

· 综述 ·

中枢 β 肾上腺素能受体与学习记忆关系的研究进展

宗曼曼 纪木火 杨建军 周志强

β 肾上腺素能受体是典型的 G 蛋白偶联受体超家族成员,在中枢和外周均有分布,以前人们更多关注的是其在外周的效应,包括对心血管、心肌自律性和传导功能的影响,后来越来越多的研究发现中枢 β 肾上腺素能受体在去甲肾上腺素调节突触强度和神经元网络活动中具有关键作用,并参与学习、记忆等重要脑功能过程^[1]。 β 肾上腺素能受体功能异常会引起中枢神经系统功能紊乱,促进神经精神疾病的发生,如创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)^[2]、阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)^[3]和 Down 综合征(Down syndrome, DS)^[4]等。本文主要就 β 肾上腺素能受体与学习记忆关系的研究进展进行综述,旨在为学习记忆相关的研究提供参考。

中枢 β 肾上腺素能受体及其在大脑中的分布

肾上腺素能受体主要分为 α 和 β 肾上腺素能受体。中枢 α 肾上腺素能受体主要调节神经元兴奋性,而中枢 β 肾上腺素能受体则通过强烈调节突触可塑性,对突触信息编码发挥至关重要的作用^[1],从而显著影响记忆形成、存储和巩固等过程。 β 肾上腺素能受体主要与胞浆内的 Gs 蛋白相偶联,激活腺苷酸环化酶,引起细胞内 cAMP 水平升高,并激活蛋白激酶 A(PKA),启动经典的 cAMP/PKA 信号通路^[5];另一方面还可以激活细胞外信号调节激酶(ERK)、MAPKs、Akt 等由 Gi/Go 蛋白介导的信号通路^[1]。研究表明,PKA 和 ERK 等信号通路的激活对突触可塑性和长期记忆的形成具有显著地影响^[6-7]。

脑内几乎所有的细胞均有肾上腺素能受体的表达,如海马的体细胞和齿状回颗粒细胞表达所有类型的肾上腺素能受体^[1],中间神经元主要表达 α_1 和 β 受体^[8];神经胶质细胞主要表达 β 受体^[9]。而不同脑区中的 β 肾上腺素能受体亚型分布又存在明显差异: β_1 受体主要分布于前脑,包括扣带回、大脑皮质的 I、II 层、海马、丘脑的背内侧核和腹侧核等; β_2 受体主要分布于小脑分子层、软脑膜以及丘脑腹中核、室旁核和外侧后核^[10-11]。

中枢 β 肾上腺素能受体对突触可塑性的调节

突触可塑性是中枢神经系统功能调节的一种基本形式,主要分为短期突触可塑性和长期突触可塑性。长期突触可塑性与海马的长时程增强(long-term potentiation, LTP)密切相关,激活 β 肾上腺素能受体可以影响海马、前额叶皮质 LTP 的产生,对长期突触可塑性具有调节作用^[12]。研究发现激活 β 肾上腺素能受体可以降低诱发 LTP 的刺激阈值^[13]。用成串高频电刺激(通常是 3~4 组 100 Hz 的电刺激)刺激海马的 CA1 区 Schaeffer 侧枝纤维上的突触,可以引起一种翻译-转录依赖性的 LTP(L-LTP),这种 LTP 至少可以持续 3 h,且常伴有合成记忆相关的蛋白,与形成持久的海马依赖性记忆有关^[14]。而使用一种较弱的刺激模式,如单个的 100 Hz 的电刺激通常只能引起短时间的突触传递增强(持续约 1~2 h),且不需要蛋白的转录和翻译。但是激活 β 肾上腺素能受体时,单个 100 Hz 的刺激就能够产生与蛋白合成有关的 L-LTP^[13],说明激活 β 肾上腺素能受体可以促进 LTP 的产生。

