

· 综述 ·

发育中脑内糖皮质激素受体表达及作用的研究进展

朱晓华 综述 薄涛 审校

(中南大学湘雅二医院新生儿科, 湖南 长沙 410011)

[中图分类号] R58 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)03-0278-03

内源性糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 是由肾上腺束状带细胞分泌的类固醇激素, 主要包括皮质醇与皮质酮。其中, 人类和大多数灵长类动物的血浆中主要含皮质醇, 而在啮齿动物中以皮质酮为主。在脑内, GCs 主要通过两类受体结合来发挥其效应, 分别为盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 或称 I 型受体, 以及糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 或称 II 型受体。GR 在脑内大多数神经元和神经胶质细胞的细胞浆和细胞核中广泛表达, MR 则仅在边缘系统和嗅脑区的神经元内有高水平表达。MR 与 GCs 的亲合力大约为 GR 的 10 倍。正常基础浓度的 GCs 主要与高亲和力的 MR 结合, 发挥正常的生理调节作用, 应激引起的 GCs 水平增高, 则通过增强与低亲和力的 GR 结合来产生负反馈作用。应激反应和各种病理情况引起的 GCs 水平变化, 对中枢神经系统会产生一系列影响, GR 在这个过程中发挥了重要的作用。尤为引人注意的是, GCs 及 GR 与脑的正常发育密切相关。在现今临床工作中, GCs 广泛应用于对早产儿肺成熟的促进、早产儿慢性肺疾病的防治, 发育期脑损伤的治疗以及发挥脑保护的作用等。许多动物实验证实, 外源性 GCs 可干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA) 的活动, 从而影响正常的脑发育过程。

1 GR 在脑中的表达

成年动物脑内 GR 的分布在不同种属动物之间是相近的。研究表明, 啮齿动物脑内 GR 广泛分布于脑部各区域, 但在海马和下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus of the hypothalamus, PVN) 等与高级神经活动有关的区域内呈高水平表达^[1]。成年绒猴脑内 GR mRNA 表达主要集中在海马结构, 其中在齿状回 (dentate gyrus, DG) 的颗粒细胞层分布最

为丰富, 海马 CA1-CA4 区的锥形细胞层、海马下脚、杏仁体以及 PVN 有中等量 GR mRNA 表达。相比海马结构, 新皮质表达的 GR 较少^[2]。成年松鼠猴的海马、PVN、杏仁体及小脑等区域也有较高水平的 GR mRNA 表达。与大鼠不同的是, 松鼠猴中枢 GR mRNA 在大脑皮层的水平更高, 并呈现特征性的层状分布模式^[3]。这些研究结果说明随着生物进化, 新皮质中 GR 表达也随之增高, 与脑的高级功能密切相关。

脑内 GR 表达与脑的发育密切相关。在脑发育早期尤其是围生期, 脑内 GR 表达发生巨大的变化, 呈现时相性和区域性。在对大鼠的研究中发现, 生后第 1 周末 MR 已达成成年水平, 从而可迅速建立 HPAA 的基本功能, 以保证基本的生理需要。但在生后头几周内, GR 在脑细胞的密度仅为成年时的 30%, 随着脑发育和星形细胞密度的增加, GR 表达也逐渐增加, 在生后 1 个月达到成年水平。与此相一致, 在生后几个星期内, HPAA 的功能并不完善, 机体对应激反应的能力也相对不足^[4]。胎儿期豚鼠的脑内则广泛表达 GR mRNA, 在海马、杏仁体和 PVN 分布最为密集。其中, 海马区 GR 表达水平逐渐升高, 在近足月时达到高峰; 而 PVN 区 GR 水平在妊娠 40~45 d 达到表达高峰, 在妊娠最后 25 d 表达迅速下降^[5]。这种脑内 GR 表达的程序化变化, 将导致相应脑区在不同脑发育期对内源性 GCs 的敏感性不一, 参与到脑的复杂发育过程中。

