

Alzheimer's Disease
Biomolecular



阿尔茨海默病分子生物学

主编 蔡志友 赵 斌



科学出版社

阿尔茨海默病分子生物学

Alzheimer's Disease Biomolecular

主 编 蔡志友 赵 斌

副主编 晏 勇 肖 明 涂汉军

陈 然 杨文明 刘 浩

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

蔡志友(湖北医药学院附属人民医院)

陈 然(六安市人民医院)

陈筱山(重庆医科大学)

陈育华(蚌埠医学院)

高 丹(重庆医科大学)

何永利(重庆市第六人民医院)

黄 丹(南京医科大学)

黄 璜(南京医科大学)

刘 浩(蚌埠医学院)

刘煜敏(武汉大学中南医院)

唐振刚(湖北医药学院)

王传玲(湖北医药学院附属人民医院)

王家宁(湖北医药学院)

王临梅(南京医科大学)

吴 婷(南京医科大学)

熊 念(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

晏 宁(重庆医科大学)

杨思雨(南京医科大学)

余 震(重庆医科大学)

张荣信(安徽中医药大学)

赵 斌(广东医学院)

赵丰丽(重庆医科大学)

赵万红(湖北医药学院)

常丽英(襄阳市中心医院)

陈 涛(湖北医药学院附属人民医院)

陈亚丽(南京医科大学)

邓艳春(第四军医大学)

高俊英(南京医科大学)

贺桂琼(重庆医科大学)

黄 华(达州市中心医院)

蒋 腾(南京市第一医院)

刘 洲(广东医学院)

吕田明(南方医科大学)

涂汉军(湖北医药学院)

王德才(哈尔滨医科大学)

王江陵(湖北医药学院)

王履月(南京医科大学)

肖 明(南京医科大学)

闫福岭(东南大学附属中大医院)

晏 勇(重庆医科大学)

杨文明(安徽中医药大学)

余华荣(重庆医科大学)

张颖冬(南京市第一医院)

赵 宇(哈尔滨医科大学)

赵婷婷(湖北医药学院)

钟 森(湖北医药学院)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

随着全球老龄化的进展,阿尔茨海默病作为一种严重危害老年人健康的神经退行性疾病,已日渐广受关注。目前,国内鲜有阐述阿尔茨海默病分子生物学方面的书籍,故本书就这一领域进行全面科学的论述,具有重要的学术价值。全书分为二十二章,对阿尔茨海默病发病机制的主要假说及可能存在的分子生物学机制都进行了比较全面详细的论述,包括:胆碱能学说、A β 学说、Tau蛋白学说、糖代谢异常、脂质代谢紊乱学说、脑血管病学说、分子遗传学说;糖原合成酶激酶-3、AMPK、线粒体损伤在阿尔茨海默病中的作用机制;神经炎症、氧化应激、神经凋亡、小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、硫化氢、微RNA以及长链非编码RNA与阿尔茨海默病的关系;阿尔茨海默病早期诊断的生物学标志物及其转基因动物模型。对阿尔茨海默病分子生物学领域进行了全面前沿的阐述,为阿尔茨海默病发病机制及临床提供了科学依据。

本书适用于神经科学研究者、医学生、医务工作者、有一定医学知识的患者和家属。

图书在版编目(CIP)数据

阿尔茨海默病分子生物学 / 蔡志友, 赵斌主编. —北京: 科学出版社, 2016.3
ISBN 978-7-03-047286-1

I. ①阿… II. ①蔡… ②赵… III. ①老年痴呆症—分子生物学—研究
IV. ①R592.02

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第025504号

责任编辑: 王 颖 / 责任校对: 李 影

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016年3月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016年3月第一次印刷 印张: 21 1/2

字数: 514 000

定价: 118.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)对健康的严重危害已引起社会各界的高度关注。它作为一种进行性发展的神经退行性疾病,是当今公认的医学和社会学难题,自命名以来,医学科学对其进行了大量的研究,已经从早期简单的临床观察和单一的病理染色发展到目前运用包括分子神经病理学、神经生物学、分子遗传学、神经影像学、神经流行病学等在内的多种研究手段,进入了针对其病因、病理学特征、发病机制、临床表现、生物学标志及治疗进行全面研究的崭新阶段,并在上述领域取得了一系列重要的研究进展,极大地推进了对阿尔茨海默病发病机制的认识,以及临床诊断与治疗水平的提高。

在当今老龄化社会的中国乃至全球,我们需要将百年来积累的成果以专著的形式向大家阐述出来,以供交流经验。目前国内没有系统性阐释阿尔茨海默病病理生理分子生物机制的论著。由蔡志友教授、赵斌教授主编,40多位专家共同参编的《阿尔茨海默病分子生物学》一书应时代所需而诞生,为阿尔茨海默病分子生物学这一领域的发展提供线索。

本书内容把分子神经病理生理学、神经生物学、分子遗传学等作为重点内容,系统性阐释阿尔茨海默病病理生理分子生物研究进展和前沿。主要标题包括:阿尔茨海默病病理生理研究重要历史进展;胆碱能学说; $A\beta$ 学说; Tau 蛋白学说; 糖代谢紊乱学说; 脂质代谢紊乱学说; 脑血管疾病学说; 氧化应激学说; 神经炎症学说; 胶质细胞分子生物学; 神经细胞凋亡学说; 分子遗传学等。

本书供神经科学研究者、医学生、医务工作者及患者对于阿尔茨海默病的病理生理分子生物机制进行深入的了解,为阿尔茨海默病的早期防治提供坚实的理论和方法学基础。

它的问世体现了科研及临床的专家学者们在阿尔茨海默病分子生物学这一领域的不懈努力,相信广大读者可以从中获益匪浅。

蘇國輝

2015年12月27日

前 言

自从德国 Alois Alzheimer 医生公布了一位 1906 年就诊的第一例阿尔茨海默病病历以来，阿尔茨海默病的研究已经超过了百余年。阿尔茨海默病研究已经从早期简单的临床观察和单一的病理染色发展到目前运用包括分子神经病理学、神经生物学、分子遗传学、神经影像学、神经流行病学等在内的多种研究手段，进入了针对其病因、病理学特征、发病机制、临床表现、生物学标志及治疗进行全面研究的崭新阶段，并在上述领域取得了一系列重要的研究进展，极大地推进了对阿尔茨海默病发病机制的认识，以及临床诊断与治疗水平的提高。

一百多年来，一大批科学家、临床医生一直致力于阿尔茨海默病的病理生理机制研究。本书内容将把分子神经病理生理学、神经生物学、分子遗传学等作为重点内容，系统性阐释阿尔茨海默病病理生理分子生物研究进展和前沿。本书将深刻剖析阿尔茨海默病病理生理发生机制，着重从分子生物学角度进行阐述阿尔茨海默病的发生病理生理机制。本书主要内容包括：阿尔茨海默病病理生理研究重要历史进展；胆碱能学说； $A\beta$ 学说；Tau 蛋白学说；糖代谢紊乱学说；脂质代谢紊乱学说；脑血管疾病学说；氧化应激学说；神经炎症学说；胶质细胞分子生物学；神经细胞凋亡学说；分子遗传学；其他神经调质学说。图文并茂，努力用简朴的语言阐述深刻的道理，体现本书通俗易懂的特色。

