

Research Progress for Relative Treatment Targets in Alzheimer's Disease

Lihua Zhu, Ling He*

Department of Pharmacology, College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: *hexyz@163.com

Received: Feb. 10th, 2016; accepted: Feb. 23rd, 2016; published: Feb. 26th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Alzheimer's disease is neurodegenerative disease mainly characterized by cognitive impairment. Neuron and synapse loss together with neurotransmitter dysfunction have, along with Abdeposition and neurofibrillary tangles, been recognized as hallmarks of AD. However, there is still no a curative treatment for this devastating disease due to complexity of the pathophysiology of the disease. This article reviews relative treatment targets in Alzheimer's disease from the aspects of main neurotransmitter and receptors in the central nervous system.

Keywords

Alzheimer's Disease, Neurotransmitter, G Protein-Coupled Receptors

阿尔茨海默病治疗相关靶点研究进展

诸丽华, 何玲*

中国药科大学, 药学院, 药理系, 江苏 南京
Email: *hexyz@163.com

收稿日期: 2016年2月10日; 录用日期: 2016年2月23日; 发布日期: 2016年2月26日

*通讯作者。

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知障碍为主要特征的退行性神经疾病。神经元和突触损伤伴随神经递质功能异常, 以及 $A\beta$ 沉积和神经纤维缠结一直被认为是AD的主要标记。但由于病因复杂, 目前针对该疾病仍无有效的治疗手段。本文将从中枢神经系统主要的神经递质及其受体方面对阿尔茨海默病治疗相关靶点进行综述。

关键词

阿尔茨海默病, 神经递质, G蛋白偶联受体

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种由多种因素作用形成的神经退行性疾病, 作为痴呆的最常见类型, 这种疾病往往伴随着认知障碍, 记忆巩固和恢复损伤, 最终导致患者生活无法自理, 对人们生命的延长及生活质量的提高构成了极大的威胁。目前, FDA 批准的临床药物主要有胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐等)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(如美金刚等) [1]。然而, 由于该疾病的病理复杂, 可靠的生物标记物的难以识别, 这些药物在延缓疾病进展以及阐明机制方面却收效甚微[2]。因此, 寻找新的药物靶点以及新药设计已成为目前 AD 治疗的热点和难点。本文从中枢神经系统神经递质及相应受体出发, 就 AD 治疗的相关靶点进行综述。

2. 多巴胺家族

研究表明, AD 病理常伴有神经递质异常, 除了广为研究的胆碱能系统功能失调外, 多巴胺系统是另一个与运动、情绪和认知功能有关的关键神经递质系统。多巴胺的作用主要通过两类受体调控: D1 样(D1/D5 受体)和 D2 样(D2/D3/D4 受体)受体, 它们广泛地分布于不同的脑区, 尤其是大脑皮质, 海马和基底核等。Ujendra Kumar 等[3]通过免疫组化方法研究 AD 患者大脑不同受体亚型的改变, 结果显示与对照组相比, D1 受体, D3 受体和 D4 受体的表达在 AD 患者大脑皮质大大降低, D2 受体在额叶皮质的表达也有所降低, 而 D5 受体在额叶皮质的表达显著增加。这些结果预示着不同多巴胺受体亚型在 AD 患者中的改变在 AD 的病理中扮演着重要的角色, 并有可能作为 AD 治疗的潜在靶点。

D1 样受体通过与 Gs 蛋白偶联, 活化 AC, 参与不同的信号级联反应, 影响长时程增强(long-term potentiation, LTP)的不同阶段, 在海马依赖性突触可塑性和记忆的调控方面发挥着重要的作用[4]。C. R. G. Furini 等通过新物体识别实验检测给予大鼠多巴胺 D1 样受体拮抗剂 SCH-23390 对记忆巩固的影响, 发现给药组在训练后 60 分钟探索新物体的时间与已知物体的时间并没有显著差异, 这提示多巴胺 D1 样受体可能参与训练后早期新物体记忆的保留[5]。而 D2 样受体对 AC 的作用与 D1 样受体相反, 它们与 Gi 蛋白耦联, 抑制 AC, 不同亚型的受体 D2、D3、D4 通过介导不同通路, 影响不同的 AD 病理。研究表明 AD 病理的多巴胺系统紊乱主要涉及 D2 样受体(主要是 D2 和 D3 受体), 可能是通过调节神经生长因子表达和中枢乙酰胆碱的转运来介导的[6] [7]。

