

Notch 信号转导通路与阿尔茨海默病发病机制相关性的研究进展

郑瑾 综述 孙圣刚 审校

华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科,湖北省武汉市 430022

摘要:阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经退行性疾病之一,发病机制尚不明了。本文就中枢神经系统中 Notch 受体蛋白的结构、Notch 信号转导通路及其与 AD 相关性的研究进展进行了综述。

关键词:阿尔茨海默病;神经退行性疾病;Notch 信号转导通路

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病之一,是造成与年龄相关的神经退行性变化的主要原因及最常见的痴呆类型之一^[1]。流行病学调查显示,在世界范围内,AD 患者超过 3 千万人,给患者家庭和社会造成了极大的经济负担^[2]。

AD 的病因及发病机制十分复杂,病因包括:缺血缺氧、慢性炎症、脑损伤、脑血管病、毒性反应及基因多态性等^[3]。发病机制包括: β -淀粉样蛋白(A β)代谢失调引起的细胞外老年斑(senile plaques, SP)形成^[4]、胆碱能损伤^[5]、神经细胞钙离子平衡失调^[6]、氧化应激学说^[7]等学说。但目前为止还未有一种学说能合理、全面的解释 AD 的发生发展,这说明可能存在多种分子机制、信号通路及其他多因素共同作用导致疾病的发生。另一方面,由于 AD 的发病机制仍不明了,限制了治疗上的发展。近来,Notch 信号转导通路与 AD 发病机制的相关性越来越受到广泛关注。

1 中枢神经系统中 Notch 受体蛋白及其信号通路

1.1 Notch 受体蛋白的结构

Notch 受体蛋白在进化上属于高度保守的 I 型跨膜受体蛋白家族,最初在果蝇的发育研究中发现,其部分功能的缺失导致果蝇翅缘产生缺口(notch)并由此而得名,之后对 Notch 受体蛋白的大量研究显示,其广泛表达于各物种间,在不同物种间具有很高的保守性,对多种器官及细胞的生长发育起着不可替代的作用^[8]。在哺乳动物中,存在四种 Notch 受体(Notch1-4)及五种 Notch 配体[delta-like1(Dll1)、Dll3、Dll4、jag1 和 jag2],Notch 受体是由 2753 个氨基酸残基组成,胞外区包括 10~36 个

表皮细胞生长因子样(epidermal growth factor, EGF)重复序列、细胞膜旁的 3 个富半胱氨酸(cysteine-rich)的 LIN-12/Notch 重复序列(LIN-12/Notch repeat, LNR)、胞内区由 RAM 结构区、7 个锚蛋白重复序列(ankyrin repeats, ANK),2 个核定位信号(nuclear localization signal, NLS)分布在锚蛋白两端、转录激活区(translational active domain, TAD)及一个 PEST(praline-glutamate-serine-threonine-rich domain)序列组成^[9-10],见图 1、图 2。

1.2 Notch 受体蛋白的经典信号转导通路

在经典的 Notch 信号转导通路中,Notch 前体蛋白在高尔基体被 Furin 蛋白酶(S1 酶切)切割为成熟的 Notch 受体蛋白(异二聚体形式)并转运到细胞膜与邻近细胞上的配体相结合,激活 Notch 信号转导通路;再分别经由去整合素和金素蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease; ADAM10、17; S2 酶切), γ -分泌酶(γ -secretase)介导的水解过程,释放出 Notch 细胞内结构域片段(Notch intracellular domain, NICD);NICD 随后转入细胞核内与 CSL(CBF1/RBP-Jk/Su(H)/Lag1)结合,活化下游基因 Hes(hairy/enhancer of split)的转录表达^[11],该基因编码核碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)蛋白,继续影响下游基因的表达,参与调控各谱系细胞的发育、增殖及凋亡^[12],见图 3。其中 ADAM10 介导的是与配体相关的 Notch1 信号转导通路,而 ADAM17 介导的是不依赖配体的 Notch1 信号转导通路^[13],且 ADAM10 被证明在 Notch 信号转导通路中起着关键作用。

