

阿尔茨海默病的神经再生研究进展

刘婉晴 尹静茹 张晗 刘航 马英

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第一神经内科

通信作者: 马英, Email: mayingwfd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.014

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病,其病理特征表现为 β 淀粉样蛋白(A β) 的异常沉积, tau 蛋白异常磷酸化, 以及由这些引发的神经元变性、坏死。已有研究表明海马神经再生与 AD 息息相关, 采用海马神经再生治疗 AD 已成为具有意义和前景的研究。现对 AD 及海马神经再生之间的关系进行综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 神经再生; 治疗; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81200834); 辽宁省自然科学基金项目(2013021070); 沈阳市科学技术项目(F10-205-1-10)

Research progress of neurogenesis of Alzheimer disease Liu Wanqing, Yin Jingru, Zhang Han, Liu Hang, Ma Ying

The First Ward of Neurology Department, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Ma Ying, Email: mayingwfd@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by abnormal deposition of amyloid β protein (A β), abnormal phosphorylation of tau, and degeneration and necrosis of neurons triggered by these. Studies have shown that hippocampal neurogenesis is closely related to AD. The treatment of hippocampal neurogenesis for AD has become a meaningful and promising study. This article discusses the research progress of the relationship between AD and hippocampal neurogenesis.

【Key words】 Alzheimer disease; Neurogenesis; Treatment; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81200834); Natural Science Foundation of Liaoning Province (2013021070); Science and Technology Project of Shenyang (F10-205-1-10)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的一种痴呆类型,约占痴呆的70%^[1]。AD属于神经系统退行性疾病,根据风险因素在疾病发生中的作用,可分为散发性AD(SAD)和家族性AD(FAD)^[2]。AD最突出的症状是认知功能障碍和记忆的进行性下降,原因在于与学习和记忆相关的大脑区域受到损伤^[3]。根据国际阿尔茨海默病协会(ADI)统计,2010年全球AD患者高达3 000余万人,预计每20年AD患者总人数将增加一倍;据统计2010年全球用于治疗AD的费用高达6 050亿美元,因此AD已成为全球的疾病负担^[4]。

AD具有多种病理特征,其中最典型的特征为 β 淀粉样蛋白(A β) 沉积形成的神经炎性斑块以及tau蛋白过度磷酸化所形成的神经原纤维缠结(NFTs),引起神经元的损伤、丢失以及大脑皮质的萎

缩^[5]。神经再生与多个神经源性过程相关,涉及神经元前体细胞(NPC)分化、未成熟神经元迁移、新生神经元的存活以及向中枢神经系统的整合。神经再生损伤的发生可能比神经元缺失出现的更早,神经再生与AD表现出来的各种症状可能存在密切的联系^[6]。目前AD的治疗方案多种多样,然而都只是起到了早期的缓解作用,对于AD晚期的治疗效果依旧不明显,既然神经再生通过神经干细胞的增殖、分化、迁移到损伤部位来补偿受损的神经元功能,所以神经再生为AD的治疗开辟了新的研究领域,具有广阔的发展前景。本文主要阐述了目前AD对神经再生的影响以及AD与神经再生相关的病理机制、调节神经再生对AD治疗效果的现状。

一、成人神经再生过程

1. 神经再生发生部位: 神经再生是具有自我更

新能力的神经干细胞(NSCs)经过增殖、迁移,最终分化为具有特定功能的神经细胞的过程。近年来的研究发现在成年哺乳动物脑中,可由NPC产生新生神经元。目前通过几种检测方法,例如胸腺嘧啶脱氧核苷标记法或特异性抗体标记法等,发现在生理状态下神经再生主要发生在大脑两个龛位:海马齿状回颗粒下层(SGZ)和侧脑室室管膜下区(SVZ)^[7]。其中一个龛位NSCs经过增殖、分化、并迁移到海马SGZ最终形成谷氨酸能颗粒细胞,对于学习和记忆等功能具有重要作用。另一龛位新生成的前体细胞从SVZ沿吻侧迁移流(rostral migratory stream, RMS)链式迁移路径迁移到嗅球,对嗅觉的维持有重要意义^[8]。

