

腺苷 A_{2A} 受体在慢性间歇低氧小鼠 空间记忆损害中的作用

李秀翠 张子龙 李 轩 马伊璇 李慧敏 薛铭杰 洪静怡 蔡晓红

摘要 目的 探讨腺苷 A_{2A}受体(A_{2A} receptor, A_{2A}R)在慢性间歇低氧所致小鼠记忆损害中的作用及机制。方法 取42只清洁级健康雄性 C57BL/6 小鼠,随机分为空白对照组、空气模拟对照组、慢性间歇低氧模型组(模型组)、模型组 + A_{2A}R 激动剂 CGS21680 组(A_{2A}R 激动剂组)、模型组 + A_{2A}R 抑制剂 SCH58261 组(A_{2A}R 抑制剂组)、模型组 + A_{2A}R 基因敲除组(A_{2A}R 敲除组)及模型组 + DMSO 溶剂对照组(溶剂对照组),每组6只。采用八臂迷宫测试各组幼鼠参考记忆错误、工作记忆错误及总错误数,尼氏染色法观察并计算海马 CA1 区神经元数量,膜片钳技术进行海马 CA3 - CA1 区神经元长时程增强重要参数场兴奋性突触后电位(field excitatory postsynaptic potential, fEPSP)的测定,蛋白免疫印迹法检测海马突触融合蛋白 syntaxin 表达水平。结果 与对照组比较,模型组参考记忆错误、工作记忆错误及总错误次数均升高($P < 0.01$),fEPSP 斜率及 syntaxin 蛋白水平下降(P 均 < 0.01);与模型组比较,A_{2A}R 抑制剂组、A_{2A}R 基因敲除组参考记忆错误、工作记忆错误及总错误次数减少($P < 0.05$),fEPSP 斜率及 syntaxin 蛋白水平升高(P 均 < 0.05),A_{2A}R 激动剂组参考记忆错误、工作记忆错误及总错误次数增多($P < 0.01$),fEPSP 斜率及 syntaxin 蛋白水平下降(P 均 < 0.05)。结论 慢性间歇低氧可通过激活腺苷 A_{2A}R,导致海马 CA3 - CA1 区神经元突触可塑性降低,造成小鼠空间记忆损害;敲除或抑制腺苷 A_{2A}R 可改善海马神经元突触可塑性,减轻小鼠记忆损害。

关键词 慢性间歇低氧 记忆损害 腺苷 A_{2A}受体 突触可塑性

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.007

Effect of Adenosine A_{2A} Receptor on Memory Impairment in Mice Following Chronic Intermittent Hypoxia. LI Xiucui, ZHANG Zilong, LI Xuan, et al. Department of Pediatric Neurology, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective Our study is aimed to investigate the effect and mechanism of A_{2A}R on learning and memory impairment induced by chronic intermittent hypoxia (CIH) in mice. **Methods** Forty - two healthy and male C57BL/6mice were randomly divided into 7groups: control group, air simulation control group, CIH model group (model group), A_{2A}R agonist CGS21680group exposed with CIH (A_{2A}R agonist group), A_{2A}R antagonist SCH58261group exposed with CIH (A_{2A}R antagonist group), A_{2A}R gene knockout mouse group exposed with CIH (A_{2A}R -/- group) and DMSO solvent control group (solvent control group), with 6mice in each group. The number of reference memory errors (RME), working memory errors (WME), and total errors (TE) were measured by the eight - arm maze test. Nissl staining was analyzed to assess neuronal viability in the hippocampus. Field excitatory postsynaptic potential (fEPSP) of neurons, an important parameter of the long - term potentiation (LTP) was determined in hippocampal CA3 - CA1 region via the patch clamp technique. The expression level of synaptic fusion protein (syntaxin) in the hippocampus was detected by western blot. **Results** Compared with the control group, the WME, RME and TE in CIH model group were increased ($P < 0.01$), followed a decreasing neuronal viability was showed in the hippocampal CA1 region ($P < 0.01$), while the slope of fEPSP and the protein level of syntaxin in CIH model group were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the WME, RME and TE in A_{2A}R antagonist group and A_{2A}R(-/-) group were significantly decreased (all $P < 0.05$), followed an increasing neuronal viability (all $P < 0.01$), and the slope of fEPSP and the level of syntaxin were significantly increased (all $P < 0.05$), while the WME, RME and TE in A_{2A}R agonist group were increased (all $P < 0.01$). The slope of fEPSP and the level of syntaxin decreased significantly (both $P < 0.05$). **Conclusion** Chronic in-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81870073);浙江省温州市基础性科研项目(Y20210009);浙江省基础公益研究计划项目(LQ23H010002)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童神经科(李秀翠),儿童呼吸科(蔡晓红);325000 温州医科大学第二临床医学院(张子龙),精神医学院(李轩),口腔医学院(马伊璇、薛铭杰、洪静怡);318000 台州市妇女儿童医院儿科(李慧敏)

