

DOI: 10.13376/j.cbls/2020015

文章编号: 1004-0374(2020)02-0110-07

腺苷A2A受体参与基底神经节间接通路运动调节的研究进展

韦叶兰¹, 陈巍², 黄浩洁¹, 赵旭东¹, 陈孟娇¹, 张吉敏¹, 侯莉娟^{1*}

(1 北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875; 2 河北师范大学体育学院, 石家庄 050021)

摘要: 运动功能是在神经系统的调控下完成的, 皮层及基底神经节在运动功能调节中发挥信息整合及指令发放的作用, 其中纹状体是基底神经节中接受传入信息的主要核团。腺苷 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR) 在纹状体中高度表达, 并在纹状体中整合多巴胺、谷氨酸和大麻素信号, 参与间接通路运动抑制的信息编码。该文阐述了腺苷 A2AR 与多巴胺 D2 受体、代谢型谷氨酸 mGlu5 受体以及大麻素 CB1 受体的交互作用, 探讨腺苷表达异常在神经疾病, 如帕金森病、酒精成瘾等产生的作用, 以及靶向干预腺苷改善相关疾病运动功能的机制, 并对 A2AR 在间接通路运动调控及相关运动障碍中的研究进行总结, 为后期运动功能中枢靶向干预提供理论参考。

关键词: 运动控制; 腺苷 A2AR 受体; 间接通路; 基底神经节

中图分类号: R332.8; R392 **文献标志码:** A

Role of adenosine A2A receptor in motor control by indirect basal ganglia pathway

WEI Ye-Lan¹, CHEN Wei², HUANG Hao-Jie¹, ZHAO Xu-Dong¹,
CHEN Meng-Jiao¹, ZHANG Ji-Min¹, HOU Li-Juan^{1*}

(1 School of Physical Education and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;
2 College of Physical Education, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050021, China)

Abstract: Motor function is regulated by the nervous system. The cortex and basal ganglia play the role of motor information integrating processing and instruction delivery in motor control. Striatum is the main nucleus which receives the incoming information in the basal ganglia. Adenosine A2A receptor (A2AR) are highly expressed in the striatum, and it can integrate dopamine, glutamate and cannabinoid signals to participate in information coding in the indirect pathway of motor inhibition function. This paper reviewed the interaction among adenosine A2AR, dopamine D2 receptor (D2R), metabolic glutamate mGlu5 receptor (mGluR5) and cannabinoid CB1 receptor, and discussed the abnormal expression adenosine A2AR in neurologic diseases, such as Parkinson's disease and alcohol addiction. In addition, the review summarized the research on the A2AR in the indirect pathway and motor dysfunction for providing theoretical reference for targeted intervention of motor regulation.

Key words: motor control; adenosine A2AR; indirect pathway; basal ganglia

运动功能是在神经系统的调控下完成的, 皮层及基底神经节在运动功能调节中发挥信息整合及指令发放的作用。基底神经节是皮层下负责运动功能调控的一系列神经核团的总称, 主要包括纹状体 (striatum, Str)、苍白球 (globus pallidus, GP)、丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 和黑质 (substantia nigra, SN)。大脑运动皮层间主要通过基底神经节内的直

接通路 (direct pathway) 和间接通路 (indirect pathway) 对信息进行整合、处理和优化, 精确调节运动功能

收稿日期: 2019-09-30; 修回日期: 2019-11-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31971095); 国家级本科生科研训练与创新创业基金(311310002)

*通信作者: E-mail: houlj@bnu.edu.cn

的执行^[1]。纹状体是基底神经节的信息输入核团, 它接受来自皮层与丘脑谷氨酸能及黑质多巴胺能的投射, 通过改变纹状体神经元的活性控制向下级核团的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能输出, 从而调控直接通路(Str-SNr/GPi)和间接通路(Str-GPe-STN-SNr/GPi)的信息编码^[2]。A2AR拮抗剂在多巴胺(dopamine, DA)、谷氨酸(glutamate, Glu)和大麻素(cannabinoid, CB)等多个水平上调节纹状体神经元的活性, 控制向下级核团投射的GABA能输出, 调节不同核团之间信号转导的能力, 影响基底神经节间接通路和直接通路对皮层的投射, 从而影响运动调控。