LTP 增强的产生主要与兴奋性谷氨酸的两类受体(NMDA 和 AMPA 受体)紧密相关。NMDA 受体和 AMPA 受体主要位于突触后膜,是介导兴奋性突触传递、产生 LTP 的重要成分。NMDA 受体主要由必需亚基 GluN1、调节亚基 GluN2(GluN2A、2B、2C 或 2D)构成。AMPA 受体则主要由 GluA1、GluA2、GluA3 和 GluA4 构成。 β 肾上腺素能受体促进 LTP 产生的机制目前并不十分清楚,可能与以下因素有关: β 肾上腺素能受体激活后,(1)一方面使 GluN2A 的丝氨酸 900 位点和 GluN2B 的丝氨酸 1166 位点发生磷酸化,增加 NMDA 受体通道开放频率^[15];另一方面使 GluN1 在丝氨酸 897 位点和 GluN2B 在丝氨酸 1166 位点发生磷酸化,增加 NMDA 受体对 Ca^{2+} 的通透性,使 Ca^{2+} 内流增加^[16];(2)使 GluA1 亚基的丝氨酸 845 位点发生磷酸化和增加非突触处的 AMPA 受体插入到突触上,增加突触后膜上的 AMPA 受体数量^[17];(3)还可以抑制突触后膜上的 SK2 和 Kv4.2 K^+ 通道开放,减少 K^+ 外流,增强突触后膜的兴奋性^[18]。

中枢 β 肾上腺素能受体与学习记忆

学习和记忆是中枢神经系统高级活动的一种方式,是高等动物和人类认知的基础,记忆大致分为获取(学习)、巩固、再激活和再巩固几个过程。通常刚获取的记忆是短期记忆很容易受到干扰和破坏。短期记忆一旦得到巩固后,就

DOI:10.12089/jca.2018.05.022

基金项目:国家自然科学基金(81571083)

作者单位:210002 南京大学医学院临床学院南京总医院麻醉科(宗曼曼、周志强);东南大学医学院附属中大医院麻醉科(纪木火、杨建军)

通信作者:周志强, Email: zq_zhou@163.com

会相对比较稳定并可以维持较长时间。很多外来因素例如药物、恐惧、疼痛等都可以影响记忆的形成和巩固。早期研究显示给予安非他明促进外周儿茶酚胺释放,可以改善记忆^[19],相反,耗竭去甲肾上腺素则损害学习和记忆。研究表明 β 肾上腺素能受体对学习和记忆均有影响:阻断 β 肾上腺素能受体会降低动物在气味奖赏联合学习^[20]和水迷宫空间学习^[21]中的学习能力。在记忆获取之前阻断 β 肾上腺素能受体不仅会破坏情景记忆的巩固过程,还会损害大鼠在抑制性躲避任务中记忆的巩固和再巩固过程^[22]。 β 肾上腺素能受体对学习记忆的影响机制复杂,目前尚无统一的观点,可能与其被激活后通过 cAMP/PKA、ERK 等信号通路,启动一系列的基因转录,合成与长期记忆巩固和突触可塑性有关的蛋白如 BDNF、Arc、pCREB 等,从而促进突触可塑性、增强记忆的巩固过程有关^[2-4]。

中枢 β 肾上腺素能受体与学习记忆紊乱相关神经精神疾病

中枢 β 肾上腺素能受体广泛分布于各个脑区,其功能异常可影响中枢神经系统的各个方面,与多种可以引起学习记忆紊乱的神经精神疾病都有关系,例如创伤后应激障碍^[23-25]、阿尔兹海默症^[26-29]、Down 综合征^[30-31]等。

PTSD 是指个体遭受严重创伤经历所导致的神经精神障碍。主要的临床表现为创伤性再体验、回避和麻木行为、警觉性增高。研究发现 PTSD 患者尿液和血浆中去甲肾上腺素水平明显高于正常人,且与 PTSD 症状的严重程度呈正相关^[23],除此以外在创伤早期伴有自主神经系统功能紊乱的患者更易发生 PTSD^[24]。这可能与发生创伤性事件时,患者处于高应激状态,自主神经系统紧张性增高,导致去甲肾上腺素大量释放有关。大量的研究显示调控去甲肾上腺素系统对 PTSD 的预防与治疗均有作用^[25]:如在创伤性事件发生前抑制去甲肾上腺素系统的活动,可破坏创伤性记忆的获得和保持;发生 PTSD 后,一方面可以在记忆的再巩固阶段阻断 β 肾上腺素能受体,减弱恐惧记忆的再巩固过程;另一方面在恐惧记忆的消退阶段,增强去甲肾上腺素系统的活动促进消退记忆的巩固,也可以抑制创伤性记忆。

