

# α7 烟碱型乙酰胆碱受体改善创伤性脑损伤认知功能的研究进展

张晗<sup>1</sup>, 屈云<sup>2</sup>

(1. 川北医学院第二临床学院·南充市中心医院康复医学科, 四川南充 637000; 2. 四川大学华西医院康复医学中心, 四川成都 610073)

**【摘要】** 认知功能障碍是创伤性脑损伤主要的临床特征, 这种长期存在的认知功能障碍与神经退行性疾病存在紧密联系, 是发生痴呆的危险因素。α7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α7nAChR) 在中枢神经元及免疫细胞广泛分布, 在调控感觉、认知、递质释放和神经元的保护等方面具有重要作用, 更是改善脑损伤后认知行为和神经保护的重要机制。本研究拟探讨 α7nAChR 在创伤性脑损伤中认知功能障碍作用的研究进展。

**【关键词】** 创伤性脑损伤; 认知功能; α7 烟碱型乙酰胆碱受体; 神经炎症; 迷走神经刺激

**【中图分类号】** R651.1 **【文献标志码】** A

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是造成幼儿和成年人残疾及死亡的最常见原因之一, 全球每年大约高达 5 千万人受到脑外伤的影响, 其中认知功能障碍是其主要临床特征<sup>[1]</sup>。脑外伤后的认知功能障碍常表现为注意力缺失, 记忆力以及执行能力下降。50% 以上 TBI 患者会长期存在认知功能障碍, 继而成为痴呆的危险因素<sup>[2]</sup>。TBI 后认知功能障碍与脑结构损伤直接相关, 且外伤导致的脑区神经递质及其受体的变化也是重要因素之一。α7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α7 nicotinic acetylcholine receptor, α7nAChR) 可调控感觉、认知、递质释放和神经元保护等<sup>[3]</sup>, 对 TBI 后的认知行为表现有重要作用, 可能是 TBI 后认知功能障碍的治疗靶点。本研究拟对 α7nAChR 改善 TBI 后的认知功能障碍及其作用机制展开综述。

## 1 α7nAChR 定义及功能

nAChRs 是一种配体门控离子通道蛋白, 主导突触之间快速信号的传递, 对记忆、学习、运动、注意力有重要作用。α7nAChR 隶属于烟碱型乙酰胆碱受体家族, 广泛分布在中枢海马、前额皮层、基底核、颞叶皮层等区域, 富集于海马, 可调节细胞间的信号传导以及神经递质的释放<sup>[4]</sup>。α7nAChR 也在非神经元细胞 (如星形胶质细胞、小胶质细胞) 及外周免疫细胞 (如单核细胞、巨噬细胞) 中表达<sup>[5]</sup>, 可调控“胆碱能抗炎途径 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)”, 在脑内及外周发挥抗炎作用<sup>[6]</sup>。

此外, α7nAChR 在调节注意力和提高认知能力方面起着至关重要的作用, 而且大脑不同区域中的 α7nAChR 可能参与了不同的认知行为, 在多种中枢退行性疾病中发挥积极作用如大鼠前额皮质的 α7nAChR 调节工作记忆和参考记忆, 海马中的 α7nAChR 参与空间记忆或空间信息的储存; α7nAChR 可通过 Wnt/β-边环蛋白信号减轻脑部 Aβ 的沉积从而改善阿尔茨海默病患者的认知功能<sup>[7]</sup>; α7nAChR 对精神分裂症及术后认知功能障碍的认知功能也有一定的保护作用。

