

胆碱对脑功能影响的研究进展

余 军, 冯泽国

解放军总医院 麻醉与手术中心, 北京 100853

摘要:胆碱是人类日常必需的营养物质, 广泛存在于动植物体内。其在围生期有促进胎儿大脑发育和提高记忆能力的功能, 也能改善生物个体多种因素所致的脑功能紊乱。其对脑外伤、中枢神经系统炎症和情绪功能等也有治疗作用。本文简要综述胆碱对神经系统发育的遗传学效应以及对神经精神、脑血管疾病治疗的一些进展, 为后续胆碱的临床研究提供支持。

关键词:胆碱; $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体; 脑功能; 表观遗传

中图分类号: R 338.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2017)03-0256-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.03.019

网络出版时间: 2017-01-16 16:35:09 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170116.1635.010.html

Research advances in role of choline in brain function

YU Jun, FENG Zeguo

Anesthesia and Operation Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: FENG Zeguo. Email: beijing_301@sina.com

Abstract: Choline, which is widely found in animals and plants, is a kind of necessary nutrient for human daily life. In perinatal period, it can promote babies' brain development, improve their memory, and alleviate the cerebral function disorder caused by various factors. Recent studies demonstrates choline is effective in treatment on brain trauma, neuroinflammation and emotional function. This article briefly reviews the advances of choline's genetic effect, and its application in therapies to neuropsychiatric diseases and cerebrovascular diseases.

Keywords: choline; $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor; cerebral function; epigenetics

胆碱是三甲基胺的氢氧化物, 首次由Streker从猪胆汁中提取出来, 现已成为人类常用的食品添加剂, 欧盟1991年将胆碱列为允许添加于婴儿食品中的产品。胆碱属于B族维生素, 是合成细胞膜磷脂的必须物质, 对保持细胞结构完整和信号转导都有十分重要的作用, 对神经递质乙酰胆碱的合成以及肝中脂质转运也极为重要, 又是甲硫氨酸循环中合成S-腺苷甲硫氨酸的甲基供体^[1-2], 同时也是 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体选择性激动剂^[3]。

1 胆碱对神经系统发育的遗传学效应

有研究证实, 胆碱在产前或出生后早期有高效的神经营养作用^[4]。作为甲基供体, 胆碱调控组蛋白甲基化和DNA甲基化, 这两种调控基因表达的遗传机制很可能与神经系统的发育和功能有关^[5]。胆碱通过调节神经元和内皮祖细胞基因表达的表观遗传效应来改善脑功能。啮齿类动物在围生期可能通过这些表观调控机制影响胎儿海马血管和神经发生、神经突增生以及可塑性基因表达, 并最终导致记忆功能的永久性变化^[6]。发育时期慢性甲基供体缺乏会影响海马依赖性学习记忆和基因表达, 诸如蛋氨酸、胆

碱、叶酸与一碳代谢相关的营养物质已经被证实对DNA的甲基化具有重要作用, 而DNA甲基化是控制基因表达的一个重要因素, 它们的缺乏会导致整个脑区高甲基化, 另外多种多样的DNA甲基化变化形式与神经生物学、行为学以及认知功能紊乱密切相关。

