

基础研究

5-羟色胺-7受体激动剂对帕金森病模型大鼠内侧前额叶皮层锥体神经元兴奋性的影响

范玲玲, 邓博, 闫君宝, 胡志红, 任爱红, 胡咏梅, 杨东伟
河南科技大学医学院, 河南 洛阳 471003

摘要:目的 探讨5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)-7受体对帕金森病(Parkinson's disease, PD)模型大鼠内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)中锥体神经元兴奋性的影响。方法 以正常大鼠和6-羟多巴胺单侧损毁黑质致密部建立的PD模型大鼠为研究对象,采用在体细胞外生物电记录的方法,观察5-HT₇受体激动剂AS 19对mPFC中锥体神经元电活动的影响。结果 无论是体循环还是局部给予AS 19都能引起正常大鼠mPFC锥体神经元呈现兴奋、抑制和不变3种形式的反应,而总体反应是兴奋,而且AS 19引起的抑制效应能被GABA_A受体拮抗剂picrotoxinin反转。对于PD模型大鼠,AS 19全身给药也能使mPFC锥体神经元产生3种反应,总体反应是兴奋,但产生兴奋所需的药物累积剂量明显比正常大鼠高,且抑制效应只能被picrotoxinin部分反转,局部应用AS 19不改变模型鼠mPFC锥体神经元的放电。结论 mPFC锥体神经元的活动直接或间接地受到5-HT₇受体的调控,而黑质-纹状体通路的变性会引起这些神经元对AS 19的反应性降低。

关键词:帕金森病;内侧前额叶皮层;锥体神经元;5-羟色胺-7受体;大鼠

Effect of 5-HT₇ receptor agonist on pyramidal neurons in the medial frontal cortex in a rat model of Parkinson's disease

FAN Lingling, DENG Bo, YAN Junbao, HU Zhihong, REN Aihong, HU Yongmei, YANG Dongwei

Department of Physiology, Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: **Objective** To investigate the activity of pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex (mPFC) of normal and 6-OHDA-lesioned rats and the responses of the neurons to 5-hydroxytryptamine-7 (5-HT₇) receptor stimulation. **Methods** The changes in spontaneous firing of the pyramidal neurons in the mPFC in response to 5-HT₇ receptor stimulation were observed by extracellular recording in normal and 6-OHDA-lesioned rats. **Results** Both systemic and local administration of 5-HT₇ receptor agonist AS 19 resulted in 3 response patterns (excitation, inhibition and no change) of the pyramidal neurons in the mPFC of normal and 6-OHDA-lesioned rats. In normal rats, the predominant response of the pyramidal neurons to AS 19 stimulation was excitatory, and the inhibitory effect of systemically administered AS 19 was reversed by GABA_A receptor antagonist picrotoxinin. In the lesioned rats, systemic administration of AS 19 also increased the mean firing rate of the pyramidal neurons, but the cumulative dose for producing excitation was higher than that in normal rats. Systemic administration of AS 19 produced an inhibitory effect in the lesioned rats, which was partially reversed by picrotoxinin. Local administration of AS 19 at the same dose did not change the firing rate of the neurons in the lesioned rats. **Conclusion** The activity of mPFC pyramidal neurons is directly or indirectly regulated by 5-HT₇ receptor, and degeneration of the nigrostriatal pathway leads to decreased response of these neurons to AS 19.

Key words: Parkinson's disease; medial prefrontal cortex; pyramidal neuron; 5-hydroxytryptamine-7 receptor

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是由于中脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性丢失,导致出现静止性震颤等一系列运动障碍。然而,越来越多的临床资料表明:PD病人往往还伴随非运动症状,如抑郁、焦虑和认知功能减退,甚至这些症状早于运动症状出现^[1]。内侧

前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)调控许多脑的高级功能,是治疗精神疾病的脑内药物靶点^[2]。mPFC内的神经元以谷氨酸为神经递质的兴奋性锥体神经元为主,另有少部分γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能抑制性中间神经元。mPFC接受来自中脑缝核的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine 或 serotonin, 5-HT)能神经纤维支配,并且表达多种5-HT受体,如5-HT_{1A}、5-HT₂、5-HT₃和5-HT₇^[3]。有文献指出^[4],在PD病人和PD模型动物脑内,5-HT_{1A}、5-HT_{2A}和5-HT₃亚型在缝核、海马结构和前额叶皮层的表达发生了改变,电

收稿日期:2016-02-09

基金项目:河南省教育厅科学技术研究重点项目(14B180007);洛阳市科技发展计划项目(1401087A-5)

作者简介/通信作者:范玲玲,博士,副教授,E-mail: emmafl@163.com

生理研究结果发现黑质纹状体通路损毁大鼠mPFC锥体神经元对5-HT_{1A}、5-HT_{2A/2C}和5-HT₃受体刺激的反应性发生异常^[5-6]。这些结果表明mPFC和5-HT递质系统功能紊乱有可能是PD病程中出现非运动症状的病理生理学基础。