## 2 α7nAChR 与创伤性脑损伤

在创伤性脑损伤之后的数天至数周内, 胆碱能信号会出现不同程度的下降。大脑皮层受到控制性冲击后, α7nAChR 减少 50%, 导致胆碱能神经元及其轴突损害<sup>[8]</sup>。动物实验显示, 海马中的 α7nAChR 在受伤后 1 h 明显下降, 24 h 达到高峰, 7 d 后 α7nAChR 数量有所恢复, 但在受伤后 21 d 时再次明显下降, 而其他 nAChRs、mAChRs 受体在创伤后没有表现出类似的变化, 表明 α7nAChR 是 TBI 病理生理学的一个关键因子<sup>[9-10]</sup>。α7nAChR 的表达在大鼠弥漫性轴索损伤 (diffuse axonal injury, DAI) 后早期未显著减少, 但在恢复期出现降低, 并长期维持低水平状态, 且 α7nAChR 表达水平与 DAI 后的 Morris 水迷宫试验 (Morris water maze, MWM) 行为表现呈正相关<sup>[11]</sup>。Murdoch 等<sup>[12]</sup>用 α7nAChR 拮抗剂 [α-银环蛇毒素 (α-bungarotoxin, α-BTX)] 对左扣带

回区域进行了受体自显影,与正常对照组相比,TBI 患者的外侧、中间和内侧部分的  $\alpha$ -BTX 结合率普遍较低。TBI 后,大脑部分区域的  $\alpha 7nAChR$  数目会减少并长期低水平表达,并与损伤后的认知功能表现呈现相关性。

### 3 $\alpha 7nAChR$ 对 TBI 后认知功能障碍的作用机制

#### 3.1 $\alpha 7nAChR$ 抗神经兴奋毒性作用

兴奋性毒性是由于谷氨酸-Glu 受体的过度持续活化,最终导致神经元过度兴奋、溃变、坏死、凋亡<sup>[13]</sup>。兴奋毒性神经变性涉及细胞内  $Ca^{2+}$  的过度增加,随后导致能量代谢受损、线粒体功能障碍和氧化应激,从而导致神经元丢失。N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 属于 Glu 受体,是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质受体<sup>[14]</sup>。NMDA 受体对钙离子的通透性较高,被激活时可以产生钙内流,诱导下游信号因子表达,参与神经细胞之间的信号传递<sup>[15]</sup>。在脑损伤后 1 h 内, Glu 大量释放,导致 NMDA 受体被激活,并经由 nNOS 和 Calpain 通路分别激活 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)、腺苷二磷酸-核糖多聚酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 分子,抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 活性,使线粒体释放凋亡因子进而促进凋亡<sup>[16]</sup>。

$\alpha 7nAChR$  激活可保护神经元免受兴奋毒性细胞死亡。尼古丁等神经药物介导  $\alpha 7nAChR$  通过  $Ca^{2+}$  依赖性机制对 NMDA 受体激活下的兴奋性毒性损伤起神经保护作用。 $\alpha 7nAChR$  和 NMDA 均是对  $Ca^{2+}$  具有高通透性的配体门控离子通道,但两者在定位、电压依赖性和  $Ca^{2+}$  流入量的差异可能会使细胞产生不同效应<sup>[17]</sup>。NMDA 受体还可通过  $Ca^{2+}$  依赖性机制失活, $\alpha 7nAChR$  可提高细胞内的  $Ca^{2+}$  受体,并激活乙酰胆碱 (ACh)/钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 依赖性的细胞内级联,进而使过度表达的 NMDA 受体失活以减轻毒性<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 $\alpha 7nAChR$ 的神经保护作用

$\alpha 7nAChR$  在大脑功能中有重要的神经保护作用,包括但不限于调节 Glu 与胆碱能神经递质的释放、突触塑造、神经元分化、钙依赖基因表达与兴奋神经通路等,可直接影响认知功能<sup>[3]</sup>。激活突触前的  $\alpha 7nAChR$  通过增加细胞膜和细胞内  $Ca^{2+}$  来介导 Glu、 $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA)、多巴胺能、去甲肾上腺素和 5-羟色胺等神经递质的释放,调节海马神经元的网络振荡和神经元同步性等网络活动<sup>[19]</sup>。突触后  $\alpha 7nAChR$  的激活可介导胆碱能传递,调节 ACh 的释放。 $\alpha 7nAChR$  的神经保

