[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.06.014]

· 基础研究 ·

电针对帕金森病模型小鼠纹状体背侧的 c-Fos 表达的选择性调节

粟文婷[1] 於佳楠[2] 贾 军[3] 王晓民[2,3*]

(1. 首都医科大学脑重大疾病研究中心 北京脑重大疾病研究院 北京市脑重大疾病重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地 脑重大疾病防治省部共建协同创新中心,北京 100069; 2. 首都医科大学基础医学院神经生物学系,北京 100069; 3. 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系,北京 100069)

【摘要】 目的 观察电针对帕金森病(Parkinson's disease, PD)模型小鼠纹状体内原癌基因蛋白(c-Fos)表达的选择性调控作用,以探究电针治疗 PD 的潜在机制。**方法** 制备 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)右侧损伤的 PD 模型小鼠,实验分为对照组、对照 + 电针组、模型组和模型 + 电针组。电针施加于小鼠下肢双侧的"足三里"和"三阴交"穴位,采用 100 Hz 电针刺激持续 30 min,继而用免疫组化检测纹状体背侧、腹侧和扣带回皮质的 c-Fos 蛋白表达。**结果** 模型组小鼠右侧背部纹状体 c-Fos表达较对照组显著降低($P<0.001$),而电针刺激显著增加了模型组右侧背部和腹部纹状体的 c-Fos 的表达($P<0.05$)。检测扣带回皮质的 c-Fos 表达,各组之间差异无统计学意义,电针未产生明显的调控作用。**结论** 电针可区域特异性地激活 PD 小鼠损伤侧纹状体背部神经元的活性。

【关键词】 电针;帕金森病;纹状体;c-Fos 表达

【中图分类号】 R245.3

Electroacupuncture selectively regulates the expression of c-Fos in the dorsal striatum of Parkinsonian mice

Su Wenting[1], Yu Jianan[2], Jia Jun[3], Wang Xiaomin[2,3*]

(1. *Beijing Institute of Brain Disorders, Laboratory of Brain Disorders, Ministry of Science and Technology, Collaborative Innovation Center for Brain Disorders, Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*; 2. *Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*; 3. *Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*)

【Abstract】 Objective To observe the selective regulation of electroacupuncture (EA) on the expression of proto oncogene protein (c-Fos) in the striatum of Parkinsonian mice, so as to explore the potential mechanism of EA in the treatment of Parkinson's disease (PD). **Methods** PD model mice with right side injury by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) were made. The mice were divided into Sham, Sham + EA, Model and Model + EA groups. The "Zusanli" and "Sanyinjiao" acupoints on both sides of the lower limbs of mice were used as the stimulation sites. 100 Hz EA was applied for 30 minutes, and the c-Fos protein expression in the dorsal and ventral striatum and cingulate cortex were detected by immunohistochemistry later. **Results** Compared with the Sham group, the expression of c-Fos in the right dorsal side of the Model mice was significantly lower ($P<0.001$), and EA stimulation increased the expression of c-Fos in the right dorsal and ventral side of the Model group ($P<0.05$). In the cingulate cortex, there was no significant difference in the expression of c-Fos among these groups, and EA had no obvious regulatory effect. **Conclusion** EA can specifically activate the activity of neurons in the dorsal striatum on the injured side of parkinsonian mice.

【Key words】 electroacupuncture; Parkinson's disease; striatum; c-Fos expression

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是最常见的 中老年神经退行性疾病之一,其典型的病理特征为黑

基金项目:国家自然科学基金(81704151,81473770),北京市教育委员会科技计划一般项目(KM201710025014)。This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81704151,81473770), Scientific Research Common Program of Beijing Municipal Commission of Education (KM201710025014).

