

李娜,余桂芳,王娅鑫,等. 母婴分离动物模型及其影响学习记忆相关机制的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(9): 1215-1221.

LI N, SHE G F, WANG Y X, et al. Research progress in animal models of maternal separation and related mechanisms that affect learning and memory [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(9): 1215-1221.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.09.013

母婴分离动物模型及其影响学习记忆 相关机制的研究进展

李娜¹,余桂芳¹,王娅鑫¹,雷青¹,孙鸿燕^{1,2*}

(1. 西南医科大学护理学院,四川 泸州 646000;2. 西南医科大学附属医院护理部,四川 泸州 646000)

【摘要】 母婴分离(maternal separation, MS)是一种生命早期的社会剥夺,会损伤啮齿类动物(主要为大鼠或小鼠)成年后学习记忆能力。MS动物模型是目前研究学习记忆能力障碍表现及其机制的常用动物模型之一。本文对MS动物模型以及MS影响子代学习记忆的相关机制进行综述,旨在为后续进行MS子代学习记忆的相关研究提供依据。

【关键词】 母婴分离;学习记忆;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 09-1215-07

Research progress in animal models of maternal separation and related mechanisms that affect learning and memory

LI Na¹, SHE Guifang¹, WANG Yaxin¹, LEI Qing¹, SUN Hongyan^{1,2*}

(1. School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Nursing Department of Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Corresponding author: SUN Hongyan. E-mail: shy2002@swmu.edu.cn

【Abstract】 Maternal separation is a kind of social deprivation in early life that has been shown to impede the learning and memory abilities of rodents (mainly rats or mice) in adulthood. Animal models of mother-infant separation are commonly used to study the manifestations and mechanisms of learning and memory impairment. In this paper, an animal model of maternal-infant separation and related mechanisms of maternal-infant separation that affect offspring's learning and memory are reviewed to provide a basis for subsequent research on maternal-infant separation.

【Keywords】 maternal separation; learning and memory; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着三胎政策的全面放开,高龄孕产妇比例相对增加,妊娠合并症的高危孕产妇比例上升,也造成了高危新生儿的数量上升,高危新生儿出生后多需立即转入新生儿重症监护病房(neonatal intensive care center, NICU)进行病情观察及治疗,极易发生

母婴分离(maternal separation, MS)^[1-2]。MS是指将断乳前或出生后1~21 d(postnatal day 1~21, PND 1~21)的年幼个体与母亲分开^[3],是生命早期较为常见的负性刺激之一。研究发现,MS会导致大脑结构的改变,影响神经发育,以致子代学习

【基金项目】 四川省科技厅重大科技专项项目(2020YFSY0032)。

Funded by Major Science and Technology Special Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department(2020YFSY0032).

【作者简介】 李娜,女,在读硕士研究生,研究方向:临床护理学基础与伦理。Email: 1009207560@qq.com

【通信作者】 孙鸿燕,女,硕士,主任护师,教授,硕士生导师,研究方向:临床护理学基础与伦理。Email: shy2002@swmu.edu.cn

记忆能力下降^[4]。近年来,MS 影响子代学习记忆能力的研究已成为焦点,但其具体影响机制仍未清楚。出于伦理学限制,MS 影响子代学习记忆的研究对象主要以动物为主。本文结合文献对 MS 动物模型以及 MS 影响子代学习记忆的相关机制研究进行综述,旨在为后续进行 MS 所致子代学习记忆损伤的相关研究提供依据。

1 母婴分离动物模型

1.1 母婴分离动物模型概述

MS 在鸟类、猪和豚鼠中都有所研究,但是 MS 动物模型的构建最常选用大鼠和小鼠^[5]。早期社会剥夺(early social deprivation, ESD)是指在生命发展早期由于居住卫生条件差、社会性刺激获得少、亲子互动沟通缺失等不良影响,基本的生理和心理需求难以满足,导致母婴依恋关系发展受阻的一种现象^[6]。早期干预(early handling, EH)和 MS 为早期社会剥夺的两种方式。EH 是指将 PND 1 ~ 21 的子鼠与母鼠分开 3 ~ 15 min;而 MS 是指让两者进行更长时间地分离,即为 1 ~ 24 h^[7]。EH 分离时间短,类似于母鼠自然状态下与子鼠分离的时间,从而不造成严重的社会剥夺;相反,MS 分离时间较长,可产生较为严重的剥夺^[8]。MS 模型为一种早期社会剥夺模型,是目前探究 MS 引起子代异常行为变化及机制的动物模型之一^[9]。

