



乳酸影响记忆的神经机制

张琪¹⁾ 赵晓璇^{1,2)} 李新旺^{1)*}⁽¹⁾ 首都师范大学心理学院, 北京 100048; ⁽²⁾ 沧州师范学院教育系, 沧州 061016)

摘要 乳酸在以往的研究中一直被认为是糖酵解的产物, 是不受欢迎的代谢副产品。近 30 年的研究证明乳酸可以作为能量底物, 也可以通过影响信号通路影响神经活动。乳酸对空间记忆、恐惧记忆, 成瘾记忆均能够发挥作用。星形胶质细胞和少突胶质细胞中产生的乳酸, 转运到神经元中为神经元提供能量进而影响记忆。乳酸可以直接作用于乳酸受体, 也可以间接通过促进神经发生、增强 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 的活性促进突触可塑性和即刻早期基因的表达、诱导脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达进而影响记忆。乳酸还是与记忆有关的神经系统性疾病的潜在治疗靶点, 例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)。本文综述了乳酸产生对不同记忆的影响、不同神经递质调控乳酸的产生对记忆的影响、乳酸影响记忆的神经机制、乳酸在与记忆有关神经性退行疾病中的作用。通过上述方面的梳理, 希望进一步为乳酸在记忆中作用和乳酸在神经系统中作用的研究提供新的思路。

关键词 乳酸, 记忆, 能量底物, 信号通路

中图分类号 B84, B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0273

乳酸是一种羧酸, 分子式是 $C_3H_6O_3$ 。1808 年 Berzelius 第一次在鹿运动后的肌肉发现乳酸, 随后的 100 年中人们认识到乳酸可以为肌肉收缩提供能量, 并且乳酸的积累会导致肌肉疲劳, 在 20 世纪 80 年代人们认识到乳酸是糖酵解的终产物, 糖酵解途径阐明, 进一步解释了葡萄糖到乳酸的整个能量转变^[1-2]。在过去的研究中, 乳酸一直被认为是不受欢迎的代谢副产品。近年来, 许多研究证明, 乳酸在中枢神经系统能量代谢系统和信号传递中发挥重要的作用^[3]。

2011 年 Suzuki 等^[4] 发现了乳酸与学习和记忆的关系, 他们证明了长时记忆的形成和长时程增强的维持依赖于乳酸和乳酸转运, 之后才有越来越多的实验研究乳酸在学习和记忆中的作用, 以及相应的分子机制和治疗策略。一方面, 在 1994 年 Pellerin 等^[5] 提出“星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭 (astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS) 假说”, 认为乳酸可以作为能量底物为神经元提供能量, 其后大量的实验围绕着乳酸作为能量底物进行研究, 证明乳酸在大脑的能量代谢中发挥重要作用^[6-7]。记忆过程中需要谷氨酸和 γ -氨基丁酸等神经递质的调控神经元中相应的离子通道开放、也需要离子内

流产生突触后电位、离子浓度恢复到稳态等, 这都需要消耗大量的能量^[8-9], 并且能量代谢受损会导致与记忆相关的神经退行性疾病的产生, 例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)^[10], 因此, 乳酸作为一种能量底物可以为神经元提供能量进而影响记忆。另一方面, 乳酸可以影响信号通路。首先乳酸可以直接作用于乳酸受体, 其次乳酸也可以间接促进神经发生, 增强 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 的活性促进突触可塑性和即刻早期基因的表达, 促进脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 这些过程都会对记忆产生影响。

本文将从乳酸产生对记忆的影响、不同神经递质调控乳酸的产生对记忆的影响、乳酸影响记忆的神经机制等方面阐述乳酸和记忆之间的关系, 旨在为进一步为乳酸在记忆中作用和乳酸在神经系统中作用的研究提供新的思路。

* 通讯联系人。

Tel: 010-68903220; E-mail: lixw701@sina.cn

收稿日期: 2022-06-13, 接受日期: 2022-12-24

1 乳酸对记忆的影响

1.1 乳酸的产生对记忆的影响

乳酸在星形胶质细胞中通过有氧糖酵解和糖原分解产生乳酸 (图1①)。有氧糖酵解 (aerobic glycolysis, AG) 产生乳酸, 星形胶质细胞通过葡萄糖转运体1 (glucose transporter 1, GLUT-1) 和胰岛素敏感性葡萄糖转运体4 (glucose transporter 4, GLUT-4) 从毛细血管中吸收葡萄糖。在己糖激酶的作用下生成葡萄糖-6-磷酸 (glucose-6-phosphate, G-6-P), G-6-P在磷酸葡萄糖异构酶和丙酮酸激酶M2型的作用下经过一系列的化学反应生成丙酮酸, 然后在乳酸脱氢酶5 (lactate dehydrogenase 5, LDH5) 的作用下生成乳酸^[11]。在空间记忆任务中, 抑制有氧糖酵解, 减少脑中丙酮酸向乳酸的转化, 会破坏小鼠空间记忆任务的获得, 但对已经建立的记忆检索没有影响^[12]。脑糖原分解产生乳酸。脑糖原主要定位于星形胶质细胞, 星形胶质细胞吸收葡萄糖后, 在己糖激酶的作用下生成G-6-P, G-6-P在糖原合成酶的作用下经过一系列的反应生成糖原, 之后糖原在糖原磷酸化酶的作用下经过一系列的化学反应生成乳酸^[13-14]。抑制糖原分解产生的乳酸会损害空间工作记忆获得^[15]、恐惧记忆的巩固^[4]、可卡因诱导的成瘾记忆的获得和再巩固^[16]。

1.2 乳酸的转运对记忆的影响

单羧酸转运蛋白是哺乳动物细胞膜上一类重要的跨膜转运蛋白, 负责乳酸、短链脂肪酸等单羧酸类化合物的跨膜转运, 人类有4种单羧酸转运蛋白 (MCT1~4)。单羧酸转运蛋白1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 和单羧酸转运蛋白4 (monocarboxylate transporter 4, MCT4) 在星形胶质细胞中选择性表达, 单羧酸转运蛋白2 (monocarboxylate transporter 2, MCT2) 在神经元中选择性表达^[17], 乳酸可以通过MCT1和MCT4从星形胶质细胞内释放到细胞外, 然后通过MCT2进入到神经元中^[5]。在恐惧记忆训练后24 h和72 h, 背侧海马中的MCT4、MCT1、乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 和B的表达显著提高。Suzuki等^[4]在恐惧记忆训练前向大鼠海马注射反义寡脱氧核苷酸MCT1-ODN或MCT4-ODN、MCT2-ODN, 分别抑制MCT1、MCT4和MCT2在海马中的表达, 损害了恐惧记忆的巩固即长时记忆的形成。抑制MCT1和MCT4表达所造成

