

认知障碍与中枢生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002926

增龄性神经系统改变对认知功能减退的作用机制研究进展

幸奠霞¹, 吕 洋²

(1. 重庆大学附属三峡医院老年科, 重庆 404000;

2. 重庆医科大学附属第一医院老年科, 重庆 400016)



【摘要】增龄导致的认知功能减退可造成巨大的家庭社会负担,其发病机制在近年来得到广泛研究。本文就增龄过程中神经系统代谢改变、神经元、胶质细胞、神经干细胞衰老及血脑屏障相关成分改变对认知功能的影响机制展开综述。

【关键词】增龄; 认知功能减退; 神经系统改变; 机制; 进展

【中图分类号】R749.16

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-05

Progress of the mechanism of aging patterns neurological changes on cognitive decline

Xing Dianxia¹, Lü Yang²

(1. Department of Geriatrics, Chongqing University Three Gorges Hospital; 2. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The cognitive decline caused by aging can cause a heavy social burden, and its pathogenesis has been studied widely in recent years. In this paper, we review the metabolism of the nervous system, aging of neurons, glial cells, neural stem cells, changes of components related to the blood-brain barrier, and their effects on cognitive function during aging.

【Key words】aging; cognitive decline; neurological changes; mechanism; progress

作者简介: 幸奠霞, Email: 2020440009@stu.cqums.edu.cn,

研究方向: 痴呆的基础及临床研究。

通信作者: 吕 洋, 博士、教授/主任医师、博导, 重庆医科大学附属第一医院老年病科副主任。中华医学会老年医学分会青年委员、中华医学会肠外肠内营养学分会青年委员、中华预防医学会老年病预防专委会委员、中华医学会老年医学专委会老年神经病学组委员、中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会委员、中华医学会神经病学专委会神经遗传学组委员、中国老年保健医学研究会抗衰老研究分会常委、中国老年医学学会认知障碍分会(ACDC)常委、中国康复医学会阿尔茨海默病与认知康复专委会常委、中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会常委、重庆市老年痴呆防治协会会长、重庆市医学会老年医学分会副主任委员、重庆市医师协会老年医学科医师分会副会长、重庆市老年学和老年医学学会副会长/老年保健康复分会主任委员; 主持国家自然科学基金在内的各级项目 29 项; 以第一完成人获得重庆市科技进步二等奖 2 项、国家发明专利 2 项; 以第一作者或通信作者发表 SCI 期刊收录论文 37 篇。Email: yanglyu@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目: 重庆市基础研究与前沿探索资助项目(编号: cstc2018jcyj-jAX0169)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211118.0915.006.html>

(2021-11-19)

随着全世界人口平均寿命的增长和老年人口的增多, 增龄相关的疾病逐年增多。其中, 增龄相关的认知功能减退因其对老年人、家庭和社会造成的巨大负担而备受关注。增龄的过程伴随细胞衰老、干细胞衰竭、线粒体功能障碍、基因组不稳定、表观遗传改变、蛋白稳态丧失等变化, 这些病理生理改变在认知功能减退, 尤其是在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)疾病进展中的作用在近年来得到广泛研究。本文就增龄性神经系统改变对认知功能的影响机制研究进展进行综述。

