

烟碱对帕金森病模型小鼠多巴胺释放的影响及机制探讨

郝 帅¹, 胡 军², 陈 芸^{1*}

(¹南京医科大学药学院临床药理学室, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学第一附属医院骨科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**研究烟碱对帕金森病(Parkinson's disease, PD)模型小鼠不同脑区多巴胺(dopamine, DA)的影响及其机制。**方法:**应用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)制备 PD 小鼠模型,应用爬杆实验检测小鼠运动功能,应用酪氨酸羟化酶免疫组化观察小鼠中脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺能神经元数目,应用高效液相色谱法检测小鼠不同脑区(纹状体、海马、皮质)DA 的含量,应用蛋白质免疫印迹检测小鼠纹状体多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)的变化。**结果:**①烟碱可显著改善 MPTP 导致的野生型小鼠运动功能障碍;②烟碱可显著改善 MPTP 诱导的野生型小鼠中脑 SNpc 多巴胺能神经元的丢失;③烟碱可显著减轻 MPTP 所致的野生型小鼠纹状体 DA 含量的减少,烟碱对 $\alpha 7$ -烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)敲除型(knockout, KO)小鼠 MPTP 模型中纹状体 DA 含量的减少无明显恢复作用,烟碱对野生型小鼠或 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠 MPTP 模型中海马和皮质中的 DA 含量无明显影响。④烟碱可显著增加野生型小鼠 MPTP 模型中纹状体 DAT 的含量,烟碱对 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠 MPTP 模型中的纹状体 DAT 的减少无逆转作用。**结论:**烟碱可以激活 $\alpha 7$ -nAChRs 抑制 PD 模型小鼠 SNpc 区多巴胺能神经元的死亡,提高纹状体 DAT 水平;促进纹状体 DA 含量增加,从而在 PD 模型小鼠中发挥神经保护作用。

[关键词] 烟碱型乙酰胆碱受体;帕金森病;多巴胺;敲除型小鼠;纹状体

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)06-686-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170607

Effects and mechanisms of nicotine on dopamine release in Parkinson's disease mouse model

Hao Shuai¹, Hu Jun², Chen Yun^{1*}

(¹Clinical Pharmacy Lab, School of Pharmacy, NJMU, Nanjing 211166; ²Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To study on effects and mechanisms of nicotine on dopamine (DA) release in different brain regions of mice model with Parkinson's disease(PD). **Methods:** PD mice were established by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Motor function was detected by pole climbing test. The number of dopaminergic neuron in mice midbrain substantia nigra pars compacta(SNpc) region was detected using tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. High performance liquid chromatography was used to determine the content of DA in different brain regions (the striatum, hippocampus and cortex). Striatal dopamine transporter (DAT) levels were detected by Western blot. **Results:** ①Nicotine significantly improved MPTP-induced motor function deficits in wild-type mice; ②Nicotine significantly prevented MPTP-induced dopaminergic neuron loss in wild-type mice SNpc; ③Nicotine significantly inhibited MPTP-induced decrease of striatal DA content in wildtype mice. Nicotine had no significant effect on MPTP-induced decrease of striatal DA content in $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors ($\alpha 7$ -nAChRs) knockout mice. Nicotine had no obvious effect on DA content in the hippocampus and cortex of MPTP model in wild-type mice or knockout mice. ④Nicotine significantly increased the content of DAT in the striatum of MPTP model in wild-type mice. Nicotine had no effect on MPTP-induced decrease of DAT in the striatum of MPTP model in $\alpha 7$ -nAChRs knockout mice. **Conclusion:** Nicotine inhibits the death of dopaminergic neurons in SNpc region of PD mice and improves striatal DAT levels through the activation of $\alpha 7$ -nAChRs. Nicotine promotes the increase of striatal DA content, and exerts neuroprotective effects in PD mice.

