

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

老年人记忆衰退的神经生物学基础研究进展

罗盛, 陈姚静, 张占军*

(北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

【摘要】 衰老是不可逆的生命过程, 伴随衰老个体生理功能逐渐衰减和退化。随着年龄的增长, 老年人将经历包括记忆在内的众多认知功能的进行性衰退。老年人记忆衰退通常与脑内细胞生理过程受损相关。能量代谢障碍将直接损伤老年人记忆能力, 神经炎症的过度发生及异常代谢物的积累等都将对老年人脑微环境产生严重的损伤, 从而导致记忆衰退。本文从能量代谢、神经炎症等众多与记忆相关的生理过程的角度出发, 对近年来有关老年人记忆衰退的神经生物学基础研究相关研究展开综述与讨论。

【关键词】 长时程增强; 记忆衰退; 突触; 细胞生理过程

【中图分类号】 R338

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.12.195

Research progress in neurobiological basis of memory decline in the elderly

LUO Sheng, CHEN Yao-Jing, ZHANG Zhan-Jun*

(State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

【Abstract】 Aging is an irreversible life process, and the physiological functions of individuals gradually decline and degenerate with aging. As they age, the elderly experience progressive decline of cognitive functions, including memory. Memory decline in the elderly is often associated with impaired cellular physiological processes in the brain. The energy metabolism disorder exerts direct damage on the memory in the elderly, and the excessive occurrence of neuroinflammation and accumulation of abnormal metabolites seriously damage their brain microenvironment, resulting in the memory decline. From the perspectives of energy metabolism, neuroinflammation and other physiological processes related to memory, this article reviews and discusses research progress in the neurobiological basis of memory decline in the elderly in recent years.

【Key words】 long-term potentiation; memory decline; synapses; cellular physiological processes

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (8213000253, 82071205) and Key International (Regional) Cooperative Research Projects of National Natural Science Foundation of China (81820108034).

Corresponding author: ZHANG Zhan-Jun, E-mail: zhang_rzs@bnu.edu.cn

记忆是人脑对过往事物的识记、保持与再认的过程, 它是实现想象与思维等高级心理认知功能的基础^[1]。长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 是记忆形成的神经生物学基础, LTP 分为 3 个基本过程, 分别为 LTP 诱导, LTP 维持与 LTP 表达。

记忆衰退是正常的人脑衰老进程, 大多数老年人的记忆功能随着年龄的增加而逐渐衰退。由于衰老导致获取信息的能力变差, 难以运用记忆策略抑制无关信息的影响, 并从脑中提取有效信息, 从而使老年人记忆失败可能性大幅提高。尽管存在众多与记忆相关的宏观编码假说, 如差异编码理论与学习阶段提取模型等, 但是记忆的神经生物学基础对于

记忆的底层研究仍是至关重要的。

老年人记忆衰退潜在的诸多生物学机制复杂且相互关联, 形成密不可分的生物系统。一方面, 衰老导致的记忆衰退与各种细胞生物学过程异常相关, 包括神经炎症、能量代谢障碍等; 另一方面, 生理或病理性产物诸如 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 与 Tau 蛋白等的过量累积或异常聚集, 会导致脑微环境损伤, 造成细胞物质运输障碍等, 进一步损伤记忆等认知功能。本文总结了近年来研究成果, 从能量代谢障碍、神经炎症等方面, 针对衰老导致记忆损伤的神经生物学基础进行综述。

收稿日期: 2022-07-27; 接受日期: 2022-08-30

基金项目: 国家自然科学基金 (8213000253, 82071205); 国家自然科学基金委重点国际 (地区) 合作研究项目 (81820108034)

通信作者: 张占军, E-mail: zhang_rzs@bnu.edu.cn

1 β -淀粉样蛋白是记忆衰退的主要原因

$A\beta$ 是由 β -淀粉样前体蛋白 (β -amyloid precursor protein, APP) 经过淀粉样变途径产生的代谢产物, 与阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD) 的发生与发展有着密切联系, 它的毒性作用加速了认知老化与认知障碍。

APP 存在两种裂解途径, 分别为淀粉样变途径与非淀粉样变途径。合成 APP 的 DNA 经过转录翻译后转移到其常驻位点高尔基体外侧网络结构。正常情况下, $A\beta$ 的清除存在 4 种途径, 分别为降解清除、血脑屏障清除、间质液体积流动清除与脑脊液清除。

