

· 实验研究 ·

$\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体在右美托咪定及褪黑素协同防治大鼠谵妄中的作用

王殊 施乾坤 沈骁 穆心苇

【摘要】 目的 探讨右美托咪定及褪黑素协同防治大鼠谵妄的作用及右美托咪定及褪黑素对 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ AchR) 的调节作用。**方法** 雄性 SD 大鼠 30 只, 6~8 周龄, 随机分为六组: 对照组 (C 组)、东莨菪碱诱导谵妄模型组 (S 组)、右美托咪定组 (D 组)、褪黑素组 (M 组)、 α -银环蛇毒素 (α -BGT) 拮抗组 (BM 组) 和右美托咪定+褪黑素组 (DM 组), 每组 5 只。S 组腹腔注射 0.5% 东莨菪碱 1.8 mg/kg 建立谵妄大鼠模型; C 组用等容量生理盐水代替建模药物; D 组及 DM 组于建模前 15 min 腹腔注射右美托咪定 40 μ g/kg; BM 组于建模前 15 min 腹腔注射 α -BGT 1 μ g/kg; M 组、BM 组及 DM 组建模后立即在对侧腹腔注射褪黑素 5 mg/kg。分别于造模前 15 min 及造模后 10 min 进行旷场实验。实验结束后处死大鼠, 经内眦取血, 采用 ELISA 法检测大鼠血清 $\alpha 7$ nAChR 浓度。**结果** 与 C 组比较, S 组周围格路程、旷场总路程明显延长, 周围格速度、旷场总速度明显加快 ($P < 0.05$); 与 S 组比较, D 组、M 组、DM 组周围格路程、旷场总路程明显缩短, 周围格速度、旷场总速度明显减慢 ($P < 0.01$)。与 D 组比较, DM 组周围格路程、旷场总路程明显缩短 ($P < 0.05$)。与 C 组比较, S 组 $\alpha 7$ nAChR 浓度明显降低 ($P < 0.05$); 与 S 组比较, D 组 $\alpha 7$ nAChR 浓度明显升高 ($P < 0.01$)。**结论** 右美托咪定可改善谵妄症状, 可能是通过提高 $\alpha 7$ nAChR 表达。而褪黑素可能增强右美托咪定的谵妄防治效果。

【关键词】 谵妄; 右美托咪定; 褪黑素; 胆碱能神经系统; $\alpha 7$ nAChR

$\alpha 7$ nAChR in dexmedetomidine coordinate with mletatonin attenuate delirium in rats WANG Shu, SHI Qiankun, SHEN Xiao, MU Xinwei. Department of Critical Care Medicine, Nanjing Hospital (Nanjing First Hospital), Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: MU Xinwei, Email: 18951670877@163.com

【Abstract】 Objective To observe dexmedetomidine coordinate with mletatonin attenuate the scopolamine-induced delirium in rats and its mechanism. **Methods** Thirty male adult SD rats aged 6-8 weeks were randomly divided into six groups; normal saline control group (group C), scopolamine-induced delirious model group (group S), dexmedetomidine group (group D), mletaton group (group M), α -bungarotoxin antagonism group (group BM), joint protection group (group DM). A model of delirium was reproduced by intraperitoneal injection of scopolamine 1.8 mg/kg. The rats in group C was given equal sterile normal saline instead, the rats in group D was intraperitoneal injected of dexmedetomidine 40 μ g/kg 15 minutes before scopolamine injection, the rats in group M was intraperitoneal injected of mletaton 5 mg/kg in the contralateral abdominal at the same time with scopolamine injection, the rats in group BM was intraperitoneal injected of α -BGT 1 μ g/kg 15 minutes before scopolamine injection and mletaton 5 mg/kg in the contralateral abdominal at the same time with scopolamine injection, the rats in group DM was intraperitoneal injected of dexmedetomidine 40 μ g/kg 15 minutes before scopolamine injection and mletaton 5 mg/kg in the contralateral abdominal at the same time with scopolamine injection. The rats were assigned for open field test 15 minutes before and 10 minutes after model reproduction for 15 minutes. The level of $\alpha 7$ nAChR in serum was determined by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** When compared with group C, rats in group S ran significant longer total distance and space distance, had faster total speed and space speed ($P < 0.05$). When compared with group S, rats in group D, group M, group DM ran significant shorter total distance and space distance, had significant slower total speed and space speed ($P < 0.01$); when compared with group D, rats in group DM ran significant shorter total distance and space dis-

