

- [31] Lin KC, Niu KC, Tsai KJ, et al. Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(3): 650-659.
- [32] Dey I, Midha N, Singh G, et al. Diabetic Schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons. *Glia*, 2013, 61(12): 1990-1999.
- [33] Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, et al. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma*, 2011, 1(1): 68-76.
- [34] Tai PA, Chang CK, Niu KC, et al. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10. *J Neurotrauma*, 2010, 27(6): 1121-1127.
- [35] Aydin F, Kaya A, Karapinar L, et al. IGF-1 increases with hyperbaric oxygen therapy and promotes wound healing in diabetic foot ulcers. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 567834.
- [36] 邹存鹏, 方瑞忠, 张金华. 高压氧联合 α -硫辛酸治疗对糖尿病周围神经病变的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(7): 561-563.
- [37] 李福平. 高压氧辅助疗法对糖尿病足患者症状及神经传导功能改善的临床报道. *贵阳中医学院学报*, 2014, 36(4): 88-90.
- [38] 杨静, 张巍, 武赞堂. 高压氧辅助治疗糖尿病周围神经病变临床观察. *中国临床保健杂志*, 2013, 16(1): 50-51.

氯化锂对突触可塑性的影响

范鸣玥¹ 综述 吕佩源^{1,2} 审校

1. 河北医科大学 河北省石家庄市 050017

2. 河北省人民医院 河北省石家庄市 050051

摘要: 神经元的突触可塑性包括功能可塑性和结构可塑性,与神经系统生长发育、损伤后修复以及学习记忆等重要脑功能的完成密切相关。锂能抑制细胞死亡、增强细胞再生、刺激树突再生和促进突触传递,从而增强突触可塑性。锂的这些作用与调节各种突触相关蛋白、神经递质释放、神经营养因子和信号转导通路等有关。本文将对氯化锂在突触可塑性各方面所发挥的作用进行综述。

关键词: 氯化锂; 突触; 可塑性

突触是神经系统内进行信息传递的结构基础,突触在其结构以及功能方面的可变性称为突触可塑性,与学习记忆功能密切相关。突触可塑性分为与传递效率有关的功能可塑性和与形态变化有关的结构可塑性。成年中枢神经系统的神经可塑性表现为树突功能的改变、突触重塑、突触发生、轴突出芽、轴突延长、长时程增强(long term potentiation, LTP)、神经元再生和抗凋亡、细胞信号转导途径的改变等方面^[1]。这些变化的发生与突触相关蛋白、兴奋性神经递质释放和其它神经营养因子

作用密切相关。研究发现,氯化锂(lithium chloride, LiCl)具有多种生物学作用。术前7 d连续给予老年大鼠腹腔注射2 mmol/kg LiCl,具有防治老年大鼠术后空间记忆能力下降的效应^[2]。Jope^[3]提出LiCl可通过调整系统兴奋和抑制,降低兴奋性谷氨酸活性调节神经递质释放;通过调节信使系统影响细胞骨架蛋白合成;亦可调节第二信使、转录因子和基因表达信号。LiCl对突触可塑性的作用机制逐渐成为热门研究领域之一。

基金项目: 国家自然科学基金(81241037); 河北省重大医学科研课题(zd2013005)

收稿日期: 2014-06-13; 修回日期: 2014-08-30

作者简介: 范鸣玥(1983-),女,在读博士生,主要从事血管性认知功能障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知功能障碍研究工作。

1 LiCl 对突触相关蛋白的影响

1.1 生长相关蛋白-43

生长相关蛋白-43 (growth-associated protein 43, GAP-43) 是一种分子量为 43 KDa 的膜结合蛋白, 主要分布于轴突生长锥以及突触前膜, 是一种与神经生长发育、轴突再生和突触重塑密切相关的快速转运膜脂蛋白^[4], 国际上现已把 GAP-43 作为神经可塑性和神经元生长发育的首选分子探针。大鼠脑缺血再灌注后 GAP-43 表达增强对促进受损神经元轴突生长和突触重构以及神经元修复与再生起重要作用^[5]。给予癫痫大鼠急性期(术后 30 min) 和慢性期(持续 7 d) LiCl 治疗可激活 Akt/GSK3 β 信号通路增高胚胎致死异常视觉(embryonic lethal abnormal vision, ELAV)/Hu 家族成员中 HuR 和 HuD 表达, HuD 和 HuR RNA 结合蛋白可结合到 GAP-43 蛋白 3' 端非翻译区(3'-untranslated regions, 3'-UTR) mRNA 的 AU 富含元件(AU-rich element, AREs), 通过对神经元 mRNA 的转录后调节发挥作用, 增高 GAP-43 表达影响突触可塑性^[6]。