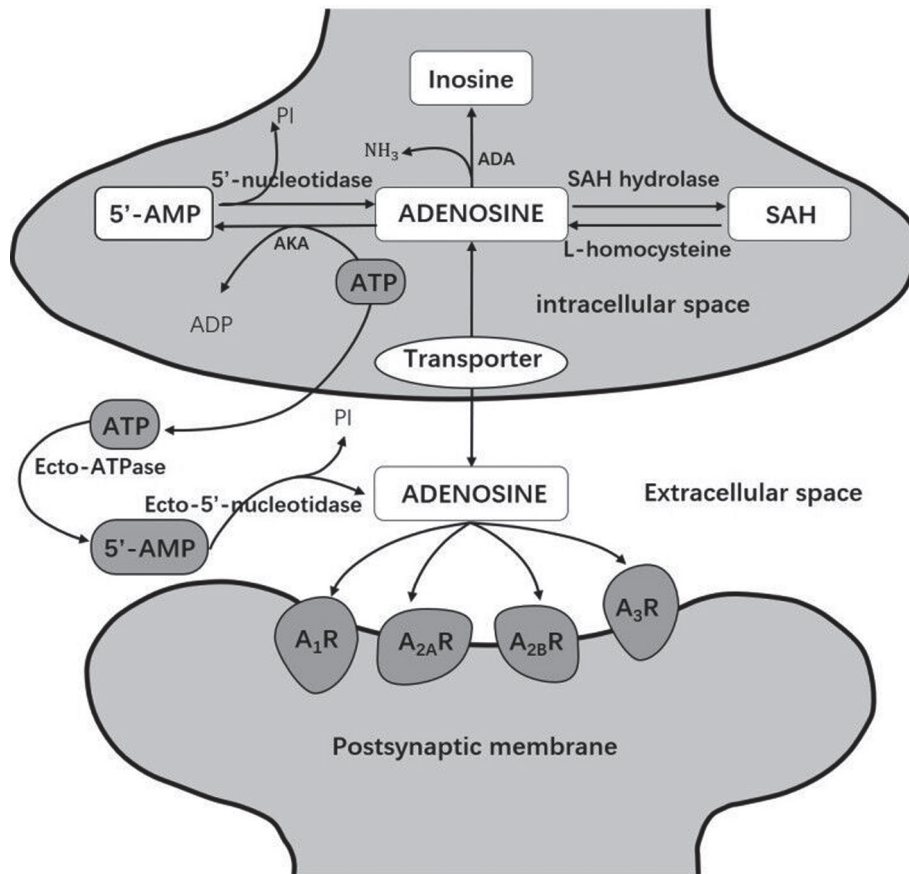
纹状体中等多棘投射神经元(medium spiny projection neurons, MSNs)可根据其细胞膜上DA受体表达类型不同分为表达多巴胺I型受体(D1R)的MSNs, 即D1-MSNs, 和表达多巴胺II型受体(D2R)的MSNs, 即D2-MSNs, 表达不同亚型DA受体的投射神经元发挥的作用不同, 腺苷A2AR在纹状体内的D2R-MSNs中高度表达^[3]。本文阐述了腺苷A2AR与多巴胺D2R、mGlu5R以及大麻素I型受

体(CB1R)的交互作用介导的纹状体对GABA的调控, 探讨腺苷表达异常在神经疾病(如帕金森、酒精成瘾、睡眠与癫痫等)中的作用, 以及靶向腺苷改善相关疾病运动功能的机制, 并对A2AR在间接通路运动调控及相关运动障碍中的研究进行总结, 为后期运动在中枢的靶点干预提供理论参考。

1 腺苷系统的结构组成及功能

1.1 腺苷及受体的定位

腺苷的形成依赖于三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的分解和合成, 腺苷在细胞外浓度通过特定的双向转运体保持稳定, 它被认为是一种神经调质而不是神经递质。腺苷激酶可将腺苷磷酸化为单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP), AMP再转变为腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP), ADP可经腺苷酸环化酶生成环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), cAMP再经磷酸二酯酶催化形成AMP, 同时AMP可以被5'-核苷酸酶水解成腺苷^[4](图1)。到目前为止, 已经鉴定了4个亚型的腺苷受体, 分别是A1R、A2AR、