目前，国内还没有一本系统性阐释阿尔茨海默病病理生理及分子生物学机制研究进展和前沿方面的专著，编著本书将填补这一空白，面向神经科学研究者、医学生、医务工作者、有一定医学知识的患者和家属。世界老龄化正在发生，本书的出版将为阿尔茨海默病基础与临床、早期预报干预、临床治疗及康复护理等提供了坚实的理论基础和方法学基础，具有重要的社会价值。

在本书编写过程中，各位编委付出辛勤劳动与智慧，本书的出版也得到了华邦控股·美好家园养老集团有限公司的大力支持及行内多位同仁的倾力相助，在此表示衷心的感谢！由于作者水平有限，本书难免有不妥之处，恳望同仁、读者给予指正和批评，在此先致谢意。

蔡志友 赵 斌

2015年8月25日

目 录

序

前言

| | | |
|-------|-----------------------|-----|
| 第一章 | 阿尔茨海默病历史 | 1 |
| 第二章 | 阿尔茨海默病的胆碱能学说 | 5 |
| 第三章 | 阿尔茨海默病的 $A\beta$ 学说 | 23 |
| 第四章 | 阿尔茨海默病的 Tau 蛋白学说 | 56 |
| 第五章 | 糖代谢异常与阿尔茨海默病 | 85 |
| 第六章 | 阿尔茨海默病脂质代谢紊乱学说 | 114 |
| 第七章 | 糖原合成酶激酶-3 在 AD 中的作用机制 | 133 |
| 第八章 | AMPK 在阿尔茨海默病中的作用机制 | 146 |
| 第九章 | 阿尔茨海默病的线粒体损伤机制研究 | 154 |
| 第十章 | 阿尔茨海默病的脑血管病学说 | 159 |
| 第十一章 | 神经炎症与阿尔茨海默病 | 190 |
| 第十二章 | 氧化应激与阿尔茨海默病 | 201 |
| 第十三章 | 神经凋亡与阿尔茨海默病 | 210 |
| 第十四章 | 小胶质细胞与阿尔茨海默病 | 217 |
| 第十五章 | 星形胶质细胞与阿尔茨海默病 | 235 |
| 第十六章 | 少突胶质细胞与阿尔茨海默病 | 245 |
| 第十七章 | 阿尔茨海默病分子遗传学说 | 251 |
| 第十八章 | 阿尔茨海默病早期诊断的生物学标志物 | 265 |
| 第十九章 | 硫化氢与阿尔茨海默病 | 274 |
| 第二十章 | 微 RNA 与阿尔茨海默病的关系及应用价值 | 287 |
| 第二十一章 | 长链非编码 RNA 与阿尔茨海默病 | 293 |
| 第二十二章 | 阿尔茨海默病动物模型 | 299 |
| 附录 1 | 中英文缩略词对照表 | 310 |
| 附录 2 | 阿尔茨海默病主要检查量表 | 314 |

第一章 阿尔茨海默病历史

老年进行性精神认知功能衰退在人类历史中已被描述认可，1906年，德国神经病理学家阿尔茨海默(Alois Alzheimer, 1864—1915)首次报告了一例具有进行性记忆力下降表现的51岁女性患者，1907年该病例被收录进了医学文献。1910年，以命名和分类大脑疾病著称的精神病学家 Emil Kraepelin，提议将此病命名为阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)。

实际上AD的研究历史在1910年之前早已开始，公元前9世纪，在埃及的卜塔神圣格言(the Maxims of the Ptah Holy)里就描述了AD的一些临床症状。罗马医生 Claudius Galen(公元前130—公元前200年)在他的日记里讲述了老年健忘症状。在14世纪的英国，已有口头测试来检查健忘症(如一周有多少天)。

AD虽然以德国神经病理学家 Alzheimer 命名，但他的同事 Emil Kraepelin 对于AD的识别也发挥了重要作用。通过孤立和组合相关临床症状，Kraepelin 第一次描述了AD是一个独特的疾病过程，使得 Alois Alzheimer 第一次感悟到AD患者脑内病理生理的独特性。

在1900年，Alois Alzheimer 追踪了一位名叫 Auguste Deter 的51岁已婚妇女，表现为认知功能障碍(被 Kraepelin 识别的病例)。在她死后，Alois Alzheimer 解剖了她的大脑，并发现了老年斑块和神经原纤维缠结(该病的经典标志)。20世纪初期，对于AD的了解或治疗，并没有多少进展；直到20世纪末，才有突破性的研究结果。起初，AD首次诊断的患者年龄为45岁和65岁，标记为“早老性痴呆(presenile dementia)”。20世纪70年代，AD的诊断只是针对65岁以上的患者；而现在的AD识别和诊断，可出现在30岁的年轻患者。

自从100多年前发现AD以来，在AD的研究上已经有许多科学突破。20世纪60年代，科学家发现患者的认知能力下降和其大脑中的老年斑块及神经元缠结的数目之间有着密切关系。为此，医学界正式承认AD是一种疾病，而不是衰老的正常组成部分。20世纪70年代，AD的研究取得了长足的发展，在病理生理机制研究上硕果累累，更多的研究集中于AD的易感基因及一些药物被批准用于治疗该疾病等方面。过去的十年里，科学家们发现环境因素、遗传因素及其他风险因素是AD患者脑内的斑块和神经原纤维缠结形成的重要原因。虽然对AD的早发性和迟发性形式相关的特异性基因已被确定，但遗传风险因素本身不能完全解释其原因。因此研究人员正在积极探索环境和生活方式可能在该病的发展中扮演的角色。目前，已有为数不多的药物已通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于AD的临床治疗。然而，AD仍然是无法治愈的疾病。目前使用的药物只是治疗症状，而不是治疗疾病的原因，它们只能减缓认知能力下降的速度。有关AD的诊断仍在探索中，有关AD治疗研究也不是很清晰。随着科学技术的进步，AD研究成果也将会层出不穷，对于AD防治方案的制订也将逐渐清晰起来。

一、AD的发现及命名

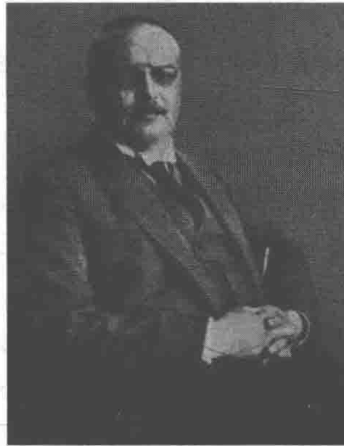
在1906年11月4日的第37届德国西南精神病学年会上，来自德国的病理学家 Alois

