

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.31.045

低氧对学习记忆相关蛋白的影响研究进展*

李晓娜¹ 靳国恩² 李生花^Δ

(1 青海大学医学院基础医学部 青海 西宁 810016; 2 青海大学医学院 青海 西宁 810016)

摘要:低氧暴露能够引起机体不同程度的损伤,尤其是对中枢神经系统的影响,它可以通过影响一些学习记忆相关蛋白,从而对大脑的学习记忆能力产生影响。这篇综述以介绍学习记忆相关蛋白为重点,分别阐述了低氧对 FABP5、ERR γ 、FOXP2、Iduna 及 tau 蛋白等的影响和作用机制,为临床防治由于高原环境引起的大脑学习记忆损伤提供理论依据。

关键词:低压低氧;学习记忆;FABP5;ERR γ ;FOXP2

中图分类号:R338.64;Q591.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)31-6191-05

Research Progress for the Effect of Learning and Memory related Protein in Hypoxia Environment*

LI Xiao-na¹, JIN Guo-en², LI Sheng-hua^Δ

(1 Faculty of Basic Medicine, Qinghai University Medical College, Xining, Qinghai, 810016, China;

2 Medical College of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810016, China)

ABSTRACT: Hypoxia exposure can result in different damage to the body. Especially, it have obvious effects on the nerve system. It can cause and aggravate cerebra learning and memory impairment through influencing some learning and memory related protin. This review focus on the introduction of learning memory related proteins, such as fatty Acid-binding Protein 5, estrogen-related receptor γ , forkhead box p2, Iduna protein and tau protein and so on. Whats' more, it also respectively elaborate that the influence of hypobaric hypoxia environment to these proteins and to provide theory evidence for the clinical prevention and treatment of cerebrum learning and memory impairment caused for the high altitude environment.

Key words: Hypobaric hypoxia; Learning and memory; FABP5; ERR γ ; FOXP2

Chinese Library Classification(CLC): R338.64; Q591.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)31-6191-05

前言

随着国家政策力度的倾斜,越来越多的人群进驻高原地区,高原环境有其自身的特点,低压、低氧、低温以及强紫外线等,而这些特殊的环境特点会对机体造成不同程度的损伤,尤其是对中枢神经系统。大脑因其本身有着高需氧量、利用氧的特点,对低氧环境极其敏感,短期缺氧会造成头痛、头晕、失眠、恶心等,长期暴露在低氧条件下,除了会产生一些如高原脑水肿、运动神经元损伤、记忆力减退等病理性损伤外,还会引起结构性损伤,比如脑沟变浅、脑室脑池缩小、脑白质密度减低、大脑旁回和扣带回灰质体积增加、前扣带回体积明显萎缩等现象,最终影响大脑的学习记忆能力^[1],最初研究者发现,将机体暴露在 4700 米以上的环境中就能引起大脑行为学的一些变化^[2],尤其是会对学习记忆产生一定的影响,其机制可能与低氧环境引起的氧化应激、谷氨酸介导的细胞兴奋性毒性等作用有关,最终导致脑组织中许多分子、蛋白的表达量发生变化,因此干预和拮抗这些信号通路对改善低氧下记忆功能起到一定的预防作用。由于记忆相关蛋白在大脑的认知功能中发挥中极其

重要的作用,这篇综述就低氧对一些重要记忆蛋白的影响作用为重点,分别阐述低氧对其作用和影响,为后续临床防治低压低氧引起的认知功能损伤性疾病提供理论依据。

1 低氧对学习记忆相关蛋白的影响和作用机制

众所周知,低压低氧会对对中枢神经系统产生不同程度的损伤,它可以引起甚至加重认知功能障碍,而学习记忆作为认知功能中的一部分,就显得尤为重要,学习记忆功能正常与否,直接决定并影响着人们生活质量的提高。伴随着科研工作的发展,就低氧环境对大脑影响研究方面,也逐渐从生化水平上升到分子蛋白水平,并且低氧对不同的学习记忆相关蛋白有着不同的影响作用,下面就分别阐述了低氧对一些记忆蛋白的影响和作用机制,如 FABP5、ERR γ 、FOXP2、Iduna、BDNF、tau 以及 SIRT1 蛋白。

