

DOI: 10.13376/j.cblls/2014086

文章编号: 1004-0374(2014)06-0610-10



徐林, 研究员、博士生导师, 国家杰出青年基金和中国科学院百人计划获得者。现任中国科学院昆明动物研究所学术委员会主任、中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室主任、中国神经科学学会精神病学基础与临床专业委员会副主任委员、国际 *Behavioral Brain Research* 杂志编辑、*Neural Plasticity* 杂志副主编。实验室研究方向和成果如下。(1) 发现应激易化海马 LTD 及其糖皮质激素受体机制, 成为“抑郁症神经可塑性假说”的主要证据之一, 也是 20 世纪 90 年代神经科学十大进展之一。(2) 发现新颖环境学习逆转海马 LTP, 被认为是干扰遗忘的强有力证据, 被列入记忆研究领域的最重要论文之一。(3) 发现 ITDP 规律, 先输入为 LTP, 后输入为 LTD。发现长时程背景恐惧记忆持续不消退的 5-HT 和多巴胺受体机制。参与发现海马 LTD 损伤工作记忆的 CBI 受体机理。(4) 参与抗癫痫药物 Lamotrigine 的机理研究。参与抗 AD 国家一类新药酚克络酮的筛选、药效和作用机理研究。负责抗抑郁症国家一类新药奥生乐赛特的筛选、药效和作用机理研究, 获得 SFDA I-III 期临床试验批文。

令人烦恼的记忆

周启心, 毛榕榕, 徐 林*

(中国科学院昆明动物研究所学习记忆实验室, 中国科学院动物模型与人类疾病重点实验室, 昆明 650223)

摘 要: 记载着挫折、恐惧、绝望等负性情绪的负性记忆, 具有难以遗忘、令人烦恼的特点, 与一些脑重大疾病, 如创伤后应激综合征、抑郁症等存在密切关系。研究表明 NMDA 受体依赖性长时程增强在记忆的获取、储存等过程中起着关键作用。电休克和 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮已知可导致短暂性遗忘, 应用于治疗创伤后应激综合征、抑郁症具有起效快、疗效好的显著特点, 提示这类脑疾病可能与负性记忆的遗忘特点有关。最近报道, 遗忘具有独立的分子机理, 在记忆和遗忘机理的共同作用下, 既可能发生“记不住”如老年痴呆症、也可能出现“忘不了”如创伤后应激综合征和抑郁症等。深入研究遗忘的细胞分子机理, 无疑有助于我们认识、预防和治疗相关脑重大疾病。

关键词: 记忆; 遗忘; 创伤后应激综合征; 抑郁症; 老年痴呆症

中图分类号: Q427; R749.1⁺6; R749.4 **文献标志码:** A

Annoying memories

ZHOU Qi-Xin, MAO Rong-Rong, XU Lin*

(Key Laboratory of Animal Models and Human Diseases, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China)

Abstract: The negative memories vividly recording individuals' negative feelings such as frustration, fear, despair, and etc. often have the unforgettable and annoying characteristics, which could relate to posttraumatic stress

收稿日期: 2014-04-01

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2013CB835100); CAS先导专项(XDB0202)

*通信作者: E-mail: lxu@vip.163.com

disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD) etc. Ample studies have demonstrated that the NMDA receptor-dependent long-term potentiation (LTP) is crucial for the formation, storage and retrieval of memory. Electric convulsion therapy (ECT) and the NMDA receptor antagonist ketamine known to cause transient amnesia are the best available way to produce fast action and excellent efficacy in the treatment of PTSD/MDD. Recent studies demonstrated that forgetting likely has its own molecular mechanisms independent from those of learning and memory, implicating that memory and forgetting if working together could possibly lead to either “cannot remember” such as Alzheimer’s disease or “cannot forgetting” such as PTSD/MDD. Therefore, the research to reveal the molecular and cellular mechanisms of forgetting would help us to understand, and potentially prevent and treat not only the memory problems, but also the related brain disorders.

Key words: memory; forgetting; posttraumatic stress disorder (PTSD); major depressive disorder (MDD); Alzheimer’s disease (AD)

1 记忆和遗忘的分类

记忆是指神经信息的编码、储存和提取过程。目前人们已经认知到记忆可分为许多类型。根据时间尺度可分为: 工作记忆、短时记忆、长时记忆和永久记忆。随着从短时记忆到永久记忆的转变过程, 遗忘的程度越来越少。长时记忆又可分为: 陈述性和非陈述性记忆。陈述性记忆是指知识、语义、事实、事件等, 通常陈述性记忆容易发生遗忘; 非陈述性记忆是指技能、嗜好、习惯化、敏感化等, 相比之下, 非陈述性记忆难以发生遗忘。

遗忘是指记忆信息的丢失或不能被提取, 可分为顺行遗忘 (retrograde amnesia, RA) 和逆行遗忘 (anterograde amnesia, AA)。最典型的遗忘例子是老年痴呆症 (Alzheimer’s disease, AD), 早期出现 RA, 晚期出现 RA 和 AA, 甚至忘记亲朋好友、冷暖饥渴。遗忘既可能是短暂性的, 回忆不起熟悉的知识或人的姓名, 但一经线索提示就能再次回忆起该记忆。遗忘也可能是永久性的, 彻底丢失了已经牢固记住的密码或经历过的事情。

