

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170050

5-羟色胺受体对阿尔茨海默病的意义及相关药物研发进展

孙海涛¹, 巨淑慧¹, 庄建华², 李 澎², 马天君², 毛 蕾², 赵忠新², 尹 又^{2*}

1. 海军军医大学, 上海 200433

2. 海军军医大学附属长征医院神经内科, 上海 200003

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的痴呆类型之一。5-羟色胺(5-HT)受体介导的信号通路在 AD 发病过程中扮演着重要的角色,可通过调节胆碱能和谷氨酸能神经传递,改变认知能力,调节学习记忆功能。AD 患者常伴发抑郁、淡漠等情绪问题和无节制饮食等临床表现,上述症状均与 5-HT 受体介导的功能有关。增强 5-HT 受体介导的信号通路及研发增加突触间 5-HT 浓度的药物,已作为新的延缓 AD 疾病进展的治疗策略。本文以 5-HT 转导通路为目标的 AD 治疗策略作一综述。

[关键词] 5-HT;受体;阿尔茨海默病;药物

[中图分类号] R 749.1+6 **[文献标志码]** A

Significances of 5-HT receptors in Alzheimer disease and related drug research progress

SUN Hai-tao¹, JU Shu-hui¹, ZHUANG Jian-hua², LI Peng², MA Tian-jun², MAO Lei², ZHAO Zhong-xin², YIN You^{2*}

1. Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, Changzheng Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Alzheimer disease (AD) is one of the most common types of dementia. Serotonin (5-HT) plays an important role in the pathogenesis of AD, causing alterations in patients' cognitive abilities, as well as learning and memory capabilities, by regulating the cholinergic and glutamatergic neurotransmission through the signal transduction pathway. Patients suffer from emotional disorders including depression and apathy and clinical manifestations such as unrestrained diet, which are all related to the signaling function of 5-HT receptors. Strengthening the 5-HT receptor-mediated transduction pathway and increasing the concentration of synaptic 5-HT have been used as a novel therapy for delaying the progression of AD. This articles reviews the AD therapies targeting 5-HT transduction pathway.

[Key Words] 5-HT; receptors; Alzheimer disease; drugs

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的不可逆性中枢神经系统退行性病变。全球每 3 s 新发 1 例痴呆患者,2050 年患病人数将增至 1.3 亿^[1],而任何能够延缓 AD 疾病 5 年发生的药物至少可减少 43% 的患者^[2]。目前美国食品与药品监督管理局(FDA)批准的 AchEI、NMDA 受体拮抗剂仅延缓 AD 进展,而近期针对 A β 蛋白相关病理改变的免疫制剂均宣告失败。因此,以 5-羟色胺(5-HT)、Tau、 γ -分泌酶抑制剂 β 为靶点的药物研发再次成为研究热点。目前,越来

越多的证据表明,5-HT 受体,特别是 5-HT_{1A}、5-HT₄ 和 5-HT₆ 受体,与 A β 蛋白形成关系密切^[3-5]。本文就 5-HT 受体与 AD 的关系及各 5-HT 受体作为靶点药物的研发进展作一综述。

1 5-HT 受体与 AD

5-HT 受体至少包含 14 种亚型(表 1),除 5-HT_{3A/B} 受体为阳离子门控通道外,其余受体均与不同的 G 蛋白偶联受体(GPCRs)偶联,分别为 G_{ai/o} (5-HT_{1A~F} 和 5-HT_{5A/B} 受体)、G_{aq/11} (5-HT_{2A-C} 受

[收稿日期] 2017-01-18

[接受日期] 2017-09-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81171252,81070070,81371459,30900473),国家科技部十二五重大专项(2011ZXJ09202-015),国家科技支撑计划项目(2015BAI13B01),上海市自然科学基金(15ZR1414600),上海市科委“科技创新行动计划”(17411950104)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81171252, 81070070, 81371459, 30900473), the Twelfth Five-year Major Project of National Science and Technology (2011ZXJ09202-015), the National Science and Technology Support Program (2015BAI13B01), Natural Science Foundation of Shanghai (15ZR1414600), and Innovation Action Project of Shanghai Science and Technology Committee (17411950104)。

[作者简介] 孙海涛,海军军医大学海军临床医学专业 2013 级本科学员。E-mail: typhoid_mary920126@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885463, E-mail: yinyou179@163.com

