

综述

成年海马神经发生障碍在糖尿病脑病发生和发展中的作用

张琦, 许顺江*

河北医科大学第一医院中心实验室, 河北省脑科学国际联合研究中心, 河北省脑科学与精神心理疾病重点实验室, 石家庄 050031

摘要: 糖尿病脑病(diabetic encephalopathy, DE)是糖尿病的常见并发症之一。持续的高血糖可引起机体慢性炎症、血脑屏障通透性增加、神经发生障碍和脑萎缩等形态和功能的改变,从而导致认知功能下降。海马齿状回(dentate gyrus, DG)是机体调节学习记忆功能的重要区域,也是哺乳动物成年神经发生的重要脑区之一。最新研究表明,成年海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)在整个生命进程中持续存在,随着年龄的增长而降低,但在DE中受损明显。DE中AHN障碍引起认知功能损伤的机制日益受到关注。本文就近年来AHN障碍在DE发生、发展中的作用及机制的研究进展进行综述,以期对DE的防治提供新的思路。

关键词: 糖尿病脑病; 成年海马神经发生; 神经炎症; 神经干细胞

Contributions of impaired adult hippocampal neurogenesis to occurrence and development of diabetic encephalopathy

ZHANG Qi, XU Shun-Jiang*

Central Laboratory of the First Hospital of Hebei Medical University, Hebei Provincial Brain Science International Joint Research Center, Hebei Provincial Key Laboratory of Brain Science and Mental and Psychological Diseases, Shijiazhuang 050031, China

Abstract: Diabetic encephalopathy (DE) is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM). Persistent hyperglycemia in DM patients may induce numerous pathophysiological changes, such as chronic inflammation, increased permeability of blood-brain barrier, impaired neurogenesis, and brain atrophy, which eventually impair cognitive function. The dentate gyrus (DG) of hippocampus is a crucial region for learning and memory, as well as adult neurogenesis in mammals. Recent studies have shown that adult hippocampal neurogenesis (AHN) exists throughout life and is decreased with age, whereas AHN is significantly impaired in DE. Therefore, numerous efforts are currently focused on exploring the mechanisms underlying cognitive impairment induced by AHN dysfunction in DE. Here, we summarize studies on the contributions of AHN disorders to the occurrence and development of DE and related mechanisms, in order to shed light on the prevention and treatment of DE.

Key words: diabetic encephalopathy; adult hippocampal neurogenesis; neuroinflammation; neural stem cells

糖尿病是由多种原因引起的胰岛素水平低下或胰岛素抵抗而出现的代谢紊乱综合征,以持续性高血糖为特征,可诱发一系列并发症,如:心血管疾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等。随着人口老龄化及生活方式的改变,糖尿病患病率逐年增高。根

据国际糖尿病联盟官网 (<http://www.diabetesatlas.org/>) 发布的第9版糖尿病地图,2019年全球共有4.88亿成年人(20~99岁)患糖尿病。而中国是糖尿病患者(65岁以上)最多的国家之一^[1]。目前,糖尿病尚无根治办法,其危害性和严重性主要体现在各种

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81570728) and the Natural Science Foundation of Hebei Province, China (No. H2018206358).

*Corresponding author. Tel: +86-311-87156463; E-mail: sjxu66@hotmail.com

并发症上,特别是糖尿病引起的中枢神经系统(central nervous system, CNS)损害,导致大脑神经发生功能和结构的改变,称之为糖尿病脑病(diabetic encephalopathy, DE)。1965年,Reske-Nielsen等首次提出了DE的概念,其临床表现主要为学习记忆能力减退、语言表达和理解能力下降,可伴有神情淡漠和行动迟缓等^[2]。DE的特征是发病人群逐渐年轻化、发病率相对较高、发病隐匿和进展缓慢,临床上不易被及时诊断和发现。研究显示,糖尿病患者发生认知功能障碍的风险为同龄非糖尿病患者的1.25~1.91倍,另外,非糖尿病患者从轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)进展到痴呆大约5.01年,而糖尿病患者从MCI进展到痴呆大约1.83年,糖尿病或糖尿病前期使MCI向痴呆的进展速度平均加快了3.18年^[3,4]。

