

大麻素-CB1/CB2 受体系统对多巴胺神经元调节作用及其与帕金森病发生的研究进展

乐明霞, 周 瑞, 黄杜娟, 杨俊娜, 何 丽, 徐 陶, 曾俊伟*

(遵义医学院生理学教研室, 贵州省麻醉与器官功能保护重点实验室, 遵义 563000)

【关键词】 大麻素受体; 多巴胺; 帕金森病

DOI:10.16557/j.cnki.1000-7547.2017.06.019

大麻类植物是最早认识的成瘾性植物之一,其活性化合物称为大麻素。在哺乳动物体内存在内源性大麻素系统(endogenous cannabinoid system, ECS)包括内源性大麻素、大麻素受体、大麻素配体以及几种合成、运输和降解它们的酶和蛋白质组成的系统。现已发现的内源性大麻类物质有花生四烯酸乙醇胺(anandamide)、2-AG、noladin ether 和 Virodhamine 4 种;大麻素受体(cannabinoid receptor, CBR)是指对大麻类物质如 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)有应答的受体,包括 CB1 受体(cannabinoid receptor 1, CB1R)和 CB2 受体(cannabinoid receptor 2, CB2R);大麻素配体包括经典大麻素(Δ^9 -THC)、非经典大麻素(HHC)、双环大麻素(CP 55,940)、氨基烷基吲哚类大麻素(WIN 55,212-2)、内源性大麻素类似物(anandamide)和双芳基吡啶类大麻素(SR141716, SR144528)^[1]。大麻素主要通过 CB1R 和 CB2R 途径发挥多种多样的生物学效应。近年研究表明,大麻素及其受体有可能参与调节多巴胺神经元的功能活动,对于多巴胺受体激动后的下游信号通路也有重要的调节作用。另外,帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为一种常见的慢性神经系统退行性病变,主要病理改变是中脑黑质、纹状体多巴胺神经元缺失和死亡以及残存神经元的胞质内出现嗜酸性路易小体。因此,本文回顾大麻素 CB1R 和 CB2R 结构、在中枢神经系统的表达以及相应的信号通路,就近年有关大麻素及其受体对于多巴胺神经元功能的调节及其在 PD 病变方面的研究进展进行综述,以期能够为针对大麻素受体进行药物设计,为未来 PD 的治疗提供可行的思路或策略。

1 大麻素 CB1 和 CB2 受体结构

大麻素受体属于具有 7 次跨膜结构的视紫红质样 G 蛋白耦联受体家族,有 CB1R 和 CB2R 两种亚型,7 段跨膜区域(TMsl)由三段胞外环(ELs)和三段胞内环(ILs)连接。位于

胞外的 N 末端含多个糖基化位点;胞内的 C 末端的丝氨酸和苏氨酸位点可以在蛋白激酶作用下结合磷酸基团。跨膜区的 α 螺旋结构片段是受体和配体结合的关键部位。CB1R 于 1990 年从大鼠大脑皮质 cDNA 文库中被成功克隆;CB2R 于 1993 年从人类的早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞中成功克隆。CB1R 包含 473 个氨基酸,包括 7 次亲酯跨膜 α 螺旋结构, N 端 1-117 位氨基酸构成胞外区。共有 3 个亲水性结构域(e1, e2, e3),e2 被认为是与大麻类物质结合的功能结构域;胞内区也有 3 个亲水性结构域(i1, i2, i3)。CB1R 从 TM7 到胱氨酸酰胺化位点形成 H8 螺旋,可通过 G_{α_3} 或 G_{α_i} 触发 G 蛋白激活^[2]。CB2R 基因位于人类 1 号染色体 p36,羧基末端是调控 CB2R 的脱敏和内化的重要部位;位于 TM2 的 Cys2.59(89)可能是 CB2R 与配体结合的关键位点。CB2R 与其他的视紫红质样 G 蛋白耦联受体结构相比,在 TM1 和 TM5 上没有脯氨酸残基,在 TM2 没有 GGXTT 基序,在 EL2 的 C325 也没有和其他半胱氨酸形成二硫键。