的记忆损伤可以通过注射乳酸所挽救, 但是抑制MCT2表达所造成的记忆损伤并不能被挽救^[4]。当MCT1和MCT4表达被抑制时, 注射的乳酸能通过MCT2进入神经元, 抑制MCT2乳酸则不能进入神经元, 这说明乳酸进入神经元对记忆的形成十分重要^[4, 18]。

1.3 不同的神经递质调控乳酸的产生对记忆的影响

阿片类成瘾药物通过激活下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 释放糖皮质激素^[19], 通过激活星形胶质细胞糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 进而影响乳酸的释放。在细胞培养实验中, 相比于GR敲除的星形胶质细胞而言, 在正常含有GR的星形胶质细胞中, 地塞米松 (GR激动剂) 可以通过激活GR上调细胞代谢相关基因的表达 (包括调节糖原分解的基因 (*Pdk4*、*Sult1a1*、*Map3k6*、*Nt5c3*), 葡萄糖转运蛋白基因 (*Slc2a1*、*Sgk3*)、谷氨酸摄取基因 (*Slc7a11*)) 增加星形胶质细胞对葡萄糖的摄取, 促进糖原分解, 增加乳酸的释放, 为神经元提供营养支持, 调节神经元可塑性和兴奋性, 提高吗啡奖赏敏感性, 从而促进吗啡诱导的成瘾记忆的形成^[20-21]。

在星形胶质细胞原代培养中, 去甲肾上腺素可以促进糖原分解, 在星形胶质细胞中, 去甲肾上腺素激活 β_2 肾上腺受体 (β_2 receptor, β_2AR) 通过激动型G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) -环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) -蛋白激酶A (protein kinase A, PKA) 通路促进糖原分解^[22]。去甲肾上腺素也可以通过上调葡萄糖转运体活性^[23], 来增加星形胶质细胞葡萄糖的摄取, 葡萄糖在星形胶质细胞中通过有氧糖酵解和糖原分解, 从而增加乳酸的产生。在大鼠的恐惧训练中, 利用病毒特异性敲除海马星形胶质细胞中 β_2AR 会导致记忆受损^[24], 利用微透析技术检测到背侧海马乳酸含量的增加可以被 β_2AR 选择性拮抗剂ICI118551所消除, 福莫特罗作为 β_2AR 的激动剂可以通过激动 β_2AR 促进记忆, 服用糖原磷酸化酶抑制剂 (1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol, DAB) 抑制乳酸的产生, 会减弱福莫特罗诱导的记忆促进作用。实时定量聚合酶链式反应分析表明, 相比于敲除 β_2AR 的小鼠, 福莫特罗可以使野生型小鼠海马中与乳酸转运有关的

MCT1、MCT4和与乳酸产生有关的LDHA表达上升,并且海马内乳酸含量增加;进一步体外实验表明, β 2AR激活后可以通过激动型GPCRs-PKA通路磷酸化cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)调节星形胶质细胞MCT1的表达,或者通过 β 抑制蛋白1/丝裂原活化蛋白激酶/缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)三元复合物调控MCT4和LDHA的表达^[25]。

2 乳酸影响记忆的机制——能量底物

2.1 星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭影响记忆

乳酸在星形胶质细胞产生之后,通过MCT1和MCT4从星形胶质细胞内释放到细胞外,通过MCT2进入到神经元中,在神经元中乳酸脱氢酶1(lactate dehydrogenase, LDH1)^[11]的作用下转化为丙酮酸,进入线粒体进行三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA),氧化磷酸化产生32~36个腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),为神经元提供能量(图1②),利用基因编码的荧光共振能量转移乳酸传感器Laconic结合双光子显微镜技术证实了小鼠大脑中的星形胶质细胞和神经元存在乳酸梯度^[26]。长时记忆通常需要形成新的蛋白质,mRNA转录后可以翻译成蛋白质,哺乳动物的mRNA的合成就需要大脑20%的ATP。在大鼠恐惧记忆训练2 h后,海马中的翻译表面感应(surface sensing of translation, SUNSET)增加,表明mRNA的翻译增加,抑制糖原分解产生乳酸,SUNSET增加会被阻止,这种阻止可以通过注射乳酸所逆转,这说明乳酸对于蛋白质合成是必需的^[18]。丙酮酸是TCA循环的能量底物,乳酸通过乳酸脱氢酶转化成丙酮酸,所以直接注射丙酮酸也可以为神经元提供能量,它可以通过MCT2被转运到神经元中。在恐惧记忆中,乳酸和丙酮酸可以挽救抑制乳酸产生和MCT1-ODN、MCT4-ODN导致的记忆巩固的损害^[18],在这个过程中,丙酮酸所起的作用同乳酸作为能量底物的作用是一致的。但在成瘾记忆获得过程中,抑制乳酸产生所造成的记忆障碍,不能被注射丙酮酸所挽救,这说明在成瘾记忆获得期间乳酸不仅提供能量,同时可能通过影响信号通路起作