除了多巴胺受体外, Susanna Kempainen [8]等向 AD 转基因(APP/PS1)小鼠海马内注射大脑多巴胺神经保护因子(Cerebral dopamine neurotrophic factor, CDNF)蛋白, 发现 CDNF 能提高小鼠的长期记忆能力, 但其潜在的信号机制有待进一步研究。

3. 5-羟色胺受体

自从 1940 年 5-羟色胺(5-HT)在中枢神经系统中被发现以来, 报道显示 5-HT 几乎参与了人们所有的认知和行为学功能, 并且它的神经化学的改变可能参与了许多神经系统疾病, 如帕金森疾病, 精神分裂症, 阿尔茨海默病等。迄今为止, 5-HT 受体家族总共有 7 大类, 至少 14 个亚型, 它们广泛分布于不同脑区, 参与摄食行为、焦虑、疼痛、记忆等行为的调控[9]。

近期的一项 II 期临床试验结果表明, 单用 5-HT₆受体拮抗剂或与胆碱酯酶抑制剂联用对 AD 患者的认知损伤能起到一定的改善作用[10]。而 Sarkisyan & Hedlund 等[11]发现 5-HT₇受体基因敲除小鼠在新物体识别行为学实验中表现出一定的记忆学习功能障碍, 这提示 5-HT₇受体可能参与了 AD 病理中的认知功能受损。

4. 腺苷受体

腺苷在中枢神经系统既是一种神经调节剂, 同时又是一种稳态调节物质, 虽然存在四种腺苷受体(A1R, A2AR, A2BR 和 A3R), 但由于 A1R 和 A2AR 在大脑中分布密度更高, 所以目前研究的腺苷对大脑的各种功能主要是通过 A1R 和 A2AR 发挥作用的[12]。A1R 能够抑制兴奋性传递, 其激活能引发神经元退变, 而 A2AR 在控制突触可塑性和谷氨酸盐的释放方面扮演着关键的角色[13] [14]。对 AD 患者的额叶皮质进行的验尸分析结果显示 A1R 和 A2AR 的总数目和表达水平在 AD 的早期或晚期阶段都存在显著地降低[15], 这提示腺苷受体 A1R 和 A2AR 可能参与了 AD 的病理发展, 但其对 AD 的治疗效果有待进一步研究。

G. W. Arendash 等发现对 AD 转基因(APPsw)小鼠进行长达 6 个月的 A2AR 拮抗剂咖啡因(0.3 g/L)摄入后, 这些小鼠的认知损伤得到一定程度的改善, 并且可溶性的 A β 水平恢复到了正常水平[16]。另外, 一种核苷载体和腺苷受体的混合阻滞剂丙戊茶碱也被报道能减轻认知损伤, 其机制可能与减少 tau 蛋白磷酸化有关[17]。

5. 肾上腺素能受体

肾上腺素能受体是典型的 G-蛋白偶联受体家族成员, 根据其对于去甲肾上腺素的不同反应情况, 可分为 α 受体和 β 受体。除了广泛分布在骨骼肌、胃肠道、肝脏的平滑肌以及心脏外, 近年来大量的 α 受体和 β 受体(主要为 α_2A 、 β_1 及 β_2)在中枢神经系统的海马旁回、皮质、蓝斑等部位被发现, 因此越来越多的研究转向了肾上腺素受体在中枢神经系统疾病中的作用。

α_2A 受体在调控中枢神经系统去甲肾上腺素神经元的神经递质释放方面起着关键性作用, 有报道称在 AD 的早期阶段去甲肾上腺素能系统功能失调[18]。而去甲肾上腺素可抑制炎症细胞因子和趋化因子在中枢神经系统中的表达, 增强其对 A β 的吞噬作用[19]。Yunjia Chen 等研究发现 α_2A 受体激活能增加转基因小鼠神经元中 A β_{1-42} 的沉积, 加重 A β 病理, 而这种作用能被 α_2A 受体拮抗剂咪唑克生所阻断, 这提示 α_2A 受体拮抗剂可作为治疗 AD 的一个有效靶点[20]。

