

- [19] 李传明,王健,王新,等.阿尔茨海默病前额叶注意功能区 fMRI 定量研究[J].中国医学影像技术,2009,25(5):760.
- [20] Grossman M,Koenig P,Glosser G,et al. Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease;an MRI study[J]. Brain,2003,126(Pt2):292.
- [21] Fayed N,Dávila J,Oliveros A,et al. Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia[J]. Acad Radiol,2008,15(9):1089.
- [22] McEvoy LK,Fennema-Notestine C,Roddey JC,et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging

for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment [J]. Radiology, 2009,251(1):195.

- [23] Higuchi M,Iwata N,Matsuba Y,et al. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo[J]. Nat Neurosci,2005,8(4):527.
- [24] Sigurdsson EM,Wadghiri YZ,Blind JA,et al. In vivo magnetic resonance imaging of amyloid plaques in mice with a non-toxic derivative[J]. Neurobiol Aging,2008,29(26):836.

(收稿日期:2010-05-07 修回日期:2010-07-02)

· 综 述 ·

钙结合蛋白与皮质发育不良*

黄敏综述,晏勇[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:皮质发育障碍;小清蛋白;钙视网膜结合蛋白;钙结合蛋白 D-28k;难治性癫痫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.045

中图分类号:R742.8

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)20-2795-04

皮质发育不良(cortical dysplasia,CD)是各类脑发育畸形的总称,包括神经元异位(结节状异位、双皮质)、无脑回、巨脑回、多微脑回和脑穿通畸形、胼胝体发育不良或缺失等多种类型。其发病机制复杂,从胚胎期至成年期以前大脑发育过程中受到内外环境中有害因素的干扰或损害都可引起大脑皮质发育紊乱,临床以癫痫发作、发育迟缓、智力障碍等为主要表现^[1-3]。在儿童难治性癫痫(intractable epilepsy,IE)患者手术脑组织的病理检查中发现 CD 约占 40%,提示 CD 常见且和 IE 密切相关。近年的研究提示小清蛋白(parvalbumin,PV)、钙视网膜结合蛋白(calretinin,CR)、钙结合蛋白 D-28k(calbindin-D28k,CaBPD28k)可作为研究 CD 的层特异性标志物(layer-specific markers,LSMs),并特异地表达于 GABA(γ-aminobutyric acid,GABA)能中间神经元的亚群^[4]。而癫痫的发生和 GABA 能神经元的损伤密切相关,因此,最近研究 CD 及其所致 IE 的病理生理机制中,有关 PV、CR、CaBPD28k 的报道越来越多。本文就此方面的研究进展作一综述。

1 PV、CR 和 CaBPD28k 的生物学特性

钙结合蛋白(calcium binding protein,CaBP)是一组具有 E-F 手形(E-F hand)保守结构的酸性蛋白超家族,能与钙离子高选择地结合,以多拷贝形式存在于细胞内,该家族包括 Calbindin-D28k、Calretinin、Calpain、Calci-neurin 等 200 多种蛋白质,分激发型、缓冲剂型两大类。钙调蛋白是激发型蛋白的一种,能与钙离子结合后迅速扭转变形,进而结合靶分子以调节其活性;Calbindin-D 属于缓冲剂型,可参与细胞内钙离子浓度的调节。其中,PV、CR 和 CaBPD28k 是 3 种重要的钙结合蛋白,在中枢神经系统中表达丰富,并且在神经系统发育的不同阶段,其表达含量有所变化,具有多种重要的生理功能。

