

[论著]

# 甲基苯丙胺中毒大鼠纹状体 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及星形胶质细胞与小胶质细胞的变化\*

隋念含<sup>1\*\*</sup> 蒙国懿<sup>1</sup> 杨金凤<sup>1</sup> 边立功<sup>2</sup> 赵永娜<sup>1\*\*\*</sup><sup>1</sup>(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室,昆明 650550)<sup>2</sup>(昆明医科大学生物工程中心,昆明 650500)

**摘要** 目的: 研究甲基苯丙胺(Methamphetamine, MA)对大鼠纹状体中炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ),以及星形胶质细胞(Astrocyte, AST)和小胶质细胞(Microglia, MG)的影响。方法: 通过腹腔注射 MA(15 mg·kg<sup>-1</sup>, 共3次, 每次间隔24 h)和对照组(给药方式相同, 每次注射1 ml 生理盐水), 分别于首次给药后4 h、12 h、1 d、2 d、3 d进行取材及各项检查。每次给药后, 各组结合刻板行为观察并评分; 应用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  的表达含量; 应用免疫荧光检测其纹状体内星形胶质细胞与小胶质细胞的变化。结果: 与对照组大鼠比较, 给药组 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  的含量呈递增趋势, 且3 d组显著升高( $P < 0.01$ ); 与对照组大鼠比较, 1 d、2 d、3 d组大鼠纹状体内 MG 激活增加( $P < 0.01$ ); 而 AS 激活无差异。结论: 随着 MA 给药时间延长, 可使大鼠纹状体中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  炎症因子表达增加且小胶质细胞激活逐渐增强, 这一变化可能与 MA 诱导的纹状体炎性损伤有关。

**关键词** 甲基苯丙胺; 纹状体; TNF- $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ ; 星形胶质细胞; 小胶质细胞

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.02.004

中图分类号 R965

## The changes of TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , AST and MG in striatum of methamphetamine-treated rats

SUI Nianhan<sup>1</sup>, MENG Guoyi<sup>1</sup>, YANG Jinfeng<sup>1</sup>, BIAN Ligong<sup>2</sup>, ZHAO Yongna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Product, Kunming, 650550)

<sup>2</sup>(Biomedical Engineering Research Center, Kunming Medical University; Kunming, 650500)

**Abstract** *Objective:* To study the changes of the expression of TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , Astrocyte (AST) and Microglia (MG), in striatum of methamphetamine-treated rats. *Methods:* The rats of experimental and control group received i. p. injections of MA or saline (3 injections 15 mg·kg<sup>-1</sup>, at 24 h intervals). The samples were harvested after treatments at 4 h, 12 h, 1 d, 2 d and 3 d. The stereotyped behavior activities in rats were scored after injections of MA. ELISA was applied to detect the changes of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in experimental rats. Immunofluorescence was used to test the expression of AST and MG in striatum of MA-treated rats. *Results:* Compared with normal control group, the expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  increased in different MA treated groups, there was a significant difference in 3 days group ( $P < 0.01$ ); the expression of MG increased in different groups compared with normal control group, but there was no difference on the expression of AST. *Conclusion:* As the time of administration MA is extended, the expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , AST and MG were increased in striatum of rats. This

\* 云南省教育厅科学研究基金项目(2014C006J); 云南省应用基础研究计划联合专项基金资助项目(2014FB018)

\*\* E-mail: qqsnh@163.com

\*\*\* 通信作者: E-mail: mszhaoyan@163.com

change may be related to the inflammatory lesions of the striatum of methamphetamine - treated rats.

