



$\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体在阿尔茨海默病中的作用*

丁道波^{1,2)} 牟文君²⁾ 李鑫²⁾ 陈欢^{1,2)} 侯宏卫^{1,2)} 胡清源^{1,2)}**⁽¹⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 烟草生物学效应重点实验室, 郑州 450001; ⁽²⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200

摘要 随着全球人口老龄化的加剧, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发病率持续上升, 目前已成为最常见的神经退行性疾病之一。尽管研究人员对 AD 的病理特征有深入的了解, 如淀粉样斑块、Tau 蛋白异常磷酸化形成神经元纤维缠结等, 但其确切的病因和发病机制仍不完全清楚。 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 是中枢神经系统中重要的乙酰胆碱受体亚型, 广泛分布于大脑的多个区域, 尤其是与学习和记忆相关的海马和皮质区域, 在神经递质释放、神经可塑性、细胞信号转导以及炎症反应中发挥重要功能。近年来, $\alpha 7$ nAChR 在 AD 中的作用受到广泛关注。研究表明, $\alpha 7$ nAChR 参与 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 代谢、Tau 蛋白磷酸化、神经炎症反应、氧化应激等 AD 发病进程中的多个重要环节, 提示 $\alpha 7$ nAChR 在 AD 的发病机制中扮演着重要角色, 有望作为 AD 潜在治疗靶点。本综述旨在总结 $\alpha 7$ nAChR 与 AD 发病的关联及其研究进展, 为未来的疾病治疗提供可能的研究方向。

关键词 阿尔茨海默病, $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体, β 淀粉样蛋白, Tau 蛋白, 神经炎症

中图分类号 Q2, Q25

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0112

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统的进行性神经退行性疾病, 以记忆力减退、认知功能障碍和行为改变为主要临床特征^[1]。流行病学研究显示, AD 是老年人中最常见的痴呆形式, 其发病率随年龄增长而上升^[2]。随着病程的发展, 患者的日常生活能力逐渐下降, 最终可能完全丧失自理能力。据阿尔茨海默病协会和世界卫生组织估计, AD 占有痴呆症病例的 60%~70%, 全球有超过 5 500 万人受其影响。到 2050 年, 该病例数估计将增加一倍^[3]。AD 的病理特点包括神经元纤维缠结、 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块的形成、神经元减少和突触损害等, 尤其表现为在海马脑区、皮质脑区的神经元损伤和大脑萎缩^[4]。

乙酰胆碱受体在大脑中广泛分布, 与 AD 之间存在密切关联。乙酰胆碱受体包括两种, 即烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs) 和毒蕈碱乙酰胆碱受体 (mAChRs)。这两类受体在维持认知行为中都起着重要作用。许多研究利用 [³H]-烟碱和 [³H]-乙酰胆碱作为 AD 患者大脑皮层的结合位点, 用以评估 AD 患者中乙酰胆碱受体的数量和功能状态的变

化。结果表明, 随着 nAChRs 和 mAChRs 这两种受体数量的减少, 其结合位点也随之减少^[5-6]。在动物和人类中开展的研究发现, nAChRs 的 $\alpha 4\beta 2$ 亚型和 $\alpha 7$ 亚型占据了大脑中主要部分, 并已被证明在改善认知功能中发挥作用^[7]。在近期的 AD 研究中, 揭示了 $\alpha 7$ nAChR 在多个重要生物学过程中扮演关键角色。研究表明, $\alpha 7$ nAChR 通过调节 A β 代谢进而影响 A β 的形成、沉积和清除^[8]。此外, $\alpha 7$ nAChR 还能影响 Tau 蛋白的磷酸化状态, 进而影响神经元功能^[6]。 $\alpha 7$ nAChR 还可以调节神经炎症反应, 减少氧化应激对神经元的损害^[9]。同时, 一些研究已经证明, $\alpha 7$ nAChR 通过激动剂、正向变构调节剂促进认知功能和神经保护^[6]。因此, 本综述将从 $\alpha 7$ nAChR 影响 A β 代谢、Tau 蛋白磷酸化、神经炎症反应和氧化应激等进程进行详细综述, 以期开发新的治疗策略提供潜在靶点。

* 北京生命科技研究院 (2023000CB0030, 2023100CC0180) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0371-67672727, E-mail: qsfetc@163.com