1.2 突触囊泡蛋白

突触囊泡蛋白(synaptophysin, SYP) 是另一种鉴定轴突出芽和突触再生的特异性糖蛋白, 分子量 38 KDa, 表达于中枢神经系统和周围神经系统所有神经末梢的突触前囊泡膜上, 主要参与突触囊泡的运输与循环、神经递质的释放及突触的形成, 被认为是突触前终末的特异标记蛋白。反复脑缺血再灌注后海马门区 SYP 减少, 小鼠学习记忆功能受损^[7]。单独给予 LiCl 对大鼠皮质区包括 SYP 在内的多种突触标记物蛋白表达水平均无影响, 而 LiCl 联合氟哌啶醇或奥氮平能明显增加 SYP 水平和 NCAM-140 水平^[8]。另外, Wnt-7a 是 Wnt 配体的一员, 通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 活性、提高 β -Catenin 稳定性增加 SYP 聚集, 给予体外培养海马神经元 LiCl 处理 1 h 后 Wnt-7a 和 β -catenin 表达水平增高、稳定性增强, 但其下游底物 cyclin-D1 和 c-Jun 表达并无改变, 说明 LiCl 短期处理虽能使 Wnt-7a 表达增高, 但却不能通过 Wnt 目的基因对 SYP 聚集发挥作用^[9]。

1.3 突触后致密物质

突触后致密物(post synaptic density, PSD) 是位于突触活性区突触后膜下方与胞浆相连的一层致密电子结构, 积极参与调节神经递质的分泌、积聚

及相应受体的生物功能。PSD-95 是突触后致密物中的重要构成物质, 是一种锚定受体的支架蛋白, 本身并无蛋白酶活性, 通过结合 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体亚基 C 末端和突触后致密物的其它下游信号分子, 在突触水平调节细胞蛋白表达和酶的活性, 对兴奋性信号转导进行整合。Kim 等^[10]发现 5 mM LiCl 处理 4 h 可使海马神经元 PSD-95 表达水平增高 150%, 并呈时间和剂量依赖性, 同时 LiCl 也能平行增加突触前标记物 SYP 表达。抑制突触后谷氨酸受体或者抑制突触前神经递质释放均能减少 LiCl 引起的突触形成, 抑制 GSK3 β 不能模拟 LiCl 产生的突触发生, 而耗竭磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和磷脂酶 C(phospholipase C, PLC) 上游的磷酸肌醇能模拟 LiCl 的作用, 说明 LiCl 可通过不同于 GSK3 β 的多靶点发挥作用。

1.4 微管相关蛋白

微管相关蛋白包括多种蛋白分子, Tau 蛋白是其中一种重要的细胞骨架蛋白, 仅在神经元中表达, 主要定位于轴突, 可结合轴突微管促进微管组装和维持已形成微管的稳定性。Tau 蛋白过度磷酸化将失去与微管结合的能力, 导致微管解聚、细胞骨架破坏、正常轴突转运系统受损、突触丢失及退行性改变。GSK3 β 是导致 Tau 蛋白过度磷酸化的关键激酶, A β 1-42 处理的大鼠海马神经元 SYP 和 p-GSK3 β 表达水平明显减低^[11], LiCl 可通过抑制 p-GSK-3 β Tyr279、216 活性, 降低 Tau 蛋白在 Ser262 和 Ser396 位点磷酸化程度^[12]。有研究发现侧脑室注射 LiCl 可显著逆转创伤性脑损伤(trau-matic brain injury, TBI) 后 p-GSK3 β Ser9 的降低及 Tau 蛋白的过度磷酸化, 逆转 TBI 诱导的 Morris 水迷宫中潜伏期的增加和目标象限停留时间的减少, 提示 LiCl 可减轻 TBI 所致的认知功能障碍^[13]。也有研究得到不同结果, 发现 TBI 后 Tau 蛋白水平快速增高, 轴突肿胀, 但 LiCl 治疗不能明显降低 Tau 蛋白水平, 只能通过增高神经胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达, 减弱胶质瘢痕对轴突延伸的抑制作用^[14]。另外, LiCl 可通过 PI3K/GSK3 β 信号通路抑制 GSK3 β 、减少其下游底物微管相关蛋白结肠腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC) 磷酸化表达, 促使其从 GSK3 β /APC 复合物中解离, 进而增强脱磷酸化 APC 与微管末端结合能力, 促进 TBI 后微管组装、增加轴突

