

· 综述 ·

电磁辐射对学习和记忆功能的影响

杨瑞 彭瑞云 王德文

随着科学技术的飞速发展,电磁波已广泛应用于通讯、医学和军事等各个方面,同时它可能带来的生物危害也越来越引起人们的重视。脑是对电磁辐射最敏感的器官之一,各国学者就电磁辐射对脑生物效应问题进行了大量研究,其中对学习记忆功能的影响是人们关注的热点之一。

学习和记忆是脑的高级功能。学习指人和动物获得外界知识的认知过程,记忆指将获得的知识储存和读出的认知过程。学习和记忆是互为依存的,学习是记忆的前提,而新的学习又常常在已获得的经验基础上进行。目前认为,学习和记忆与海马、前额皮质、丘脑和杏仁核等密切相关,其中海马的作用尤为重要。海马的三维立体结构沿长轴分为 4 个区,分别为 CA1、CA2、CA3 和 CA4 区,它们与齿状回和下托一起构成三个环路。来自全身各处的信息进入海马,沿不同通道进行加工处理,最后发送到大脑皮质和其它有关中枢。

电磁辐射能够影响人的学习记忆功能很早就被发现。人们通过流行病学调查发现电磁辐射可引起精神抑郁、失眠、头痛和记忆力下降等症状^[1,2]。但对其发生的确切机制,至今仍未完全揭示。随着神经生物学的发展,对学习记忆机制的不断深入认识,学者们对电磁辐射影响学习记忆的作用机制也作了大量有益的探索。本文从神经行为、电生理、病理形态和分子机制等方面就电磁辐射对学习记忆功能的影响进行综述。

电磁辐射对神经行为的影响

通过动物实验观察学习记忆功能的改变,是比较常用的一种方法。水迷宫实验常用来检测空间学习障碍。Wang 等^[3]用 2 450 MHz 脉冲微波[比吸收率(specific absorption rate, SAR)为 1.2 W/kg]辐照大鼠 1 h 后,对其做水迷宫实验。发现受照射大鼠找到水下平台并爬上平台避难的速度明显减慢。辐照组和对照组相比,逃生时间和距离明显增加,但游泳速度与对照组并无显著差别。因此认为这种差别不是由运动能力造成的,从而提示“参照”记忆受到了辐射损伤。尽管大鼠受过训练,可以通过周围的参照物找到平台的位置,但它们的“空间地图”的精确性在辐射后明显下降。Mitchell 等^[4]通过测试大鼠受到惊吓后的运动能力,以及对刺激引起的被动逃避的记忆,对大鼠的记忆功能进行了实验,发现大鼠经 2 450 MHz 连续波(10 mW/cm²)辐射 7 h 后,长时记忆功能没有受到影响,但对新环境或刺激的反应能力下降。赵梅兰等^[5]以 Y 迷宫为指标考察电磁脉冲对大鼠的辨别性学习记忆能力的作用,发现辐射组学习能力和记忆能力均明显下降。Lai 等^[6]用 2 450 MHz 脉冲微波(SAR = 0.6 W/kg)照射大鼠,发现照射后 45 min 大鼠的“工作记忆”(working memory)受到损害。上述研究表明,电磁辐射可以引起学习和记忆功能的损害。

然而,有些学者的类似实验却得出了不同的结果。Cobb

等^[7]的水迷宫实验结果显示,大鼠经辐射后空间学习能力无明显改变;Sienkiewicz 等^[8]发现,900 MHz 脉冲电磁辐射(SAR = 0.05 W/kg)对大鼠的学习能力无明显影响;Dubreuil 等^[9]用 900 MHz 和 1 800 MHz 脉冲微波(SAR = 3.5 W/kg)辐射后,也未发现大鼠空间学习能力有明显改变。这些结果可能和实验所用的电磁辐射的参数不同有关。

