

正分子脑营养学观点

Roni L. Moya *

¹葡萄牙健康学院

²德国恒星生物分子研究所-法兰克福

摘要:

神经科学与抗衰老医学于当代的发展显示大脑与神经系统能以增加其神经原性与神经可塑性潜能来适应慢性压力, 炎症, 毁损机制。神经可塑性是适应的关键反应点, 整个生命的功能性神经元修复, 以恢复DNA, 释出神经营养分子, 抗氧化防御, 线粒体, 炎症及细胞凋亡调节方式对抗典型神经衰老。健全的可塑性发展有赖于多个必要性因素与观念, 例如表现遗传学, 饮食性抗炎/抗氧化营养, 卡路里限制, 正念冥想能力, 新奇经验, 睡眠周期素质, 运动, 生理与心理压力的应对, 激素平衡及组织或细胞再生分子。正分子医学设立正确分子的使用。以莱纳斯·鲍林定义维持健全的肌体生理与生化功能。此评论旨在以认知机制及神经可塑性发展相关的主要问题, 并提供最佳观点来处理神经退化及年龄相关性神经系统疾病。

缩写:

晚期糖基化终产物 (AGEs), 花生四烯酸 (AA): 脑源性神经营养因子 (BDNF), 环氧合酶-2 (COX-2), 二十二碳六烯酸 (DHA), 脱氧表雄酮 (DHEA), 二十碳五烯酸 (EPA), 前体干细胞异种移植 (FPSCXT), 成纤维细胞生长因子2 (FGF-2), γ -丁氨酸 (GABA), 胶质细胞源神经营养因子 (GDNF), 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1), 核类红细胞因子-2 (Nrf2), 一氧化氮合酶 (iNOS) 白介素-1 β (IL-1 β); 白介素-6 (IL-6); 白介素-8 (IL-8); 间充质基质细胞 (MSCs): 核因子 κ B 细胞K 轻链增强子 (NF- κ B); 神经生长因子 (NGF); N-甲基天冬氨酸 (NMDA); 前列腺素-2 (PG2); 多不饱和脂肪酸 (PUFAs); 活性氧类 (ROS): 基质细胞衍生因子-1 (SCF1); Sirtuin 1 (SIRT1); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 转化生长因子- β (TGF- β); 血管内皮生长因子 (VEGF)

简介

全球人口老龄化的其中最大负担即是认知能力的衰退。专家指出, 痴呆人口在2030年将会增加两倍, 到2050年则会增加3倍 (1)。当痴呆与老化的知识逐渐发展更清晰时, 痴呆症的发生涉及多个因素。当大脑的破坏达到一个超越无法自体修补时, 既会开始触发细胞及代谢级联; 以完成神经退化路径机制。从生物学角度而言, 人类在40岁时即已达其物种进化目的; 大脑细胞的每日修补率已追上细胞的每日损伤率。神经功能因此开始持续下降 (2)。往昔的理解是, 一生中的脑细胞数量是不会改变及凋亡神经元及突触亦再也不会被修复。William Shankle 及其同事于1990年代发现人脑能够在出世后生成新的神经细胞及神经元。Gage, Gould 及其他人遂后指出。人类大脑的“可塑性”及灵长类动物的一生, 其大脑皮质都在制造神经元 (3, 4)。经设立的“神经源” (源自活性增殖性神经细胞及生长因子) 性区域是海马体的齿状回, 脑室下区 (新皮层神经元发展源) 及嗅叶 (5, 6)。综上所述, 产生新的神经元数量, 与每个区域的神经元流失数量互相匹配, 但当从大脑区域更快地排除凋亡细胞时, 将会失去生理平衡, 认知与神经功能亦将会下降。此乃神经科学领域中一个相对比较新的概念, 神经可塑性是指神经层次的变化, 有关改变乃是受神经发生, 突触发生, 树突分支及网络重组等方面的刺激所造成 (5)。

认知可塑性是指认知行为的改变模式, 例: 对分心事物及执行控制的依赖有更大的易感性, 两者皆会随着年龄增长而增加。认知可塑性的表现有赖于神经可塑性机制及在没有病症的情况下; 促进此互动过程的因素能提升健康长者的认知完整性 (保留认知能力) 及大脑完整性 (保留大脑结构) (5)。大脑或能在人的一生中, 以修补DNA, 神经营养释放, 抗氧化酶促防御及突触重新连接方式触发一些再生机制 (7-9)。自从发现了成人神经再生后, 科研人员对健康与病理状况的机制与意义研究下了不少功夫。一些说明指称神经源性机制涉及神经递质 (例如: 多巴胺, 谷氨酸及血清素), 激素 (例: 甲状腺激素, 褪黑激素), 信号通路 (Notch, Wnt/ β -caterin, NAMPT- NAD等), 转录因子 (Sox-2, 孤儿核受体, TLX, Nrf2 等), 生长因子 (脑源性神经营养因子BDNF, 胰岛素样生长因子-1, 成纤维细胞生长因子-2等) 及表观遗传因子, 此乃特定表型对特定基因表达于功能的影响研究

(10, 11)。正分子医学开设正确分子的使用以保持肌体的健全生理与生化功能。正分子医学乃是透过注入存在于正常人体的足够物质来修复及保持健康。诺贝尔奖得主及上知之知名分子化学家, 莱纳斯·鲍林于1968年创建正分子医学定义。衰老或慢性炎症乃是经常与自由基, 及毒素接触 (重金属或工业及农业烃) 所促成。正分子疗法连同医治健康问题的目标是逆转或减缓衰老 (12)。不同因素将会协助以最佳神经可塑性潜能, 适应认知潜能及成功衰老。例如神经可塑性正常机制的天然保留, 新奇刺激 (新体验, 包括学习), 以饮食支持神经完整性, 激素, 自体细胞之神经营养素及其他因素, 包括遗传多型性, 压力, 免疫力及环境影响。

Correspondence to: Roni L. Moya, BMD, MSc, PhD, Escola Superior de Saúde do Vale do Ave-CESPU, Portugal, Stellar Biomolecular Research-Frankfurt am Main, Germany, E-mail: ronimoya@gmail.com

Key words: antioxidants, aging, brain, diet, exercises, inflammation, neurons, neuroplasticity, orthomolecular, oxidative stress, polyphenols, regeneration, xenotransplantation