Alzheimer 公布了一位 1901 年由家人陪同前来就诊的 51 岁已婚妇女 Auguste Deter 的病历。Auguste Deter 有严重的记忆障碍，毫无根据地怀疑丈夫的忠诚，讲话困难并且很难理解别人对她说的话。她的症状迅速恶化，短短几年就卧床不起，最后于 1906 年春天因为褥疮和肺炎导致的重度感染去世。

4 年后，Alois Alzheimer 首次在其脑组织中发现小血管里布满了脂肪沉积物，坏死的脑细胞和异常的沉积物充满了四周，大脑严重萎缩，尤其是大脑皮质部分。Alois Alzheimer 医生发表了他对 Auguste Deter 的研究结果，并于 1907 年被收录进了医学文献。1910 年，著名的精神病学家 Emil Kraepelin 提议将此病命名为“Alzheimer’s Disease”。由于早期“AD”概念的模糊和研究方法的局限，近年一些有趣的再研究发现，当时报告的一些 AD 病例中可能混入了额颞叶痴呆、克雅病等其他痴呆类型(图 1-1)。



Auguste Deter



Alois Alzheimer



Emil Kraepelin

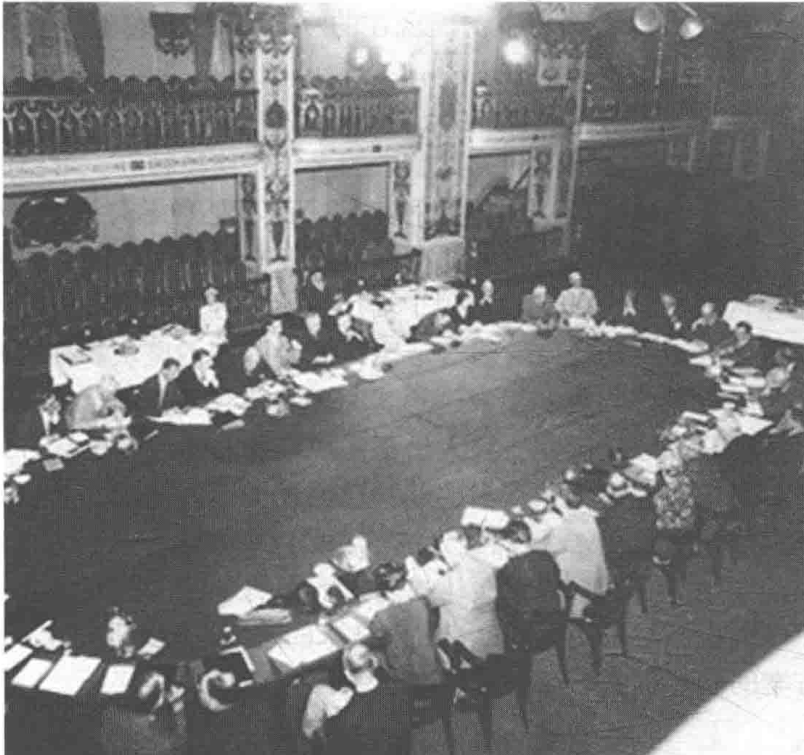


图 1-1 AD 的发现及命名







在 1906 年 11 月 4 日的第 37 届德国西南精神病学年会上，德国的病理学家 Alois Alzheimer 公布了一位 1901 年由家人陪同前来就诊的 51 岁已婚妇女 Auguste Deter 的病历。这是世界第一个诊断为 AD 的患者

二、AD 主要研究历史事件

AD 主要研究历史事件，具体如表 1-1 所示。

表 1-1 AD 主要研究历史事件

| 时间 | 事件描述 |
|--|--|
|  1864 年 06 月 14 日 | Alois Alzheimer 生日，出生于德国 Marktbreit, Bavaria; 德国心理学家/病理学家 |
|  1906 年 04 月 08 日 | AD 第一例患者: Auguste Deter 第一例被记录的 AD 患者(在 1950 年之前) |
|  1906 年 11 月 25 日 | Alois Alzheimer 首次报道 AD: Alois Alzheimer 描述了患者症状: 明显记忆丧失, 毫无根据地怀疑和其他严重的心理变化, 并在尸检时发现脑萎缩和异常沉积斑 |
|  1910 年 03 月 22 日 | AD 的正式命名: Emil Kraepelin(德国精神病学家, 曾与 Alois Alzheimer 一起工作的同事)在他的“精神病学(第八版)”一书中首次命名了“阿尔茨海默病” |
|  1915 年 12 月 19 日 | Alois Alzheimer 逝世: Alois Alzheimer 于 51 岁离世 |
| 1932 年 | Schottky 首次报告常染色体显性遗传性 AD 病例, 1940 年 Van Bogaert、1946 年 Essen-Moller 相继报告家族性 AD (FAD) 病例等 |
|  1963 年 | 电子显微镜观察发现双螺旋细丝样物质组成神经原纤维缠结 |
|  1964 年 | 电子显微镜观察发现淀粉样蛋白纤维组成老年斑 |
|  1974 年 10 月 07 日 | 美国国家老化研究院成立: 首个支持 AD 研究的机构 |
|  1976 年 | Davies 和 Maloney 提出胆碱能缺陷学说 |
|  1980 年 04 月 10 日 | 国际阿尔茨海默病协会成立: 阿尔茨海默病协会是一个非营利志愿健康组织, 重点支持阿尔茨海默病研究。Jerome H. Stone 为协会的创始主席 |
|  1983 年 11 月 01 日 | 世界阿尔茨海默病月: 美国国会指定 1983 年 11 月为第一个国家阿尔茨海默病月 |
|  1984 年 03 月 24 日 | A β 蛋白的识别: George Glenner 和 Cai'ne Wong 发现脑血管淀粉样蛋白, 称为 β -淀粉样蛋白(A β)。A β 是 AD 的大脑内斑块的主要成分, 是引起神经细胞损伤的主要罪魁祸首 |
|  1986 年 01 月 14 日 | Tau 蛋白的识别: 研究人员发现 Tau 蛋白是神经原纤维缠结病理标志的关键组成部分 |
|  1987 年 05 月 07 日 | 首个治疗 AD 药物进入临床研究: 阿尔茨海默病协会协助 NIA 和 Warner-Lambert 制药公司, 现在被称为辉瑞(Pfizer), 发起了他克林(tacrolin)临床试验, 这是第一个专门针对 AD 治疗的药物 |
|  1989 年 | Goate 等克隆 APP 基因并定位于第 21 号染色体 |