SAH: 腺苷高半胱氨酸; PI: 磷酸肌醇

图1 腺苷的代谢及其在突触的作用机制

A2BR 和 A3R^[5]。所有的腺苷受体都属于 G 蛋白偶联受体, A1R 和 A3R 与 Gi 蛋白偶联, 降低 cAMP 水平, 降低 Ca²⁺ 电导; 而 A2AR 和 A2BR 与 Gs 蛋白偶联, 增加 cAMP 水平^[6]。

1.2 A2AR在基底神经节中的定位及功能

A2AR 在突触前和突触后均有表达, 突触前主要表达于谷氨酸能、GABA 能、胆碱能以及去甲肾上腺素能投射神经元; 突触后主要存在于 GABA 能神经元^[3]。此外, 纹状体中的 A2AR 存在于胆碱能中间神经元末梢, 纹状体神经元作为整合皮层-纹状体通路谷氨酸能的信号, 也参与黑质-纹状体微环路, 控制目标导向和习惯行为^[2], 纹状体中 A2AR 在间接通路 D2-MSNs 中大量存在, 从纹状体投射到苍白球外部的神经元表达 D2R 和脑啡肽; 腺苷也可通过直接通路的 D1-MSNs 作用于黑质网状部 (substantia nigra reticulum, SNr) 或苍白球内侧部 (globus pallidum interior, GPi), 选择性表达 D1R 和强啡肽^[7]。A2AR 在调节纹状体神经元的兴奋性输入中起重要作用^[8], 它通过改变纹状体神经元的活性改变向下级核团的 GABA 能输出, 调控间接通路的信息编码^[7]。当 A1R 控制突触传递时, A2AR 选择性地参与诱导长时程电位的发生^[9]。对啮齿动物和灵长类动物的研究表明, A2AR 也可以调节苍白球细胞外 GABA 浓度来影响苍白球外侧部 (globus pallidus ezterior, GPe) 活性, 从而影响运动行为^[10]。

2 腺苷系统在基底神经节间接通路运动调控的功能

2.1 A2AR/D2DR对间接通路的调控

纹状体通过多种神经递质和神经调质的相互作用来实现信息的输入、处理和输出, 在控制目标导向和习惯性行为方面发挥着至关重要的作用^[11]。纹状体至 GPe 的投射神经元共表达 A2AR/D2R, 二者通过交互作用调控纹状体 Glu 能输入, 调节其向下级核团的 GABA 能输出, 进而影响间接通路对皮层的调控^[12]。A2AR 和 D2R 是两种 G 蛋白偶联受体, Lai 等^[13]研究表明, D2R 的激活可能会抑制 A2AR 激动剂在基底神经节的作用。DA 的缺失会导致直接和间接通路的失衡, 失去 D2R 介导的 DA 的抑制作用, 纹状体活性增加。纹状体输出通路中不平衡的状态导致 SNr/GPi 对丘脑、皮层神经元的抑制输出作用显著增加, 从而减少运动。在 DA 耗竭的纹状体中, A2AR 拮抗剂作为单一疗法长期治疗能

恢复脑啡肽水平, 使强啡肽表达不受影响, 这与纹状体神经元的活性相关^[14-15]。GPe 神经元放电频率和振荡频率发生改变, 细胞外 GABA 水平升高, 表明 DA 的消耗直接或间接破坏了 GPe 在 BG 网络中的调节功能, A2AR 拮抗剂逆转了 DA 耗竭诱导的 GPe 中 GABA 浓度的增加, 以及纹状体神经元中脑啡肽 mRNA 表达的增加^[9,15]。有研究发现, 在膜内腺苷 A2AR 与多巴胺 D2R 发生拮抗作用, A2AR 的激活抑制 D2R 介导的信号转导, 而 A2AR 拮抗剂增强了 D2R 的信号转导。A2AR 与 D2R 的相互作用参与运动行为调节, 目前在啮齿动物研究中得到广泛证实^[12]。