Tomizawa等^[7]证实了胆碱与基因组甲基化的关系, 发现甲基供体缺乏会使小鼠的新物体识别能力受损且恐惧感消失; 也发现甲基供体缺乏组小鼠的海马Gria1基因表达降低且Gria1启动子区特异性cpG岛高甲基化。Ishii等^[8]发现生长发育时期甲基供体缺乏会影响成年小鼠的恐惧和焦虑情绪。另外Blusztajn和Mellott^[9]发现胆碱能够影响2个主要调控基因表达的表观遗传效应—DNA甲基化和组蛋白甲基化, 提出啮齿类动物孕期高胆碱摄入能够提高成年期认知功能和抵抗年龄性的认知退化, 这些行为学变化伴随着电生理、神经解剖、神经化学的变化和多种皮质、海马基因表达形式的变化, 这些变化的基因包括了编码与学习记忆生化机制相关的重要基因; 而且, 孕期摄入胆碱可调控DNA(Dnmt1, Dnmt3a)和组蛋白(G9a/Ehmt2/Kmt1c, Suv39h1/Kmt1a)甲基转移酶的表达, 停止摄入胆碱数月后这些作用仍然存在, 且与胎儿肝和大脑皮质诱发的全基因组和特异性基因胞嘧啶甲基化相关, 并与组蛋白H3赖氨酸残基4、9、27的变化相关。也有相关研究显示, 正常老年人群非文字记忆和视觉记忆与胆碱摄入量呈正相关, 但目前还不清楚胆碱对这类人群认知功能的影响是通过调控表观遗传、合成乙酰胆碱还是合成磷脂。

收稿日期: 2016-11-16

基金项目: 部委级资助项目; 军队保健专项课题 (15BJZ36)

Supported by the Foundation of Healthcare Project of Military Logistics (15BJZ36)

作者简介: 余军, 男, 在读硕士。研究方向: 中枢神经系统炎症。

Email: 18201087627@163.com

通信作者: 冯泽国, 男, 主任医师, 硕士生导师。Email: beijing_301@sina.com

2 围生期摄入胆碱对出生后脑功能的影响

胆碱对大脑发育关键时期(围生期)的作用非常重要,它可以影响近期至远期的记忆功能。Langley等^[10]发现早期发育阶段高胆碱摄入能够改善自闭症小鼠的社交行为缺陷和焦虑;补充胆碱明显减少小鼠挖掘行为,提高高架迷宫开放臂的进入率和降低开放臂中花费的时间。Gleen等^[4]对胚胎10~22 d的孕期大鼠和其幼鼠(出生后25~50 d)补充胆碱,而成年时期未补充胆碱,其后代在开场试验中较少出现焦虑,在强迫游泳测试中移动较频繁,表明发育时期补充胆碱能够使个体抵抗抑郁等心理学障碍。

Kelley等^[11]发现围生期末补充胆碱的唐氏综合征模型Ts65Dn小鼠和2N小鼠脑部的胆碱基转移酶密度与空间记忆能力呈负相关,补充胆碱的2N小鼠其脑部转移酶密度与记忆能力呈正相关,提示围生期补充胆碱能增强神经支配并改善海马功能,使其有可能成为未来人类唐氏综合症的治疗策略。Ash等^[12]增加围生期唐氏综合征模型大鼠胆碱摄入,其后代老年时期空间识别能力增强、基底前脑胆碱能神经元数量与大小均明显提高。因此围生期摄入胆碱对于携带唐氏综合征胚胎的孕妇也许是一种安全有效的治疗方式,并在很大程度上对老龄化人群基底前脑胆碱能神经元起到保护作用。

癫痫是一种突然发生、反复发作的神经系统综合征^[13],可引起海马神经元病理性改变并导致啮齿类动物空间学习和记忆缺陷。大量动物研究表明,围生期补充胆碱对诸如胎儿乙醇摄入、癫痫和衰老所致神经损伤均有保护作用。Wong-Goodrich等^[14]报道孕期大鼠在胚胎12~17 d时补充胆碱能够缓解其后代癫痫所致的大脑神经元退变、齿状回增生及GFAP mRNA表达水平,可抵抗谷氨酸脱羧酶表达缺失并提高癫痫发作前BDNF、NGF、IGF-1水平,表明产前补充胆碱能够对其后代海马起到保护作用并抑制癫痫所致的神经病理学改变以及认知功能损伤。该作者还发现胚胎12~17 d补充胆碱能够逆转其后代成年大鼠的远期空间记忆缺损。与环境富集和训练改善大鼠癫痫导致的认知损伤相比,单独产前补充胆碱能够在更大程度上提供类似的神经保护作用,且水迷宫训练之后大鼠新生神经元门迁移降低^[15]。表明预防性产前补充胆碱对红藻氨酸诱发癫痫所致的远期认知功能和神经元损害具有保护作用,对认知功能康复可能有益。该研究同时发现,产前缺乏胆碱的大鼠其后代不易出现红藻氨酸诱发的癫痫,与一般饮食对照组大鼠一样,存在类似癫痫所致的大脑组织病理学改变、谷氨酸脱羧酶表达缺失、海马胶质纤维酸性蛋白和生长因子的激活^[16]。表明产前缺乏胆碱限制海马可塑性形成的同时,并没有加重海马短暂兴奋毒性损伤所致的癫痫以及后续神经病理学改变。以上研究结果表明,产前补充胆碱能够抑制癫痫所致的大脑神经病理学改变,并能对海马微环境产生近期乃至远期的保护作用。