[Key words] nicotinic acetylcholine receptor; Parkinson's disease; dopamine; knockout mice; striatum

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(06):686-690]

[基金项目] 国家自然科学基金(21675089, 81373397)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ychen@njmu.edu.cn

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的进行性神经退行性运动障碍,其主要临床表现是震颤、僵直、运动迟缓、步态失调等运动障碍^[1-4],同时疾病发展后期还常伴有自主神经功能障碍、睡眠障碍以及老年痴呆症^[5-7]。黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺能神经元的渐进性缺失以及纹状体多巴胺(dopamine, DA)水平的降低是 PD 的主要病理学特征^[8]。流行病学研究表明,吸烟患者 PD 的患病率降低^[9-10]。烟碱作为烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)的一种强效激动剂,可能具有抗 PD 的作用^[11-12]。但 nAChRs 与 PD 脑内递质释放改变的关系仍不清楚。本研究使用环境毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)建立小鼠 PD 模型。着重研究烟碱对神经递质 DA 的影响,并进一步探讨 nAChRs 在其中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

烟碱、MPTP-HCl、兔抗小鼠酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)抗体、蛋白酶抑制剂、磷酸化酶抑制剂、ECL 发光底物(Sigma 公司,美国),Agilent Series 1200 HPLC system (Agilent 公司,德国),Thermo Hypersil GOLD C18 column 色谱柱(Thermo 公司,美国),兔抗人多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)抗体、兔抗小鼠 β -actin 抗体(Millipore 公司,美国),羊抗兔 IgG/HRP(Proteintech 公司,美国),盐酸多巴胺(aladdin 公司,上海),MP4 电泳系统、Bio-Rad Gel Doc/Chemi Doc 凝胶成像系统(Biorad 公司,美国),ALLEGRA 冷冻高速离心机(Beckman 公司,德国)。其他常用试剂均购自上海国药集团有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物与分组

应用雄性 C57BL/6J 遗传背景的野生型(wild-type, WT)和 $\alpha 7$ -nAChRs 敲除型(knockout, KO)小鼠,8~10 周龄,体重 24~30 g。所有小鼠每 5 只 1 笼,标准饲料喂养,自由饮水,室温保持在(25±2)°C,湿度 50%~60%,通风良好,每日光照与黑暗时间各 12 h。所有动物实验均符合准则要求。动物实验协议由南京医科大学动物保护和伦理委员会批准^[13]。

雄性 WT 小鼠随机分成 3 组:Control 组、MPTP 组和 MPTP+烟碱组,每组 8 只小鼠。Control 组:腹腔注射无菌生理盐水,每天 1 次,每次 0.01 mL/g,为期 28 d。

MPTP 组:腹腔注射无菌生理盐水,每天 1 次,每次 0.01 mL/g,为期 20 d,第 21 天腹腔注射 MPTP-HCl 4 次,每次间隔 2 h,每次剂量为 15 mg/kg,第 22 天至第 28 天小鼠腹腔注射无菌生理盐水,每天 1 次,每次 0.01 mL/g。MPTP+烟碱组:腹腔注射 1.0 mg/kg 烟碱,每天 1 次,为期 28 d,在第 21 天小鼠需给予 1.0 mg/kg 烟碱 30 min 后再腹腔注射 MPTP-HCl 4 次,每次间隔 2 h,每次剂量为 15 mg/kg。3 组小鼠均在 28 d 后处死取材。雄性 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠同样随机分成 Control 组、MPTP 组和 MPTP+烟碱组,给药方法与 WT 小鼠一致。

1.2.2 小鼠行为学测试

采用爬杆实验考察小鼠运动协调能力^[14]。应用直径为 10 mm、高为 500 mm 的直木杆,杆顶端放置 1 枚直径为 25 mm 的软木球。小鼠头部向上置于杆顶部,并记录以下 3 个时间:小鼠从开始运动到完全转为头向下的时间 T1,小鼠下行至杆中部所用时间 T2 和小鼠由中部继续下行至杆底部所用时间 T3。以上活动需按照以下规则计分:用时<3 s 计 3 分,用时≥3~6 s 计 2 分,用时>6 s 计 1 分,最后将 3 部分分数求和(T1+T2+T3)作为结果进行分析研究。实验前将小鼠训练 3 d,实验过程中需检测 3 次,每次间隔 1 min,记录最短时间。若小鼠未能完全翻转、滑落或掉落则记录总分为 3 分。于 MPTP 模型制备前 1 周和 MPTP 造模后 3 h、1 d、3 d、7 d 时进行小鼠爬杆能力评估。

