

## 研究论文

# 多巴胺D2型受体可能参与运动对帕金森病小鼠皮层-纹状体突触传递及自主活动的调节

赵刚, 张丹昱, 刘晓莉\*, 乔德才

北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875

**摘要:** 本研究旨在揭示皮层-纹状体突触后膜多巴胺D2型受体(D2 receptor, D2R)在运动改善帕金森病(Parkinson's disease, PD)小鼠行为功能障碍中的作用。选取C57/BL6雄性成年小鼠, 随机分为对照组、PD组和PD运动组。纹状体两点注射6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)建立单侧损伤PD模型。运动干预方案为匀速跑台训练(16 m/min, 40 min/d, 每周5 d, 共持续4周)。采用旷场实验评价小鼠自主活动能力, 用离体脑片记录兴奋性突触后场电位(field excitatory postsynaptic potential, fEPSP)来评价皮层-纹状体突触传递效能, 并观察D2R激动剂干预对小鼠自主活动能力和皮层-纹状体突触传递的影响。结果显示, 和PD组相比, PD运动组小鼠自主运动距离和快速移动占比显著增加( $P < 0.05$ ), 递增刺激强度(0.75~3.00 pA)下fEPSP最大幅值显著降低( $P < 0.05$ ), 刺激-反应曲线斜率降低。和未给予D2R激动剂的PD小鼠相比, D2R激动剂处理的PD小鼠运动距离及快速移动占比显著增加( $P < 0.05$ ), fEPSP峰值( $P < 0.05$ )和刺激-反应曲线斜率降低。以上结果表明, 早期运动干预或D2R激动剂干预均可抑制PD小鼠皮层-纹状体突触传递效能异常增高的现象, 并改善小鼠自主运动能力, 提示皮层-纹状体突触后膜D2R可能是运动改善PD小鼠自主活动能力的重要细胞分子作用靶点。

**关键词:** 帕金森病; 运动干预; 皮层-纹状体通路; 多巴胺II型受体; 自主活动能力; 突触传递

**中图分类号:** G807

## Dopamine D2 receptor may be involved in the regulation of cortical-striatum synaptic transmission and autonomic activity in PD mice by exercise

ZHAO Gang, ZHANG Dan-Yu, LIU Xiao-Li\*, QIAO De-Cai

Physical Education and Sports College, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

**Abstract:** The aim of the present study was to reveal the role of cortical-striatum postsynaptic dopamine D2 receptor (D2R) in improving motor behavioral dysfunction in Parkinson's disease (PD) mice by exercise. C57/BL6 male adult mice were randomly divided into control, PD and PD plus exercise groups. The mice were injected with 6-OHDA in striatum to establish a unilateral injury PD model. The exercise intervention program was uniform speed running (16 m/min, 40 min/d, 5 d per week for 4 weeks). Autonomic activity of mice was tested by open field test. Cortical-striatum synaptic transmission efficiency was assessed by peak amplitude of field excitatory postsynaptic potential (fEPSP) recorded from *in vitro* brain slides. Meanwhile, the effects of D2R agonist on autonomic activity and cortical-striatal synaptic transmission were observed. The results showed that, compared with PD group, PD plus exercise group exhibited significantly increased autonomic motor distance and proportion of fast-moving ( $P < 0.05$ ), as well as decreased maximum amplitude of fEPSP under increasing stimulation intensity (0.75–3.00 pA) ( $P < 0.05$ ) and slope of stimulus-response curve. Compared with PD mice without D2R agonist, the movement distance and rapid movement ratio of PD mice treated with D2R agonist were increased significantly ( $P < 0.05$ ), whereas fEPSP peak amplitude ( $P < 0.05$ ) and the slope of stimulus-response curve were decreased. These results indicate that either early exercise intervention or D2R agonist treatment can inhibit the abnormal increase of

Received 2018-11-19 Accepted 2019-03-13

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31571221).

\*Corresponding author. E-mail: xiaolil@bnu.edu.cn

cortical-striatum synaptic transmission and improve the autonomic motor ability in PD mice, suggesting that the cortical-striatum synaptic D2R may be an important molecular target for exercise to improve the autonomic motor ability of PD mice.

**Key words:** Parkinson's disease; exercise; cortical-striatum; dopamine D2 receptor; autonomic motor ability; synaptic transmission

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种由于黑质致密部多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元变性缺失及纹状体 DA 水平降低导致的神经退行性疾病, 主要临床症状是静止性震颤、运动徐缓、肌肉僵直和姿势步态异常等<sup>[1, 2]</sup>。目前, 有很多方法被用来治疗 PD, 但一般只能针对性缓解 PD 导致的各种症状, 无法完全治愈 PD。上世纪 90 年代 Sasco 等<sup>[3]</sup>就通过流行病学调查发现, 中等或大强度的体力活动可以降低 PD 患病的风险。大量研究也表明, 中等强度的有氧运动可改善黑质内神经元线粒体的电子传递效率, 增加 ATP 合成, 抑制黑质 DA 能神经元的凋亡, 对黑质 - 纹状体通路的神经元产生神经保护作用<sup>[4]</sup>, 促进突触神经可塑性<sup>[5]</sup>。规律的体育活动可明显降低 PD 的患病风险<sup>[6]</sup>, 太极拳、舞蹈或拳击等可改善 PD 患者的运动功能障碍<sup>[7]</sup>, 但其机制尚不清楚。

