

# 脑衰老的细胞学研究\*

杨立川 黄永照

(东北师范大学生物学系 长春)

**摘要** 脑是有机体衰老过程中最突出的器官,也是人和动物老年性功能障碍的主要病灶之一。本文阐述了衰老脑的特征、衰老动物在机能方面所表现的机能障碍、脑衰老机理的研究概况和改变脑衰老过程的一些措施。指出,目前用于脑衰老研究的主要是啮齿类鼠、兔等动物模型,其研究结果很难肯定完全符合于灵长类或其它脊椎动物。因此,动物模型的建立和评价已经成为脑衰老研究的当务之急。

**衰老 (aging)** 是所有多细胞有机体的共同特征,意指随时间之消逝,机体组成及功能之进行性衰退的过程。脑是衰老过程中最突出的器官,也是人和动物老年性功能障碍的主要病灶之一。因此,对脑衰老的研究是阐明衰老机制,改变衰老进程的重要课题。在过去的二十年间,新技术的应用使该领域有了长足的进展,研究已深入到衰老的特征、生化、机理及延缓衰老等各个方面,以期为老年性痴呆提供具体措施,从而解决人类高龄化所造成的严重社会问题。本文旨在介绍这方面的基本成果,以供参考。

## 衰老脑的特征

衰老脑 (aged brain 简称 AB) 均有不同程度的皮质萎缩和脑重量减少。从组织切片发现,皮质、海马锥体细胞层、蓝斑核及脑干诸核团有明显的神经元丢失现象,这种细胞丢失有时是相当严重的,譬如,在黑质区域估计大约有20—40%的神经元随年龄的增加而消失。因此,目前认为神经元丢失是衰老脑的特征之一,但还不清楚这种丢失是否具有选择性。

对亚细胞结构的分析获得了新的发现,科特曼 (Cotman, 1979) 在鼠的齿状核颗粒细胞层中没有看到随年龄增长的神经元丢失,但在此区域中轴突-轴突型和轴突-胞体型突触数量减少了25—30%。海因兹 (Hinds) 和 Mcnelly

(1977)对鼠衰老脑的细致研究证实了广泛的树突生长现象,他们在嗅叶中发现,24—27月龄间,每个僧帽细胞 (mitral cell) 树突分布的空间不断增加,与此同时,有部分僧帽细胞丢失,结果导致树突支配空间的相对恒定。27月龄以后,细胞丢失增加,而每个僧帽细胞的树突生长相对减弱,从而使树突占据空间相对缩小。明兹 (Minds) 认为24—27月龄间,僧帽细胞的树突生长是对临近细胞丢失的一种补偿反应。

另外,衰老脑还有以下特征:如,脂褐质的产生与堆积,神经原纤维紊乱 (neurofibrillary tangles),老年空斑 (senile plaques) 形成,星状胶质细胞肥大以及化学组成上的变化 (脂类量减少25%左右,蛋白质量下降28%左右,髓磷脂含量上升)等。

关于衰老脑的生化研究较多,有大量报告指出:衰老脑海马结构中胆碱能神经传导通路活动明显减弱,其原因是胆碱乙酰转移酶活性、毒蕈碱受体结合能力、胆碱吸收、乙酰胆碱酯酶以及乙酰胆碱合成能力等方面的普遍衰退。对中缝核、海马及尾、壳核区域的多巴胺能和5-羟色胺能神经元的研究表明,多巴胺含量减少, H<sup>3</sup>-多巴胺吸收能力降低,对 <sup>3</sup>H-氟哌啶的受体结合能力下降,色氨酸羟化酶活性减弱等。梅辛格 (Messing, 1980) 等实验证明,衰老脑

\* 本文承蒙蓝书成教授审阅,谨此深表谢意。

(26月龄)与年轻(4—5月龄)鼠相比,其皮质、海马、纹状体等区域对<sup>3</sup>H-二氢吗啡的结合能力下降了约29%。米斯拉(Misra, 1980)用<sup>3</sup>H-DHA( $\beta$ -肾上腺能受体拮抗性配体)和<sup>3</sup>H-WB-4101( $\alpha$ 受体拮抗性配体)与皮层神经元膜制剂混合,以测定受体-配体结合能力,结果发现与年轻鼠相比,衰老脑与DHA的特异性结合能力下降了44%,与WB-4101的结合能力也有所降低。另外,有人发现,衰老脑神经元对去甲肾上腺素的重吸收能力下降,儿茶酚胺的合成酶活性减弱,但是,一些降解酶,如单胺氧化酶和儿茶酚胺氧位甲基移位酶活性增加。由此看来,年龄相关的同化作用减弱和异化作用增强是衰老脑的特征。