收稿日期: 2024-03-19, 接受日期: 2024-05-15

1 $\alpha 7$ nAChR的基础生物学特性

$\alpha 7$ nAChR是由5个相同的 $\alpha 7$ 亚基组成,形成同源五聚体。每个亚基由502个氨基酸和4个跨膜结构域(M1、M2、M3和M4)组成^[10](图1)。M2结构域是离子通道的主要组成部分,N端的肽可以与M2结构域中的氨基酸残基相互作用,从而改变通道的构象和电荷分布。这种相互作用可以促进正离子流入通道,增加通道的通透性^[11]。 $\alpha 7$ nAChR由位于15号染色体q14的*CHRNA7*基因编码,该基因全长75 000 bp,包含1个1 509 bp的cDNA、10个外显子和9个内含子。研究表明,由第4、第6和第7外显子编码的蛋白质结构构成了 $\alpha 7$ nAChR激动剂的结合位点。当激动剂与 $\alpha 7$ nAChR结合时,能引起中心离子通道的开放,导致 Ca^{2+} 迅速流入细胞。 $\alpha 7$ nAChR通过调节 Ca^{2+} 的流入,增强神经递质(如乙酰胆碱、多巴胺、谷氨酸等)的释放,进而调节神经元之间的通讯^[12]。 $\alpha 7$ nAChR正向变构调节剂的结合位点位于胞外区域,在五聚体的两个相邻亚基的交界处。正向变构调节剂的结合会增强 $\alpha 7$ nAChR的活性,导致更多的 Ca^{2+} 流入细胞,从而增加神经细胞的兴奋性^[13]。

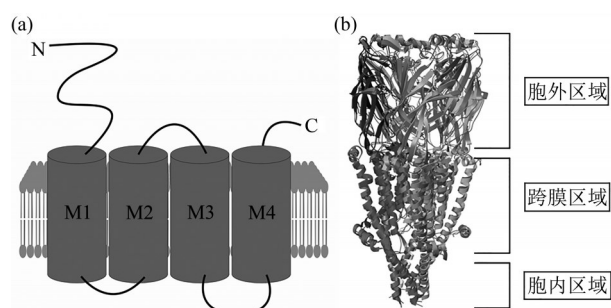


Fig. 1 Diagram of $\alpha 7$ nAChR structure

图1 $\alpha 7$ nAChR结构示意图

(a) M1、M2、M3和M4是 $\alpha 7$ nAChR的跨膜结构域,(b)未结合天然配体形式的人源 $\alpha 7$ nAChR示意图(PDB ID-7EK1)。

$\alpha 7$ nAChR在大脑多个区域广泛分布,尤其集中于海马、皮层、杏仁核和基底前脑等区域^[14]。在海马和皮层, $\alpha 7$ nAChR受体的分布与学习、记忆形成及认知功能密切相关,参与调节突触可塑性和神经网络的稳定性^[15]。杏仁核是处理情绪反应,尤其是恐惧和焦虑的脑区。通过调节杏仁体中的信号传递, $\alpha 7$ nAChR可能影响情绪反应的强度和持续时间^[16]。在基底前脑, $\alpha 7$ nAChR的作用与注意

力和觉醒状态的调控相关。这些区域在维持警觉状态、注意力集中以及执行功能等方面起着关键作用^[17]。因此, $\alpha 7$ nAChR在维持大脑功能和神经系统的正常运作中起着关键作用。

2 $\alpha 7$ nAChR在AD发病进程的影响

2.1 $\alpha 7$ nAChR影响A β 的形成、沉积和清除

研究表明, $\alpha 7$ nAChR通过多种机制影响A β 的形成、沉积和清除。

首先, $\alpha 7$ nAChR通过调节神经递质的释放,间接影响A β 的形成。 $\alpha 7$ nAChR激活可以促进乙酰胆碱、谷氨酸等神经递质的释放,这些神经递质通过激活5-羟色胺受体、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)等参与调控淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的加工过程。乙酰胆碱可以增加 α 分泌酶的活性,进而促进APP沿非淀粉样蛋白生成途径加工,减少A β 的形成^[18-19]。然而,也有一些研究报告截然相反的结果。星形胶质细胞是中枢神经系统中最丰富的细胞类型,它们在AD中扮演着关键角色。研究发现, $\alpha 7$ nAChR的过度激活可能会导致星形胶质细胞功能紊乱,从而加重A β 的积累^[20]。

其次, $\alpha 7$ nAChR直接参与A β 的沉积过程。Cao等^[21]使用APPswe/PSEN1dE9双转基因小鼠模型,以PNU-282987为特异性激动剂研究AD小鼠病理的变化,结果表明,激活 $\alpha 7$ nAChR可减少海马中A β 诱导的突触损失和A β 的沉积,维持海马突触的整体结构,从而改善APPswe/PSEN1dE9双转基因小鼠的学习和记忆能力。

$\alpha 7$ nAChR还可以与A β 直接结合,这种结合可能导致受体的功能改变,影响钙离子通道的活性,进而影响神经细胞的生存^[22]。在A β 形成前期,神经元细胞最初可能过表达 $\alpha 7$ nAChR试图恢复神经元细胞中的钙信号转导,以保持正常的神经元功能。Ren等^[23]使用人体神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞稳定过表达 $\alpha 7$ nAChR,在添加1 $\mu\text{mol/L}$ A β_{1-42} 寡聚物(A β O)的情况下,研究 $\alpha 7$ nAChR表达水平的变化是否会改变A β 的神经毒性,结果发现, $\alpha 7$ nAChR过量表达可以提高SYP、SNAP-25和PSD-95等神经突触相关蛋白质的表达水平,减弱A β 对这些突触蛋白表达的抑制作用及神经毒性。然而,神经元细胞上的 $\alpha 7$ nAChR长期暴露于高水平的可溶性A β 可能导致这些受体脱敏,并容易与A β 一起发生内吞作用。当A β 在细胞内达到毒性水

