谷氨酸功能异常与阿尔茨海默病

张 帅 艾 静

哈尔滨医科大学药学院药理教研室,哈尔滨,150086,中国

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是全球最流行的痴呆症形式,是一种多因素参与的复杂的神经退行性疾病。研究表明谷氨酸功能异常参与了 AD 的发生和发展,谷氨酸兴奋性毒性是 AD 进展的重要原因之一。从认知功能正常发展至 AD 过程中,谷氨酸功能呈现波动性变化,这为以谷氨酸功能通路为靶点的干预措施的研究增加了难度。该文的目的是对谷氨酸功能异常与 AD 之间的关系进行综述,通过讨论谷氨酸的正常生理过程和功能,延伸到其病理过程,并针对谷氨酸通路中可能的药物靶点进行探究。

【关键词】 阿尔茨海默病;谷氨酸;谷氨酸受体

Glutamate Dysfunction and Alzheimer's Disease

ZHANG Shuai, AI Jing

Department of Pharmacology, College of Pharmacy of Harbin Medical University, Harbin, 150086, China

【ABSTRACT】 Alzheimer's disease(AD), which is the most prevalent form of dementia, is a multi-factorial induced complicated neurodegenerative disease. Glutamate dysfunction was involved in AD and glutamate excitotoxicity is one of the most important pathogenesis of AD. The function of glutamate fluctuates during the development from normal cognition to AD, which increase the difficulty of intervention study. The aim of this review is to discuss the relationship between glutamate dysfunction and AD. By discussing the physiological and pathological function of glutamate, we probe the possible drug targets for AD in glutamatergic pathway.

【KEY WORDS】 Alzheimer's disease(AD); glutamate; glutamate receptor

谷氨酸是中枢神经系统内重要的兴奋性神经递质,由突触前神经元合成和储存,在神经冲动刺激下释放入突触间隙,与突触后膜上的谷氨酸受体结合并发挥功能[1]。谷氨酸作为神经递质,主要参与神经突触可塑性形成及学习与记忆的形成过程[2-3]。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种中枢神经系统变性病,起病隐匿,病程呈慢性进行性,是老年期痴呆中最常见的一种类型[4-5]。AD 的临床特征是记忆力进行性减退,认知功能障碍,行为活动异常等[4],其病理学特征是在患者大脑皮质,海马和某些皮质下神经核团形成老年斑,神经元纤维缠结,颗粒空泡变性和 Hirano 小体[6]。由于 AD 的发病机制尚不十分清楚,目前没有有效的预防和根治方法。细胞外谷氨酸浓度的改变与认知障碍密切相关,谷氨酸介导的神经突触传递过程在 AD 中也显著受累[7-8]。因此,本文主要论述谷氨酸功能异常在 AD 中的作用,为 AD 治疗药物靶点的发现和新药研究提供借鉴。

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

1 谷氨酸合成,释放及重吸收功能与 AD

1.1 谷氨酸合成,释放及重吸收的生理过程

动物体内谷氨酸的来源有两种,一种源于葡萄糖代谢:葡萄糖经无氧糖酵解生成丙酮酸,之后丙酮酸进入线粒体经氧化脱羧生成乙酰辅酶 A 并进入三羧酸循环,经一系列步骤合成 α- 酮戊二酸,α- 酮戊二酸在谷氨酸脱氢酶的作用下产生谷氨酸,这类谷氨酸被认为主要起代谢作用,与蛋白质的合成等相关;第二种来源的谷氨酸则主要作为兴奋性神经递质存在,通过谷氨酸 - 谷氨酰胺循环由谷氨酰胺通过谷氨酰胺酶催化脱氨基形成[9],谷氨酰胺酶由于可以被磷酸盐刺激激活而被称为磷酸活化谷氨酰胺酶(phosphate activated glutaminase,PAG),催化谷氨酰胺水解生成谷氨酸和氨[10]。合成的谷氨酸被转运蛋白 - 囊泡谷氨酸转运体(vesicular glutamate transporters,VGLUTs)以 ATP 依赖的方式摄取并浓缩于突触小泡中[11]。成熟的突触前末端由三个突触小泡池组成,通常称为预备释放池(readily releasable pool,RRP),循环池(recycling pool)和储存池(reserve pool,RP)。RRP 中囊泡在受到刺激后立即可用,RP 则被定义为突触小泡的储存室(占全部小泡 80%~90%),突触小泡从这里的释放需要由强烈刺激引发,循环池小泡占全部小泡的 5%~20%,以适度刺激可释放[12]。

谷氨酸从突触前释放至突触间隙是一个钙离子依赖性的过程[13],当突触前神经元兴奋时,动作电位沿轴突传递到突触前膜使突触前膜发生去极化,引起突触前膜电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放,Ca^{2+} 内流,Ca^{2+} 与钙调蛋白结合,激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 Ⅱ(calmodulin-dependent protein kinaseⅡ,CaMKⅡ),使突触蛋白Ⅰ(synapsinⅠ)磷酸化,突触囊泡从细胞骨架上游离出来。存在于突触囊泡膜上的小突触泡蛋白(synaptobriven)与存在于突触前膜上的突触融合蛋白(syntaxin)和 SNAP-25 合称为 SNARE 复合物,SNARE 复合物向活化区募集 Ca^{2+} 通道,然后经 Rab3A 蛋白促进突触小泡与突触前膜融合[14-15]。SNARE 复合物的装配也会促进 Ca^{2+} 的内流并增加融合孔的开放率,此外,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)可以通过 TrkB/Src/PLC-γ1 通路促进 synapsinⅠ和 β- 连环蛋白(β-catenin)磷酸化来促进突触小泡锚定并增加谷氨酸的量子化释放[16-18]。

发挥作用后,突触间隙的谷氨酸会被迅速去除,以防止兴奋性毒性的发生[19]。谷氨酸重吸收的方式有两种:一种是被突触前末端再摄取,另一种是在突触间隙扩散并被胶质细胞摄取[20],后者主要依赖于星形胶质细胞上兴奋性氨基酸转运蛋白(excitatory amino acid transporters,EAATs)的转运[21-22],被星形胶质细胞摄取的谷氨酸转变为谷氨酰胺并被运输到细胞外间隙,谷氨酰胺被神经元摄取并重新转化为谷氨酸[23],然后经 VGLUT 浓缩到突触前膜的囊泡中等待释放[24](Fig. 1)。

1.2 谷氨酸合成,释放及重吸收功能异常与 AD

从正常认知发展到认知功能障碍甚至 AD 的疾病进程中,中枢神经系统中谷氨酸的水平会呈现波动变化。研究表明谷氨酸功能异常的出现可能先于认知障碍的发生[25-26]。通过对 APP/PS1 小鼠的研究发现,在未出现显著认知功能障碍之前(2~4 月),小鼠海马 CA1 区谷氨酸功能便出现异常[25]。虽然 2~4 月龄 APP/PS1 小鼠脑中谷氨酸基础水平未出现改变,但钾离子诱导的谷氨酸释放显著增加,谷氨酸回收率也明显增加,胶质细胞功能标记物肌醇(myo-inositol,mIn)上调,这些改变被认为是脑内的一种代偿性机制[26],而 CA3 及 DG 区未出现此种改变。随着年龄的增加,5~8 月 APP/PS1 小鼠脑内谷氨酸基础水平已经出现明显的年龄依赖性下降,钾离子诱发谷氨酸释放水平的升高与小鼠空间记忆呈负相关[26]。在体及海马脑片研究发现,低浓度(0.01 及 0.10 μmol·L⁻¹)的 Aβ 可以促进海马 CA1 谷氨酸释放,而持续增加 Aβ 浓度后这种刺激作用会减弱[27-28]。这提示,在认知功能障碍出现之前,低浓度的 Aβ 可能已经诱发谷氨酸释放增多。由于研究手段的限制,无法直接向临床患者大脑输送钾离子来刺激谷氨酸释放,但是临床研究发现,脑脊液 Aβ42 阳性的健康老年人,胶质细胞功能标记物 mIn 的表达量明显高于脑脊液 Aβ42 阴性健康老年人[29],这说明 Aβ42 的表达可能是导致胶质细胞功能增强的原因之一。对 APP 转基因鼠的研究也发现,8 月龄小鼠未检测到胶质化和老年斑形成,TBOA 抑制谷氨酸重吸收实验发现皮层谷氨酸重吸收活力增强,细胞外谷氨酸浓度下降。18 月龄 APP 转基因小鼠大脑出现老年斑形成和胶质化现象,皮层中胶质细胞重吸收功能相关的高亲和力谷氨酸转运体 1(glutamate transporter 1,GLT1)显著下降,皮层细胞外谷氨酸浓度呈现升高趋势[30]。这些研究提示,在发生明显的认知功能障碍之前,有可能存在一个漫长的认知损伤阶段,并且在这一阶段,谷氨酸的诱发释放增多,胶质细胞功能增强。