1 衰老相关的神经系统代谢变化

1.1 血糖及胰岛素代谢变化

葡萄糖是大脑能量供应的主要来源, 其在中枢神经系统的代谢受胰岛素调节。胰岛素可以通过介导突触可塑性、神经炎症等对认知功能产生影响, 是代谢与认知之间建立神经

内分泌联系的关键因素。血液中的胰岛素经过血脑屏障到达颅内,与胰岛素受体结合后作用于海马神经元的葡萄糖转运体 3(glucose transporter 3, GLUT3),促进海马神经元的葡萄糖代谢,增强海马 Schaffer 侧支 CA1 突触的长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)^[1],促进记忆的形成。随着年龄增加,穿过血脑屏障运输的胰岛素逐渐减少、细胞对胰岛素的反应逐渐下降、GLUT3 表达也随之下调^[2],导致海马神经元在产生记忆的过程中出现葡萄糖供应不足,影响记忆的形成。AD 患者脑胰岛素水平及胰岛素受体进一步下降,对认知功能具有保护作用的胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)^[3]和胰岛素样生长因子-2(insulin-like growth factor-2, IGF-2)^[4]也较同龄正常认知者明显降低。在 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)沉积、过度磷酸化的 tau 蛋白形成、神经炎症和氧化应激等 AD 病理形成后,胰岛素信号和葡萄糖稳态进一步受损,而鼻内给药胰岛素则已经证实可以挽救 AD 模型大鼠海马的突触可塑性和认知缺陷^[5]。因此,上述研究提示胰岛素可以通过多种途径发挥认知保护作用。

1.2 能量代谢

葡萄糖通过糖酵解和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)2 种互补方式转化为 ATP 供能。神经元以 OXPHOS 作为能量产生的主要机制,而星形胶质细胞则主要利用糖酵解供能。神经元 OXPHOS 主要发生于分布在树突和轴突中的线粒体中,它们产生 ATP,支持电学神经传递,提供维持和修复细胞所需的能量,并且在细胞 Ca^{2+} 稳态中发挥关键作用。随着年龄增加,OXPHOS 和线粒体活性氧产生逐渐增多,在 AD 患者的脑组织中增加得更明显,线粒体出现氧化损伤,进而引起三羧酸循环失调,ATP 产生减少,线粒体驱动的炎症增加,最终引起突触受损,影响认知及记忆功能。星形胶质细胞在供氧充足的条件下利用糖酵解产生能量的过程被称为有氧糖酵解(aerobic glycolysis, AG),这一过程对记忆的形成和巩固必不可少。在能量缺乏状态下,星形胶质细胞中的 AG 上调,乳酸产量增加,乳酸可以作为能量底物运输到神经元,缓解神经元的能量不足^[6]。因此,AG 是在神经细胞处于不利环境条件下激活的一种保护机制。研究显示,随着年龄的增长,AG 急剧下降,使用 PET-CT 对临床前和症状期的 AD 患者扫描发现,AG 水平与 tau 蛋白沉积呈负相关;在具有明显神经纤维缠结和淀粉样蛋白病理的区域,AG 的减少与疾病进展和较低的认知能力相关^[7]。针对能量代谢改变对认知功能的影响,最近的 1 项研究提示,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)作为一种具有增

强 AG、减少 OXPHOS 的成分,在动物实验中可改善 5xFAD 小鼠的认知功能水平和大脑中的氧化应激水平^[8],但这种成分能否在人体中发挥类似保护作用尚需进一步研究。

1.3 蛋白代谢

细胞表面淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)可发生淀粉样蛋白水解及非淀粉样蛋白水解,前者水解产生 A β ,造成突触丢失等一系列有害影响,在 AD 中发挥关键作用。后者可通过 α -分泌酶切割 APP,产生可溶性淀粉样前体蛋白 α (soluble amyloid precursor protein α , sAPP α)。sAPP α 与 β -位点淀粉样前体蛋白转化酶 1(β -site amyloid precursor protein APP-converting enzyme 1, BACE1)结合,降低了糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β)介导的 tau 蛋白磷酸化。在已存在病理和淀粉样变的老年小鼠中过表达 sAPP α 可恢复突触可塑性,增加斑块周围激活的小胶质细胞,并上调髓细胞上表达的胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)和髓系细胞触发受体 2(myeloid cell trigger receptor 2, TREM2)的表达,促进小鼠在 Morris 水迷宫中恢复空间记忆^[9]。老年大鼠脑脊液中 sAPP α 水平较年轻小鼠明显降低,AD 患者脑脊液检测也显示出类似的趋势^[9],提示 sAPP α 的降低在增龄性认知功能减退中发挥相应作用。