1.1 PV、CR 和 CaBPD28k 的结构特点 PV 是含有 6 段 α 螺

旋的小蛋白,其中 CD 和 EF4 段螺旋分别为 2 段环形的小肽连接,构成了螺旋-环-螺旋类型的超二级结构。2 个钙离子结合在环区,而环区两侧的螺旋间的相对取向类似于人手伸展开时相互垂直的拇指和食指,这样的超二级结构被称为 E-F 手形。CR 是一种在细胞内结合钙离子的蛋白,它的相对分子质量为 31.5×10^3 ,属于具有 E-F 手形模序的肌钙蛋白 C 超家族。CaBPD28k 首先从禽类肠道中分离出来,是存在于真核细胞胞浆的维生素 D 依赖性的可溶性钙结合蛋白,维生素 D 及其代谢产物可对其活性进行调节,它的相对分子质量为 28×10^3 ,由 261 个耐热酸性蛋白氨基酸残基组成多肽链,具有 E-F 手形,呈螺旋环状结构,由 6 个不同的螺旋状钙离子结合亚基组成单一球状蛋白^[5],是维持细胞正常生长发育所必需的蛋白质。

1.2 PV、CR 和 CaBPD28k 在人类大脑皮质中的表达 在胚胎发育的第 8~24 周,侧脑室周围的神经祖细胞经有丝分裂形成的神经元经过侧脑室壁向外移行,形成软膜下皮质板。随后产生的神经元迁移到前皮质板中将其分为表层的分子层和深部的皮质下板。后续产生的神经元陆续通过皮质下板和皮质板迁移到皮质第 I 层下,先发育成熟的神经元移行至皮质深部,后发育成熟的神经元移行至皮质浅层,从而形成 6 层皮质结构。这种移行方式称为“内侧外翻”模式。

在人类胚胎发育的第 21~25 周,大脑皮质中开始出现 CR 免疫阳性细胞,主要位于皮质 II、III 层,CR 免疫阳性细胞一般为双极、双束及卡扎尔(Cajal)星形细胞。PV 免疫阳性细胞在胚胎中出现的时间较晚,一般为 32~36 周,主要位于皮质深层。在成人皮质,PV 分布于除 I 层外的所有皮质层,主要位于第 IV 层,其层特异性不如 CR 明显。PV 免疫阳性细胞最具特征性的是大笼状或树枝状细胞。CaBPD28k 免疫阳性细胞

也出现在胚胎期的 32~36 周,主要位于皮质 II、III 层,在成人主要位于第 II 层,免疫阳性细胞一般为双束细胞。由此可见,PV、CR、CaBPD28k 的表达具有较强的时空性,即在脑发育的不同时期和不同皮质区域,表达量有所不同,但成年后其表达部位和含量趋于稳定,提示其参与了某些阶段的神经系统发育且具有层特异性分布的特征。因此,研究其在神经系统中的作用和功能时,需要考虑年龄和结构等因素对其产生的影响。

1.3 PV、CR 以及 CaBPD28k 在中枢神经系统中的作用

PV、CR、CaBPD28k 在中枢神经系统中含量丰富,具有多种重要的生理功能。其中,CaBPD28k 的生理功能研究较多,PV 和 CR 的研究相对较少,但研究表明,PV、CR 以及 CaBPD28k 是 3 种重要的钙结合蛋白,在神经系统活动中至关重要。其主要功能:(1)与细胞内钙离子结合,作为钙离子的储存库,缓冲钙离子浓度的流向,调节钙依赖系统的功能,从而参与信息传递。(2)作为载体蛋白,参与细胞内钙的转导。(3)预防钙超载,通过对 Ca^{2+} 缓冲、运输、激活细胞内与 Ca^{2+} 相关的多种酶活性的作用,使细胞免受钙离子浓度过高而引起的毒性作用,使神经元对兴奋毒性有更持久的耐受性,具有重要的神经保护功能,有利于神经元持续点燃^[6]。(4)PV、CR 和 CaBPD28k 分别表达于中枢神经系统中特定的 GABA 能抑制性中间神经元的亚群,互不重叠,这 3 种亚群构成了全部的 GABA 能神经元,而 GABA 能神经元可以合成和释放经典的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸,与癫痫等疾病的发生密切相关。(5)PV、CR 和 CaBPD28k 的层特异性及细胞特异性分布特点可用来标记脑发育中一些皮质构筑特点和神经元回路,是 3 种重要的 LSMs^[7],通过检测其免疫阳性神经元的分布,有助于 CD 的诊断、分类和病理生理机制的研究。(6)它们能改变细胞膜上钙通道蛋白的活性,选择性提高细胞膜对钙离子的摄取。(7)CaBPD28k 能作为钙敏感调节蛋白,通过与钙转运系统的其他分子如钙调素(CaM)、骨钙素(OC)等的协同作用,参与酶的激活,从而激活一系列其他的细胞内反应,如碱性磷酸酶;并可激活 Mg^{2+} 、ATP 酶等;通过结合并抑制细胞凋亡蛋白酶 3(caspase-3, CPP3)的活性,防止大脑结构紊乱或形成有破坏性的斑块等(这些都是神经退行性疾病的标志);CaBPD28k 还可进入细胞核,可能参与某些基因的活性调节。

