

中枢神经系统胆囊收缩素调控学习记忆功能的研究进展

陆雅媛¹, 陈磊^{2*}, 董瑞³

¹解放军联勤保障部队第904医院常州医疗区麻醉科, 江苏常州 213000; ²北京大学第三医院麻醉科, 北京 100191;

³康复大学青岛医院/青岛市市立医院麻醉手术科, 山东青岛 266011

[中图分类号] R338

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0452.2024.1014

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 陆雅媛, 陈磊, 董瑞. 中枢神经系统胆囊收缩素调控学习记忆功能的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 897-904.

[收稿日期] 2024-04-09

[录用日期] 2024-07-07

[上线日期] 2024-10-14

[摘要] 学习和记忆是大脑的重要高级功能, 也一直是神经科学研究的热点与难点。近年来, 关于学习与记忆的研究取得了长足进展, 但其相关机制仍不完全清楚。胆囊收缩素(CCK)作为一种较早被发现的脑肠肽, 在中枢神经系统分布广泛且参与调控多种功能。诸多研究显示, CCK可通过影响神经元和胶质细胞的功能, 在调控学习记忆中扮演重要角色。本文综述了CCK在学习和记忆中的作用及其机制的研究进展, 旨在为相关药物的研发与应用提供理论参考。

[关键词] 胆囊收缩素; 学习记忆; 中枢神经系统; 突触

Research progress of the role of cholecystikinin in regulating learning and memory in central nervous system

Lu Ya-Yuan¹, Chen Lei^{2*}, Dong Rui³

¹Department of Anesthesiology, Changzhou Medical District, the 904th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Changzhou, Jiangsu 213000, China

²Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

³Department of Anesthesiology, Qingdao Municipal Hospital/University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao, Shandong 266011, China

*Corresponding author, E-mail: leichen20@bjmu.edu.cn

This work was supported by the China Postdoctoral Science Foundation (2023M740142), the China Postdoctoral Fellowship Program (GZC20230143), and the Science and Technology Development Project in Shinan District of Qingdao (2023-2-013-YY)

[Abstract] Learning and memory are basic and important advanced functions of the brain, and have always been a hot and difficult research area in neuroscience. Despite the significant progress in research on learning and memory, the mechanism is still not fully clear. Cholecystikinin (CCK), an early identified brain gut peptide, is widely distributed and involved in regulating a variety of functions in the central nervous system. In recent years, numerous studies have shown that CCK plays an important role in the regulation of learning and memory by affecting the function of neurons and glial cells. This article reviews the role and mechanism of CCK in learning and memory, to provide a theoretical basis for the development of CCK-related drugs and their applications.

[Key words] cholecystikinin; learning and memory; central nervous system; synapses

作为人体最复杂的组织器官, 大脑具有众多的高级功能(包括学习和记忆), 是神经科学研究的热点与难点。随着研究手段的进步和科研投入的增加, 近20年对大脑的认识取得了长足进步, 关于学习记

忆的研究也取得了较大进展, 但相关机制仍不完全清楚。胆囊收缩素(cholecystikinin, CCK)是较早被发现的一种脑肠肽, 在中枢神经系统(central nervous system, CNS)分布广泛且参与调控多种功能^[1]。近

[基金项目] 中国博士后科学基金面上资助(2023M740142); 国家资助博士后研究人员计划(GZC20230143); 青岛市市南区科技计划项目(2023-2-013-YY)

[作者简介] 陆雅媛, 医学硕士, 主要从事围手术期认知功能障碍方面的研究

[通信作者] 陈磊, E-mail: leichen20@bjmu.edu.cn

年来诸多研究显示, CCK通过影响神经元和胶质细胞的功能, 在学习记忆调控中扮演着重要角色^[2-3]。本文综述了CCK在学习记忆中的作用及其机制的相关研究进展, 旨在为CCK相关药物的研发与应用提供理论参考。

1 学习记忆与神经元突触可塑性

学习和记忆是大脑的高级神经功能, 对生物适应环境与生存至关重要。学习是指通过感官等获得新知识的过程; 记忆是指大脑对所获得的信息进行编码、储存和提取的认知过程^[4]。与学习记忆相关的分子机制较多, 目前认为神经元突触可塑性在其中发挥着举足轻重的作用。突触可塑性是指神经元形成新的突触和建立新的突触连接的动态变化过程, 因此可分为结构和功能的可塑性^[5]。结构可塑性包括突触的数量、形态、突触后致密物及面积等的动态变化。其功能可塑性是指突触传递效率的增强或抑制, 其主要表现形式为长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)^[6]。Bliss等^[7]发现, 谷氨酸可通过激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR), 在兔海马CA1区突触后诱导LTP的产生, 促使突触强度发生长期改变, 这一结果可解释突触传递效能与学习记忆之间的关系。条件性敲除星形胶质细胞中白细胞介素(interleukin, IL)-33可通过下调海马CA1区兴奋性神经元突触的数量, 损害野生型成年小鼠的空间学习记忆功能, 提示突触数量在维持学习记忆中具有重要作用^[8]。因此, 突触结构和功能的可塑性均与学习记忆密切相关。