体)、Gαs (5-HT₄、5-HT₆、5-HT₇ 受体)。大多数 5-HT受体位于突触后膜,5-HT_{1B/D}受体位于突触前膜,5-HT_{1A}受体在突触前/后膜均有分布^[2]。分布在突触间隙的 5-HT 受体是记忆形成过程的下流信号基础,该类受体介导的信号通路产物(蛋白质或 mRNA)表达与记忆形成过程的信息传递密切相关,特别是海马区和新皮质的记忆环路。AD 患者的主要改变在于认知功能的下降,主要表现为记忆功能的逐渐丧失^[6]。从记忆形成的基本环节分析,

AD 的发生与海马、皮质区的各类 5-HT 受体紧密相关,特别是 5-HT_{1A}、5-HT₄ 和 5-HT₆ 受体数量、亲和力改变在 AD 的病理改变中有重要意义。有研究报道,5-HT_{1A}受体参与海马区记忆形成重要环节,可影响学习和认知功能的改变^[2,5];5-HT₄受体介导海马突触间信息传递过程^[5],调节下游信号转导。AD 的发生与不同记忆形成区域、不同亚型 5-HT受体数量或亲和力改变紧密相关。

表 1 5-HT 受体各亚型的分布及功能作用

受体亚型	功能作用	分布部位
5-HT _{1A}	避免被动记忆	海马区
5-HT _{1B/D}	记忆损害、依赖于任务的选择性学习行为	额叶、海马区
5-HT _{2A}	行为固化和强制行为表现	Broca 区内侧隔斜角带
5-HT _{2B}	认知功能、感觉运动调控、选择性注意力、社会交往和学习记忆	Broca 区
5-HT _{2C}	抑郁、焦虑情绪	海马区
5-HT ₃	记忆功能损害、运动诱导海马区神经元生长和抗抑郁作用位点	海马区
5-HT _{4A/B/G/1}	记忆功能、记忆结构	海马区、纹状体、皮质区
5-HT ₅	空间定位和海马区相关的空间记忆	海马区、额叶
5-HT ₆	工具学习行为、行为灵活度、记忆回路结构、社会记忆、片段记忆、神经元分化、记忆结构	海马区、纹状体
5-HT ₇	空间记忆检索	海马区、中缝核

2 5-HT 受体及其相关药物研发进展

5-HT 信号通路激活有益于 AD 症状的改善,但由哪些亚型发挥作用还有待研究。目前,市面上超过 30% 的药物以 GPCRs 为靶点,部分药物以 5-HT受体为靶点。部分 5-HT 受体偶联 GPCRs 可调节淀粉样前体蛋白 (APP) 的分解过程,包括 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₄ 受体。5-HT₄受体可介导 APP 非淀粉样蛋白源性分解,减少 Aβ_{40/42} 蛋白分泌,增加 sAPPα 含量^[7]。而抑制 5-HT₆受体的活力有助于 AD 的改善,提高认知水平。以下将从 5-HT_{1A}、5-HT₄、5-HT₆、5-HT 再摄取转运体、多位点靶向治疗等 5 个方面进行介绍。

2.1 5-HT_{1A}受体及其药物研究 研究^[8]表明,AD 患者的记忆下降与海马、颞叶和额叶的 5-HT_{1A}受体数量下降有关;但是不论海马区突触后 5-HT_{1A}受体上调或下调,清晰记忆都会受损;5-HT 水平下降引起 5-HT_{1A}受体密度增加与认知功能下降相关联。健康人群中 5-HT_{1A}受体数量在人脑中处于波动状态,在不同的记忆任务中变化不同。模型研究显示,缺乏 5-HT_{1A}受体会出现海马区记忆功能受损。上述观点提示,不同脑区的 5-HT_{1A}受体上调、下调或“静默”参与记忆形成,影响认知功能的改变。因