DE的发病机制尚不完全清楚,目前认为与脑血管损伤、神经元凋亡及其信号转导受阻、线粒体功能损伤及氧化应激和Tau蛋白过度磷酸化等有关^[5,6]。本研究组前期从表观遗传学角度研究,发现氧化应激介导的miRNAs失调参与糖尿病并发症、特别是DE的发病过程^[7,8]。最新研究表明,海马神经发生受损将导致神经元的更新障碍,引起认知功能下降,因此海马神经发生受损成为DE发病机制的研究热点^[9]。本文综述了近年来成年海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)障碍对DE发病的影响及可能的机制,以期制定DE的防治策略和寻找新的干预靶点提供依据。

1 AHN概念的提出

在20世纪初期,神经生物学家Cajal建立了“神经元学说”,当时认为神经细胞不可再生。因此,人们普遍认为神经细胞增殖在神经系统发育成熟后即停止。然而,在1962年,Altman通过BrdU标记增殖细胞,证明了在成年大鼠大脑中有新的神经元产生^[10]。经过几十年的研究,学者们发现神经干细胞(neural stem cells, NSCs)具有产生新生神经元的能力,并称之为神经发生(neurogenesis)。NSCs通常情况下处于休眠状态,称为静息态神经干细胞(quiescent NSCs, qNSCs),但在某些情况下被招募并活化,能够自我更新或通过不对称分裂产生神经祖细胞(neural progenitor cells, NPCs),并迁移到颗粒细胞层,最终分化为成熟神经元^[11,12]。NSCs主要集中于海马齿状回(dentate gyrus, DG)的颗粒下

层(subgranular zone, SGZ)和脑室下区(subventricular zone, SVZ),皮质和嗅球等也存在一定的神经发生现象^[10,13]。

1998年,Eriksson等研究显示,海马DG区NSCs可分裂产生新生神经元,提出AHN的概念^[14]。AHN是指成年期海马体内NSCs增殖(新生细胞产生)、分化(神经元或神经胶质细胞等)、存活和产生新生神经元,并整合进神经网络的过程,在海马依赖性学习记忆和情绪处理中起着重要作用,并且有参与神经和精神疾病的治疗或影响大脑的修复和再生能力的潜力。研究显示,海马区的新生神经元会在出生后开始逐渐减少,成年后海马区则停止产生新生神经元^[15,16]。然而,Moreno-Jiménez等人在健康老年受试者大脑中发现海马DG区存在数以千计的未成熟神经元,进一步证明了AHN的存在^[17]。另外,最新研究显示,脑老化、MCI和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者大脑海马中仍存在持续的神经新生,但NSCs数量已明显下降,研究者们在18名受试者(平均年龄90.6岁)脑组织内均发现Nestin⁺Sox2⁺ NPCs和未成熟的DCX⁺神经元^[17,18]。

需要指出的是,AHN的概念一直存在争议,一些研究者未能检测到人类发育成熟后新生神经元的存在,可能是由于组织固定方法、标本储存时间及尸检样品的条件不一致等因素的影响,这些实验条件对于研究未成熟神经元是非常重要的^[19]。AHN受损将导致神经元的更新障碍,引起认知功能下降。因此,AHN对于维持大脑的正常发育、成熟及学习记忆功能方面起着至关重要的作用,在一定程度上改善AHN受损对神经退行性疾病的治疗具有潜在意义。

2 AHN障碍与DE

2.1 DE中AHN的改变

在糖尿病病程中,海马是最易受到病理性因素影响的脑区之一,这种影响往往导致DE的早期病理改变及认知功能障碍的出现^[20]。已有研究发现,DE中存在AHN的受损,而改善AHN障碍将在一定程度上缓解认知功能下降^[20,21]。上述研究提示AHN和DE存在一定的联系,AHN受损可能是导致DE发病的机制之一。