5-HT₇受体与多种生物功能有密切关系,如情绪调控、生物节律以及睡眠等,各项实验都显示大鼠的新皮层表达5-HT₇受体^[7],我们前期的实验表明:5-HT₇受体参与了正常大鼠mPFC锥体神经元的电活动^[8],然而,到目前为止,并没有在体电生理学研究大鼠单侧黑质-纹状体通路损毁后5-HT₇受体功能的变化。因此,本实验采用电生理技术,在体研究6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)单侧损毁SNc建立的PD模型大鼠mPFC锥体神经元电活动的变化,并观察PD模型大鼠mPFC锥体神经元对5-HT₇受体刺激的反应性改变。

1 材料和方法

1.1 材料

实验动物:健康雄性Sprague-Dawley大鼠(体质量270~320 g),饲养在适宜环境,随意摄食和饮水,动物使用严格遵守国家实验动物管理和使用的相关规定。实验动物分成两组:正常组($n=69$)和PD模型组($n=69$)。

药物:地昔帕米、6-OHDA、阿朴吗啡和picrotoxinin均购自Sigma公司(St.Louis, MO, 美国),AS 19和SB 269970购自Tocris公司(Ellisville, MO, 美国)。6-OHDA和阿朴吗啡溶于含0.02%抗坏血酸的生理盐水,地昔帕米和SB 269970溶于生理盐水,AS 19和picrotoxinin分别溶于含1%和5%二甲基亚砷的生理盐水中,所有药物均现配现用。

1.2 方法

1.2.1 PD模型制备 采用6-OHDA单侧毁损大鼠中脑SNc的方法制备PD动物模型,方法与前期实验相同^[6],简而言之,动物用4%水合氯醛麻醉(400 mg/kg),头部固定于立体定位仪(SN-2N, Narishige, Tokyo, 日本),5 min内将6-OHDA(8 μ g/4 μ L)注射到SNc(立体定位:AP-5.0-5.3, L 1.9-2.1, D 7.1-7.3),给药速度为0.5 μ L/min。在手术前30 min动物腹腔注射地昔帕米(25 mg/kg)以保护去甲肾上腺素纤维免受6-OHDA损伤。手术两周后,动物皮下注射阿朴吗啡(0.05 mg/kg),每5 min向对侧旋转次数超过20圈者,才被入选下一步实验。

1.2.2 电生理学记录 6-OHDA注射后第3周,记录mPFC锥体神经元放电,方法同前期实验^[8]。mPFC锥体神经元细胞外放电波宽较长(>1 ms),放电形式为不规则放电基础上的爆发式放电。符合以上标准且基础自发放电频率能稳定维持2 min的神经元放电被纳入

下一步实验。

1.2.3 给药方式 体循环给药及局部给药方式方法同前期实验^[8]。简而言之,体循环给药即通过大鼠颈外静脉,每间隔90 s,给予系列剂量的AS 19溶液(40、80、160、320、640 μ g/kg),最后给予SB 269970(200 μ g/kg),观察神经元放电。部分神经元在系列给药后,用picrotoxinin(2 mg/kg)替代SB 269970;局部给药即采用双管玻璃微电极记录到神经元放电后,用给药电极给予AS 19溶液0.08 μ g,然后再给予SB 269970(2 mg/kg),观察神经元放电变化。

1.2.4 组织学和免疫组织化学染色 组织学Nissl染色:电生理学记录完毕后,用玻璃微电极电泳胺天蓝标记最后1个记录位点(-20 μ A, 15 min)。大鼠过量麻醉、固定、取脑、冠状切片, Nissl染色以确定记录点位置。

酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)免疫组织化学染色:为观察6-OHDA注射后DA能神经元毁损的程度,对SNc/腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)相应部位的脑片行TH免疫组织化学染色,对损毁侧与未损毁侧TH染色阳性细胞数进行比较。

1.2.5 数据统计和分析 在给药前,记录神经元的基础放电5 min。在给药后,单个神经元的放电变化超过基础放电的20%,即认为该神经元的电活动发生了显著改变。大鼠损毁侧与未损毁侧TH免疫阳性神经元数目的比较应用Student's *t*检验。给药后放电频率的变化采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。Post-hoc多重比较采用Dunnnett's检验。所有数据均采用均数 $\pm$ 标准误差或基础放电率的百分比表示。应用SPSS16.0进行统计学分析,认为 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

SNc损毁的PD模型鼠皮下注射阿朴吗啡后向损毁侧的对侧旋转的次数均大于20圈/5 min。所有记录的mPFC的神经元都具有已有文献所描述的锥体神经元的典型电生理特征^[9](图1A~C)。正常鼠和PD模型鼠所有电生理记录位点经组织学染色证实均位于mPFC内(图1D)。

