

海马神经功能亢进与阿尔茨海默病的关系

关思奇 谭亚芳 张文杰 杨慧 李绪领

150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科二病房

通信作者: 李绪领, Email: hydlixuling@sina.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.05.012

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种最常见的神经系统变性疾病,主要表现为进行性的认知功能下降,影响日常生活能力以及精神行为异常。研究发现,AD早期海马神经功能亢进。海马神经功能亢进是一种维持记忆功能的代偿机制,但通过对动物模型研究发现,海马神经活动正常的动物模型的认知功能保存较好;海马神经功能亢进的动物模型伴有认知功能障碍,并且通过药物抑制海马神经的过度活跃可以改善认知功能。这一现象的发现使得对AD疾病过程的理解发生重大转变,并对AD治疗的研究方向产生重要影响。

【关键词】 阿尔茨海默病; 海马神经功能亢进; 轻度认知功能障碍; β 样淀粉蛋白; tau蛋白
基金项目: 黑龙江省科学基金资助项目(LC2018036)

Relationship between hippocampal hyperfunction and Alzheimer disease Guan Siqi, Tan Yafang, Zhang Wenjie, Yang Hui, Li Xuling
The Second Ward of Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Li Xuling, Email: hydlixuling@sina.cn

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is one of the most common degenerative disorders of the nervous system. It is mainly manifested as progressive cognitive decline, affecting the ability of daily living and abnormal mental behavior. Recent studies have found that in early AD, hippocampal neurofunction is hyperactive. Hippocampal hyperfunction is a compensatory mechanism to maintain memory function, but through the study of animal models, it is found that the cognitive function of animal models with normal hippocampal nerve activity is better preserved. The animal model of hippocampal hyperactivity is associated with cognitive dysfunction, and the inhibition of hippocampal hyperactivity by drugs can improve cognitive function. The discovery of this phenomenon has led to a major shift in our understanding of the disease process of AD, and has had important implications for the direction of research in the treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Hippocampal hyperfunction; Mild cognitive impairment; Beta amyloid protein; Tau protein

Fund program: Science Foundation of Heilongjiang Province (LC2018036)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是痴呆症的主要类型,影响了1/3的85岁年龄段的人。其疾病的过程可大致分为三个临床阶段,即长时间的无症状阶段;轻度认知功能障碍阶段(mild cognitive impairment, MCI),其特征是出现不符合痴呆标准的第一症状;最终导致伴有多个认知领域功能缺陷并影响日常生活的痴呆^[1]。“世界AD报告2019”显示,全球每3秒钟新增1例痴呆症患者,目前全世界有超过5 000万人患有痴呆症,并且随着人口老龄化的加剧,患者数量仍在不断增加,预计到2050年,这一数字将增加到1.52亿^[2],其已成为继心脑血管

病之后危害老年人生命的主要疾病之一,造成严重的医学问题,带来沉重的社会负担。目前,AD的发病机制尚不明确。因此,深入研究AD的发病机制及干预策略迫在眉睫。

AD的认知功能损伤是由于神经元和突触损伤及活动减弱、脑回路的普遍沉默^[3],但是大量研究结果对该理论提出了质疑。临床前AD包括在有遗传风险发展为AD的无症状个体中,MCI和AD早期阶段,大脑局部神经元会过度活跃,而不是活动不足。通过对单个神经元到神经元群体再到大规模网络的功能分析发现海马神经元的过度活跃,并揭示

了这种过度活跃是由于突触抑制性降低^[4-7]。研究者们认为,海马神经功能亢进为AD患者提供了一种功能代偿,而后的研究发现,海马神经功能亢进是原发性的神经元功能障碍,随后出现斑块沉积以及神经元功能性沉默^[8]。海马神经功能亢进先于 β 样淀粉蛋白斑块形成,海马过度活跃是AD病理生理级联中最早的功能障碍之一^[9-10]。药物临床研究也证明,抑制海马神经功能亢进可以改善患者的记忆功能^[11]。海马功能亢进是早期神经元功能障碍的表现,这一发现不仅使我们对AD的疾病过程有了重要认识,也对研究AD的治疗方法产生重要影响。