Received: May 03, 2017; **Accepted:** June 05, 2017; **Published:** June 07, 2017

神经退行性疾病与炎症

炎症是大脑健康衰退的最高潜能机制，亦是根本原因。大脑健康与循环血液中的促炎因子水平的通路联系在外周血液炎症标志物水平皆有高超评论。与大脑健康有关联的主要标志物有：核转录因子Kappa β (NF- κ β)，白细胞介素-6 (IL-6)，白细胞介素-1 β (IL-1 β)，肿瘤坏死因子 α (TNF- α)，白细胞介素-8 (IL-8) [13]。白细胞介素-6与C-反应蛋白正好和IL-1 β 及TNF- α 相反，IL-1 β 及TNF- α 快速衰变；反之，循环外周血液中则能可靠地查获IL-1 β 及TNF- α ，IL-1 β 及TNF- α 水平亦广泛反映系统性炎症的发生 (14)。譬如：晚期小胶质细胞与炎症有关联，小胶质细胞出现在老年痴呆斑块，同时伴有一些炎症标志物上升的现象，促炎性细胞因子增加 β -淀粉样表现，并因此引致发生更多的炎症。在慢性炎症刺激物的情况下，小胶质细胞将会持续释出促炎性因子，而促炎性因子则会负责神经元毒性的增进及促成大脑异常。炎症亦会引致氧化应激的增加，反之亦然。无论是因为心理压力，下丘脑-肾上腺轴受破坏；及产生更多的皮质醇；引发自由基的持续释出；环境毒素，晚期糖基化终产物 (AGE)，酒精，盐，饱和脂肪及烟草等氧化应激，会触发同型半胱氨酸标志物的产生。或是因为带有APOE4等位基因的遗传毒素质，以减少大脑的天然抗氧化潜能，来改善阿尔兹海默症的发生机率；抗氧化对神经退行性疾病扮演着重要角色。一旦活性氧类及活性氮类处于高水平时，则将会开启一些“死亡基因”例如一氧化氮合酶 (iNOS)，环氧合酶-2 (cox-2)，并将会将前列腺素转换成花生四烯酸 (AA) 及后产生过多的细胞因子。将小胶质细胞激活，神经毒素及炎症理念连接，之前确实有线粒体功能障碍及活性氧类 (ROS) 的形成。正常神经元线粒体产生足够三磷酸腺苷 (ATP) 以确保N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体被镁离子阻塞。然而，若果ATP生产不足，则会改变电化学梯度而NMDA受体的镁离子阻碍则会缓下来，并导致钙离子涌入并毁损线粒体及进一步加剧能量生产能力，触发细胞凋亡及再次引发炎症及活性氧类前馈网络 (16)。

饮食，炎症，热量限制及神经可塑性

饮食可以是大脑的最大刺激压力与炎症因素之一。机理研究显示各种饮食组分如何可以调制炎症途径，其中包括交感神经活动，氧化应激，激活转录核因子Kappa β (NF- κ β)，产生促炎细胞因子 (17)。行为研究显示生活压力事件及沮丧亦能透过相同程序影响炎症。促发炎症的饮食可以简短总结为摄入过多的精制淀粉，糖，饱和脂肪及反式脂肪及欧米加-3脂肪酸及天然抗氧化剂 (蔬菜，水果，全谷类等) 摄取不足。

大脑的最大刺激压力及炎症因素之一可以是基于食物处理方式。全谷物比精制谷物类产品更健康，那是因为谷物里的许多纤维，维生素，矿物质，植物营养素，及必须脂肪酸会在提炼过程遭到破坏。此外，精制淀粉及糖能快速改变血糖水平，并导致胰岛素抵抗及高血糖，氧化应激大幅增加及激活炎症级联反应。其实，有证据表明，在高饱和脂肪含量的饮料加入抗氧化剂或蔬菜或可以限制甚至能逆转促炎反应。多方面的研究指出炎症与抑郁症的病理机制有牵连。心理压力及沮丧引发较少的健康食物选择，反而会选择一些零食，糖果及快餐之类的食物；蔬菜、水果的选择则相对减少。就此观点而论，促炎饮食能掀起抑郁症状及因此能促使发炎。举例而言，睡眠障碍则是最常见的负面情绪及心理压力反应，会促进白细胞介素6 (IL-6) 生产 (21)。一项专业健康研究的纵向数据显示男士在离婚后，减少蔬菜摄取量，再婚后则会增加蔬菜摄取量 (17)。

热量限制在神经可塑性方面亦是另外一项有意思的议题。伴有猪狗营养素的热量限制与健康效益有关联，并已透过酵母，苍蝇，虫及哺乳动物的寿命延长得到证实。研究结果建议八分饱的饮食习惯有健康长寿功效 (22)。热量减少30%后的3个月 (23)，语文记忆功能改善20%，减少热量亦能调节褪黑色素及皮质醇的平衡，进而调节昼夜节律与睡眠周期；健康长寿者必须有稳定的昼夜节律与睡眠周期 (24)。限制热量似乎能改善受损突触的弹性及修改其数量、结构与表现 (25)。反之，高热量的摄入；则被视为是阿尔兹海默氏症的危险因素；研究发现减少糖类但饱和脂肪含量高的大鼠，观察有促进 β -淀粉样变性的发生 (26)。热量限制与间歇性禁食皆不容小觑。两者皆须要有健康营养。为求长寿及神经可塑性的热量限制能单独采选冲绳饮食 (22) 或地中海饮食方式 (27)。两种饮食皆有一个重要共同点，即是含丰富蔬果、抗氧化多酚，抗氧化剂，不饱和脂肪酸，鱼及低升糖负荷食物 (28)。因此，就多方面而论，食物，液体，食物摄取的次数及内容量皆会影响能量代谢及神经可塑性的分子运作 (29)。

饮食因素及神经可塑性

脑源性神经营养因子 (BDNF) 是神经营养因子, 对维持神经功能及促进受损神经的修复, 有优越功效。海马体与大脑皮质的BDNF含量丰富, 而下丘脑与脊髓的BDNF含量则较少。此外, BDNF亦能调节神经元在发育期间的存活, 生长及分化进展, BDNF会刺激成人脑的突触及认知可塑性 (30) 研究证明在饮食中补充欧米加3 脂肪酸及姜黄素能提升脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平, 并因此能影响神经回路的修复。维持良好的神经回路, 对学习能力, 记忆及运动能力, 至关重要。

