

早年应激所致认知障碍与促肾上腺皮质激素释放激素受体1型的相关性研究进展

孙菲菲 王冉 王学义

【关键词】 应激； 认知障碍； CRHR1； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.007

Advances in the relationship between cognitive impairment induced by stress and corticotropin releasing hormone receptor type 1 SUN Fei-fei, WANG Ran, WANG Xue-yi. Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

【Key words】 Stress; Cognition disorders; Corticotropin releasing hormone receptor type 1; Review

动物和人类研究表明,早年应激会导致下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-Releasing Hormone, CRH),通过激活促肾上腺皮质激素释放激素1型受体(CRHR1)调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴功能,以及认知相关脑区特别是海马的结构、功能或遗传学改变。现将早年应激导致认知功能障碍与CRHR1对认知影响的相关机制进行综述。

1 CRHR1概述

CRH是应激反应的主要介质,存在于下丘脑室旁核、杏仁核及中枢神经系统的后脑区域,对协调应激引起的内分泌、免疫、电生理、行为、认知、运动和潜意识等方面起着重要作用。在应激条件下,CRH由下丘脑室旁核(PVN)释放,与CRHR1结合,调节机体HPA轴功能,刺激脑垂体释放促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH),引起糖皮质激素的增加,久而久之导致中枢神经元的损伤^[1]。目前发现中枢系统中与CRH结合的受体主要有CRHR1和CRHR2两种亚型,而CRHR1较CRHR2表达更为广泛,如在大脑皮质、小脑、嗅球、海马、杏仁核、侧间隔、基底核、脑垂体、脑干和脊髓等部位均有表达,后者只存在于侧隔膜及下丘脑的特定部位^[2]。表明CRH对CRHR1的亲合力明显高于CRHR2,因此中

枢CRH主要通过CRHR1结合发挥生物学效应。

2 早年应激所致认知障碍与CRHR1的相关性

流行病学研究显示,早年慢性应激可导致持续的认知障碍,Nelson等^[3]研究发现这种影响可能会持续到成年甚至老年。王学义等^[4-6]研究发现母孕期胎儿暴露地震者,其18岁时瑞文测查智力水平低于未暴露者;成年(38岁)后执行功能和工作记忆下降;妊娠中晚期与妊娠早期相比,前者视觉空间工作记忆水平明显受损。Ivy等^[7]对啮齿类动物的研究指出,早年母婴分离影响大鼠成年后的空间记忆功能和海马的形态,这可能与CRHR1受体过度激活有关。对应激后的幼鼠(产后第10~17天)中枢或者外周应用CRHR1拮抗剂(NBI-30775)后,在其中青年(10~12个月龄)后进行新型目标识别测试和Morris水迷宫测试发现,成年大鼠的空间记忆性能得到提高,同时也能防止应激大鼠Schaffer侧支-海马CA1区辐射层突触长时程增强(LTP)衰减和树突萎缩。Chen等^[8]研究发现海马CA1区和CA3区锥体细胞树突棘缺失,可能会干扰锥体细胞突触连接的建立和成熟,从而影响小鼠的学习和记忆功能。Plamondon等^[9]研究也显示,母孕期应激影响着后代的空间学习和记忆,导致后代出现工作记忆损害和注意障碍,与王学义团队对唐山地震经历者的研究结果^[4-6]是一致的。最近一项研究证实,早年应激会诱导海马CRH长期处于高水平,CRH-CRHR1信号通路传导受阻显著降低大鼠海马突触可塑性和记忆功能,提示CRH-CRHR1信号上调对早年应激诱导记忆缺陷的发生机制起着关键作用^[10]。总之,海马CRH-CRHR1

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271489);河北省科技技术研究与发展计划项目(09276103D);河北省自然科学基金面上项目(H2014206280)

作者单位:050031 河北医科大学第一医院精神卫生科 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学实验室

通讯作者:王学义 Email: ydywxy@163.com

系统对早年应激所致认知功能障碍发挥着重要的作用,两者具有相关性。

3 早年应激与 CRHR1 受体对海马神经元突触可塑性的影响

突触可塑性即突触的形态和功能改变的能力,在神经系统的发育、成熟及学习记忆等众多的生理功能中起重要作用。目前认为,突触可塑性与海马的长时程增强(LTP)密切相关,LTP被普遍视为构成学习与记忆的主要分子机制之一。CRH由海马抑制性中间神经元释放,对富含于锥体神经元树突棘上的CRHR1具有高度的亲和性,同时调节神经元功能和认知功能^[11-12]。Aisa等^[13]研究表明,暴露于产后不良环境的啮齿类动物母婴互动行为减少,空间学习记忆受损,这可能是长期慢性应激导致未成年小鼠脑脊液中CRH持续释放,进而激活海马树突棘的CRHR1,使海马神经元树突分支发生异常,由于树突棘缺失,从而影响LTP的形成。而应用CRHR1拮抗剂对恢复海马突触LTP作用及维护锥体神经元的正常树突分支有重要的保护作用^[7]。Wang等^[14]也发现早年应激后野生型小鼠的空间学习记忆长期受损,海马突触LTP改变和CA3区树突棘数量减少与CRHR1基因高表达密切相关。CRHR1表达降低可能恢复应激小鼠认知功能以及海马CA3区LTP和树突棘的密度。Chen等^[15]研究发现CRHR1基因敲除小鼠或者在海马体外注射CRHR1拮抗剂的小鼠,树突分支和全树突长度会增加;而产后第一周人为地增加CRH水平,树突生长减慢,表明早年慢性应激通过CRH-CRHR1系统调节树突生长和突触修饰。总之,早年应激主要通过CRH-CRHR1系统,调节海马神经元突触LTP、树突棘密度和树突分支结构等,进而调节突触可塑性,影响学习记忆功能。