2 大麻素 CB1 和 CB2 受体在神经系统的分布

大麻素 CB1R 和 CB2R 在中枢神经系统广泛表达,但 CB2R 的表达比 CB1R 低。CB1R 表达于皮质、基底节、海马、小脑、纹状体、杏仁核、下丘脑、中脑导水管周围灰质、脊髓等部位^[3,4]。在细胞定位研究中,观察到 CB1R 高表达在:(1)基底神经节的苍白球和壳核的轴突末梢和轴突末梢前段;(2)背侧和腹侧纹状体的中型多棘神经元;(3)从苍白球到黑质的直接通路轴突。此外,也表达于小脑的平行和上行纤维以及篮状细胞、脊髓前角运动神经元和背角感觉神经元和小胶质细胞;在皮层和海马的谷氨酸能神经元也有 CB1R 的低水平表达。体外原代培养的皮肤神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞以及 AtT-20 垂体细胞均表达 CB1R^[1]。

CB2R 表达在大脑皮质、纹状体、海马、杏仁核、脑干、丘

基金项目:国家自然科学基金(1460266),教育部新世纪优秀人才计划(NCET-13-1070),

贵州省科技厅课题[黔科合 J 字(2010)2264 号]

* 通讯作者:曾俊伟 电话:0851-28609442, E-mail: junweizeng@sohu.com

脑、黑质、中脑导水管周围灰质、滑车神经旁核、外侧丘系旁核、红核、脑桥核、前庭内侧核、疑核、脊髓三叉神经核等部位^[5]。在细胞定位研究中观察到, CB2R 表达在中脑腹侧被盖区多巴胺神经元、迷走神经运动背核的神经元、脊髓背角小胶质细胞^[1]。在体外培养的海马锥体神经元、大脑皮层的小胶质细胞和星形胶质细胞、脊髓背角小胶质细胞均有 CB2R 的表达^[5]。

3 大麻素 CB1 和 CB2 受体信号通路

CB1R 和 CB2R 可以和 $G_{\alpha_{i/o}}$ 、 $G_{\alpha_{q/11}}$ 及 $G_{\alpha_{12/13}}$ 等多种 G 蛋白结合, 激活不同的信号通路, 产生丰富的生物学效应^[6]。CB1R 和 CB2R 与 $G_{i/o}$ 耦联, 可调节下列信号通路: (1) 抑制 AC5 和 AC6 (adenylate cyclase, 腺苷酸环化酶), 抑制 AC/cAMP/PKA 信号通路^[7]; (2) 通过 PI3K/Akt 途径, 激活 Raf-1 和 MEK, 促进 ERK1/2 和 DARPP-32 磷酸化^[8]; (3) 促进 Ras 与 N 末端域 Raf-1 结合, 促进酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化, 激活 MAPKK, 触发 p38MAPK 和 JNK1/2 磷酸化^[9]; (4) 激活 NO-敏感性鸟苷酸环化酶, 催化 cGMP 生成,

促进 PKG 磷酸化^[2]。CB1R 和 CB2R 与 $G_{\alpha_{q/11}}$ 耦联, 激活 PLC/IP3/ Ca^{2+} /PKC 通路, 也可以通过 PI3K/Akt 通路激活 Raf-1 和 MAPK^[10]。CB1R 与 G_{α_s} 耦联, 可激活 AC/cAMP/PKA 信号通路^[11]。CB2R 和 $G_{\alpha_{12/13}}$ 耦联可激活 Ras、Rac 和 Rho, 触发 p38MAPK 和 JNK 磷酸化(图 1)^[9]。

大麻素受体非选择性激动剂有 WIN 55,212-2、HU-210、HU-211、CP 55,940、SR144528、 Δ^9 -THC、HHC、AJA、2-AG、花生四烯酸乙醇胺、花生四烯酰甘油-2、N-花生四烯乙醇胺等; CB1R 选择性激动剂有 AM11542、AM841、O-1812、ACEA、AEA、ACPA 以及甲酰胺基等; CB2R 选择性激动剂有 HU-308、JWH-133、AM-1241、GW405833、GW842166X、L-759633、JWH-056、JWH-015、JWH-359、JWH-352、SER601、CB65、O-2137、O-3853、O-1966 以及 β -石竹烯等; CB1R 选择性拮抗剂有 SR141716A (利莫那班)、AM251、AM281、LY320135、SLV319、SLV326、O-1238 以及 O-1184; CB2R 选择性拮抗剂有 AM630、AM6538 及 SR144528 等。