护作用与 JAK2 的激活密切相关, JAK2 可通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、核因子  $\kappa B$  (nuclearfactor $\kappa$ -B, NF- $\kappa B$ ) 和信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 途径诱导抗凋亡因子表达,抑制糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 的活性<sup>[20]</sup>。此外,  $\alpha 7nAChR$  的 mRNA 广泛分布于海马的齿状回、CA3 和 CA1 区域,  $\alpha 7nAChR$  的激活增强了 CA1 海马区的长时程增强 (long-term potentiation, LTP)<sup>[21]</sup>。另外,  $\alpha 7nAChR$  在介导大脑皮层的突触可塑性中发挥着复杂的双向作用,  $\alpha 7nAChR$  通过作用于 Glu 神经末梢来增强 LTP, 而其对 LTP 的抑制作用则是通过作用于 GABA 而发生<sup>[15]</sup>。 $\alpha 7nAChR$  因其对  $Ca^{2+}$  的高渗透性能促进神经元分化,尤其是在体感和视觉皮层的发育时期,  $\alpha 7nAChR$  的表达及功能起到重要作用<sup>[22]</sup>。同时,  $\alpha 7nAChR$  也表达在中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 多巴胺神经元,激活该受体可减轻 PD 模型小鼠多巴胺神经元的损伤,并改善认知功能。 $\alpha 7nAChR$  激动剂 TC-7020 可诱导皮质神经元及海马神经元,进而促进中枢神经系统损伤和神经退行性疾病的恢复<sup>[23]</sup>。钙依赖基因也称 CaM,可通过与钙结合影响酶的活性,从而调节细胞功能。钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca/calmodulin-dependent protein kinases II, CaMK II) 是钙离子调节蛋白及转录反应的重要效应器,深刻影响记忆和学习<sup>[24]</sup>。脑外伤后 0.5 h 海马区及皮层神经元内的 CaMK II 被激活,6 h 后逐渐下降<sup>[25]</sup>。何婧等<sup>[26]</sup>用  $\alpha 7nAChR$  激动剂作用于大鼠星形胶质细胞后可提高 CaM 的蛋白表达水平,促进 CaMK II 的表达,从而改善记忆学习能力。

#### 3.3 $\alpha 7nAChR$ 的神经抗炎作用

继发性的神经炎症是导致 TBI 认知障碍的主要因素之一。TBI 后,能量缺乏和细胞坏死产物刺激大量炎症介质释放,引起神经细胞死亡,破坏血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB),导致血液成分进入脑实质,炎细胞渗出和浸润,释放大量的炎性因子,该过程反复放大的爆发性反应促使损伤周边区域神经细胞死亡,进一步扩大损伤范围,加重大脑损伤<sup>[27]</sup>。在非神经元细胞中 (星形胶质细胞和小胶质细胞) 表达的  $\alpha 7nAChR$  调节 CAP 产生抗炎作用, CAP 是一条以迷走神经、乙酰胆碱和  $\alpha 7nAChR$  为基础,通过神经反射作用抑制炎症反应的神经-免疫调节通路<sup>[26]</sup>。胆碱能抗炎途径参与了脓毒症、糖尿病、神经退行性疾病、骨关节炎和炎症性肠病等综合征。激活 CAP 并抑制神经炎症可改善认知障碍<sup>[28]</sup>。小胶质细胞上的  $\alpha 7nAChR$  通过 NF- $\kappa B$ 、JAK2/STAT3、

PI3K/AKT 等信号通路抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等多种炎症因子的产生与释放,发挥抗炎作用<sup>[29]</sup>。

### 3.4 $\alpha 7$ nAChR 和 BBB

BBB 是由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞、外周细胞、小胶质细胞和细胞外基质和神经元构成神经血管单元,隶属于外周循环与中枢神经系统之间的屏障,其完整性对于维持脑部血液稳态和功能至关重要。TBI 后,紧密连接蛋白水平降低及内皮细胞死亡会增加 BBB 的通透性。BBB 通透性的增加是一种重要的继发性 TBI 病理学,诱导炎症细胞浸润及循环液、蛋白质和信号分子等进入脑组织,引发脑损伤<sup>[30]</sup>。 $\alpha 7$ nAChR 的减少加剧 BBB 通透性,使用选择性激动  $\alpha 7$ nAChR 受体激动剂或同种空间调节剂可能降低 TBI 触发的 BBB 渗透性<sup>[31]</sup>。