作为 G 蛋白偶联受体的一种亚型, β 受体主要通过 cAMP-PKA 通路来调节突触功能, 并在炎症因子释放、A β 生成中发挥着重要作用。葛培兵等[21]研究发现给予 β_2 肾上腺素受体激动剂克伦特罗会降低 AD 大鼠在 Y 迷宫行为学实验中的学习能力以及海马内胆碱酯酶和乙酰转移酶的含量, 而 β_2 肾上腺素受体拮抗剂 ICI118, 551 能逆转这一作用, 提示 β_2 肾上腺素受体拮抗剂拮抗剂能减轻 AD 病变, 并且其机制可能与改变脑内胆碱能水平有关。

6. 肾素 - 血管紧张素受体系统

肾素 - 血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)是由肾素、血管紧张素及其受体构成, 不仅

是一个循环内分泌系统, 而且还存在于许多局部组织。循环或局部的 RAS 异常是肿瘤、炎症、衰老、退变等体内绝大多数生理功能和疾病发病机制的基础。近年来的研究发现血管紧张素受体阻断剂以及血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂能减缓 AD 的病理发展, 降低其发病率[22]。

脑内血管紧张素(angiotensin, Ang)的 AT₄ 受体亚型在认知过程中作用的研究受到越来越多的重视, 研究表明血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)对记忆的增强作用可能是由于 Ang II 转化为 Ang IV (angiotensin IV, Ang IV), 而 Ang IV 作为 AT₄ 受体的激动剂发挥认知增强功能的[23]。在 Ang IV 类似物 Nle¹-Ang IV 的基础上, John W. Wright 和他的同事合成了一种代谢稳定、疏水性增强、能透过血脑屏障的口服小分子化合物 N-hexanoic-Tyr-Ile-(6)amino hexanoic amide (Dihexa), 并通过 Morris 水迷宫实验表明其能改善东莨菪碱引起的大鼠空间记忆能力障碍, 预示着 Dihexa 或 Dihexa 类化合物可为 AD 治疗的药物设计提供一个新思路[24]。另外, 据报道 ACE 抑制剂对轻度认知功能障碍患者具有稳定认知功能作用, 且能减缓 AD 患者认知下降的速度[25]。

7. 自由脂肪酸(FFA)受体

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是人体必需的脂肪酸, 根据双键的位置及功能可分为 n-3、n-6 和 n-9 系列, 其中以亚麻酸、DHA、EPA 为代表的 n-3 和以花生四烯酸为代表的 n-6 系列在神经发生、记忆学习、情绪以及大脑结构的发育方面起着至关重要的作用。

近年来愈来愈多的证据表明人类的许多精神神经紊乱与饮食摄入 n-3PUFAs 不足息息相关[26]。Kelly 等[27]给予自然衰老大鼠(20~22 月龄)8 周的乙基-EPA 或 DPA (n = 3), 水迷宫实验结果显示 EPA 和 DPA 都能减少大鼠的逃避潜伏期, 提高空间记忆能力, 并且 EPA 效果更好。关于 n-3PUFAs 对中枢神经系统作用的临床研究也很多, 但缺乏对照研究以及稳定的方法学[28]。

PUFAs 的功能是通过 G 蛋白偶联受体 40 (G-protein coupled receptor 40, GPR40)实现的。GPR40, 也被称作自由脂肪酸受体 1 (Free Fatty Acid receptor 1, FFA1), 在脑部不同区域包括中脑、延髓、海马、下丘脑、大脑皮质以及小脑都有表达[29]。当 GPR40 与 PUFAs 结合时, 其可能通过增加血清中脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)的水平、减少凋亡, 在 AD 的治疗中表现出一定的前景。

8. Sigma 受体

根据与配体亲和力的不同, Sigma 受体家族可分为 2 种亚型, σ -1 和 σ -2, 其中 σ -1 受体是定位于线粒体相关的内质网膜(mitochondrion-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)的细胞内伴侣蛋白, 有两个跨膜域, 属于 G 蛋白偶联受体的一种。当 σ -1 受体从 MAM 转移到细胞的其它区域, 与细胞膜上许多靶点如电压门控离子通道、多巴胺 D1 受体、离子型 GABA 受体、毒蕈碱样和烟碱乙酰胆碱受体以及细胞内靶点如激酶和三磷酸肌醇受体相互作用, 参与许多中枢神经疾病的发展, 如健忘症、抑郁、中风、AD、酒精成瘾等[30]。

