·综述·

光遗传学应用于阿尔兹海默病后认知功能障碍的基础研究进展*

金婷婷[1,2] 柳维林[1,3] 梁胜祥[1,2] 王志福[1,5] 陶 静[1,4] 陈立典[1,4,6]

光遗传学(opgenetic)作为一种新兴的侵入式神经调控技术,是基于神经刺激的方法,旨在调节神经活动并促进功能重组,利用大脑中光敏离子通道的细胞特异性表达,在复杂神经回路的背景下选择性激活或抑制特定细胞群[1]。与电刺激相比,由于细胞光敏离子通道类型的特异性表达,光遗传学刺激可以实现更高的空间精确度,这种对细胞类型特异性的生理学控制已被证明是一种宝贵的研究工具,研究还证明选择刺激特定的神经元类型可以激活有益机制,促进认知功能恢复。已有研究表明在阿尔兹海默症等病理模型的小鼠中,光遗传持续激活/抑制特定的脑区和神经元类型有利于认知功能恢复[2—3]。

光遗传学已被用于剖析特定回路的子组件,也被应用于寻找新的神经系统疾病治疗方法。本文回顾光遗传学在阿兹海默症模型中的应用,探讨光遗传学治疗动物模型认知功能缺陷的机制,以及需要克服的技术挑战,有助于研发促进阿尔茨海默病认知功能障碍恢复的精确脑刺激技术,发现临床治疗的潜在靶标。

1 光遗传学

1.1 概述

光遗传学利用分子生物学、病毒生物学等手段,将外源光敏蛋白基因导入活细胞中。神经科学研究中最广泛使用的两种光敏蛋白分别是用于兴奋神经元的通道视紫红质ChR,和抑制神经元的视紫红质NpHR、Arch,均可控制细胞内信号传导[4]。光敏蛋白的激活和关闭可控制细胞膜上离子通道的打开与关闭,进而改变细胞膜电压的变化,如膜的去极化与超极化。ChR是非选择性阳离子通道,在蓝光下被激活,优选的波长和离子选择性可以更好地模仿不同细胞群的生理活性。因此,蓝光能够使表达ChR神经元的膜电位去极化并驱动动作电位发射。相反,抑制性视蛋白NpHR和Arch由于对黄光敏感,当表达NpHR和Arch的神经元被黄光照射时,氯离子被转运到胞质溶胶中,超极化膜电位并降低动作电位发射的可能性。此外,可以在单一实验装置内同时激发(通过蓝光)和抑制(通过黄光)特定的神经元类型[5]。

为了在离散的细胞群中诱导光敏蛋白表达,必须将编码光敏蛋白的外源DNA序列递送到脑中。在大多数情况下,使用注射到相关区域的病毒载体递送该DNA,常用的载体有慢病毒、腺相关病毒、Cre-Loxp重组酶系统以及各种转基因小鼠等,由于载体选择的不同,光敏蛋白会在数天或数周内在整个细胞膜中表达,包括突触间和跨突触的投射。然后通过在感兴趣区域正上方植入光纤并将该光纤连接到光源来实现特定神经元的激活和抑制[6]。光遗传学刺激后产生细胞活动,电生理技术记录的神经元放电活动可以直接反映细胞的活动,是评价光遗传刺激对神经元影响效果的最佳参数。在光遗传学电生理实验中,可以在同一脑区植入光电极,进行原位的光遗传学刺激和电生理信号采集,或者在神经环路的上游核团植入光纤或者光电极进行光刺激,在下游核团埋入电极同步采集信息,将光刺激和电信号建立相关性,并同行为学数据整合,极大丰富了实验内容和结果,是神经科学领域常用的观测方法[7]。

此外,光遗传刺激的高空间特异性,也需要匹配具有较高空间分辨率的读出系统,而记录电极可以精确定位所记录的核团。利用光学指示器在自由行为的动物中实时记录特定神经群体的活动模式也是具有变革性的技术,可以检测更多的细胞群及其相互作用,有助于理解神经网络功能[8]。由于神经元放电过程中细胞内Ca^{2+}浓度的变化会产生大量的信噪比,Ca^{2+}水平的成像也已经成为记录神经元活动的方法之一[9]。光遗传学Ca^{2+}成像的发展进一步推动了光遗传领域的发展,其对于细胞特异性表达和记录更加灵敏,同时实时监测从特定GCaMP靶向神经元表型群体发出的荧光信号可以直接监测细胞膜电位的变化,比使用基于染料的Ca^{2+}指标更加完整和精确,完善了光遗传工具的使用[10—11]。