1.2.3 高效液相色谱

小鼠脑组织按质量体积比 1 g:75 mL 加入 0.1 mol/L HClO₄ 提取 DA,匀浆后冰上裂解 40 min,15 000 r/min 4 °C 离心 15 min,吸取上清用于后续实验。应用 Agilent Series 1200 HPLC system 进行色谱分离。激发和发射波长分别为 290 nm 和 330 nm。应用 Thermo Hypersil GOLD C18 column 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, i.d., 5 μ m)进行纹状体、海马、皮质 DA 的色谱分离。实验过程中柱温维持在室温条件下,进样量 20 μ L,流速 1.0 mL/min。流动相为 A 相(30 mmol/L 柠檬酸、40 mmol/L 无水乙酸钠、0.2 mmol/L 乙二胺四乙酸二钠、0.4 mmol/L 辛烷磺酸钠):B 相(甲醇)(体积比 86:14)。按上述色谱条件测定,以外标法计算纹状体、海马、皮质 DA 的含量。

1.2.4 免疫组织化学染色

使用 10%水合氯醛(无菌生理盐水配制)麻醉小鼠,应用 4%多聚甲醛灌注后,迅速取出小鼠脑组织,并保存于 4%多聚甲醛中过夜。使用 30%蔗糖溶

液(0.01 mol/L PBS 配制)对脑组织反复脱水,脱水完成后将小鼠脑组织保存于 -70°C 。按照小鼠脑图谱进行冰冻组织切片,切片厚度 $30\ \mu\text{mol/L}$,脑片保存于 -20°C 备用。室温条件下,脑片用 PBS 清洗后,使用 3% H_2O_2 孵育 30 min 以去除内源性辣根过氧化物酶,之后用 PBS 在摇床上震荡洗涤脑片 3 次,每次 5 min。室温条件下,应用 5% BSA(PBS/0.1% Triton X-100 配置)封闭 1 h,之后使用抗 TH 一抗(1:3 000) 4°C 孵育过夜。应用 0.01 mol/L PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。再用相应二抗(1:5 000)孵育 1 h,用二氨基联苯胺(diaminobenzadin, DAB)显色。显微镜下计数中脑 SNpc TH 阳性细胞数目^[15]。

1.2.5 蛋白质免疫印迹

脑组织样品按质量体积比 1:10 加入含 1%蛋白酶抑制剂和 1%磷酸化酶抑制剂的细胞裂解液,匀浆后冰上裂解 40 min, $15\ 000\ \text{r/min}$ 4°C 离心 15 min,吸取上清即为全细胞蛋白。取 $5\ \mu\text{L}$ 上清进行 BCA 法蛋白定量,其余蛋白上清按体积加入 $5\times$ 上样缓冲液后沸水浴 5 min,保存于 -20°C 。

根据 BCA 定量结果,取 $60\ \mu\text{g}$ 蛋白上样,应用 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),在 80 V 和 140 V 电压条件下运行; $100\ \text{V}$ 恒压湿转电转 120 min 后,应用含 5%脱脂奶粉的 TBST (pH 7.5, $10\ \text{mmol/L}$ Tris-HCl, $150\ \text{mmol/L}$ NaCl, 0.1% Tween-20)室温震荡封闭 PVDF 膜 1 h 后,加入 TBST 配制的一抗:DAT (1:1 000), β -actin (1:1 000), 4°C 孵育过夜。TBST 漂洗 $10\ \text{min}\times 4$ 次后,加入相应二抗(1:5 000)室温震荡孵育 2 h。TBST 漂洗 $10\ \text{min}\times 4$ 次后加入 ECL 发光底物。Bio-Rad Gel Doc/Chemi Doc 仪器显影。用目的蛋白灰度值与内参 β -actin 灰度值之比进行半定量分析(Image Lab Software)。

