

· 综述 ·

脑缺血致学习记忆功能障碍机制的研究进展

宋娟 高晓平

脑缺血是脑血管病最常见的一种病理状态,它是由于局部或全脑血液循环受阻导致的,而且这种血流减少是与大脑能量供应物质如葡萄糖、氧气等的减少是同时发生的^[1-2],是危害中老年人生命最严重的疾病之一。脑缺血不仅会引起感觉和运动功能障碍、交流能力障碍、心理障碍,还可导致学习记忆障碍。有研究证明,海马是学习、记忆的关键或中心,并且发现海马对缺氧缺血损伤非常敏感^[3]。当大脑处于缺血病理状态时,海马组织很容易出现各种生理、生化及形态学的变化,引起学习记忆功能的异常。目前,对脑缺血后学习记忆障碍机制的研究越来越多,但确切的机制并不完全清楚。现就近几年来,脑缺血后学习记忆障碍机制的相关研究作一综述。

海马结构与学习记忆

一、海马结构

海马结构(hippocampal formation)属于大脑的边缘系统,包括齿状回、固有海马、下托复合体和内嗅皮质。很多学者依据细胞形态,不同皮质区发育的差异以及各种纤维通路的不同,将海马分为 CA1、CA2、CA3 和 CA4 区,CA4 区邻接齿状回,CA1 区与副下托相连,在结构上无明显分界标志,功能上可视为一个整体^[4]。海马的传入纤维主要来自内嗅区、前梨状区和杏仁体,其中内嗅区投射的纤维是海马结构的主要信息源;海马的传出纤维由锥体细胞发出的轴突组成,主要经穹窿出海马,多数纤维止于乳头体;其他的纤维止于扣带回、隔核、视前区等部位。齿状回神经细胞发出的纤维不超出海马结构的范围。

二、海马与学习记忆

学习和记忆在大脑内都有一定的功能定位。很多研究证明学习记忆与大脑内的多个结构有关,如大脑皮质联络区、杏仁核、海马及其邻近结构、脑干网状结构等。海马是十分重要的学习和记忆存储结构^[5]。有研究表明^[6-7]海马区域时常被用来作为探究正常、病理情况模型研究,包括对学习记忆障碍的研究。另外由于海马与管理情绪的结构相交通,所以它与情绪的变化也有一定的联系^[8]。海马的学习记忆功能是通过海马神经环路实现的,海马通过穹窿与下丘脑的乳头体相连,下丘脑发出乳头丘脑束至丘脑前核,后者又发出纤维投射至扣带回,而扣带回又发出纤维至海马^[9]。

脑缺血致学习记忆障碍的相关机制

一、脑缺血致学习记忆障碍的生理学机制

突触的可塑性是指突触针对适当刺激诱导的生物信号所产生的生物化学及形态学的变化^[10],是学习和记忆的神经生理学基础。突触可塑性主要的表现形式是长时程增强(long-term

potentiation,LTP),这些现象与学习记忆有很大的关系^[11]。LTP 是大脑内记忆形成和信息贮存的机制之一,并且可以说是从突触水平上研究学习记忆的神经模式^[12],它存在于海马等多个与学习记忆有关的区域。LTP 的形成与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体关系密切,其形成的机制可简略概括为:当突触前膜受到刺激,且当刺激达到阈值时,突触前膜就会去极化产生动作电位,兴奋性的递质谷氨酸从突触前膜到达突触间隙,并与突触后膜上的 NMDA 受体结合,使大量的钙离子流到细胞内,发生一系列的级联反应,最后形成 LTP^[13]。Tang 等^[14]曾经指出,NMDA 受体与脑缺血和学习记忆都有着密切联系,它既能参与脑缺血后神经细胞死亡产生兴奋性毒性,又能介导突触可塑性、调控 LTP、增强学习记忆功能,因此可以很好的作为研究慢性脑缺血与学习记忆关系的切入点。

余茜等^[15]经过研究发现,康复训练会增大脑梗死大鼠模型海马的突触界面曲率和突触后致密物厚度,并可以提高穿孔性突触的百分率;同时海马 NMDA 受体通道开放电导水平、突触的传递功能、LTP 形成的速度明显增高,使得大鼠的学习记忆障碍得到改善。提示脑缺血学习记忆障碍的发生与突触的传递功能下降、NMDA 受体水平及 LTP 的形成速度降低有一定的联系。

二、脑缺血致学习记忆障碍的分子生物学机制

中枢神经递质与学习记忆有一定的联系,脑缺血时,与学习记忆相关的递质发生质或量的变化,必然会导致学习记忆功能受损。通过阅读文献发现,近几年来对于脑缺血后学习记忆障碍的分子学机制研究颇多,多集中在以下几种神经递质方面。

