DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.03.001
第25卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 3
2003年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2003

文章编号:1000-5404(2003)03-0185-02

专家论坛

海马结构在学习记忆和痛觉调制中的功能——电生理及神经化学研究

Functions of the hippocampus in learning and memory and pain modulation——electrophysiological and neurochemical study

刘祚周 (第三军医大学基础医学部生理学教研室,重庆 400038)

近来有关海马在学习记忆和痛觉调制中作用的相关研究颇多,我们对于这个议题也作了大量研究。本期学报刊登的20余篇论文,采用分子生物学、电生理、行为测定和数学分析等现代前沿科学手段对这一课题进行了进一步研究,值得大家重视。下面就我室以往对海马结构在学习记忆和痛觉调制中作用的研究及本人对这一问题的理解作一简要介绍。

1 海马结构在学习记忆中的作用

20世纪70年代,有学者在离体海马脑片的电生理研究中发现,某种神经元受到一定量的刺激后,其兴奋性突触后电位(EPSP)明显增强,这种现象会长时间延迟,某些动物会延长数日、数月或更长时间,称之为长时程增强效应(Long-term potentiation, LTP)。一般认为LTP就是学习记忆的细胞基础,可在海马、小脑、大脑皮层及其它相关脑区记录到。对于海马脑片LTP的分子机制的研究有很多报道。我室在观察一氧化氮(NO)对大鼠海马脑片的作用中发现,NO可影响高频刺激发生的LTP,但对于c-fos的表达不发生作用,提示NO对LTP的影响与某些原癌基因的表达无关[1]。

在海马神经元发现LTP的同时,又记录到另一种长时程的效应,即对海马脑片施以低频条件刺激(1Hz或更低),所记录的EPSP却表现波幅的降低,并延迟很长时间,称之为长时程抑制效应(Long term depressing, LTD)。LTD不仅呈现在海马,在其它脑区如小脑、大脑皮层也可记录到。LTD是与LTP相反的神经元的可塑性,有重要的生理意义,任何生理效应包括兴奋与抑制,二者不可或缺。很难想像,单有兴奋的增强能完成行为、动作及生理功能的调节,学习记忆的功能也不例外。

关于LTP和LTD在海马与谷氨酸受体之间的关系近来有很多报道。我室肖敏毅等[2]利用受体拮抗剂或酶抑制剂等对LTD的研究表明,经AMPA受体和NMDA受体介导的LTD的变化无多大差异,不管是有效或无效,二者呈平行关系。一些研究者证明代谢型谷氨酸受体(mGluRs)的活动与海马LTD的生成有密切关系。有证据证明I型mGluR的激动剂(R,S)-3,5-dihydroxyphenylglycin (DHPG)可诱发LTD(可称为DHPG-LTD)。在培养的海马细胞,给以DHPG,其细胞免疫染色在膜表面的AMPA受体明显丧失。作者认为由mGluR诱发的LTD可能与突触后膜AMPA受体快速丧失有关[3]。也有的作者认为DHPG诱发的LTD与细胞外Ca^{2+}的增加有关,此LTD可被G-蛋白抑制剂所阻断[4]。用药物致活II型mGluR可显著地抑制海马的LTD(50%),而致活III型mGluR则无显著效应[5]。利用III型mGluR激动剂AP4可以易化Hooded Lister大鼠海马的LTD(在体实验),但不影响Wister大鼠海马的LTD,作者认为这种作用的差异可能与动物种属的不同有关[6]。总之,关于mGluRs与海马LTD的关系还不十分明确,尚待进一步研究。

2 海马结构的损伤与阿尔茨海默病的关系

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)主要的临床表现为记忆力的减退和丧失。AD的主要病变就是在某些脑区(特别是在海马)出现类淀粉样蛋白(β amyloid peptide, Aβ)的沉着、形成斑块,神经元的形态学的改变,而造成神经功能尤其是学习记忆功能的障碍。近几年有研究证明,脑中存在一种蛋白被称作Presenilin(有两个类型,即Presenilin-1和Prsenilin-2,简写为PS-1和PS-2)。PS-1和PS-2分别存在于染色体14和染色体1,它们是分子量为(46~49)×10^3蛋白质,它们有8个跨膜区段固定于细胞的内质网的膜,两者约有67%氨基酸相同。到目前为止,Presenilin的正常生理功能还不明确,但当Presenilin发生突变时可促使类淀粉样蛋白前体蛋白(β-amyloid precursor protein, APP)变异成Aβ而增加斑块的形成。