收稿日期:2012-05-31;修回日期:2012-09-11

作者简介:郑瑾,女,主治医师,医学博士,主要从事神经变性病的研究。

通讯作者:孙圣刚,男,教授,主任医师,医学博士,主要从事神经变性病的研究。

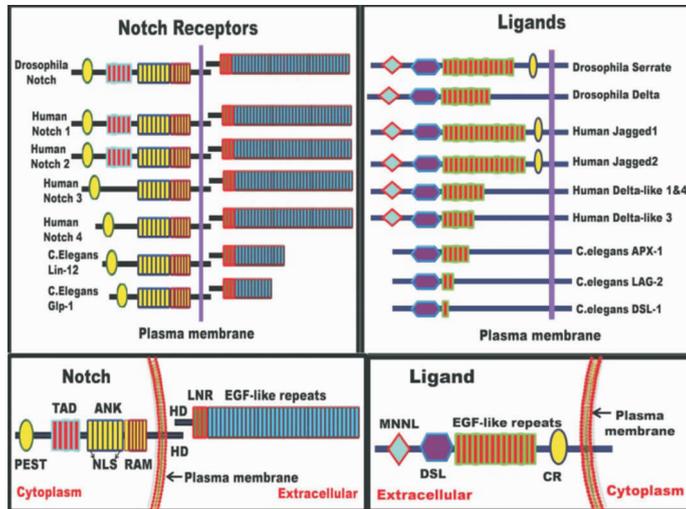


图 1 Notch 受体蛋白及其配体的结构^[9]

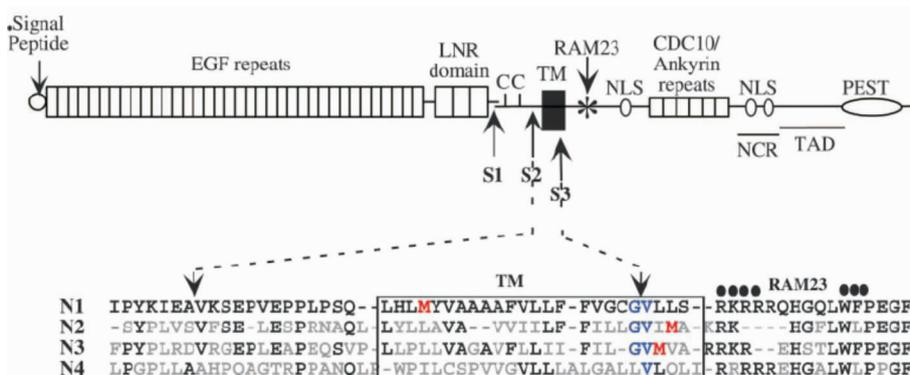


图 2 Notch 受体蛋白结构^[10]

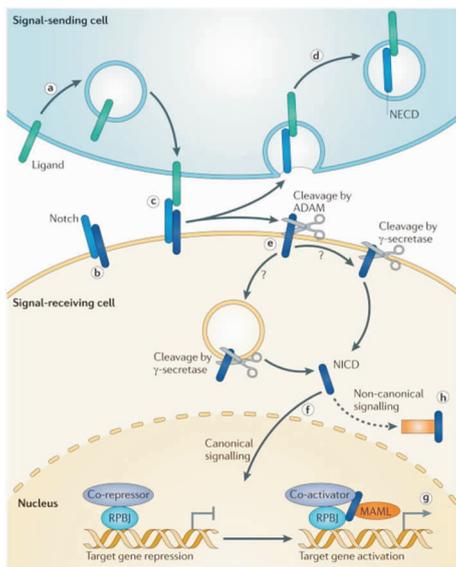


图 3 Notch 信号转导通路^[12]

