

# 微清蛋白中间神经元及其 $\gamma$ 振荡在认知功能障碍中的作用

纪木火 杨建军

认知功能指人脑加工、储存和提取信息的能力,主要包括感觉、知觉、注意力、记忆力、执行力及思维等,是完成神经活动最重要的基础。认知功能障碍指上述几项认知功能中的一项或多项受损,并影响个体日常或社会能力。随着人口老龄化及脆弱脑功能患者数量逐步增多,手术后相关认知功能障碍如术后谵妄、术后认知功能障碍等已成为目前麻醉学界的热点和难点。手术后相关认知功能障碍的发生机制涉及很多学说,但其关键机制仍不清楚,因此,目前临床上尚无切实有效的防治手段。越来越多研究表明:抑制性微清蛋白(parvalbumin interneuron, PV)中间神经元及其神经环路在情感及认知活动中发挥关键作用<sup>[1-4]</sup>。本文就 PV 中间神经元及其  $\gamma$  振荡在认知功能及相关疾病中的作用作一综述,为手术后相关认知功能障碍研究提供参考。

## PV 中间神经元特点

兴奋与抑制平衡是维持大脑正常生理活动的基础。大脑中兴奋性神经元主要包括谷氨酸能神经元,而抑制性神经元主要有  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能神经元。相对于兴奋性神经元而言,GABA 能神经元数量不多,但其在调控兴奋与抑制平衡中却起着关键作用<sup>[1]</sup>。当 GABA 能神经元出现数量减少、空间分布异常或形态改变等情况时,会导致神经兴奋与抑制平衡紊乱及相关的神经系统疾病。

尽管数量少,脑内 GABA 能神经元种类却繁多。以海马 CA1 区为例,GABA 能中间神经元种类至少有 21 种<sup>[2]</sup>。其中,PV 中间神经元是 GABA 能神经元的主要细胞类型(约占大脑神经元总量的 2.6%,GABA 能神经元的 40%~50%)。PV 中间神经元主要由胚胎期的皮层下中间神经结隆起产生,后经“漫长”的切线迁移进入大脑皮层,再经历与锥体细胞类似的放射状迁移进入皮层相应位置;随后这些神经元又经历“漫长”的出生后发育,才逐渐具备各种成熟特征,并在局部形成复杂的网络,继而参与多种皮层功能活动的调节<sup>[3]</sup>。形态学上,90%的 PV 中间神经元为篮状细胞,少数为双层细胞与轴突-轴突细胞。在电生理特性方面,PV 中间神经元具有低膜阻抗、低膜时间常数、持续高频放电及

高保真的突触传递等特点,因而代表着高代谢和高电活动的 GABA 能神经元亚群<sup>[1]</sup>。通常认为动物海马 PV 在出生后 6~7 天(P6~7)开始表达,在 P17~19 时 PV 表达处于关键期,在 P30 时 PV 表达基本稳定<sup>[4]</sup>。然而成年后随着年龄的进一步增加,海马 PV 中间神经元 PV 表达却逐渐降低。

## PV 中间神经元功能

研究报告,PV 中间神经元投射的亚细胞结构是锥体细胞对整合输入的信息作出反应并发放动作电位的关键部位,因此 PV 中间神经元对锥体细胞能否产生动作电位以及动作电位发放的时相起着精细的调控作用。PV 中间神经元的主要作用是“门控”传向锥体细胞的信号,抑制“噪音”信号,并许可“有效”信号传导,增强大脑各区间及区内的信号传导,从而在多种高级脑功能活动如学习记忆等认知功能中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。

