

DOI: 10.13376/j.cblls/2021063

文章编号: 1004-0374(2021)05-0605-06

mGluRs调节皮层-纹状体突触可塑性与运动防治 帕金森病的研究进展

时凯旋¹, 牟彬¹, 曾卫¹, 侯莉娟^{2*}

(1 中国地质大学(北京)体育部, 北京 100083; 2 北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875)

摘要: 皮层-纹状体谷氨酸 (glutamate, Glu) 能通路的异常兴奋是帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的关键病理基础。代谢性谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 可通过调节突触前 Glu 释放和突触后传递调控皮层-纹状体突触可塑性, 是 PD 临床治疗的重要干预靶点。运动疗法作为 PD 康复的重要手段, 可显著减缓 PD 运动和认知的退变, 其机制可能与重塑皮层-纹状体突触结构与功能有关。该文就 mGluRs 调控皮层-纹状体通路 Glu 传导与运动防治 PD 的神经生物学机制等方面进行综述。

关键词: 帕金森病; 运动; 代谢性谷氨酸受体; 皮层-纹状体通路; 谷氨酸

中图分类号: R742.5 **文献标志码:** A

mGluRs-mediated plasticity of corticostriatal pathway and the progress on exercise prevention of Parkinson's disease

SHI Kai-Xuan¹, MOU Bin¹, ZENG Wei¹, HOU Li-Juan^{2*}

(1 College of P.E and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

2 Department of Physical Education, China University of Geosciences, Beijing 100083, China)

Abstract: Hyperexcitability in the corticostriatal glutamatergic pathway may play a pivotal role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) modulate glutamate transmission by both pre- and postsynaptic mechanisms, making them attractive targets for modifying pathological changes in the corticostriatal pathway. Exercise reportedly alleviates motor and cognitive dysfunction via inducing neuroplasticity in corticostriatal synaptic junction. Here, the mGluR-mediated glutamatergic transmission in corticostriatal pathway and the plasticity mechanism underlying behavioral improvement by exercise intervention was reviewed.

Key words: Parkinson's disease; exercise; mGluRs; corticostriatal pathway; glutamate

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种典型的神经退行性疾病, 运动和认知障碍是 PD 主要的临床症状^[1]。黑质-纹状体多巴胺 (dopamine, DA) 能通路损耗后, 皮层-纹状体谷氨酸 (glutamate, Glu) 能的过度传导介导的神经毒作用是加剧 PD 进程的关键病理基础^[2]。近年来研究证实, 皮层-纹状体结构与功能连接重塑是 PD 行为改善的重要作用^[3-5]。代谢性谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 是皮层-纹状体 Glu 能突触活性的关键调节蛋白, 已被证实参与 Glu 介导的兴奋性毒作用, 可能是调节纹状体神经元结构与功能可塑

性的靶点蛋白^[5]。

目前, PD 临床治疗干预手段较为单一, 主要采用药物和手术疗法, 但常伴随药物副作用和手术高风险的阻碍。运动疗法作为 PD 临床康复的重要补充疗法, 可显著改善 PD 患者的运动表现, 提高其生活自理能力^[6]。近年来, 运动防治 PD 的神经生物学机制成为康复医学关注的新方向, 动物实验

收稿日期: 2020-10-17; 修回日期: 2021-01-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(32000833); 中央高校基本科研项目(2652018282)

*通信作者: E-mail: houlj@bnu.edu.cn

研究发现,运动可促进纹状体神经元结构与功能可塑性,缓解皮层-纹状体通路Glu能的过度传导,改善PD模型大鼠行为和认知功能^[4-5],mGluRs对皮层-纹状体Glu能突触可塑性的调控可能是运动疗法康复PD的潜在机制。