平时, $A\beta$ 斑块可随之形成。同时, 过度的 $A\beta$ 与 $\alpha 7nAChR$ 的结合, 可能会导致 Ca^{2+} 内流量, 进而引发神经元的毒性反应, 如氧化应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡等, 最终导致神经元损伤和死亡。使用星形胶质细胞和神经元共培养系统的体外研究表明^[24], 纳摩尔水平的可溶性 $A\beta$ 在与星形胶质细胞 $\alpha 7nAChR$ 结合后, 会导致谷氨酸释放异常和突触外 NMDAR 的过度激活, 从而导致谷氨酸兴奋性毒性的建立, 最终导致神经元死亡。

再次, $\alpha 7nAChR$ 还参与调控 $A\beta$ 清除。激活 $\alpha 7nAChR$ 可以促进小胶质细胞活化, 增强其对 $A\beta$ 的吞噬能力^[25]。多项实验表明, 通过使用 $\alpha 7nAChR$ 激动剂调节星形胶质细胞, 可能在疾病早期阶段阻止 $A\beta$ 的扩散^[26-27]。然而, 也有一些研究并没有观察到 $\alpha 7nAChR$ 激动剂能够有效阻止 $A\beta$ 的扩散^[28]。这可能是因为 $\alpha 7nAChR$ 的激活对 $A\beta$ 的清除作用并不强。因此, 关于 $\alpha 7nAChR$ 激动剂是否能够阻止 $A\beta$ 的扩散, 目前的研究结果并不一致, 需要进一步的研究来阐明。 $\alpha 7nAChR$ 还可能影响血脑屏障的完整性, 间接影响 $A\beta$ 清除。 $\alpha 7nAChR$ 功能受损可能导致血脑屏障的通透性增加, 使得外周循环中的 $A\beta$ 更易进入大脑, 同时降低大脑清除 $A\beta$ 的效率, 最终导致 $A\beta$ 在大脑中的积累^[29]。因此, $\alpha 7nAChR$ 在 $A\beta$ 的形成、沉积和清除过程中发挥着复杂的作用, 这对于理解其在 AD 发病机制中的作用至关重要。

2.2 $\alpha 7nAChR$ 影响 Tau 蛋白磷酸化

Tau 蛋白是微管稳定相关蛋白, 其异常磷酸化会导致微管结构破坏, 进而形成神经纤维缠结, 是 AD 的主要病理特征之一^[30]。研究发现, $\alpha 7nAChR$ 能够通过多种信号转导途径影响 Tau 蛋白的磷酸化状态。激活 $\alpha 7nAChR$ 能够增加细胞内的 Ca^{2+} 浓度, 进而激活一系列下游信号分子, 如蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 以及糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 等, 这些激酶都能够直接或间接地调节 Tau 蛋白的磷酸化水平, 从而影响 Tau 蛋白的磷酸化和神经元纤维缠结的形成^[31-34]。ABT107 是一种高亲和力、高选择性的 $\alpha 7nAChR$ 部分激动剂, Bitner 等^[35] 通过对小鼠、大鼠和猴子急性给药, 发现 ABT-107 可增加信号转导分子细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的磷酸化水平, 改善实验动物的

学习和记忆功能。同时, 在 AD 转基因小鼠皮下注射 ABT-107 10 d 后发现, GSK-3 β 在 Ser9 位点的磷酸化导致其活性降低, 进而降低了 Tau 过磷酸化水平。 $\alpha 7nAChR$ 与 Tau 蛋白磷酸化之间的关系还会受到 $\alpha 7nAChR$ 的表达水平、激活状态以及与其他信号分子的相互作用等多种因素影响^[36]。总之, $\alpha 7nAChR$ 与 Tau 蛋白磷酸化之间的相互作用在不同的生理和病理条件下有所不同, 这些相互作用对于维持神经细胞的正常功能至关重要, 可能有助于缓解 AD 病程的发展。

