

·基础医学·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.11.0227

# 低氧环境对神经可塑性的影响及所致认知功能障碍的研究进展

冯江鹏, 李生花\*

(青海大学 医学部 基础医学部, 中国青海 西宁 810016)

**摘要:** 认知功能包括学习、记忆、注意和反应能力等, 而低氧条件容易引起学习记忆能力的损伤。神经元是各种信号传递的重要依托, 神经突触是传递各种信号的关键部位, 神经可塑性(neuroplasticity)若发生障碍, 会影响神经元信息传递的完整性和准确性, 从而影响到认知功能。在各种低氧环境下, 低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和积累, 凋亡相关因子、tau 蛋白及 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )的异常等, 均会对大脑皮质和海马等造成损伤, 从而影响神经可塑性, 继而引起学习记忆障碍。目前, 低氧致人学习记忆功能障碍的机制还不明确。本文主要就低氧致学习记忆功能障碍的发生机制及低氧对神经可塑性影响的研究进展予以综述, 以期梳理低氧致学习记忆功能障碍的可能影响因素, 并为相关机制的研究提供新的思路。

**关键词:** 低氧; 学习记忆障碍; 神经可塑性; 机制

中图分类号: Q427, R749.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)05-0408-06

## Research Progress of the Effect of Hypoxia Environment on Neuroplasticity and Cognitive Dysfunction

FENG Jiangpeng, LI Shenghua\*

(Department of Basic Medicine, Medical College, Qinghai University, Xining 810016, Qinghai, China)

**Abstract:** Cognitive functions include learning, memory, attention, and reaction abilities. Learning and memory abilities are easily damaged under low oxygen conditions. Neurons are basic working units for transmission of various signals, and synapses are critical parts in signal transmission. If neuroplasticity is impaired, the integrity and accuracy of neuronal information transmission will be affected, thereby affecting cognitive function. In various low oxygen environments, the production and accumulation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and reactive oxygen species (ROS), and the abnormality of apoptosis-related factors, tau proteins and amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ), can all cause damage to the cerebral cortex and hippocampus, affecting neural plasticity and leading to learning and memory impairments. Currently, the mechanism of low oxygen-induced learning and memory impairment is not yet clear. Herein, the research progress in the mechanism of hypoxia-induced learning and memory impairments and the impact of low oxygen on neural plasticity are reviewed, so as to reveal the possible influencing factors of hypoxia-induced learning and memory dysfunction and provide new ideas for related research.

**Key words:** hypoxia; learning and memory impairment; neuroplasticity; mechanism

(Life Science Research, 2023, 27(5): 408-413)

低氧(hypoxia)是组织因氧气供给不足或利用障碍, 而导致的组织代谢、功能和形态结构发生异

常的病理过程。在各种低氧条件下脑及其功能会受到损伤。学习和记忆是脑的高级功能之一, 其

收稿日期: 2022-11-16; 修回日期: 2023-01-12; 网络首发日期: 2023-04-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974283)

作者简介: 冯江鹏(1996—), 男, 甘肃酒泉人, 硕士研究生, E-mail: 320834878@qq.com; \*通信作者: 李生花(1966—), 女, 青海西宁人, 教授, 硕士生导师, 主要从事高原低氧神经与心血管生理学方面的研究, E-mail: lshs@126.com。

实质是神经信号的转导、编码和翻译等过程的整合,同时也涉及了中枢神经系统的可塑性。记忆根据时间可分为:感觉性记忆、短时记忆和长时记忆,其中短时记忆与神经元之间的环路联系密切相关,长时记忆与脑内蛋白质的合成及新突触联系的建立密切相关。记忆功能障碍是急性低氧暴露期间最常见的症状之一,当氧气的体积分数在15%~16% (海拔2 000~2 700 m的氧气含量)时,便可引发认知功能障碍<sup>[1-2]</sup>。有研究发现,在11%的低氧条件下,SD (Sprague-Dawley)大鼠的短时记忆、空间记忆和长时记忆均出现了明显损伤<sup>[3]</sup>。同时,Zhang等<sup>[4]</sup>的研究发现,慢性间歇性低氧会损伤SD大鼠的学习记忆功能,但这种损伤也会在去除低氧条件后得到一定恢复。另外,有研究发现,低温预处理可以降低低氧条件下SD大鼠海马组织中一氧化氮(NO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)的水平,从而对低压低氧引起的空间记忆障碍和神经变性起到预防作用<sup>[5]</sup>,这说明低氧引起的神经损伤和认知障碍与低氧诱导的氧化损伤有关。