通信作者:蔡晓红,电子信箱:caixh839@sina.com

termittent hypoxia can reduce the synaptic plasticity in hippocampal CA3 - CA1 region by activating the adenosine A_{2A} receptor, resulting in impaired learning and memory in mice. Memory impairment in mice can be alleviated by knocking out or inhibiting adenosine A_{2A} receptors.

Key words Chronic intermittent hypoxia; Memory impairment; Adenosine A_{2A} receptor; Synaptic plasticity

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hyponea syndrome, OSAHS) 是一种常见的睡眠障碍疾病,主要表现为睡眠过程中反复出现上呼吸道阻塞,导致反复呼吸暂停、低通气及睡眠觉醒,破坏儿童睡眠中正常通气和睡眠结构,影响病理生理过程。OSAHS 可引起儿童学习记忆等多方面的障碍,夜间反复发生的慢性间歇低氧 (intermittent hypoxia, CIH) 对缺氧敏感区脑组织的损害,可能是其病理基础^[1]。目前 OSAHS 导致认知功能障碍的具体机制尚不明确。

腺苷是一种重要的神经递质和 ATP 降解的产物,在缺血缺氧、应激等条件下,通过作用于 G 蛋白偶联受体亚型 (包括 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 和 A_3) 对机体进行调节。 A_{2A} 受体 (A_{2A} receptor, A_{2A} R) 可在海马、皮质、纹状体中表达,主要调节神经递质释放、突触可塑性和神经元兴奋性,以控制学习和记忆^[2,3]。 A_{2A} R 已被证明在认知功能障碍患者以及神经系统退行性疾病的动物模型中表达增加,表明 A_{2A} R 与认知障碍相关^[4]。然而,迄今为止, A_{2A} R 在 OSAHS 认知损害中的作用仍然未知。

突触可塑性是神经元对刺激发生的结构和功能的改变,目前普遍认为突触可塑性与学习和记忆有关^[5]。 A_{2A} R 可以整合传入信息以控制突触可塑性和神经传导^[6]。长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 是突触可塑性重要的表现形式之一,是目前研究学习记忆最重要的分子细胞模型。阻断 A_{2A} R 可降低海马突触的 LTP,激活海马 A_{2A} R 促进 CA1 锥体神经元中的 LTP^[4,7]。突触融合蛋白 syntaxin, 是突触小泡和突触前膜融合所必需的,参与神经递质释放。既往研究证明, A_{2A} R 可降低海马神经元 syntaxin 密度,从而导致学习记忆损害, A_{2A} R 非特异性抑制剂咖啡因干预后可减轻海马神经元损伤诱导的 syntaxin 密度的降低^[8,9]。这些研究表明, A_{2A} R 在调节突触可塑性和神经传导中发挥重要作用。本课题组前期研究表明, A_{2A} R 参与 CIH 诱导的 PC12 细胞损伤的过程,笔者推测 A_{2A} R 在 CIH 诱导的记忆障碍中至关重要^[10]。因此,本研究在前期建立 CIH 幼鼠模型的基础上,揭示腺苷 A_{2A} R 受体在 CIH 幼鼠学习记忆损害中的作用,进而阐明 OSAHS 儿童学习记忆损害的

机制。

材料与方法

1. 主要试剂及仪器: 尼氏染色试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司), 鼠抗鼠单克隆抗体 Syntaxin (英国 Abcam 公司), BCA 蛋白定量试剂盒 (美国 Pierce Biotechnology 公司), 膜片钳, CIH 模拟舱及八臂迷宫 (温州医科大学科研中心)。