有研究显示,与非糖尿病大鼠相比,Zucker糖尿病大鼠海马区神经细胞增殖减少,神经元分化水平降低^[22]。Yi等研究显示,db/db糖尿病小鼠海马

区细胞增殖减少,新生神经细胞存活率降低,而成熟神经元并无明显变化^[23]。但也有研究显示,db/db糖尿病小鼠海马区细胞增殖增加^[24, 25]。Goto-kakizaki (GK)大鼠在糖尿病前期表现出正常的海马细胞增殖和神经分化水平^[26]。以上对于糖尿病中有关海马神经发生的研究结果在一定程度上相互矛盾,可能归因于研究者使用了不同的动物模型、不同年龄的动物以及不同分析神经发生的方法等。另外,即使都是在高脂饮食诱导的糖尿病模型上进行的研究,在不同品种、不同月龄的小鼠上得到的结果也不尽相同,例如:Boitard等给3周龄的C57BL/6小鼠喂养高脂饲料17周建立糖尿病模型,发现海马神经发生受到抑制,而在同样的环境下喂养12周龄C57BL/6小鼠建立糖尿病模型,却发现海马神经发生并未受影响^[27];而Hamilton等给5月龄Swiss TO小鼠喂养高脂饮食建立糖尿病模型,发现海马细胞增殖增加,但未成熟细胞(DCX⁺细胞)减少^[28]。虽然目前关于糖尿病时AHN的改变研究结果不尽相同,其发生机制也不清楚,但大多数研究均表明糖尿病中存在AHN受损现象,并导致海马功能障碍和认知缺陷^[12]。

2.2 糖尿病中引起AHN障碍的因素和机制

2.2.1 神经体液因素对AHN的影响

AHN受多种因素的调节,包括神经营养因子、激素和神经递质等,这些因素影响着AHN的增殖和分化等各阶段。有研究显示,糖尿病动物模型的海马区神经细胞增殖减少,而成熟神经元的数量和对照组之间并无显著差异,与此同时,伴随着下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活化,糖皮质激素水平增高,诱导慢性应激,从而引起AHN受损,而使糖皮质激素正常化可恢复模型动物空间记忆,减轻神经发生障碍^[20]。另外,海马神经发生也会受到雌激素的调节,雌激素对学习记忆及神经发育具有重要作用,可能通过雌激素受体(ER α 或ER β)参与DE的发生、发展。研究显示,糖尿病小鼠的新生神经细胞减少,成熟神经元和正常小鼠相比无显著变化;而雌激素受体(ER α 或ER β)被激活可增强海马神经发生^[29, 30]。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP1)作为大脑内的生长因子,对NPCs增殖及神经分化具有重要作用。在糖尿病中,给予GLP1受体激动剂可通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)增加海马DG的神经发生,增强学习记忆能力^[27, 31]。

2.2.2 小胶质细胞对AHN的影响

小胶质细胞作为CNS常驻的免疫细胞,是CNS抵抗病原体入侵的第一道防线。在生理状态下,小胶质细胞保持“静止”状态,以分支形式监视周围微环境,吞噬和降解异常物质来维持脑微环境稳态。在DE中,小胶质细胞参与炎症过程并不是“孤军奋战”,可能受到神经元、邻近细胞(星形胶质细胞等)和浸润的循环免疫细胞(如巨噬细胞)等的影响,在炎症过程中,炎症因子[白介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 等]持续性增加将导致小胶质细胞进一步活化及吞噬功能受损,导致细胞碎片和异常聚集物的积累,引发AHN微环境紊乱,造成AHN受损,给予抗炎药吲哚美辛可抑制糖尿病模型动物神经发生受损,提示活化的小胶质细胞是糖尿病中AHN受损的原因之一^[32, 33]。在神经发生过程中,只有小部分新生神经元可以整合到海马神经回路中,其余新生神经元会发生凋亡,被小胶质细胞吞噬并清除^[34]。小胶质细胞不仅参与清除和吞噬凋亡的细胞,还高度参与NPCs的增殖、存活、以及产生的新生神经元整合进神经网络的过程^[34]。研究显示,去除小胶质细胞后,成人海马中神经母细胞的存活率降低^[11]。另外,在DE患者脑脊液及外周血中,TNF- α 水平明显升高,激活小胶质细胞肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR),从而使小胶质细胞释放更多的TNF- α ,形成一个自分泌调节环,放大炎症反应,导致AHN受损^[35]。IL-1 β 也存在类似效应,IL-1 β 通过SAPK/JNK途径和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径的磷酸化对NSCs增殖产生抑制作用,而向腹腔注射IL-1 β 受体拮抗剂可以促进AHN,并修复认知功能^[36]。研究显示,给予2型糖尿病-AD模型小鼠胆碱酯酶抑制剂可使突触外的乙酰胆碱含量增多,乙酰胆碱与小胶质细胞上的 α 7烟碱型乙酰胆碱受体(α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7 nAChR)相结合,导致小胶质细胞分泌IL-1 β 、TNF- α 减少,促进神经发生^[37]。因此,小胶质细胞活化可能是导致AHN受损的主要原因,而改善小胶质细胞的功能、抑制AHN受损对改善DE的认知功能障碍具有潜在治疗意义。