2 PV、CR 和 CaBPD28k 与 CD 的关系

与在啮齿类动物中的研究发现一样,许多 LSMs 在灵长类动物中属于同一分子家系,如钙结合蛋白^[8-9]。CR、CaBPD28k 能标记皮质 II、III 层的中间神经元,其层特异性比较明显。PV 的层特异性不如前两者显著,但它联合囊泡膜谷氨酸转运体 3(vesicular glutamate transporter3, VGLUT3)、神经肽 Y (neuropeptide, NPY)和生长抑素(somastatin)等标记物可用来标记多种不同类型的中间神经元,具有明显的细胞特异性分布。孕 17 d 母鼠腹腔注射甲基氧化偶氮甲醇(methylazoxymethanol, MAM)可导致子代鼠的 CD,研究发现这些 CD 大鼠海马的 PV 阳性细胞减少^[10];Ramona 等^[11]在用卡莫司汀建立的大鼠 CD 模型中,通过免疫组化染色发现其大脑皮质 PV 阳性细胞的空间分布和细胞形态均出现异常;Lurton 等^[12]研究 Taylor's 型局灶型 CD 患者大脑病灶的组织病理学和免疫组化时发现,PV 免疫阳性着色出现在 IV~V 层皮质的中间神经元和纤维中,PV 免疫阴性的气球样细胞被阳性着色的纤维末端包绕形成篮状结构(basket)。Thom 等^[13]发现人类局灶型皮质发育不良和微小型皮质发育不良患者手术标本中,PV、CR 和 CaBPD28k 免疫阳性的中间神经元减少,并出现了肥大或多极的

钙结合蛋白免疫阳性的细胞。Zamecnik 等^[14]也发现在人类微小型皮质发育不良和 I、II 型局灶性皮质发育不良中,PV 免疫阳性细胞分别减少了 72.4%、55.0%、12.2%,在 II A 和 II B 型皮质发育不良中 PV 免疫阳性神经元的密度也不同,微小型皮质发育不良的颗粒下层中 PV 免疫阳性神经元数量显著降低。同样,Liu 等^[15]也发现在局灶型皮质发育不良患者病灶手术标本中,PV 阳性神经元和纤维排列明显分散,PV 阳性的中间神经元的数量减少,染色程度变浅,在 II 型局灶性皮质发育不良中尤其明显。X 染色体连锁的无脑回畸形伴外生殖器异常中,Okazaki 等发现 CR 免疫阳性的细胞数量减少并出现神经元异位,异位神经元在白质和新皮质室下区也有出现。

这些研究主要通过组织病理学技术观察,先从形态学上大致确定皮质发育是否正常,再通过 PV、CR 和 CaBPD28k 的免疫组化检测观察其阳性细胞的空间分布情况,与正常对照组比较,进一步证实 CD 的存在并进行分类。皮质发育障碍中,普遍存在 PV、CR 和 CaBPD28k 免疫阳性细胞数量的减少以及空间分布的紊乱。越来越多的研究提示,PV、CR 和 CaBPD28k 能标记特定神经元的亚群并标记皮质发育中大脑一些临时性构筑特点和神经元回路,可以作为鉴定 CD 的层特异性标志物。通过对层特异性以及细胞特异性表达情况的观察,有助于为 CD 的诊断、分类以及 CD 中神经元的发生、增殖、分化以及迁移的研究提供更多的理论依据。并且,相对于其他的层特异性标志物,钙结合蛋白在对人类皮质发育的研究中具有特殊的用途,因为这些抗原对于抗自溶、甲醛固定、石蜡包埋等相对稳定,对脑组织的免疫组化分析更为合适^[16]。

