

慢性应激对海马的影响及其机制

于 慧 崔维珍 综述 本刊审校

【中图分类号】 R338

【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-3256 (2013) 02-0145-03

应激是机体在各种内外环境因素及社会、心理因素刺激时所产生的非特异性适应反应。应激时机体稳态失衡,产生神经内分泌、免疫、神经生化等一系列改变,导致器官功能甚至结构的改变。海马是与学习、记忆、认知、行为和情绪密切相关的重要脑区,在应激过程中极易受损,为此,现将应激损伤海马的机制概述于后。

1 慢性应激对海马的影响

1.1 慢性应激对海马结构的影响 众多研究发现,慢性应激能够减少或抑制大鼠海马 CA1、CA3 区和齿状回细胞的生长,减少齿状回的神经生发,从而导致海马体积缩小^[1,2]。基础和临床研究都显示,慢性应激可引起海马 CA3 区锥体细胞的萎缩或(和)丢失,束缚应激的大鼠出现海马 CA3 区锥体细胞萎缩,树突的长度以及分枝数目减少,而底树突、海马 CA1、CA2 和齿状回颗粒细胞则未发生类似改变;4 周的慢性应激后,海马 CA3 区的锥体细胞顶树突明显缩短,数目显著减少,在电镜下可见细胞固缩、核膜皱缩、线粒体嵴模糊,还可见空泡样变性、粗面内质网模糊不清等改变^[3,4]。慢性应激还可明显降低海马 CA3 区锥体细胞的功能,影响其存活能力^[5]。海马齿状回的形成从妊娠开始至产后,在成年期仍具有再生能力,可进行结构重建。Gould 的研究显示,慢性应激比单次急性应激对齿状回颗粒细胞的抑制更严重,在慢性应激中齿状回的体积减小了 30%,而细胞的数目

表现出了减少的趋势,由此可以推测齿状回体积的减小主要是由于新生成细胞数量减少引起^[6]。颗粒细胞再生及齿状回重构可被慢性应激或高糖皮质激素血症所抑制,从而导致齿状回颗粒细胞树突总长度和数量的减少^[7]。

1.2 慢性应激对海马功能的影响 海马调节生物的学习记忆与认知功能,适度的应激有利于记忆和学习,而强烈的应激则会影响记忆和学习。研究证实,慢性应激可导致大鼠定位航行和空间搜索得分降低,证明大鼠在慢性应激后空间学习和记忆能力降低^[8];4 周的强迫游泳明显减弱了大鼠记忆保留实验成绩,提示慢性应激损伤了大鼠长时记忆的存储,而短期应激对大鼠长时记忆无影响,提示长期的应激导致适应不良而损害记忆的储存^[9]。慢性应激时,海马 CA1 区和齿状回的长时程增强效应(LTP)诱发受抑制,同时伴有认知功能损伤^[9]。突触传递的 LTP 效应是学习记忆的神经细胞学基础,也是衡量海马神经突触可塑性和学习记忆能力的重要指标。研究还显示,21 天的慢性束缚应激使海马 CA3 区神经元树突萎缩、齿状回 LTP 的诱发受抑制,神经突触可塑性发生变化,表明慢性应激可使空间记忆和认知能力明显下降,说明慢性应激通过影响海马神经元的可塑性而影响了学习记忆。

2 慢性应激引起海马损伤的机制

2.1 糖皮质激素的效应 中枢神经系统内有两类皮质类固醇受体:Ⅰ型-盐皮质类固醇受体(MR)和Ⅱ型-糖皮质类固醇受体(GR),MR 主

要分布于边缘系统(例如海马),GR 则在整个中枢神经系统中均有分布,皮质酮是啮类动物主要的糖皮质激素(GC),很容易通过血脑屏障分布到表达 MR 与 GR 的各个脑区^[11]。超过生理需要量的 GC 作用于海马上的糖皮质激素受体,使得海马得到信息发出负反馈指令,抑制 HPA 轴的活性,达到降低体内过高糖皮质激素水平的目的,从而维持机体稳态。海马富含 GR,对应激最为敏感,极易受高浓度糖皮质激素的攻击而损伤。在应激中 HPA 轴持续激活,引起持续高糖皮质激素血症,GC 与 GR 结合,使 GR 活化,兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAA)释放增多,过多的 EAA 在突触后膜堆积,促使利于神经元生存的基因表达下调,同时促使导致神经元凋亡的基因上调,继而引起神经元的凋亡。因海马齿状回的神经过度参与学习记忆过程,糖皮质激素维持在过高的水平,便会使齿状回的神经过度减少,从而影响海马功能的发挥。

2.2 BDNF 的作用 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)隶属于神经营养因子(neurotrophin)家族,主要存在于中枢神经系统。BDNF 不仅可营养神经元,促进神经元的分化、增殖和神经递质、神经营养因子的合成,还可影响 LTP 和学习记忆功能。慢性应激能降低大鼠海马 BDNF 表达,而动物的齿状回 BDNF 基因被敲除后,则出现明显的抑郁样行为^[12]。体外细胞培养也证实^[13],给予抗抑郁药丙咪嗪能上调 BDNF 的表达,对源于海马的神经干细胞有显著的保护作用。慢性应激主要通过以下两种途径影响学习记忆功能:①慢性应激可通过下调 BDNF 表达,进而减少抑制磷酸肌醇 3-激酶/Akt 和 Ras/MAPK 等细胞凋亡通路因子,从而促进凋亡并损伤海马;②慢性应激也可通过下调 BDNF 直接降低神经元可塑性而导致神经元死亡。