4 遗传与 CRHR1

人类的工作记忆缺陷与环境因素、早年应激及CRHR1受体基因的交互作用相关。早年应激是成年后工作记忆缺陷的风险因素之一^[16]。然而,只有一部分经历早年应激的成年人出现认知障碍,遗传因素也可能是应激性事件的发病基础。

4.1 遗传学 早年应激所致持久的工作记忆缺陷与CRHR1基因单核苷酸多态性(SNPs)相互作用影响着神经元的反应性,Fuge等^[17]调查了451名CRHR1基因型SNPs为rs110402和rs242924受试者,使用N-back任务调查健康受试者工作记忆,发现早年应激严重影响着携带纯合子GG/GG基因型受试者的工作记忆,而AT等位基因携带者只有早年严重应激暴露才可能影响工作记忆,表明这种AT基因型具有保护作用。因此,CRHR1基因多态性可能调控早年应

激对工作记忆的影响,可见早年应激与易感基因型的交互作用导致成年期发生记忆障碍。GG纯合子受试者工作记忆受损,神经内分泌对应激的敏感性增加,以及扣带回亚区血氧水平发生改变,可能是因为这些SNPs变异影响皮质边缘通路CRHR1的调节所致^[18]。

由此可见,并非所有经历早年应激暴露者在成年后都可能出现工作记忆受损,遭受早年应激的个体其结局存在较大差异性^[19],这可能是由基因和环境(GE)以及自身调节共同作用的结果。未来研究需要确定哪类神经区域及行为机制导致不同的结局。

4.2 表观遗传学 表观遗传学机制涉及调节啮齿类动物海马突触可塑性和记忆功能的改变^[20-21]。Wang等^[10]研究发现,产后母婴分离子代成年期大鼠在Morris水迷宫测试中逃脱的潜伏期显著延长,目标象限探索停留时间缩短,对新物体识别探索时间显著缩短,此时检测大鼠海马CRH基因表达升高,而阻断CRH-CRHR1信号通路则能显著提高大鼠海马突触可塑性和记忆能力,表明CRH-CRHR1信号上调可能是产后母婴分离所致记忆障碍的发病机制,其可能的机制是产后母婴分离导致海马CA1区转录因子(MeCP2, HDAC2和DNMT1等)占有率降低及其功能发生变化,并因此导致CRH基因启动子区域组蛋白H3乙酰化持久增加以及胞嘧啶甲基化降低,进而使CRH-CRHR1信号上调,影响着海马突触可塑性和认知测试的行为结果。甲基化CpG结合蛋白2(MeCP2)是CRH基因表达的一种转录抑制因子,其一般与启动子区域CpG甲基化位点结合及联合其他转录因子,共同修饰CRH基因启动子区域组蛋白乙酰化和维持DNA甲基化。所以说MeCP2调节着海马突触可塑性与学习记忆功能相关的蛋白质表达^[22]。

Valentino等^[23]研究表明,CRH相关的应激反应和神经传递主要由CRHR1信号介导调节。在海马神经元,CRHR1主要通过环磷酸腺苷-蛋白激酶A(cAMP-PKA)信号传导通路增加血清-糖皮质激素诱导型蛋白激酶1(SGK-1)表达,同时应激期间或者进行糖皮质激素管理,大脑丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(如蛋白激酶C)上调,SGK-1和蛋白激酶C共同调节着海马突触可塑性和记忆功能^[24]。形态学研究表明,位于海马神经元的CRH,在应激状态下影响海马谷氨酸传输和记忆功能。CRH瞬间释放通常会增强突触的强度,通过增加突触前谷氨酸释放和(或)突触后的兴奋性,以及海马神经元高频刺激诱导的LTP,提高海马记忆功能^[7]。然而,持续升高的CRH与CRHR1结合后降低突触可塑性,诱导棘突受损,降低海马神经元总树突长度和复杂性,使得啮

齿动物发生学习和记忆障碍^[25]。另有报道发现^[26], 暴露于早年应激的啮齿类动物, 海马细胞黏附分子 nectin-3 表达减少, 导致 CRH-CRHR1 功能亢进, 而海马 nectin-3 表达恢复能改善早年应激所致成年期记忆障碍和海马树突棘密度。同时发现, 丰富环境能显著增加海马和皮质神经元树突的分支和长度, 树突棘的数目和突触的大小, 逆转 CRH-CRHR1 表观遗传学上调, 显著改善产后母婴分离大鼠的海马谷氨酸能传递和突触可塑性^[27]。