### 脑衰老与机能障碍

衰老动物在工作效率愈来愈低,主要表现在四个方面:首先是活动能力的下降,如果把衰老鼠放在开阔场合,将表现出活动和探索行为的明显减弱。目前一般认为这种与年龄相关的行为变化与脑内5-羟色胺能神经系统功能有关。也有人认为,间脑多巴胺能系统及海马结构也参与了对此行为的控制。其次,随着年龄的增加,动物感觉反应变得迟钝,对简单的足电震刺激反应能力减弱,对突来的听觉和视觉刺激反应不敏感,感觉刺激反应与5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经通路有关。第三,感觉运动协调性降低,衰老动物依然保持着一些最简单的感觉运动反射活动,如反射性的逃循行为等。但对一些较复杂的运动协调活动就表现出进行性的衰退,譬如,在窄木桥上行走,攀缘物体,从垂直木杆上滑下及游泳等。这种感觉运动协调性是依赖于脑内多巴胺能神经通路的调解,用多巴胺药物阿扑吗啡或L-多巴,能改善衰老鼠的游泳能力。最后,在衰老动物中表现最突出的是学习和记忆能力的衰退,在被动逃避学习实验中发现,衰老鼠往往忘记先前被电震的教训而重蹈覆辙。再如,衰老的鼠确实不能找到在盛有混蚀水的桶中一个水下平台的位置,年轻的鼠在偶然一、二次找到那个平

台之后,每当它们进入水桶就知道向那个平台游去。这种学习和记忆的衰退如用胆碱治疗可以部分恢复。近期的报告指出,胆碱和吡乙酰胺结合治疗可以取得更好的效果。这些结论有力地支持了海马胆碱能神经通路与学习和记忆有关的观点。

### 脑衰老机理的研究

脑衰老过程受到许多因素的控制,其进行性并常伴有病理变化,增加了对其机理研究的困难。但是,经过多年的努力,神经生物学家们还是找到了一些与脑衰老有关的细胞、亚细胞和分子水平上的衰老机理。

#### (一) 细胞膜粘度在脑衰老中的作用

在细胞膜中,蛋白质活性及功能的发挥很大程度上取决于膜脂粘度。对每种膜蛋白来说,只有在特定的膜脂粘度范围内才能发挥最佳的效能。因此,膜粘度的任何改变,那怕是很微弱的,也会导致细胞膜表面特性的变化,譬如受体、酶系统、载体以及抗原特性等。实际上,在正常情况下,膜脂粘度不时地发生着瞬间的可逆变化,如在膜电位变化、Ca<sup>2+</sup>结合、激素作用等情况下。另一方面,膜脂粘度也可能发生长期的变化,如在细胞分化期间、病理环境(过度紧张、酒精中毒)和衰老过程中,这时膜粘度变化是进行性的,累积的,当超过一定的阈值则变成不可逆性的。

在衰老动物中,由于神经细胞膜粘度的增加影响了神经递质受体功能的发挥。这方面有精辟的实验依据,粗制的突触体膜(crude synatosomal membrane CSM)的粘度可以通过孵育液中胆固醇或卵磷脂的含量调制。胆固醇增加膜脂粘度,卵磷脂则使之降低。研究证明,粘度增加,鸦片受体及5-羟色胺受体的结合能力也随之增加,然而,当达到一定水平后,如果粘度继续增加,受体结合能力便开始下降。对每种受体类型,引起结合能力下降的膜脂粘度水平不同,在此之前结合能力的变化是可逆的,超过此水平则变成不可逆的。取自衰老动物的CSM往往表现出过高的膜脂粘度。膜脂粘度

过高影响受体功能可能有三种机制(1)磷脂包围了受体使之被阻塞;(2)受体被埋入膜内不能与配体结合或发生构象变化;(3)被固定在膜上的过度暴露的受体易被水解酶降解。