PET 显影结果显示, 迟发型 AD 患者大脑海马和皮层的 σ 1 受体密度和活性较正常人降低。Aren van Waarde 等向 σ 1 受体基因敲除纯合子小鼠(σ 1R^{-/-}小鼠)侧脑室注射 A β 25-35, 进行 Morris 水迷宫等行为学实验以及组织细胞、凋亡细胞的检测, 实验结果表明 σ 1 受体缺乏能减弱 A β 25-35 所致的空间认知障碍, 阻止钙超载, 减少神经细胞凋亡。而给小鼠腹腔注射 σ 1 受体激动剂 PRE084 后, 海马神经细胞大量死亡, 说明 σ 1 能促进 A β 25-35 诱导的神经毒性[31]。但是也有研究表明 σ 1 受体激动剂能减轻 A β 引起的神经毒性, 保护神经元, 延缓记忆减退[32]。因此 σ 1 受体对 AD 的具体调控作用还有待研究。

9. γ -氨基丁酸受体

γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统一种重要的抑制性神经递质, 临床上常通过调节 GABA 含量来控

制癫痫的发作。近年来随着研究的深入发现 GABA 在学习记忆中表现出一定的双向调节作用, GABA 的过多和过少释放都会对记忆造成一定的损害作用, 因此受体选择性的 GABA 受体激动剂和拮抗剂在一定环境下都可能改善认知障碍, 从而为 AD 的治疗提供一个新方向[33]。

GABA 受体可分为 A 型(GABAA)、B 型(GABAB)和 C 型(GABAC), 其中 GABAA 受体发现最早且分布最广泛, 主要位于海马、前额皮层及纹状体等脑区, 而 GABAA 受体 $\alpha 5$ 亚基几乎只在海马表达, 这意味着 $\alpha 5$ 亚基可能参与了空间学习能力的调节。毕丹蕾等发现 $\alpha 5$ 基因敲除小鼠相比野生型在水迷宫实验中空间学习能力显著提高[34], 但也有报道显示 GABAB 受体激动剂, 如 Ebewe 公司研制的脑活素, 能改善轻到中度 AD 患者的认知功能, 目前已进入到临床 II 期阶段[35]。GABA 受体作用的两面性可能是因为 GABA 能系统参与中枢神经系统的兴奋/抑制平衡, 从而调节 $A\beta$ 导致的兴奋/抑制失衡, 延缓 AD 进程[36]。

10. 小结

随着人类平均寿命延长和人口老龄化的出现, AD 成为了威胁人类尤其是老年人健康的高发病, 严重影响了老年人的生命健康和生活质量。AD 病因复杂, 涉及胆碱能神经损伤、钙平衡失调、兴奋性氨基酸毒性学说、氧化应激和自由基损伤、炎症反应、细胞凋亡等, 在众多假说中, $A\beta$ 聚集、tau 蛋白过度磷酸化、慢性炎症及神经元死亡被认为是 AD 的最根本发病假说之一, 基于这些假说的新药研发如 β -分泌酶(BACE1)抑制剂、tau 蛋白疫苗、抗炎药物以及一些神经保护剂等也相继进入临床试验阶段, 然而大多以失败告终[35]。本文试图从中枢神经系统一些主要的神经递质及其受体出发, 通过阐述这些递质受体在 AD 中的作用, 为 AD 治疗新靶点提供一些新思路。然而, AD 的治疗是一个复杂的过程, 没有任何一个病因是产生 AD 的独立因素, 在 AD 患者脑内同时发现多巴胺系统、去甲肾上腺素系统、5-HT 系统紊乱, 因此这些递质受体是独立作用还是相互作用造成 AD 病理还有待进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] Wright, J.W., Kawas, L.H. and Harding, J.W. (2015) The Development of Small Molecule and Giotensin IV Analogs to Treat Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Progress in Neurobiology*, **125**, 26-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.11.004>
- [2] Rosenmann, H. (2012) CSF Biomarkers for Amyloid and Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, **47**, 1-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-011-9665-5>
- [3] Kumar, U. and Patel, S.C. (2007) Immunohistochemical Localization of Dopamine Receptor Subtypes (D1R-D5R) in Alzheimer's Disease Brain. *Brain Research*, **1131**, 187-196. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.10.049>
- [4] Bethus, I., Tse, D. and Morris, R.G. (2010) Dopamine and Memory: Modulation of the Persistence of Memory for Novel Hippocampal NMDA Receptor-Dependent Paired Associates. *The Journal of Neuroscience*, **30**, 16 10-18. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2721-09.2010>
- [5] Furini, C.R.G., Myskiw, J.C., Schmidt, B.E., Marcondes, L.A. and Izquierdo, I. (2014) D1 and D5 Dopamine Receptors Participate on the Consolidation of Two Different Memories. *Behavioural Brain Research*, **271**, 212-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.06.027>
- [6] Nakajima, S., Gerretsen, P., Takeuchi, H., et al. (2013) The Potential Role of Dopamine D3 Receptor Neurotransmission in Cognition. *European Neuropsychopharmacology*, **23**, 799-813. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.006>
- [7] Martorana, A., Di Lorenzo, F., Esposito, Z., et al. (2013) Dopamine D2-Agonist Rotigotine Effects on Cortical Excitability and Central Cholinergic Transmission in Alzheimer's Disease Patients. *Neuropharmacology*, **64**, 108-113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.015>
- [8] Kemppainen S., Lindholm P., Galli E., et al. (2015) Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor Improves Long-Term Memory in APP/PS1 Transgenic Mice Modeling Alzheimer's Disease As Well As Inwild-Type Mice. *Behavioural Brain Research*, **291**, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.002>
- [9] 何玲, 王聪, 孙宝娟. 针对阿尔茨海默病治疗的 G 蛋白偶联受体及其药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2013,

