

DOI: 10.13376/j.cblls/2023078

文章编号: 1004-0374(2023)05-0678-11

# 去甲肾上腺素通路的研究进展及其在迷走神经电刺激改善难治性癫痫学习记忆中的潜在作用

王君<sup>1</sup>, 魏景宽<sup>2\*</sup>, 戚仁莉<sup>1</sup>, 白莹莹<sup>3</sup>, 裴鸿龙<sup>1</sup>, 余化霖<sup>1\*</sup>

(1 昆明医科大学第一附属医院微创神经外科, 昆明 650032; 2 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 昆明 650500; 3 昆明医科大学第六附属医院检验科, 玉溪 653100)

**摘要:** 迷走神经电刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 对无法手术的耐药难治性癫痫患者能起到较好的抗癫痫效果, 目前已被美国 FDA 批准用于耐药难治性癫痫的临床辅助性治疗。VNS 的抗癫痫作用可长期维持, 且治疗效果随刺激时间的延长而增加。有研究发现, VNS 在减少癫痫发作的同时, 还能改善癫痫患者的情绪状态, 提高患者的认知能力。去甲肾上腺素能系统参与突触可塑性调节。本文综述了 VNS 改善难治性癫痫患者学习记忆能力的研究进展, 重点讨论了去甲肾上腺素能系统调控突触可塑性变化的相关信号通路, 提出 VNS 激活去甲肾上腺素能系统从而改善患者学习记忆的潜在可能性, 为临床癫痫治疗提供新的靶点和思路。

**关键词:** 癫痫; 迷走神经电刺激 (VNS); 去甲肾上腺素能系统;  $\beta$ -肾上腺素受体;  $\alpha$ -肾上腺素受体

**中图分类号:** Q42; R742.1 **文献标志码:** A

## Research progress of norepinephrine pathway and its potential role in vagus nerve stimulation-improved learning and memory in refractory epilepsy

WANG Jun<sup>1</sup>, WEI Jing-Kuan<sup>2\*</sup>, QI Ren-Li<sup>1</sup>, BAI Ying-Ying<sup>3</sup>, PEI Hong-Long<sup>1</sup>, YU Hua-Lin<sup>1\*</sup>

(1 Department of Minimally Invasive Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2 Institute of Primate Translational Medicine, State Key Laboratory of Nonhuman Primate Biomedical Sciences, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 3 Department of Laboratory Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi 653100, China)

**Abstract:** Vagus nerve stimulation (VNS) has shown an obvious anti-epileptic effect on patients with drug-resistant refractory epilepsy (DRE) and has been approved by the US FDA to clinically treat DRE as a supplementary approach. The antiepileptic effect of VNS could be maintained for a long time and strengthened by increasing the duration of electrical stimulation. More and more studies have shown that VNS not only reduces seizures but also improves the emotional state and cognition of epileptic patients. The norepinephrine (NE) system is involved in synaptic plasticity regulation. In this review, we summarize the recent progress of VNS in improving the learning and memory ability of DRE patients and introduce the main signaling pathways of the NE system in regulating synaptic plasticity. Further, we propose a potential possibility of improving learning and memory by activating the

收稿日期: 2022-12-02; 修回日期: 2023-01-19

基金项目: 国家重点研发计划干细胞专项(2018YFA0108503); 云南省基础研究计划面上项目(202101AT070278); 云南省卫生健康委员会名医专项云南省“高层次人才培养支持计划”(KYRLMY20200026); 云南省神经系统疾病临床医学研究中心基于脑血管疾病及认知功能障碍的相关研究(202002AA100204); 云南省卫生健康委员会科技人才与平台计划(202105AC160029)

\*通信作者: E-mail: weijk@lpbr.cn (魏景宽); yuhualin308@126.com (余化霖)

NE system in DRE patients after VNS treatment, which provides a new target and thinking basis for clinical epilepsy treatment.

**Key words:** epilepsy; vagus nerve stimulation (VNS); norepinephrine system;  $\beta$ -adrenergic receptors;  $\alpha$ -adrenergic receptors

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 在我国的患病率为 0.5%~1.0%<sup>[1]</sup>。癫痫的主要致病因素包括遗传、基因突变、肿瘤、畸型和炎症等, 其组织病变通常起源于大脑颞叶区域。目前药物治疗是医治癫痫的最主要办法, 通常使用的抗癫痫药物有钠离子通道阻滞剂(卡马西平)、钙离子通道阻滞剂(拉莫三嗪)、钾离子通道激动剂(瑞替加宾)等, 用于抑制癫痫发作。临床上, 应用选择正确且能耐受的两种抗癫痫药物(单药或联合用药)治疗后仍未能达到持续无发作的, 称为“难治性(抗药性)癫痫”。难治性癫痫约占癫痫患者的 20%~30%。对于难治性癫痫, 通常只能采用手术切除致痫灶的方法减少癫痫发作。但是, 对于多灶性癫痫或全身性癫痫, 以及致痫灶位于无法切除的大脑主要功能区域时, 目前临床上并没有很好的治疗方法。

迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)通过对迷走神经(颈部)施加持续性电刺激达到减少癫痫发作的作用, 是对无法手术的难治性癫痫的一种辅助治疗方式。对癫痫患者的疾病表型追踪研究发现, 癫痫发作不仅引起患者短时间剧烈抽搐和意识丧失, 癫痫反复发作还会导致颞叶内侧核团, 如海马、杏仁核等结构发生重大改变, 导致患者认知和情绪障碍<sup>[2]</sup>。在临床上, VNS除了能抗癫痫发作, 还具有显著的认知功能改善效果。一项 VNS 治疗癫痫患者的临床研究发现, 经过 VNS 治疗后, 患者生活质量指标(医生评估)如警觉性、发作后状态、簇性癫痫发作、情绪变化、语言交流、学业/专业成就、记忆等方面有所改善, 这些指标提示 VNS 提高了患者的认知能力<sup>[3]</sup>。同样, 另一项临床研究对 VNS 的疗效进行了评估, 发现 VNS 可有效减少癫痫发作频率、持续时间和严重程度以及抗癫痫药物的用量, 改善患者的生活质量<sup>[4]</sup>。

目前, VNS 治疗改善癫痫患者认知功能的具体作用机制还没有被广泛研究和总结。癫痫患者学习记忆能力的减退、注意力分散等认知功能障碍与大脑神经元之间突触连接强度的改变有关<sup>[5]</sup>。突触可塑性是指组成神经系统的基本单位——神经元之间信息传递效能的可调节性。突触可塑性是记忆

产生与储存的基础, 与认知能力的建立关系密切<sup>[6]</sup>。在电生理学检测中, 突触效能的长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触传递效率提高的表现形式之一, 是研究学习记忆的主要方法。去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)是一种儿茶酚胺类神经递质, 在中枢系统内广泛分布, 可调节多种大脑功能, 如注意力、睡眠和觉醒、学习和记忆等<sup>[7]</sup>。兴奋性和抑制性神经递质相对失衡、神经递质激活的受体和离子通道功能紊乱是癫痫发作的重要诱因<sup>[8]</sup>。本文讨论了 VNS 抗癫痫和改善认知的作用机制, 重点介绍了 NE 系统调控突触可塑性变化的相关信号通路的最新研究进展, 从中推测出 NE 系统可能参与了 VNS 改善难治性癫痫学习记忆的作用。