此,5-HT_{1A}受体可能作为认知功能障碍新的治疗靶点。

调节 5-HT_{1A}受体可提高痴呆患者的认知能力。采用 5-HT_{1A}受体拮抗剂可治疗 AD 患者的认知缺陷^[6],这可能与降低 5-HT 的抑制作用,促进谷氨酸能和胆碱能神经传递有关。但是,迄今为止还没有 5-HT_{1A}受体拮抗剂应用于临床治疗。动物实验表明,5-HT_{1A}受体拮抗剂 Lecozotan (SRR-333)可以提高动物的记忆和认知能力;在人体研究中,显示单剂量 5 mg Lecozotan 可最大限度结合人脑中的 5-HT_{1A}受体。但是,AD 患者使用该药后会出现感觉异常、眩晕和视觉障碍等,Lecozotan 的临床二期试验失败可能与其不良反应有关^[1]。5-HT_{1A}受体部分激活剂坦度螺酮 (Tandospirone) 和丁螺环酮 (Buspirone) 对于痴呆的精神行为症状治疗有效^[8-10],而以 Tandospirone 作为添加药物配合哌罗匹隆可增强精神分裂症患者的陈述记忆。Brexipiprazole 作为一种 5-HT_{1A}受体部分激活剂,具备 5-HT 和多巴胺活性,可改善认知缺陷^[10]。5-HT_{1A/7}双受体激活剂 8-OH-DPAT 也可提高记忆功能^[11]。关于 5-HT_{1A}受体拮抗剂/兴奋剂的药理作用、药代动力学研究、安全性、耐受性研究以及临床试验都还有待于进一步研究。5-HT_{1A}受体药物与作用详见表 2。

表 2 5-HT_{1A}受体药物与作用

类 型	名 称	作 用	参考文献
5-HT _{1A} 部分受体激活剂	Brexiprazole	改善认知缺陷	[10]
	Buspirone	损害记忆	[8,10]
	Tandospirone	抗遗忘作用	[9-10]
5-HT _{1A/7} 双受体激活剂	8-OH-DPAT	提高记忆功能	[10]
	8-OH-DPAT	不能提高记忆功能	[11]
5-HT _{1A} 受体拮抗剂	Lecozotan(SRR-333)	提高学习记忆功能	[1]

2.2 5-HT₄受体及其药物研究 5-HT₄受体是G蛋白偶联的跨膜蛋白,主要分布于边缘系统,如海马区、额叶等与学习和记忆相关的脑区,尤其是海马区的突触后膜^[12]。5-HT₄受体在记忆与学习过程中有非常重要的地位,5-HT₄受体可刺激海马区表达学习行为相关性蛋白的表达,如BDNF、AKT、CREB。激活5-HT₄受体可降低CA1区锥体细胞的后超极化电流,从而增加神经元兴奋性。此外,5-HT₄受体关联的非受体型酪氨酸激酶Src的磷酸化作用可活化胞外信号调节激酶(ERK),参与海马区突触可塑性调节,特别是长时程突触减弱(LTD)的调节。

5-HT₄受体的缺失可能导致胆碱能系统出现适应性改变,这一改变使长期记忆低于基线水平。即使仅有5-HT₄受体的缺失也会加重记忆损害^[10]。这可能是使用AchEI类药物只能缓解症状的原因所在。不论是在体内还是体外试验,刺激5-HT₄受体都可以激活非淀粉样蛋白通路产生

sAPP,同时可以抑制胞外A β 的沉积并增加神经元存活率^[13]。但是关于5-HT₄受体与sAPP之间关系还需要更进一步阐明,如5-HT₄配体对于记忆的潜在效应是否是因为降低了A β 聚积还是通过其他方式影响记忆功能。

目前,临床上已开展多项针对5-HT₄受体激动剂的AD药物试验。结果发现,PRX-3140可以促进认知和记忆功能,减缓AD患者的发病进程^[1];cisapride和Tegaserod则由于严重的心血管不良反应已被终止临床试验;而高度选择性受体激动剂prucalopride因不增加患者QT间期,有可能成为新的治疗药物^[14]。一期临床试验证明,部分受体激活剂PF-04995274可提高认知节点^[1];RQ-9已经通过临床一期试验,结果表明该分子可以改善认知功能^[1]。而动物实验^[10]表明,SL65.0155可增强记忆功能,加强突触生长。上述结果表明,5-HT₄受体是AD治疗非常有前景的一个靶向分子。5-HT₄受体药物与作用详见表3。

表 3 5-HT₄受体药物与作用

类 型	名 称	作 用	参考文献
5-HT ₄ 受体激活剂	PRX-3140	促进认知和记忆功能	[1]
5-HT ₄ 部分受体激活剂	Cisapride	严重的心脏不良反应,退出临床试验	[14]
	Tegaserod	严重的心脏不良反应,退出临床试验	[14]
	Prucalopride	改善认知记忆功能	[14]
	SC53116	增强LTP、提高记忆	[9]
	PF-04995274	提高认知节点	[1]
	RQ-9	改善认知功能	[1]
	SL65.0155	增强记忆功能、加强突触生长	[10]
	RS67333	抑制A β 生成、促进神经存活	[7]