(一)乙酰胆碱

脑组织中的乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)能纤维主要来自内侧隔核与斜角带核,分布到全部海马结构,已知乙酰胆碱对海马结构发挥多种调控作用。乙酰胆碱受体在海马组织中广泛表达,对突触传递的可塑性起到重要的作用,与海马的学习记忆功能有着重要的联系^[16]。Zakharova 等^[17]发现在慢性脑缺血导致的学习记忆障碍中,胆碱能系统起到很重要的作用。也有研究表明^[18],学习记忆障碍动物脑中,乙酰胆碱及其酶的含量与代谢存在变化,而胆碱能神经功能紊乱可导致皮质、海马及大细胞中的基底核细胞产生病理性变化,乙酰胆碱转移酶和乙酰胆碱酯酶活性明显降低,学习、记忆功能受到损害。Ye 等^[19]也曾指出脑缺血时,海马组织中胆碱能神经元的破坏是导致脑缺血大鼠出现学习记忆障碍最主要的原因,并通过实验发现,提高脑缺血大鼠脑组织中胆碱能神经元的数量可以减轻大鼠的学习记忆障碍的症状。

(二)5-羟色胺

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)在中枢神经系统是一种经典的单胺类神经递质,化学上属吲哚化合物,由吲哚和乙胺两部分组成,参与对情感、睡眠、疼痛等多种生理功能的调节。有研究表明^[20-22],5-HT 与学习和记忆也有密切关系,其作用是通

过 5-HT 受体中介,海马中 5-HT 能神经元释放 5-HT,进而调节靶细胞的兴奋或者抑制。高维娟等^[23]研究结果显示,大鼠脑缺血再灌注后 1、7 和 15 d,海马组织去甲肾上腺素和 5-HT 含量均明显低于正常组,这可能是由于中枢神经系统在缺血再灌注期间单胺的合成及降解均受抑制,同时神经末梢突触对单胺的储存和重摄取功能几乎丧失,这就使缺血前已合成的神经递质大量释放进入细胞间隙,最后这些递质一部分被降解,一部分被带入脑脊液及血液中,致使脑组织中递质含量下降,从而直接影响大鼠的学习记忆能力。曲炯等^[24]用大鼠反复进行大脑缺血再灌注制作出血管性痴呆(vascular dementia, VD)模型,结果发现 VD 大鼠脑组织海马区多巴胺、5-HT 含量明显下降,这与其学习记忆能力下降基本一致。

(三) γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中的主要抑制性递质,它的中枢作用需要经过 GABA 受体介导。在海马内, GABA 有 GABA_A、GABA_B 和 GABA_C 三种受体,其中 GABA_B 受体可以分为 GABA_{B1} 和 GABA_{B2} 两种, GABA_{B1} 在纹状体内分布较多,与学习记忆关系密切。在脑缺血时 GABA 通过突触后及突触前抑制作用,拮抗谷氨酸的毒性作用,减轻细胞损伤,增强神经元对缺血的耐受性,有显著的神经保护作用^[25]。Conti 等^[26]众多研究表明在脑缺血损伤早期 GABA 水平急剧升高,与受体结合后通过突触后膜超极化、减少离子内流、降低细胞代谢及氧消耗等机制使突触后神经元处于保护性抑制状态,并可通过突触前抑制作用,减少谷氨酸的释放,减轻细胞损伤,增强神经元对缺血的耐受性。Saransaari 等^[27]研究发现, GABA 在脑缺血时释放剧增并抑制兴奋性氨基酸释放,这可能是大脑在缺血损害时的一种自身保护机制。Jia 等^[28]在跑台预运动训练影响脑缺血大鼠脑内谷氨酸和 γ -氨基丁酸含量的实验中同样得出 GABA 在脑缺血急性期大量释放是保护大脑纹状体神经元的重要机制。朱学芳等^[29]采用双侧颈总动脉永久性结扎法建立 VD 模型,术后予以腹腔注射 GABA,结果发现补充 GABA 后可减轻海马病理损伤,可能与逐渐耗竭的 GABA 得到补充,增强了海马对缺血的耐受性有关,从而使 VD 大鼠学习记忆能力得到改善。Lo^[30]也发现 GABA 受体激动剂的应用可对缺血的脑组织起到保护作用。