1.2 母婴分离动物模型构建

1.2.1 实验对象选择

MS 动物模型可选用 C57BL/6 小鼠、SD 大鼠、Wistar 大鼠等作为研究对象。为减少性别因素对实验结果的影响,研究者多选取雄性作为研究对象^[10]。

1.2.2 分离时机

小鼠出生当日记录为 PND 0,母鼠与子鼠的分离时机不同,产生的影响也有所差异,大多研究学者选择在 PND 2 ~ 14 或 PND 2 ~ 21 进行 MS^[11]。MS 时间与应激低反应期发生重叠,子鼠在自然环境状态下出生后的 2 周内表现出对压力刺激反应低甚至无反应^[12]。因此,子鼠对压力的这种自然防御能力可能会减弱 MS 的影响。

1.2.3 分离频率

MS 包括单次分离和连续重复分离。大多数研究采用连续重复分离,子代每天与母鼠进行 1 ~ 2 次分离^[13]。若采用单次分离,研究人员大多会在

PND 9 将子鼠与母鼠进行长时间的分离^[6]。

1.2.4 分离持续时间

大部分论文使用“MS xx”代码表示分离持续时间,xx 代表以分钟为单位的分离时间^[14]。在连续重复分离中,多数团队选择 MS 180、MS 360,少数团队选择 MS 60、MS 240、MS 480,1 次分离一般不超过 360 min^[15]。在单次分离实验中,研究者多选择分离 24 h (1440 min),但是该方式不常用,因为会改变幼鼠睡眠的结构,减少快速动眼睡眠^[14]。

1.2.5 对照组

多数研究者设立对照组会选择不进行 MS,部分团队会通过进行 EH 来作为对照,即进行 MS 3 ~ 15 min^[16],这种处理更贴近实际,因为即便在现实环境中,母鼠与幼鼠也不会一刻不离。

2 母婴分离动物模型的学习记忆行为评价

2.1 Morris 水迷宫

Morris 水迷宫是由英国神经科学家 Morris 于 20 世纪 80 年代开发的新型水迷宫,是评估学习记忆的经典实验^[17],主要是通过记录大鼠从入水到找到隐藏平台的时间与游泳轨迹来评估其学习记忆能力。研究显示,MS 子鼠在水迷宫中表现为逃避潜伏期增加以及穿越平台次数减少,提示空间记忆能力受损^[18]。但也有研究显示,早期 MS 应激可以增强子鼠的认知与空间记忆能力,这可能与分离的时间程序、水温、训练时间安排等有关^[19]。

2.2 Y 迷宫

Y 迷宫是一种基于动物自然探索好奇心的行为测试,该测试中的自发交替行为可用于评估动物的短期空间记忆能力^[20]。其主要利用受试动物对于新环境探索的天性,实验过程中受试动物每次转换探索新的方向时都要记住之前探寻过的方向,可以反映出动物的识别记忆能力。研究显示,子鼠经历 MS 后在 Y 迷宫中表现出交替次数降低,提示其学习记忆能力受损^[21]。而 ZHANG 等^[22]发现,虽然 MS(PND 1 ~ 21, 3 h/d)也明显降低了 SD 大鼠的自发交替次数,但 MS(PND 1 ~ 21, 15 min/d)对其并未产生影响,提示分离时间可能是影响大鼠空间记忆能力的关键因素之一。