进入轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment,MCI)阶段后,AD 病理改变加重,临床研究发现,MCI 患者脑内谷氨酸水平与对照组无异或仅有轻微下降,而 AD 患者脑内谷氨酸水平显著下降[31-32]。对正常年老者,MCI 及 AD 患者进行大脑基因表达谱研究显示,MCI 患者的内嗅皮层、海马、额上回、中央后回四个脑

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica
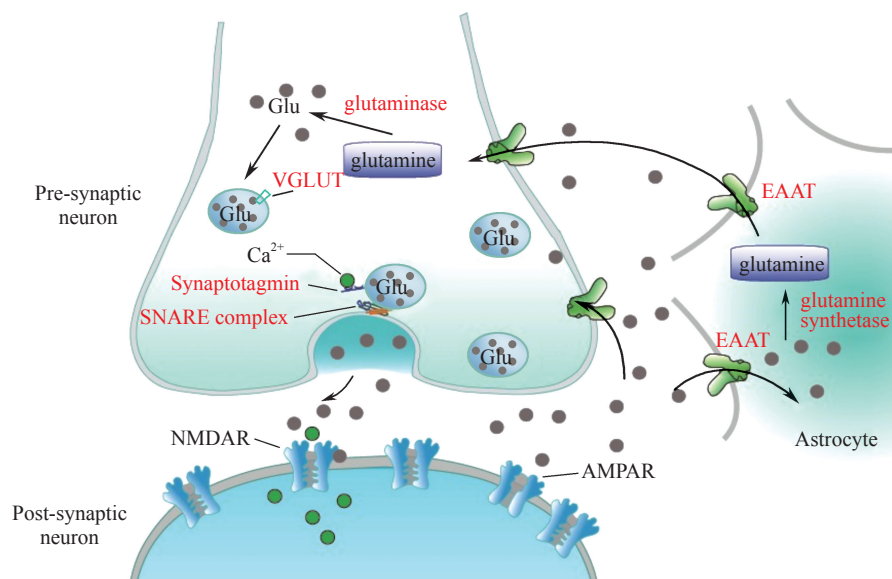
Vol. 8 No.6
Dec. 2018

Fig. 1　Process of glutamate synthesis，release and reuptake

　　Glutamate in neuron is synthesized from glutamine，and uploaded into synaptic vesicles via VGLUT. Under the stimulation of action potential，glutamate is released into synaptic cleft with the help of SNARE complex，synaptotagmin，Rab3A etc. Glutamate in the synaptic cleft can be reuptake by presynaptic cell through EAAT，or uptake by astroglia. Glutamate was converted into glutamine under the catalyzation of glutamine synthetase in astrocyte. And glutamine is then transported to neuron to be the substrate of glutaminase. The proteins which are downregulated in AD are shown in red color.

区中的突触囊泡和释放相关蛋白的表达是升高的。临床前 AD 患者仅在老年斑组织处出现 VGLUT1 的表达明显下降，在无老年斑处没有出现 VGLUT1 的表达下降，12 月龄 APP/PS1 小鼠的无老年斑脑区甚至出现 VGLUT1 的表达升高，而 AD 患者脑组织中不论是老年斑组织还是老年斑周围及无老年斑组织处均呈现出谷氨酸转运体 VGLUT1 的表达下降[33]。对 CD1 小鼠的研究也发现，12 月小鼠出现认知功能下降（水迷宫），背侧海马中 SNAP25 及 Munc18-1 的表达量明显上升[34-35]。这些证据提示一种 MCI 状态下谷氨酸释放增多的现象，而当疾病进展至 AD 阶段后，这些递质释放相关蛋白表达会进入下降阶段[36]。复杂的是，不同脑区在疾病进程中的损伤并非同步，例如后扣带回作为一个 AD 疾病进程中较早损伤的脑区，在 MCI 阶段突触前蛋白 synapsin-1 及 synaptophysin 的表达就已经出现显著的下降[37]。除此之外，研究发现在 AD 患者脑内，促进谷氨酸合成的两种酶类，谷氨酰胺酶和谷氨酰胺合成酶的表达均显著下降[38-39]，说明 AD 患者谷氨酸合成能力减弱，而 AD 动物模型研究发现，在 AD 早期，谷氨酰胺合成酶的表达并没有明显受累[40]。

　　由此可见，虽然在疾病向 MCI 和 AD 进展的过程中，大脑中谷氨酸的总量呈现出逐渐降低的变化趋势，但是在 MCI 阶段，谷氨酸的释放可能是增加的，因为众多神经递质释放相关蛋白的表达量是升高的，而此时

胶质细胞的功能增强，导致细胞外谷氨酸浓度不变或略有减少。当疾病进展至 AD 阶段以后，递质释放相关蛋白减少，然而胞外 Aβ 可以增加囊泡释放的几率，谷氨酸引起的突触活动亦可以通过增加 α- 分泌酶向 β-分泌酶的转变从而增加胞外 Aβ 浓度。可溶性 Aβ 寡聚体在突触损伤和神经退行性变的发生机制中起重要的作用[36]，高水平的 Aβ 寡聚体可以使谷氨酸释放概率增加并阻滞神经元在突触间隙对谷氨酸的重吸收，其可能的机制是还原型辅酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶产生的活性氧和脂质过氧化产物造成的氧化性损伤抑制了谷氨酸转运蛋白，使谷氨酸水平升高，增多的谷氨酸一部分可以激活 N- 甲基 -D- 天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic，NMDA）受体，随后使受体的敏感性降低，一部分可以发生外溢并激活突触外的富含 NR2B 亚基的 NMDA 受体。NMDA 受体被过度激活后可诱导大量 Ca^{2+} 内流，使线粒体 Ca^{2+} 超载，细胞膜去极化而造成神经元功能障碍和细胞死亡[41]。

　　根据以上研究，在患者出现认知功能损伤之前，神经系统已出现功能异常，谷氨酸释放增加，胶质细胞功能增强，谷氨酸回收代偿性增加以减弱由谷氨酸释放增加带来的损伤。随着疾病进展，细胞外谷氨酸浓度下降，患者出现临床症状。至 AD 阶段，虽然脑内谷氨酸含量下降，却在 Aβ 的作用下过度释放，间隙谷氨酸浓

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

度升高,产生谷氨酸兴奋性毒性。但是在 AD 最初阶段究竟是神经元损伤导致神经胶质细胞代偿活动增加,还是神经胶质细胞活动增强诱发神经元代偿性释放谷氨酸增多其实还并不清楚,有待更多的研究证实。