**Keywords** methamphetamine; striatum; TNF -  $\alpha$ ; IL - 1 $\beta$ ; astrocyte; microglia

新型毒品甲基苯丙胺(methamphetamine, MA)俗称“冰毒”,属于苯丙胺类,是一种具有精神活性的新型毒品,它具有药物依赖性、中枢神经兴奋、致幻、拟交感等药理、毒理学特性,是联合国精神药品公约管制的精神活性物质。MA滥用不仅可诱发依赖形成,还可能导致人体出现好动、肌肉不自主收缩、震颤等症状以及兴奋、焦虑、幻觉、认知功能和精神活动障碍、中毒,甚至死亡<sup>[1]</sup>。MA的中毒和依赖在行为学等方面与帕金森氏病、阿尔兹海默症等中枢神经疾病有很多相似之处<sup>[2]</sup>,其发生发展机理十分复杂,涉及不同药物及脑内多个脑区、多条神经环路、多信号分子的共同调节<sup>[3]</sup>。其中纹状体与成瘾、学习和记忆有关的多个脑区具有广泛的联系,它在激发和维持运动、情绪控制、奖赏效应和药物依赖中扮演者重要角色,对MA诱导的中毒非常敏感<sup>[4]</sup>。MA中毒可能是神经元炎性损伤引起的,而小胶质细胞是中枢的免疫效应器<sup>[5-7]</sup>。Snider SE等报道,几种抑制免疫反应的药物,可以部分减少MA中毒动物纹状体中小胶质细胞的激活变化,进而减轻其MA中毒现象<sup>[8]</sup>。Narita M等还报道了,星形胶质细胞的调节有利于减轻苯丙胺类要滥用引起的中枢毒性<sup>[9]</sup>。亦有报道指出MA诱导动物纹状体的星形胶质细胞激活变化可能是其中毒的应激反应<sup>[10-11]</sup>。小胶质细胞在纹状体中的激活变化可能是MA损伤多巴胺神经元的早期现象<sup>[12-15]</sup>。这些都暗示星形胶质细胞和小胶质细胞的激活变化与MA中毒有关,且MA中毒在纹状体中的机制备受关注。

本文以纹状体中星形胶质细胞和小胶质细胞为切入点,通过建立急性MA中毒大鼠模型,在不同的MA给药时间来探究此两种细胞的变化,为进一步揭示MA中毒对星形胶质细胞和小胶质细胞的作用做铺垫,试图寻找到两者的关系以及为寻找急性中毒时此二者的共同调节点提供理论基础,为MA中毒治疗寻找新的靶点。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 健康雄性SD大鼠54只,体重230g  $\pm$  20g,由昆明医科大学实验动物中心提供。实验前室内分笼饲养一周,自由进食、饮水,自然节律光照。观察其活动、摄食量、饮水量及大便等

情况。

**1.1.2 主要试剂** 甲基苯丙胺盐酸盐,由云南省公安厅禁毒处毒品分析与禁毒技术公安部重点实验室合法提供;水合氯醛,购自天津市科密欧化学试剂有限公司;Rat TNF -  $\alpha$  ELISA Kit、Rat IL - 1  $\beta$  ELISA Kit,购自美国Ray Biotech公司;PBS磷酸盐缓冲液、Tritonx100、山羊血清,购自北京Solarbio Science & Technology公司;兔抗大鼠GFAP单克隆抗体、小鼠抗大鼠CD11b单克隆抗体,购自美国Abcam公司;FTIC标记抗兔单克隆抗体、Cy3标记抗小鼠单克隆抗体,购自上海碧云天生物技术有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 急性MA中毒大鼠模型的建立** 雄性SD大鼠54只,随机分为实验组45只和对照组9只,整个实验过程保持大鼠自由进食和饮水,12h明暗交替光照。通过腹腔注射MA(15 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>,共3次,每次间隔24h)和对照组(给药方式相同,每次注射1ml生理盐水),分别于首次给药后4h、12h、1d、2d、3d共五个时间点进行取材分离纹状体<sup>[13-14]</sup>。每个时间点为一实验组,处死9只实验大鼠,其中6只用于ELISA实验、3只用于免疫荧光检测。对照组于最后一次注射生理盐水后24h处死9只实验大鼠,其中6只用于ELISA实验、3只用于免疫荧光检测。

**1.2.2 刻板行为评分** 大鼠在每次给药后,观察各组大鼠的一般行为和刻板行为(Stereotyped behavior, SB),参照Sams - Dodd's法评价<sup>[16]</sup>,观察、记录刻板行为持续时间60min,取平均值。以刻板行为评分 $\geq$ 2分,刻板行为持续时间 $\geq$ 20min为造模成功。0分:静止不动,几乎或者根本不动;1分:正常活动,偶有向前活动的运动;2分:活动伴反复的向前探索;3分:连续的向前探索;4分:反复抬头摇头或旋转;5分:快速摇头、转圈或头的背腹运动。