## 1 迷走神经电刺激改善难治性癫痫的学习记忆

VNS 手术是在患者左上胸廓区域植入电脉冲发生装置, 与放置在左侧颈部迷走神经周围的螺旋状电极相连, 定期发送间歇性电脉冲来刺激迷走神经的治疗方法。有研究显示, 植入该装置后 24 到 48 个月, 63% 的患者癫痫发作频率降低  $\geq 50\%$ , 8.2% 的患者完全无癫痫发作<sup>[9]</sup>。VNS 的抗癫痫疗效一般在第 6 个月达到最佳, 患者的癫痫发作频率显著降低<sup>[10]</sup>。研究人员发现, 通过 VNS 能够改变海马中兴奋性突触的蛋白质组学表达, 并可通过调节海马神经元突触可塑性显著增强人类患者和大鼠模型的学习记忆行为<sup>[11-12]</sup>。

## 2 迷走神经与去甲肾上腺素能系统的结构关系

由于迷走神经传入通路与大脑中传递 NE 的结构之间已建立的联系, 以及 NE 在抗癫痫中的作用, NE 系统被认为是 VNS 作用机制中的主要参与者<sup>[13]</sup>。

### 2.1 迷走神经的功能解剖

迷走神经为第 10 对脑神经, 是脑神经中最长且分布最广的一对, 含有感觉、运动和副交感神经纤维。迷走神经为混合神经, 含有 4 种纤维成分。有研究表明, 尽管纤维口径的分布有所不同, 但小鼠、猪和人类的颈迷走神经中有髓鞘纤维的总体百分比相当<sup>[14]</sup>。因此, 在动物和人类之间进行研究、

转换结果是有可能的。根据功能特性,迷走神经可以分为3类:a纤维、b纤维和c纤维<sup>[15-16]</sup>。迷走神经纤维与位于脑髓质的4个核相连:三叉神经脊束核、孤束核(nucleus of the solitary tract, NST)、疑核(nucleus ambiguus, NA)、迷走神经背核(dorsal nucleus of vagus nerve, DMV)。

## 2.2 迷走神经与孤束核的联系

NST是一个大型核复合体。在人类和实验哺乳动物中,NST接收的是单束的输入,从脑桥尾侧的面核延伸到脊髓连接。在成人的大脑中,输入传入的纤维将内脏、躯体感觉和味觉信息从周围器官的受体传递到中枢神经系统,最后在NST结束<sup>[17]</sup>。迷走神经可通过NST将感觉信息投射到NE和5-羟色胺(5-HT)系统,这些系统与情绪、焦虑、情感和癫痫活动的调节有关。

## 2.3 孤束核与蓝斑的联系

蓝斑(locus coeruleus, LC)位于第四脑室底部,是位于脑干的一个神经核团。VNS和LC之间有着紧密的联系,当LC损伤时,VNS的抗惊厥作用随之被阻断<sup>[18]</sup>。LC神经元损伤能够将偶发性癫痫转变为癫痫持续状态,这种癫痫发作的调控可能与LC通过调节突触可塑性和记忆而影响皮层兴奋性的活动有关<sup>[19-20]</sup>。这种LC调节的突触可塑性可能支持了VNS的抗抑郁、认知增强、记忆改善的作用。LC在中枢神经系统内的投射较广,其目标区域有脊髓、小脑、下丘脑、丘脑的中继核团、杏仁核、端脑基底部,以及大脑皮质。这些神经联系特别是海马内的连接,强烈地调节着突触强度和神经网络生理,从而引起学习、记忆、注意力和知觉发生重大改变<sup>[21]</sup>。NE是海马突触可塑性的重要调节物质,影响着LTP<sup>[22]</sup>。NTS和LC之间的联系是通过两条途径进行的:兴奋性途径(副巨细胞核)和抑制性途径(下舌前核)<sup>[23-24]</sup>。LC激活的去甲肾上腺素能系统在调节和指导海马突触效能的变化中起着关键作用。LC对兴奋性的刺激反应是释放NE,LC的激活引起海马的学习增强,并且以长时程抑制(long term depression, LTD)和LTP的形式促进突触可塑性,这与空间学习有关<sup>[21]</sup>。

## 3 迷走神经电刺激激活去甲肾上腺素能系统

NE是一种儿茶酚胺类神经递质,在中枢系统内广泛分布,可调节多种大脑功能,如注意力、睡眠和觉醒、学习和记忆等<sup>[7]</sup>。研究发现,健康大鼠

VNS后海马NE浓度会短暂升高,且NE升高水平与VNS的刺激强度正相关<sup>[25]</sup>。VNS可诱导NE的大量释放,一方面起到抗癫痫发作的作用,另一方面可通过VNS激活LC-NE系统并作用于 $\beta$ -肾上腺素能受体( $\beta$ -ARs),诱导长期的可塑性变化和恢复大脑正常认知功能<sup>[21, 26-27]</sup>。

## 4 去甲肾上腺素能系统相关的学习记忆调节通路

NE是哺乳动物大脑中一种重要的神经调节剂,它调节多种大脑功能,如注意力、感知、觉醒、睡眠、学习和记忆。LC释放的NE可能产生不同的作用,主要取决于其靶神经元上存在的受体类型<sup>[28]</sup>。NE是去甲肾上腺素能受体的内源性配体,通过G蛋白偶联受体发挥作用,根据各种受体亚型可激活不同的下游信号通路,这些受体可大致分为 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 肾上腺素能受体。在大鼠海马处使用选择性 $\alpha 2$ 肾上腺素受体拮抗剂后,可阻断VNS的癫痫抑制作用<sup>[29]</sup>。哺乳动物海马受到去甲肾上腺素能神经支配并在海马神经元表达 $\beta$ -ARs。已知 $\beta$ -ARs在LTP的门控诱导中发挥重要作用,与学习记忆密切相关<sup>[30]</sup>。

### 4.1 $\beta$ -肾上腺素受体对突触可塑性的调节

海马神经元表达 $\beta$ -ARs,它与NE结合,对诱导持久性的突触电位至关重要,并可通过LTP表现出来。LTP是突触可塑性研究中最广泛的表现形式,是学习记忆的一种生理模型。在哺乳动物的海马体中,LTP对于脑内新记忆的产生至关重要并且与空间、学习和记忆相关<sup>[31]</sup>。LTP是哺乳动物大脑中记忆储存的主要候选突触机制。有研究表明,当NE减少或被阻断与 $\beta$ -ARs结合后,海马的记忆功能会受到损伤<sup>[32-33]</sup>。当 $\beta$ -ARs阻断剂普萘洛尔(心得安)被注入啮齿动物的海马体后,空间记忆和长期(而非短期)情境性恐惧记忆受到抑制。但在刺激LC或海马内注射NE后, $\beta$ -肾上腺素能受体激活,可促进联想记忆和空间记忆的恢复<sup>[34-35]</sup>。在海马内输注 $\beta$ -ARs激动剂异丙肾上腺素(ISO)后,NE基因敲除小鼠的记忆功能可得到改善<sup>[36]</sup>。去甲肾上腺素能受体的激活对海马CA1区锥体细胞的LTP诱导的影响已在Schaeffer侧支(SC)纤维突触上被广泛研究。在这些突触中,重复的高频刺激(HFS)诱导依赖记忆相关蛋白合成的突触,其强度的增强可持续3h或以上,这种依赖于局部相关蛋白合成的LTP