用^[16],所以在恐惧记忆中乳酸作为能量底物十分重要,乳酸在成瘾记忆和恐惧记忆中可能发挥不同的作用。

2.2 乳酸影响少突胶质细胞进而影响记忆

少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)可以合成髓鞘以及支持髓鞘化的轴突的存活,它可以通过用髓鞘包裹轴突来促进动作电位的快速转导,因此OL对记忆十分重要^[27]。OL中的乳酸有两种来源,一种是星形胶质细胞中糖原分解和有氧糖酵解产生的乳酸转运到OL,pH成像(pH imaging)显示大鼠的小脑和胼胝体的OL通过MCT1摄取乳酸,乳酸可以支持OL的发育和髓鞘形成,在低葡萄糖导致的能量减少的情况下,OL细胞的数量和髓鞘形成会减少,当提供外源性乳酸时,上述髓鞘减少的现象得到改善,这说明乳酸可以作为能量底物为OL提供能量^[28-29]。在中枢神经系统中,髓鞘再生需要少突胶质祖细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPC)的增殖,最终分化为成熟的OL形成髓鞘结构,当阻止学习诱导的少突胶质细胞的增加,会损害了空间记忆巩固,情境恐惧记忆^[30],糖原分解产生的乳酸可以通过促进细胞培养中OPC的细胞周期速率和分化从而有助于体内髓鞘再生^[31],提示乳酸对治疗脱髓鞘化疾病十分重要。OL本身可以通过GLUT-1吸收葡萄糖,进行有氧糖酵解产生乳酸。OL比神经元消耗更多的乳酸,乳酸可以在OL中转化为丙酮酸,进而变成乙酰辅酶A,用于脂质合成产生髓磷脂,这有利于髓鞘的形成^[32]。在髓鞘形成后的OL,线粒体功能降低不会干扰少突胶质细胞的存活,有氧糖酵解产生的ATP可以支持OL的存活^[33],这个过程受到OL中的NMDAR控制,OL中NMDAR失活会破坏神经元轴突的能量代谢,NMDAR对轴突谷氨酸释放作出反应,作为增加轴突电活动和能量需求的标志,会增强GLUT-1在OL的表达,增加葡萄糖的摄取,增加OL糖酵解产生乳酸,乳酸再通过MCT1转运到神经元,为神经元提供能量保护轴突的存活^[34](图1③)。在这个过程中MCT1对于乳酸到轴突的穿梭十分重要,随着年龄的增长,MCT1表达缺失会导致轴突变性和髓鞘形成减少,OL中MCT1的减少可能会增加神经退行性疾病中轴突变性和萎缩的风险,从而损害记忆^[35]。

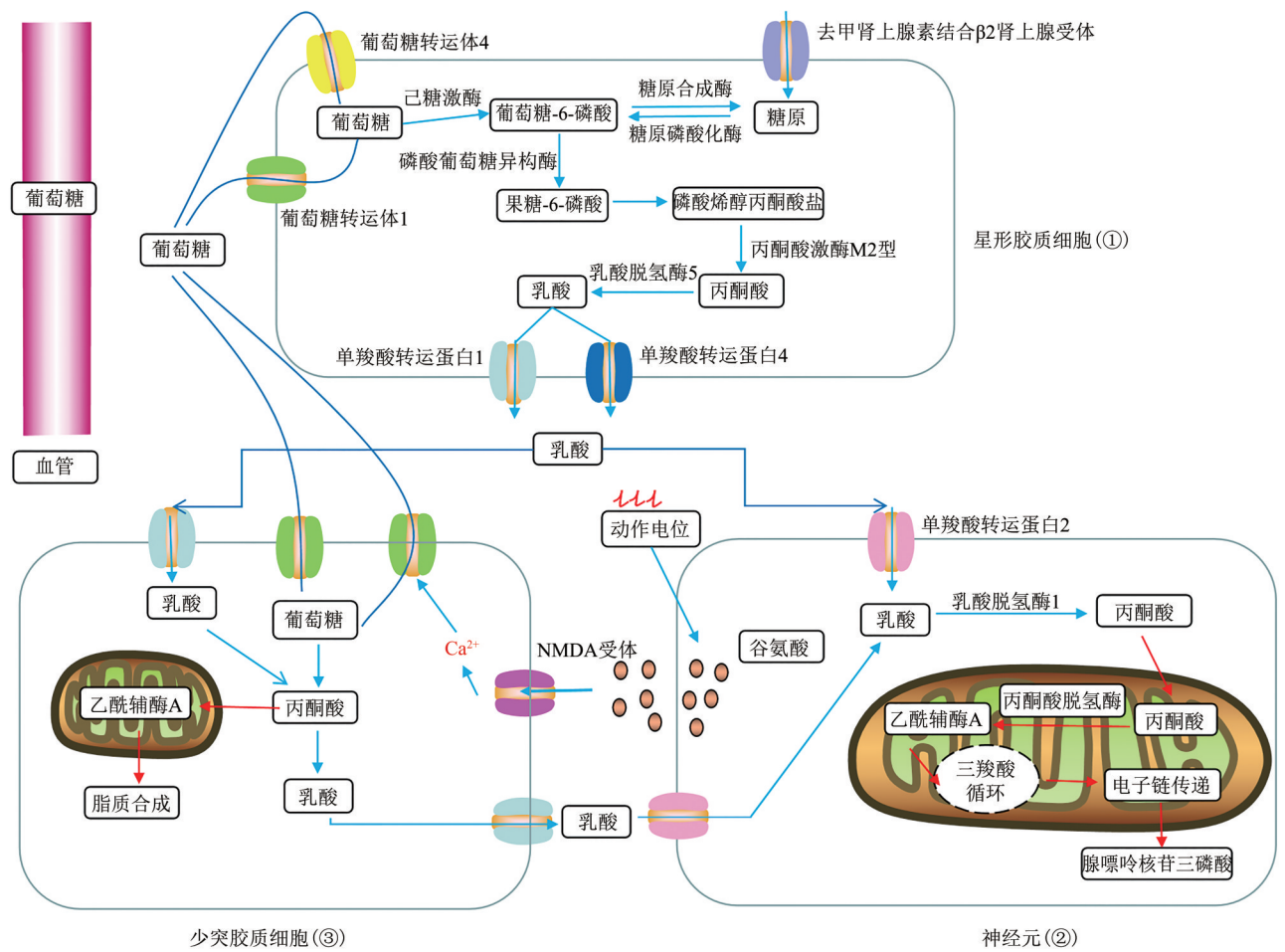


Fig. 1 Lactate affects memory mechanism——energy substrate
图1 乳酸影响记忆的机制——能量底物

①乳酸在星形胶质细胞中通过有氧糖酵解和糖原分解产生乳酸。②乳酸通过单羧酸转运蛋白2进入神经元，在乳酸脱氢酶1的作用下转化为丙酮酸，进入线粒体进行三羧酸循环，氧化磷酸化产生32~36个腺嘌呤核苷三磷酸，为神经元提供能量。③少突胶质细胞 (OL) 中乳酸的来源：一种是星形胶质细胞中糖原分解和有氧糖酵解产生的乳酸转运到OL，可以支持OL的发育和髓鞘形成，另一种是OL可以通过葡萄糖转运体1吸收葡萄糖，进行有氧糖酵解产生乳酸，这个过程受到NMDA受体的控制，乳酸再转运到神经元，为神经元提供能量保护轴突的存活。NMDA：N-甲基-D-天冬氨酸。