* Corresponding author, E-mail: xmwang@ ccmu.edu.cn

网络出版时间:2021 - 12 - 03 10:37 **网络出版地址:**https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20211201.1150.003.html

质多巴胺能神经元的病变缺失,出现了肢体震颤、运动迟缓、肌僵直以及姿势异常等运动障碍[1]。目前,针灸作为一种替代疗法,在特定穴位上实施手针或电针(electroacupuncture,EA)刺激,能缓解 PD 患者和 PD 动物模型的运动障碍[2-3]。在笔者团队多年的 EA 治疗 PD 的基础转化研究中,充分证实了 EA 能有效改善 PD 模型的运动症状[4-11]。其中,在双侧的"足三里"和"三阴交"两个穴位实施 4 周的 100 Hz EA 治疗,可以有效改善 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine,6-OHDA)单侧损伤 PD 小鼠模型的运动障碍[9]。然而,外周穴位的 EA 刺激是否能影响到脑内神经元的活动,以及这种影响是否关联着其对运动功能的改善,尚未研究清楚,而这正是阐述 EA 作用机制的基本问题。原癌基因 *c-fos* 是一种早期激活基因,其表达的蛋白 c-Fos 被用来作为神经元活性的标志[12]。目前在多种疾病模型中已有报道[13],EA 可以调控神经元 c-Fos 的表达;但 EA 对与运动环路相关核团神经元的调控效应目前尚未见报道,这可能是其对 PD 具有调节效应的神经基础。因此,本研究选取脑内涉及运动调控的主要输入核团——纹状体作为研究对象,通过"足三里"和"三阴交"穴位实施电针刺激后,检测纹状体内神经元 c-Fos 蛋白的表达,揭示电针对 PD 小鼠纹状体神经元活性的调控效应,试图阐述 EA 改善 PD 运动障碍的作用基础。

1　材料与方法

1.1　主要药品与试剂

6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine,6-OHDA,H116)、阿扑吗啡(apomorphine,APO,A4393)、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase,TH,鼠抗,SAB4200699)抗体购于美国 Sigma-Aldrich 公司;c-Fos(兔抗,ABE457)抗体购于美国 Millipore 公司;ABC 免疫组化试剂盒(PK-4002)购于美国 Vector Laboratories 公司;DAB 显色液购于中国中杉金桥公司。

1.2　实验动物

C57BL/6 小鼠(6 ~ 8 周龄,20 ~ 25 g,雄性)购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物许可证号:SCXK(京)2016-0008,实验动物的使用遵循医学实验动物管理实施细则(1998 年卫生部令第 55 号)以及首都医科大学实验动物管理细则。小鼠饲养于首都医科大学实验动物部,每笼最多 5 只,可自由进食和饮水,提供 12 h/12 h 的明/暗饲养环境。所有涉及实验动物的实验流程和操作都经过首都医科大学伦理审查委员会批准,伦理审批号:AEEI-2018-044。

1.3　主要仪器

立体定位仪(Kopf 公司,德国)、电针仪(HANS-1008,韩氏疼痛治疗仪,中国)、动物行为学分析系统(SuperMaze,上海欣软信息科技公司)、冰冻切片机(CM 3050S,Leica 公司,德国)、玻片扫描仪(Pannoramic scan,3DHISTECH 公司,匈牙利)、正置荧光显微镜(BX51,Olympus公司,日本)。

1.4　实验方法

1.4.1　6-OHDA 单侧损伤的 PD 小鼠模型制备

腹腔注射戊巴比妥钠麻醉小鼠,将其头部置于立体定位仪固定。根据前囟、后囟的位置,在右侧纹状体内进行药物的双位点注射:AP = +0.5 mm,ML = −2.0 mm,DV = −3.0 mm 和 −2.0 mm;每个位点注射 6-OHDA 0.78 μL(5.14 g/L)。对照组小鼠注射等体积的 0.9%(质量分数)氯化钠注射液(以下简称生理盐水)。2 周后,用 APO 诱导的旋转行为来筛模。净旋转圈数为向左侧旋转圈数减去向右侧旋转圈数。30 分钟内,净旋转圈数达到 2 r/min 以上的小鼠,视为造模成功的单侧 PD 模型[14]。

1.4.2　电针方法

APO 筛模后,将对照和 PD 小鼠采用抽签法随机各分为两组,分别为对照组(Sham)、对照电针组(Sham + EA)、模型组(Model)和模型电针组(Model + EA)。Sham + EA 组和 Model + EA 组小鼠于"足三里"(ST36,膝关节后外侧、腓骨小头下约 2 mm)和"三阴交"(SP6,内踝尖上部 2 mm,胫骨后缘)接受电针刺激,刺激频率为 100 Hz,刺激电流强度逐步递增,分别为 1.0、1.2、1.4 mA 各 10 min,总电针时间 30 min。刺激完成后 90 min 灌流取材,进行后续的免疫组化实验。