2 CCK及其受体分布

CCK最早被发现的功能是刺激胰腺分泌^[9], 此后又被证实兼具收缩胆囊的作用, 于1928年被命名为CCK^[1]。作为一种较早被发现的脑肠肽, CCK广泛分布于CNS和外周的消化系统。CCK与CNS中的多种关键神经递质共存于神经元, 包括 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、多巴胺、血清素、血管活性肠肽和内源性大麻素等, 提示CCK分布和参与生理功能的广泛性^[2-3]。CCK经过剪切可变成多种具有生物活性的长短不一的亚型, 包括CCK4、CCK5、CCK6、CCK8、CCK12、CCK18、CCK39和CCK58等多肽^[10]。大分子的CCK亚型(如CCK33)主要存在于消化系统的黏膜层, 而小分子的亚型(如CCK8)主要存在于CNS的皮质、海马和杏仁核等区域。CCK8是体内含量较高且具有CCK所有生物活性的最小单位, 硫酸化的CCK8(sulfated

CCK8, CCK8S)作为CCK8在CNS中的主要存在形式, 具有最强的生物活性^[11]。CCK所有的生物学效应均与其酰胺化的C端八肽相关。CCK的表达和释放受多种因素的影响, 包括损伤、细胞因子、生长因子、多巴胺和雌激素等。神经元释放到细胞外间隙的CCK可通过微透析联合酶联免疫吸附实验进行活体检测^[12], 也可取脑片进行离体检测^[13]。大鼠皮质突触中的钾离子和钙离子增加后, 可使CCK8的释放量提高2倍, 其机制可能是钾离子引起神经元去极化诱发了钙依赖的CCK释放^[14]。释放到细胞间隙的CCK可通过其受体作用于下游的信号通路, 进而在CNS中发挥多种功能。

CCK通过与CCK受体(CCK receptor, CCKR)结合发挥生物学效应, 其与受体结合的能力与N端的长度成正比。CCKR是G蛋白偶联受体家族的成员之一, 包括CCK1型受体(CCK1R)和CCK2型受体(CCK2R)两种亚型^[15]。CCK1R主要分布在外周的胃、胰腺和胆囊等器官, 参与调节消化系统的功能, 如调控小肠蠕动和胆囊收缩等; 而CCK2R主要分布在CNS的大脑皮质、海马、杏仁核和伏隔核等脑区, 参与调控学习记忆、情绪和疼痛等多种功能^[8](图1)。

3 CCK及其受体在CNS中的作用

CNS主要由各种类型的神经元和胶质细胞构成。已有研究报道, CCK可通过与神经元表面的受体结合, 调控其活性及神经递质的释放; 也可与胶质细胞表面的受体结合, 调控胶质细胞的激活和细胞因子的释放, 间接影响神经元的功能, 最终发挥调控CNS功能的作用。

3.1 CCK对神经元的影响 神经元是神经系统的基本结构和功能单位, 包括胞体、轴突和树突3个部分。突触介导神经元之间的信息交流, 其结构和功能的完整性对维持神经系统的功能至关重要, 而突触可塑性与学习记忆密切相关^[16]。

既往研究显示, CCK具有调控海马神经元兴奋性的作用^[17-19]。Wei等^[20]采用CCK8S干预大鼠海马原代神经元, 发现其可提高CCK阳性神经元的兴奋性。在体实验中, CCK可通过NMDAR和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体介导成年大鼠兴奋性突触后的电位形成^[21-22]。此外, 大鼠体内外的电生理记录均显示, CCK8S可诱导海马CA1区LTP的形成, 而CCK2R拮抗剂可阻断该作用, 提示CCK8S通过神经元表面的CCK2R受体发挥调控神经元兴奋性的作用^[23]。除兴奋性神经元外, CCK8S还可影响海马中间神经元突触的可塑性。如CCK8S能够促进成年大鼠海马中间神经元的放电频率^[24], 以及抑制海