2. SVZ神经再生过程:在SVZ中,已经确定了3种细胞类型:A型细胞是迁移性成神经细胞,B型细胞是胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性细胞,C型细胞是运输扩增细胞。原发性NSCs是缓慢增殖的B型细胞,其表达星形胶质细胞标志物GFAP。这些细胞可以作为SVZ的静止NSCs,并产生快速增殖的C型细胞,C型细胞可以产生双皮质素(doublecortin, DCX)神经元标记物,C型细胞通过迁移成为A型细胞。新生神经细胞通过RMS链式迁移路径到达嗅球,在那里它们变成成熟的神经元,对于维持嗅觉具有重要意义^[9]。

3. SGZ神经再生过程:SGZ的NSCs可分为I型和II型。I型细胞具有长的放射状突起可跨越颗粒细胞层,到达齿状回分子内层,这些细胞表达Nestin、GFAP和Sox2等,除检测Sox2可以观察细胞增殖情况外,最近加拿大Kee等^[10]证明Ki-67是一种核蛋白,是内源性细胞增殖标记物,可用于研究NSCs增殖情况。II型细胞的突起很短,而且不表达GFAP。I型细胞可分化为中间前体细胞-D细胞,D细胞可表达微管相关蛋白DCX,DCX主要在成神经细胞和未成熟神经元中表达,在细胞迁移的过程中起重要的作用。到4~8周,它们的生理学和解剖学接近完全成熟的神经元,整合到海马回路当中。神经元核抗原(NeuN)是成熟神经元特异性标记物,未成熟神经元不被标记,是神经元成熟的一种重要标志,广泛用于研究和诊断中鉴定成熟神经元^[11-12]。总之SGZ的神经再生过程指神经干细胞经过增殖、成神经细胞早期分化、迁移、未成熟神经元终末分化、成熟神经元整合到海马回路的一系列事件。

通常突触可塑性受损、神经再生下降或者神经元数目大量减少等表现出的症状与学习和记忆等认知功能障碍有关,其中神经再生下降在焦虑、创伤和药物成瘾等得到已经证实,尤其是AD患者所表现出来的认知功能障碍与神经再生下降息息相关。

二、AD对神经再生的影响

AD的病理变化最初出现在横嗅皮层中,随后扩散到内嗅皮层和海马区,在疾病的后期累及颞叶、额叶和顶叶。由于早期累及了海马区神经再生,因此AD发病影响了海马的神经再生,海马神经再生障碍又进一步使AD患者的症状进一步加重^[13]。SVZ和SGZ的神经再生受损使其相关的嗅觉和记忆障碍加剧。AD与其他类型的痴呆症一样,是人类独有的,没有其他生物获得AD^[14]。因此,已投入大量努力来研发AD相关的动物模型,其目的是再现与人类AD相关的神经病理特征、行为学改变以及生物化学变化^[15]。大量研究表明在AD病变过程中海马神经再生有所变化,但关于脑内海马神经再生究竟是增加还是下降至今仍然存在很大争议。

1. AD可以促进脑内神经再生:在不同AD转基因小鼠中对神经再生进行研究发现海马神经再生过程加强。 $A\beta$ 是AD的主要病理特征之一,由淀粉样前体蛋白(APP)经淀粉样前体蛋白经酶连续切割产生。Yu等^[16]在APP/PS1双转基因小鼠模型的研究中发现,通过DCX染色和溴脱氧尿苷(BrdU)染色检测小鼠海马区的未成熟神经元,结果发现小鼠未成熟神经元数目增多,在此阶段海马的神经再生能力增加。APP通过两种蛋白水解途径形成分泌型APP(sAPP) α 和sAPP β ,Baratchi等^[17]观察到sAPP α 和sAPP β 均可促进SGZ的NSCs增殖。Kolecki等^[18]观察到APP转基因小鼠NPC增殖的数目高于对照小鼠。以上研究表明 $A\beta$ 沉积成为促进神经再生的主要方面,那么促进神经再生是不是因 $A\beta$ 沉积引起?有研究对形成AD的其他病理机制进行了探索,对于tau蛋白异常磷酸化方面,Joseph等^[19]利用tau蛋白以一种非聚集型的方式增加的小鼠模型研究发现,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促进海马神经再生。临床方面Jin等^[20]将AD患者的海马组织与健康者进行比较,对AD患者和对照组海马组织进行免疫组织化学染色分析发现,AD患者海马区未成熟神经元的存活数目有所增加,但成熟神经元数目未发生明显变化。以上各种实验表明无论哪种发病机制,AD患者脑中的神经再生发生了上调。