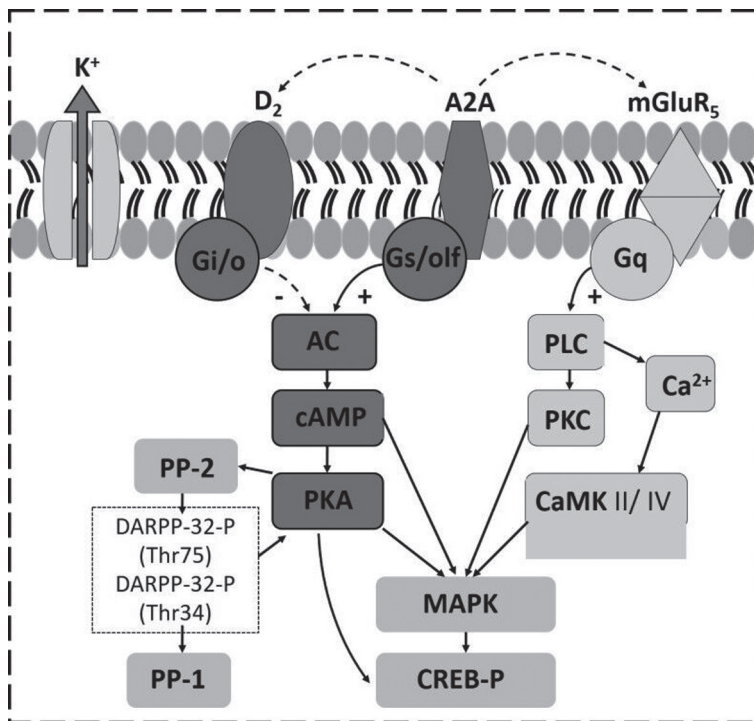
2.2 A2AR/mGlu5R对纹状体GABA的调节

A2AR 调控细胞外谷氨酸浓度有多种机制: 首先, A2AR 拮抗剂抑制突触前谷氨酸能神经末梢谷氨酸释放; 其次, A2AR 能够调节谷氨酸转运体活性, 影响谷氨酸再摄取, 从而改变细胞外谷氨酸浓度, A2AR 拮抗剂或敲除 A2AR 基因可阻断这一效应^[16]。研究表明, 通过激活皮层-纹状体谷氨酸通路可兴奋性驱动 D1-MSNs 和 D2-MSNs, 启动基底神经节直接通路和间接通路, 从而实现调控随意运动的起始和终止^[17]。位于谷氨酸能末端的 A1R 可以减少谷氨酸的释放, 这种抑制作用可能是通过调节 Ca²⁺ 通道介导的; 而 A2AR 拮抗剂能够降低细胞外 Glu 浓度, A2AR 通过这些机制调节谷氨酸的细胞外水平^[7]。在大鼠纹状体 GABA 神经元中, 变性的代谢型谷氨酸受体 (mGlu5R) 表现出与 A2AR 和 D2R 相似的定位, 尤其是 mGlu5R 激活降低了 D2R 激动剂的亲和力, A2AR 和 mGlu5R 的协同作用更是降低了 D2R 激动剂的调节, 这种调节比单独刺激每个受体引起的抑制作用更强。2016 年, Beggiato 等^[18]采用双探针微透析法对自由活动大鼠的研究结果表明, A2AR 和 mGlu5R 对纹状体 GABA 神经元存在协同作用, 抑制 D2R 介导的纹状体 GABA 的输出以及谷氨酸浓度, 从而影响间接通路对运动的调控 (图 2)。

在膜内, A2AR 和 D2R 相互拮抗, 而 mGlu5R 和 A2AR 协同作用, 抵消 D2 神经元介导的信号。A2AR 和 D2R 对腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 活性和 AC 调节的下游蛋白产生相反的作用。

2.3 A2AR/CB1R对间接通路的调控

内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, eCBs) 是神经元释放的一种内源性脂质代谢产物, 该系统由大麻素配体及其合成酶、降解酶和受体等组成。



mGluR5: 代谢型谷氨酸受体第5亚型; PKA: 蛋白激酶A; AC: 腺苷酸环化酶; PKC: 蛋白激酶C; CREB: 环磷腺苷效应元件结合蛋白; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; CaMK: 钙调蛋白激酶; PLC: 磷脂酶C