**1.2.3 ELISA检测** 各组实验大鼠纹状体TNF -  $\alpha$ 与IL - 1 $\beta$ 的表达含量 各组实验大鼠于末次给药后,称重后,用10%的水合氯醛,按0.3ml/100g麻醉后迅速断头取脑,按Rat IL - 1  $\beta$  ELISA Kit和Rat TNF -  $\alpha$  ELISA Kit的说明书进行大鼠纹状体TNF -  $\alpha$ 与IL - 1 $\beta$ 的含量测定。

**1.2.4 免疫荧光染色法检测** 各组大鼠麻醉后升主动脉插管,0.9%生理盐水、4%多聚甲醛固定液

(pH7.2)灌注。取纹状体置于4%多聚甲醛中固定过夜,然后进行梯度脱水,先放入15%蔗糖溶液中,沉底后取出再放入30%蔗糖溶液中,沉底则表明脱水完成。放入-80℃冰箱一周,将组织连续冰冻冠状切片,片厚12.5μm。(恒温箱-20℃,样品头-22℃)

**1.2.4.1 GFAP 测定中毒鼠纹状体中星形胶质细胞的变化<sup>[17]</sup>** 在风干的冰冻切片上滴加0.3% Tritonx100 溶液,在湿盒中室温孵育30 min,用PBST漂洗3次;加10%山羊血清封闭1 h,漂洗后加入一抗GFAP(1:250) 4℃孵育过夜,用PBST洗3次后,加入FITC标记的二抗,温室避光孵育2 h,漂洗3次,荧光显微镜下观察并照相,用Image-Pro Plus 对荧光图片进行分析。

**1.2.4.2 CD11b 测定中毒鼠纹状体中小胶质细胞的变化<sup>[18]</sup>** 在风干的冰冻切片上滴加0.3% Tritonx100 溶液,在湿盒中室温孵育30 min。用PBST漂洗3次,滴加10%山羊血清,进行封闭,加一抗CD-11b(1:500)进行封闭,保证纹状体区部分完全浸在液体中,在4℃冰箱孵育过夜。滴加二抗Cy3(1:200)在避光湿盒中室温孵育1.5 h,漂洗充分后,荧光显微镜下观察并照相。

**1.3 统计学处理**

实验数据采用“均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )”表示,应用Image-Pro Plus 对荧光图片进行分析,SPSS 软件进行统计学分析。多组多重比较时使用One-way ANOVA 单因素方差分析,方差齐使用LSD 统计方法,以 $P < 0.05$ 时表示各组间差异具有统计学意义;如果方差不齐时用Dunnett's T3 法检验,以 $P < 0.05$ 时表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 刻板行为观察评分**

实验组大鼠腹腔注射给予MA数分钟后,大鼠活动均明显增加,明显出现Sams-Dodd's方法中所述的刻板行为,如重复地抬头、抬头、摇头或旋转,迅速地摇头、旋转或摇头的背腹运动,活动伴随反复的向前探索、持续地向前探索等。对照组动物行为正常而实验组每次给药后刻板状态均持续30 min以上,评分均为5分。

**2.2 ELISA 检测各组实验大鼠纹状体TNF-α与IL-1β的含量变化**

与对照组比较,MA给药4 h,12 h,1 d,2 d,3 d

组,TNF-α的表达含量均升高,且3 d组明显升高( $P < 0.01$ ),与对照组比较,IL-1β在MA给药4 h,12 h,1 d,2 d,3 d组均升高,其中3 d组IL-1β表达含量显著增加( $P < 0.01$ )

**2.3 免疫荧光测定中毒鼠纹状体星形胶质细胞与小胶质细胞激活变化**

与对照组比较,MA给药4 h,12 h,1 d,2 d,3 d组,AST激活无差异;而与对照组比较,MG在MA给药4 h,12 h,1 d,2 d,3 d组均升高,其中3 d组MG激活数量显著增加( $P < 0.01$ )。