分支长度、增强微管稳定性^[15]。

2 LiCl 对神经递质、NMDA 受体的影响

中枢神经系统内 50% 快速突触传递由谷氨酸 (Glu) 介导的兴奋性突触完成。突触前释放的谷氨酸作用于突触后的两种离子型谷氨酸受体即 NMDA 受体和 α -氨基羟甲基恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体,产生快的与慢的兴奋性突触后电位。两种受体的功能型均分布在兴奋性突触的突触后致密区。缺氧缺糖能引起自身谷氨酸介导的兴奋性突触传递的增强,锂盐能增加突触前膜对谷氨酸的重摄取,降低细胞外谷氨酸浓度,减轻谷氨酸的兴奋毒性作用,降低 Ca^{2+} 内流,减少 NMDA 受体激活,从而减少细胞凋亡^[15]。

朱蓓蓓等^[16]研究了腹腔注射 LiCl 对根性神经痛大鼠痛行为的影响,结果提示 LiCl 可能通过抑制 GSK3 β 活性、降低细胞内 PSD-95 调节的 NMDA 受体细胞内摄作用而达到对细胞表面 NMDA 受体电流的长效下调作用,尤其是 NR2B 电流。作为 GSK3 β 选择性抑制剂,推测 LiCl 可能通过磷酸化或非磷酸化 GSK3 β 的方式影响 NR2B 的表达而参与大鼠根性神经痛的形成和维持。

3 LiCl 对突触功能可塑性的影响

对突触进行不同强度和不同频率的外界刺激可以引起突触兴奋性的改变,根据突触功能可塑性变化的性质不同,可分为 LTP 和长时程抑制 (long term depression, LTD)。1 mgEq LiCl 持续处理 14 d 可明显增强海马脑片齿状回 (dentate gyrus, DG) 兴奋性突触后电位 (excitatory postsynaptic potentials, fEPSP) 的输入/输出 (input/output, I/O) 反应和 sEPSP 的 LTP 以及群峰电位 (population spikes, PS),表明 LiCl 明显增强了 DG 区突触后反应的兴奋性、突触长度和颗粒细胞发生,增强突触可塑性^[17]。LiCl 能够完全阻断氧化剂 (氯胺-T) 对 LTP 的抑制作用,能够模拟还原剂 (二硫苏糖醇) 对 LTP 的增强作用,同时 GSK-3 β 磷酸化表达水平增高,表明 LiCl 通过调控 GSK-3 β 可实现对海马 CA1 区 LTP 的氧化调节,但该调控是直接作用还是间接作用有待进一步研究^[18]。

4 LiCl 通过其它通路影响突触可塑性

早期的研究集中于锂盐对突触前神经元的调节作用,如神经递质的合成与释放、代谢及再摄取。近年来,更多的研究集中在锂盐的突触后效

应,如对信号转导机制的调节上。

4.1 对脑源性神经营养因子的影响

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子家族中的重要成员之一,主要在神经元胞体内合成,由顺行性轴浆运输至轴突末梢,在突触前调控中发挥作用。此外,BDNF 还参与调节谷氨酸和 GABA 能突触的突触后神经递质受体的数量与分布,即突触后调控作用。LiCl 可选择性增加 BDNF mRNA 外显子 IV 表达,激活 BDNF 启动子 IV,抑制 GSK3 可以模拟 LiCl 引起的启动子 IV 激活,证明 LiCl 激活 BDNF 启动子 IV 的靶点是 GSK3。既往认为抑制 GSK3 将失去对 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein, CREB) 的抑制作用,这将引起启动子 IV 激活,而对 LiCl 敏感的启动子 IV 位于负责 BDNF 诱导的钙反应元件的上游区域,因此, GSK3 抑制 BDNF 启动子 IV 可能是通过不同于 CREB 的其他未知转录因子发挥作用的^[19]。

4.2 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

Wnt/ β -catenin 信号通路是调控神经发育过程的重要信号通路之一。在培养的神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 体系中,随 LiCl 浓度增加,NSCs 中 β -catenin 蛋白表达逐渐增加而 GSK-3 β 表达逐渐减少,证明 LiCl 可以明显抑制 GSK-3 β 表达,从而在一定程度上减弱游离 β -catenin 被磷酸化降解的过程,并有效提高胞浆内效应分子 β -catenin 的水平,起到了间接激活 Wnt 信号通路的作用^[20]。

4.3 对细胞凋亡的影响

研究发现在脊髓型肌萎缩 (spinal muscular atrophy, SMA) 小鼠出现症状前给予连续 LiCl 治疗,虽不能改善疾病生存中值、运动行为和脊髓运动神经元 (motor neuron, MN) 谷氨酸能突触丢失,但锂治疗能抑制 GSK-3 β ,减少骨骼肌细胞 TUNEL 阳性细胞计数,减轻细胞凋亡^[21]。