2. 实验动物分组: 清洁级健康雄性 C57BL/6 小鼠, 4 周龄, 体质量为 18 ~ 22g, 共 36 只, 购自温州医科大学 (许可证号: SCXK 2018 - 0017)。采用随机数字表法分为空白对照组、空气模拟对照组、慢性间歇低氧模型组 (模型组)、模型组 + A_{2A} R 激动剂 CGS21680 组 (A_{2A} R 激动剂组)、模型组 + A_{2A} R 抑制剂 SCH5826 组 (A_{2A} R 抑制剂组)、模型组 + DMSO 溶剂对照组 (溶剂对照组), 每组 6 只。取基因鉴定成功后的 A_{2A} R 基因敲除型 A_{2A} R (-/-) 4 周龄 C57BL/6 小鼠 10 只, 按随机数字表法取出其中 6 只为模型组 + A_{2A} R 基因敲除组 (A_{2A} R 敲除组)。所有实验操作过程遵循实验动物伦理学标准 (伦理学审批号: wydW 2021 - 0628)。

3. 动物模型制备: 按照参考文献 [11] 的方法, 建立 OSAHS 慢性间歇性低氧动物模型。舱内低氧时氧浓度为 10.0% ± 1.5%, 复氧时氧浓度为 21.0% ± 0.5%, CO_2 浓度 < 0.01%, 每天 7h (8:00 ~ 15:00 时), 每周 7 天, 共 4 周。将模型组、 A_{2A} R 激动剂组、 A_{2A} R 抑制剂组、 A_{2A} R 敲除组及溶剂对照组置于氧舱中, 空气模拟对照组置于空气模拟对照舱中, 空白对照组在同一室内氧舱外饲养。 A_{2A} R 激动剂组、 A_{2A} R 抑制剂组、溶剂对照组每天进氧舱前 30min 分别腹腔注射 15 μ l/(g · d) 的 CGS21680 (0.1 mg/kg)、SCH58261 (1 mg/kg)、0.1% DMSO 溶液^[12,13]。

4. 实验方法: (1) 八臂迷宫行为学检测: 参照参考文献 [11] 的方法, 对小鼠进行八臂迷宫训练, 迷宫训练于造模结束前 7 天开始, 每日造模结束后进行训练, 每天 1 次。造模结束当天对小鼠行八臂迷宫行为学测试。记录工作记忆错误: 动物再次进入已经吃过食物的臂的次数; 参考记忆错误: 小鼠进入未曾放过食物的臂的次数; 总记忆错误: 小鼠进入放有食物的

臂并且吃掉臂中的食物认为是正确选择,否则为错误选择。(2)取材:八臂迷宫测试结束后,采用2%戊巴比妥钠45mg/kg腹腔注射麻醉小鼠,迅速断头,将鼠头置于预充混合气(95% O₂/5% CO₂)的4℃预冷切片液中,剥离颅骨后,于冰上快速分离鼠脑左右海马组织,左侧海马置于液氮中保存或4%多聚甲醛浸泡,待Western blot法检测蛋白表达及尼氏染色。右侧海马进行电生理LTP检测。(3)尼氏染色:取材后用4%的多聚甲醛固定海马组织24h,依次经过脱水、透明、浸蜡、包埋、切片(厚度5μm),然后按照尼氏染色说明书进行操作,最后在光学显微镜下观察海马CA1区神经元中尼氏小体数量及染色变化,评估海马神经元的功能。(4)海马LTP检测:利用震动切片机将含海马的脑组织切成300μm厚度的脑片,置于尼龙网上,放入人工脑脊液中,置入恒温箱中孵育(34℃,1h)。孵育结束后将脑片移至记录浴槽,用氧饱和的人工脑脊液持续灌流(2ml/min),记录海马CA3-CA1区LTP。先给予测试脉冲,待基线稳定后,记录刺激Schaffer侧枝诱发的CA1锥体细胞层的场兴奋性突触后电位(field excitatory postsynaptic potential, fEPSP),约30min,然后顺次给予间隔20s的4次高频刺激(high frequency stimulation, HFS)刺激。HFS刺激后继续给予刺激前的测试脉冲刺激,并记录fEPSP 1h以上。将斜率作为评价fEPSP强度的指标,并将刺激前的fEPSP斜率设为100%,用其标准化HFS刺激后的fEPSP斜率,分析最后10min的fEPSP。(5)Western blot法检测海马组织中突触融合蛋白syntaxin蛋白含量:各组幼鼠右侧海马组织采用RIPA缓冲液裂解,提取细胞总蛋白,BCA法检测蛋白含量。取30μg蛋白上样,经10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转移至硝酸纤维素膜上,5%牛血清白蛋白室温封闭2h,一抗4℃孵育过夜,二抗室温下孵育2h,ECL显影,Gel-Pro凝胶分析软件分析,以目的蛋白条带与内参(tublin)条带累积光密度(IOD)之比作为反映蛋白表达水平的相对指标。一抗syntaxin稀释度为1:1000,tublin单克隆抗体稀释度为1:1000。

