

- [18] Rodda J, Dannhauser T, Cutinha DJ, et al. Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task. *Eur Psychiatry*, 2011, 26(7): 457-462.
- [19] Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 619-627.
- [20] Kwok TC, Bai X, Li JC, et al. Effectiveness of cognitive training in Chinese older people with subjective cognitive complaints: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(2): 208-215.
- [21] Richter Y, Herzog Y, Eyal, et al. Cognitex supplementation in elderly adults with memory complaints: an uncontrolled open label trial. *J Diet Suppl*, 2011, 8(2): 158-168.

## 海马与帕金森病

王钰 综述 张本恕 审校  
天津医科大学总医院神经内科 天津市 300052

**摘要:**帕金森病的主要病理特点为多巴胺能神经元的缺失。近年研究发现,海马可通过多巴胺及其它递质传递系统间复杂的传导环路,在突触可塑性、适应性记忆以及动机行为中发挥重要作用。对于帕金森病患者,海马与冲动控制障碍、嗅觉减退、疲劳等非运动症状有关。进一步探讨海马与帕金森病的关系以及相关机制,将有利于对帕金森病非运动症状更深入的认识,并可为其治疗提供新的思路。

**关键词:**海马;帕金森病;多巴胺;非运动症状;认知障碍

作为一种最常见的神经系统变性疾病,帕金森病(Parkinson's disease, PD)的主要病理特点为中脑黑质致密部多巴胺能神经元丢失,以及路易小体的聚集。PD在临床上多呈现以运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势不稳为特点的运动症状。随着对PD进一步的认识,其非运动症状如认知障碍、嗅觉减退、焦虑等,得到了更多的关注<sup>[1]</sup>。长期以来,除痴呆外,学术界并不认为海马在PD中起到某种作用。然而最新研究发现,海马在多巴胺传递与海马突触重塑的相互作用中扮演了重要的角色,并认为这种相互作用一旦失衡,除痴呆外,还可出现其它神经精神症状<sup>[2]</sup>。由此看,进一步探讨海马与PD的关系及其相关机制,将有利于对PD非运动症状更深入的认识,并由此可能产生新的治疗思路。

### 1 海马、基底节和多巴胺系统的解剖与功能联系

海马位于颞叶内侧,与前额叶皮质、伏核、腹侧

被盖区、苍白球、蓝斑、杏仁核间存在复杂的神经递质传递环路。谷氨酸,作为一种中枢兴奋性递质,传递由海马开始,经海马回传至伏核以抑制腹侧苍白球,进而减少其释放针对腹侧被盖区多巴胺能活动的紧张性抑制(tonic inhibition)。同时,腹侧被盖区通过多巴胺能纤维投射到海马和前额叶皮质,竞争参与对伏核的控制。需注意的是,海马和前额叶皮质释放信号至伏核是通过不同的多巴胺受体起作用,如海马传递信号至伏核是由D1受体介导的。

近年来认为,海马与陈述性记忆有关。多巴胺系统与海马的相互作用能够调节细胞膜内在特性和突触传递,进而影响海马依赖的记忆、学习和行为。此外,海马和纹状体在学习中有不同的作用。在学习过程中,正常人海马的激活是由延迟反馈触发,而基底节则由即时反馈触发。

基金项目:天津医科大学科学基金项目(2013KYQ01)

收稿日期:2013-10-25;修回日期:2014-01-21

作者简介:王钰(1980-),女,博士,主治医师,主要从事帕金森病和神经免疫疾病的临床基础研究。

通讯作者:张本恕(1946-),女,主任医师、教授,博士生导师,主要从事锥体外系疾病和痴呆的研究。E-mail:grape13@163.com。

## 2 海马与多巴胺在动机行为中的作用

在动机行为方面,海马以及多巴胺能系统活动的增强与失衡与吸毒成瘾和精神分裂症有关。PD患者经过多巴胺替代治疗可出现高多巴胺能综合征<sup>[3]</sup>,如冲动控制障碍、多巴胺失调综合征、刻板行为等异常并发症;而低多巴胺能综合征<sup>[4]</sup>可表现为焦虑、抑郁、淡漠等精神症状,多与多巴胺能缺失有关。在腹侧被盖区-海马传递环路中,高多巴胺能状态能促进海马与中脑边缘系统的相互作用,并可诱发某些特殊的行为,如病态赌博、强迫性用药;而低多巴胺能状态可降低海马和中脑边缘系统的活动,进而减少机体对外界刺激作出反应。