3 PV、CR 和 CaBPD28k 与 CD 所致难治性癫痫的关系

Garbelli 等^[17]发现人类型 CD 所致的难治性癫痫患者的手术脑组织标本中 PV 免疫阳性中间神经元的密度显著降低,他们推测此型 CD 中 PV 低表达导致 GABA 能系统功能损害可能是癫痫发生的重要机制。André 等^[18]发现继发于 I 型和 II 型皮质发育不良的癫痫患者的手术脑标本中 GABA 能中间神经元数量、体积均出现改变,提示 GABA 能系统抑制功能降低可能在 CD 导致的癫痫中起了重要作用。Zamecnik 等^[19]也发现 CD 致癫痫患者的病灶中有斑片状的 PV 免疫阳性细胞缺失区。有研究表明在 CD 所致的难治性癫痫患者脑白质内,异位神经元体积增大且被 PV 免疫阳性的蓝状结构包绕。皮质发育障碍区和邻近的正常区域比较,兴奋性和抑制性突触的密度、比例都有改变,说明 CD 导致兴奋性和抑制性突触环路的改变可能与癫痫有关^[20],局部环路神经元的形态和分布异常在局灶性皮质发育障碍导致的局灶型癫痫放电的发布、延长以及持续运动信号的产生中可能有重要作用。Stacey 等^[21]研究端脑内部结构异位的大鼠(一种新皮质畸形的对癫痫敏感的遗传模型鼠)时发现在提痧皮质(tisha cortex)中异位和位置正常的神经元都出现了膜电位减低和输入阻抗增高,并出现了 GABA 能突触传递减弱,尤其是自发的抑制性突触后电流(inhibitory postsynaptic current, IPSCs)显著降低,IPSCs 的振幅也减小,而位置正常的神经元的抑制性神经支配的显著减弱与表达 PV 的 GABA 能中间神经元亚群的减少密切相关,说明抑制性 GABA 能中间神经元的神经传递被扰乱是癫痫发作的重要原因,进一步提示皮质发育不良使癫痫的发生阈值降低。Cai 等^[22]为了探讨局灶型皮质发育障碍所致癫痫的患者发作间期癫痫样放电(interictal epileptiform discharge, IED)与组织病理学改变之间的关系,通过长时程的视频脑电图检测将患者的 IEDs 分为 4 种类型,对手术切除的致痫区通过细胞免疫化

学进行 PV 半定量评分,发现表现为棘波类型患者的 PV 得分高,为 8 分;多棘波亚型为 5.6 分,并且,局灶性皮质发育障碍的严重程度不同,病理表现不同,IEDs 也不同。因此,他们推测 PV 得分高意味着成为致痫区的可能性低。

GABA 能抑制性神经元是中枢神经系统中重要的中间神经元,能合成和释放经典的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸,在神经系统的抑制活动中起主要作用。钙结合蛋白中的 PV、CaBP-D28k 具有神经保护功能。GABA 能抑制性中间神经元数量减少、空间分布改变、形态异常等均可导致局部神经网络异常,都能使其对兴奋毒性的保护作用降低,使新皮质锥体神经元的抑制性功能受到损害^[23]。