**表1 各组大鼠纹状体中TNF-α和IL-1β的表达含量( $\bar{x} \pm s$  n=6)**

组别	TNF-α 含量	IL-1β 含量
对照	1892 ± 55.69	1679 ± 23.44
4 h	1912 ± 55.72	1682 ± 29.44
12 h	1928 ± 32.27	1706 ± 19.35
1 d	1940 ± 45.54*	1717 ± 27.81*
2 d	1977 ± 18.74*	1717 ± 21.88*
3 d	1992 ± 51.94**	1755 ± 11.77**

注:\*\* $P < 0.01$ ,与对照组比较;\* $P < 0.05$ ,与对照组比较

**表2 各组大鼠纹状体AST和MG的激活变化( $\bar{x} \pm s$  n=3)**

组别	AST 激活	MG 激活
对照	128.0 ± 2.683	913.7 ± 34.94
4 h	126.9 ± 3.162	952.2 ± 17.93
12 h	128.2 ± 1.798	1034 ± 57.76
1 d	128.3 ± 2.789	1071 ± 47.81*
2 d	128.0 ± 3.286	1261 ± 67.85*
3 d	127.6 ± 2.677	1386 ± 77.85**

注:\*\* $P < 0.01$ ,与对照组比较;\* $P < 0.05$ ,与对照组比较

**3 讨论**

MA有很强的神经毒性,中枢神经系统中星形胶质细胞具有分泌神经营养因子、调节神经元微环境、免疫以及促进神经元发育与再生等功能<sup>[19]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统的免疫效应器,属于单核吞噬系统,参与了帕金森、阿尔兹海默病等的发生<sup>[5-7]</sup>,常认为小胶质细胞的增加预示着炎症、损伤等的产生,而星形胶质细胞的增加则预示神经系统自我修复机制的开启<sup>[20-21]</sup>,小胶质细胞和星形胶质细胞的激活都会引起神经炎症和神经毒性<sup>[22-23]</sup>。

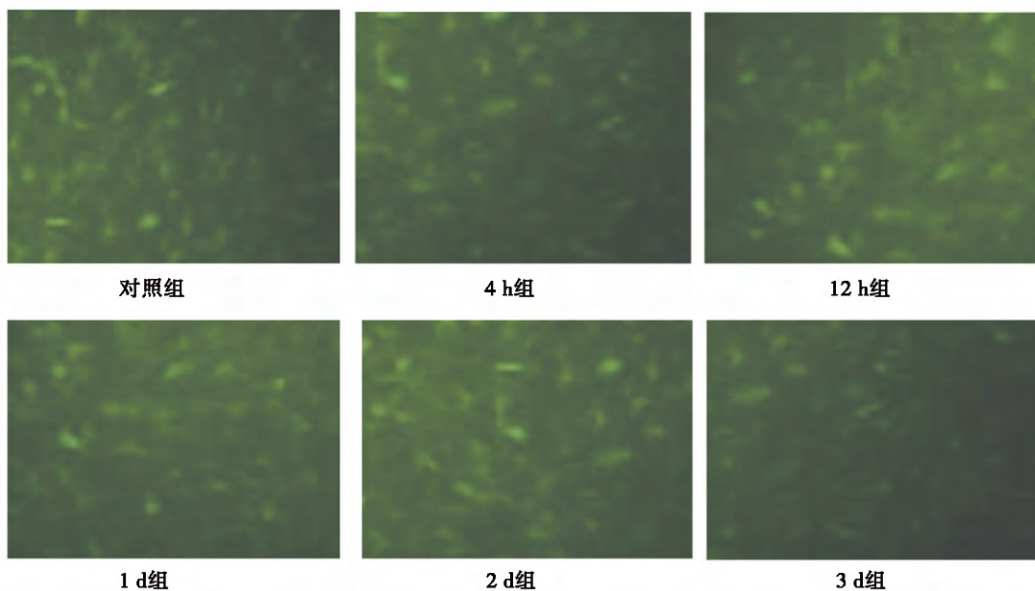


图1 纹状体中星型胶质细胞激活(100倍荧光显微镜下观察)