皮层 - 纹状体通路是运动皮层信息传入基底神经节的重要途径, 该通路突触传递效能直接影响基底神经节对运动的精细调节<sup>[8]</sup>。皮层 - 纹状体突触传递效能主要受突触前膜谷氨酸 (glutamate, Glu) 释放和突触后膜  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体和 DA 受体活性的影响。近年来有研究显示, PD 状态下皮层释放的大量 Glu 作用于皮层 - 纹状体突触后膜的 AMPA 受体, 引起  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  内流, 膜电位去极化, 兴奋性突触后场电位 (field excitatory postsynaptic potential, fEPSP) 幅值异常增高, 这是导致基底神经节直接与间接通路失衡, 引发运动障碍的原因之一。本研究组前期研究也显示, 4 周的跑台训练可以增加 PD 大鼠 DA D2 型受体 (D2R) 蛋白表达, 减缓纹状体中等多棘神经元 (medium spiny neurons, MSNs) 树突棘的丢失, 降低纹状体 MSNs 不对称性突触中的穿通型突触的比例, 重塑纹状体 MSNs 的超微结构<sup>[9]</sup>, 改善 PD 模型大鼠的自主运动功能障碍。本研究采用旷场实验和离体脑片膜片钳技术, 探究 D2R 在运动改善 PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递及自主运动功能障碍中的作用, 为运动干预 PD 机制的研究提供新的思路。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物与分组** 4 周龄雄性 C57/BL6 小鼠, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证批号: SCXK(京)2016-0006。小鼠分笼饲养, 自由进食饮水, 自然光照, 室温 20~25 °C, 相对湿度 (50 ± 10)%。动物实验方案经北京师范大学动物伦理委员会批准。小鼠适应性饲养 3 天后, 随机分为对照组、PD 组以及 PD 运动组 (PD+Ex), 每组 10 只小鼠。

**1.2 建立小鼠 PD 模型及运动干预方案** 参考 Yu 等<sup>[10]</sup>的文献, 用纹状体两点注射 6-羟多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA, Sigma 公司, 美国) 的方法建立 PD 小鼠模型, 具体步骤如下: 小鼠术前禁食 24 h, 自由饮水, 腹腔注射 5% 水合氯醛麻醉 (350  $\mu\text{g/g}$ ), 将动物固定在立体定位仪上, 沿颅顶矢状缝切开皮肤, 在颅骨表面纹状体区域 (AP: +0.5 mm, R: 1.8 mm) 钻孔, 在颅骨下 -3.0 和 -2.0 mm 两点分别注入 6-OHDA 溶液 (2  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , 含 0.02% 抗坏血酸与生理盐水) 4  $\mu\text{L}$ , 以 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  的速度注射完成, 留针 3 min 后, 匀速退出进样器, 缝合处理创面。对照组小鼠在右侧纹状体相同位置注射同体积含抗坏血酸的生理盐水。在 6-OHDA 注射后的第 7 天对 PD 造模小鼠腹腔注射阿扑吗啡 (apomorphine, APO, 0.5  $\mu\text{g/g}$ , Sigma 公司, 美国) 诱导旋转试验, 并记录旋转行为; 净旋转圈数 > 100 r/30 min 作为筛选 PD 模型小鼠的标准, 不符合标准的小鼠剔除。运动干预方案为匀速跑台 (DSPT-202, 杭州段氏, 浙江) 运动 (16 m/min, 40 min/d, 每周 5 d, 持续 4 周)<sup>[11]</sup>。PD 运动组在手术后 24 h 开始运动; 对照组、PD 组小鼠置于跑台中相同时间, 但不参与运动。

**1.3 小鼠自主活动能力评价及药物干预** 运动干预结束 24 h 后采用旷场实验评价小鼠自主活动能力。旷场实验箱为 40 cm × 40 cm × 40 cm 正方体, 四壁及底部均为白色, 放置于光强度 20 Lux、无背景噪音室内, 数码摄像机固定于箱体正上方 80 cm 处, 记录每只小鼠在旷场内 10 min 自主活动情况。用 Smart 3.0 软件分析指标 (运动距离、运动速度及

活动度占比), 判断小鼠状态: 快速移动状态 (速度  $> 15$  cm/s)、休息状态 (速度  $< 5$  cm/s) 和慢速移动状态 ( $5$  cm/s  $\leq$  速度  $\leq 15$  cm/s)。PD 组药物干预选取 D2R 激动剂喹吡罗 (Quin, Sigma, 0.03 mg/kg), 每次旷场实验前 10 min 经腹腔注射<sup>[12]</sup>。

**1.4 离体脑片制备** 小鼠腹腔注射水合氯醛 (5%, 500  $\mu$ g/g) 麻醉, 断头取全脑, 转移至冰浴且氧饱和的改良人工脑脊液 (modified artificial cerebrospinal fluid, mACSF) 中, 切除小脑、嗅球等部分。将剩余脑组织块置于充满氧饱和 mACSF 的切片槽内, 利用振动切片机 (莱卡 VT1000S, 德国) 连续切取包含纹状体的冠状脑片 (厚度 400  $\mu$ m)。将脑片移至正常人工脑脊液 (artificial cerebrospinal fluid, ACSF) 孵育槽中, 持续通入混合气体 (95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>), 31 °C 孵育至少 1 h 以上备用<sup>[13]</sup>。mACSF 成分: 213 mmol/L 蔗糖、26 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>、10 mmol/L 葡萄糖、1.25 mmol/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O、2.5 mmol/L KCl、2 mmol/L MgSO<sub>4</sub>、2 mmol/L CaCl<sub>2</sub>; ACSF 成分: 126 mmol/L NaCl、25 mmol/L 葡萄糖、26 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>、2.5 mmol/L KCl、1.25 mmol/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O、2 mmol/L MgSO<sub>4</sub>、2 mmol/L CaCl<sub>2</sub>。