2 应激和 GCs 治疗对脑内 GR 表达的影响

除了发育因素外, 应激是影响脑内 GR 表达的一个重要因素。应激是机体对寒冷、饥饿、社会压力或精神创伤等伤害性刺激的反应过程, 以血浆 GCs 浓度增高为特征。增高的血浆 GCs 与脑内 GR 结合后, 负反馈调节 HPAA 活性, 从而对机体产生保护

[收稿日期] 2006-10-10; [修回日期] 2006-11-28
[作者简介] 朱晓华, 女, 硕士研究生。主攻方向: 新生儿脑损伤。

作用。在此过程中,应激不但引起血浆 GCs 的增高,还会影响脑内 GR 的表达,进而影响对 HPAA 的负反馈调节。

不同的应激事件对脑内 GR 表达的影响有所差异。给予大鼠单一社会击败的急性应激 30 h 后,大鼠海马的 GR mRNA 表达明显增高,提示海马 GR 基因可能参与介导应激后机体的长程反应^[6]。相反,处于长期紧张或遭受反复应激的大鼠,其血浆皮质酮水平升高,纹状体、海马区及 PVN_h 的 GR 表达逐渐减少、GCs 负反馈减弱、HPAA 功能持续亢进,直接导致神经细胞树突数目、轴突和突触减少,使神经元遭到破坏^[7]。

发育期所遭受的应激同样会导致 HPAA 功能改变,使脑的结构和功能发生变化,并且这种变化可延续到成年期,会给脑带来更为深远的影响。研究发现孕鼠妊娠期处于紧张环境,仔鼠成年后 HPAA 反应性增强,ACTH 对 HPAA 的抑制作用降低,昼夜节律紊乱,焦虑样行为增多。Uys 等^[8]报道大鼠在生后 28 d(P28)遭受 3 次应激损害,在 P35 和 P60 再各接受单一游泳应激,在 P61 时证实大鼠基础皮质酮水平增高,而海马门区、颗粒细胞层和 DG 的 GR 阳性细胞比例下降。Isgor 等^[9]将 P28 的 SD 大鼠置于应激环境中 4 周后,发现在从幼年期向成年期过渡的这一时期,海马 GR 基因表达持续下调,同时伴有 CA1 区锥形细胞层和 DG 颗粒细胞层的生长受到抑制,而 CA3 区锥形细胞层的生长完全停止。在幼年时过早断乳的成年猪表现出异常的、富有攻击性的行为,并伴有认知缺陷,海马区和额叶皮质肾上腺皮质激素受体(adrenocortical receptor, ACR) mRNA 的表达减少。越早离开母亲,其额叶 GR mRNA 的表达减少越明显,而 MR mRNA 的表达减少则越轻^[10]。但如果给予良好的刺激,则可提高海马依赖性学习和记忆能力。得到母鼠良好护理的新生大鼠,在成年期其海马 GR 表达呈持续增高,记忆功能改善^[11]。上述结果均提示,生后早期的应激反应,可长期改变脑内 GR 的表达,同时伴有神经系统的发育改变。

另外,外源性 GCs 也会引起脑中 GR 表达的变化。Liu 等^[12]报道妊娠豚鼠分别在妊娠 40~41 d、50~51 d、60~61 d 接受地塞米松治疗,其子代成年后在基础和应激状态下的血浆 GCs 分泌发生异常改变,同时 PVN_h 和垂体远侧端的 GR 表达较正常对照组明显减少。这种改变说明,产前反复应用 GCs 将长期改变脑内 GR 表达,并且可能进一步影响 HPAA 的调节。在孕期的不同阶段应用 GCs,对脑内 GR 表达的影响也将有所不同。如大鼠分别在