4 结 语

钙结合蛋白 PV、CR 和 CaBP-D28k 特异地表达于 GABA 能抑制性中间神经元的亚群,且具有大脑皮质的层特异性特征,随着其测定方法的不断完善,结合皮质神经元的解剖、生理特征,有望成为临床上诊断 CD 的客观、准确的检测指标。与其他层特异性标志物一起作为 CD 神经病理学诊断的特异性免疫组化探针,揭示皮质发育的机制、皮质环路结构和功能,阐明 CD 的致病机制。但是,目前研究还刚刚起步,很多问题尚未明确,如大脑在发育的不同时期、脑皮质不同部位其表达含量和分布存在的差异,研究者如何排除这些因素,在活体中如何准确检测其表达含量,阐明其致 IE 的具体机制等等。可喜的是,随着神经发育学的发展,研究者除了采用逆行标记、免疫组化、免疫荧光、激光共聚焦等一般研究方法之外,还可用采用单细胞 RT-PCR 研究、原位杂交以及微阵列分析、DNA 数据库等分子生物学方法对其进行研究。相信在不久的将来,类似的层特异性标志物的研究将会为 CD 以及中枢神经系统其他疾病的研究开辟更加广阔的前景。

参考文献:

- [1] Barkovich AJ, Kuzniecky RJ, Jackson GD, et al. A development and genetic classification for malformations of cortical development[J]. *Neurology*, 2005, 12: 1873.
- [2] Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10(1): 47.
- [3] 马勋太,晏宁,晏勇. 伴皮质发育障碍的相关基因研究 [J]. *重庆医学*, 2005, 34(1): 123.
- [4] Valencia I, Legido A, Yelin K, et al. Anomalous inhibitory circuits in cortical tubers of human tuberous sclerosis complex associated with refractory epilepsy; aberrant expression of parvalbumin and calbindin-D28k in dysplastic cortex[J]. *Child Neurol*, 2006, 21(12): 1058.
- [5] Luu KC, Nie GY, Hampton A, et al. Endometrial expression of calbindin (CaBP-d9k) but not CaBP-28k in primates implies evolutionary changes and functional redundancy of calbindins at implantation [J]. *Reproduction*, 2004, 128(4): 433.
- [6] Aronica E, Redeker S, Boer K, et al. Inhibitory networks in epilepsy-associated gangliogliomas and in the perilesional epileptic cortex[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 74(1): 33.
- [7] Hevner RF. Layer-specific markers as probes for neuron type identity in human neocortex and malformations of cortical development[J]. *Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(2): 101.
- [8] Zecevic N, Chen Y, Filipovic R. Contributions of cortical subventricular zone to the development of the human cerebral cortex[J]. *Comp Neurol*, 2005, 91: 109.
- [9] Pancoast M, Dobyns W, Golden JA. Interneuron deficits in patients with the Miller-Dieker syndrome[J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109: 400.
- [10] Penschuck S, Flagstad P, Didriksen M, et al. Decrease in parvalbumin-expressing neurons in the hippocampus and increased phencyclidine-induced locomotor activity in the rat methylazoxymethanol (MAM) model of schizophrenia [J]. *Neuroscience*, 2006, 23(1): 279.
- [11] Ramona FM, Francesca I, Maria CR, et al. Altered spatial distribution of PV-cortical cells and dysmorphic neurons in the somatosensory cortex of BCNU-treated rat model of cortical dysplasia[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(5): 872.
- [12] Lurton D, Yacubian EM, Sanabria EG, et al. Immunohistochemical study of six cases of Taylor's type focal cortical dysplasia: correlation with electroclinical data[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 5): 217.
- [13] Thom BN, Harding WR, Lin L, et al. Sisodiya Cajal-Retzius cells, inhibitory interneuronal populations and neuropeptide Y expression in focal cortical dysplasia and microdysgenesis[J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 105: 561.
- [14] Zamecnik J, Krsek P, Druga R, et al. Densities of parvalbumin-immunoreactive neurons in non-malformed hippocampal sclerosis-temporal neocortex and in cortical dysplasias[J]. *Brain Res Bull*, 2006, 68(6): 474.
- [15] Liu L, Piao YS, Wang W, et al. Research on distribution and expression of NMDA receptors and parvalbumin-positive neurons in intractable epilepsy-related focal cortical dysplasia[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2008, 37(1): 16.
- [16] 官云里,晏勇. 大脑皮质特异性层标志物探针与皮质发育畸形研究进展[J]. *重庆医学*, 2008, 37(2): 202.
- [17] Garbelli R, Meroni A, Magnaghi G, et al. Architectural (Type IA) focal cortical dysplasia and parvalbumin immunostaining in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(6): 949.
- [18] André VM, Cepeda C, Vinters HV, et al. Pyramidal cell responses to gamma-aminobutyric acid differ in type I and type II cortical dysplasia[J]. *Neurosci Res*, 2008, 86(14): 3151.
- [19] Zamecnik J, Krsek P, Druga R, et al. Densities of parvalbumin-immunoreactive neurons in non-malformed hippocampal sclerosis-temporal neocortex and in cortical dysplasias[J]. *Brain Res Bull*, 2006, 68(6): 474.
- [20] Alonso-Nanclares L, Garbelli R, Sola RG, et al. Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients[J]. *Brain*, 2005, 128(1): 158.
- [21] Stacey AT, Jaideep K, Matthew J, et al. GABAergic synaptic inhibition is reduced before seizure onset in a genetic model of cortical malformation[J]. *Neuroscience*, 2006, 26(42): 10756.