## 4 $\alpha 7$ nAChR 调控治疗 TBI 认知功能的现状

TBI 后, $\alpha 7$ nAChR 仍在中枢神经元中表达,但数量可能会在特定区域下降。因此,适度增强  $\alpha 7$ nAChR 的激活有助于改善 TBI 患者的认知功能。

### 4.1 与 $\alpha 7$ nAChR 相关的药物治疗

关于  $\alpha 7$ nAChR 的药物研究较多,包括激动剂、拮抗剂、变构调节剂等。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂分为芳酰胺(酸酯)类、芳基氮杂双环类、螺环类、单环胺类以及天然产物及其结构类似物。选择性激动剂对  $\alpha 7$ nAChR 的适度激活可保护神经元,有益于认知功能的恢复。乙酰胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)通过抑制乙酰胆碱水解,增强乙酰胆碱受体的激活从而改善认知功能;胆碱、尼古丁和多奈哌齐在改善认知功能之余,还可以减少 TBI 后的病变体积和 CA1 神经元丢失数量<sup>[32]</sup>。然而,完全或部分激动剂或胆碱酯酶抑制剂长期给药可能会导致大脑产生受体脱敏。另外,激动剂或抑制剂缺乏特异性可能会导致中枢性恶心、呕吐和腹泻等不良反应。

变构调节剂可分为正性变构调节剂(positive allosteric modulators, PAMs)和负性变构调节剂(negative allosteric modulators, NAMs),主要作用于  $\alpha 7$ nAChR 变构调节剂结合位点。与  $\alpha 7$ nAChR 激动剂相比,PAMs 需要结合内源性配体才能发挥作用,且更不容易引起脱敏现象。PAMs 结合位点包括 I 型和 II 型两种<sup>[12]</sup>。Gatson 等<sup>[33]</sup>在大鼠控制性皮质撞击(controlled cortical impact, CCI)后进行全身皮下注射 II 型 7-PAM,发现 TBI 后  $\alpha 7$ nAChR 的激活增加,并显著减少了脑细胞损伤和反应性神经胶质增生;Titus 等<sup>[34]</sup>用正变构调节剂 AVL-3288 治疗 TBI 大鼠,发现 AVL-3288 可改善大鼠的依赖性学习和记忆能力,同时大鼠同侧海马萎缩程度减轻,海马区的突触传递和 LTP 增强。

### 4.2 $\alpha 7$ nAChR 与迷走神经刺激

迷走神经(vagus nerve, VN)是副交感神经系统的主要组成部分,是连接大脑和周围器官的重要桥梁,可促进 Ach 释放,被释放出的 Ach 与机体内免疫细胞上的  $\alpha 7$ nAChR 相结合,从而抑制促炎因子产生,增加抗炎因子释放,具有免疫调节和抗炎作用。在有  $\alpha 7$ nAChR 拮抗剂的情况下刺激迷走神经后,脂多糖诱导的巨噬细胞促炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  显著增加。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是一种通过调节迷走神经网络从而靶向作用于多条神经可塑性通路、平衡自主神经功能的治疗技术<sup>[35]</sup>。有文献<sup>[36]</sup>报道 VNS 可能成为改善 TBI 认知功能障碍的一种潜在工具。研究发现,VNS 可激活小胶质细胞上的  $\alpha 7$ nAChR,降低肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素  $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、白细胞介素 6(IL-6)等炎症细胞因子的水平,恢复脑损伤后的神经功能<sup>[37]</sup>。此外,李东朋等<sup>[38]</sup>用 VNS 干预中度 TBI 大鼠 14 天后,大鼠的认知行为水平显著提高。这可能与 VNS 上调了  $\alpha 7$ nAChR 表达、抑制了炎症因子 IL- $1\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 的释放有关。但是,VNS 对 TBI 后认知功能障碍干预的分子机制仍需进一步明确。