5 小结

综上所述, 海马 CRHR1 从多方面调节着早年应激所致海马神经元发育以及认知功能。CRHR1 拮抗剂和丰富环境可能作为潜在的治疗方法, 进而预防或者延缓早年应激所致认知障碍的发生与进展。未来研究应着重于 CRHR1 对应激性神经元及突触的调节是否局限于海马, 或者是否存在于对认知功能影响的其他大脑区域, 以及控制情感记忆的脑区, 如前额叶皮质和杏仁核。CRH 和 CRHR1 协同作用不仅对其相互作用进行研究, 而且在不同背景下需要进一步研究早年生活事件对个体的不同影响。最后, 遗传背景可作为一个弹性因子或易感因子作用于易感人群, 应激相关激素受体在调节早年创伤的认知功能以及是否作为认知障碍的风险因素有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Aubry JM. CRF system and mood disorders[J]. *J Chem Neuroanat*, 2013, 54: 20-24.
- [2] Yang LZ, Tovote P, Rayner M, et al. Corticotropin-releasing factor receptors and urocortins, links between the brain and the heart[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 632(1/3): 1-6.
- [3] Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, et al. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project[J]. *Science*, 2007, 318(5 858): 1 937-1 940.
- [4] 王学义, 张本, 张宝廷, 等. 母孕期经历唐山大地震的青少年认知功能远期研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2001, 15(1): 42-43.
- [5] 高媛媛, 王育梅, 赵晓川, 等. 孕期经历地震应激对成年子代执行及记忆功能的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(5): 277-281.
- [6] 李娜, 赵晓川, 高媛媛, 等. 婴儿期及胎儿期经历地震应激人群成年后的工作记忆研究[J]. *中华精神科杂志*, 2015, 48(6): 360-364.
- [7] Ivy AS, Rex CS, Chen Y, et al. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(39): 13 005-13 015.
- [8] Chen Y, Dubé CM, Rice CJ, et al. Rapid loss of dendritic spines after stress involves derangement of spine dynamics by corticotropin-releasing hormone[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(11): 2 903-2 911.
- [9] Plamondon A, Akbari E, Atkinson L, et al. Spatial working memory and attention skills are predicted by maternal stress during pregnancy[J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(1): 23-29.
- [10] Wang A, Nie W, Li H, et al. Epigenetic upregulation of corticotropin-releasing hormone mediates postnatal maternal separation-induced memory deficiency[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94 394.
- [11] Row BW, Dohanich GP. Post-training administration of corticotropin-releasing hormone (CRH) enhances retention of a spatial memory through a noradrenergic mechanism in male rats[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 89(4): 370-378.
- [12] Sheng H, Zhang Y, Sun J, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) depresses n-methyl-D-aspartate receptor-mediated current in cultured rat hippocampal neurons via CRH receptor type 1 [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 1 389-1 398.
- [13] Aisa B, Tordera R, Lasheras B, et al. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(3): 256-266.
- [14] Wang XD, Rammes G, Kraev I, et al. Forebrain CRF₁ modulates early-life stress-programmed cognitive deficits[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(38): 13 625-13 634.
- [15] Chen Y, Bender RA, Brunson KL, et al. Modulation of dendritic differentiation by corticotropin-releasing factor in the developing hippocampus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44): 15 782-15 787.
- [16] Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 214(1): 55-70.
- [17] Fuge P, Aust S, Fan Y, et al. Interaction of early life stress and corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on working memory[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(11): 888-894.
- [18] Hsu DT, Mickey BJ, Langenecker SA, et al. Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene influences fMRI signal responses during emotional stimulus processing[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(9): 3 253-3 260.
- [19] Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics[J]. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 102-111.
- [20] Borrelli E, Nestler EJ, Allis CD, et al. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity[J]. *Neuron*, 2008, 60(6): 961-974.
- [21] Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(2): 108-118.
- [22] Feng J, Nestler EJ. MeCP2 and drug addiction[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1 039-1 041.
- [23] Valentino RJ, Bangasser D, Van Bockstaele EJ. Sex-biased stress signaling: the corticotropin-releasing factor receptor as a model[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(4): 737-745.
- [24] Sheng H, Sun T, Cong B, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates SGK-1 kinase expression in cultured hippocampal neurons via CRH-R1 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(4): E938-E946.
- [25] Maras PM, Baram TZ. Sculpting the hippocampus from within: stress, spines, and CRH[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(5): 315-324.
- [26] Wang XD, Su YA, Wagner KV, et al. Nectin-3 links CRHR1 signaling to stress-induced memory deficits and spine loss[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(6): 706-713.
- [27] Kuzumaki N, Ikegami D, Tamura R, et al. Hippocampal epigenetic modification at the brain-derived neurotrophic factor gene induced by an enriched environment[J]. *Hippocampus*, 2011, 21(2): 127-132.

(收稿日期: 2017-10-09)