电磁辐射后的神经电生理改变

学者们对电磁辐射引起的中枢神经系统电生理的改变也进行了研究。Chizhenkova^[10]对未麻醉家兔皮质神经元群的脉冲流(pulse flows of cortical neuron populations)在微波辐射前、中、后的变化进行了研究,发现电磁辐射可改变皮质神经元间的脉冲流,使脉冲波之间的间隔时间减少。Sidorenko 等^[11]通过脑电图检查等方法研究了微波辐射对麻醉大鼠的脑生物电位的影响,发现电磁辐射可以调节大脑皮层的生物电活动,增强脑组织的兴奋性。Freude 等^[12]研究了电磁辐射对人慢波电位(slow brain potentials, SP)的影响,发现在人进行复杂认知活动时,电磁辐射可以减弱人脑的慢波电位。Thuroczy 等^[13]发现,4 GHz 调制微波(SAR = 42 mW/g)辐射大鼠 30 min 可增加脑电图 δ 波,2 450 MHz 连续波(30 mW/cm²)辐射也可引起脑电图的改变,提示电磁辐射可调节脑的生物电活动。Khramov 等^[14]也发现,厘米波可改变海马的电兴奋性。上述实验提示,电磁辐射可影响大脑的生物电活动,改变神经的兴奋性。这些变化可能和学习记忆障碍有关。但其详尽机制尚待进一步研究。

此外,有些学者就电磁辐射对长时程增强(long term potentiation, LTP)的影响进行了探讨。1973 年 Bliss 等^[15]发现,家兔的海马经短暂高频刺激后,海马内神经元的突触后电位(EPSP)增大,并持续长达几个小时,甚至几天。他们将这种单个突触诱发的突触传递的长时程易化称为长时程增强。学习和记忆的神经基础是神经元之间的连结,即突触在形态和功能上的改变,这种改变称为突触的可塑性。LTP 的发现,不仅提供了高等动物脑内活动依赖突触可塑性的有力证据,而且也为突触水平上研究学习记忆的神经机制提供了一个理想模型。

彭晓东等^[16]应用低强度 2 450 MHz 的连续波对成年大鼠进行照射(1 h × 7 d),采用海马齿状回诱发电位的群峰电位幅度(the amplitude of population spikes, PS amplitude)和群体兴奋性突触后电位的始段上升斜率(the initial slope of the population excitatory postsynaptic potentials, pEPSP slope)为指标,观察电磁辐射对 LTP 的影响。结果表明,电磁辐射阻碍海马齿状回 LTP 的产生,并使 LTP 的幅度减小。赵梅兰等^[7]采用电磁脉冲照射大鼠,考察电刺激引发 LTP 的作用,发现 LTP 的群峰电位幅度(PS amplitude)的增高明显受到辐射抑制。Tattersall 等^[17]研究了低强度电磁辐射对大鼠海马片(hippocampal slice)的作用,发现辐射可以增加或减少群峰电位和突触后电位上升斜率。这些结果提示,电磁辐射可能通过影响 LTP 造成学习记忆的损害。

电磁辐射对海马组织结构的影响

电磁辐射可以引起机体组织结构的损伤,发生形态学的变化。Cobb 等^[7]研究了大鼠经超宽频电磁辐射 ($SAR = 45 \text{ mW/kg}$) 后海马的形态学改变。他们将海马组织切片经 HE 染色后,测量锥体细胞层和颗粒细胞层的厚度,发现辐射组海马的中部和后部长度明显大于对照组,而细胞的死亡率无明显差异。Hoffmann 等^[18]也发现,沙鼠在经 53 kHz 电磁辐射 30 min $\times$ 14 d 后,海马齿状细胞增生率明显减小。谢燕等^[19]采用较高功率的脉冲微波 (X 频段, $3 \sim 5.8 \text{ W/cm}^2$) 辐射大鼠 1 h, 发现更为明显的组织损伤。表现为大鼠脑血管充血、出血,神经元肿胀、溶解。电镜下,海马细胞核内疏松、肿胀,核膜局部灶性破裂,星形胶质细胞呈疏松改变,核膜破裂或胞浆空泡化。

电磁辐射对学习记忆影响的分子机制

一、神经递质改变

乙酰胆碱是重要的中枢神经递质。学习过程中,胆碱能突触的传递功能增强,主要表现在突触后膜对乙酰胆碱的敏感性增加,且增加到一定程度后随即下降,此时遗忘开始。实验证明,胆碱能药物有增强记忆的效应^[20]。Testylier 等^[21]将 2 450 MHz 连续波照射大鼠 1 h,发现在功率密度为 4 mW/cm^2 时,海马组织中乙酰胆碱释放减少了 40%,并于照射后 5 h 减少到最低值。而 800 MHz 射频辐射 14 h,乙酰胆碱释放和对照组相比减少了 43%,从而提示电磁辐射通过调节乙酰胆碱的释放影响学习记忆功能。Krylova 等^[22]发现,低强度的电磁辐射 (2 375 MHz, 1 mW/cm^2) 可以引起 M 型胆碱能受体功能活性下降,而大脑皮层受体数量增加。Lai 等^[6]也发现,胆碱能受体参与了电磁辐射引起的学习功能障碍。