**1.5 场电位记录及药物干预** 将脑片移入场电位系统记录槽中, 槽中持续灌流氧饱和的 ACSF。刺激电极 (钨丝) 置于白质, 玻璃记录电极置于纹状体背外侧<sup>[14]</sup>, ACSF 需加入  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) A 型 (GABA<sub>A</sub>) 受体拮抗剂 (picrotoxin, 50  $\mu$ mol/L), 抑制 GABA<sub>A</sub> 受体介导的抑制性电流, 记录皮层-纹状体通路的 fEPSP (图 1)。

记录电极中灌注 ACSF, 阻抗为 4~8 M $\Omega$ 。首先通过隔离器调节刺激强度大小, 获得引起脑片产生 fEPSP 的最小刺激强度, 并增加刺激强度获得脑片最大 fEPSP 幅度; 以 1/2~2/3 最大 fEPSP 幅度刺激强度作为测试刺激强度, 每 30 s 给予一个测试刺激, 稳定记录 15 min 基线; 基线稳定后, 刺激强度调至 0.75 pA, 以每次 0.25 pA 的幅度递增刺激强度至 3.0 pA, 每个刺激强度下记录 5 组 fEPSP, 取其平均值。D2R 激动剂 Quin 经循环泵加入 ACSF 中, 观察药物干预对 PD 组小鼠皮层-纹状体 fEPSP 的影响<sup>[15]</sup>。

## 1.6 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 免疫组织化学染色

旷场实验结束后, 小鼠腹腔注射水合氯醛 (5%, 500  $\mu$ g/g) 麻醉, 4% 多聚甲醛 (paraformaldehyde, PFA) 灌流固定 24 h。将脱水、修块、包埋后的脑组织取出连续冠状切片, 片厚 10  $\mu$ m, 每只 6 张。进行免疫组织化学染色、脱水、透明、封片, 所用一抗为兔多克隆抗 TH 抗体 (1:1 000, Abcam 公司, 美国), 二抗为过氧化物标记的抗兔 IgG (H + L) 抗体 (1:200, KPL 公司, 美国), 用荧光显微镜 (DP72, 奥林巴斯公司, 美国) 对纹状体背侧区域拍照。

**1.7 统计分析** 所有数据均以 mean  $\pm$  SD 表示, 采用单因素方差分析 (one-way ANOVA) 进行多组间差异的统计检验, 采用配对样本 *t* 检验分析小鼠加入 D2R 激动剂前后各指标的差异性, 采用卡方检验对活动度占比进行差异性比较。P < 0.05 时认为差异具有显著性。

## 2 结果

### 2.1 PD模型小鼠可靠性评价

APO 诱导旋转行为实验是单侧损伤 PD 动物模型可靠性评价的经典方法之一。PD 小鼠 APO 诱导旋转数为 (205.25  $\pm$  36.46) r/30 min, 净旋转圈数大于 100 r/30 min, 对照组均无异常旋转行为。免疫组织化学结果显示, 对照组双侧纹状体 TH 阳性纤维表达均匀、密集、对称 (图 2); PD 及 PD 运动组损毁侧 (右侧) 纹状体 TH 阳性纤维出现严重丢失, 双侧出现明显不对称 (图 2)。

### 2.2 各组小鼠自主活动能力分析

旷场实验结果显示, PD 组小鼠运动距离较对照组显著减少; PD 运动组运动距离较 PD 组显著增加, 但仍显著低于对照组 [PD 组小鼠: (3 888.67  $\pm$  704.26) cm; PD 运动组: (5 458.27  $\pm$  350.59) cm;

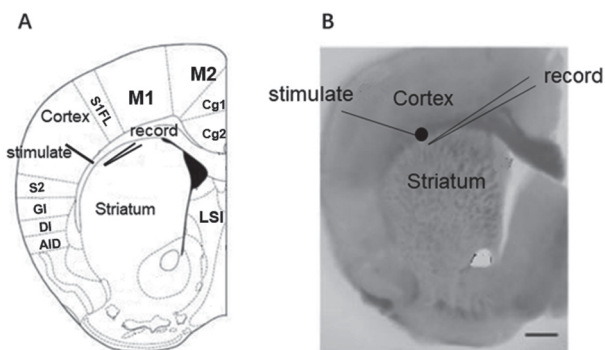


图 1. 皮层-纹状体通路电极位置示意图

Fig. 1. Positions of stimulation and recording electrodes in the cortex-striatum pathway. A: Positions of stimulation and recording electrodes in stereotaxic map. B: Positions of stimulation and recording electrodes in brain slice. Scale bar, 160  $\mu$ m.