2.3 新物体识别实验

新物体识别实验是一种非奖赏性的认知记忆实验模型,其主要利用大鼠、小鼠更倾向于寻找新

物体的偏好,通过记录对已熟悉物体与新陌生物体的探索时长来推断动物的记忆能力^[23]。FADAEI-KENARSARY 等^[24]研究发现,与对照组相比,MS 组大鼠的学习记忆能力在新物体识别测试中的认知指数无显著性差异,提示学习记忆未受影响。而一项系统评价显示,MS 子代大鼠、小鼠在新物体识别测试中表现出记忆受损^[25]。

2.4 巴恩斯迷宫实验

巴恩斯迷宫 (Barnes maze, BM) 是一种基于早地的啮齿类动物避光喜暗且爱探究的天性而设计,通过记录动物找到目标箱的时间及进入空洞的次数用于评估啮齿动物的空间学习记忆能力^[26]。CORDIER 等^[27]研究发现,在巴恩斯迷宫测试中,MS 组大鼠找到目标箱的时间比对照组长,提示 MS 大鼠在空间学习和记忆方面存在缺陷。

3 母婴分离影响学习记忆的可能机制

3.1 脑内化学物质

3.1.1 氨基酸类神经递质

谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 和 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是中枢神经系统中主要的兴奋性和抑制性神经递质,对维持大脑兴奋-抑制平衡起着重要的调节作用,其共同调节作用失衡会对学习记忆功能产生重要影响^[28]。Glu 是大脑中含量最丰富的氨基酸,一定范围内 Glu 水平升高对正常的神经元发育、突触可塑性、学习记忆有促进作用。相反,过高的 Glu 水平会对学习记忆产生抑制作用,而 GABA 可以减弱 Glu 的作用,与 Glu 共同维持大脑的兴奋-抑制平衡状态^[29]。研究发现,在 PND 1 ~ 21 经历 MS 的成年雄性大鼠学习记忆能力下降,可能与海马中谷氨酸水平降低以及 GABA 水平升高有关^[30]。

3.1.2 单胺类神经递质

单胺类神经递质主要包括多巴胺 (dopamine, DA)、5-羟色胺 (5-hydroxy tryptamine, 5-HT) 等。DA 广泛分布于与学习记忆过程密切相关的大脑区域,包括前额叶大脑皮层、海马和纹状体。海马体中的多巴胺 D1 受体主要负责记忆的获取,激活这些受体可以增强空间学习和记忆^[31]。多巴胺转运蛋白 (dopamine transporter, DAT) 是一种膜结合的突触前蛋白,可快速清除已释放到细胞外的多巴胺,从而限制多巴胺信号传导的幅度和持续时间。多巴胺信号转导及其受体对学习记忆和突触可塑性会产

生重要影响^[32]。GROCHECKI 等^[33]研究发现,MS 诱导了青春期大鼠多巴胺传递功能减退,主要表现在 DAT 过表达和多巴胺 D1 受体上调,从而导致大鼠空间记忆障碍,而通过给予一种非典型 DAT 抑制剂 CE-123 后,多巴胺信号传导正常化,MS 大鼠的学习记忆得到改善。5-HT 是一种单胺型神经递质,又称血清素,主要参与调节学习记忆、认知和情绪等生理功能。NIWA 等^[34]研究表明,MS 大鼠学习记忆能力下降,可能与大脑中 5-HT 及其代谢物 5-羟基吲哚乙酸的水平降低有关。

3.1.3 胆碱能神经递质

乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 作为重要的神经递质之一,在学习记忆中起着重要作用,Ach 信号传导失调与学习记忆功能障碍密切相关^[35]。胆碱 (choline, Ch) 是人体的一种必需营养素,可以通过调节神经发育、改善突触发生或调节神经递质 Ach 的合成和释放来提高学习记忆能力^[36]。研究发现,对 MS 大鼠给予富含 Ch 的饮食会改善学习记忆功能障碍^[37]。