1 mGluRs调节皮层-纹状体突触连接活性

Glu受体包括离子型谷氨酸受体(ionotropic glutamate receptors, iGluRs)和mGluRs。iGluRs又可以分为三种:AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)、NMDAR(*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR)和KAR(kainate receptor)。研究表明,iGluRs拮抗剂具有抗PD作用,但因该受体不具有特异性,其药物作用常伴有严重的副作用,影响了其在PD临床治疗中的应用^[7]。近年来,越来越多的人开始关注mGluRs,这类受体亚型在基底神经节的分布具有一定的规律及脑区选择性,常被作为兴奋或抑制同一类突触传导的干预因子。mGluRs的8个亚型可分为三组,分别分布于不同的脑区,第I组mGluRs(mGluR1/5)主要分布于皮层-纹状体、丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)-黑质网状部(substantia nigra pars reticulata, SNr)突触连接的后膜;第II组mGluRs(mGluR2/3)作为自身调节受体主要分布于皮层-纹状体、STN-SNr突触连接的前膜;第III组mGluRs(mGluR4/7/8)在皮层-基底神经节内分布较为广泛,一般位于突触前膜上^[8-10]。位于突触前膜的mGluRs可以作为异源性受体调控神经递质的释放,如图1所示,mGluR2/3与G蛋白相偶联,通过G蛋白亚单位作用于离子

通道和第二信使抑制皮层神经元兴奋性;mGlu1/5与磷脂酶C(PLC)偶联,激活PLC后促使磷脂酰肌醇(PI)水解生成三磷酸肌醇(IP3),使细胞内钙库释放 Ca^{2+} ,同时激活蛋白激酶C(PKC),从而调控AMPA的受体活性^[10]。

纹状体同时接受来自丘脑及广泛皮层的Glu能神经投射,并形成不同的神经控制环路,如:前额叶皮层投射Glu能神经纤维至纹状体的腹侧部是目标运动的脑内神经环路;感觉运动皮层与纹状体的背侧部神经元形成突触连接控制机体的习惯化运动^[11-12];来自丘脑的Glu能投射主要兴奋纹状体的腹中侧。皮层-纹状体突触连接中,mGluR2/3作为突触前异源性受体调节Glu释放,同时还作为自身受体抑制电压门控钙通道(VGCC)活化,抑制皮层Glu的传导,被认为是皮层-纹状体Glu能突触可塑性的上游调控靶点^[10]。皮层Glu释放后,快速激活纹状体中等多棘神经元(media spiny neurons, MSNs)树突棘膜中央的AMPA和NMDAR。mGluR1/5较多集中分布于突触后膜边缘区域且激活速度较慢,并受突触前Glu释放量的影响,可调节AMPA和NMDAR的活性,因此mGlu1/5是MSNs兴奋性与细胞生存的调节器^[9]。mGluRs在突触结构上的分布规律具有重要生物学意义,已经成为调控突触信息传递和功能可塑性的重要作用靶点。