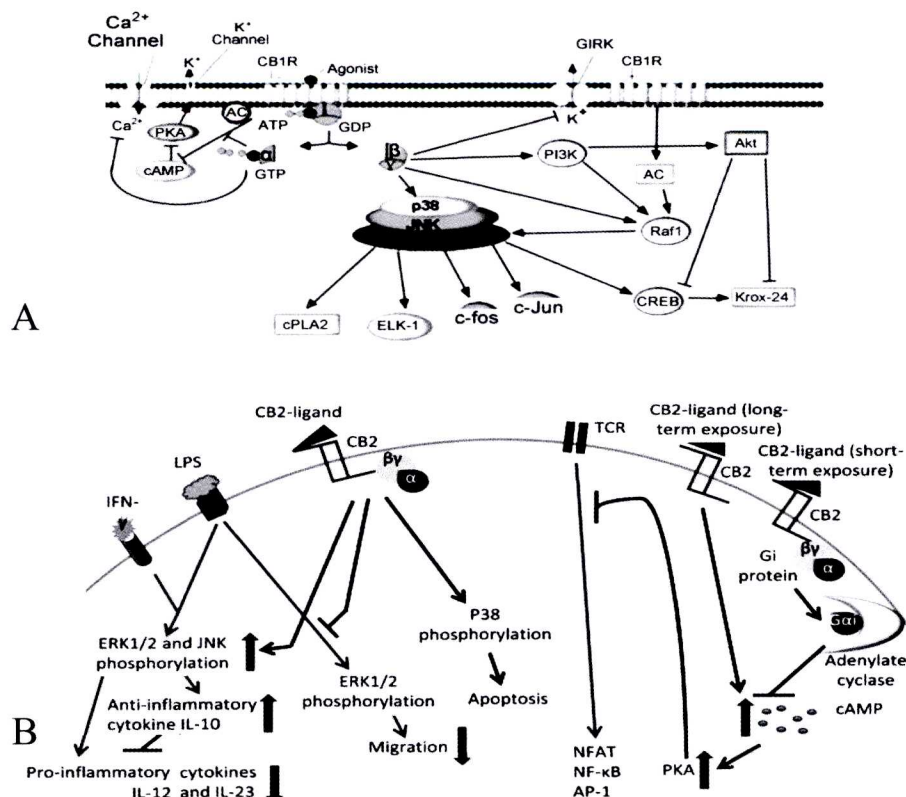


图 1. 大麻素受体信号通路

A: CB1R 信号通路^[7] B: CB2R 信号通路^[9]

4 大麻素受体对多巴胺神经元及多巴胺受体功能的调节

在中枢神经系统, 多种神经递质和受体之间往往通过复杂的相互作用, 共同参与调节神经元的兴奋性及突触传递效能。多巴胺是大脑中含量最丰富的儿茶酚胺类神经递质, 大麻素作用于其受体可以通过以下几种途径影响多巴胺神经

元及多巴胺受体激活的后续效应。

4.1 调节多巴胺的降解 多巴胺的合成以酪氨酸为原料, 在酪氨酸羟化酶、多巴脱羧酶的催化作用下合成多巴胺。多巴胺在单胺氧化酶作用下降解为二羟基苯乙酸。在腹腔注射 6-OHDA 的野生型 PD 小鼠, 尾状核多巴胺和二羟基苯乙