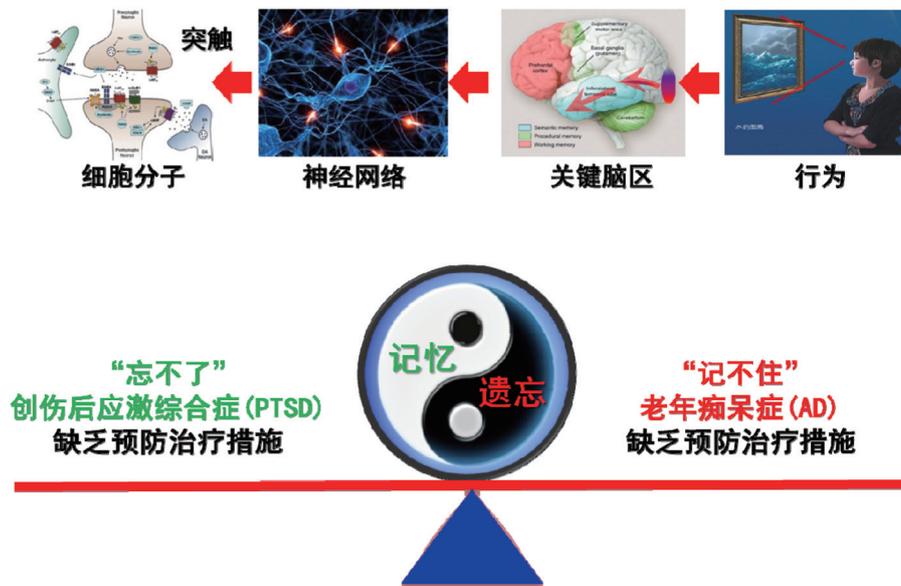
一些类型的记忆则很难发生遗忘。记忆信息中不可分割地包含着中性的记忆、令人愉悦的正性记忆和令人烦恼的负性记忆 (negative memory)。负性记忆很难发生遗忘, 常常纠缠不休、令人烦恼。理论上遗忘具有积极的生理功能, 遗忘不仅使得大脑可能具有更多的记忆容量, 也使人们能够纠正错误的或更新陈旧的信息, 还能避免令人烦恼的记忆纠缠不休等等。记忆和遗忘是矛盾的对立统一, 其动态平衡规律涉及系列重大基础科学问题和临床疾病问题 (图 1), 如“记不住”和 AD, “忘不了”和创伤后应激综合征 (PTSD)/ 抑郁症 (MDD) 等, 长期以来是脑科学领域研究的前沿热点。

习惯化 (habituation) 或敏感化 (sensitization) 等

记忆又可划分为非联合型记忆。例如经过反复地实验操作, 熟练地掌握了某个技能, 就是典型的非联合型记忆。而联合型记忆最典型的例子是巴甫洛夫条件反射, 已经广泛应用于研究记忆机理, 其中中性的条件刺激 (conditioned stimulus, CS) 如声、光、嗅、触等, 与非条件刺激 (unconditioned stimulus, US) 如惩罚或奖励事件之间形成联合型记忆时, CS 就能导致 US 反应, 如 CS 铃声导致动物分泌唾液, 是因为铃声与食物之间形成了联合型记忆。动物实验中基于惩罚事件建立的条件反射, 在此也称为负性记忆; 基于奖励事件建立的条件反射也称为正性记忆, 这种记忆通常需要多次训练。惩罚性条件反射的建立, 与人类负性记忆的形成非常类似, 因为也是仅仅需要一次或少数几次训练就能建立牢固的记忆, 例如熟知的条件性位置厌恶、恐惧条件反射、一次性被动回避等。显然, 正性记忆和负性记忆的遗忘特性存在显著区别, 前者容易遗忘, 后者难以遗忘, 推测可能具有各自独特的细胞分子机制。

2 记忆信息加工的基本规律

迄今仍然不完全清楚为什么负性记忆更加牢固, 常常具有令人烦恼、纠缠不休的特点。早在 20 世纪 50 年代, Hebb 提出了记忆假说 (1949 年)^[1]。他认为记忆是行为改变的根本基础, 猜测神经活动导致神经细胞之间的突触传递效能增强时就能储存记忆。1953 年, 临床医生 Scoville 和 Milner^[2] 偶然发现, 为治疗癫痫切除双侧颞叶包括双侧海马后的患者 (Henry Molaison, H.M.), 尽管永久记忆、智商等不受影响, 他出现了短时记忆不能转化为长时记忆的现象。这一发现成为了人类记忆研究的新里程碑, 海马是一个记忆中枢, 负责把某些类型的短时记忆转化为长时记忆^[3]。1973 年, Bliss 和 Lomo^[4]



记忆和遗忘是矛盾的对立统一，遵循自然界动态平衡规律。在应激条件下过度增强的记忆常导致令人烦恼的记忆纠缠不休例如创伤后应激综合征(posttraumatic stress disorder, PTSD)和抑郁症(major depressive disorder, MDD); 过度增强的遗忘导致老年痴呆症(Alzheimer's disease, AD), 忘记亲朋好友, 甚至冷暖饥渴。