神经可塑性(neuroplasticity)由Richard J. Davidson于1992年提出<sup>[6]</sup>,是指脑改变其结构和功能的能力,其结构可塑性和功能可塑性可介导技能与知识学习,前者参与大脑脑区体积、灰质比例以及突触的变化;后者为依赖于活动的可塑性,在技能学习中获取记忆,同时也参与认知和知觉过程。目前,在神经科学领域中,针对结构性神经可塑性的研究较多<sup>[7]</sup>。关于依赖于活动的可塑性,其生理形式中涉及突触的形式称为突触可塑性。突触可塑性的产生有多种原因,例如:突触中释放的神经递质数量的变化,细胞对神经递质的反应效率的变化。1893年,Eugenio Tanzi首次提出通过特定的学习或实践,神经元通路中的重复活动会产生增生,从而强化已有的连接;受此假设的启发,其学生Ernesto Lugaro将可塑性这一术语应用到了Tanzi所设想的与实践相关的突触变化中,并增加了突触传递的化学性质的联想,这也成为了后来研究者发现突触可塑性变化与学习和记忆之间联系的理论基础<sup>[8]</sup>。

在低氧环境下,神经可塑性会发生变化。有研究发现,宫内缺氧会导致幼年SD大鼠海马CA3区的突触素(synapsin, SYN)表达减少<sup>[9]</sup>。Zhang等<sup>[4]</sup>的研究认为,慢性间歇性缺氧下减少的SYN可能间接反映了海马CA3区结构的变化,而且该

研究认为学习记忆能力的下降还与低氧诱导的突触数量的减少有关。另外,有研究发现,接受产前缺氧的20~30日龄Wistar大鼠,其海马CA3~CA1区突触中的基础突触传递受到了明显的干扰,同时海马在长时程增强(long-term potentiation, LTP)方面也有着显著的下降,并伴有N-甲基D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体亚型2B (NMDA receptor 2B, NR2B)水平的显著下降和海马CA1区突触蛋白阳性树突棘数量的减少,这些变化导致Wistar大鼠在新物体识别测试中表现出严重的学习记忆缺陷<sup>[10]</sup>。尽管如此,低氧致认知功能障碍和神经可塑性变化的具体机制目前仍不明确。因此,本文将从以下几个方面对低氧致学习记忆功能障碍的发生机制以及低氧对神经可塑性的影响进行阐述,以期后续相关研究提供参考。

## 1 神经系统能量代谢

### 1.1 低氧诱导因子-1

大脑约80%的能量都被神经元消耗,神经元活动依赖于能量底物和氧气的充足供应,当氧饱和度降低时,能量代谢就会发生障碍,其诱导产生的ROS、活性氮等会致使大脑皮质和海马等脑区的结构与功能受损,最终引起机体记忆和认知功能障碍<sup>[11-12]</sup>。低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)在上述过程中扮演了重要的角色。HIF-1是目前已知最重要的低氧信号调节因子,是由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成的异二聚体,其中HIF-1 $\alpha$ 通过对氧利用率变化的极端敏感性而发挥调节作用,在常氧条件下,HIF-1 $\alpha$ 会被脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟基化,继而被泛素-蛋白酶水解复合体降解,而在低氧条件下, $\alpha$ 亚基会和 $\beta$ 亚基形成有活性的HIF-1,从而参与多种基因的转录调节<sup>[13]</sup>。在不同的低氧条件下,HIF-1 $\alpha$ 的表达量不同,从高至低依次为:间歇性低氧、持续低氧、正常氧,认知功能受影响的程度亦是如此<sup>[14]</sup>。相关研究报道,妊娠晚期的SD大鼠缺氧会增加子代大鼠海马HIF-1 $\alpha$ 、NMDA受体亚型2A (NMDA receptor 2A, NR2A)和谷氨酸离子型受体AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)型亚单位2 (GluR2)的表达,同时会降低磷酸酶及张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达;低氧条件下HIF-1 $\alpha$ 的激活和PTEN的转录下调影响了神经

可塑性,从而导致子代出现自闭症样行为和学习记忆功能的损伤<sup>[15]</sup>。

有研究显示:间歇性低氧会使野生型小鼠海马 CA1 区神经突触上的 NMDA 受体表达下调, LTP 减弱,同时伴有学习记忆能力的下降,但在给予抗氧化治疗后这种现象得到缓解;而 *HIF-1 $\alpha$*  基因杂合子(*HIF-1 $\alpha$ <sup>+/+</sup>*)小鼠的 NMDA 受体表达并没有下调, LTP 正常,且学习记忆能力的损伤也并不明显。这提示 *HIF-1 $\alpha$*  参与了神经可塑性的调控,并且这种调控与 *HIF-1 $\alpha$*  介导的氧化应激反应有关<sup>[16]</sup>。这是因为 *HIF-1 $\alpha$*  可促进以 NADPH 氧化酶为主的氧化还原反应,并产生大量的 ROS,而后者可引起海马组织发生氧化应激反应,并下调 NMDA 受体亚型 1 (NMDA receptor 1, NR1) 的表达,在这些因素的作用下,神经可塑性受损,从而导致空间记忆障碍<sup>[17]</sup>。ROS 还能够促进人体衰老,诱发神经退行性疾病,其机制被称为“自由基衰老理论”,主要原因是 ROS 可通过其介导的自噬激活促进低氧诱导的海马神经元凋亡程序,从而致使神经细胞凋亡<sup>[18]</sup>。另外, ROS 等氧自由基也会引起兴奋性神经递质谷氨酸的过度释放,从而诱发神经毒性反应,影响 LTP;同时,被谷氨酸激活的 NMDA 受体会引起  $\text{Ca}^{2+}$  的流入,而增加的 ROS 等自由基和  $\text{Ca}^{2+}$  又会促进 tau 的磷酸化增加,从而引起细胞微管的不稳定和神经元的损伤<sup>[19]</sup>。