5. 统计学方法:应用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较方差齐者采用LSD检验,方差不齐则采用Dunnnett's T3检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 间歇低氧对各组幼鼠空间记忆的影响:八臂迷宫测试结果显示,与对照组比较,模型组工作记忆错误、参考记忆错误、总记忆错误数均明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,A_{2A}R抑制剂组、A_{2A}R敲除组上述3种记忆错误数均明显减少($P < 0.05$),A_{2A}R激动剂组记忆错误数均增多($P < 0.01$),对照组与空气模拟对照组,溶剂对照组与模型组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,图1)。

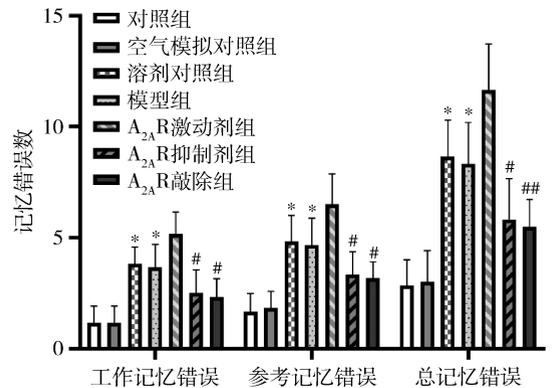


图1 各组幼鼠工作记忆错误、参考记忆错误、总记忆错误 (n=6)

与对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

2. 各组幼鼠海马尼氏小体的变化:海马CA1区尼氏染色的结果显示,光镜下,对照组、空气模拟对照组海马神经元排列整齐,结构清晰,尼氏小体数量丰富,分布均匀,染色呈蓝紫色。模型组海马神经元排列欠规则,细胞周围间隙增宽,细胞轻度肿胀,与对照组比较,尼氏小体数量减少,染色变浅。A_{2A}R抑制剂组、A_{2A}R敲除组神经元排列好转,胞体肿胀水肿减轻,与模型组比较,尼氏小体数量减少得以改善。A_{2A}R激动剂组可见大量皱缩的神经元细胞,胞体肿胀加重,并出现空泡化,与模型组比较,尼氏小体减少,染色变浅。溶剂对照组与模型组比较,差异无统计学意义(图2)。

3. 各组幼鼠海马LTP检测结果:各组小鼠海马脑片CA3-CA1区LTP检测结果显示,与对照组比较,模型组小鼠脑片海马CA3-CA1区LTP斜率下降($P < 0.01$);对照组与空气模拟对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,A_{2A}R抑制剂组、A_{2A}R敲除组LTP斜率升高($P < 0.05$),而A_{2A}R激动剂组LTP斜率降低($P < 0.05$);溶剂对照组与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图3、表1。