| 时间 | 事件描述 |
|---|---|
|  1990 年 | George 等发现 AD 的遗传异质性 |
|  1991 年 | Goate 等在家族性 AD 病例中发现 APP 基因错义突变 |
|  1993 年 01 月 24 日 | 第一个由美国 FDA 批准治疗 AD 的药物——他克林; 第一个由美国 FDA 批准治疗 AD 的药物——他克林(tacrolin)上市。他克林是非选择性可逆性 AChE 抑制剂, 易透过血-脑屏障, 除可抑制 AChE 外, 也可直接作用于 M 受体和 N 受体, 可促进 ACh 释放, 抑制单胺氧化酶。临床研究表明, 该药可改善轻度 AD 患者的临床症状 |
|  1994 年 11 月 05 日 | Ronald Wilson Reagan 总统诊断为 AD: 在给美国人民的公开信中, 里根总统宣布已被诊断为阿尔茨海默病 |
|  2001 年 01 月 06 日 | FDA 批准加兰他敏用于 AD 的治疗: 加兰他敏用于治疗 AD, 它通过改善记忆, 可提高思考和记忆能力或缓慢 AD 的认知功能损害过程 |
|  2003 年 06 月 18 日 | AD 遗传学研究拉开帷幕: 从发展为 AD 患者的家系中收集血液样本, 寻找 AD 发病相关的新的风险基因 |
|  2003 年 09 月 | 国际老年痴呆协会中国委员会设立每年的 9 月 17 日为我国的“中华老年痴呆防治日” |
|  2008 年 07 月 12 日 | “AD 研究和治疗进展国际组织 International Society to Advance Alzheimer Research and Treatment”成立: 为了进一步加强全球 AD 社区研究工作, 阿尔茨海默病协会创建了“AD 研究和治疗进展国际组织 International Society to Advance Alzheimer Research and Treatment”, 这是第一个也是唯一的专业协会, 致力于 AD 和痴呆的研究 |
|  2011 年 01 月 04 日 | 奥巴马签署 AD 国家防治工程行动: 建立第一个框架式的国家战略规划: 以立法的形式解决 AD 的危机, 包括多个方面, 如 AD 研究、呵护 AD 患者 |
|  2012 年 05 月 24 日 | 第一个由美国 FDA 批准治疗 AD 的药物——Cognex 停止对 AD 患者的临床使用 |

(蔡志友 赵 斌)

第二章 阿尔茨海默病的胆碱能学说

1914年, Dale发现乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)有强烈的血管减压作用, 1921年, Loewi发现刺激迷走神经能释放ACh, 确认它的化学神经传递的作用, 1935年, Dale确认ACh是神经递质, 它也是第一个被发现和得到公认神经递质。20世纪70年代末及80年代初, 对AD患者及认知障碍患者尸检发现大量从基底前脑投射到皮质的胆碱能神经突触丢失, ACh、胆碱乙酰基转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)等胆碱能标志物异常, 并且与AD的严重程度相关, 药物破坏胆碱能活性会导致行为认知损害, 以及增加胆碱能活性可改善老年患者认知。Bartus于1982年提出老年人相关的认知功能障碍及痴呆的胆碱能假说。胆碱能损伤学说于20世纪80年代被提出, 是首次用于解释阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病机制的学说, 它的提出具有跨时代的意义, 并引领了之后一系列针对AD病因及治疗的研究热潮。

一、胆碱能系统组成

众所周知, 神经系统需要通过化学物质为媒介进行信息传递, 所传递的化学物质被称作神经递质(neurotransmitter)。这些递质主要在神经元中合成, 之后存储于突触囊泡内, 在传递神经冲动过程中由突触前膜释放入突触间隙, 作用于下一级神经元的突触后膜, 完成信息传递。因此, 不同种类的神经元通常就以其末梢释放出的递质而得名, 胆碱能神经系统就是指合成ACh并以此作为递质的神经网络系统。

1. 中枢胆碱能神经系统的分布 ACh是最早被确定的一种神经递质, 其在中枢神经系统内的分布已相当明确。胆碱能神经元广泛分布于脊髓、脑干、大脑皮质等脑区。其中与AD的发病密切相关的胆碱能神经元胞体主要位于基底前脑Meynert核、隔内侧核与斜角带核。由基底核胆碱能神经元胞体发出的胆碱能纤维, 投射至大脑皮质: 其中Meynert核发出的纤维经由基底核-大脑皮质通路, 投射至大脑皮质各层; 由隔内侧核发出的纤维, 经穹隆投射至海马, 再由海马发出胆碱能纤维投射至大脑皮质; 由斜角带核发出纤维, 由腹侧杏仁通路投射至杏仁复合体。同时, 在海马内还存在胆碱能神经元构成局部回路, 并投射至对侧海马构成往返胆碱能神经通路。在基础研究工作中, 制作中枢胆碱能损伤模型, 常通过侧脑室注射一种特殊的免疫毒素 μ p75-saporin(SAP)特异性损伤基底前脑胆碱能神经元而实现。

ACh的合成主要在突触前神经末梢内, 参与合成的物质包括ChAT、胆碱(choline)和乙酰辅酶A(acetyl coenzyme A)。其合成过程可表示为: 胆碱+乙酰辅酶A \rightarrow 乙酰胆碱+辅酶A, 该过程由ChAT催化进行。其中胆碱有两个主要来源: 一是血液循环中卵磷脂水解产生, 二是由释放到突触间隙内的ACh经酶分解后生成, 然后被突触前膜重新摄取作为原料, 循环利用。突触前膜上转运胆碱的载体, 称为胆碱转运体(cholinertransporter, CHT)是ACh合成的限速因子, 成为调控ACh合成的主要因素。

ACh的分解过程由分布在突触后膜的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)催化水解, 生成胆碱和乙酸。值得一提的是, AChE是体内活性最强的酶之一, 可在数毫秒内

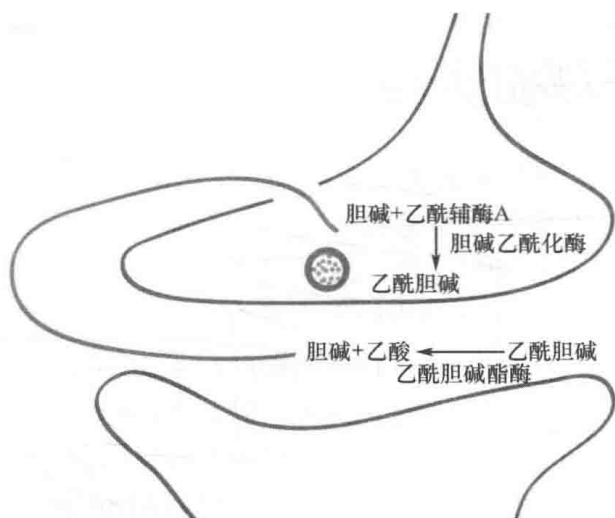


图 2-1 乙酰胆碱合成与分解

将一次神经冲动释放的 ACh 全部分解完。正因 AChE 有如此高的活性，由它作用下的 ACh 水解过程就成为终止 ACh 与突触前、后膜受体作用的主要途径(图 2-1)。