1.4.3　TH 和 c-Fos 蛋白检测

小鼠用戊巴比妥钠麻醉,依次心尖灌流生理盐水和 4%(质量分数)多聚甲醛,脑组织经脱水处理后 OCT 包埋,用冰冻切片机分别选取包含纹状体和黑质的部位进行冠状连续切片,厚度为 40 μm;每隔 5 张取 1 张脑片进行 c-Fos 或 TH 免疫组化实验,依次经 c-Fos抗体(1∶1 000)或 TH 抗体(1∶2 000)、ABC 免疫组化试剂盒中的二抗和 A、B 液孵育后,用 DAB 显色液避光显色。

黑质和纹状体的 TH 染色用正置荧光显微镜拍摄。c-Fos 染色切片用玻片扫描仪扫描,用 CaseViewer

2.1.2（3DHISTECH 公司，匈牙利）软件分别在双侧纹状体的背侧和腹侧截取一个长方形区域（0.85 mm × 0.46 mm），在双侧的扣带回皮质也截取一个长方形区域（0.46 mm × 0.24 mm），再用 Image-Pro Plus 6.0（Media Cybernetics 公司，美国）统计各截取区域内 c-Fos 的阳性细胞数。

1.5 统计学方法

数据用 Graphpad Prism 8.0 软件进行统计分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，在 APO 诱导旋转实验中模型和对照两组之间比较采用 unpaired t – test 检测；而 c-Fos 实验中的多组间比较采用单因素方差分析后，组间两两比较采用 Tukey 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 6-OHDA 右侧损伤 PD 小鼠模型的建立

造模手术实施2周后，用 APO 诱导的旋转行为筛选出的 Model 组小鼠净旋转圈数显著高于 Sham 组小鼠（$P < 0.001$，图 1A）。同时 TH 免疫组化的结果表明，Model 小鼠右侧的黑质多巴胺能神经元及纹状体内 TH 阳性纤维的表达与左侧相比均减少（图 1B），以上结果表明 6-OHDA 单侧损伤的 PD 小鼠模型建立成功。

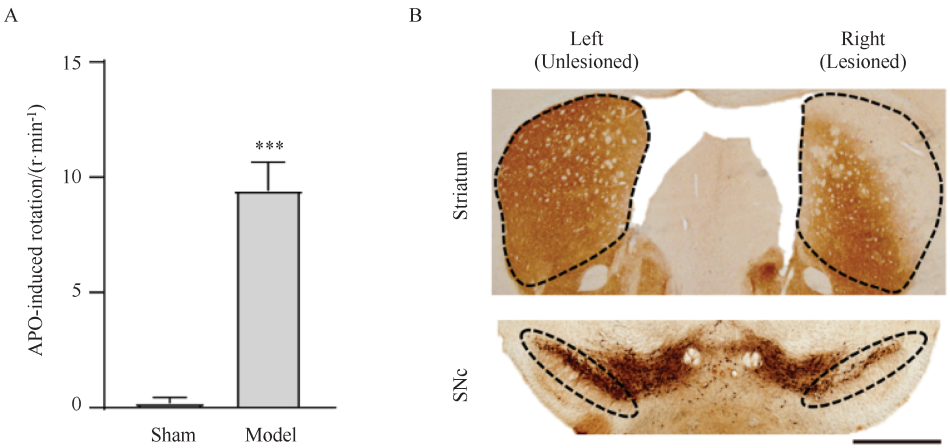


图 1 小鼠单侧损伤 PD 模型的建立

Fig. 1 Establishment of the unilateral lesioned mice model of PD

A: APO-induced rotation test; **B**: Representative tyrosine hydroxylase immunostaining images of striatum (up) and SNc (down) from a 6-OHDA unilaterally lesioned PD Model mouse. Scale bar = 1 mm. The data were presented as $\bar{x} \pm s$, unpaired t – test, $^{***}P < 0.001$ *vs* Sham group, $n = 6$. **PD**: Parkinson's disease; **SNc**: substantia nigra pars compacta; **APO**: apomorphine; **6-OHDA**: 6-hydroxydopamine.