[22] Cai LX, Piao YS, Liu L, et al. Correlation between characteristics of interictal epileptiform discharge and histopathological change in epilepsy patients with focal cortical dysplasia[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88(17): 1153.

[23] Valencia I, Legido A, Yelin K, et al. Anomalous inhibitory

circuits in cortical tubers of human tuberous sclerosis complex associated with refractory epilepsy: aberrant expression of parvalbumin and calbindin-D28k in dysplastic cortex[J]. Child Neurol, 2006, 43(12): 1058.

(收稿日期: 2010-03-21 修回日期: 2010-04-16)

· 综 述 ·

腺苷 A_{2A} 受体与神经元缺血性损伤*

桂 莉^{1,2}综述, 郑 健^{2△}审校

(1. 第三军医大学西南医院神经内科, 重庆 400038; 2. 第三军医大学新桥医院神经内科, 重庆 400037)

关键词: 腺苷 A_{2A} 受体; 脑梗死; 中枢神经系统; 谷氨酸; 兴奋性毒性

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.046

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)20-2798-04

腺苷(adenosine, ADO)是生物体在代谢过程中产生的一种中间产物,也是一种重要的信号分子。它广泛分布于哺乳动物的各种组织、器官中,如神经系统、心血管系统、消化系统、呼吸系统等,并通过与不同的受体结合调节着一系列重要的生理过程。ADO的生物学效应是通过分布在细胞膜上的各种特异的受体来实现。利用药理学方法以及分子克隆技术,目前已鉴定的 ADO 受体包括 4 种亚型,它们是: A_1 R、 A_{2A} R、 A_{2B} R 和 A_3 R。这 4 种受体都是 P1 受体(又称腺苷受体),同属 G 蛋白耦联受体家族成员。其中 A_1 、 A_{2A} R 为高表达受体,低浓度水平 ADO 就可将其激活,而 A_{2B} 和 A_3 的表达量较低,在病理状态下,当 ADO 大量生成时才可活化,产生一系列病理效应。

越来越多的研究发现,ADO 可能是一种十分重要的内源性神经保护物质,急剧增加的 ADO 在病理状态下主要发挥着神经保护作用。病理状态下,大量的 ADO 生成可能是一种内源性的神经保护反应。它参与了多种中枢神经系统疾病如 Parkinson 病、Alzheimer 病、癫痫、认知障碍、抑郁和焦虑等的病理生理过程。研究还发现抑制 A_{2A} R 对神经元缺血性损伤具有重要的保护作用^[1-2]。