40(3): 25-26.

- [10] Maher-Edwards, G., Zvartau-Hind, M., Hunter, A.J., Gold, M., Hopton, G., Jacobs, G., *et al.* (2010) Double-Blind, Controlled Phase II Study of a 5-HT₆ Receptor Antagonist, SB-742457, in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **7**, 374-385. <http://dx.doi.org/10.2174/156720510791383831>
- [11] Sarkisyan, G. and Hedlund, P.B. (2009) The 5-HT₇ Receptor Is Involved in Allocentric Spatial Memory Information Processing. *Behavioural Brain Research*, **202**, 26-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.011>
- [12] Fredholm, B.B., Chen, J.-F., Cunha, R.A., Svenningsson, P. and Vaugeois, J.-M. (2005) Adenosine and Brain Function. *International Review of Neurobiology*, **63**, 191-270. [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)63007-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(05)63007-3)
- [13] Rebola, N., Lujan, R., Cunha, R.A. and Mulle, C. (2008) Adenosine A_{2A} Receptors Are Essential for Long-Term Potentiation of NMDA-EPSCs at Hippocampal Mossy Fiber Synapses. *Neuron*, **57**, 121-134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.023>
- [14] Higley, M.J. and Sabatini, B.L. (2010) Competitive Regulation of Synaptic Ca²⁺ Influx by D2 Dopamine and A_{2A} Adenosine Receptors. *Nature Neuroscience*, **13**, 958-966. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2592>
- [15] Albasanz, J.L., Perez, S., Barrachina, M., Ferrer, I. and Martín, M. (2008) Up-Regulation of Adenosine Receptors in the Frontal Cortex in Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*, **18**, 211-219. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00112.x>
- [16] Arendash, G.W., Schleich, W., Rezai-Zadeh, K., *et al.* (2006) Caffeine Protects Alzheimer's Mice against Cognitive Impairment and Reduces Brain Beta-Amyloid Production. *Neuroscience*, **142**, 941-952. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.021>
- [17] Chauhan, N.B., Siegel, G.J. and Feinstein, D.L. (2005) Propentofylline Attenuates Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Swedish Mutant Model Tg2576. *Neuropharmacology*, **48**, 93-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.09.014>
- [18] Haglund, M., Sjobeck, M. and Englund, E. (2006) *Locus ceruleus* Degeneration Is Ubiquitous in Alzheimer's Disease: Possible Implications for Diagnosis and Treatment. *Neuropathology*, **26**, 528-532. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1789.2006.00725.x>
- [19] Counts, S.E. and Mufson, E.J. (2010) Noradrenergic Activation of Neurotrophic Pathways Protects against Neuronal Amyloid Toxicity. *Journal of Neurochemistry*, **113**, 649-660. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06622.x>
- [20] Chen, Y.J., Peng, Y., Che, P.L., Gannon, M., *et al.* (2014) α_{2A} Adrenergic Receptor Promotes Amyloidogenesis through Disrupting APP-SorLA Interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 17296-17301. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1409513111>
- [21] 葛培兵, 丁高中, 戚晓红, 袁艺标, 周红. β_2 肾上腺素受体对 $A\beta_{1-40}$ 诱导阿尔茨海默病大鼠脑内胆碱能水平的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(6): 754-757.
- [22] 孙金霞, 王静, 吴芹. 肾素-血管紧张素系统与阿尔茨海默病[J]. 医学综述, 2014, 20(11): 1926-1928.