图2 A2AR/D2DR与代谢谷氨酸5受体(mGluR5)相互作用模式图

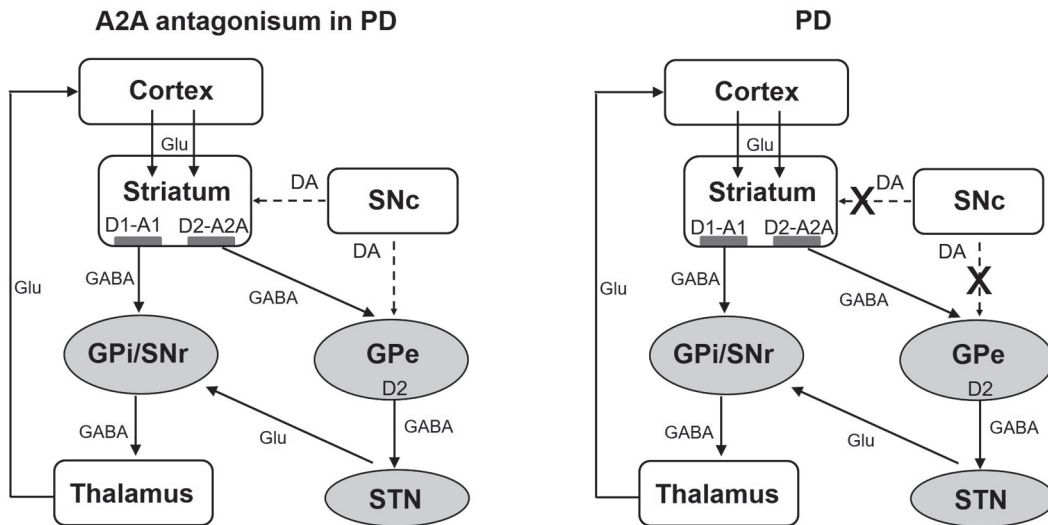
大麻素受体主要分为 I 型受体 (CB1R) 和 II 型受体 (CB2R)^[17]。CB1R 在纹状体中高度表达, 它通过介导 eCB 抑制 GABA 的释放, 从而降低运动活性。在大鼠中, 在纹状体内注射 CB1R 激动剂诱导的运动效应可以被 A2AR 拮抗剂抵消^[19]。此外, D2R 激动剂诱导的过度运动可被 CB1R 拮抗剂和 A2AR 拮抗剂抵消, 可见纹状体中腺苷 A2AR 和大麻素 CB1R 在神经元兴奋性的调控中起着协同作用。纹状体 A2AR 和 CB1R 之间的相互作用机制可能依赖于 A2AR-CB1R 异构体的形成。以往对 A2AR-CB1R 异构体的研究主要依靠细胞外表达 A2AR 和 CB1R 的能量转移检测, 以及免疫定位和免疫沉淀实验, 但在空间分辨率 (免疫定位)、分子特异性 (免疫沉淀) 和生物学解释 (利用蛋白质过表达的能量转移) 等方面都存在局限性。而现在的技术利用基因修饰小鼠模型, 结合生化和药理方法, 对背外侧纹状体中 A2AR-CB1R 异构体的解剖学和信号转导谱进行了精确的可视化研究, 结果证明, A2AR-CB1R 异构体位于间接通路 D2-MSNs 中 GABA 能神经元上, 而不是谷氨酸能投射物上, CB1R 与 A2AR 之间的交叉拮抗作用是蛋白质与蛋白质的相互作用, 也是 A2AR-CB1R 异构体特有的生化特性^[20]。

3 腺苷系统在疾病调控中的应用

3.1 腺苷A2AR拮抗剂在PD患者中的临床试验

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的神经病理学特征为中脑黑质 DA 能神经元变性丢失, 导致黑质 - 纹状体通路 DA 释放减少, 从而出现以运动功能障碍为主要特征的临床综合征^[21]。A2AR 参与了 PD 的病理发展, 黑质多巴胺能神经元的缺失和纹状体多巴胺能神经元去支配导致 PD 的症状。在动物模型中的研究表明, A2AR 的药理拮抗作用对改善运动行为具有促进作用, A2AR 有望成为治疗 PD 的分子靶点, 改善运动缺陷。因此, A2AR 拮抗剂作为治疗 PD 的新药被广泛研究^[2]。

在 PD 中, DA 的缺失可造成直接通路和间接通路的失衡, 其中, DA 的缺失包括 D2R/A2AR 表达的 D2-MSNs 活性增加和 D1R/A1R 表达的 D1-MSNs 活性的降低。A2AR 拮抗剂作用于 Str 和 GPe 神经元, 可降低它们的过度激活, 从而改善直接通路和间接通路之间的平衡 (图 3)。此外, A2AR 可降低乙酰胆碱酯酶神经元的活性使乙酰胆碱酯酶正常, 这可能有助于抵消震颤。在 PD 病理状态下, 纹状体和黑质致密部均有神经胶质增生, A2AR 拮