1.3 统计学方法

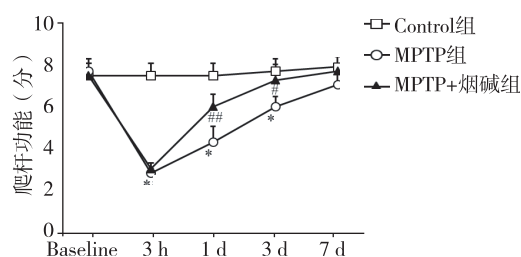
采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,定量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 Two-way ANOVA 或 One-way ANOVA 分析各组间差异,结合 Newman-Keuls post hoc 进行检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 烟碱对 MPTP 诱导的 WT 小鼠运动功能障碍的影响

小鼠在腹腔注射 MPTP 后数分钟即出现急性反应,如尾僵直、竖毛、活动减少等,上述症状持续 12 h 后减轻,但仍有活动减少。对 WT 小鼠,在注射

MPTP 后 3 h、第 1、3、7 天进行爬杆行为学观察, MPTP 组小鼠出现显著的运动功能障碍,爬杆所需时间明显增加($P<0.01$),至第 7 天时,运动功能障碍完全恢复。MPTP+烟碱组小鼠在 MPTP 注射后第 1 天和第 3 天运动功能评分与 MPTP 组相比明显升高(图 1)。实验结果表明烟碱对 MPTP 所致小鼠运动功能障碍具有恢复作用。



与 Control 组相比, $*P<0.01$; 与 MPTP 组相比, $*P<0.05$, $##P<0.01$; $n=8$ 。

图 1 烟碱对 MPTP 所致 WT 小鼠运动障碍的影响

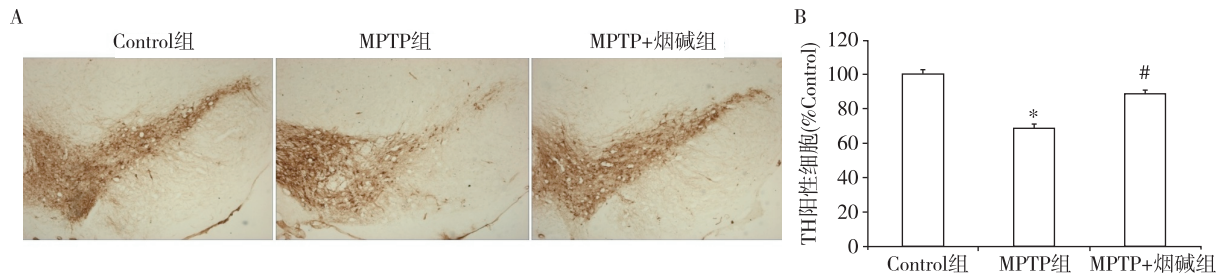
Figure 1 Effect of nicotine on MPTP-induced motor deficits in wild-type mice

2.2 烟碱对 MPTP 所致 WT 小鼠 SNpc 多巴胺能神经元丢失的影响

小鼠行为学观察显示,烟碱对 MPTP 致 PD 小鼠模型具有神经保护作用。WT 小鼠中脑 SNpc 区 TH 神经元数目计数显示, MPTP 组小鼠 SNpc 区 TH 阳性细胞数目比 Control 组减少了 31.1%。1.0 mg/kg 烟碱可显著减轻 MPTP 对多巴胺能神经元的毒性作用, SNpc 区 TH 阳性细胞数增加至 Control 组的 88.8% (图 2)。结果表明,烟碱能够抑制 MPTP 诱导的多巴胺能神经元的死亡。