2.3 $\alpha 7nAChR$ 影响炎症反应

在 AD 的病理过程中, 神经炎症是一个重要的环节。长期的炎症环境不仅会加速 $A\beta$ 的沉积, 还会导致神经细胞的损伤和死亡, 加剧疾病的发展^[37]。胆碱能抗炎通路是机体自身的一种重要抗炎机制, 该通路通过迷走神经的作用, 释放乙酰胆碱, 乙酰胆碱通过作用于 $\alpha 7nAChR$ 来发挥抗炎作用^[38-39]。当 $\alpha 7nAChR$ 被激活时, 可以抑制炎症关键转录核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 的激活, 减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子产生, 从而发挥抗炎作用^[40]。Wang 等^[41] 在星形胶质细胞原代培养实验中发现, 烟碱通过激活 $\alpha 7nAChR$ 发挥作用, 阻止 $A\beta$ 诱导的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放。此外, $\alpha 7nAChR$ 还可以通过 JAK2-STAT3 信号通路调节炎症反应和细胞的抗炎状态^[42]。同时, 激活胆碱能抗炎通路还可能改善神经元的通信功能, 通过保护突触健康, 维持神经传递物质的平衡, 从而对抗 AD 引起的认知功能下降^[43-44]。总之, $\alpha 7nAChR$ 可通过激活胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用, 减轻神经炎症, 保护神经细胞, 在调节 AD 相关炎症过程中起着重要作用。

2.4 $\alpha 7nAChR$ 影响氧化应激反应

氧化应激是 AD 发展进程的关键因素之一, 氧化应激会导致活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, ROS 过量积累会破坏细胞膜的完整性, 损伤细胞内蛋白质、脂质和核酸, 最终导致细胞功能障碍或死亡^[9, 45]。 $\alpha 7nAChR$ 通过多种机制介入氧化应激过程, 从而影响 AD 发展进程。首先, $A\beta$ 与 $\alpha 7nAChR$ 结合可以直接引发氧化应激反应。 $A\beta$ 与 $\alpha 7nAChR$ 结合可导致 Ca^{2+} 内流增加, 进而刺激 ROS 的产生^[34]。其次, $\alpha 7nAChR$ 还可以通过影响细胞内信号通路调节氧化应激反应。研究发

现, $\alpha 7$ nAChR 可以激活下游的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, 激活 Akt 可以抑制细胞凋亡, 增强细胞对氧化应激的抵抗力^[46]。Guo 等^[47]使用大鼠原代海马神经元细胞进行实验研究, 发现染料木素能够通过 $\alpha 7$ nAChR 激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的活化, 进而增加抗氧化酶的表达量, 如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px), 降低 A β 引起的氧化应激损伤, 保护神经元。Zhao 等^[5]使用低浓度烟碱刺激小鼠海马细胞系 HT-22 细胞, 发现激活 $\alpha 7$ nAChRs/Erk1/2 信号通路可以降低 H₂O₂ 诱导的氧化应激并发挥神经保护作用。NF- κ B 信号通路在不同的细胞和生理环境中可能会有不同的效应。在某些情况下, 它可能需要被抑制以防止过度的炎症反应。而在其他情况下, 它可能会被激活以提供抗氧化保护。因此, $\alpha 7$ nAChR 还可以通过激活 NF- κ B 信号通路, 调节抗氧化酶的表达, 如 SOD 和 GSH-Px, 进一步增强细胞对 ROS 的清除能力^[48-49]。最后, $\alpha 7$ nAChR 还可通过减少炎症因子的释放, 从而间接降低 ROS 的产生, 减轻氧化应激^[50]。Yamini 等^[18]使用 C57BL/6 小鼠构建 AD 模型后, 使用 $\alpha 7$ nAChR 选择性激动剂 GTS-21 给药 21 d, 并用 Morris 水迷宫 (morris water maze, MWM) 和新物体识别 (novel object recognition, NOR) 进行神经行为评估, 发现 $\alpha 7$ nAChR 激活能够改善小鼠记忆和识别能力。同时, GTS-21 治疗还能显著降低大脑皮层和海马区的氧化应激、炎症标志物和胆碱能功能障碍^[51]。综上所述, $\alpha 7$ nAChR 的激活对氧化应激反应具有保护作用, 可以通过多种途径减轻氧化应激引起的损伤和炎症反应, 对 AD 的发展进程产生影响。

3 $\alpha 7$ nAChR 作为 AD 治疗靶点的研究进展

$\alpha 7$ nAChR 存在于神经元和星形胶质细胞上。在 AD 细胞模型中, $\alpha 7$ nAChR 与神经元膜上的可溶性 A β 形成复合物, 从而诱导受体脱敏和复合物的内化^[24, 52]。随后, 神经元释放 A β - $\alpha 7$ nAChR 复合物, 该复合物被星形胶质细胞吞噬, 随后星形胶质细胞裂解释放 A β 斑块。可溶性 A β 还与星形胶质细胞膜上的 $\alpha 7$ nAChR 相互作用, 并诱导这些受体的过度表达^[53]。从长远来看, A β 导致 Ca²⁺ 通过 $\alpha 7$ nAChR 流入星形胶质细胞, 进而触发星形胶质