Omega-3 脂肪酸

人体所无法自行合成的二十碳五烯酸 (EPA) 及二十二碳六烯酸 (DHA) 的必须脂肪酸对中枢神经系统结构与功能亦很关键 (32)。源自 *n*-6 脂肪酸的花生四烯酸 (AA) 及类花生酸, 主要是来自精炼植物油如玉米油, 葵花籽油即红花油。这类植物油的花生四烯酸及类花生酸成分能促成白细胞介素-1 (IL-1), 肿瘤坏死因子- α , (TNF- α) 及白细胞介素-6 (IL-6) 类的促炎性细胞因子的生成; 促炎性细胞因子, 是以前列腺素-2 系列之促炎性类花生酸之前体来运作。反之, 若果饮食获得 Ω -3 多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 的补足, 则能抑制花生四烯酸 (AA) 源性类花生的产生。鲑鱼 (尤其是野生鲑鱼), 鱼油, 核桃, 小麦胚芽及亚麻籽皆含丰富 Ω -3 脂肪酸 (33)。 Ω -3 脂肪酸是对大脑健康的最有力证据 (34)。二十二碳六烯酸 (DHA) 是突触神经膜信息传导之主要组分, 对大脑功能运作极之重要。DHA能够支持突触体膜的流动性, 以提升脑源性神经营养因子水平并进而减低氧化应激及调节细胞信息传递 (35)。Framingham 心脏研究指称 DHA水平处于上四位数的入士, 发生痴呆的机会, 显明是降低 47% (26)。一项包含有鱼油补足的随机对比试验发现, 鱼油补充饮食, 有增加红细胞含量, 改善工作记忆表现, 老年人后扣带皮层的主观记忆障碍BOLD信号有较大的工作记忆负载量。测试结果建议 Ω -3 鱼油补足能促进大脑细胞对工作记忆的挑战反应 (37)。

多酚饮食

多酚, 植物中的酚醛结构体, 伴有强盛抗氧化及抗炎特性。能有效促进神经修复及神经可塑性的两个最重要的多酚组别应属类黄酮及姜黄素。多种蔬菜水果如蓝莓, 草莓等浆果及红酒和茶等植物成分皆含丰富类黄酮 (38)。举例而言, 白藜芦醇一为伴有同分异构体之非类黄酮多酚: 生物惰性顺式白藜芦醇及生物活性反式白藜芦醇 (3, 4, 5-三羟基芪) 在保留记忆及海马显微结构的同时有助于增长寿命期, 葡萄, 葡萄汁及蓝莓, 蔓越莓等浆果含天然多酚 (39)。白藜芦醇或能清除由NADPH氧化酶 (NOX) 所生产的活性氧类 (ROS), 以激活NAD依赖性蛋白脱乙酰酶 (Sirtuin 1) 方式以修复线粒体功能及其生成, 刺激 Vitagenes 的生物合成与抑制小胶质细胞之活化 (40)。姜黄素原自姜黄植物的根茎。印度咖喱多呈黄色, 皆是因为含有姜黄成分。姜黄素具有医药价值。广泛研究显示姜黄素对神经系统疾病及大脑有保护功能。姜黄素能促进成年大鼠海马体的神经发生及神经干细胞量。姜黄素作为抗氧化, 抗淀粉样剂能改善阿兹海默病病人的认知功能 (31)。姜黄素对65-85岁之间的老年人, 则有改善认知能力与情绪的功效 (42)。广被接受的珍贵可可多酚其类黄酮成分具有强盛抗炎及抗氧化功能。神经保护效益评审称可可的类黄酮成分于神经元形态上的改变与神经生成具有刺激血管生成功能, 神经形态上的改变主要是涉及学习与记忆区域 (43)。另一篇相似的评论指出, 可可类黄酮具有神经保护功能并能促进情绪与认知功能 (44)。

50-69 岁老年人, 每天摄入900 毫克可可类黄酮, 3 个月后接受认知测试, 发现齿状回及功能性磁共振成像 (fMRI) 结果有改善 (45)。绿茶含丰富类黄酮儿茶素—表儿茶素, 表没食子儿茶素, 表儿茶素没食子酸酯及表没食子儿茶素没食子酸酯。中国及亚洲地区人士偏爱对健康良好的绿茶 (31)。绿茶含GT-儿茶素复合物, 测试证明每日饮用绿茶, 其儿茶素与抗氧化成分显示能协助防止丧失记忆及DNA氧化损伤 (46)。

其他抗氧化营养素

基于不同抗氧化营养素对线粒体的保护功能, 不同的营养素对神经与认知功能有其正面效益。叶酸, 菠菜, 动物肝脏, 豆类, 西兰花等皆含丰富叶酸; 3 年的叶酸补足饮食, 能减缓或预防大脑老化及老人痴呆症的发生 (47, 48)。硫辛酸是维持线粒体能量的重要辅酶; 动物肾脏, 肝脏; 心肌, 西兰花, 菠菜及土豆含丰富硫辛酸。硫辛酸能减缓阿尔兹海默病患者的认知功能下降 (50)。维生素E则修补细胞突触膜因氧化原因而受损的神经可塑性 (51)。辅酶Q10 是强效抗氧化剂, 伴有增强线粒体活性的显着功能。当发生有线粒体功能因氧化应激而受损, 辅助Q10或有影响神经疾病发生的潜能。一项80名患有帕金森症的随机双盲研究指出, 研究分成两组; 每日接受200 毫克辅酶Q10 补足的病患, 与未接受辅酶Q10 补足的病患, 经过16 个月后, 接受辅酶Q10 补足的组别病患, 其认知功能下降减缓率达47% (52)。维生素D是中枢神经系统活性神经类固醇, 伴有穿越细胞膜能力及连接其维生素D核受体, 启动千余个基因及调节细胞增殖, 细胞分化及钙稳态之神经机制巨大网络(53)。添加胆碱, 维生素组合 (维生素C, E, 胡萝卜素), 钙, 硒, 锌及肌酸的功能性神经可塑性饮食补足, 能减缓大脑衰退, 促进长寿及神经组织之细胞能量储存与修补等 (54-58)。