2.2 EA 对 PD 小鼠背侧纹状体 c-Fos 阳性细胞数量的影响

在左侧纹状体部位，Model 组背侧纹状体内 c-Fos 阳性数目较 Sham 组有降低的趋势，但差异无统计学意义（图 2）；而 EA 刺激对 Sham 和 Model 组小鼠的 c-Fos阳性细胞数目未产生明显的调控作用。在右侧纹状体，Model 组背侧纹状体区域内 c-Fos 阳性数目较 Sham 组明显降低（$P < 0.001$，图 2B），EA 刺激有效地增加了 Model 组小鼠此区域内 c-Fos 表达的阳性细胞数目（$P < 0.05$，图 2B），却并未影响 Sham 小鼠该区域内 c-Fos 的表达。

2.3 EA 对 PD 小鼠腹侧纹状体 c-Fos 阳性细胞数量的影响

在左侧纹状体，Model 组腹侧部位的 c-Fos 阳性细胞数量与 Sham 组相比差异无统计学意义，EA 刺激虽有增加 Model 组小鼠该部位 c-Fos 阳性细胞数量的趋势，但差异无统计学意义。在右侧纹状体，Model 组腹侧部的 c-Fos 阳性细胞数量较 Sham 组有下降的趋势，同样差异无统计学意义，但 EA 刺激适度上调了 Model 组小鼠此区域内的 c-Fos 阳性细胞数量（$P < 0.05$，图 3）。

2.4 EA 对 PD 小鼠扣带回皮质的 c-Fos 阳性细胞数量的影响

实验显示，无论是左侧还是右侧，Model 组小鼠 c-Fos 阳性细胞数量与 Sham 组相比差异均无统计学意义，EA 刺激虽然对 Sham 和 Model 组小鼠均有上调 c-Fos 阳性细胞数量的趋势，但差异无统计学意义（图 4）。