## 3 PD中海马与认知的关系

一项来自悉尼的长期随访研究发现,约83%的PD患者会在其病程中发展成痴呆,有近80%的患者会出现幻视<sup>[5]</sup>。还有研究发现,认知障碍并非PD晚期所特有。在未经任何药物治疗的PD患者中,高达20%的患者在疾病早期被发现存在轻度的认知功能障碍,主要表现为轻度非遗忘型认知功能障碍<sup>[6]</sup>。

在PD患者中,海马功能障碍与疾病晚期患者痴呆的高发病率相关。神经病理已经证实PD患者认知功能受损的严重程度与海马路易小体的沉积程度相关。多项影像学研究<sup>[7-8]</sup>也发现海马结构异常与PD患者认知障碍有关。此外,还有研究<sup>[9]</sup>发现PD患者存在有累及颞叶(海马、内嗅皮质、颞皮质、钩回)、楔前叶、后扣带回以及海马周围白质等部位的脑萎缩,类似阿尔兹海默病。这些都支持海马在PD患者认知障碍中起了至关重要的作用。

海马可作为PD认知障碍两种治疗方法的靶点。一项随机临床药物研究<sup>[10]</sup>利用胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀治疗伴或不伴有路易体的PD痴呆患者,发现该药物对PD认知功能和神经精神症状有明显改善。而非竞争性NMDA受体拮抗剂美金刚,对伴有路易体的PD痴呆患者有一定的改善作用<sup>[11]</sup>。考虑到卡巴拉汀和美金刚对海马的长时程增强有保护作用,因此推测易化海马突触重塑可能是其治疗有效的分子学机制。

## 4 海马与嗅觉减退

除了认知障碍,嗅觉减退是PD常见的非运动症状<sup>[1,12]</sup>。最新研究发现,PD中选择性嗅觉减退与海马相关,而非由杏仁体、纹状体损伤所致,提示海马对中脑边缘系统的多巴胺神经支配受损,是

PD出现嗅觉减退的主要原因<sup>[13]</sup>。

## 5 多巴胺与海马长时程增强

多巴胺依赖的海马长时程增强(long-term potentiation, LTP)是海马记忆和学习的基础。近来研究发现,内源性的多巴胺可通过作用于齿状回神经元的树突,进而引起该部位D1/D5受体激活。这可能与海马LTP以及奖励相关的空间记忆形成有关。而海马多巴胺的来源,目前认为一部分是由腹侧被盖区轴突终末释放。需要注意的是,由于多巴胺能传递终端与D1受体在解剖上彼此分离,因而背侧海马多巴胺的突触前来源并不确定,推测其可能与蓝斑及其去甲肾上腺素能纤维有关。此外,这种多巴胺依赖的海马LTP需要脑神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的诱导和维持<sup>[14]</sup>。

## 6 PD中海马病变机制

在6-羟多巴胺介导的PD鼠神经毒性模型研究中,黑质和腹侧被盖区病变可影响海马CA1区神经元LTP,而LTP的丧失与海马内源性多巴胺含量的下降以及海马多巴胺依赖的学习功能受损相关,且利用左旋多巴治疗可以通过激活D1受体逆转突触可塑性和认知异常<sup>[15]</sup>。在PD基因模型研究中,这种类似的多巴胺能神经元的损伤病灶也可引起类似的海马效应。这两种PD模型均被发现谷氨酸传递改变可能引起海马CA1区LTP的缺失<sup>[15,16]</sup>。同时,突触NMDA受体NR2A/NR2B亚基比率下降亦被证实,而NR2A/NR2B亚基比率的恢复将有利于PD鼠CA1区的长时程增强的恢复,这提示海马兴奋性突触的电生理活动以及正常海马依赖的记忆形成需要NMDA受体亚基间保持一定的比率<sup>[16]</sup>。以上这些发现均支持谷氨酸突触分子水平的异常可引起多巴胺依赖的海马LTP受损,而这可能与PD认知障碍的形成有关。此外, $\alpha$ 突触核蛋白低聚体通过谷氨酸受体亚型的激活可增加NMDA依赖的毒性作用,从而造成海马的异常兴奋传递<sup>[17]</sup>。

