



# Parvalbumin阳性神经元在阿尔茨海默病和精神分裂症认知障碍中的作用机制\*

姜禾佳 吴 藤 杨司宇 张晓琴\*\*

(宁波大学医学院, 浙江省病理生理学重点实验室, 宁波 315211)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和精神分裂症是两种发病过程截然不同的疾病,但临床上都表现出认知障碍.小清蛋白阳性神经元(parvalbumin positive interneurons, PV阳性神经元)是抑制性中间神经元,调控神经传递的兴奋/抑制平衡,参与Gamma神经振荡的形成,对信息处理、信号整合及输出极为重要,与学习记忆、注意、觉醒状态、社会交往等认知功能密切相关.PV阳性神经元对认知功能的调控,提示其在AD和精神分裂症发病中的共同参与作用.因此,本文对PV阳性神经元在AD和精神分裂症认知功能缺陷中的作用及其机制,以及以PV阳性神经元为靶点治疗认知障碍的研究进展进行综述.

**关键词** PV阳性神经元, 认知功能障碍, 阿尔茨海默病, 精神分裂症

**中图分类号** Q42, R749

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0054

认知功能是机体认识和获取知识的过程,涉及学习、记忆、思维、精神、情感等一系列心理和社会行为.认知功能障碍指与上述学习记忆以及思维判断有关的大脑高级加工过程出现异常,从而引起严重的学习记忆损伤、社交活动障碍等,以及相关的病理改变<sup>[1]</sup>.大脑神经环路及网络是维持正常的神经电活动和实现高级认知功能的基础,主要由提供兴奋性神经冲动的谷氨酸能神经元(glutamate principal neurons)和拥有抑制功能的 $\gamma$ -氨基丁酸能中间神经元(GABAergic interneurons)组成.小清蛋白阳性神经元(parvalbumin-positive interneurons, PV阳性神经元)是GABA能抑制性中间神经元的主要类型之一,通过调节与锥体神经元及其他抑制性中间神经元构成的微环路,维持正常神经环路及神经网络活动,从而参与认知功能的调控<sup>[2-3]</sup>.研究表明,PV阳性神经元表达异常、突触传递功能受损等病理改变引起的前额叶皮层及海马等神经环路功能障碍是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、精神分裂症、自闭症和抑郁症等出现认知功能缺陷的重要因素<sup>[4-5]</sup>.本文首先简要介绍PV阳性神经元的形态和功能,然

后重点综述PV阳性神经元在AD和精神分裂症的认知功能缺陷中的作用及其机制,以及以PV阳性神经元为靶点治疗认知障碍的研究进展,以期为不同疾病之间的药物研发起到借鉴和促进作用.

## 1 PV阳性神经元

大脑神经网络主要由谷氨酸能兴奋性神经元和GABA能抑制性中间神经元组成,其中GABA能中间神经元仅占神经元总量的10%~20%,却在调节和整合神经网络中发挥了关键作用.GABA能中间神经元种类繁多、形态多样,常见的分类方法是依据分子标记物的不同,将中间神经元分成5种类型,分别是:a.表达小清蛋白的PV阳性神经元;b.表达生长抑素(somatostatin, SOM)的神经元;c.表达神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)但不表达

\* 浙江省自然科学基金(LQ20C090002),宁波市自然科学基金(2018A610289, 2019A610278),天津科技大学食品营养与安全国家重点实验室开放基金(SKLFNS-KF-201902)和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 0574-87609580, E-mail: zhangxiaoqin1@nbu.edu.cn

收稿日期: 2020-03-05, 接受日期: 2020-04-14

SOM的神经元; d. 表达血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 的神经元; e. 表达胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 但不表达 SOM 和 VIP 的神经元<sup>[6]</sup>.

PV 阳性神经元是 GABA 能中间神经元的主要类型之一, 根据细胞形态不同分为多种亚型, 其中最常见的是篮状细胞 (basket cell) 和吊灯状细胞 (chandelier cell). 前者约占 PV 阳性神经元总量的 90%, 主要投射到锥体神经元的胞体和近端树突, 后者则只与锥体神经元的轴突起始部位形成突触<sup>[7]</sup>. PV 阳性神经元有丰富的树突结构, 使其能够与不同层次的细胞 (包括兴奋性神经元和其他抑制性神经元) 形成广泛的突触联系, 从而实现对神经环路的精细调控. 鉴于大多数 PV 阳性神经元具有明显的电生理特征 (例如快速放电型——动作电位持续时间短、放电频率高)<sup>[8]</sup> 和 PV 基因的高度选择性, 使 PV 阳性神经元易于被荧光蛋白标记和遗传学操控<sup>[9]</sup>. 因此, 目前我们对 PV 阳性神经元的认识远超其他类型的中间神经元.