1.1 脂肪酸结合蛋白 5

脂肪酸结合蛋白 5(Fatty Acid-binding Protein 5,FABP5),是一组低分子量胞液蛋白,根据组织细胞类型的特异性,将 FABP 家族分为 12 种,其中 FABP3、FABP5 和 FABP7 在大脑中的表

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81550040);青海大学医学院中青年科研基金项目(2015-KT-5)

作者简介:李晓娜(1991-),硕士研究生,研究方向:低氧神经生理,E-mail: 863996552@qq.com,电话:17809711042

Δ 通讯作者:李生花,硕士生导师,教授,主要研究方向:低氧神经生理与心血管生理,E-mail: lshls@126.com,电话:13997218907

(收稿日期:2017-05-18 接受日期:2017-06-12)

达,最初发现它在长链脂肪酸的摄取、转运及代谢调节中发挥着重要作用,它参与机体许多疾病的发生发展,如慢性阻塞性肺疾病^[3]、精神分裂症^[4]和阻塞性睡眠呼吸暂停^[5]等;近期有研究发现,FABP5 在神经干细胞和大脑胶质细胞中大量表达,而 FABP5 缺陷会损害大脑海马区的学习和记忆功能,其机制可能是 FABP5 既可以降低内源性大麻素水平又能够激活核受体过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-activated Receptor β/δ ,PPAR β/δ)的水平,以此提高大脑的认知功能^[6,7],内源性大麻素(endocannabinoid anandamide, AEA)作为 PPAR β/δ 受体激动剂,激活 PPAR β/δ 受体,继而调节与认知相关的一些基因,同时也可以激活 G 蛋白偶联受体 CB1,对大脑神经递质进行调节;FABP5 既能促进 AEA 水解成花生四烯酸从而降低脑内源性大麻素水平,又使得花生四烯酸直接进入 PPAR β/δ 受体的细胞核促使其活化;研究表明,消除小鼠体内的 FABP5 会导致大脑内的 AEA 水平明显增高而 PPAR β/δ 受体活性降低,从而损害大脑的学习记忆功能;再者,FABP5 参与大脑学习记忆的调控可能与脑组织中二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)含量有关,研究表明当大脑中的 FABP5 缺失或含量下降时会造成血脑屏障对 DHA 运输减少,进而影响学习记忆能力^[8,9];当大脑发生缺血缺氧反应后, FABP5 主要在海马 CA1 区和齿状回 DG 分布和表达^[10],并且间歇性低氧环境能够上调脂肪细胞中 FABP5 的表达量^[11]。

1.2 雌激素相关受体 γ

雌激素相关受体 γ (Estrogen-related receptor γ , ERR γ)是雌激素相关受体(Estrogen-related receptors, ERRs)家族中的一种亚型,可以调控多种基因的转录,与线粒体能量代谢以及细胞的凋亡、分化、增殖中有着重要的作用^[12],前期研究发现它能够明显改善运动能力,近期发现 ERR γ 在小鼠的大脑皮质与海马回中最具有活性,而海马体是大脑中新的脑细胞形成的主要区域,该区域主要参与学习和记忆能力的形成,同时其也需要大量的能量供应,说明 ERR γ 也能够影响大脑的学习记忆能力^[13],其机制可能是 ERR γ 基因有着调控神经细胞的糖解作用,研究发现被剔除此基因的小鼠,因海马等组织中的 ERR γ 蛋白缺乏,使其糖解能力下降,运用水迷宫检测实验发现小鼠空间学习力下降,最终导致记忆的长期增益作用也相应下降,说明在肌肉中的 ERR γ 蛋白可以激活大脑细胞中数个代谢基因的表达,而这种激活作用和糖类相关,而不是和脂肪相关^[14,15]。此外研究表明在低氧条件下培养的细胞,当加入 ERRs 抑制剂乙炔雌酚(Diethylstilbestrol, DES)时,ERRs 活性明显受到抑制^[16];研究 HepG2 细胞发现,低氧环境可以促使 ERR γ mRNA 和蛋白的表达^[17],并且人体在低氧运动状态时,骨骼肌线粒体内 ERRs mRNA 蛋白表达量较安静状态时明显增加^[18],说明低氧对 ERR γ 有着重要的影响作用,其机制可能是低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)与 ERR γ 之间可能存在相互影响的关系,HIF 作为重要的氧感受器,当机体处于低氧环境时会激活 HIF 介导的信号通路,从而使机体产生一些适应性变化;当在低氧下培养的 HepG2 细胞中加入 HIF 小干扰 RNA 时,低氧状态下 ERR γ mRNA 和蛋白的表达量会出现明显减少趋势;也有研究发现,HIF 低表达的转基因鼠的骨骼肌中 ERR γ mRNA 和蛋白含量却呈现增高趋势,说明在低氧环境时 HIF 介导的信号通路能够调节 ERR γ 蛋白的表达量,从而影响大脑的