2.3 烟碱对 WT 和 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠不同脑区 DA 含量的影响

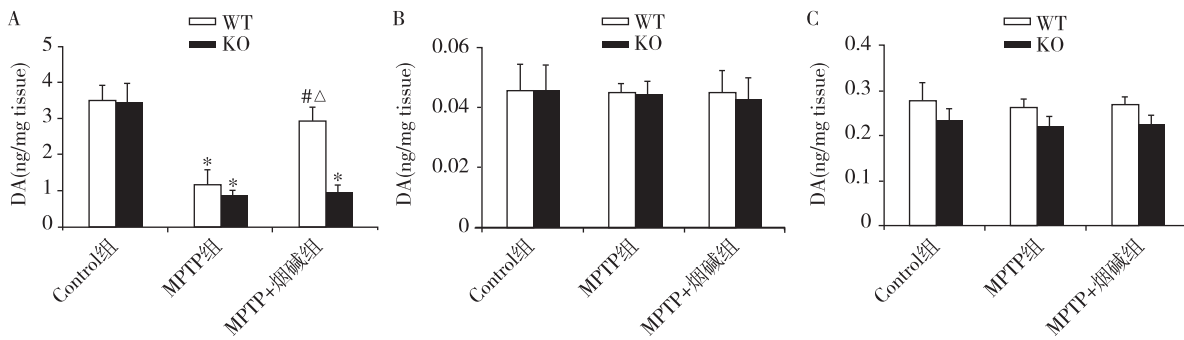
应用高效液相色谱法检测 WT 和 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠纹状体、海马、皮质中 DA 的含量。对于 WT 小鼠,给予 MPTP 处理能够显著减少纹状体 DA 含量,同时给予 MPTP 和 1.0 mg/kg 烟碱能够明显提高纹状体 DA 的含量(图 3A);在 WT 小鼠的海马和皮质中,未观察到 DA 含量的变化(图 3B、C)。对于 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠, MPTP 组与 Control 组相比,纹状体 DA 含量显著减少($P<0.01$),而 1.0 mg/kg 烟碱不能使纹状体 DA 含量增加(图 3A);在 $\alpha 7$ -nAChRs KO 的海马和皮质中,未观察到 DA 含量的变化(图 3B、C)。与相同处理的 KO 小鼠比较, WT 小鼠 MPTP+烟碱组纹状体 DA 含量显著增加($P<0.01$)。结果表明,烟碱通过调控 $\alpha 7$ -nAChRs 通道特异性抑制 MPTP 诱导的纹状体 DA 含量的减少。



A: 中脑 SNpc TH 阳性神经元免疫组化染色切片的显微图像($\times 200$); B: 3 组小鼠 TH 阳性细胞的比例。与 Control 组相比, $^*P < 0.01$; 与 MPTP 组相比, $^{\#}P < 0.01$; $n = 6$ 。

图 2 烟碱对 MPTP 所致 WT 小鼠 SNpc 多巴胺能神经元缺失的影响

Figure 2 Effect of nicotine on MPTP-induced dopaminergic neuron loss in SNpc of wildtype mice



A: 纹状体中 DA 含量; B: 海马区 DA 含量; C: 皮质区 DA 含量。与 Control 组相比, $^*P < 0.01$; 与 MPTP 组相比, $^{\#}P < 0.01$; 与 KO 小鼠 MPTP+ Nicotine 组相比, $^{\Delta}P < 0.01$; $n = 6$ 。

图 3 烟碱对 WT 和 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠不同脑区 DA 含量的影响

Figure 3 Effect of nicotine on dopamine content in different brain region in wild-type and $\alpha 7$ -nAChRs knockout mice