在 ADO 的 4 种受体中, A_1 R、 A_{2A} R 与 ADO 的亲合力最强,且在脑内的分布及数量也远远超过其他两种受体。虽然大量的研究发现激活 A_1 R 对脑缺血具有神经保护作用,但因其严重的外周效应,如镇静、心动过缓、低血压等妨碍了 A_1 R 激动剂在脑缺血中的应用^[3]。这样, A_{2A} R 在脑缺血中的作用自然成为关注的热点。本文将新近研究中发现的 A_{2A} R 在神经元缺血性损伤中发挥的作用及可能的机制综述如下。

1 A_{2A} R 在中枢神经系统中的分布

在中枢神经系统中最早应用原位杂交的方法发现 A_{2A} R 局限地表达在纹状体、杏仁核及嗅球。之后采用了更为敏感的 RT-PCR 技术发现 A_{2A} R 的 mRNA 遍布于各个脑区,其中以纹状体、杏仁核及嗅球中的分布最多,尤其在纹状体的背侧及腹侧的含量远远高于其他部位。

从细胞分布来讲, A_{2A} R 大量表达于神经元和外周血炎症细胞,包括骨髓来源细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs),如淋巴细胞、中性粒细胞等,而在中枢神经系统胶质细胞上的表达较少。这种分布的特点与激活 A_{2A} R 产生的多种

神经化学与分子机制相符合,并且提示 A_{2A} R 的生物学效应是分布在神经元、胶质细胞和 BMDCs 上的 A_{2A} R 产生的各种效应的平衡,并根据生理、病理状态的不同而呈现不同的变化。

2 抑制/激活 A_{2A} R 对神经元缺血性损伤的保护作用

自 Gao 等首次报道一种非选择性的 A_{2A} R 抑制剂 9-chloro-2-(2-furanyl)-triazolo^[1,5-c]quinazolin-5-amine (CGS 15943) 可以减轻沙土鼠前脑广泛缺血导致的缺血性脑损伤以来,越来越多的研究证实了 A_{2A} R 抑制剂对多种不同的脑缺血模型具有神经保护作用。选择性的 A_{2A} R 抑制剂 8-(3-chlorostyryl)caffeine(CSC)、非选择性的 A_{2A} R 抑制剂 CGS 15943 和 4-amino-triazolo[4,3 α]quinoxalines (CP 66713) 对全脑缺血的沙土鼠的海马具有保护作用;选择性的 A_{2A} R 抑制剂 7-(2-phenylethyl)-5-amino-2-(2-furyl)-pyrazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine (SCH 58261) 可以减轻新生大鼠缺血缺氧模型造成的脑损害及成年大鼠全脑缺血损害。还有研究发现,当缓慢地将 A_{2A} R 抑制剂注射入脑缺血动物模型体内时不仅能起到神经元保护作用,还能减轻神经功能的缺损程度^[4-5]。Chen 采用 A_{2A} R 基因敲除小鼠制作局灶性脑缺血模型进一步验证了 A_{2A} R 失活可以减轻缺血性脑损害,缩小梗死面积,改善神经功能。

有趣的是,在另一些研究中却发现缺血急性期使用 A_{2A} R 激动剂对沙土鼠的全脑缺血模型同样具有神经保护作用。简言之,腺苷 A_{2A} R 功能被激活或抑制后对缺血性脑损害都具有保护作用。这种矛盾效应的原因是什么呢? Jones 等发现在注射红藻氨酸盐制作的海马兴奋性毒性损害模型中,当腹腔注射 A_{2A} R 激动剂 2-[p-(2-carbonylethyl)phenylethylamino]-50-N-ethylcarboxamidoadenosine(CGS 21680)时可减轻损害程度,而将 CGS 21680 直接注入海马部位,活化海马神经元上的 A_{2A} R 时却不能减少这种兴奋性毒性造成的神经元坏死。反而是将 A_{2A} R 抑制剂 4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)[1,2,4]triazolo[2,3- α][1,3,5]triazin-5-yl-amino]ethyl)-phenol(ZM 41385)直接注入海马区则可减少神经细胞损害。该结果提示作用于不同效应细胞上的 A_{2A} R,其作用的结果也不同, A_{2A} R 激动剂的神经保护