目前认为 PV 阳性神经元只存在于灵长类和啮齿类动物的中枢和外周系统中特定的、基本上不重叠的神经细胞亚群, 在发育过程中出现较晚<sup>[10-11]</sup>, 参与调控海马齿状回新生神经元的分裂成熟、树突的发育及突触形成等<sup>[12]</sup>. 研究显示: 在 AD 小鼠模型中 PV 阳性神经元表达缺陷伴随海马神经发生异常<sup>[13]</sup>; GABA 能中间神经元 tau 蛋白的过度聚集导致成体海马神经发生障碍<sup>[14]</sup>. 文献报道特异性敲除 PV 阳性神经元的 *ErbB4* 基因 (精神分裂症的易感基因) 通过下调 BDNF/TrkB 信号通路抑制海马神经发生<sup>[15]</sup>; 运动通过增强 PV 阳性神经元依赖的海马神经发生改善精神分裂症样行为<sup>[16]</sup>. 这些研究表明, PV 阳性神经元的数量和功能缺陷是包括 AD 和精神分裂症在内的多种疾病神经发生异常的关键因素, 从而对相关疾病的认知功能也产生重要影响.

研究发现, PV 阳性神经元不仅参与了局部的神经微环路, 例如前馈抑制和反馈抑制功能<sup>[17-18]</sup>; 还参与了复杂的神经网络, 例如大脑发育“关键期”突触可塑性的调控<sup>[19-20]</sup>, 以及 Gamma 神经振荡的产生<sup>[21-22]</sup>. Gamma 神经振荡是神经网络活动的一种基本形态, 主要由抑制性中间神经元组成的网络产生, 可以易化突触传递和调节神经网络, 参与感觉特征绑定、选择性注意以及学习记忆等高级功能<sup>[23]</sup>. 由于 PV 阳性神经元参与调控的突触可塑

性和 Gamma 神经振荡都与认知功能密切相关, 因此从 PV 阳性神经元入手研究其对认知障碍 (多种神经精神疾病的临床表征之一) 的调控作用是合理的, 本文以 AD 和精神分裂症为例来进行详细说明.

## 2 PV 阳性神经元在 AD 认知功能缺陷中的作用

AD 是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经系统退行性疾病, 主要表现为年龄依赖性的学习能力下降、记忆丧失、语言表达困难等, 最终导致痴呆和死亡. AD 典型的病理特征是大脑中细胞外淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 的过度聚集形成的老年斑和细胞内 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结. 这些病理变化进一步导致树突棘减少、突触传递功能异常、神经元丢失等<sup>[24-26]</sup>.

针对 A $\beta$  诱导的病理变化及认知功能障碍的研究表明, A $\beta$  通过激活兴奋性神经元的谷氨酸 NMDA 受体, 引起兴奋性神经毒性, 导致树突棘减少<sup>[27-28]</sup>; 进一步引起兴奋性突触传递减弱, 影响突触可塑性, 导致长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 受到明显抑制, 而长时程抑制 (long-term depression, LTD) 得到加强, 从而引起学习记忆能力损伤等认知功能缺陷<sup>[29]</sup>. A $\beta$  不仅影响兴奋性神经元, 而且对以 PV 阳性神经元为代表的抑制性神经元也有显著影响. 研究表明, AD 患者或 AD 模型动物中 PV 阳性神经元的数量显著减少<sup>[30-33]</sup>, 且功能受损<sup>[34]</sup>, 而早期增强 PV 阳性神经元的活性可以改善认知功能损伤<sup>[35]</sup>. 临床上, FDA 批准 NMDA 受体拮抗剂美金刚 (memantine), 用于中重度 AD 的治疗<sup>[36]</sup>. 进一步的研究表明, 美金刚主要通过调控以快速放电型 PV 阳性神经元为主的抑制性中间神经元影响前额叶皮层兴奋/抑制平衡, 从而改善 AD 认知障碍<sup>[37]</sup>, 提示 PV 阳性神经元在 AD 中有重要作用.

越来越多的研究表明, 在 AD 患者以及 AD 动物模型中, 突触抑制和异常兴奋的神经网络活动可能是并存的<sup>[38-39]</sup>, 而 GABA 能抑制性神经元异常是导致 AD 发生过程中神经网络活动障碍的重要因素<sup>[40-41]</sup>. 例如, Busche 等<sup>[42]</sup> 发现 APP23 $\times$ PS45 小鼠的前额叶 II/III 层细胞超过 20% 的神经元显示超兴奋性, 在海马 CA1 区超过 25% 的神经元为过度兴奋神经元<sup>[43]</sup>. 进一步研究表明, 过度兴奋的锥体

神经元紧密聚集在斑块周围（间距小于 60  $\mu\text{m}$ ），同时 GABA 能抑制性神经元却在远离斑块的脑区大量出现<sup>[44]</sup>。提示这种由 AD 发病引起的兴奋性和抑制性突触在空间上的再分布导致了突触抑制功能减弱，从而发生部分神经元（主要是斑块周围的神经元）以及神经网络活动的过度兴奋，而 AD 后期出现的神经元活性低下可能是代偿效应所导致。有趣的是，这与临床上观察到的家族性 AD 及早发 AD 并发癫痫的现象相一致<sup>[45]</sup>。

