

认知障碍与中枢生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002923



海马亚区在阿尔茨海默病中的研究进展

吕书悦, 孙文悦, 吴凡, 赵晴

(吉林大学中日联谊医院南湖神经内科、吉林省记忆与认知障碍疾病工程实验室, 长春 130000)

【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性的神经系统退行性疾病。海马是 AD 发病过程中最早且特异性较高的一种标志物,分为 CA1~4 亚区。海马亚区涉及情景记忆、社会记忆、联想记忆的处理,其改变与衰老、A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、缺血等因素相关。研究海马亚区与 AD 的相关性,对 AD 的早期识别及诊断具有重要临床意义,可能为 AD 的治疗提供新的思路。

【关键词】阿尔茨海默病;海马;海马亚区;认知功能

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-31

Advances in the study of hippocampal subregion in Alzheimer's disease

Liu Shuyue, Sun Wenyue, Wu Fan, Zhao Qing

(Department of Neurology, South Lake, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Jilin Provincial Engineering Laboratory of Memory and Cognitive Impairment Disease)

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease. The hippocampus is the earliest and highly specific marker in the pathogenesis of AD, which can be divided into CA1-4 subregions. The hippocampal subregion is involved in the processing of episodic memory, social memory and associative memory, and is associated with aging, A β deposition, hyperphosphorylation of tau protein, ischemia and other influencing factors. The study of the changes in the hippocampal subregion in AD is of great clinical significance for the early identification and diagnosis of AD, and may provide new ideas for the treatment of AD.

【Key words】Alzheimer's disease; hippocampus; hippocampal subregion; cognitive function

海马是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病程中最具特异性且最早发生的生物标志物之一^[1],在 AD 前期,内

作者介绍:吕书悦, Email: 2312865219@qq.com,

研究方向:阿尔茨海默病。

通信作者:赵晴, 博士、主任医师、博导,吉林大学中日联谊医院南湖神经内科主任。吉林省医学会神经病学专业委员会常委、痴呆及认知障碍学组副组长,中国老年医学会认知及心理障碍分会委员(ACDC),中国微循环学会神经变性病专业委员会委员、东北分会常委,中国卒中学会血管性认知障碍学组委员,国际阿尔茨海默病防治协会首届神经认知分会委员,中国中药协会脑病药物研究专业委员会常委,中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会常委,吉林省医师协会神经病学分会委员、运动障碍学组常委,吉林省卒中学会老年病学组委员,中国全科医学杂志及中国组织工程杂志外审专家。现承担部省级课题 10 项,可支配经费 400 万元。发表论文 50 余篇,其中 SCI 论文 20 篇,核心期刊论文 30 余篇,编著 1 部。获吉林大学医疗成果奖 4 项。Email: zhaoqing@jlu.edu.cn

基金项目:吉林省科技发展战略项目(编号:20200404076YY);吉林省记忆与认知障碍疾病工程实验室(编号:2020C054)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20211117.0941.032.html>

(2021-11-18)

侧颞叶最先发生改变,其中主要是海马结构,继而影响杏仁体,再累及皮层^[2]。近些年,对海马超微结构的研究得到飞速进展,本文将从海马亚区的解剖、影像、功能特点、影响因素和治疗策略方面,多角度阐述 AD 患者海马亚区改变的研究热点和最新进展,以期对海马亚区与阿尔茨海默病的关系获得更精准化的认识。

1 海马亚区的解剖与影像

海马也称 Ammon 角,长约 5 cm,是颞叶内侧的一部分,位于侧脑室下角的底部,在冠状切面上呈 C 字形,于纵轴上可分为头、体、尾 3 部分^[3],与齿状回一起共同形成 S 形的结构。多项研究表明海马右侧大于左侧^[4],因此左右侧海马在功能上也有所不同。海马皮质分为 3 层,为多形细胞层、锥体层、分子层。根据细胞构成不同,分为 4 个分区,即 CA1、CA2、CA3 和 CA4 区。