——: 高活性神经元; ----: 低活性神经元; STN: 丘脑底核; SNc: 黑质致密部

图3 A2AR拮抗剂在PD中的作用

抗剂作为神经保护剂减轻 DA 细胞变性并预防胶质细胞病变。最常用的 PD 治疗药物, 如左旋多巴减缓了一些病人的病情发展, 但它们无法预防或逆转病情的发展, 虽然左旋多巴是治疗帕金森病的黄金标准药物, 但长期使用左旋多巴会导致副作用增加, 包括严重的运动障碍。当人体产生抗药性时, 服用药物需要更高的剂量并且服用次数更加频繁。在间接通路中, 腺苷 A2AR 拮抗剂可改善运动功能障碍, 作为一种辅助治疗减缓 PD 症状的进展^[22]。经过 18 年的临床研究, 美国 FDA 终于在 2019 年 8 月 26 日批准 A2AR 拮抗剂 istradefylline 用于治疗“关闭”期 (off episodes) 的帕金森病成人患者^[23]。

3.2 腺苷A2AR在亨廷顿舞蹈症中的作用

亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 属于一种神经退行性疾病, 随着年龄增长患者会出现神经功能性退化或障碍, 主要表现在认知、运动、感官等上的缓慢衰退^[24]。亨廷顿突变体虽然在大脑中广泛表达, 但主要影响纹状体和苍白球神经元, 尤其是其中富含腺苷 A2AR 的区域。A2AR 是 HD 的致病因素, 遗传学研究表明, A2AR 的改变与 HD 的发病机制有关^[25]。研究 HD 的有效工具是化学诱导和损伤诱导的啮齿动物模型。在 HD 模型中, A2AR 表达和功能的改变可能是 D2-MSNs 退化的标志, 已经证明给予 A2AR 拮抗剂可产生有益的效果。A2AR 拮抗剂可以治疗纹状体的萎缩, 使脑电图趋于正常化, 恢复正常的运动活动, 它还可以改善 GABA 含量, 降低谷氨酸的流失, 这些都可以

延长 HD 患者的寿命, 但高剂量的 A2AR 拮抗剂会加重病情, 同时, A2AR 激动剂和 A1R 激动剂也已被证明可以预防神经退行性疾病^[24]。A1R 激动剂的保护作用可归因于它通过激活纹状体突触前受体来减少谷氨酸释放的能力。因此, 需要进一步研究 A2AR 信号转导功能, 以验证该受体靶点作为疾病干预和药物疗效的潜在生物特征。

3.3 腺苷在睡眠与癫痫中的交互作用

睡眠与癫痫是一种复杂的双向交互关系, 非快速眼动睡眠与特发性全身癫痫具有相同的丘脑皮层网络。睡眠障碍包括失眠、嗜睡、昼夜节律紊乱、阻塞性睡眠呼吸暂停等, 患有睡眠障碍的人在癫痫患者中更为常见; 与此同时, 三分之一的癫痫患者有睡眠障碍, 因此, 需进一步阐明睡眠与癫痫的双向交互关系的神经网络机制。腺苷被发现可以调节睡眠-觉醒行为^[26], 也具有抗癫痫作用, 许多调节睡眠-觉醒周期的药物也可以作为潜在的抗癫痫药物^[27]。纹状体功能障碍常与睡眠障碍有关, 纹状体中 A2AR 的激活导致非快速眼动睡眠显著增加^[28]。在人类颞叶癫痫患者中进行的微透析研究表明, 内源性腺苷浓度因癫痫发作而升高。因此, 由癫痫发作诱导的内源性腺苷可能介导癫痫的发作和终止^[29]; 在药物耐受性癫痫模型中, 腺苷都能有效控制癫痫的发作^[30]。内源性腺苷能够在多个水平上控制神经元兴奋性, 腺苷稳态的破坏可能影响神经系统兴奋性。目前, 癫痫的非药物治疗手段包括生酮饮食、手术等, 同时这些非药物治疗手段也可改善