图1 多层次记忆和遗忘的动态平衡

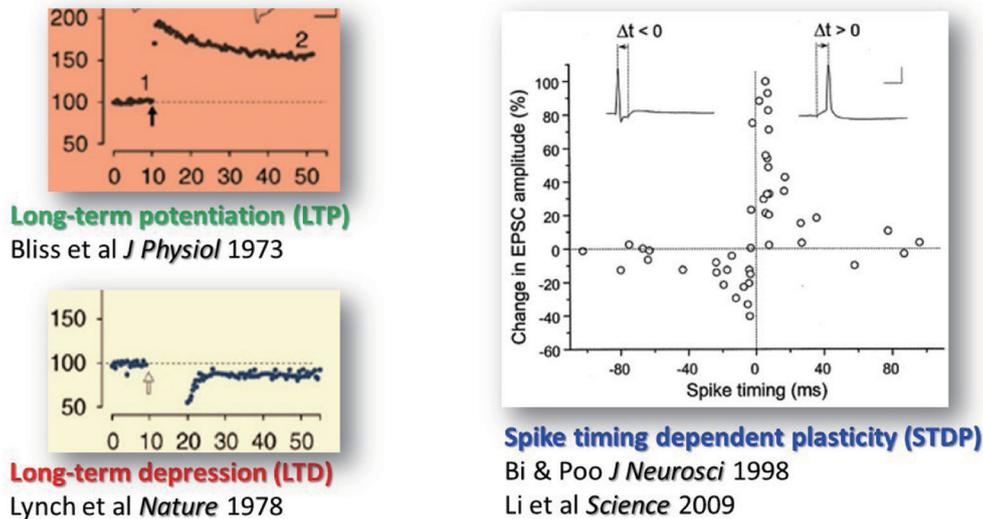
发现在海马中高频刺激能诱导突触传递效能的长时程增强(long-term potentiation, LTP), 以及1978年, Lynch等^[5]发现了海马突触传递效能的长时程抑制(long-term depression, LTD), 使得Hebb记忆假说首次得到了实验证据。LTP/LTD被统称为Hebbian突触可塑性, 具有神经活动的频率依赖性特点。LTP/LTD一经报导, 就受到全球科学家们的青睐, 成为最广泛接受的研究学习记忆的细胞分子模型^[6]。1998年, 蒲慕明院士实验室的毕国强发现, 突触前-突触后的活动时序也可决定LTP/LTD, 突触前-突触后活动时序诱导LTP^[7]; 相反, 突触后-突触前活动时序则诱导LTD, 被学术界统称为spike timing dependent plasticity (STDP)^[8](图2)。由于神经细胞的放电特征是全或无现象, 其中主要含有放电频率和放电时序等信息。因此, 上述活动频率和时序依赖性的突触可塑性就非常可能反映了记忆信息加工的基本规律。无论是经典的LTP/LTD, 还是STDP均依赖于学习记忆的关键分子NMDA受体^[9-10]。几十年来大量实验证据已经充分证明, 突触可塑性及其关键的NMDA受体和下游信号通路, 包括AMPA受体膜运输(membrane trafficking)在学习记忆过程中均起着关键性作用。这些丰硕的研究成果构成了学习记忆的基本理论框架^[11]。值得注意的是, 由于神经细胞的突触传递是整个神经网络信息流动的最基

本单元, 决定了突触可塑性不仅仅与学习记忆密切相关, 也与几乎所有脑高级功能密切相关。不幸的是, 遗忘还缺乏基本的生物学理论框架。

3 突触可塑性的理论模型

现有的技术还远远不能真实地、实时地探测到学习记忆过程中发生的细胞分子事件。因而, 理论模型是帮助我们认识事物本质的一个重要手段。目前, LTD或LTP的逆转(depotentiation, DP)在记忆中的作用仍然难以琢磨。在理论模型中, 如果没有LTD/DP, 记忆系统如海马、杏仁核等, 可能会因为不断地学习、不断地产生LTP, 最终就可能饱和和所有的突触传递效能(俗称天花板效应), 因而就不能形成新的记忆, 同时也会因为过度兴奋导致整个系统崩溃。以此推论, LTD/DP在记忆过程中也是必需的。然而, 理论上学习和记忆对突触可塑性的需求应该是截然不同。学习时需要突触的高度可塑性如产生LTP/LTD, 而一旦形成记忆后就需要突触的高度稳定性, 才能长时程地储存记忆。为了解决学习和记忆这一对矛盾, 科学家们提出了高级可塑性(metaplasticity, the plasticity of synaptic plasticity)概念^[12], 认为无论是否产生LTP/LTD, 只要NMDA受体活动, 就会改变随后的突触可塑性发生阈值。例如, 突触发生了LTP后, 在此时继续发生LTP

NMDA受体依赖的突触可塑性 频率或时序信息规律



神经信息的基本特征是神经细胞放电的频率和时序, 而突触可塑性依赖于神经细胞活动的频率: 高频刺激导致LTP, 低频刺激诱导LTD; 也依赖于神经活动的时序: 突触前-突触后时序导致LTP, 相反时序诱导LTD。所有这些类型的突触可塑性均依赖于NMDA受体, 可能是记忆的获取和储存过程中最基本的规律。由于NMDA受体和突触可塑性几乎也影响记忆提取, 记忆的提取很可能是重现了记忆获取和储存的过程。(LTP/LTD示意图显示突触传递的增强和降低, 来自徐林实验室; STDP图来自参考文献^[7])

图2 频率或时序依赖性的突触可塑性

的阈值就大大增加; 相反, 此时发生 LTD/DP 的阈值就大大减小, 从而避免已经发生 LTP 的突触继续发生 LTP。如果这些突触确实是储存了记忆信息, 那么就有可能因为 LTD/DP 的发生, 干扰已经储存了的记忆信息 (LTP) 而发生遗忘。韦斯德认为支持干扰遗忘理论的强有力证据来自昆明动物所徐林等的发现^[13], LTP 产生 1 h 后, 新学习逆转 LTP (DP); LTP 产生 24 h 后, 新学习不影响 LTP^[14]。因此, 遗忘容易发生的一个时间窗口就是记忆刚刚形成还没有来得及巩固形成长时记忆。

理论上 LTP 和 LTD 也是矛盾的对立统一, 可能与记忆和遗忘这一对矛盾存在着直接或间接的密切关系。现有的突触可塑性假说还不能够完全解释 LTP 和 LTD 如何参与记忆和遗忘。1996 年, Dudai^[15] 提出了组合突触可塑性的假说 (combinatory plasticity hypothesis), 认为记忆不仅仅是 LTP 的发生, 应该是 LTP 和 LTD 在同一细胞上或不同细胞上的不同突触的空间分布。形象比喻就如城市复杂的交通网络中在某一瞬间各个路口的红绿灯分布 (LTP/LTD 分布), 由此决定了汽车 (神经放电) 流向。