2 谷氨酸的突触后功能与 AD

2.1 谷氨酸的生理功能

作为中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,谷氨酸需作用于突触后谷氨酸受体发挥功能。谷氨酸受体包括离子型和代谢型受体,离子型谷氨酸受体主要包括三类:NMDA 受体,AMPA(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)受 体 和 KA(kainic acid)受体;代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamte receptor,mGluRs)系属 G 蛋白耦联受体。三种离子型受体结构组成的不同之处在于:NMDA 受体主要含有七种亚基,包括一个 NR1 亚基,四个 NR2 亚基(NR2A,NR2B,NR2C 和 NR2D)以及两个 NR3 亚基(NR3A,NR3B)[42-43],其中 NR1 为功能性亚基。NMDA 受体在海马,丘脑和皮质中含量较多,其中在海马 CA1 区含量最多,而在基底节,小脑和脊髓中表达相对较少[44];AMPA 受体包含 GluR1-4 亚基;KA 受体包含 GluR5-7 及 KR1-2 亚基。谷氨酸受体在突触前,突触后神经元和胶质细胞中表达,谷氨酸在学习与记忆中的重要作用也通过其受体而发挥。

学习与记忆的神经基础是突触可塑性,而 NMDA 受体是经典的与学习与记忆相关的受体。NMDA 受体的主要特点是其电压与配体双重门控性,在突触后膜去极化后,Mg^{2+} 与通道解离的同时谷氨酸与受体结合导致通道开放,一部分 Ca^{2+} 通过 NMDA 受体耦联的 Ca^{2+} 通道内流,一部分 Ca^{2+} 通过电压门控的 Ca^{2+} 通道内流,还有一部分 Ca^{2+} 通过胞内释放从内质网进入胞浆[45],内流的 Ca^{2+} 作为第二信使激活突触后神经元内各类激酶(CaMKⅡ、蛋白激酶 C、蛋白激酶 A、CAMKⅣ等),诱发并维持长时程增强(long term potentiation,LTP)[46]。

LTP 的形成不仅依赖于 NMDA 受体,AMPA 受体和 KA 受体也发挥了重要作用[47]。谷氨酸同时作用于 NMDA,AMPA 及 KA 受体,但由于 NMDA 受体受 Mg^{2+} 阻滞作用而处于非活化状态,只有当 AMPA 受体被激活后,Na^+ 内流导致突触后膜发生去极化,NMDA 受体才能被激活并介导 Ca^{2+} 内流[48]。除离子型谷氨酸受体外,mGluRs 在学习与记忆的形成过程中也发挥重要作用,mGluRs 属于 G 蛋白耦联受体超家族[49]。mGluRs 在长时程抑制(long term depression,LTD)中的作用尤为重要,突触传递中的 LTD 可由低频刺激诱导产生,且 LTD 的维持依赖于 NMDA 受体和 mGluRs 的作用。但是也有研究表明,阻断 NMDA 受体并不会影响 LTD 的产生,而同时应用 mGluRs 的拮抗剂则阻断 LTD 的产生,说明 mGluRs 功能对 LTD 的诱导至关重要[50]。谷氨酸及其受体基本功能以及其在海马及皮层局部环路中的作用已经研究的相当深入,目前的研究发现,许多大脑远程投射纤维也可以共释放或调节谷氨酸功能[51-52],而这一部分谷氨酸功能调控还需更多探讨。

2.2 突触后谷氨酸功能异常与 AD

作为 AD 主要的病理改变,Aβ 的沉积对谷氨酸介导的突触可塑性有显著影响。在体及离体研究表明,可溶性 Aβ 寡聚体可以抑制 LTP 的形成,而易化 LTD 的产生[53-54]。作为参与突触可塑性形成的重要环节,NMDAR、AMPAR 以及 mGluRs 功能均有可能受到 Aβ 的调节。APP 转基因动物研究表明,LTP 的损伤在 Aβ 斑块形成之前便已出现[55-56],向大鼠脑内注射可溶性 Aβ 寡聚体也可以特异性的损伤海马 LTP 及大鼠认知功能[57-58],这一点与突触前损伤是相对应的。科学家们曾经指出,在神经元出现丢失之前,突触功能的损伤是导致认知功能损害的主要原因[59]。对 AD 患者大脑的研究发现,AMPA 受体结合位点显著减少[60-61],说明 AMPA 受体的表达量可能出现减少。在体及离体研究发现,Aβ 的暴露会导致 Caspase 活性增强以及 AMPA 受体亚基的裂解。然而 Caspase 活性的增强并没有引起 NMDA 受体亚基的裂解[62]。因此在 AD 早期,Aβ 的升高引发的 AMPA 受体裂解作用可能参与了突触传递障碍的过程中。而谷氨酸受体间的这种差异性调控可以成为日后药物研发过程中特别关注的问题。

除与 AMPA 受体相互作用外,Aβ 与 NMDA 受体之间的关系似乎更为复杂,有研究指出,在 AD 起始阶段,Aβ 的升高可能减少膜表面 NMDA 受体的表达量[63]。NMDA 受体与突触后密度蛋白 PSD95 结合形成的复合体就是 Aβ 介导其突触后毒性作用的方式之一[64],Aβ 可以通过 STEP61(striatal-enriched protein tyrosine phosphatase 61)促进 GLUN2B 亚基 Tyr1472 位点的去磷酸化[65],介导 NMDAR 内化。可溶性 Aβ 寡聚体还可以通过作用于 EphB2 受体蛋白(ephrin type-B receptor 2),破坏 NMDA 受体的完整性,从而影响学习与记忆功能[66]。

然而复杂的还不仅于此,离体向海马神经元直接给予 Aβ 后,AMPA 电流受到抑制,而 NMDA 电流却显著增强[67],而 NMDA 受体的激活还可以促进 α 分泌酶向 β- 分泌酶的转变,从而增加 Aβ 的生成[68],由此形成一种恶性循环。除此以外,可溶性 Aβ 寡聚体导致的含

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

GluN2B 亚基的 NMDA 受体介导的钙离子内流增加，还会激活下游信号通路如 Rap-p38-MAPK、蛋白磷酸酶 PP1、calcineurin。PP1 可通过脱磷酸化激活 GSK3β，同时影响 Caspase-Akt 通路，促进 AMPA 受体内化[69-71]。Calcineurin 的激活则抑制 AMPA 受体 ser-845 位点磷酸化，促进 AMPAR 内化作用[72]。除促进 AMPAR 内化外，Aβ 还可以通过引发关键激酶 CAMKII 的错误分布抑制 AMPA 受体的磷酸化和膜锚定过程[53]。mGLURs 可与朊蛋白（prion protein）功能介导 Aβ 细胞内毒性作用[73-74]。在 mGLURs 介导的 LTD 过程中，AMPA 受体的内化作用也受到 STEP61 的调节[75]。如此一来，Aβ 通过促进 AMPA 受体内化和抑制其膜转移过程，减少膜 AMPAR，抑制 LTP 及易化 LTD 的形成（Fig. 2）。虽然 Aβ 与谷氨酸受体之间的相互作用关系已经研究的比较明确，但是值得注意的是，这些研究大多使用 Aβ 相关的转基因动物。然而对于临床前患者或者血管性痴呆疾患，Aβ 沉积并不是其疾病发生的始动因素，因此对于 AD 发病早期谷氨酸功能的变化研究，还需要进一步细化。

Tau 蛋白过度磷酸化引发神经纤维缠结是 AD 发病的另一重要假说[76]。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白，其功能主要为稳定微管及调节轴突运输。有研究表明，tau 蛋白过度磷酸化对谷氨酸功能的损害作用主要体现在其可以介导 Aβ 的毒性作用[77-78]，而 tau 蛋白敲除则可以减轻 Aβ 毒性作用[79-80]。此外，近年来 AD 炎症反应假说的研究受到研究者们的广泛重视[81-83]。中枢神经系统中炎症反应的主要参与者是小胶质细胞。目前，小胶质细胞与 Aβ 之间的调控关系比较多见[84-85]。但事实上，NMDA 受体也表达与小胶质细胞上，但是其功能并不清楚[86]。在未来的研究中，谷氨酸功能与小胶质细胞之间的直接调控关系也是可以关注的方向之一。