酸含量下降,多巴胺水解加快;在 CB1 基因敲除的 PD 小鼠,尾状核多巴胺和二羟基苯乙酸含量下降更为明显,提示 CB1R 缺失促进多巴胺的水解^[12]。相类似的是,在腹腔注射鱼藤酮的 PD 大鼠,同时给予 β -石竹烯,可以缓解黑质、纹状体多巴胺神经元纤维丢失。由此可见,大麻素 CB1R 和 CB2R 激活可以维持黑质、纹状体及尾状核等部位多巴胺含量的稳定,对多巴胺神经元起一定的保护作用^[13]。但 Cerri 等^[14]也观察到,纹状体注射利莫那班可减轻 PD 大鼠(纹状体注射 6-OHDA)黑质多巴胺能神经元丢失并缓解酪氨酸羟化酶表达下降。研究发现,在侧脑室注射 6-OHDA 的 PD 大鼠,静脉注射利莫那班可改善由 6-OHDA 诱导的运动功能减退,但并不影响纹状体多巴胺和二羟基苯乙酸的含量,造成这种实验结果的原因可能在于在 PD 的不同发病阶段进行药物干预,而且,给药部位和药物剂量不尽相同造成的。

4.2 调节多巴胺的释放 在人尸体的新皮层,CP 55,940 可通过 CB1R 途径抑制 N 型 Ca^{2+} 通道开放和 cAMP 生成最终减少多巴胺的释放,但 CP 55,940 并不影响大鼠新皮层多巴胺释放,有可能是因为在人的新皮层 CB1R 与多巴胺 D2 受体共表达,但在大鼠新皮层却不存在共表达现象。另外,WIN 55,212-2 可通过 CB1R 途径抑制 SD 大鼠背侧和腹侧纹状体多巴胺的释放,但不影响 Wistar 大鼠纹状体和伏隔核多巴胺的释放。这些实验说明,在不同种属不同部位,CB1R 激活对多巴胺释放的影响不尽相同。

4.3 调节多巴胺受体表达 目前已鉴定出五种不同的多巴胺受体(D1、D2、D3、D4、D5),其中 D1 和 D5 亚型属于 D1 受体家族,D2、D3、D4 亚型属于 D2 受体家族。CB1R 与多巴胺 D1、D2 受体共表达在海马、基底神经节以及边缘系统。在纹状体 GABA 能神经元,CB1R、CB2R 与多巴胺 D1、D2 受体共表达。体外放射自显影法检测到,正常成年大鼠腹腔注射 HU210 后尾状核外侧、嗅结节 D1 受体密度升高,尾状核内外侧、嗅结节、伏隔核 D2 受体密度升高^[15]。大鼠腹腔注射 WIN 55,212-2 后促进伏隔核 D1 受体、黑质以及腹侧被盖区 D2 受体表达上调^[16]。有文献报道,在伏隔核和尾状核等 D1、D2 受体高表达的区域,未见 CB1R、CB2R 表达于多巴胺能终端,但高表达于谷氨酸能投射神经元和 GABA 能中间神经元,提示 CBR 调节 D1、D2 受体表达的机制可能是通过调节谷氨酸和 GABA 的释放导致的。

4.4 影响多巴胺神经元电活动 静脉注射 Δ^9 -THC、WIN 55,212-2 和 CP 55,940 均可通过 CB1R 机制增加水合氯醛麻醉大鼠伏隔核多巴胺神经元的自主放电。但在中脑被盖区实验结果并非如此,CB1R 激活可以反转苯环己哌啶诱导的腹侧被盖区多巴胺神经元的异常兴奋^[17]。在注射可卡因的野生型小鼠,中脑腹侧被盖区注射 JWH133、GW405833、SER601、CB65 或 HU308DA 可通过 CB2R 途径减少该区域多巴胺神经元的放电频率,降低其兴奋性。由此可见,大麻素受体激活可调节多巴胺神经元电活动。在离体脑片,也观察到类似结果。在大鼠脑片,内侧前额叶皮质或腹侧海马给予低剂量 WIN 55,212-2 可增加皮层下腹侧被盖区多巴胺神经

元放电频率,但不影响非多巴胺神经元的活性^[18,19]。但在小鼠脑片,WIN 55,212-2 可抑制 D1 受体介导的纹状体中型多棘神经元 sEPSC 频率增强;AM251 可阻断由 D2 受体介导的多棘神经元 sEPSC 频率的降低,可能是因为突触前 D2 受体激活减少了皮质纹状体终端的谷氨酸释放^[20]。