神经系统的复杂之处在于高度可塑性, 可迅速地形成新的联结, 从而绕过存在问题的节点, 使整个网路保持通畅, 除非一些关键节点出问题, 如海马、杏仁核等才导致记忆的显著损伤。Dudai^[15] 认为当新记忆形成时, 可能采用 LTP 和 LTD 在突触上的重新分布, 这样不仅使整个系统得以稳定, 也能更有效地编码和储存神经信息。由于技术上的困难, 迄今还没有直接证据证明确实是通过组合突触可塑性进行记忆的编码和储存。然而, 这个理论模型具有很好的指导意义。假设某个细胞的上千个突触被 LTP 或 LTD 饱和, 那么分布在该细胞上的记忆信息就得以高度稳定, 饱和的 LTP 或 LTD 当发生逆转时就有可能阻断记忆提取或甚至清除记忆, 而发生遗忘。也许学习和记忆的区别就是神经细胞的组合突触可塑性 (LTP 和 LTD) 和单一可塑性 (LTP 或 LTD) 之间的转换和重新分布, 使得神经系统不仅能够编码记忆, 也能够稳定地储存和提取记忆。支持这一理论模型的证据来自于应激领域的研究。应激是最常见的导致遗忘的因素。应激也是最常见的损伤 LTP、易化 LTD 的因素^[16-18]。重要的是, 应激

也导致海马 CA1 双输入通路由以 LTP 和 LTD 的分布 (组合), 转化为以 LTD 和 LTD 的分布 (单一)^[19], 这可能是 GR 介导的应激效应损伤记忆提取的主要原因之一^[20]。有假说认为, 应激可能通过突触可塑性影响到了提取记忆信息资源的有效通路^[21], 因而导致记忆提取时的短暂性或永久性遗忘^[22]。

记忆信息中不可分割地包含着情绪信息。负性情绪和记忆之间的关系受到科学家们的高度重视。当人们自我体验到挫折、羞辱、痛苦、恐惧、绝望等负性情绪时, 常常形成难以遗忘、纠缠不休的负性记忆; 与此同时, 这些负性事件发生时的许多其他信息却发生了严重的遗忘。心理学记忆中心理论认为^[23], 只有关注的焦点才能形成牢固的记忆, 而被忽视的信息则发生遗忘。这种现象的细胞分子机制还几乎完全不清楚。也许在负性记忆的形成过程中由于脑应激回路的参与, 一方面增强负性记忆, 另一方面损伤正性记忆, 可能通过应激激素受体 GR 的非基因组和基因组效应, 从而占有更多的记忆资源, 导致令人烦恼、纠缠不休的负性记忆。

4 应激与负性事件

应激一个非常广泛的概念, 很多时候缺乏操作性。20 世纪 40 年代, Hans Selye 首次提出, 应激 (stress) 是临床患者中普遍存在的一种非疾病特异性反应。迄今人人都知道应激, 但应激还没有准确的生物学定义^[24]。传统观点认为, 能够激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis, HPA), 进而导致皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 释放的事件就是应激事件 (stressor), 而把 HPA 轴激活定义为主要的应激反应。有时候又把应激事件和应激反应统称为应激。实际上, 应激是一个非常广泛的概念, 同样的一件事既可导致正性也可导致负性情绪, 依赖于人们过去的经验和当时的自我体验。例如, 讲演对一些人来说是强烈的应激, 而对另一些人来说则毫无影响或甚至是展现才华的奖励性事件。目前, 常用的应激定义是, 外在刺激 (应激事件) 通过内在反应 (自我体验) 严重地干扰了机体的生理和心理稳态。在本综述中, 为了进一步明确应激的负面效应, 把导致负性情绪的应激事件称为负性事件。长期以来的临床调查表明, 应激的负面效应是导致或恶化至少四种人类重大疾病: MDD、心血管疾病、艾滋病和肿瘤^[25]。在动物实验中, 为了明确应激的负面效应, 常常利用不可逃避 (inescapable)、不可预期 (unpredictable)、

不可控制 (uncontrollable) 等类型的负性事件来限定应激的负面效应, 可能更贴切地模拟人类的应激相关疾病。

4.1 负性事件与记忆

长期以来文献报道中常常提到, 应激对记忆的影响难以琢磨, 应激时而损伤记忆、时而增强记忆、时而对记忆毫无影响^[24]。实际上至少涉及两个方面的问题。(1) 应激本身。无论哪种类型的应激, 假如一些导致正性情绪而一些导致负性情绪, 就不具备可比性。例如, 新环境暴露, 对一些人来说是赏心悦目, 而对另一些人来说是紧张、害怕甚至恐惧, 因而同样的事件由于其反应不同, 也就不具备可比性。更清楚的定义是负性事件, 当新环境暴露导致负性情绪时, 实验结果就具有可比性。(2) 记忆本身。前面已经提到, 记忆根据所包含的自我体验可分为正性和负性记忆。负性事件导致的负性情绪对负性记忆的影响是增强效应, 甚至此时的负性记忆就是负性事件本身。相反, 对正性记忆的影响是损伤效应, 是负性记忆和正性记忆之间的竞争。依据负性记忆假说, 负性记忆占有的记忆资源更多, 则增强负性记忆, 但同时损伤正性或中性记忆。

从应激的广泛概念中分离出负性效应的明确概念是必要的。因为同样的应激事件, 由于自我体验的不同, 导致的应激反应差异巨大, 例如通过 HPA 轴释放的 GCs 水平存在巨大差异。在海马神经细胞中分布有高密度的两类皮质激素受体, 盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)。它们对 GCs 的亲合力大约有 10 倍差异, 低浓度的 GCs 仅能激活 MR, 而应激水平 (达到应激条件下的高浓度) 的 GCs 才能激活 GR^[24,26]。一些应激相关脑疾病可能与 GR 受体介导的基因组效应存在密切关系。就如糖尿病中血糖的正常、亚健康 and 疾病范围的概念一样, 应激也需要非常清晰的生物学定义, 多高的 GCs 水平才能定义为负性反应? 由于应激反应依赖于人们的自我体验、HPA 轴的敏感性、个体年龄、昼夜节律等等, 不能简单地认为经历了同样的应激事件就必然产生负性水平的 GCs。GCs 水平存在显著的昼夜节律, 其峰值与弱应激导致的范围基本相当。随着年龄的增加, 正常的 GCs 水平也可上升到弱应激导致的范围甚至更高, 也就是老年人正经历着慢性的应激效应。负性水平的 GCs 应该至少定义在成年人昼夜节律峰值以上, 例如 40 $\mu\text{mol}/100 \text{ mL}$ 以上, 因为动物实验发现, 不可逃避的应激,