细胞过量释放谷氨酸。谷氨酸过度激活突触外 NMDA 受体, 从而导致谷氨酸兴奋性毒性的建立, 最终导致神经元死亡。总体而言, $\alpha 7$ nAChR、星形胶质细胞和可溶性 A β 之间存在异常相互作用。因此, 开发针对该受体的激动剂作为治疗手段已成为研究焦点。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂通过激活 $\alpha 7$ nAChR, 有望改善神经元功能, 减轻 A β 的毒性影响, 从而改善 AD 患者的认知能力和日常生活能力。近年来, 已有多项临床试验评估 $\alpha 7$ nAChR 激动剂在 AD 治疗中的安全性和有效性。一项针对 $\alpha 7$ nAChR 激动剂 ABT-126 的临床试验研究^[54]表明, 与安慰剂组相比, ABT-126 能够在一定程度上改善患者的认知功能, 尤其是在注意力和执行功能方面, 但一些患者也会出现轻到中度的不良反应, 如恶心和头痛。另一项针对 $\alpha 7$ nAChR 的新型部分激动剂 Encenicline (EVP-6124) 的临床结果表明^[55], EVP-6124 在提高 AD 患者的认知功能方面显示出一定的潜力, 且具有良好的耐受性和安全性。此外, $\alpha 7$ nAChR 部分激动剂 GTS-21 (DMXB-A) 的临床试验中表明^[56], 该药剂能够改善轻度至中度 AD 患者的认知功能。

目前, 以 $\alpha 7$ nAChR 为治疗靶点的药物临床研究结果表明, 该类化合物对 AD 患者具有改善和治疗作用, 但尚未达到广泛应用于临床的程度, 其药物研发仍面临多项挑战^[57]。首先, 药物的特异性是一个关键问题, 因为 $\alpha 7$ nAChR 广泛分布于中枢神经系统和外周组织中, 特异性低的激动剂可能会影响多个生理过程, 导致非预期的副作用。因此, 开发高特异性、能够精确靶向大脑中 $\alpha 7$ nAChR 的药物是一大挑战。其次, 即使是特异性较高的药物, 也可能伴随着副作用, 如心脏问题、消化系统反应等, 这些副作用可能限制了药物的临床应用和患者的耐受性。最后, 药物递送方法也是一个挑战。中枢神经系统具有血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 这对药物分子而言是一个重要的自然屏障, 限制了很多潜在治疗药物的大脑内递送。开发能有效穿越 BBB, 且能在大脑中适当释放的药物递送系统, 是实现 $\alpha 7$ nAChR 靶向治疗的关键。总之, 虽然针对 $\alpha 7$ nAChR 的 AD 治疗策略具有潜力, 但要克服上述问题和挑战, 还需进一步的研究和创新。

4 总结及展望

$\alpha 7$ nAChR 在神经系统中的广泛分布, 其在 AD

中的作用已被广泛研究。 $\alpha 7$ nAChR在减少A β 生成和沉积、降低Tau蛋白磷酸化水平、减轻神经炎症和氧化应激反应以及保护神经元等方面十分重要,尤其在AD发病早期具有调节作用,这些研究结果强调了 $\alpha 7$ nAChR作为AD治疗潜在靶点的重要性。尽管 $\alpha 7$ nAChR药物开发面临着特异性、副作用和精准递送等挑战, $\alpha 7$ nAChR依旧是AD研究中一个有希望的治疗靶点。深入研究 $\alpha 7$ nAChR在AD治疗中的作用至关重要,这将有助于促进基于 $\alpha 7$ nAChR的新型AD治疗策略的发展,为AD患者提供更有效的治疗选择方案和药物。