3 谷氨酸通路中可能的 AD 治疗靶点

大脑中含有丰富的谷氨酸，但只有小部分的谷氨酸存在于细胞外。细胞内谷氨酸不具有兴奋性毒性，但是细胞外的谷氨酸被认为可以引发兴奋性毒性作用。根据大脑的能量需求和供应情况，谷氨酸不断从细胞中释放，又不断从细胞外空间中清除，使细胞外谷氨酸严格控制在低浓度。近年来，研究者们对于抑制脑内谷氨酸兴奋性毒性作用的潜在新型治疗方法产生较大的兴趣，各种治疗方案的核心在于将细胞外谷氨酸维持在合理的浓度范围内（Fig. 3）。

由于细胞外谷氨酸浓度在 AD 发展不同阶段的波动变化，不同脑区在 AD 进程中退化程度也有所不同，针对谷氨酸通路的药物研发和使用会因其不同的波动状态而显得非常困难。仅予促进或抑制谷氨酸释放的药物也许并不能有效的缓解症状反而有可能对疾病的发展不利。柳叶刀杂志委员会也曾建议研究者"攻克 AD 重在预防"，如果能将 AD 治疗时间窗提前至认知
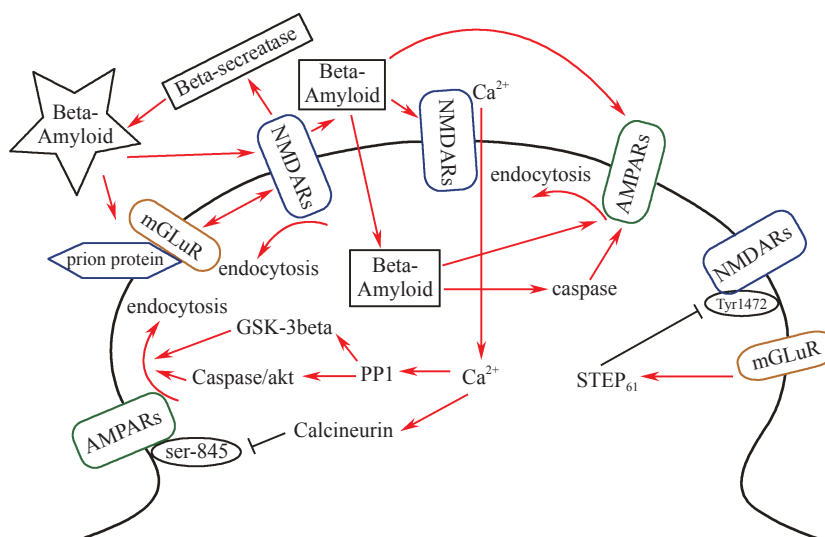

Fig. 2   Interaction between Aβ and glutamate receptors (NMDARs, AMPARs and mGluRs)

Aβ induce endocytosis and activation of NMDARs，which can further mediate conversion of α-secretase to β-secretase and internalization of Aβ. Internalized Aβ lead to endocytosis of AMPARs and activate caspase pathway. Calcium influx through NMDARs induce activation of protein phosphatase 1（PP1）which mediate endocytosis of AMPARs，calcineurin which cause dephosphorylation ser-845 of AMPAR. In addition. Aβ-induced internalization of NMDARs also involves dephosphorylation of the GluN2B subunit at Tyr-1472 by STEP61.

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica
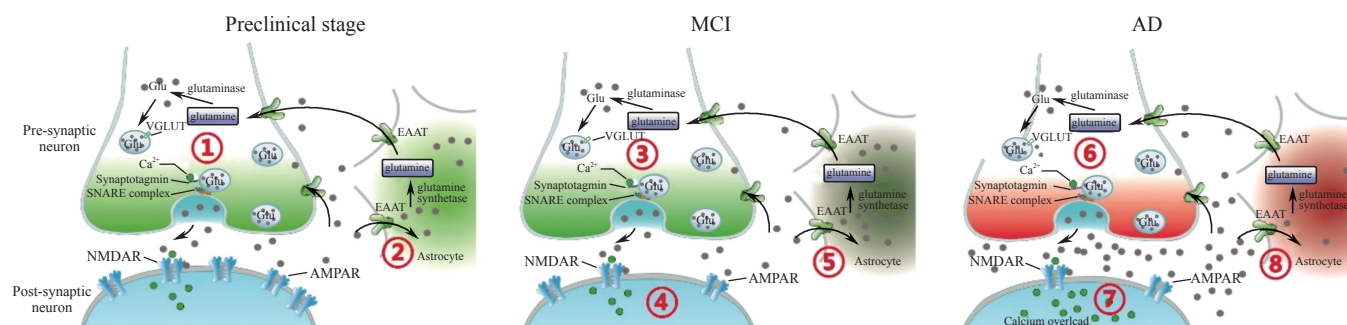
Vol. 8 No.6
Dec. 2018

Fig. 3　Intervention strategies based on glutamatergic pathway

In preclinical stage，there is no clear research on the mechanism of the increased glutamate release and astrocyte function. Modulating the presynaptic ①and astrocyte ②function might be the available way. When entering the MCI stage，astroglial function further increase and Aβ accumulation induce impairment of postsynaptic function. So in this stage，inhibiting the glutamate release ③or enhance the postsynaptic function ④might alleviate the astroglial overactivation ⑤During the AD stage，all the pre-synaptic，post-synaptic and glial function were disrupted. Blocking the toxic effect of Aβ and modulate the integral function ⑥ ⑦ ⑧might be the most effective way.

功能异常之前，将事半功倍。但是在认知障碍出现之前谷氨酸诱发释放增多的机制还有待进一步探讨。在病人出现认知障碍之前，可通过调节谷氨酸释放而避免进入认知障碍阶段，可能的方案包括抑制递质释放相关蛋白如 SNARE 复合物，synaptotagmin 的功能[87-88]。我们还可以屏蔽 Aβ 对于谷氨酸释放的增强作用，例如屏蔽 Aβ 与 α7 烟碱受体的作用位点[89-90]。研究发现，Aβ 可以通过 α7 烟碱受体调节谷氨酸释放[91-92]，Aβ 还可以通过 α7 烟碱受体刺激星形胶质细胞释放过量的谷氨酸。这样一来，通过调节 Aβ 与 α7 烟碱受体之间的相互作用也许可以达到间接调节突触间隙谷氨酸浓度的作用。除此以外，在 MCI 阶段，通过抑制星形胶质细胞功能，减少对谷氨酸的重吸收作用，增加细胞外谷氨酸浓度，也是一个可以尝试的方案。也有研究发现，通过调节五羟色胺受体如 5-HT6 受体可以调控多种神经递质功能，如乙酰胆碱、谷氨酸、多巴胺等[93]。

当疾病进展至 AD 以后，谷氨酸循环障碍更为显著。针对谷氨酸功能的 AD 治疗药物目前只有非竞争性 NMDA 受体拮抗剂美金刚。NMDA 受体具有较强的电压依赖性，这使得美金刚在阻止病理性 Ca^{2+} 内流和突触后神经元的氧化应激效应的同时还能够保持较强的生理信号传递的能力。目前，美金刚已被证明还可以保护神经元免受线粒体毒性和缺氧的损害作用[94-95]。此外，研究发现美金刚在 AD 的临床前阶段也可以发挥有益作用。长期给予美金刚可以使 Aβ 斑块的沉积显著降低，突触密度升高并使退行性轴突减少[96]。这说明美金刚不但可以改善 AD 临床前阶段的记忆衰退，而且可以缓解晚期老年痴呆中的认知缺陷[97]。近期研究发现，NMDA 受体拮抗剂 Radiprodil 也可以逆转 Aβ 对 LTP 的损伤[98]。$STEP_{61}$ 的小分子抑制剂 TC-2153 可抑制 AMPA 受体内化有效逆转 AD 小鼠的认知功能损伤[99]，恢复 EphB2 表达也可以有效恢复 AD 小鼠的认知功能[100]。谷氨酸调节因子 riluzole 可以逆转衰老和 AD 基因表达谱[101]，mGluR Ⅱ 拮抗剂可以缓解 AD 动物记忆损伤及焦虑情绪[102]。近年来非编码 RNA 研究领域发展迅速，长链非编码 RNA（lncRNA），小 RNA（miRNA）[103]，环状 RNA（circRNAs），都具有多靶点调控的功能特点[104]，也许未来以非编码 RNA 为基础的药物会进入我们的视线。