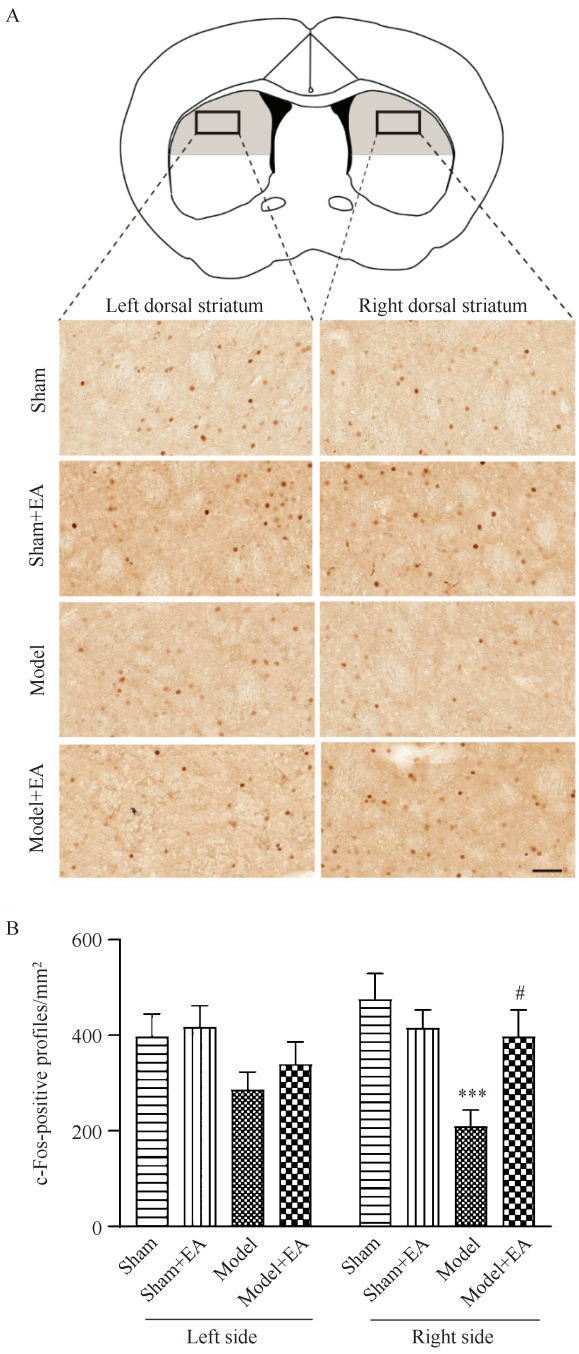


图 2　EA 对背侧纹状体 c-Fos 阳性细胞数量的影响

Fig. 2　The effect of EA on the c-Fos positive profiles in dorsal striatum

A: Up, the schematic diagram of coronal slice containing striatum and cingulate cortex, the black box represents the selected area in dorsal striatum (gray region). Down, representative c-Fos immunostaining images of left and right dorsal striatum from Sham, Sham + EA, Model and Model + EA group mice. Scale bar = 50 μm. **B**: c-Fos positive profiles per mm^2 in left and right dorsal striatum. The data were presented as $\bar{x} \pm s$, one-way ANOVA analysis, $^{***}P < 0.001$ *vs* Sham group, $^{\#}P < 0.05$ *vs* Model group, $n = 16$ slices/3 mice. **EA**: electroacupuncture.

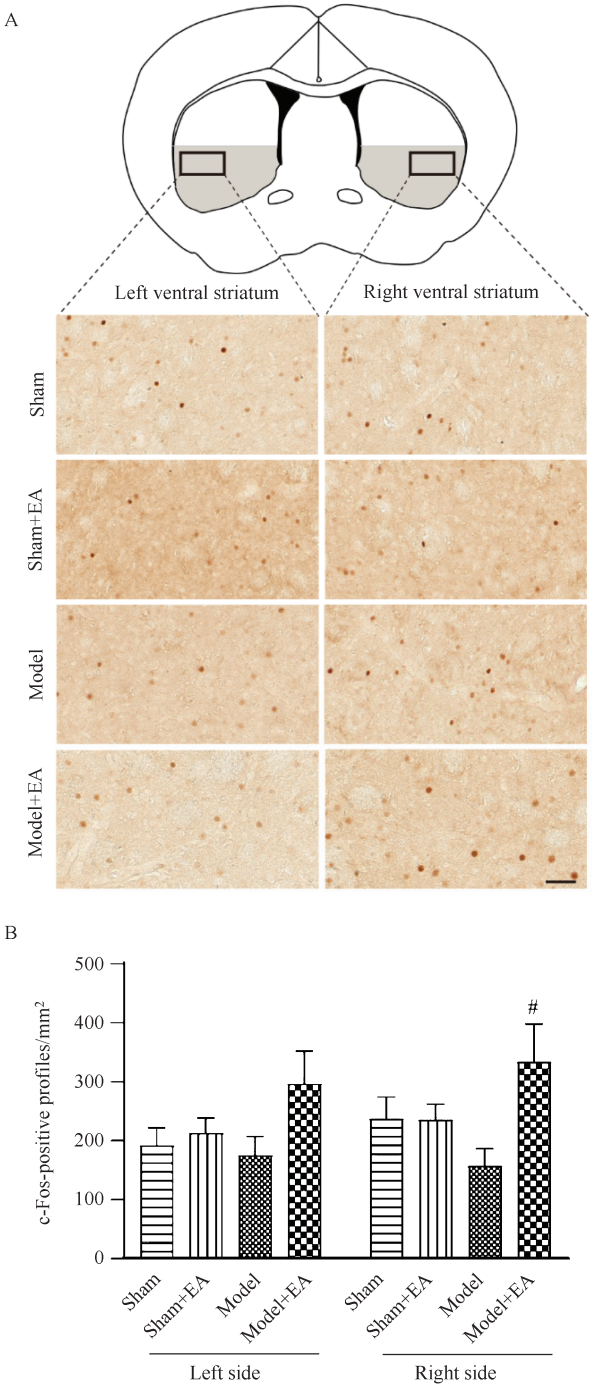


图 3　EA 对腹侧纹状体 c-Fos 阳性细胞数量的影响

Fig. 3　The effect of EA on the c-Fos positive profiles in ventral striatum

A: Up, the schematic diagram of coronal slice containing striatum and cingulate cortex, the black box represents the selected area in ventral striatum (gray region). Down, representative c-Fos immunostaining images of left and right ventral striatum from Sham, Sham + EA, Model and Model + EA group mice. Scale bar = 50 μm. **B**: c-Fos positive profiles per mm^2 in left and right ventral striatum. The data were presented as $\bar{x} \pm s$, one-way ANOVA analysis, $^{\#}P < 0.05$ *vs* Model group, $n = 16$ slices/3 mice. **EA**: electroacupuncture.