2 神经系统的细胞衰老与认知

2.1 神经元

内在神经元兴奋性的可塑性对多种生物的学习和记忆具有促进作用。在衰老动物模型中,神经元固有兴奋性降低,部分神经元出现兴奋性异常可塑性及病理性过度兴奋,导致认知缺陷^[10]。神经元树突分支上的棘状突起(即树突棘)是神经元之间形成突触的主要部位。突触可塑性和神经元之间突触连接强度变化是海马依赖性空间和情景学习、记忆的基础。树突棘形态的细微改变即可对神经元回路的连接模式和随后的认知行为产生明显影响。动物研究显示,老年小鼠较年轻小鼠表现出更低的树突棘动力学(增加、损失和更替)、树突棘聚集性和稳定性^[11];在转基因小鼠海马 CA1 锥体神经元中,增龄可以引起促进神经元整合的环核苷酸门控通道信号降解,导致非均匀性树突表达丧失^[12];人类的树突棘密度也表现出随年龄增加而降低^[13]。上述研究提示,年龄可通过对树突棘的影响作用于认知及记忆的形成。此外,树突棘富含细胞骨架蛋白丝状肌动蛋白(F-actin),F-actin 水平与情景记忆和工作记忆任务的表现直接相关^[14]。在 AD 小鼠模型中观察到 S-谷胱甘肽化形式的氧化还原信号改变和谷氧还蛋白

水平的降低,二者可以通过直接破坏树突棘中的 F-actin 导致突触功能障碍^[15];在轻度认知障碍和 AD 患者中也观察到明显降低的 F-actin。因此,通过 F-actin 调节树突棘上神经突触可塑性可能是 AD 的有效治疗靶点。

N-甲基-D-天冬氨酸受体亚型谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor subtype of glutamate receptors,NMDAR)位于突触后致密体,可以诱导 LTP 或 LTD,是驱动突触可塑性的关键因素。NMDAR 是一个包含 2 个 GluN1 亚单位和 2 个 GluN2 亚单位的四元离子通道。其中,GluN2B 在调节小鼠海马突触强度和记忆储存中起关键作用。研究显示,衰老过程中,小鼠突触中含 GluN2B 亚单位的 NMDAR 随着年龄增加而减少,人体脑组织中也发现了相同的趋势^[16]。因此,在衰老过程中人脑 GluN2B 逐渐减少可能是与年龄相关的认知能力和记忆下降的分子机制基础。D-丝氨酸是 NMDAR 的主要内源性共激动剂,在 CA1 海马切片中对 NMDAR 依赖的 LTP 分析表明,D-丝氨酸对突触可塑性的诱导是必需的。衰老过程中,海马体内 D-丝氨酸含量及其合成酶丝氨酸消旋酶的表达量明显降低,通过补充 D-丝氨酸可以挽救年老大鼠受损的 LTP 和 NMDAR 介导的突触电位^[17],提示 D-丝氨酸也是介导增龄性突触可塑性减退的重要环节。

2.2 神经干细胞

新生神经元是由神经干细胞(neural stem cells,NSCs)产生的,是学习、记忆、情绪控制的基础。在成年人的大脑中,新的神经元不断地由 NSCs 产生,并经过几个阶段,最终成为具有功能的成熟神经元。在海马体中,成人神经发生的位置位于齿状回(dentate gyrus,DG)区的颗粒下带。NSCs 神经发生受多种因素调节。衰老过程中,NSCs 对神经源性刺激的反应减少,NSCs 中 O-关联的 β -N-乙酰葡萄糖胺(O-linked β -N-acetylglucosamine,O-GlcNAc)呈现年龄依赖性下降,且这一下降水平与成熟海马神经发生减少和胶质细胞发生增加相一致^[18]。增龄还可降低伴侣网络对异常折叠蛋白的溶解和隔离效率,损害神经干细胞蛋白质稳态^[19]。Jin WN 等^[20]报道在老年人类和小鼠大脑的 DG 区神经发生池的 NSCs 表现出衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP),这一表型可以增强驻留在此区域的自然杀伤(natural killer,NK)细胞的活性和监视功能,触发老年 NSCs 的 NK 细胞性消除。除 NK 细胞外,T 细胞在老年小鼠神经发生池的浸润也已通过单细胞转录组测序证实。T 细胞分泌 γ -干扰素,抑制体外共培养的神经干细胞和体内神经干细胞的增殖和活化^[21]。此外,p38MAPK 在多种组织细胞中均证实有抑制干