参 考 文 献

- [1] Dubois B, Villain N, Frisoni G B, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(6): 484-496
- [2] Zhang X X, Tian Y, Wang Z T, *et al.* The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, **8**(3): 313-321
- [3] Gąsiorowski K, Brokos J B, Sochocka M, *et al.* Current and near-future treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*, 2022, **20**(6): 1144-1157
- [4] Martinez J L, Zammit M D, West N R, *et al.* Basal forebrain cholinergic neurons: linking down syndrome and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 703876
- [5] Zhao J, Yu L, Xue X, *et al.* Diminished $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) rescues amyloid- β induced atrial remodeling by oxi-CaMKII/MAPK/AP-1 axis-mediated mitochondrial oxidative stress. *Redox Biol*, 2023, **59**: 102594
- [6] Burns L H, Pei Z, Wang H Y. Targeting $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors and their protein interactions in Alzheimer's disease drug development. *Drug Dev Res*, 2023, **84**(6): 1085-1095
- [7] Zhou C, Gu W, Wu H, *et al.* Bidirectional dopamine modulation of excitatory and inhibitory synaptic inputs to subthalamic neuron subsets containing $\alpha 4\beta 2$ or $\alpha 7$ nAChRs. *Neuropharmacology*, 2019, **148**: 220-228
- [8] Hascup E R, Sime L N, Peck M R, *et al.* Amyloid- β_{42} stimulated hippocampal lactate release is coupled to glutamate uptake. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 2775
- [9] Ganguly U, Kaur U, Chakrabarti S S, *et al.* Oxidative stress, neuroinflammation, and NADPH oxidase: implications in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 7086512
- [10] Liu W, Li M D. Insights into nicotinic receptor signaling in nicotine addiction: implications for prevention and treatment. *Curr Neuropharmacol*, 2018, **16**(4): 350-370
- [11] Bondarenko V, Chen Q, Singewald K, *et al.* Structural elucidation of ivermectin binding to $\alpha 7$ nAChR and the induced channel desensitization. *ACS Chem Neurosci*, 2023, **14**(6): 1156-1165
- [12] Dineley K T, Pandya A A, Yakel J L. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, **36**(2): 96-108
- [13] Yadav N, Thelma B K. Deletion induced splicing in RIC3 drives nicotinic acetylcholine receptor regulation with implications for endoplasmic reticulum stress in human astrocytes. *Glia*, 2023, **71**(5): 1217-1232
- [14] Descarries L, Gisiger V, Steriade M. Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol*, 1997, **53**(5): 603-625
- [15] Wang J Y, Zhang Y, Chen Y, *et al.* Mechanisms underlying antidepressant effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on CUMS model rats based on hippocampal $\alpha 7$ nAChR/NF- κ B signal pathway. *J Neuroinflammation*, 2021, **18**(1): 291
- [16] Miguelez Fernández A M M, Molla H M, Thomases D R, *et al.* Prefrontal $\alpha 7$ nAChR signaling differentially modulates afferent drive and trace fear conditioning behavior in adolescent and adult rats. *J Neurosci*, 2021, **41**(9): 1908-1916
- [17] Yun Y, Wang X, Xu J, *et al.* Optogenetic stimulation of basal forebrain cholinergic neurons prevents neuroinflammation and neuropsychiatric manifestations in pristane induced lupus mice. *Behav Brain Funct*, 2023, **19**(1): 11
- [18] Yamini P, Ray R S, Yadav S, *et al.* $\alpha 7$ nAChR activation protects against oxidative stress, neuroinflammation and central insulin resistance in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 2022, **217**: 173402
- [19] Chen S, Xu D, Fan L, *et al.* Roles of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in epilepsy. *Front Mol Neurosci*, 2021, **14**: 797253
- [20] Fontana I C, Kumar A, Nordberg A. The role of astrocytic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2023, **19**: 278-288
- [21] Cao K, Dong Y T, Xiang J, *et al.* The neuroprotective effects of SIRT1 in mice carrying the APP/PS1 double-transgenic mutation and in SH-SY5Y cells over-expressing human APP670/671 may involve elevated levels of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(2): 1792-1807
- [22] Wu M, Liu C Z, Barrall E A, *et al.* Unbalanced regulation of $\alpha 7$ nAChRs by Ly6h and NACHO contributes to neurotoxicity in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2021, **41**(41): 8461-8474
- [23] Ren J M, Zhang S L, Wang X L, *et al.* Expression levels of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in the brains of patients with Alzheimer's disease and their effect on synaptic proteins in SH-SY5Y cells. *Mol Med Rep*, 2020, **22**(3): 2063-2075
- [24] Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, *et al.* A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(27): E2518-E2527
- [25] Cantone A F, Burgaletto C, di Benedetto G, *et al.* Taming microglia in Alzheimer's disease: exploring potential implications of choline alfoscerate via $\alpha 7$ nAChR modulation. *Cells*, 2024, **13**(4): 309
- [26] 肖雅, 单可人, 官志忠. 阿尔茨海默病发病机制中 β 淀粉样蛋白对星形胶质细胞和神经细胞对尼古丁受体的影响. *中华病理学杂志*, 2006, **35**(8): 462-466
- [27] Xiao Y, Shan K R, Guan Z Z, Chin J Pathol, 2006, **35**(8): 462-466
- [27] Nordberg A K, Chiotis K, Fontana I C, *et al.* Diagnostic reactive astrogliosis biomarkers in Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*, 2023, **19**(S17): 882-894