2.1 SNc和VTA多巴胺能神经元计数

观察6-OHDA损毁大鼠SNc和VTA内TH着色神经元数目的改变,结果发现:损毁3周后,损毁侧SNc内的TH阳性神经元完全消失(图2A~C),而且损毁侧VTA内的TH阳性神经元也减少了($41\pm2\%$)($n=12$; $P<0.001$;配对 t 检验;图2A~C),对比VTA,SNc内的TH阳性神经元减少更为显著。

2.2 mPFC锥体神经元的电活动

正常鼠锥体神经元的放电频率为 1.1 ± 0.1 spikes/s($n=69$,图3B),而PD模型大鼠锥体神经元的放电频率

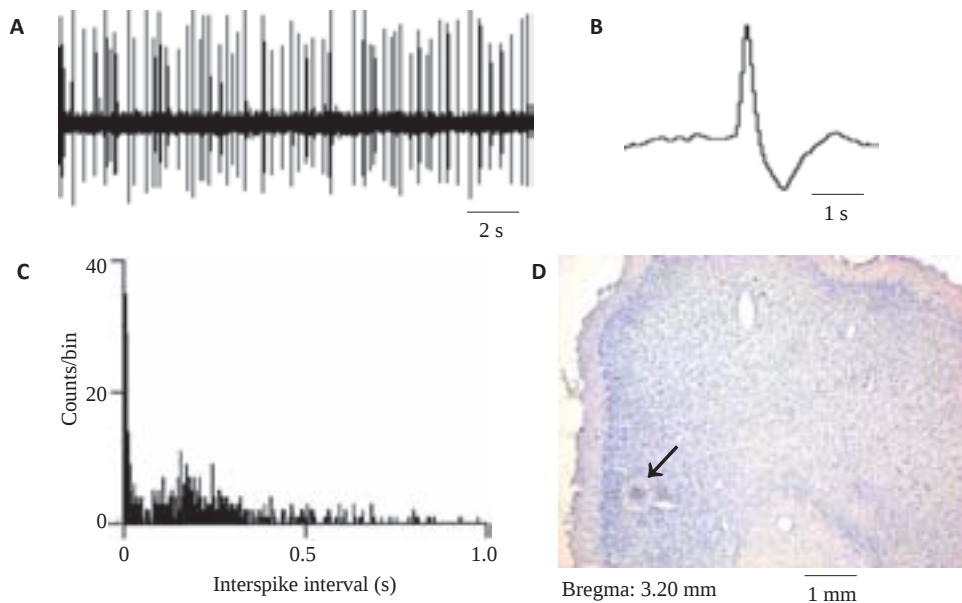


图1 大鼠mPFC中的记录位点以及mPFC中锥体神经元的放电特征

Fig.1 Localization of the neurons recorded in the mPFC of rats and spontaneous firing activity of mPFC pyramidal neurons. *A*: Extracellular recordings of representative mPFC pyramidal neurons showing the spontaneous firing activity; *B*: Action potential waveform; *C*: ISIHs showing the firing patterns of the neurons; *D*: Photomicrograph of Cresyl Violet staining showing the recording site (arrow) in the mPFC marked with iontophoretically injected Pontamine Sky Blue.

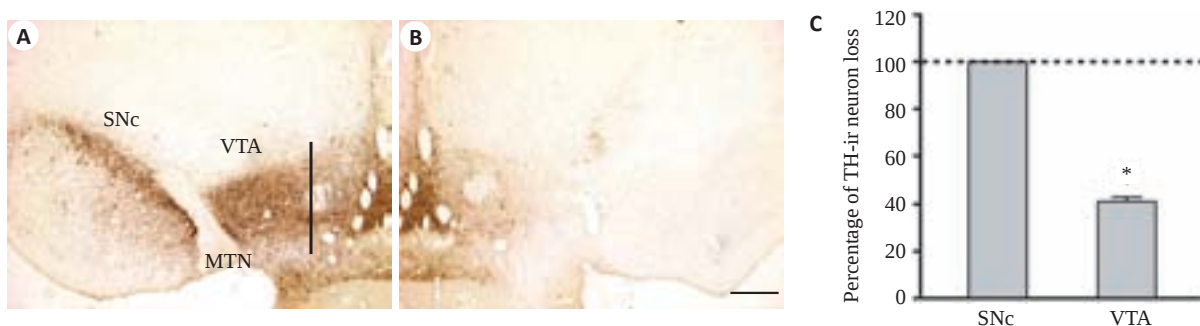


图2 SNc和VTA的TH免疫组织化学染色

Fig.2 TH immunohistochemical staining of the SNc and VTA. *A, B*: Photomicrographs of a representative section showing the SNc and VTA dopaminergic neurons on the injected side (right) compared to non-injected side (left) in the 6-OHDA-lesioned rat. Scale bar=400 μ m; *C*: Histogram showing the percentage of TH-ir neurons loss in the SNc and VTA on the injected side of the lesioned rats ($n=12$). MTN: Medial terminal nucleus. * $P<0.001$ vs non-injected side.