细胞活性的作用,在脑室下区 NSCs 中发现,p38MAPK 活性可随年龄增加而增加^[22],提示 p38MAPK 增高也参与了增龄相关的认知及记忆功能下降。这些研究结果提示,衰老可以通过多种方式抑制 NSCs 的神经发生,进而影响学习、记忆的形成。

2.3 小胶质细胞

小胶质细胞具有突触修剪、影响激活或过度激活的神经元功能、支持皮质神经元存活、形成轴突投射、促进成年学习期间的突触形成以及成熟视网膜中突触功能的维持等作用。小胶质细胞的生理功能受微环境的严格调节。当小胶质细胞在严重压力或慢性刺激下出现衰老表型后,可以分泌大量生物活性产物来改变细胞微环境,这些生物活性产物被称为小胶质细胞相关的 SASP。体外研究表明,与年轻小胶质细胞相比,老年小胶质细胞分泌的白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等 SASP 因子水平更高,出现端粒缩短并丧失吞噬 $A\beta$ 的能力。在老年人群和老年小鼠大脑也发现促炎 SASP 因子水平明显增高^[23]。SASP 因子分泌激活补体系统,补体 C1q 进一步诱发突触修剪,影响 LTP;激活的小胶质细胞本身还可以通过 CX3CL1(C-X3-C motif chemokine ligand 1)-CX3CR1(C-X3-C motif chemokine receptor 1)信号抑制 NPCs 神经发生。小胶质细胞表达 TREM2,参与小胶质细胞本身的存活及其对突触小体、APOE 和淀粉样蛋白的吞噬、炎症反应等功能。TREM2 可以限制 $A\beta$ 并促进 tau 蛋白扩散的作用,减少 tau 病理导致的突触功能障碍,近年来已经成为 AD 有效预防和治疗靶点的研究热点之一。然而,近期的一些研究发现^[24],TREM2 敲除的小鼠在幼龄时期表现出正常的认知功能和突触可塑性,但树突棘密度与同龄野生型小鼠相比增加;而到了老年期则树突棘密度、海马 LTP、突触标记物的较同龄野生型明显增多,行为学表现也得到明显改善。上调 TREM2 可以促进小胶质细胞吞噬突触和淀粉样斑块,在不同时期导致不同的结果。AD 病理早期至中期,TREM2 增强小胶质细胞吞噬会导致突触丧失;然而在病理中晚期,当淀粉样蛋白沉积占主导地位时,TREM2 上调小胶质细胞吞噬作用会对病理扩散起限制和减轻作用。因此,当前以 TREM2 为治疗靶点的研究背景下,需要考虑 TREM2 在正常衰老过程中对神经元功能产生不利影响及其在 AD 不同阶段的作用异质性。

对老年恒河猴的研究发现,小胶质细胞对损伤反应的增殖、迁移到神经损伤部位的能力以及吞噬和自噬能力都降低^[25]。在人类^[26],海马和额叶皮质中小胶质细胞总数和营养不良性小胶质细胞的数量均与年龄相关,在 AD 和路易体痴呆

患者皮质中营养不良性小胶质细胞的数量较对照组更多。因此,有学者认为小胶质细胞的数量变化和营养不良状态的出现可能是认知功能减退,尤其是散发性阿尔茨海默病的原因之一。