机体内 ACh 的受体分为两大类：毒蕈碱类(muscarinic, M)和烟碱类(nicotinic, N)，两类受体根据各自结构和功能的不同又可以分为多种亚型。在中枢神经系统中，M 受体广泛分布，且集中在海马、纹状体和嗅球部位。中枢 M 受体激活后对胆碱能系统产生的效应主要是：激活分布在胆碱能神经突触末梢中突触前膜上的 M2 受体，引起 ACh 对自身调节的负反馈作用增强，突触末梢释放 ACh 量减少；激活分布在突触前膜上的 M1

受体，产生类 ACh 样作用，促进神经冲动的传递。同样，N 受体也广泛分布在中枢神经系统中，主要通过影响细胞内钙离子浓度来发挥作用，激活胆碱能系统中的 N 受体，可正反馈促进 ACh 的释放。动物实验研究发现，烟碱通过激动 N 受体促进 ACh 的释放，阻止皮质神经元退化，并可促进其再生。

2. 乙酰胆碱(acetylcholine, ACh) ACh 是第一个被发现的神递质，主要位于在胆碱能神经元轴突末梢，由胆碱乙酰转移酶将胆碱和乙酰辅酶 A 一步催化合成。乙酰辅酶 A、胆碱的供给及 ChAT 是 ACh 合成的限速步骤，乙酰辅酶 A 主要来源于线粒体，而胆碱主要来自于乙酰胆碱水解后的重吸收利用，还有部分来自于磷脂酰胆碱降解及食物吸收。

ACh 合成后，绝大多数依靠囊泡乙酰胆碱转运体(vesicular ACh transporter, VAChT)转运进入突触囊泡内，并受保护不被破坏。还有小部分 ACh 自由存在于细胞质内。动作电位时，在 Ca^{2+} 的介导下，ACh 囊泡与突触前膜融合而囊泡破裂，量子式释放进入突触间隙，与突触前膜、突触后膜的毒蕈碱型乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptors, mAChRs)和烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)结合，从而引起生理效应。之后与受体解离，被乙酰胆碱酯酶迅速水解为胆碱和乙酸而失活，胆碱可被突触前膜重新吸收利用，部分弥散至周围体液与血液中。

ACh 的释放，受多种因素调节。ACh 的释放与钠依赖的高亲和胆碱转运为突触前提供足够的胆碱有关，转基因鼠研究发现，即使减少 50%ChAT 活性，小鼠脑中依然可以维持足够的 ACh 及去极化诱发的 ACh 释放，并且代偿性的胆碱转运蛋白活性增加。ACh 释放也高度依赖于局部去极化，使用河豚毒素阻断电压门控钠离子通道，15~30min 后，胞外的 ACh 浓度就可下降 95%。毒蕈碱型乙酰胆碱受体激活后，可抑制 N、Q 型 Ca^{2+} 通道而抑制 Ca^{2+} 内流，从而减少 ACh 的释放，这可能是 ACh 释放的一种负反馈调节机制。动物实验显示，雌二醇能激活它的受体 GPR30，促进 ACh 的释放，提高学习能力。腺苷、GABA、GABA_A 激动剂抑制基底前脑神经元兴奋，减少 ACh 释放，而 GABA_A 拮抗剂起的作用则相反。激活去甲肾上腺素能 $\alpha 1$ 受体可能会增加皮质 ACh 释放，谷氨酸盐能兴奋基底前脑胆碱能神经元，增加皮质高亲和力的胆碱摄取及 ACh 释放。

ACh 是中枢胆碱能系统中重要的神经递质之一，对学习、记忆的调节有重要的作用。

在抑制性回避任务学习时,胆碱能可影响兴奋性及抑制性的突触可塑性。中隔内侧核的胆碱能神经投射到海马 CA1 区, ACh 作用于 CA1 区的锥体细胞 M1 mAChR, 从而增强对 GABA_A 抑制的长时程可塑性。而对 CA3 区的谷氨酸能神经元, 激活 M2 mAChRs 可增强联络/联合纤维的短期易化及长时程增强, 然而却抑制了苔藓纤维的长时程增强。海马齿状回对记忆的编码及储存起到根本作用, 颗粒状细胞是齿状回的主要神经元, ACh 能预先降低颗粒状细胞的动作电位阈, 增加内在的兴奋性, 突触耦合电位。机制在于 M 受体激活后至少 30min 里, 通过 T 型 Ca²⁺通道升高胞内 Ca²⁺浓度, 抑制 KV7/M 电流, 从而降低动作电位阈值。

3. 胆碱乙酰基转移酶 ChAT 是 ACh 合成酶, 单链球蛋白。人 ChAT 基因位于染色体 10q11.2, VAChT 的可读框也巧合地位于 ChAT 基因的第一内含子内。ChAT 在核周质合成, 通过轴浆流转运到神经末梢, 其存在可溶性及膜结合两种形式, 前者占了 80%~90%的酶活性。胆碱会纳入 ChAT 内部的口袋状结构, 胆碱羟基通过氢键与 ChAT 组氨酸(His324)结合, 胆碱正电荷氨基酸还通过非共价相互作用与 ChAT 酪氨酸(Tyr552)结合在 ChAT 活性部位, 而乙酰辅酶 A 纳入 ChAT 表面的口袋结构。ChAT 将乙酰基转移到胆碱, 合成 ACh。

ChAT 是胆碱能神经元最特异的标志物, 通过对大脑 ChAT 免疫组织化学染色标记, 发现了 8 个 ChAT 阳性神经元聚集区条主要胆碱纤维通路: 中隔内侧核(Ch1); Broca 斜角带核(Ch2、Ch3); Meynert 基底核(Ch4); 尾状核, 壳核, 伏隔核时, 脚桥被盖核(Ch5); 大脑脚背盖背侧核(Ch6); 缰内侧核(Ch7); 二叠体旁核(Ch8); 以及脑神经核, 脊髓前角。隔核、斜角带和 Mynert 基底核大中型胆碱能神经元纤维广泛投射到大脑新皮质、海马等处, 与大脑学习、记忆功能关系密切。