3.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 是神经内分泌系统的重要组成部分,长时间的 MS 会改变 HPA 轴的功能和反馈调节,导致成年后出现学习记忆功能障碍^[38]。受到应激时,下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 和精氨酸加压素 (arginine-vasopressin, AVP),而 CRH 和 AVP 可以激活垂体前叶以分泌促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH),其反过来刺激肾上腺皮质细胞释放 HPA 轴的最终产物—皮质类固醇 (人体皮质醇和啮齿动物皮质酮 (corticosterone, Cort))。WEI 等^[39]研究表明,MS 小鼠的记忆能力下降可能与海马区的 CRH 水平升高有关。研究发现,雄性 Wistar 大鼠 MS 成年后在水迷宫中表现为学习记忆障碍,其机制可能与血浆 ACTH 和 CORT 水平升高有关^[40]。而 ROQUE 等^[41]通过评估不同发育时间点 HPA 轴的激活水平发现,MS 180 长期增加了下丘脑和海马 CRH 的表达,而不影响 AVP 或 CORT 水平,并且对下丘脑 CRH 的表达影响一直持续到成年,可能与 MS 大鼠成年后学习记忆能力降低有关。

3.3 突触可塑性

突触是神经元之间进行信息传递的关键部位,

其可塑性调节普遍存在于中枢神经系统。突触可塑性是指神经元之间连接的数量和强度随突触和神经元活动的变化而发生改变,既包括传递效能的变化;也包括形态结构的变化,如突触后致密物增厚或变薄等,突触可塑性在学习和记忆方面发挥着重要作用^[42]。SHAHRAKI 等^[43]研究发现,MS 降低了雄性大鼠海马 CA1 区的 LTP 诱导,从而导致学习记忆障碍。而电针可通过恢复海马 Schaffer 侧枝-CA1 区突触处的 LTP 诱导来改善母体分离动物的学习记忆缺陷^[44]。此外,脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 对于突触的生长发育及其可塑性有着极其重要的作用^[45]。MARTISOVA 等^[46]认为 MS 大鼠学习记忆能力下降可能与 BDNF 和突触标记物突触素 (synaptophysin, SYN) 和突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95) 的减少有关。BACHILLER 等^[47]研究也证实,MS 导致小鼠突触功能相关基因 SYN 表达降低。

3.4 神经炎症

神经炎症是由中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的小胶质细胞和星形胶质细胞等介导的一系列免疫应答^[48]。小胶质细胞是大脑中主要的免疫效应细胞,被认为是 CNS 中的第一道防线,其功能对 CNS 的发育至关重要,包括神经发生、突

触成熟和轴突生长等^[49]。正常的小胶质细胞可以释放促进神经元生长和迁移的神经营养因子。然而,过度激活的小胶质细胞可以产生白介素-1 β (interleukin1 β , IL-1 β) 和白介素-6 (interleukin6, IL-6) 等一系列细胞因子,从而诱导中枢炎症反应。此外,炎症细胞因子的过度释放会反过来激活小胶质细胞,形成恶性循环,进一步加重中枢神经系统的炎症损伤,损害学习记忆功能^[50]。研究表明,MS 诱导了学习记忆障碍,降低了海马多巴胺水平,并升高了子鼠的 IL-6、TNF- α 水平^[51]。HAO 等^[52]研究也发现,早期 MS 应激会损伤成年期 SD 大鼠学习记忆能力损伤,其原因可能与小胶质细胞数量显著增加并伴有 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 上调有关。

3.5 氧化应激

氧化应激是指自由基产生与抗氧化剂及其相关酶的清除能力失衡,导致氧化还原信号传导和控制被破坏,从而导致结构和功能出现损伤和紊乱^[53]。研究表明,MS 大鼠在基底外侧杏仁核和海马齿状回小清蛋白神经元中表现出氧化应激标志物 8-oxo-dG 的表达增加,学习记忆能力水平下降,提示氧化应激增加可能是导致 MS 大鼠学习记忆障碍的原因^[54]。ERSHADI 等^[55]研究发现,与对照组相比,MS 组小鼠学习记忆能力受损,海马中丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平升高,谷胱甘肽