1.2 光遗传学技术的发展

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.08.023

*基金项目:国家自然科学基金项目(81774424)

1 福建中医药大学康复医学院,福建省福州市,350122; 2 福建省康复技术重点实验室; 3 福建康复产业研究院技术创新平台; 4 国家中医药管理局中医康复研究中心; 5 福建中医药大学中西医结合学院; 6 通讯作者

第一作者简介:金婷婷,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-12-12

光遗传学已经成为研究大脑和行为之间联系的可靠工具，在2015年已被美国FDA批准用于失明的临床治疗。光遗传学技术相比之前的传统技术具有很好的技术优势，但仍存在为人所知的局限性，为了满足研究的需要，光遗传学技术在以下这些方面也在不断完善和发展中：

1.2.1 侵入性：光遗传学需要将光纤插入大脑，与颅内病毒注射相结合。随着技术的发展，Park等[12]研发出无线的光遗传装置。柔软的多通道天线可实现完全植入式的无线光遗传系统，无电池操作，支持多个发光二极管的独立远程控制，将发光二极管植入目标脑区，加以光遗传学刺激，可以控制特定神经回路的活动。最近研究也有研究将双色发光碳纳米点（carbon nanodot, CND）用于离子通道的光遗传学控制，CND具有很小的细胞毒性，通过向体内注入单一荧光剂并用不同波长的激光激活，可以无创地向神经元传递两种不同波长的光。光遗传学应用，CND作为侵入性光纤植入的替代方案，可以在未来实现无创的光遗传治疗[13]。还有一种基于石墨烯的碳层电极阵列（CLEAR）装置，可以在啮齿动物的脑表面植入，通过荧光显微镜和3D光学断层扫描对大脑皮质进行体内成像[14]，这些技术的发展使神经组织与离体环境之间的联系成为可能。

1.2.2 细胞特异性与复杂性：光遗传学的一个主要优势是能够实时扰乱特定神经元的功能。然而，脑回路中的正常活动可能是几种细胞类型共同组合参与的功能活动。随着光遗传学的发展，出现了具有广泛光谱灵敏度的光敏蛋白eACRs，双稳态的eACR视蛋白可以在开放和闭合状态之间可逆地切换，具有不同波长的短暂光脉冲，并证明可以有效抑制锥体CA1神经元中的动作电位发射，这有助于在单个光遗传实验中使用广谱视蛋白激发和抑制不同神经元群体，参与更复杂电路的调控[15]。

1.2.3 短时刺激和长期疗效：光遗传学可以有效的调节细胞群，造成可塑性变化。而这些实时的可塑性变化能否长期保持也是关注的问题之一。当ChR允许Ca^{2+}直接通过通道流入时，会直接影响细胞的长时程增强，（Long-term potentiation，LTP）。一些研究已经表明光遗传激活可以特异性改变神经元网络[16]，增强LTP[17]。并且由于γ-氨基丁酸受体（GABAA）受体逆转电位的变化，在受到NpHR的光遗传抑制后也观察到其对突触可塑性的影响[18]。已研究表明，长期使用光遗传激活或抑制特定的神经元类型和脑区，可以改善阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）模型小鼠的认知功能[2]。因此，光遗传学神经调控可以在实验期间重建电路调节神经可塑性，通过长期刺激改善认知功能障碍。可以使用行为学、电生理实验、钙成像或磁共振技术等检测基线和刺激后神经元活动脑区功能和行为的改变[3,7—8,19]。

2 在AD模型中的应用

AD是一种进行性神经退行性疾病，其特征在于存在淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结[20]。研究表明AD可能导致某些特定脑区的特定神经元群体丢失，功能性MRI、电生理学以及生化数据显示异常神经活动导致神经回路改变，损害神经元和突触的结构和功能，导致局部代谢异常，从而造成异常的网络活动，发生认知功能障碍。对特定神经元群体的过度刺激还会产生兴奋毒性，导致AD及其相关病症的神经变性[21—23]。此外，AD中突触和可塑性丧失和改变也与认知和记忆缺陷相关，神经递质受体作为从突触前到突触后信号传递的必需介质，在AD过程中起重要作用，而AD模型小鼠树突棘的数量和强度显著下降[24]，致使神经递质发生改变。在AD模型中不仅树突棘密度退化，伽马振荡也发生了变化。而光遗传学可以通过神经回路，突触和神经递质等方面揭示AD的病理机制，从而改善认知功能。