NMDA和多巴胺依赖的海马突触重塑之间的其它分子联系以及 $\alpha$ 突触核蛋白诱导的病理改变可能由钙调神经磷酸酶控制。这种蛋白磷酸酶的活性受多巴胺控制,但反过来又可控制NMDA的功能。有研究发现,在体内体外应用 $\alpha$ 突触核蛋白低聚体可破坏记忆,阻断海马LTP,并通过钙调神经磷酸酶的活性调节增加细胞内钙离子浓度。而抑

制钙调神经磷酸酶的活性则可逆转这种变化<sup>[18]</sup>。

Lim 等<sup>[19]</sup>通过转基因  $\alpha$  突触核蛋白鼠模型,发现海马  $\alpha$  突触核蛋白的异常聚集与认知障碍有关,并可导致突触数量低于正常水平。在这个模型中,阻断部分海马  $\alpha$  突触核蛋白病理改变以及逆转突触结构缺陷可以改善记忆功能,这也支持在  $\alpha$  突触核蛋白相关疾病中,海马对记忆障碍所发挥的关键作用。

还有研究发现,戈谢病中编码葡萄糖脑苷脂酶基因 GBA 变异可增加发展为 PD 的风险,而且葡萄糖脑苷脂酶与  $\alpha$  突触核蛋白间可能存在某种病理联系<sup>[20]</sup>。这种病理联系主要位于海马。戈谢病的鼠模型再现了突触核蛋白病的神经病理和认知功能改变,如  $\alpha$  突触核蛋白和泛素在海马神经元的堆积以及记忆障碍。这些功能改变都是由葡萄糖脑苷脂酶活性的丧失以及突变酶的表达所造成<sup>[21]</sup>。而腺病毒诱导的、外源性海马葡萄糖脑苷脂酶的表达可减少这种病理改变及记忆障碍。此外,海马内葡萄糖脑苷脂酶活性增强已在啮齿动物 PD 模型中得到证实。因此,对于非葡萄糖脑苷脂酶相关的突触核蛋白病如 PD,葡萄糖脑苷脂酶可以作为一种有前景的治疗记忆丧失的方法<sup>[22]</sup>。

## 7 神经营养因子可能的作用

如何刺激 PD 患者功能异常的海马神经元生成,并探寻神经营养因子在其中所起的作用一直是 PD 研究的热点之一。作为一种脑神经营养因子,BDNF 是海马及其它脑组织突触传递和 LTP 重要的调节剂,能有助于某些类型的记忆的形成<sup>[23]</sup>。而 GDNF 是一种神经元存活因子,可对神经元发挥神经保护作用,且当海马 CA1/CA3 区暴露于 NMDA 介导的神经兴奋毒性时,GDNF 可诱导小胶质细胞活化,并维持该区域的神经元存活<sup>[24]</sup>。

海马齿状回的神经元生成水平的下降在 PD 患者抑郁和其它非运动症状的发病机制中起到了重要的作用。一项关于 PD A53T 转基因模型的研究<sup>[25]</sup>,显示在发育中的齿状回神经元中,转基因突变体 A53T 突触核蛋白的表达严重损害了神经元生成,而 5 羟色胺再摄取抑制剂氟西汀的长期治疗能促进成年转基因鼠海马的神经元生成,进而增加齿状回神经前体细胞的增殖。这种治疗效果可被 BDNF 和 GDNF 所诱导。这项研究提示神经营养因子可能是一种能减少 PD 神经精神功能障碍的治疗方法。

## 8 展望

到目前为止,海马与 PD 的关系以及相关机制的研究已取得一定的进展。海马在 PD 中所起的作用,未来的研究可能从以下 4 个方面展开<sup>[2]</sup>:第一,时相性与紧张性多巴胺释放如何在正常生理以及 PD 病理条件下影响未来适应性行为。这个问题对多巴胺替代治疗的行为反应以及在冲动控制障碍的研究中非常重要。第二,需明确海马各亚区在 PD 症状中的作用,以及对多巴胺替代治疗的反应。第三,需明确 PD 中  $\alpha$  突触核蛋白病理改变和海马功能障碍的关系,特别是  $\alpha$  突触核蛋白、多巴胺以及它们与神经营养因子间的相互生理作用。同时, $\alpha$  突触核蛋白病理改变在不同脑部位(如海马、纹状体、脑干)的异同点也需明确。第四,关于基底节和海马在记忆形成、储存、检索的关联。显然,对以上 4 个方面的研究,将会进一步加深我们对 PD 非运动症状的认识,并可能产生新的治疗思路。