内阿片肽是一种作用极为广泛的神经递质。它可以抑制中枢神经系统的胆碱能和去甲肾上腺素能系统的活动,从而损害记忆能力。电磁辐射可引起大鼠海马 δ 阿片受体蛋白和 mRNA 表达的增加,并且这种作用呈剂量和时效依赖关系。电磁辐射引起的空间记忆损害也可以被阿片受体阻滞剂对抗^[6],从而提示内阿片肽系统也参与了电磁辐射引起的学习障碍。

二、NMDA 受体

LTP 的产生依赖于突触前膜递质的释放和突触后膜 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体通道的开放。NMDA 受体通道开放,引起 Ca^{2+} 内流,产生 LTP。因此,NMDA 受体与 LTP、学习记忆过程关系密切。隋建峰等^[23]以脉冲微波对孕期大鼠进行孕期辐射,观察成年子鼠海马神经元胞体 NMDA 受体单通道特性的变化,发现 NMDA 受体通道活动降低,表现为通道电导、开放时间程和开放概率的下降,该结果可能影响正常 LTP 的产生过程,导致记忆获得和保持障碍。

三、 Ca^{2+}

LTP 的诱导需要细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加。细胞内 Ca^{2+} 的升高主要由细胞外流入。 Ca^{2+} 进入细胞后,与钙调蛋白 (CaM) 结合,可以激活蛋白激酶 II,从而诱导 LTP 发生。电磁辐射可以调整 Ca^{2+} 在钙通道的流动,改变细胞内 Ca^{2+} 的浓度,并且可以调整细胞膜上的电压门控钙通道,改变细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性,减少神经递质的释放。这可能和学习记忆损伤有关^[24-26]。

四、NO 及 NOS

NO 是一种高度弥散而半衰期很短的气体。它可以由 L-精氨酸在 NO 合酶 (NOS) 的催化下生成。突触后神经元树突中有 NOS 存在,谷氨酸诱导的细胞内 Ca^{2+} 增加可通过 CaM 激活内皮型和神经元型 NOS。NO 释放后作用于突触前靶酶—鸟苷酸环化酶和 ADP 核苷酸转化酶,增加突触前递质的释放。因此,NO 及其靶酶的激活可以诱导 LTP 产生,参与大脑的学习和记忆。病理情况下,过量的 NO 可使血管通透性增高,神经元死亡,神经递质释放和传递障碍,进而影响学习记忆等功能。Bolland 等^[27]研究了微波连续和间断照射对海马培养细胞的作用,发现电磁辐射可以加重 NO 诱导的氧化应激反应,增加细胞的死亡,使 NO 的潜在神经毒性成为可能。

NOS 是体内合成 NO 的关键酶,目前在脑组织中已确定的 NOS 亚型有 3 种:神经元型 NOS (nNOS/NOS1)、诱导型 NOS (iNOS/NOS2) 和内皮型 NOS (eNOS/NOS3)^[28]。nNOS 和 eNOS 产生一过性的较少的 NO,而 iNOS 则可持续产生大量 NO,参与病理过程。微波可以引起 iNOS 蛋白表达的增强,尤其在海马更为明显。对 iNOS mRNA 的检测也发现表达增强,且其变化趋势与蛋白表达变化趋势基本一致 (龚茜芬,谢燕,方强. 微波辐射致大鼠脑损伤中诱导型一氧化氮合酶作用的研究. 第八届全军军事病理学学术会议论文汇编. 兰州,2002,258-259.)。因此,电磁辐射可能从 mRNA 水平和蛋白水平影响 iNOS 表达,增加 NO 释放,而电磁辐射又可增加 NO 的神经损伤作用,从而引起学习记忆的障碍。