铁缺乏或铁过量都会导致细胞和器官功能紊乱,血浆铁浓度较低时会限制铁吸收和血红蛋白合成,从而造成贫血^[17]。Kennedy等^[18]对胚胎期缺乏原铁的怀孕大鼠实施胆

碱干预后,其后代新物体识别能力恢复、海马基因表达增加,而社交行为在产前胆碱补充组中部分改善。表明产前补充胆碱也许能辅助新生儿缺铁治疗、改善长期认知和社会情感缺陷并促使海马可塑性基因表达。

孕期摄入乙醇是精神发育迟滞主要的原因,乙醇致畸的机制之一就是L1细胞黏附分子(L1)功能的紊乱。Tang等^[19]动物细胞实验表明,出生后6 d大鼠的颗粒神经元胆碱预处理能够显著降低乙醇对L1信号、脂质筏中L1的分布及L1调控的神经突外生的影响,但不能使L1功能完全回到正常。Hunt^[20]动物实验表明,早期发育阶段补充胆碱可使大鼠长期的记忆增强,而且出生前后摄入胆碱可抵抗乙醇产生的不良反应。Otero等^[21]发现患胎儿乙醇谱系疾病动物的记忆和行为功能受损,这些缺陷可能与乙醇诱导的海马和前额叶皮质变化有关,而胆碱可通过调控DNA甲基化来抑制乙醇的致畸作用。Kable^[22]的研究提示,胆碱通过阻止胎儿乙醇相关的二甲基甘氨酸的减少,从而促进脑功能正向发育。Monk等^[23]发现胎儿期摄入乙醇降低海马毒蕈碱(M1)受体的密度,不能被胆碱逆转;而发育期乙醇摄入增加M(2/4)受体的密度,可被胆碱逆转。表明围生期补充胆碱能够通过影响胆碱能系统缓解乙醇相关的病理改变。Boeke等^[24]在895名母亲中评估了孕早期摄入胆碱、维生素B12、甜菜碱和叶酸对后代7岁时视觉记忆和智力水平的影响,结果表明除胆碱外摄入其他营养物和认知测试不相关,孕期摄入合适剂量的胆碱对孩子7岁时视觉记忆的提高有明显帮助。另外一项临床研究表明,孕妇日常饮食服用磷脂酰胆碱(含适量的胆碱)并不能增强娩出后婴儿的大脑发育、身体发育、语言发育、短期视觉记忆和长期情景记忆^[25]。这也许需要更长的后期随访来揭示可能出现的效应。