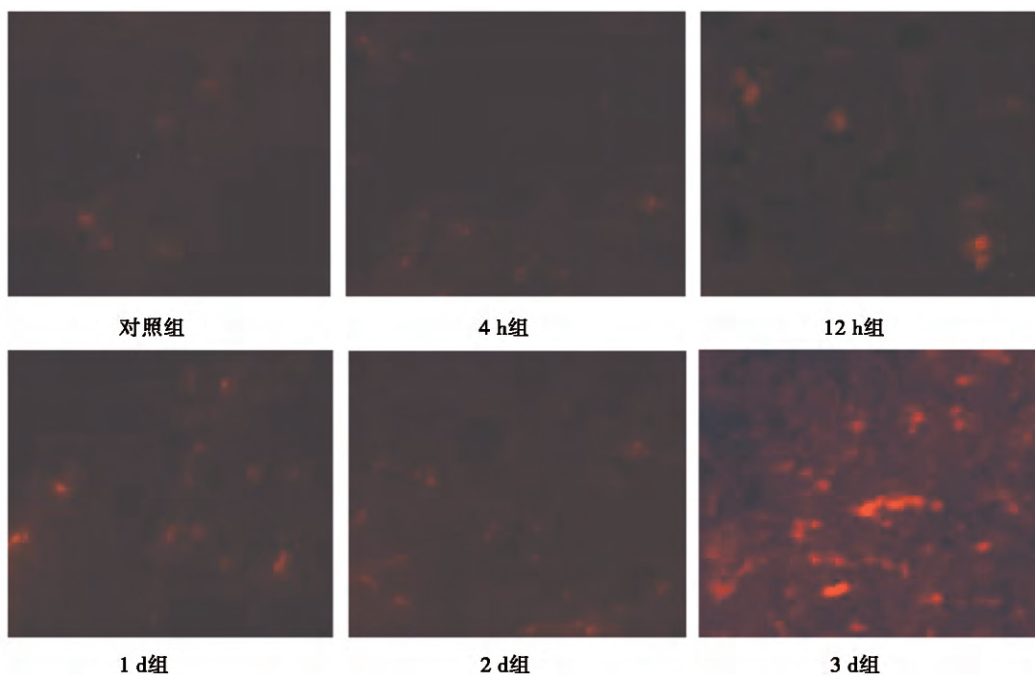


图2 纹状体中小胶质细胞激活(100倍荧光显微镜下观察)

本实验建立了MA中毒4 h、12 h、1 d、2 d、3 d组模型。通过ELISA检测到实验组大鼠纹状体内炎症因子TNF- $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 呈递增趋势,且3 d组TNF- $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 表达含量与对照组比较存在显著差异( $P < 0.01$ )。免疫荧光检测小胶质细胞CD11b阳性率也呈增长趋势,与对照组比较存在显著差异( $P < 0.01$ )。有文献报道指出,在动物模型中MA中毒导致的神经损伤,是通过小胶质细胞激活反应和肿瘤坏死因子系统作用引起的<sup>[24-25]</sup>,这与

本实验观察到的现象一致。随着腹腔注射MA给药次数及时间的延长,大鼠纹状体内小胶质细胞激活呈增长趋势,而炎症因子TNF- $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 的含量也持续增加,表明MA中毒机制可能与纹状体内小胶质细胞的激活、炎症因子TNF- $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 表达含量增加有关。如前所述Snider SE等的报道,几种抑制免疫反应的药物,可以部分减少MA依赖动物纹状体中小胶质细胞的激活,进而减轻其MA依赖现象<sup>[22]</sup>。Xiao Yue等建立体外大鼠MA中毒模型,

观察到小胶质细胞的激活引起神经元的炎性反应,通过抑制小胶质细胞的激活变化减少了炎症因子的表达<sup>[26]</sup>。这与本实验观察到的结果一致,同时本实验也观察到,具有神经营养、调节神经元微环境、免疫以及促进神经元发育与再生、修复等功能的星形胶质细胞在 MA 中毒 4 h、12 h、1 d、2 d、3 d 组模型中的激活程度,与对照组比较无显著差异。说明在这些时间段内给予的 MA 剂量中的实验大鼠纹状体内的星形胶质细胞尚未启动、未激活,或者说自身修复机制尚未开启。而 Narita M 等报道,星形胶质细胞的调节有利于减轻苯丙胺类用引起的中枢毒性<sup>[9]</sup>。提示临床也许可以通过检测小胶质细胞的