## 1.2 线粒体

低氧环境下线粒体损伤的同时也伴有神经可塑性的变化,如间歇性缺氧下的大鼠,其神经元线粒体出现肿胀、空泡变性和嵴消失,细胞质的电子密度增加,核染色质浓缩并向核膜附近聚集,粗面内质网排列紊乱并发生脱颗粒,突触结构分界不清,突触小泡稀疏。与此同时,大鼠还表现出学习记忆障碍<sup>[20]</sup>。研究显示,在间歇性低氧条件下,SD 大鼠穿越水迷宫平台的次数较常氧组明显减少,并且跨越目标象限的时间占整个游泳时间的百分率较常氧组也明显减少<sup>[20]</sup>。另有研究发现,慢性间歇性低氧条件下的 SD 大鼠出现了强烈的突触可塑性变化,表现在靠近突触的线粒体平均长度和面积显著减少,且其电子传递链(electron transport chain, ETC)的酶活性和膜电位也始终处于较低态,这提示线粒体的活性也降低了<sup>[21]</sup>。

研究报道,低氧环境下过量的 ROS 参与了  $\beta$  淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )诱导的钙稳态失调,并触发神经变性,而其根本原因就是线粒

体功能的损伤<sup>[22]</sup>。在 ROS 的刺激下,突触前膜上的钙通道开放,使得来自细胞外的  $\text{Ca}^{2+}$  流激活胞质磷脂酶 A2,从而导致花生四烯酸的产生,而花生四烯酸的氧化代谢又会产生 ROS,继而导致线粒体的损伤加剧;同时,基质中的  $\text{Ca}^{2+}$  过量还可触发线粒体膜上的线粒体通透性转换孔打开,导致线粒体膜电位(mitochondrion membrane potential, MMP)崩溃,从而进一步加剧线粒体的损伤<sup>[23]</sup>。

此外,慢性低压低氧暴露还会导致 SD 大鼠海马神经元线粒体中的脂褐素(神经元衰老的标识物)沉积,从而引起线粒体结构损伤,同时突触相关蛋白-25 (synaptosomal associated protein 25, SNAP-25)下调,而 SNAP-25 的强表达可能与突触后囊泡的胞吐过程以及海马的突触可塑性相关,这提示在低氧诱导的学习记忆障碍中,线粒体损伤还涉及了神经可塑性的变化,同时也诱导了海马神经元的加速衰老<sup>[24-25]</sup>。

## 2 神经递质及其受体

### 2.1 兴奋性神经递质

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,在学习记忆及突触可塑性中发挥作用<sup>[26]</sup>。John Olney 首次证明了过量的谷氨酸可引发神经元死亡,该过程称为兴奋性毒性<sup>[27]</sup>。这与低氧条件下谷氨酸引起的 ROS 大量产生有关,这些 ROS 会刺激  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加,从而进一步诱导 ROS 的产生,继而引起氧化应激反应的发生。同时,ROS 还会引起脂质过氧化和 Bcl-2/Bax 稳态失衡,继而触发内、外源性的细胞凋亡<sup>[28]</sup>。另外,从陈健等<sup>[29]</sup>和 Zhao 等<sup>[30]</sup>的研究可以推测出:低氧条件下大鼠脑内谷氨酸的合成并未受到持续的影响,因此,低氧引起的谷氨酸毒性或其对兴奋性递质的影响主要在于低氧影响了谷氨酸受体。有研究发现,慢性低压低氧暴露下的 SD 大鼠表现出海马和皮质神经元受损,凋亡蛋白胱天蛋白酶(caspase)-3 的表达和细胞凋亡增加, NMDA 受体和 AMPA 受体的表达显著增加,同时机体出现明显的认知障碍<sup>[31]</sup>。

此外,低氧下增多的 ROS 还会引起突触前谷氨酸释放增多<sup>[32]</sup>。而过量的胞外谷氨酸会持续刺激突触后膜上的 NMDA 受体和 AMPA 受体,导致  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^{+}$  的过度流入,并激活细胞死亡级联反应,与此同时,ATP 的生成减少,逆向转运蛋白和  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 的功能下降,这些会触发钙诱导的钙超载反应,使得线粒体结构遭到破坏,神经元受损,从

