

睡醒覺無煩惱 新思路解抑鬱

港大揭動物恐懼記憶可在睡眠期間清除 為治創傷後遺症帶來啟示

電影《無痛失戀》中，一對分手情侶分別到訪「忘情診所」，藉誘導出腦海中與對方相關的記憶片段並將其消除，與影迷一同探索記憶與情感傷痛間千絲萬縷的關係。而隨着神經科學發展，這種科幻情節正邁向成為現實的可能。香港大學生物醫學學院副教授賴秀芸多年來深耕解碼睡眠與記憶間的關係，她近日接受香港文匯報專訪時分享，其最新研究透過追蹤小鼠腦神經細胞中的記憶「痕跡」，發現動物的恐懼記憶能夠予以清除，只要藉着名為「靶向記憶再激活」(TMR)的新興技術，於特定睡眠階段中採用便可。有關發現將為無痛且非侵入解決如創傷後遺症(PTSD)、抑鬱等負面情緒和精神障礙帶來新思路，亦為未來實現臨床記憶治療與負面記憶消除提供更多啟示。

◆香港文匯報記者 王鼎煌



掃碼看片

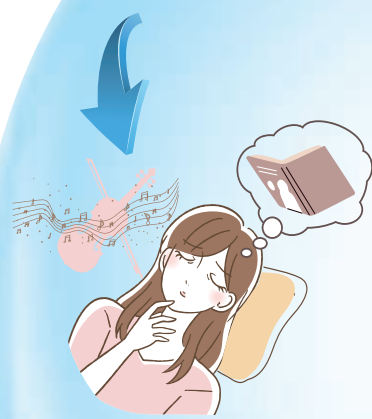
睡眠科學

系列5



1) 學習

將一種特殊聲音與學習相關連，例如在閱讀書本的新資訊時，配以特有的鐘聲。



2) 睡眠

如果在睡覺時演示同一種聲音，能夠在不弄醒受試者的情況下，將其腦部的關聯記憶再激活。



3) 記住

因為記憶在睡覺時獲再激活，其在腦中的儲存變得更強，有助之後重新想起相關資訊。

TMR基本操作

TMR 靶向記憶再激活 (Targeted Memory Reactivation) 是新興的熱門技術，相關學術文章數量在近十多年間持續大增。

賴秀芸介紹，典型的TMR技術，會在志願者進行一段新學習過程中，加入可以是一種聲音或氣味等的感官提示 (sensory cue)；其後則會在受試者睡覺時再次施加該感官提示，以觸發誘導大腦中的神經元重新「回放」睡前學習的新記憶，醒來時就可實現對之前學習知識的鞏固提升。



◆賴秀芸多年來深耕解碼睡眠與記憶間的關係。
香港文匯報記者曾興偉攝

「睡眠與記憶的關係密不可分，睡眠可以幫助我們鞏固和加強新的記憶。」

賴秀芸指，不少人認為，睡眠時大腦與身體其他各部位一樣處於休息狀態，但其實大腦在睡眠時仍在忙碌工作，並將日間做過的事情或學習新事物形成的短期記憶，不斷強化為長期記憶。「這就是睡眠的功效，當我們處在慢波睡眠時 (亦稱深層睡眠)，白天的經歷會飛快在腦中快速『閃回』重放，讓記憶更為深刻持久。」

因應大腦通過睡眠鞏固新記憶的獨特過程，科學家們透過新興的TMR技術，希望進一步破解「記憶密碼」。事實上，過去十多年間，TMR漸被認為在臨床環境中可一定程度地調控記憶，主要是讓包括新學習的詞彙等記憶變得更鞏固，而非消除。

既可助鞏固 亦可助遺忘

不過賴秀芸指，近年科學界開始有報告提出，唯獨TMR運用於恐懼記憶學習中，除了有鞏固效果外，亦有機會使得大腦「忘記」相關記憶，惟當中仍有很多未解之謎，這吸引她對此進行研究，在神經科學層面進一步探索TMR的實際機理，以及恐懼記憶消除的獨特性。

為此，賴秀芸團隊通過小鼠進行實驗，並借助腦電圖 (EEG) 與肌電圖 (EMG) 來監測小鼠在進行恐懼條件反射後，於不同睡眠階段以TMR治療小鼠的腦電波變化反應，並藉着雙光子顯微鏡，從細胞層面活體檢查小鼠腦中特定位置神經元樹突棘 (大腦細胞中對應新記憶形式的「痕跡」) 的結構變化。

「我們發現，最終能否在睡眠中消除新學習到的恐懼記憶，取決於是否在不同睡眠階段進行TMR治療。簡言之，在特定的睡眠階段進行TMR治療，就有機會消除新近恐懼記憶，而人的睡眠分為四個階段，每個階段的腦電波頻率與大腦工作均不相同。」她說，有關研究仍在撰寫詳細報告，預計成果可於明年發表，揭開記憶之謎的更多細節。

聚焦TMR對應恐懼記憶的研究，可望為治療如PTSD等精神障礙邁出重要一步。「不少人受戰爭、傷痛、恐懼或失戀等負面記憶的困擾，我希望未來日漸成熟的TMR技術，將能為這些負面記憶的消除提供新解決辦法。」賴秀芸說。

時間隔得越久 效果或受影響

目前TMR技術已在動物實驗中得到消除新近恐懼記憶的新進展，那麼，如電影《無痛失戀》中的場景，可否在不遠將來成為現實？賴秀芸

認為，電影中場景雖不乏戲劇化表述，且當中涉及記憶的「Time Window (時間窗口)」，即記憶已形成較長時間，時間隔得越久，消除的效果應會受影響，但其機制始終與TMR類似，「如果像是失戀這種記憶，可能很難消除，卻不是完全無可能。」