2. AD可以损伤脑内神经再生:应用不同种类转基因小鼠模型进行研究,得到各种结果。在APP单个基因突变的小鼠研究中,Haughey等^[21]在APP^{swe}转基因小鼠中观察到,APP突变小鼠神经再生受损,海马中存在大量淀粉样蛋白沉积物,而在非转基因小鼠中没有发现这种沉积物,突变小鼠中神经祖细

胞数目下降并且沉积物干扰了细胞的分化与迁移。衰老素(PS)的基因突变也和AD的发生息息相关,PS1的突变通常对新神经元的产生具有负面影响。Wang等^[22]发现PS1转基因小鼠在3个月大时,齿状回中神经再生下降,认为记忆和学习能力的下降与此有所联系;然而,CA1区和齿状回区的突触可塑性均未受影响。在双重转基因小鼠模型的研究中发现,APP/PS1转基因小鼠海马区域细胞增殖显著减少,新生神经元存活率明显下降^[23]。Zhang等^[24]在APP/PS1双转基因小鼠中研究发现,淀粉样病变在海马齿状回广泛存在,神经干/祖细胞数目显著下降,免疫阳性成神经细胞数量显著减少,神经干/祖细胞群的下降导致未成熟神经元的丧失,这为双敲入突变小鼠遗传模型中海马神经再生的减少是持久的提供了证明。在APP/PS1双敲入突变小鼠模型中,通过降低祖细胞数量、发育中神经元过度死亡、神经分化的缺陷性而造成海马神经再生的长期缺陷。三重转基因小鼠被认为是近年来研究AD最具有优势的模型,是目前AD病因学机制探讨中比较理想的模型。Zeng等^[25]在APP/PS1/Nestin-GFP三重转基因小鼠与正常小鼠比较的研究中发现转基因小鼠神经干细胞数目减少,未成熟神经元的存活率下降,然而成熟神经元的数目未发生显著差异,说明AD对NSCs的产生逐渐减少,并且抑制神经元的分化。

上述大量研究表明,在成年脑内APP代谢产物、PS1、 γ -分泌酶、 β -分泌酶、tau蛋白等可在不同程度上影响海马神经再生情况,包括NSCs的增殖、分化、成熟等。虽有研究证实AD过程中海马再生情况发生上调,但是在不同种类转基因小鼠的更多实验中证实海马再生情况发生损伤。在AD发生学习、记忆等认知障碍的过程中,海马神经再生与表现出来的症状具有相关性,因此调节海马神经再生可以作为改善AD的临床症状的一个新的治疗靶点。

三、AD相关病理机制对神经再生的影响

1. A β 异常沉积: A β 的聚集被认为是AD发病机制中的早期关键事件。A β 是一种难溶的蛋白质,是由APP经 β -淀粉酶和 γ -分泌酶的连续切割产生。APP半衰期短,通过 α 途径(非A β)和 β 途径(A β)两条途径迅速代谢。在正常情况下APP主要经非A β 途径水解,首先APP被 α -分泌酶切割以产生sAPP α 和含有83个氨基酸的C末端片段(CTF),C83在进一步被 γ -分泌酶APP细胞内结构域(AICD)和P3。对于 β 途径,先由 β 分泌酶(BACE1)切割产生一大段的N末端片段(sAPP β)和小的跨膜片段(C99),C99肽再继续由 γ -分泌酶切割产生A β ^[26]。由此,A β 产生环节的各种影响因素会对神经再生产生影