2.4 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统最丰富的神经胶质细胞类型,在代谢支持、突触组装和调节、血脑屏障完整性维持、神经元活动调节和髓鞘形成中具有重要作用。星形胶质细胞的形态及其基因表达呈年龄依赖性变化。在体外,与衰老星形胶质细胞共培养的海马神经元突触成熟和突触传递受抑,突触囊泡变小^[27];动物体内研究显示,海马 DG 区和 CA1 区的活化星形胶质细胞标记物胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 呈现年龄依赖性的进行性增加^[28];在人类,65 岁以上老年人海马中的 GFAP 水平也较年轻人明显增加^[29]。星形胶质细胞表达固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol-regulatory element binding proteins 2, SREBP2) 和 apoE 是大脑胆固醇合成和运输的关键。在衰老的星形胶质细胞中,胆固醇代谢失调,表现为胆固醇合成相关基因表达明显降低,而胆固醇转运相关基因的 mRNA 水平升高^[29],导致突触支持减少。除参与胆固醇代谢外,海马星形胶质细胞也可分泌胶质源性神经营养因子 (glial-derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、S100 钙结合蛋白 B、转化生长因子- β 等神经营养因子,广泛参与神经元发生、神经元存活、轴突生长、突触传递调节等多种与认知功能密切相关的生理过程,而这些因子也在最近的研究中被证实可呈现年龄依赖性降低^[30]。与衰老的小胶质细胞类似,衰老的星形胶质细胞也可产生 SASP 表型,诱导神经元 APP 表达,激活小胶质细胞并限制其对 A β 的摄取,促进 A β 斑块的生成^[31]和 tau 过磷酸化^[32]。星形胶质细胞来源的 SASP 因子还会破坏内皮紧密连接,诱导白细胞迁移,导致血脑屏障中断,加重局部神经炎症和海马神经元功能障碍^[33]。因此,星形胶质细胞可以通过直接作用于神经元或通过调节代谢及改变神经营养因子的方式在增龄导致的认知功能减退中发挥作用。

2.5 少突胶质细胞

在成人脑中,髓鞘形成是学习的重要步骤,髓鞘来自新生成的少突胶质细胞。少突胶质细胞为终末分化的神经细胞,不能发生自我增殖,新生的少突胶质细胞由少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 在周细胞 α -激酶锚定蛋白信号等因素的调节下产生。因此,OPCs 对于成人少突胶质细胞的更新、数量维持及髓鞘形成具有重要作

用。最近的研究显示,髓鞘形成在年轻小鼠中高度活跃,在老年小鼠中则很少,通过删除 OPCs 中的 Olig2 抑制髓鞘化可损害年轻小鼠的空间记忆,而删除 OPCs 的毒蕈碱乙酰胆碱受体 1 可增强髓鞘化,促进少突胶质分化和髓鞘化,拯救空间记忆衰退的老年^[34]。OPCs 可以通过维甲酸受体信号调节髓鞘可塑性,还能通过整合神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞和自身分泌的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 触发适应性髓鞘形成。随着年龄的增长,脑组织硬度增加,作用于 OPCs 的机械感应离子通道 Piezo 1 引起 OPCs 干性衰退,髓鞘再生减少,记忆形成受损^[35]。OPCs 的另一个特点是与神经元形成突触,其数量维持和自我更新依赖神经元的突触输入。随着年龄增加,神经传递逐渐失调,突触输入减少,OPCs 功能下降,髓鞘形成减少甚至出现髓鞘丢失^[36],影响学习记忆的产生。

3 增龄相关的血脑屏障改变

血脑屏障由内皮细胞、周细胞、基底膜及星形胶质细胞终足组成。血脑屏障一方面为脑组织提供营养物质,另一方面也是保护脑组织免受外周有害因素损伤的重要屏障。增龄过程中血脑屏障逐渐出现功能障碍,完整性逐渐受损。早期认知功能障碍的个体即可发生独立于 A β 斑块和 tau 病理的血脑屏障破裂,且这一改变早于神经元损伤和脑小血管损伤^[37]。周细胞位于由内皮细胞、星形胶质细胞和神经元组成的神经血管单元的中央,是血脑屏障中调节脑内局部微环境的主要因素,也是增龄性血脑屏障功能障碍的主要原因。间充质干细胞来源的周细胞可以通过低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor associated protein, LRP1) 对 A β 进行摄取,具有直接减少 A β 沉积的作用^[38]。随着年龄的增加,周细胞出现变性、缺失,一方面对 A β 的摄取和清除能力减弱,另一方面对神经元刺激的毛细血管脑血流反应降低,导致神经血管解耦联,毛细血管灌注减少,引起脑组织慢性氧化应激反应和神经炎症^[38]。此外,周细胞变性导致的血脑屏障破裂使得一些血清蛋白和血管/神经毒性大分子通过血脑屏障沉积于脑组织,加重神经退行性病变,进而引起认知和记忆损害。在动物模型和人类携带者中发现,AD 的主要易感基因 APOE4 可以上调 LRP1 依赖的亲环素 A-基质金属蛋白酶-9 途径,激活周细胞中的促炎级联反应,介导血脑屏障降解途径的激活的损伤和分解^[39],加重认知功能减退。综上,血脑屏障功能障碍也是增龄性认知功能减退的重要原因。