形式, 通常被称为 L-LTP 且与海马的长久记忆的形成相关<sup>[37-39]</sup>。但在  $\beta$ -ARs 被激活的情况下, 仅需通过较弱的刺激方式便可有效促进 LTP 的诱导<sup>[40-41]</sup>。从中可得出结论,  $\beta$ -ARs 的激活降低了 LTP 诱导的阈值, 从而可通过较弱的刺激模式诱导出 LTP, 也可以促进 L-LTP 的诱导。在海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 中注射微量  $\beta$ -ARs 拮抗剂心得安可抑制主动回避行为, 而局部注射 ISO 促进主动回避行为, 这些行为变化与 DG 区域谷氨酸水平和 fEPSP 振幅的改变有关, LTP 被认为是学习依赖的<sup>[42]</sup>。

#### 4.1.1 PKA通路

NE 作用于  $\beta$ -肾上腺素受体, 并通过 G 蛋白偶联受体发挥作用。而海马锥体细胞和齿状回颗粒细胞表达的是所有 4 种受体亚型 ( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$  和  $\beta 2$ -ARs)<sup>[43-44]</sup>。NE 作用于  $\beta$ -ARs 上, 通过激活 Gs 型 G 蛋白, 然后刺激腺苷酸环化酶 (AC), 使环磷酸腺苷 (cAMP) 合成增加。cAMP 通过 Rap1 (GTP 酶) 和 B-Raf (蛋白激酶) 激活蛋白激酶 (PKA), 并间接激活胞外信号调节蛋白激酶 (ERK)<sup>[45]</sup>; 且钙与 cAMP 协同激活 ERK, 同时与时间刺激模式有关<sup>[46]</sup>。ERK 通过控制 L-LTP 所需蛋白的转录和翻译参与 L-LTP 的诱导<sup>[47]</sup>。研究表明, PKA 和 ERK 在许多生物的长期记忆形成和突触可塑性中都起着关键性作用, 并且在  $\beta$ -ARs 激活的记忆增强效应中具有关键作用<sup>[48-49]</sup>。而  $\beta$ -ARs 的直接下游信号靶点之一是抑制剂 1 (inhibitor-1, Inh-1)。PKA 可将 Inh-1 磷酸化, 磷酸化的 Inh-1 可抑制蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PP1) 的表达, PP1 的作用是脱磷酸化在 LTP 诱导中具有重要作用的突触蛋白 (CaMKII、NMDAR、AMPA、Stargazin 和  $\beta 2$ -Ars)。而当  $\beta$ -ARs 被激活时, PP1 的表达受到抑制, 突触可塑性相关蛋白表达增加<sup>[50-51]</sup>。PP1 对突触传递和可塑性的调控至关重要<sup>[52]</sup>。PP1 主要是负责丝氨酸或苏氨酸上大部分的脱磷酸化反应<sup>[53]</sup>。AMPA 和 NMDAR 有许多磷酸化位点, 这些位点可能受到 PP1 的直接去磷酸化, 影响基础突触传递。对于 AMPA, PP1 通过在 GluA2 Ser880 位点去磷酸化来增加突触传递<sup>[54]</sup>。对于海马神经元中的 NMDAR, GluN2B 亚基的 Ser1303 和 Ser1480 为 PP1 的去磷酸化作用位点<sup>[55]</sup>。

##### 4.1.1.1 PKA-NMDAR

NMDAR 对增强 LTP 具有关键作用。NMDAR 由四个亚基组成: 两个必需的 GluN1 亚基和两个附加的 GluN2A、2B、2C 或 2D 亚基<sup>[56]</sup>。而在海马和

其他前脑区域, 基本上所有的 NMDAR 都是含有 GluN1 亚基、GluN2A 和 (或) GluN2B 亚基的异二聚体或三聚体<sup>[57]</sup>。AMPA 是纯配体门控的, 而 NMDAR 不仅是直接配体门控的, 而且通过  $Mg^{2+}$  离子对膜去极化来缓解孔阻塞而间接调节电压门控<sup>[58]</sup>。当 NE 作用于  $\beta$ -ARs 上, PKA 通路被激活, 从而导致 NMDAR 上的 GluN1、GluN2A、GluN2B 亚基都被磷酸化<sup>[59]</sup>, 对 NMDAR 上的离子通道具有促进作用。激活的 PKA 也增强了 NMDAR 上离子通道的  $Ca^{2+}$  通透性<sup>[60]</sup>。除了直接影响 PKA 介导的 NMDAR 离子通道门控和通透性外,  $\beta$ -ARs 还可以通过增强活性突触的膜去极化来促进 NMDAR 激活, PKA 磷酸化并抑制树突棘中存在的 Kv4.2 和 SK2 型钾通道, 从而通过促进突触膜的去极化来增强 NMDAR 的激活<sup>[61]</sup>。后续的研究也表明, SK 通道的激活增强强烈抑制了腹侧 SC 突触处的 NMDAR 激活<sup>[62]</sup>, 而阻断 SK 通道可恢复细胞兴奋性并增强 LTP<sup>[63]</sup>。之后的研究发现, GluN2B 的作用对突触可塑性可能更加重要,  $\beta$ -ARs 的激活使 NMDAR 亚基 GluN2B 的 C 末端尾部的丝氨酸残基 1166 (Ser1166) 磷酸化, Ser1166 是 PKA 磷酸化的直接分子和功能靶点, 使树突中的 NMDAR 依赖性钙离子通道通透性升高, 对于突触中 NMDAR 介导的  $Ca^{2+}$  信号传导至关重要<sup>[64]</sup>。PKA 介导的信号可调节 NMDAR 的离子门控通道和通透性。但也有研究表明, 小鼠海马 CA1 神经元中突触 GluN2A-NMDAR 的表达升高会损害长期突触可塑性以及学习和记忆功能<sup>[65]</sup>。

##### 4.1.1.2 PKA-AMPA

AMPA 是基础条件下在中枢神经系统中快速兴奋性谷氨酸神经传递的主要介质。因其快速动力学, 在毫秒间的开放和关闭, AMPA 通过  $Na^+$  内流快速去极化突触后膜, 从而在突触前和突触后神经元之间高保真地传递信号。AMPA 受体由 4 种蛋白亚基组成, 分别是 GluA1、GluA2、GluA3 和 GluA4<sup>[56]</sup>。但在海马上, 有 80% 以上的 AMPA 含有 GluA1 和 GluA2 亚基的异聚受体, 其余的基本上都含有 GluA2 和 GluA3 亚基<sup>[66]</sup>。超分辨率成像技术显示, 单个海马突触包含 20~100 个 AMPA, 它们被组织成不同的纳米簇, 其中包含 20~40 个受体, 从而控制突触强度<sup>[67]</sup>。AMPA 上也有 PKA 磷酸化的位点, 当  $\beta$ -ARs 激活后, PKA 磷酸化 AMPA 来调控其功能, 从而增强 LTP。研究发现, AMPA 上 PKA 磷酸化的唯一位点是 GluA1 蛋白亚基 C 端