谷氨酸与受体结合后会立即被清除或重吸收以维持突触间隙中谷氨酸的低浓度，有研究显示在 AD 中 EAAT 的活动受到抑制，导致谷氨酸清除减少，谷氨酸转运体受到 Aβ 的损伤，这是由于 Aβ 可以产生 4- 羟基 -2- 壬烯醛抑制 EAAT 的活动，导致细胞外谷氨酸清除障碍[105]，使其在突触间隙堆积引起兴奋性毒性，因此在 AD 阶段调节 EAAT 的活性，同时抑制胶质细胞释放谷氨酸也可能成为有效的治疗手段[106-107]。

除以上的方案以外，考虑到 Aβ 沉积和 tau 蛋白磷酸化的影响，可以采用特异性抗体进行治疗，但是曾被寄予厚望的 Solanezumab 临床试验效果并不理想[108]。2002 年至 2012 年间，有 244 种化合物先后进入 AD 治疗临床试验，但仅美金刚获得 FDA 批准[109]。目前，Aβ 抗体、β 和 γ 分泌酶抑制剂的临床试验纷纷失败，纠其原因可能是由于干预的时间点过晚，Aβ 斑块已经形成，若能在斑块形成之前给予干预，避免斑块形成而诱发神经损伤，或许会得到更为理想的治疗效果。研究发现，在 AD 早期，Aβ 抗体可有效缓解 AMPA 受体功能损伤及细胞骨架完整性受损[110]。最近，抗 β- 淀粉样原纤维抗体 BAN2401 在一项 2 期临床试验中，取得了积极的顶线成果，在预先设定的临床终点上（18 个月），显

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

著延缓了 AD 的进展评分,也减少了大脑中淀粉样蛋白的积聚[111-112],为以 Aβ 为靶点的 AD 药物治疗带来了新的希望。另外,光遗传学的发展也为谷氨酸功能的精准调控以及神经环路调控提供了新的契机[51,113]。

4　展望与小结

　　虽然大量的研究为我们提供了众多的药物靶点,但是在针对谷氨酸通路的药物研发中有一些重要的问题是不容忽视的。例如,递质释放相关蛋白不仅仅涉及谷氨酸释放,还参与 GABA,多巴胺,肾上腺素等神经递质的释放[114-117]。如果简单抑制递质释放相关蛋白的表达,对于情绪的影响是无法预测的,对于神经递质调节类药物的研发,以及靶点的选择有赖于科学家们对神经递质间相互调控关系更为深入的理解。另外,从 MCI 进展至 AD 阶段,细胞外谷氨酸浓度会经由先降低后升高的过程,这使得调节谷氨酸重吸收功能的时间点比较难以把控,需要依赖于精准的诊断技术。最后,突触前神经递质的合成和释放是一个非常复杂的过程,单一因素的调控也许并不能帮助我们达到理想的治疗效果,因此寻求可以多靶点调控神经递质合成、释放或重吸收功能模块的潜在药物也许有重要的意义。

　　谷氨酸能神经传递的调控是一个复杂而微妙的平衡过程,谷氨酸功能亢进或减弱都会引起神经元功能障碍甚至痴呆发生,因此了解谷氨酸通路在痴呆进程中的病理变化过程对于预防和治疗阿尔茨海默病大有裨益。

参 考 文 献

［1］　Brian S Meldrum. Glutamate as a neurotransmitter in the brain：review of physiology and pathology［J］. J Nutr, 2000, 130（4S Suppl）：1007S-1015S.

［2］　Andreas Reiner, Joshua Levitz. Glutamatergic signaling in the central nervous system：ionotropic and metabotropic receptors in concert［J］. Neuron, 2018, 98（6）：1080-1098.

［3］　Thomas Brown, P F Chapman, Edward Kairiss, et al. Long-term synaptic potentiation［J］. Science, 1988, 242（4879）：724-728.

［4］　A Burns, S Iliffe. Alzheimer's disease［J］. BMJ, 2009, 338：b158.

［5］　World Health Organization. "Dementia Fact Sheet"［OL/J］. 2017.

［6］　C Ballard, S Gauthier, A Corbett, et al. Alzheimer's disease［J］. Lancet, 2011, 377（9770）：1019-1031.

［7］　Dustin T Proctor, Elizabeth J Coulson, Peter R Dodd. Post-synaptic scaffolding protein interactions with glutamate receptors in synaptic dysfunction and Alzheimer's disease［J］. Prog Neurobiol, 2011, 93（4）：509-521.

［8］　Zaira Esposito, Lorena Belli, Sofia Toniolo, et al. Amyloid β, glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease：are we on the right track?［J］. CNS Neurosci Ther, 2013, 19（8）：549-555.

［9］　Ivana R Stojanovic, Milos Kostic, Srdjan Ljubisavljevic. The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis［J］. J Neural Transm（Vienna）, 2014, 121（8）：945-955.

［10］　Nicole M Rowley, Karsten K Madsen, Arne Schousboe, et al. Glutamate and gaba synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control［J］. Neurochem Int, 2012, 61（4）：546-558.

［11］　Anouk Marsman, Martijn P van den Heuvel, Dennis W Klomp, et al. Glutamate in schizophrenia：a focused review and meta-analysis of（1）H-MRS studies［J］. Schizophr Bull, 2013, 39（1）：120-129.

［12］　Silivio O Rizzoli, William J Betz. Synaptic vesicle pools［J］. Nat Rev Neurosci, 2005, 6（1）：57-69.

［13］　Josep Rizo. Mechanism of neurotransmitter release coming into focus［J］. Protein Sci, 2018, 27（8）：1364-1391.

［14］　Ayuko Sakane, Shinji Manabe, Hiroyoshi Ishizaki, et al. Rab3 gtpase-activating protein regulates synaptic transmission and plasticity through the inactivation of Rab3［J］. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103（26）：10029-10034.

［15］　Claudio Acuna, Qing-chen Guo, Jacqueline Burre, et al. Microsecond dissection of neurotransmitter release：snare-complex assembly dictates speed and Ca²⁺ sensitivity［J］. Neuron, 2014, 82（5）：1088-1100.

［16］　Zi-tao Zhang, Jin Fan, Yong-xin Ren, et al. The release of glutamate from cortical neurons regulated by bdnf via the Trkb/Src/Plc-gamma1 pathway［J］. J Cell Biochem, 2013, 114（1）：144-151.

［17］　Jasmina N Jovanovic, A J Czernik, Allen A Fienberg, et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release［J］. Nat Neurosci, 2000, 3（4）：323-329.

［18］　William J Tyler, Lucas Pozzo-Miller. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses［J］. J Neurosci, 2001, 21（12）：4249-4258.

［19］　Grzegorz Sulkowski, Beata Dabrowska-Bouta, Elzbieta

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

Salinska, *et al*. Modulation of glutamate transport and receptor binding by glutamate receptor antagonists in eae rat brain［J］. PLoS One, 2014, 9（11）: e113954.

［20］ M Palmada, Josep J Centelles. Excitatory amino acid neurotransmission. pathways for metabolism, storage and reuptake of glutamate in brain［J］. Front Biosci, 1998, 3（4）: d701-d718.

