

• 综 述 •

镁离子对学习和记忆的影响及机制研究进展

姜志义^{1,2}, 阮迪云³, 汪惠丽¹

(1. 合肥工业大学食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230009; 2. 中国科学技术大学附中, 安徽 合肥 230051; 3. 中国科学技术大学生命科学学院, 安徽 合肥 230026)

摘要: 镁离子(Mg^{2+})是人体的必需元素之一,在人体中有广泛的分布,对神经系统作用非常广泛。 Mg^{2+} 能够促进突触长时程增强,在突触前增强神经递质的重吸收,在突触后促进 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 NR2B 和脑源性神经营养因子等记忆相关蛋白质的转录和翻译过程,进而增强学习记忆功能。本文就 Mg^{2+} 影响学习记忆的行为学及其分子机制等研究进行综述。

关键词: 镁离子; 学习; 记忆; 神经系统

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2018)11-0885-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2018.11.003

镁离子(Mg^{2+})在人体内的含量非常丰富,作为酶辅助因子参与了大量酶促反应。在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中, Mg^{2+} 亦有广泛的分布,对于维持正常脑功能起着重要作用^[1]。 Mg^{2+} 对神经系统的作用非常广泛,其作用机制涉及面广,现将其对学习记忆作用及其机制的相关研究进展做一综述。

1 Mg^{2+} 对学习和记忆的影响

Wilmott 等^[2]研究发现,在大鼠抑制性回避训练实验中,ip 给予氯化镁 100 和 200 $mg \cdot kg^{-1}$ 能增强大鼠对有害刺激的记忆能力。杨英等^[3]研究发现,给慢性脑低灌注大鼠按照每天 5 $mL \cdot kg^{-1}$ 的剂量 ip 给予 3.8% 氯化镁溶液,能增强突触可塑性,改善慢性脑低灌注损伤大鼠的学习记忆能力。Lamhot 等^[4]在双向穿梭箱回避实验中发现,妊娠期大鼠 ip 给予硫酸镁 270 $mg \cdot kg^{-1}$,对妊娠期间脂多糖引起的后代学习能力的损伤也具有改善作用。Slutsky 等^[5]认为,给大鼠饮用含氯化镁或硫酸镁的水并不能有效提高其脑中的 Mg^{2+} 含量,因而无法改善大鼠

的学习和记忆能力;通过给大鼠长期饮用含 *L*-苏糖酸镁的水,能有效提高脑中 Mg^{2+} 含量,进而增强大鼠空间学习记忆和工作记忆的能力。Abumaria 等^[6]发现,利用 *L*-苏糖酸镁提高脑中 Mg^{2+} 含量可增强大鼠的恐惧记忆能力。相反, Bardgett 等^[7]研究发现, Mg^{2+} 缺乏会导致小鼠恐惧记忆能力降低。由此可见, Mg^{2+} 确是影响动物学习记忆行为的重要元素。

2 Mg^{2+} 影响学习和记忆的机制

2.1 对突触长时程增强的影响

突触是神经元之间在功能上发生联系的部位,也是信息传递的关键部位。突触可塑性是指突触的形态和功能可发生较为持久改变的特性或现象,包括突触传递、突触发育和突触形态的可塑性^[8]。长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是突触可塑性的主要表现形式,是哺乳动物 CNS 贮存信息的主要机制,被公认为脑内学习和记忆的分子生物学和细胞学基础^[9]。

Landfield 等^[10]通过在食物中添加 Mg^{2+} 来提高大鼠血浆中的 Mg^{2+} 浓度,在海马脑片上诱导出更强的 LTP; Abumaria 等^[6]利用体外培养的大鼠前额叶皮质脑片,发现当提高人工脑脊液中 Mg^{2+} 浓度时,能显著地增加突触可塑性。相反,用不含 Mg^{2+} 的人工脑脊液灌注海马脑片,会表现出一种使 LTP 持续抑制的类似癫痫样的脑电现象,在用正常脑脊液替换掉无 Mg^{2+} 脑脊液后,该现象仍会持续 2~3 h^[11]。

基金项目: 国家自然科学基金(81773475);国家自然科学基金(21477031);国家自然科学基金(31401671);国家重点基础研究发展计划(2012CB525003);中央高校基本科研专项资金(PA2017GDQT0018)