对照组: (6 692.57 ± 752.26) cm, 均  $P < 0.05$ ](图 3)。各组小鼠的平均运动速度的情况与运动距离一致(图 3C)。活动度占比统计结果显示,与对照组相比,PD 组小鼠快速移动占比显著降低,休息状态占比显著增加;与 PD 组相比,PD 运动组快速移动占比显著增加,休息状态占比显著降低 ( $P < 0.05$ ), 各组小鼠慢速移动占比无显著性差异(图 3D)。

**2.3 各组小鼠皮层-纹状体突触传递的分析**

离体脑片场电位记录结果显示,递增强度

(0.75~3.00 pA) 刺激下, PD 组 fEPSP 最大幅值较对照组显著增加; PD 运动组 fEPSP 最大幅值显著低于 PD 组,但仍显著高于对照组[对照组:(1.10 ± 0.07) mV; PD 组:(1.63 ± 0.12) mV; PD+Ex 组:(1.52 ± 0.07) mV; 均  $P < 0.05$ ](图 4B)。PD 组刺激-反应曲线斜率高于对照组,PD 运动组刺激-反应曲线斜率低于 PD 组,但仍高于对照组(图 4C)。

**2.4 D2R激动剂干预后PD小鼠自主活动能力的变化**

分别给予 0.01、0.02、0.03 和 0.05 mg/kg 的 D2R



图 2. 纹状体酪氨酸羟化酶(TH)阳性纤维  
Fig. 2. Tyrosine hydroxylase (TH)-immunoreactivity (IR) positive dopaminergic neurons in different groups detected by immunohistochemistry staining. Str: striatum. Scale bar, 1.25 mm.

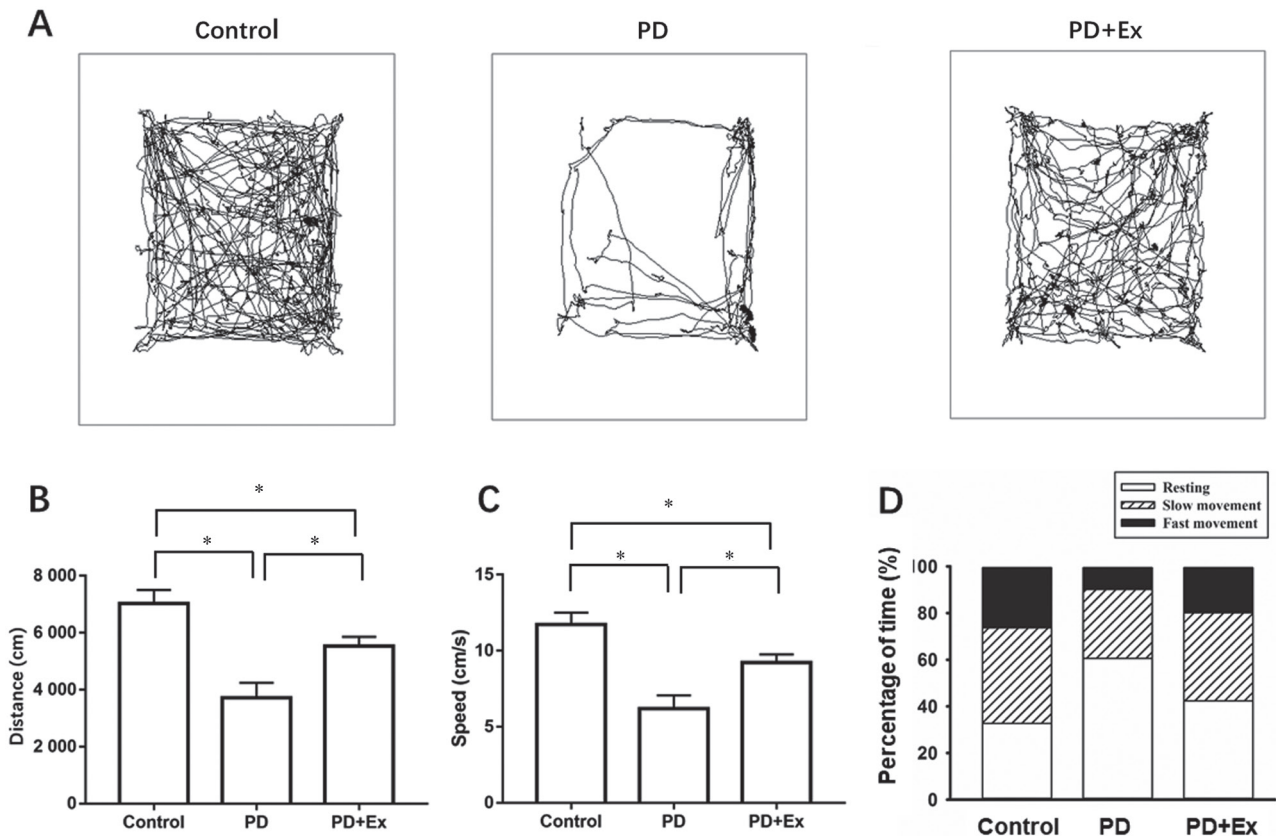


图 3. 运动干预对帕金森病(PD)小鼠自主活动能力的影响  
Fig. 3. Effects of exercise on autonomic motor activity in Parkinson's disease (PD) mice. A: Movement traces. B: Moving distance. C: Moving speed. D: Activity occupation ratio. Mean ± SD.  $n = 6$  for Control group;  $n = 7$  for PD group;  $n = 6$  for PD+Ex group. \* $P < 0.05$ .