研究表明， $\text{A}\beta$  过量表达也可诱导 GABA 能中间神经元，尤其是 PV 阳性神经元的表达和功能异常，导致神经环路及大脑网络活动障碍，进而引起 AD 认知功能障碍<sup>[46]</sup>。研究显示在 AD 患者或 AD 模型中存在大量中间神经元丢失，包括皮层和海马的 PV 阳性神经元<sup>[33, 47]</sup>。有报道，在 hAPP-J20 转基因小鼠模型  $\text{A}\beta$  的过量聚集使 PV 阳性神经元中电压门控钠离子通道 Nav1.1 表达下降，这可能使 PV 阳性神经元的活性降低，引起 Gamma 神经振荡异常，进而导致神经网络活动障碍表现出癫痫样神经放电，最终造成认知功能损伤<sup>[40]</sup>。近期一项研究发现， $\text{A}\beta_{1-42}$  寡聚体诱导 PV 阳性神经元和 SOM 神经元的突触损伤，而光遗传学调控这两类中间神经元改善海马神经网络活动和突触可塑性<sup>[48]</sup>。这些结果提示 PV 阳性神经元在  $\text{A}\beta$  引发的一系列病变中扮演不可或缺的角色。

由 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结是 AD 的主要病理特征之一。针对 tau 蛋白诱导的病理变化及认知功能障碍的研究表明，tau 蛋白过度磷酸化同样会导致 GABA 能中间神经元减少，以及大脑神经网络活动异常和认知功能障碍<sup>[49-51]</sup>。也有研究显示磷酸化的 tau 蛋白在 GABA 能中间神经元积聚，而过表达人源 tau 蛋白则会引起 GABA 能中间神经元活性降低和附近兴奋性神经元的过度激活<sup>[14, 52]</sup>。此外，最近一项研究发现，采用皮下注射 GABA<sub>A</sub> 激动剂加波沙朵（Gaboxadol, 3 mg/kg）的方法增强抑制性神经传递，可以挽救由 tau 蛋白诱导的成体海马神经发生障碍以及认知功能缺陷<sup>[14]</sup>。

### 3 PV阳性神经元在精神分裂症认知功能缺陷中的作用

精神分裂症是一种高度遗传的重性精神疾病，在临床上表现为阳性症状、阴性症状和认知功能缺陷<sup>[53]</sup>。精神分裂症患者认知损伤主要包括记忆力、

注意力、信息整合、执行能力等方面的功能缺陷，提示前额叶皮层以及海马神经环路功能紊乱是精神分裂症出现认知功能障碍的重要因素。基因型的改变可能会引起转录、翻译等蛋白质合成过程的紊乱，从而引发相关分子信号通路及神经功能障碍。精神分裂症常见的易感基因包括 *Discl*、*Nrg1*、*Shank1* 等。研究发现，*Discl*-L100P 单点突变小鼠大脑皮层和海马的 PV 阳性神经元表达异常<sup>[54]</sup>。*Discl* 位点损伤小鼠中也发现 PV 阳性神经元功能障碍并导致内侧丘脑至内侧前额叶的前馈抑制调节受损<sup>[55]</sup>。*Nrg1* 及其受体 *ErbB4* 组成的信号通路调控 PV 阳性神经元的活性，PV 阳性神经元中特异性敲除 *ErbB4* 基因引起树突棘和兴奋性突触减少，进而导致认知功能损伤<sup>[56]</sup>。*Shank1* 编码的蛋白质主要表达在海马 CA1 区的 PV 阳性神经元上，在 *Shank1* 突变小鼠中由于 PV 阳性神经元功能受损导致兴奋/抑制平衡紊乱，从而影响认知功能<sup>[57]</sup>。

精神分裂症认知功能缺陷与 Gamma 神经振荡异常有关，PV 阳性神经元在其中扮演了重要角色<sup>[58]</sup>。研究发现，精神分裂症患者或动物模型的多个脑区，包括前额叶皮层、内嗅皮层、丘脑和海马都出现 PV 阳性神经元的数量降低<sup>[59-62]</sup>，以及在 PV 阳性神经元中 GABA 合成酶减少<sup>[63]</sup>、GABA 转运蛋白减少<sup>[64]</sup> 和 NMDA 受体表达减少<sup>[60, 65]</sup>，提示 PV 阳性神经元在精神分裂症中的表达和功能缺陷。这种缺陷极易引起兴奋/抑制失衡，进一步导致 Gamma 神经振荡异常和认知障碍。精神分裂症患者的脑功能成像揭示了这种神经网络活动的失调<sup>[22, 66-67]</sup>。磁共振波谱分析显示精神分裂症病人兴奋性神经递质谷氨酸与抑制性神经递质 GABA 的比例改变与事件相关电位（event-related potential, ERP）异常及工作记忆缺陷有关<sup>[68]</sup>。由此可见，PV 阳性神经元参与调控的兴奋/抑制平衡影响精神分裂症认知功能。