在发育阶段,PV 中间神经元控制视皮层神经元的反应<sup>[5]</sup>;PV 中间神经元亦可调控双突触反馈网络:丰富环境刺激颗粒细胞的发育和整合,成熟颗粒细胞招募 PV 中间神经元,后者又反过来促进未成熟颗粒细胞整合入已有的神经环路<sup>[6]</sup>。不仅如此,PV 中间神经元还可调节局部神经环路的活性从而影响邻近干细胞分裂,即当大脑局部神经活性处于高水平时,PV 中间神经元促进新生神经元增殖分裂,而局部活性降低时则抑制新生神经元<sup>[7]</sup>。在成年小鼠中,PV 中间神经元中的 PV 表达水平相关的不同网络状态会受到不同行为学表现的影响,如丰富环境促使 PV 表达水平低的细胞增加,而恐惧状态会引起 PV 表达水平高的细胞增加。反之亦然,即人工激活或抑制 PV 中间神经元,就足以改变小鼠的行为表现<sup>[8]</sup>,这些结果表明 PV 中间神经元具有明显的可塑性,其构形状态变化与学习记忆密切相关。不仅如此,PV 中间神经元可调控长时程增强(long-term potentiation, LTP)与长时程抑制(long-term depression, LTD),从而在学习记忆中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。借助于光遗传学技术,研究发现 PV 中间神经元对于注意力非常必要,而且 PV 中间神经元还可优化自身细胞的活性增强大脑的注意力<sup>[10]</sup>。此外,功能性移除海马 CA1 区 PV 中间神经元,小鼠工作记忆明显受损<sup>[11]</sup>,提示 PV 中间神经元对于工作记忆必不可少。再者,研究报告 PV 中间神经元是恐惧记忆形成和维持的关键细胞基础<sup>[12]</sup>。总之,PV 中间神经元就像“指挥官”,行使“上行下效”的功能,从而让大脑有条不紊的工作。

## $\gamma$ 振荡形成的细胞机制及其功能

脑电图波形中由低频到高频常见的有: $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$

DOI:10.12089/jca.2019.01.022

基金项目:国家自然科学基金(81471105,81771156,81772126);江苏省“333 工程”科研项目(BRA2017559);“六大人才高峰”资助项目(WSW-002);“青年医学人才”资助项目(QNRC2016822)

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院麻醉科(纪木火);郑州大学第一附属医院麻醉科(杨建军)

通信作者:杨建军,Email:jianjunyang1971@163.com

波,其中  $\gamma$  波由于频率较高(30~80 Hz),又叫  $\gamma$  振荡( $\gamma$  oscillations)。 $\gamma$  振荡在早期研究中常被忽略,甚至被当作杂波滤过。实际上, $\gamma$  振荡在神经精神活动中起着关键性的“门控”作用<sup>[13]</sup>。生理性  $\gamma$  振荡产生是以抑制性为基础的,其特点是主细胞群体的抑制性突触后电位节律性序列活动。现已证实:PV 中间神经元是产生  $\gamma$  振荡的主要细胞类型,其能够对局部兴奋性锥体神经元提供同步抑制性突触后电位,抑制其节律,并可由快速兴奋的锥体神经元反馈调节,从而在多种高级脑功能活动中如学习记忆等发挥重要作用<sup>[1]</sup>(图 1),即 PV 中间神经元通过突触与锥体神经元共同构成神经网络,活动时产生  $\gamma$  振荡,能够对局部兴奋性锥体神经元提供同步抑制性突触后电位(IPSPs),抑制其节律,并可由快速兴奋的锥体神经元反馈调节和稳定,PV 中间神经元及其  $\gamma$  振荡有利于锥体神经元的同步化(A)。当各种原因引起 PV 中间神经元功能异常,导致神经网络的  $\gamma$  振荡幅度降低,对锥体神经元抑制作用减弱,从而不能有效同步化锥体神经元放电(B),最终引起神经精神疾病发生。

$\gamma$  振荡是神经环路一种基本形态并且普遍存在于动物和人类大脑如丘脑、皮层以及海马等多个区域。 $\gamma$  振荡具有多种功能:(1) $\gamma$  振荡调节神经功能的一个重要机制是使锥体细胞同步放电<sup>[13]</sup>,神经元的放电总是在  $\gamma$  振荡的特定相位发生,而且兴奋程度不同的神经元在  $\gamma$  振荡不同的时相放电。因此, $\gamma$  振荡为神经元的同步化放电活动提供了精确的时间模板,即  $\gamma$  振荡增加则导致神经元放电活动同步性增加<sup>[1]</sup>。由 Hebb 理论可知,LTP 的产生需要突触前和突触后神经元精确同步放电为条件, $\gamma$  振荡同步导致突触前和突触后神经元活动同步性增强,从而调节突触可塑性<sup>[14]</sup>;(2) $\gamma$  振荡与感觉特征绑定,用移动的光栅作为视觉刺激,如果光栅的方向位于两个神经元共同偏好的方向范围中,两个神经元就以  $\gamma$  振荡频率同步放电,而用各自分别偏好方向的刺激时,两个神经元的活动则不能很好同步化,表明  $\gamma$  振荡具有