运动

适当功能性饮食， 体能运动则能以增强突触可塑性及降低发炎机率与氧化应激方式来促进神经功能与可塑性。不同水平的体能具有不同的能量及脑源性神经营养分子神经可塑性刺激物之影响力。运动能于功能上辅助抗衰老饮食。运动能增强海马体体积与其整体性及抗衡海马体萎缩。运动亦是大脑对饱和脂肪与蔗糖的促炎性行为的有利对手 (59-61)。有氧运动增加人体的神经生成，神经元的存活与成熟 (62, 63)。随机对照试验评论指出，老年人的体能运动能增加大脑灰质量及预防认知功能流失 (64)。两者与大脑萎缩皆有关联。综上所述，运动具有增加学习能力与记忆修复神经功能的效能甚至能在受伤后，促进大脑功能的修复。此外，定期运动是减弱神经衰退过程及保护神经障碍问题发生的重要策略。

新体验，冥想与睡眠

新事物对提高专注力与认知能力致为重要 (67)。Mayo 医学中心设计了一项为数1995人，年龄介于70-89岁而未患有老年痴呆病的老年人进行老化研究，其中277人患有轻微认知障碍。研究显示事业与学术成就有其关联性，拥有大学学位的受测人士，其认知障碍可延迟达8.7年。生活独立，对新挑战与阻碍的处理，可被视为达到更健康与长寿的显著强盛智力工具 (8)。关于艺术技能与神经可塑性，音乐是提升神经可塑性的最多感官形态。人只要能阅读乐章，技能将音符的视觉代码阐释为数值并逐之转换成音律或声音，运动技术于所选乐器则取得主观谐和音乐能在同一时间内启动数以万计的神经网络及刺激多个大脑区域。此一视听与抽象整合将会引致神经生成的育成(69-70)。2013的一项研究指出，60至84岁之间的老年人在经过学习4个月的钢琴班后，专注力，情绪，认知技能，运动功能，视觉记忆及执行能力皆有改善 (71-73)；研究结果建议5至6周的60至75分钟音乐训练足于协助老年人逆转年龄相关性智力下降率。无论是那一个年龄层，教育背景，精神状态及健康情况，当老年人有例常音乐训练，经过5年的长期音乐学习，计算机分析速度训练报告表示在认知及运动上会有即时效益 (74)。关于冥想与神经可塑性，24-77岁的资深冥想练习者显示，即便是年岁逐年增长，其大脑灰质萎缩亦会较少 (75)。此论文及随后发表的科学论文更加强了正念冥想对保护大脑及改善大脑白质与灰质可塑性的假说；于细胞及分子防御途径的抗炎及抗氧化功能，对大脑抗老有相似应对性机制 (76, 77)。最后，同样重要的是；良好睡眠及昼夜节律对能量代谢有所影响，休息期间能有效修复大脑能力。一旦醒来神经消耗可能会相当高，长期的皮质醇及肾上腺素生产过量。会燃烧足于减少大脑灰质的能量。一项67岁及以上的老年人睡眠研究指出，当睡眠受干扰，发炎几率则增加。脑源性神经营养因子 (BDNF) 减少，认知能力下降 (79, 80)。神经排毒过程及糖份，脂肪，胺基酸，生长因子及全身神经调节剂的分布对睡眠修复，降低发炎及应力级联机率必不可少 (81)。

激素

认知功能下降与老化有关联是不争的事实。数个主要神经保护激素在衰老过程中逐渐减弱，35岁后，减退程度更严重。由松果腺体所生产的褪黑激素 (神经激素)，与神经细胞自我更新潜能，以相同方式，随着年龄增长而下降；褪黑激素的减少，即将会影响神经修复 (82)。褪黑激素涉及大量生物及分子连锁系统，对季节、昼夜节律调节，抗氧化机制，免疫反应等有关联 (83)。褪黑激素是强效自由基清除剂，改善线粒体生理能量，以执行神经保护，包括对抗 β -淀粉样肽的毁损 (84-87)。褪黑激素处方使用能增加海马体，神经及树突先质细胞的发育，分化，成熟与存活 (85-89)。脱氢表雄酮 (DHEA)，是由肾上腺，性腺及中枢神经系统所分泌的胆固醇衍生类固醇。脱氢表雄酮的分泌量所着年龄增长而下降，与认知障碍，压抑，海马体减退，痴呆 (包括阿尔兹海默氏症) 有关联。DHEA增加胶质细胞源性神经营养因子表现，启动树突分支及神经发生。激素，脂肪样脂肪因子，与食物摄取及能量消耗代谢，调整细胞凋亡，保护氧化伤害，刺激神经可塑性，轴突生长，突触生成，海马及树突干细胞增生等功能有关 (95-97)。神经系统的其他主要固醇类激素，于卵巢、睾丸、肾上腺皮质主要外周器官含特定受体 (98)。睾酮参与神经系统

的发育及对神经分化发挥神经营养作用及于培育神经细胞在启动雄激素途径后，增加神经突增生 (99-101)。为期6周的睾酮素补足能改善健康年长男人 (50-80岁) 的空间及语文记忆 (102)。睾酮素对阿尔兹海默病相关性的神经退行性病症有数个保护机制，其中之一即是预防Tau蛋白的磷酸化 (103)。睾酮素增加神经生长因子表现及调和透过分支，促进神经突生长及神经细胞间的传导 (104)。雌激素对神经系统的发育与功能亦有影响作用 (105-107)。雌激素对大脑皮层，海马体等多个大脑区域能发挥不同作用 (108)。雌激素促进记忆，巩固、增加树突棘密度 (109)。黄体酮治疗能增加信使核糖核酸 (mRNA)，脑源性神经营养因子 (BDNF) 蛋白水平，及以减少色质溶解细胞量方式，保护脊髓免受损伤，此乃典型运动神经元退化特性 (98, 110)。黄体酮对 γ -胺基丁酸 (GABA) 受体发挥作用，具有整体抗焦虑功效，特别在海马回触传递的调节平衡能发挥相关作用 (111)。总结而言，上述所提及的激素能启动连接突触可塑性及神经保护树突棘结构与功能的生物分子途径；其效益是记忆，学习的基本。