大量关于精神分裂症的研究报道了 Gamma 神经振荡异常，但其具体表现形式呈现多样化，包括振幅降低<sup>[69]</sup> 或增加<sup>[70-71]</sup>、特定频段的 Gamma 波减少<sup>[72-73]</sup>，以及疾病特殊时间窗 Gamma 神经振荡减弱<sup>[74]</sup> 等。鉴于上述研究多是事件相关的，出现这种多样性很可能是所采用的认知任务本身的差异引起的<sup>[75]</sup>。由于 Gamma 神经振荡的产生依赖于抑制性中间神经元对兴奋性神经元执行强烈的协同抑制，因此精神分裂中常见的 GABA 能中间神经元（主要是 PV 阳性神经元）神经传递的缺陷被认为



是导致 Gamma 神经振荡异常的潜在机制<sup>[76-77]</sup>. 这也与前面阐述的精神分裂症中 PV 阳性神经元的表达和功能缺陷保持一致. 反之, 在精神分裂症动物模型中调控 PV 阳性神经元可以纠正 Gamma 神经振荡的异常及改善认知障碍<sup>[4, 74]</sup>. 值得注意的是, 前文提到 PV 阳性神经元主要包括两种亚型, 有研究认为是 PV 阳性神经元的篮状细胞, 而不是吊灯状细胞的变化导致了精神分裂中的 Gamma 神经振荡异常和认知功能损伤<sup>[77]</sup>, 但由于目前尚无法在细胞层面对这两种 PV 阳性神经元的亚型进行分开的调控, 因此还缺少最直接的证据.

#### 4 以PV阳性神经元为靶点治疗认知障碍的研究现状

基于 PV 阳性神经元在 AD 和精神分裂症认知障碍中的共同调控机制: GABA 能中间神经元, 尤其是 PV 阳性神经元的表达和功能缺陷, 导致神经环路及大脑网络活动异常 (以 Gamma 神经振荡异常为主要表现形式), 进而引起认知功能障碍. 在疾病模型中, 借助药理学、化学或光遗传学等方法调控 PV 阳性神经元的数量或活性可以改善神经网络活动和认知功能损伤. 例如: 用  $\alpha$  促黑色素细胞激素 ( $\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH) 处理 AD 小鼠可阻止其海马中 GABA 能神经元的丢失, 改善认知功能<sup>[78]</sup>; 在海马中移植 GABA 能中间神经元前体细胞可改善 A $\beta$  过表达小鼠的学习和记忆功能<sup>[79]</sup>; 增加 PV 阳性神经元的 Nav1.1 离子通道水平, 以提高 PV 阳性神经元活性, 减少 hAPP-J20 小鼠认知功能损伤<sup>[40]</sup>; 利用光遗传学选择性激活 AD 小鼠躯体感觉皮层中 PV 阳性神经元, 发现以 Gamma 频段的光或声音刺激 AD 小鼠, 观察到模型动物脑内斑块减少和学习记忆功能改善<sup>[80-81]</sup>. 调控 PV 阳性神经元对改善精神分裂症认知障碍同样有效. Mukherjee 等<sup>[74]</sup> 发现在青春期后期用化学遗传学激活 PV 阳性神经元, 可以持久地挽救神经网络功能障碍, 以及成年精神分裂症模型小鼠 (*LgDel<sup>+/-</sup>* mice) 的认知功能缺陷.

围绕 PV 阳性神经元突触前后相关受体为靶点进行的认知药物的开发也在进行中. 药理实验发现 5 $\alpha$  GABA<sub>A</sub> 受体激动剂能在一定程度上扭转精神分裂症相关的认知缺陷<sup>[82]</sup>. 另一项研究显示 GABA 受体激动剂丙泊酚 (Propofol) 能提高 AD 小鼠的认知功能<sup>[83]</sup>. 此外, 目前使用最广泛的 AD 治疗药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI), 如加兰他敏

(Galanthamine) 等<sup>[84]</sup>. 值得一提的是, 临床上也正在尝试通过激动乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR)、抑制胆碱酯酶等方法改善精神分裂症的认知障碍<sup>[85-86]</sup>, 进一步揭示了 AD 和精神分裂症可能存在共同的调控机制.