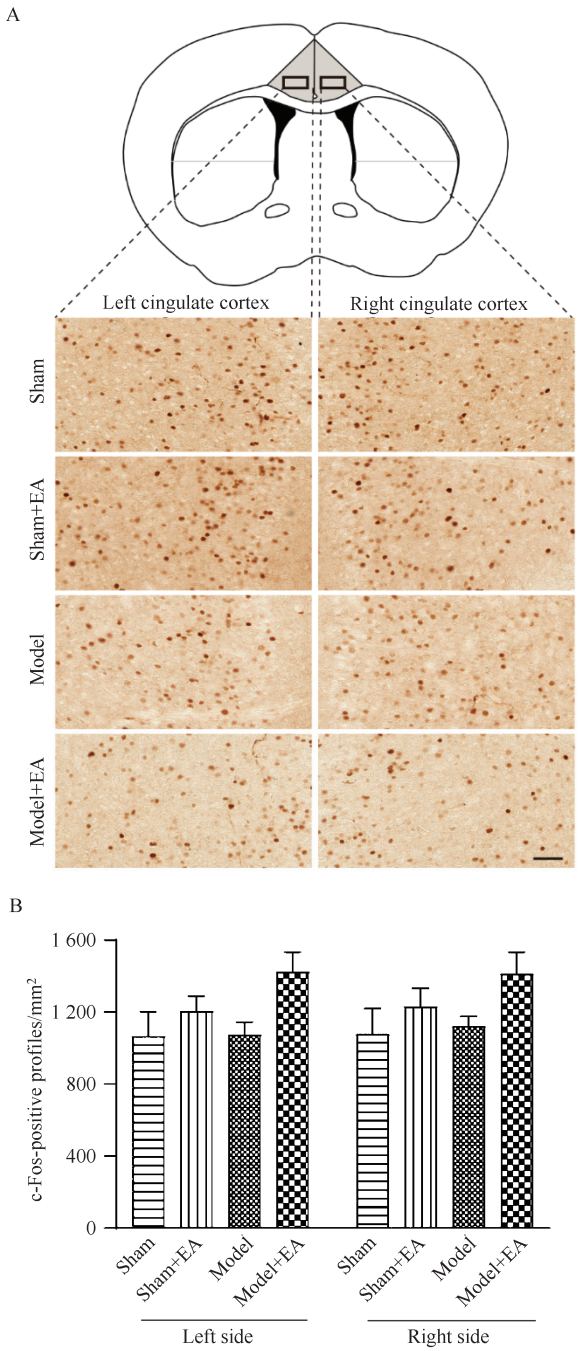


图4 EA对扣带回皮质c-Fos阳性细胞数量的影响

Fig. 4 The effect of EA on the c-Fos positive profiles in cingulate cortex

A: Up, the schematic diagram of coronal slice containing striatum and cingulate cortex, the black box represents the selected area in cingulate cortex (gray region). Down, representative c-Fos immunostaining images of left and right cingulate cortex from Sham, Sham + EA, Model and Model + EA group mice. Scale bar = 50 μm. **B**: c-Fos positive profiles per mm^2 in left and right cingulate cortex. The data were presented as $\bar{x} \pm s$, one-way ANOVA analysis, $n = 16$ slices/3 mic. **EA**: electroacupuncture.