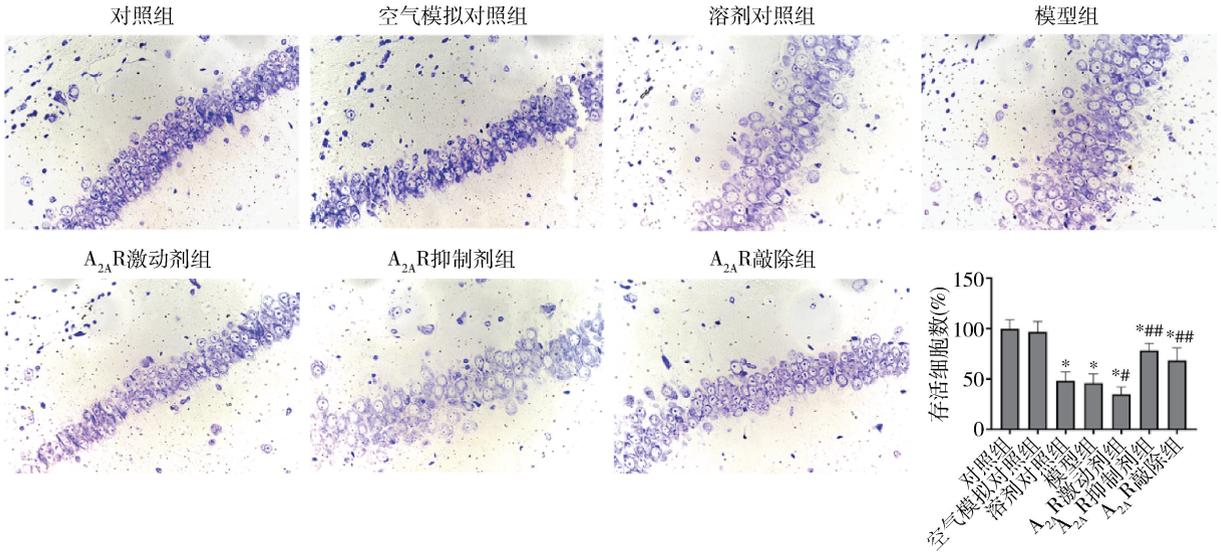


图2 各组幼鼠海马CA1区神经元活性(尼氏小体)的变化($n=6, \times 400$)
与对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