- [28] Xia M, Cheng X, Yi R, *et al.* The binding receptors of $\alpha\beta$: an alternative therapeutic target for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2016, **53**(1): 455-471
- [29] Yan Q, Chen J, Ren X, *et al.* Vagus nerve stimulation relieves irritable bowel syndrome and the associated depression *via* $\alpha 7$ nAChR-mediated Anti-inflammatory pathway. *Neuroscience*, 2023, **530**: 26-37
- [30] Dineley K T, Westerman M, Bui D, *et al.* Beta-amyloid activates the mitogen-activated protein kinase cascade *via* hippocampal $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors: *in vitro* and *in vivo* mechanisms related to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2001, **21**(12): 4125-4133
- [31] Wang X L, Deng Y X, Gao Y M, *et al.* Activation of $\alpha 7$ nAChR by PNU-282987 improves synaptic and cognitive functions through restoring the expression of synaptic-associated proteins and the CaM-CaMKII-CREB signaling pathway. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(1): 543-570
- [32] Zhou Z, Liu F, Wang L, *et al.* Inflammation has synergistic effect with nicotine in periodontitis by up-regulating the expression of $\alpha 7$ nAChR *via* phosphorylated GSK-3 β . *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(4): 2663-2676
- [33] Wang S, Jiang Y, Liu Y, *et al.* Ferroptosis promotes microtubule-associated protein tau aggregation *via* GSK-3 β activation and proteasome inhibition. *Mol Neurobiol*, 2022, **59**(3): 1486-1501
- [34] Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, **25**(6): 317-324
- [35] Bitner R S, Bunnelle W H, Decker M W, *et al.* *In vivo* pharmacological characterization of a novel selective $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonist ABT-107: preclinical considerations in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, **334**(3): 875-886
- [36] Wang H Y, Cecon E, Dam J, *et al.* Simufilam reverses aberrant receptor interactions of filamin A in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(18): 13927
- [37] D'Angelo C, Costantini E, Salvador N, *et al.* nAChRs gene expression and neuroinflammation in APPswe/PS1dE9 transgenic mouse. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 9711
- [38] Campbell I L. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res Rev*, 2005, **48**(2): 166-177
- [39] Alen N V. The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: state-of-the-art review and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **136**: 104622
- [40] Winek K, Soreq H, Meisel A. Regulators of cholinergic signaling in disorders of the central nervous system. *J Neurochem*, 2021, **158**(6): 1425-1438
- [41] Wang Y, Zhu N, Wang K, *et al.* Identification of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor on hippocampal astrocytes cultured *in vitro* and its role on inflammatory mediator secretion. *Neural Regen Res*, 2012, **7**(22): 1709-1714
- [42] Yang Y H, Li D L, Bi X Y, *et al.* Acetylcholine inhibits LPS-induced MMP-9 production and cell migration *via* the $\alpha 7$ nAChR-JAK2/STAT3 pathway in RAW_{264.7} cells. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **36**(5): 2025-2038
- [43] Wu Y J, Wang L, Ji C F, *et al.* The role of $\alpha 7$ nAChR-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway in immune cells. *Inflammation*, 2021, **44**(3): 821-834
- [44] Ni H, Liu M, Cao M, *et al.* Sinomenine regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway to inhibit TLR4/NF- κ B pathway and protect the homeostasis in brain and gut in scopolamine-induced Alzheimer's disease mice. *Biomed Pharmacother*, 2024, **171**: 116190
- [45] Bai R, Guo J, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **77**: 101619
- [46] Xiang T, Yu F, Fei R, *et al.* CHRNA7 inhibits cell invasion and metastasis of LoVo human colorectal cancer cells through PI3K/Akt signaling. *Oncol Rep*, 2016, **35**(2): 999-1005
- [47] Guo J, Yang G, He Y, *et al.* Involvement of $\alpha 7$ nAChR in the protective effects of genistein against β -amyloid-induced oxidative stress in neurons *via* a PI3K/Akt/Nrf2 pathway-related mechanism. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, **41**(2): 377-393
- [48] Elsonbaty S M, Ismail A F M. Nicotine encourages oxidative stress and impairment of rats' brain mitigated by *Spirulina platensis* lipopolysaccharides and low-dose ionizing radiation. *Arch Biochem Biophys*, 2020, **689**: 108382
- [49] Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- κ B signaling. *Annu Rev Biophys*, 2013, **42**: 443-468
- [50] Navarro E, Gonzalez-Lafuente L, Pérez-Liébana I, *et al.* Heme-oxygenase 1 and PCG-1 α regulate mitochondrial biogenesis *via* microglial activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors using PNU282987. *Antioxid Redox Signal*, 2017, **27**(2): 93-105
- [51] Hu J N, Liu Y, Liu S C, *et al.* The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves bacterial clearance *via* regulation of monocyte recruitment and activity in polymicrobial septic peritonitis. *Front Immunol*, 2022, **13**: 839290
- [52] Lee L, Kosuri P, Arancio O. Picomolar amyloid- β peptides enhance spontaneous astrocyte calcium transients. *J Alzheimers Dis*, 2014, **38**(1): 49-62
- [53] Xiu J, Nordberg A, Zhang J T, *et al.* Expression of nicotinic receptors on primary cultures of rat astrocytes and up-regulation of the $\alpha 7$, $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits in response to nanomolar concentrations of the β -amyloid peptide 1-42. *Neurochem Int*, 2005, **47**(4): 281-290
- [54] Florian H, Meier A, Gauthier S, *et al.* Efficacy and safety of ABT-126 in subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease on stable doses of acetylcholinesterase inhibitors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Alzheimers Dis*, 2016, **51**(4): 1237-1247
- [55] Brannan S. 32.2 two global phase iii trials of encenicline for cognitive impairment in chronic schizophrenia patients: red flags and lessons learned. *Schizophr Bull*, 2019, **45**(Supplement_2): S141-S142
- [56] Takata K, Kimura H, Yanagisawa D, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptors and microglia as therapeutic and imaging targets in Alzheimer's disease. *Molecules*, 2022, **27**(9): 2780
- [57] Wallace T L, Porter R H. Targeting the nicotinic $\alpha 7$ acetylcholine receptor to enhance cognition in disease. *Biochem Pharmacol*, 2011, **82**(8): 891-903