细胞疗法-新观点

如今的干细胞疗法已被纳入当代的“再生医学”领域。再生医学乃是现代医学的一个新分枝，即是人体器官组织细胞的再生，以恢复正常功能。此领域亦包含了刺激肌体的自体修复机制以修复功能失效的器官或组织 (112)。然而，细胞疗法是一项古老的医疗技术，涉及将人体或动物细胞注入人体或动物，试图修复受损细胞及治理疾病。再生医学是先进治疗法。由诺贝尔奖得主，亚历克西-卡雷尔于1921年首次以修复体外老化细胞的方式演示。保罗尼汉医师于1931年应用于人体并取得巨大成功 (113)。治疗目标在于使用出现在或分离自胚胎，新生儿，少年或成人的生物性相同细胞之生物滋养因子，分子及胜肽，以修复细胞功能。细胞疗法包括使用鲜活细胞，冻干细胞，冷冻细胞及由原代组织所培育的胚胎先质干细胞移植 (112)。有趣的是，关于细胞种类的选择，一些研究组别则选用经认证封闭式方式饲养的新生兔或兔胚胎细胞。异种移植或是除人体细胞外的一项明智选择，此两种哺乳动物，除人体额叶细胞外，其他哺乳动物都不含额叶 (FCTI)；两者在细胞层面上皆相似。免于符合国际实验室动物饲养评估认证协会 (AAALAC) 及美国食品及药物监管局 (FDA) 规格条件下饲养。选用异种移植比人体干细胞更多好处，人体干细胞来源无法遵守如此严格的监管规格。其目标在于使用由原代组织培育物所配制的胚胎先质干细胞移植来医治病症 (112)。就目前而论，选用原代组织培育技术所配制的干细胞更为安全，那是由于11天的培育期内，每日皆能对培育物进行细菌污染及内毒素检查。若怀疑有任何污染，整批干细胞移植将会被丢弃 (114)。研究显示以原代组织培育的移植物，其免疫原性甚至更低，不需要使用免疫抑制药物 (114)。细胞生物研究已成立细胞膜的主要性并视细胞膜为“细胞的大脑”。虽则异种与自体细胞移植的机制仍然未明，一般活细胞疗法后，皆会有再生效益；此再生效益或是由于胚胎先质干细胞移植物的细胞信号因子与分子与受治者相应细胞膜受体配体的反应所致，并因此于表现遗传上调节及重新编定细胞功能 (115)。例如：神经组织的蛋白磷酸化更为清楚明确，其作用至关重要并同时扮演数个角色；其中包括神经递质生物合成，神经递质受体所涉及的酶 (116)。大量的磷酸化神经蛋白受其膜受体移植后，应会在受治者的移植位点启发分子及生化及生化级联反应并促进神经修补与可塑性。基于干细胞的自体更新及多能性质，移植人体或动物干/先质细胞，对修复受损神经会有治疗效益。干细胞能以育成适当的神经保护环境方式修复受损神经组织，受损细胞或能由功能完整的新细胞所替换 (117)。干细胞可以是源自胚囊，胚胎或成人，其再生潜能有视其细胞源，其再生潜能一旦植入受损的中枢神经系统，或有更大的再生修复潜能。基于(骨髓源性间充质基质细胞)能够再生及分化成多个中胚层组织；移植再生潜能，会驱使临床使用。由于间充质基质细胞 (MSC) 具有生产细胞因子及各种神经滋养因子(少突先驱胶质细胞)先质细胞，趋化因子，基质细胞衍生因子 (SCFI)，脑排钠利尿胜肽 (BNP)，星状胶细胞 BDNF，胰岛素样生长因子 (IGFI)，血管内皮生长因子 (VEGF)，成纤维细胞生长因子2 (FGF2)，转化因子-B (TGF-B)，BDNF及神经生长因子 (NGF)；对各层面大脑可塑性；如血管新生，细胞凋亡，神经形成，突触形成及树突增生的调节皆有效益 (117, 118)。当然，关于细胞疗法及干细胞生物学之繁杂网络仍然有待进一步的研究。总结而言，细胞疗法的外源性细胞因子，胜肽及养分创新可谓前途光明神经系统的重塑，改善神经功能而提供疗效。

讨论

应用神经科学领域的进展广泛，每日皆发现有并加于发表的新分子，生物途径及细胞机制。相关挑战在于如何整合之前所讨论的大脑可塑性，以达成广泛的抗衰老神经效益。正分子概念屹立于现代医师或神经科学家的广阔视野中，相互联接，联结下视丘-垂体-肾上腺轴并干扰其心理压力及增强皮质醇，肾上腺素及去甲肾上腺素等压力激素的表现，随而干扰高氧化应激分子，免疫抑制，激素失衡及发炎等议题。联合生物性衰老，基因及表现遗传的进程，有视于对学习新事务的好奇心，交换新经验，冥想，每天运动两次及适当饮食的介入，亦会有社交行为结果改变。基于数个压力及炎症触发物，现代人快速衰老并容易得病。重金属污染，重复感染，糖分及精制“垃圾食物”过多，坐式生活形态工作过量，社交不足，无暇学习新奇事物；缺乏放松与冥想的认知。每一项原因，皆会引致压力，慢性炎症。免疫抑制，代谢与激素失衡及疾病的发生。地中海饮食或是冲绳饮食皆含丰富的抗炎性膳食多酚，多不饱和脂肪酸，蛋白质，纤维，益生菌，维生素及抗氧化剂。热量限制，适度运动与上述所指主要功能性营养融为一体，表现遗传则会被启动以调节神经保护蛋白质及生长因子的转录，减缓典型衰老退化。目前，我们已讨论有关神经退化问题的治疗新观点，必须注重激素及细胞疗法，两者对神经递质平衡，细胞及组织修复与神经可塑性的刺激至关重要。当然，仍然需要有更多的基本及试验研究，整合分析及全球各地的其他临床检测以剖析仍未完全清晰的神经可塑性机制及其相关综合性医学治疗。终生促进大脑健康，有目的的干预治疗，在时间的拿捏上必须精准，始能取得最佳效果 (119-127)。

结论

大脑功能有能力在依赖抗炎，抗氧化饮食，热量限制，适量运动，新经验，冥想，激素平衡，再生细胞神经营养因子的影响下，透过神经可塑性机制进行修复。拥有此一正分子观点，是发展优质健康长寿生活的最佳策略。