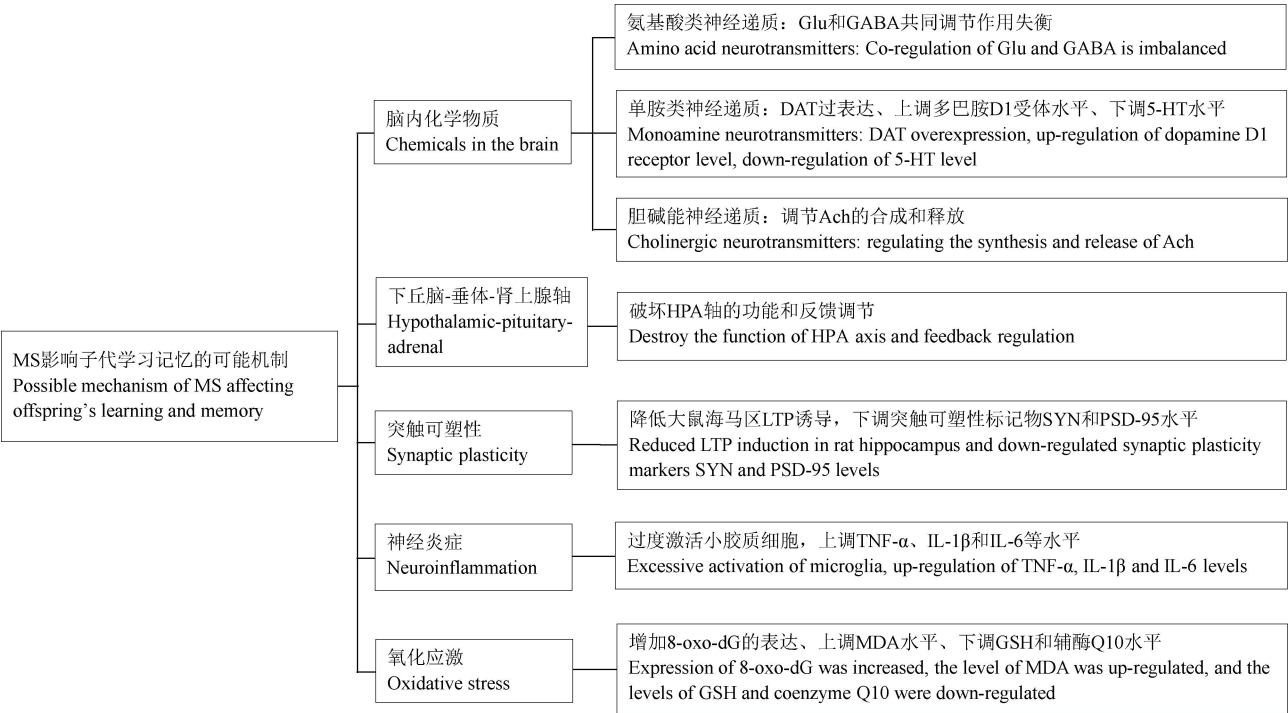


图 1 母婴分离影响子代学习记忆的可能机制

Figure 1 Possible mechanism of maternal separation affecting the learning and memory of offspring

(glutathione, GSH)、辅酶 q10 (coenzyme q10, CoQ) 水平下降,总抗氧化能力水平也降低。提示经历 MS 的幼鼠成年后学习记忆水平降低可能是通过氧化应激机制发生。见图 1。

4 小结

综上所述,MS 作为一种生命早期的社会剥夺,可以通过影响脑内化学物质、HPA 轴、突触可塑性、神经炎症以及氧化应激等,从而影响子代大鼠学习记忆能力,但是其诱导子代学习记忆障碍的机制需进一步深入研究,以期对 MS 新生儿进行干预提供理论依据,以减少 MS 诱导子代学习记忆障碍的风险,促进 MS 患儿的健康成长。目前,MS 建模方式中不同分离方式对实验结果的影响尚有争议,未来需要进一步深入探讨。

参 考 文 献(References)

[1] LAU C. Breastfeeding challenges and the preterm mother-infant dyad: a conceptual model [J]. Breastfeed Med, 2018, 13(1): 8-17.