如强迫游泳或恐惧条件反射等负性事件能导致 40 $\mu\text{mol}/100\text{ mL}$ 以上的 GCs。大量证据表明, GCs 与学习记忆存在一种倒 U 型的关系^[27]。因此, 过低的 GCs 水平损伤记忆, 当应激导致低水平的 GCs 时增强记忆, 导致应激水平的 GCs 时则损伤记忆。在这里推荐一种简单容易操作的应激模型, 称为高台应激 (elevated platform stress)^[16-17, 24]。由于 Wistar 或 SD 大鼠在高台上表现出典型的恐高症状, 并且导致 40 $\mu\text{mol}/100\text{ mL}$ 以上的 GCs, 当高台是透明的或摇晃的, 甚至可导致 80 $\mu\text{mol}/100\text{ mL}$ 以上的 GCs^[28-29]。这种负性事件的好处在于没有躯体应激的干扰, 可较为清楚地研究负性事件对脑功能的影响。也许心理应激的概念应用在高台应激中比较贴切, 但动物实验中提到“心理”显然不太恰当, 用负性事件导致的负性情绪描述高台应激中动物表现的恐惧行为可能更加贴切。

科学家们认为, 当应激发生在记忆线索外 (out of the context) 时, 应激损伤记忆; 发生在记忆线索内 (in the context) 时, 则增强记忆。实际上, 按照负性记忆模型, 记忆包含着不可分割的情绪属性, 因而可分为正性和负性记忆。正性记忆发生时, 负性事件就是“out of the context”, 显然负性事件此时损伤正性记忆。相反, 负性记忆发生时, 负性事件本身是负性记忆的一部分, 就是“in the context”, 此时负性反应越强, 记忆则越牢固。例如经历恐惧 (地震等) 或绝望 (身患绝症, 癌症、艾滋病等) 等负性事件时, 越强烈的负性反应就导致越牢固的负性记忆。负性记忆产生的同时, 负性事件也导致正性记忆的损伤, 这可以很好理解为什么在恐惧或绝望条件下, 人们往往对当时的各种细节产生遗忘症。心理学理论的解释是当时人们的关注中心是恐惧或绝望等负性事件, 因此中心记忆以外的信息未能很好地加工处理^[23]。负性事件本身的记忆 (the memory of negative event itself) 或记忆本身就包含这些负性事件, 这种观点长期以来被严重忽视。

4.2 负性记忆与突触可塑性

在正常生理条件下, GCs 水平仅仅能激活 MR, 还不足以激活 GR, 此时正性记忆的形成可能与 GR 功能没有必然关系。然而, 负性条件下如恐惧或绝望事件, 负性水平的 GCs (40 $\mu\text{mol}/100\text{ mL}$ 以上) 不仅饱和了 MR, 也能激活 GR, 因而通过 GR 产生了基因组效应。这可能是正性记忆与负性记忆之间的最显著区别。很可能因为 GR 的基因组效应赋予了负性记忆难以消退、纠缠不休的特点。

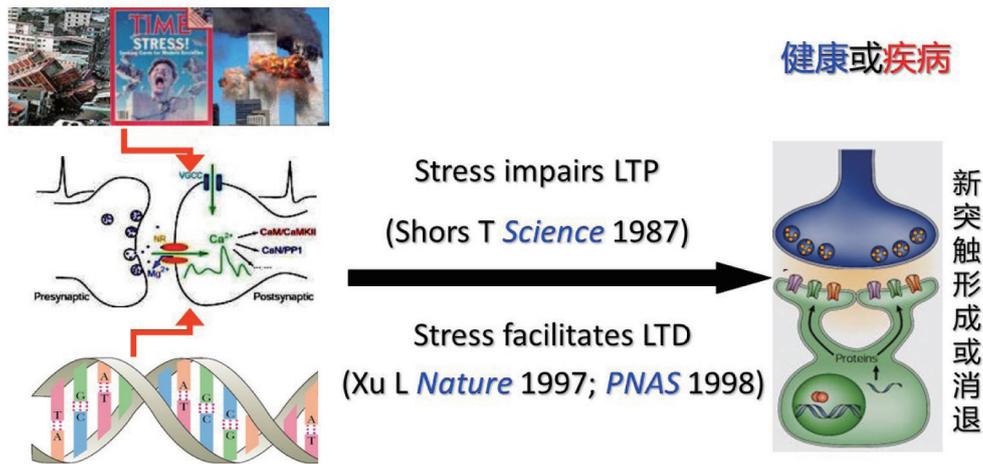
此外, GCs 除了通过 MR 产生快速效应外, 也可能通过 GR 产生非基因组的快速效应。研究表明 GCs 通过作用于突触前末梢的 GR, 快速地影响神经递质释放, 这种快速效应可能与短时程的突触可塑性存在密切关系, 直接或间接地影响到工作记忆或短时记忆的遗忘过程。