怀孕全程或孕后期接受地塞米松治疗,前者子代海马的 GR 表达无改变,杏仁体的基底外侧核(basolateral amygdala, BLA) GR 表达增多;后者子代海马 GR 的表达则减少,呈现在困境中的应对和学习能力受损^[13]。提示在妊娠后期过度暴露于 GCs,将使子代脑内的 GR 表达发生改变,这可能是子代出现早期生长缓慢和成年后罹患情感障碍性疾病的原因之一。而在儿童 Cushing 综合征患者中,表现脑容积明显减少、脑室扩大和杏仁核缩小。虽经治疗后 1 年脑萎缩恢复,但智商明显减低^[14]。GCs 能直接抑制大鼠海马区前体细胞的分裂、神经突起的生长以及神经元的定向分化,并能导致体外培养的海马前体细胞死亡^[15]。因此近年来对发育期,尤其围生期是否应用 GCs 已引起高度关注,应用 GCs 所导致的脑内 GR 表达的变化以及对发育脑的可能损害仍在进一步探讨中。

3 脑内 GR 对高级神经活动的影响

如上所述,脑内 GR 主要集中分布于海马区域,海马直接参与应激、学习、记忆以及情感等高级神经活动,脑内 GR 通过介导各种生理和病理过程,对高级神经活动产生复杂的影响,对学习记忆的形成,以及对抑郁、焦虑等情感性疾病的治疗,都具有重要的意义。

脑内 GR 是记忆过程的一个关键因子,在记忆的形成、提取和损伤的过程中起到关键的作用。GCs 对空间记忆提取的效应是由海马的 GR 所介导,GR 活化则增强海马锥体神经元突起的生长,参与记忆固化和长期记忆,影响神经元兴奋性和突触可塑性,BLA 和海马腹侧的 GR 活化对恐惧长期记忆的形成有重要的作用^[16]。而在围生期,持续应激抑制新生大鼠神经发生和海马神经元突起的分化^[17],并通过激活脑内 GR,将直接损害子代大鼠海马 CA1 区的长时程增强(long-term potentiation, LTP)以及易化长时程抑制(long-term depression, LTD)^[18]。当精神紧张时,GR 过度激活则可损害海马 CA1 区的 LTP,而诱导 LTD,从而改变海马的功能,损害学习记忆的形成过程^[19]。

除了参与记忆过程外,脑内 GR 在情感形成中也起到重要的作用。情感障碍的患者常伴有 HPAA 的异常,而脑内 GR 是调节 HPAA 功能的关键因子之一。有研究发现,抑郁、精神分裂和双相性精神障碍患者均出现脑内 GR 表达水平下降,并且疾病不同,GR 在额叶、前额叶和海马等不同解剖部位表达水平的下降程度也不一,存在部位特异性^[20]。GR

受体拮抗剂可能对双相性精神障碍有抗抑郁的作用,可下调 GR 蛋白表达,减少焦虑相关行为,显示出 GR 在情感行为中的中心角色^[21]。除了表达水平外,GR 功能异常也与双相性精神障碍造成的神经心理损伤有关^[22]。提示如果脑内 GR 在发育期受到干扰,不但可能影响学习记忆能力,而且可能破坏正常的情感心理形成。

电生理研究显示在生理情况下,GR 通过电压依赖性钙通道(voltage dependent calcium current, VDCC)增强钙内流,促进突触电位的形成。而在病理情况下,表达 GR 的神经细胞更易受到损伤。当细胞暴露在如缺血等强烈的去极化情况时,GR 活化后钙内流增强可能变成一种危险因素,损害海马细胞的功能,严重者导致细胞死亡,因此 GR 也可能参与脑损伤过程。