2 mGluRs参与PD皮层-纹状体通路病理退变

2.1 mGluRs参与PD皮层-纹状体Glu能突触病理改变

PD病理状态下,mGluRs的mGlu1/5和mGluR2/3

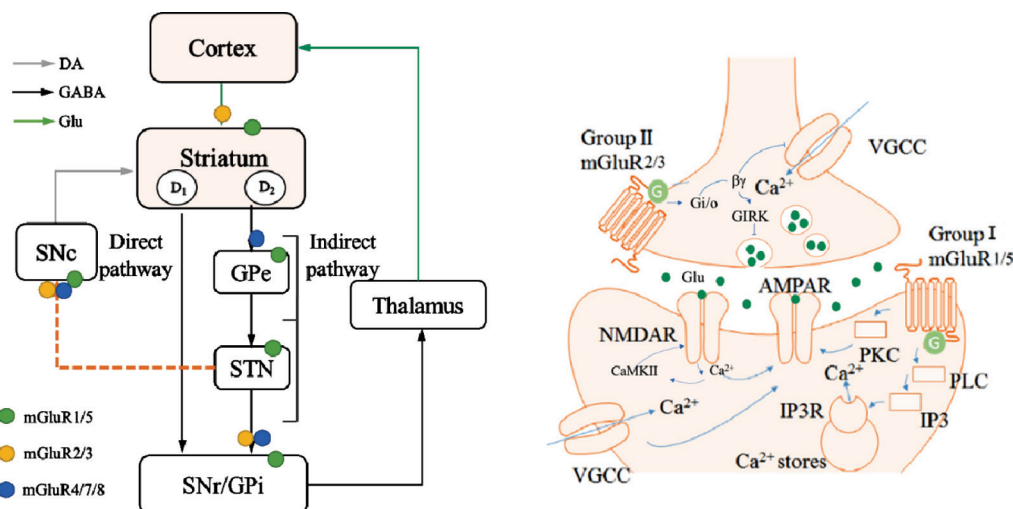


图1 mGluRs在皮层-基底神经节环路中的分布及对皮层-纹状体突触传导的调节

及 mGluR4 亚型的基因表达发生显著改变, 发生变化的区域主要存在于皮层 - 纹状体通路、黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc)- 苍白球通路及 STN, 其中皮层 - 纹状体通路和 STN 的 mGluR1/5 和 mGluR2/3 对 PD 的病理意义较大^[11-13]。基础研究表明, 超量 Glu 与 MSNs 细胞膜上的 iGluRs 结合后, 引起大量 Ca^{2+} 内流, 钙超载引发能量链的崩溃, 随后氧化应激效应诱发 MSNs 树突棘脱落^[12,14]。Glu 介导的兴奋毒作用是基底神经节过度兴奋的基础之一, 目前尚无直接证据表明 mGluRs 参与调节 Glu 的兴奋性毒作用, 但基础研究发现, PD 病理条件下 mGluR2/3 表达下调是纹状体胞外 Glu 浓度升高的重要原因, 而 mGluR1/5 上调与 MSNs 突触后膜兴奋性增强密切相关, 因此 mGluRs 异常表达可能加剧 Glu 介导的兴奋性毒作用^[14-15]。

离体脑片实验表明, Glu 兴奋性毒作用会引起纹状体 MSNs 树突棘大量脱落, 且剩余突触结构与功能亦产生病理性改变^[16]。毁损运动皮层区, 再给予 6-羟基多巴 (6-OHDA) 神经毒素后, 树突棘没有出现显著脱落现象, 证明运动皮层 Glu 传导异常是导致 MSNs 结构病理改变的主要原因; 而采用 mGluR2/3 激动剂后, 纹状体 MSNs 树突棘脱落情况显著减轻, 表明 mGluR2/3 参与了 Glu 对纹状体的兴奋毒作用^[17]。同时, 在晚期 PD 模型大鼠的纹状体中也检测到 mGluR5 表达水平上调, 且 mGluR5 水平与运动障碍严重程度呈正相关^[18]。

2.2 mGluRs是改善PD的新干预靶点

Pisani 等^[19]采用脑片膜片钳技术, 给予皮层 - 纹状体突触 mGluR2/3 激动剂, 发现可显著增加纹状体胆碱能神经元去极化时程, 引起长时程抑制; 联用 mGluR1/5 拮抗剂则可减轻皮层 - 纹状体突触后膜的兴奋性突触后电位 (excitatory postsynaptic potential, EPSP), 表明 mGluRs 受体表达水平对突触结构与功能的稳态起重要调控作用。

PD 病理条件下, 基底神经节内直接通路和间接通路兴奋 - 抑制失衡是导致 PD 运动徐缓、姿势不稳的主要病理机制, 其中 STN 的过度激活最早被发现并应用于临床的干预治疗。电生理研究表明, mGluR1/5 激动剂能促使 STN 的神经元快速去极化, 且与 STN 神经元放电频率的增加存在剂量依赖效应^[20]。突触前 mGluR2/3 作为自身调节受体, 被激活后可使突触后 EPSP 诱发减少, 抑制皮层 - 纹状体 Glu 能突触活性; 在纹状体中给予 mGluR1/5 激动剂可显著增加 MSNs 突触后膜 NMDAR 的内向电