4. 胆碱酯酶(cholinesterase, ChE) ChE 是一类糖蛋白, 分为乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE)。AChE 是 ACh 水解酶, 具有羧肽酶和氨肽酶的活性, 主要存在于胆碱能神经末梢突触间隙, 有可溶性及膜结合两种形式。人 AChE 基因位于染色体 7q22, 由单一基因编码, 但由于不同的 mRNA 剪接及转录后翻译, 存在三种不同催化及结构亚单位的 AChE, AChE-T 主要分布在脑、肌肉, 可以形成一系列寡聚体形式, 包括同聚体(单体、二聚体和四聚体), 异聚体(包括四聚体和一个胶原样分子 collagenous, ColQ 结合或者四聚体和一个脯氨酸富集的膜锚定分子结合); AChE-H, 主要在红细胞外表面, AChE-R, 只在电鳗及小鼠发现, 通常在各种压力及炎症刺激下表达。AChE 对 ACh 有非常高的催化活性, 1 个 AChE 分子在一秒内可水解 2.5 万个 ACh 分子。AChE 表面有一个峡谷, 包含如活性中心催化三联体 Ser200、Glu327 和 His440, 底物 ACh 的季铵离子通过静电作用和 AChE 的阴离子亚单位点结合, 然后酶被乙酰化和释放胆碱, 接着水分子中电负性的羟基负离子进攻乙酰化基团中亲电子的碳原子, 形成正常的酶和乙酸。ACh 的水解是通过 AChE 的乙酰化和去乙酰化循环发生的, 乙酰基 2 酶复合体形成后, 在活性部位的 Ser200 上发生乙酰化, 胆碱部分被释放, 接着发生去乙酰化释放乙酸, 然后再发生一个新的循环。AChE 除了催化作用, 还有促进细胞黏附、轴突生长及神经网络形成的作用, 这些功能可能与层粘连蛋白-1 相互作用有一定关系, 后者作为细胞外基质, 为 AChE 通过受体产生细胞识别及细胞信号作用提供协助。

BuChE 属于丝氨酸酯酶家族。BuChE DNA 长约 80kb, 定位于 3 号染色体 3q21~q26 区, 包含四个外显子和三个内含子。其氨基酸序列共含有 574 个氨基酸残基。活性部位催化三联体由 Ser198-His438-Glu325 组成, 酶活性中心为一狭长的囊袋(约 2 nm), 囊袋入口

处比 AChE 大 20 nm 左右,在囊袋的四周内壁上镶着 8 个芳香氨基酸残基。在脑内, BuChE 主要表达于神经胶质细胞及内皮细胞。不同于 AChE 表达于神经元胞体及轴突, BuChE 主要表达于大脑皮质底层、海马、杏仁核及背侧丘脑的神经元胞体及树突近端, BuChE 对 AChE 有一定的补偿作用,约占 10%的胆碱酯酶活性,能代替 AChE 的部分功能,所以 AChE 缺乏的小鼠还能存活。BuChE 对低浓度的 ACh 的水解作用效率低,而高浓度 ACh 对 AChE 产生底物抑制时, BuChE 则表现出高效的作用。有假说认为胆碱能神经传递时, AChE 与 BuChE 共同调节 ACh 的作用,特别是在大脑高强度活动释放大量 ACh 时, BuChE 会对 ACh 的水解起到明显的支持作用。

5. 乙酰胆碱受体 ACh 受体有毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (muscarinic acetylcholine receptors, mAChRs) 和烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) 两种,在脑内分布于突触前膜和突触后膜。

mAChRs 是由 460~590 个氨基酸组成的一种单链跨膜糖蛋白,属于 G 蛋白耦联受体超家族。mAChRs 有 7 个跨膜区 (TM I~VII) 和 3 个胞浆环 (i1~i3), 3 个细胞外环 (o1~o4), N 端位于细胞外, C 端位于细胞内。其中 TM III、VI 和 VII 富含大量疏水氨基酸,是与 ACh 结合的部位。连接 TM V 和 TM VI 之间胞浆环 (i3 环) 的是 mAChRs 与 G 蛋白结合部位,不同的 i3 环氨基酸序列激活不同的 G 蛋白,引起不同的生物效应。从分子进化和序列相似性角度, mAChRs 5 种亚型可分为 2 个亚类,分别为 M1、M3、M5 亚类 (第一亚类) 与 M2、M4 亚类 (第二亚类)。M1、M3、M5 亚类与 Gq 蛋白耦联 (百日咳毒素不敏感), 激活相应蛋白磷脂酶 C β , 快速水解磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (PIP₂) 为肌醇 1, 3, 4-三磷酸 (IP₃) 和二酰甘油 (DG), 从而抑制 K_{V7(KM)}、K_{sAHP}、K_{leak}、Ca_v, 致神经元去极化, 兴奋性增加。M2、M4 亚类与 Gi/o 蛋白 (百日咳毒素敏感) 耦联, 直接抑制 Ca_v2 和激活 K_{ir}3, 分别对神经元产生突触前、突触后抑制。中枢神经系统 mAChRs 分布广泛, 其中 M1 占 M 受体总量的 50%~80%, 主要分布于前脑, 包括海马、大脑皮质、纹状体和丘脑, 在细胞水平, M1 高度表达在谷氨酸能锥体细胞, 特别是在突触外区域, 这个位置的 M1 与胆碱能调节谷氨酸能神经传递有关。M1 参与发育早期的突触可塑性、神经分化, 以及学习和记忆, M1 敲除的小鼠表现出认知缺陷及 LTP 受损。M2 受体主要分布于尾状核、壳核、背侧丘脑、下丘脑和脑桥髓质, 主要抑制性调节多巴胺能神经。M3 受体数量少于其他受体, 分布于整个大脑, 下丘脑最多, 对促进生长发育有重要作用, M3 减少或敲除小鼠, 垂体前叶发育不全, 催乳素及生长激素分泌不足, 食欲降低消瘦、发育矮小。M4 受体在纹状体最多, 邻近于多巴胺受体, 抑制多巴胺 D1 受体功能。M5 主要分布于黑质致密层, 敲除 M5 可以减轻吗啡或可卡因成瘾。

nAChRs 是配体门控的离子通道蛋白, 由 5 个亚基构成, 在神经系统, 主要由 α 亚基 (α 2~ α 7, α 9, α 10) 和 β 亚基 (β 2~ β 4) 组合成不同受体亚型, 位于不同的脑区, 亚单位类型和组合变异复杂, 是神经系统 nAChRs 功能多样化的基础。编码 α 亚基的是 CHRNA (1~10), β 亚基的是 CHRNB (1~4)。每亚基由四个 N 端及 C 端在胞外的跨膜结构上组成。 α 亚基是与 ACh 等配体结合的主要位点, 邻近的亚基辅助结合。五个亚基共同在细胞膜上形成一个孔, 存在开放、关闭及脱敏三种异构状态, 2 分子的 ACh 结合可以使之处于通道开放构象, 孔道开放, 形成 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 离子流, 从而引起动作电位或调节兴奋性。 α 4 β 2 和 α 7 nAChR 是哺乳动物中枢神经系统含量最多的 nAChRs 亚型, 两者在学习和记忆等认知过程中起主要作用。使用放射性配基可将 nAChRs 分为银环蛇神经毒敏感型及非敏感型。同源五聚体