膜脂粘度过高也影响膜内磷酸化过程。取自衰老动物的 CSM 其 CAMP 依赖性磷酸化作用明显减弱;体外实验证明,高的粘度能使在 CAMP 依赖性磷酸化中起重要作用的一些激酶成分从膜中脱落。

## (二) 激素在脑衰老中的作用

肾上腺皮质类固醇激素长期地影响着成年鼠的海马结构并与衰老有关。这一假说的提出是因为体内皮质类固醇水平的升高能在许多方面加速脑的非神经元性衰老(由胶质细胞引起的)和海马中含有大量的皮质类固醇受体。实验指出,星状胶质细胞的反应与循环血浆中皮质类固醇的水平有关,如果将衰老鼠维持在较高水平上 6—7 个月,与同龄对照组比较,星状胶质细胞有较强的反应。反之,如果对衰老鼠施肾上腺切除术并维持在低皮质类固醇水平,发现海马中神经元密度较高且胶质细胞的病变较少。另据报道,在长期肾上腺切除(或低皮质类固醇含量)的衰老鼠中,神经元突触末梢的平均尺寸增加小于正常同龄鼠。因此推测,肾上腺皮质类固醇激素影响着脑内结构的重组、生长以及病理变化。最近发现促肾上腺皮质激素(ACTH)能降低从衰老鼠皮层及海马中分离出来的 CSM 的膜脂粘度并达到年轻鼠的粘度水平,由此暗示 ACTH 及肾上腺皮质类固醇激素在脑衰老中的作用机理。

另外,布拉韦(Brawer)等发现在成熟雌鼠的海马弓状核中,雌激素能对其中的胶质细胞产生影响,其作用十分相似于皮质类固醇激素在海马中诱导的结果。

## (三) 突触膜在脑衰老中特性变化及作用

隆德弗利得(Londflied)等最早研究了鼠海马 CA<sub>1</sub> 区向 CA<sub>1</sub> 区锥体神经元顶树突投射的单突触通路,他们注意到,在衰老的鼠中,海马突触的频率强化(frequency potentiation,即在重复电刺激时神经反应的增长)能力下降。

他们认为这是由于突触功能的特异性减弱所造成的,而且主要集中在突触前膜的变化上。实验证明,血浆中高的 Mg<sup>2+</sup> 含量能逆转衰老动物的频率强化的变化,相反高的 Ca<sup>2+</sup> 含量则加剧这种变化。高 Mg<sup>2+</sup> 的作用是通过拮抗 Ca<sup>2+</sup> 内流实现的。因此,设想衰老动物的突触前膜在去极化时 Ca<sup>2+</sup> 内流过多,并在某种程度上使神经末梢动员递质的能力减弱;另一方面,突触末梢对 Ca<sup>2+</sup> 缓冲能力减弱,膜内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,高浓度的 Ca<sup>2+</sup> 引起频率强化能力的下降和其它生理变化,并有可能成为导致神经元溃变的重要因素。

## 改变脑衰老进程

脑衰老特征及机理的研究有助于实现对脑衰老进程的改变。这方面已有了不少尝试,例如,根据衰老早期膜脂粘度的变化是可逆的,给衰老鼠喂食一种脂混合物,称为活性脂(active lipids, AL),其含有卵磷脂、胺脂酰乙醇胺和其它磷脂,持续 2—4 周的饲养能明显地降低神经元的膜脂粘度,并伴有被破坏了膜功能的部分恢复,如受体活性及 cAMP 依赖性磷酸化作用等。再如,给衰老鼠食用含高 Mg<sup>2+</sup> 的饲料以提高血浆中 Mg<sup>2+</sup> 含量至 4—5 毫克/分升(正常值为 2.0 毫克/分升),经过一段时间后,其迷宫学习能力有所恢复,有的甚至能达到年轻鼠的水平,这时对海马的电生理测试表明其先前丧失的一些生理活动又重新出现。

对脑衰老特征的认识还使新兴的脑组织移植技术有的放矢。例如,已知在学习与记忆中海马是重要的脑区,衰老动物海马胆碱能神经通路功能衰退,这样我们就可以筛选胚性神经组织中胆碱能神经元,并将其植入海马区域,移植细胞在脑内存活并长出纤维支配靶细胞,从而使动物的学习和记忆能力恢复到正常水平。这方面的研究已经相当成功,盖奇(Gage)等曾把胚胎的中隔移植体植入十二只衰老鼠脑内,其中有八只获得成功。再如,衰老鼠在窄木桥上保持平衡的能力很差,常常不能象年轻鼠那样方便地行走,而是紧张地腹卧其上,甚至掉下