流, 增加纹状体神经元的突触后兴奋性反应^[21-22]。药理学研究表明, mGluR2/3 的激动剂可显著降低 PD 模型损伤侧纹状体胞外 Glu 水平, 而 mGluR5 的拮抗剂可提升纹状体内 DA 含量^[22]。给予 mGluR2/3 激动剂或 mGluR1/5 拮抗剂均可减轻 PD 模型大鼠的运动症状, 如缓解肌僵直, 增加自主活动等; 其机制可能与调节 Glu 释放, 减轻纹状体神经元兴奋性, 降低间接通路的过度激活有关^[23-25]。

PD 一旦发病, DA 的损耗不能被逆转, 左旋多巴 (L-DOPA) 也因此成为控制和缓解 PD 运动障碍的临床常用药物, 但其药物作用有效期短且副作用大, 易引发异动症 (L-DOPA-induced dyskinesia, LID) 等并发症。有证据表明, LID 的产生是由于纹状体 DA 和 Glu 信号传导失衡造成的, 干预 Glu 相关受体可能是治疗 LID 的重要策略^[26-28]。目前, 动物实验证实激动 mGluR2/3 可保护纹状体 MSNs, 减轻 Glu 兴奋毒作用; 在临床试验中使用 mGluR5 拮抗剂能改善 LID 症状; 但同时, 也有研究证实 mGluR5 拮抗剂应用组也出现了相应的副作用, 不推荐 mGluR5 拮抗剂应用于常规治疗中^[29]。

3 mGluRs调节皮层-纹状体突触可塑性与运动康复PD的神经生物学机制

流行病学研究表明, 身体活动和体育锻炼与神经退行性疾病发病率呈显著负相关^[6]。运动疗法是 PD 临床康复的重要手段, 其疗效得到普遍认可, 但运动介导的神经康复机制尚不明确, 限制了运动处方的开发。初期探索多集中于运动对黑质 - 纹状体 DA 神经的保护作用, 研究结果发现早期运动干预可减缓黑质 - 纹状体 DA 能通路退行性病变的进程, 但并不能逆转该过程^[30]; 随着研究的深入, 发现运动介入时间和 PD 模型损伤程度不同, 运动对 DA 系统的影响也不尽相同^[31]。多数研究者认为, PD 病情晚期介入的运动干预虽能改善运动功能, 但对于黑质 - 纹状体 DA 能的退行病变没有显著影响, 这意味着可能存在其他代偿机制。Glu 兴奋性毒作用介导的纹状体树突棘的脱落在人体尸检和动物模型中均被证实, 皮层 - 纹状体 Glu 传导的可塑性改变成为运动防治 PD 机制研究追逐的新靶点^[6]。

3.1 皮层-纹状体Glu能传导与PD的运动防治

皮层 - 纹状体 Glu 通路是基底神经节信息输入的上游, 其突触信息传导对运动、认知和学习等多种高级功能有重要调节作用。PD 发生后, 皮层 - 纹状体 Glu 能通路的异常兴奋是纹状体 MSNs 结构与

功能紊乱的病理基础,推测通过抑制皮层-纹状体 Glu 能过度传导,降低 Glu 介导的神经毒作用,促进运动介导的神经保护作用,可能是运动防治 PD 的机制之一。研究发现,递增负荷的中高强度运动可上调 PD 小鼠 AMPAR 的 GluR2 亚基的表达水平从而增加 AMPAR 对 Ca^{2+} 的不通透性^[32],而运动干预可下调纹状体神经元膜上钙通道(主要为 CaV1.3 型)的表达及磷酸化水平^[33-35]。这意味着 Ca^{2+} 过度内流导致的胞内氧化应激效应被缓解,减轻了 Glu 介导的兴奋毒作用。此外,运动可以上调胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和谷氨酸转运体 1 (glutamate transporter 1, GLT-1) 的表达,加快纹状体胞外 Glu 的清除及重摄取,促进 DA 和 Glu 兴奋-抑制的平衡,这都为运动促进 MSNs 可塑性奠定了良好的基础^[36-38]。