3 存在的问题与展望

DE属于内分泌学与神经病学交叉学科的疾病,

临床上也称为糖尿病认知功能障碍。对于该疾病的诊断和治疗目前已有专家共识, 尚未形成普遍认可的诊疗指南。DE 与 AD 有许多相似的病理改变, 包括 AHN 受损, 其发病机制目前尚未完全阐明, 特别是引起 AHN 障碍的机制 (图 1) 还处于探索阶段。临床上尚缺乏针对 DE 的大规模、多中心、随机、双盲的临床研究。在基础研究方面, 现有的 DE 动物模型各有各的特征及局限性, 至今没有一种公认

的、理想的 DE 动物模型与人类糖尿病认知功能障碍特征完全吻合, 上述局限性可能导致探究 DE 动物模型中神经发生情况的不确定性。因此, 未来应将动物实验与人群试验相结合, 尽快建立理想的 DE 动物模型, 在此基础上, 进一步探讨 AHN 障碍对 DE 等神经退行性疾病的发生、发展的作用和分子机制, 以期临床筛选特征性生物标志物和干预的靶点奠定基础。

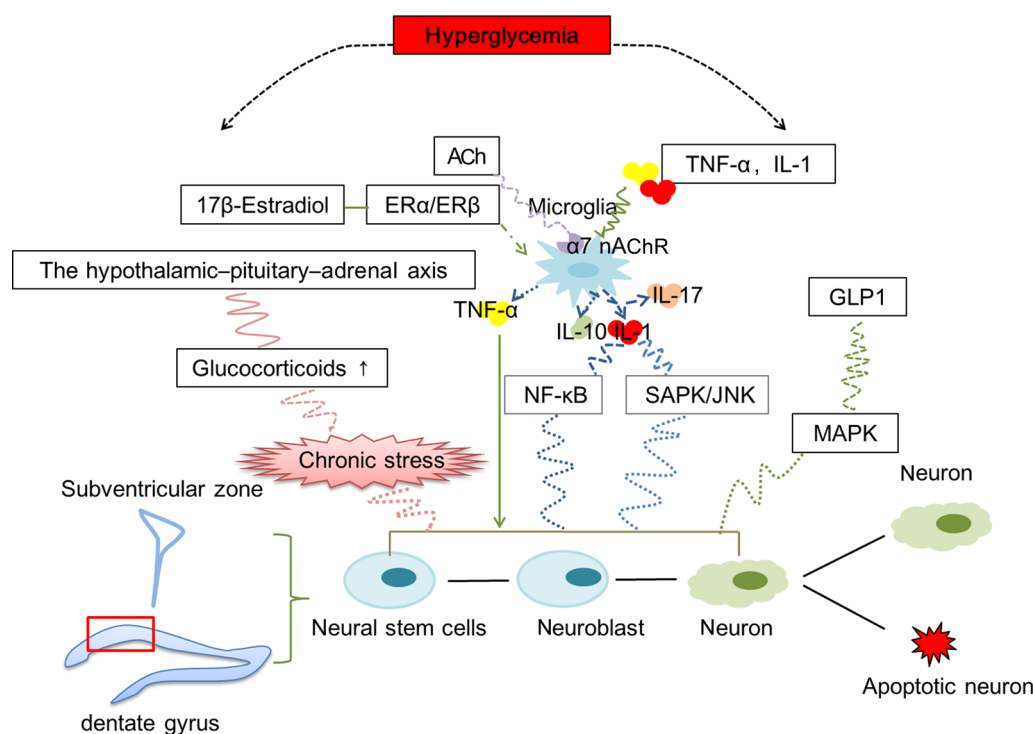


图 1. 成年海马神经发生(AHN)在糖尿病脑病中的作用和机制

Fig. 1. The roles and mechanisms of adult hippocampal neurogenesis (AHN) in the pathogenesis of diabetic encephalopathy. GLP1, glucagon-like peptide 1; ACh, acetylcholine; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin 6; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF- κ B, nuclear factor κ B; $\alpha 7$ nAChR, $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor; ERs, estrogen receptors.

参考文献

- 1 Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108078.
- 2 Reske-Nielsen E, Lundbæk K, Rafaelsen OJ. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics: I. Diabetic encephalopathy. *Diabetologia* 1966; 1(3-4): 233-241.
- 3 Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019; 55: 100944.
- 4 Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 124: 41-47.
- 5 Yin HJ (尹华静), Wang WP, Wang XL. Research progress of synaptic plasticity damage in diabetic encephalopathy. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)* 2018; 53(21): 1805-1809 (in Chinese).
- 6 Liu SB (刘申贝), Dai Y, Zhao JN. Research progress of diabetic encephalopathy. *Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学杂志)* 2018; 33(1): 1-6 (in Chinese).

- 理学与毒理学杂志) 2019; 33(6): 444–445 (in Chinese).
- 7 Zhang R, Ma X, Jiang L, Xia W, Li H, Zhao N, Cui X, Zhang N, Zhou H, Xu S. Decreased lncRNA SNHG16 accelerates oxidative stress induced pathological angiogenesis in human retinal microvascular endothelial cells by regulating miR-195/mfn2 axis. *Curr Pharm Des* 2021; 27(27): 3047–3060.
 - 8 Shi L, Zhang R, Li T, Han X, Yuan N, Jiang L, Zhou H, Xu S. Decreased miR-132 plays a crucial role in diabetic encephalopathy by regulating the GSK-3 β /Tau pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 13(3): 4590–4604.
 - 9 de Miranda AS, Zhang CJ, Katsumoto A, Teixeira AL. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter? *J Neurol Sci* 2017; 372: 482–495.
 - 10 Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962; 135(3509): 1127–1128.
 - 11 Araki T, Ikegaya Y, Koyama R. The effects of microglia- and astrocyte-derived factors on neurogenesis in health and disease. *Eur J Neurosci* 2021; 54(5): 5880–5901.
 - 12 Bonds JA, Shetti A, Stephen TKL, Bonini MG, Minshall RD, Lazarov O. Deficits in hippocampal neurogenesis in obesity-dependent and -independent type-2 diabetes mellitus mouse models. *Sci Rep* 2020; 10(1): 16368.
 - 13 Spalding KL, Bhardwaj RD, Buchholz BA, Druid H, Frisén J. Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell* 2005; 122(1): 133–143.