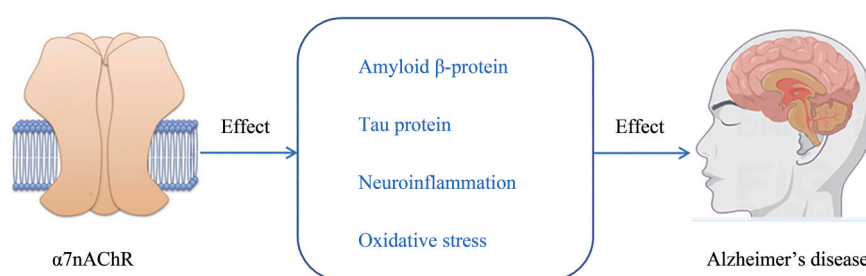
The Role of $\alpha 7$ nAChR in Alzheimer's Disease*

DING Dao-Bo^{1,2)}, MU Wen-Jun²⁾, LI Xin²⁾, CHEN Huan^{1,2)}, HOU Hong-Wei^{1,2)}, HU Qing-Yuan^{1,2)**}

⁽¹⁾Key Laboratory of Tobacco Biological Effects, China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China;

⁽²⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China)

Graphical abstract



Abstract As the global population continues to age, the incidence of Alzheimer's disease (AD), one of the most common neurodegenerative diseases, continues to rise significantly. As the disease progresses, the patient's daily living abilities gradually decline, potentially leading to a complete loss of self-care abilities. According to estimates by the Alzheimer's Association and the World Health Organization, AD accounts for 60%–70% of all other dementia cases, affecting over 55 million people worldwide. The case number is estimated to double by 2050. Despite extensive research, the precise etiology and pathogenesis of AD remain elusive. Researchers have a profound understanding of the disease's pathological hallmarks, which include amyloid plaques and neurofibrillary tangles resulting from the abnormal phosphorylation of Tau protein. However, the exact causes and mechanisms of the disease are still not fully understood, leaving a vital gap in our knowledge and understanding of this debilitating disease. A crucial player that has recently emerged in the field of AD research is the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR). $\alpha 7$ nAChR is composed of five identical $\alpha 7$ subunits that form a homopentamer. This receptor is a significant subtype of acetylcholine receptor in the central nervous system and is widely distributed in various regions of the brain. It is particularly prevalent in the hippocampus and cortical areas, which are regions associated with learning and memory. $\alpha 7$ nAChR plays a pivotal role in several neurological processes, including neurotransmitter release, neuronal plasticity, cell signal transduction, and inflammatory response, suggesting its potential involvement in numerous neurodegenerative diseases, including AD. In recent years, the role of $\alpha 7$ nAChR in AD has been the focus of extensive research. Emerging evidence suggests that $\alpha 7$ nAChR is involved in several critical steps in the disease progression of AD. These include involvement in the metabolism of amyloid β -protein ($A\beta$), the phosphorylation of Tau protein, neuroinflammatory response, and oxidative stress. Each of these processes contributes to the development and progression of AD, and

* This work was supported by grants from the Beijing Institute of Life Science and Technology (2023000CB0030, 2023100CC0180).

** Corresponding author.

Tel: 86-371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

Received: March 19, 2024 Accepted: May 15, 2024

the involvement of $\alpha 7$ nAChR in these processes suggests that it may play a crucial role in the disease's pathogenesis. The potential significance of $\alpha 7$ nAChR in AD is further reinforced by the observation that alterations in its function or expression can have significant effects on cognitive abilities. These findings suggest that $\alpha 7$ nAChR could be a promising target for therapeutic intervention in AD. At present, the results of drug clinical studies targeting $\alpha 7$ nAChR show that these compounds have improvement and therapeutic effects in AD patients, but they have not reached the degree of being widely used in clinical practice, and their drug development still faces many challenges. Therefore, more research is needed to fully understand its role and to develop effective treatments based on this understanding. This review aims to summarize the current understanding of the association between $\alpha 7$ nAChR and AD pathogenesis. We provide an overview of the latest research developments and insights, and highlight potential avenues for future research. As we deepen our understanding of the role of $\alpha 7$ nAChR in AD, it is hoped that this will pave the way for the development of novel therapeutic strategies for this devastating disease. By targeting $\alpha 7$ nAChR, we may be able to develop more effective treatments for AD, ultimately improving the quality of life for patients and their families.

Key words Alzheimer's disease, $\alpha 7$ nAChR, amyloid β -protein, Tau protein, neuroinflammation

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0112