- [23] Braszko, J.J., Walesiuk, A. and Wielgat, P. (2006) Cognitive Effects Attributed to Angiotensin II May Result from Its Conversion to Angiotensin IV. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **7**, 168-174. <http://dx.doi.org/10.3317/jraas.2006.027>
- [24] Wright, J.W., Kawas, L.H. and Harding, J.W. (2015) The Development of Small Molecule Angiotensin IV Analogs to Treat Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Process in Neurobiology*, **125**, 26-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.11.004>
- [25] Hajjar, I.M., Keown, M., Lewis, P., *et al.* (2008) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Cognitive and Functional Decline in Patients with Alzheimer's Disease: An Observational Study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, **23**, 77-83. <http://dx.doi.org/10.1177/1533317507309803>
- [26] Zhang, W., Li, P., Hu, X., Zhang, F., Chen, J. and Gao, Y. (2011) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Brain: Metabolism and Neuroprotection. *Frontiers in Bioscience*, **17**, 2653-2670. <http://dx.doi.org/10.2741/3878>
- [27] Kelly, L., Grehan, B., Chiesa, A.D., O'Mara, S.M., Downer, E., Sahyoun, G., Massey, K.A., Nicolaou, A. and Lynch, M.A. (2011) The Polyunsaturated Fatty Acids, EPA and DPA Exert a Protective Effect in the Hippocampus of the Aged Rat. *Neurobiology of Aging*, **32**, 2318.e1-2318.e15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.001>
- [28] Luchtman, D.W. and Song, C. (2013) Cognitive Enhancement by Omega-3 Fatty Acids from Childhood to Old Age: Findings from Animal and Clinical Studies. *Neuropharmacology*, **64**, 550-565. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.019>
- [29] Khan, M.Z. and He, L. (2015) The Role of Polyunsaturated Fatty Acids and GPR40 Receptor in Brain. *Neuropharmacology*. (in press) <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.013>
- [30] Van Waarde, A., Ramakrishnan, N.K., Rybczynska, A.A., Elsinga, P.H., *et al.* (2011) The Cholinergic System, Sig-

ma-1 Receptors and Cognition. *Behavioural Brain Research*, **221**, 543-554.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.043>

- [31] 印俊. Sigma-1 受体缺乏对 A β 诱导神经元死亡的作用及其分子机制[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2014.
- [32] Zvejniece, L., Vavers, E., Svalbe, B., *et al.* (2014) The Cognition-Enhancing Activity of E1R, a Novel Positive Allosteric Modulator of Sigma-1 Receptors. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 761-771.
<http://dx.doi.org/10.1111/bph.12506>
- [33] 袁水霞, 李霞, 于萍. 脑内 GABA 受体在学习记忆中的作用[J]. 首都师范大学学报: 社会科学版, 2009(S4): 156-160.
- [34] Luchetti, S., Huitinga, I. and Swaab, D.F. (2011) Neurosteroid and GABA-A Receptor Alterations in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis. *Neuroscience*, **191**, 6-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.010>
- [35] 毕丹蕾, 文朗, 熊伟, 申勇. 阿尔茨海默病的可能药物靶点和临床治疗研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(4): 507-536.
- [36] Canas, P.M., Simões, A.P., Rodrigues, R.J. and Cunha, R.A. (2014) Predominant Loss of Glutamatergic Terminal Markers in a β -Amyloid Peptide Model of Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology*, **76**, 51-56.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.026>