海马的影像组学是 AD 中一种稳定、有效、可泛化的生

物标记物,对未来 AD 的诊断具有重要的临床意义^[5]。目前临床中应用的头部核磁平扫可观察到海马改变,但很难区分海马亚区,Hoef LV 等^[6]应用核磁后处理技术可以清晰观察到海马分区图像,实现了海马亚区的精确分割。PET-CT 在临床中的应用越来越广泛,在 AD 的早期诊断和病情评估方面有重要的临床应用价值^[7]。近期有研究人员采用 PET/MRI 探讨轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)和 AD 患者的海马结构及其相关的功能改变,发现在 CA1、CA2、CA3 区,AD 患者、MCI 患者与正常人相比,标准化摄取值比率明显下降、灰质体积明显缩小^[8]。

2 海马亚区的功能特点

以往的多数研究只关注海马整体在 AD 病程中的变化情况,而在各个亚区改变对 AD 认知功能的影响上研究较少。下面对海马亚区的功能及研究进展进行阐述。

CA1 区为海马信息处理的最终输出地,关于时间和空间的记忆处理在海马的各个分区中是既独立又相互作用的,虽然各个亚区发挥的作用不同,但最终在 CA1 区神经元进行整合^[9]。基础实验证实小鼠 CA1 腹侧与隔区之间的投射纤维在存储情景记忆上起关键性作用^[10]。也有研究表明在 CA1 区神经纤维缠结是引起 AD 患者视空间障碍的发病机制之一^[11]。

CA2 区为内嗅皮层输入至 CA1 区输出间的重要枢纽,大脑海马的 CA2 区域对社会记忆的形成至关重要。早在 2014 年的 1 项研究中发现当小鼠 CA2 区的神经元损伤时,小鼠出现社会记忆能力丧失^[12]。近期的 1 项研究表明特异性定位于 CA2 神经元突触后膜的 SorCS2 受体可调节树突棘密度,SorCS2 受体缺乏的小鼠存在社会记忆缺陷^[13]。另 1 项研究发现相互陌生的小鼠进行社交活动时,小鼠海马 CA2 区锥体神经元呈活跃状态,记忆信息的激活与提取与尖波涟漪(sharp-wave ripples,SWRs)密切相关,通过光遗传手段对 CA2 区 SWRs 的干扰或增强可以分别抑制或延长社会记忆^[14]。

CA3 区在解剖及功能上对情景记忆、联想记忆具有快速编码的能力^[15-16]。近期 1 项研究表明海马 CA3 区在工作记忆形成上具有重要作用,且左侧 CA3 区神经元显示出更高的活动性,这可能与左右海马的结构不同相关^[17]。

CA4 区是海马亚区中与齿状回相连接的部分,目前缺乏对 CA4 区的研究,其功能尚不能明确。

3 海马亚区改变对阿尔茨海默病患者的影响

3.1 海马亚区老化

随着年龄的增长,大脑对外来刺激的处理能力逐渐下

降,这种可塑性的下降增加了 AD 的易感性。衰老影响大脑的各个区域,对内侧颞叶影响为著,具体可表现为认知功能下降^[18]。海马老化包括细胞和分子层面,细胞层面主要是突触可塑性降低,突触可塑性、神经元之间突触连接强度的变化被认为是依赖海马的空间、学习和记忆能力的基础^[19];分子层面为线粒体功能障碍^[20],它们共同驱动神经元的老化过程。

海马 CA1 区突触兴奋性严重依赖突触结构的重塑和组成^[21],衰老使得 CA1 区突触可塑性下降,出现功能异常。而在 AD 进展中,由于 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)沉积和 tau 蛋白过度磷酸化可严重影响突触功能,加重海马老化。因此老化对海马亚区的影响,在 AD 患者中表现得更加明显。已有研究表明海马神经生长即海马在整个生命周期中持续生成新的神经细胞,但是神经生长速度随着年龄增长而变慢。有证据显示相较于神经系统功能正常的人来说,AD 患者神经干细胞的数量下降更多,海马萎缩更明显,表明海马神经生长受损可能是 AD 患者出现记忆障碍的潜在机制^[22]。