结构域的 Ser845<sup>[68-70]</sup>。但当  $\beta$ -ARs 激活时, 诱导的 cAMP-PKA 信号也可以将含 GluA3 的受体招募到突触中以增加突触强度, 参与这一机制的 PKA 的特定磷酸化靶点仍有待确定<sup>[71]</sup>。通过支架蛋白 PSD-95 和跨膜 AMPAR 调节蛋白 (TARPs) 介导的蛋白相互作用,  $\beta$ 2-肾上腺素能受体 ( $\beta$ 2-AR)、Gs 蛋白、AC、PKA、含 GluA1 亚基的 AMPAR、AMPA 相关蛋白 Stg (stargazin) 和 AKAPS 形成信号复合物<sup>[72]</sup>。AC 和 PKA 被激酶锚定蛋白 (AKAPs) 招募到该复合物中<sup>[73]</sup>。PSD-95 及其同系物通过 PDZ 结构域将  $\beta$ 2-AR 连接到 GluA1-stargazin 复合物以磷酸化 Ser845。AMPA 复合物可能是治疗与 NE- $\beta$ 2-AR 信号调节异常相关的疾病的药理学靶点<sup>[74]</sup>。AMPA 复合物对于 AMPAR 磷酸化和促进诱导 LTP 都是至关重要的。AMPA 磷酸化在通过情绪唤起增强记忆形成以及  $\beta$ -ARs 调节 LTP 中起着关键作用<sup>[75]</sup>。NE 作用于  $\beta$ -ARs, 使 GluR1 磷酸化, 促进了含 GluR1 的 AMPAR 的突触传递, 降低了 LTP 的阈值, 这种分子机制对于情绪通过 NE 调节 AMPA 受体来增强学习和记忆能力至关重要<sup>[75]</sup>。在拟磷突变小鼠体中, Ser845 和 Ser831 被天门冬氨酸取代以模拟磷酸化时, 诱导 LTP 增强<sup>[76]</sup>。同时也有研究发现, 在海马体中, AMPA GluA1 亚基 Ser845 处的磷酸化水平极低<sup>[77]</sup>。使用基因敲除小鼠检测发现, GluA1 和 GluA2 的 AMPAR C 端结构域 (C-terminal domain, CTD) 在学习和记忆中发挥着不同的作用<sup>[78]</sup>。

#### 4.1.2 ERK 通路

PKA 通路为目前研究较多且典型的信号通路, 而  $\beta$ -ARs 激活可能参与其他的下游信号通路, 这些信号通路对 LTP 的调节也有促进作用。当  $\beta$ -ARs 被激活后, 可激活海马神经元中的 ERK, 并将细胞表面信号转化为对细胞内转录的调节, 进而调节海马神经元的兴奋性<sup>[79]</sup>。有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 的磷酸化可调节 LTP<sup>[80]</sup>。当  $\beta$ -ARs 被激活时, 可激活 ERK 依赖的  $\beta$ -抑制蛋白 2, 此蛋白与学习记忆也具有相关性<sup>[81]</sup>。在  $\beta$ -ARs 激活下, ERK 也可激活由多种时间刺激模式产生的 L-LTP<sup>[46]</sup>, 但目前对此通路的研究还不够充分。

#### 4.1.3 突触相关蛋白合成的调控

通过  $\beta$ -ARs 的激活来调控相关蛋白质的合成也有助于增强 LTP。LTP 相关蛋白质合成的关键调节因子是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR), 它通过

促进蛋白质合成机制中特定组分的合成来调节翻译。两个关键的蛋白激酶 ERK 和 mTOR 参与真核生物起始因子 4F (eIF4F) 复合物的形成<sup>[82]</sup>, eIF4F 起始复合物由起始因子 eIF4A、4E 和 4G 组装而成, 参与蛋白质合成的调控<sup>[83-84]</sup>。研究发现, NE 介导的 LTP 的降低是通过抑制 mTOR 和 cAMP (Epac) 激活的转换蛋白来实现的, 而不是通过 PKA<sup>[85]</sup>。

#### 4.2 $\alpha$ -肾上腺素受体对突触可塑性的调节

$\alpha$ -肾上腺素受体 ( $\alpha$ -ARs) 包括  $\alpha$ 1-ARs 和  $\alpha$ 2-ARs, 已知它们各有三种亚型 ( $\alpha$ 1A、 $\alpha$ 1B、 $\alpha$ 1D、 $\alpha$ 2A、 $\alpha$ 2B、 $\alpha$ 2C)<sup>[86]</sup>。 $\alpha$ 1-ARs 主要位于突触后, 而  $\alpha$ 2-ARs 位于突触前和突触后<sup>[87]</sup>。海马  $\alpha$ -ARs 对空间学习记忆能力可产生一定的影响, 在背侧海马 CA1 区注射微量  $\alpha$ -ARs 激动剂 / 拮抗剂可影响大鼠的水迷宫行为学结果<sup>[88]</sup>。如前所述, 以前的大多数研究都认为  $\beta$ -ARs 是唯一介导 NE 影响长期突触可塑性的受体, 但后续有许多研究表明  $\alpha$ -ARs 对 LTP 与 LTD 的调节也至关重要。利用  $\alpha$ 1-ARs 转基因小鼠 (CAM) 发现, 长期刺激  $\alpha$ 1-ARs 可改善海马突触可塑性和小鼠的认知功能、情绪和寿命<sup>[89]</sup>。在大鼠海马 DG 中,  $\alpha$ 1-ARs 参与了主动回避学习期间的 LTP 调节<sup>[90]</sup>。而 LTD 也是突触可塑性的重要形式之一, 并且与学习记忆存在密切的关系, 突触强度的降低通过增加突触存储信息的灵活性, 有助于学习和记忆功能<sup>[91]</sup>。在前额叶皮层 (PFC) 中, NE 通过  $\alpha$ 1-ARs 和  $\alpha$ 2-ARs 来诱导 LTD, 而不是  $\beta$ -ARs<sup>[92]</sup>。使用神经毒素 DSP-4 将 NE 作用阻断后, 可利用  $\alpha$ 1-ARs 激动剂成功诱导 LTD<sup>[93]</sup>。

##### 4.2.1 $\alpha$ 1-肾上腺素受体

$\alpha$ 1-ARs 是 G 蛋白偶联受体, 通过结合 NE 来调节交感神经系统。 $\alpha$ 1-ARs 在调节突触效能、短期和长期突触可塑性及其对不同记忆类型的调节中起到重要作用<sup>[86]</sup>。已知  $\alpha$ 1-ARs 有三种亚型 ( $\alpha$ 1A、 $\alpha$ 1B、 $\alpha$ 1D), 它们在神经传导和认知功能中发挥着不同的作用<sup>[86]</sup>。在  $\alpha$ 1-ARs 三个亚型中,  $\alpha$ 1A、 $\alpha$ 1B 均表达于杏仁核、海马、小脑、皮质、下丘脑、中脑和脊髓区域<sup>[94]</sup>,  $\alpha$ 1-ARs 通过激活突触前和突触后 PKC 依赖机制促进 mPFC (内侧前额叶皮层) 锥体细胞的兴奋性突触传递<sup>[95]</sup>。 $\alpha$ 1-ARs 通常与 Gq 蛋白偶联, 激活细胞膜上的磷脂酶 C (PLC), 使细胞膜上的 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2) 水解成 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP3) 和二酰基甘油 (DAG) 两个第二信使, IP3 与内质网上的 IP3 配体门钙通道结合, 开