2.1 光遗传学可以揭示AD中的记忆过程

记忆可以分为三个阶段，即信息的编码，存储和检索（或调用）。记忆障碍可能发生在任何阶段，无法将信息输入记忆系统或未能将其读出都会导致遗忘或错误记忆，这也是AD的主要症状[25]。而光遗传学可以将某个大脑区域与特定记忆阶段联系起来，并区分哪个是记忆功能失常的确切阶段。例如，脑区A与记忆存储器B相关，但不知道区域A是负责信息编码还是检索。可以在存储器处理期间对区域A进行实时光遗传学抑制，以确定它是否足以损害记忆B的形成[26]。研究发现，光遗传抑制mPFC兴奋性神经元会造成内嗅皮质-海马神经环路抑制，并损害长期联想记忆的形成[27]。使用光遗传学研究参与支配不同记忆阶段的特定神经环路，有助于了解在记忆过程中不同脑区的功能分工。AD早期的小鼠模型显示情景记忆缺陷，光遗传学激活AD小鼠中海马齿状回（dentate gyrus，DG）印迹细胞可以使小鼠回忆起情景记忆，表明AD的记忆缺陷是由于检索存储记忆信息阶段的海马的损伤引起的而不是编码阶段的损伤[3]。

2.2 光遗传学有助于改善AD中神经环路的异常

AD患者在记忆编码和检索任务中，海马和周围内侧颞叶（medial temporal lobe，MTL）皮质明显失活。MTL被认为是AD早期病理学改变（神经元丢失，特别是神经原纤维缠结）发生的部位，这些MTL的早期改变可导致最初的遗忘综合征[28]。许多研究表明，内嗅皮质（entorhinal cortex,EC）是AD早期表现出功能障碍的第一个内侧颞叶区域之一，AD患者的陈述性记忆障碍与内嗅皮质特别是EC的上层相关。淀粉样β沉积和tau异常（如神经元纤维缠结）可能是内嗅皮质及外侧内嗅皮质功能障碍的原因。可溶性错误折叠的磷酸化tau会损害内嗅皮质中神经元的功能，导致行为缺陷[29—30]。海马神经元数量，海马体积和密度在AD早期也会

减少,并且出现显著的网络连接和功能异常[31]。基底前脑胆碱能神经元的病理变化与AD密切相关[32],基底前脑胆碱能神经元在神经元发育中较早成熟,随后调节基底前脑内非胆碱能神经元的发育,因此基底前脑胆碱能神经元在整个皮层神经元的发育中起着关键性的作用,已有研究显示阿尔茨海默病早期基底前脑胆碱能系统—海马神经环路的异常会导致认知功能下降[33]。不同脑区和神经元间电路的病理变化在AD中互相作用,光遗传学可以高时间和空间分辨率调制特定的细胞群,激活或抑制特定的神经回路而不影响其他相邻电路,改善行为缺陷。研究证实内嗅皮质和齿状回印迹细胞之间的功能连接对于情节记忆的维持至关重要,并且通过改善树突棘的形成来逆转该神经回路的连接缺陷,增强长期记忆[3]。Yang X[34]利用光遗传学证实存在EC的神经元投射到海马CA1中的PV中间神经元(ECIIPN-CA1PV)的神经环路,并通过调节海马CA1神经元中的兴奋性和抑制性突触平衡,改善了AD小鼠的空间学习和记忆。光遗传学通过改善神经回路的功能连接,为AD的临床治疗提供了靶点。

2.3 光遗传学可以调节AD模型的突触功能异常

AD的特征在于记忆和其他认知功能的进行性丧失,而突触相关分子与神经回路水平之间的关系对于认知功能至关重要[35]。学习和记忆的形成是突触可塑性的长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)之间的变化,在AD中,突触功能障碍造成学习记忆障碍[36]。突触是连接相邻神经元的桥梁,包括兴奋性和抑制性神经元,也是构建神经回路以及神经网络的介质,突触丢失是AD等神经退行性疾病的主要现象[37—38],但具体机制尚不清楚。而阐明突触的调节功能有助于了解AD的发病机制,为AD患者提供新的治疗希望。光遗传学在突触可塑性方面具有广泛的应用,研究使用ChR2有效触发海马CA3中高频刺激的突触前动作电位,影响了CA3与CA1的突触功能[39]。在伏隔核中用蓝光刺激神经元引起兴奋性突触后电流(EPSC)和兴奋性突触后电位(EPSP)[40]。此外,通过ChR2轴突末端的光遗传刺激可以诱导神经递质的释放和改善突触可塑性。Ben-Simon和Ashery使用shRNA-hSyn-ChiEF-mCitrine病毒包装的光遗传学选择性激活海马苔藓纤维至CA3锥体细胞突触(MF-CA3)的神经环路,结果显示海马神经递质释放增加,LTP增加[41],这些研究表明光遗传学是研究AD发展过程中突触功能和突触相关分子的有用工具。