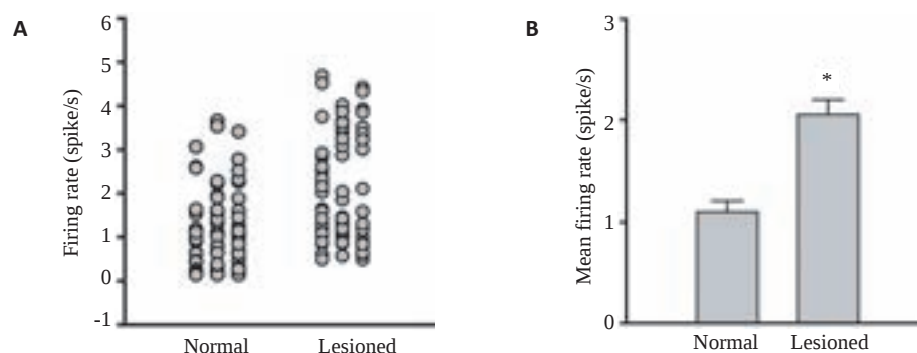


图3 大鼠mPFC锥体神经元的放电频率

Fig.3 Firing rate of pyramidal neurons recorded in the mPFC. *A*: Frequency distribution of firing rates of the neurons in normal ($n=69$) and 6-OHDA-lesioned ($n=69$) rats; *B*: Comparison of the mean firing rate of the neurons. * $P<0.001$ vs normal rats.

明显增加到 2.1 ± 0.2 spikes/s ($n=69$, $P<0.001$; 独立样本 t 检验; 图3B)。

2.3 5-HT₇受体激动剂AS 19对mPFC锥体神经元电活动的影响

对于正常大鼠, 体循环给予公认的5-HT₇受体激动剂AS 19可引起锥体神经元电活动产生3种不同的反应。当给予累积剂量达到640 μ g/kg的AS 19后, 总共记录到28个神经元当中, 有15个(54%)神经元放电频率加快, 5个神经元的放电频率降低(18%), 还有8个神经元的频率没有发生改变(28%, 图4A、B), 但是综合考虑所有神经元的效应, 发现系列静脉注射AS 19(40~

640 μ g/kg)引起锥体神经元放电频率剂量依赖性增加($n=28$, $F_{5,162}=2.71$, $P<0.05$; 方差分析, 图4E)。当给药剂量达到160 μ g/kg时, 神经元的兴奋程度已明显高于基础放电, 且差别具有统计学意义($n=28$, $P<0.05$; Dunnett's 检验, 图4E), 累积给药640 μ g/kg时, 放电频率是基础放电频率的 $(158 \pm 21)\%$ 。AS19所引起的兴奋效应能够被200 μ g/kg 特异性5-HT₇受体拮抗剂SB 269970(200 μ g/kg)反转, 频率恢复到基础放电频率的 $(104 \pm 15)\%$ ($n=15$, 图4A、B)。此外, AS 19的抑制效应能被GABA_A受体拮抗剂picrotoxinin(2 mg/kg)反转, 回到基础频率的 $(87 \pm 11)\%$ ($n=4$, 图5A)。