MSNs 结构重塑是基底神经节执行皮层信息编码的重要保障。形态学研究也发现,运动干预可减少纹状体 MSNs 树突棘的脱落,改善存活的树突棘形态,促进树突棘可塑性产生^[33-34]。伴随着运动介导 MSNs 树突棘结构可塑性被证实,本课题组前期也探究了运动对皮层-纹状体 Glu 能突触功能活性的影响,发现运动干预可抑制纹状体神经元过度兴奋,减轻 Glu 能突触兴奋性,同时也推测 mGluRs 受体可能通过调节 Glu 释放和突触后兴奋性参与了这一过程^[39-40]。

3.2 mGluRs是运动重塑纹状体MSNs的作用靶点

PD 发病时,纹状体 DA 的损耗首先发生在背外侧部,此时感觉运动皮层-背外侧纹状体的习惯化控制神经通路受损,个体难以完成习惯化动作,这可能是个体步态异常的主要病理基础。与此同时,动作控制与执行依赖于前额叶皮层-背内侧纹状体的目标导向控制,这会导致两条平行通路的功能失衡,表现为运动迟缓等症状^[5]。运动技能再学习理论是制定 PD 临床神经康复策略的重要基础,通过“运动-认知”复合干预方案,促进运动控制由目标导向向习惯化运动转化,重塑皮层-纹状体通路功能是 PD 康复治疗的重要目标^[5]。

运动通过减轻 Glu 介导的兴奋毒作用重塑纹状体 MSNs 结构与功能是 PD 模型行为改善的重要机制之一。mGluRs 是调节 Glu 释放和突触后兴奋反应的重要蛋白,对突触可塑性至关重要。研究发现,运动通过上调 PD 大鼠 mGluR2/3 减轻皮层-纹状体突触前的 Glu 释放,同时下调突触后 mGlu5 表达从而抑制 Glu 与突触后蛋白的结合效应(包括

AMPA、NMDA 等)^[41]。mGluRs 表达的改变导致突触前后膜信息控制失衡是 Glu 介导兴奋性毒作用和纹状体神经元兴奋性增强的机制之一,运动干预上调 mGluR2/3 表达可能是纹状体胞外 Glu 水平降低和兴奋性毒作用减轻的重要原因,而 mGluR5 表达的下调可降低对纹状体神经元的兴奋输入,抑制间接通路的激活^[40,42-44]。mGluRs 是运动干预调节皮层-纹状体突触可塑性的分子靶点,而这与皮层-纹状体通路功能重塑密切相关,mGluRs 介导的纹状体神经元突触后兴奋性的降低对间接通路活性也有直接影响,这可能是运动改善 PD 模型大鼠行为功能的下游神经传导机制。

PD 病理状态下,Glu 能突触的异常兴奋传导是皮层-纹状体通路功能连接紊乱的结构基础,mGluRs 参与了该过程。本课题组前期通过计算神经信号振荡同步性量化分析皮层-纹状体之间的功能连接强度,发现运动干预可通过促进皮层-纹状体通路的功能连接可塑性从而改善 PD 大鼠行为功能,而 mGluR2/3 调控的 Glu 兴奋性传递参与了这一过程^[5],从 mGluRs 介导 Glu 能突触传导的角度阐释运动如何改善 PD 行为的报道尚处于空白,有待进一步研究。

4 小结

PD 条件下,皮层-纹状体的 mGluR2/3 表达下调,而 mGluR1/5 表达上调,可能是导致突触前、后膜“控制阀”作用失衡和突触活性改变的原因。mGluRs 已成为临床 PD 治疗新的干预靶点,已有的研究表明,运动干预显著上调 mGluR2/3 表达,同时下调 mGluR1/5 表达,减轻了 Glu 大量释放对纹状体神经元的兴奋性毒作用,促进了皮层-纹状体突触结构与功能连接的可塑性。mGluRs 在运动改善 PD 模型大鼠行为功能,重塑运动皮层-纹状体通路功能性连接方面起着重要的神经调节作用,从 mGluRs 介导 Glu 能突触传导可塑性层面阐释运动防治 PD 的神经生物学机制可能是未来研究的重要关注点。