学习记忆能力;有实验证明^[19],GSK5182 (4)可以作为 ERR γ 蛋白的激动剂,其机制可能是 GSK5182 (4)参与体内 ERR γ 的合成、代谢、分布、毒性等一系列生物过程。

1.3 叉头框蛋白 P2

叉头框蛋白 P2(forkhead box p2, FOXP2)是 FOXO 家族中的一员,由 715 个氨基酸组成的蛋白质,是一种与口面部协调、发声语言、回声定位、运动以及相关神经调控方面有重要作用的转录因子^[20,21],近期研究发现,它与大脑的学习记忆功能有着密切的关系,有研究发现,高原鼯鼠拥有比高原鼠兔更发达的学习记忆能力^[22],其原因可能与 FOXP2 在大脑的分布和表达量有关;首先,FOXP2 主要分布在大脑的基底神经节、海马、皮质、丘脑以及纹状体等部位,而这些部位与大脑的学习记忆以及定位能力有着密切的关系^[23,24];再者,相比较高原鼠兔而言高原鼯鼠的 FOXP2 编码区序列相对于保守,并且其编码的氨基酸序列显示,它存在两个特殊的氨基酸序突变,分别是位于第 231 位的 Gln (Q)突变为 His (H)和位于 235 位的 Ser (S)突变为 ILE (I);而且检测发现,高原鼯鼠脑组织中 FOXP2 蛋白和基因 mRNA 表达量明显高于高原鼠兔,综上所述,高原环境中生长的动物鼯鼠之所以有着很强的学习记忆能力很可能与其大脑中 FOXP2 的高表达有关,而抑制其表达,会损害大脑认知功能;此外韦娜^[25]等研究发现,抑制并下调靶基因中 FOXP2 的表达,可以引起大脑海马神经元突触完整性的损伤,从而导致大脑学习记忆能力损伤,因此不同程度的低氧暴露会减少大脑内 FOXP2 的表达,所以当机体处于低氧环境时会损伤大脑的认知功能;并且,本实验室研究发现(待发表),传统中藏药川芎嗪能够增加低氧环境下 FOXP2 的表达,并且对大鼠学习记忆能力具有很好的保护作用。

1.4 Iduna 蛋白

Iduna 是一种内源性的神经保护蛋白,在新生大鼠的海马皮质广泛分布,并且主要是在神经元细胞质中表达,它在神经元的病理生理活动中起着至关重要的作用。研究发现^[26],缺血缺氧在环境中,大脑皮质和海马中的 Iduna 蛋白会随着时间的延长而减少,Yang C X^[27]等研究发现 Iduna 蛋白可以明显改善由于缺血缺氧引起的脑损伤,其机制可能是缺血缺氧会促使大脑发生细胞毒性和氧化损伤,激活聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (Poly ADP-ribose polymerase1,PARP1),合成聚腺苷二磷酸核糖(Poly ADP-ribose,PAR)聚合物,诱导线粒体凋亡诱导因子(Apoptosis Inducing Factor, AIF)进入细胞核,最终导致 PARP1 依赖性细胞发生凋亡和坏死^[28],但是 Iduna 蛋白可以作为一种凋亡通路 PAR/AIF 发生的抑制剂,它可以通过减少线粒体凋亡诱导因子 AIF 核转位,促进 AIF 泛素化降解,诱导 PARP1 和 PAR 降解,从而减轻 NMDA 受体兴奋毒性引起的神经细胞凋亡^[27,29];再者 Iduna 蛋白也可以促使节轴蛋白 Axin 泛素化修饰,进而调控 Wnt 信号通道,Axin 通过 Wnt 信号转导通路参与了体轴发育、细胞凋亡以及神经元的分化等生物学过程,可以与 APC/GSK-3 β 和 β -catinien 相结合合成复合体促进 β -catinien 降解, β -catinien 作为 Wnt 信号转导通路中的核心分子,当 Axin 发生降解直接导致 β -catinien 磷酸化水平降低,浓度升高,促进其在细胞质内聚集,最终直接促使下游靶基因的转录和表达,调控神经元的生长和分化^[30],从上面的讨论中可以得出,Iduna 蛋白可以对缺血缺氧大脑神经细胞起到内源性的保护作用。