作者简介: 姜志义,博士研究生,从事神经毒理和药理学研究。

通讯作者: 汪惠丽, E-mail: wanghl@hfut.edu.cn, Tel: (0551) 62919397

2.2 对突触前的作用

Mg²⁺在突触前主要影响神经递质的重吸收。其中的一种机制是Mg²⁺能激活Na-K-ATP酶的活性,因为有些神经递质(如谷氨酸)的重吸收依赖于Na-K-ATP酶,所以提高Mg²⁺的浓度能增强对神经递质的重吸收^[12]。另一个可能的机制是Mg²⁺影响了ATP酶的活性,因为Mg²⁺对于线粒体功能的发挥是必须的,对于保持细胞中线粒体数量也是不可或缺的^[13]。由此推测,Mg²⁺很可能是直接影响了细胞的能量代谢,进而影响ATP酶的活性,从而影响神经递质的重吸收。

2.3 对突触后的影响

2.3.1 参与N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的组成

在突触后,Mg²⁺作为NMDAR复合物的门控离子,对NMDAR功能及其涉及的学习与记忆过程有重要作用^[14]。

NMDAR包括NR1,NR2(包括NR2A~NR2D)和NR3(包括NR3A~NR3B)3类亚基,前2类是功能性的NMDAR所必需的。NMDAR是由4个亚基构成的四聚体,这个四聚体一般由2个NR1和2个NR2结合在一起组成,很少包括NR3亚基^[15]。NMDAR的每个亚基具有相似的结构,即包括胞外配体结合端、跨膜部分及胞内C端。跨膜部分由M1,M3和M4构成;配体结合端在细胞外,由M1片段延伸至胞外的S1部分及由M3和M4延伸至胞外的S2部分构成,谷氨酸的结合位点就在NR2的S1和S2之间的缝隙,甘氨酸也结合于NR1的S1与S2之间。胞内C端由M4片段延伸入细胞内形成,在亚基内侧从细胞质内插入细胞膜中形成一个环状孔隙结构M2,此位置即NMDAR通道的“门”,Mg²⁺即是通过与此结构相结合而起阻滞作用^[16]。

Mayer等^[17]通过实验证明,NMDAR通道内存在电压依赖性Mg²⁺阻滞,他们对含Mg²⁺细胞灌注NMDA并用电压钳进行记录,发现将膜电位钳制在+20 mV时,Mg²⁺的阻滞作用基本消失,这样,NMDAR通道才可被最大限度地激活。

2.3.2 作为NMDAR拮抗剂

位于NMDAR通道外的Mg²⁺是一种天然NMDAR拮抗剂,且有浓度效应关系,在生理条件下,这种作用发生在突触外^[18]。Mg²⁺对NMDAR拮抗作用具有相对的专一性,因为NMDAR具有不同的亚基,不同亚基对其敏感程度不同,NR2A和NR2B对Mg²⁺的抑制作用敏感,而NR2C和NR2D对Mg²⁺则不敏感^[19]。细胞内Mg²⁺也能影响NMDAR

的敏感性以及其活性。研究发现,在感觉神经元以及海马的突触小体中,通过激活蛋白激酶C(protein kinase C,PKC),可消除掉Mg²⁺对NMDA依赖的离子通道的阻碍作用^[20]。同时,Mg²⁺也影响PKC的活性:在脊髓神经元中,Mg²⁺的减少会导致NMDAR介导的PKC活性的增强以及一氧化氮释放的增加^[21],这里存在一种正反馈的作用机制,即NMDA依赖的Ca²⁺电流可增强PKC的活性,从而进一步释放Mg²⁺对NMDA依赖的离子电流的阻碍作用^[22],这就意味着减少胞内Mg²⁺会增加NMDAR的敏感性。胞内Mg²⁺对NR2B也具有拮抗作用,如果缺乏能增强NR2B受体活性,这是独立于第二信使通路的作用^[18,23]。由此表明,胞外和胞内Mg²⁺都会抑制NMDAR的活性,尤其是NR2B的功能。