#### 5 总结和展望

AD 和精神分裂症是两种常见的都以认知功能障碍为特征的疾病, 但两者的发病机制不同: AD 的发病机制尚不明确, 目前以 A $\beta$  级联假说和 tau 蛋白假说为主; 精神分裂症的病理机制同样复杂, 包括神经发育障碍假说、NMDA 受体缺陷假说等. 值得注意的是, 两者的认知功能障碍都表现出与 PV 阳性神经元缺陷强烈的相关性. 因此, 本文立足于 PV 阳性神经元的基本结构功能及其在 AD 和精神分裂症认知功能障碍中的调控机制, 对其在两种疾病中的改变及其相关的实验证据进行了综述, 以期对相关研究的深入探索提供借鉴和支持.

包括 PV 阳性神经元在内的 GABA 能中间神经元之间存在着复杂而重要的相互作用, 它们和兴奋性神经元一起构建了精细的神经微环路和神经网络系统, 共同成为大脑认知功能正常运行的基础. 其中 PV 阳性神经元是被研究得最多的一种 GABA 能抑制性中间神经元, 这主要基于两方面的原因: a. PV 阳性神经元是皮层中最多的中间神经元 (占中间神经元总数的 40%<sup>[3]</sup>); b. PV 阳性神经元快速高频放电的特性使其在电生理记录中更具有区分度. 因此, 在 AD 和精神分裂症中, PV 阳性神经元也比其他中间神经元受到了更多的关注. 但是需要指出的是, 这种研究惯性使大多数文献报道的 PV 阳性神经元缺陷的结果缺乏特异性. 尽管有研究显示, AD 或精神分裂症患者的大脑也表现出 PV、SOM 和 VIP 等神经元的同步变化<sup>[87-89]</sup>, 暗示了多种中间神经元亚型在疾病中的作用. 但它们相互间的调控机制是怎样的, 如何共同影响神经网络及认知功能, 目前还不清楚. 因此, 尝试阐明不同的中间神经元亚型在认知功能中的潜在机制和作用权重是未来研究的重要方向.

#### 参 考 文 献

- [1] Dolan R J. Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 2002, 298(5596): 1191-1194
- [2] Hattori R, Kuchibhotla K V, Froemke R C, *et al.* Functions and dysfunctions of neocortical inhibitory neuron subtypes. *Nature*