AD 是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病,其主要病理特征是神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)形成和淀粉样斑块(amyloid plaques)沉积。在 AD 早期,蓝斑核内即出现去甲肾上腺素能神经元褪变^[3],有研究发现可溶性的 β 淀粉样蛋白低聚体会引起 β 肾上腺素能受体的快速下调和内存^[26]。而激活 β 肾上腺素能受体可以通过降低前体蛋白磷酸化^[27]、减弱可溶性的淀粉样斑块对 LTP 的抑制作用^[28]、以及抑制炎症因子产生^[29]等方面改善 AD 模型小鼠的认知功能。因此激活 β 肾上腺素能受体信号通路可以作为治疗 AD 早期认知损害的潜在的治疗方法。

DS 是由染色体异常(多了一条 21 号染色体)而导致的疾病。患儿主要表现为明显的智力低下、生长发育障碍、多发畸形和特殊面容。大量的研究发现 DS 患者蓝斑核内去甲肾上腺素能神经元会发生与年龄相关的退行性变^[7],同

时伴有脑内去甲肾上腺素减少。研究发现激活 β 肾上腺素能受体可以增加小胶质细胞对淀粉样斑块的清除^[30]、修复突触密度和增强神经元活动并改善 DS 模型小鼠的情景记忆学习^[31]。说明改善 β 肾上腺素能受体信号通路可以成为治疗 DS 的一种有效手段。

小 结

目前关于 β 肾上腺素能受体的研究众多,但多是从细胞及分子水平上研究其作用机制。而去甲肾上腺素作为一种神经递质,普遍存在于中枢神经系统中,其对脑功能的调节过程涉及到多个方面,如 NMDAR、AMPA、蛋白激酶、磷酸酶以及翻译起始因子。为了能更清楚的认识去甲肾上腺素及 β 肾上腺素能受体在调控复杂的脑功能(如学习、记忆)中的作用,需要综合运用生物化学、细胞电生理学以及基因组学等多种研究方法从整体水平上探究其作用机制。同时,在临床试验中使用调节 β 肾上腺素能受体的药物治疗 PTSD 或痴呆相关的记忆损害时,也需要从系统的神经生理学和行为神经科学的相互作用方面研究其治疗作用。鉴于去甲肾上腺素能系统对脑功能具有普遍的影响,如觉醒、认知、注意力、学习及记忆,因此深入研究 β 肾上腺素能受体在学习记忆等认知功能中的作用机制将对一些复杂的神经精神疾病的治疗和预防提供一种新的视角。

参 考 文 献

- [1] Hagena H, Hansen N, Manahanvaughan D. β -Adrenergic control of hippocampal function: subserving the choreography of synaptic information storage and memory. *Cereb Cortex*, 2016, 26(4): 1349-1364.
- [2] Kishimoto A, Kaneko M, Gotoh Y, et al. Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(4): 7-8.
- [3] 吴芹,赵智,孙金霞,等. 激活 APP/PS1 小鼠 β 2-AR 增强海马神经元再生并改善记忆缺失. *神经解剖学杂志*, 2016, 32(3): 368-372.
- [4] Stancliffe RJ, Lakin KC, Larson SA, et al. Demographic characteristics, health conditions, and residential service use in adults with Down syndrome in 25 U. S. states. *Intellect Dev Disabil*, 2012, 50(2): 92-108.
- [5] Zhou HC, Sun YY, Cai W, et al. Activation of β 2-adrenoceptor enhances synaptic potentiation and behavioral memory via cAMP-PKA signaling in the medial prefrontal cortex of rats. *Learn Mem*, 2013, 20(5): 274-284.
- [6] Dong JH, Wang YJ, Cui M, et al. Adaptive activation of a stress response pathway improves learning and memory through gs and β -arrestin-1-regulated lactate metabolism. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(8): 654-670.
- [7] Salehi A, Faizi M, Colas D, et al. Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Transl Med*, 2009, 1(7): 7ra17.