的 $\alpha 7$ 属于银环蛇神经毒敏感型, 对 Ca^{2+} 有高通透性, 及快速脱敏, 分布于突触前末梢的 $\alpha 7$ nAChR 调节神经递质的释放, 而位于突触后膜及胞体上 $\alpha 7$ nAChR 激活开放后, Ca^{2+} 可以直接从 nAChRs 的孔道进入细胞内, 而且 nAChRs 调节的除极化还可以激活电压调控的 Ca^{2+} 通道, 增加 Ca^{2+} 内流, 胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 再作用于蓝尼碱(ryanodine)受体及 IP_3 受体, 使 Ca^{2+} 从内质网中释放出来, 从而调节电信号活动, 参与 Ca^{2+} 依赖的信号通路, 调节神经元存活及基因表达。与 mAChRs 激活后通过 N、Q 型 Ca^{2+} 通道, 抑制 Ca^{2+} 内流不同, nAChRs 激活导致 Ca^{2+} 内流增加。然而也有证据显示, $\alpha 7$ nAChR 能与 G 蛋白结合, 调节轴突及生长锥的生长。在发育过程中, 激活 $\alpha 7$ 还能促进谷氨酸神经能突触的成熟。含有 $\beta 2$ 亚基的异聚体 nAChRs 属于银环蛇神经毒非敏感型, 如 $\alpha 4\beta 2$ nAChR, 它的功能取决于 α 及 β 亚基, 它的 Ca^{2+} 通透性、脱敏率低于 $\alpha 7$ nAChR, 然而 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 却是高亲和性的 nAChRs。 $\beta 2$ 有助于正常衰老过程中的内环境稳定, ACh 激活 $\beta 2$ 之后, 会产生神经营养性作用, 而 $\beta 2$ 敲除小鼠, 皮层变薄, 注意力缺陷, 慢病毒载体感染小鼠恢复 $\beta 2$ 表达后, 可以逆转注意力缺陷。 $\alpha 7\beta 2$ 是最新发现的一种亚型, 分布于人的基底前脑, 对药物的电生理反应与 $\alpha 7$ nAChRs 类似。在大脑内, nAChRs 并不是成簇分布, 而是沿着神经元表面散在分布于胞体、轴突、突触前、突触后。其中重要的功能是通过突触前作用, 调节谷氨酸、 γ -氨基丁酸、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质的释放, 这种递质的释放调节与 nAChRs 亚型及部位有关, 在腹侧被盖区 $\alpha 7$ nAChR 调节谷氨酸, $\alpha 4\beta 2$ nAChR 调节 γ -氨基丁酸, 而含 $\beta 2$ 的 nAChRs 在背侧丘脑皮质投射调节谷氨酸, $\alpha 4/\alpha 6\beta 2$ 调节多巴胺, $\alpha 3\beta 2$ 调节 ACh。

二、胆碱能系统在中枢神经系统的功能

1. 胆碱能系统与神经分化及发育 体外研究发现, 皮质前体细胞可表达 M2、M3 和 M4 mAChRs, ACh 激活 mAChRs, 通过 G 蛋白、 Ca^{2+} 信号通路、蛋白激酶 C、MAPK 磷酸化及 DNA 合成, 促进前体细胞的增殖及向神经元分化。进一步的研究显示, M1、M3、M5 激活 Gq/11 蛋白, 胞内储存 Ca^{2+} 释放诱导前体细胞增殖, M2 激活 Gi/o 蛋白调节前体细胞的神经元分化。nAChRs 对神经细胞的分化也有调节作用, 在活化 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 后, 神经前体细胞向神经元方向分化, 给予 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 拮抗剂, 分化被完全阻断, 但给予 $\alpha 7$ nAChR 拮抗剂, 分化仍然继续, 分化需要 Math1 的持续表达。而 AChE 则阻止细胞增殖, 但促进神经细胞分化及形成神经网络。对于在前体细胞前的神经干细胞, 则是通过 M1 受体介导向神经元细胞分化。

胆碱能传入支配在神经分化及突触生成中起着重要作用。在突触发生之前, ACh 及 AChR 已经在脑出现, 参与神经元的成熟。在刚出生的大鼠大脑额叶、顶叶及枕叶底部, 可以发现一些 ChAT 阳性生长锥的轴突, 出生后第 4 天, 就这些轴突已经出现在皮质的外层及边缘区, 还可以发现一些 ChAT 弱阳性的中间神经元, 出生后第 8 天, 更多的中间神经元被标记, 而且各种末梢的胆碱神经在每一个皮质都已经形成神经网络。ACh 调节皮质神经元的发育及形态的发生, 影响皮质的连接。出生一周的大鼠, 胆碱能神经已经投射到额前皮质的 γ -氨基丁酸能神经元, 通过激活 mAChRs 促进断续的梭状波丛 γ 振荡放电, 而在幼儿期, 则是通过激活 mAChRs 及 nAChRs, 产生持续的 δ - γ 节律。在皮层发育时, $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 7$ nAChR 是高表达的。在出生后数月额前皮质 VI 层, ACh 刺激锥体神经元, 可产生较明显的电流, 然后随着发育逐渐下降。这一层与注意力的产生密切相关。胆碱能中间神经

元促进突触修整细化, 调节发育中皮质回路的感觉神经输入。ACh 可激活星形胶质细胞 mAChRs, 导致纤维连接蛋白、层黏连蛋白等细胞外基质蛋白大量分泌, 而加速海马神经元轴突的生成。因此, ACh 刺激还能为神经的发育及成熟提供有利的环境。在去胆碱能支配的皮质, 可观察到明显的胞体缩小, 树突变短, 分支减少, 及神经元间的连接改变, 皮层变薄, 也证明了胆碱能在神经发育中的作用。

海马主要负责记忆和学习, 胆碱能神经对于成年海马神经的发生有重要作用。在年轻成年及老年小鼠齿状回神经干细胞, 激活 mAChRs 可致 Ca^{2+} 浓度迅速增加, 神经干细胞明显增殖。支配海马的胆碱能神经主要来自于基底前脑, 特别是中隔内侧核和 Broca 斜角带核, ACh 由突触末梢及游离神经末梢释放, 参与成年海马的可塑性调节。用皂草素注入侧脑室选择性损毁基底前脑来源的胆碱能神经元后, 齿状回及嗅球 BrdU 标记的神经发生及 NeuN 阳性神经元核明显减少, 颗粒下层凋亡细胞增多, 而给予胆碱能激动剂毒扁豆碱后, 齿状回神经发生增加。改变基底前脑 ACh 水平, 也会影响神经元分化及短期存活。这其中的分子机制还不清楚。在海马新生的神经元与胆碱能神经元产生接触, 并表达 M1、M2、 $\alpha 7$ 、 $\beta 2$ 等受体, ACh 可能作用于这些受体, 通过丝裂原活化蛋白激酶、PI3K/Akt、蛋白激酶 C、 Ca^{2+} 信号通路途径, 调节神经干细胞及前体细胞。

