

苯二氮 类与学习记忆^①

郑 丽^② 王建军^③ 翁旭初

中国科学院心理研究所(北京 100012)

[摘要]临床上用于抗焦虑的苯二氮 类可导致严重的学习记忆障碍,中枢神经系统内,其主要通过 GABA- A/BZ 受体复合物易化 GABA 能传递,影响多种记忆过程。已发现的内源苯二氮 类具有类似的作用。学习记忆过程会导致脑内源苯二氮 类释放,转而调节记忆过程。杏仁,隔区,海马是其参与记忆的关键位点,分别以不同的方式影响一定类型的记忆过程。

关键词 苯二氮 类,学习记忆,GABA- A/BZ 受体复合物,遗忘

苯二氮 类(benzodiazepines, BZs)为一类苯二氮 衍生物,以安定(diazepam)和利眠宁(chlordiazepoxide)为代表,因具有抗惊厥、抗焦虑、镇静、止痛等多种作用而广泛应用于临床^[1]。临床观察和动物实验还发现,BZs 可引起严重的记忆障碍^[2,3],而且许多组织中存在的内源性 BZs 或 BZ 样分子也参与多种形式的学习记忆行为^[1,4]。因此 BZs 与学习记忆的关系引起人们的兴趣,这方面研究已取得了一系列重要成果。

1 BZs 及其受体参与学习记忆

中枢神经系统内,BZs 与 GABA- A 受体上的特殊识别位点 BZ 受体结合^[5],通过变构作用影响 GABA- A 受体与其配体的结合力,调节 GABA 系统的功能。GABA- A/BZ 受体复合物由 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ρ 五个亚单位组成,其中 α 、 β 、 γ 亚单位参与组成 BZ 结合位点^[6]。用基因靶技术(gene targeting)破坏 $\gamma 2$ 基因,可使新生小鼠脑内 94% 的 BZ 受体缺失。缺失 $\gamma 2$ 亚单位的 GABA- A 受体,对 BZs 不再敏感,这类小鼠生长迟缓,寿命缩短,并出现感觉运动障碍,表明 BZ 受体对 GABA- A 受体的调节为正常的生长发育所必需^[7]。GABA- A/BZ 受体复合物广泛分布于全脑,但以与学习记忆有密切关系的隔区、海马、杏仁等处含量最为丰富^[1]。

GABA 为脑内已知的最强的抑制性神经递质,也是调节学习记忆的重要的递质之一。BZ 受体具有激动剂、拮抗剂和反向激动剂三种配体^[8]。BZs 是激动剂,与受体结合后,使 GABA- A 受体发生正性变构作用,增强 GABA 的抑制性传递,产生抗惊厥、抗焦虑等作用,同时可诱发病人和健康人严重的顺行遗忘^[2]。动物实验也证明 BZs 可破坏辐射迷宫,

① 本文于 1996 年 9 月 16 日收到。

② 南京大学生物科学与技术系。

③ 南京大学生物科学与技术系。Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://>

Morris 水迷宫, 被动回避任务和习惯化等多种与记忆有关的作业^[3]。反向激动剂(inverse agonist)即 β - 咔啉类(β - carbolines), 甲基- β - 咔啉- 3 羧酸盐(β - CCM)等, 与受体结合, 通过负性变构作用阻抑 GABA 的功能, 可致惊厥、引起焦虑, 低剂量(0.2- 0.3mg)时促进学习记忆^[5]。Flumazenil(FLU) 是 BZ 受体高亲和、高选择性的颞颥剂, 不直接作用于 GABA-A 受体, 主要是阻断激动剂和反向激动剂的作用, 如颞颥 BZs 的致遗忘作用和 β - CCM 的促记忆作用^[5]。

2 BZs 致遗忘的特点

完整的学习记忆过程包括信息的获得(编码)、储存(保持)和提取。对人类和其它动物的研究表明, BZs 引起的记忆障碍与信息获得有关^[2, 3, 5]。如对被试外周注射一定剂量 BZs 后立即让其学习一系列新单词或图形, 测试时发现严重的遗忘, 而学习后用药则没有影响。训练前 30 或 60 分钟外周注射安定或利眠宁均可引起大鼠一次性被动回避记忆障碍, 训练后两分钟用药无效。在饮水- 惩罚和压杆取食- 电击等学习模式上也得到类似结果。

不过, 从颅内给药方法获得的资料提示, BZs 主要影响记忆的保持过程。如脑内注射利眠宁不影响大鼠对条件性被动回避行为的获得, 但可明显降低训练后 24 小时的记忆保持水平^[9]。但也有人发现, 外周注射利眠宁同样可导致大鼠八臂迷宫记忆保持障碍^[10]。因此, BZs 影响获得还是保持, 主要取决于给药途径、用药时间和所使用的动物模型。