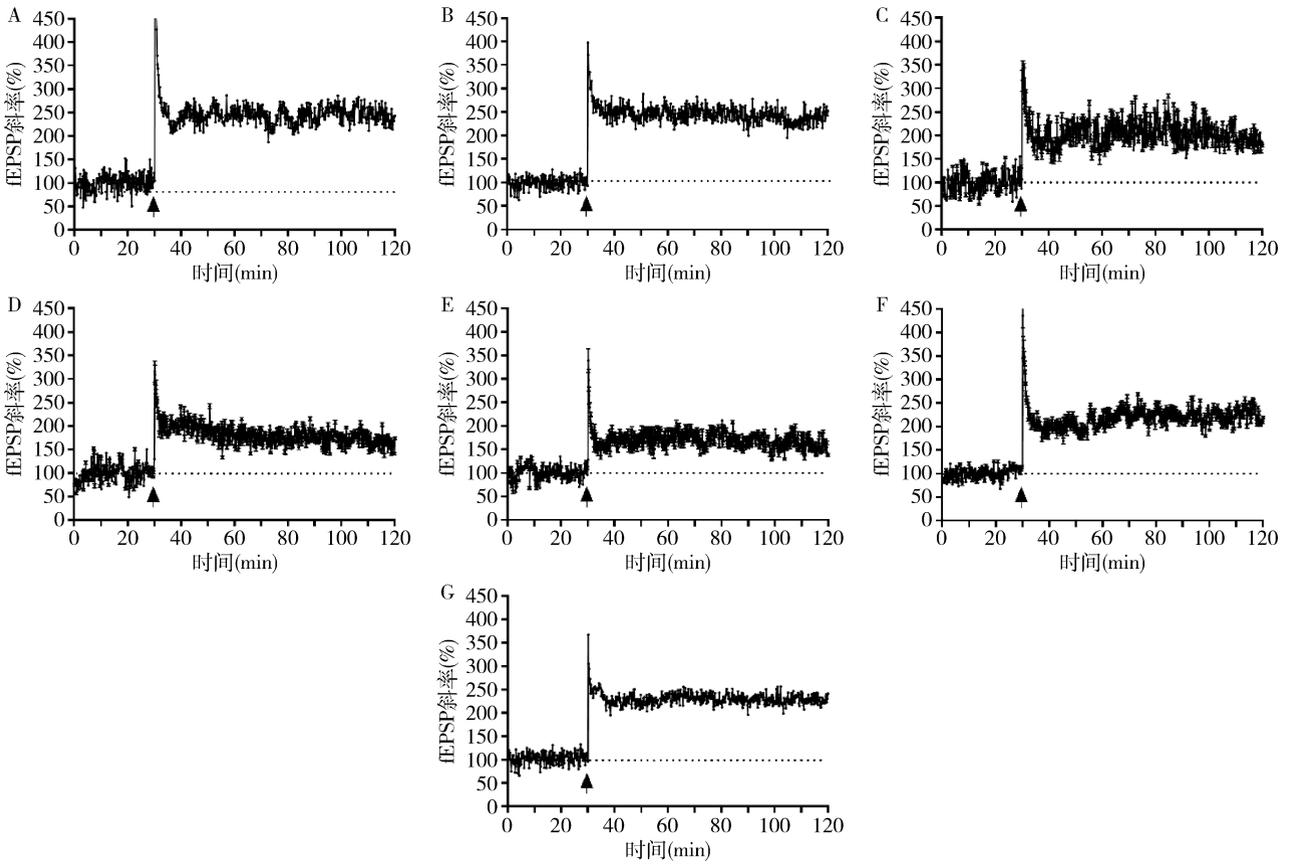


图3 各组小鼠海马CA3-CA1区LTP

A. 对照组; B. 空气模拟对照组; C. 模型组; D. 溶剂对照组; E. A_{2A}R激动剂组; F. A_{2A}R抑制剂组; G. A_{2A}R敲除组

4. Western blot 法检测各组幼鼠海马 syntaxin 蛋白水平: 与对照组比较, 模型组 syntaxin 蛋白表达水平下降 ($P < 0.01$), 对照组与空气模拟对照组比较,

差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与模型组比较, A_{2A}R 抑制剂组、A_{2A}R 敲除组 syntaxin 表达升高 ($P < 0.05$), A_{2A}R 激动剂组 syntaxin 表达降低 ($P < 0.05$),

表 1 小鼠海马 CA3 - CA1 区 LTP (%) , $n = 6, \bar{x} \pm s$

组别	LTP
对照组	142.58 ± 7.13
空气模拟对照组	139.14 ± 10.99
溶剂对照组	62.92 ± 11.07
模型组	68.45 ± 15.36*
A _{2A} R 激动剂组	52.72 ± 6.46#
A _{2A} R 抑制剂组	114.68 ± 16.63#
A _{2A} R 敲除组	108.78 ± 10.89#
<i>F</i>	59.57
<i>P</i>	<0.05

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

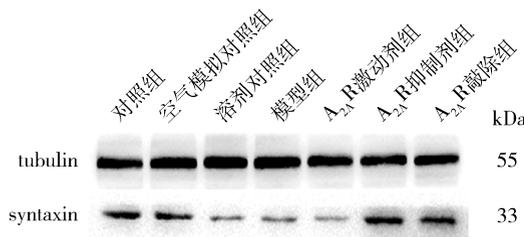


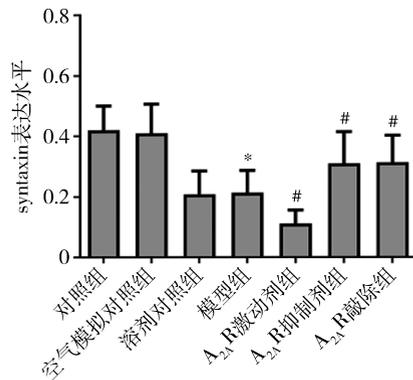
图 4 各组幼鼠 syntaxin 蛋白表达水平变化

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

溶剂对照组与模型组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见图 4。

讨 论

慢性间歇低氧是一种特殊的低氧模式, 低氧与常氧交替出现, 机体对间歇低氧较持续低氧难以适应, 损害更为严重。既往研究表明, CIH 在 OSAHS 学习记忆障碍中发挥了重要作用^[14]。八臂迷宫测试是研究小鼠学习记忆的经典实验方法, 广泛用于学习记忆功能评价。本实验通过八臂迷宫测试发现间歇性低氧组幼鼠工作记忆、参考记忆错误和总错误数明



显多于正常组, 提示 CIH 可损害幼鼠的学习记忆功能。

腺苷是中枢神经系统重要的神经调质, 大脑在缺血缺氧等损伤后腺苷迅速升高并激活相应的腺苷受体。其中 A_{2A}R 表达于神经元与胶质细胞中, 在调节多种神经递质的释放、突触可塑性以及认知功能方面发挥重要作用。课题组前期实验证实, 中重度组 OSAHS 儿童晨起血浆腺苷浓度升高^[15]。有研究者提出选择性激动 A_{2A}R 可损害记忆, 而拮抗 A_{2A}R 则可改善学习记忆, 以上研究表明, A_{2A}R 与学习记忆的调控有关^[16]。本研究通过建立 A_{2A}R 激动、抑制、基因敲除小鼠模型, 发现选择性拮抗 A_{2A}R 的小鼠和 A_{2A}R 基因敲除小鼠, 工作记忆错误和参考记忆错误较间歇低氧组小鼠减少, 相反, A_{2A}R 激动剂组小鼠错误次数较间歇低氧组明显增多, 提示 A_{2A}R 的激活加重认知功能损伤, 而阻滞 A_{2A}R 起保护作用。