她表示，這主要基於兩大因素考量：第一，人的記憶並非穩固不變，例如你去年去哪裡玩，如果讓你重複十次剛剛的答案，自己亦會對該記憶產生懷疑；第二，每當人重新提取一段回憶，都相當於對記憶進行重新鞏固 (reconsolidation)，而當人類動物進行長期記憶的提取時，就有機會在這一時段進行鞏固或消除，只是目前研究尚未進行到這一步。

樹突棘生成減少 影響學習記憶儲存

賴秀芸表示，老鼠或人在學習新東西和成長發育時，大腦都會生成非常多樹突棘。不過，當由青少年期進入成年期後，樹突棘會慢慢減少，又或在學習新知識時，舊的無用樹突棘亦會消退，「因此樹突棘的生成與減少，對學習與記憶形成儲存有很大影響。」

為搞清楚記憶如何在神經細胞上落下痕跡並能夠儲存，賴秀芸對利用轉基因小鼠進行運動學習睡眠實驗，這種小鼠的神經元可表達螢光蛋白。她讓小鼠在不停轉動的長型圓軸上訓練跑動，在結束運動後將小鼠們分為兩組，分別進入睡眠或保持清醒，並通過雙光子成像顯微鏡，更細緻地觀察小鼠大腦運動皮層上發光的螢光蛋白，並監測樹突棘在運動和睡眠中的變化情況。

「我們發現，小鼠在運動學習中大腦運動皮層上會生長出許多樹突棘，並且針對不同類型的記憶，神經元中的樹突棘會產生不同分支 (branches)，不同類型的記憶會分別儲存在不同的樹突棘中，不會彼此干擾。」

有趣的是，被剝奪睡眠的樹突棘生成數量，要遠遠少於有充足睡眠的小鼠，而被剝奪睡眠的小鼠，亦無法將不同類型記憶分開儲存在不同的樹突棘分支上。

賴秀芸指，大腦有不同功能的腦區，而無數記憶片段就儲存在這些腦區。「就比如你聖誕節去日本旅行，旅途中吃了什麼、聽到什麼聲音、對外界感受的溫度、氣味、見了哪些人等，這些記憶片段都會分開儲存在不同的腦區，且腦區間彼此亦有聯繫。」

不僅如此，賴秀芸亦發現，經運動訓練完後充分睡眠的小鼠，在深層睡眠時，大腦運動皮層的神經元活躍，使得小鼠睡前的學習任務再激活，並促進神經元樹突棘的生長，並在小鼠醒來後關於該項運動學習的記憶與能力得到鞏固提升。



◆小鼠實驗設定

技術仍待探討 人類應用未成熟

TMR技術有望消除人們擁有的如恐懼等負面記憶，為治療如創傷後遺症 (PTSD)、焦慮、抑鬱等精神障礙帶來新曙光。不過，若該技術全面成熟應用，科幻片中可隨意操控記憶的場景是否會成為現實，由此產生的相關倫理準則科學家們又是否已提前規劃？對此，賴秀芸認為，一切TMR用於臨床治療或實驗的情況，均需遵守知情、自願的前提。雖然運用TMR技術消除人們恐懼記憶有望成為現實，但目前仍處在動物實驗階段，實際操作過程中亦需受多重因素限制。

須在病人知情同意原則下使用

「我想將來待技術成熟後，如果用於確實因為疾病需要，如受戰爭記憶痛苦折磨的軍人等，TMR會有很大幫助。但一

切前提都應該在病人知情、同意、自願的原則下。」賴秀芸亦提到，目前有關TMR運用於恐懼記憶消除研究仍多在小鼠實驗階段，且對於TMR的機制與神經關聯性有待探索，相信最終技術成熟應用到人類仍有較長路要走。「並且過程上也不容易，不會說在人睡覺時隨便給些東西聽就可以消除不好的記憶，需要在記憶與提醒信號 (如某種氣味、聲音等) 間建立穩固聯繫，並沒有那麼簡單。」

不過，賴秀芸直言，將TMR技術用於小鼠實驗跨越到人身上的實驗挑戰並非不能完成，且臨床上已有嘗試，「因為實驗過程無侵入性，正如所有人都需要睡覺一樣，受試者只需戴上腦電波監測設備，完成實驗即可。」

電影「洗走」記憶情節 與新技術框架融合

電影《無痛失戀》2004年在香港上映，學生時代的賴秀芸亦是影迷之一。雖然該電影甚少被歸類為科幻電影，但實際上當中情節的「科學含量」亦具相當水平。在「忘情診所」中，男女主人翁先後透過情侶間相處的實體物件，讓技術人員在二人腦中進行「定位」，進而以特殊方式「洗走」與對方相關的記憶，與TMR聚焦「靶向記憶」作針對性「激活」的框架相當融合。

賴秀芸形容，如今回顧人生經歷，驚覺自己目前做的工作，竟與當時電影中的大膽暢想的場景存在關聯，直言「電影中的場景亦有機會實現」。

事實上，賴秀芸的科研生涯已在恐懼記憶方面深耕十餘年，在她2014年回流母校港大前，便曾與紐約大學團隊於科學權威期刊《自然》上發表突破性論文，揭示生物面對「恐懼」情緒與記憶時，大腦神經細胞中樹突棘數量變化的反常情況。

剝奪實驗鼠睡眠 揭記憶力同受影響