3 讨论

经典的基底节(basal ganglia, BG)环路放电模型常用于解释PD运动症状的发生[15-16]。该理论认为,PD病变中从黑质输入到纹状体内DA投射的丢失,使得纹状体内直接通路与间接通路活动失衡而导致了PD运动障碍的发生。纹状体作为基底节的主要输入核团,主要接受黑质的多巴胺以及运动皮质的谷氨酸投射;同时,核团内的中型棘突神经元又通过γ-氨基丁酸将整合的信号分别沿直接通路和间接通路向下游传递。因此,纹状体是负责运动控制的基底神经节中"承上启下"的关键核团,也是PD发病和治疗机制研究中的重要靶点[17-18]。

EA在治疗PD的临床和基础研究中都显示出良好的疗效。临床研究[3]显示,针灸能够有效地缓解PD患者的临床症状,包括EA治疗可促进PD患者主观症状的好转及客观运动评分的增加[19],并可降低药物的服用剂量[20]。基础研究[4-10]也证实,EA能有效改善PD动物模型的运动症状,涉及的治疗机制包括增强神经营养因子表达[4]、抑制炎症反应[8]、抗氧化应激[5,7],以及调整递质平衡[6,9-10]等。然而,这些研究尚未直接探究EA对运动控制密切相关的纹状体神经元的反应性。因此,本研究通过考察单次EA对纹状体神经元活性的影响有利于阐述EA治疗PD的作用机制。

原癌基因*c-fos*是中枢神经系统中广泛存在的一种即刻早期基因,其编码的c-Fos蛋白常被用来表征神经元的活性[12]。在本研究的PD模型中,笔者发现Model组小鼠未损伤侧纹状体c-Fos表达较Sham小鼠差异无统计学意义,但在损伤侧纹状体背侧的c-Fos表达表现为显著的下降,表明其神经元活性的下调。

EA能调节神经元*c-fos*基因的表达,已经在多种疾病模型中得到了证实[21-24],这可能是EA发挥功效的最基本的生理基础。本研究所建立的PD模型中,背侧及部分腹外侧是右侧纹状体主要损伤的部位,此区域c-Fos表达的降低,而EA有效增加了Model小鼠损伤背侧和腹侧纹状体c-Fos的表达,表明神经元活性被EA激活。因此,本实验提示了PD模型小鼠纹状体内由于多巴胺投射减少而引起纹状体区域内神经元的活性降低,电针可以特异性地提高纹状体背侧和腹侧神经元的活动,促使其功能状态的改善,进而可能通过蓄积效应在慢性的电针治疗中得以缓解PD

的运动障碍。但是,对未损伤侧纹状体 c-Fos 阳性细胞的检测却并未发现明显异常,EA 刺激也未见明显的调节作用,进一步提示 EA 可以选择性改善损伤区纹状体神经元的功能活动。

为了全面比较电针的效应,本团队也检测了 EA 对扣带回皮质的 c-Fos 表达。扣带回的功能主要是与认知和情感相关[25]。在本实验中笔者发现该区域内的表达未出现明显改变,而 EA 刺激也没有对扣带回的神经元产生明显的调控。因此,EA 刺激呈现出一种与损伤相关联的区域调控。此外,有报道[26-28]显示,APO 和 L-dopa 可以增加 6-OHDA 模型损伤侧纹状体内神经元的活动,同时也明显的特异性增强了损伤侧纹状体 c-Fos 蛋白的表达水平,与 EA 的作用相似。

综上所述,本研究以纹状体内神经元的 c-Fos 反应性为研究切入点,证明了 EA 能对损伤区域神经元活性进行特异性调控,此研究结果有利于更深入地理解 EA 对 PD 的治疗机制。但是,EA 对纹状体内神经元活性的调控在直接通路和间接通路上是否存在差异,还有待更进一步的研究。

4　参考文献

[1] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.

[2] Guo X Y, Ma T. Effects of acupuncture on neurological disease in clinical- and animal-based research[J]. Front Integr Neurosci, 2019, 13: 47.

[3] Zhao Y D, Zhang Z C, Qin S R, et al. Acupuncture for Parkinson's disease: efficacy evaluation and mechanisms in the dopaminergic neural circuit[J]. Neural Plast, 2021, 2021: 9926445.

[4] Liang X B, Luo Y, Liu X Y, et al. Electro-acupuncture improves behavior and upregulates GDNF mRNA in MFB transected rats[J]. Neuroreport, 2003, 14(8): 1177-1181.

[5] Wang H M, Pan Y L, Xue B, et al. The antioxidative effect of electro-acupuncture in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Plos One, 2011, 6(5): e19790.