## 参 考 文 献

- [1] 王新,于谭方.帕金森病患者非运动症状的研究进展.国际神经病学神经外科学杂志,2011,38(2):139-142.
- [2] Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, et al. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 811-821.
- [3] Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol*, 2011, 69(6): 986-996.
- [4] Lhommee E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*, 2012, 135 (Pt 5): 1463-1477.
- [5] Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 837-844.
- [6] Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian Park West study. *Neurology*, 2009, 72(13): 1121-1126.
- [7] Jokinen P, Bruck A, Aalto S, et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(2): 88-93.

- [8] Jokinen P , Scheinin N , Aalto S , et al. [(11)C]PIB- , [(18)F]FDG-PET and MRI imaging in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* , 2010 , 16 (10) : 666-670.
- [9] Weintraub D , Dietz N , Duda JE , et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain* , 2012 , 135 ( Pt 1 ) : 170-180.
- [10] Aarsland D , Ballard C , Rongve A , et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* , 2012 , 12 (5) : 492-501.
- [11] Emre M , Tsolaki M , Bonuccelli U , et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised , double-blind , placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* , 2010 , 9 (10) : 969-977.
- [12] Morley JF , Weintraub D , Mamikonyan E , et al. Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord* , 2011 , 26 ( 11 ) : 2051-2057.
- [13] Bohnen NI , Gedela S , Herath P , et al. Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neurosci Lett* , 2008 , 447 (1) : 12-16.
- [14] Navakkode S , Sajikumar S , Korte M , et al. Dopamine induces LTP differentially in apical and basal dendrites through BDNF and voltage-dependent calcium channels. *Learn Mem* , 2012 , 19 (7) : 294-299.
- [15] Costa C , Sgobio C , Siliquini S , et al. Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease. *Brain* , 2012 , 135 ( Pt 6 ) : 1884-1899.
- [16] Tofaris GK , Garcia Reitbock P , Humby T , et al. Pathological changes in dopaminergic nerve cells of the substantia nigra and olfactory bulb in mice transgenic for truncated human  $\alpha$ -synuclein (1-120) : implications for Lewy body disorders. *J Neurosci* , 2006 , 26 (15) : 3942-3950.
- [17] Kelly BL , Ferreira A.  $\beta$ -Amyloid-induced dynamin 1 degradation is mediated by N-methyl-D-aspartate receptors in hippocampal neurons. *J Biol Chem* , 2006 , 281 ( 38 ) : 28079-28089.
- [18] Martin ZS , Neugebauer V , Dineley KT , et al.  $\alpha$ -Synuclein oligomers oppose long-term potentiation and impair memory through a calcineurin-dependent mechanism: relevance to human synucleopathic diseases. *J Neurochem* , 2012 , 120 (3) : 440-452.
- [19] Lim Y , Kehm VM , Lee EB , et al.  $\alpha$ -Syn suppression reverses synaptic and memory defects in a mouse model of dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* , 2011 , 31 ( 27 ) : 10076-10087.
- [20] Sidransky E , Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* , 2012 , 11 (11) : 986-998.
- [21] Sardi SP , Clarke J , Kinnecom C. CNS expression of glucocerebrosidase corrects  $\alpha$ -synuclein pathology and memory in a mouse model of Gaucher-related synucleinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2011 , 108 (29) : 12101-12106.
- [22] Sardi SP , Clarke J , Viel C , et al. Augmenting CNS glucocerebrosidase activity as a therapeutic strategy for parkinsonism and other Gaucher-related synucleinopathies. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2013 , 110 (9) : 3537-3542.
- [23] Leal G , Comprido D , Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* , 2014 , 76 ( Pt C ) : 639-656.
- [24] Boscia F , Esposito CL , Di Crisci A , et al. GDNF selectively induces microglial activation and neuronal survival in CA1/CA3 hippocampal regions exposed to NMDA insult through Ret/ERK signalling. *PLoS One* , 2009 , 4 (8) : e6486.
- [25] Kohl Z , Winner B , Ubhi K , et al. Fluoxetine rescues impaired hippocampal neurogenesis in a transgenic A53T  $\alpha$ -synuclein mouse model. *Eur J Neurosci* , 2012 , 35 (1) : 10-19.