学习和记忆是大脑的高级功能活动, 其神经生物学基础是神经元突触可塑性, 突触可塑性反映信息储存过程, LTP 是其表现形式之一。腺苷 A_{2A}R 参与了 LTP 的诱导和维持, 目前普遍认为 A_{2A}R 调节突触可

塑性可能是其调控学习记忆的机制之一^[17]。在电生理研究中, fEPSP 是 LTP 的重要参数, 可反映参与兴奋的突触数量, fEPSP 斜率反映了突触对刺激的响应速度, 而 fEPSP 斜率增加表明突触传递增强。因此, 对小鼠海马组织进行 LTP 检测, 能较好地反映小鼠的学习记忆情况。此外, 突触可塑性与突触中释放的神经递质数量的变化有关, syntaxin 作为突触前膜中的一种整合蛋白质, 诱导突触小泡与靶膜融合, 与突触小泡停靠到突触前膜及递质释放密切相关。Mishima 等^[18]研究发现, syntaxin 基因敲除的小鼠, 其神经传导及海马 CA1 区 LTP 受损, 说明 syntaxin 是突触传递、突触可塑性所必需的。因此, 通过检测 syntaxin 蛋白的表达, 可以反映突触传递及可塑性的改变。

本研究通过电生理记录小鼠海马 CA3 - CA1 区 LTP 及免疫印迹法检测各组小鼠海马 syntaxin 蛋白的表达量, 结果表明, CIH 下调 syntaxin 蛋白表达, 抑制 LTP, 表明 CIH 可致突触可塑性降低, 损害学习记忆功能, A_{2A}R 激活进一步降低突触可塑性, 加重学习记忆损伤, 而拮抗或敲除 A_{2A}R 通过上调 syntaxin 蛋白表达, 提高 LTP, 增加突触可塑性, 对学习记忆起保

护作用,这与 Silva 等^[8]的研究是一致的。研究表明,海马 A_{2A}R 的激活通过多种机制调节突触可塑性,包括突触后 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体、红藻酸受体、含有谷氨酸受体 1 的 AMPA 受体,以及脑源性生长因子介导的 LTP^[7,17]。因此,A_{2A}R 在 CIH 条件下调控突触可塑性的机制尚需进一步研究。

综上所述,本研究证明了在 CIH 幼鼠模型中,腺苷 A_{2A}R 的激活引起突触功能障碍,加重小鼠学习记忆损害,而拮抗或者敲除 A_{2A}R 可提高突触蛋白 syn-taxin 的表达,促进 LTP,改善学习记忆。由此推测,抑制 A_{2A}R 的活性可能对 OSAHS 有潜在治疗效果,目前临床上非选择性 A_{2A}R 拮抗剂如咖啡因和茶碱已被应用于一些中枢神经系统退行性疾病的辅助治疗。因此,深入研究腺苷 A_{2A}R 与儿童 OSAHS 学习记忆的关系,有利于为儿童 OSAHS 的防治提供新的思路。

参考文献

- 1 Mei X, Wang S. Establishment and assessment of postoperative cognitive impairment in intermittent hypoxia rats[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2022, 47(8): 1136 - 1142
- 2 Cunha RA. How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration? [J]. J Neurochem, 2016, 139(6): 1019 - 1055
- 3 Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets [J]. Exp Cell Res, 2010, 316(8): 1284 - 1288
- 4 Temido - Ferreira M, Ferreira DG, Batalha VL, et al. Age - related shift in LTD is dependent on neuronal adenosine A_{2A} receptors interplay with mGluR5 and NMDA receptors[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(8): 1876 - 1900
- 5 Goto A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation [J]. Neurosci Res, 2022, 183: 1 - 6
- 6 Almeida T, Rodrigues RJ, de Mendonca A, et al. Purinergic P2 receptors trigger adenosine release leading to adenosine A_{2A} receptor activation and facilitation of long - term potentiation in rat hippocampal slices[J]. Neuroscience, 2003, 122(1): 111 - 121
- 7 Dias RB, Ribeiro JA, Sebastiao AM. Enhancement of AMPA currents and GluR1 membrane expression through PKA - coupled adenosine A_{2A} receptors[J]. Hippocampus, 2012, 22(2): 276 - 291
- 8 Silva AC, Lemos C, Goncalves FQ, et al. Blockade of adenosine