响。Chatila等^[27]研究发现通过对小鼠海马区进行免疫荧光染色,表明BACE1活性的抑制可以增加神经祖细胞的增殖。 γ -分泌酶是负责APP剪切过程中研究最早和最广泛的酶,至少包含4种跨膜蛋白:衰老素(PS1和PS2),NCT,前咽缺陷蛋白1(APH1),衰老素增强子2(PEN2)^[28],Gadadhar等^[29]研究显示PS1的下调可增强成人大脑海马区神经干细胞分化。Verret等^[30]研究表明转基因小鼠海马组织中发现大量的A β 沉积,而A β 的过量产生导致成体的海马神经元的总数减少,海马神经再生下降可能导致小鼠的认知能力下降。

2. tau蛋白过度磷酸化: tau蛋白是一种微管相关蛋白(MAP),主要是细胞内蛋白,微管形成是一种动态装配和拆卸过程,对轴突运输至关重要。NFTs是由神经原纤维异常聚集形成,NFTs中主要结构是双股螺旋纤维(PHF),tau蛋白是构成PHF的主要成分之一,由此tau蛋白异常磷酸化可构成NFTs。特别是越来越多的证据表明,患有tau蛋白病的患者其成年后神经再生减少^[31]。有研究表明,tau蛋白异常的小鼠模型显示海马齿状回和侧脑室脑室下区成年后神经再生减少,主要是由于神经源性细胞增殖受损。神经再生的损伤可能损害海马体,嗅觉系统及相关神经回路的可塑性程度,导致这些大脑区域的神经元脆弱性增加和功能障碍,例如学习和记忆能力下降^[32]。Demars等^[23]一项研究表明小鼠脑中tau蛋白异常磷酸化加剧,其SVZ和SGZ神经干细胞的增殖显著减少并且神经元分化受损,说明转基因小鼠神经再生水平下降。这些结果表明,与AD相关的tau异常磷酸化的显著增加发生在与神经再生有关的两个龛位,其可能是引起神经再生受损的基础。

四、调节神经再生对AD治疗效果的影响

目前对AD的治疗大多只能缓解其早期症状,而不能从根本上改善AD的病理特征。近年来,神经再生理论为AD的治疗提供了一个新视野。上述研究表明AD的发生和海马神经再生有关联,AD可以使海马神经再生过程发生损伤,因此改善海马神经再生为临床治疗提供了崭新的治疗点。研究者希望通过药物干预促进AD患者的神经再生、替代损伤神经元,并缓解疾病症状。

NSCs是一类具有自我更新和多向分化潜能的原始细胞,可分化为神经元、星形胶质细胞及少突胶质细胞等多种类型的神经细胞,NSCs迁移能力强,不仅能补充受损神经元,且还可重整海马回路的功能^[33]。Zhang等^[34]采用NSCs移植治疗APP/PS1转基因小鼠,发现NSCs植入小鼠海马齿状回后,干细胞增殖、迁移、分化进而成熟为成熟神经元

整合入海马回路,提升海马齿状回的神经再生过程进而改善了小鼠的记忆与认知障碍。Yan等^[35]在APP/PS1转基因AD小鼠的海马区移植脂肪间充质干细胞(ADSCs)后,免疫组化染色显示在海马齿状回颗粒下层新生成细胞数量显著增高,同时DCX染色阳性的未成熟神经元数量也显著增加。中医学对于AD的治疗也有独到的见解,Rockenstein等^[36]在APP转基因小鼠中发现,注射脑活素(CBL)的小鼠较对照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^[37]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再生。此外,最近研究表明,在三转基因AD动物模型中,富集环境使海马区神经干细胞数目增加,树突棘密度增加,不仅改善了海马神经再生,并且有希望恢复至正常水平^[38]。Ryan等^[39]研究表明,运动干预AD小鼠模型,诱导性减少淀粉样变性可提高神经再生,从而缓解了小鼠记忆和认知障碍。前文提到A β 作为引起AD的早期核心机制,针对A β 的治疗也就成为了研究的新目标。Blurton-Jones等^[40]研究发现,刺激AD转基因小鼠的神经再生可以减少A β 在海马区的沉积,并且改善了学习和记忆等认知障碍。因此,调节海马神经再生对于AD的治疗是极为有利的。