启钙通道,使胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高。DAG 结合于细胞膜上,可活化与细胞膜结合的 PKC。PKC 以非活性形式分布于细胞质中,当细胞受到刺激后,产生 IP<sub>3</sub>,使  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高,PKC 转位到质膜内表面,被 DAG 活化<sup>[96]</sup>。 $\alpha 1$ -ARs 可激活 PKC 通路来增加大鼠视觉皮层锥体神经元的放电频率<sup>[97]</sup>。 $\alpha 1$ -ARs 通过激活突触前和突触后 PKC 依赖机制促进 mPFC 锥体细胞中的兴奋性突触传递<sup>[97]</sup>。而 mPFC 是一个广泛相互联系的区域,对认知功能的许多方面都有着至关重要的作用,包括“执行”功能,如决策、工作记忆和注意力控制、情绪反应的适应以及在长期记忆中的作用<sup>[99]</sup>。海马结构是为 PFC 提供输入的一个重要区域,海马体和 PFC 的相互作用对于学习和记忆事件至关重要<sup>[100-101]</sup>。有研究表明, $\alpha 1$ -ARs 的激活可以调节 GABA 介导的不同脑区的抑制作用<sup>[102]</sup>。 $\alpha 1$ -ARs 还可能影响非神经元功能并调节突触传递,因为它们星形胶质细胞中也有表达<sup>[103]</sup>,星形胶质细胞通过维持细胞内外离子浓度梯度和控制转运体清除过量释放的谷氨酸来调节大脑内的稳态和突触效能<sup>[104]</sup>。 $\alpha 1$ -ARs 与 NMDA 也有着重要联系。 $\alpha 1$ -ARs 可通过与促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体协同作用,对 IP<sub>3</sub> 依赖的  $\text{Ca}^{2+}$  信号产生显著影响,在多巴胺神经元腹侧被盖区诱导 LTP<sup>[105]</sup>。在 PFC 中,通过 ERK 和 NMDA 途径, $\alpha 1$ -ARs 诱导 LTD,调节 PFC 介导的认知功能<sup>[92]</sup>。

#### 4.2.2 $\alpha 2$ -肾上腺素受体

$\alpha 2$ -ARs 也是 G 蛋白偶联受体,通常与 Gi 蛋白偶联,Gi 蛋白可通过抑制某些腺苷酸环化酶亚型减少细胞内 cAMP 的生成<sup>[86]</sup>。行为和药理学研究表明, $\alpha 2$ -ARs 对改善记忆功能起到重要作用<sup>[106]</sup>。通过刺激 PFC 中的  $\alpha 2$ -ARs 对工作记忆等认知功能可产生有益影响。在正常生理状态下,激活  $\alpha 2$ -ARs 可通过 Gi-cAMP-HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) 信号促进锥体细胞的兴奋性输入,从而增强 PFC 认知功能<sup>[107]</sup>。另一方面,激活  $\alpha 2$ -ARs 可能通过 Gi-cAMP-PKA-CaMKII-AMPA 信号限制兴奋性输入,从而保护 PFC 功能免受应激损伤<sup>[108]</sup>。 $\alpha 2$ -ARs 的激活也参与了迷走神经刺激诱导运动皮层可塑性的调节<sup>[109]</sup>。

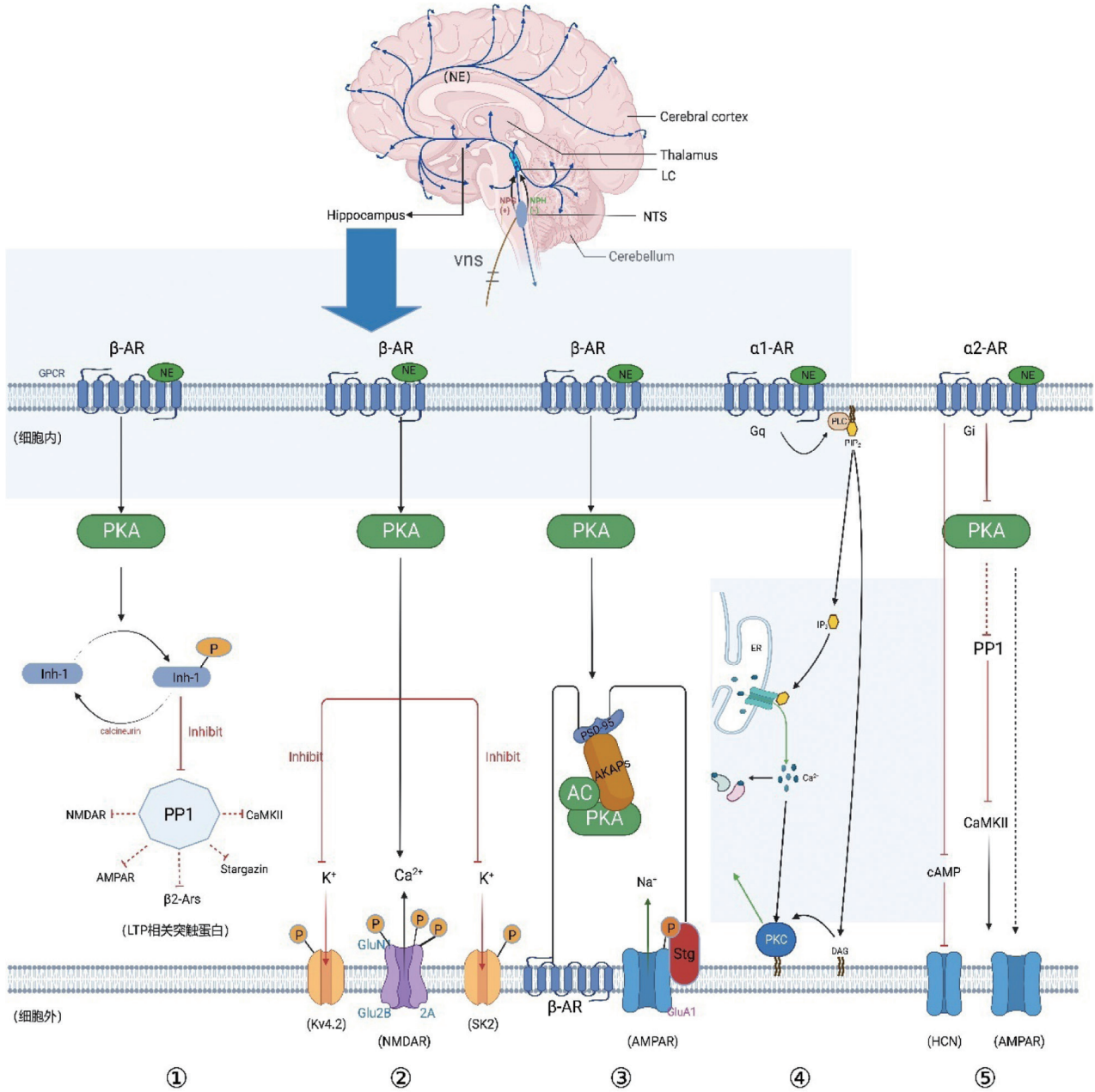
## 5 总结

通过以上阐述,我们提出通过 VNS 激活去甲肾上腺素能系统从而改善癫痫患者学习记忆的潜在

可能性。其中的机制可能是通过 VNS 激活 NE 神经元,启动去甲肾上腺素能系统。当 VNS 刺激迷走神经时,迷走神经通过 NST 将感觉信息投射到 NE 系统,NTS 通过两条途径与 LC 相联系:兴奋性途径(副巨细胞核)和抑制性途径(下舌前核)。VNS 可通过激活 LC 诱导 NE 的大量释放,当投射到海马区时,NE 分别与  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$ -ARs 结合后,可通过 5 种途径对突触可塑性产生一定的调节作用,从而对学习记忆产生一定的影响(图 1)。