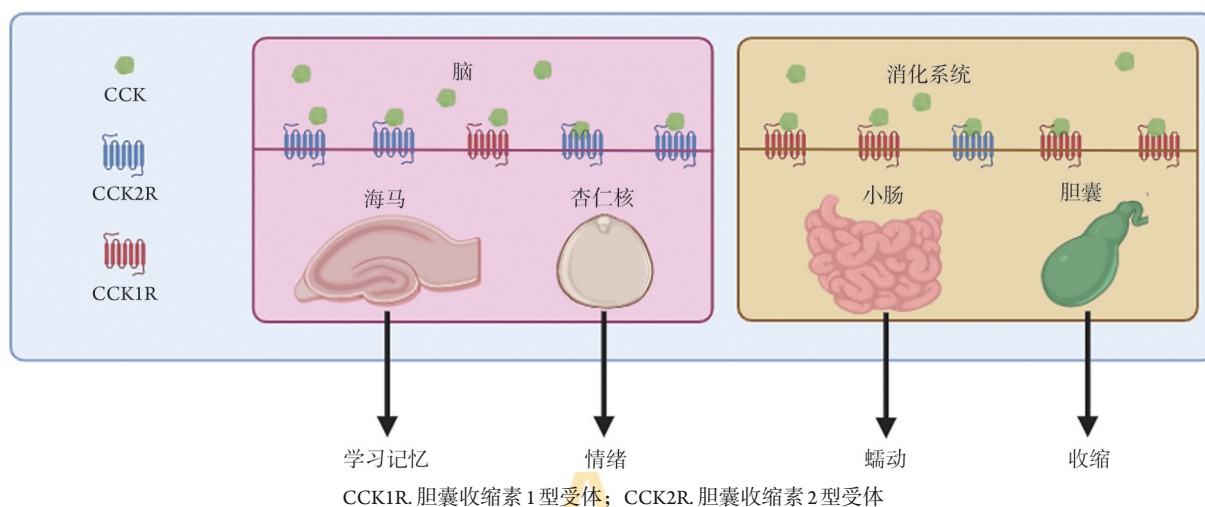


图 1 胆囊收缩素(CCK)在大脑和消化系统中的作用

Fig.1 Effects of cholecystikinin (CCK) on the brain and digestive system

马原代细胞中 CCK 阳性神经元抑制性突触的传递^[20],起到增强突触可塑性的作用。此外, CCK 还可抑制大鼠脑片 CCK 阳性篮状细胞到突触后锥体神经元的抑制性突触后电位的产生,这种效应可被 CCK2R 拮抗剂 YM022 所阻断^[25]。以上研究提示, CCK 可通过 CCK2R 调控海马多种类型神经元的突触可塑性。

除海马外,大脑新皮质同样在学习记忆中发挥重要作用。CCK 调控皮质神经元活动的作用也被广泛报道。Gallopín 等^[26]发现,在大鼠新皮质输注 CCK 可持续诱导细胞膜去极化,引起大鼠新皮质锥体神经元动作电位的产生,而 CCK2R 拮抗剂 LY225910 可阻断神经元去极化和动作电位的产生,提示 CCK2R 在新皮质中仍是 CCK 的主要作用受体。另外一项研究显示,听觉皮质持续输注 CCK 可加强大鼠听觉神经元的突触强度^[27]。大鼠和豚鼠的在体胞内电生理记录结果提示,配对的听觉刺激和 CCK 注射均可增强听觉神经元对听觉刺激的反应;因此, CCK 同样可调控小鼠听觉皮质锥体神经元的突触可塑性,而给予 CCK2R 拮抗剂 L-365260 或全身敲除 CCK 可阻断高频刺激引起的听觉皮质 LTP 的产生^[12]。同一研究团队也证实 CCK 在成年小鼠听觉皮质 LTP 的形成和视觉听觉相关记忆的建立中扮演着重要角色^[28]。其他课题组通过大鼠脑片电生理记录证实, CCK8S 可促使体感皮质神经元的去极化,此作用同样可被 L-365260 阻断^[29]。上述研究提示, CCK 可通过 CCK2R 在新皮质中调控锥体神经元的突触可塑性,但 CCK 能否调控新皮质其他类型的神经元仍不清楚。

总之, CCK 可通过 CCK2R 增强海马和新皮质中特定类型神经元的突触可塑性,从而在学习记忆的调控中扮演重要角色。

3.2 CCK 对胶质细胞的影响 小胶质细胞作为脑内的固有免疫细胞,在 CNS 中发挥着重要作用^[30]。在炎症或其他因素刺激下,小胶质细胞过度激活,产生的细胞因子可导致神经元损伤、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏、外周粒细胞向中枢迁移等病理改变^[31-32]。此外,过度激活的小胶质细胞生理功能也发生改变,如突触修剪功能异常,进而可引起 CNS 疾病^[33]。腹腔注射甲基苯丙胺在引起小鼠持续行为敏化的同时,还可增高海马和前额叶皮质中 CCK mRNA 的表达水平^[34],而腹腔注射 CCK8 可通过小胶质细胞表面的 CCK2R 抑制甲基苯丙胺诱导的小胶质细胞激活及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性因子的释放^[35]。本课题组前期研究显示,在术后神经认知功能恢复延迟(delayed neurocognitive recovery, dNCR)的老龄小鼠模型中, dNCR 小鼠海马中 CCK 表达减少,腹腔注射 CCK8 可抑制麻醉手术诱导的海马小胶质细胞激活^[36]。上述研究表明,尽管在不同疾病模型中 CCK 存在不同的改变,但应用外源性 CCK8 可有效抑制小胶质细胞的激活。

星形胶质细胞作为 CNS 中占比最多的胶质细胞,在维持 CNS 稳态中发挥着重要作用。星形胶质细胞的主要功能是营养神经元和构成 BBB,但近年来研究发现其突起可伸入突触间隙,起到直接修剪突触以及通过释放突触形成因子而间接影响突触数量和功能的作用,因此也被称为“第三突触”^[37-38]。Liddel 等^[39]发现,被脂多糖激活的小胶质细胞可诱导星形胶质细胞向 A1 型极化,也被称为反应性星形胶质细胞,而小胶质细胞激活后释放的 TNF- α 、IL-1 α 和补体 1q 是促使 A1 型星形胶质细胞极化的必要因子。Asrican 等^[3]发现,激活成年小鼠海马 DG 区

CCK能神经元可引起内源性CCK的释放；CCK可通过星形胶质细胞介导的谷氨酸信号级联反应，促进放射状胶质样神经干细胞的神经源性增殖；而DG区CCK释放减少，可引起星形胶质细胞向A1型极化，抑制放射状胶质样神经干细胞的增殖和神经炎症的发生。本课题组前期研究显示，腹腔注射CCK8可明显抑制小胶质细胞释放TNF- α 、IL-1 α 和补体1q，从而抑制星形胶质细胞向A1型极化，最终减轻老龄小鼠术后的学习记忆功能障碍^[36]。因此，CCK除了通过CCK2R直接抑制星形胶质细胞A1型极化外，还可能通过抑制小胶质细胞激活间接影响星形胶质细胞的A1型极化。