$A\beta$ 的降解清除途径主要受酶活性与细胞摄取能力等因素影响, 而这些因素在 AD 患者大脑中均受到损伤。研究发现金属蛋白酶 2 在 $A\beta$ 斑块周围活性一定程度降低^[2], 表明 $A\beta$ 清除水平下降。由于胰岛素与 $A\beta$ 都是胰岛素降解酶的受体, 故可能存在相互竞争, 导致患有高胰岛素血症的 AD 患者脑内 $A\beta$ 清除量减少, 从而发生记忆等认知功能衰退。星形胶质细胞具有清除 $A\beta$ 的功能, Deng 等^[3] 研究中发现超声波能够增强星形胶质细胞分泌的释放, 以加速 $A\beta$ 的清除, 减轻 $A\beta$ 诱导的神经毒性。血脑屏障清除过程依赖于低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 与一系列转运蛋白的表达量与活性以及血管的各项功能。有研究发现低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 的表达量在 AD 患者脑血管中减少^[4], 造成了 $A\beta$ 累积。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是参与脂蛋白代谢与转化的重要蛋白, 在大脑中 ApoE 与 $A\beta$ 共同竞争低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 受体^[5], 这种竞争可能会导致 $A\beta$ 通过血脑屏障清除途径的清除减少。利用聚异丁稀分子作为 $A\beta$ 分子探针对记忆力正常老人、轻度认知症功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者与 AD 患者大脑 $A\beta$ 状态进行脑显像, 发现 $A\beta$ 积累水平在上述被试者中逐渐上升^[6]。

2 Tau 蛋白是记忆衰退的重要因素

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 由 MAPT 基因 (microtubule associated protein tau, MAPT) 编码。它内部的微管结合域由高度保守的微管蛋白结合模体 (tubulin-binding motif) 构成^[7]。

Tau 蛋白与微管 (microtubule, MT) 存在一个结合与分离的动态过程。病理状态下, 由于 Tau 蛋白过度磷酸化, 导致 Tau 蛋白与 MT 结合与分离的动态平衡被

打破, 使细胞内游离的 Tau 蛋白水平异常增加。细胞质中的 Tau 蛋白浓度的升高增加了构象病理性变化的概率, 使 Tau 蛋白聚集与成纤维化, 最终导致神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 造成严重的记忆与学习等方面的认知损伤。

有多种原因能够造成 Tau 蛋白的过度磷酸化, 而最根本的原因是基因突变。MAPT 基因突变可能导致突变型 Tau 蛋白的产生, 而突变型 Tau 蛋白更容易组装成细丝, 进而快速成纤维化^[8], 形成 NFTs, 影响长时程增强的过程。Tau 蛋白的磷酸化与去磷酸化水平失调则是导致 Tau 蛋白过度磷酸化的直接原因, 然而具体的作用机制目前尚不明确。糖原合成酶激酶-3 活性增加会导致 Tau 蛋白的过度磷酸化^[9]。此外, 其他的一些病理学事件如 $A\beta$ 毒性、氧化应激与神经炎症等都被证实与 Tau 蛋白从 MT 上异常脱落相关^[10,11]。淋巴液清除被认为是 Tau 蛋白清除的新途径, 水通道蛋白-4 是淋巴清除系统的主要驱动因素。水通道蛋白-4 的缺失将导致脑中磷酸化 Tau 蛋白的沉积^[12]。根据 Braak 和 Thal 的病变时空演变理论, 随着 NFTs 的不断累积, NFTs 将蔓延至整个大脑^[13]。

Tau 蛋白聚集成 NFTs 导致细胞骨架正常结构与功能发生改变, 进一步导致轴突运输受损, 突触功能的障碍与神经退行性病变, 最终使老年人包括记忆在内的认知神经功能衰退。NFTs 还可能在物理上阻隔更多 Tau 蛋白与其他蛋白的关联^[14], 使更多 Tau 蛋白功能受损。此外, 重组人 Tau 低聚物已被证实能够阻断 LTP, 产生独立于 $A\beta$ 的记忆损伤^[15]。

3 能量代谢障碍

线粒体是细胞内重要的有氧呼吸场所, 为细胞生命活动提供巨大的能量。线粒体本身不断经历着高度保守的分裂与融合过程^[16]。这一过程对于线粒体沿微管分布至突触^[17], 促进对神经系统的保护, 并在衰老过程中防止活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 损伤有着重要作用。

线粒体炫是单个线粒体的量子化信号, 它包含线粒体 ROS 激增、基质瞬时碱化、线粒体膜的去极化等众多变化^[18,19]。线粒体炫能够调控突触水平的长时程记忆, 促进从短时程增强向长时程增强的转化^[20], 在记忆机制中起到重要作用。