(四) 谷氨酸

谷氨酸(glutamate, Glu)作为人体内最重要的兴奋性递质,在正常情况下与抑制性神经递质的活动处于动态平衡,参与运动调节、感知、学习记忆和情感等高级神经活动。有研究表明 Glu 对学习记忆非常重要^[31]。路永坤等^[32]采用左侧大脑中动脉阻塞法制作出大鼠脑缺血模型,采用高效液相色谱法测定脑缺血后脑组织中 Glu、天门冬氨酸的含量,该结果显示脑缺血导致脑组织中谷氨酸、天门冬氨酸显著升高。Osuka 等^[33]实验研究也发现,脑缺血再灌注大鼠缺血脑组织中 Glu、GABA 的含量和 NR1 的表达明显增高,以上结果可以发现脑缺血后脑组织内 Glu 的含量增高是导致神经毒性的一个重要原因。

三、脑缺血致学习记忆障碍的形态学机制

脑缺血时的病灶区缺血缺氧会产生细胞水肿、凋亡、坏死等病理变化,可引起病变区的脑组织出现萎缩、皮质变薄、细胞结构遭到严重破坏,若这些结构与学习记忆有一定的关系,则必然会导致学习记忆障碍。这些形态学上的变化包括宏观和微观两

方面。王彤等^[34]应用苏木精-伊红染色观察多发脑梗死痴呆大鼠模型的皮质及海马的形态变化时发现,模型大鼠患侧大脑萎缩,皮质变薄,局部脑区可见多发软化灶,海马 CA1 区及 CA3 区结构遭到严重破坏,细胞丢失严重,海马区较明显。

结 语

学习记忆障碍是脑缺血后常见的并发症,阅读文献发现,对于脑缺血致学习记忆障碍机制的研究较多^[4-8,13-18],且这些研究均指出,脑缺血后会出现相应脑部萎缩、皮质变薄,神经元细胞发生病理性变化,当这些情况发生在海马等与学习记忆有关的脑区时,便会出现学习记忆障碍;生理学方面,由于突触数量及突触可塑性变化等原因,导致 LTP 的产生速度减慢,从而使学习记忆功能的减低,这是学习记忆障碍发生的生理学基础;在分子生物学方面,脑缺血致学习记忆障碍与海马等相关学习记忆区的 5-HT 含量的降低, Glu 含量的升高及 ACh 含量的降低有关。随着对脑缺血致学习记忆障碍机制研究的深入,将为脑缺血患者学习记忆障碍的治疗提供更多的理论依据。至于其确切的发生机制,还有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Nikonenko AG, Radenovic L, Andjus PR, et al. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat Rec*, 2009, 292: 1914-1921.
- [2] Pires VL, Souza JR, Guimarães SB, et al. Preconditioning with L-alanyl-L-glutamine in a Mongolian gerbil model of acute cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras*, 2011, 26: 14-20.
- [3] Leuner B, Gould E. Structural plasticity and hippocampal function. *Annu Rev Psychol*, 2010, 61: 111-113.
- [4] 韩太真, 吴馥梅. 学习与记忆的神经生物学. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1998: 162-174.
- [5] Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories; how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 339-350.
- [6] Deshmukh SS, Yoganarasimha D, Voicu H, et al. Theta modulation in the medial and the lateral entorhinal cortices. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 994-1006.
- [7] Manns JR, Eichenbaum. A cognitive map for object memory in the hippocampus. *Learn Mem*, 2009, 16: 616-624.
- [8] Sahay A, Hen R. Hippocampal neurogenesis and depression. *Novartis Found Symp*, 2008, 289: 152-160.
- [9] 易传安, 马晓凯, 岳晓玲, 等. 5-羟色胺在大鼠海马 CA1、CA2、CA3 脑区的分布与表达. *中国老年学杂志*, 2010, 30: 2289-2291.
- [10] Richter JD, Klann E. Making synaptic plasticity and memory last: mechanisms of translational regulation. *Genes Dev*, 2009, 23: 1-11.
- [11] 冯波, 胡鹏, 王蓉. 突触后致密区与可塑性. *首都医科大学学报*, 2010, 31: 84-87.
- [12] Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 2004, 84: 87-136.
- [13] Wu J, Huang KP, Huang FL. Participation of NMDA-mediated phosphorylation and oxidation of neurogranin in the regulation of Ca^{2+} - and Ca^{2+} /calmodulin-dependent neuronal signaling in the hippocampus. *J Neurochem*, 2003, 86: 1524-1533.
- [14] Tang W, Peng K, Yang ZH, et al. Molecular mechanism of Wulongdan