而影响突触可塑性<sup>[23]</sup>。

## 2.2 抑制性神经递质

$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中广泛分布的抑制性神经递质,约 50%的中枢突触都以 GABA 为递质,其受体分为 GABAA、GABAB 和 GABAC 3 种类型<sup>[33]</sup>。有研究显示,在低压低氧下,大鼠海马 CA3 区的 GABA 含量会明显降低,且 GABA 表达水平的下降与氧含量的降低呈正相关<sup>[34-35]</sup>。随着低氧暴露状态的持续进行,大鼠海马组织中的 GABAB1 受体表达量逐渐减少,并伴有学习和记忆能力的下降,但在给予抗缺氧药物干预后,GABAB1 受体的表达量出现上调,同时记忆蛋白叉头盒蛋白 P2 (fork-head box P2, FOXP2)的表达也出现上调,且学习记忆能力得到改善<sup>[36]</sup>,这说明 GABA 或其受体的减少会影响学习和记忆能力。但也有报道认为,GABAA 受体水平无论上调或下调都会使记忆力减退<sup>[37]</sup>。另外,GABA 及其受体的增加或减少对学习记忆功能的影响可能还涉及到  $A\beta$  蛋白的水平,这是因为  $A\beta$  可以与谷氨酸能和 GABA 能神经元突触结合,并且会在谷氨酸能和 GABA 能的 APP/PS1 转基因小鼠原代神经元中积累<sup>[38]</sup>。

## 3 神经细胞凋亡相关因子

细胞凋亡是在许多因子参与作用下的自我凋亡过程,这些因子主要包括 Bcl-2 家族、p53 基因和 caspase 家族,其中,Bcl-2 家族可调节细胞凋亡的进程;p53 基因可在 G1 期监视细胞基因组 DNA 的完整性;在 caspase 家族中,caspase-2、caspase-8、caspase-9 和 caspase-10 参与细胞凋亡的起始,caspase-3、caspase-6 和 caspase-7 则参与细胞凋亡的执行<sup>[39]</sup>。以往的研究表明,低氧条件会引起神经元凋亡增加。究其机制,最近的研究认为,可能是低氧条件下 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)的降低触发了自噬激活,从而引起海马神经元的凋亡<sup>[18]</sup>。

张晓岩等<sup>[40]</sup>通过实验发现,高原缺氧可引起 SD 大鼠海马 p53 基因表达和细胞凋亡,但给药西红花苷可以调节 P53 信号,从而保护海马神经细胞并改善其功能。有研究显示:在低氧条件下,SD 大鼠的海马神经元出现形态学损伤,并伴有行为能力缺陷;相较正常对照组,低氧组中凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease-activating factor 1, Apaf-1)、HIF-1 $\alpha$ 、caspase-3、裂解 caspase-3、Bax

和细胞色素 c (cytochrome c, cyt c)的蛋白质水平均呈现增加,同时丙二醛(malondialdehyde, MDA)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)的水平也增加,但谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平降低<sup>[41]</sup>。

## 4 Tau 蛋白和 $\beta$ 淀粉样蛋白

Tau 蛋白是含量最高的微管相关蛋白,是神经细胞的重要成分,其发生异常会影响神经递质向神经突触的流动和释放。有研究发现,低氧可诱导 SD 大鼠的 tau 蛋白过度磷酸化,并引起记忆功能障碍;该研究认为 tau 蛋白磷酸化的增加是由于 Tyr216 磷酸化的糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )的激活和 Tyr307 磷酸化的蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)的失活<sup>[42]</sup>。另有报道指出,tau 蛋白的过度磷酸化多与 GSK-3 $\beta$  和 PP2A 的不平衡调节相关,而且过度磷酸化的 tau 蛋白还会在神经元中发生缠结和聚集<sup>[43]</sup>。王翔等<sup>[44]</sup>的研究发现,过度磷酸化的 tau 蛋白不仅会诱导神经元的凋亡增加,还会抑制干细胞转化为神经元,从而引起 SD 大鼠的学习和短期记忆障碍。林杭等<sup>[45]</sup>报道,tau 蛋白的过度磷酸化会显著减少 SD 大鼠海马神经元的 AMPA 受体数量,从而导致 AMPA 受体在突触后膜上的运输异常,继而引起认知功能障碍。此外,tau 蛋白的过度磷酸化还会增加脑内  $A\beta$  的沉积<sup>[46]</sup>。

$A\beta$  是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)水解而来,可通过多种细胞产生,在细胞基质中沉积后具有很强的神经毒性作用。有研究发现,在低氧条件下, $A\beta$  表达增加的同时, $A\beta$  的两种降解酶,即脑啡肽酶和内皮素转化酶的表达会降低<sup>[47]</sup>。 $A\beta$  水平的增加会促进氧化应激的发生。Aghsami 等<sup>[48]</sup>发现,对大鼠给药  $A\beta$  后,其硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive species, TBARS)水平显著升高,引起线粒体产生 ROS,并伴有线粒体肿胀、外膜损伤和 cyt c 的释放,同时硫醇、巯基和还原铁的还原抗氧化能力以及 MMP 的水平降低。此外, $A\beta$  的沉积还会导致海马 LTP 的损伤,从而影响神经可塑性<sup>[49]</sup>。