五、蛋白激酶

LTP 诱导后,突触后可以见到多种蛋白激酶被激活,它们作为信息传递的第二信使,在突触后使受体增敏,基因转录增加,以至当高频刺激去除后,LTP 仍然可以维持较长的时期。LTP 是突触后功能的改变,但是某些部位的 LTP 表达还涉及突触前机制,如海马 CA1 区的 LTP 需要突触后和突触前机制的参与。在突触前同样有许多蛋白激酶的激活,引起底物的磷酸化,最终引起神经递质的释放。因此,蛋白激酶在 LTP 中有重要作用。Harvey 等^[29]用连续波 864.3 MHz ($SAR = 7 \text{ W/kg}$) 照射肥大细胞考察非热效应,发现多种蛋白激酶激活,基因表达上调。但迄今尚未见有关于电磁辐射对海马中蛋白激酶影响的报道。

六、c-fos

LTP 诱导期,各种激活的蛋白激酶也可诱导即早基因 (immediate-early genes, IEGs) 的表达。主要有 c-fos, c-jun 家族和 zif/268。这类基因表达产物进一步影响核内靶基因的启动和转录。其中,c-fos 的表达是长期记忆痕迹形成的必要条件。Michley 等^[30]发现,微波辐射在损伤记忆功能的同时,丘脑、大脑皮质等处 c-fos 基因表达上调。由于该实验条件产生了热效应,据此认为 c-fos 基因表达上调可能和组织中温度升高有关。但赵梅兰等^[31]应用电磁脉冲照射大鼠后,也发现海马 c-fos 基因表达上调。该实验并未产生热效应,结果被辐射组海马锥体细胞和齿状回颗粒细胞 c-fos 基因均呈高表达,并认为基因表达的变化可能和温度无关,而是非热效应作用的结果。这两项实验提示电磁辐射导致学习记忆损害可能和 c-fos 基因表达上调有关,但如何引起基因表达的改变以及作用的靶部位如何等还未被揭示。

以上从四个方面就电磁辐射对学习和记忆的影响进行了综述。围绕这一问题,学者们在形态、功能和分子机制等方面进行

了大量的研究。但电磁辐射对学习记忆的影响机制仍未完全揭示。主要存在以下几方面的问题:(1)许多实验的可重复性不好,有些类似实验得出了互相矛盾的结果^[7,9]。尽管大量的流行病学调查和实验都证实电磁辐射会引起学习记忆功能的损害,但这一结论仍存在争议。(2)电磁辐射损伤的分子机制,尤其是非热效应的机制仍未完全揭示。有学者对是否存在非热效应仍不认同^[32]。(3)电磁辐射的参数复杂,包括频率、波长、功率密度、照射时间及 SAR 等。脉冲微波还包括脉冲频率、峰值上升时间等。各参数与损伤之间的关系以及剂量效应关系难以确定,从而导致实验结论之间难以比较。(4)学习记忆作为一种高级神经活动,其机制仍未完全阐明。因此,关于电磁辐射对学习记忆损伤的研究仍有很长的路要走。相信在不久的将来,此领域的研究内容将会更加丰富,电磁辐射与学习记忆之间的关系将越来越清楚。