2.4 光遗传学可以调节AD的神经递质释放

神经递质是由神经元产生和分泌的化学物质,通过突触扩散引起神经元的兴奋或抑制。兴奋性和抑制性神经递质在生理学上保持平衡[42],然而这种平衡在AD等某些病理状况下受到干扰。谷氨酸作为兴奋性神经递质在整个大脑的突触中表达,对于大脑神经网络的功能和学习记忆至关重要,但突触间隙中高浓度的谷氨酸具有神经毒性,可能导致神经元死亡[43],而γ-氨基丁酸(GABA)是脑内主要的抑制性神经递质,对神经元具有普遍性抑制作用,并具有神经保护作用[44],已有研究表明GABA能在AD中下调,Aβ沉积干扰皮质回路中的抑制性神经传递[45—46]。Madeira等[47]研究发现AD患者脑脊液中谷氨酸和谷氨酰胺的水平相比轻度认知功能障碍患者显著增加,谷氨酸介导的兴奋性信号失调导致AD认知功能障碍,Danysz和Esposito[48—49]的研究表明Aβ沉积会增加突触间隙中的谷氨酸浓度,从而激活突触外NMDA NR2B受体,激活MAPK和GSK3β通路,抑制CREB,CaMKII和CREB信号,造成细胞死亡和突触丢失,导致认知功能障碍。所以抑制谷氨酸能的释放,增强抑制性神经递质的作用从而改善神经毒性,成为AD治疗的潜在靶点。直接使用神经递质调节剂治疗AD时,会损害病变区域周围的正常功能并影响其生理功能[50—51]。而光遗传学的发展为实现疾病发展过程中神经网络的分子调控提供了可能。与传统技术如分子调节剂和基因敲除/过表达相比,光遗传学在时空上更具特异性,准确性和有效性。Xiaqin采用光遗传学激活GABAA受体,通过增加其胞吞作用减少Aβ诱导的细胞毒性,降低AD小鼠神经元的死亡和过氧化氢诱导的细胞死亡,水迷宫结果表明光遗传学AD小鼠学习记忆能力得到改善[48]。Ksenia使用光遗传ChR2特异性激活AD小鼠GABA能中间神经元,连续驱动皮质活动1个月后,小鼠淀粉样蛋白斑块沉积速率显著降低,皮质缓慢振荡恢复[52]。因此,可以使用光遗传学调控AD造成的神经递质失衡,调节谷氨酸能神经元与GABA能神经元的平衡,从而改善认知功能障碍。

3 展望

到2050年,60岁及以上人口将从9亿增加到20亿,从占全球人口的12%增加到22%(世界卫生组织统计,2017年)。因此,与年龄相关的神经退行性疾病或记忆特异性疾病的发病率将增加,产生重大的社会和经济负担。光遗传学正加深医学研究者对AD等神经系统疾病神经机制的理解,有助于开发出针对AD特定症状的治疗措施。

在这篇综述中,我们讨论了AD的分子和电路病理变化可以通过光遗传学在空间和时间上进行调节。而光遗传学工具转化为神经退行性疾病临床干预方法之前还需要克服一些技术挑战:①研究表明AAV等病毒载体是安全,且可以被AD患者等神经障碍患者耐受的[53—54],并且注射AAV载体病毒其表达在灵长类动物脑中保持高达15年[55],但仍需要大量的试验来评估过度表达外源蛋白对哺乳动物神经组织的长期影响,光敏蛋白基因的导入如何有效地定位目标靶点,不触发人体的生理反应?如何让光敏蛋白基因在神经细胞

中稳定、持续地表达，保证其长期的安全性？这些都是需要注意的问题；②植入式光遗传刺激器需要产生适合的波长以扩散到所需的目标脑区，如何将波长控制在脑区范围内，对脑部的损伤降到最低仍需不断研究。如果使用非植入式光遗传刺激器则需要研发出足够波长和穿透力的光敏蛋白，以穿透组织。这些装置是可以编程的，并且其可能需要包括闭环生物反馈系统，以确保受刺激的脑区具有空间和时间的准确性，达到最佳的治疗效果。虽然目前没有合适的植入设备可供临床AD患者使用，但光遗传学技术发展迅速，这些问题在未来将会得到解决。

参考文献

[1] Iyer SM, Delp SL. Neuroscience.Optogenetic regeneration [J]. Science, 2014, 344(6179):44—45.