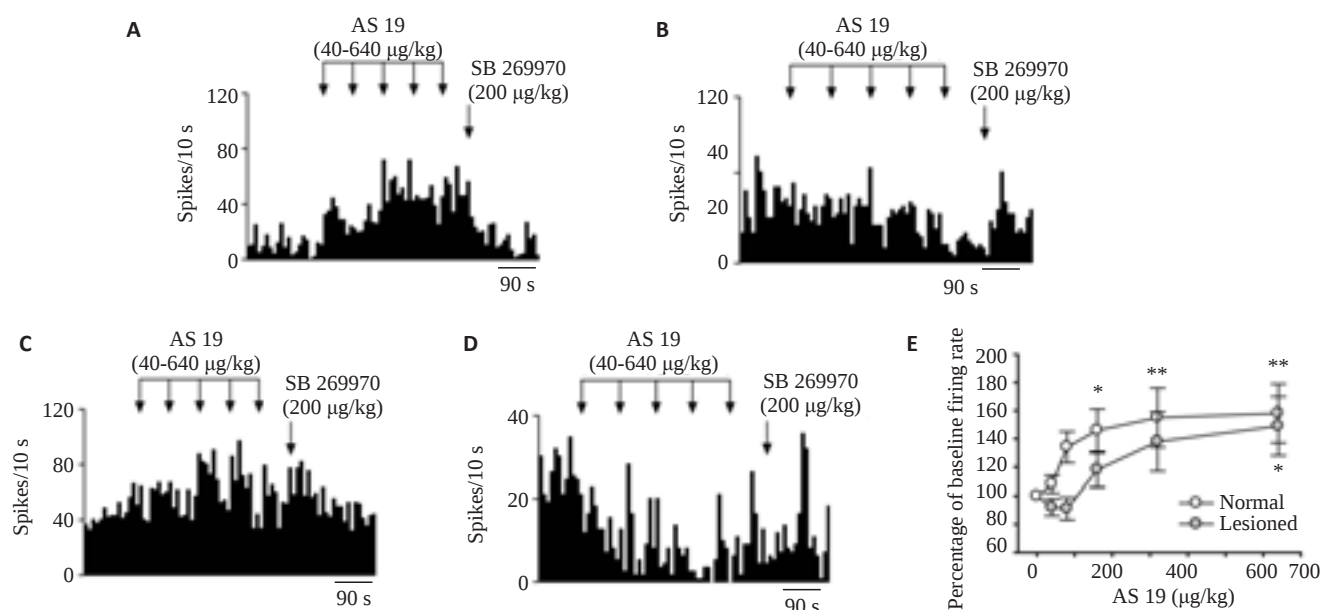


图4 大鼠静脉给予累积剂量的AS19对mPFC中锥体神经元的作用

Fig.4 Systemic administration of AS 19 regulates firing rate of mPFC pyramidal neurons. A, B: Normal rats; C, D: Lesioned rats. Arrows indicate the time of administration of AS 19 or SB 269970; E: Dose-response curves showing the effects of the cumulative doses of systemically administered AS 19 on the firing rate of the neurons in normal ($n=28$) and lesioned ($n=26$) rats. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs baseline firing rate.

同样, 体循环给予AS 19也能引起PD模型组大鼠锥体神经元3种不同的反应。当给药累积剂量达到640 μ g/kg时, 26个神经元之中有14个兴奋(54%), 7个抑制(27%), 5个没有变化(19%)(图4C、D), 考虑所有神经元的综合效应, 相同剂量的AS19同样剂量依赖性地加快锥体神经元的放电频率($n=26$, $F_{5,150}=3.14$, $P<0.01$, 方差分析, 图4E)。与正常鼠不同的是, 当给药剂量达到640 μ g/kg时, 模型鼠神经元的兴奋效应才具有统计学意义, 此时的放电频率是基础放电频率的 $149 \pm 21\%$ ($n=26$, $P<0.05$, Dunnett's t 检验, 图4E)。静注200 μ g/kg的SB 269970同样可以反转AS 19的效应, 频率恢复到基础放电的 $(110 \pm 6)\%$ ($n=7$, 图4C、D)。然而, 运用

picrotoxinin(2 mg/kg)却不能完全反转AS 19诱导的抑制, 只能回到基础放电的 $69 \pm 10\%$ ($n=4$, 图5B)。

为了进一步验证激活5-HT₇受体对mPFC锥体神经元电活动的影响, 采用mPFC局部微量给药的方式, 首先正常鼠局部微量注射生理盐水观察是否对神经元放电产生影响, 结果发现100 nL生理盐水能轻微降低锥体神经元的放电频率, 是基础频率的 $(95 \pm 6)\%$ ($n=7$, $P>0.05$, 配对 t test)。正常鼠局部给予AS 19后(0.08 μ g), 18个神经元当中, 有14个神经元兴奋, 2个抑制, 2个没有变化(图6A、B), 总体反应是放电频率增加到基础放电的 $(272 \pm 55)\%$ ($n=18$, $P<0.01$, 配对 t test, 图6C), 静脉注射200 μ g/kg的SB 269970能够完全反转

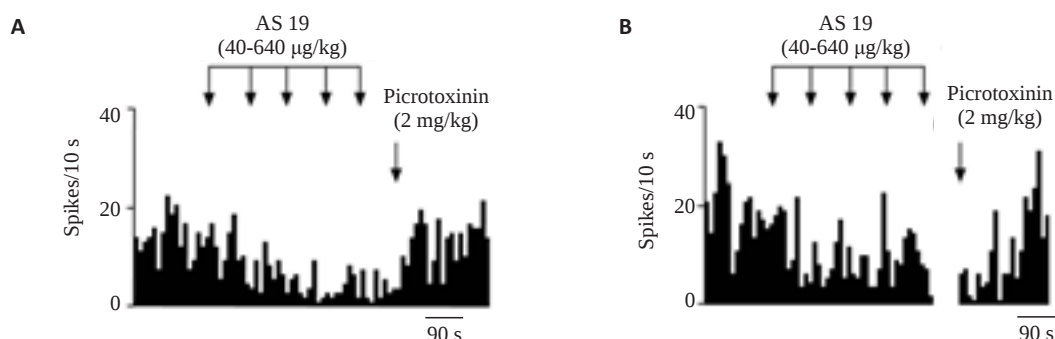


图5 体循环给予AS 19对mPFC锥体神经元产生的抑制效应可被picrotoxinin反转
Fig.5 Effect of picrotoxinin on AS 19-induced inhibition of mPFC pyramidal neurons. A: Normal rat; B: Lesioned rat.