参 考 文 献

- Orbach-Arbouys S, Abgrall S, Bravo-Cuellar A. Recent data from the literature on the biological and pathologic effects of electromagnetic radiation, radio waves and stray currents. *Pathol Biol (Paris)*, 1999, 47: 1085-1093.
- Frey AH. Headaches from cellular telephones; are they real and what are the implications? *Environ Health Perspect*, 1998, 106:101-103.
- Wang B, Lai H. Acute exposure to pulsed 2 450 MHz microwave affects water-maze performance of rats. *Bioelectromagnetics*, 2000, 21: 52-56.
- Mitchell CL, McRee DI, Peterson NJ, et al. Some behavioral effects of short-term exposure of rats to 2.45 GHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics*, 1988, 9:259-68.
- 赵梅兰,马强,曹晓哲,等. 电磁脉冲对大鼠学习记忆能力和长时程增强的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2001, 23:69-71.
- Lai H, Horita A, Guy AW. Microwave irradiation affects radial-arm maze performance in the rat. *Bioelectromagnetics*, 1994, 15:95-104.
- Cobb BL, Jauchem JR, Mason PA, et al. Neural and behavioral teratological evaluation of rats exposed to ultra-wideband electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 2000, 21:524-537.
- Sienkiewicz ZJ, Biachwell RP, Haylock R, et al. Low-level exposure to pulsed 900 MHz microwave radiation does not cause deficits in the performance of a spatial learning task in mice. *Bioelectromagnetics*, 2000, 21:151-158.
- Dubreuil D, Jay T, Edeline JM. Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks? *Behav Brain Res*, 2002, 129:203-210.
- Chizhenkova RA. Pulse flows of cortical neuron populations exposed to microwaves; interspike intervals. *Radiat Biol Radioecol*, 2001, 41:700-705.
- Sidorenko AV, Tsaryuk VV. Effects of microwave radiation and strychnine on cerebral biopotentials in narcotized rats. *Bull Exp Biol Med*, 2000, 130:835-837.
- Freude G, Ullsperger P, Eggert S, et al. Effects of microwaves emitted by cellular phones on human slow brain potentials. *Bioelectromagnetics*, 1998, 19:384-387.
- Thuroczy G, Kubinyi G, Bodo M, et al. Simultaneous response of brain electrical activity (EEG) and cerebral circulation (REG) to microwave exposure in rats. *Rev Environ Health*, 1994, 10:135-48.
- Khramov RN, Karpuk NI, Vorob'ev VV, et al. The electrical activity of the hypothalamus in exposure to millimeter-wave radiation at biologically active points. *Biull Eksp Biol Med*, 1993, 116:263-5.
- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232:331-356.
- 彭晓东,刘传绩,赵亚丽,等. 微波照射对大鼠在体海马诱发电位长时程增强的影响. *生物物理学报*, 2001, 17:371-378.
- Tattersall J, Scott I, Wood SJ, et al. Effects of low intensity radiofrequency electromagnetic fields on electrical activity in rat hippocampal slices. *Brain Res*, 2001, 904:43-53.
- Hoffmann K, Bagorda F, Stevenson AF, et al. Electromagnetic exposure effects the hippocampal dentate cell proliferation in gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Indian J Exp Biol*, 2001, 39:1220-1226.
- 谢燕,宁竹之,索玉兰,等. 微波对大鼠学习记忆行为的影响. *职业卫生与病伤*, 1997, 12:72-74.
- 许绍芬,主编. *神经生物学*. 第2版. 上海:上海医科大学出版社, 1999. 408-409.
- Testylier G, Tonduli L, Malabiau R, et al. Effects of exposure to low level radiofrequency fields on acetylcholine release in hippocampus of freely moving rats. *Bioelectromagnetics*, 2002, 23:249-255.
- Krylova IN, Dukhanin AS, Il'in AB, et al. The effect of ultrahigh-frequency electromagnetic radiation on learning and memory processes. *Biull Eksp Biol Med*, 1992, 114:483-484.
- 隋建峰,吴宗耀,熊鹰,等. 脉冲微波孕期辐射致仔鼠海马神经元 N-甲基-D 天冬氨酸受体通道的变化. *中华理疗杂志*, 2000, 23:150-152.
- Kittel A, Siklos L, Thuroczy G, et al. Qualitative enzyme histochemistry and microanalysis reveals changes in ultrastructural distribution of calcium and calcium-activated ATPases after microwave irradiation of the medial habenula. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1996, 92:362-368.
- Mattson MP. Modification of ion homeostasis by lipid peroxidation: roles in neuronal degeneration and adaptive plasticity. *Trends Neurosci*, 1998, 21:53-57.
- Wieraszko A. Dantrolene modulates the influence of steady magnetic fields on hippocampal evoked potentials in vitro. *Bioelectromagnetics*, 2000, 21:175-182.
- Boland A, Delapierre D, Mossay D, et al. Effect of intermittent and continuous exposure to electromagnetic fields on cultured hippocampal cells. *Bioelectromagnetics*, 2002, 23:97-105.
- Bolanao JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxiaischemia. *Biochim Acta*, 1999, 1411:415-436.
- Harvey C, French PW. Effects on protein kinase C and gene expression in a human mast cell line, HMC-1, following microwave exposure. *Cell Biol Int*, 2000, 23:739-748.
- Mickley GA, Cobb BL, Mason PA, et al. Disruption of a putative working memory task and selective expression of brain c-fos following microwave-induced hyperthermia. *Physiol Behav*, 1994, 55:1029-1038.
- 赵梅兰,曹晓哲,崔雪梅,等. 电磁辐射对海马 c-fos 表达的影响. *军事医学科学院院刊*, 2001, 23:195-197.
- Pickard WF, Moros EG. Energy deposition processes in biological tissue; nonthermal biohazards seem unlikely in the ultra-high frequency range. *Bioelectromagnetics*, 2001, 22:97-105.

(收稿日期:2002-09-26)

(本文编辑:熊芝兰)