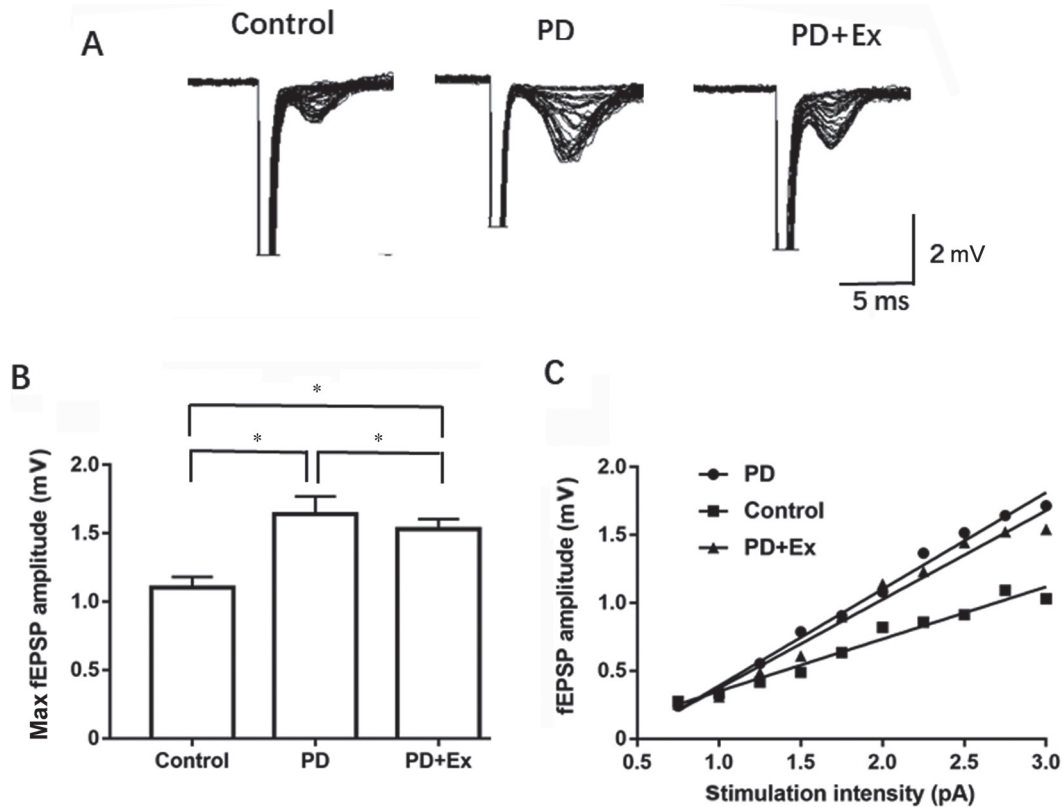


图 4. 运动干预对小鼠皮层-纹状体兴奋性突触后场电位(fEPSP)的影响

Fig. 4. Effects of exercise on on the field postsynaptic postsynaptic potential (fEPSP) in rat cortex-striatum. *A*: Representative voltage curves. Stimulation intensities were increased from 0.75 to 3.00 pA. *B*: Max fEPSP amplitude. Mean  $\pm$  SD.  $n = 7$  for Control group;  $n = 6$  for PD group;  $n = 6$  for PD+Ex group. \* $P < 0.05$ . *C*: Current-voltage (*I-V*) curves.

激动剂 Quin 干预后观察 PD 小鼠自主活动行为, 获得了剂量 - 效应反应曲线 (图 5A)。结果显示, 给予 0.03 mg/kg 的 Quin 后, 小鼠运动距离较干预前显著增加 ( $P < 0.05$ ), 给予 0.05 mg/kg 的 Quin 后, 小鼠运动距离与 0.03 mg/kg 相比无显著差异, 由此确定了后续药物干预的浓度为 0.03 mg/kg。注射 D2R 激动剂小鼠的运动轨迹呈旋转环绕状, 与 APO 诱导的单侧损毁 PD 动物模型的行为特征类似 (图 5B); PD 小鼠运动距离及平均速度较 D2R 激动剂干预前显著增加 [Untreated 与 PD 组小鼠为同一组动物样本, 运动距离:  $(3\ 888.67 \pm 704.26)$  cm, 平均速度:  $(6.18 \pm 0.88)$  cm/s; Treated 组小鼠运动距离:  $(4\ 723.8 \pm 414.9)$  cm, 平均速度:  $(7.87 \pm 0.69)$  cm/s, 均  $P < 0.05$ , 图 5C, D]; 和 Untreated 小鼠相比, Treated 小鼠快速移动占比显著增加, 休息状态占比显著降低 ( $P < 0.05$ , 图 5E)。