- Neuroscience, 2017, **20**(9): 1199-1208
- [3] Tremblay R, Lee S, Rudy B. GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron*, 2016, **91**(2): 260-292
- [4] Ferguson B R, Gao W J. PV interneurons: critical regulators of E/I balance for prefrontal cortex-dependent behavior and psychiatric disorders. *Front Neural Circuits*, 2018, **12**: 37
- [5] Hu H, Gan J, Jonas P. Interneurons. fast-spiking, parvalbumin(+) GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science*, 2014, **345**(6196): 1255-1263
- [6] Defelipe J, Lopez-Cruz P L, Benavides-Piccione R, *et al.* New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat Rev Neurosci*, 2013, **14**(3): 202-216
- [7] Klausberger T, Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*, 2008, **321**(5885): 53-57
- [8] Kawaguchi Y, Katsumaru H, Kosaka T, *et al.* Fast spiking cells in rat hippocampus (CA1 region) contain the calcium-binding protein parvalbumin. *Brain Res*, 1987, **416**(2): 369-374
- [9] Hippenmeyer S, Vrieseling E, Sigrist M, *et al.* A developmental switch in the response of DRG neurons to ETS transcription factor signaling. *Plos Biol*, 2005, **3**(5): e159
- [10] Schlosser B, Klaus G, Prime G, *et al.* Postnatal development of calretinin- and parvalbumin-positive interneurons in the rat neostriatum: an immunohistochemical study. *J Comp Neurol*, 1999, **405**(2): 185-198
- [11] Qu G J, Ma J, Yu Y C, *et al.* Postnatal development of GABAergic interneurons in the neocortical subplate of mice. *Neuroscience*, 2016, **322**: 78-93
- [12] Song J, Sun J, Moss J, *et al.* Parvalbumin interneurons mediate neuronal circuitry-neurogenesis coupling in the adult hippocampus. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(12): 1728-1730
- [13] Verdager E, Brox S, Petrov D, *et al.* Vulnerability of calbindin, calretinin and parvalbumin in a transgenic/knock-in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mouse model of Alzheimer disease together with disruption of hippocampal neurogenesis. *Exp Gerontol*, 2015, **69**: 176-188
- [14] Zheng J, Li H L, Tian N, *et al.* Interneuron accumulation of phosphorylated tau impairs adult hippocampal neurogenesis by suppressing GABAergic transmission. *Cell Stem Cell*, 2020, **26**(3): 331-345
- [15] Zhang H, He X, Mei Y, *et al.* Ablation of ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons inhibits adult hippocampal neurogenesis through down-regulating BDNF/TrkB expression. *J Comp Neurol*, 2018, **526**(15): 2482-2492
- [16] Yi Y, Song Y, Lu Y. Parvalbumin interneuron activation-dependent adult hippocampal neurogenesis is required for treadmill running to reverse schizophrenia-like phenotypes. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 24
- [17] Gulyas A I, Megias M, Emri Z, *et al.* Total number and ratio of excitatory and inhibitory synapses converging onto single interneurons of different types in the CA1 area of the rat hippocampus. *J Neurosci*, 1999, **19**(22): 10082-10097
- [18] Norenberg A, Hu H, Vida I, *et al.* Distinct nonuniform cable properties optimize rapid and efficient activation of fast-spiking GABAergic interneurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**(2): 894-899
- [19] Wilson N R, Runyan C A, Wang F L, *et al.* Division and subtraction by distinct cortical inhibitory networks *in vivo*. *Nature*, 2012, **488**(7411): 343-348
- [20] Lee S H, Kwan A C, Zhang S, *et al.* Activation of specific interneurons improves V1 feature selectivity and visual perception. *Nature*, 2012, **488**(7411): 379-383
- [21] Cardin J A, Carlen M, Meletis K, *et al.* Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 2009, **459**(7247): 663-667
- [22] Sohal V S, Zhang F, Yizhar O, *et al.* Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 2009, **459**(7247): 698-702
- [23] 王静, 李伶俐, 邢国刚, 等. Gamma神经振荡产生机制及其功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(08): 688-693
- Wang J, Li X L, Xing G G, *et al.* *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2011, **38**(08): 688-693
- [24] Holtzman D M, Morris J C, Goate A M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science Translational Medicine*, 2011, **3**(77): 77sr1
- [25] Musiek E S, Holtzman D M. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nature Neuroscience*, 2015, **18**(6): 800-806
- [26] Selkoe D J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*, 2001, **81**(2): 741-766
- [27] Sinnen B L, Bowen A B, Gibson E S, *et al.* Local and use-dependent effects of beta-amyloid oligomers on NMDA receptor function revealed by optical quantal analysis. *J Neurosci*, 2016, **36**(45): 11532-11543
- [28] Hodson R. Alzheimer's disease. *Nature*, 2018, **559**(7715): S1
- [29] Mucke L, Selkoe D J. Neurotoxicity of amyloid beta-protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, **2**(7): a006338
- [30] Zallo F, Gardenal E, Verkhatsky A, *et al.* Loss of calretinin and parvalbumin positive interneurons in the hippocampal CA1 of aged Alzheimer's disease mice. *Neurosci Lett*, 2018, **681**: 19-25
- [31] Ali F, Baringer S L, Neal A, *et al.* Parvalbumin-positive neuron loss and amyloid-beta deposits in the frontal cortex of Alzheimer's disease-related mice. *J Alzheimers Dis*, 2019, **72**(4): 1323-1339
- [32] Mahar I, Albuquerque M S, Mondragon-Rodriguez S, *et al.* Phenotypic alterations in hippocampal NPY- and PV-expressing interneurons in a presymptomatic transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2016, **8**: 327
- [33] Sanchez-Mejias E, Nunez-Diaz C, Sanchez-Varo R, *et al.* Distinct disease-sensitive GABAergic neurons in the perirhinal cortex of Alzheimer's mice and patients. *Brain Pathol*, 2020, **30**(2): 345-363
- [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. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(2): 199-210
- [35] Hijazi S, Heistek T S, Scheltens P, *et al.* Early restoration of parvalbumin interneuron activity prevents memory loss and network hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2019[Epub ahead of print](DOI: 10.1038/s41380-019-0483-4)
- [36] Grossberg G T, Tong G, Burke A D, *et al.* Present algorithms and future treatments for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2019, **67**(4): 1157-1171
- [37] Povysheva N V, Johnson J W. Effects of memantine on the excitation-inhibition balance in prefrontal cortex. *Neurobiol Dis*, 2016, **96**: 75-83
- [38] Palop J J, Chin J, Roberson E D, *et al.* Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2007, **55**(5): 697-711
- [39] Selkoe D J. Early network dysfunction in Alzheimer's disease. *Science*, 2019, **365**(6453): 540-541
- [40] Verret L, Mann E O, Hang G B, *et al.* Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 2012, **149**(3): 708-721
- [41] Palop J J, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(12): 777-792
- [42] Busche M A, Eichhoff G, Adelsberger H, *et al.* Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*, 2008, **321**(5896): 1686-1689
- [43] Busche M A, Chen X, Henning H A, *et al.* Critical role of soluble amyloid-beta for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, **109**(22): 8740-8745
- [44] Grienberger C, Rochefort N L, Adelsberger H, *et al.* Staged decline of neuronal function in vivo in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 2012, **3**: 774
- [45] Difrancesco J C, Tremolizzo L, Polonia V, *et al.* Adult-onset epilepsy in presymptomatic Alzheimer's disease: a retrospective study. *J Alzheimers Dis*, 2017, **60**(4): 1267-1274
- [46] 刘运进, 潘洪玉, 孙秉贵. 老年痴呆症的突触和神经环路机制. *生命科学*, 2014, **26**(1): 15-26  
Liu Y J, Pan H Y, Sun B G. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2014, **26**(1): 15-26
- [47] Takahashi H, Brasnjevic I, Rutten B P, *et al.* Hippocampal interneuron loss in an APP/PS1 double mutant mouse and in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*, 2010, **214**(2-3): 145-160
- [48] Park K, Lee J, Jang H J, *et al.* Optogenetic activation of parvalbumin and somatostatin interneurons selectively restores theta-nested gamma oscillations and oscillation-induced spike timing-dependent long-term potentiation impaired by amyloid beta oligomers. *BMC Biol*, 2020, **18**(1): 7
- [49] Ahnaou A, Moechars D, Raeymaekers L, *et al.* Emergence of early alterations in network oscillations and functional connectivity in a tau seeding mouse model of Alzheimer's disease pathology. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 14189
- [50] Soler H, Dorca-Arevalo J, Gonzalez M, *et al.* The GABAergic septohippocampal connection is impaired in a mouse model of tauopathy. *Neurobiol Aging*, 2017, **49**: 40-51
- [51] Levenga J, Krishnamurthy P, Rajamohamedsait H, *et al.* Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, **1**: 34
- [52] Davila-Bouziguet E, Targa-Fabra G, Avila J, *et al.* Differential accumulation of Tau phosphorylated at residues Thr231, Ser262 and Thr205 in hippocampal interneurons and its modulation by Tau mutations (VLW) and amyloid-beta peptide. *Neurobiol Dis*, 2019, **125**: 232-244
- [53] Owen M J, Sawa A, Mortensen P B. Schizophrenia. *Lancet*, 2016, **388**(10039): 86-97
- [54] Lee F H, Zai C C, Cordes S P, *et al.* Abnormal interneuron development in disrupted-in-schizophrenia-1 L100P mutant mice. *Mol Brain*, 2013, **6**: 20
- [55] Delevich K, Jaaro-Peled H, Penzo M, *et al.* Parvalbumin interneuron dysfunction in a thalamo-prefrontal cortical circuit in Discl locus impairment mice. *eNeuro*, 2020, **7**(2): ENEURO.0496-19.2020
- [56] Yin D M, Sun X D, Bean J C, *et al.* Regulation of spine formation by ErbB4 in PV-positive interneurons. *J Neurosci*, 2013, **33**(49): 19295-19303
- [57] Mao W, Watanabe T, Cho S, *et al.* Shank1 regulates excitatory synaptic transmission in mouse hippocampal parvalbumin-expressing inhibitory interneurons. *Eur J Neurosci*, 2015, **41**(8): 1025-1035
- [58] 邓潇斐, 郭建友. Parvalbumin阳性中间神经元缺陷在精神分裂症病理机制中的作用. *心理科学进展*, 2018, **26**(11): 1992-2002  
Deng X F, Guo J Y. *Advances in Psychological Science*, 2018, **26**(11): 1992-2002
- [59] Beasley C L, Reynolds G P. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res*, 1997, **24**(3): 349-355
- [60] Bitanhirwe B K, Lim M P, Kelley J F, *et al.* Glutamatergic deficits and parvalbumin-containing inhibitory neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2009, **9**: 71
- [61] Pantazopoulos H, Lange N, Baldessarini R J, *et al.* Parvalbumin neurons in the entorhinal cortex of subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2007, **61**(5): 640-652
- [62] Zhang Z J, Reynolds G P. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2002, **55**(1-2): 1-10
- [63] Curley A A, Arion D, Volk D W, *et al.* Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: clinical, protein, and cell type-specific features. *Am J Psychiatry*, 2011, **168**(9): 921-929
- [64] Volk D, Austin M, Pierri J, *et al.* GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a

