesis in the subventricular zone and olfactory functions of mice impaired by soft-diet feeding[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97309. DOI: 10.1371/journal.pone.0097309.
- [8] Lazarini F, Gabellec MM, Moigneu C, et al. Adult neurogenesis restores dopaminergic neuronal loss in the olfactory bulb[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(43): 14430-14442. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5366-13.2014.
- [9] Lazarov O, Marr RA. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads[J]. *Exp Neurol*, 2010, 223(2): 267-281. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.009.
- [10] Lee SH, Kim KR, Ryu SY, et al. Impaired short-term plasticity in mossy fiber synapses caused by mitochondrial dysfunction of dentate granule cells is the earliest synaptic deficit in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(17): 5953-5963. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0465-12.2012.
- [11] Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 85. DOI: 10.1186/1750-1326-6-85.
- [12] Mufson EJ, Mahady L, Waters D, et al. Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 51-67. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.006.
- [13] 何娜, 殷明, 王泽剑. 成年海马神经再生与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. *神经药理学报*, 2013, 3(6): 36-44.
He N, Yin M, Wang ZJ. Progress in the Relationship of Adult Hippocampal Neurogenesis and Alzheimer's Disease[J]. *Acta Neuropharmacologica*, 2013, 3(6): 36-44.
- [14] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 185-204. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113613.
- [15] Zhang H, Gao Y, Zhao F, et al. Hydrogen sulfide reduces mRNA and protein levels of beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in PC12 cells[J]. *Neurochemistry International*, 2011, 58(2): 169-175. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.11.010.
- [16] Zhou ZD, Chan CH, Ma QH, et al. The roles of amyloid precursor protein (APP) in Neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease[J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(4): 280-292. DOI: 10.4161/cam.5.4.16986.
- [17] Del Turco D, Schlaudraff J, Bonin M, et al. Upregulation of APP, ADAM10 and ADAM17 in the denervated mouse dentate gyrus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84962. DOI: 10.1371/journal.pone.0084962.
- [18] Yoshida H, Meng P, Matsumiya T, et al. Carnosic acid suppresses the production of amyloid- β 1-42 and 1-43 by inducing an α -secretase TACE/ADAM17 in U373MG human astrocytoma cells [J]. *Neurosci Res*, 2014, 79: 83-93. DOI: 10.1016/j.neures.2013.11.004.
- [19] Suh J, Choi SH, Romano DM, et al. ADAM10 missense mutations potentiate β -amyloid accumulation by impairing prodomain chaperone function[J]. *Neuron*, 2013, 80(2): 385-401. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.08.035.
- [20] Katakowski M, Chen J, Zhang ZG, et al. Stroke-induced subventricular zone proliferation is promoted by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme protease activity[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(4): 669-678. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600390.
- [21] Hu X, He W, Luo X, et al. BACE1 regulates hippocampal astrogenesis via the Jagged1-Notch pathway[J]. *Cell Rep*, 2013, 4(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.06.005.
- [22] Farzan M, Schnitzler CE, Vasilieva N, et al. BACE2, a betasecretase homolog, cleaves at the beta site and within the amyloid-beta region of the amyloid-beta precursor protein[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(17): 9712-9717. DOI: 10.1073/pnas.160115697.
- [23] Zhang X, Li Y, Xu H, et al. The γ -secretase complex: from structure to function [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 427. DOI: 10.3389/fncel.2014.00427.
- [24] De Strooper B. Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex[J]. *Neuron*, 2003, 38(1): 9-12.
- [25] Lok K, Zhao H, Zhang C, et al. Effects of accelerated senescence on learning and memory, locomotion and anxiety-like behavior in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335(1/2): 145-54. DOI: 10.1016/j.jns.2013.09.018.
- [26] Xia D, Watanabe H, Wu B, et al. Presenilin-1 knockin mice reveal loss-of-function mechanism for familial Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2015, 85(5): 967-981. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.010.
- [27] Kallhoff-Munoz V, Hu L, Chen X, et al. Genetic dissection of gamma-secretase-dependent and-independent functions of presenilin in regulating neuronal cell cycle and cell death [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(44): 11421-11431. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2873-08.2008.
- [28] Chen Q, Nakajima A, Choi SH, et al. Loss of presenilin function causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration in the mouse [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(7): 1615-1625. DOI: 10.1002/jnr.21601.
- [29] Saura CA, Choi SY, Beglopoulos V, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2004, 42(1): 23-36.
- [30] Hou JX, Cheng SS, Chen L, et al. Astroglial Activation and Tau Hyperphosphorylation Precede to Neuron Loss in a Neurodegenerative Mouse Model [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(3): 244-247. DOI: 10.1111/ens.12509.
- [31] Sesele K, Thanopoulou K, Paouri E, et al. Conditional inactivation of nicastrin restricts amyloid deposition in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(6): 1032-1040. DOI: 10.1111/accel.12131.
- [32] Tabuchi K, Chen G, Südhof TC, et al. Conditional forebrain inactivation of nicastrin causes progressive memory impairment and age-related neurodegeneration [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(22): 7290-7301. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1320-09.2009.
- [33] Chen Q, Nakajima A, Choi SH, et al. Adult neurogenesis is functionally associated with AD-like neurodegeneration [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(2): 316-326. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.09.005.
- [34] Liu TT, Ye XL, Zhang JP, et al. Increased adult neurogenesis associated with reactive astrocytosis occurs prior to neuron loss in a mouse model of neurodegenerative disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(11): 885-893. DOI: 10.1111/ens.12763.
- [35] Selkoe DJ, Wolfe MS. Presenilin: running with scissors in the membrane[J]. *Cell*, 2007, 131(2): 215-221. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.012.