参考文献

1. International AD (2010) The World Alzheimer Report.
2. Amen DG (2012) Cognitive and Neurodegenerative Diseases and Impairments Cognitive Decline and Enhancement: Prevention Through Delay. In Encyclopedia of Clinical Anti-Aging Medicine and Regenerative Biomedical Technologies (pp. 219-237) The American Academy of Anti-Aging Medicine.
3. Shankle WR (1998) Numbers of neurons per column in the developing human cerebral cortex from birth to 72 months: Evidence for an apparent post-natal increase in neuron numbers. *J Theor Biol* 191: 115-140.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, et al. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4: 1313-1317. [[Crossref](#)]
5. Parasuraman PM (2010) Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2: 150.
6. Butti E, Cusimano M, Bacigaluppi M, Martino G (2014) Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front Neurosci* 8: 1-11. [[Crossref](#)]
7. Mattson MP (2002) Neuroprotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain aging: modification by genes, diet and behavior. *Neurobiol Aging* 23: 695-705.
8. Anderson I, Adinolfi C, Doctrow S, Huffman K, Joy KA, et al. (2001) Oxidative signalling and inflammatory pathways in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Symp*, pp: 141-149. [[Crossref](#)]
9. Chklovskii DB, Mel BW, Svoboda K (2004) Cortical rewiring and information storage. *Nature* 431: 782-788. [[Crossref](#)]
10. Dupont C, Armant DR, Brenner CA (2009) Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med* 27: 351-357. [[Crossref](#)]
11. Liu H, Song N (2016) Molecular Mechanism of Adult Neurogenesis and its Association with Human Brain Diseases. *J Cent Nerv Syst Dis* 8: 5-11. [[Crossref](#)]
12. Janson M (2006) Orthomolecular medicine: the therapeutic use of dietary supplements for anti-aging. *Clin Interv Aging* 1: 261-265. [[Crossref](#)]
13. Black PH, Garbutt LD (2002) Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 52: 1-23. [[Crossref](#)]
14. Caterina Rosano AL (2012) Maintaining Brain Health by Monitoring Inflammatory Processes: a Mechanism to Promote Successful Aging. *Aging and Disease* 3: 16-33.
15. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J (2008) Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr* 13: 501-510. [[Crossref](#)]
16. Perlmutter D (2012) Cognitive and Neurodegenerative Diseases and Impairments. The role of Inflammation in neurodegenerative Disorders. In: Encyclopedia of Clinical Anti-Aging Medicine and Regenerative Biomedical Technologies (pp. 185-191) American Academy of Anti-Aging Medicine.
17. Kiecolt-Glaser JK (2010) Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. *Psychosom Med* 72: 365-369. [[Crossref](#)]
18. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K (2006) The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 48: 677-685. [[Crossref](#)]
19. Esposito KNF (2003) Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 77: 139-143.
20. Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006) Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27: 24-31. [[Crossref](#)]
21. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, et al. (2004) Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2119-2126. [[Crossref](#)]
22. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ (2014) Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev* 136-137: 148-62. [[Crossref](#)]
23. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A (2009) Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 1255-1260. [[Crossref](#)]
24. Fusco S, Pani G (2013) Brain response to calorie restriction. *Cell Mol Life Sci* 70: 3157-3170. [[Crossref](#)]
25. Rothman SM, Mattson MP (2012) Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health. *Neuroscience* 239: 228-240. [[Crossref](#)]
26. Pasinetti GM, Zhao Z, Qin W, Ho L, Shrishailam Y, et al. (2007) Caloric intake and Alzheimer's disease. Experimental approaches and therapeutic implications. *Interdiscip Top Gerontol* 35: 159-175. [[Crossref](#)]
27. Knight A, Bryan J, Murphy K (2016) Is the mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementia for older adults in western countries? new insights and future directions. *Ageing Res Rev* 25: 85-101. [[Crossref](#)]
28. Shaffer J (2016) Neuroplasticity and Clinical Practice: Building Brain Power for Health. *Front Psychol* 7: 1118. [[Crossref](#)]
29. Gomez-Pinilla F, Tyagi E (2013) Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16: 726-733. [[Crossref](#)]
30. Zuccato C, Cattaneo E (2009) Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 5: 311-322. [[Crossref](#)]
31. Gomez-Pinilla F, Gomez AG (2011) The influence of dietary factors in central nervous system plasticity and injury recovery. *PM R* 3: S111-116. [[Crossref](#)]
32. Barberger-Gateau P (2014) Nutrition and brain aging: how can we move ahead? *Eur J Clin Nutr* 68: 1245-1249. [[Crossref](#)]
33. Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H (2000) In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol Psychiatry* 47: 910-920. [[Crossref](#)]
34. Jones CR, Arai T, Rapoport SI (1997) Evidence for the involvement of docosahexaenoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res* 22: 663-670. [[Crossref](#)]
35. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2007) Omega-3 fatty acids supplementation restores mechanisms that maintain brain homeostasis in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 24: 1587-1595. [[Crossref](#)]
36. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ (2006) Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of Dementia and Alzheimer disease: the framingham heart study. *Arch Neurol* 63: 1545-1550. [[Crossref](#)]
37. Boespflug EL, McNamara RK, Eliassen JC, Schidler MD, Krikorian R (2016) Fish oil supplementation increases event-related posterior cingulate activation in older adults with subjective memory impairment. *J Nutr Health Aging* 20: 161-169. [[Crossref](#)]
38. Spencer JP (2009) Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr* 4: 243-250. [[Crossref](#)]
39. Dauncey MJ (2014) Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics. *Eur J Clin Nutr* 68: 1179-1185. [[Crossref](#)]
40. Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY (2010) Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 41: 375-383. [[Crossref](#)]