### 2.5 D2R激动剂干预后PD小鼠皮层-纹状体突触传递的变化

分别给予 1、5 和 10  $\mu\text{mol/L}$  的 D2R 激动剂 Quin

干预后, 观察 PD 小鼠皮层 - 纹状体 fEPSP, 获得了剂量 - 效应反应曲线。结果显示, 与干预前相比, 5  $\mu\text{mol/L}$  Quin 干预对 fEPSP 的降低效应较明显 ( $P < 0.05$ ); 与 5  $\mu\text{mol/L}$  相比, 10  $\mu\text{mol/L}$  浓度 Quin 干预未引起 fEPSP 显著改变, 由此确定了后续药物干预的剂量为 5  $\mu\text{mol/L}$  (图 6A)。给予 D2R 激动剂 Quin 干预后, PD 组小鼠皮层 - 纹状体 fEPSP 为  $(1.34 \pm 0.09)$  mV, 较干预前  $[(1.63 \pm 0.12)$  mV] 显著降低 ( $P < 0.05$ ) (图 6C)。给予 D2R 激动剂 Quin 干预后, PD 组小鼠刺激 - 反应曲线斜率大幅下降 (图 6D)。

### 3 讨论

本研究结果显示, PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递异常增高, 同时伴随 PD 小鼠自主活动距离、速度, 快速移动占比降低, 休息时间占比增加; 4 周跑台运动抑制了 PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递效能的异常增高, 并显著增加 PD 小鼠自主移动距离和速度, 改善 PD 小鼠自主活动行为。进一步, 本研究

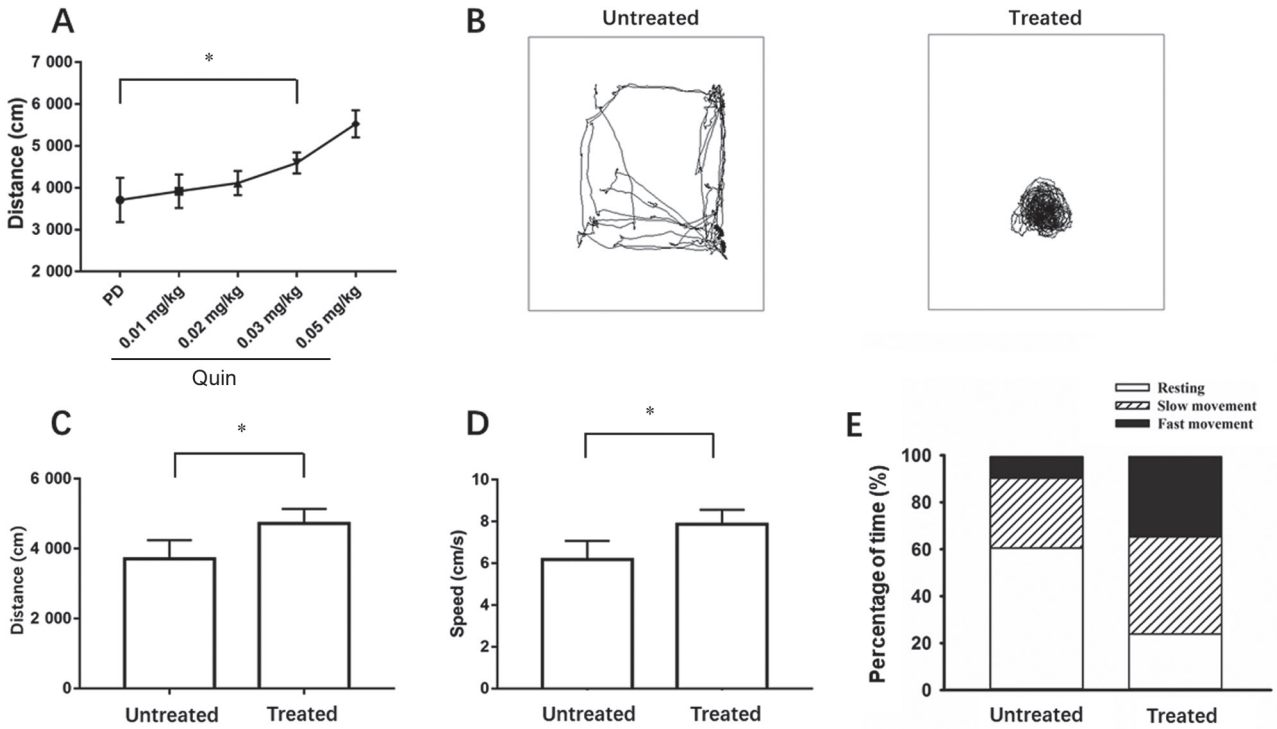


图 5. D2R激动剂干预前后帕金森病(PD)小鼠自主活动能力变化

Fig. 5. Autonomic motor activity of Parkinson's disease (PD) mice before and after D2R agonist Quin (0.03 mg/kg) treatment. *A*: Dose-effect curve. *B*: Movement traces. *C*: Moving distance. *D*: Moving speed. *E*: Activity occupation ratio. Mean  $\pm$  SD,  $n = 7$ . \* $P < 0.05$ .