值得注意的是, 应激的负性效应在动物实验中也具有类似于人类的自我体验。应激通过 GCs 对海马突触可塑性的影响很大程度上是依赖于动物对应激事件属性的感受, 是否是可逃避还是不可逃避, 不可逃避则导致负性情绪发生。例如在抗生素未发现以前, 感冒发烧对人类来说是致命的, 是一种不可逃避的负性事件。今天感冒发烧不再是不可逃避的负性事件, 因为人们已经知道抗生素能很好治疗该疾病。动物实验也能模拟这种不可逃避的负性事件。早在 1989 年, Shors 等^[18]发现, 可逃避的足底电刺激, 尽管也导致强烈的应激反应, 然而对海马突触可塑性毫无影响; 令人惊讶的是, 同样的足底电刺激当具有不可逃避的属性时则损伤海马 CA1 LTP。有趣的是, 实验室大鼠具有恐高的本能, 把大鼠放到高台上 30 min, 可导致强烈的负性反应, 此时不仅损伤海马 CA1 LTP, 还易化海马 CA1 LTD^[16-17] (图 3), 进而导致记忆提取的损伤^[30-31]。重要的是, 应激前给予大鼠 GR 拮抗剂 RU38486 就能阻断海马 LTP 损伤和海马 LTD 易化, 表明这种负性事件导致的负性记忆依赖于 GR^[16]。基因表达或蛋白质合成的阻断剂也能阻断这种负性效应, 提示负性事件通过 GCs 激活 GR, 进而产生基因组效应, 在损伤海马 LTP 和易化海马 LTD 过程中可能起着关键性作用^[16]。Kim 等^[32]也发现, 经历汽车运输的大鼠海马脑片中 LTP 受损, LTD 易化; 推测汽车运输也导致了大鼠负性情绪, 因而改变了海马突触可塑性^[24]。负性事件损伤海马 LTP 和易化海马 LTD 与它损伤记忆的形成和提取存在密切关系。按照负性记忆模型, 负性事件可能导致了自身的记忆, 此时由于高级可塑性或组合突触可塑性的缘故, 使得海马 LTP 受损和海马 LTD 易化。尽管负性记忆可能提供了新的观点, 认识为什么负性记忆更加牢固、难以遗忘, 仍然缺乏直接的实验证据。

5 神经环路与记忆/遗忘

随着脑影像学和光遗传技术的迅猛发展, 科学家们对记忆的认识已经进入了一个崭新的时代, 解析记忆的结构和功能环路。大脑由近千亿个神经细

应激与突触可塑性



应激对海马依赖的记忆有着显著的影响，时而损伤记忆、时而又增强记忆、时而又毫无影响。但是不可逃避类型的应激却常常损伤高频刺激诱导的海马CA1 LTP，易化低频刺激诱导的海马CA1 LTD。这些应激效应可统称为负性效应，与一些神经精神疾病有着密切关系，详细的机理还需要深入研究。

图3 应激调控突触可塑性

胞构成，每个神经细胞又具有上千个突触与其他神经细胞沟通信息，从而形成了庞大的神经网络。由于突触可塑性的特点，一些突触产生 LTP，而另一些突触产生 LTD，从而形成了一个更加复杂的、高度可塑性的动态信息网络。用城市交通可形象地帮助我们认识记忆的神经环路以及光遗传技术的优点。假如人们开车上班，经过学习形成了一个相对优化的固定路线，从 H 出发经过 M 最终到达 W，可想象为一个极端简化的“记忆环路”。当 M 环节出问题，导致交通阻塞，也就是“记忆环路”出问题，不能到达 W，此时产生了一个不完全正确的结论，该记忆似乎就不存在了。然而这种交通堵塞效应是短暂的。因为当人们已经知道 M 环节有问题后，就可以选择绕过 M 环节，也许耗费更多一些时间也能到达 W，也就是该“记忆”似乎又存在，只是不再依赖于 M 环节而已。由此也得到一个不完全正确的结论：M 环节似乎对“记忆环路”具有时间依赖性，刚开始似乎很重要，随着时间推移就不再重要。实际上这种推理就发生在脑科学领域的记忆中枢海马的研究中。长期以来，人们认为海马的记忆功能具有时间依赖性，随着记忆形成后的时间推移，记忆提取逐渐不再依赖于海马，因而推测记忆在海马形成后逐渐地储存到大脑皮层。这样的结论主要来自于经典的损毁海马或药理学关

闭海马功能的实验证据，其特点就是影响海马功能的手段要么不够迅速、要么不具备选择性。应用最新发展的光遗传学技术，科学家们发现，这种结论还不完全正确，因为利用光迅速地关闭海马功能，证明了远期或永久性记忆的提取仍然依赖于海马、扣带回等脑区，提示经典的技术手段由于缓慢地损毁或关闭海马功能，使得神经系统能够有足够的时间绕过海马环节从而不影响长时记忆的提取。光遗传技术的特点就是时间分辨率非常高，也具有非常高的选择性，得以迅速地、特异性地关闭或激活海马功能，从而很大程度上澄清了海马仍然在远期记忆提取中起着重要的作用，也许记忆就储存在海马及其相互联结的神经环路中。由于高度可塑性的特性，使得记忆能够通过多个可选择的路径得以提取。而遗忘的环路概念可能就是该记忆环路不能被再次迅速地、选择性地激活，或该记忆环路被占用形成了新的记忆。

实际上负性事件对不同的脑区也有不同的影响。海马分布有最高密度的 GR，因此应激的负性效应可能主要通过 GR 的基因组和非基因组效应，体现在海马等记忆脑区。其他脑区对应激的负性效应也非常敏感，如前额叶、杏仁核等，在记忆过程中也具有重要作用。由于生命演化过程中，脑应激回路高度保守，一些古老的皮层下核团，如下丘脑、

单胺类神经细胞等对负性事件高度敏感。很可能存在一种负性情绪特有的记忆环路, 很容易形成不受主观意识调控的记忆。因此, 负性事件形成负性记忆时可能占有更多的皮层和皮层下网络资源, 以至于形成难以遗忘、纠缠不休的记忆。解析负性记忆环路将帮助我们认识负性事件本身的记忆及其调控机制, 进而帮助我们认识相关脑疾病, 如 PTSD/MDD。

5.1 遗忘的心理学模型和生物学证据

长期以来人们通常将记忆的遗忘当做一个被动的过程。心理学模型把遗忘主要分为消退和干扰两种类型。早在 1885 年艾宾浩斯就发现了记忆的遗忘曲线^[33]。随后 Jenkins 和 Dallenbach^[34]提出了遗忘的消退理论, 认为不活动的短时记忆随时间以指数速率消退^[35], 其中应激加速消退。与短时记忆不同, 长时记忆的消退依赖于记忆提取线索。Bahrick^[36]发现牢固记住的姓名, 经历几十年后, 在线索提示下没有显著消退, 无线索提示下却有显著消退。另一个重要的遗忘假说是干扰理论^[37], 认为工作记忆、短时记忆转化为长时记忆时, 新学习干扰记忆巩固, 从而产生干扰遗忘。韦斯德^[13]认为支持干扰理论的强有力证据来自昆明动物所徐林等的发现, LTP 产生 1 h 后, 新学习逆转 LTP; LTP 产生 24 h 后, 新学习不影响 LTP^[14]。