## 5 小结

$\alpha 7$ nAChR 有望于成为创伤性脑损伤等多种神经退行性疾病治疗的靶点。TBI 后  $\alpha 7$ nAChR 呈现不同程度的减少,并与认知功能障碍相关。 $\alpha 7$ nAChR 对恢复 TBI 认知功能障碍的干预方法目前仍处于动物基础研究,并且目前大多关于 TBI 的研究都集中在  $\alpha 7$ nAChR 的抗炎机制,相关作用机制仍需进一步完善,如  $\alpha 7$ nAChR 在 TBI 急性期和慢性期的变化及调节机制、外周  $\alpha 7$ nAChR 对 TBI 认知功能的作用及机制、非药物治疗调节  $\alpha 7$ nAChR 改善 TBI 认知功能的作用机制等。

### 参考文献

- [1] Sun HY, Luo CL, Chen XP, *et al.* Assessment of cognitive dysfunction in traumatic brain injury patients: A review[J]. Forensic Science Research, 2017, 2(4): 174 - 179.
- [2] Cejudo JR, Wisniewski T, Marmor C, *et al.* Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: The cerebrovascular link[J]. EBioMedicine, 2018, 28: 21 - 30.
- [3] Wang, XH, Bell IM, Uslaner JM. Activators of alpha7 nAChR as potential therapeutics for cognitive impairment[J]. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 2020, 45: 209 - 245.
- [4] 樊文香, 张锦璐, 徐驰.  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体在中枢神经系统性疾病中作用的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(9): 1065 - 1072.
- [5] Colgin LL, Kubota D, Lynch G. Cholinergic plasticity in the hippo-