## 6 讨论

在这篇综述中我们讨论了通过 VNS 改善难治性癫痫学习记忆的作用机制和 NE 能系统调控突触可塑性变化的相关信号通路的最新研究进展,推测两者可能存在一定的相关性,提示了 NE 在 VNS 抗癫痫作用中的重要意义。但此种推测目前没有相关的研究数据。VNS 是癫痫治疗中一种有效且相对安全的疗法,许多相关经验是在临床中不断摸索出来的,经过 VNS 治疗后癫痫患者的记忆能力得到改善有相关临床研究支持。已有明确证据证明在动物中存在 VNS 诱导的 LC 激活以及 NE 系统的参与,通过 VNS 改善癫痫患者的学习记忆能力的作用机制仍应在人类中寻求更可靠的结果。在癫痫患者中,研究 VNS 改善学习记忆能力的作用机制难度较大,可先从动物模型入手,在动物癫痫模型上进行 VNS 治疗,检测其学习记忆能力,将动物样本取材加以验证 NE 系统是否参与了 VNS 改善癫痫动物的学习记忆能力。另外,在癫痫患者中植入 VNS 刺激装置后,仍有较多的患者较之前无明显变化,这种反应性的差异可能与 NE 受体的个体性差异或是 NE 系统在个体间存在差异有关,此问题也需进一步研究,同时也为 VNS 的个性化治疗提供了一个新的方向。癫痫患者大脑神经元之间突触连接强度的改变可能对学习和记忆功能产生一定的影响,而影响突触的可塑性可能与多种神经递质有关。有研究结果显示,单胺能系统似乎发挥了关键作用,因为 VNS 治疗后 5-HT 和 NE 神经元放电率是增加的<sup>[110]</sup>。组胺能系统在学习和记忆中也起着调节作用,组胺能够调节海马 CA1 区突触可塑性<sup>[111]</sup>。但本文仅仅是对去甲肾上腺素能系统进行阐述,没有对 5-HT 能系统、组胺能系统的研究进行分析,所以其他物质在 VNS 的抗癫痫作用中可能也发挥了相应作用。



(1)使在LTP诱导中具有重要作用的突触蛋白(CaMKII、NMDAR、AMPA、Stargazin、β2-Ars)脱磷酸化，调节突触可塑性。(2)激活NMDAR，恢复细胞兴奋性并增强LTP。(3) AMPAR复合物形成，AMPA磷酸化和促进诱导LTP。(4)激活PKC通路，调节细胞内钙离子浓度，增加神经元的放电频率，促进兴奋性突触传递。(5)关闭HCN通道并提高突触输入的效率，促进锥体细胞的兴奋性输入；通过Gi-cAMP-PKA-CaMKII-AMPA信号抑制AMPA，限制兴奋性输入，从而保护PFC功能免受应激损伤。

图1 参与VNS作用机制的NE通路和脑干核团的神经解剖

[参考文献]

[1] 涂雪松. 癫痫的流行病学研究. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 522-9  
 [2] Chauvière L. Potential causes of cognitive alterations in temporal lobe epilepsy. Behav Brain Res, 2020, 378: 112310  
 [3] Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, et al. Quality-of-life

metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. Epilepsy Behav, 2017, 66: 4-9  
 [4] Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: clinical outcomes and impact on quality of life. Neurologia (Engl Ed), 2022, 37: 450-8  
 [5] Fuerst D, Shah J, Shah A, et al. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study.

- Ann Neurol, 2003, 53: 413-6
- [6] 邓洁, 李仲铭, 张航铭, 等. 神经可塑性与认知功能关系研究进展. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28: 462-6
- [7] Delbono O, Wang ZM, Messi ML. Brainstem noradrenergic neurons: Identifying a hub at the intersection of cognition, motility, and skeletal muscle regulation. Acta Physiol (Oxf), 2022, 236: e13887
- [8] Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review. Life Sci, 2021, 265: 118826
- [9] Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. Neurosurgery, 2016, 79: 345-53
- [10] Toffà DH, Touma L, El Meskine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review. Seizure, 2020, 83: 104-23
- [11] Alexander GM, Huang YZ, Soderblom EJ, et al. Vagal nerve stimulation modifies neuronal activity and the proteome of excitatory synapses of amygdala/piriform cortex. J Neurochem, 2017, 140: 629-44
- [12] Childs JE, Alvarez-Dieppa AC, McIntyre CK, et al. Vagus nerve stimulation as a tool to induce plasticity in pathways relevant for extinction learning. J Vis Exp, 2015, (102): e53032
- [13] Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, et al. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. J Chem Neuroanat, 2011, 42: 288-96
- [14] Groves DA, Bowman EM, Brown VJ. Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. Neurosci Lett, 2005, 379: 174-9
- [15] McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. Am J Pharm Educ, 2007, 71: 78
- [16] Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. Physiol Meas, 2017, 38: R89-118
- [17] Ruggiero DA, Underwood MD, Mann JJ, et al. The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an "in vitro" postmortem tracing method. J Auton Nerv Syst, 2000, 79: 181-90
- [18] Krahl SE, Clark KB, Smith DC, et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. Epilepsia, 1998, 39: 709-14
- [19] Giorgi FS, Ferrucci M, Lazzeri G, et al. A damage to locus coeruleus neurons converts sporadic seizures into self-sustaining limbic status epilepticus. Eur J Neurosci, 2003, 17: 2593-601
- [20] Giorgi FS, Mauceli G, Blandini F, et al. Locus coeruleus and neuronal plasticity in a model of focal limbic epilepsy. Epilepsia, 2006, 47 Suppl 5: 21-5
- [21] Berger A, Vespa S, Dricot L, et al. How is the norepinephrine system involved in the antiepileptic effects of vagus nerve stimulation? Front Neurosci, 2021, 15: 790943
- [22] Stanton PK, Sarvey JM. Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. J Neurosci, 1985, 5: 2169-76
- [23] Ennis M, Aston-Jones G. Activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: a new excitatory amino acid pathway in brain. J Neurosci, 1988, 8: 3644-57
- [24] Ennis M, Aston-Jones G. GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. J Neurosci, 1989, 9: 2973-81
- [25] Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. Brain Res, 2006, 1119: 124-32
- [26] Chachua T, Bilanishvili I, Khizanishvili N, et al. Noradrenergic modulation of seizure activity. Georgian Med News, 2010, (183): 34-9
- [27] Shen H, Fuchino Y, Miyamoto D, et al. Vagus nerve stimulation enhances perforant path-CA3 synaptic transmission via the activation of  $\beta$ -adrenergic receptors and the locus coeruleus. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15: 523-30
- [28] Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Res Brain Res Rev, 2003, 42: 33-84
- [29] Raedt R, Clinckers R, Mollet L, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. J Neurochem, 2011, 117: 461-9
- [30] Nguyen PV, Gelinas JN. Noradrenergic gating of long-lasting synaptic potentiation in the hippocampus: from neurobiology to translational biomedicine. J Neurogenet, 2018, 32: 171-82
- [31] Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci, 2000, 23: 649-711
- [32] Ji JZ, Wang XM and Li BM. Deficit in long-term contextual fear memory induced by blockade of  $\beta$ -adrenoceptors in hippocampal CA1 region. Eur J Neurosci, 2003, 17: 1947-52
- [33] Ji JZ, Zhang XH, Li BM. Deficient spatial memory induced by blockade of  $\beta$ -adrenoceptors in the hippocampal CA1 region. Behav Neurosci, 2003, 117: 1378-84
- [34] Sara SJ, Roullet P, Przybyslawski J. Consolidation of memory for odor-reward association:  $\beta$ -adrenergic receptor involvement in the late phase. Learn Mem, 1999, 6: 88-96
- [35] Devauges V, Sara SJ. Memory retrieval enhancement by locus coeruleus stimulation: evidence for mediation by  $\beta$ -receptors. Behav Brain Res, 1991, 43: 93-7
- [36] Murchison CF, Zhang XY, Zhang WP, et al. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. Cell, 2004, 117: 131-43
- [37] Abel T, Nguyen PV, Barad M, et al. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. Cell, 1997, 88: 615-26
- [38] Costa-Mattioli M, Gobert D, Stern E, et al. eIF2 $\alpha$



- phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to long-term synaptic plasticity and memory. *Cell*, 2007, 129: 195-206
- [39] Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, et al. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron*, 2009, 61: 10-26
- [40] Gelinás JN, Nguyen PV.  $\beta$ -adrenergic receptor activation facilitates induction of a protein synthesis-dependent late phase of long-term potentiation. *J Neurosci*, 2005, 25: 3294-303
- [41] Gelinás JN, Banko JL, Hou L, et al. ERK and mTOR signaling couple  $\beta$ -adrenergic receptors to translation initiation machinery to gate induction of protein synthesis-dependent long-term potentiation. *J Biol Chem*, 2007, 282: 27527-35
- [42] Lv J, Feng H, Chen L, et al. Activation of  $\beta$ -adrenoceptor facilitates active avoidance learning through enhancement of glutamate levels in the hippocampal dentate gyrus. *Neuroreport*, 2017, 28: 973-9
- [43] Guo NN, Li BM. Cellular and subcellular distributions of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors in the CA1 and CA3 regions of the rat hippocampus. *Neuroscience*, 2007, 146: 298-305
- [44] Nicholas AP, Pieribone VA, Hökfelt T. Cellular localization of messenger RNA for  $\beta$ -1 and  $\beta$ -2 adrenergic receptors in rat brain: an *in situ* hybridization study. *Neuroscience*, 1993, 56: 1023-39
- [45] Schmitt JM, Stork PJ.  $\beta$ 2-adrenergic receptor activates extracellular signal-regulated kinases (ERKs) via the small G protein rap1 and the serine/threonine kinase B-Raf. *J Biol Chem*, 2000, 275: 25342-50
- [46] Miningou Zobon NT, Jędrzejewska-Szmek J, Blackwell KT. Temporal pattern and synergy influence activity of ERK signaling pathways during L-LTP induction. *Elife*, 2021, 10: e64644
- [47] Miningou N, Blackwell KT. The road to ERK activation: Do neurons take alternate routes? *Cell Signal*, 2020, 68: 109541
- [48] Barros DM, Izquierdo LA, Sant'Anna MK, et al. Stimulators of the cAMP cascade reverse amnesia induced by intra-amygdala but not intrahippocampal KN-62 administration. *Neurobiol Learn Mem*, 1999, 71: 94-103
- [49] Nguyen PV, Woo NH. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by cyclic AMP-dependent protein kinases. *Prog Neurobiol*, 2003, 71: 401-37
- [50] Brown GP, Blitzer RD, Connor JH, et al. Long-term potentiation induced by theta frequency stimulation is regulated by a protein phosphatase-1-operated gate. *J Neurosci*, 2000, 20: 7880-7
- [51] Blitzer RD, Connor JH, Brown GP, et al. Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science*, 1998, 280: 1940-2
- [52] Foley K, McKee C, Nairn AC, et al. Regulation of synaptic transmission and plasticity by protein phosphatase 1. *J Neurosci*, 2021, 41: 3040-50
- [53] Hoermann B, Kokot T, Helm D, et al. Dissecting the sequence determinants for dephosphorylation by the catalytic subunits of phosphatases PP1 and PP2A. *Nat Commun*, 2020, 11: 3583
- [54] Hu XD, Huang Q, Yang X, et al. Differential regulation of AMPA receptor trafficking by neurabin-targeted synaptic protein phosphatase-1 in synaptic transmission and long-term depression in hippocampus. *J Neurosci*, 2007, 27: 4674-86
- [55] Chiu AM, Wang J, Fiske MP, et al. NMDAR-activated PP1 dephosphorylates GluN2B to modulate NMDAR synaptic content. *Cell Rep*, 2019, 28: 332-41.e5
- [56] Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*, 2010, 62: 405-96
- [57] Gray JA, Shi Y, Usui H, et al. Distinct modes of AMPA receptor suppression at developing synapses by GluN2A and GluN2B: single-cell NMDA receptor subunit deletion *in vivo*. *Neuron*, 2011, 71: 1085-101
- [58] Purkey AM, Dell'Acqua ML. Phosphorylation-dependent regulation of  $\text{Ca}^{2+}$ -permeable AMPA receptors during hippocampal synaptic plasticity. *Front Synaptic Neurosci*, 2020, 12: 8
- [59] Leonard AS, Hell JW. Cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N-methyl-D-aspartate receptors at different sites. *J Biol Chem*, 1997, 272: 12107-15
- [60] Skeberdis VA, Chevaleyre V, Lau CG, et al. Protein kinase A regulates calcium permeability of NMDA receptors. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 501-10
- [61] Wang K, Lin MT, Adelman JP, et al. Distinct  $\text{Ca}^{2+}$  sources in dendritic spines of hippocampal CA1 neurons couple to SK and Kv4 channels. *Neuron*, 2014, 81: 379-87
- [62] Babiec WE, Jami SA, Guglietta R, et al. Differential regulation of NMDA receptor-mediated transmission by SK channels underlies dorsal-ventral differences in dynamics of Schaffer collateral synaptic function. *J Neurosci*, 2017, 37: 1950-64
- [63] Dembitskaya Y, Gavrilov N, Kraev I, et al. Attenuation of the extracellular matrix increases the number of synapses but suppresses synaptic plasticity through upregulation of SK channels. *Cell Calcium*, 2021, 96: 102406
- [64] Murphy JA, Stein IS, Lau CG, et al. Phosphorylation of Ser1166 on GluN2B by PKA is critical to synaptic NMDA receptor function and  $\text{Ca}^{2+}$  signaling in spines. *J Neurosci*, 2014, 34: 869-79
- [65] Li QQ, Chen J, Hu P, et al. Enhancing GluN2A-type NMDA receptors impairs long-term synaptic plasticity and learning and memory. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 3468-78
- [66] Wenthold RJ, Petralia RS, Blahos J II, et al. Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons. *J Neurosci*, 1996, 16: 1982-9
- [67] Chen H, Tang AH, Blanpied TA. Subsynaptic spatial organization as a regulator of synaptic strength and plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 51: 147-53
- [68] Roche KW, O'Brien RJ, Mammen AL, et al. Characterization of multiple phosphorylation sites on the AMPA receptor GluR1 subunit. *Neuron*, 1996, 16: 1179-88
- [69] Vanhoose AM, Clements JM, Winder DG. Novel blockade