一、海马概述

海马位于颞叶内侧下方,在许多学习和记忆模式中具有关键作用^[12]。目前,在描述海马及其邻近皮层的术语方面缺乏共识,但术语“海马或海马结构”通常包括齿状回旋(DG)、海马体-CA1、CA2和CA3区域以及下丘脑^[13]。海马具有长时程增强效应的特殊功能,是将短时记忆转换为长时记忆的信息加工过程。这一过程通过三突触回路完成,首先,内嗅皮质(entorhinal cortex, EC)通过与DG的连接提供了海马输入的主要来源;然后,信息流从DG到CA3再到CA1;最后,CA1投射到下丘脑,并将海马输出物返回至EC的深层^[14]。其中DG和CA3两个区域功能的互补平衡对记忆的准确性尤为重要, DG区域的主要功能是模式分离,即通过对相似输入模式的不同表征进行编码以减少助记干扰。CA3区域的主要功能是模式完成,指从部分或退化的模式中恢复先前的表征。这两种功能使干扰最小化,同时使储存情节记忆容量最大化^[15]。

二、海马神经功能亢进

海马功能亢进使DG/CA3区神经元的放电速率大大增高,使DG区失去信息输入,而CA3区信号过高,使海马内的计算平衡趋向于模式完成,而不是编码新信息,导致记忆障碍^[16]。海马神经功能亢进主要是由于兴奋-抑制平衡(E/I平衡)受损,突触抑制的相对降低引起。 γ -氨基丁酸(GABA)能性中间神经元可降低电压门控钠通道亚基Nav 1.1水平及动作电位驱动的抑制性突触活性^[6]。而且,GABAA受体在啮齿动物和人类中介导了对海马锥体神经元的强直抑制^[17]。有研究报道,GABAA α 5受体的负变构调节剂增加了海马-海马兴奋性,从而一定程度地提高了小鼠在空间记忆方面的表现。然而,使用负变构调节剂在患有记忆力受损并处在

海马过度活跃状态的大鼠中没有显示出这种有益效果,而降低神经兴奋性的GABAA α 5受体的正变构调节剂却可改善老年记忆受损大鼠的记忆功能^[18]。

三、海马神经功能亢进与AD的关系

AD的主要神经病理学特征是 β 样淀粉蛋白(amyloid beta, A β)的异常沉积以及tau蛋白的过度磷酸化形成神经原纤维缠结^[19], A β 沉积被认为是AD漫长而复杂的病理级联中的最早事件。对AD发病的分子和细胞机制研究发现,海马神经功能亢进发生在淀粉样斑块形成之前,与tau蛋白之间也存在相互作用^[20]。研究表明,在皮质的淀粉样斑块附近存在过度活跃的神经元;在转基因小鼠模型研究中发现,海马神经元过度活跃先于A β 斑块形成。因此,海马过度活跃是AD病理生理级联中最早的功能障碍之一。临床实验研究证实,通过使用一些抗癫痫药,如左乙拉西坦或者GABAA受体正变构调节剂等药物,均可以抑制海马神经的过度活跃,改善AD患者的认知功能^[21]。

1. 海马神经功能亢进与A β 的关系: A β 级联假说认为,可溶性A β 寡聚体的形成代表AD的开始,突触结构和功能的损害与A β 斑块的形成有关^[22]。研究发现,在小鼠的海马中,A β 斑块形成之前出现了过度活跃的神经元的选择性增加。可溶性A β 寡聚体可能是这种损害的基础,在AD的早期阶段,可溶性A β 寡聚体会破坏大脑中的突触兴奋和抑制平衡,从而引起皮质和海马神经元活动亢进、慢波振荡崩溃以及网络超同步^[23]。使用体内微透析技术及场电位记录的研究发现,A β 水平直接受到突触活性的影响,神经元活性的增加可以以局部区域特定的方式调节A β 的水平和A β 斑块的形成^[24]。随着神经功能的进一步亢进,A β 水平升高、A β 沉积增加;同时,在淀粉样斑块附近区域出现轴突营养不良和突触损失减少^[25]。这种循环关系表明,海马神经功能亢进可引发病理性级联反应^[26]。

2. 海马神经功能亢进与tau蛋白的关系: tau蛋白与海马神经功能亢进之间存在相互作用^[27]。tau蛋白进入病变过程,海马区神经功能亢进,神经可塑性及突触功能破坏,模型动物出现痴呆症状^[28-29]。研究发现,海马功能亢进在tau蛋白表达增加并过磷酸化的背景下最明显^[30]。Tau蛋白存在于树突中,其树突定位受抗体和神经元活性的调节,而且在过度表达A β 的小鼠中,海马神经元的树突较胞体更为兴奋。这种树突状过度兴奋性与电压门控钾通道亚基Kv 4.2的消耗有关。Kv 4.2是调节树突状兴奋

性和突触可塑性的重要树突状钾通道,其缺乏引起的树突状过度兴奋加剧了神经元功能亢进和小鼠的行为缺陷,而tau蛋白降低可以防止Kv 4.2耗竭和树突状过度兴奋^[31]。