应激已知可导致遗忘。例如, 应激损伤依赖于海马的长时记忆提取^[30]; 上海生物化学与细胞生物学研究所裴钢院士实验室发现应激可加速 AD 病程^[38]。应激导致遗忘的机制可能与应激损伤海马 LTP^[18]和易化 LTD^[17]有关。LTP 和 LTD 也是矛盾的对立统一, 也遵循着动态平衡规律, 共同在记忆过程中发挥关键作用^[11,15]。应激则打破这种动态平衡, 从而导致记忆信息的遗忘^[19,21,24,39]。最近, 加拿大张遐教授和昆明动物所徐林等实验室多单位合作发现, 海马 LTD 导致工作记忆损伤, 选择性阻断海马 LTD 则可挽救工作记忆损伤^[40]。

在我国科技部“973 项目”《脑功能和脑重大疾病的基础研究》(首席科学家杨雄里院士)及其延续项目《脑功能的动态平衡调控》(首席科学家陈军教授)的连续支持下, 2010 年, 清华大学钟毅教授实验室取得了重大突破, 首次发现记忆随时间的消退和新学习干扰引起的遗忘均受小 G 蛋白 Rac 介导的主动遗忘机制调控, 即 Rac 活性的上调(与 GTP 结合)或下调(与 GDP 结合)可改变果蝇的遗忘进程^[41]。该发现的重要意义在于: (1) 突破了长

期以来人们认识遗忘的心理学框架, 首次发现主动遗忘的生物学基础; (2) 建立了小 G 蛋白 Rac 活性可作为遗忘的分子标记(biomarker); (3) 开创了脑功能和脑重大疾病研究的一条崭新途径, 具有重要的普遍意义。目前关于 Rac 家族与记忆和遗忘的研究仅见零星报道。一些实验室刚刚开始 Rac1 与可卡因成瘾遗忘的研究(Nestler EJ 与钟毅的私人交流)。持续增强 Rac1 活性可损伤海马 LTP 和空间记忆^[42], 提示主动遗忘机制在 LTP 和记忆过程中均具有重要作用。同时, Rac1 信号通路可调控应激对海马的非基因组效应^[43], 也可能参与了 AD 病程^[44-46]。可见, 遗忘机制的研究正成为神经科学领域最新的前沿热点。

5.2 记忆和遗忘的关系

记忆和遗忘之间存在相互依存又相互对立的关系, 记忆发生时常常伴随着遗忘发生。迄今科学家们已经知道记忆可划分为获取、巩固、提取、再巩固等阶段, 可能具有各自独特的细胞分子机理。根据记忆的各个阶段, 遗忘也可划分为至少四个阶段。(1) 工作记忆的遗忘。当遗忘发生在记忆的获取阶段时, 最常见的是忘记几秒钟或几分钟以前的信息, 可称为工作记忆的遗忘。原因可归咎于注意力不集中, 根本没有进行记忆编码, 也可归咎于遗忘机理的启动, 如暂时记住的电话号码事后完全忘记。工作记忆的机理还完全不清楚, 推测与突触前神经递质的释放特点有关, 使得神经细胞得以持续放电。工作记忆的遗忘很可能就归咎于突触的短时可塑性问题, 主要控制因素是突触前神经递质释放。(2) 短时记忆的遗忘。短时记忆已经形成, 但还没有经过巩固阶段形成长时记忆时, 遗忘是最常见的, 呈现经典的艾宾浩斯遗忘曲线。过去心理学理论认为, 这种遗忘的主要原因归咎于记忆随时间自然遗忘或无关信息干扰而遗忘。最近, 我国清华大学钟毅教授实验室发现, 无论是随时间自然遗忘还是无关信息干扰而遗忘均受到 Rac1 信号通路的调控^[41], 因而遗忘的发生具有独立的分子机理, 表明遗忘是一个主动的过程。(3) 长时记忆的遗忘。已经形成长时记忆, 理论上可保持终身, 但是现实生活中长时记忆也常发生遗忘。例如, 一直熟悉的银行密码, 由于长时间不用, 突然使用时则不能够回忆起密码, 但经过多方面的线索提示, 最终也可能回忆起, 称为长时记忆的短暂性遗忘。该密码也有可能终身再也想不起来, 发生永久性遗忘。(4) 记忆提取后的遗忘。有实验证据表明, 记忆的提取也依赖

于记忆形成的机理,如 NMDA 受体,提示记忆提取的机理很可能是记忆获取过程的重现,因而提取后的记忆也需要再次巩固^[47],才能把记忆再次转化为长时记忆,此时也可能发生遗忘。典型的例子是记忆研究领域的提取后消退实验,能有效地抑制甚至抹除已经牢固形成的长时记忆。总的来说,遗忘可发生在记忆的各个阶段,同时又可分为短暂性或永久性遗忘。由于短时记忆的遗忘机理(Rac1 信号通路)涉及到神经细胞突触的结构重塑,而记忆的机理也涉及神经细胞突触的功能和结构可塑性,推测不同记忆阶段的遗忘也可能与突触的功能和结构可塑性存在密切关系。

6 小结

在记忆的各个阶段均存在遗忘。遗忘的生物学机理研究才刚刚起步,具有广阔的天地,从新的视角去深入阐述人类的记忆机理及其相关脑疾病,如创伤后应激综合征患者表现出的持续不消退的恐惧记忆,抑郁症患者表现出的自动负性思维和情绪等等,可能既与记忆增强有关也与遗忘损伤有关。相反,人们常见的健忘甚至老年痴呆症,也可能同样归咎于记忆和遗忘的协同作用,如在记忆损伤的基础上再加上遗忘增强,使得记忆更加难以维持。“记不住”固然令人烦恼,“忘不了”有时候令人更加烦恼,显示了记忆和情绪之间的不可分割特性,在许多脑重大疾病如 MDD/PTSD 中扮演着极其重要的角色。