[2] Perusini JN, Cajigas SA, Cohensedgh O, et al. Optogenetic stimulation of dentate gyrus engrams restores memory in Alzheimer's disease mice[J]. Hippocampus, 2017, 27(10):1110—1122.

[3] Roy DS, Arons A, Mitchell TI, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease[J]. Nature, 2016, 531(7595):508—512.

[4] Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics[J].Annu Rev Neurosci, 2011, 34: 389—412.

[5] Vogt N, Neuroscience. Algae are the best engineers of optogenetic inhibitors[J].Nat Methods, 2015, 12(9):806—807.

[6] Grosenick L, Marshel JH, Deisserot K. Closed-loop and activity- guided optogenetic control[J]. Neuron, 2015, 86(1): 106—139.

[7] López-Hernández GY, Ananth M, Jiang L, et al. Electrophysiological properties of basal forebrain cholinergic neurons identified by genetic and optogenetic tagging[J]. J Neurochem, 2017, 142 Suppl 2:103—111.

[8] Lin MZ, Schnitzer MJ. Genetically encoded indicators of neuronal activity[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(9):1142—1153.

[9] Boesmans W, Hao MM, Vanden Berghe P. Optogenetic and chemogenetic techniques for neurogastroenterology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1):21—38.

[10] Sulis Sato S, Artoni P, Landi S, et al. Simultaneous two-photon imaging of intracellular chloride concentration and pH in mouse pyramidal neurons in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(41):E8770—E8779.

[11] Han SY, Clarkson J, Piet R, et al. Optical approaches for interrogating neural circuits controlling hormone secretion [J]. Endocrinology, 2018, 159(11):3822—3833.

[12] Park S, Shin G, McCall JG, et al. Stretchable multichannel antennas in soft wireless optoelectronic implants for optogenetics[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(50): E8169—E8177.

[13] Kim H, Park Y, Beack S, et al. Dual-color-emitting carbon nanodots for multicolor bioimaging and optogenetic control of ion channels[J]. Adv Sci (Weinh), 2017, 4(11):1700325.

[14] Park DW,Schendel AA,Mikael S,et al. Graphene-based carbon- layered electrode array technology for neural imaging and optogenetic applications[J]. Nat Commun,2014,5:5258.

[15] Wietek J, Rodriguez Rozada S, Tutas J, et al. Anion-conducting channelrhodopsins with tuned spectra and modified kinetics engineered for optogenetic manipulation of behavior [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):14957.

[16] Maisson DJ, Gemzik ZM, Griffin AL. Optogenetic suppression of the nucleus reuniens selectively impairs encoding during spatial working memory[J]. Neurobiol Learn Mem, 2018, 155:78—85.

[17] Adamsky A，Kol A，Kreisel T，et al.Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement[J]. Cell, 2018, 174(1):59—71.

[18] Liu Q, Gan L, Ni J, et al. Dcf1 improves behavior deficit in drosophila and mice caused by optogenetic suppression [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12):4210—4215.

[19] Lee JH, Kreitzer AC, Singer AC, et al. Illuminating neural circuits: from molecules to MRI[J]. J Neurosci, 2017, 37 (45):10817—10825.

[20] Mullard A. Alzheimer amyloid hypothesis lives on[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 16(1):3—5.

[21] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(4):357—367.

[22] Varma VR, Oommen AM, Varma S, et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study[J]. PLoS Med, 2018, 15(1):e1002482.

[23] Fu H, Rodriguez GA, Herman M, et al. Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's disease [J]. Neuron, 2017, 93(3):533—541.

[24] Androuin A, Potier B, Nägerl UV, et al. Evidence for altered dendritic spine compartmentalization in Alzheimer's disease and functional effects in a mouse model[J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(6):839—854.

[25] Vannini P, Hedden T, Becker JA, et al. Age and amyloid-related alterations in default network habituation to stimulus repetition[J].Neurobiol Aging, 2012, 33(7):1237—1252.

[26] Robinson NTM, Priestley JB, Rueckemann JW, et al. Medial entorhinal cortex selectively supports temporal coding by hippocampal neurons[J]. Neuron, 2017, 94(3):677—688.

[27] Bero AW, Meng J, Cho S, et al. Early remodeling of the

neocortex upon episodic memory encoding[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(32):11852—11857.