[2] 李姣姣, 于秀荣, 王云芳, 等. 母婴分离的早产产妇泌乳 II 期启动延迟的影响因素研究 [J]. 中华护理教育, 2022, 19(4): 368-373.

LI J J, YU X R, WANG Y F, et al. The influencing factors of delayed onset of lactogenesis II in preterm parturient women separated from their infants [J]. Chin J Nurs Educ, 2022, 19(4): 368-373.

[3] VILELA F C, VIEIRA J S, GIUSTI-PAIVA A, et al. Experiencing early life maternal separation increases pain sensitivity in adult offspring [J]. Int J Dev Neurosci, 2017, 62: 8-14.

[4] WANG X, JIANG L, MA W, et al. Maternal separation affects anxiety-like behavior beginning in adolescence and continuing through adulthood and related to Dnmt3a expression [J]. J Neurophysiol, 2022, 128(3): 611-618.

[5] 张传领, 邸桐, 王文婧, 等. 母婴分离应激对 rd 新生小鼠行为的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(4): 89-93.

ZHANG C L, DI T, WANG W J, et al. Effect of maternal separation stress on behavior of neonatal rd mice [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(4): 89-93.

[6] CARLSON M, EARLS F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania [J]. Ann N Y Acad Sci, 1997, 807: 419-428.

[7] 薛晓芳, 李曼, 王玮文, 等. 母婴分离的动物模型及其神经生物学机制 [J]. 心理科学进展, 2013, 21(6): 990-998.

XUE X F, LI M, WANG W W, et al. The animal model and neurobiological mechanisms of maternal separation [J]. Adv Psychol Sci, 2013, 21(6): 990-998.

[8] VAN HEERDEN J H, RUSSELL V, KORFF A, et al. Evaluating the behavioural consequences of early maternal separation in adult C57BL/6 mice; the importance of time [J]. Behav Brain Res, 2010, 207(2): 332-342.

[9] 张宇翔, 刘建鹏, 陈佳欣, 等. 母婴分离动物研究及其进展 [J]. 海南医学, 2017, 28(6): 943-946.

ZHANG Y X, LIU J P, CHEN J X, et al. Research progress on the animal model of maternal separation [J]. Hainan Med J, 2017, 28(6): 943-946.

[10] WEISS I C, DOMENEY A M, MOREAU J L, et al. Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats [J]. Behav Brain Res, 2001, 121(1/2): 207-218.

[11] WANG D, LEVINE J L S, AVILA-QUINTERO V, et al. Systematic review and meta-analysis: effects of maternal separation on anxiety-like behavior in rodents [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 174.

[12] 刘守恒, 滕腾, 李泽钧, 等. 母婴分离模型的应用及其诱导抑郁的相关机制研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(4): 597-600.

LIU S H, TENG T, LI Z J, et al. Research progress on the application of mother-infant separation model and its related mechanism of inducing depression [J]. J Int Psychi, 2019, 46(4): 597-600.

[13] VETULANI J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition [J]. Pharmacol Rep, 2013, 65(6): 1451-1461.

[14] LUNDBERG S, ABELSON K S P, NYLANDER I, et al. Few long-term consequences after prolonged maternal separation in female Wistar rats [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0190042.

[15] 何静, 王高华, 王慧玲, 等. 早期母婴分离对大鼠海马 GFAP 表达的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(5): 827-829, 833.

HE J, WANG G H, WANG H L, et al. The effect of early maternal deprivation on the GFAP expression of rats in hippocampus [J]. J Int Psychi, 2018, 45(5): 827-829, 833.

[16] BARACZ S J, EVERETT N A, ROBINSON K J, et al. Maternal separation changes maternal care, anxiety-like behaviour and expression of paraventricular oxytocin and corticotrophin-releasing factor immunoreactivity in lactating rats [J]. J Neuroendocrinol, 2020, 32(6): e12861.

[17] BRANDEIS R, BRANDYS Y, YEHUDA S. The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning [J]. Int J Neurosci, 1989, 48(1/2): 29-69.