适当的紧张或焦虑可提高觉醒水平, 有利于学习记忆, 故有些作者认为, BZs 导致遗忘作用是抗焦虑的结果。换句话说, BZs 可能并不直接干扰学习记忆过程。回避性作业可引起动物焦虑, 而杏仁核内注射利眠宁可导致回避性记忆障碍, 但并不影响习惯化等非回避性记忆^[4]。抗焦虑剂量的 BZs(2.5- 5mg/kg) 可破坏初次进行 Morris 水迷宫作业的大鼠的空间记忆, 而已经熟悉此迷宫的动物的记忆保持正常。作者推测, 大鼠初次接触水迷宫产生一定程度的焦虑, 安定通过抗焦虑引起记忆障碍, 而已熟悉环境的大鼠焦虑水平较低, 故对安定不敏感^[11]。

但也有一些研究提示 BZs 导致遗忘作用似与抗焦虑无关。如 BZs 在低于抗焦虑剂量时可诱发小鸡印记和大鼠习惯化记忆障碍^[5], 而且在焦虑因素很低的中性刺激和食物奖赏的模型中有同样作用^[3]。产生上述分歧原因可能是各种模型所涉及的脑区有所不同。

3 不同脑区 BZs 参与记忆过程的机制

尽管隔区、杏仁复合体、海马等部位都含丰富的 BZs 受体, 直接注射 BZs 到各区却诱导不同类型的记忆障碍, 提示在各脑区的作用机制有一定差异。

3.1 杏仁复合体

杏仁复合体与情绪和动机有密切关系。对同一动物, 杏仁内注射安定可损伤被动回避记忆, 而对非回避性的逃跑反应(escape response)、习惯化和空间记忆都没有影响。而且, 损毁杏仁可阻断安定引起的被动回避记忆障碍。此外, 杏仁内注射一种安定类似物- midozolam, 它产生与外周给药同样的记忆保持障碍。因此作者认为, 此结构介导 BZs 对情绪性记忆的调制^[12]。杏仁复合体由几个功能不同的核团组成, 其中基底外侧核、中央核都是 BZs 抗焦虑作用的位点, 而致遗忘作用只与基底外侧核有关^[11]。看来, BZs 的致遗忘位点包含于抗焦虑位点中, 联系上文可以认为, BZs 在杏仁复合体通过抗焦虑作用间接导致遗忘。

3.2 隔区和海马

隔区-海马通路直接参与多种工作记忆。内侧隔区胆碱能神经元通过穹窿投射到海马 CA3、CA4 等区,这种神经元含有丰富的 GABA-A/BZ 受体复合物。内侧隔区注射利眠宁可引起大鼠空间工作记忆障碍,而在邻近的大细胞基底核、外侧隔区和前扣带回均无此作用^[13]。已知,利眠宁可降低海马高亲和胆碱运输(HAChT)、ACh 的释放和重摄取等突触前胆碱能活动,FLU 的作用与此相反。此外,损伤海马也可产生与损伤隔区类似的空间工作记忆障碍。因此推测,隔区注射 BZs 的致遗忘作用,是由于海马胆碱能活动受到抑制的结果^[13]。

训练后海马内注射利眠宁可损害大鼠工作记忆,并为 FLU 所颞颥,表明海马内 GABA-A/BZ 受体复合物也可直接参与工作记忆^[14]。长时程增强(long-term-potential, LTP)是一种学习记忆的突触可塑性模型,BZs 可抑制海马脑片 LTP 的诱导^[15],而 BZs 受体反向激动剂乙基- β -咔啉-3 羧酸盐(β -CCE)使豚鼠海马脑片中 LTP 的幅度增大,并可被 FLU 颞颥。LTP 的诱导依赖于 NMDA 受体的 Ca^{2+} 通道的开启,GABA 引起海马锥体细胞超极化,影响 Ca^{2+} 通道的开启,使 LTP 诱导受阻。BZs 通过易化 GABA 能传递抑制 LTP 的诱导,而 β -CCE 则通过抑制 GABA 能作用使 LTP 增强^[16]。这也许是 BZs 影响学习记忆的原因之一。

4 内源性 CBR 配体

自 80 年代以来已在从未服用过 BZs 的人及动物的脑、血浆、乳汁和外周器官中发现多种 BZ 样分子^[17]和安定结合抑制物(DBI)等 BZ 受体反向激动剂^[18]。哺乳动物脑内源性 BZ 样分子在隔区、杏仁和海马含量较为丰富,与 BZ 受体的分布相似^[1]。这些 BZ 样分子主要与 GABA 共存于神经元中,集中于突触囊泡,以 Ca^{2+} 依赖的方式释放,对 GABA 能系统有重要的调节作用^[17]。