可是,Abumaria等^[5-6]在离体培养大鼠前额叶皮质切片实验中发现,当提高人工脑脊液中的Mg²⁺浓度时,能显著地增加NMDAR电流;通过给大鼠喂饲L-苏糖酸镁发现,Mg²⁺能增加NR2B受体的表达,而NR1与NR2A受体的表达则不受影响。Sun等^[24]的研究也发现,Mg²⁺能增加NR2B受体的表达。杨英等^[3]发现,给大鼠每天以5 mL·kg⁻¹的剂量ip 3.8%氯化镁溶液能增加大鼠脑中Mg²⁺浓度,同时能提高NR1的表达。相反,在培养神经元时,培养液中短期(3 h)缺Mg²⁺则会导致NR2B和PDS-95表达的减少^[25]。综上所述,表明Mg²⁺对NMDAR通道电流具有不同的影响,这也许和Mg²⁺浓度有关,或是Mg²⁺对突触处和突触外的NMDAR具有不同的影响。Mg²⁺既能促进NR2B表达,又能抑制其活性,这可能需要达到一种平衡来调节NR2B的功能,具体机制有待研究。

2.3.3 作为丝氨酸消旋酶辅助因子

NMDAR通道是一类配体电压门控通道,其功能的发挥除需要谷氨酸和甘氨酸结合至特定位点之外,还需要锌离子和D-丝氨酸等的调节。研究表明,随着年龄的增加,海马中D-丝氨酸含量逐渐减少,如长期补充D-丝氨酸,可增强老年大鼠的认知能力^[26-27]。Mg²⁺作为丝氨酸消旋酶的辅助因子,可使由L-丝氨酸到D-丝氨酸的转化能力提高近10倍^[28]。因此推测,补充Mg²⁺可能促进NMDAR的功能,使NMDAR本身的反应能力增强。

2.3.4 影响钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)通路

CaMK II在学习记忆与突触可塑性中发挥重要作用。其作用底物有多种,如NMDAR、α-氨基-3-

羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体、突触素 I 和微管相关蛋白等, CaMK II 能通过催化这些底物而发挥其广泛的生物功能。CaMK II 的激活会导致包含谷氨酸受体亚基 1 的 AMPA 受体向突触处转移并固定, 结果是放大了 AMPA 能电流, 必然会增强兴奋性突触后电位的频率以及海马的 LTP^[29]。

Blair 等^[30]研究发现, 在培养神经元时, 若培养液中短期 (3 h) 低 Mg^{2+} 处理会降低 CaMK II 的磷酸化, 抑制 CaMK II 的活性; 而 Abumaria 等^[6]研究发现, 利用 L-苏糖酸镁提高大鼠脑中的 Mg^{2+} 含量, 能增强前额叶皮质细胞 CaMK II 的磷酸化, 激活 CaMK II 通路, 同时也诱导 LTP。除了直接激活 CaMK II 外, Mg^{2+} 还存在一种重要的非直接通路, 就是对离子通道型嘌呤能受体 P2X7 的作用。P2X7 是一种嘌呤受体, 控制着非专一性的阳离子电流^[31]。在神经细胞上, 对 P2X7 受体的抑制能激活依赖 CaMK II 的通路而促进神经突发生^[32-33]。因为在很多细胞上, Mg^{2+} 被证实对 P2X7 受体有抑制效应^[34-36], 由此表明 Mg^{2+} 能通过减弱 P2X7 的活性来增强突触的强度。

2.4 对 cAMP-PKA-CREB 通路的影响

cAMP 应答元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 作为一种重要的核转录因子, 它的功能表现在生命活动的许多方面, 包括调节基因的转录、生理节奏、细胞的发育与生存、成瘾性和抑郁以及学习记忆等。CREB 在神经系统的发育、抑郁、成瘾性, 特别是在长时程记忆过程中具有重要作用。

胞外信号通路通过影响 CREB 的磷酸化激活有关的靶基因转录。多种蛋白激酶如 PKA、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 PKC 等都可使 CREB 蛋白的 Ser-133 磷酸化。当 CREB 蛋白的 Ser-133 被磷酸化后, 可被 CREB 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP) 特殊的结构域特异性地识别并结合, 从而启动基因的转录^[37]。研究发现, Mg^{2+} 的处理能增加 CREB 磷酸化, 同时能增强大鼠的学习和记忆能力^[6]。

在 PKA 系统中, 主要是一些激素类物质作为信号分子, 它们可与细胞膜上 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 结合, 从而激活腺苷酸环化酶, 调节第二信使 cAMP 的水平, 激活 PKA, 将信号进一步放大, 在细胞核中催化 CREB 的磷酸化, 调控下游基因的表达。作为腺苷酸环化

