

# $\alpha 7$ 烟碱型受体的激动剂和正变构调节剂 改善精神分裂症大鼠的社会缺陷及机制研究

甘全喜<sup>1</sup>, 李晓勇<sup>2</sup>, 范银燕<sup>1</sup>

**摘要** **目的:**探讨 $\alpha 7$ 烟碱型受体( $\alpha 7$  nAChR)的激动剂和正变构调节剂对MK-801诱导的精神分裂症大鼠社会缺陷的改善作用及潜在的分子机制。**方法:**48只雄性SD大鼠随机分为6组:对照组,模型组(MK-801+DMSO),激动剂组(MK-801+A-582941),I型正变构组(MK-801+CCMI),II型正变构组(MK-801+PNU-120596)和药物治疗组(MK-801+氯氮平),每组各8只。检测各组大鼠的社会行为、前额叶皮质和海马组织中环磷酸腺苷(cAMP)、 $\alpha 7$  nAChR、磷酸二酯酶(PDE)4A和PDE4D的表达。**结果:**与对照组比较,模型组跟随行为和总交互作用时间显著降低( $P<0.05$ ),回避行为时间显著增加( $P<0.05$ );I型变构组总交互作用时间显著降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,激动剂组跟随行为和总交互作用时间显著增加( $P<0.05$ ),回避行为时间显著降低( $P<0.05$ );I型变构组、II型变构组和药物治疗组的回避行为时间显著降低( $P<0.05$ )。与对照组比较,模型组前额叶皮质和海马组织中 $\alpha 7$  nAChR蛋白表达量显著降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,激动剂组、I型变构组、II型变构组和药物治疗组前额叶皮质和海马组织中 $\alpha 7$  nAChR蛋白表达量显著增加( $P<0.05$ )。与对照组比较,模型组前额叶皮质cAMP水平显著降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,激动剂组、I型变构组、II型变构组和药物治疗组前额叶皮质cAMP水平显著增加( $P<0.05$ )。与对照组比较,模型组前额叶皮质中PDE4A和PDE4D蛋白表达量显著增加( $P<0.05$ );I型变构组额叶皮质和海马中的PDE4A显著降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,激动剂组、I型变构组和药物治疗组前额叶皮质中PDE4A和PDE4D蛋白表达量显著降低( $P<0.05$ ),II型变构组前额叶皮质仅PDE4D蛋白表达量显著降低( $P<0.05$ )。**结论:** $\alpha 7$  nAChR激动剂和正变构调节剂对大鼠精神分裂症样的社会缺陷有一定的改善作用,其分子机制可能与PDE-4/cAMP通路有一定的关系。

**关键词**  $\alpha 7$  烟碱型受体;激动剂;正变构调节剂;精神分裂症

**中图分类号** R741;R741.02;R741.05;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200542

**本文引用格式:**甘全喜, 李晓勇, 范银燕.  $\alpha 7$  烟碱型受体的激动剂和正变构调节剂改善精神分裂症大鼠的社会缺陷及机制研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(10): 603-605, 616.

胆碱能和多巴胺能系统之间失衡是精神分裂症病理生理学假说之一<sup>[1,2]</sup>。研究表明,烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)(尤其是 $\alpha 7$ 亚型)功能障碍与精神分裂症感觉运动缺陷相关<sup>[3]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR激动剂(如A-582941)不仅可改善精神分裂症认知缺陷,还可逆转 $\gamma$ -氨基丁酸能缺陷,如降低大鼠脑组织中小清蛋白和谷氨酸脱羧酶的表达<sup>[3,4]</sup>。增强脑组织中 $\alpha 7$  nAChR的功能可能是治疗精神分裂症的潜在方案。但 $\alpha 7$  nAChR激动剂常在低剂量时疗效低,在高剂量时迅速脱敏,存在“倒U”型的量效曲线<sup>[5]</sup>,而 $\alpha 7$  nAChR的正变构调节剂可以克服激动剂快速脱敏这一不利条件<sup>[5]</sup>。正变构调节剂与受体结合时不会诱导下一步反应,但会增强 $\alpha 7$  nAChR天然和外源激动剂的作用<sup>[6]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR激动剂通过正构结合位点介导其作用,而正变构调节剂通过受体的变构结合位点介导其作用<sup>[7]</sup>。但 $\alpha 7$  nAChR的激动剂和正变构调节剂对精神分裂症社会行为缺陷的影响的神经生物学机制还尚未彻底阐明。因此,本研究建立慢性精神分裂症大鼠模型,探讨 $\alpha 7$  nAChR激动剂、I型正变构调节剂、II型正变构调节剂和非典型抗精神病药物对大鼠社会行为的影响及其潜在的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂与材料