2.3 5-HT₆受体及其药物研究 5-HT₆受体属于5-HT能受体超家族,分布于介导认知的海马区、皮质、纹状体^[15],与情感紊乱、认知障碍都有关联^[2]。AD发病过程中伴有5-HT₆受体和信号级联反应的改变,但5-HT₆受体在AD发病机制中的地位还不明确,虽然选择性5-HT₆受体拮抗剂idalopirdine已应用于中度AD患者,但是实际效果还需进一步观察。

经莨菪碱处理的大鼠,海马CA3区5-HT₆受

体显著增加;选择性5-HT₆受体拮抗剂SB-399885可促进记忆巩固、降低15个脑区5-HT₆受体表达以及促进伏隔核、尾状核和纹状体的5-HT₆受体数量上调/下调;SB-258585作用类似^[1]。SB-271046用于阻断5-HT₆受体评估大鼠认知功能和工作记忆^[2]。

选择性5-HT₆受体兴奋剂WAY-18117可损伤社会认知记忆功能;EMD 386088损害记忆巩固

和短期记忆但对长期记忆没有影响^[11]。而 5-HT₆ 受体拮抗剂可以逆转非空间认知记忆和工作记忆巩固的缺陷^[2]。在 AD 的药物治疗研究方面,一些 5-HT₆ 受体拮抗剂已经成功开展一期临床实验,甚至是二期/三期临床试验。SB-742457 已经在轻中度 AD 患者人群中完成 4 项二期试验,包括剂量范围试验及 SB-742457 和多奈哌齐联合使用的探索性研究^[1]。结果显示,SB-742457 能够中度提高轻中度 AD 患者认知记忆功能。Lu-AE-58054 (SGS-518) 或 Idalopirdine 联合多奈哌齐的疗

效^[1,10-11]均优于单一使用多奈哌齐^[14]。而其他的 5-HT₆ 受体拮抗剂 PF-05212377/SAM-760, SUVN-502、AVN-322、PRX-07034 等尚处于不同时期临床试验阶段。此外,丹吡芙蓉(dimebolin)在二期试验中表现出非常好的结果,但在三期试验中无预期效果。非活化剂量的 5-HT₆ 受体兴奋剂 E-6801 可协同提高非活性剂量的多奈哌齐效果^[1]。关于 5-HT₆ 受体的药物研究仍需进一步展开。5-HT₆受体药物与作用具体见表 4。

表 4 5-HT₆ 受体药物与作用

类型	名称	作用	实验类型	参考文献
选择性拮抗剂	SB-399885	促进记忆巩固、激活记忆储存	动物实验	[1]
	SB-258585	提高学习行为和操作性学习行为	动物实验	[1]
	SB-271046	提高认知记忆和工作记忆	动物实验	[1]
	SB-742457	提高认知记忆功能	临床二期	[1]
	Lu-AE-58054(SGS-518)	提高认知记忆功能	临床三期	[1]
	Idalopirdine	提高多奈哌齐治疗效果	临床二期	[1,10-11]
	PF-05212377/SAM-760	提高认知记忆功能	临床二期	[1]
	SUVN-502	提高认知记忆功能	临床试验	[1]
	AVN-322	提高认知记忆功能	临床试验	[1]
	PRX-07034	提高认知记忆功能	临床试验	[1]
	丹吡芙蓉(dimebolin)	改善记忆功能	临床三期	[1]
	P7C3	促进神经形成,保留丢失神经元	临床前试验	[1]
选择性激动剂	WAY-18117	损害社会认知记忆功能	动物实验	[1]
	EMD 386088	损害记忆巩固和短期记忆	动物实验	[8]
	E-6801	协同提高多奈哌齐效果	临床前试验	[1]

2.4 5-HT 再摄取转运体及其药物研究 AD 患者不仅有认知功能损害,还伴有情绪功能的紊乱,5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)氟西汀和 AchEI 类药物卡巴拉汀联合使用极大改善了患者的日常活动和整体功能。短效 SSRIs 可减少 AD 大鼠模型中 Aβ 蛋白的产生;而长效 SSRIs 也可降低 APP/PS1 大鼠的 Aβ 蛋白。人体研究中,长效 SSRIs 舍曲林也可降低 Aβ 蛋白的产生及其健康人群脑脊液中的浓度^[14]。在未来的 AD 治疗中,SSRIs 的作用在临床试验会得到更多的关注。