以上关于CCK和胶质细胞之间的研究提示，CCK除直接影响神经元的突触可塑性之外，还可通过激活的小胶质细胞直接损伤突触可塑性，也可通过诱导星形胶质细胞A1型极化间接损伤突触可塑性(图2)。

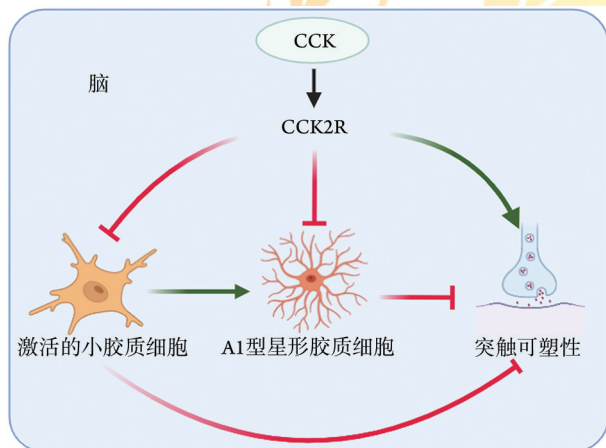


图2 胆囊收缩素(CCK)通过胆囊收缩素2型(CCK2R)受体调控大脑中多种细胞的功能以及不同细胞之间的相互作用

Fig.2 The function of cholecystokinin (CCK) on regulation of multiple types of cells and interaction of the cells in brain through CCK receptor 2 (CCK2R)

4 CCK及其受体与学习记忆的关系

CCK及其受体在CNS中分布广泛，通过调控胶质细胞和神经元功能建立与学习记忆之间的联系^[40]。CCK及其受体在不同动物模型中调控学习记忆的研究进展使得其生理学作用及病理生理学意义得到了进一步阐明。

4.1 生理状态下CCK及其受体与学习记忆 学习与记忆是维持机体正常生命活动的重要功能之一，记忆包括获取、存储和提取3个阶段。诸多研究表明，CCK在调节恐惧记忆和空间学习记忆中均可发挥重要作用^[40]。

恐惧记忆的形成在生物的生存和恐惧相关精神疾病中至关重要，条件恐惧和避暗实验等行为学实验常用于评估啮齿类动物的恐惧记忆。Feng等^[41]采用光化学遗传学手段激活小鼠内嗅皮质神经元，可引起内嗅皮质投射到外侧杏仁核的神经元末梢释放CCK，增强外侧杏仁核突触的可塑性及神经元的反应，进而加强小鼠的恐惧记忆。CCK完全敲除的成年小鼠表现出恐惧记忆形成障碍^[42]，而阻断内源性CCK释放可导致恐惧记忆的消退^[43]。Huston等^[44]和Belcheva等^[45]发现，补充外源性CCK可促进小鼠恐惧记忆的巩固和提取，同时还能抑制恐惧记忆的消退。注射外源性CCK与激活CCK2R具有相同的增强恐惧记忆的效果^[40]。采用基因干预手段使海马和杏仁核中的CCK2R过表达可增强小鼠恐惧记忆的形成^[46]，而拮抗CCK2R具有相反的作用^[47]。关于CCK1R在恐惧记忆中的作用研究较少，有研究发现，CCK1R敲除小鼠表现为恐惧记忆增强，与CCK2R的作用相反^[48]，提示在后续研究中使用CCKR拮抗或激动剂时应选择高特异性的药物进行机制探索。

空间学习记忆可定义为对物体或特定路径的组织能力，如识别、编码、存储和提取空间信息^[49]。水迷宫、T迷宫、Y迷宫和八臂迷宫等常被用来评估啮齿类动物空间学习记忆能力的变化^[50]。既往研究显示，腹腔注射CCK8S能够改善老龄大鼠的空间学习记忆^[51]，CCK敲除的成年小鼠则表现为学习记忆功能减退^[42]。相较于青年大鼠，老龄大鼠表现为空间学习记忆能力下降并伴有海马CCK阳性神经元数量减少，海马注射脑源性神经营养因子可上调海马CCK阳性神经元数量，改善老龄大鼠的学习记忆功能^[52]。CCK阳性神经元可释放CCK至细胞间隙，与不同类型的细胞表面受体结合后发挥作用。上述研究提示，动物模型中CCK减少可能是CCK阳性神经元数量减少导致的，直接补充外源性CCK或提高CCK阳性神经元数量均可起到改善学习记忆的作用。而在成年大鼠中，腹腔或背侧海马CA1区注射CCK2R激动剂BC264均可改善大鼠在Y迷宫中的表现，而CCK2R拮抗剂L-365260预处理可阻断BC264的作用^[53]，但CCK1R拮抗剂对大鼠在Y迷宫检测中有关空间学习记忆的行为无明显影响^[54]。另一项使用水迷宫检测空间学习记忆的研究显示，CCK1R敲除的成年大鼠表现为学习记忆功能障碍^[55]。两项实验结果的差异性提示，不同行为学范式可能存在检测敏感度的差异，且CCK1R在空间学习记忆中的作用有待进一步研究与验证。