雄性SD大鼠48只购自湖北省医学实验动物中心,8~12周龄,体质量180~250 g,标准条件饲养。MK-801购自美国Sigma公司; $\alpha 7$  nAChR激动剂A-582941购自美国Adooq公司;CCMI(I型正变构调节剂)、PNU-120596(II型正变构调节剂)、氯氮平(非典型抗精神病药物)和二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)均购自美国MedChemExpress公司。BCA蛋白定量试剂盒、ELISA试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。兔抗鼠 $\alpha 7$  nAChR、磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)4A和PDE4D一抗购于美国Abcam公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及造模** 所有大鼠随机分为:对照组,模型组(MK-801+DMSO),激动剂组(MK-801+A-582941),I型变构组(MK-801+CCMI),II型变构组(MK-801+PNU-120596),药物治疗组(MK-801+氯氮平);每组8只。后5组大鼠腹腔注射MK-801(0.2 mg/kg),2次/d(8:00和20:00),连续7 d<sup>[8]</sup>;对照组在同一时间点注射相同体积的生理盐水。7 d洗脱期后,对照组和模型组腹腔注射等体

## 作者单位

1. 湖北省黄石市第二医院精神医学科  
湖北 黄石 435002

2. 湖北理工学院医学院  
湖北 黄石 435003

## 收稿日期

2020-10-21

## 通讯作者

李晓勇

28255990@qq.com

积10%DMSO,激动剂组腹腔注射1 mg/kg A-582941, I型变构组腹腔注射1 mg/kg CCMI, II型变构组腹腔注射3 mg/kg PNU-120596,药物治疗组腹腔注射5 mg/kg 氯氮平;1次/d,连续10 d。

1.2.2 社会行为测试 在黑色有机玻璃盒(50 cm×50 cm×30 cm)、半光条件下进行。第1天为适应期,第2天为测试期。测试方法:将待测鼠A和不熟悉的健康鼠B放到同一个小室中,自由度过10 min,记录每只待测鼠的跟随、回避和嗅探行为的时间。每只大鼠的总交互作用:跟随行为时间+嗅探行为时间-回避行为时间。由2位实验者根据视频记录进行评分,持续3 d,取2者3次的平均分为最后的数据。

1.2.3 指标检测 社会行为测试结束后,麻醉处死大鼠取脑,在冰上分离前额叶皮质和海马组织。ELISA试剂盒检测各组前额叶皮质和海马组织中环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平。采用BCA蛋白定量试剂盒测定上清液中的总蛋白,取20 μg定量后的总蛋白,SDS-PAGE凝胶分离总蛋白,3% BSA 封闭45 min;加入α7 nAChR、PDE4A和PDE4D一抗(1:2 000稀释),4℃孵育过夜;TBST洗3次,加入二抗,室温摇床孵育1 h,TBST洗3次;化学发光。Image J软件统计处理条带,GAPDH为内参。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,方差分析,两两比较采用SNK-*q*检验;*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠社会行为比较

与对照组比较,模型组跟随行为和总交互作用时间显著降低(*P*<0.05),回避行为时间显著增加(*P*<0.05);I型变构组总

交互作用时间显著降低(*P*<0.05)。与模型组比较,激动剂组跟随行为和总交互作用时间显著增加(*P*<0.05),回避行为时间显著降低(*P*<0.05);I型变构组、II型变构组和药物治疗组的回避行为时间显著降低(*P*<0.05),而跟随行为和总交互作用时间差异无统计学意义(*P*>0.05);各组间嗅探行为时间差异无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

2.2 各组大鼠α7 nAChR蛋白表达比较

与对照组比较,模型组前额叶皮质和海马组织中α7 nAChR蛋白表达量显著降低(*P*<0.05)。与模型组比较,激动剂组、I型变构组、II型变构组和药物治疗组前额叶皮质和海马组织中α7 nAChR蛋白表达量显著增加(*P*<0.05),见表2。

2.3 各组大鼠cAMP水平比较

与对照组比较,模型组前额叶皮质cAMP水平显著降低(*P*<0.05)。与模型组比较,激动剂组、I型变构组、II型变构组和药物治疗组前额叶皮质cAMP水平显著增加(*P*<0.05);各组间大鼠海马组织中cAMP水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表3。