研究报道,APP 既可通过与神经元上特异性氯化钾(K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>)共转运蛋白 KCC2/SLC12A5 相互作用,发挥突触后 GABA 能抑制作用,也可通过与代谢型 GABAB 1a 受体(GABAB R1a)的 sushi 结构域结合形成复合物,转运至轴突突触前膜;另

外,分泌酶裂解产生的分泌型 APP 还可作为 GAB-AB R1a 对的结合配体,调节突触前囊泡的释放<sup>[50]</sup>。此外,Olajide 等<sup>[51]</sup>的研究表明,  $A\beta_{1-42}$  可通过同时激活含有 NR2A 和 NR2B 的 NMDA 受体的机制,损坏内嗅皮层中的谷氨酸能传递,这说明  $A\beta$  可以通过与谷氨酸能和 GABA 能神经元间的相互作用影响学习和记忆。

## 5 总结与展望

综上所述,目前低氧致认知功能障碍的机制研究主要集中在低氧条件下 HIF-1 表达增加引起的 ROS 和其他氧自由基物质的积累所引发的氧化应激作用、神经递质及其受体在低氧下的变化、低氧诱发的神经细胞凋亡以及 tau 蛋白和  $A\beta$  的异常。这些因素均参与了低氧下神经可塑性的变化,而且,低氧引起的认知功能障碍并非某个因素单一作用的结果,而是多个因素共同所致。此外,作为空间定位系统基础的海马位置细胞和内嗅皮层中的网格细胞在空间记忆形成中也发挥着关键作用<sup>[52-53]</sup>。Long 等<sup>[54]</sup>在海马-内嗅皮层介导的经典空间定位系统之外的躯体感觉皮层中又发现了新的大脑“GPS”(global position system),并且在该皮层发现了与空间选择相关的细胞放电,同时在该脑区发现了位置细胞、头方向细胞、边界细胞、网格细胞和连接细胞的存在。但对于低氧条件下,上述各细胞集群所受的影响,却罕有相关报道,因此,探索上述各细胞集群在各种低氧条件下的活动性及其在相应脑区中的分布变化,或是一种探索低氧与认知之间联系的新方式。另外,活性调节细胞骨架蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)在当前被认为是突触可塑性、记忆和认知灵活性的关键调节因子, LTP 与长时程抑制(long-term depression, LTD)便由其不同的寡聚形式决定<sup>[55]</sup>,因此,探索其在低氧条件下所受的影响,对于进一步揭示认知过程的分子机制有着重要意义。这也表明,低氧环境下学习记忆功能障碍的发生机制可能存在着更多且更复杂的影响因素。但相信随着探索的不断深入,其机制会越来越明确。这对于认识高原低氧环境对认知功能的影响以及相关药物的开发具有深远的意义。

## 参考文献(References):

[1] 李文英,余鸿.大鼠海马神经元参与学习记忆能力的机制及

影响因素的研究进展[J].四川解剖学杂志(LI Wenyong, YU Hong. Progress of research on rat hippocampal neurons involved in learning and memory mechanisms and influencing factors[J]. Sichuan Journal of Anatomy), 2012, 20(1): 32-35.

- [2] QAID E Y A, ZAKARIA R, SULAIMAN S F, *et al.* Insight into potential mechanisms of hypobaric hypoxia-induced learning and memory deficit: lessons from rat studies[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2017, 36(12): 1315-1325.
- [3] QAID E Y A, ZAKARIA R, MOHD YUSOF N A, *et al.* Tualang honey ameliorates hypoxia-induced memory deficits by reducing neuronal damage in the hippocampus of adult male Sprague Dawley rats[J]. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 17(5): 555-564.
- [4] ZHANG F, TIAN Z, PENG S F, *et al.* Exposure to intermittent hypoxia impairs learning and memory ability in rats[J]. *Sleep and Biological Rhythms*, 2018, 16(3): 331-336.
- [5] RANJAN R, AMITABH, PRASAD D N, *et al.* Hypothermic preconditioning attenuates hypobaric hypoxia induced spatial memory impairment in rats[J]. *Behavioural Brain Research*, 2022, 416: 113568.
- [6] GOLEMAN D, DAVIDSON R J. *Altered Traits: Science Reveals How Meditation Changes Your Mind, Brain, and Body*[M]. New York: Avery, 2017: 40-41.
- [7] CHANG Y M. Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014, 8: 35.
- [8] BERLUCCHI G, BUCHTEL H A. Neuronal plasticity: historical roots and evolution of meaning[J]. *Experimental Brain Research*, 2009, 192(3): 307-319.
- [9] 徐小洁,余鸿.宫内缺氧对幼年大鼠海马 CA3 区 SYN、Jmjd6 的表达与学习、记忆能力的影响[J].卫生职业教育(XU Xiaojie, YU Hong. Effects of intrauterine hypoxia on the expression of SYN and Jmjd6 in hippocampal CA3 region of young rats and their learning and memory abilities[J]. *Health Vocational Education*), 2020, 38(3): 104-106.
- [10] ZHURAVIN I A, DUBROVSKAYA N M, VASILEV D S, *et al.* Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2019, 164: 107066.
- [11] HYDER F, ROTHMAN D L, BENNETT M R. Cortical energy demands of signaling and non-signaling components in brain are conserved across mammalian species and activity levels[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2013, 110(9): 3549-3554.
- [12] LUSHCHAK V I, DUSZENKO M, GOSPODARYOV D V, *et al.* Oxidative stress and energy metabolism in the brain: midlife as a turning point[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(11): 1715.
- [13] LI G F, ZHAO M, CHENG X, *et al.* FG-4592 improves depressive-like behaviors through HIF-1-mediated neurogenesis and synapse plasticity in rats[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 664-675.
- [14] 叶伟凤,陈亮,熊敏,等.不同缺氧方式对大鼠缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及脑源性神经营养因子的表达和认知功能影响[J].医学研究生学报(YE Weifeng, CHEN Liang, XIONG Min, *et al.* Correlation of the expressions of serum hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairment in Wistar rats under different hypoxia conditions[J]. *Journal of Medical Postgraduates*), 2017, 30(6): 569-573.
- [15] WANG W Y, TANG J H, ZHONG M, *et al.* HIF-1 $\alpha$  may play a role in late pregnancy hypoxia-induced autism-like behaviors in offspring rats[J]. *Behavioural Brain Research*, 2021, 411: 113373.