3.2 海马亚区 A β 沉积及 tau 蛋白过度磷酸化

A β 是 AD 的主要病理变化,由淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在 β -分泌酶与 γ -分泌酶水解下产生的不溶性的片段,可在下游引起级联反应导致疾病发生。1 项研究结果显示,在对 AD 患者的大脑检查中发现,与 CA1 相比,CA3 区神经元中 APP 的表达增加^[23]。A β 可以通过触发星形胶质细胞激活,降低其吞噬作用,使星形胶质细胞的吞噬功能异常,加重 AD 患者的神经元损伤^[24]。但有研究发现这一过程在海马亚区中发生的程度并不相同,其中 CA1 区星形胶质细胞增生更加明显^[25]。以上研究结果说明 A β 沉积加重了 AD 患者 CA1 和 CA3 区神经元变性。关于 AD 病理变化的另一种重要学说为过度磷酸化的 tau 蛋白会使神经元骨架微管蛋白的稳定性变差,破坏突触和神经元的正常功能,海马亚区对 tau 蛋白沉积的敏感性也不尽相同^[26]。

3.3 海马亚区缺血

不可否认充足的血液供应是维持脑区功能正常的决定性因素,最近在全球老年人中可以观察到,静息脑血流和认知能力之间存在正相关^[27]。同时脑灌注也与脑组织结构密切相关。海马位于脑内的边缘系统,为脑小血管供血区域,主要认为由脉络膜前动脉及大脑后动脉的分支支配^[28],对于缺血、缺氧较为敏感,可出现萎缩等病理改变。有研究显示,颅内动脉的狭窄程度也与海马的体积呈负相关,没有颅内动脉狭窄的人群的认知量表评分高于存在颅内动脉狭窄的人群^[29]。有研究发现,缺血再灌注损伤后的大鼠 CA1 区神经元数目减少,小胶质细胞增生,突触形态异常,这些病理改变可能是出现神经功能减退的原因^[30]。在 1 项以短暂全脑缺血 10 min 后的大鼠为模型,观察海马 CA3 区 APP 基因表达变化的研究

中发现,缺血后 APP 基因的表达一直高于对照值,且在第 7 天有显著的过度表达,表明脑缺血能以 A β 沉积增多的方式导致海马 CA3 区的神经元发生变性和坏死^[31]。基于此项研究可以说明当 AD 患者出现脑组织供血不足时会出现海马区 A β 沉积增加,加重认知功能障碍。因此医学相关人员应重视 AD 患者脑血管病的预防。

4 针对海马亚区改变的治疗策略

海马是人类的记忆中枢,AD 等多种疾病会影响海马亚区的结构和功能,产生认知功能障碍。AD 至今尚无有效治疗方法,较为得到认可的有胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐、利伐他明及 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)拮抗剂等。目前针对 AD 患者海马亚区改变的、药物、饮食等治疗方法尚未应用到临床中。骨钙素(osteocalcin, OCN)可以穿过血脑屏障,与特定脑区的神经元结合,防止海马体的神经元凋亡。在小鼠体内补充外源性 OCN 时, Gpr158 即海马 CA3 区神经元中的一种 G 蛋白偶联受体,可以通过肌醇 1,4,5-三磷酸和脑源性神经营养因子的转导作用,增强海马的记忆功能^[32]。摄入异 α -酸可以降低海马炎症反应,减弱海马神经元的过度激活并改善记忆障碍,特别是在 CA1 区和 CA3 区^[33]。白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)缺陷小鼠的海马细胞结构发生改变,学习和记忆能力受损,用 IL-2 治疗 AD 双转基因小鼠 5 个月,发现 IL-2 可以诱导星形胶质细胞活化和募集淀粉样斑块周围的星形胶质细胞,使淀粉样蛋白斑块负荷减少,改善突触的可塑性^[34]。L-丝氨酸是 D-丝氨酸的前体,D-丝氨酸是突触可塑性所需的突触 NMDAR 的共激动剂。因此,AD 小鼠显示出较低的 NMDAR 共激动剂位点及突触和行为异常。在海马星形胶质细胞中 L-丝氨酸合成途径失活后可以观察到类似的缺陷。在饮食中补充 L-丝氨酸可防止 AD 小鼠的突触和行为异常^[35]。