但目前的研究还存在诸多问题。第一,由于AD与神经再生相关的病理机制的基础研究尚存在争议,使用药物干预AD的神经再生依然停留在动物实验阶段,正式的临床研究尚未报道。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。

随着世界人口老龄化,AD发生率不断升高,严重影响了患者身体健康及家人的生活质量,带来了不可预估的心理压力以及经济压力,迫切需要有效的治疗方法。如果确定AD发病的相关机制,便可以对AD进行早期干预,从而降低AD的发病率,并且改善AD的预后,改善AD患者的生存质量,减轻患者的经济负担。尽管通过在某些机制方面对AD治疗进行干预,在一定程度上有所好转,但是系统治疗及远期效果欠佳。我们希望从根本上解决AD的临床症状,神经再生作为研究的新领域具有深刻

的研究意义,调控海马神经再生替代AD中死亡或功能退化的神经元是一种能够扭转AD的治疗方法。因此促成成年海马神经再生不仅为防治AD拓展了思路,还有助于进一步研究AD的发病机制。

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 资料收集为刘婉晴、尹静茹、刘航、张晗,文章撰写为刘婉晴,论文修订为马英

参 考 文 献

- [1] Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease[J]. Arch Med Res, 2012, 43(8): 600-608. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
- [2] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88(4): 640-651. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- [3] Bartolome F, de la Cueva M, Pascual C, et al. Amyloid β -induced impairments on mitochondrial dynamics, hippocampal neurogenesis, and memory are restored by phosphodiesterase 7 inhibition[J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10(1): 24. DOI: 10.1186/s13195-018-0352-4.
- [4] Wimo A, Jönsson L, Bond J, et al. The worldwide economic impact of dementia 2010 [J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(1): 1-11, e3. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.006.
- [5] Pini L, Pievani M, Bocchetta M, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging[J]. Ageing Res Rev, 2016, 30: 25-48. DOI: 10.1016/j.arr.2016.01.002.
- [6] Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult Hippocampus[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(9): a018812. DOI: 10.1101/cshperspect.a018812.
- [7] Radad K, Moldzio R, Al-Shraim M, et al. Recent Advances on the Role of Neurogenesis in the Adult Brain: Therapeutic Potential in Parkinson's and Alzheimer's Diseases[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2017, 16(7): 740-748. DOI: 10.2174/1871527316666170623094728.
- [8] Sohn J, Orosco L, Guo F, et al. The subventricular zone continues to generate corpus callosum and rostral migratory stream astroglia in normal adult mice[J]. J Neurosci, 2015, 35(9): 3756-3763. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3454-14.2015.
- [9] Capilla-Gonzalez V, Lavell E, Quiñones-Hinojosa A, et al. Regulation of subventricular zone-derived cells migration in the adult brain[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 853: 1-21. DOI: 10.1007/978-3-319-16537-0_1.
- [10] Kee N, Sivalingam S, Boonstra R, et al. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis[J]. J Neurosci Methods, 2002, 115(1): 97-105.
- [11] Guse'nikova VV, Korzhevskiy DE. NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker[J]. Acta Naturae, 2015, 7(2): 42-47.
- [12] Kuipers SD, Schroeder JE, Trentani A. Changes in hippocampal neurogenesis throughout early development[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1): 365-379. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.033.
- [13] Thompson PM, Hayashi KM, Dutton RA, et al. Tracking Alzheimer's disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1097(1): 183-214. DOI: 10.1196/annals.1379.017
- [14] Toledano A, Alvarez MI. Lesions and dysfunctions of the