[28] Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease[J]. Neuromolecular Med, 2010, 12(1):27—43.

[29] Kunz L, Schröder TN, Lee H, et al. Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease[J]. Science, 2015, 350(6259):430—433.

[30] Welikovitch LA, Do Carmo S, Maglóczky Z, et al. Evidence of intraneuronal Aβ accumulation preceding tau pathology in the entorhinal cortex[J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(6):901—917.

[31] Apostolova LG, Zarow C, Biado K, et al. Relationship between hippocampal atrophy and neuropathology markers: a 7T MRI validation study of the EADC-ADNI Harmonized Hippocampal Segmentation Protocol[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(2):139—150.

[32] Ricceri L, Minghetti L, Moles A, et al. Cognitive and neurological deficits induced by early and prolonged basal forebrain cholinergic hypofunction in rats[J]. Exp Neurol, 2004, 189(1):162—172.

[33] Zhu H, Yan H, Tang N, et al. Impairments of spatial memory in an Alzheimer's disease model via degeneration of hippocampal cholinergic synapses[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1676.

[34] Yang X, Yao C, Tian T, et al. A novel mechanism of memory loss in Alzheimer's disease mice via the degeneration of entorhinal-CA1 synapses[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(2):199—210.

[35] Caroni P, Chowdhury A, Lahr M. Synapse rearrangements upon learning: from divergent-sparse connectivity to dedicated sub-circuits[J]. Trends Neurosci, 2014, 37(10):604—614.

[36] Fá M, Puzzo D, Piacentini R, et al. Extracellular tau oligomers produce an immediate impairment of LTP and memory [J]. Sci Rep, 2016, 6:19393.

[37] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. Science, 352(6286):712—716.

[38] Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, et al. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(5):561—71.

[39] Jackman SL, Beneduce BM, Drew IR, et al. Achieving high-frequency optical control of synaptic transmission[J]. J Neurosci, 2014, 34(22):7704—7714.

[40] Ji X, Saha S, Martin GE. The origin of glutamatergic synaptic inputs controls synaptic plasticity and its modulation by alcohol in mice nucleus accumbens[J]. Front Synaptic Neurosci, 2015, 7:12.

[41] Benn A, Barker GR, Stuart SA, et al. Optogenetic stimulation of prefrontal glutamatergic neurons enhances recognition memory[J]. J Neurosci, 2016, 36(18):4930—4939.

[42] Xue M, Atallah BV, Scanziani M. Equalizing excitation-inhibition ratios across visual cortical neurons[J]. Nature, 2014, 511(7511):596—600.

[43] Esposito Z, Belli L, Toniolo S, 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.

[44] 李国彰. 神经生理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010. 169—170.

[45] Verret L, Mann EO, Hang GB, et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model[J]. Cell, 2012, 149(3):708—721.

[46] Sun X, Meng X, Zhang J, et al. GABA attenuates amyloid toxicity by downregulating its endocytosis and improves cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(3):635—49.

[47] Madeira C, Vargas-Lopes C, Brand CO, et al. Elevated glutamate and glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with probable Alzheimer's disease and depression [J]. Front Psychiatry, 2018, 9:561.

[48] Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, β-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine——searching for the connections[J]. Br J Pharmacol, 2012, 167(2):324—352.

[49] Kastanenka KV, Hou SS, Shakerdge N, et al. Optogenetic restoration of disrupted slow oscillations halts amyloid deposition and restores calcium homeostasis in an animal model of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0170275.

[50] Kumar A, Nisha CM, Silakari C, et al. Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(1):3—10.

[51] Dubois B, Padovani A, Scheltens P, et al. Timely diagnosis for Alzheimer's disease: a literature review on benefits and challenges[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 49(3):617—631.

[52] Kastanenka KV, Hon SS, Shakerdge N, et al. Optogenetic restoration of disrupted slow oscillations halts amyloid deposition and restores calcium homeostasis in an animal model of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0170275.

[53] Warren Olanow C, Bartus RT, Baumann TL, et al. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial[J]. Ann Neurol, 2015, 78(2):248—257.

[54] Rafii MS, Baumann TL, Bakay RA, et al. A phase1 study of stereotactic gene delivery of AAV2-NGF for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(5):571—581.

[55] Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K, et al. Persistent expression of dopamine-synthesizing enzymes 15 years after gene transfer in a primate model of Parkinson's Disease[J]. Hum Gene Ther Clin Dev, 2017, 28(2):74—79.