4 总结与展望

增龄相关的神经系统改变是认知功能减退的主要危险因素。综合上述研究进展可以发现,增龄引起神经干细胞、神经元、胶质细胞功能减退或异常,在细胞衰老基础上合并葡萄糖、能量供应不足、蛋白质代谢异常以及来自血脑屏障的外部保护作用减弱,引起记忆形成的生理过程受损,最终导致认知功能障碍。这也是 AD 等认知异常疾病多发生在老年人群的主要原因。尽管增龄及增龄性神经系统改变是一个不可避免、不可逆转的过程,但近年的研究发现,一些成分在多项研究中均显示出改善代谢、缓解线粒体氧化应激、保护神经细胞等作用。例如,一种名为白藜芦醇的膳食多酚可促进 Sirtuin 家族活性、促进自噬、减轻氧化应激、增加线粒体 ATP 合成,并通过影响肠道菌群对认知功能发挥保护作用^[40];另外,基于 AD 患者颅内胰岛素及其受体功能紊乱,采用胰岛素鼻内给药的方式也已在轻度认知障碍和 AD 患者中发现具有认知改善作用^[41]。

总之,这些研究使得对增龄性认知功能减退的发病机制有了更深入的认识,进一步寻找增龄过程中认知正常及认知障碍人群的差异及其发病机制,进一步开发针对相应靶点的治疗药物仍然是将来的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Zhao FL, Siu JJ, Huang W, et al. Insulin modulates excitatory synaptic transmission and synaptic plasticity in the mouse *Hippocampus* [J]. *Neuroscience*, 2019, 411: 237–254.
- [2] Griffith CM, Macklin LN, Cai Y, et al. Impaired glucose tolerance and reduced plasma insulin precede decreased AKT phosphorylation and GLUT3 translocation in the *Hippocampus* of old 3xTg-AD mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(2): 809–837.
- [3] Selles MC, Fortuna JTS, Zappa-Villar ME, et al. Adenovirus-mediated transduction of insulin-like growth factor 1 protects hippocampal neurons from the toxicity of A β oligomers and prevents memory loss in an Alzheimer mouse model [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(3): 1473–1483.
- [4] Beletskiy A, Chesnokova E, Bal N. Insulin-like growth factor 2 as a possible neuroprotective agent and memory enhancer—its comparative expression, processing and signaling in mammalian CNS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1849.
- [5] Lin C, Lin YY, Luo J, et al. Maternal high-fat diet multigenerationally impairs hippocampal synaptic plasticity and memory in male rat offspring [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(1): bqaa214.
- [6] Zheng JP, Xie YZ, Ren LJ, et al. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease [J]. *Mol Metab*, 2021, 47: 101180.
- [7] Vlassenko AG, Gordon BA, Goyal MS, et al. Aerobic glycolysis and tau deposition in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 67: 95–98.
- [8] Fol R, Braudeau J, Ludwig S, et al. Viral gene transfer of APPs α rescues synaptic failure in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 247–266.
- [9] Mockett BG, Richter M, Abraham WC, et al. Therapeutic potential of secreted amyloid precursor protein APPs α [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 30.
- [10] Dunn AR, Kaczorowski CC. Regulation of intrinsic excitability: roles for learning and memory, aging and Alzheimer's disease, and genetic diversity [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 164: 107069.
- [11] Voglewede RL, Vandemark KM, Davidson AM, et al. Reduced sensory-evoked structural plasticity in the aging barrel cortex [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 81: 222–233.
- [12] Musial TF, Molina-Campos E, Bean LA, et al. Store depletion-induced h-channel plasticity rescues a channelopathy linked to Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 154: 141–157.
- [13] Boros BD, Greathouse KM, Gearing M, et al. Dendritic spine remodeling accompanies Alzheimer's disease pathology and genetic susceptibility in cognitively normal aging [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 73: 92–103.
- [14] Kommaddi RP, Das D, Karunakaran S, et al. A β mediates F-actin disassembly in dendritic spines leading to cognitive deficits in Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(5): 1085–1099.
- [15] Kommaddi RP, Tomar DS, Karunakaran S, et al. Glutaredoxin1 diminishes amyloid beta-mediated oxidation of F-actin and reverses cognitive deficits in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(18): 1321–1338.
- [16] Pegasiou CM, Zolnourian A, Gomez-Nicola D, et al. Age-dependent changes in synaptic NMDA receptor composition in adult human cortical neurons [J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(7): 4246–4256.
- [17] 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.
- [18] White CW 3rd, Fan XL, Maynard JC, et al. Age-related loss of neural stem cell O-GlcNAc promotes a glial fate switch through STAT3 activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(36): 22214–22224.
- [19] Vonk WIM, Rainbolt TK, Dolan PT, et al. Differentiation drives