相对集中在胚胎发育阶段并已被广泛接受,即 Notch 信号转导通路不仅能调节神经干细胞 (neural stem cell, NSCs) 的自我更新,使其维持于未分化状态;同时在胚胎发育的晚期,还能促进神经胶质细胞的形成^[14]。而近期的研究显示 Notch 受体蛋白及其信号转导通路在调节成年大脑的功能上也起着重要作用:①维持成年大脑中的 NSCs 的稳定状态;②参与长期调控神经系统发生,调节树突形态及成年海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 区新生神经元的复杂性^[14];③ Notch 信号转导通路能通过与 p53 共同作用,缩短端粒促进神经元凋亡^[15];④在神经元再生过程中抑制轴索的形成^[16];⑤淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 能通过稳定及上调 Notch 信号转导通路过程及相关因子 (如 NICD 等) 抑制神经元的分化^[17];⑥McDaniell、Joutel 及 Majewski 等的研究结果显示,Notch 信号转导通路中的关键因子的突变是引起 Allagile 综合征 (Jag-

对中枢神经系统 Notch 信号转导通路的研究,

ged1 基因突变)、CADASIL 病 (Notch3 基因突变) 及 Hajdu-Cheney 综合征的重要原因 (Notch2 基因突变)^[18-20], 虽然以上疾病都有不同的发病机制, 但都具有认知功能的改变及神经退行性变化等特点。综上所述, 所有证据都说明了 Notch 受体蛋白在成年大脑功能调节中的重要地位。

2 Notch 受体蛋白及其信号通路 与 AD 的关系

研究显示, Notch 受体蛋白在前脑中的表达分布如下: Notch1 受体蛋白主要分布于神经元、星形胶质细胞、祖细胞、室管膜细胞及内皮细胞中; Notch2 受体蛋白可能分布于前体细胞及神经元中; Notch3 受体蛋白可能分布于前体细胞中; Notch4 受体蛋白分布于内皮细胞中^[12], 见表 1。

越来越多的证据提示, Notch 受体蛋白及其信号通路与 AD 的发病机制有密切的关系: ① Berzovska 等使用免疫组织化学技术发现散发性 AD 患者大脑中的 Notch-1 受体蛋白水平比正常组明显增高, 尤其在海马区域的表达水平增高了 2 倍以上^[21]。② Placanica 等对正常野生型小鼠大脑中 γ -分泌酶的活性分析结果显示, 随着年龄的增加, γ -

分泌酶切割 Notch1 的活性下降 (可能引起神经退行性变化), 而切割 APP 相关的活性增高 (形成老年斑), 这一结果支持在 AD 动物模型中 Notch 信号转导通路异常变化的假说^[22-23]。③ 已证明早老素/ γ -分泌酶与 Notch 受体蛋白及其信号转导通路之间的关系, 即早老素/ γ -分泌酶通过酶切淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 产生 $A\beta$ 这一老年斑的主要组成部分, 其同样可以通过酶切 Notch 受体蛋白产生 NICD, 并介导下游的靶基因表达。④ 将与 AD 相关的早老素突变位点转入原代培养的大脑皮层神经元中并进行检测, 结果显示 Notch 信号转导通路相关因子发生改变^[24-25]。⑤ 很多研究支持 Notch 受体蛋白及其信号转导通路与 APP、APP 与 Numb (Notch 信号转导通路的抑制因子) 间的相互作用^[17, 26-30], 最近的研究显示异常调节 Numb 后, Notch 信号转导通路、早老素及 APP 的表达发生变化, 并造成以 AD 为主的神经退行性变化^[31]。这表明 Notch 受体蛋白及其信号转导通路的变化与 AD 的发生具有密切的相关性。

表 1 Notch 受体蛋白及配体在前脑中的表达^[12]

Notch 信号转导通路相关蛋白	在前脑中的表达位置
Notch1	神经元, 星形胶质细胞, 前体细胞, 室管膜细胞, 内皮细胞
Notch2	前体细胞? 神经元?
Notch3	前体细胞?
Notch4	内皮细胞
DLL1	神经祖细胞, 有丝分裂后期神经元?
DLL3	神经祖细胞?
DLL4	内皮细胞
JAG1	前体细胞, 神经祖细胞, 神经元
JAG2	神经元
DNER	神经元

注: DLL1: delta-like protein1; DNER; delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor; JAG1: jagged 1。