4.2 病理状态下CCK及其受体与学习记忆 神经退行性疾病是指脑或脊髓神经元逐步发生难以逆转的

损伤,造成神经功能障碍^[56],包括但不限于意识障碍、认知障碍、感觉障碍、视觉听觉障碍和运动障碍。常见的 CNS 退行性疾病有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。

一项纳入 287 例受试者的研究显示,患者脑脊液中 CCK 含量越高则记忆相关评分越高,而后扣带皮质、海马旁回和内侧前额叶皮质中灰质体积越大,罹患轻度认知功能障碍或 AD 的可能性越低^[57]。在 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠模型中,生物信息学分析与结果验证显示,AD 小鼠海马 CCK 含量下降^[58],抗富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白结构域的 Nogo 受体作用蛋白抗体可通过富集表达 CCK 的 GABA 中间能神经元,改善 AD 小鼠的认知功能障碍,这可能与 CCK-GABA 中间能神经元释放 CCK 有关^[59]。

PD 患者可伴有认知功能障碍^[60]。临床证据显示,鼻内单次给予 CCK 可能通过影响 GABA 能神经递质传递,改善 PD 患者的认知水平^[61]。在 PD 小鼠模型中,连续 14 d 腹腔注射 CCK 可抑制黑质致密部的炎症反应和线粒体损伤,改善 PD 小鼠的运动和探索活动能力,但未观察其对学习记忆的影响^[62]。

除 CNS 退行性疾病外,脑创伤、脑肿瘤、脓毒症、麻醉手术和药物等应激均可导致学习记忆的损伤^[63-68]。脑室内连续 7 d 输注 CCK8 可显著改善东莨菪碱所致的大鼠学习记忆损伤^[69]。在皮质损伤小鼠模型中,腹腔注射 CCK8 可明显减轻小鼠的记忆损伤,其作用依赖于终纹的完整性^[70]。CCK8 腹腔注射同样可缓解吗啡引起的小鼠学习记忆损伤,其机制可能与上调海马 CA1 区树突棘的密度有关^[71]。麻醉手术可导致老龄小鼠发生 dNCR 并伴随海马 CCK8 含量下降,而术后每天腹腔注射 CCK8 可明显缓解空间学习记忆和恐惧记忆的损伤,其机制可能与抑制胶质细胞过度激活有关^[36]。但在慢性压力大鼠模型中,海马和前额叶皮质中 CCK 含量增加,腹腔注射 CCK8 可缓解慢性压力应激引起的大鼠学习记忆损伤^[72]。两种模型出现的 CCK 含量变化趋势相反的现象,可能与模型不同有关。慢性压力应激相对于麻醉手术来说是一个慢性的过程,推测机体可能出现代偿性的 CCK 增加。

综上所述,CCK 在生理和病理状态下均能有效提高或改善啮齿类动物的学习记忆功能,其作用受体主要为 CCK2R。

5 CCK 及其受体与其他 CNS 功能的关系

CCK 还参与调控 CNS 的其他功能,如焦虑、摄食、睡眠觉醒、生理发育和伤害感受等,而焦虑抑

郁和睡眠紊乱等与学习记忆损伤密切相关^[73-74]。CCK 因其在焦虑、精神分裂症和癫痫等中的作用而受到了广泛关注^[75]。CCK 可通过 CCK2R 引起大鼠基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)GABA 能神经元兴奋性增加,参与调控焦虑和恐惧情绪的产生^[76]。特异性敲除小鼠 BLA 中的 CCK 具有抗焦虑和抗抑郁作用^[77]。临床研究显示,CCK 静脉注射可诱导健康志愿者的恐慌发作^[78],而患有恐慌发作倾向的患者在静脉注射 CCK 后变得更加敏感^[79],其机制可能与 CCK 作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴,进而增加促肾上腺皮质激素和皮质醇的释放有关^[80]。因此,CCK 也被认为是一种致焦虑剂。

众多研究显示,CCK 与睡眠觉醒关系密切。腹腔注射 CCK 能够增加大鼠的非快速动眼睡眠^[81],CCK8S 可通过 CCK1R 和非选择性阳离子通道直接激活下丘脑的促食欲素神经元^[82],而促食欲素神经元在调控睡眠觉醒中扮演着重要角色^[83]。以上研究结果提示,促食欲素神经元可能是研究 CCK 在睡眠觉醒中作用的关键靶点。此外,CCK 可诱发大鼠丘脑网状神经元去极化,提示其在丘脑节律调节中也具有潜在的重要作用^[84]。

6 结论与展望

综上所述,越来越多的研究表明,CCK 及其受体对生理和病理状态下的学习记忆功能均具有重要作用,其机制主要涉及对神经元和胶质细胞的调控。此外,CCK 还可能通过影响焦虑和睡眠等功能,间接对学习记忆产生影响。然而,CCK 及其受体在分子水平上对神经突触可塑性及神经信号传递的影响还需进一步研究;CCK 在不同脑区、神经环路和神经元亚型中的具体作用有待进一步明确;CCK 与 GABA、多巴胺、谷氨酸等神经递质间的相互作用,以及这些相互作用如何共同影响学习记忆功能的机制还需深入探讨;鉴于 CCK 参与调控 BLA 相关焦虑和恐惧情绪的产生,研究靶向作用于特定脑区的 CCK 相关药物,以改善学习记忆功能并减少治疗过程中的焦虑或恐慌发作具有重要意义。通过对 CCK 及其受体在 CNS 中作用机制的梳理,可为 CCK 的临床转化以及治疗学习记忆损伤相关疾病提供新思路。

【参考文献】

- [1] Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14(1): 63-67.
- [2] Petrella C, Di Certo MG, Barbato C, *et al.* Neuropeptides in Alzheimer's disease: an update[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(6): 544-558.
- [3] Asrican B, Wooten J, Li YD, *et al.* Neuropeptides modulate local astrocytes to regulate adult hippocampal neural stem cells[J].