变化,来判断 MA 滥用后神经损伤的程度,如果这一途径成立,也可以通抑制小胶质细胞和激活星形胶质细胞的保护作用来减轻 MA 中毒对神经的损伤。如 Snider SE 等的报道,免疫抑制剂只是部分减轻由于短时大剂量滥用 MA 引起的中枢毒性<sup>[22]</sup>,那么通过星形胶质细胞和小胶质细胞共同调节可能更有效。如何做到扼制 MA 滥用诱发的神经损伤,以及损伤后的修复,对于 MA 滥用患者的治疗还有待进一步的研究,本文提示激活星形胶质细胞同时抑制小胶质细胞激活的变化可能是一种有效途径,其机制需进一步探究。

#### 4 参考文献

- [1] Kathleen M, Grant, Tricia D, et al. Methamphetamine - associated psychosis [J]. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012, 7: 113 - 139.
- [2] McConnell SE, O' Banion MK, Cory - Slechta DA, et. al Characterization of binge - dosed methamphetamine - induced neurotoxicity and neuroinflammation [J]. *Eurotoxicology*, 2015, 50: 131 - 141.
- [3] Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2013, 15( 4 ): 431 - 443.
- [4] 许望超. 脑奖赏系统研究进展 [J]. *广州医药* 2008, 39( 2 ): 1 - 2.
- [5] Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8( 1 ): 66 - 78.
- [6] Svahn AJ, Graeber MB, Ellett F, et al. Development of ramified microglia from early macrophages in the zebrafish optic tectum [J]. *Dev Neurobiol*, 2013, 73( 1 ): 60 - 71.
- [7] Boyadjieva NI, Sarkar DK. Microglia play a role in ethanol - induced oxidative stress and apoptosis in developing hypothalamic neurons [J]. *Alcohol Clin Exp Res* 2013, 37( 2 ): 252 - 262.
- [8] Snider SE, Hendrick ES, Beardsley PM. Glial cell modulators attenuate methamphetamine self - administration in the rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 701( 1 - 3 ): 124 - 130.
- [9] Narita M, Miyatake M, Narita M, et al. Direct evidence of astrocytic modulation in the development of rewarding effects induced by drugs of abuse [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31( 11 ): 2476 - 2488.
- [10] Lau JW, Senok S, Stadlin A. Methamphetamine - induced oxidative stress in cultured mouse astrocytes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 914: 146 - 156
- [11] Zhu JP, Xu W, Angulo JA. Disparity in the temporal appearance of methamphetamine - induced apoptosis and depletion of dopamine terminal markers in the striatum of mice [J]. *Brain Res* 2005, 1049( 2 ): 171 - 181.
- [12] LaVoie MJ, Card JP, Hastings TG. Microglial activation precedes dopamine terminal pathology in methamphetamine - induced neurotoxicity [J]. *Exp Neurol*, 2004, 187( 1 ): 47 - 57.
- [13] Thomas DM, Walker PD, Benjamins JA, et al. Methamphetamine neurotoxicity in dopamine nerve endings of the striatum is associated with microglial activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311( 1 ): 1 - 7.
- [14] Thomas DM, Dowgiert J, Geddes TJ, et al. Microglial activation is a pharmacologically specific marker for the neurotoxic amphetamines [J]. *Neurosci Lett* 2004, 367( 3 ): 349 - 354.
- [15] Wisor JP, Schmidt MA, Clegern WC. Cerebral microglia mediate sleep/wake and neuroinflammatory effects of methamphetamine [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25( 4 ): 767 - 776.
- [16] Sams - Dodd F. Effects of continuous D - amphetamine and phencyclidine administration on social behaviour, stereotyped behaviour, and locomotor activity in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 1998, 19( 1 ): 18 - 25.
- [17] Zhu JP, Xu W, Angulo JA. Disparity in the temporal appearance of methamphetamine - induced apoptosis and depletion of dopamine terminal markers in the striatum of mice [J]. *Brain Res*, 2005, 1049( 2 ): 171 - 181.