来。盖奇将胚胎黑质双侧植入尾、壳核区,12个月后发现其平衡能力有了显著的改善。

目前,用于脑衰老研究中的主要动物是啮齿类鼠、兔等,也有少数食肉类动物,对这些模型的研究所获得的结果还很难肯定完全符合于灵长类或其它脊椎动物。因此,动物模型的建立和评价已经成为脑衰老研究的当务之急。除此之外,我们还要解决以下三个问题(1)短命动物(鼠等)脑的衰老过程是否与长命动物(人)相似,或者说,脊椎动物的脑衰老是否共用着相同的机理;(2)在一个脑区发现的衰老变化能否推演到同一个体的其它脑区;(3)在人或其它动物中,正常的脑衰老是否总伴有 Alzheimer's 型(阿耳茨海默氏或早老性痴呆型)或其它与年龄增长有关的病理变化,即我们能否建立正常的、自然衰老的动物模型,以排除结果分析中次级

病变所带来的贗象。

人类的寿命在延长,相应的老年性痴呆疾患也在上升,据统计,其频率60多岁为2.8%,过80岁竟高达28%,更严重的是老年性功能障碍使众多的老年人处于痛苦之中。但是,我们相信对脑衰老及其机理的研究会给人类带来福音,幻想小说家笔下的“返老还童”也必将成为现实。

#### 主要参考文献

- [1] Dupont, A. et al 1981 Life science 29: 2317-2322.
- [2] Gage, F. H. and Springer, J. E. 1981 Pharmacol. Biochem. Behav. 14:815-821.
- [3] Gispen, W. H. and Jörg Traber 1983 <Aging of the Brain> NEW YORK.
- [4] Keenan, E. J. et al 1980 Fed. Proc. 39: 509.

## 大自然的杰作——三木一体 (封面说明)

秦俊哲

(陕西仪祉农业学校 泾阳)

青岛崂山的太清宫,有许多古老而神奇的植物。门前左侧那棵距今1800年的龙头榆(*Ulmus pumila* L.),树冠覆地一亩,径长40多米。三官殿门两旁的银杏也生活了1000多年。更为引人注目的是,西侧三皇殿院内的汉柏(*Sabina chinensis* (L) Antoine),为汉武帝建元元年(公元前141年)上大夫张帘夫亲手栽植,距今已有2100余年。树干上侧生出两种不同的植物,左是凌霄(*Campsis grandiflora* Loil),右为五倍子(*Rhus chinensis* Mill),三木合为一体,因此,被传为“神树”,并有许多离奇的传说。

其实“三木一体”并非什么“神树”,也不是柏树细胞发生基因突变后生出的不同分枝,也不是寄生或共生的关系,而是这棵古老的柏树在漫长的个体发育后期,由于种种原因形成的。首先,随着树冠的不断扩大,顶部枝叶郁闭,冠下侧枝因光照,营养得不到满足而枯死,并在树干上留下疤痕,这种疤痕的愈合随着树龄的增长而减弱,甚至不能完全愈合。其次,由于树干

连年加粗,形成层逐渐外移,中心部分缺乏氧气、水分及营养的供应,代谢产物的大量沉积,导致心材组织枯死变朽。同时,由于地下部分水平分布的根不断扩展,而垂直分布的根得不到地上部分营养及生长物质的供给,加之通气条件恶化,根际有毒产物日益增多等,使生长受到抑制,最终死亡。久而久之,由于地上与地下部分的整体相关性,树干中心自下而上腐烂变空,顶部枝杆枯死,只有部分侧枝尚能正常生长。这样,由于某种媒介物(风、鸟、昆虫、人类等)的作用,将两种植物的种子传到柏树树干的疤痕处(此处因枯枝落叶被微生物分解,有充足的腐殖质),当水分及其它环境条件适宜时,种子就会萌发、生长,其根便沿着树干内部的腐朽孔道向下延伸,直至地下,并从土壤中吸收水分及无机养料,供上部茎叶生长利用,从而表现出三种植物合为一体的假象。

类似“三木一体”的现象,在进入衰老期的  
(下转第46页)