[18] MCVEY NEUFELD K A, O' MAHONY S M, HOBAN A E, et al. Neurobehavioural effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG alone and in combination with prebiotics polydextrose and galactooligosaccharide in male rats exposed to early-life stress [J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(6): 425-434.

[19] CEVIK O S, CEVIK K, TEMEL G O, et al. Maternal separation increased memory function and anxiety without effects of

- environmental enrichment in male rats [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 441: 114280.
- [20] KRAEUTER A K, GUEST P C, SARNYAI Z. The Y-maze for assessment of spatial working and reference memory in mice [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1916: 105–111.
- [21] SHIN S, LEE S. The impact of environmental factors during maternal separation on the behaviors of adolescent C57BL/6 mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1147951.
- [22] ZHANG X, LI H, SUN H, et al. Effects of BDNF signaling on anxiety-related behavior and spatial memory of adolescent rats in different length of maternal separation [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 709.
- [23] COHEN S J, JR STACKMAN R W. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 285: 105–117.
- [24] FADAEI-KENARSARY M, ESMAEILPOUR K, SHABANI M, et al. Chronic morphine exposure and maternal separation induce impairments in cognition and locomotor activity of male adolescent rats [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2023, 83(3): 235–247.
- [25] ROCHA M, WANG D, AVILA-QUINTERO V, et al. Deficits in hippocampal-dependent memory across different rodent models of early life stress: systematic review and meta-analysis [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 231.
- [26] RODRÍGUEZ PERIS L, SCHEUBER M I, SHAN H, et al. Barnes maze test for spatial memory: a new, sensitive scoring system for mouse search strategies [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 458: 114730.
- [27] CORDIER J M, AGUGLIA J P, DANELON V, et al. Postweaning enriched environment enhances cognitive function and brain-derived neurotrophic factor signaling in the hippocampus in maternally separated rats [J]. *Neuroscience*, 2021, 453: 138–147.
- [28] SEARS S M, HEWETT S J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance [J]. *Exp Biol Med*, 2021, 246(9): 1069–1083.
- [29] 周洪莉, 张祚, 周吉银. GABA 能神经系统与学习记忆的研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(6): 961–963, 970.
- ZHOU H L, ZHANG Z, ZHOU J Y. Research progress of GABAergic nervous system and learning and memory [J]. *J Int Psychi*, 2019, 46(6): 961–963, 970.
- [30] KOTLINSKA J H, GROCHECKI P, MICHALAK A, et al. Neonatal maternal separation induces sexual dimorphism in brain development; the influence on amino acid levels and cognitive disorders [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1449.
- [31] KOUROSH-ARAMI M, KOMAKI A, ZARRINDAST M R. Dopamine as a potential target for learning and memory: contributing to related neurological disorders [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(4): 558–576.
- [32] KEMPADOO K A, MOSHAROV E V, CHOI S J, et al. Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(51): 14835–14840.
- [33] GROCHECKI P, SMAGA I, SUROWKA P, et al. Novel dopamine transporter inhibitor, CE-123, ameliorates spatial memory deficits induced by maternal separation in adolescent rats: impact of sex [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10718.
- [34] NIWA M, MATSUMOTO Y, MOURI A, et al. Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(4): 459–477.
- [35] MINEUR Y S, PICCIOTTO M R. The role of acetylcholine in negative encoding bias: Too much of a good thing? [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 114–125.
- [36] WURTMAN R J. Non-nutritional uses of nutrients [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668: S10–S15.
- [37] MORENO GUDIÑO H, CARÍAS PICÓN D, DE BRUGADA SAURAS I. Dietary choline during periadolescence attenuates cognitive damage caused by neonatal maternal separation in male rats [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(6): 327–335.
- [38] BABICOLA L, VENTURA R, D'ADDARIO S L, et al. Long term effects of early life stress on HPA circuit in rodent models [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 521: 111125.
- [39] WEI F, DENG X, MA B, et al. Experiences shape hippocampal neuron morphology and the local levels of CRHR1 and OTR [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(5): 2129–2147.
- [40] 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.
- [41] ROQUE A, VALLES MÉNDEZ K M, RUIZ R, et al. Early life stress induces a transient increase in hippocampal corticotropin-releasing hormone in rat neonates that precedes the effects on hypothalamic neuropeptides [J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(9/10): 2108–2121.
- [42] ZHANG K, LIAO P, WEN J, et al. Synaptic plasticity in schizophrenia pathophysiology [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2022, 13: 478–487.
- [43] SHAHRAKI S, ESMAEILPOUR K, SHABANI M, et al. Choline chloride modulates learning, memory, and synaptic plasticity impairments in maternally separated adolescent male rats [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2022, 82(1): 19–38.
- [44] GUO L, LIANG X, LIANG Z, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive deficit and improves hippocampal synaptic plasticity in adult rat with neonatal maternal separation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2468105.
- [45] COLUCCI-D'AMATO L, SPERANZA L, VOLPICELLI F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777.
- [46] MARTISOVA E, AISA B, GUEREÑU G, et al. Effects of early maternal separation on biobehavioral and neuropathological markers of Alzheimer's disease in adult male rats [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(4): 420–432.