4.5 调节多巴胺 D1、D2 受体的下游效应 在大鼠和食蟹猴脑片,DALN(CB1R 激动剂)负性调控纹状体神经元 D1 受体的下游 AC/cAMP/PKA 通路。在 PD 大鼠经左旋多巴长期治疗后,纹状体中棘神经元 DARPP-32 的 Thr75 位点磷酸化水平下调,腹腔注射 WIN 55,212-2 也可以通过 CB1R 途径负性调控 AC/cAMP/PKA 通路,导致 Thr75 磷酸化水平进一步下调^[21]。但这种调节还存在一种负反馈现象,当小鼠腹腔注射 CP 55,940 后,激活 CB1R 可以强化纹状体 D2 受体介导的 AC 活性降低,但也可以反馈性引起腺苷 A2A 受体激活和 AC 活性增强,cAMP 生成增多,PKA 磷酸化增强,促进纹状体中棘神经元 DARPP-32 的 Thr34 位点磷酸化。

5 大麻素受体参与 PD 发病过程的证据

5.1 PD 病变脑区:大麻素及其受体与多巴胺及其受体共表达 PD 的特征性病理改变为黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体的形成。用 CB1 选择性放射性配体^[18F] MK-9470 正电子成像术(PET)和磁共振成像(MRI)发现,与正常人相比,PD 患者黑质 CB1R 减少,在纹状体、中脑边缘、中脑皮层多巴胺能投射区、壳核、前岛、前额叶皮层、海马区和扣带束 CB1R 增加,提示大脑不同区域 CB1R 表达变化可能与 PD 疾病进展相关^[22]。PD 患者尸检也发现在基底神经节,内源性大麻素、CB1R 和 CB2R 表达上调。在左内侧前脑束内注射左旋多巴的 PD 大鼠后,CB1R 表达随即上调,提示 CB1R 激活是通过左旋多巴的下游效应而产生的。在诸多 PD 模型动物,CB2R 表达在黑质和纹状体的星形胶质细胞和小胶质细胞^[23-25]。这种大麻素 CB1R 和 CB2R 在 PD 相关脑区的集中表达并未在抑郁、癫痫、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等疾病中见到^[26,27],由此推测,大麻素 CB1R 和 CB2R 的功能失调有可能参与或加重了 PD 的发病。

5.2 CB 受体参与 PD 发病:调节多巴胺神经元递质代谢及随后的电活动 多巴胺能神经元和多巴胺神经纤维缺失是 PD 发病的重要环节,CBR 可以调节 PD 病变区域多种神经递质的代谢:(1)CBR 调节多巴胺的降解,维持神经元多巴胺含量稳定^[13,14];(2)CBR 调节多巴胺、谷氨酸和 GABA 的释放,干预纹状体输出的调节。CBR 调节多巴胺神经元的电活动主要表现为:(1)CB1R 激活促进多巴胺神经元自主放电频率和幅度,以及爆发性放电频率,调控纹状体中型多棘神经元多巴胺 D1、D2 受体 sEPSC 频率,但对于非多巴胺神经元电活动未见明显影响^[18-20];(2)CB2R 可减少多巴胺神经元的放电频率,降低多巴胺神经元的活性和兴奋性^[13]。

5.3 CB 受体参与 PD 发病:调节病变区域的炎症反应 在 PD 病变部位,小胶质细胞迅速激活,产生 ROS(Reactive oxygen species,活性氧)和炎症因子等细胞毒性物质,参与 PD 的发生和发展。在 PD 小鼠,黑质和纹状体多巴胺神经元丢失,

MAC-1 以及炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 表达上调、ROS 生成增多等现象可被 CB1R 激动剂所反转^[28]。此外,在腹腔注射鱼藤酮的 PD 大鼠 (Wistar) 以及 PD 小鼠,黑质致密部多巴胺神经元和纹状体多巴胺神经纤维丢失、氧化应激以及炎症因子积聚可被 β -石竹烯所反转^[13]。Gómez-Gálvez 等^[23]在 CB2R 基因敲除的 PD 小鼠也观察到更为明显的氧化应激和炎症因子表达升高。这些研究充分提示,大麻素类物质可作用于小胶质细胞 CB1R 和 CB2R 发挥抗炎和抗氧化应激作用,缓解 PD 病变发展。