已有证据表明,内源性 BZs 也参于学习记忆。外周注射 FLU 促进主动、被动回避及习惯化三种形式的记忆保持,可能就是由于阻断了内源性 BZs 对记忆的抑制作用^[1]。放射免疫测量显示,习惯化训练仅使大鼠内侧隔区 BZs 免疫活性下降,而接受电击回避训练的动物其隔区、海马和杏仁等多个脑区 BZs 免疫活性都下降,而且下降幅度更大,免疫活性下降被认为是突触囊泡释放 BZs 并迅速扩散的结果^[1,4]。此外,注射 FLU 至内侧隔区、杏仁,可促进被动回避的记忆保持,而对习惯化作业无效,但把同样剂量的 FLU 注射至海马则对两种记忆保持都有促进作用^[1,4,5,9]。上述结果表明不同的记忆过程可诱发相应脑区内源性 BZs 的释放,反过来对记忆过程进行调制。与上文外源药物作用的结果相一致,同时说明涉及杏仁、海马等脑区的记忆过程包含了 BZs 的调节机制影响学习记忆。

总之,大量实验证据支持 BZs 是很强的致遗忘剂,它们直接或间接地影响学习记忆的不同类型和不同阶段。学习过程可能导致内源性 BZs 的释放,反过来影响记忆形成。近年来研究还表明,老年人随年龄的增长对 BZs 的代谢能力下降,而 BZs 受体的敏感性却反而增强,这可能与老年性疾病和老年性遗忘有关。因此阐明 BZs 与学习记忆的关系及其作用机制,有助于对记忆过程的研究,并具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] Medina J H, Paladini A C, Izquierdo I. Naturally occurring benzodiazepines and benzodiazepine-like molecules in brain. *Behav Brain Res*, 1993, 58: 1- 8.
- [2] Lister R G. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985, 9: 87- 94.
- [3] Thiebot M. Some evidence for amnesic-like effects of benzodiazepines in animals. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985, 9: 95- 100.
- [4] Izquierdo I, Medina J H. GABA_A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines. *TIPS*, 1991, 12.
- [5] Chapouthier G, Martin B. β -carbolines: from memory towards genetics. *Eur Bull Cogn Psychol*, 1992, 12: 423- 458.
- [6] Macdonald R L, Olsen R W. GABA_A receptor channels. *Annu Rev Neurosci*, 1994, 17: 569- 602.
- [7] Gunther U, Benson J, Benke D et al. Benzodiazepine-insensitive mice generated by targeted disruption of the γ -2 subunit gene of γ -aminobutyric acid type A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 7794- 7753.
- [8] Haedely W. Benzodiazepine intractions with GABA receptors. *Neurosci Lett*, 1984, 47: 201- 396.
- [9] De Souza Silva A M, Tomaz C. Amnesia after diazepam infusion into basolateral but not central amygdala of *Rattus norvegicus*. *Neuropsychobiology*, 1995, 32: 36.
- [10] Stackman R W, Walsh T J. Chlordiazepoxide-induced working memory impairments: site specificity and reversed by flumazenil(R015- 1788). *Behav & Neural Biol*, 1992, 57: 233- 243.
- [11] Zanotti A, Arban R, Perazzolo M et al. Diazepam impairs place learning in naive but not in maze-experienced rats in the Morris water maze. *Psychopharmacology*, 1994, 115: 73- 78.
- [12] Tomaze C, Dickinson-anon H, Mc Gaugh et al. Localization in the amygdala of amnesic action of diazepam on emotional memory. *Behav Brain Res*, 1993, 58: 99- 105.
- [13] Stackman R W, Walsh T J. Anatomical Specificity and Time-dependence of chlordiazepoxide-induced spatial memory impairments. *Behav Neurosci*, 1995, 190: 436- 445.
- [14] Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S. Intrahippocamal injections of benzodiazepine and muscimol impair working memory but not reference memory of rats in the three-panel runway task. *Am J Pharmacol*, 1992, 219: 245- 251.
- [15] Riches I P, Brown M W. The effect of Lorazepam upon hippocamal long-term potentiation. *Neurosci Lett*, 1986, 24: suppl S42.
- [16] Yasui M, Kawsaki K, Mastsushita A et al. Benzodiazepine inverse agonists augment Long-term-potentiation in CA1 and CA3 of Guinea pig hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 1993, 32: 127- 131.
- [17] Sangameswaran L, Fales H M, Friedrich P et al. Purification of a Benzodiazepine-like immunoreactivity in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83: 9236- 9240.
- [18] Costa E, Guidotti A. Diazepam binding inhibitor (DBI): A peptide with multiple biological actions. *Life Sci*, 1991, 49: 325- 344.