在康复训练方面,各个亚区的损伤部位不同,通过认知功能评定,可进行针对性的认知康复方法从而提高治疗效果。听觉音调刺激可以促进小鼠海马 CA1 区的 Gamma 震荡活动,使得海马中的 A β 减少,改善小鼠的空间记忆^[36]。除此之外,运动也能改善认知状况。研究表明,体育锻炼能改变细胞外调节蛋白激酶、应激活化蛋白激酶等蛋白激酶的修饰,影响海马丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进海马神经生长,预防 AD 发生^[37]。

5 展 望

AD 是一个全球性的公共卫生问题,随着社会发展生活质量提高,患病率越来越高,严重影响患者及家属的生活质

量,给社会带来沉重负担。对于 AD 患者,准确和及时的诊断是确定干预措施的关键。海马作为 AD 早期的影像学标记物,其各个亚区编码不同的记忆信息,与衰老、A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、缺血等多种因素相关。因此关注海马亚区对 AD 患者的精准识别、高危人群的筛查具有重要的临床意义。目前针对海马亚区改变的治疗仍处于基础研究阶段,尚未在临床开展,以后还需进一步研究,为 AD 的治疗提供新的途径。

参 考 文 献

- [1] 赵 坤,丁艳辉,韩 璆,等. 阿尔茨海默病多中心独立的、可重复的海马影像组学标志物:早期识别、纵向进展和生物学基础[J]. 科学通报(英文版),2020,65(13):1103-1113.
- [2] Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(2): 165-173.
- [3] Kiefer C, Slotboom J, Buri C, et al. Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxation: preliminary results [J]. Neuroimage, 2004, 23(3): 1093-1099.
- [4] 徐玉玉,钱学华,邓 玲,等. MRI 分析阿尔茨海默病进程中海马头、体、尾部体积改变 [J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(6): 853-858.
- [5] Zhao K, Ding YH, Han Y, et al. Independent and reproducible hippocampal radiomic biomarkers for multisite Alzheimer's disease: diagnosis, longitudinal progress and biological basis [J]. Sci Bull, 2020, 65(13): 1103-1113.
- [6] Ver Hoef L, Deshpande H, Cure J, et al. Clear and consistent imaging of hippocampal internal architecture with high resolution multiple image co-registration and averaging (HR-MICRA) [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 546312.
- [7] 刘思睿,有 慧,冯 逢. PET 和 PET/MRI 在阿尔茨海默病中的应用 [J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(1): 62-65.
- [8] Yan SZ, Zheng CJ, Cui BX, et al. Multiparametric imaging hippocampal neurodegeneration and functional connectivity with simultaneous PET/MRI in Alzheimer's disease [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(10): 2440-2452.
- [9] Eichenbaum H. On the integration of space, time, and memory [J]. Neuron, 2017, 95(5): 1007-1018.
- [10] Okuyama T, Kitamura T, Roy DS, et al. Ventral CA1 neurons store social memory [J]. Science, 2016, 353(6307): 1536-1541.
- [11] Petersen C, Nolan AL, de Paula Franca Resende E, et al. Alzheimer's disease clinical variants show distinct regional patterns of neurofibrillary tangle accumulation [J]. Acta Neuropathol, 2019, 138(4): 597-612.
- [12] Hitti FL, Siegelbaum SA. The hippocampal CA2 region is essential for social memory [J]. Nature, 2014, 508(7494): 88-92.