利莫那班是目前唯一用于临床的选择性 CB1R 拮抗剂。Cerri 等^[14]发现,纹状体注射利莫那班可促进 PD 大鼠黑质神经元 TH 表达,缓解黑质多巴胺神经元丢失,同时上调黑质 GFAP 的表达,而对纹状体 GFAP、CD11b 以及黑质 CD11b 表达并无影响,提示利莫那班可能通过作用于星形胶质细胞起到对多巴胺神经元的保护作用。静脉注射利莫那班可增加 PD 大鼠纹状体谷氨酸的释放,并改善其运动功能减退。以上研究表示,利莫那班未来或可通过抑制 CB1R 的激活调节多巴胺神经元功能而用于 PD 的治疗。

β -石竹烯通常作为食用香料或食品防腐剂,广泛应用于食品加工环节。在丁香、牛至、肉桂、迷迭香、蛇麻草、黑胡椒、石蚕、古巴油等食品或食用性植物中均有 β -石竹烯。文献报道, β -石竹烯其结构和性质与大麻素分子结构相似,后来被称为植物源性大麻素,近年来大量文献报道, β -石竹烯可以通过激活 CB2R 发挥抗炎抗氧化作用^[29]。Siddique 等^[30]发现, β -石竹烯可以减少 PD 果蝇模型脑细胞凋亡和氧化应激,并改善该 PD 模型的运动异常。在注射鱼藤酮的 PD 大鼠, β -石竹烯可以通过 CB2R 下调中脑炎症因子 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 的表达,并缓解黑质及纹状体多巴胺神经元纤维丢失^[13]。以上研究表示, β -石竹烯可通过 CB2R 在 PD 中起到抗炎和神经元保护作用,也有可能在未来用于 PD 的治疗。

从上述研究结果看,CBR 通过调节多巴胺神经元及多巴胺受体功能,进而参与 PD 的发病及病程进展,其机制可能是通过调节多巴胺的降解来维持神经元多巴胺含量稳定;调节多巴胺、谷氨酸和 GABA 的释放,干预纹状体传出的调节以及调节多巴胺神经元的电活动等^[13,14,18-20]。我们推测,调节大麻素及其受体表达或者针对 CBR 进行药物设计与研发,有可能为未来 PD 的治疗提供一个可行的思路或策略。虽然有动物实验表明,CB1R 拮抗剂利莫那班以及 CB2R 选择性激动剂 β -石竹烯具有多巴胺神经元保护作用,发挥抗炎抗氧化作用,改善 PD 动物的运动功能减退等效果,但也存在一些尚未解决的问题,阻碍其临床应用。首先,在 PD 的不同发病阶段进行药物干预,或给药部位和药物剂量不同,CBR 对多巴胺降解的调节作用不尽相同。其次,在不同种属不同部位,CB1R 激活对多巴胺释放的影响不尽相同。由此我们推测,在药物研发的过程中,CB 受体可以作为 PD 的潜在治疗靶点,但相关药物走向临床使用,或许要进一步考虑,究竟在 PD 病变的哪一阶段使用这些药物能够获得较好的治疗效

果,用药方式和药物浓度也是需要进一步探索的问题。基于以上问题进一步深入研究,有可能为研发更有效的 PD 治疗药物提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Lu HC, Mackie K. An Introduction to the endogenous cannabinoid system[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79: 516–525.
- [2] Howlett AC, Blume LC, Dalton GD. CB1 Cannabinoid receptors and their associated proteins[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17: 1382–1393.
- [3] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14: 2899–2903.
- [4] Maria P, Jacek T, Łuszczki Jarogniew J. Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy-ological pathways and clinical significance[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4323–4336.
- [5] Zhang HY, Gao M, Liu QR, et al. Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E5007–E5015.
- [6] Laprairie RB, Bagher AM, Denovan-Wright EM. Cannabinoid receptor ligand bias: implications in the central nervous system[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 32: 32–43.
- [7] Basavarajappa BS, Nixon RA, Arancio O. Endocannabinoid system: emerging role from neurodevelopment to neurodegeneration [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9: 448–462.
- [8] Hiebel C, Behl C. The complex modulation of lysosomal degradation pathways by cannabinoid receptors 1 and 2[J]. *Life Sci*, 2015, 138: 3–7.
- [9] Basu S, Dittel BN. Unraveling the complexities of cannabinoid Receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease[J]. *Immunol Res*, 2011, 51: 26–38.
- [10] Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2014, 90: 235–250.
- [11] Mallipeddi S, Janero DR, Zvonok N, et al. Functional selectivity at G-protein coupled receptors: Advancing cannabinoid receptors as drug targets[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 128: 1–11.
- [12] Péreznial S, Garcíaagutiérrez MS, Molina JA, et al. Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32: 631–645.
- [13] Javed H, Azimullah S, Haque ME, et al. Cannabinoid type 2 (CB2) receptors activation protects against oxidative stress and neuroinflammation associated dopaminergic neurodegeneration in rotenone model of Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 321.
- [14] Cerri S, Levandis G, Ambrosi G, et al. Neuroprotective potential of adenosine A2A and cannabinoid CB1 receptor antagonists in an animal model of Parkinson disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*,