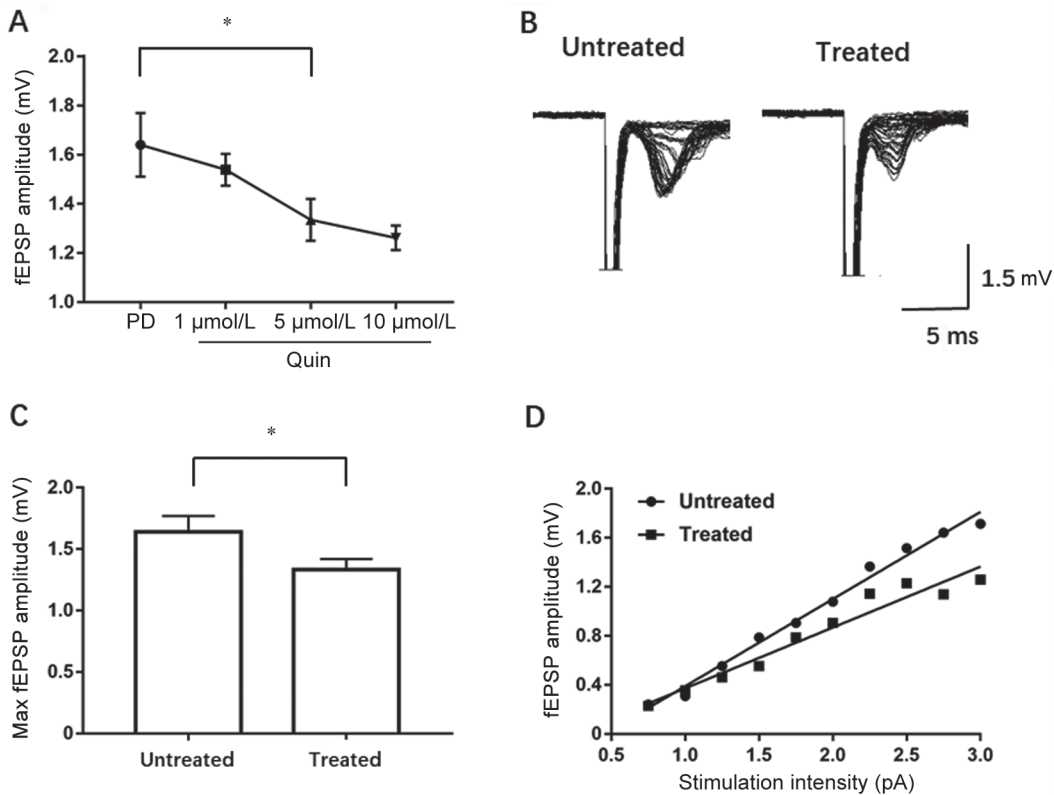


图 6. Quin干预前后PD小鼠皮质-纹状体兴奋性突触后场电位(fEPSP)的变化情况

Fig. 6. Corticostriatal field excitatory postsynaptic potential (fEPSP) of Parkinson's disease (PD) mice before and after D2R agonist Quin (5  $\mu$ mol/L) treatment. *A*: Dose-effect curve. *B*: Sample traces. Stimulation intensity was increased from 0.75 to 3.00 pA. *C*: The max fEPSP amplitude. *D*: Current-voltage curve. Mean  $\pm$  SD,  $n = 6$ . \* $P < 0.05$ .

观察了 D2R 激动剂 Quin 对 PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递及自主活动的影响, 结果显示, 给予 D2R 激动剂干预后, PD 小鼠皮层 - 纹状体 fEPSP 和刺激 - 反应曲线的斜率均降低, 自主活动能力上升, 与 PD 运动组改善趋势一致, 提示运动可能通过激活 D2-MSNs 膜上 D2R, 抑制 D2-MSNs 兴奋性, 从而降低 PD 皮层 - 纹状体突触传递效能的异常增高, 达到改善 PD 小鼠运动功能障碍的效果。

D2R 是位于皮层 - 纹状体通路突触后 D2-MSNs 膜上的 G 蛋白耦联受体, 介导 Gi/o 蛋白耦联反应, 降低腺苷酸环化酶活性, 使细胞膜电位超极化, 抑制 D2-MSNs, 参与 PD 病理状态下纹状体兴奋性及皮层 - 纹状体突触活性的调节。近年来对 PD 病理机制的研究显示, 脑内注射 6-OHDA 可引起纹状体 D2R 功能受损, 使胞内过量阳离子无法泵出, 电压敏感性  $\text{Ca}^{2+}$  通道异常开放, 皮层 - 纹状体突触传递效能增高, D2-MSNs 兴奋性增强, 最终导致间接通路过度激活, 基底神经节功能失衡, 产生运动障碍<sup>[16]</sup>。此外 D2R 还可特异性地调节内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, eCBs) 介导的长时程抑制 (eCB-LTD)<sup>[17]</sup>。eCB 是一种逆行信使, 经突触后神经元合成后释放到突触间隙, 与突触前膜的 CB1R 结合, 能够抑制突触前 Glu 的释放。PD 病理状态下 D2R 功能受损, 引起下游 G 蛋白信号转导调节子 4 (regulator of G-protein signaling 4, RGS4) 功能异常, 从而抑制 eCB 配体合成, 最终使 eCB-LTD 现象减弱或消失<sup>[8]</sup>, 引起皮层 - 纹状体的突触传递异常。因此, 运动干预可能通过上调纹状体 D2R 蛋白表达水平, 改善 D2R 功能, 抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流超载<sup>[18, 19]</sup>, 并提高 eCB 配体的合成, 减轻突触前膜 Glu 过度释放对 MSNs 的兴奋性毒作用<sup>[20]</sup>, 减缓了 PD 皮层 - 纹状体通路的突触传递异常及自主活动障碍。