[47] BACHILLER S, PAULUS A, VÁZQUEZ-REYES S, et al. Maternal separation leads to regional hippocampal microglial activation and alters the behavior in the adolescence in a sex-specific manner [J]. Brain Behav Immun Health, 2020, 9: 100142.

[48] ZHAO J, BI W, XIAO S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5790.

[49] TAY T L, SAVAGE J C, HUI C W, et al. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition [J]. J Physiol, 2017, 595(6): 1929–1945.

[50] LI Z, ZHU Y, KANG Y, et al. Neuroinflammation as the underlying mechanism of postoperative cognitive dysfunction and therapeutic strategies [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 843069.

[51] JOLODAR S K, BIGDELI M, MOGHADDAM A H. Hypericin ameliorates maternal separation-induced cognitive deficits and hippocampal inflammation in rats [J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(9): 1144–1149.

[52] HAO K, WANG H, ZHANG Y, et al. Nicotinamide reverses deficits in puberty-born neurons and cognitive function after maternal separation [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 232.

[53] SIES H. Oxidative stress: concept and some practical aspects [J]. Antioxidants, 2020, 9(9): 852.

[54] SOARES A R, GILDAWIE K R, HONEYCUTT J A, et al. Region-specific effects of maternal separation on oxidative stress accumulation in parvalbumin neurons of male and female rats [J]. Behav Brain Res, 2020, 388: 112658.

[55] ERSHADI A S B, AMINI-KHOEI H, HOSSEINI M J, et al. SAHA improves depressive symptoms, cognitive impairment and oxidative stress: rise of a new antidepressant class [J]. Neurochem Res, 2021, 46(5): 1252–1263.

[收稿日期] 2023-12-08

自噬及自噬相关分子在神经退行性疾病中的研究进展

自噬是细胞内清除异常蛋白质或受损细胞器的重要途径之一,正常情况下,细胞自噬主要清除衰老的细胞器以及蛋白酶体系统难以清除的大分子蛋白,对维持细胞内能量和物质代谢的稳态起到重要作用。细胞内受损的细胞器主要通过选择性自噬降解,神经元中异常的线粒体主要经线粒体自噬清除,包括以下多种途径:PINK1-Parkin 通路以及心磷脂、BNIP3L、FUNDC1、FKBP8 等跨膜蛋白介导的非 PINK1-Parkin 通路。神经系统内异常的自噬过程可引起神经系统损伤,包括自噬体聚集、神经细胞萎缩、线粒体耗竭以及轴突和树突的萎缩等。在帕金森病(Parkinson’s disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer’s disease, AD)、亨廷顿舞蹈症(Huntington’s disease, HD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)及路易氏体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)等神经退行性疾病中观察到了异常的自噬过程。本文概述了自噬过程在神经退行性疾病中的重要作用,为理解自噬相关分子与神经退行性疾病的联系做出了必要阐释,为研究神经退行性疾病的病理机制和治疗方法提供了思路。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2023, 6(1):10–17. doi: 10.1002/ame2.12229)。