3 胆碱对成年个体认知功能的影响

胆碱作为质膜双层细胞外叶最常见的极性基团,其摄取是膜磷脂合成的限速步骤,对缺血坏死神经元膜损伤的及时修复和细胞存活极为重要。有研究发现,大鼠外伤性脑损伤后,缺血再灌注引起脂质过氧化并启动多种细胞凋亡途径,使海马和皮质神经元 $\alpha 7$ 烟碱胆碱能受体表达降低并最终产生认知障碍,而选择性 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体激动剂胆碱对外伤性脑损伤大鼠的神经功能有改善作用。Borges等^[26]发现短期口服胆碱可提高全脑缺血大鼠海马CA1神经元的存活时间。Guseva等^[27]对全脑缺血性损伤小鼠进行胆碱预处理和后处理发现在水迷宫测试中空间记忆有一定的提高,并可降低脑部炎症,使外伤性脑损伤诱导的烟碱乙酰胆碱受体表达缺陷回到正轨。Jin等^[28]也发现胆碱可以通过上调 $\alpha 7$ nAChR表达使低氧诱导因子 α 和血管内皮生长因子产生加快,从而促进全脑缺血大鼠的脑血管和大脑皮质毛细血管再生,表明 $\alpha 7$ nAChR激动剂可促进脑损伤神经功能恢复。但也有报道指出胆碱改善全脑缺血的认知功能效果不明显。Guseva等^[29]报道两组大鼠创伤性脑损伤前后,增加胆碱摄入组与普通饮食组相比认知功能紊乱均有出现,差异不显著。

胆碱亦可靶向增强胆碱能系统来调节记忆。Blake等^[30]在海马背侧给予 $\alpha 7$ 烟碱受体激动剂胆碱可恢复东莨菪碱诱导的记忆障碍。McCall等^[31]比较了大鼠从断乳至成年早期单独喂养胆碱、 $\omega-3$ 脂肪酸、植物雌激素这些神经营养物质对情绪和海马可塑性的影响,结果表明补充胆碱能够影响情绪功能,在开放场地暴露于捕食者时焦虑次数少,在强迫游泳后较少发生行为相关的失望,脂肪酸组和植物雌激素组效果都不及胆碱;组织学检查和行为学测试结果一致,胆碱组能显著增加海马新生神经元,而植物雌激素不增加;另外胆碱和 $\omega-3$ 脂肪酸在影响细胞膜合成方面有类似的生物学功能。

4 结语

胆碱作为神经营养类物质和甲基供体之一,在围生期增加摄入也许能促进胎儿神经发育,也可通过多种机制和途径改善相应脑功能缺陷,这些机制可能包括神经元和内皮祖细胞基因表达的表现调控、激活 $\alpha 7nAChR$ 、增强胆碱能神经系统、保护细胞膜磷脂作用、抵抗氧化应激等。