用,但是如何提高其在低氧环境下的表达量,至今没有有效的药物,因此这就成为我们后续研究的重点。

1.5 脑源性神经生长因子

脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF),是指一种广泛分布在大脑中的蛋白质或多肽,其主要分布部位在海马和皮质,在整个神经元的生长、分化、存活以及凋亡中发挥着重要的作用,对大脑的学习记忆有着重要的影响^[31],它可以调节神经元突出可塑性,从而对慢性记忆损伤起到保护作用^[32]。周跃辉^[33]等研究发现,通过在氧浓度分别为1%和4%的低氧环境下干预6h后检测大鼠皮层细胞中BDNF和BDNF mRNA以及蛋白含量发现,其表达量出现明显增高趋势;林百喜^[34]等与该研究结果相一致,大鼠脑缺血缺氧3d时,海马齿状回BDNF蛋白表达上调,当持续干预到7d时,其表达量上升到最高峰,这就说明,一定程度和时间内低氧会使得大脑海马中BDNF蛋白表达增多,并且它可以抑制神经细胞凋亡和神经元毒性作用^[35,36],它可以诱导神经元表型终末细胞的分化和神经干细胞的增殖,其机制可能是通过作用三磷酸肌醇激酶(phosphoinositid 3-kinase/Akt, PI3K/Akt)信号通路对大脑学习记忆能力起保护作用^[37,38],该通路是一个经典的抗细胞凋亡、促进细胞存活的途径,因而对缺血缺氧脑损伤有着重要的保护作用,但是BDNF具体是由于神经元分泌还是星形胶质细胞或者其它神经通路等作用产生,至今还不明确,这就需要后续再做进一步求证;最后,有研究发现^[39],一些抗抑郁药与利培酮可以增加大鼠大脑海马和皮质中BDNF mRNA和蛋白的水平,从而改善AD患者大脑认知功能障碍。

1.6 tau 蛋白

tau 蛋白(microtubule-associated protein tau,MAP),是一种含量最高的微管相关蛋白,在神经元的轴突表达,Tau蛋白可以维持微管稳定性,影响神经细胞生长,研究表明^[40]间歇性低压低氧可以促使tau蛋白发生过度磷酸化成为p-tau蛋白,磷酸化的p-tau蛋白会破坏正常的微管系统,使得神经元轴突转运受损,突触功能异常,最终导致发生一些神经退行性疾病如阿尔茨海默(AD)和脑萎缩等^[41]。王军^[42]等研究发现,在与正常组相比较,缺血缺氧大鼠损伤模型中tau蛋白和p-tau蛋白3h时两者表达量均明显增加,阳性细胞数增多;然后在12h和24h分别达到峰值,之后出现下降趋势,这就说明急性低氧会加速tau蛋白发生磷酸化,从而加重急进高原环境人群的大脑认知功能损伤,其机制可能是张冬秀^[43,44]等研究发现,缺血缺氧后大脑tau蛋白和p-tau蛋白表达量的增多与一些凋亡蛋白有关,其中tau蛋白与Bcl-2、Bax以及其它一些凋亡阳性细胞的表达呈正相关,而p-tau蛋白与Bcl-2表达呈正相关、与Bax表达呈负相关,但是凋亡蛋白与tau蛋白、p-tau蛋白之间究竟是怎样相互作用的至今还不清楚,是凋亡蛋白促使tau蛋白发生磷酸化还是p-tau蛋白促进或者抑制了凋亡蛋白的发生?这就需要后续再继续验证;此外Fang H^[45]等研究发现,急性低氧环境下可以通过调节ERK通路使tau蛋白发生磷酸化,其机制可能与低氧引起的氧化应激和炎症反应有关;并且研究发现^[46,47],迄今为止能够用于治疗tau蛋白磷酸化的药物也只有胆碱酯酶抑制剂(卡巴拉汀、加兰他敏等)和NMDA受体抑制剂美金刚,它们都可以通过调节神经递质的兴奋性来改善AD患者的认知功能障碍。