近来有资料表明,Presenilin在膜的转运APP过程及调节内质网钙的稳定性中起作用,Presenilin的突变可使某种因素诱发的培养神经细胞的凋亡敏感化。这种机制反映发生Presenilin突变的细胞的前凋亡作用(Proapoptotic action)可能扰乱了内质网钙的释放,同时增加了氧化应激水平,这可能也是AD的病理机制之一[7]。我室郭庆等[8]发现在培养的海马神经细胞给以TNF alpha可增加钙电流的密度,是通过L-型电压相关钙通道实现的。另外NF-kappa B也有类似TNFs的钙电流的作用。Calbindin D28k可以防止过度表达的变异PS-1培养神经细胞的凋亡[9],即Calbindin对因突变的PS-1导致细胞凋亡有保护作用。

3 海马结构在痛觉调制中的作用

我们在做针刺镇痛记录海马单位放电的研究中,记录到两种与痛相关的神经元。一种是在外周伤害性刺激时,它们的放电密度加大,称之为痛兴奋神经元;另一种当伤害性刺激时或之后,其放电减少或停止,即痛抑制神经元。这两种类型的神经元在某种程度都受体内注入吗啡或施以电针刺激"穴位"的调制[10]。用微电泳方法向痛相关神经元泳入5-HT,也可引致

作者简介:刘祚周(1922—),男,辽宁省辽阳市人,教授,主要从事痛觉调制的基础方面的研究,发表论文40余篇。电话:(023)68752254

收稿日期:2002-10-08;修回日期:2002-12-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

该单位放电加多,并受电针"穴位"的调制。可见海马痛相关神经元的活动可能有5-HT的参与[11]。

在大鼠慢性痛刺激过程中,对海马内某些原癌基因的表达进行研究,发现动物受痛刺激时,海马内c-fos、junD的表达有所升高,c-fos升高速度较快,但持续的时间较短,很快恢复到原来水平。JunD的表达有所不同,它反应很慢,但延续的时间较长,这可能与慢性痛更密切相关[12]。

在海马的痛调制方面,我们也检验了某些神经因子的作用。向脑室内注入P物质,可引致动物的痛阈升高。将P物质注入大脑导水管周围灰质,海马内甲啡肽的免疫活性增高,这可能是导致痛阈提高的因素之一[13]。向大鼠腹内注入ACTH后,海马内5-HT含量有所增高[14]。向海马注入白细胞介素-2,会提高痛阈,并可降低由甲醛引起的某些脑区P物质的免疫活性[15]。而当慢性痛刺激时大鼠海马及额叶皮层等脑区的脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体trkB都明显增高,证明BDNF在调制痛觉方面起作用[16]。

近来在神经系统发现一种与痛调制相关的肽类物质,即孤啡肽(Orphanin FQ)。它存在于许多脑区,特别是在海马有高密度的表达。文献[17]报道,在海马,孤啡肽可抑制NMDA受体介导的突触电流,继之导致LTD的抑制,这也可能与学习记忆有关。

关键词:海马;学习记忆;痛觉调制

中图法分类号:R338.26;R338.3;R338.64 文献标识码:A

参考文献:

[1] 胡志安,刘祚周,黎海蒂. 一氧化氮对高频电刺激后海马长时程增强和c-fos表达的影响[J]. 神经解剖学杂志,1999,15(3):253—257.

[2] Xiao M Y, Niu Y P, Wigotrom H. Campairing long-term depressing with pharmacologically induced synaptic attenuations in young rat hippocampus [J]. Synapse, 1997, 26(4): 329—340.