睡眠。

3.4 腺苷系统对酒精效应的调节

腺苷信号介导乙醇与神经系统的反应, 它的失调与神经系统中乙醇的紊乱有关^[31]。有研究表明, 在奖赏相关网络(如皮质-基底神经节丘脑网络)中, 基底神经节活动的增加与酗酒易感性之间存在关联^[32]; 同时, 腺苷 A_{2A}R 信号在乙醇的消耗和戒断行为中存在很强的相关作用, A_{2A}R 激动剂可影响腺苷与乙醇反应的超兴奋性, 以此来降低酒精戒断反应^[33]。Naassila 等^[34]研究表明, 小鼠缺乏 A_{2A}R 时, 酒精催眠作用的敏感性降低, 酒精消耗量增加, 酒精戒断症状发作减少, 因此, 对 A_{2A}R 信号的拮抗可用于酒精戒断症状的治疗。然而, 由于抑制 A_{2A}R 会导致酒精消耗量增加, 最近的研究探讨了腺苷信号在背侧纹状体亚区的作用, 以及背外侧纹状体在运动控制中的作用, 其中纹状体中 A_{2A}R 通过间接通路调节药物奖励过程的抑制行为^[35]。乙醇似乎损害了一些纹状体功能, 包括奖赏评价、运动功能和习惯形成^[36]。现有研究表明 A_{2A}R 是乙醇催眠作用的关键受体, 咖啡碱预处理可能是抑制乙醇催眠作用的一种重要策略^[30]。因此, 需要进一步阐明 A_{2A}R 介导酒精效应的机制, 以确定更具体的治疗方法。

4 结语与展望

皮层-基底神经节投射是脑内主要的运动环路, 纹状体间接通路 D2-MSNs 神经元存在 A_{2A}R, 其激动剂与拮抗剂可对 DA、Glu 和 CB 等多个信号通路产生干预效应, A_{2A}R 可通过激活 CB₁R、mGlu₅R 和 D₂R 影响纹状体 GABA 神经元信号的输出。腺苷表达异常介导多种神经疾病, 如 PD、HD 和癫痫。2019 年, 美国 FDA 宣布一种口服给药的腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂可选择性阻断腺苷 A_{2A} 受体, 减缓多巴胺能神经元的退行性病变, 且副作用小, 可作为左旋多巴类药物的辅助治疗手段。因此, 靶向干预腺苷受体改善运动功能障碍, 可为后期 A_{2A}R 在间接通路以及相关运动功能障碍干预中的应用提供理论参考。

[参 考 文 献]

- [1] Gerfen CR, Bolam JP. The neuroanatomical organization of the basal ganglia. *Handbook Behavioral Neurosci*, 2010, 20: 3-28
- [2] Li Y, Pan X, He Y, et al. Pharmacological blockade of adenosine A_{2A} but not A₁ receptors enhances goal-directed valuation in satiety-based instrumental behavior. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 393
- [3] 赵刚, 刘晓莉, 乔德才. 纹状体中等多棘神经元侧抑制效应与基底神经节运动功能调控. *生理科学进展*, 2019, 50: 58-62
- [4] Pinna A, Serra M, Morelli M, et al. Role of adenosine A_{2A} receptors in motor control: relevance to Parkinson's disease and dyskinesia. *J Neural Transm*, 2018, 125: 1273-86
- [5] Burnstock G. Purinergic signalling: therapeutic developments. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 611
- [6] Fredholm BB. Purinoceptors in the nervous system. *Pharmacol Toxicol*, 1995, 76: 1273-86
- [7] 时凯旋, 刘晓莉, 乔德才. 皮层-基底神经节环路功能性连接与PD运动防治的神经可塑性机制研究进展. *生理科学进展*, 2019, 50: 25-9
- [8] Rosin D, Hettinger B, Lee A, et al. Anatomy of adenosine A_{2A} receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology*, 2003, 61: 8-12
- [9] Amber K, Canas P, Timmerman J, et al. Adenosine A_{2A} receptors control glutamatergic synaptic plasticity in fast spiking interneurons of the prefrontal cortex. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 133
- [10] Rosin DL, Hettinger BD, Lee A, et al. Anatomy of adenosine A_{2A} receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology*, 2003, 61: 113-5
- [11] Kim HF, Hikosaka O. Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain*, 2015, 138: 1776-800
- [12] 刘军, 刘晓莉, 乔德才. 纹状体A_{2A}R和D₂DR对大鼠力竭运动过程中苍白球GABA和Glu释放的调控研究. *中国运动医学杂志*, 2016, 35: 248-56
- [13] Lai CY, Liu YJ, Lai HL, et al. The D₂ dopamine receptor interferes with the protective effect of the A_{2A} adenosine receptor on TDP-43 mislocalization in experimental models of motor neuron degeneration. *Front Neurosci*, 2018, 12: 187
- [14] Aoyama S, Koga K, Mori A, et al. Distribution of adenosine A_{2A} receptor antagonist KW-6002 and its effect on gene expression in the rat brain. *Brain Res*, 2002, 953: 119-25
- [15] Lundblad M, Vaudano E, Cenci MA, et al. Cellular and behavioural effects of the adenosine A_{2A} receptor antagonist KW-6002 in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem*, 2010, 84: 1398-410
- [16] 卢丁焱, 张开元, 宁亚蕾. 腺苷A_{2A}R受体在中枢神经系统损伤中的相关研究进展. *局解手术学杂志*, 2018, 27: 528-32
- [17] 王志锋, 刘晓莉, 乔德才. 内源性大麻素系统对皮层下运动中枢的调控作用. *生理科学进展*, 2017, 48: 249-56
- [18] Beggiato S, Tomasini MC, Borelli AC, et al. Functional role of striatal A_{2A}, D₂, and mGlu₅ receptor interactions in regulating striatopallidal GABA neuronal transmission. *J Neurochem*, 2016, 138: 254-64
- [19] Bonaventura J, Rico J, Moreno E, et al. L-DOPA-treatment in primates disrupts the expression of A_{2A} adenosine-CB₁