- campus[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, 100(5):2872-2877.
- [6] Uteshev VV. The therapeutic promise of positive allosteric modulation of nicotinic receptors[J]. Europe Journal Pharmacology, 2014, 727:181-185.
- [7] Nakaizumi K, Ouchi Y, Terada T, et al. In vivo depiction of alpha7 nicotinic receptor loss for cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2018, 61(4):1355-1365.
- [8] Verbois SL, Scheff SW, Pauly JR. Time-dependent changes in rat brain cholinergic receptor expression after experimental brain injury[J]. Journal of Neurotrauma, 2002, 19(12):1569-1585.
- [9] Vervois SL, Sullivan PG, Cheff SW, et al. Traumatic brain injury reduces hippocampal alpha7 nicotinic cholinergic receptor binding[J]. Journal of Neurotrauma, 2000, 17(11):1001-1011.
- [10] Hoffmeister PG, Donat CK, Schuhmann MU, et al. Traumatic brain injury elicits similar alterations in alpha7 nicotinic receptor density in two different experimental models[J]. Neuromolecular Medicine, 2011, 13(1):44-53.
- [11] 孙兆良, 尹义国, 臧睿, 等. 大鼠弥漫性轴索损伤后脑干内  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体的表达变化[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18:279-281.
- [12] Murdoch I, Perry EK, Court JA, et al. Cortical cholinergic dysfunction after human head injury[J]. Journal of Neurotrauma, 1998, 15(5):295-305.
- [13] 陆孟婷, 李平华. 视网膜缺血再灌注损伤中谷氨酸的兴奋毒性及其机制[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(8):1637-1639.
- [14] 杜青, 冯珍. N-甲基-D-天冬氨酸受体与神经系统疾病关系的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(10):1180-1182.
- [15] 杜嵩, 罗建红, 邱爽. NMDA 受体依赖的神经元存活及保护作用的机制[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 40(4):440-445.
- [16] 钟永盛, 罗成, 石佳松. 脑外伤患者血钙浓度变化与神经损伤、氧化应激程度的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(8):787-790.
- [17] Federico A, Bailador D, Lima PA, et al. The  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor subtype mediates nicotine protection against NMDA excitotoxicity in primary hippocampal cultures through a  $Ca^{2+}$  dependent mechanism[J]. Neuropharmacology, 2000, 39(13):2799-2807.
- [18] Stone TW. Relationships and interactions between ionotropic glutamate receptors and nicotinic receptors in the CNS[J]. Neuroscience, 2021, 468:321-365.
- [19] Stoiljkovic M, Kelley C, Nagy D, et al. Modulation of hippocampal neuronal network oscillations by alpha7 nACh receptors[J]. Biochemical Pharmacology, 2015, 97(4):445-453.
- [20] Fan W, Zhang Y, Li X, et al. S-oxiracetam facilitates cognitive restoration after ischemic stroke by activating alpha7nAChR and the PI3K-mediated pathway[J]. Neurochemical Research, 2021, 46(4):888-904.
- [21] Chen T, Wang C, Sha S, et al. Simvastatin enhances spatial memory and long-term potentiation in hippocampal CA1 via upregulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(6):4060-4072.
- [22] Kaneko S, Maeda T, Kume T, et al. Nicotine protects cultured cortical neurons against glutamate-induced cytotoxicity via alpha7 neuronal receptors and neuronal CNS receptors[J]. Brain Research, 1997, 765(1):135-140.
- [23] Narla S, Klejbor I, Birkaya B, et al. alpha7 nicotinic receptor agonist reactivates neurogenesis in adult brain[J]. Biochem Pharmacology, 2013, 86(8):1099-1104.
- [24] Wang J, Xu X, Jia W, et al. Calcium-/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) inhibition induces learning and memory impairment and apoptosis[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021:4635054.
- [25] 葛鹏飞, 罗天飞, 周垂兵, 等. 脑外伤对皮层及海马 CA1 区神经元内钙调蛋白激酶 II 磷酸化的影响[J]. 中华创伤杂志, 2008, 24(7):512-515.
- [26] 何婧, 任真奎, 官志忠, 等.  $\alpha 7$  胆碱能受体激动剂 PNU 刺激 SD 大鼠星形胶质细胞钙调蛋白的表达[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(1):7-10.
- [27] Thapa K, Khan H, Singh TG, et al. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2021, 71(9):1725-1742.
- [28] Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. Brain Behavior Immunity, 2005, 19(6):493-499.
- [29] Egea J, Buendia I, Parada E, et al. Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection[J]. Biochemical Pharmacology, 2015, 97(4):463-472.
- [30] Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. Journal of Neuroscience Research, 2020, 98(1):19-28.
- [31] Dash PK, Zhao J, Kobori N, et al. Activation of alpha 7 cholinergic nicotinic receptors reduce blood-brain barrier permeability following experimental traumatic brain injury[J]. Journal of Neuroscience, 2016, 36(9):2809-2818.
- [32] Bertrand D, Lee CH, Flood D, et al. Therapeutic potential of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors[J]. Pharmacology Review, 2015, 67(4):1025-1073.
- [33] Gatson JW, Simpkins JW, Uteshev VV. High therapeutic potential of positive allosteric modulation of alpha7 nAChRs in a rat model of traumatic brain injury: Proof-of-concept[J]. Brain Research Bull, 2015, 112:35-41.
- [34] Titus DJ, Johnstone T, Johnson NH, et al. Positive allosteric modulation of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a treatment for cognitive deficits after traumatic brain injury[J]. PLoS One, 2019, 14(10):e0223180.
- [35] 顾楠楠, 李春波. 经皮迷走神经刺激术研究进展[J]. 上海交通大学学报, 2020, 40(4):539-542.
- [36] Ben-Menachem E. Vagus Nerve Stimulation, Side Effects, and Long-Term Safety[J]. Journal of Clinical Neurophysiology, 2001, 18(5):415-418.
- [37] Lei W, Duan Z. Advances in the treatment of cholinergic anti-inflammatory pathways in gastrointestinal diseases by electrical stimulation of vagus nerve[J]. Digestion, 2021, 102(2):128-138.
- [38] 李东朋, 王浩, 郭孟果, 等. 迷走神经电刺激对 TBI 大鼠行为学及  $\alpha 7$ nAChR、炎性因子表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(4):331-339.

(收稿日期:2022-07-14

修回日期:2022-11-19)