- Neuron, 2020, 108(2): 349-366.e346.
- [4] 许帅, 张昊鹏, 董海龙. 急性高原低氧对人体认知功能的影响研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(9): 1094-1099.
- [5] 司尚坤, 徐迎雪, 张维亮, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体对围手术期神经认知功能的影响研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(3): 343-348.
- [6] Eriksen MS, Bramham CR. Molecular physiology of Arc/Arg3.1: the oligomeric state hypothesis of synaptic plasticity[J]. Acta Physiol (Oxf), 2022, 236(3): e13886.
- [7] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path[J]. J Physiol, 1973, 232(2): 331-356.
- [8] Wang Y, Fu WY, Cheung K, et al. Astrocyte-secreted IL-33 mediates homeostatic synaptic plasticity in the adult hippocampus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(1): e2020810118.
- [9] Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion[J]. J Physiol, 1902, 28(5): 325-353.
- [10] Reich N, Hölscher C. Cholecystokinin (CCK): a neuromodulator with therapeutic potential in Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Front Neuroendocrinol, 2024, 73: 101122.
- [11] 王叶情, 王宇红, 刘检, 等. 胆囊收缩素与抑郁症的相关性研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 672-679.
- [12] Chen X, Li X, Wong YT, et al. Cholecystokinin release triggered by NMDA receptors produces LTP and sound-sound associative memory[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(13): 6397-6406.
- [13] Matsuda T, Hiyama TY, Kobayashi K, et al. Distinct CCK-positive SFO neurons are involved in persistent or transient suppression of water intake[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5692.
- [14] 李秋菊, 王丰. 胆囊收缩素及其受体的研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(20): 3571-3575.
- [15] Asim M, Wang H, Waris A, et al. Cholecystokinin neurotransmission in the central nervous system: Insights into its role in health and disease[J]. Biofactors, 2024. doi: 10.1002/biof.2081.
- [16] Ma S, Zuo Y. Synaptic modifications in learning and memory - a dendritic spine story[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 125: 84-90.
- [17] Gabriel S, Grützmann R, Lemke M, et al. Interaction of cholecystokinin and glutamate agonists within the dLGN, the dentate gyrus, and the hippocampus[J]. Brain Res Bull, 1996, 39(6): 381-389.
- [18] Shinohara S, Kawasaki K. Electrophysiological changes in rat hippocampal pyramidal neurons produced by cholecystokinin octapeptide[J]. Neuroscience, 1997, 78(4): 1005-1016.
- [19] Gronier B, Debonnel G. CCKB receptors mediate CCK-8S-induced activation of dorsal hippocampus CA3 pyramidal neurons: an *in vivo* electrophysiological study in the rat[J]. Synapse, 1995, 21(2): 158-168.
- [20] Wei XF, Zhang YH, Zhang LL, et al. CCK-8S increases the firing frequency of CCK-positive neurons and facilitates excitatory synaptic transmission in primary rat hippocampal neurons[J]. Neurosci Lett, 2013, 549: 34-39.
- [21] Xiao Z, Jaiswal MK, Deng PY, et al. Requirement of phospholipase C and protein kinase C in cholecystokinin-mediated facilitation of NMDA channel function and anxiety-like behavior[J]. Hippocampus, 2012, 22(6): 1438-1450.
- [22] Deng PY, Xiao Z, Jha A, et al. Cholecystokinin facilitates glutamate release by increasing the number of readily releasable vesicles and releasing probability[J]. J Neurosci, 2010, 30(15): 5136-5148.
- [23] Dehghani F, Reisi P. Acute application of cholecystokinin and its effect on long-term potentiation induction at CA1 area of hippocampal formation in rat[J]. Physiol Pharmacol, 2015, 19: 241-246.
- [24] Miller KK, Hoffer A, Svoboda KR, et al. Cholecystokinin increases GABA release by inhibiting a resting K^+ conductance in hippocampal interneurons[J]. J Neurosci, 1997, 17(13): 4994-5003.
- [25] Lee S Y, Földy C, Szabadics J, et al. Cell-type-specific CCK2 receptor signaling underlies the cholecystokinin-mediated selective excitation of hippocampal parvalbumin-positive fast-spiking basket cells[J]. J Neurosci, 2011, 31(30): 10993-11002.
- [26] Gallopin T, Geoffroy H, Rossier J, et al. Cortical sources of CRF, NKB, and CCK and their effects on pyramidal cells in the neocortex[J]. Cereb Cortex, 2006, 16(10): 1440-1452.
- [27] Li X, Yu K, Zhang Z, et al. Cholecystokinin from the entorhinal cortex enables neural plasticity in the auditory cortex[J]. Cell Res, 2014, 24(3): 307-330.
- [28] Zhang Z, Zheng X, Sun W, et al. Visuoauditory associative memory established with cholecystokinin under anesthesia is retrieved in behavioral contexts[J]. J Neurosci, 2020, 40(10): 2025-2037.
- [29] Chung L, Moore SD, Cox CL. Cholecystokinin action on layer 6b neurons in somatosensory cortex[J]. Brain Res, 2009, 1282: 10-19.
- [30] 姚宁丰, 余仁夏, 舒艺璇, 等. 白藜芦醇对脑出血后小胶质细胞功能的影响及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(4): 420-430.
- [31] Chellappan R, Guha A, Si Y, et al. SRI-42127, a novel small molecule inhibitor of the RNA regulator HuR, potentially attenuates glial activation in a model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation[J]. Glia, 2022, 70(1): 155-172.
- [32] Ronaldson PT, Davis TP. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: a therapeutic opportunity[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(1_suppl): S6-S24.
- [33] Shen H, Shi X J, Qi L, et al. Microglia and astrocytes mediate synapse engulfment in a MER tyrosine kinase-dependent manner after traumatic brain injury[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(8): 1770-1776.
- [34] Fukamauchi F. Changes in cholecystokinin mRNA expression in methamphetamine-induced behavioral sensitization[J]. Neurochem Int, 1996, 28(4): 391-394.
- [35] Gou H, Sun D, Hao L, et al. Cholecystokinin-8 attenuates methamphetamine-induced inflammatory activation of microglial cells through CCK2 receptor[J]. Neurotoxicology, 2020, 81: 70-79.
- [36] Chen L, Yang N, Li Y, et al. Cholecystokinin octapeptide improves hippocampal glutamatergic synaptogenesis and postoperative cognition by inhibiting induction of A1 reactive astrocytes in aged mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(11): 1374-1384.
- [37] Femenia T, Giménez-Cassina A, Codeluppi S. Disrupted neuroglial metabolic coupling after peripheral surgery[J]. J Neurosci, 2018, 38(2): 452-464.
- [38] Irala D, Wang S, Sakers K, et al. Astrocyte-secreted neurocan controls inhibitory synapse formation and function[J]. Neuron, 2024, 112(10): 1657-1675.e1610.
- [39] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. Nature, 2017, 541