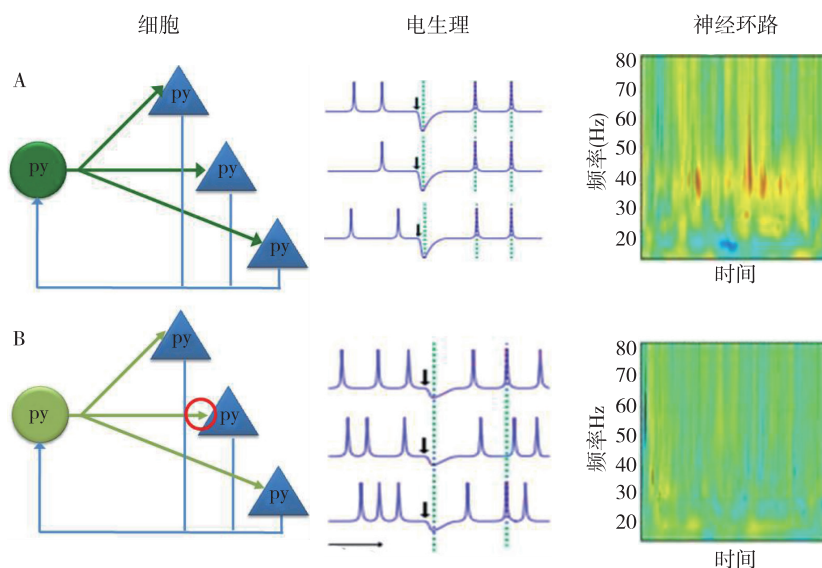
将同一性质刺激的不同特征绑定和联合的作用<sup>[1]</sup>;(3) $\gamma$  振荡参与选择性注意,且  $\gamma$  振荡功率的增强具有感官特异性;(4) $\gamma$  振荡与工作记忆的执行密切相关,在执行学习记忆阶段发现  $\gamma$  振荡同步增加<sup>[15]</sup>。(5) $\gamma$  振荡与 theta 节律具有交叉频率相位偶联的特性,对 theta 节律具有相位锁定作用<sup>[16]</sup>。总之, $\gamma$  振荡是由快速放电的 PV 中间神经元同步性活动产生的快速振荡活动,主要参与刺激特征的绑定、选择性注意和工作记忆任务等感觉认知活动。

### $\gamma$ 振荡在认知功能障碍中的作用

研究表明:阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)患者学习记忆能力明显下降,其静息状态下自发的  $\gamma$  振荡及在图片刺激条件下引发的  $\gamma$  振荡均较正常对照者明显降低<sup>[17]</sup>。 $\gamma$  振荡异常与认知功能障碍相关性疾病密切相关:如精神分裂症患者的情感淡漠、思维和言语的贫乏等阴性症状表现出  $\gamma$  振荡的功率显著低于正常人,而妄想和幻觉等阳性症状伴随  $\gamma$  振荡的功率增强<sup>[18]</sup>。在癫痫患者中,亦发现  $\gamma$  振荡呈现出显著变化<sup>[19]</sup>。因而,监测和分析  $\gamma$  振荡对于认知功能障碍的诊治是具有潜在应用价值的可量化指标<sup>[20]</sup>。新近研究表明,通过光遗传技术兴奋 PV 中间神经元诱发出  $\gamma$  振荡,能减少 AD 模型鼠脑内 A $\beta$  的产生;并且,40 Hz 的视觉闪光能够诱发出视觉皮层的  $\gamma$  振荡,同时也能够减少视觉皮层的 A $\beta$  的产生<sup>[21]</sup>。因而,通过逆转 PV 中间神经元及激活  $\gamma$  振荡异常可能为治疗 AD 及其他神经退行性疾病开辟一条崭新且充满希望的途径,值得期待。