早老素 (presenilin, PS) 由位于人第 14 及第 1 号染色体的早老素 1、2 基因编码产生, 为家族性老年痴呆 (familial AD, FAD) 的主要致病基因之一。在已明确的 FAD 突变中早老素突变占 90% 左右, 并且 PS 基因突变能相对提高 $A\beta_{42}$ 产量, 并介导一系列病理变化, 最终导致 AD 的发生^[32]。Shen 等在条件性敲除成年小鼠前脑兴奋性神经元中的早老素基因模型中发现, 早老素基因的条件性缺失会引起包括神经退行性变化及痴呆这些 AD 的标志性变化, 亦从基因及分子生物学的角度证明了早老素与 AD 发病机制的重要关系, 并提出了早老素

假说^[33-34]。虽然众多研究都证明了早老素与 AD 的联系, 但是其中具体的分子生物学机制至今仍未阐明, 一定程度上限制了 AD 发病机制研究, 也阻碍了寻找新的治疗方法。

早老素是 γ -分泌酶的重要组成部分之一, 其余成分分别为, Aph-1、Pen-2、Nicastrin, 早老素/ γ -分泌酶是一种广泛分布于全身各细胞中的蛋白酶复合体, 能特异性切割包括 β 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 及 Notch 受体蛋白在内的多种一型跨膜蛋白, 释放底物蛋白的胞内功能域, 并激活底物蛋白的信号通路, 进而调控生物体的功

能^[35]。

APP 基因位于人第 21 号染色体^[36],其编码的一型跨膜糖蛋白依次通过 α -分泌酶、 β -分泌酶及 γ -分泌酶的膜外及膜内切割后,产生包括 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 的 $A\beta$ (其中 $A\beta_{42}$ 具有神经毒性)及 APP 胞内功能域 (APP intracellular domain, AICD),而当 APP 基因突变产生过量的 $A\beta_{42}$ 沉积,即形成 AD 的重要病理变化之一老年斑^[37]。

随着越来越多的早老素/ γ -分泌酶底物的发现 (大部分为调控细胞命运、迁移、神经突触生长等),因此推测早老素/ γ -分泌酶与 AD 发病机制的

关系可能为其底物参与并调控。目前为止,包括 APP 和 Notch 受体蛋白在内共有 91 种蛋白被发现为早老素/ γ 分泌酶的底物^[38] (见表 2),其中大部分为 I 型跨膜蛋白,如 Notch 受体蛋白等,除外还有少数 II 型跨膜蛋白,如 GnT-V (β 1, 6-acetylglucosaminyl transferase)等^[38]。早老素/ γ -分泌酶的众多底物虽然其功能各异,但鉴于 Notch 受体蛋白及其信号通路在中枢神经系统中的作用和其与 AD 的密切关系,推测早老素/ γ -分泌酶功能的紊乱可能异常调节 Notch 信号转导通路的正常功能,从而引起神经退行性变化并最终导致 AD 的发生发展。

表 2 早老素/ γ 分泌酶部分底物蛋白及其功能^[38]

底物	功能	酶切后产物	切割位置	早老素/ γ 分泌酶酶切后的生物学功能
A β PP	细胞连接,神经突触生长,蛋白运输	AAICDp3	EC, ICC, NCM	1. AD 发病机制 2. 转录水平上调节 Fe65 及 Tip60 神经退行性变化 3. n. d
ApoER2	脂代谢	AppoER2-ICD	n. d	转录水平上的调节
Notch1	信号受体;决定细胞命运,维持干细胞数量	NICDN β	C, NCM	转录水平上的调节 (CSL-介导) n. d.
Notch2	信号受体;决定细胞命运,维持干细胞数量	NICD	N	转录水平上的调节
Notch3	信号受体;决定细胞命运;维持干细胞数量	NICD	N	转录水平上的调节
Notch4	信号受体;决定细胞命运;维持干细胞数量	NICD	N	转录水平上的调节