酶的激活剂, Mg^{2+} 能有效地增强该酶的活性, 刺激其将 ATP 转化为 cAMP, 激活 cAMP 通路^[38]。研究还证实, 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达直接受 CREB 的调节, 而 Mg^{2+} 的慢性处理则促进 BDNF 的表达, 同时增强了大鼠的学习和记忆能力^[5-6, 39]。

2.5 对真核细胞延伸因子的影响

真核细胞延伸因子 2 (eukaryotic elongation factor 2, eEF2) 通过在核糖体上催化多肽链的延伸而控制蛋白质的合成。不同的刺激可通过影响 eEF2 磷酸化状态而影响肽链的延伸, 当其 56 位酪氨酸被磷酸化后, 其生物活性及与核糖体结合能力均降低^[14, 40]。

大鼠海马和皮质中, Mg^{2+} 的增加能增强 BDNF 的表达^[5], BDNF 作用于酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB), 进而激活 PKB-哺乳动物西罗莫司 (雷帕霉素) 靶蛋白 [mammalian target of sirolimus (Rapamycin), mTOR]-eEF2 激酶 (eEF2 kinase, eEF2k) 通路, 影响 eEF2 的磷酸化。实验表明, 在培养的神经细胞上, Mg^{2+} 处理具有抑制 eEF2 的磷酸化从而激活 eEF2 的作用^[41]。

3 结语

综上所述, 无论是正常大鼠或脑缺血模型大鼠, 补充 Mg^{2+} 能增强或改善其学习和记忆功能。在正常生理情况下, Mg^{2+} 对动物无不良反应。在人体中, 血清 $Mg^{2+} > 1.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时会出现高镁血症, 高镁血症产生的原因可能由于 Mg^{2+} 摄入量超过了肾的排出能力, 也可能是因为肾功能障碍, 导致排出 Mg^{2+} 的能力减低。高血镁可阻断神经传导, 阻断乙酰胆碱在神经末梢的释放。使神经肌肉接头处冲动传导障碍。但高镁血症在临床中并不常见, 因为肾对 Mg^{2+} 的调节能力很强, 但肾功能不全或大量静脉使用 Mg^{2+} 制剂而忽视对 Mg^{2+} 的监测, 后果是严重的^[42]。在研究 Mg^{2+} 对学习和记忆作用机制的过程中, 早期研究认为, 位于 NMDAR 通道中的 Mg^{2+} 对其有阻碍作用, 后来的研究发现, 在去极化条件下, 这种阻滞作用基本可消除, 从而激活 NMDAR 通道, 这正是 NMDAR 通道发挥作用的方式。而外源性 Mg^{2+} 作为丝氨酸消旋酶的辅助因子可促进 NMDAR 功能, 使 NMDAR 本身的反应能力增强。另外, Mg^{2+} 参与突触后很多过程的调节, 通过作用于学习记忆相关的信号通路, 促进相关蛋白质的转录和翻译过程, 进而增强学习记忆功能。由于信号通路

之间的复杂联系, Mg^{2+} 作用的具体位点和通路尚不清楚,需要做进一步的分子水平上的研究。

参考文献:

- [1] Ventskiv'ska IB, Senchuk Ala. Role of magnesium in the pathogenesis of premenstrual disorders[J]. *Lik Sprava*, 2005, **8**(8):62-65.
- [2] Wilmott LA, Thompson LT. Sex- and dose-dependent effects of post-trial calcium channel blockade by magnesium chloride on memory for inhibitory avoidance conditioning [J]. *Behav Brain Res*, 2013, **257**:49-53.
- [3] Yang Y, Zhang JJ, Liu H, Guo SY. Effect of magnesium ion on learning and memory function of chronic cerebral hypoperfusion rats and its mechanism[J]. *Mod Pract Med*(现代实用医学), 2017, **29**(3):324-326.
- [4] Lamhot VB, Khatib N, Ginsberg Y, Anunu R, Richter-Levin G, Weiner Z, et al. Magnesium sulfate prevents maternal inflammation-induced impairment of learning ability and memory in rat offspring[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, **213**(6):851.e1-851.e8.
- [5] Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium[J]. *Neuron*, 2010, **65**(2):165-177.
- [6] Abumaria N, Yin B, Zhang L, Li XY, Chen T, Descalzi G, et al. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala[J]. *J Neurosci*, 2011, **31**(42):14871-14881.
- [7] Bardgett ME, Schultheis PJ, McGill DL, Richmond RE, Wagge JR. Magnesium deficiency impairs fear conditioning in mice [J]. *Brain Res*, 2005, **1038**(1):100-106.
- [8] Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2000, **23**:649-711.
- [9] Hao L, Yang Z, Lei J. Underlying mechanisms of cooperativity, input specificity, and associativity of long-term potentiation through a positive feedback of local protein synthesis[J/OL]. *Front Comput Neurosci*, 2018, **12**:25(2018-05-01). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938377/>
- [10] Landfield PW, Morgan GA. Chronically elevating plasma Mg^{2+} improves hippocampal frequency potentiation and reversal learning in aged and young rats[J]. *Brain Res*, 1984, **322**(1):167-171.
- [11] Hsu KS, Ho WC, Huang CC, Tsai JJ. Transient removal of extracellular Mg^{2+} elicits persistent suppression of LTP at hippocampal CA1 synapses via PKC activation[J]. *J Neurophysiol*, 2000, **84**(3):1279-1288.
- [12] Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G. Modulation of the Na, K-ATPase by magnesium ions [J]. *Biochemistry*, 2017, **56**(7):1005-1016.
- [13] Zhao HX. Preliminary results of downregulation of TRPM7 in rat cardiomyocytes(下调TRPM7对大鼠心肌细胞功能影响的初步研究)[D]. Nanjing: Southeast University(东南大学), 2012.
- [14] Abe K, Saito H. Involvement of Na^+-K^+ pump in L-glutamate clearance by cultured rat cortical astrocytes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, **23**(9):1051-1054.
- [15] Li YL, Zhang GY, Ran F, He Z. The relationship of between NR2B subunit of NMDA receptor and learning and memory and cerebral ischemia[J]. *J Qiqihar Medcoll*(齐齐哈尔医学院学报), 2015, **36**(35):5413-5415.
- [16] Cull-Candy SG, Leszkiewicz DN. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses[J/OL]. *Sci STKE*, 2004, **2004**(255):re16(2004-10-19). <http://stke.sciencemag.org/content/2004/255/re16/tab-pdf>
- [17] Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones [J]. *Nature*, 1984, **309**(5965):261-263.
- [18] Murck H. Magnesium and affective disorders [J]. *Nutr Neurosci*, 2002, **5**(6):375-389.
- [19] Kuner T, Schoepfer R. Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg^{2+} block in NMDA receptor channels[J]. *J Neurosci*, 1996, **16**(11):3549-3558.
- [20] Pittaluga A, Bonfanti A, Raiteri M. Somatostatin potentiates NMDA receptor function via activation of InsP3 receptors and PKC leading to removal of the Mg^{2+} block without depolarization[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **130**(3):557-566.
- [21] Begon S, Pickering G, Eschalier A, Mazur A, Rayssiguier Y, Dubray C. Role of spinal NMDA receptors, protein kinase C and nitric oxide synthase in the hyperalgesia induced by magnesium deficiency in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, **134**(6):1227-1236.
- [22] Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg^{2+} block of NMDA-receptor channels as a mechanism