DOI:10.12089/jca.2018.05.014

作者单位: 210006 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院重症医学科

通信作者: 穆心苇, Email: 18951670877@163.com

tance ($P < 0.05$), had slower total speed and space speed, however without significant statistical difference. When compared with that in group C, the level of $\alpha 7$ nAChR in serum were significantly decreased in group S ($P < 0.05$). When compared with group S, the level of $\alpha 7$ nAChR were significantly increased in group D ($P < 0.01$). There were no significant difference between group M and group S ($P = 0.96$). When compared with group D, the level of $\alpha 7$ nAChR had an elevated trend in group DM. **Conclusion** Dexmedetomidine can improve the symptoms of delirium, possibly by increasing the activity of alpha 7nAChR. Melatonin may improve the effect of dexmedetomidine on delirium.

【Key words】 Delirium; Dexmedetomidine; Melatonin; Cholinergic nerve system; $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptor

谵妄是 ICU 患者的常见并发症,在所有入 ICU 患者中,其发生率高达 87%^[1]。谵妄短期可延长患者住院时间^[2],长期可引起患者的认知功能及生活质量下降^[2-3]。因此,及时有效地防治谵妄一直是临床工作的重点及难点。目前,导致谵妄的确切机制仍不明确。研究表明,右美托咪定可通过刺激迷走神经激活胆碱能神经系统减轻神经炎症反应而产生脑保护作用^[4]。张雪艳等^[5]在内毒素血症小鼠模型中发现,右美托咪定可能通过增加海马组织乙酰胆碱(Ach)的含量来预防谵妄,并且这种作用可被特异性 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ AChR)拮抗剂拮抗。然而也有研究认为,大剂量右美托咪定治疗虽然可以减少谵妄的发生,却会产生心动过缓等并发症^[6-7],并且右美托咪定持续输注费用昂贵。褪黑素是主要由松果体腺夜分泌的一种神经激素,其可通过 $\alpha 7$ nAChR 调节谷氨酸释放,调整昼夜节律而改善睡眠,减轻炎症反应,维持血脑屏障的完整性,发挥脑保护作用^[8-9]。在心脏手术后及 ICU 老年患者的研究中均证实,褪黑素及其受体激动剂可预防谵妄的发生发展^[10-11],其作用机制可能是通过 $\alpha 7$ nAChR 调节昼夜节律、改善睡眠及脑保护作用。本研究拟探讨 $\alpha 7$ nAChR 在右美托咪定及褪黑素谵妄防治中的作用,以及两者协同防治谵妄的可能性,为进一步明确右美托咪定及褪黑素防治谵妄的机制提供依据。

材料与方法

实验仪器与试剂 旷场实验采用江苏省神经退行性疾病重点实验室提供的动物行为分析系统 TopScan 2.0;主要试剂包括 $\alpha 7$ nAChR 特异性拮抗剂 α -银环蛇毒素(α -BGT,拮抗神经递质与 $\alpha 7$ nAChR 结合,产生抗胆碱能作用)、右美托咪定、褪黑素、东莨菪碱以及大鼠 $\alpha 7$ nAChR ELISA 试剂盒。