2.5 多位点靶向治疗 联合 5-HT 受体调节和抑制乙酰胆碱降解的多位点靶向治疗策略应用于 AD 可能是未来有意义的研究方向。Donecopride 是结合了 5-HT₄ 受体兴奋作用和胆碱酯酶抑制作用的新式分子,通过抑制胆碱酯酶的催化位点(CAS)抑制乙酰胆碱降解,活化 5-HT₄ 受体促进乙酰胆碱的释放从而保留胆碱能效应。而且 Donecopride 可通过阻断 AchE 的外周阴离子位点(PAS)抑制 Aβ 蛋

白的聚积,活化 5-HT₄ 受体促进 sAPP 的生成,从而减缓 AD 的发展进程。Donecopride 在多个位点具有多种效应,减少了药物相互作用,减少治疗剂量以及并发症^[11]。但是临床前随访调查需要确认 Donecopride 同时作用于 2 个位点产生的治疗作用是否优于同时服用分别针对 2 个靶点药物组合。以 5-HT₄ 受体和 5-HT₆ 受体为靶点的 MTDLs 治疗策略也在研发之中。

3 5-HT 受体波动的病理意义及 SSRIs 类药物应用前景

不同亚型的 5-HT 受体的波动是促进 AD 病情演变的重要因素。Cavallaro^[16]的动物实验结果表明,记忆训练的开展可以明显改变部分亚型 5-HT 受体(Htr2c、Htr3a 和 Htr6)的表达水平,这种分子水平的改变具有时效性^[16]。换言之,5-HT 受体参与记忆训练导致的记忆编码,随着记忆训练的结束,局部 5-HT 受体的表达水平也会恢复基线水平。如果进行长期的记忆训练,可以保持局部 5-HT 受

体高水平表达状态。而 Haahr 等^[17]开展的研究表明,5-HT₄受体参与人类记忆编码与强化的过程,并提出海马区越低水平的 5-HT₄受体代表了越完善的事件记忆功能。在动物实验中发现记忆功能的变化与受体水平波动相互影响。随着记忆训练的开展,大鼠记忆功能的改变伴随着 5-HT₄受体表达的上调;而改变刺激受体也能够促进记忆功能的改善^[17]。尽管 Lai^[18]提出位于 AD 患者额叶颞叶的 5-HT₄受体的亲和力及表达水平在病程进展中不发生变化,但是并未提及及其他类型受体的改变,也并未提及及其他脑区的受体改变。5-HT 受体时空分布规律与 AD 的病情进展存在密切联系;同时通过外部干预方式影响记忆功能可以调节 5-HT 受体水平,进一步延缓 AD 病情转变。因此,明确 5-HT 受体时空分布及其上游调控信号以及下游调控通路对于控制 AD 病情发展具有重要意义。尽管已有报道提出 5-HT 受体可以直接调节胆碱能、谷氨酸能神经信号传递,间接控制 AD 病情发展,但是该结论还需要进一步的研究支持^[6]。另一方面,5-HT 受体表达水平直接影响 AD 的病情进展。长期应用 5-HT₄受体激活剂可以直接减少 AD 模型大鼠,特别是海马区 A β 蛋白以及神经纤维结的形成。5-HT 受体也可以间接通过激活改变 M₁受体介导的信号通路,进而减少 A β 蛋白沉积^[13,15]。值得思考的是,5-HT 受体介导的直接还是间接作用对于减少 A β 蛋白更有意义以及 5-HT 受体激活剂/拮抗剂在人体是否可以产生与 AD 模型大鼠相同的结果,不同 5-HT 受体偶联的信号通路产生对于 AD 患者的认知功能下降有何作用^[11]。尽管针对 5-HT 受体为靶点的临床药物研究并没有完全展开,但从现有的相关药物试验以及针对 AD 患者焦虑、抑郁等情绪改变采用 SSRIs 治疗的结果来看,SSRIs 减少人 A β 蛋白为治疗策略的临床试验具有较好的研究前景。该试验安全性高,耐受程度高,可以开展长期随访研究,有助于进一步明确 5-HT 受体对 AD 意义以及其治疗价值。