［21］ Kazuya Ikematsu, Ryouichi Tsuda, Toshikazu Kondo, *et al*. The expression of excitatory amino acid transporter 2 in traumatic brain injury［J］. Forensic Sci Int, 2002, 130（2-3）: 83-89.

［22］ 李婧, 孙建栋, 苑玉和, 等. 谷氨酸能神经传递在抑郁症发病机制中作用的研究进展［J］. 神经药理学报, 2014, 4（1）: 20-24.

［23］ J T Hackett, T Ueda. Glutamate Release［J］. Neurochem Res, 2015, 40（12）: 2443-2460.

［24］ 凌鹏, 李月月, 钱恒, 等. 星形胶质细胞对兴奋性氨基酸神经递质的调控及与癫痫的关系［J］. 神经药理学报, 2015, 5（2）: 46-53.

［25］ Kevin Nicholas Hascup, Erin Rutherford Hascup. Altered neurotransmission prior to cognitive decline in Abetapp/Ps1 mice, a model of Alzheimer's disease［J］. J Alzheimers Dis, 2015, 44（3）: 771-776.

［26］ Shuang-qing Chen, Qing Cai, Yu-ying Shen, *et al*. Age-related changes in brain metabolites and cognitive function in App/Ps1 transgenic mice［J］. Behav Brain Res, 2012, 235（1）: 1-6.

［27］ Kevin Nicholas Hascup, Erin Rutherford Hascup. Soluble amyloid-beta 42 stimulates glutamate release through activation of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor［J］. J Alzheimers Dis, 2016, 53（1）: 337-347.

［28］ D Kabogo, G Rauw, A Amritraj, *et al*. Ss-amyloid-related peptides potentiate K^+-evoked glutamate release from adult rat hippocampal slices［J］. Neurobiol Aging, 2010, 31（7）: 1164-1172.

［29］ Olga Voevodskaya, Pia C Sundgren, Olof Strandberg, *et al*. Myo-inositol changes precede amyloid pathology and relate to apoe genotype in Alzheimer's disease［J］. Neurology, 2016, 86（19）: 1754-1761.

［30］ Anneleen Schallier, Ilse Smolders, Debby Van Dam, *et al*. Region- and age-specific changes in glutamate transport in the abetapp 23 mouse model for Alzheimer's disease［J］. J Alzheimers Dis, 2011, 24（2）: 287-300.

［31］ Nicolas Fayed, Pedro J Modrego, Guillermo Rojas-Salinas, *et al*. Brain glutamate levels are decreased in Alzheimer's disease: a magnetic resonance spectroscopy study［J］. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2011, 26（6）: 450-456.

［32］ Jordano Brito-Moreira, Andrea C Paula-Lima, T R Bomfim, *et al*. Abeta oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons［J］. Curr Alzheimer Res, 2011, 8（5）: 552-562.

［33］ Stanislaw Mitew, Matthew T K Kirkcaldie, Tracey C Dickson, *et al*. Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and ad model mice［J］. Neurobiol Aging, 2013, 34（10）: 2341-2351.

［34］ Lei Cao, Wei Jiang, Fang Wang, *et al*. The reduced serum free triiodothyronine and increased dorsal hippocampal Snap-25 and Munc18-1 had existed in middle-aged Cd-1 mice with mild spatial cognitive impairment［J］. Brain Res, 2013, 1540: 9-20.

［35］ Lei Cao, Fang Wang, Qi-gang Yang, *et al*. Reduced thyroid hormones with increased hippocampal Snap-25 and Munc18-1 might involve cognitive impairment during aging［J］. Behav Brain Res, 2012, 229（1）: 131-137.

［36］ Nicole C Berchtold, Marwan N Sabbagh, Thomas G Beach, *et al*. Brain gene expression patterns differentiate mild cognitive impairment from normal aged and Alzheimer's disease［J］. Neurobiol Aging, 2014, 35（9）: 1961-1972.

［37］ Stephen W Scheff, Douglas A Price, Mubeen A Ansari, *et al*. Synaptic change in the posterior cingulate gyrus in the progression of Alzheimer's disease［J］. J Alzheimers Dis, 2015, 43（3）: 1073-1090.

［38］ Neil W Kowall, M Flint Beal. Glutamate-, glutaminase-, and taurine-immunoreactive neurons develop neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease［J］. Ann Neurol, 1991, 29（2）: 162-167.

［39］ Nienke M Timmer, Megan K Herbert, Jurgen A H R Claassen, *et al*. Total glutamine synthetase levels in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients are unchanged［J］. Neurobiol Aging, 2015, 36（3）: 1271-1273.

［40］ Chia-Yu Yeh, Alexei Verkhratsky, Slavica Terzieva, *et al*. Glutamine synthetase in astrocytes from entorhinal cortex of the triple transgenic animal model of Alzheimer's disease is not affected by pathological progression［J］. Biogerontology, 2013, 14（6）: 777-787.

［41］ Gary L Wenk, Chris G Parsons, Wojciech Danysz. Potential role of N-methyl-D-aspartate receptors as executors of neurodegeneration resulting from diverse insults: focus on memantine［J］. Behav Pharmacol, 2006, 17（5-6）: 411-424.

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

［42］ Dennis J Goebel，Michael S Poosch. NMDA Receptor subunit gene expression in the rat brain：a quantitative analysis of endogenous mrna levels of Nr1com，Nr2a，Nr2b，Nr2c，Nr2d and Nr3a［J］. Brain Res Mol Brain Res，1999，69（2）：164-170.

［43］ 张夏微，张丹参. 雌激素和 glu-Nmda 受体通路与学习记忆相关性的研究进展［J］. 神经药理学报，2011，1（6）：48-59.

［44］ Mei Zheng，Dong-shen Fan.［Different distribution of NMDA receptor subunits in cortex contributes to selective vulnerability of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis］［J］. Beijing Da Xue Xue Bao，2011，43（2）：228-233.

［45］ Sheng Peng，Yan Zhang，Jian-nan Zhang，et al. Glutamate receptors and signal transduction in learning and memory［J］. Mol Biol Rep，2011，38（1）：453-460.

［46］ Hui Wang，Rui-yun Peng. Basic roles of key molecules connected with NMDAR signaling pathway on regulating learning and memory and synaptic plasticity［J］. Mil Med Res，2016，3（1）：26.

［47］ R Malinow，R C Malenka. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity［J］. Annu Rev Neurosci，2002，25：103-126.

［48］ Zuner A Bortolotto，Vernon Clarke，Caroline M Delany，et al. Kainate receptors are involved in synaptic plasticity［J］. Nature，1999，402（6759）：297-301.

［49］ Agnes Simonyi，Todd R Schachtman，Gert R J Christoffersen. Metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonism in learning and memory［J］. Eur J Pharmacol，2010，639（1-3）：17-25.

［50］ Matthew E Klein，Pablo E Castillo，Bryen A Jordan. Coordination between translation and degradation regulates inducibility of Mglur-Ltd［J］. Cell Rep，2015，10（9）：1459-1466.

［51］ Yi-jin Yan，Can Peng，Matthew C Arvin，et al. Nicotinic cholinergic receptors in vta glutamate neurons modulate excitatory transmission［J］. Cell Rep，2018，23（8）：2236-2244.

［52］ Maria Papathanou，Meaghan Creed，Matthijs Constantjin Dorst，et al. Targeting vglut 2 in mature dopamine neurons decreases mesoaccumbal glutamatergic transmission and identifies a role for glutamate corelease in synaptic plasticity by increasing baseline AMPA/NMDA ratio［J］. Front Neural Circuits，2018，12：64.

［53］ Ganesh M Shankar，Shao-min Li，Tapan H Mehta，et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory［J］. Nat Med，2008，14（8）：837-842.

［54］ Neng-Wei Hu，Imelda M Smith，Dominic M Walsh，et al. Soluble amyloid-beta peptides potently disrupt hippocampal synaptic plasticity in the absence of cerebrovascular dysfunction in vivo［J］. Brain，2008，131（Pt 9）：2414-2424.