[6] Jia J, Sun Z L, Li B, et al. Electro-acupuncture stimulation improves motor disorders in Parkinsonian rats[J]. Behav Brain Res, 2009, 205(1): 214-218.

[7] Lv E, Deng J, Yu Y, et al. Nrf2-ARE signals mediated the anti-oxidative action of electroacupuncture in an MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Free Radic Res, 2015, 49(11): 1296-1307.

[8] Deng J H, Lv E, Yang J, et al. Electroacupuncture remediates glial dysfunction and ameliorates neurodegeneration in the astrocytic α-synuclein mutant mouse model[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 103.

[9] Yu Y, Wang K, Deng J H, et al. Electroacupuncture produces the sustained motor improvement in 6-hydroxydopamine-lesioned mice [J]. Plos One, 2016, 11 (2): e0149111.

[10] Jia Y J, Deng J H, Zhang W Z, et al. The role of group II metabotropic glutamate receptors in the striatum in electroacupuncture treatment of Parkinsonian rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(1): 23-32.

[11] Li M, Li L J, Wang K, et al. The effect of electroacupuncture on proteomic changes in the motor cortex of 6-OHDA Parkinsonian rats[J]. Brain Res, 2017, 1673: 52-63.

[12] Bullitt E. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat [J]. J Comp Neurol, 1990, 296(4): 517-530.

[13] 李莉,余剑波,刘志学. 针刺镇痛与 c-fos 基因的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10): 1030-1032.

[14] 于燕,王可,贾军,等. 纹状体注射不同剂量 6-OHDA 制备帕金森病小鼠模型的评价[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(2): 255-261.

[15] DeLong M R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin [J]. Trends Neurosci, 1990, 13 (7): 281-285.

[16] Meoni S, Cury R G, Moro E. New players in basal ganglia dysfunction in Parkinson's disease [J]. Prog Brain Res, 2020, 252: 307-327.

[17] Fieblinger T. Striatal control of movement: a role for new neuronal (sub-) populations? [J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15: 697284.

[18] 张辉,马惠清,王森茂,等. 银杏叶提取物对帕金森病模型大鼠脑内神经炎性反应的影响[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(3): 439-442.

[19] Cao L J, Li X X, Li M X, et al. The effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: an overview of systematic reviews[J]. Complement Ther Med, 2020, 50: 102383.

[20] Lee S H, Lim S. Clinical effectiveness of acupuncture on Parkinson disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(3): e5836.

[21] Ye Q P, Liu C Y, Shi J H, et al. Effect of electro-acupuncture on regulating the swallowing by activating the interneuron in ventrolateral medulla (VLM)[J]. Brain Res Bull, 2019, 144: 132-139.

[22] Shi J H, Ye Q P, Zhao J Y, et al. EA promotes swallowing via activating swallowing-related motor neurons in the nucleus ambiguus[J]. Brain Res, 2019, 1718: 103 – 113.

[23] 吴锋, 缪化春, 李怀斌. 电针下调氯胺酮滥用大鼠眶额叶皮质 c-Fos、TH 的表达[J]. 包头医学院学报, 2019, 35(1): 59 – 60.

[24] 王强, 王渊, 牛文民, 等. 电针不同穴组对功能性腹泻大鼠下丘脑及结肠 5-羟色胺和 c-fos 蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(7): 501 – 505.

[25] Van Heukelum S, Mars R B, Guthrie M, et al. Where is cingulate cortex? A cross-species view[J]. Trends Neurosci, 2020, 43(5): 285 – 299.

[26] 李德鹏, 徐群渊, 张进禄, 等. 大鼠 PD 模型多巴胺能神经元损毁与纹状体相关神经元内 c-fos 的表达[J]. 首都医科大学学报, 2000, 21(1): 16 – 19.

[27] Wang Y, Yao L, Gao S S, et al. Inhibition of striatal dopamine D5 receptor attenuates levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease[J]. Brain Res, 2021, 1754: 147266.

[28] Gomez G, Escande M V, Suarez L M, et al. Changes in dendritic spine density and inhibitory perisomatic connectivity onto medium spiny neurons in L-dopa-induced dyskinesia[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9): 6261 – 6275.

(收稿日期:2021 – 07 – 16)

编辑 陈瑞芳