- cannabinoid-D₂ dopamine receptor heteromers in the caudate nucleus. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 90-100
- [20] Moreno E, Chiarlone A, Medrano A, et al. Singular location and signaling profile of adenosine A_{2A}-cannabinoid CB₁ receptor heteromers in the dorsal striatum. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 964-77
- [21] 陈平, 乔德才, 刘晓莉. 运动干预改善帕金森病运动症状及可能机制的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2018, 34: 745-53
- [22] Chen JF, Eltzhig HK, Fredholm BB, et al. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12: 265-86
- [23] FDA approves nouriantz, new add-on drug to treat off episodes in adults with parkinson's disease. [EB/OL] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease>
- [24] 彭怡, 王柏彬, 付彬, 等. 基于CRISPR/Cas9技术构建原位敲入亨廷顿病(HD)小鼠模型. *江苏科技信息*, 2018, 35: 24-9
- [25] Blum D, Chern Y, Domenici M, et al. The role of adenosine tone and adenosine receptors in Huntington's disease. *J Caffeine Adenosine Res*, 2018, 8: 43-58
- [26] Lazarus M, Huang ZL, Lu J, et al. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? *Trends Neurosci*, 2012, 35: 723-32
- [27] Wang YQ, Zhang MQ, Li R, et al. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Cur Neuropharmacol*, 2017, 16: 5-16
- [28] Yuan XS, Wang L, Dong H, et al. Striatal adenosine A_{2A} receptor neurons control active-period sleep via parvalbumin neurons in external globus pallidus. *eLife*, 2017, 6: 1-25
- [29] Fracp D, Spencer D. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol*, 2010, 32: 618-24
- [30] Gouder N, Jean-Marc F, Boison D, et al. Seizure suppression by adenosine A₁ receptor activation in a mouse model of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44: 877-85
- [31] Fang T, Dong H, Xu XH, et al. Adenosine A_{2A} receptor mediates hypnotic effects of ethanol in mice. *Sci Rep*, 2017, 7: 12678
- [32] Bosse KE, Ghoddoussi F, Eapen AT, et al. Calcium/calmodulin-stimulated adenylyl cyclases 1 and 8 regulate reward-related brain activity and ethanol consumption. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13: 396-407
- [33] Kaplan GB, Bharmal NH, Leite-Morris KA, et al. Role of adenosine A₁ and A_{2A} receptors in the alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol*, 1999, 19: 157-62
- [34] Naassila M, Ledent C, Daoust M, et al. Low ethanol sensitivity and increased ethanol consumption in mice lacking adenosine A_{2A} receptors. *J Neurosci*, 2002, 22: 10487-93
- [35] Hong SI, Kang S, Chen JF, et al. Indirect medium spiny neurons in the dorsomedial striatum regulate ethanol-containing conditioned reward seeking. *J Neurosci*, 2019, 39: 7206-17
- [36] Corbit L, Hong N, Janak P, et al. Habitual alcohol seeking: time course and the contribution of subregions of the dorsal striatum. *Biol Psychiatry*, 2012, 72: 389-95