2.3 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)与兴奋性氨基酸的

毒性作用 谷氨酸(glutamic acid, Glu)是海马中主要的兴奋性氨基酸, Glu 对突触的可塑性、学习和记忆有重要的作用。Glu 为兴奋 HPA 轴的重要物质,应激时 HPA 轴激活,过量的 GC 会使 Glu 释放增加,对海马产生毒性作用;细胞外高水平的 Glu 又使 HPA 轴功能亢进,进一步升高 GC 水平^[14]。慢性应激及高糖皮质激素血症导致 Glu 在细胞外聚集,促使 NMDAR 通道结合位点数目上调,从而增加 Glu 与 NMDAR 的结合并激活受体, NMDAR 过度激活可介导神经细胞 Ca^{2+} 超载,与钙调蛋白结合后激活一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),进而生成过量的 NO 产生神经毒性。NO 的毒性代谢产物 ONOO 可以损伤线粒体,加速神经元的变性和死亡,过量的 NO 进一步提高 GC,继续损伤海马。因此,NO 既可通过自身毒性直接损害海马,又可间接加重 GC 对海马的损害。有报道^[15],给予 NMDAR 拮抗剂后能够阻止 GC 对海马齿状回神经生发的抑制作用,故 NMDAR 可能介导了 GC 对神经元的损伤。

2.4 葡萄糖吸收代谢障碍 神经元以葡萄糖作为主要能量来源,且其储存有限,故神经元对能量减少非常敏感。应激可使 GC 升高,高糖皮质激素血症使神经元对葡萄糖摄取发生障碍,神经元因缺乏能量而萎缩、死亡。GR 介导糖转运体在血脑屏障和神经元膜上的表达,应激中的 GC 水平升高,高糖皮质激素血症抑制了葡萄糖转运体的生成,并促进其从细胞膜转移至细胞间隙,损伤了胞膜对糖的摄取过程。同时,能量供应不足造成 EAA 在突触后膜进一步的蓄积,加重了 EAA 对神经元的毒性作用^[16]。

综上所述,慢性应激可导致海马结构以及功能的改变,主要表现为齿状回颗粒细胞再生的减少和 CA3 区锥体细胞的萎缩丢失, LTP 受抑制引起学习记忆障碍。慢性应激损伤海马的机制目前尚未完全明确,可能由于应激激活 HPA 轴,导致过量 EAA 蓄积,促使 BDNF mRNA 表达下调,并

通过 Glu - NMDAR - NOS 通路损伤线粒体,促使神经元变性、死亡。同时,慢性应激又可通过引起海马神经元能量的缺乏促进其萎缩死亡。多种机制共同作用,相互促进,最终导致海马损伤及其功能障碍。

参 考 文 献

- 1 Isgor C, Kabbaj M, Akil H. et al. Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal - juvenile period on hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats [J]. *Hippocampus*, 2004, 14(10): 636 ~ 648.
- 2 McLaughlin KJ, Gomez J, Baran SE. et al. The effects of chronic stress on hippocampal morphology and function: an evaluation of chronic restraint paradigms [J]. *Brain Res*, 2007, 1161: 56 ~ 64.
- 3 Joëls M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(4): 312 ~ 321.
- 4 Conrad CD. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(5): 742 ~ 755.
- 5 郑晖, 马光瑜, 许崇涛. 不同时段强迫游泳应激对大鼠空间学习记忆和海马神经元损伤的选择性作用 [J]. *中国行为医学*, 2006, 15(11): 976 ~ 978.
- 6 Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis *Biol Psychiatry* [J]. 1999, 46(12): 1472 ~ 1479.
- 7 McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* [J]. 2000, 48(9): 721.
- 8 李严, 孔宋等. 慢性应激对大鼠空间学习记忆及海马和前脑皮层突触体膜流动性的影响. *心理学报*, 2010, 42(2): 235 ~ 240.
- 9 Sousa N, Lukyanov NV, Madeira MD et al. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress - induced damage correlates with behavioral improvement [J]. *Neuroscience*, 2000, 97(2): 253 ~ 266.
- 10 熊丽, 章军建. 慢性应激导致认知功能障碍机制的研究现状 [J]. *中国行为医学科学*, 2007, 16(7): 671 ~ 672.
- 11 Lanfume Y, Mongeau R, Salmon CC et al. Corticosteroid - serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress - related disorders [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(6): 1174 ~ 1184.
- 12 Gourley SC, Wu FJ, Kiraly DD. et al. Regionally - specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant - sensitive chronic depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 353 ~ 359.
- 13 Peng CH, Chiou SH, Chen SJ. et al. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide - induced apoptosis in hippocampus - derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(2): 128 ~ 140.
- 14 郑晖, 杨权. 慢性应激致大鼠海马长时程增强和氨基酸类神经递质改变及苯妥英钠的效应 [J]. *中华精神科杂志*, 2004, 37(1): 41 ~ 44.
- 15 鄂晓, 张英鸽. 成年海马中神经发生及影响因素 [J]. *生物技术通讯*, 2010, 21(3): 443 ~ 448.
- 16 Reagan LP, Magarinos AM, Yee DK, et al. Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress [J]. *Brain Res*, 2000, 862(1 ~ 2): 292 ~ 300.

(收稿: 2012 - 08 - 14)