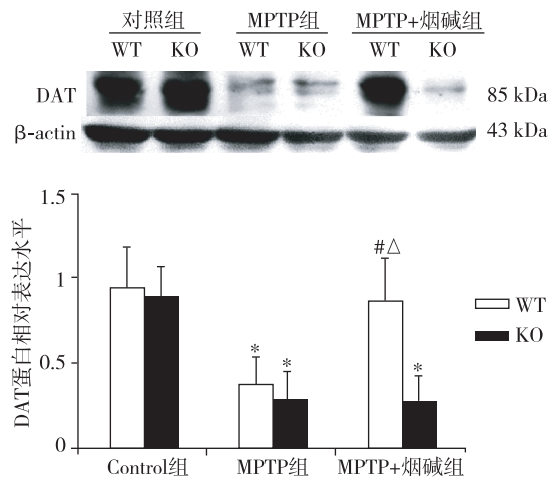
2.4 烟碱对 WT 和 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠纹状体 DAT 含量的影响

DAT 是一种跨膜蛋白, 它的作用是控制 DA 转运, 维持 DA 含量的平衡^[16-17]。应用蛋白免疫印迹测定小鼠纹状体 DAT 的水平。对于 WT 小鼠, 给予 MPTP 处理能够显著减少纹状体 DAT 的含量, 同时给予 MPTP 和 1.0 mg/kg 烟碱能够明显提高纹状体 DAT 的水平(图 4)。对于 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠, $\alpha 7$ -nAChRs 敲除本身没有影响小鼠纹状体 DAT 的含量, 给予 MPTP 处理能够使小鼠纹状体 DAT 含量显著减少($P < 0.01$), 并且 1.0 mg/kg 烟碱未能使纹状体 DAT 含量恢复(图 4)。WT 小鼠 MPTP+烟碱组与 KO 小鼠 MPTP+烟碱组相比, WT 小鼠纹状体 DAT 含量明显增加($P < 0.01$, 图 4)。结果表明, 烟碱通过调控 $\alpha 7$ -nAChRs 抑制 MPTP 导致的纹状体 DAT 含量下降。

3 讨论

本研究发现烟碱作为 nAChRs 的强效激动剂, 能够提高纹状体 DAT 的水平, 增加小鼠纹状体内神经递质 DA 的含量。这些结果都表明了 nAChRs 激动剂能够通过增强小鼠纹状体多巴胺能的功能, 改善由于黑质纹状体损伤所致的运动功能障碍。

在之前研究中发现烟碱能够抑制 MPTP 导致的



与 Control 组相比, $^*P < 0.01$; 与 MPTP 组相比, $^{\#}P < 0.01$; 与 KO 小鼠相比, $^{\Delta}P < 0.01$; $n = 6$ 。

图 4 烟碱对野生型和 $\alpha 7$ -nAChRs KO 小鼠纹状体 DAT 含量的影响

Figure 4 Effect of nicotine on striatal dopamine transporter levels in wild-type and $\alpha 7$ -nAChRs knockout mice

SNpc 区星形胶质细胞和小胶质细胞的激活、多巴胺能神经元的变性, 并能够抑制纹状体胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)表达下调。而这些现象能够被 $\alpha 7$ -nAChRs 选择性拮抗剂逆转^[13]。但对 $\alpha 7$ -nAChRs 与神经递质的关系仍知之甚少。本研究试图从神经递质的角度研究 $\alpha 7$ -nAChRs 在 PD 模型神

经递质改变过程中的作用,并探讨其作用机制。Bordia 等^[18]发现 $\alpha 7$ -nAChRs 激动剂 ABT-107 能够增加 6-OHDA 大鼠纹状体内 3H-DA 的释放量,并提高纹状体 DAT 的水平。然而在该研究中,由于 ABT-107 可能作用于其他烟碱受体发挥递质调节作用,因此使用特定烟碱受体敲除的小鼠将更有利于解释烟碱受体与递质间的关系。本研究应用 $\alpha 7$ -nAChRs 敲除型小鼠发现, $\alpha 7$ -nAChRs 的敲除消除了烟碱对纹状体 DA 释放的促进作用。在海马组织和皮质组织中,MPTP 对 DA 的释放量无明显抑制作用,烟碱也没有表现出对 DA 释放量的影响,烟碱或许能够特异性地调节 PD 模型鼠纹状体中 DA 的含量,进而在 PD 中发挥神经保护作用。