- [36] CS von Koch, Zheng DH, Chen DM, et al. Generation of APLP2 KO mice and early postnatal lethality in APLP2/APP double KO mice [J]. *Neurobiol Aging*, 1997, 18(6): 661-669. DOI: 10.1016/S0197-4580(97)00151-6.
- [37] Herms J, Anliker B, Sabine H, et al. Cortical dysplasia resembling human type 2 lissence phalyin mice lacking all three APP family members [J]. *EMBO*, 2004, 23(20): 4106-4115. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600390.
- [38] Bolós M, Hu Y, Young KM, et al. Neurogenin 2 mediates amyloid- β precursor protein-stimulated neurogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(45): 31253-31261. DOI: 10.1074/jbc.M114.581918.
- [39] Wang B, Wang Z, Sun L, et al. The amyloid precursor protein controls adult hippocampal neurogenesis through GABAergic interneurons [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40): 13314-13325. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2848-14.2014.
- [40] Schmitz A, Tikkanen R, Kirfel G, et al. The biological role of the Alzheimer amyloid precursor protein in epithelial cells [J]. *Histochem Cell Biol*, 2002, 117(2): 171-180. DOI: 10.1007/s00418-001-0351-5.
- [41] Meng JY, Kataoka H, Itoh H, et al. Amyloid beta protein precursor is involved in the growth of human colon carcinoma cell in vitro and in vivo [J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(1): 31-39.
- [42] Pan H, Wang D, Zhang X, et al. Amyloid β Is Not the Major Factor Accounting for Impaired Adult Hippocampal Neurogenesis in Mice Overexpressing Amyloid Precursor Protein [J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 7(4): 707-718. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.08.019.
- [43] Ghosal K, Fan Q, Dawson HN, et al. Tau Protein Mediates APP Intracellular Domain (AICD)-Induced Alzheimer's-Like Pathological Features in Mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159435. DOI: 10.1371/journal.pone.0159435.
- [44] Ghosal K, Stathopoulos A, Pimpliker SW. APP intracellular domain impairs adult neurogenesis in transgenic mice by inducing neuroinflammation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11866. DOI: 10.1371/journal.pone.0011866.
- [45] Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, et al. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(8): 1063-1070. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.08.012.
- [46] Demars M, Hu YS, Gadadhar A, et al. Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of familial Alzheimer's disease in transgenic mice [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(10): 2103-2117. DOI: 10.1002/jnr.22387.
- [47] Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis [J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1370-1375. DOI: 10.1038/nature04108.
- [48] Maurer MH, Brömme JO, Feldmann RE, et al. Glycogen synthase kinase 3beta (GSK3beta) regulates differentiation and proliferation in neural stem cells from the rat subventricular zone [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(3): 1198-1208. DOI: 10.1021/pr0605825.
- [49] Joseph M, Anglada-Huguet M, Paesler K, et al. Anti-aggregant tau mutant promotes neurogenesis [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 88. DOI: 10.1186/s13024-017-0230-8.
- [50] Komuro Y, Xu G, Bhaskar K, et al. Human tau expression reduces adult neurogenesis in a mouse model of tauopathy [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(6): 2034-2042. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.002.
- [51] Seib DR, Martin-Villalba A. Neurogenesis in the Normal Ageing Hippocampus: A Mini-Review [J]. *Gerontology*, 2015, 61(4): 327-335. DOI: 10.1159/000368575.
- [52] Brinton RD, Wang JM. Therapeutic potential of neurogenesis for prevention and recovery from Alzheimer's disease: allopregnanolone as a proof of concept neurogenic agent [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3(3): 185-190. DOI: 10.2174/15672050677632817.
- [53] Laske C, Stellos K, Stransky E, et al. Decreased plasma and cerebrospinal fluid levels of stem cell factor in patients with early Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 15(3): 451-460. DOI: 10.3233/JAD-2008-15311.
- [54] Jin K, Peel AL, Mao XO, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1): 343-347. DOI: 10.1073/pnas.2634794100.
- [55] Ye M, Chung HS, An YH, et al. Standardized Herbal Formula PM012 Decreases Cognitive Impairment and Promotes Neurogenesis in the 3xTg AD Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(8): 5401-5412. DOI: 10.1007/s12035-015-9458-x.
- [56] Rockenstein E, Mante M, Adame A, et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(3): 265-275. DOI: 10.1007/s00401-006-0166-5.
- [57] Li F, Dong HX, Gong QH, et al. Icaritin decreases both APP and A β levels and increases neurogenesis in the brain of Tg2576 mice [J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 29-35. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.010.
- [58] Miller BW, Willett KC, Desilets AR, et al. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(11): 1416-1424. DOI: 10.1345/aph.1Q238.
- [59] Menting KW, Claassen JA. β -secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(165): 1-9. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00165.
- [60] Coric V, van Dyck CH, Salloway S, et al. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(11): 1430-1440. DOI: 10.1001/archneurol.2012.2194.
- [61] Peng Y, Xing C, Lemere CA, et al. L-3-n-Butylphthalide ameliorates beta-amyloid-induced neuronal toxicity in cultured neuronal cells [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 434(2): 224-229. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.01.080.
- [62] Peng Y, Hu Y, Xu S, et al. L-3-n-Butylphthalide reduces tau phosphorylation and improves cognitive deficits in A β PP/PS1-Alzheimer's transgenic mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(2): 379-391. DOI: 10.3233/JAD-2011-111577.
- [63] Morimoto BH, Schmeche D, Hirman J, et al. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 35(5/6): 325-336. DOI: 10.1159/000348347.
- [64] Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 836-841. DOI: 10.1001/archneurol.2012.85.
- [65] Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; A source of heterogeneity and target for personalized therapy [J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 103-111. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.061.

(收稿日期: 2018-01-07)

(本文编辑: 赵静姝)