有研究表明突触线粒体功能障碍被认为是 AD 的诱发因素或其发病的早期标志^[21]。此外, 线粒体自噬过程的正常进行也影响老年人的记忆水平。有研究表明抑制 $A\beta$ 斑块与 Tau 蛋白过度磷酸化能

够恢复线粒体自噬,在某种情况下可以逆转 AD 所带来的记忆衰退^[22]。Cen 等^[23]研究发现线粒体自噬受体蛋白髓细胞白血病 1 (myeloid cell leukemia-1, MCL-1) 的特异性抑制剂能够显著缓解小鼠阿尔兹海默病的病理特征,促进小鼠记忆等认知活动的改善。

4 神经炎症介导的记忆损伤

神经炎症指在神经系统中继发于神经元损伤的炎症反应。小神经胶质细胞是中枢神经系统神经炎症反应的主要细胞类型。炎症在机体中通常具有保护性,但是过度的炎症会导致组织损伤与疾病病理,特别是神经炎症的过度发生^[24]。

小神经胶质细胞是一种来自间充质的巨噬细胞,它具有清除潜在病原体与分泌组织重建因子的功能,对延缓大脑衰老、保证大脑健康有着重要作用^[25]。有研究发现小神经胶质细胞可能参与突触的重塑^[26],通过感知神经元的活动,来调节突触的可塑性,进一步调节记忆^[27]。而小神经胶质细胞的过度激活与其释放的促炎因子会对神经元造成巨大的损伤^[28]。

小神经胶质细胞与神经炎症密切相关,同时还参与 A β 的吞噬清除。当神经炎症发生时,腺嘌呤核苷三磷酸被释放到细胞外间隙,激活小神经胶质细胞膜上的嘌呤能离子通道型 7 受体,将衰老或坏死的细胞及时清除,同时抑制 ROS、环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 等神经毒性物质的产生^[29],减少对其他正常细胞的破坏。

小神经胶质细胞还与人体内皮细胞、血管平滑肌细胞等构成神经血管微单元,具有控制血脑屏障通透性、血流和神经元所处微环境的功能。大脑中微血管功能的破坏会放大 AD 的神经病理学效应,造成更加严重的记忆相关认知功能障碍。此外,AD 患者的大脑微血管会分泌更多的细胞因子,进一步造成神经元的损伤^[4],显著降低突触效力。

5 总 结

记忆贯穿于人的一生,在人生的各个阶段都发挥重要作用。伴随衰老,绝大部分老年人记忆水平出现不同程度的衰退。老年人的记忆水平受多方面因素的影响,LTP 过程病理性改变是记忆衰退的重要电生理机制。细胞代谢所产生的能量为 LTP 的各个阶段提供基本保障;神经炎症的发生为 LTP 的正常进行提供了良好的细胞微环境,减少了有毒物质对神经元的损害。而个体随着年

龄的增长,细胞代谢能力减弱,细胞分裂活性降低等,导致 LTP 中某个阶段发生损伤,最终导致老年人记忆的衰退。

随着生物学检测技术的不断更新换代,对整个脑部神经元生理生化过程的检测与电信号检测将更加准确与精细化。未来对于记忆衰退机制的研究将更加深入蛋白质与基因层次,综合交叉多种细胞生物学过程的研究,为描绘老年人记忆衰退的神经生物学网络提供模板,为未来恢复老年人的记忆提供坚实的理论基础。