实验动物与分组 本实验已经过南京市第一医院动物实验中心动物伦理委员会批准。实验用

雄性 SD 大鼠 30 只,6~8 周龄,体重 180~220 g,由南京医科大学附属南京医院动物实验中心[许可证号:SYXK(苏)2009-0015]提供。饲养条件:温度(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度(55 ± 5)%,噪音 < 50 dB,每 12 小时一次明暗循环交替,分笼喂养,自由进食及饮水。实验前适应环境 1 周,将大鼠随机分为六组:对照组(C组)、东莨菪碱诱导谵妄模型组(S组)、右美托咪定组(D组)、褪黑素组(M组)、 α -银环蛇毒素拮抗组(BM组)和右美托咪定+褪黑素组(DM组),每组 5 只。

动物模型 S组腹腔注射 0.5%东莨菪碱 1.8 mg/kg建立谵妄大鼠模型;C组用等容量生理盐水代替造模药物;D组于建模前 15 min 腹腔注射右美托咪定 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$;M组建模后立即在对侧腹腔注射褪黑素 5 mg/kg;BM组于建模前 15 min 腹腔注射 α -BGT 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,建模后立即在对侧腹腔注射褪黑素 5 mg/kg;DM组于建模前 15 min 腹腔注射右美托咪定 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$,建模后立即在对侧腹腔注射褪黑素 5 mg/kg。

旷场实验 六组大鼠分别于东莨菪碱注射前(C组注射生理盐水)15 min 及注射后 10 min 参照文献^[5]的方法开始旷场实验,记录 15 min。每天 14:00 至 18:00 在安静房间内进行实验,将大鼠置于 50 cm $\times$ 50 cm $\times$ 40 cm 的旷场中,同步记录进入中央格次数、旷场总路程、旷场总速度、周围格路程、周围格速度,观察大鼠对环境的探索、熟悉及紧张度的变化。上一只大鼠旷场实验结束后,擦拭消毒实验箱及箱内物体,再放入下一只实验大鼠,以避免气味影响。实验结束后处死大鼠,经内眦动脉取血,采用 ELISA 试剂盒检测血清 $\alpha 7$ nAChR 浓度。

统计分析 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。所有数据均进行正态性检验和方差齐性检验。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

造模前旷场实验 六组大鼠造模前旷场实验中周围格路程、周围格速度、旷场总路程、旷场总速度、中央格次数等差异均无统计学意义(表 1)。

造模后旷场实验 与 C 组比较, S 组周围格路程、旷场总路程明显延长, 周围格速度、旷场总速度明显加快($P < 0.05$), 进入中央格次数增多, 但差异无统计学意义。与 S 组比较, D 组、M 组、DM 组周围格路程、旷场总路程明显缩短, 周围格速度、旷场总速度明显减慢($P < 0.01$), 进入中央格次数减少, 但差异无统计学意义; M 组、BM 组旷场实验各项指标差异无统计学意义; 与 D 组比较, DM 组周围格路程、旷场总路程明显缩短($P < 0.05$), 周围格速度、旷场总速度减慢, 但差异无统计学意义, 进入中央格次数增多, 但差异无统计学意义(表 2)。旷场实验轨迹图见图 1。

血清 $\alpha 7nAChR$ 浓度 与 C 组比较, S、M 组 $\alpha 7nAChR$ 浓度明显降低($P < 0.05$)。与 S 组比较, D、DM 组 $\alpha 7nAChR$ 浓度明显升高($P < 0.01$) (表

3)。

讨 论

东莨菪碱可对大鼠的精神行为产生明显影响, 既往研究已证明东莨菪碱建立谵妄动物模型是可靠的^[12-13]。旷场实验是反映大鼠在新环境中的情绪、认知探究行为及精神兴奋状态的经典方法^[14], 本研究通过旷场试验来评估大鼠谵妄状态。S 组较 C 组大鼠血清 $\alpha 7nAChR$ 浓度明显降低, 提示东莨菪碱可能通过抑制 $\alpha 7nAChR$ 表达而引起谵妄。