为了进一步探讨烟碱促进 PD 模型纹状体 DA 含量增加的机制,检测了纹状体中 DAT 的水平。DAT 是一种跨膜蛋白,它的作用是控制 DA 的转运,维持 DA 含量的平衡。但同时 DAT 也可以作为神经毒素和精神兴奋剂的通道和(或)靶点。MPTP 的氧化产物 MPP⁺可以通过 DAT 主动运输进入多巴胺能神经末梢,进而造成多巴胺能神经元的损伤和神经递质 DA 的释放受阻^[16-17, 19]。研究发现,烟碱显著提高 PD 模型小鼠纹状体 DAT 的含量,但是 $\alpha 7$ -nAChRs 的敲除消除了烟碱所致纹状体 DAT 含量的升高。由此认为纹状体 DAT 的水平受纹状体 $\alpha 7$ -nAChRs 的调节,并进一步影响纹状体神经递质 DA 的含量。

综上所述,烟碱通过激活 $\alpha 7$ -nAChRs 通道提高纹状体中 DAT 的水平,并增加纹状体 DA 的含量,从而抑制 MPTP 所致的小鼠运动功能障碍和中脑 SNpc 区多巴胺能神经元的死亡。这就为后续靶向 $\alpha 7$ -nAChRs 研发新型抗 PD 药物提供了新的研究方向。

[参考文献]

- [1] Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(1):24-30
- [2] Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease:evidence for environmental risk factors [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(1): 8-13
- [3] 赵洪锐,吴亮,田有勇,等. 血管紧张素 II 对鱼藤酮诱导的多巴胺细胞氧化应激的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(6):766-771
- [4] 仲玲玲,宋亚顺,孙晓阳,等. 不同运动分型帕金森病的尿酸水平分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(12):1507-1509
- [5] Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *CNS Drugs*,

- 2013, 27(4):259-272
- [6] Olanow CW, Schapira AH. Therapeutic prospects for Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3):337-347
- [7] Sulzer D, Vulnerability SN. Pathogenesis and Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(6):715-724
- [8] 刘浩,张念平,赵燕,等. 帕金森病发病机制的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(11): 1230-1232
- [9] Murai H, Noda T, Himeno E, et al. Infantile onset myasthenia gravis with MuSK antibodies [J]. *Neurology*, 2006, 67(1):174
- [10] Srinivasan R, Henley BM, Henderson BJ, et al. Smoking-relevant nicotine concentration attenuates the unfolded protein response in dopaminergic neurons[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(1):65-79
- [11] Jurado-Coronel JC, Avila-Rodriguez M, Capani F, et al. Targeting the nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in astrocytes as a potential therapeutic target in parkinson's disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(10):1305-1311
- [12] Barreto GE, Iarkov A, Echeverria Moran V. Beneficial effects of nicotine, cotinine and its metabolites as potential agents for Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 6(6):340
- [13] Liu Y, Zeng X, Hui Y, et al. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors protects astrocytes against oxidative stress-induced apoptosis: implications for Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 91(2):87-96
- [14] Liu Y, Hu J, Wu J, et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection against dopaminergic neuron loss in an MPTP mouse model via inhibition of astrocyte activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1):98
- [15] Lu M, Sun XL, Qiao C, et al. Uncoupling protein 2 deficiency aggravates astrocytic endoplasmic reticulum stress and Nod-like receptor protein 3 inflammasome activation [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2):421-430
- [16] Choi SJ, Panhelainen A, Schmitz Y, et al. Changes in neuronal dopamine homeostasis following 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) exposure [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11):6799-6809
- [17] Huot P, Fox SH, Brotchie JM. Monoamine reuptake inhibitors in Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2015, 2015:609428
- [18] Bordia T, Mcgregor M, Papke RL, et al. The $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist ABT-107 protects against nigrostriatal damage in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions [J]. *Exp Neurol*, 2015, 263(2):277-284
- [19] Vaughan RA, Foster JD. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(9):489-496

[收稿日期] 2017-07-11