2.4 各组大鼠PDE4A和PDE4D蛋白表达比较

与对照组比较,模型组前额叶皮质中PDE4A和PDE4D蛋白表达量显著增加(*P*<0.05);I型变构组前额叶皮质和海马中的PDE4A显著降低(*P*<0.05)。与模型组比较,激动剂组、I型变构组和药物治疗组前额叶皮质中PDE4A和PDE4D蛋白表达量显著降低(*P*<0.05),II型变构组前额叶皮质仅PDE4D蛋白表达量显著降低(*P*<0.05)。其余各组间海马组织中PDE4A和PDE4D蛋白表达量差异无统计学意义(*P*>0.05),见表4。

3 讨论

精神分裂症是一种严重的精神疾病,其症状主要分为3类:阳性(妄想等)、阴性(缺乏社交和动机等)和认知(学习和注意缺

表1 各组大鼠社会行为比较(s,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | 只数 | 跟随行为                   | 回避行为                   | 嗅探行为       | 总交互作用                   |
|--------|----|------------------------|------------------------|------------|-------------------------|
| 对照组    | 8  | 4.52±0.23              | 1.34±0.05              | 28.39±3.71 | 31.57±4.56              |
| 模型组    | 8  | 2.01±0.16 <sup>①</sup> | 3.21±0.09 <sup>①</sup> | 21.43±5.25 | 21.21±3.19 <sup>①</sup> |
| 激动剂组   | 8  | 5.49±0.21 <sup>②</sup> | 1.75±0.06 <sup>②</sup> | 32.50±6.18 | 36.26±5.36 <sup>②</sup> |
| I型变构组  | 8  | 1.97±0.11              | 0.87±0.05 <sup>②</sup> | 18.62±4.02 | 19.70±3.57 <sup>①</sup> |
| II型变构组 | 8  | 3.05±0.18              | 1.68±0.10 <sup>②</sup> | 27.95±4.68 | 29.31±3.03              |
| 药物治疗组  | 8  | 3.40±0.15              | 1.22±0.08 <sup>②</sup> | 25.33±5.01 | 27.53±3.41              |

注:与对照组比较,<sup>①</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>②</sup>*P*<0.05

表2 各组大鼠α7 nAChR蛋白表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | 只数 | 前额叶皮质                  | 海马                     |
|--------|----|------------------------|------------------------|
| 对照组    | 8  | 1.58±0.27              | 0.52±0.09              |
| 模型组    | 8  | 0.72±0.14 <sup>①</sup> | 0.23±0.04 <sup>①</sup> |
| 激动剂组   | 8  | 1.16±0.19 <sup>②</sup> | 0.47±0.10 <sup>②</sup> |
| I型变构组  | 8  | 1.67±0.23 <sup>②</sup> | 0.59±0.06 <sup>②</sup> |
| II型变构组 | 8  | 1.59±0.20 <sup>②</sup> | 0.50±0.08 <sup>②</sup> |
| 药物治疗组  | 8  | 1.19±0.12 <sup>②</sup> | 0.40±0.09 <sup>②</sup> |

注:与对照组比较,<sup>①</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>②</sup>*P*<0.05

表3 各组大鼠cAMP水平比较(pmol/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

| 分组     | 只数 | 前额叶皮质                   | 海马         |
|--------|----|-------------------------|------------|
| 对照组    | 8  | 13.06±2.49              | 13.81±3.05 |
| 模型组    | 8  | 7.43±1.51 <sup>①</sup>  | 13.89±2.64 |
| 激动剂组   | 8  | 12.95±2.07 <sup>②</sup> | 13.28±3.19 |
| I型变构组  | 8  | 13.40±2.13 <sup>②</sup> | 12.67±2.50 |
| II型变构组 | 8  | 12.71±2.84 <sup>②</sup> | 12.53±2.72 |
| 药物治疗组  | 8  | 12.88±1.97 <sup>②</sup> | 12.29±2.38 |

注:与对照组比较,<sup>①</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>②</sup>*P*<0.05