[参 考 文 献]

- [1] 时凯旋,刘晓莉,乔德才.皮层-基底神经节环路功能性连接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
- [2] Mironova YS, Zhukova IA, Zhukova NG, et al. Parkinson's disease and glutamate excitotoxicity. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2018, 118: 50-4

- [3] 陈巍, 魏翔, 刘晓莉, 等. 运动对PD模型大鼠皮层-纹状体Glu能神经传递的影响. 北京体育大学学报, 2015, 38: 61-6
- [4] 时凯旋, 刘晓莉, 乔德才. 运动通过调节皮层-纹状体通路功能连接可塑性改善PD模型大鼠行为. 体育科学, 2020, 40: 49-58
- [5] Ferrazzoli D, Ortelli P, Madeo G, et al. Basal ganglia and beyond: the interplay between motor and cognitive aspects in Parkinson's disease rehabilitation. *Neurosci Biobehav R*, 2018, 90: 294-308
- [6] Intzandt B, Beck EN, Silveira CRA. The effects of exercise on cognition and gait in Parkinson's disease: a scoping review. *Neurosci Biobehav R*, 2018, 95: 136-69
- [7] Du JJ, Chen SD. Current nondopaminergic therapeutic options for motor symptoms of Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130: 1856-66
- [8] Stocchi F, Torti M, Fossati C. Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacol*, 2016, 17: 1889-902
- [9] Mahato PK, Ramsakha N, Ojha P, et al. Group I metabotropic glutamate receptors (mGluRs): ins and outs. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1112: 163-75
- [10] Perfilova VN, Tyurenkov IN. Glutamate metabotropic receptors: structure, localisation, functions. *Usp Fiziol Nauk*, 2016, 47: 98-112
- [11] Masilamoni GJ, Smith Y. Metabotropic glutamate receptors: targets for neuroprotective therapies in parkinson disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 38: 72-80
- [12] Ribeiro FM, Vieira LB, Pires RG, et al. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 179-91
- [13] Dickerson JW, Conn PJ. Therapeutic potential of targeting metabotropic glutamate receptors for Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2015, 2: 221-32
- [14] Pourmirbabaei S, Dolatshahi M, Rahmani F. Pathophysiological clues to therapeutic applications of glutamate mGlu5 receptor antagonists in levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 149-59
- [15] Jia YJ, Deng JH, Zhang WZ, et al. The role of group II metabotropic glutamate receptors in the striatum in electroacupuncture treatment of parkinsonian rats. *Cns Neurosci Ther*, 2017, 23: 23-32
- [16] Villalba RM, Mathai A, Smith Y. Morphological changes of glutamatergic synapses in animal models of Parkinson's disease. *Front Neuroanat*, 2014, 9: 117
- [17] Neely MD, Schmidt DE, Deutch AY. Cortical regulation of dopamine depletion-induced dendritic spine loss in striatal medium spiny neurons. *Neuroscience*, 2007, 149: 457-64
- [18] Pourmirbabaei S, Dolatshahi M, Rahmani F. Pathophysiological clues to therapeutic applications of glutamate mGlu5 receptor antagonists in levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 149-59
- [19] Pisani A, Bonsi P, Centonze D, et al. Targeting striatal cholinergic interneurons in Parkinson's disease: focus on metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 2003, 45: 45-56
- [20] Gross KS, Brandner DD, Martinez LA, et al. Opposite effects of mGluR1a and mGluR5 activation on nucleus accumbens medium spiny neuron dendritic spine density. *PLoS One*, 2016, 11: e0162755
- [21] Mariana TF, Ferreira DG, Batalha VL, et al. Age-related shift in LTD is dependent on neuronal adenosine A2A receptors interplay with mGluR5 and NMDA receptors. *Mol Psychiatr*, 2020, 25: 1876-900
- [22] Litim N, Morissette M, Thérèse DP. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: an update from the last 5 years of research. *Neuropharmacology*, 2017, 115: 166-79
- [23] Tan Y, Xu Y, Cheng C, et al. LY354740 reduces extracellular glutamate concentration, inhibits phosphorylation of Fyn/NMDARs, and expression of PLK2/pS129 α -synuclein in mice treated with acute or sub-acute MPTP. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 183
- [24] Iderberg H, Rylander D, Bimpisidis Z, et al. Modulating mGluR5 and 5-HT1A/1B receptors to treat L-DOPA-induced dyskinesia: effects of combined treatment and possible mechanisms of action. *Exp Neurol*, 2013, 250: 116-24
- [25] Levandis G, Bazzini E, Armentero MT, et al. Systemic administration of an mGluR5 antagonist, but not unilateral subthalamic lesion, counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2008, 29: 161-8
- [26] Gunasingh JM, Yoland S. Metabotropic glutamate receptors: targets for neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 38: 72-80
- [27] Sebastianutto I, Cenci MA. mGlu receptors in the treatment of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 38: 81-9
- [28] Iderberg H, Rylander D, Bimpisidis Z, et al. Modulating mGluR5 and 5-HT1A/1B receptors to treat L-DOPA-induced dyskinesia: effects of combined treatment and possible mechanisms of action. *Exp Neurol*, 2013, 250: 116-24
- [29] Wang WW, Zhang XR, Zhang ZR, et al. Effects of mGluR5 antagonists on Parkinson's patients with L-dopa-induced dyskinesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 262
- [30] Churchill MJ, Pflibsen L, Sconce MD, et al. Exercise in an animal model of Parkinson's disease: motor recovery but not restoration of the nigrostriatal pathway. *Neuroscience*, 2017, 359: 224-47
- [31] Zigmund MJ, Smeyne RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work? *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: S123-7
- [32] VanLeeuwen JE, Petzinger GM, Walsh JP, et al. Altered AMPA receptor expression with treadmill exercise in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 650-68
- [33] 陈巍, 时凯旋, 刘晓莉. 运动干预通过纹状体MSNs结构可塑性改善PD模型大鼠行为功能. 中国运动医学杂志,