2. 胆碱能系统与突触可塑性 突触可塑性是学习记忆的分子细胞层面的神经学基础, 主要包括短期突触可塑性与长期突触可塑性。短期的主要包括易化、抑制、增强, 长期的主要表现为长时程增强 (long term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long term depression, LTD)。NMDA 受体依赖型 LTP 是 LTP 中研究的最多的类型。突触后膜除极, 谷氨酸结合并激活 NMDA 受体, 使钙离子通道打开。随后, 进入的钙离子激活一系列下游信号通路的酶, 包括钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 和蛋白激酶 C, 使钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 发生自身磷酸化, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 可以移位至突触后密集区 (postsynaptic density, PSD), 与辅肌动蛋白、PSD-95、突触黏附分子等 PSD 上的蛋白结合; 结合后的复合物促进 α 氨基羟甲基噁唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体在突触后膜上的锚定, 增强突触后膜受体的敏感性进而影响 LTP 的产生。胆碱能系统对突触可塑性主要起着调节作用, 与 ACh 作用的受体类型及位于突触前或突触后有关, 作用机制也有差异。如突触前 mAChRs 减少谷氨酸、GABA 和 ACh 释放, 降低海马的反应性, 而突触后的 mAChRs 则通过抑制 K^+ 通道而产生相反的结果, 突触后 M1 激活增加 NMDA 受体敏感性。在海马, ACh 促进 LTP 的现象可通过胆碱能的激动剂作用或刺激中隔核区而观察到, 然而, 即使破坏了支配海马的胆碱能神经纤维, 对 LTP 形成及维持的影响也不是持续性的。M1 型受体可以促进海马 CA1 LTP 的形成, 及调节兴奋阈。而 M1 敲除的小鼠, LTP 形成及能力只有轻度受损。M2/M4 型受体特异性拮抗剂作用于 CA1 突触前自身受体时, 也可以诱导 LTP 形成, 但是需要 M1/M3 受体, 且独立于 NMDA 受体及电压依赖的 Ca^{2+} 通道。

体外研究中, 激活在海马 CA1 区切片的 nAChR, 特别是 $\alpha 2$, 并联合 $\alpha 7$ 失活的情况下, 会降低 LTP 的诱导阈, 把短时程增强变为 LTP, 这种把短时程增强转换成 LTP 可能的机制包括烟碱通过 Ca^{2+} 内流, 诱导 CA1 锥体神经元的突触后动作电位, 或者调节抑制性中间神经元, 导致锥体神经元的脱抑制。然而 $\alpha 7$ 受体的激活剂 DMXB 在低剂量时能促进 LTP 的诱导, 在高剂量时却是抑制。低剂量的 $\alpha 7$ 部分激活剂 S24795 也能易化 LTP 的形成。并且, 烟碱或 ACh 激活 $\alpha 7$ 能唤醒沉默的突触进入功能状态, 从而增强 LTP 的形成。在体内研究

中,大多数证据来自于在齿状回的研究,快速烟碱处理激活 nAChR 诱导 LTP 形成,这个过程依赖于 $\alpha 7$ 及 $\alpha 4\beta 2$ 的激活。快速烟碱处理后的 LTP 能持续长达 5 小时,但是需要多巴胺能的输入。

3. 胆碱能系统与记忆 海马被是学习记忆的关键结构,中枢胆碱能神经元从内侧隔核与斜角带通过穹隆投射至海马结构和扣带回皮质,在学习记忆过程中,隔核和斜角带核的 ACh 沿隔-海马胆碱能通路抵达海马,兴奋海马的锥体细胞,完成学习任务及对记忆的储存和再现。研究表明,学习及记忆中,胆碱能系统激活,海马 ACh 的水平上升,并且与学习记忆的类型、时程相关。记忆并不是一个单一的过程,它需要多个大脑结构及系统对认知处理过程的支撑。在记忆过程,胆碱能参与程度取决于海马功能的需求,并且对多个记忆系统有重要的选择/协同作用。海马 ACh 的释放与任务有关,中隔内侧核-海马胆碱能神经元参与了学习及记忆,ACh 升降的水平取决于具体的任务及学习程度。海马高水平 ACh 有助于处理更复杂的信息。与暗示条件恐惧时比较,处理更复杂的关联条件恐惧时,海马会释放更多 ACh,使用扁豆碱提高胆碱能功能时,小鼠会更多地偏向处理关联条件恐惧,而使用东莨菪碱拮抗时,则会偏向于暗示条件恐惧,而且海马高水平的 ACh 意味着更高学习能力,海马依赖的学习与海马 ACh 水平相关,ACh 升高的浓度及持续时间影响记忆的类型及记忆处理过程。杏仁核、纹状体分别是处理情感记忆、程序记忆的主要部位,胆碱能协同这些不同的记忆系统,从而选择不同的学习策略。海马高水平的 ACh 与杏仁核依赖的学习表现负相关,提示胆碱能的激活妨碍杏仁核依赖的学习任务,然而当海马在处理记忆时,杏仁核的 ACh 却是增加的。

其次,记忆有着动态的处理过程,包含不同的时期(编码、巩固、提取),ACh 的作用也取决于记忆处理过程处于什么时期。研究显示,长期及短时记忆都能马上增加海马的胆碱能活性,但只有长期记忆在早期的反复训练中会导致随后的胆碱能活性下降,而且,胆碱能开始的激活及随后的抑制水平与学习的获得程度相关。来自于新皮质的新信息从嗅皮层及齿状回传入海马的胆碱能被激活,高水平 ACh 抑制海马内在的 CA1 及 CA3 神经元,抑制 CA3 储存的信息流入 CA1,减少对新信息的干扰,有利于新记忆的编码。与清醒期高水平 ACh 不同,在休息期(或慢波睡眠期)却是低水平 ACh。低水平 ACh 减少对海马 CA1、CA3 兴奋性反馈的抑制,有利于海马嗅皮层的信号输出,如慢波睡眠时,EEG 检测到起源于 CA3 的尖波,提示通过 CA1 及新皮质神经网络的共激活,促进之前编码的新记忆的巩固。东莨菪碱抑制胆碱能活性时,会损伤记忆编码,但不会影响记忆提取,而毒扁豆碱增加胆碱能活性时,会破坏记忆提取,不会影响记忆编码。功能磁共振的研究也提示,毒扁豆碱可以增加海马空间语境信息编码的神经活性。因此激活胆碱能促进记忆编码,但记忆的巩固及提取却需要低水平的胆碱能活性。

然而研究显示,条件及新鲜刺激能使额皮层及海马的 ACh 释放增加,但是习惯性活动刺激并没有这种效果。因为条件及新鲜刺激能引起更多的注意。提示胆碱能系统可能是通过选择性注意参与学习记忆。纹状体囊状乙酰胆碱转运蛋白基因敲除小鼠研究也证实,胆碱能系统对空间任务影响不大,但注意力下降明显。

在药物研究中,限制胆碱摄入、长期嗜酒、使用损害记忆力的药物会对记忆产生损害及减少海马 ACh 生成,而使用改善记忆力的药物则会提高海马 ACh 的量。对隔核有影响的药物也同时会对海马 ACh 有一致的影响,然而也有很多研究得出相反的结果,当使用药物提高动物记忆力时,海马的 ACh 量不升反降。因此,记忆的改变不一定有相应的 ACh