- (7638): 481-487.
- [40] Lau SH, Young CH, Zheng Y, *et al.* The potential role of the cholecystokinin system in declarative memory[J]. *Neurochem Int*, 2023, 162: 105440.
- [41] Feng H, Su J, Fang W, *et al.* The entorhinal cortex modulates trace fear memory formation and neuroplasticity in the mouse lateral amygdala *via* cholecystokinin[J]. *Elife*, 2021, 10: e69333.
- [42] Lo CM, Samuelson LC, Chambers JB, *et al.* Characterization of mice lacking the gene for cholecystokinin[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(3): R803-R810.
- [43] van Wimersma Greidanus TB, de Wied D. Modulation of passive-avoidance behavior of rats by intracerebroventricular administration of antivasopressin serum[J]. *Behav Biol*, 1976, 18(3): 325-333.
- [44] Huston JP, Schildlein S, Gerhardt P, *et al.* Modulation of memory, reinforcement and anxiety parameters by intra-amygdala injection of cholecystokinin-fragments Boc-CCK-4 and CCK-8s[J]. *Peptides*, 1998, 19(1): 27-37.
- [45] Belcheva I, Belcheva S, Petkov VV, *et al.* Asymmetry in behavioral responses to cholecystokinin microinjected into rat nucleus accumbens and amygdala[J]. *Neuropharmacology*, 1994, 33(8): 995-1002.
- [46] Chen Q, Tang M, Mamiya T, *et al.* Bi-directional effect of cholecystokinin receptor-2 overexpression on stress-triggered fear memory and anxiety in the mouse[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15999.
- [47] Tsutsumi T, Akiyoshi J, Isogawa K, *et al.* Suppression of conditioned fear by administration of CCKB receptor antagonist PD135158[J]. *Neuropeptides*, 1999, 33(6): 483-486.
- [48] Li XL, Aou S, Hori T, *et al.* Spatial memory deficit and emotional abnormality in OLETF rats[J]. *Physiol Behav*, 2002, 75(1-2): 15-23.
- [49] Zorzo C, Arias JL, Méndez M. Functional neuroanatomy of allocentric remote spatial memory in rodents[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 136: 104609.
- [50] Janickova H, Kljakic O, Rosborough K, *et al.* Selective decrease of cholinergic signaling from pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei has little impact on cognition but markedly increases susceptibility to stress[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7018-7036.
- [51] Voits M, Hasenöhl RU, Huston JP, *et al.* Repeated treatment with cholecystokinin octapeptide improves maze performance in aged Fischer 344 rats[J]. *Peptides*, 2001, 22(8): 1325-1330.
- [52] Croll SD, Chesnutt CR, Greene NA, *et al.* Peptide immunoreactivity in aged rat cortex and hippocampus as a function of memory and BDNF infusion[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, 64(3): 625-635.
- [53] Sebret A, Léna I, Crété D, *et al.* Rat hippocampal neurons are critically involved in physiological improvement of memory processes induced by cholecystokinin-B receptor stimulation[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(16): 7230-7237.
- [54] Léna I, Simon H, Roques BP, *et al.* Opposing effects of two CCK (B) agonists on the retrieval phase of a two-trial memory task after systemic injection in the rat[J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(4): 543-553.
- [55] Matsushita H, Akiyoshi J, Kai K, *et al.* Spatial memory impairment in OLETF rats without cholecystokinin - a receptor[J]. *Neuropeptides*, 2003, 37(5): 271-276.
- [56] Hsu M, Laaker C, Sandor M, *et al.* Neuroinflammation-driven lymphangiogenesis in CNS diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 683676.
- [57] Plagman A, Hoscheidt S, McLimans KE, *et al.* Cholecystokinin and Alzheimer's disease: a biomarker of metabolic function, neural integrity, and cognitive performance[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 76: 201-207.
- [58] Liu YJ, Liu TT, Jiang LH, *et al.* Identification of hub genes associated with cognition in the hippocampus of Alzheimer's Disease[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9598-9609.
- [59] He Q, Jiang L, Zhang Y, *et al.* Anti-LINGO-1 antibody ameliorates cognitive impairment, promotes adult hippocampal neurogenesis, and increases the abundance of CB1R-rich CCK-GABAergic interneurons in AD mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 156: 105406.
- [60] 李倩, 康春阳, 刘晓阳, 等. PRKN 基因复合杂合突变致青少年型帕金森病 1 例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(1): 248-253.
- [61] Smolnik R, Fischer S, Hagenah J, *et al.* Brain potential signs of slowed stimulus processing following cholecystokinin in Parkinson's disease[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 161(1): 70-76.
- [62] Zhang Z, Li H, Su Y, *et al.* Neuroprotective effects of a cholecystokinin analogue in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine Parkinson's disease mouse model[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 814430.
- [63] Youssef G, Wen PY. Medical and neurological management of brain tumor complications[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(10): 53.
- [64] Li Y, Chen L, Li Z, *et al.* Potential serum biomarkers for postoperative neurocognitive disorders based on proteomic analysis of cognitive-related brain regions[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 741263.
- [65] Wang X, Song Y, Chen J, *et al.* Subcutaneous administration of β -hydroxybutyrate improves learning and memory of sepsis surviving mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 616-626.
- [66] Bray CE, Witcher KG, Adekunle-Adegbite D, *et al.* Chronic cortical inflammation, cognitive impairment, and immune reactivity associated with diffuse brain injury are ameliorated by forced turnover of microglia[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(20): 4215-4228.
- [67] 李彦腾, 程岗, 张剑宁. 轻度创伤性脑损伤的诊断与治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(2): 237-244.
- [68] 郭玲玲, 韩晓, 陈哲远, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体对脑创伤记忆障碍作用及机制研究[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(1): 66-69, 73.
- [69] Itoh S, Takashima A, Katsuura G. Preventive effect of cholecystokinin octapeptide on scopolamine-induced memory impairment in the rat[J]. *Drug Dev Res*, 1988, 12(1): 63-70.
- [70] Flood JF, Merbaum MO, Morley JE. The memory enhancing effects of cholecystokinin octapeptide are dependent on an intact stria terminalis[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 1995, 64(2): 139-145.
- [71] Yang S, Wen D, Dong M, *et al.* Effects of cholecystokinin-8 on morphine-induced spatial reference memory impairment in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 346-353.
- [72] Siegel RA, Düker EM, Fuchs E, *et al.* Responsiveness of mesolimbic, mesocortical, septal and hippocampal cholecystokinin and substance P neuronal systems to stress, in the male rat[J]. *Neurochem Int*, 1984, 6(6): 783-789.
- [73] Andresescu C, Lee S. Anxiety disorders in the elderly[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 561-576.