- 2015, 34: 228-34
- [34] Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2014, 63: 201-9
- [35] Kintz N, Petzinger GM, Akopian G, et al. Exercise modifies α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor expression in striatopallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *J Neurosci Res*, 2013, 91: 1492-507
- [36] 时凯旋, 刘晓莉, 闫开龙, 等. 跑台运动通过增强星形胶质细胞Glu的摄取转运功能改善PD模型大鼠运动功能. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 53: 120-6
- [37] Dutra MF, Jaeger M, Ilha J, et al. Exercise improves motor deficits and alters striatal GFAP expression in a 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2012, 33: 1137-44
- [38] Tillerson JL, Cohen AD, Philhower J, et al. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine. *J Neurosci Res*, 2001, 21: 4427-35
- [39] Shi KX, Liu XL, Qiao DC, et al. Effects of treadmill exercise on spontaneous firing activities of striatal neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Motor Control*, 2017, 21: 58-71
- [40] Chen W, Qiao DC, Liu XL, et al. Treadmill exercise improves motor dysfunction and hyperactivity of the corticostriatal glutamatergic pathway in rats with 6-OHDA-induced Parkinson's disease. *Neural Plasticity*, 2017, 2017: 2583910
- [41] Shi KX, Liu XL, Hou LJ, et al. Effects of exercise on mGluR-mediated glutamatergic transmission in the striatum of hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett*, 2019, 705: 143-50
- [42] Chen P, Li XD. Study on effect of striatal mGluR2/3 in alleviating motor dysfunction in rat pd model treated by exercise therapy. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 255
- [43] Hou LJ, Chen W, Liu XL, et al. Exercise-induced neuroprotection of the nigrostriatal dopamine system in parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 358
- [44] Garcia PC, Real CC, Britto LR. The impact of short and long-term exercise on the expression of Arc and AMPARs during evolution of the 6-hydroxy-dopamine animal model of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*, 2017, 61: 542-52