表4 各组大鼠PDE4A和PDE4D蛋白表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 分组     | 只数 | 前额叶皮质                   |                        | 海马                      |           |
|--------|----|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
|        |    | PDE4A                   | PDE4D                  | PDE4A                   | PDE4D     |
| 对照组    | 8  | 0.38±0.08               | 0.40±0.14              | 0.31±0.12               | 0.27±0.10 |
| 模型组    | 8  | 0.96±0.13 <sup>①</sup>  | 0.89±0.20 <sup>①</sup> | 0.29±0.08               | 0.35±0.14 |
| 激动剂组   | 8  | 0.51±0.11 <sup>②</sup>  | 0.42±0.12 <sup>②</sup> | 0.27±0.07               | 0.29±0.09 |
| I型变构组  | 8  | 0.16±0.04 <sup>①②</sup> | 0.25±0.09 <sup>②</sup> | 0.11±0.05 <sup>①②</sup> | 0.23±0.06 |
| II型变构组 | 8  | 0.20±0.06               | 0.36±0.10 <sup>②</sup> | 0.27±0.11               | 0.26±0.05 |
| 药物治疗组  | 8  | 0.29±0.06 <sup>②</sup>  | 0.57±0.13 <sup>②</sup> | 0.36±0.15               | 0.28±0.08 |

注:与对照组比较,<sup>①</sup>P<0.05;与模型组比较,<sup>②</sup>P<0.05

陷)症状。目前主要采用的典型和非典型抗精神病药物治疗精神分裂症<sup>[9]</sup>。但研究发现,非典型药物在治疗阴性和认知症状方面效果不如典型抗精神病药物<sup>[10]</sup>,患者还可能出现粒细胞缺乏症和代谢综合征等副作用。而长期使用典型抗精神病药也会导致严重的锥体外系副作用。因此,探寻治疗精神分裂症的新方法及新药物对治疗极具价值。

精神分裂症的病理生理学假说中被广泛接受的是谷氨酸能亢进假说。皮质脑干途径中的谷氨酸能N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor,NMDAR)功能降低会导致精神分裂症症状<sup>[9]</sup>。NMDAR拮抗剂(如MK-801)可导致啮齿动物的精神分裂症样行为和神经生物学变化<sup>[11]</sup>。本研究采用MK-801建立慢性精神分裂症大鼠模型,结果显示,MK-801可有效降低大鼠的跟随行为和总交互作用,增加大鼠的回避行为,大鼠出现社会交互行为缺陷,即神经分裂症样行为缺陷。

$\alpha 7$  nAChR功能障碍与精神分裂症行为缺陷密切相关<sup>[1,2]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR激动剂是治疗精神分裂症的新颖且有前途的药物<sup>[12]</sup>,但临床疗效仍不确定。另一种改善 $\alpha 7$  nAChR功能的方法是正变构调节剂,其似乎也是治疗精神分裂症的有潜力的新方法。本研究表明,激动剂在改善精神分裂症大鼠社交行为缺陷方面比正变构调节剂更有优势。这种差异不是很容易解释,已知激动剂和正变构调节剂的主要区别之一是单独的激动剂可以在受体上产生应答,而正变构调节剂仅可以增加激动剂的现有应答<sup>[6,7]</sup>。另外, $\alpha 7$  nAChR激动剂可引起突触前神经元释放内源性乙酰胆碱<sup>[4]</sup>。尽管本研究尚未研究与社会行为相关的大脑组织中乙酰胆碱(nAChR天然激动剂)的水平,但我们的数据显示,单独使用正变构调节剂时,由于内源性激动剂的缺乏,导致正变构调节剂的疗效受限,而外源性激动剂可能更好地弥补了内源性激动剂数量减少的这种情况。

目前关于 $\alpha 7$  nAChR激动剂和正变构调节剂对胞内第二信使系统(如脑中的cAMP系统)功效的了解有限。基于此,本研究主要阐明它们是否能够克服MK-801对细胞内主要运输途径(包括cAMP及其上游调节剂PDE4A和PDE4D途径)的损伤作用。研究表明,PNU-120596可增加参与学习与记忆相关的cAMP反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,MK801可显著增加前额叶皮质中PDE4A和PDE4D的表达,这被 $\alpha 7$ nAChR激动剂、正变构调节剂和氯氮平所逆转。但是,这些影响在海马中并未出现(除了CCMI)。MK-801也可显著