- of modulation[J]. *Nature*, 1992, **356**(6369):521-523.
- [23] Li-Smerin Y, Aizenman E, Johnson JW. Inhibition by intracellular Mg^{2+} of recombinant *N*-methyl-*D*-aspartate receptors expressed in Chinese hamster ovary cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **292**(3):1104-1110.
- [24] Sun Q, Weinger JG, Mao F, Liu G. Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration [J]. *Neuropharmacology*, 2016, **108**:426-439.
- [25] Jiang Q, Wang J, Wu X, Jiang Y. Alterations of NR2B and PSD-95 expression after early-life epileptiform discharges in developing neurons[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2007, **25**(3):165-170.
- [26] He ZZ, Wang XL, Yu SY. Research progress in D-serine regulating NMDA receptors in migraine and related diseases [J]. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志), 2018, **24**(2): 81-85.
- [27] Mothet JP, Rouaud E, Sinet PM, Potier B, Jouvenceau A, Dutar P, *et al.* A critical role for the glial-derived neuromodulator D-serine in the age-related deficits of cellular mechanisms of learning and memory[J]. *Aging Cell*, 2006, **5**(3):267-274.
- [28] De Miranda J, Panizzutti R, Foltyn VN, Wolosker H. Cofactors of serine racemase that physiologically stimulate the synthesis of the *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor coagonist D-serine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(22):14542-14547.
- [29] Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMK II action in long-term potentiation [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, **13**(3):169-182.
- [30] Blair RE, Churn SB, Sombati S, Lou JK, DeLorenzo RJ. Long-lasting decrease in neuronal Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II activity in a hippocampal neuronal culture model of spontaneous recurrent seizures [J]. *Brain Res*, 1999, **851**(1-2):54-65.
- [31] Skaper SD, Debetto P, Giusti P. The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders[J]. *FASEB J*, 2010, **24**(2):337-345.
- [32] León D, Hervás C, Miras-Portugal MT. P2Y1 and P2X7 receptors induce calcium/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation in cerebellar granule neurons [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, **23**(11):2999-3013.
- [33] Gómez-Villafuertes R, del Puerto A, Díaz-Hernández M, Bustillo D, Díaz-Hernández JI, Huerta PG, *et al.* Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II signalling cascade mediates P2X7 receptor-dependent inhibition of neurogenesis in neuroblastoma cells [J]. *FEBS J*, 2009, **276**(18):5307-5325.
- [34] Jiang LH. Inhibition of P2X7 receptors by divalent cations: old action and new insight [J]. *Eur Biophys J*, 2009, **38**(3):339-346.
- [35] Alloisio S, Di Garbo A, Barbieri R, Bozzo L, Ferroni S, Nobile M. Evidence for two conductive pathways in P2X receptor: differences in modulation and selectivity[J]. *J Neurochem*, 2010, **113**(3):796-806.
- [36] Lee M, Jantarotnotai N, McGeer E, McLarnon JG, McGeer PL. Mg^{2+} ions reduce microglial and THP-1 cell neurotoxicity by inhibiting Ca^{2+} entry through purinergic channels [J]. *Brain Res*, 2011, **1369**: 21-35.
- [37] Ge J, Zhang Y, Zheng ZZ, Huang YW, Song HS. Research progress in CREB and the signal transduction pathways of its phosphorylation [J]. *J Anhui Agri Sci* (安徽农业科学), 2010, **38**(30):16769-16771, 16774.
- [38] Hu ZY, Luo CR, Yan M, Huang YZ. The role of magnesium in camp level in retina of diabetic rats [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis* (中华眼底病杂志), 1992, **8**(3):141-144.
- [39] Luo Y, Kuang S, Li H, Ran D, Yang J. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(22):35558-35572.
- [40] Kaul G, Pattan G, Rafeequi T. Eukaryotic elongation factor-2 (eEF2): its regulation and peptide chain elongation [J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, **29**(3):227-234.
- [41] Perraud AL, Zhao X, Ryazanov AG, Schmitz C. The channel-kinase TRPM7 regulates phosphorylation of the translational factor eEF2 via eEF2-k [J]. *Cell Signal*, 2011, **23**(3):586-593.
- [42] Xie LL, Deng SZ, Li JW, Zhang R, Yao HY. Clinical detection of magnesium metabolism and imbalance [J]. *World Health Dig Med Period* (中外健康文摘), 2012, **9**(33):206-207.

Research progress in effects of magnesium ion on learning and memory and its mechanism

LOU Zhi-yi^{1,2}, RUAN Di-yun³, WANG Hui-li¹

(1. School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China;

2. Middle School Attached to University of Science and Technology of China, Hefei 230051, China;

3. School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract: Magnesium ion (Mg^{2+}) is one of the essential elements of the human body and is widely distributed in the human body. Mg^{2+} has a very wide effect on the nervous system by improving the learning and memory ability of rats, which is mainly related to the promotion of synaptic long-term potentiation. Mg^{2+} can enhance the absorption of transmitters in presynapse, and promote the transcription and translation of related proteins such as *N*-methyl-*D*-aspartate receptor NR2B and brain-derived neurotrophic factor in postsynaptic contact and thus the learning and memory ability. This paper reviews the behavioral and molecular mechanisms of the effects of magnesium ion on learning and memory.

Key words: magnesium ion; learning; memory; nervous system

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (81773475); National Natural Science Foundation of China (21477031); National Natural Science Foundation of China (31401671); National Key Basic Research Program of China (2012CB525003); and Special Fund of Fundamental Scientific Research Business Expense for Higher School of Central Government (PA2017GDQT0018)

Corresponding author: WANG Hui-li, E-mail: wanghl@hfut.edu.cn, Tel:(0551)62919397

(收稿日期: 2018-07-10 接受日期: 2018-10-10)

(本文编辑: 赵楠)