AS 19的兴奋效应(回到基础放电频率的 $(105 \pm 14)\%$, $n=5$,图6A~C)。而PD模型组局部给予相同剂量AS 19后,18个神经元当中只有5个神经元兴奋,5个抑制,8个未发生改变(图6D)。模型组大鼠对局部微量注射AS

19的总体反应是轻微兴奋(频率是基础放电频率的 $(109 \pm 12)\%$, $n=18$, $P>0.05$,配对 t test,图6E),静脉注射200 µg/kg的SB 269970对神经元电活动没有影响(频率是基础放电频率的 $(117 \pm 18)\%$, $n=4$,图6D、E)。

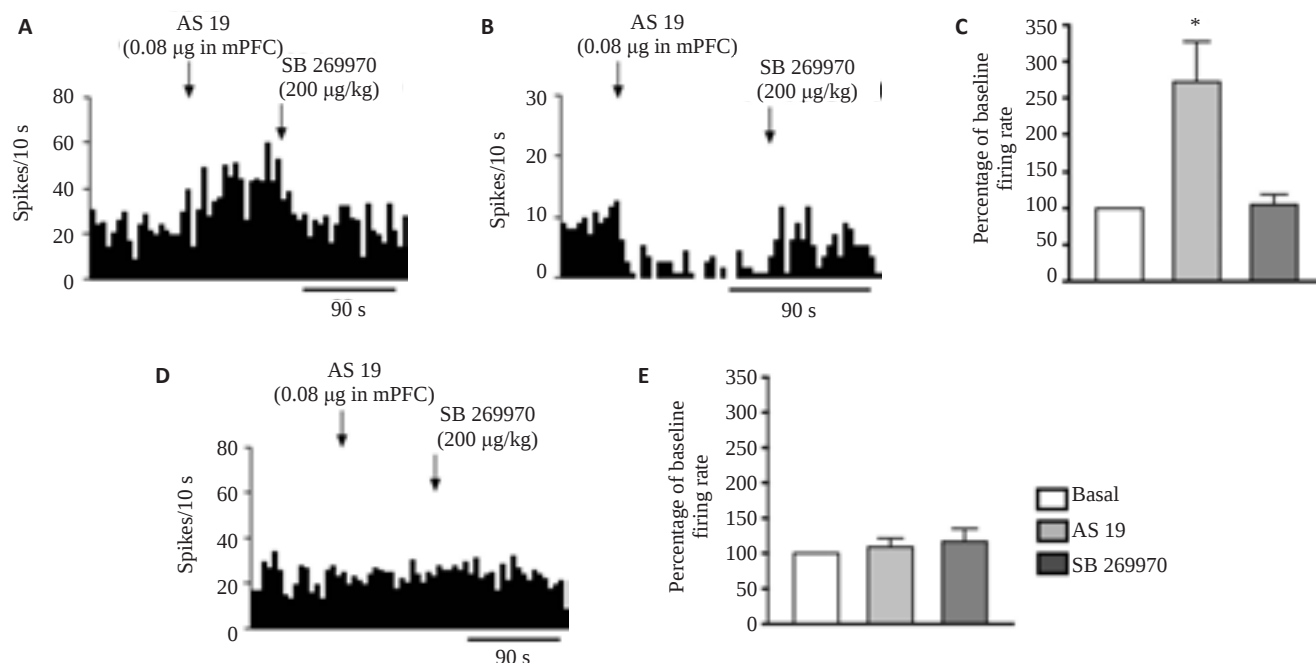


图6 大鼠mPFC内局部注射AS19对锥体神经元的影响
Fig.6 Local administration of AS 19 regulates the firing rate of mPFC pyramidal neurons. A-C: Normal rats; D, E: Lesioned rats. Arrows indicate the time of administration of AS 19 or SB 269970. $*P<0.01$ vs baseline firing rate.