注:IC:细胞内 (intracellular);EC:细胞外 (extracellular);n. d:尚未决定 (not determined);CM:条件性介质 (conditioned medium);C:细胞膜 (cytoplasm);N:细胞核 (nucleus)。

3 Notch 受体蛋白及其信号转导通路和缺氧与 AD 的相关性

缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 作为转录因子,由 HIF-1 α 与 HIF-1 β 共同组成,可调控全身许多基因的表达,参与调节包括血管舒缩、血管发生、红细胞生成、铁代谢、细胞周期调控、细胞增殖及死亡及能量代谢等生物学过程^[39]。在正常氧浓度下,其活性成分 HIF-1 α 经过脯氨酸羟化酶羟化,再由蛋白酶降解。当氧浓度下降时,HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合,转录至核内与缺氧应答因子 (hypoxia-response elements, HRE) 结合,启动下游靶基因的转录,帮助细胞对低氧环境产生应答。研究表明,缺氧状态下 HIF-1 α 广泛表达于大脑神经元,神经胶质细胞,室管膜及内皮细胞^[39],且许多研究也证明了缺氧诱导 HIF-1 α 通过多种机制,导致 AD 的发生^[40]。如激活的 HIF-1 α 通过诱导凋亡基因及促炎性因子的活化,导致神经元死亡^[3],并且 HIF-1 α 能提高 β 分泌酶主要成分 BACE1 的活性,令 APP 的产物 $A\beta$ 增加,加快 AD 的发生发展^[41]。但是也有作者认为小量 $A\beta$ ($2 \mu\text{m}$ 或者 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ 含羞草氨酸)通过诱导 HIF-1 α 保护神经元不受 $A\beta$ 毒

性的影响,并且过表达 HIF-1 α 能激活 HIF-1,从而抵抗 $A\beta_{1-42}$ 诱导的神经毒性^[42]。鉴于其分子机制的复杂性及不完整性,可能尚存在其它通路介导 HIF-1 α 调控 AD 的发病机制。近年来,一些对诸如肿瘤、脊椎退行性变等疾病的研究中发现缺氧状态下 HIF-1 α 可以通过激活 Notch 表达来抑制细胞朝特定方向分化,造成细胞异常增殖并早熟,进而促进疾病发生^[43],这些结果给 HIF-1 α /Notch 信号转导通路的相互作用提供了分子生物学上的支持,HIF-1 α 可能通过 Notch 信号通路引起 AD 的发生及发展,即 HIF- α 能通过调控 Notch 信号转导通路 (如各分泌酶活性及相关因子的稳定性等)从转录水平上调控靶基因的表达 (Hes1、Hes 5) 抑制神经元的分化,介导神经元凋亡;同时 HIF- α 能通过调控 Notch 信号转导通路影响胶质细胞活化、 $A\beta$ 沉积及其他 AD 相关病理变化 (如神经突触的形态及突触可塑性的改变等),但 Notch 信号转导通路和缺氧与 AD 的相关性尚需进一步的研究证实。

4 Notch 信号转导通路 with AD 发病机制相关性的研究设想

Notch 受体蛋白作为 I 型跨膜受体蛋白家族,

其信号转导通路结构虽然简单,但表达于全身各种细胞并影响各器官复杂的功能,以上各部分的叙述均提示了在中枢神经系统中 Notch 受体蛋白的重要作用,而我们对它的了解仍处于起步阶段。

总的来说,Notch 信号转导通路参与了中枢神经系统中各种重要的生理活动,包括在胚胎发育阶段维持神经干细胞数量及前体细胞的分化等;在成年中枢神经系统中的研究虽处于起步阶段,但目前的研究提示其可能单独或与其它因子一起共同参与调节神经元存活等重要功能,而这一假设为将来的研究提供了方向,即是否存在诱导因子影响 Notch 受体蛋白及其信号转导通路的活性? Notch 是否在成年中枢神经系统的神经元存活及其它细胞的增殖或分化中扮演着重要的角色及参与其分子生物学机制? 是否是早老素/ γ 分泌酶介导中枢神经系统退行性变化的直接底物? 是否与其它分子或信号转导通路(如 HIF 信号转导通路)共同作用而导致神经退行性变化? 更重要的是,了解 Notch 受体蛋白及信号转导通路在成熟神经元中的表达及功能对未来认识和治疗神经退行性疾病有极其深远的意义。

参 考 文 献

[1] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(3): 137-152.