- [13] Yang JM, Ma Q, Dincheva I, et al. SorCS2 is required for social memory and trafficking of the NMDA receptor[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(3):927–940.
- [14] Norman Y, Yeagle EM, Khuvis S, et al. Hippocampal sharp-wave ripples linked to visual episodic recollection in humans[J]. *Science*, 2019, 365(6454):eaax1030.
- [15] Rebola N, Carta M, Mulle C. Operation and plasticity of hippocampal CA3 circuits: implications for memory encoding[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(4):208–220.
- [16] Daugherty AM, Flinn R, Ofen N. Hippocampal CA3–dentate gyrus volume uniquely linked to improvement in associative memory from childhood to adulthood[J]. *Neuroimage*, 2017, 153:75–85.
- [17] Song D, Wang DH, Yang QH, et al. The lateralization of left hippocampal CA3 during the retrieval of spatial working memory[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2901.
- [18] Fan XL, Wheatley EG, Villeda SA. Mechanisms of hippocampal aging and the potential for rejuvenation[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2017, 40:251–272.
- [19] Volianskis A, France G, Jensen MS, et al. Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *Brain Res*, 2015, 1621:5–16.
- [20] Beckervordersandforth R, Ebert B, Schäffner I, et al. Role of mitochondrial metabolism in the control of early lineage progression and aging phenotypes in adult hippocampal neurogenesis[J]. *Neuron*, 2017, 93(6):1518.
- [21] Lee HK, Kirkwood A. Mechanisms of homeostatic synaptic plasticity *in vivo*[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:520.
- [22] Moreno-Jiménez EP, Flor-García 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]. *Nat Med*, 2019, 25(4):554–560.
- [23] Ginsberg SD, Che SL. Expression profile analysis within the human *Hippocampus*: comparison of CA1 and CA3 pyramidal neurons[J]. *J Comp Neurol*, 2005, 487(1):107–118.
- [24] Sanchez-Mico MV, Jimenez S, Gomez-Arboledas A, et al. Amyloid- β impairs the phagocytosis of dystrophic synapses by astrocytes in Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2021, 69(4):997–1011.
- [25] Montero-Crespo M, Domínguez-Álvaro M, Alonso-Nanclares L, et al. Three-dimensional analysis of synaptic organization in the hippocampal CA1 field in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(2):553–573.
- [26] Hatch RJ, Wei Y, Xia D, et al. Hyperphosphorylated tau causes reduced hippocampal CA1 excitability by relocating the axon initial segment[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5):717–730.
- [27] Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow[J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67(3):345–351.
- [28] Robinson JL, Barron DS, Kirby LA, et al. Neurofunctional topography of the human *Hippocampus*[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(12):5018–5037.
- [29] Khelif MS, Werden E, Egorova N, et al. Assessment of longitudinal hippocampal atrophy in the first year after ischemic stroke using automatic segmentation techniques[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24:102008.
- [30] 李平, 余婧萍, 陈易璇, 等. 脑缺血再灌注损伤对大鼠大脑皮质 EPL 区和海马 CA1 区神经元损伤病理形态的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3):1488–1492.
- [31] Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Kocki J, et al. Expression of the tau protein and amyloid protein precursor processing genes in the CA3 area of the *Hippocampus* in the ischemic model of Alzheimer's disease in the rat[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2):1281–1290.
- [32] Khirmian L, Obri A, Ramos-Brossier M, et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10):2859–2873.
- [33] Ano Y, Yoshikawa M, Takaichi Y, et al. Iso- α -acids, bitter components in beer, suppress inflammatory responses and attenuate neural hyperactivation in the *Hippocampus*[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:81.
- [34] Alves S, Churlaud G, Audrain M, et al. Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice[J]. *Brain*, 2017, 140(3):826–842.
- [35] Le Douce J, Maugard M, Veran J, et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3):503–517.e8.
- [36] Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ, et al. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition[J]. *Cell*, 2019, 177(2):256–271.e22.
- [37] Sun LN, Qi JS, Gao R. Physical exercise reserved amyloid- β induced brain dysfunctions by regulating hippocampal neurogenesis and inflammatory response via MAPK signaling[J]. *Brain Res*, 2018, 1697:1–9.

(责任编辑:冉明会)