- for improving the learning and memory abilities of rats with chronic cerebral ischemia. *J South Med Univ*, 2010, 30:2333-2335.
- [15] 余茜, 李晓红, 吴士明. 康复训练对脑梗死大鼠学习记忆与健侧脑内突触结构变化的关系. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24:399-401.
- [16] Placzek AN, Zhang TA, Dani JA. Nicotinic mechanisms influencing synaptic plasticity in the hippocampus. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30:752-760.
- [17] Zakharaova EI, Storozheva ZI, Dudchenko AM, et al. Chronic cerebral ischaemia forms new cholinergic mechanisms of learning and memory. *Int J Alzheimers Dis*, 2010, 10:1-17.
- [18] Lyness SA, Zarow C, Chui HC. Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:1-23.
- [19] Ye J, Lin H, Mu J, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107:931-939.
- [20] Perez-Garcia G, Meneses A. Memory time-course: mRNA 5-HT1A and 5-HT7 receptors. *Behav Brain Res*, 2009, 202:102-113.
- [21] Sarkisyan G, Hedlund PB. The 5-HT7 receptor is involved in allocentric spatial memory information processing. *Behav Brain Res*, 2009, 202:26-31.
- [22] Manuel-Apolinar L, Rocha L, Pascoe D, et al. Modifications of 5-HT4 receptor expression in rat brain during memory consolidation. *Brain Res*, 2005, 1042:73-81.
- [23] 高维娟, 钱涛, 丛斌. 益肾降浊汤对脑缺血再灌注大鼠海马 NE、5-HT 含量的影响. *中国药理学通报*, 2003, 19:587-589.
- [24] 曲炯, 李春颖, 苏畅, 等. bFGF 对拟血管性痴呆小鼠学习记忆及海马 5-HT 和 DA 的影响. *中国老年学杂志*, 2010, 30:815-817.
- [25] Gilby KL, Sydeserff SG, Robertson HA. Differential neuroprotective effects for three GABA-potentiating compounds in a model of hypoxia-ischemia. *Brain Res*, 2005, 1035:196-205.
- [26] Conti F, Minelli A, Melone M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004, 45:196-212.
- [27] Saransaari P, Oja SS. Characteristics of GABA release induced by free radicals in mouse hippocampal slices. *Neurochem Res*, 2008, 33:384-393.
- [28] Jia J, Hu YS, Wu Y, et al. Pre-ischemic treadmill training affects glutamate and gamma aminobutyric acid levels in the striatal dialysate of a rat model of cerebral ischemia. *Life Sci*, 2009, 84:505-511.
- [29] 朱学芳, 顾永健, 陈芬. γ -氨基丁酸对慢性脑缺血致血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响. *卒中与神经疾病*, 2010, 17:232-235.
- [30] Lo EH. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med*, 2008, 14:497-500.
- [31] Chang HC, Yang YR, Wang SG, et al. Effects of treadmill training on motor performance and extracellular glutamate level in striatum in rats with or without transient middle cerebral artery occlusion. *Behav Brain Res*, 2009, 205:450-455.
- [32] 路永坤, 冯国磊, 关运祥, 等. 中风芪红利水胶囊对脑缺血大鼠脑组织的影响. *时珍国医国药*, 2009, 20:2292-2294.
- [33] Osuka K, Feustel PJ, Mongin AA, et al. Tamoxifen inhibits nitrotyrosine formation after reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurochem*, 2008, 76:1842-1850.
- [34] 王彤, 于建春, 刘存志, 等. 针刺对 MID 大鼠病理形态及空间学习记忆的影响. *上海针灸杂志*, 2006, 25:44-47.

(修回日期:2011-12-10)
(本文编辑:阮仕衡)

· 消息 ·

《中华物理医学与康复杂志》官方网站全文数据开放公告

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊,现与其他中华牌系列杂志作为整体被万方数据库独家收录,您可以通过登陆万方数据网站(wanfangdata.com.cn)查阅下载本刊各期文献。

为了进一步方便广大读者阅读本刊,实现学术科研成果的快速传播与资源共享,同时答谢广大读者、作者长期以来对《中华物理医学与康复杂志》的支持与厚爱,即日起《中华物理医学与康复杂志》官网将陆续开放本刊历来所发论文的全文免费查询、下载服务,欢迎广大作者、读者访问试用。

查询与下载方法:请登陆本刊官方网址 www.cjpmr.cn,然后点击“期刊检索”或“在线期刊”,即可免费查阅或下载本刊文献(文献类型为 PDF 格式,阅读前请下载 PDF 浏览软件)。

本网站公开的全文数据仅为满足个人非赢利研究需要,请勿用于其他用途。如您在浏览过程中发现有信息不全、不正确或错误等情况,请及时联系本刊编辑部,本刊技术人员将会尽快更新处理。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部
2012 年 1 月