【参考文献】

- [1] 杨治良. 漫谈人类记忆的研究[J]. 心理科学, 2011, 34(1): 249-250. DOI: CNKI:SUN:XLKX. 0. 2011-01-051.
Yang ZL. On the study of human memory [J]. J Psychol Sci, 2011, 34(1): 249-250. DOI: CNKI:SUN:XLKX. 0. 2011-01-051.
- [2] Lim NK, Villemagne VL, Soon CP, *et al.* Investigation of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, in plasma reveals a decrease of MMP-2 in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 26(4): 779-786. DOI: 10. 3233/jad-2011-101974.
- [3] Deng ZT, Wang JQ, Xiao Y, *et al.* Ultrasound-mediated augmented exosome release from astrocytes alleviates amyloid- β -induced neurotoxicity[J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4351-4362. DOI: 10. 7150/thno. 52436.
- [4] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(12): 723-738. DOI: 10. 1038/nrn3114.
- [5] Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and A β in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners? [J]. Neuron, 2014, 81(4): 740-754. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2014. 01. 045.
- [6] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, *et al.* β -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease[J]. Brain, 2007, 130(Pt 11): 2837-2844. DOI: 10. 1093/brain/awm238.
- [7] Lee G, Neve RL, Kosik KS. The microtubule binding domain of tau protein[J]. Neuron, 1989, 2(6): 1615-1624. DOI: 10. 1016/0896-6273(89)90050-0.
- [8] Goedert M, Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1739(2-3): 240-250. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2004. 08. 007.
- [9] Shukkur EA, Shimohata A, Akagi T, *et al.* Mitochondrial dysfunction and tau hyperphosphorylation in Ts1Cje, a mouse model for down syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(18): 2752-2762. DOI: 10. 1093/hmg/ddl211.
- [10] Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? [J]. Nat Med, 2004, 10(Suppl): S18-S25. DOI: 10. 1038/nrn1434.

- [11] King ME, Kan HM, Baas PW, *et al.* Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar β -amyloid[J]. J Cell Biol, 2006, 175(4): 541–546. DOI: 10.1083/jcb.200605187.
- [12] Ishida K, Yamada K, Nishiyama R. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration[J]. J Exp Med, 2022, 219(3): e20211275. DOI: 10.1084/jem.20211275.
- [13] Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: an attractive target for the development of novel therapeutic agents[J]. Eur J Med Chem, 2017, 139: 153–167. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070.
- [14] Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(9): 663–672. DOI: 10.1038/nrn2194.
- [15] Fú M, Puzzo D, Piacentini R, *et al.* Extracellular Tau oligomers produce an immediate impairment of LTP and memory[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19393. DOI: 10.1038/srep19393.
- [16] Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1817(10): 1833–1838. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.02.033.
- [17] Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Mitochondrial fusion protects against neurodegeneration in the cerebellum[J]. Cell, 2007, 130(3): 548–562. DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.026.
- [18] Zhang X, Huang Z, Hou T, *et al.* Superoxide constitutes a major signal of mitochondrial superoxide flash[J]. Life Sci, 2013, 93(4): 178–186. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.06.012.
- [19] Wei-LaPierre L, Gong G, Gerstner BJ, *et al.* Respective contribution of mitochondrial superoxide and pH to mitochondria-targeted circularly permuted yellow fluorescent protein (mt-cpYFP) flash activity[J]. J Biol Chem, 2013, 288(15): 10567–10577. DOI: 10.1074/jbc.M113.455709.
- [20] Fu ZX, Tan X, Fang H, *et al.* Dendritic mitoflash as a putative signal for stabilizing long-term synaptic plasticity[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 31. DOI: 10.1038/s41467-017-00043-3.
- [21] Torres AK, Jara C, Park-Kang HS, *et al.* Synaptic mitochondria: an early target of Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 84(4): 1391–1414. DOI: 10.3233/JAD-215139.
- [22] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, *et al.* Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease[J]. Redox Biol, 2018, 14: 450–464. DOI: 10.1016/j.redox.2017.10.014.
- [23] Cen X, Chen Y, Xu X, *et al.* Pharmacological targeting of MCL-1 promotes mitophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5731. DOI: 10.1038/s41467-020-19547-6.
- [24] Lyman M, Lloyd DG, Ji X, *et al.* Neuroinflammation: the role and consequences[J]. Neurosci Res, 2014, 79: 1–12. DOI: 10.1016/j.neures.2013.10.004.
- [25] Streit WJ, Xue QS. Life and death of microglia[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2009, 4(4): 371–379. DOI: 10.1007/s11481-009-9163-5.
- [26] Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, *et al.* Resting microglia directly monitor the functional state of synapses *in vivo* and determine the fate of ischemic terminals[J]. J Neurosci, 2009, 29(13): 3974–3980. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4363-08.2009.
- [27] Morris GP, Clark IA, Zinn R, *et al.* Microglia: a new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research[J]. Neurobiol Learn Mem, 2013, 105: 40–53. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.07.002.
- [28] Varnum MM, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012, 60(4): 251–266. DOI: 10.1007/s00005-012-0181-2.
- [29] Monif M, Reid CA, Powell KL, *et al.* The P2X7 receptor drives microglial activation and proliferation: a trophic role for P2X7R pore[J]. J Neurosci, 2009, 29(12): 3781–3791. DOI: 10.1523/jneurosci.5512-08.2009.

(编辑: 郑真真)