 - 14 Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4(11): 1313–1317.
 - 15 Berger T, Lee H, Young AH, Aarsland D, Thuret S. Adult hippocampal neurogenesis in major depressive disorder and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2020; 26(9): 803–818.
 - 16 Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018; 555(7696): 377–381.
 - 17 Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, Ávila J, Llorens-Martín M. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med* 2019; 25(4): 554–560.
 - 18 Tobin MK, Musaraca K, Disouky A, Shetti A, Bheri A, Honer WG, Kim N, Dawe RJ, Bennett DA, Arfanakis K, Lazarov O. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients. *Cell Stem Cell* 2019; 24(6): 974–982.e3.
 - 19 Lucassen PJ, Toni N, Kempermann G, Frisen J, Gage FH, Swaab DF. Limits to human neurogenesis-really? *Mol Psychiatry* 2020; 25(10): 2207–2209.
 - 20 Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM, Mattson MP. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 2008; 11(3): 309–317.
 - 21 Dorsemans AC, Couret D, Hoarau A, Meilhac O, Lefebvre d'Hellencourt C, Diotel N. Diabetes, adult neurogenesis and brain remodeling: New insights from rodent and zebrafish models. *Neurogenesis (Austin)* 2017; 4(1): e1281862.
 - 22 Popovic V, Damjanovic S, Dieguez C, Casanueva FF. Leptin and the pituitary. *Pituitary* 2001; 4(1–2): 7–14.
 - 23 Yi SS, Hwang IK, Yoo KY, Park OK, Yu J, Yan B, Kim IY, Kim YN, Pai T, Song W, Lee IS, Won MH, Seong JK, Yoon YS. Effects of treadmill exercise on cell proliferation and differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in a rat model of type II diabetes. *Neurochem Res* 2009; 34(6): 1039–1046.
 - 24 Ramos-Rodriguez JJ, Molina-Gil S, Ortiz-Barajas O, Jimenez-Palomares M, Perdomo G, Cozar-Castellano I, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Alloza M. Central proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. *PLoS One* 2014; 9(2): e89229.
 - 25 Hierro-Bujalance C, Del Marco A, José Ramos-Rodríguez J, Infante-García C, Bella Gomez-Santos S, Herrera M, Garcia-Alloza M. Cell proliferation and neurogenesis alterations in Alzheimer's disease and diabetes mellitus mixed murine models. *J Neurochem* 2020; 154(6): 673–692.
 - 26 Beauquis J, Homo-Delarche F, Giroix MH, Ehses J, Coulaud J, Roig P, Portha B, De Nicola AF, Saravia F. Hippocampal neurovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations in spontaneously type 2 diabetic GK rats. *Exp Neurol* 2010; 222(1): 125–134.
 - 27 Boitard C, Etchamendy N, Sauviant J, Aubert A, Tronel S, Marighetto A, Layé S, Ferreira G. Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus* 2012; 22(11): 2095–2100.
 - 28 Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. *J Neurosci Res* 2011; 89(4): 481–489.
 - 29 McClure RE, Barha CK, Galea LA. 17 β -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav* 2013; 63(1): 144–157.