降低前额叶皮质中cAMP水平,而在海马中则没有变化。此外,MK-801诱导海马和前额叶皮质中 $\alpha 7$  nAChR蛋白表达下调,而 $\alpha 7$ nAChR激动剂、正变构调节剂和氯氮平均可逆转增加海马和前额叶皮质中 $\alpha 7$  nAChR的蛋白表达。报道已表明, $\alpha 7$  nAChR激动剂而非正变构调节剂可诱导细胞中的受体表达上调<sup>[17]</sup>。原因可能为细胞对阴阳离子平衡的一种保护作用, $\alpha 7$  nAChR激动剂由于阻止了过多的正离子进入细胞而引起受体快速脱敏,但细胞可能需要招募更多新的受体来进行下一次生理刺激,因此导致 $\alpha 7$  nAChR上调。而正变构调节剂不会引起受体上调,是因为它们在生理情况下不会使 $\alpha 7$  nAChR脱敏<sup>[18]</sup>。已有研究显示I型正变构调节剂不抑制激动剂诱导的受体上调,因为其脱敏动力学没有影响;而II型正变构调节剂抑制它,是因为其可使 $\alpha 7$  nAChR重新敏化并且不需要再上调受体表达<sup>[17]</sup>。在本研究中,脑中 $\alpha 7$  nAChR表达的结果与先前报道不同。本研究中,MK-801给药的大鼠,激动剂、正变构调节剂和氯氮平均对 $\alpha 7$  nAChR有上调作用,这可能是它们对MK-801诱导的脑损伤的逆转作用。

本研究还有不足之处,I型与II型正变构调节剂是否在体内的功效、安全性和耐受性等方面有差异,正变构调节剂在体内是否还具有其他优势,都需要进一步的实验研究。但本研究结果提示 $\alpha 7$  nAChR在精神分裂症的细胞内分子机制可能与cAMP/PDE4通路有一定的关系,值得继续研究。

综上所述, $\alpha 7$  nAChR激动剂和正变构调节剂对精神分裂症样的社会缺陷有一定的改善作用,其分子机制可能与PDE-4/cAMP通路有一定的关,确切的结论尚需进一步研究。

参考文献

[1] 吴熙,李敏,李可欣.精神分裂症中的多巴胺能与胆碱能系统概述[J].现代医药卫生,2010,026:2933-2935.  
[2] 刘治卿.精神分裂症的多递质受体共病假说[J].中国医药指南,2013,15:369-370.  
[3] 金烨,王奇,王艳,等. $\alpha 7$ -烟碱型乙酰胆碱受体激动剂对精神分裂症认知缺陷和阴性症状治疗:随机双盲对照研究的meta分析[J].上海精神医学,2017,29:191-199.  
[4] 于博,金宏威,张亮仁,等.人类尼古丁型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚型激动剂的药效团模型构建及验证[J].中国药学(英文版),2013,22:393-402.  
[5] Nielsen BE, Bermudez I, Bouzat C. Flavonoids as positive allosteric modulators of  $\alpha 7$  nicotinic receptors[J]. Neuropharmacology, 2019, 160:107794.  
[6] Potasiewicz A, Krawczyk M, Gzielo K, et al. Positive allosteric modulators of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors enhance



表2 2组治疗前后FIM交流亚项评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间  | 理解                      | 表达                      |
|-----|----|-----|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 53 | 治疗前 | 2.49±1.31               | 1.81±0.92               |
|     |    | 治疗后 | 3.10±0.98 <sup>①</sup>  | 2.46±1.25 <sup>①</sup>  |
| 观察组 | 53 | 治疗前 | 2.54±1.26               | 1.77±0.85               |
|     |    | 治疗后 | 4.62±1.75 <sup>①②</sup> | 3.44±1.60 <sup>①②</sup> |

注:与治疗前比较,<sup>①</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>②</sup> $P<0.05$

表3 2组临床疗效比较

| 组别  | 例数 | 显效/例 | 好转/例 | 进步/例 | 无效/例 | 有效率/%              |
|-----|----|------|------|------|------|--------------------|
| 对照组 | 53 | 2    | 15   | 18   | 18   | 66.04              |
| 观察组 | 53 | 24   | 11   | 10   | 9    | 83.02 <sup>①</sup> |

注:与对照组比较,<sup>①</sup> $P<0.05$

应。虽然极个别患者可能因磁刺激而诱发癫痫<sup>[15]</sup>,但在合理调整磁刺激参数的强度与频率的情况下,癫痫发作风险极低。

综上所述,低频rTMS联合言语训练能够帮助脑卒中运动性失语患者快速重建语言功能,改善失语程度,同时还有助于减轻认知功能障碍,且安全性较高,患者耐受性好,是治疗脑卒中后失语的理想方案。但本研究为单中心、小样本研究,且患者出院后没有随访,缺乏长期数据。因此,要得到确切的结论,尚需进一步研究。

参考文献

[1] 任彩丽,蔡德亮,房辉,等. 低频重复经颅磁刺激右侧额上回后部对脑卒中完全性失语患者言语功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33: 1055-1059.