1.7 沉默调节蛋白 1

沉默调节蛋白(Sirtuin type 1, SIRT1),是一种组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶,主要在大脑海马中分布,它通过干预神经元的生存、凋亡、染色质重塑以及DNA修复等维持大脑功能完整性,它与一些疾病的发生发展密切相关,比如神经退行性疾病、代谢性疾病以及肿瘤等^[48],尤其是对大脑学习记忆,研究发现敲除SIRT1的小鼠学习记忆能力下降,其机制可能突触可塑性和NMDA受体功能损伤有关^[49]。当机体处于低氧环境下时,会产生应激反应,尤其是大脑的氧化应激系统就会被激活,研究发现低氧会造成大脑氧化-抗氧化系统失衡,具体表现为SOD、GSH、CAT含量降低,ROS、MDA表达量升高,造成神经细胞凋亡,影响大脑认知功能,Meng X^[50,51]等研究发现,大脑在缺血缺氧状态下会使得皮质当中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)含量升高(NAD/NADH比率下降),从而减少SIRT1的表达^[52],使得神经细胞对ROS的毒性耐受性减弱,脑内SOD、GSH、CAT活性降低,损伤神经血管的耦联功能,最终使得大脑抗氧化水平下降,学习记忆能力损伤;再者,SIRT1对学习记忆影响也可能与胰岛素样生长因子-细胞外信号调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶(IGF-ERK1/2-MAPK)信号通路有关,SIRT1可以调节该通路中的多种与记忆相关的因子,比如IGF-1结合蛋白、IGF-1mRNA、p-ERK1/2蛋白等影响认知功能^[53,54];研究发现^[55],传统中药白藜芦醇可以通过激活sirtuins(又称为SIRT)发挥保护作用,其机制可能与其对SIRT1与CREB的作用有关,它可以取消A β 1-42对SIRT1的表达下调和CREB磷酸化的抑制作用,从而对大鼠的空间记忆具有保护功能。

2 结语

综上所述,在低氧环境中,学习记忆蛋白对大脑的认知功能有着不同的影响,有些能够促进大脑的学习记忆功能,而有些则起着相反的作用,这可能与低氧对它的作用有关,因此如何防治低氧通过作用记忆蛋白对大脑的认知功能造成的这种损伤,就成为我们今后研究的重点;并且,伴随着科研工作者对传统中藏药的深入研究,我们可以将一些学习记忆相关蛋白作为药物研究和干预的靶点,为临床防治大脑认知功能障碍提供理论依据。

参考文献(References)

- [1] Stevens R D, Hannawi Y, Puybasset L. MRI for coma emergence and recovery[J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(2): 168-173
- [2] Pagani M, Ravagnan G, Salmaso D. Effect of acclimatisation to altitude on learning[J]. Cortex, 1998, 34(2): 243-251
- [3] Rao D, Perraud AL, Schmitz C, et al. Cigarette smoke inhibits LPS-induced FABP5 expression by preventing c-Jun binding to the FABP5 promoter[J]. PloS one, 2017, 12(5): e0178021
- [4] Matsumata M, Inada H, Osumi N. Fatty acid binding proteins and the nervous system: their impact on mental conditions [J]. Neurosci Res, 2016, 102: 47-55
- [5] Català R, Cabré A, Hernándezfrix S, et al. Circulating FABP4 and FABP5 levels are differently linked to OSA severity and treatment[J]. Sleep, 2013, 36(12): 1831-1837
- [6] Yu S, Levi L, Casadesus G, et al. Fatty Acid-binding Protein 5 (FABP5) Regulates Cognitive Function Both by Decreasing Anandamide Levels and by Activating the Nuclear Receptor Peroxisome