41. Kim SJ, Son TG, Park HR, Park M, Kim MS, et al. (2008) Curcumin stimulates proliferation of embryonic neural progenitor cells and neurogenesis in the adult Hippocampus. *J Biol Chem* 283: 14497–14505. [[Crossref](#)]
42. Cox KH, Pipingas A, Scholey AB (2015) Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol* 29: 642-651. [[Crossref](#)]
43. Nehlig A (2013) The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol* 75: 716-727. [[Crossref](#)]
44. Latif R (2013) Health benefits of cocoa. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16: 669-674. [[Crossref](#)]
45. Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, et al. (2014) Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Neurosci* 17: 1798-1803. [[Crossref](#)]
46. Unno K, Takabayashi F, Yoshida H, Choba D, Fukutomi R, et al. (2007) Daily consumption of green tea catechin delays memory regression in aged mice. *Biogerontology* 8: 89-95. [[Crossref](#)]
47. Fioravanti M, Ferrario E, Massaia M, Cappa G, Rivolta G, et al. (1997) Low folate levels in the cognitive decline of elderly patients and efficacy of folate as a treatment for improving memory deficits. *Arch Gerontol Geriatr* 26: 1-13. [[Crossref](#)]
48. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, et al. (2007) Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 369: 208–216. [[Crossref](#)]
49. Liu J (2008) The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient α -lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res* 33(1): 194-203. [[Crossref](#)]
50. Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, Muscat S, Young S, et al. (2007) Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 113: 154-164. [[Crossref](#)]
51. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2004) The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 19(7): 1699-1707. [[Crossref](#)]
52. Shults CW, Beal MF, Fontaine D, Nakano K, Haas RH (1998) Absorption, tolerability, and effects on mitochondrial activity of oral coenzyme Q10 in parkinsonian patients. *Neurology* 50: 793-795. [[Crossref](#)]
53. Eyles D, Burne T, McGrath J (2011) Vitamin D in fetal brain development. *Semin Cell Dev Biol* 22: 629-636. [[Crossref](#)]
54. McCann JC, Hudes M, Ames BN (2006) An overview of evidence for a causal relationship between dietary availability of choline during development and cognitive function in offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 696-712. [[Crossref](#)]
55. Schram MT, Trompet S, Kamper AM, de Craen AJ, Hofman A, et al. (2007) Serum calcium and cognitive function in old age. *J Am Geriatr Soc* 55: 1786-1792. [[Crossref](#)]
56. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, Unverzagt FW, et al. (2007) Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol* 165: 955-965. [[Crossref](#)]
57. Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, López-Sobaler AM, Quintas ME, et al. (1997) Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 66: 803-809. [[Crossref](#)]
58. Blaylock RL (2012) Cognitive and Neurodegenerative Diseases & Impairments: Approach to Concussion and Associated Neurodegeneration. In: Encyclopedia of Clinical Anti-Aging Medicine & Regenerative Biomedical Technologies (pp. 239-261) Chiacago, USA: American Academy of Anti-Aging Medicine.
59. Molteni R, Wu A, Vaynman S, Ying Z, Barnard RJ, et al. (2004) Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 123: 429-440. [[Crossref](#)]
60. Niemann C, Godde B, Voelcker-Rehage C (2014) Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front Aging Neurosci* 6: 170. [[Crossref](#)]
61. Tian Q, Erickson KI, Simonsick EM, Aizenstein HJ, Glynn NW, et al. (2014) Physical activity predicts microstructural integrity in memory-related networks in very old adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(10): 1284-1290. [[Crossref](#)]
62. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, et al. (2007) An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 5638-5643. [[Crossref](#)]
63. Snyder JS, Glover LR, Sanzone KM, Kamhi JF, Cameron HA (2009) The effects of exercise and stress on the survival and maturation of adult-generated granule cells. *Hippocampus* 19: 898-906. [[Crossref](#)]
64. Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM (2014) Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging* 35 Suppl 2: S20-28. [[Crossref](#)]
65. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF (2008) Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9(1): 58-65. [[Crossref](#)]
66. Vaynman S, Gomez-Pinilla F (2005) License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair* 19: 283–295. [[Crossref](#)]
67. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM (2006) Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res* 157: 81-109. [[Crossref](#)]
68. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Machulda M, Knopman DS, et al. (2014) Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol* 71: 1017-1024. [[Crossref](#)]
69. Paraskevopoulos E, Kuchenbuch A, Herholz SC, Pantev C (2012) Musical expertise induces audiovisual integration of abstract congruency rules. *J Neurosci* 32: 18196-18203. [[Crossref](#)]
70. Kuchenbuch A, Paraskevopoulos E, Herholz SC, Pantev C (2014) Audio-tactile integration and the influence of musical training. *PLoS One* 9: e85743. [[Crossref](#)]
71. Seinfeld S, Figueroa H, Ortiz-Gil J, Sanchez-Vives MV (2013) Effects of music learning and piano practice on cognitive function, mood and quality of life in older adults. *Front Psychol* 4: 810. [[Crossref](#)]
72. Benz S, Sellaro R, Hommel B, Colzato LS (2016) Music Makes the World Go Round: The Impact of Musical Training on Non-musical Cognitive Functions-A Review. *Front Psychol* 6: 2023. [[Crossref](#)]
73. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, et al. (2002) Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 288: 2271-2281. [[Crossref](#)]
74. Ball KK, Ross LA, Roth DL, Edwards JD (2013) Speed of processing training in the ACTIVE study: how much is needed and who benefits? *J Aging Health* 25: 65S-84S. [[Crossref](#)]
75. Luders E, Cherbuin N, Kurth F (2015) Forever Young(er): potential age-defying effects of long-term meditation on gray matter atrophy. *Front Psychol* 5: 1551. [[Crossref](#)]
76. Tang YY, Lu Q, Fan M, Yang Y, Posner MI (2012) Mechanisms of white matter changes induced by meditation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 10570-10574. [[Crossref](#)]
77. Kaliman P, Alvarez-López MJ, Cosin-Tomás M, Rosenkranz MA, Lutz A, et al. (2014) Rapid changes in histone deacetylases and inflammatory gene expression in expert meditators. *Psychoneuroendocrinology* 40: 96-107. [[Crossref](#)]
78. Plant DT, Trksak GH, Jensen JE, Penetar DM, Ravichandran C, et al. (2014) Gray matter-specific changes in brain bioenergetics after acute sleep deprivation: a 31P magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. *Sleep* 37: 1919-1927.
79. Joo EY, Kim H, Suh S, Hong SB (2014) Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry. *Sleep* 37(7): 1189–1198. [[Crossref](#)]
80. Zielinski MR, Kim Y, Karpova SA, McCarley RW, Strecker RE, et al. (2014) Chronic sleep restriction elevates brain Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neurosci Lett* 580: 27–31. [[Crossref](#)]
81. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M (2015) The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res* 40: 2583-2599. [[Crossref](#)]
82. Iguichi H, Kato K, Ibayashi H (1982) Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 27–29. [[Crossref](#)]
83. Hardeland R, Cardinali D, Srinivasan V, Spence D, Brown G, et al. (2011) Melatonin—A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 93: 350–384. [[Crossref](#)]
84. Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX (2010) Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection. *Curr Neuropharmacol* 8: 194-210. [[Crossref](#)]
85. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ (2015) Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules* 20: 18886-18906. [[Crossref](#)]