四、小结

海马神经功能亢进是AD发病过程中的早期病理改变,其可以加剧tau蛋白的异常磷酸化、促进A β 的沉积,并进一步加速AD的疾病过程,在AD的发生、发展中起着关键性的作用。海马神经功能亢进的相关发现使得人们对AD疾病过程的理解发生了重大的概念转变,对AD治疗的研究方向有重要的影响。通过应用抗癫痫药等药物临床研究证明,预防或逆转这一病理过程可以改善患者的记忆障碍。然而,以海马神经功能亢进作为一种可行的疾病干预目标,需要更多的机制研究和进一步的实验验证。因此,研究AD发病过程中海马神经功能亢进对研究AD的发病机制及开发新的治疗方法有重要意义。

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 文献检索为关思奇、谭亚芳,资料整理及论文撰写为关思奇,论文修订为张文杰、杨慧,李绪领审校

参 考 文 献

- [1] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [2] Patterson C. World Alzheimer report 2019: attitudes to dementia[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2019. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>.
- [3] de Haan W, van Straaten ECW, Gouw AA, et al. Altering neuronal excitability to preserve network connectivity in a computational model of Alzheimer's disease[J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(9): e1005707. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005707.
- [4] Maestú F, Peña JM, Garcés P, et al. A multicenter study of the early detection of synaptic dysfunction in mild cognitive impairment using magnetoencephalography-derived functional connectivity[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 9: 103-109. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.07.011.
- [5] Jones DT, Knopman DS, Gunter JL, et al. Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 2): 547-562. DOI: 10.1093/brain/awv338.
- [6] Quiroz YT, Schultz AP, Chen K, et al. Brain imaging and blood biomarker abnormalities in children with autosomal dominant Alzheimer disease: a cross-sectional study[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 912-919. DOI: 10.1001/jamaneurol.
- [7] Busche MA, Konnerth A. Neuronal hyperactivity: a key defect in Alzheimer's disease?[J]. *Bioessays*, 2015, 37(6): 624-632. DOI: 10.1002/bies.201500004.
- [8] Tran TT, Speck CL, Pisupati A, et al. Increased hippocampal activation in ApoE-4 carriers and non-carriers with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 13: 237-245. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.12.002.
- [9] Krüger L, Mandelkow EM. Tau neurotoxicity and rescue in animal models of human tauopathies[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, 36: 52-58. DOI: 10.1016/j.conb.2015.09.004.
- [10] Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(12): 777-792. DOI: 10.1038/nrn.2016.141.
- [11] Haberman RP, Koh MT, Gallagher M. Heightened cortical excitability in aged rodents with memory impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 54: 144-151. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.021.
- [12] Eichenbaum H. Memory: organization and control[J]. *Annual Rev Psychol*, 2017, 68: 19-45. DOI: 10.1146/annurev-psych-010416-044131.
- [13] 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.
- [14] Teixeira CM, Pallas-Bazarra N, Bolos M, et al. Untold new beginnings: adult hippocampal neurogenesis and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(s1): S497-S505. DOI: 10.3233/JAD-179918.
- [15] Bakker A, Albert MS, Krauss G, et al. Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 688-698. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.009.
- [16] Leal SL, Yassa MA. Neurocognitive aging and the hippocampus across species[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(12): 800-812. DOI: 10.1016/j.tins.2015.10.003.
- [17] Thome A, Gray DT, Erickson CA, et al. Memory impairment in aged primates is associated with region-specific network dysfunction[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(9): 1257-1262. DOI: 10.1038/mp.2015.160.
- [18] Koh MT, Rosenzweig-Lipson S, Gallagher M. Selective GABA (A) α 5 positive allosteric modulators improve cognitive function in aged rats with memory impairment[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 64(1): 145-152. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.023.
- [19] Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverria I, Monge-Bonilla C. Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: an update[J]. *Ann Neurosci*, 2017, 24(1): 46-54. DOI: 10.1159/000464422.
- [20] Zott B, Busche MA, Sperling RA, et al. What happens with the circuit in Alzheimer's disease in mice and humans?[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41: 277-297. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061725.
- [21] Nygaard HB, Kaufman AC, Sekine-Konno T, et al. Brivaracetam, but not ethosuximide, reverses memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 25. DOI: 10.1186/s13195-015-0110-9.
- [22] Yuan P, Grutzendler J. Attenuation of β -amyloid deposition and neurotoxicity by chemogenetic modulation of neural activity[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(2): 632-641. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2531-15.2016.