### 小 结

综上所述,PV 中间神经元及其  $\gamma$  振荡在多种高级脑功能活动如学习记忆等认知功能中发挥重要作用。尽管目前对抑制性神经元及其神经环路知之甚少,然而通过研究 PV



注:绿色 PV:正常 PV 中间神经元;浅绿色 PV:功能异常的 PV 中间神经元。

图 1 PV 中间神经元在调节  $\gamma$  振荡中的作用

中间神经元及其  $\gamma$  振荡功能有利于加深对神经环路在感觉、知觉、思维、情绪、抉择及意识等的理解,可能为认知功能障碍相关疾病,包括手术后相关脑功能障碍的治疗提供新思路。

### 参 考 文 献

- [1] Hu H, Gan J, Jonas P. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin+ GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science*, 2014, 345(6196): 1255-1263.
- [2] Klausberger T, Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*, 2008, 321(5885): 53-57.
- [3] Inan M, Welagen J, Anderson SA. Spatial and temporal bias in the mitotic origins of somatostatin- and parvalbumin-expressing interneuron subgroups and the chandelier subtype in the medial ganglionic eminence. *Cereb Cortex*, 2012, 22(4): 820-827.
- [4] Ji MH, Wang ZY, Sun XR, et al. Repeated neonatal sevoflurane exposure-induced developmental delays of parvalbumin interneurons and cognitive impairments are reversed by environmental enrichment. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3759-3770.
- [5] Zhu Y, Qiao W, Liu K, et al. Control of response reliability by parvalbumin-expressing interneurons in visual cortex. *Nat Commun*, 2015, 6:6802.
- [6] Alvarez DD, Giacomini D, Yang SM, et al. A disinaptic feedback network activated by experience promotes the integration of new granule cells. *Science*, 2016, 354(6311): 459-465.
- [7] Song J, Sun J, Moss J, et al. Parvalbumin interneurons mediate neuronal circuitry-neurogenesis coupling in the adult hippocampus. *Nat Neurosci*, 2013, 16(12): 1728-1730.
- [8] Donato F, Rompani SB, Caroni P. Parvalbumin-expressing basket-cell network plasticity induced by experience regulates adult learning. *Nature*, 2013, 504(7479): 272-276.
- [9] Owen SF, Berke JD, Kreitzer AC. Fast-spiking interneurons supply feedforward control of bursting, calcium, and plasticity for efficient learning. *Cell*, 2018, 172(4): 683-695.
- [10] Kim H, Åhrlund-Richter S, Wang X, et al. Prefrontal parvalbumin neurons in control of attention. *Cell*, 2016, 164(1-2): 208-218.
- [11] Murray AJ, Sauer JF, Riedel G, et al. Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat Neurosci*, 2011, 14(3): 297-299.
- [12] Davis P, Zaki Y, Maguire J, et al. Cellular and oscillatory substrates of fear extinction learning. *Nat Neurosci*, 2017, 20(11): 1624-1633.
- [13] Cardin JA, Carlén M, Meletis K, et al. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 2009, 459(7247): 663-667.
- [14] Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10(3): 358-364.
- [15] Heusser AC, Poeppel D, Ezzyat Y, et al. Episodic sequence memory is supported by a theta-gamma phase code. *Nat Neurosci*, 2016, 19(10): 1374-1380.
- [16] Yamamoto J, Suh J, Takeuchi D, et al. Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell*, 2014, 157(4): 845-857.
- [17] Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YA, et al. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19(6): 562-574.
- [18] Lee KH, Williams LM, Haig A, et al. "Gamma (40 Hz) phase synchronicity" and symptom dimensions in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 2003, 8(1): 57-71.
- [19] Tenney JR, Fujiwara H, Horn PS, et al. Low- and high-frequency oscillations reveal distinct absence seizure networks. *Ann Neurol*, 2014, 76(4): 558-567.
- [20] Yang J, Ji M, Zhou Z, et al. Gamma oscillation: is there a place in post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(9): 1150-1151.
- [21] Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, 540(7632): 230-235.

(收稿日期: 2018-02-27)