3 乳酸影响记忆机制——作用于信号通路

3.1 乳酸直接作用于信号通路

细胞膜上存在一类G蛋白偶联受体，因其内源性配体均为能量代谢过程中生成的羟基羧酸类中间代谢物，被统称为羟基羧酸 (hydroxy-carboxylic acid, HCA) 受体，其中羟基羧酸受体1 (hydroxy-carboxylic acid receptor, HCAR1) 是乳酸受体^[36]，乳酸可以特异性激活HCAR1传递信号信息^[37]。该受体主要集中在海马和小脑的神经元突触后膜，但在星形胶质细胞和血管内皮细胞中也存在，这就形成了巨大HCAR1网络。HCAR1在向大脑供血的血管周围和沿脑内微血管高度表达，乳

酸通过HCAR1，增加大脑血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达和血管生成。VEGF可以刺激血管生成，血管生成可以改善大脑功能^[38]，VEGF还能够促进神经发生和突触功能^[39]。VEGF增加可以促进记忆，VEGF减少则损害记忆^[40-42]。相比于HCAR1敲除小鼠，野生型小鼠运动过程中产生的乳酸和腹腔注射的乳酸跨越血脑屏障，通过MCT2进入海马，使海马中VEGF表达增加。乳酸通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 通路和蛋白激酶C通路 (protein kinase C, PKC) 磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)

增加 VEGF 的表达^[43] (图 2①)。因此, 乳酸可能通过 HCAR1 促进大脑 VEGF 的表达, 从而促进记忆。

3.2 乳酸间接作用于信号通路

3.2.1 乳酸通过诱导神经发生影响记忆

成年哺乳动物神经发生主要在大脑的两个神经源性区域, 即侧脑室外侧壁的脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下层 (subgranular zone, SGZ)^[44]。成年神经发生能调节学习和记忆的特定方面, 尤其是成年海马齿状体回 (DG) 神经发生的对于学习和记忆是至关重要, 可以改善记忆获取、形成和维持^[45-46], 例如可以促进空间记忆, 促进反转任务学习^[47-48]。乳酸可以通过增加新生成熟神经元存活的数量诱导海马神经发生的增加, 这种诱导是依赖于 MCT^[49]。神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 和神经前体细胞 (neural progenitor cell, NPC) 是一类能够自我更新的增殖性的细胞, 是具有多潜能的细胞, 能分化为中枢神经系统的不同神经外胚层谱系, 在神经发育的过程中起到非常重要的作用^[50]。体内研究表明乳酸并不影响 NPC 的细胞增殖或神经细胞分化的增加; 但是在一项体外研究中, 乳酸可能通过刺激与增殖调控相关的 ERK1/2 或 PI3K/Akt 通路, 诱导 SGZ 的 NPC 增殖, 但对 SVZ 的 NPC 无反应^[51]。另一项研究表明, 乳酸积累会损害成年神经发生, 乳酸水平升高刺激海马 NSC 异常增殖, 最终导致海马 NSC 耗竭, 减少新生神经元, 导致认知功能受损。内皮细胞中的磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphate and tension homology deleted on chromosomes, PTEN) - PI3K/Akt 通路通过上调 MCT1 增强乳酸在大脑内皮细胞的转运, 内皮细胞中 PTEN 缺失或 MCT1 的破坏都会导致乳酸的积累, 导致成年海马神经发生和认知功能受损^[52] (图 2②)。综上所述, 乳酸对神经发生的影响出现不一致的结果, 这可能与乳酸的浓度有关以及研究方法有关^[53]。因此乳酸与神经发生之间关系及其相关机制对记忆的影响需要进一步的研究。

3.2.2 乳酸通过加强 NMDAR 活性促进突触可塑性和即刻早期基因的表达影响记忆

乳酸可以间接增强 NMDAR 的活性, 细胞外 L-乳酸通过 MCT2 转运到神经元中, 在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 和乳酸脱氢酶作用下生成丙酮酸和还原型

辅酶 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH), NADH 的增加提高细胞内还原水平, 激活 NMDARs-NR2B 亚基, 增强 NMDAR 的活性, 导致钙离子内流增多^[54-55]。

一方面, Ca²⁺与钙调蛋白结合从而激活腺苷酸环化酶和钙调素依赖蛋白激酶 II (CaMK II), 引起含有 GluA1 亚基的 AMPA 受体向突触后膜上迁移, 突触后电位增强, 诱导长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的产生^[56]。LTP 和长时程抑制 (long-term depression, LTD) 是突触可塑性重要的神经机制。突触可塑性是指神经元之间连接强度的可调节性, 对长时记忆的形成和维持十分重要。LTP 和 LTD 都可以存储信息, LTP 通常伴随较大的突触和树突棘, 通过高频刺激进行诱导, 引起突触效能长期增强, 而 LTD 往往伴随较小的突触和树突棘, 引起突触连接减弱^[57]。在恐惧记忆中, 在正常情况下利用高频强直刺激可以诱导海马 CA1 区 Schaffer 侧枝区 LTP, 但是在抑制乳酸产生后, 强直刺激只能在最初的时候有突触增强的效果, 这种增强在 75 min 迅速衰减至基线。这说明注射乳酸的减少不会阻断 LTP 的诱导但是会阻断 LTP 的维持, 从而损害长时记忆的形成和巩固, 注射 L-乳酸后可以逆转对 LTP 的阻断作用, 恢复恐惧记忆的巩固^[4]。这说明乳酸对 LTP 的维持和长时记忆的形成和巩固十分重要。