- wide-spread rewiring of the neural stem cell chaperone network[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(2):329–345.e9.
- [20] Jin WN, Shi KB, He WY, et al. Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(1):61–73.
- [21] Dulken BW, Buckley MT, Navarro Negredo P, et al. Single-cell analysis reveals T cell infiltration in old neurogenic niches[J]. *Nature*, 2019, 571(7764):205–210.
- [22] Moreno-Cugnon L, Arrizabalaga O, Llarena I, et al. Elevated p38MAPK activity promotes neural stem cell aging[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7):6030–6036.
- [23] Edler MK, Mhatre-Winters I, Richardson JR. Microglia in aging and Alzheimer's disease: a comparative species review[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1138.
- [24] Qu WH, Li L. Loss of TREM2 confers resilience to synaptic and cognitive impairment in aged mice[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(50):9552–9563.
- [25] Pannese E. Quantitative, structural and molecular changes in neuroglia of aging mammals: a review[J]. *Eur J Histochem*, 2021, 65(s1):3249.
- [26] Shahidepour RK, Higdon RE, Crawford NG, et al. Dystrophic microglia are associated with neurodegenerative disease and not healthy aging in the human brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 99:19–27.
- [27] Turnquist C, Horikawa I, Foran E, et al. p53 isoforms regulate astrocyte-mediated neuroprotection and neurodegeneration[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(9):1515–1528.
- [28] Rodríguez JJ, Yeh CY, Terzieva S, et al. Complex and region-specific changes in astroglial markers in the aging brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(1):15–23.
- [29] Boisvert MM, Erikson GA, Shokhirev MN, et al. The aging astrocyte transcriptome from multiple regions of the mouse brain[J]. *Cell reports*, 2018, 22(1):269–285.
- [30] Bellaver B, Souza DG, Souza DO, et al. Hippocampal astrocyte cultures from adult and aged rats reproduce changes in glial functionality observed in the aging brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4):2969–2985.
- [31] Li ZG, Moniruzzaman M, Dastgheyb RM, et al. Astrocytes deliver CK1 to neurons via extracellular vesicles in response to inflammation promoting the translation and amyloidogenic processing of APP[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(2):e12035.
- [32] Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline[J]. *Nature*, 2018, 562(7728):578–582.
- [33] Han XJ, Zhang TY, Liu HH, et al. Astrocyte senescence and Alzheimer's disease: a review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:148.
- [34] Wang F, Ren SY, Chen JF, et al. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(4):481–486.
- [35] Segel M, Neumann B, Hill MFE, et al. Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells[J]. *Nature*, 2019, 573(7772):130–134.
- [36] Chacon-De-La-Rocha I, Fryatt GL, Rivera AD, et al. The synaptic blocker botulinum toxin A decreases the density and complexity of oligodendrocyte precursor cells in the adult mouse *Hippocampus*[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(9):2216–2227.
- [37] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. *Nat Med*, 2019, 25(2):270–276.
- [38] Kisler K, Nelson AR, Rege SV, et al. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(3):406–416.
- [39] Halliday MR, Rege SV, Ma QY, et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1):216–227.
- [40] Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, Izquierdo V, et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: from antioxidant to epigenetic therapy[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67:101271.
- [41] Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, et al. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2018, 265(7):1497–1510.

(责任编辑:冉明会)