综上所述,在脑发育过程中,脑内 GR 的表达处于不断变化的状态中,具有不稳定性,各种早期不良刺激(如产前应激、产前应用 GCs 等)都会使脑内 GR 出现变化,使脑的形态以及功能发生改变,影响早期的学习、记忆、认知及情感等能力的形成,这些效应甚至可延续到成年乃至终生。因此,在临床上应用 GCs 治疗时,应注意选择合适时机、合宜剂量以及权衡其利弊,并有必要在此基础上进行更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Han F, Ozawa H, Matsuda K, Nishi M, Kawata M. Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus [J]. *Neurosci Res*, 2005, 51(4): 371-381.
- [2] Pryce CR, Feldon J, Fuchs E, Knuesel I, Oertle T, Sengstag C, et al. Postnatal ontogeny of hippocampal expression of the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the common marmoset monkey [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(6): 1521-1535.
- [3] Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace M, Schatzberg AF. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain [J]. *J Psychiat Res*, 2000, 34(6): 383-392.
- [4] De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease [J]. *Endocr Rev*, 1998, 19(3): 269-301.
- [5] Matthews SG. Dynamic changes in glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the developing guinea pig brain [J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 1998, 107(1): 123-132.
- [6] Marini F, Pozzato C, Andreetta V, Jansson B, Arban R, Domenici E, et al. Single exposure to social defeat increases corticotropin-releasing factor and glucocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2006, 1067(1): 25-35.
- [7] Tamura G, Olson D, Miron J, Clark TG. Tolloid-like 1 is negatively regulated by stress and glucocorticoids [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 142(2): 81-90.

- [8] Uys JD, Muller CJ, Marais L, Harvey BH, Stein DJ, Daniels WM. Early life trauma decreases glucocorticoid receptors in rat dentate gyrus upon adult re-stress: reversal by escitalopram [J]. *Neuroscience*, 2006, 137(2): 619-625.
- [9] Isgor C, Kabbaj M, Akil H, Watson SJ. Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal-juvenile period on hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats [J]. *Hippocampus*, 2004, 14(5): 636-648.
- [10] Poletto R, Steibel JP, Siegfried JM, Zanella AP. Effects of early weaning and social isolation on the expression of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 mRNAs in the frontal cortex and hippocampus of piglets [J]. *Brain Res*, 2006, 1067(1): 36-42.
- [11] Fenoglio KA, Brunson KL, Avishai-Eliner S, Stone BA, Kapadia BJ, Baram TZ. Enduring, handling-evoked enhancement of hippocampal memory function and glucocorticoid receptor expression involves activation of the corticotropin-releasing factor type 1 receptor [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(9): 4090-4096.
- [12] Liu L, Li A, Matthews SG. Maternal glucocorticoid treatment programs HPA regulation in adult offspring: sex-specific effects [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(5): 729-739.
- [13] Welberg LA, Seckl ER, Holmes MC. Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implication for behaviour [J]. *Neuroscience*, 2001, 104(1): 71-79.
- [14] Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2531-2536.
- [15] Wong EY, Herbert J. Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2006, 137(1): 83-92.
- [16] Donley MP, Schulkin J, Rosen JB. Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 164(2): 197-205.
- [17] Fujioka A, Fujioka T, Ishida Y, Maekawa T, Nakamura S. Differential effects of prenatal stress on the morphological maturation of hippocampal neurons [J]. *Neuroscience*, 2006, 141(2): 907-915.
- [18] Yang J, Han H, Cao J, Li L, Xu L. Prenatal stress modifies hippocampal synaptic plasticity and spatial learning in young rat offspring [J]. *Hippocampus*, 2006, 16(5): 431-436.
- [19] Yang CH, Huang CC, Hsu KS. Behavioral stress modifies hippocampal synaptic plasticity through corticosterone-induced sustained extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase activation [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(49): 11029-11034.
- [20] Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 985-994.
- [21] Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen BM, Ferrier IN. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU 486) in bipolar disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(8): 1538-1545.
- [22] Watson S, Thompson JM, Ritchie JC, Nicol Ferrier I, Young AH. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function [J]. *Bipolar Disorder*, 2006, 8(1): 85-90.

(本文编辑:吉耕中)