- A_{2A} receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2018, 117: 72 - 81
- 9 Franca AP, Schamne MG, de Souza BS, et al. Caffeine consumption plus physical exercise improves behavioral impairments and stimulates neuroplasticity in spontaneously hypertensive rats (SHR): an animal model of attention deficit hyperactivity disorder [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(9): 3902 - 3919
- 10 Singh BL, Chen L, Cai H, et al. Activation of adenosine A_{2A} receptor accelerates and A_{2A} receptor antagonist reduces intermittent hypoxia induced PC12 cell injury via PKC - KATP pathway [J]. Brain Res Bull, 2019, 150: 118 - 126
- 11 Cai XH, Li XC, Jin SW, et al. Endoplasmic reticulum stress plays critical role in brain damage after chronic intermittent hypoxia in growing rats [J]. Exp Neurol, 2014, 257: 148 - 156
- 12 Shukla M, Roy K, Kaur C, et al. Attenuation of adverse effects of noise induced hearing loss on adult neurogenesis and memory in rats by intervention with Adenosine A_{2A} receptor agonist [J]. Brain Res Bull, 2019, 147: 47 - 57
- 13 Pagnussat N, Almeida AS, Marques DM, et al. Adenosine A_{2A} receptors are necessary and sufficient to trigger memory impairment in adult mice [J]. British Journal of Pharmacology, 2015, 172(15): 3831 - 3845
- 14 李秀翠, 方励, 李志洁, 等. 内质网应激在慢性间歇低氧幼鼠脑损害中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(8): 1413 - 1418
- 15 严杨艳, 凡启军, 刘国钧, 等. 儿童 OSAHS 血浆腺苷水平及认知障碍的研究 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(3): 76 - 79
- 16 Carvalho K, Faivre E, Pietrowski MJ, et al. Exacerbation of C1q dysregulation, synaptic loss and memory deficits in tau pathology linked to neuronal adenosine A_{2A} receptor [J]. Brain, 2019, 142(11): 3636 - 3654
- 17 Chen JF. Adenosine receptor control of cognition in normal and disease [J]. Int Rev Neurobiol, 2014, 119: 257 - 307
- 18 Mishima T, Fujiwara T, Kofuji T, et al. Impairment of catecholamine systems during induction of long - term potentiation at hippocampal CA1 synapses in HPC - 1/syntaxin 1A knock - out mice [J]. J Neurosci, 2012, 32(1): 381 - 389

(收稿日期: 2022 - 11 - 19)

(修回日期: 2022 - 11 - 30)

(上接第 27 页)

- 20 张玉敏, 韩素桂, 刘启为, 等. 白细胞介素 - 11 在小鼠脑缺血再灌注损伤中的保护作用及其机制 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(2): 6
- 21 Nieminen P, Morgan NV, Fenwick AL, et al. Inactivation of IL11 signaling causes craniosynostosis, delayed tooth eruption, and supernumerary teeth [J]. The American Journal of Human Genetics, 2011, 89(1): 67 - 81
- 22 Keupp K, Li Y, Vargel I, et al. Mutations in the interleukin receptor IL 11 RA cause autosomal recessive Crouzon - like craniosynostosis

- [J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2013, 1(4): 223 - 237
- 23 Brischoux - Boucher E, Trimouille A, Baujat G, et al. IL11RA - related Crouzon - like autosomal recessive craniosynostosis in 10 new patients: resemblances and differences [J]. Clinical Genetics, 2018, 94(3 - 4): 373 - 380
- 24 Nandurkar HH, Robb L, Tarlinton D, et al. Adult mice with targeted mutation of the interleukin - 11 receptor (IL11Ra) display normal hematopoiesis [J]. Blood, 1997, 90(6): 2148 - 2159

(收稿日期: 2022 - 05 - 18)
(修回日期: 2022 - 05 - 24)