目前, 运动改善 PD 模型动物皮层 - 纹状体 Glu 能通路过度激活的研究集中于运动干预对皮层 - 纹状体突触前 Glu 释放的影响, 而本研究探索了皮层 - 纹状体突触后 D2R 在 PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递及自主活动中的作用, 研究结果提示 D2R 可能参与了运动对 PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递及自主活动的调节。但本研究的药物干预存在缺乏特异性和时间准确性等缺陷。因此后续研究中, 我们将结合光遗传技术靶向性操控 D2-Cre 转基因小鼠纹状体 D2-MSNs 兴奋性变化, 进一步探究 D2R 介

导的 D2-MSNs 兴奋性改变是否可能是运动抑制 PD 小鼠皮层 - 纹状体突触传递异常的重要影响因素之一。

## 参考文献

- 1 Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(7): 1459-1474.
- 2 Pérez-Ortega J, Duhne M, Lara-González E, Plata V, Gasca D, Galarraga E, Hernández-Cruz A, Bargas J. Pathophysiological signatures of functional connectomics in parkinsonian and dyskinetic striatal microcircuits. *Neurobiol Dis* 2016; 91: 347-361.
- 3 Sasco AJ, Paffenbarger RS Jr, Gendre I, Wing AL. The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49(4): 360-365.
- 4 Cobianchi S, Arbat-Plana A, Lopez-Alvarez VM, Navarro X. Neuroprotective effects of exercise treatments after injury: The dual role of neurotrophic factors. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15(4): 495-518.
- 5 Caroline PB, Jérôme L. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation, and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural Plast* 2015; 2015: 608581.
- 6 Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen JE, Vukovic M, Akopian G, Meshul CK, Holschneider DP, Nacca A, Walsh JP, Jakowec MW. Enhancing neuro-plasticity in the basal ganglia: The role of exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S141-S145.
- 7 Hou LJ, Chen W, Liu XL, Zhou FM. Exercise-induced neuroprotection of the nigrostriatal dopamine system in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 358-384.
- 8 Lerner TN, Kreitzer AC. RGS4 is required for dopaminergic control of striatal LTD and susceptibility to Parkinsonian motor deficits. *Neuron* 2012; 73(2): 347-359.
- 9 Chen W (陈巍), Shi KX, Liu XL. Exercise intervention improves behavioral function in PD rats through modulation of striatal MSNs structural plasticity. *Chin J Sports Med (中国运动医学杂志)* 2015; 34(3): 228-234 (in Chinese with English abstract).
- 10 Yu Y (于燕), Wang K, Jia J, Wang XM. Establishment and evaluation of the striatal 6-OHDA lesioned mice model of Parkinson's disease. *J Capit Med Univ (首都医科大学学报)* 2015; 36(2): 255-261 (in Chinese with English abstract).
- 11 Silva PG, Domingues DD, de Carvalho LA, Allodi S, Correa CL. Neurotrophic factors in Parkinson's disease are regulated by exercise: Evidence-based practice. *J Neurol Sci* 2016; 363: 5-15.
- 12 Mikell CB, Mckhann GM. Regulation of parkinsonian motor

- behaviors by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010; 67(4): 28–29.
- 13 Ma J (马婧), Chen HM, Liu XL, Qiao DC. CB1 receptor involved in the impairment of exercise-induced fatigue on corticostriatal eCB-LTD. *Chin Sport Sci (体育科学)* 2018; 38(3): 27–33 (in Chinese with English abstract).
- 14 Paillé V, Picconi B, Bagetta V, Ghiglieri V, Sgobio C, Di Filippo M, Viscomi MT, Giampà C, Fusco FR, Gardoni F, Bernardi G, Greengard P, Di Luca M, Calabresi P. Distinct levels of dopamine denervation differentially alter striatal synaptic plasticity and NMDA receptor subunit composition. *J Neurosci* 2010; 30(42): 14182–14193.
- 15 Wang Q, Yin P, Yu B, Zhao Z, Richter-Levin G, Yu L, Cao X. Down-regulation of dorsal striatal  $\alpha$ CaMKII causes striatum-related cognitive and synaptic disorders. *Exp Neurol* 2017; 298(Pt A): 112–121.
- 16 Wei W, Li L, Yu G, Ding S, Li C, Zhou FM. Supersensitive presynaptic dopamine D2 receptor inhibition of the striatopallidal projection in nigrostriatal dopamine-deficient mice. *J Neurophysiol* 2013; 110(9): 2203–2216.
- 17 Trusel M, Cavaccini A, Gritti M, Greco B, Saintot PP, Naz-zaro C, Cerovic M, Morella I, Brambilla R, Tonini R. Coor-dinated regulation of synaptic plasticity at striatopallidal and striatonigral neurons orchestrates motor control. *Cell Rep* 2015; 13(7): 1353–1365
- 18 Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, Akopian GK, Vučković MG, Hoffman MV, Walsh JP, Jakowec MW. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2014; 63: 201–209.
- 19 Kintz N, Petzinger GM, Akopian G, Ptasnik S, Williams C, Jakowec MW, Walsh JP. Exercise modifies  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor expression in striatopallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *J Neurosci Res* 2013; 91(11): 1492–1507.
- 20 Lin XM (林湘明), Liu XL, Shi KX, Zhang LT, Zhang WJ. Experimental study that treadmill exercise inhibit striatal glutamate excitotoxicity by regulating endocannabinoid system in a rat model of unilateral Parkinsonism. *J Tianjin Univ Sport (天津体育学院学报)* 2017; 32(3): 261–268 (in Chinese with English abstract).