- 30 Tang SS, Ren Y, Ren XQ, Cao JR, Hong H, Ji H, Hu QH. ER α and/or ER β activation ameliorates cognitive impairment, neurogenesis and apoptosis in type 2 diabetes mellitus mice. *Exp Neurol* 2019; 311: 33–43.
- 31 Bae CS, Song J. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP1) in type 3 diabetes: GLP-1 controls insulin resistance, neuroinflammation and neurogenesis in the brain. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 2493.
- 32 Liu Y, Li M, Zhang Z, Ye Y, Zhou J. Role of microglia-neuron interactions in diabetic encephalopathy. *Ageing Res Rev* 2018; 42: 28–39.
- 33 Ren T, Liu J, Ge Y, Zhuo R, Peng L, Liu F, Jin X, Yang L. Chronic oleoylethanolamide treatment attenuates diabetes-induced mice encephalopathy by triggering peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the hippocampus. *Neurochem Int* 2019; 129: 104501.
- 34 Al-Onaizi M, Al-Khalifah A, Qasem D, ElAli A. Role of microglia in modulating adult neurogenesis in health and neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6875.
- 35 Jha MK, Jo M, Kim JH, Suk K. Microglia-astrocyte cross-talk: An intimate molecular conversation. *Neuroscientist* 2019; 25(3): 227–240.
- 36 Li Q, Xiao H, Shao Y, Chang X, Zhang Y, Zhou Z. Paraquat increases interleukin-1 β in hippocampal dentate gyrus to impair hippocampal neurogenesis in adult mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020; 200: 110733.
- 37 Matsuda T, Hisatsune T. Cholinergic modification of neurogenesis and gliosis improves the memory of A β PPswe/PSEN1dE9 Alzheimer's disease model mice fed a high-fat diet. *J Alzheimers Dis* 2017; 56(1): 1–23.