- of protein kinase A-mediated phosphorylation of AMPA receptors. *J Neurosci*, 2006, 26: 1138-45
- [70] Gray EE, Guglietta R, Khakh BS, et al. Inhibitory interactions between phosphorylation sites in the C terminus of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-type glutamate receptor GluA1 subunits. *J Biol Chem*, 2014, 289: 14600-11
- [71] Renner MC, Albers EH, Gutierrez-Castellanos N, et al. Synaptic plasticity through activation of GluA3-containing AMPA-receptors. *Elife*, 2017, 6: e25462
- [72] Joiner ML, Lisé MF, Yuen EY, et al. Assembly of a  $\beta$ 2-adrenergic receptor--GluR1 signalling complex for localized cAMP signalling. *EMBO J*, 2010, 29: 482-95
- [73] Patriarchi T, Buonarati OR, Hell JW. Postsynaptic localization and regulation of AMPA receptors and Cav1.2 by  $\beta$ 2 adrenergic receptor/PKA and  $Ca^{2+}$ /CaMKII signaling. *EMBO J*, 2018, 37:
- [74] Man KNM, Navedo MF, Horne MC, et al.  $\beta$ 2 adrenergic receptor complexes with the L-type  $Ca^{2+}$  channel Ca(V)1.2 and AMPA-type glutamate receptors: paradigms for pharmacological targeting of protein interactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 155-74
- [75] Hu H, Real E, Takamiya K, et al. Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell*, 2007, 131: 160-73
- [76] Makino Y, Johnson RC, Yu Y, et al. Enhanced synaptic plasticity in mice with phosphomimetic mutation of the GluA1 AMPA receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 8450-5
- [77] Hosokawa T, Mitsushima D, Kaneko R, et al. Stoichiometry and phosphoisotypes of hippocampal AMPA-type glutamate receptor phosphorylation. *Neuron*, 2015, 85: 60-7
- [78] Liu A, Ji H, Ren Q, et al. The requirement of the C-terminal domain of GluA1 in different forms of long-term potentiation in the hippocampus is age-dependent. *Front Synaptic Neurosci*, 2020, 12: 588785
- [79] Winder DG, Martin KC, Muzzio IA, et al. ERK plays a regulatory role in induction of LTP by theta frequency stimulation and its modulation by  $\beta$ -adrenergic receptors. *Neuron*, 1999, 24: 715-26
- [80] Giovannini MG, Blitzler RD, Wong T, et al. Mitogen-activated protein kinase regulates early phosphorylation and delayed expression of  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II in long-term potentiation. *J Neurosci*, 2001, 21: 7053-62
- [81] Liu X, Ma L, Li HH, et al.  $\beta$ -Arrestin-biased signaling mediates memory reconsolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 4483-8
- [82] Tsokas P, Ma T, Iyengar R, et al. Mitogen-activated protein kinase upregulates the dendritic translation machinery in long-term potentiation by controlling the mammalian target of rapamycin pathway. *J Neurosci*, 2007, 27: 5885-94
- [83] Kelleher RJ 3rd, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron*, 2004, 44: 59-73
- [84] Klann E, Antion MD, Banko JL, et al. Synaptic plasticity and translation initiation. *Learn Mem*, 2004, 11: 365-72
- [85] Maity S, Chandanathil M, Millis RM, et al. Norepinephrine stabilizes translation-dependent, homosynaptic long-term potentiation through mechanisms requiring the cAMP sensor Epac, mTOR and MAPK. *Eur J Neurosci*, 2020, 52: 3679-88
- [86] Perez DM.  $\alpha$ 1-Adrenergic receptors in neurotransmission, synaptic plasticity, and cognition. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 581098
- [87] Stuchlík A, Petrásek T, Vales K. Effect of  $\alpha$ 1-adrenergic antagonist prazosin on behavioral alterations induced by MK-801 in a spatial memory task in Long-Evans rats. *Physiol Res*, 2009, 58: 733-40
- [88] Torkaman-Boutorabi A, Danyali F, Oryan S, et al. Hippocampal  $\alpha$ -adrenoceptors involve in the effect of histamine on spatial learning. *Physiol Behav*, 2014, 129: 17-24
- [89] Doze VA, Papay RS, Goldenstein BL, et al. Long-term  $\alpha$ 1A-adrenergic receptor stimulation improves synaptic plasticity, cognitive function, mood, and longevity. *Mol Pharmacol*, 2011, 80: 747-58
- [90] Lv J, Zhan SY, Li GX, et al.  $\alpha$ 1-Adrenoceptors in the hippocampal dentate gyrus involved in learning-dependent long-term potentiation during active-avoidance learning in rats. *Neuroreport*, 2016, 27: 1211-6
- [91] Heynen AJ, Abraham WC, Bear MF. Bidirectional modification of CA1 synapses in the adult hippocampus in vivo. *Nature*, 1996, 381: 163-6
- [92] Marzo A, Bai J, Caboche J, et al. Cellular mechanisms of long-term depression induced by noradrenaline in rat prefrontal neurons. *Neuroscience*, 2010, 169: 74-86
- [93] Dyer-Reaves K, Goodman AM, Nelson AR, et al.  $\alpha$ 1-adrenergic receptor mediated long-term depression at CA3-CA1 synapses can be induced via accumulation of endogenous norepinephrine and is preserved following noradrenergic denervation. *Front Synaptic Neurosci*, 2019, 11: 27
- [94] Papay R, Gaivin R, Jha A, et al. Localization of the mouse  $\alpha$ 1A-adrenergic receptor (AR) in the brain:  $\alpha$ 1AAR is expressed in neurons, GABAergic interneurons, and NG2 oligodendrocyte progenitors. *J Comp Neurol*, 2006, 497: 209-22
- [95] Auranen M, Vanhala R, Vosman M, et al. MECP2 gene analysis in classical Rett syndrome and in patients with Rett-like features. *Neurology*, 2001, 56: 611-7
- [96] Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science*, 2004, 306: 882-4
- [97] Kobayashi M, Sasabe T, Shiohama Y, et al. Activation of  $\alpha$ 1-adrenoceptors increases firing frequency through protein kinase C in pyramidal neurons of rat visual cortex. *Neurosci Lett*, 2008, 430: 175-80
- [98] Luo F, Tang H, Li BM, et al. Activation of  $\alpha$ 1-adrenoceptors enhances excitatory synaptic transmission via a pre- and postsynaptic protein kinase C-dependent mechanism in the medial prefrontal cortex of rats. *Eur J Neurosci*, 2014,

- 39: 1281-93
- [99] Dixon ML, Thiruchselvam R, Todd R, et al. Emotion and the prefrontal cortex: an integrative review. *Psychol Bull*, 2017, 143: 1033-81
- [100] Barker GR, Banks PJ, Scott H, et al. Separate elements of episodic memory subserved by distinct hippocampal-prefrontal connections. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 242-50
- [101] Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 547-58
- [102] Kobayashi M, Kojima M, Koyanagi Y, et al. Presynaptic and postsynaptic modulation of glutamatergic synaptic transmission by activation of  $\alpha_1$ - and  $\beta$ -adrenoceptors in layer V pyramidal neurons of rat cerebral cortex. *Synapse*, 2009, 63: 269-81
- [103] Bekar LK, He W, Nedergaard M. Locus coeruleus  $\alpha$ -adrenergic-mediated activation of cortical astrocytes *in vivo*. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 2789-95
- [104] Verkhratsky A, Parpura V, Vardjan N, et al. Physiology of astroglia. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1175: 45-91
- [105] Tovar-Diaz J, Pomrenze MB, Kan R, et al. Cooperative CRF and  $\alpha 1$  adrenergic signaling in the VTA promotes NMDA plasticity and drives social stress enhancement of cocaine conditioning. *Cell Rep*, 2018, 22: 2756-66
- [106] Rämä P, Linnankoski I, Tanila H, et al. Medetomidine, atipamezole, and guanfacine in delayed response performance of aged monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 55: 415-22
- [107] Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, et al.  $\alpha 2A$ -adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*, 2007, 129: 397-410
- [108] Yi F, Liu SS, Luo F, et al. Signaling mechanism underlying  $\alpha 2A$ -adrenergic suppression of excitatory synaptic transmission in the medial prefrontal cortex of rats. *Eur J Neurosci*, 2013, 38: 2364-73
- [109] Tseng CT, Gaulding SJ, Dancel CLE, et al. Local activation of  $\alpha 2$  adrenergic receptors is required for vagus nerve stimulation induced motor cortical plasticity. *Sci Rep*, 2021, 11: 21645
- [110] Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318: 890-8
- [111] Brown RE, Fedorov NB, Haas HL, et al. Histaminergic modulation of synaptic plasticity in area CA1 of rat hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 1995, 34: 181-90