参考文献

- Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition [J]. *Annu Rev Nutr*, 1994, 14: 269-296.
- Zeisel SH. Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis [J]. *J Am Coll Nutr*, 1992, 11(5): 473-481.
- Lee SE. Choline, an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, alleviates hyperalgesia in a rat osteoarthritis model [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 548: 291-295.
- Glenn MJ, Adams RS, McClurg L. Supplemental dietary choline during development exerts antidepressant-like effects in adult female rats [J]. *Brain Res*, 2012, 1443: 52-63.
- Bekdash RA. Choline and the Brain: An Epigenetic Perspective [J]. *Adv Neurobiol*, 2016, 12: 381-399.
- Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(6): 624-628.
- Tomizawa H, Matsuzawa D, Ishii D, et al. Methyl-donor deficiency in adolescence affects memory and epigenetic status in the mouse hippocampus [J]. *Genes Brain Behav*, 2015, 14(3): 301-309.
- Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, et al. Methyl Donor-Deficient Diet during development can affect fear and anxiety in adulthood in C57BL/6J mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105750.
- Blusztajn JK, Mellott TJ. Choline nutrition programs brain development via DNA and histone methylation [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2012, 12(2): 82-94.
- Langley EA, Krykbaeva M, Blusztajn JK, et al. High maternal choline consumption during pregnancy and nursing alleviates deficits in social interaction and improves anxiety-like behaviors in the BTBR T+Itpr3tf/J mouse model of autism [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 278: 210-220.
- Kelley CM, Ash JA, Powers BE, et al. Effects of maternal choline supplementation on the septohippocampal cholinergic system in the Ts65Dn mouse model of down syndrome [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 13(1): 84-96.
- Ash JA, Velazquez R, Kelley CM, et al. Maternal choline supplementation improves spatial mapping and increases basal forebrain cholinergic neuron number and size in aged Ts65Dn mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 70: 32-42.
- 路蝉伊, 刘立雄, 张云峰. 癫痫发病机制的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(8): 876-880.
- Wong-Goodrich SJ, Mellott TJ, Glenn MJ, et al. Prenatal choline supplementation attenuates neuropathological response to status epilepticus in the adult rat hippocampus [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 30(2): 255-269.
- Wong-Goodrich SJ, Glenn MJ, Mellott TJ, et al. Water maze experience and prenatal choline supplementation differentially promote long-term hippocampal recovery from seizures in adulthood [J]. *Hippocampus*, 2011, 21(6): 584-608.
- Wong-Goodrich SJ, Tognoni CM, Mellott TJ, et al. Prenatal choline deficiency does not enhance hippocampal vulnerability after kainic acid-induced seizures in adulthood [J]. *Brain Res*, 2011, 1413: 84-97.
- 朱丹. 铁代谢在术后认知功能障碍发病机制中作用的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(2): 193-196.
- Kennedy BC, Dimova JG, Siddappa AJ, et al. Prenatal choline supplementation ameliorates the Long-Term neurobehavioral effects of Fetal-Neonatal Iron deficiency in rats [J]. *J Nutr*, 2014, 144(11): 1858-1865.
- Tang N, Bamford P, Jones J, et al. Choline partially prevents the impact of ethanol on the lipid raft dependent functions of 11 cell adhesion molecule [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(11): 2722-2730.
- Hunt PS. Supplemental choline during the periweaning period protects against trace conditioning impairments attributable to Post-Training ethanol exposure in adolescent rats [J]. *Behav Neurosci*, 2012, 126(4): 593-598.
- Otero NK, Thomas JD, Sasaki CA, et al. Choline supplementation and DNA methylation in the hippocampus and prefrontal cortex of rats exposed to alcohol during development [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2012, 36(10): 1701-1709.
- Kable JA, Coles CD, Keen CL, et al. The impact of micronutrient supplementation in alcohol-exposed pregnancies on information processing skills in Ukrainian infants [J]. *Alcohol*, 2015, 49(7): 647-656.
- Monk BR, Leslie FM, Thomas JD. The effects of perinatal choline supplementation on hippocampal cholinergic development in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt [J]. *Hippocampus*, 2012, 22(8): 1750-1757.
- Boeke CE, Gillman MW, Hughes MD, et al. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(12): 1338-1347.
- Cheatham CL, Goldman BD, Fischer LM, et al. Phosphatidylcholine supplementation in pregnant women consuming moderate-choline diets does not enhance infant cognitive function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(6): 1465-1472.
- Borges AA, El-Batah PN, Yamashita LF, et al. Neuroprotective effect of oral choline administration after global brain ischemia in rats [J]. *Nutr Neurosci*, 2015, 18(6): 265-274.
- Guseva MV, Hopkins DM, Scheff SW, et al. Dietary choline supplementation improves behavioral, histological, and neurochemical outcomes in a rat model of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(8): 975-983.
- Jin X, Wang RH, Wang H, et al. Brain protection against ischemic stroke using choline as a new molecular bypass treatment [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(12): 1416-1425.
- Guseva MV, Kamenskii AA, Gusev VB. Optimization of choline administration regimen for correction of cognitive functions in rats after brain injury [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 155(2): 197-199.
- Blake MG, Boccia MM, Krawczyk MC, et al. Choline reverses scopolamine-induced memory impairment by improving memory reconsolidation [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2012, 98(2): 112-121.
- McCall N, Mahadevia D, Corriveau JA, et al. Adult emotionality and neural plasticity as a function of adolescent nutrient supplementation in male rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 132: 125-135.