86. Pandi-Perumal S, BaHammam A, Brown G, Spence D, Bharti V, et al. (2013) Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res* 23: 267–300. [Crossref]
87. Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, et al. (2013) Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 14: 14575-14593. [Crossref]
88. Zhang X, Liu L, Jiang S, Zhong Y, Yang X (2011) Activation of the zeta receptor 1 suppresses NMDA responses in rat retinal ganglion cells. *Neuroscience* 177: 12–22.
89. Ramirez-Rodriguez G, Vega-Rivera N, Benitez-King G, Castro-Garcia M, Ortiz-Lopez L (2012) Melatonin supplementation delays the decline of adult hippocampal neurogenesis during normal aging of mice. *Neurosci Lett* 530: 53–58. [Crossref]
90. Bulieu EE, Robel P (1998) Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 4089-4091. [Crossref]
91. Sunderland T, Merrill CR, Harrington MG, Lawlor BA, Molchan SE, et al. (1989) Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet* 2: 570. [Crossref]
92. Moriguchi S, Yamamoto Y, Ikuno T, Fukunaga K (2011) Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone ameliorates cognitive impairment through activation of CaM kinase II, protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase in olfactory bulbectomized mice. *J Neurochem* 117: 879–891.
93. Moriguchi S, Shinoda Y, Yamamoto Y, Sasaki Y, Miyajima K, et al. (2013) Stimulation of the sigma-1 receptor by DHEA enhances synaptic efficacy and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of olfactory bulbectomized mice. *PLoS ONE* 8: e60863.
94. Ishima T, Nishimura T, Iyo M, Hashimoto K (2008) Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by donepezil: Role of sigma-1 receptors and IP3 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1656–1659.
95. Paz-Filho GJ (2016) The Effects of Leptin Replacement on Neural Plasticity. *Neural Plast* 2016: 8528934. [Crossref]
96. Bouret SG (2010) Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res* 1350: 2-9. [Crossref]
97. Morrison CD (2009) Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta* 1792: 401-408. [Crossref]
98. Baudry M, Bi X, Aguirre C (2013) Progesterone-estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection. *Neuroscience* 239: 280–294. [Crossref]
99. Beyer C, Green SJ, Hutchison JB (1994) Androgens influence sexual differentiation of embryonic mouse hypothalamic aromatase neurons in vitro. *Endocrinology* 135: 1220-1226. [Crossref]
100. Lue YH, H. A. (1999) Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone in stage specificity. *Endocrinology* 141: 1709–1717.
101. Bialek M, Zaremba P, Borowicz KK, Czuczwar SJ (2004) Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Pol J Pharmacol* 56: 509-518. [Crossref]
102. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM (2001) Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 57: 80–88. [Crossref]
103. Lim D, Flicker L, Dharamarajan A, Martins RN (2003) Can testosterone replacement decrease the memory problem of old age? *Med Hypotheses* 60: 893-896. [Crossref]
104. Tirassa P, Thiblin I, Agren G, Vigneti E, Aloe L, et al. (1997) High-dose anabolic steroids modulate concentration of nerve-growth factor and expression of its low affinity receptor (p75-*ngFr*) in male rat brain. *J Neurosci Res* 47: 198–207. [Crossref]
105. Bueno J, Pfaff DW (1976) Single unit recording in hypothalamus and preoptic area of estrogen-treated and untreated ovariectomized female rats. *Brain Res* 101: 67–78. [Crossref]
106. Toran-Allerand CD (1976) Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro: implications for sexual differentiation. *Brain Res* 106: 407–412.
107. Lösel R, Wehling M (2003) Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 46–56. [Crossref]
108. Srivastava DP, Woolfrey KM, Penzes P (2013) Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens. *Pharmacol Rev* 65: 1318-1350. [Crossref]
109. Frankfurt M, Luine V (2015) The evolving role of dendritic spines and memory: Interaction(s) with estradiol. *Horm Behav* 74: 28-36. [Crossref]
110. Gonzalez SL, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Mouguel A, Guennoun R, et al. (2005) Progesterone neuroprotection in spinal cord trauma involves up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in motoneurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 94: 143–149. [Crossref]
111. Foy MR, Akopian G, Thompson RF (2008) Progesterone regulation of synaptic transmission and plasticity in rodent hippocampus. *Learn Mem* 15: 820-822. [Crossref]
112. Jalil DA (2016) Hope for untreatable medical disorders with live cell therapy. Typeset in by Troubador Publishing Ltd, Leicester, UK.
113. Niehans P (1960) Introduction to Cell Therapy. New York: Peageant Books Inc.
114. Molnar EM (2006) Textbook of Stem Cell Transplantation. Medical and Engineering Publishers.
115. Schmid F (1983) Cell Therapy: A Dimension of Medicine. Switzerland: Ott Publishing.
116. Culbert RW (1996) The Biochemical Basis of Live Cell Therapy. The Bradford Institute.
117. Parr AM, Tator CH, Keating A (2007) Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplant* 40: 609-619. [Crossref]
118. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, et al. (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143-147. [Crossref]
119. Li Y, Chopp M (2009) Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 456: 120-123. [Crossref]
120. Herrera-Arozamena C, Martí-Mari O, Estrada M, de la Fuente Revenga M, Rodríguez-Franco MI (2016) Recent Advances in Neurogenic Small Molecules as Innovative Treatments for Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 21: 1165. [Crossref]
121. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY (2012) Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β /catenin signaling. *Molecular Psychiatry* 17: 790–808. [Crossref]
122. Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD, Zandi P, Hayden KM, et al. (2007) Antioxidant intake and cognitive function of elderly men and women: The Cache County Study. *J Nutr Health Aging* 11: 230-237. [Crossref]
123. Black PH, Garbutt LD (2002) Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 52: 1-23. [Crossref]
124. Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H (2000) In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol Psychiatry* 47: 910-920. [Crossref]
125. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ (2007) Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Molecular and Cellular Neuroscience* 35: 559–572. [Crossref]
126. Przybelski RJ, Binkley NC (2007) Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 460: 202–205. [Crossref]
127. Udagawa J, Nimura M, Otani H (2006) Leptin affects oligodendroglial development in the mouse embryonic cerebral cortex. *Neuro Endocrinol Lett* 27: 177–182. [Crossref]

Copyright: ©2017 Moya RL. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.