[2] 焦黛妍,邓海鹏,张若尘,等. 脑卒中患者失语症发生的影响因子及

预后[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2019, 17: 54-57.

[3] 高汉雄,陈艳,潘翠环,等. 重复经颅磁刺激治疗在脑卒中后失语症康复中的应用进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40: 477-480.

[4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.

[5] 李淑娟. 不同脉冲次数低频重复经颅磁刺激治疗卒中后失语疗效观察[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[6] 刘雪云,柯俊,李坦,等. 卒中后失语症语言康复机制和治疗研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 245: 23-27.

[7] 陈艳,高汉雄,王璇,等. 低频rTMS对脑卒中恢复期非流畅性失语症患者语言及交流能力康复的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40: 709-712.

[8] 张子英,闫莹莹,申利坊. 重复经颅磁刺激通过IGF-1R途径改善脑梗死恢复期大鼠学习记忆功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28: 496-500.

[9] Theresa H, Monika P, Claus Z, et al. Language function shows comparable cortical patterns by functional MRI and repetitive nTMS in healthy volunteers[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13: 1071-1092.

[10] 王莉,朱毅,李晓丹,等. 低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后亚急性期非流利性失语症的有效性及其安全性评价[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41: 662-667.

[11] 邱国荣,丘卫红,邹艳,等. 重复经颅磁刺激对卒中后失语语言功能重组的影响:基于功能磁共振的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24: 686-695.

[12] 刘鑫鑫,马艳玲,刘艳君,等. 卒中后失语患者非语言认知功能损害特点的临床研究[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14: 116-120.

[13] Jeong AK, Jeong WJ, Michael EB, et al. Metabolic correlates of cognitive function in children with unilateral Sturge - Weber syndrome: Evidence for regional functional reorganization and crowding[J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39: 1596-1606.

[14] 曹晓敏. 重复经颅磁刺激对卒中后非流利性失语的治疗效果及认知功能恢复情况的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.

[15] 朱明跃,刘元标. 经颅磁刺激对脑卒中患者康复治疗的研究进展[J]. 河北医药, 2020, 42: 130-134.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第605页)

procognitive effects of conventional anti-Alzheimer drugs in scopolamine-treated rats[J]. Behav Brain Res, 2020, 385: 112547.

[7] Nikiforuk A, Kos T, Potasiewicz A, et al. Positive allosteric modulation of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors enhances recognition memory and cognitive flexibility in rats[J]. Eur Neuro psychopharmacol, 2015, 25: 1300-1313.

[8] Liu Y, Tang Y, Pu W, et al. Concentration change of DA, DOPAC, Glu and GABA in brain tissues in schizophrenia developmental model rats induced by MK-801[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2011, 36: 712-719.

[9] van Os J, Kapur S. Schizophrenia[J]. Lancet, 2009, 374: 635-645.

[10] 孙立兰. 新型α7 nAChR正向变构调节剂及激动剂的药理学评价[D]. 青岛大学, 2018.

[11] Neill JC, Barnes S, Cook S, et al. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism[J]. Pharmacol Ther, 2010, 128: 419-432.

[12] Olincy A, Harris JG, Johnson LL, et al. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63: 630-638.

[13] Uteshev VV. The therapeutic promise of positive allosteric modulation of nicotinic receptors[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 727: 181-185.

[14] Wallace TL, Porter RH. Targeting the nicotinic alpha7 acetylcholine receptor to enhance cognition in disease[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82: 891-903.

[15] Yang T, Xiao T, Sun Q, et al. The current agonists and positive allosteric modulators of alpha7 nAChR for CNS indications in clinical trials[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7: 611-622.

[16] Thomsen MS, Hansen HH, Timmerman DB, et al. Cognitive improvement by activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors: from animal models to human pathophysiology[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16: 323-343.

[17] 石星星,姚建华,王成,等. α7烟碱型乙酰胆碱受体激动剂通过抑制核转录因子-κB活化可减轻脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29: 300-305.

[18] Williams DK, Wang J, Papke RL. Positive allosteric modulators as an approach to nicotinic acetylcholine receptor-targeted therapeutics: advantages and limitations[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82: 915-930.

(本文编辑:唐颖馨)