[3] Xiao M Y, Zhuo Q, Nicoll R A. Metabotropic glutamate receptor activation causes a rapid redistribution of AMPA receptors[J]. Neuropharmacology, 2001, 41(6): 664—671.

[4] Watabe A M, Carlisle H T, O'Dell T J. Postsynaptic induction and presynaptic expressing of group 1 mGluR-dependent LTD in the hippocampal CA1 region[J]. J Neurophysiol, 2002, 87(3): 1395—1403.

[5] Mellentin C, Abraham W C. Priming stimulation of group Ⅱ metabotropic glutamate receptors inhibits the subsequent induction of rat hippocampal long-term depression *in vitro*[J]. Neurosci Lett, 2001, 307(1): 13—16.

[6] Manahan V D. Group Ⅲ metabotropic glutamate receptors modulate long-term depression in the hippocampal CA1 region of two rat strains in vivo [J]. Neuropharmacology, 2000, 39(11): 1952—1958.

[7] Mattson M P, Guo Q, Furukawa K, *et al*. Presenilins, the endoplasmic reticulum, and neuronal apoptosis in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 1998, 70(1): 1—14.

[8] Guo Q, Rotinson N, Mattson M P. Secreted beta-amyloid protein counteracts the proapoptotic action of mutant presenilin-1 by activation of NF-kappaB and stabilization of calcium homeostasis[J]. J Biol Chem, 1998, 273(20): 12341—12351.

[9] Guo Q, Christakos S, Rohinson N, *et al*. Calbindin D28k blocks the proapoptic action of mutant presenilin-1; reduced oxidative stress and preserved mitochondrial function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(6): 3227—3232.

[10] 刘祚周,廖维宏. 电针对海马单细胞放电的影响[J]. 生理学报,1981,33(4):328—334.

[11] 廖维宏,冯正直,刘祚周. 在微电泳5-HT时海马痛相关单位电活动的变化[J]. 针刺研究,1989,14(1):46—51.

[12] 李宏运,罗东明,刘祚周. 慢性痛刺激时大鼠海马某些原癌基因的表达和整体行为反应的及电针的影响[J]. 神经解剖学杂志,1997,13(增刊):101.

[13] 李希成,赵邦云,阮怀珍,等. 在大鼠脑内注入P物质对痛阈针刺镇痛和Met-enkephalin水平的影响[J]. 针刺研究,1990,16(2):125—128.

[14] 黎海蒂,李希成,赵邦云. 大鼠腹腔注射ACTH后海马、中-桥脑、脊髓内5-HT含量和血糖浓度的变化[J]. 中国药理学报,1992,13(2):146—149.

[15] 吴 旋,黎海蒂,李希成,等. 吗啡对福尔马林引起的大鼠海马内IL-2Rβ mRNA表达的影响[J]. 生理学报,1998,50(5):591—594.

[16] 徐海伟,李希成,黎海蒂,等. 促肾上腺皮质激素对慢性痛大鼠痛行为和海马内BDNF、CRF水平的影响[J]. 中国病理生理杂志,2001,17(8):741—745.

[17] Wei W Z, Xie C W. Orphanin FQ suppresses NMDA receptor-dependent long-term depression and depotentiation in hippocampal dentate gyrus[J]. Learn Mem, 1999, 6(5): 467—477.

(编辑 郭建秀)

参考文献类型及标识

根据GB 3469规定,以单字母方式标识以下各种参考文献类型:

参考文献类型	专著	论文集	报纸文章	期刊文章	学位论文	报告	标准	专利
文献类型标识	M	C	N	J	D	R	S	P

对于专著、论文集中的析出文献,其文献类型标识建议采用单字母"A";对于其他未说明的文献类型,建议采用单字母"Z"。

对于数据库(Database)、计算机程序(Computer program)及电子公告(Electronic bulletin board)等电子文献类型的参考文献,建议以下列双字母作为标识:

电子参考文献类型	数据库	计算机程序	电子公告
电子文献类型标识	DB	CP	EB

(本刊编辑部)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net