[2] Hampel H, Prvulovic D, Faltraco F, et al. The future of Alzheimer's disease: The next 10 year. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(4): 718-728.

[3] Ogunshola OO, Antoniou X. Contribution of hypoxia to Alzheimer's disease: is HIF-1 α mediator of neurodegeneration? *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(22): 3555-3563.

[4] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat rev Drug discov*, 2011, 10(9): 698-712.

[5] Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(6): 1397-1409.

[6] Fedrizzi L, Carafoli E. Ca²⁺ dysfunction in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Biofactors*, 2011, 37(3): 189-196.

[7] Cai Z, Zhao B, Ratka A. Oxidative stress and β -amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 223-250.

[8] Woo HN, Park JS, Jo DG, et al. Alzheimer's disease and notch signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390

(4): 1093-1097.

[9] Zhou ZD, Kumari U, Tan EK, et al. Notch as a molecular switch in neural stem cells. *IUBMB Life*, 2010, 62(8): 618-623.

[10] Saxena MT, Schroeter EH, Kopan R, et al. Murine Notch homologs (N1-4) undergo presenilin-dependent proteolysis. *J Biological chemist*, 2001, 276(43): 40268-40273.

[11] Nakayama K, Nagase H, Koh CS, et al. γ -secretase-regulated mechanisms similar to Notch signaling may play a role in signaling events, including APP signaling, which leads to Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(6): 887-890.

[12] Ables JL, Breunig JJ, Rakic P, et al. Not (ch) just development: Notch signaling in the adult brain. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(5): 269-283.

[13] Bozkulak EC, Weinmaster G. Selective use of ADAM10 and ADAM17 in activation of Notch1 signaling. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(21): 5679-5695.

[14] Itmoyoshi I, Kageyama R. The role of Notch signaling in adult neurogenesis. *Mol Neurobiol*, 2011, 44(1): 7-11.

[15] Rerron SR, Marques-Torrejon MA, Farinas I, et al. Telomere shortening in Neural stem cells disrupts neuronal differentiation and neurogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29(46): 14394-14407.

[16] Bejjani RE, Hammarlund M. Notch signaling inhibits axon regeneration. *Neuron*, 2012, 73(2): 268-278.

[17] Oh SY, Chen CD, Abraham CR. Cell-type dependent modulation of Notch signaling by the amyloid precursor preoicin. *J Neurochem*, 2010, 113(1): 262-274.

[18] Tada M, Itoh S, Kawasaki N, et al. Functional analysis of the Notch Ligand Jagged1 missense mutant protein underlying Alagille syndrome. *FEBS J*, 2012, 279(12): 2096-2107.

[19] Herve D, Chabriat H. CADASIL. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(4): 269-276.

[20] Majewski J, Schwatzentruber JA, Samuels ME, et al. Mutation in Notch2 in families with Hajdu-Cheney syndrome. *Hum Mutat*, 2011, 32(10): 1114-1117.

[21] Berezovska O, Xia MQ, Hyman BT. Notch is expressed in adult brain, is coexpressed with presenilin-1, and is altered in Alzheimer diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998, 57(8): 738-745.

[22] Franberg J, Karlstrom H, Frykman S. γ -secretase dependent production of intracellular domains is reduced in adult compared to embryonic rat brain membranes. *PLoS ONE*, 2010, 5(3): e9772.

[23] Placanica L, Zhu L, Li YM. Gender- and age-dependent γ -secretase activity in mouse brain and its implication in sporadic Alzheimer disease. *PLoS ONE*, 2009, 4: E508.