另外一方面, 钙离子的内流, 会使一些蛋白酶持续激活, 引起多种基因的转录和蛋白质合成, 尤其是即刻早期基因 (immediate early genes, IEGs) 的表达^[56]。IEGs 是一类对刺激产生快速和瞬时响应的基因, 这些基因在学习记忆过程中起着至关重要的作用^[58]。细胞骨架活性调节蛋白 (activity regulated cytoskeleton protein, Arc) 是多种形式的学习和记忆所必需的^[59]。NMDAR 的激活、细胞内 Ca²⁺的升高及 cAMP/PKA 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联反应的激活会影响 Arc 的转录, Arc 的持续翻译对稳定 LTP 的形成十分重要^[60], 研究表明 Arc 基因敲除的小鼠, 其 LTP 维持受损, 损害长时记忆, 这表明 Arc 是形成长时记忆所必需的^[61]。在抑制性回避实验中, 抑制海马内乳酸的产生, 导致 Arc 的表达受损, 损害了恐惧记忆的巩固, 即影响了长时记忆的形成^[4], 因此在恐惧记忆巩固中乳酸对 Arc 的表达十分重要。早期生长反应因子 1, 又被称为 ZIF268, 是一种可以编

码锌指结构的转录因子, 当各种刺激信号传入海马后, 激活神经元上的NMDAR, 细胞内Ca²⁺升高, 依次激活PKC和CaMK II等分子, 使MAPK发生磷酸化, 进而激活MAPK/ERK通路, 使下游的转录激活因子Elk-1和CREB磷酸化, 分别与血清反应元件SRE和cAMP反应元件CRE结合, 从而调控ZIF268的转录^[56], 在突触可塑性和记忆的巩固以及LTP的诱导和学习过程中都伴随着ZIF268表达的增加, ZIF268的表达是长期记忆形成必不可少的条件之一^[58] (图2③)。在可卡因诱导的成瘾记忆中, 抑制基底外侧杏仁核乳酸产生, 可以通过阻断ZIF268表达破坏可卡因成瘾记忆获得, 注射乳酸可以通过挽救ZIF268的表达从而挽救成瘾记忆的获得, 因此在成瘾记忆获得中乳酸对于ZIF268的表达十分重要^[16]。但是当长期腹腔乳酸给药 (8周), 会使得脑内乳酸的含量维持在基线的2倍水平, 抑制学习记忆功能, 降低突触可塑性

相关基因和蛋白质表达, 导致c-Fos、Arc、ZIF268、突触后致密蛋白95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95)、pCREB的表达明显下降^[62]。

3.2.3 乳酸通过促进BDNF的表达影响记忆

神经营养因子是一类内源性、小型的分泌蛋白, 具有促进神经元存活和分化及调节突触生长和发育的功能。所有神经营养因子中, BDNF在脑中分布最广, 并高表达于对学习记忆起重要作用的脑区。BDNF在发育过程中可以调节神经元的生存、生长和分化, 诱导新的树突棘形成和增强神经元的可塑性^[63]。血液中的乳酸可以跨越血脑屏障, 通过MCT2进入神经元, 调节NAD⁺/NADH比值, 改变细胞内氧化还原状态, 激活沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1, Sir1)。Sir1可以使过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激因 (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1α, PGC1α) 去乙酰化, 促进其活性和

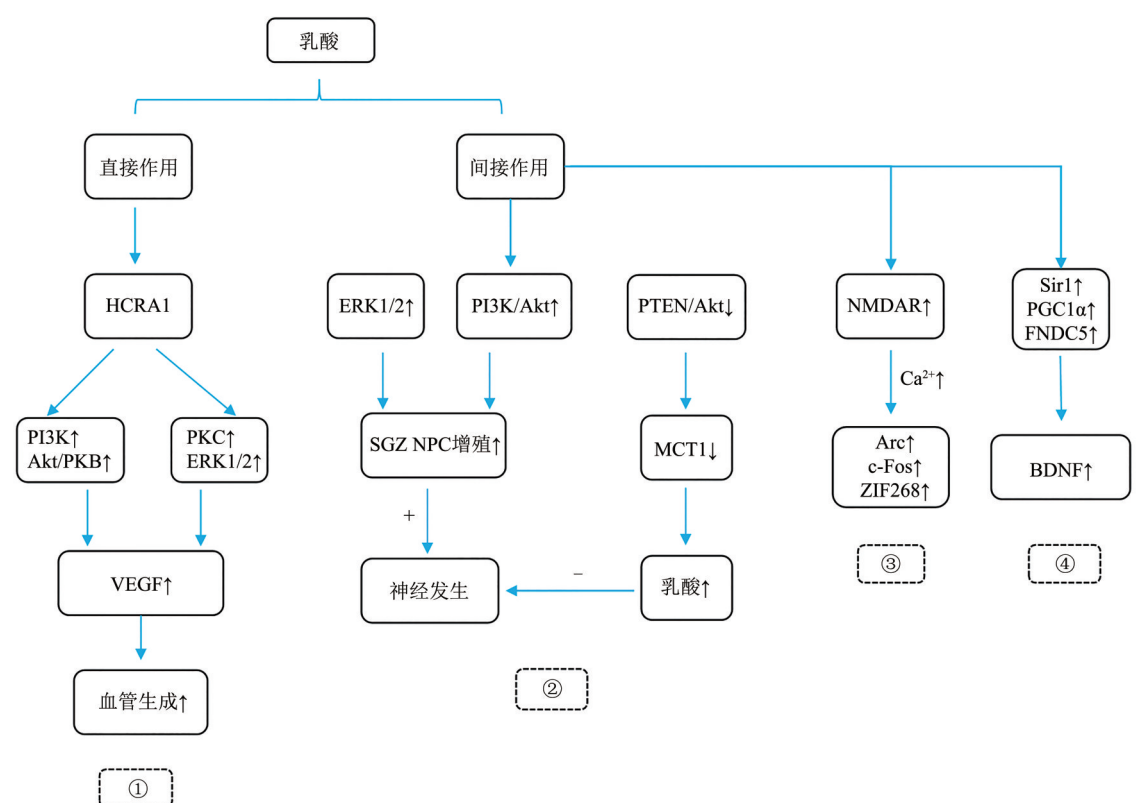


Fig. 2 Lactate affects memory mechanism——signal pathway

图2 乳酸影响记忆机制——作用于信号通路

①乳酸直接作用于乳酸受体; ②乳酸间接促进神经发生; ③乳酸间接增强NMDAR活性促进突触可塑性和即刻早期基因的表达; ④乳酸间接促进BDNF的表达。HCRA1: 羧基酸受体1; PI3K/Akt: 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B; PKC: 蛋白激酶C; ERK1/2: 细胞外信号调节蛋白激酶1/2; VEGF: 血管内皮生长因子; SGZ: 海马齿状回的颗粒下层; NPC: 神经前体细胞; PTEN: 内皮细胞中的磷酸酶及张力蛋白同源物; MCT1: 单羧酸转运蛋白1; NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; Arc: 细胞骨架活性调节蛋白; c-Fos: 原癌基因; ZIF268: 早期生长反应因子1; Sir1: 沉默信息调节因子1; PGC1α: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激因; FNDC5: 含III型纤连蛋白域蛋白5; BDNF: 脑源性神经营养因子。