- [16] ARIAS-CAVIERES A, KHUU M A, NWAKUDU C U, *et al.* A role for hypoxia inducible factor 1a (HIF1a) in intermittent hypoxia-dependent changes to spatial memory and synaptic plasticity[J/OL]. *bioRxiv*, 2019 (2019-05-08) [2022-11-12]. <https://doi.org/10.1101/595975>.
- [17] ARIAS-CAVIERES A, KHUU M A, NWAKUDU C U, *et al.* A HIF1a-dependent pro-oxidant state disrupts synaptic plasticity and impairs spatial memory in response to intermittent hypoxia[J]. *eNeuro*, 2020, 7(3): ENEURO.0024-20.2020.
- [18] TAN J, LI M M, MENG X F, *et al.* Autophagy activation aggravates hippocampal neuronal apoptosis caused by intermittent hypoxia[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(Suppl. 1): S55-S70.
- [19] MUÑOZ P, ARDILES Á O, PÉREZ-ESPINOSA B, *et al.* Redox modifications in synaptic components as biomarkers of cognitive status, in brain aging and disease[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2020, 189: 111250.
- [20] 杨宇, 谭胜玉, 张新民, 等. 间歇性缺氧对大鼠认知功能和海马 CA1 区超微结构的影响[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*(YANG Yu, TAN Shengyu, ZHANG Xinmin, *et al.* Effects of intermittent hypoxia on cognition and the ultrastructure in CA1 region of the hippocampus in rats[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*), 2007, 14(3): 157-159, 163.
- [21] KANG J J, FUNG M L, ZHANG K, *et al.* Chronic intermittent hypoxia alters the dendritic mitochondrial structure and activity in the pre-Bötzing complex of rats[J]. *The FASEB Journal*, 2020, 34(11): 14588-14601.
- [22] GODOY J A, LINDSAY C B, QUINTANILLA R A, *et al.* Quercetin exerts differential neuroprotective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and A $\beta$  aggregates in hippocampal neurons: the role of mitochondria[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(9): 7116-7128.
- [23] YAP H M, LYE K L, TAN L T H. Comprehensive insight of neurodegenerative diseases and the role of neurotoxin agents-glutamate[J]. *Progress in Microbes & Molecular Biology*, 2020, 3(1): a0000070.
- [24] BISWAL S, SHARMA D, KUMAR K, *et al.* Global hypoxia induced impairment in learning and spatial memory is associated with precocious hippocampal aging[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2016, 133: 157-170.
- [25] HUSSAIN S, RINGSEVJEN H, SCHUPP M, *et al.* A possible postsynaptic role for SNAP-25 in hippocampal synapses[J]. *Brain Structure and Function*, 2019, 224(2): 521-532.
- [26] 陈艳清, 甄然, 杨璇, 等. 兴奋性氨基酸转运蛋白 2 的研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*(CHEN Yanqing, ZHEN Ran, YANG Xuan, *et al.* Research progress on excitatory amino acid transporter 2[J]. *Journal of Brain and Nervous Diseases*), 2020, 28(11): 715-719.
- [27] GRANZOTTO A, CANZONIERO L M T, SENSI S L. A neurotoxic ménage-à-trois: glutamate, calcium, and zinc in the excitotoxic cascade[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2020, 13: 600089.
- [28] CHANG C H, CHEN K C, LIAW K C, *et al.* Astaxanthin protects PC12 cells against homocysteine- and glutamate-induced neurotoxicity[J]. *Molecules*, 2020, 25(1): 214.
- [29] 陈健, 江莲, 武秀华, 等. 缺氧缺血时新生大鼠脑中谷氨酸含量的变化及与脑损伤的关系[J]. *河北医科大学学报*(CHEN Jian, JIANG Lian, WU Xiuhua, *et al.* Effect of hypoxia-ischemia on glutamate in brain of neonatal rats and its damage[J]. *Journal of Hebei Medical University*), 2004, 25(1): 22-24.
- [30] ZHAO Y W, LIANG L, LIU G H, *et al.* The effects of short time hyperoxia on glutamate concentration and glutamate transporters expressions in brain of neonatal rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2021, 758: 136013.
- [31] JI W Z, ZHANG Y Q, GE R L, *et al.* NMDA receptor-mediated excitotoxicity is involved in neuronal apoptosis and cognitive impairment induced by chronic hypobaric hypoxia exposure at high altitude[J]. *High Altitude Medicine & Biology*, 2021, 22(1): 45-57.
- [32] 董毅. 自由基在缺氧引起突触前谷氨酸释放增加中的作用和机制[D]. 上海: 复旦大学(DONG Yi. The Mechanism of Free Radical in the Increase of Glutamate Release during Hypoxia[D]. Shanghai: Fudan University), 2010.
- [33] 王涛.  $\gamma$ -氨基丁酸饲用价值研究进展[J]. *中国畜牧杂志*(WANG Tao. The research process of  $\gamma$ -aminobutyric acid feeding value[J]. *Chinese Journal of Animal Science*), 2010, 46(6): 61-63.
- [34] KANDIKATTU H K, DEEP S N, RAZACK S, *et al.* Hypoxia induced cognitive impairment modulating activity of *Cyperus rotundus*[J]. *Physiology & Behavior*, 2017, 175: 56-65.
- [35] WOOD J D, WATSON W J, DUCKER A J. The effect of hypoxia on brain gamma-aminobutyric acid levels[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1968, 15(7): 603-608.
- [36] 李晓娜, 汪晓筠, 朱艳媚, 等. 盐酸川芎嗪通过干预 GABAR 和 FOXP2 的表达保护低压低氧大鼠学习记忆[J]. *中国药理学通报*(LI Xiaona, WANG Xiaojun, ZHU Yanmei, *et al.* Tetramethylpyrazine protects learning memory of hypoxic hypoxia rats through interfering expression of GABA receptor and FOXP2[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*), 2017, 33(9): 1285-1290.
- [37] 袁水霞, 李霞, 于萍. 脑内 GABA 受体在学习记忆中的作用[J]. *首都师范大学学报(社会科学版)* (YUAN Shuixia, LI Xia, YU Ping. The role of GABA receptors in learning and memory in the brain[J]. *Journal of Capital Normal University (Social Sciences Edition)*), 2009(S4): 156-160.
- [38] WILLÉN K, SROKA A, TAKAHASHI R H, *et al.* Heterogeneous association of Alzheimer's disease-linked amyloid- $\beta$  and amyloid- $\beta$  protein precursor with synapses[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 60(2): 511-524.
- [39] 李冬玲. 细胞凋亡相关因子的研究进展[J]. *潍坊学院学报*(LI Dongling. Recent advances of study on the factors in cell apoptosis[J]. *Journal of Weifang University*), 2005, 5(2): 104-107.
- [40] 张晓岩, 张先钧, 贾炜, 等. 西红花苷对急性高海拔低氧条件大鼠海马 P53 表达及凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*(ZHANG Xiaoyan, ZHANG Xianjun, JIA Wei, *et al.* Effect of crocin on expression of P53 and apoptosis in hippocampus under hypoxia at high altitude in rats[J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2017, 37(1): 1-3.
- [41] HOU Y, WANG X B, CHEN X R, *et al.* Establishment and evaluation of a simulated high altitude hypoxic brain injury model in SD rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 19(4): 2758-2766.
- [42] ZHANG C E, YANG X F, LI L Y, *et al.* Hypoxia-induced tau phosphorylation and memory deficit in rats[J]. *Neuro-Degenerative Diseases*, 2014, 14(3): 107-116.
- [43] MA R H, ZHANG Y, HONG X Y, *et al.* Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2017, 37(3): 307-312.
- [44] 王翔, 胡家劭. 过度磷酸化 tau 蛋白抑制海马 DG 区神经元的发生[J]. *湖北科技学院学报(医学版)* (WANG Xiang, HU Jiashao. Hyperphosphorylation tau inhibits neurogenesis in the DG region of hippocampus[J]. *Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences)*), 2016, 30(5): 378-380, 461.
- [45] 林杭, 王伟文, 李薇, 等. Tau 蛋白过度磷酸化对突触后膜 AMPA 受体数量及功能的影响[J]. *中国老年学杂志*(LIN Hang, WANG Weiwen, LI Wei, *et al.* Effect on receptor number and function of AMPA by dephosphorylated tau protein[J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2013, 33(21): 5364-5366.