- Eur Respir J ,1994 7( 11) : 2011 – 2015.
- [18] Eckert DJ , Owens RL , Kehlmann GB , et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold [J]. Clin Sci ( Lond) 2011 ,120( 12) : 505 – 514.
- [19] Genta PR , Eckert DJ , Gregorio MG , et al. Critical closing pressure during midazolam – induced sleep [J]. J Appl Physiol ( 1985) 2011 ,111( 5) : 1315 – 1322.
- [20] Chan CS , Bye PT , Woolcock AJ , et al. Eucapnia and hypercapnia in patients with chronic airflow limitation. The role of the upper airway [J]. Am Rev Respir Dis ,1990 ,141( 4 Pt 1) : 861 – 865.
- [21] Chan CS , Grunstein RR , Bye PT , et al. Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation. Comparison of hypercapnic and eucapnic patients [J]. Am Rev Respir Dis ,1989 ,140( 5) : 1274 – 1278.
- [22] Jalleh R , Fitzpatrick MF , Mathur R , et al. Do patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome drink more alcohol? [J]. Sleep ,1992 ,15( 4) : 319 – 321.
- [23] Roehrs T , Roth T. Sleep , sleepiness , sleep disorders and alcohol use and abuse [J]. Sleep Med Rev 2001 5( 4) : 287 – 297.
- [24] Brower KJ. Insomnia , alcoholism and relapse [J]. Sleep Med Rev 2003 7( 6) : 523 – 539.
- [25] Adamson J , Burdick JA. Sleep of dry alcoholics [J]. Arch Gen Psychiatry ,1973 28( 1) : 146 – 149.
- [26] Dickel MJ , Mosko SS. Morbidity cut – offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors [J]. Sleep ,1990 ,13( 2) : 155 – 166.

收稿日期: 2017 – 12 – 20

修回日期: 2018 – 01 – 12

---

( 上接第 103 页)

- [18] Wisor JP , Schmidt MA , Clegern WC. Cerebral microglia mediate sleep/wake and neuroinflammatory effects of methamphetamine [J]. Brain Behav Immun ,2011 ,25( 4) : 767 – 776.
- [19] Koizumi S. Synchronization of Ca<sup>2+</sup> oscillations: involvement of ATP release in astrocytes [J]. FEBS J ,2010 ,277( 2) : 286 – 292.
- [20] Sharma HS , Kiyatkin EA. Rapid morphological brain abnormalities during acute methamphetamine intoxication in the rat: an experimental study using light and electron microscopy [J]. J Chem Neuroanat ,2009 ,37( 1) : 18 – 32.
- [21] Pastuzyn ED , Keefe KA. Changes in neural circuitry regulating response – reversal learning and arc – mediated consolidation of learning in rats with methamphetamine – induced partial monoamine loss [J]. Neuropsychopharmacology ,2014 ,39( 4) : 963 – 972.
- [22] Frau L , Simola N , Plumitallo A , et al. Microglial and astroglial activation by 3,4 – methylenedioxymethamphetamine ( MDMA) in mice depends on S( +) enantiomer and is associated with an increase in body temperature and motility [J]. J Neurochem , 2013 ,124( 1) : 69 – 78.
- [23] Ruiz – Medina J , Pinto – Xavier A , Rodriguez – Arias M , et al. Influence of chronic caffeine on MDMA – induced behavioral and neuroinflammatory response in mice [J]. Psychopharmacology ( Berl) 2013 ,226( 2) : 433 – 444.
- [24] McCann U D , Kuwabara H , Kumar A , et al. Persistent cognitive and dopamine transporter deficits in abstinent methamphetamine users [J]. Synapse ,2008 ,62( 2) : 91 – 100.
- [25] Gonçalves J , Baptista S , Martins T , et al. Methamphetamine – induced neuroinflammation and neuronal dysfunction in the mice hippocampus: preventive effect of indomethacin [J]. Eur J Neurosci ,2010 ,31( 2) : 315 – 326.
- [26] YUE Xia , QIAO Dongfang , WANG Aifeng , et al. CD200 attenuates methamphetamine – induced microglial activation and dopamine depletion [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci ,2012 ,32( 3) : 415 – 421.

收稿日期: 2017 – 10 – 29

修回日期: 2018 – 02 – 26