基因表达。含 III 型纤连蛋白域蛋白 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 的基因表达受 PGC-1 α 调控, PGC1 α 和雌激素受体相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α) 协同激活海马区 FNDC5 的表达, 从而诱导海马区 BDNF 的表达^[64], 因此乳酸可以通过改变细胞内氧化还原状态, 激活 Sir1-PGC1 α -FNDC5 通路诱导 BDNF 的表达 (图 2④), BDNF 在与酪氨酸激酶受体 B (tyrosine Kinase receptor B, TrkB) 受体结合, 可以激活 PI3K/Akt 通路、Ras/Raf-MAPK 通路、磷脂酶 C-PKC 通路信号通路^[65], 调节学习记忆能力。

4 总结和展望

近 20 年的关于乳酸对中枢神经系统的影响研究激增, 证明乳酸在神经系统功能方面具有重要作用。首先, 乳酸可以作为能量底物为神经元和 OL 提供能量。乳酸在星形胶质细胞产生之后, 可以通过 MCT1 和 MCT4 从星形胶质细胞内释放到细胞外, 通过 MCT2 进入到神经元中, 为神经元提供能量, 乳酸也可以转运到 OL, 支持 OL 的发育和髓鞘形成, 为 OL 提供能量, OL 中产生的乳酸也可以进入到神经元为神经元提供能量。因此, 乳酸是通过为神经元提供能量底物和维持正常记忆。其次, 乳酸可以通过影响信号通路对记忆产生影响, 一是直接作用于 HCAR1 促进 VEGF 的表达, 二是诱导神经发生, 三是加强 NMDAR 活性促进突触可塑性、即刻早期基因的表达, 四是促进 BDNF 的表达进而增强相关信号通路功能。这些过程都可以促进记忆。乳酸在不同的记忆类型中所起的作用可能存在差异: 在恐惧记忆巩固中, 乳酸作为能量底物的作用可能更加重要, 但是在成瘾记忆获得中乳酸对信号通路的影响可能更加突出。

在未来研究中下列问题应该进一步受到关注。

a. 应该深入考察在不同的记忆类型中乳酸所起的作用是否相同, 只有更加明确乳酸对不同记忆类型的作用方式, 才能更有针对性的研究乳酸对记忆的影响。b. 许多神经递质通过作用于相应的受体进而调控乳酸的产生, 如大麻素^[66]、多巴胺^[67], 那么这些神经递质对记忆的影响是否有乳酸的参与, 从而更加深入了解乳酸对记忆产生的神经机制。c. 乳酸影响记忆的下游机制仍然需要进一步研究, 比如乳酸作用于 HCAR1 的下游通路, 可以结合光遗传、化学遗传技术、精准的激活或抑制该受体, 或者开发 HCAR1 的拮抗剂, 拮抗乳酸和 HCAR1 结合,

从而能够更加深入探讨乳酸和 HCAR1 结合对记忆的影响以及相应的神经通路。d. 乳酸是否可以作为一些疾病潜在治疗靶点需要进一步研究, 例如, 在 AD 小鼠神经元中 LDHA、LDHB 都降低, 但 LDHA/LDHB 比值升高, 有利于神经元产生乳酸, 然而这并不能弥补神经元的能量缺乏^[68], AD 患者的海马组织切片和脑脊液中的 FNDC5 水平显著降低, 乳酸可以促进 FNDC5 的表达^[69], 现研究表明姜黄素可以通过增加乳酸含量和 MCT2 蛋白表达, 改善 AD 小鼠模型中的记忆障碍^[70]。因此乳酸是否可以作为能量底物和信号分子成为治疗 AD 的潜在治疗靶点需要进一步确认。除此之外, 应该深入研究乳酸对 OL 的影响, 乳酸促进髓鞘再生的神经机制, 乳酸是否可以通过影响 OL 进而成为治疗多发性硬化症和肌萎缩侧索硬化症潜在治疗靶点。e. 要着重关注乳酸在中枢神经系统中促进学习记忆的最佳浓度, 因为乳酸过度积累对神经系统是有害的。研究表明, 特异性敲除海马丙酮酸脱羧酶 E1 α 亚单位 (Pdha1) 导致乳酸积累和乳酸转运异常, 会抑制 cAMP/PKA/CREB 途径, 从而损害小鼠空间记忆和物体识别记忆, 脑内乳酸稳态对认知十分重要^[71], 异常的乳酸代谢会损伤认知。

参 考 文 献

- [1] Sun S, Li H, Chen J, *et al.* Lactic acid: no longer an inert and end-product of glycolysis. *Physiology* (Bethesda), 2017, **32**(6): 453-463
- [2] McComas A J. The neuromuscular system//Tipton C M. *Exercise Physiology*, 2003: 39-97
- [3] Magistretti P J, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci*, 2018, **19**(4): 235-249
- [4] Suzuki A, Stern S A, Bozdagi O, *et al.* Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 2011, **144**(5): 810-823
- [5] Pellerin L, Magistretti P J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(22): 10625-10629
- [6] Ivanov A, Mukhtarov M, Bregestovski P, *et al.* Lactate effectively covers energy demands during neuronal network activity in neonatal hippocampal slices. *Front Neuroenergetics*, 2011, **3**: 2
- [7] Schurr A. Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate?. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, **26**(1): 142-152
- [8] Alle H, Roth A, Geiger J R. Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers. *Science*, 2009, **325**(5946): 1405-1408
- [9] Harris J J, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. *Neuron*, 2012, **75**(5): 762-777