- [65] KIM M, JEON K, SHIN S, *et al.* Melanogenesis-promoting effect of *Cirsium japonicum* flower extract *in vitro* and *ex vivo*[J]. International Journal of Cosmetic Science, 2021, 43(6): 703-714.
- [66] HWANG Y S, OH S W, PARK S H, *et al.* Melanogenic effects of maclurin are mediated through the activation of cAMP/PKA/CREB and p38 MAPK/CREB signaling pathways[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 9827519.
- [67] ENKHTAIVAN E, LEE C H. Role of amine neurotransmitters and their receptors in skin pigmentation: therapeutic implication[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8071.
- [68] LOITE U, RAAM L, REIMANN E, *et al.* The expression pattern of genes related to melanogenesis and endogenous opioids in psoriasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(23): 13056.
- [69] ÜSTÜN Y, REIBETANZ M, BRACHVOGEL B, *et al.* Dual role of laminin-511 in regulating melanocyte migration and differentiation[J]. Matrix Biology, 2019, 80: 59-71.
- [70] 孙超, 雷铁池. 真皮乳头细胞促毛发生长和黑素生成的分子调节机制研究进展[J]. 中国医学科学院学报(SUN Chao, LEI Tiechi. Updated molecular regulation of hair growth and pigmentation by dermal papilla cells[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae), 2021, 43(4): 607-611.
- [71] SAMUELOV L, SPRECHER E, SUGAWARA K, *et al.* Topobiology of human pigmentation: P-cadherin selectively stimulates hair follicle melanogenesis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2013, 133(6): 1591-1600.
- [72] BEJAOU M, VILLAREAL M O, ISODA H. 3,4,5-Tri-*O*-caffeoylquinic acid promoted hair pigmentation through  $\beta$ -catenin and its target genes[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 175.
- [73] 窦金金, 瑞雪, 张喜武. 白发病发病机制及中医药治疗现状[J]. 中医药导报(DOU Jinjin, RUI Xue, ZHANG Xiwu. Research progress on the effect of traditional Chinese medicine on white hair disease and its mechanism[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology), 2021, 27(10): 118-126.
- [74] 王瑞. 一种具有乌发功能的益生菌植物发酵产品和制备方法(WANG Rui. Probiotic plant fermentation product promoting hair pigmentation and preparation method thereof): CN202011460-024.7[P]. 2021-08-24.
- [75] 李东杰, 姜承贤, 庆瑞娟, 等. 葡萄球菌属菌株及其用途(LI Dongjie, JIANG Chengxian, QING Ruijuan, *et al.* *Staphylococcus* strains and uses thereof): CN202010487042.8[P]. 2021-03-05.
- [76] TOBIN D J. Aging of the hair follicle pigmentation system[J]. International Journal of Trichology, 2009, 1(2): 83-93.