4 小结及展望

综上所述,AD 的发生与 5-HT 受体存在广泛的联系。特别是以 5-HT_{1A}、5-HT₄ 和 5-HT₆ 受体为靶点的治疗药物正逐渐受到关注。在 AchEI、

NMDA 受体拮抗剂基础上,联合使用以 5-HT 受体为靶点的治疗策略有可能成为未来的研究热点。既往 AD 药物研发失败的经验表明,对已表现临床症状的轻中度、甚至重度 AD 患者进行干预,即使有效改善部分病理改变,仍不能获得显著的临床获益,提示失败原因可能为干预时机过晚,或因缺乏明确的生物学标志物而存在诊断的不准确性等。因此,在未来的研究中,要聚焦以生物标志物为诊断导向的 Preclinical AD(临床前 AD)、更早期遗忘型轻度认知障碍(aMCI)的干预。总之,虽然 AD 药物研发目前进入困惑与低谷期,但包含 5-HT 受体靶点的多靶点联合治疗极有可能成为未来的 AD 临床药物研发的热点方向之一。

参考文献

- [1] RAMIREZ M J, LAI M K, TORDERA R M, et al. Serotonergic therapies for cognitive symptoms in Alzheimer's disease: rationale and current status[J]. *Drugs*, 2014, 74 (7):729-736.
- [2] CODONY X, VELA J M, RAMIREZ M J. 5-HT₆ receptor and cognition[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11 (1): 94-100.
- [3] RAMIREZ M J. 5-HT₆ receptors and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(2):15.
- [4] ROBERT S J, ZUGAZA J L, FISCHMEISTER R, et al. The human serotonin 5-HT₄ receptor regulates secretion of non-amyloidogenic precursor protein[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48):44881-44888.
- [5] TSANG S W, KEENE J, HOPE T, et al. A serotonergic basis for hyperphagic eating changes in Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1-2):151-155.
- [6] PEREZ-GARCIA G, MENESES A. Memory formation, amnesia, improved memory and reversed amnesia: 5-HT role[J]. *Behav Brain Res*, 2008, 195(1):17-29.
- [7] CHO S, HU Y. Activation of 5-HT₄ receptors inhibits secretion of beta-amyloid peptides and increases neuronal survival[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203(1):274-278.
- [8] LEZOUALC'H F. 5-HT₄ receptor and Alzheimer's disease: the amyloid connection[J]. *Exp Neurol*, 2007, 205 (2): 325-329.
- [9] AMAT-FORASTER M, LEISER S C, HERRIK K F, et al. The 5-HT₆ receptor antagonist idalopirdine potentiates the effects of donepezil on gamma oscillations in the frontal cortex of anesthetized and awake rats without affecting sleep-wake architecture[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113 (Pt A): 45-59.

- [10] GIANNONI P, GAVEN F, DE BUNDEL D, et al. Early administration of RS 67333, a specific 5-HT₄ receptor agonist, prevents amyloidogenesis and behavioral deficits in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013,5:96.
- [11] CLAEYSEN S, BOCKAERT J, GIANNONI P. Serotonin; a new hope in Alzheimer's Disease? [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015,6(7):940-943.
- [12] SATO S, MIZUKAMI K, ASADA T. A preliminary open-label study of 5-HT_{1A} partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007,10(2):281-283.
- [13] TESSEUR I, PIMENOVA A A, LO A C, et al. Chronic 5-HT₄ receptor activation decreases A β production and deposition in hAPP/PS1 mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2013,34(7):1779-1789.
- [14] HAGENA H, MANAHAN-VAUGHAN D. The serotonergic 5-HT₄ receptor: a unique modulator of hippocampal synaptic information processing and cognition [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017,138:145-153.
- [15] LEZOUALC'H F, ROBERT S J. The serotonin 5-HT₄ receptor and the amyloid precursor protein processing[J]. *Exp Gerontol*, 2003,38(1-2):159-166.
- [16] CAVALLARO S. Genomic analysis of serotonin receptors in learning and memory[J]. *Behav Brain Res*, 2008,195(1):2-6.
- [17] HAAHR M E, FISHER P, HOLST K, et al. The 5-HT₄ receptor levels in hippocampus correlates inversely with memory test performance in humans[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013,34(11):3066-3074.
- [18] LAI M K, TSANG S W, FRANCIS P T, et al. [³H] GR113808 binding to serotonin 5-HT₄ receptors in the postmortem neocortex of Alzheimer disease: a clinicopathological study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003,110(7):779-788.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军