- Proliferator-activated Receptor β/δ (PPAR β/δ) in the Brain[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(18): 12748-12758
- [7] Roger J Colbran, Peter Cresswell, George N DeMartino, et al. How an Intracellular Lipid-binding Protein Influences Learning and Memory [J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289 (559062): 12759-12759
- [8] Pan Y, Short J L, Choy K H, et al. Fatty Acid-Binding Protein 5 at the Blood-Brain Barrier Regulates Endogenous Brain Docosahexaenoic Acid Levels and Cognitive Function [J]. J Neurosci, 2016, 36(46): 11755-11767
- [9] Pan Y, Scanlon MJ, Owada Y, et al. Fatty Acid-Binding Protein 5 Facilitates the Blood-Brain Barrier Transport of Docosahexaenoic Acid [J]. Mol Pharm, 2015, 12(12): 4375-4385
- [10] Ma D, Zhang M, Mori Y, et al. Cellular localization of epidermal-type and brain-type fatty acid-binding proteins in adult hippocampus and their response to cerebral ischemia [J]. Hippocampus, 2010, 20(7): 811
- [11] Mak J C W, Han Q, Yeung S C, et al. Effect of intermittent hypoxia on the expression of fatty acid binding proteins in human adipocytes and macrophages [J]. European Respiratory Journal, 2011, 38(55): p3049
- [12] Yu D D, Huss J M, Li H, et al. Identification of Novel Inverse Agonists of Estrogen-Related Receptors ERR γ and ERR β [J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(5): 1585-1599
- [13] Lorke D E, Süsens U, Borgmeyer U, et al. Differential expression of the estrogen receptor-related receptor gamma in the mouse brain[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2000, 77(2): 277-280
- [14] Tanida T, Matsuda K I, Yamada S, et al. Immunohistochemical profiling of estrogen-related receptor gamma in rat brain and colocalization with estrogen receptor alpha in the preoptic area [J]. Brain Res, 2017, 1659(46): 71-80
- [15] Pei L, Mu Y, Leblanc M, et al. Dependence of Hippocampal Function on ERR γ -Regulated Mitochondrial Metabolism[J]. Cell Metab, 2015, 21(4): 628-636
- [16] Ao A, Wang H, Kamarajugadda S, et al. Involvement of estrogen-related receptors in transcriptional response to hypoxia and growth of solid tumors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(22): 7821-7826
- [17] Ja Hee Lee, Eun-Jin Kim, Don-Kyu Kim, et al. Hypoxia Induces PDK4 Gene Expression through Induction of the Orphan Nuclear Receptor ERR γ [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46324
- [18] Ji Wei-xiu, Zhang Ying, Zhang Lian-feng, et al. Effects of HIF-1 α on ERR α/γ protein expression in mouse skeletal muscle [J]. Edori- um Journal of Biomedical Technology, 2015, 1(4): 4-10
- [19] Kim J, Im C Y, Yoo E K, et al. Identification of Selective ERR γ Inverse Agonists[J]. Molecules, 2016, 21(1): 80
- [20] Haesler S, Wada K, Nshdejan A, et al. Fox P2 expression in avian vocal learners and non-learners [J]. J Neurosci, 2004, 24 (13): 3164-3175
- [21] 宣富君. 蝙蝠紫外视觉、语言基因 Foxp2 及冬眠抗氧化酶 Peroxiredoxins 相关的脑区组织学比较研究[D]. 华东师范大学, 2012