- [10] Yin F, Sancheti H, Patil I, *et al.* Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 2016, **100**: 108-122
- [11] Bittar P G, Charnay Y, Pellerin L, *et al.* Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, **16**(6): 1079-1089
- [12] Harris RA, Lone A, Lim H, *et al.* Aerobic glycolysis is required for spatial memory acquisition but not memory retrieval in mice. *eNeuro*, 2019, **6**(1): 389-418
- [13] Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, *et al.* Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(11): 25959-25981
- [14] Dringen R, Gebhardt R, Hamprecht B. Glycogen in astrocytes: possible function as lactate supply for neighboring cells. *Brain Res*, 1993, **623**(2): 208-214
- [15] Newman L A, Korol D L, Gold P E. Lactate produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing. *PLoS One*, 2011, **6**(12): e28427
- [16] Boury-Jamot B, Carrard A, Martin J L, *et al.* Disrupting astrocyte-neuron lactate transfer persistently reduces conditioned responses to cocaine. *Mol Psychiatry*, 2016, **21**(8): 1070-1076
- [17] Halestrap A P, Meredith D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflügers Archiv*, 2004, **447**(5): 619-628
- [18] Descalzi G, Gao V, Steinman M Q, *et al.* Lactate from astrocytes fuels learning-induced mRNA translation in excitatory and inhibitory neurons. *Commun Biol*, 2019, **2**: 247
- [19] Ignar D M, Kuhn C M. Effects of specific mu and kappa opiate tolerance and abstinence on hypothalamo-pituitary-adrenal axis secretion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, **255**(3): 1287-1295
- [20] Slezak M, Korostynski M, Gieryk A, *et al.* Astrocytes are a neural target of morphine action *via* glucocorticoid receptor-dependent signaling. *Glia*, 2013, **61**(4): 623-635
- [21] Skupio U, Tertilt M, Bilecki W, *et al.* Astrocytes determine conditioned response to morphine *via* glucocorticoid receptor-dependent regulation of lactate release. *Neuropsychopharmacology*, 2020, **45**(2): 404-415
- [22] Dong J H, Chen X, Cui M, *et al.* β 2-adrenergic receptor and astrocyte glucose metabolism. *J Mol Neurosci*, 2012, **48**(2): 456-463
- [23] Catus S L, Gibbs M E, Sato M, *et al.* Role of β -adrenoceptors in glucose uptake in astrocytes using β -adrenoceptor knockout mice. *Br J Pharmacol*, 2011, **162**(8): 1700-1715
- [24] Gao V, Suzuki A, Magistretti P J, *et al.* Astrocytic β 2-adrenergic receptors mediate hippocampal long-term memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(30): 8526-8531
- [25] Dong J H, Wang Y J, Cui M, *et al.* Adaptive activation of a stress response pathway improves learning and memory through Gs and β -arrestin-1-regulated lactate metabolism. *Biol Psychiatry*, 2017, **81**(8): 654-670
- [26] Mächler P, Wyss M T, Elsayed M, *et al.* *In vivo* evidence for a lactate gradient from astrocytes to neurons. *Cell Metab*, 2016, **23**(1): 94-102
- [27] Simons M, Nave K A. Oligodendrocytes: myelination and axonal support. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, **8**(1): a020479
- [28] Rinholm J E, Hamilton N B, Kessaris N, *et al.* Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J Neurosci*, 2011, **31**(2): 538-548
- [29] Domènech-Estévez E, Baloui H, Repond C, *et al.* Distribution of monocarboxylate transporters in the peripheral nervous system suggests putative roles in lactate shuttling and myelination. *J Neurosci*, 2015, **35**(10): 4151-4156
- [30] Steadman P E, Xia F, Ahmed M, *et al.* Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice. *Neuron*, 2020, **105**(1): 150-164
- [31] Ichihara Y, Doi T, Ryu Y, *et al.* Oligodendrocyte progenitor cells directly utilize lactate for promoting cell cycling and differentiation. *J Cell Physiol*, 2017, **232**(5): 986-995
- [32] Sánchez-Abarca L I, Tabernero A, Medina J M. Oligodendrocytes use lactate as a source of energy and as a precursor of lipids. *Glia*, 2001, **36**(3): 321-329
- [33] Fünfschilling U, Supplie L M, Mahad D, *et al.* Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*, 2012, **485**(7399): 517-521
- [34] Saab A S, Tzvetavona I D, Trevisiol A, *et al.* Oligodendroglial NMDA receptors regulate glucose import and axonal energy metabolism. *Neuron*, 2016, **91**(1): 119-132
- [35] Philips T, Mironova Y A, Jouroukhin Y, *et al.* MCT1 deletion in oligodendrocyte lineage cells causes late-onset hypomyelination and axonal degeneration. *Cell Rep*, 2021, **34**(2): 108610
- [36] 赵乃倩, 荣青峰, 郭娜等. 乳酸受体 GPR81 的研究进展. *生命科学*, 2014, **26**(11): 1200-1206
Zhao N Q, Rong Q F, Guo N, *et al.* *Chin Bull Life Sci*, 2014, **26**(11): 1200-1206
- [37] Morland C, Lauritzen K H, Puchades M, *et al.* The lactate receptor, G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1: expression and action in brain. *J Neurosci Res*, 2015, **93**(7): 1045-1055
- [38] Ding Y H, Li J, Zhou Y, *et al.* Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Curr Neurovasc Res*, 2006, **3**(1): 15-23
- [39] De Rossi P, Harde E, Dupuis J P, *et al.* A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. *Mol Psychiatry*, 2016, **21**(12): 1768-1780
- [40] Cao L, Jiao X, Zuzga D S, *et al.* VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet*, 2004, **36**(8): 827-835
- [41] Pati S, Orsi S A, Moore A N, *et al.* Intra-hippocampal administration of the VEGF receptor blocker PTK787/ZK222584 impairs long-term memory. *Brain Res*, 2009, **1256**: 85-91
- [42] Licht T, Goshen I, Avital A, *et al.* Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011,