【参 考 文 献】

- [1] Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory [M]. New York: Wiley, 1949
- [2] Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20(1): 11-21
- [3] Squire LR. Memory and brain systems: 1969-2009. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12711-6
- [4] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232(2): 331-56
- [5] Lynch GS, Dunwiddie T, Gribkoff V. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature*, 1977, 266(5604): 737-9
- [6] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361(6407): 31-9
- [7] Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 1998, 18(24): 10464-72
- [8] Froemke RC, Dan Y. Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains. *Nature*, 2002, 416(6879): 433-8
- [9] Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 1996, 87(7): 1327-38
- [10] Morris RG, Anderson E, Lynch GS, et al. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 1986, 19(6056): 774-6
- [11] Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*, 2000, 23: 649-711
- [12] Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 1996, 19(4): 126-30
- [13] Wixted JT. On Common Ground: Jost's (1897) law of forgetting and Ribot's (1881) law of retrograde amnesia. *Psychol Rev*, 2004, 111(4): 864-79
- [14] Xu L, Anwyl R, Rowan MJ. Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus. *Nature*, 1998, 394(6696): 891-4
- [15] Dudai Y. Consolidation: fragility on the road to the engram. *Neuron*, 1996, 17(3): 367-70
- [16] Xu L, Holscher C, Anwyl R, et al. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(6): 3204-8
- [17] Xu L, Anwyl R, Rowan MJ. Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature*, 1997, 387(6632): 497-500
- [18] Shors TJ, Seib TB, Levine S, et al. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science*, 1989, 244(4901): 224-6
- [19] Yang J, Han H, Cui M, et al. Acute behavioural stress facilitates long-term depression in temporoammonic-CA1 pathway. *Neuroreport*, 2006, 17(7): 753-7
- [20] Yang Y, Cao J, Xiong W, et al. Both stress experience and age determine the impairment or enhancement effect of stress on spatial memory retrieval. *J Endocrinol*, 2003, 178(1): 45-54
- [21] Li HB, Mao RR, Zhang JC, et al. Antistress effect of TRPV1 channel on synaptic plasticity and spatial memory. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(4): 286-92
- [22] Diamond DM, Park CR, Campbell AM, et al. Competitive interactions between endogenous LTD and LTP in the hippocampus underlie the storage of emotional memories and stress-induced amnesia. *Hippocampus*, 2005, 15(8): 1006-25
- [23] Levine LJ, Edelman RS. Emotion and memory narrowing: A review and goal-relevance approach. *Cognition & Emotion*, 2009, 23(5): 833-75
- [24] Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(6): 453-62
- [25] Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA*, 2007, 298(14): 1685-7

- [26] McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 1968, 220(5170): 911-2
- [27] Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, et al. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 1992, 2(4): 421-30
- [28] Maroun M, Richter-Levin G. Exposure to acute stress blocks the induction of long-term potentiation of the amygdala-prefrontal cortex pathway *in vivo*. *J Neurosci*, 2003, 23(11): 4406-9
- [29] Dong Z, Bai Y, Wu X, et al. Hippocampal long-term depression mediates spatial reversal learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology*, 2013, 64: 65-73
- [30] de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 1998, 394(6695): 787-90
- [31] Yang Y, Zheng X, Wang Y, et al. Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction. *J Neurosci*, 2004, 24(10): 2412-20
- [32] Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(10): 4750-3
- [33] Ebbinghaus H. On memory [M]. (H.A Ruger & C.E Bussenius, Trans.) New York: Dover, 1964: 1885
- [34] Jenkins JB, Dallenbach KM. Oblivescence during sleep and waking. *Am J Psychol*, 1924, 35: 605-12
- [35] Woodworth RS. Experimental psychology [M]. New York: Henry Holt and Company, 1938
- [36] Bahrick HP. Semantic memory content in permastore: fifty years of memory for Spanish learned in school. *J Exp Psychol Gen*, 1984, 113(1): 1-29
- [37] Barnes JM, Underwood BJ. "Fate" of first-list associations in transfer theory. *J Exp Psychol*, 1959, 58(2): 97-105
- [38] Ni Y, Zhao X, Bao G, et al. Activation of β 2-adrenergic receptor stimulates γ -secretase activity and accelerates amyloid plaque formation. *Nat Med*, 2006, 12(12): 1390-6
- [39] Dai JX, Han HL, Tian M, et al. Enhanced contextual fear memory in central serotonin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11981-6
- [40] Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB(1) receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*, 2012, 148(5): 1039-50
- [41] Shuai Y, Lu B, Hu Y, et al. Forgetting is regulated through Rac activity in *Drosophila*. *Cell*, 2010, 140(4): 579-89
- [42] Oh D, Han S, Seo J, et al. Regulation of synaptic Rac1 activity, long-term potentiation maintenance, and learning and memory by BCR and ABR Rac GTPase-activating proteins. *J Neurosci*, 2010, 30(42): 14134-44
- [43] Kawakami-Mori F, Shimosawa T, Mu S, et al. NADPH oxidase-mediated Rac1 GTP activity is necessary for nongenomic actions of the mineralocorticoid receptor in the CA1 region of the rat hippocampus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(4): E425-E432
- [44] Huesa G, Baltrons MA, Gomez-Ramos P, et al. Altered distribution of RhoA in Alzheimer's disease and AbetaPP overexpressing mice. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(1): 37-56
- [45] Martinez LA, Tejada-Simon MV. Pharmacological inactivation of the small GTPase Rac1 impairs long-term plasticity in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology*, 2011, 61(1-2): 305-12
- [46] Wang PL, Niidome T, Akaike A, et al. Rac1 inhibition negatively regulates transcriptional activity of the amyloid precursor protein gene. *J Neurosci Res*, 2009, 87(9): 2105-14
- [47] Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 2000, 406(6797): 722-6