Xuan Fu-jun. Brain tissues: Comparative histological studies of divergent bats regarding UV vision, language gene Foxp2 and antioxidant Peroxiredoxins during hibernation[D]. East China Normal University, 2012
- [22] 马本园, 魏莲, 孙生祯, 等. 高原豚鼠的学习记忆能力与其脑组织中 foxP2 基因的高表达有关 (英文)[J]. 生理学报, 2014, 66(02): 135-144
Ma Ben-yuan, Wei Lian, Sun Sheng-zhen, et al. The plateau zokors' learning and memory ability is related to the high expression levels of foxP2 in the brain[J]. Sheng Li Xue Bao, 2014, 66(2): 135-144
- [23] Lai CSL, Gerrelli D, Monaco AP, et al. FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder [J]. Brain, 2003, 126 (11): 2455-2462
- [24] Takahashi K, Liu FC, Hirokawa K, et al. Expression of Foxp2, a gene involved in speech and language, in the developing and adult striatum[J]. Journal of neuroscience research J Neurosci Res, 2003, 73(1): 61-72
- [25] 韦娜. 兴奋性神经元特异性表达 Kir2.1 通道通过上调 miR-9 抑制 FoxP2 翻译而损伤学习和记忆[D]. 华中科技大学, 2015
Wei Na. Overexpression of Kir2.1 in Excitatory neurons impairs learning and memory via aberrant regulation of miR-9 and FoxP2 translation [D]. Huazhong University of Science and Technology, 2015
- [26] Andrabi S A, Kang H C, Haince J F, et al. Iduna protects the brain from glutamate excitotoxicity and stroke by interfering with poly (ADP-ribose) polymer-induced cell death[J]. Nature Medicine, 2011, 17(6): 692-699
- [27] Yang C X, Gao D Y, Ni X. Downregulation of Iduna is associated with AIF nuclear translocation in neonatal brain after hypoxia-ischemia[J]. Neuroscience, 2017, 346(4): 74-80
- [28] Xiao-Hong B A, Cai L P, Han W. Effect of cilostazol pretreatment on the PARP/AIF-mediated apoptotic pathway in rat cerebral ischemia-reperfusion models[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1209-1214
- [29] Feng F, Debono J, Rubin M, et al. Chromatin to Clinic: The Molecular Rationale for PARP1 Inhibitor Function[J]. Mol Cell, 2015, 58(6): 925-934
- [30] Andrabi S A, Kang H C, Haince J F, et al. Iduna protects the brain from glutamate excitotoxicity and stroke by interfering with poly (ADP-ribose) polymer-induced cell death[J]. Nature Medicine, 2011, 17(6): 692-699
- [31] Whiteman A, Young D E, He X, et al. Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults[J]. Behav Brain Res, 2014, 259(15): 302-312
- [32] Thompson C. The role of the BDNF Val66Met polymorphism in synaptic plasticity and Recognition memory[J]. Journal of Immunology, 2014, 146(6): 1885-1892
- [33] 周跃辉, 袁海平, 姜淑杰. 低氧对大鼠大脑皮层细胞表达脑源性神经生长因子的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(01): 35-39
Zhou Yue-hui, Yuan Hai-ping, Lou Shu-jie. Effect of hypoxia on brain derived neurotrophic factor mRNA and protein expressions in cerebral cortex cells of rats [J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2013, 29(01): 35-39
- [34] 林百喜, 谢明, 武衡. 大鼠中动脉阻塞大鼠脑内脑源性神经因子蛋白表达变化[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(06): 702-705
Lin Bai-xi, Xie Ming, Wu Heng. Expression of BDNF protein in the middle cerebral artery occlusion rats [J]. China Journal of Modern Medicine, 2008, 18(06): 702-705