- subset of neurons. *Am J Psychiatry*, 2001, **158**(2): 256-265
- [65] Gonzalez-Burgos G, Lewis D A. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2012, **38**(5): 950-957
- [66] Malaspina D, Storer S, Furman V, *et al.* SPECT study of visual fixation in schizophrenia and comparison subjects. *Biol Psychiatry*, 1999, **46**(1): 89-93
- [67] Kraguljac N V, White D M, Reid M A, *et al.* Increased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2013, **70**(12): 1294-1302
- [68] Rowland L M, Summerfelt A, Wijtenburg S A, *et al.* Frontal glutamate and gamma-aminobutyric acid levels and their associations with mismatch negativity and digit sequencing task performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2016, **73**(2): 166-174
- [69] Haig A R, Gordon E, De Pascalis V, *et al.* Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clin Neurophysiol*, 2000, **111**(8): 1461-1468
- [70] Flynn G, Alexander D, Harris A, *et al.* Increased absolute magnitude of gamma synchrony in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 2008, **105**(1-3): 262-271
- [71] Del Pino I, Garcia-Frigola C, Dehorter N, *et al.* Erbb4 deletion from fast-spiking interneurons causes schizophrenia-like phenotypes. *Neuron*, 2013, **79**(6): 1152-1168
- [72] Spencer K M, Nestor P G, Niznikiewicz M A, *et al.* Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci*, 2003, **23**(19): 7407-7411
- [73] Uhlhaas P J, Linden D E, Singer W, *et al.* Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci*, 2006, **26**(31): 8168-8175
- [74] Mukherjee A, Carvalho F, Eliez S, *et al.* Long-lasting rescue of network and cognitive dysfunction in a genetic schizophrenia model. *Cell*, 2019, **178**(6): 1387-1402 e1314
- [75] Hunt M J, Kopell N J, Traub R D, *et al.* Aberrant network activity in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 2017, **40**(6): 371-382
- [76] Gonzalez-Burgos G, Lewis D A. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2008, **34**(5): 944-961
- [77] Lewis D A, Curley A A, Glausier J R, *et al.* Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 2012, **35**(1): 57-67
- [78] Ma K, McLaurin J. Alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential therapy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2017, **14**(1): 18-29
- [79] Tong L M, Djukic B, Arnold C, *et al.* Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in ApoE4 knock-in mice without or with Abeta accumulation. *J Neurosci*, 2014, **34**(29): 9506-9515
- [80] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, **540**(7632): 230-235
- [81] Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, *et al.* Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell*, 2019, **177**(2): 256-271. e222
- [82] Gill K M, Grace A A. The role of alpha5 GABAA receptor agonists in the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Pharm Des*, 2014, **20**(31): 5069-5076
- [83] Shao H, Zhang Y, Dong Y, *et al.* Chronic treatment with anesthetic propofol improves cognitive function and attenuates caspase activation in both aged and Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2014, **41**(2): 499-513
- [84] Long J M, Holtzman D M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 2019, **179**(2): 312-339
- [85] Beinat C, Banister S D, Herrera M, *et al.* The therapeutic potential of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor (alpha7 nAChR) agonists for the treatment of the cognitive deficits associated with schizophrenia. *CNS Drugs*, 2015, **29**(7): 529-542
- [86] Lewis A S, Van Schalkwyk G I, Bloch M H. Alpha-7 nicotinic agonists for cognitive deficits in neuropsychiatric disorders: a translational meta-analysis of rodent and human studies. *Progress in N-psycho pharmacology & Biological Psychiatry*, 2017, **75**: 45-53
- [87] Abbas A I, Sundiang M J M, Henoch B, *et al.* Somatostatin interneurons facilitate hippocampal-prefrontal synchrony and prefrontal spatial encoding. *Neuron*, 2018, **100**(4): 926-939. e3
- [88] Tsubomoto M, Kawabata R, Zhu X, *et al.* Expression of transcripts selective for GABA neuron subpopulations across the cortical visuospatial working memory network in the healthy state and schizophrenia. *Cereb Cortex*, 2019, **29**(8): 3540-3550
- [89] Chung H, Park K, Jang H J, *et al.* Dissociation of somatostatin and parvalbumin interneurons circuit dysfunctions underlying hippocampal theta and gamma oscillations impaired by amyloid beta oligomers *in vivo*. *Brain Struct Funct*, 2020, **225**(3): 935-954 (DOI: 10.1007/s00429-020-02044-3)