- [8] Cox DJ, Racca C, Lebeau FE. Beta-adrenergic receptors are differentially expressed in distinct interneuron subtypes in the rat hippocampus. *J Comp Neurol*, 2008, 509(6): 551.
- [9] Gao V, Suzuki A, Magistretti PJ, et al. Astrocytic β 2-adrenergic receptors mediate hippocampal long-term memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(30): 8526-8531.
- [10] Rainbow TC, Parsons B, Wolfe BB. Quantitative autoradiography of beta 1-and beta 2-adrenergic receptors in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1984, 81(5): 1585-1589.
- [11] Kubin L. Neural control of the upper airway: Respiratory and state-dependent mechanisms. *Compr Physiol*, 2016, 6(4): 1801-1850.
- [12] O'Dell TJ, Connor SA, Guglietta R, et al. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem*, 2015, 22(9): 461-471.
- [13] Ma T, Tzavaras N, Tsokas P, et al. Synaptic stimulation of mTOR is mediated by Wnt signaling and regulation of glycogen synthetase kinase-3. *J Neurosci*, 2011, 31(48): 17537-17546.
- [14] Costamattioli M, Sossin WS, Klann E, et al. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron*, 2009, 61(1): 10-26.
- [15] Aman TK, Maki BA, Ruffino TJ, et al. Separate intramolecular targets for protein kinase A control N-methyl-D-aspartate receptor gating and Ca^{2+} permeability. *J Biol Chem*, 2014, 289(27): 18805-18817.
- [16] Murphy JA, Stein IS, Lau CG, et al. Phosphorylation of Ser1166 on GluN2B by PKA is critical to synaptic NMDA receptor function and Ca^{2+} signaling in spines. *J Neurosci*, 2014, 34(3): 869-879.
- [17] Gray EE, Guglietta R, Khakh BS, et al. Inhibitory interactions between phosphorylation sites in the C terminus of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-type glutamate receptor GluA1 subunits. *J Biol Chem*, 2014, 289(21): 14600.
- [18] Wang K, Lin MT, Adelman JP, et al. Distinct Ca^{2+} sources in dendritic spines of hippocampal cal neurons couple to sk and kv4 channels. *Neuron*, 2014, 81(2): 379-387.
- [19] Doty BA, Doty LA. Facilitative effects of amphetamine on avoidance conditioning in relation to age and problem difficulty. *Psychopharmacologia*, 1966, 9(3): 234-241.
- [20] Sara SJ, Roulet P, Przybyslawski J. Consolidation of memory for odor-reward association: beta-adrenergic receptor involvement in the late phase. *Learn Mem*, 1999, 6(2): 88-96.
- [21] Zheng J, Luo F, Guo NN, et al. β 1-and β 2-adrenoceptors in hippocampal CA3 region are required for long-term memory consolidation in rats. *Brain Res*, 2015, 1627: 109-118.
- [22] Takeuchi T, Duzkiewicz AJ, Sonneborn A, et al. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature*, 2016, 537(7620): 357.
- [23] Strawn JR, Jr GT. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*, 2008, 25(3): 260.
- [24] Bush DE, Caparosa EM, Gekker A, et al. Beta-adrenergic receptors in the lateral nucleus of the amygdala contribute to the acquisition but not the consolidation of auditory fear conditioning. *Front Behav Neurosci*, 2010, 4(1): 154.
- [25] 王红波, 朱湘茹. 调控去甲肾上腺素能系统对防治创伤后应激障碍的影响. *心理科学进展*, 2016, 24(6): 923-933.
- [26] Li S, Jin M, Zhang D, et al. Environmental novelty activates β -Adrenergic signaling to prevent the impairment of hippocampal LTP by A β oligomers. *Neuron*, 2013, 77(77): 929-941.
- [27] Chai GS, Wang YY, Yasheng A, et al. Beta2-adrenergic receptor activation enhances neurogenesis in Alzheimer's disease mice. *Neural Regen Res*, 2016, 11(10): 1617-1624.
- [28] Wang D, Yuen EY, Zhou Y, et al. Amyloid beta peptide-(1-42) induces internalization and degradation of beta2 adrenergic receptors in prefrontal cortical neurons. *J Biol Chem*, 2011, 286(36): 31852-31863.
- [29] Padro CJ, Sanders VM. Neuroendocrine regulation of inflammation. *Semin Immunol*, 2014, 26(5): 357-368.
- [30] Heneka MT, Hökfelt TGM. Locus coeruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(13): 6058.
- [31] Dang V, Medina B, Das D, et al. Formoterol, a long-acting β 2 adrenergic agonist, improves cognitive function and promotes dendritic complexity in a mouse model of down syndrome. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(3): 179-188.

(收稿日期:2017-06-21)