- [35] Astyrakaki M, Balaska K, Kaloudi A, et al. Expression of synaptophysin and BDNF in the medial prefrontal cortex following maternal separation and neonatal hypoxia-ischemia[C]// Fens Featured Regional Meeting, 2015
- [36] Wang J, Zhang S, Ma H, et al. Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Pretreatment Ameliorates Ischemia-Induced Cognitive Dysfunction Through Activation of ERK1/2-CREB-BDNF Pathway in Anesthetized Mice[J]. Neurochem Res, 2017, 42(2): 501-512
- [37] Li J, Ding X, Zhang R, et al. Harpagoside ameliorates the amyloid- β -induced cognitive impairment in rats via up-regulating BDNF expression and MAPK/PI3K pathways [J]. Neuroscience, 2015, 303(6): 103-114
- [38] Dan Yao, Wei-Ran Zhang, Xue He, et al. The expression of PI3K/Akt signaling pathway and PTEN in hippocampus of the brain and the correlation with cognitive impairment after neonatal hypoxic ischemic brain damage in rats [J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(6): 9044-9053
- [39] Rogó Ź Z, Kamińska K, Pańcyszyn-Trzewik P, et al. Repeated co-treatment with antidepressants and risperidone increases BDNF mRNA and protein levels in rats [J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(5): 885-893
- [40] Joa KL, Moon S, Kim JH, et al. Effects of task-specific rehabilitation training on tau modification in rat with photothrombotic cortical ischemic damage. Neurochem Int[J]. Neurochem Int, 2017 [Epub ahead of print]
- [41] Liu J, Yang Y, Jiang-Tao X U. Effects on hyperphosphorylation of tau protein in hippocampus of mouse with intermittent hypoxia[J]. Shandong Medical Journal, 2013
- [42] 王军, 陈静, 张冬秀, 等. 缺氧缺血性脑损伤大鼠脑组织海马区 p-tau 蛋白与凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 的关系 [J]. 山东医药, 2014, 54(45): 1-3
Wang Jun, Chen Jing, Zhang Dong-xiu, et al. The connection among the expression of p-tau protein and apoptosis related proteins Bcl-2 and Bax in the hippocampus of hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. Shandong Medical Journal, 2014, 54(45): 1-3
- [43] 张冬秀. 新生大鼠 HIBD 后海马 Tau 蛋白及 p-tau 蛋白的表达与细胞凋亡的关系[D]. 郑州大学, 2014
Zhang Dong-xiu. Relationship between the expression of Tau protein and p-tau protein and apoptosis in the hippocampus of hypoxic-ischemic neonatal[D]. Zhengzhou University, 2014
- [44] 陈金. 肉苁蓉总苷对血管性痴呆大鼠学习记忆、p-tau 蛋白表达及蛋白组学的实验研究[D]. 山东大学, 2015
Chen Jin. Experimental study of Glycosides of Cistanche on learning memory ability, the expression of p-tau protein and proteomics in vascular dementia rat[D]. Shandong University, 2015
- [45] Fang H, Zhang L F, Meng F T, et al. Acute hypoxia promote the phosphorylation of tau via ERK pathway[J]. Neurosci Lett, 2010, 474(3): 173-177
- [46] Wang Z M, Cai P, Liu Q H, et al. Rational modification of donepezil as multifunctional acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 123: 282
- [47] Dashniani M, Burjanadze M, Beselia G, et al. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on spatial memory in medial septal lesioned rats [J]. Georgian Medical News, 2011, (201): 55-61
- [48] Martins I J, Wilson A C, Wei L F L, et al. Sirtuin-1 mediates the obesity induced risk of common degenerative diseases: Alzheimer's disease, coronary artery disease and type 2 diabetes [J]. Health, 2012, 4(12A): 1448-1456
- [49] Michán S, Li Y, Chou M M, et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity [J]. J Neurosci, 2010, 30(29): 9695-9707
- [50] Meng X, Jin T, Li M, et al. Sirt1: Role Under the Condition of Ischemia/Hypoxia[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(1): 17-28
- [51] 张颖, 李毅, 高晓刚. 大蒜素激活核因子 E2 相关因子信号通路并抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶抗脑缺血再灌注损伤作用机制研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(08): 581-584
Zhang Ying, Li Yi, Gao Xiao-gang. Studying on the mechanism of anti-injury effects due to the activated NF-E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway and inhibited the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH) by allicin in rats with cerebral ischemia and reperfusion [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2016, 24(08): 581-584
- [52] 魏江平, 付文君, 陈欢, 等. 通络醒脑泡腾片经 Nampt/SIRT1/FOXO3 途径改善 SAMP8 小鼠的学习记忆 [J]. 中成药, 2017, 39(04): 684-689
Wei Jiang-ping, Fu Wen-jun, Chen Huan, et al. Tongluo Xingnao Effervescent Tablets ameliorates cognitive function of SAMP8 mice via Nampt/SIRT1/FOXO3 pathway [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2017, 39(04): 684-689
- [53] 孟兆辉. 跑台训练对大鼠学习记忆和海马内 IGF-1mRNA、ERK1/2、p-ERK1/2 的影响[D]. 华东师范大学, 2009
Meng Zhao-hui. Effect of exercise on learning and memory of rats, the IGF-1mRNA, ERK1/2, p ERK1/2 in hippocampus[D]. East China Normal University, 2009
- [54] 方向. 基于突触可塑性和 MAPK/ERK 信号通路的清热利胆解毒方对铜负荷大鼠学习记忆行为的干预机制研究[D]. 湖北中医药大学, 2013
Fang Xiang. The study of compound formulae of Qingre Jiedu Jiedu on learning and memory ability of rat model with copper burden based on synaptic plasticity and MAPK/ERK signaling pathway [D]. Hubei University of Chinese Medicine, 2013
- [55] 王锐. 白藜芦醇通过拮抗 $A\beta_{(1-42)}$ 所致 SIRT1 表达下调和 CREB 磷酸化降低保护大鼠空间学习记忆的功能[D]. 山西医科大学, 2012
Wang Rui. Resveratrol protects spatial learning and memory function against the reduction of SIRT1 expression and CREB phosphorylation induced by $A\beta_{(1-42)}$ in rats[D]. Shanxi Medical University, 2012