## The Roles and Mechanisms of Parvalbumin Positive Interneurons Underlying The Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease and Schizophrenia\*

JIANG He-Jia, WU Teng, YANG Si-Yu, ZHANG Xiao-Qin\*\*

(School of Medicine, Ningbo University, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) and schizophrenia are two different diseases, but both of them show cognitive dysfunction. Parvalbumin positive neurons (PV positive neurons) are one of inhibitory interneurons, which regulate the excitation/inhibition balance, and participate in the generation of gamma oscillation. They are pivotal for the processing of information, signal integration and output, and are closely related to cognitive functions such as learning and memory, attention, awakening state and social interaction. The regulation of PV positive neurons on cognitive function suggests that they are involved in the pathogenesis of AD and schizophrenia. Therefore, we will review the recent progress on the roles and the mechanisms of PV positive neurons underlying the cognitive dysfunction in AD and schizophrenia, as well as on the treatment of cognitive dysfunction through PV positive neurons.

**Key words** parvalbumin positive neurons, cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, schizophrenia

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0054

---

\* This work was supported by grants from The Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ20C090002), The Natural Science Foundation of Ningbo (2018A610289, 2019A610278), The Open Project Program of State Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Tianjin University of Science & Technology (SKLFNS-KF-201902), and The K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

\*\* Corresponding author.

Tel: 0574-87609580, E-mail: zhangxiaoqin1@nbu.edu.cn

Received: March 5, 2020 Accepted: April 14, 2020