［55］ Albert Hsia，Eliezer Masliah，Lisa McConlogue，et al. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models［J］. Proc Natl Acad Sci USA，1999，96（6）：3228-3233.

［56］ John Larson，Gary Lynch，Dora Games，et al. Alterations in synaptic transmission and long-term potentiation in hippocampal slices from young and aged pdapp mice［J］. Brain Res，1999，840（1-2）：23-35.

［57］ James P Cleary，Dominic M Walsh，Jacki J Hofmeister，et al. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function［J］. Nat Neurosci，2005，8（1）：79-84.

［58］ S Lesné，M T Koh，L Kotilinek，et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory［J］. Nature，2006，440（7082）：352-357.

［59］ Dennis J Selkoe. Alzheimer's disease is a synaptic failure［J］. Science，2002，298（5594）：789-791.

［60］ David M Armstrong，Milos D Ikonomovic，R Sheffield，et al. AMPA-selective glutamate receptor subtype immunoreactivity in the entorhinal cortex of non-demented elderly and patients with Alzheimer's disease［J］. Brain Res，1994，639（2）：207-216.

［61］ Veronika Thorns，Margaret Mallory，Lawrence Arthur Hansen，et al. Alterations in glutamate receptor 2/3 subunits and amyloid precursor protein expression during the course of Alzheimer's disease and lewy body variant［J］. Acta Neuropathol，1997，94（6）：539-548.

［62］ Sic L Chan，W Sue Griffin，Mark P Mattson. Evidence for caspase-mediated cleavage of AMPA receptor subunits in neuronal apoptosis and Alzheimer's disease［J］. J. Neurosci Res，1999，57（3）：315-323.

［63］ Sara Johansson，Ann-Cathrin Radesäter，Richard Frank Cowburn，et al. Modelling of Amyloid beta-peptide induced lesions using roller-drum incubation of hippocampal slice cultures from neonatal rats［J］. Exp Brain Res，2006，168（1-2）：11-24.

［64］ Lars M Ittner，Yazi D Ke，Fabien Delerue，et al. Dendritic

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models［J］. Cell,2010,142（3）: 387-397.

［65］ E M Snyder,Y Nong,C G Almeida,et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta［J］. Nat Neurosci,2005,8（8）:1051-1058.

［66］ Shi xiao-dong,Sun Kai,Hu Rui,et al. Blocking the interaction between ephb2 and addls by a small peptide rescues impaired synaptic plasticity and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease［J］. J Neurosci, 2016,36（47）:11959-11973.

［67］ V Szegedi,G Juhász,D Budai,et al. Divergent effects of abeta1-42 on ionotropic glutamate receptor-mediated responses in ca1 neurons in vivo［J］. Brain Res,2005, 1062（1-2）:120-126.

［68］ Sylvian Lesné,Carine Ali,Cecilia Gabriel,et al. NMDA receptor activation inhibits alpha-secretase and promotes neuronal amyloid-beta production［J］. J Neurosci,2005, 25（41）:9367-9377.

［69］ Shao-min Li,Soyon Hong,Nina E Shepardson,et al. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake［J］. Neuron,2009,62（6）:788-801.

［70］ Zheng Li,Jihoon Jo,Jie-Min Jia,et al. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization［J］. Cell,2010,141（5）: 859-871.

［71］ Jihoon Jo,Daniel Whitcomb,Kimberly Olsen,et al. Aβ（1-42）inhibition of Ltp is mediated by a signaling pathway involving caspase-3,Akt1 and Gsk-3β［J］. Nat Neurosci, 2011,14（5）:545-547.

［72］ Alfredo J Miñano-Molina,Judit España,Elsa Martín,et al. Soluble oligomers of amyloid-β peptide disrupt membrane trafficking of A-Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic acid receptor contributing to early synapse dysfunction［J］. J Biol Chem,2011,286（31）:27311-27321.

［73］ Laura T Haas,Santiago Viveros Salazar,Mikhail Kostylev, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 couples cellular prion protein to intracellular signalling in Alzheimer's disease［J］. Brain,2016,139（Pt 2）:526-546.

［74］ Ji Won Um,Adam C Kaufman,Mikhail Kostylev,et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer Aβ oligomer bound to cellular prion protein［J］. Neuron,2013,79（5）:887-902.

［75］ Yong-fang Zhang,Pradeep Kurup,Jian Xu,et al. Reduced levels of the tyrosine phosphatase step block β amyloid-mediated glua1/glua2 receptor internalization［J］. J Neurochem,2011,119（3）:664-672.

［76］ Yazi D Ke,Alexandra K Suchowerska,Julia van der Hoven,et al. Lessons from tau-deficient mice［J］. Int J Alzheimers Dis,2012,12:873270.

［77］ Lars Matthias Ittner,Jurgen Gotz. Amyloid-beta and tau-a toxic pas de deux in Alzheimer's disease［J］. Nat Rev Neurosci,2011,12（2）:65-72.

［78］ Lars M Ittner,Yazi D Ke,Fabien Delerue,et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models［J］. Cell,2010,142（3）: 387-397.

［79］ Justin M Nussbaum,Stephan Schilling,Holger Cynis,et al. Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid-beta［J］. Nature,2012,485（7400）:651-655.

［80］ Erik D Roberson,Kimberly Scearce-Levie,Jorge J Palop, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model［J］. Science,2007,316（5825）:750-754.

［81］ Elizabeth E Spangenberg,Rafael Jae Chul Lee,Allison Najafi,et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid-beta pathology［J］. Brain,2016,139（Pt 4）:1265-1281.

［82］ Rosa C Paolicelli,Ali Jawaid,Christopher M Henstridge, et al. Tdp-43 depletion in microglia promotes amyloid clearance but also induces synapse loss［J］. Neuron, 2017,95（2）:297-308.e6.

［83］ Peng Yuan,Carlo Condello,C Dirk Keene,et al. Trem2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy［J］. Neuron, 2016,90（4）:724-739.

［84］ Zhi-you Cai,Muhammad Delwar Hussain,Liang-jun Yan. Microglia,neuroinflammation,and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease［J］. Int J Neurosci,2014,124（5）: 307-321.

［85］ Deborah Doens,Patricia L Fernandez. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid beta for Alzheimer's disease pathogenesis［J］. J Neuroinflammation, 2014,11:48.

［86］ Y Hayashi,H Nakanishi.［Synaptic plasticity and synaptic reorganization regulated by microglia］［J］. Nihon Shinkei

第 8 卷第 6 期
2018 年 12 月

神经药理学报
Acta Neuropharmacologica

Vol. 8 No.6
Dec. 2018

Seishin Yakurigaku Zasshi, 2013, 33(5-6): 211-216.

[87] Alfredo Ramos-Miguel, Andrea A Jones, Ken Sawada, *et al*. Frontotemporal dysregulation of the snare protein interactome is associated with faster cognitive decline in old age [J]. Neurobiol Dis, 2018, 114: 31-44.

[88] Manu Sharma, Jacqueline Burré, Thomas C Südhof. Proteasome inhibition alleviates snare-dependent neurodegeneration [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra13.

[89] Shun Shimohama, Takeshi Kihara. Nicotinic receptor-mediated protection against beta-amyloid neurotoxicity [J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(3): 233-239.

[90] 王晓玲, 邓于新, 官志忠, 等. A7神经型尼古丁受体对突触功能和钙信号通路的影响及在阿尔茨海默氏病中的神经保护作用机制研究[J]. 神经药理学报, 2018, 8(2): 35-36.

[91] Alessia Salamone, Elisa Mura, Stefania Zappettini, *et al*. Inhibitory effects of beta-amyloid on the nicotinic receptors which stimulate glutamate release in rat hippocampus: the glial contribution [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 723: 314-321.