3 讨论

本研究结果表明:(1)体循环给予5-HT₇受体激动剂AS 19,累积剂量达到160 µg/kg时,可增加正常鼠mPFC锥体神经元平均放电频率,局部微量注射0.08 µg AS 19也可兴奋锥体神经元;(2)对于PD模型鼠,静脉给药只有累积剂量达到640 µg/kg才能兴奋mPFC锥体神经元,局部给予相同剂量的AS 19并不改变神经元的放电频率;(3)体循环给予GABA_A受体拮抗剂

picrotoxinin能完全反转正常鼠AS 19的抑制效应,而模型鼠只能部分反转。

前额叶皮层受大量来自缝核的5-HT能纤维支配,分布有大量5-HT受体,目前发现5-HT受体共有14种亚型,5-HT₇受体是5-HT受体大家族成员之一。多项研究表明5-HT₇受体不仅在皮层有分布,在海马、丘脑、下丘脑、缝核以及杏仁核等脑区均有分布^[10],5-HT₇受体被激活后和G蛋白偶联,从而促进cAMP形成,故5-HT₇受

体激活能引起神经元的兴奋效应^[11]。AS 19对5-HT₇受体具有高度的亲和力,与5-HT_{1A}受体也能发生一定程度的结合^[12]。本研究中,在正常组大鼠,当AS 19累积体循环给药剂量达到640 μg/kg时,有54%的锥体神经元明显兴奋,另有18%的神经元被抑制,28%的神经元无变化,但是综合所有神经元的总体效应却是兴奋的,局部给药可兴奋78%的mPFC锥体神经元,而且5-HT₇受体的拮抗剂SB269970能完全反转这种兴奋效应,说明是5-HT₇受体介导了AS 19所引起的这种兴奋效应,由此我们认为无论是体循环还是局部给予AS 19引起的mPFC锥体神经元的兴奋效应很可能是因为AS 19直接激活了这些神经元上的5-HT₇受体,也就是说表现兴奋效应的锥体神经元上可能表达5-HT₇受体。

研究表明:激活5-HT₇受体会引起海马脑片CA1及CA3区锥体神经元兴奋,是因为该受体降低了慢后超极化电位,使超极化电位激活的I_K离子流增加^[13],另有文献报道^[14]5-HT₇受体参与调控在体海马CA1及CA3区神经元电活动的易化,并参与去抑制海马切片CA3区癫痫样放电,这些研究结论都为本实验结果提供了有力的证据支持。那么,另有18%的锥体神经元应用相同剂量AS 19后呈现抑制效应,11%的神经元局部给药后放电频率减慢,而且SB 269979同样能反转这种抑制效应,表明这种抑制效应也是由5-HT₇受体所介导。但是,这个现象显然与前述的兴奋效应是相矛盾的。实验还观察到,GABA_A受体拮抗剂picrotoxinin也能反转AS 19引起的抑制效应,说明GABA_A受体与AS 19的抑制效应有关。尽管5-HT₇受体在mPFC锥体及中间神经元上的分布还不是十分明了,但体循环和局部给予AS 19产生的抑制效应很可能是因为支配锥体神经元的中间神经元上的5-HT₇受体被激活而引起。此外,额叶皮层上有50%~60%的锥体神经元以及20%~30%的中间神经元都有5-HT_{1A}受体表达,该受体能通过G蛋白与钾离子通道偶联,抑制腺苷酸环化酶活性,使膜电位发生超极化,使神经元出现抑制效应^[15]。因而由AS 19引起的mPFC锥体神经元的抑制效应,除GABA中间神经元的作用外,可能有部分原因是因为这些锥体神经元上的5-HT_{1A}受体激活引起的。更重要的一点,5-HT₇受体拮抗剂SB 269970不仅能反转兴奋效应,而且也能反转抑制效应,表明这些效应都是由5-HT₇受体所介导,因为有文献已经证实SB 269970是5-HT₇受体最有效的拮抗剂,它和5-HT₇受体的结合能力是它和5-HT₁,5-HT₂,5-HT₃,5-HT₄,5-HT₅及5-HT₆等受体结合力的50~100倍^[16]。

PD模型大鼠体循环给予同样剂量的AS 19也能使mPFC锥体神经元产生3种不同的反应,54%的神经元兴奋,27%的神经元抑制,19%没有变化,综合评价所有神经元的反应,AS 19仍然是明显增加锥体神经元的放

电频率,累积剂量达到640 μg/kg时,锥体神经元的放电频率是基础放电频率的1.46倍。但与正常大鼠相比,产生兴奋效应所需的累积剂量有明显不同,正常大鼠和PD模型大鼠神经元兴奋具有统计学意义所需AS19给药剂量分别为160 μg/kg和640 μg/kg。静脉给药引起PD模型组大鼠神经元的兴奋和抑制效应都能被SB 269970反转,表明这些效应都是由5-HT₇受体介导的,而picrotoxinin只能部分反转AS 19产生的抑制效应,并且局部应用AS 19并不改变mPFC锥体神经元的放电频率,但是对于正常组大鼠,相同剂量的AS 19能使mPFC锥体神经元的放电频率加快。有研究发现PD病人额叶皮层上谷氨酸羧化酶(1种GABA合成酶)活性大大降低^[17]。从当前的研究结果看,我们认为mPFC锥体和中间神经元上5-HT₇和GABA_A受体的表达下调和/或功能紊乱可能是PD模型大鼠mPFC锥体神经元对AS 19反应性降低的重要原因。