- [74] Dai D, Zheng B, Yu Z, *et al.* Right stellate ganglion block improves learning and memory dysfunction and hippocampal injury in rats with sleep deprivation[J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 272.
- [75] Ballaz SJ, Bourin M. Cholecystokinin-mediated neuromodulation of anxiety and schizophrenia: a "dimmer-switch" hypothesis[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(7): 925-938.
- [76] Chung L, Moore SD. Cholecystokinin enhances GABAergic inhibitory transmission in basolateral amygdala[J]. *Neuropeptides*, 2007, 41(6): 453-463.
- [77] Del Boca C, Lutz PE, le Merrer J, *et al.* Cholecystokinin knock-down in the basolateral amygdala has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice[J]. *Neuroscience*, 2012, 218: 185-195.
- [78] Harro J. CCK and NPY as anti-anxiety treatment targets: promises, pitfalls, and strategies[J]. *Amino Acids*, 2006, 31(3): 215-230.
- [79] Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48(7): 603-610.
- [80] Demiralay C, Agorastos A, Yassouridis A, *et al.* Copeptin - a potential endocrine surrogate marker of CCK-4-induced panic symptoms?[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 76: 14-18.
- [81] Kapás L, Obál F Jr, Farkas I, *et al.* Cholecystokinin promotes sleep and reduces food intake in diabetic rats[J]. *Physiol Behav*, 1991, 50(2): 417-420.
- [82] Tsujino N, Yamanaka A, Ichiki K, *et al.* Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(32): 7459-7469.
- [83] Toor B, Ray LB, Pozzobon A, *et al.* Sleep, orexin and cognition[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2021, 45: 38-51.
- [84] Cox CL, Huguenard JR, Prince DA. Peptidergic modulation of intrathalamic circuit activity *in vitro*: actions of cholecystokinin[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(1): 70-82.

(责任编辑: 蒋铭敏)