[92] Elisa Mura, Stefania Zappettini, Stefania Preda, *et al*. Dual effect of beta-amyloid on alpha 7 and alpha4 beta2 nicotinic receptors controlling the release of glutamate, aspartate and gaba in rat hippocampus [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29661.

[93] Ellen S Mitchell, John F Neumaier. 5-Ht6 receptors: a novel target for cognitive enhancement [J]. Pharmacol Ther, 2005, 108(3): 320-333.

[94] J B Schulz, R T Matthews, D R Henshaw, *et al*. Neuroprotective strategies for treatment of lesions produced by mitochondrial toxins: implications for neurodegenerative diseases [J]. Neuroscience, 1996, 71(4): 1043-1048.

[95] David A Karanian, Andrea S Baude, Queenie B Brown, *et al*. 3-nitropropionic acid toxicity in hippocampus: protection through n-methyl-d-aspartate receptor antagonism [J]. Hippocampus, 2006, 16(10): 834-842.

[96] Hong-xin Dong, Carla M Yuede, Carolyn Coughlan, *et al*. Effects of memantine on neuronal structure and conditioned fear in the tg2576 mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(13): 3226-3236.

[97] Matthew Boyko, Shaun Gruenbaum, Benjamin F Gruenbaum, *et al*. Brain to blood glutamate scavenging as a novel therapeutic modality: a review [J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121(8): 971-979.

[98] Gerhard Rammes, Franziska Seeser, Korinna Mattusch,
et al. The nmda receptor antagonist radiprodil reverses the synaptotoxic effects of different amyloid-beta (Aβ) species on long-term potentiation (Ltp) [J]. Neuropharmacology, 2018, doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.021.

[99] Jian Xu, Manavi Chatterjee, Tyler D Baguley, *et al*. Inhibitor of the tyrosine phosphatase step reverses cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. PLoS Biol, 2014, 12(8): e1001923.

[100] Moustapha Cissé, Brian Halabisky, Julie A Harris, *et al*. Reversing ephb2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model [J]. Nature, 2011, 469(7328): 47-52.

[101] Ana C Pereira, Jason Gray, J F Kogan, *et al*. Age and Alzheimer's disease gene expression profiles reversed by the glutamate modulator riluzole [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(2): 296-305.

[102] S H Kim, J W Steele, S W Lee, *et al*. Proneurogenic group ii mglur antagonist improves learning and reduces anxiety in Alzheimer Aβ oligomer mouse [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(11): 1235-1242.

[103] Hanuma Kumar Karnati, Manas Panigrahi, Ravi Kumar Gutti, *et al*. Mirnas: key players in neurodegenerative disorders and epilepsy [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 48(3): 563-580.

[104] Lin Tan, Jin-tai Yu, Nan Hu, *et al*. Non-coding rnas in Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2013, 47(1): 382-393.

[105] Mark Lovell, Melissa Bradley-whitman, Shuling X Fister. 4-Hydroxyhexenal (Hhe) impairs glutamate transport in astrocyte cultures [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 32(1): 139-146.

[106] Eiichi Hinoi, Takeshi Takarada, Yuiko Tsuchihashi, *et al*. Glutamate transporters as drug targets [J]. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2005, 4(2): 211-220.

[107] Kou Takahashi, Qiong-man Kong, Yu-chen Lin, *et al*. Restored glial glutamate transporter eaat2 function as a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease [J]. J Exp Med, 2015, 212(3): 319-332.

[108] Margaret McCartney. The "breakthrough" drug that's not been shown to help in Alzheimer's disease [J]. BMJ, 2015, 351: h4064.

[109] Jeffrey L Cummings, Travis Morstorf, Kate Zhong. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures [J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(4): 37.

[110] David Baglietto-Vargas, Gilberto Aleph Prieto, Agenor

Limon, *et al*. Impaired AMPA signaling and cytoskeletal alterations induce early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease ［J］. Aging Cell, 2018, 17 (suppl 1): e12791.

［111］ Eisai Co., Ltd. Eisai and biogen announce positive topline results of the final analysis for ban2401 at 18 months［OL］. 2018, https://www.eisai.com/news/index.html.

［112］ Eisai Co., Ltd, Biogen Inc. Adaptive phase ii study of ban2401 in early Alzheimer's disease continues toward 18-month endpoint ［OL］. 2018, https://www.eisai.com/news/index.html.

［113］ Wataru Kakegawa, Akira Katoh, Sakae Narumi, *et al*. Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of ltd in motor learning ［J］. Neuron, 2018, 99 (5): 985-998.e6.

［114］ Anton Maximov, Thomas C Südhof. Autonomous function of synaptotagmin 1 in triggering synchronous release independent of asynchronous release ［J］. Neuron, 2005, 48 (4): 547-554.

［115］ Z Dai, X Tang, J Chen, *et al*. Rab3a inhibition of Ca-dependent dopamine release from PC12 cells involves interaction with synaptotagmin 1 ［J］. J Cell Biochem, 2017, 118 (11): 3696-3705.

［116］ Claudia Verderio, Davide Pozzi, Elena Pravettoni, *et al*. Snap-25 modulation of calcium dynamics underlies differences in gabaergic and glutamatergic responsiveness to depolarization ［J］. Neuron, 2004, 41 (4): 599-610.

［117］ Niti Puri, Paul A Roche. Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different snare isoforms ［J］. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (7): 2580-2585.

［13］ Susan K Brenneman, Elizabeth Barrett-Connor, Shiva G Sajjan, *et al*. Impact ofrecent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women ［J］. J Bone Miner Res, 2006, 21 (6): 809-816.

［14］ Holmes J, House A. Psychiatric illness predicts poor outcome after surgery for hip fracture: A prospective cohort study ［J］. Psychol Med, 2000, 30 (4): 921-929.

［15］ Samuel Y S Wong, Lau·Henry Lynn, Leung·Jean Woo, *et al*. Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? ［J］. Osteoporos Int, 2005, 16 (6): 610-615.

［16］ Thomas Steckler, Florian Holsboer, Johannes M H M Reul, *et al*. Glucocorticoids and depression ［J］. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 1999, 13 (4): 597-614.

［17］ George P Chrousos, Philip W Gold. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis［J］. J Am Med Assoc, 1992, 267 (9): 1244-1252.

［18］ Elizabeth Barrett-Connor, Denise G von Muhlen, Donna Kritz-Silverstein. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the rancho bernardo study ［J］. J Clin Endocr Metab, 1999, 84 (2): 573-577.

［19］ Slemenda C W, Longscope C, Zhou 1, *et al*. Sex steroids and bone mass in older men ［J］. J Clin Invest, 1997, 100 (7): 1755-1759.

［20］ Gail A Greendale, Sharon Edelstein, Elizabeth Barrett-Connor. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the rancho bernardo study ［J］. J Bone Miner Res, 1997, 12 (11): 1833-1834.

［21］ Alize J Ferrari, Fiona J Charlson, Rosana E Norman, *et al*. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 ［J］. PLoS Med, 2013, 10 (11): e1001547.

［22］ David Michelson, Constantine Stratakis, Lauren Hill, *et al*. Bone mineral density in women with depression ［J］. N Eng J Med, 1996, 335: 1176-1181.

［23］ Andres Herran, Jose Amado, Maria Garcia-Unzueta, *et al*. Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder ［J］. Psychosom Med, 2000, 62 (6): 779-782.

［24］ Licinio J, Wong M L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection ［J］. Mol Psychiatry, 1999, 4 (4): 317-327.

［25］ Andrew N Dentino, Carl F Pieper, K Murali K Rao, *et al*. Association of interleukin-6 and other biological variables with depression in older people living in the community ［J］. J Am Geriatr Soc, 1999, 47 (1): 6-11.

［26］ Kyriakos P Aloumanis. The "depressive" face of osteoporosis and the "osteoporotic" face of depression ［J］. Hormones (Athens), 2013, 12 (3): 350-362.