- 2014, 73: 414–424.
- [15] Dalton VS, Zavitsanou K. Differential treatment regimen-related effects of cannabinoids on D1 and D2 receptors in adolescent and adult rat brain[J]. *J Chem Neuroanat*, 2010, 40: 272–280.
- [16] Fanarioti E, Mavrikaki M, Panagis G, *et al.* Behavioral and neurochemical changes in mesostriatal dopaminergic regions of the rat after chronic administration of the cannabinoid receptor agonist WIN55, 212–2[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: 1–17.
- [17] Aguilar DD, Chen L, Lodge DJ. Increasing endocannabinoid levels in the ventral pallidum restore aberrant dopamine neuron activity in the subchronic PCP rodent model of schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: 1–9.
- [18] Draycott B, Loureiro M, Ahmad T, *et al.* Cannabinoid transmission in the prefrontal cortex bi-phasically controls emotional memory formation via functional interactions with the ventral tegmental area[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 13096–13109.
- [19] Loureiro M, Renard J, Zunder J, *et al.* Hippocampal cannabinoid transmission modulates dopamine neuron activity: Impact on rewarding memory formation and social interaction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 1436–1447.
- [20] André VM, Cepeda C, Cummings DM, *et al.* Dopamine modulation of excitatory currents in the striatum is dictated by the expression of D1 or D2 receptors and modified by endocannabinoids[J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31: 14–28.
- [21] Song L, Yang X, Ma Y, *et al.* The CB1 cannabinoid receptor agonist reduces L-DOPA-induced motor fluctuation and ERK1/2 phosphorylation in 6-OHDA-lesioned rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 2173–2179.
- [22] Van I.K, Casteels C, Lunsken S, *et al.* Regional changes in type 1 cannabinoid receptor availability in Parkinson's disease in vivo[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 620. e1–620. e8.
- [23] Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, *et al.* Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2016, 64: 200–208.
- [24] Concannon RM, Okine BN, Finn DP, *et al.* Upregulation of the cannabinoid CB2 receptor in environmental and viral inflammation-driven rat models of Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2016, 283: 204–212.
- [25] Fernándezruiz J, García C, Sagredo O, *et al.* The endocannabinoid system as a target for the treatment of neuronal damage[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14: 387–404.
- [26] Ramirez AI, Hoz RD, Salobrar-Garcia E, *et al.* The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 214.
- [27] Czarny P, Wigner P, Galecki P, *et al.* The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 5846: 30298–30306.
- [28] Chung YC, Bok E, Huh SH, *et al.* Cannabinoid receptor type 1 protects nigrostriatal dopaminergic neurons against MPTP neurotoxicity by inhibiting microglial activation[J]. *J Immunol*, 2011, 187: 6508–6517.
- [29] Sharma C, Al KJ, Nurulain SM, *et al.* Polypharmacological properties and therapeutic potential of β -caryophyllene: a dietary phyto-cannabinoid of pharmaceutical promise[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22: 3237–3264.
- [30] Siddique YH, Naz F, Jyoti S, *et al.* Effect of centella asiatica leaf extract on the dietary supplementation in transgenic drosophila model of Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2014, 2014: 262058–262068.

(收稿日期:2017-04-01)