## (上接第 413 页)

- [46] 李建军, 李柱一, 李宏增, 等. Tau 蛋白过度磷酸化对脑淀粉样蛋白生成的影响[J]. 临床神经病学杂志(LI Jianjun, LI Zhuyi, LI Hongzeng, *et al.* Effect of hyperphosphorylated tau protein on the formation of brain amyloid[J]. Journal of Clinical Neurology), 2007, 20(2): 119-121.
- [47] NALIVAEEVA N N, FISK L, KOCHKINA E G, *et al.* Effect of hypoxia/ischemia and hypoxic preconditioning/reperfusion on expression of some amyloid-degrading enzymes[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004, 1035(1): 21-33.
- [48] AGHSAMI M, SHARIFZADEH M, SEPAND M R, *et al.* A cAMP analog attenuates beta-amyloid (1-42)-induced mitochondrial dysfunction and spatial learning and memory deficits[J]. Brain Research Bulletin, 2018, 140: 34-42.
- [49] KOMAKI H, FARAJI N, KOMAKI A, *et al.* Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease[J]. Brain Research Bulletin, 2019, 147: 14-21.
- [50] TANG B L. Amyloid precursor protein (APP) and GABAergic neurotransmission[J]. Cells, 2019, 8(6): 550.
- [51] OLAJIDE O J, CHAPMAN C A. Amyloid- $\beta$  (1-42) peptide induces rapid NMDA receptor-dependent alterations at glutamatergic synapses in the entorhinal cortex[J]. Neurobiology of Aging, 2021, 105: 296-309.
- [52] O'KEEFE J, DOSTROVSKY J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat[J]. Brain Research, 1971, 34(1): 171-175.
- [53] HAFTING T, FYHN M, MOLDEN S, *et al.* Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex[J]. Nature, 2005, 436(7052): 801-806.
- [54] LONG X Y, ZHANG S J. A novel somatosensory spatial navigation system outside the hippocampal formation[J]. Cell Research, 2021, 31(6): 649-663.
- [55] ERIKSEN M S, BRAMHAM C R. Molecular physiology of Arc/Arg3.1: the oligomeric state hypothesis of synaptic plasticity[J]. Acta Physiologica, 2022, 236(3): e13886.