总之,本实验研究结果表明无论是体循环还是局部给予5-HT₇受体激动剂AS 19都能引起正常大鼠mPFC锥体神经元呈现兴奋、抑制和不变3种形式的反应,而总体反应是兴奋,而且AS 19引起的抑制效应能被GABA_A受体拮抗剂picrotoxinin反转。对PD模型大鼠而言,AS 19全身给药也能使mPFC锥体神经元产生3种反应,总体反应是兴奋,但产生兴奋所需的药物累积剂量明显比正常大鼠高,且抑制效应只能被picrotoxinin部分反转,局部应用AS 19不改变PD模型大鼠mPFC锥体神经元的放电。我们的实验结果说明AS 19以不同方式调控着mPFC锥体神经元的电活动,或者通过5-HT₇受体直接兴奋锥体神经元,或者通过激活GABA能中间神经元上表达的5-HT₇受体间接抑制这些神经元;黑质纹状体通路的退化导致mPFC锥体和中间神经元上5-HT₇和GABA_A受体出现功能紊乱和/或表达下调。这些结果为已知的5-HT₇受体对神经元的作用,以及5-HT₇受体参与PD病人的抑郁、焦虑和情绪紊乱等症状,提供了功能学和细胞学解释。

参考文献:

- [1] Lohle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease [J]. J Neural Transm, 2009,116(11): 1483-92.
- [2] Morici JF, Bekinschtein P, Weisstaub NV. Medial prefrontal cortex role in recognition memory in rodents [J]. Behav Brain Res, 2015, 292: 241-51.
- [3] Leiser, SC. Li, Y. Pehrson, AL, et al. Serotonergic Regulation of Prefrontal Cortical Circuitries Involved in Cognitive Processing: A Review of Individual 5-HT Receptor Mechanisms and Concerted Effects of 5-HT Receptors Exemplified by the Multimodal Antidepressant Vortioxetine [J]. ACS Chem Neurosci, 2015, 6(7): 970-86.

- [4] Huot P, Fox SH. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease [J]. *Exp Brain Res*, 2013, 230(4): 463-76.
- [5] Zhang QJ, Li LB, Niu XL, et al. The pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex show decreased response to 5-hydroxytryptamine-3 receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2011, 1384: 69-79.
- [6] Wang S, Zhang QJ, Liu J, et al. *In vivo* effects of activation and blockade of 5-HT_{2A/2C} receptors in the firing activity of pyramidal neurons of medial prefrontal cortex in a rodent model of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2009, 219(1): 239-48.
- [7] Nikiforuk A. Targeting the Serotonin 5-HT₇ Receptor in the Search for Treatments for CNS Disorders: Rationale and Progress to Date [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(4): 265-75.
- [8] 范玲玲, 王红伟, 胡志红, 等. 5-羟色胺-7受体激动剂对大鼠内侧前额叶皮层锥体神经元电活动的影响[J]. *南京医科大学学报*, 2013, 33(7): 953-58.
- [9] Hajos M, Gartside SE, Varga V, et al. *In vivo* inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphe nuclei: role of 5-HT_{1A} receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(1): 72-81.
- [10] Hauser SR, Hedlund PB, Roberts AJ, et al. The 5-HT₇ receptor as a potential target for treating drug and alcohol abuse [J]. *Front Neurosci*, 2015, 8: 448.
- [11] Tsuji M, Takeuchi T, Miyagawa K, et al. Role of brain 5-HT₇ receptors as a functional molecule involved in the development of stress adaptation [J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2012, 32(4): 187-93.
- [12] Bosker FJ, Folgering JH, Gladkevich AV, et al. Antagonism of 5-HT (1A) receptors uncovers an excitatory effect of SSRIs on 5-HT neuronal activity, an action probably mediated by 5-HT(7) receptors [J]. *J Neurochem*, 2009, 108(5): 1126-35.
- [13] Tokarski K, Zelek-Molik A, Duszynska B, et al. Acute and repeated treatment with the 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 induces functional desensitization of 5-HT₇ receptors in rat hippocampus [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(2): 256-65.
- [14] Ohmura Y, Yoshida T, Konno K, et al. Serotonin 5-HT₇ receptor in the ventral hippocampus modulates the retrieval of fear memory and stress-induced defecation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, pii: pyv131.
- [15] McCreary AC, Jones CA. Antipsychotic medication: the potential role of 5-HT(1A) receptor agonism [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(5): 516-21.
- [16] Hagan JJ, Price GW, Jeffrey P, et al. Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT(7) receptor antagonist [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(3): 539-48.
- [17] Lanoue AC, Dumitriu A, Myers RH, et al. Decreased glutamic acid decarboxylase mRNA expression in prefrontal cortex in Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226(1): 207-17.

(编辑: 经 媛)