[24] Veeraraghavalu K, Choi SH, Sisodia SS, et al. Presenilin 1

- mutants impair the self-renewal and differentiation of adult murine subventricular zone-neuronal progenitors via cell-autonomous mechanisms involving notch signaling. *J Neurosci*, 2010, 30(20): 6903-6915.
- [25] Song W, Nadeau P, Yankner BA, et al. Proteolytic release and nuclear translocation of Notch-1 are induced by presenilin-1 and impaired by pathogenic presenilin-1 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6959-6963.
- [26] Fischer DF, Van DR, Hol EM, et al. Activation of the Notch pathway in Down syndrome: cross-talk of Notch and APP. *FASEB J*, 2005, 19(11): 1451-1458.
- [27] Chen DC, Oh SY, Abranham CR, et al. Visualization of APP dimerization and APP-Notch2 heterodimerization in living cells using bimolecular fluorescence complementation. *J Neurochem*, 2006, 97(1): 30-43.
- [28] Fassa A, Mehta P, Efthimiopoulos S. Notch1 interacts with the amyloid precursor protein in a Numb-independent manner. *J Neurosci Res*, 2005, 82(2): 214-224.
- [29] Oh SY, Ellenstein A, Abraham CR, et al. Amyloid precursor protein interacts with notch receptors. *J Neurosci Res*, 2005, 82(1): 32-42.
- [30] Roncarati R, Sestan N, D' Adamio L, et al. The γ -secretase-generated intracellular domain of β -amyloid precursor protein binds Numb and inhibits Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(10): 7102-7107.
- [31] Kyriazis GA, Belal C, Sic LC, et al. Stress-induced switch in Numb isoforms enhances Notch-dependent expression of subtype-specific transient receptor potential channel. *J. Biol. Chem*, 2010, 285(9): 6811-6825.
- [32] Ho A, Shen J. Presenilins in synaptic function and disease. *Trends Mol Med*, 2011, 17(11): 617-624.
- [33] Lavado A, Lagutin OV, Oliver G. Prox 1 is required for granule cell maturation and intermediate progenitor maintenance during brain neurogenesis. *PLoS Biol*, 2010, 8(8): E1000460.
- [34] Saura CA, Choi SY, Shen J, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*, 2004, 42(1): 23-36.
- [35] Lleo A, Saura CA. γ -secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(12): 1513-1527.
- [36] Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease-causing mutations. *J Neurochem*, 2012, 120(S1): 3-8.
- [37] Zhang YW, Thompson R, Xu H, et al. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 2011, 4(1): 3.
- [38] Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of Presenilin/ γ -secretase. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(1): 3-28.
- [39] Correia SC, Moreira PI. Hypoxia-inducible factor 1: new hope to counteract neurodegeneration? *J Neurochem*, 2010, 112(1): 1-12.
- [40] Johnson EA. HIF takes it up a Notch. *Sci Signal*, 2011, 4(181): pe33.
- [41] Peers C, Dallas ML, Boycott HE, et al. Hypoxia and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1177(1): 169-177.
- [42] Soucek T, Cumming R, Dargusch R, et al. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron*, 2003, 39(1): 43-56.
- [43] Yang X, Klein R, Shen J. Notch activation induces apoptosis in neural progenitor cells through a p53-dependent pathway. *Dev Biol*, 2004, 269(1): 81-94.

静息态功能磁共振技术在阿尔茨海默病和轻度认知功能损害中的应用

周霞 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:静息态功能磁共振成像技术(rs-fMRI)作为一种先进的测量静息状态下脑部自发神经活动的方法,已广泛应用于阿尔茨海默病(AD)和轻度认知功能损害(MCI)的研究。近年来,采用包括功能连接、局部一致性、低频振幅及全脑图理论等分析方法进行研究,发现AD和MCI的脑区内及脑区间功能活动均有不同程度的改变,以默认网络(DMN)最为显

基金项目:安徽省自然科学基金项目(090413121);安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A170)

收稿日期:2012-05-18;修回日期:2012-07-11

作者简介:周霞(1987-),女,在读硕士研究生。

通讯作者:孙中武(1964-),男,教授、主任医师,医学博士、博士生导师,主要从事老年神经病学研究。Email:sunzhwu@hotmail.com。