5 结语

锂盐具有抗应激、抗氧化及抗缺血缺氧的作用,可清除自由基,减轻脂质过氧化,减少细胞内钙超载,稳定细胞膜结构,并具有钙离子拮抗剂的电生理样作用。对 LiCl 作用机制尤其对改善突触可塑性分子机制的进一步深入研究不仅能增强对学习记忆分子机制的理解,同时将对防治与认知功

能障碍有关的疾病起到积极的推动作用。

参 考 文 献

- [1] Ho VM, Lee JA, Martin KC. The cell biology of synaptic plasticity. *Science*, 2011, 334(6056): 623-628.
- [2] 赵龙德, 华福洲, 钱燕宁. LiCl 预处理对老年大鼠腹部探查术后空间记忆能力的影响. *南京医科大学学报*, 2010, 30(3): 380-382.
- [3] Jope RS. Lithium and GSK-3: One inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(9): 441-443.
- [4] 刘杰, 金澎, 齐兆鹏, 等. 大鼠杏仁核电刺激癫痫持续状态后颞叶癫痫模型海马区神经生长相关蛋白 43 的表达. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2): 108-112.
- [5] 石旺清, 郑关毅, 陈晓东, 等. 大鼠脑缺血/再灌注后 bFGF 和 GAP-43 的表达与神经再生. *中国应用生理学杂志*, 2013, 29(1): 63-67.
- [6] Tiruchinapalli DM, Caron MG, Keene JD. Activity-dependent expression of ELAV/Hu RBPs and neuronal mRNAs in seizure and cocaine brain. *J Neurochem*, 2008, 107(6): 1529-1543.
- [7] Fang S, Yan B, Wang D, et al. Chronic effects of venlafaxine on synaptophysin and neuronal cell adhesion molecule in the hippocampus of cerebral ischemic mice. *Biochem Cell Biol*, 2010, 88(4): 655-663.
- [8] Scarr E, Dean B. Altered neuronal markers following treatment with mood stabilizer and antipsychotic drugs indicate an increased likelihood of neurotransmitter release. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2012, 10(1): 25-33.
- [9] Cerpa W, Godoy JA, Alfaro I, et al. Wnt-7a modulates the synaptic vesicle cycle and synaptic transmission in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2008, 283(9): 5918-5927.
- [10] Kim HJ, Thayer SA. Lithium increases synapse formation between hippocampal neurons by depleting phosphoinositides. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(5): 1021-1030.
- [11] 卢英, 金英, 隋海娟, 等. 知母皂苷元通过上调 PI3K/Akt 信号通路减轻淀粉样 β 蛋白诱导的乳大鼠海马神经元突触损伤. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(4): 635-640.
- [12] 郭思. LiCl 和 A β 25-35 在大鼠神经干细胞分化过程中对 Tau 蛋白磷酸化的影响. 郑州大学硕士论文, 2007, 17-21.
- [13] 陈翀, 李晓红, 涂悦, 等. 糖原合成酶激酶 3 对大鼠创伤性脑损伤后认知功能的影响. *新乡医学院学报*, 2013, 30(10): 783-786.
- [14] Ekici MA, Uysal O, Cikrikler HI, et al. Effect of etanercept and lithium chloride on preventing secondary tissue damage in rats with experimental diffuse severe brain injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(1): 10-27.
- [15] Wu H, Mahmood A, Qu C, et al. Simvastatin attenuates axonal injury after experimental traumatic brain injury and promotes neurite outgrowth of primary cortical neurons. *Brain Res*, 2012, 1486: 121-130.
- [16] 朱蓓蓓, 顾小萍, 彭良玉, 等. 腹腔注射 LiCl 对根性神经痛大鼠行为的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(8): 681-684.
- [17] Shim SS, Hammonds MD, Ganocy SJ, et al. Effects of sub-chronic lithium treatment on synaptic plasticity in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(2): 343-347.
- [18] Cai F, Wang F, Lin FK, et al. Redox modulation of long-term potentiation in the hippocampus via regulation of the glycogen synthase kinase-3 β pathway. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(7): 964-970.
- [19] Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, et al. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(1): 51-59.
- [20] 张建, 顾茵, 罗学胜, 等. 氯化锂通过激活 Wnt 信号通路促进神经干细胞增值. *济宁医学院学报*, 2013, 36(6): 387-392.
- [21] Dachs E, Piedrafita L, Hereu M, et al. Chronic treatment with lithium does not improve neuromuscular phenotype in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Neuroscience*, 2013, 250: 417-433.