- 108(12): 5081-5086
- [43] Morland C, Andersson K A, Haugen Ø P, *et al.* Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis *via* the lactate receptor HCAR1. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15557
- [44] Zhao C, Deng W, Gage F H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008, **132**(4): 645-660
- [45] Sahay A, Scobie K N, Hill A S, *et al.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 2011, **472**(7344): 466-470
- [46] Gonçalves J T, Schafer S T, Gage F H. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. *Cell*, 2016, **167**(4): 897-914
- [47] Swan AA, Clutton J E, Chary P K, *et al.* Characterization of the role of adult neurogenesis in touch-screen discrimination learning. *Hippocampus*, 2014, **24**(12): 1581-1591
- [48] Epp J R, Silva Mera R, Köhler S, *et al.* Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. *Nat Commun*, 2016, **7**: 10838
- [49] Lev-Vachnisch Y, Cadury S, Rotter-Maskowitz A, *et al.* L-lactate promotes adult hippocampal neurogenesis. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 403
- [50] 章洁, 潘治斌, 徐仁舸. 成年内源性神经前体细胞增殖, 分化, 定向迁移的可能机制. *中国老年学杂志*, 2015, **35**(3): 812-819
Zhang J, Pan Z B, Xu R S. *Chin J Geriatr*. 2015, **35**(3): 812-819
- [51] Potzsch A, Zocher S, Bernas S N, *et al.* L-lactate exerts a pro-proliferative effect on adult hippocampal precursor cells *in vitro*. *iScience*, 2021, **24**(2): 102126
- [52] Wang J, Cui Y, Yu Z, *et al.* Brain endothelial cells maintain lactate homeostasis and control adult hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 2019, **25**(6): 754-767
- [53] Scandella V, Knobloch M. Sensing the environment: extracellular lactate levels control adult neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 2019, **25**(6): 729-731
- [54] Jourdain P, Rothenfusser K, Ben-Adiba C, *et al.* Dual action of L-lactate on the activity of NR2B-containing NMDA receptors: from potentiation to neuroprotection. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 13472
- [55] Yang J, Ruchti E, Petit J M, *et al.* Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(33): 12228-12233
- [56] 黄青芸, 束会娟, 熊欣欣, 等. 长时程增强与即刻早期基因的研究进展. *华中科技大学学报(医学版)*, 2019, **48**(6): 737-741
Huang Q Y, Shu H J, Xiong Q Q, *et al.* *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong*, 2019, **48**(6): 737-741
- [57] Wang Q, Hu Y, Wan J, *et al.* Lactate: a novel signaling molecule in synaptic plasticity and drug addiction. *Bioessays*, 2019, **41**(8): e1900008
- [58] Alberini C M. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev*, 2009, **89**(1): 121-145
- [59] Bramham C R, Alme M N, Bittins M, *et al.* The Arc of synaptic memory. *Exp Brain Res*, 2010, **200**(2): 125-140
- [60] Carmichael R E, Henley J M. Transcriptional and post-translational regulation of Arc in synaptic plasticity. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, **77**: 3-9
- [61] Plath N, Ohana O, Dammermann B, *et al.* Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. *Neuron*, 2006, **52**(3): 437-444
- [62] 董敏健. L-乳酸和乳酸受体影响学习记忆的机制及在糖尿病相关认知障碍中的作用研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2020
Dong M J. The Mechanism of L-lactate and Lactate Receptor Affecting Learning and Memory and Their Role in Diabetes-Associated Cognitive Decline[D]. Wenzhou: Wenzhou Med Univ, 2020
- [63] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*, 2004, **20**(10): 2580-2590
- [64] El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, *et al.* Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurosci*, 2019, **39**(13): 2369-2382
- [65] Callaghan C K, Kelly Á M. Differential BDNF signaling in dentate gyrus and perirhinal cortex during consolidation of recognition memory in the rat. *Hippocampus*, 2012, **22**(11): 2127-2135
- [66] Jimenez-Blasco D, Busquets-Garcia A, Hebert-Chatelain E, *et al.* Glucose metabolism links astroglial mitochondria to cannabinoid effects. *Nature*, 2020, **583**(7817): 603-608
- [67] Uehara T, Sumiyoshi T, Itoh H, *et al.* Lactate production and neurotransmitters: evidence from microdialysis studies. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, **90**(2): 273-281
- [68] Zhang M, Cheng X, Dang R, *et al.* Lactate deficit in an Alzheimer disease mouse model: the relationship with neuronal damage. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, **77**(12): 1163-1176
- [69] Lourenco M V, Frozza R L, De Freitas G B, *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*, 2019, **25**(1): 165-175
- [70] Lu W T, Sun S Q, Li Y, *et al.* Curcumin ameliorates memory deficits by enhancing lactate content and MCT2 expression in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, **302**(2): 332-338
- [71] Chen W, Sun X, Zhan L, *et al.* Conditional knockout of Pdha1 in mouse hippocampus impairs cognitive function: the possible involvement of lactate. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 767560

The Neural Mechanism of Lactate Affecting Memory

ZHANG Qi¹⁾, ZHAO Xiao-Xuan^{1,2)}, LI Xin-Wang^{1)*}

¹⁾*Department of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100048, China;*

²⁾*Institute of Education, Cangzhou Normal University, Cangzhou 061016, China)*

Abstract In the past studies, lactate has been regarded as a product of glycolysis, namely an undesirable metabolic by-product. In recent 30 years, studies have proved that lactate can be used as an energy substrate, and it can also participate in neural activity by affecting signal pathways. Lactate can play a role in spatial memory, fear memory and addiction memory. Lactate generated in astrocytes and oligodendrocytes is transported to neurons, so as to provide energy for neurons and affect memory. Lactate can not only directly act on lactate receptor, but also indirectly promote neurogenesis, synaptic plasticity and immediate early gene expression by enhancing the activity of N-methyl-D-aspartic acid receptor, and induce the expression of brain-derived neurotrophic factor, thus affecting memory. Lactate is also a potential therapeutic target for neurological diseases related to memory, such as Alzheimer's disease. This paper reviews the effects of lactate production on different memory, the effects of different neurotransmitters regulating lactate production on memory, the neural mechanism of lactate affecting memory, and the role of lactate in neurodegenerative diseases related to memory. Through combing the above aspects, it is hoped to further provide new ideas for the study on the role of lactate in memory and the role of lactate in nervous system.

Key words lactate, memory, energy substrate, signal pathway

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0273

* Corresponding author.

Tel: 86-10-68903220, E-mail: lixw701@sina.cn

Received: June 13, 2022 Accepted: December 24, 2022