- nucleus basalis as Alzheimer's disease models: general and critical overview and analysis of the long-term changes in several excitotoxic models[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2004, 1(3): 189-214.
- [15] Cassel JC, Mathis C, Majchrzak M, et al. Coexisting cholinergic and parahippocampal degeneration: a key to memory loss in dementia and a challenge for transgenic models?[J]. *Neurodegener Dis*, 2008, 5(5): 304-317. DOI: 10.1159/000135615.
- [16] Yu Y, He J, Zhang Y, et al. Increased hippocampal neurogenesis in the progressive stage of Alzheimer's disease phenotype in an APP/PS1 double transgenic mouse model[J]. *Hippocampus*, 2009, 19(12): 1247-1253. DOI: 10.1002/hipo.20587.
- [17] Baratchi S, Evans J, Tate WP, et al. Secreted amyloid precursor proteins promote proliferation and glial differentiation of adult hippocampal neural progenitor cells[J]. *Hippocampus*, 2012, 22(7): 1517-1527. DOI: 10.1002/hipo.20988.
- [18] Kolecki R, Lafauci G, Rubenstein R, et al. The effect of amyloidosis-beta and ageing on proliferation of neuronal progenitor cells in APP-transgenic mouse hippocampus and in culture[J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(4): 419-424. DOI: 10.1007/s00401-008-0380-4.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Haughey NJ, Nath A, Chan SL, et al. Disruption of neurogenesis by amyloid beta-peptide, and perturbed neural progenitor cell homeostasis, in models of Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2002, 83(6): 1509-1524.
- [22] Wang R, Dineley KT, Sweatt JD, et al. Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis[J]. *Neuroscience*, 2004, 126(2): 305-312. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.048.
- [23] 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.
- [24] Zhang C, McNeil E, Dressler L, et al. Long-lasting impairment in hippocampal neurogenesis associated with amyloid deposition in a knock-in mouse model of familial Alzheimer's disease [J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(1): 77-87. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.09.018.
- [25] Zeng Q, Zheng M, Zhang T, et al. Hippocampal neurogenesis in the APP/PS1/nestin-GFP triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2016, 314: 64-74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.054.
- [26] Wang X, Zhou X, Li G, et al. Modifications and Trafficking of APP in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 294. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00294.
- [27] Chatila ZK, Kim E, Berlé C, et al. BACE1 Regulates Proliferation and Neuronal Differentiation of Newborn Cells in the Adult Hippocampus in Mice[J]. *eNeuro*, 2018, 5(4). DOI: 10.1523/ENEURO.0067-18.2018.
- [28] 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.
- [29] Gadadhar A, Marr R, Lazarov O. Presenilin-1 regulates neural progenitor cell differentiation in the adult brain[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(7): 2615-2623. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4767-10.2011.
- [30] Verret L, Jankowsky JL, Xu GM, et al. Alzheimer's-type amyloidosis in transgenic mice impairs survival of newborn neurons derived from adult hippocampal neurogenesis[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(25): 6771-6780. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5564-06.2007.
- [31] Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 975-999. DOI: 10.3233/JAD-160612.
- [32] 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.
- [33] Temple S. The development of neural stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 112-117. DOI: 10.1038/35102174.
- [34] Zhang W, Wang PJ, Sha HY, et al. Neural stem cell transplants improve cognitive function without altering amyloid pathology in an APP/PS1 double transgenic model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(2): 423-437. DOI: 10.1007/s12035-014-8640-x.
- [35] Yan Y, Ma T, Gong K, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes adult neurogenesis in the brains of Alzheimer's disease mice[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(8): 798-805. DOI: 10.4103/1673-5374.131596.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Rodríguez JJ, Noristani HN, Olabarria M, et al. Voluntary running and environmental enrichment restores impaired hippocampal neurogenesis in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(7): 707-717.
- [39] Ryan SM, Nolan YM. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate?[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 61: 121-131. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.004.
- [40] Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(32): 13594-13599. DOI: 10.1073/pnas.0901402106.

(收稿日期: 2018-12-14)

(本文编辑: 赵金鑫)