$\alpha 7nAChR$ 是胆碱能神经系统的重要组成部分, 是烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)中较为特殊的一种亚型, 由 5 个相同的 $\alpha 7$ 亚基组成的五聚体, 能够调节乙酰胆碱等神经递质的释放^[15]。尽管血清 $\alpha 7nAChR$ 活性代表外周, 其仍可能与谵妄相关, 尤其是血脑屏障受到破坏时, 而且已有研究显示中枢胆碱能活性与外周胆碱能活性相关^[16-17]。最新一系列研究提示, $\alpha 7nAChR$ 可能在谵妄的发生进展过程中扮演了重要的角色, $\alpha 7nAChR$ 激活后能明显抑制白介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)

表 1 六组大鼠造模前 15 min 旷场实验指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	周围格		全场		中央格次数 (次)
		路程(mm)	速度(mm/s)	总路程(mm)	总速度(mm/s)	
C 组	5	8 859.4 $\pm$ 2 942.2	10.2 $\pm$ 3.9	9 516.6 $\pm$ 3 016.9	10.3 $\pm$ 4.0	4.4 $\pm$ 2.0
S 组	5	9 137.6 $\pm$ 2 716.9	10.8 $\pm$ 4.7	9 722.2 $\pm$ 2 517.3	10.4 $\pm$ 4.8	5.1 $\pm$ 1.9
D 组	5	8 566.6 $\pm$ 2 927.4	10.7 $\pm$ 4.7	9 126.4 $\pm$ 2 913.5	11.0 $\pm$ 4.2	4.6 $\pm$ 1.5
M 组	5	8 750.1 $\pm$ 3 002.2	10.6 $\pm$ 3.7	9 364.8 $\pm$ 3 302.2	10.5 $\pm$ 4.0	4.1 $\pm$ 1.7
BM 组	5	9 067.3 $\pm$ 2 855.6	10.8 $\pm$ 5.1	9 391.5 $\pm$ 3 210.7	10.0 $\pm$ 5.1	4.5 $\pm$ 1.8
DM 组	5	8 793.8 $\pm$ 2 927.7	10.0 $\pm$ 4.2	9 537.9 $\pm$ 3 126.8	10.8 $\pm$ 4.5	5.0 $\pm$ 2.1

表 2 六组大鼠造模后旷场实验指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	周围格		全场		中央格次数 (次)
		路程(mm)	速度(mm/s)	总路程(mm)	总速度(mm/s)	
C 组	5	2 296.1 $\pm$ 2 388.4	2.6 $\pm$ 2.7	2 346.7 $\pm$ 2 480.4	2.6 $\pm$ 2.8	1.6 $\pm$ 1.3
S 组	5	5 950.7 $\pm$ 2 329.9 ^a	6.9 $\pm$ 2.9 ^a	6 444.3 $\pm$ 2 604.7 ^a	7.2 $\pm$ 2.9 ^a	2.4 $\pm$ 1.7
D 组	5	288.1 $\pm$ 186.8 ^b	0.4 $\pm$ 0.4 ^b	339.3 $\pm$ 233.6 ^b	0.4 $\pm$ 0.3 ^b	0.6 $\pm$ 0.6
M 组	5	1 760.6 $\pm$ 887.9 ^b	2.0 $\pm$ 1.9 ^b	1 760.7 $\pm$ 887.9 ^b	1.9 $\pm$ 1.0 ^b	1.6 $\pm$ 1.3
BM 组	5	1 447.4 $\pm$ 1 546.7	1.7 $\pm$ 1.7	1 447.4 $\pm$ 1 546.7	1.7 $\pm$ 1.7	0.4 $\pm$ 0.6
DM 组	5	214.2 $\pm$ 96.0 ^{bc}	0.3 $\pm$ 0.1 ^b	234.4 $\pm$ 116.8 ^{bc}	0.3 $\pm$ 0.1 ^b	0.8 $\pm$ 0.4

注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 S 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 D 组比较, ^c $P < 0.05$

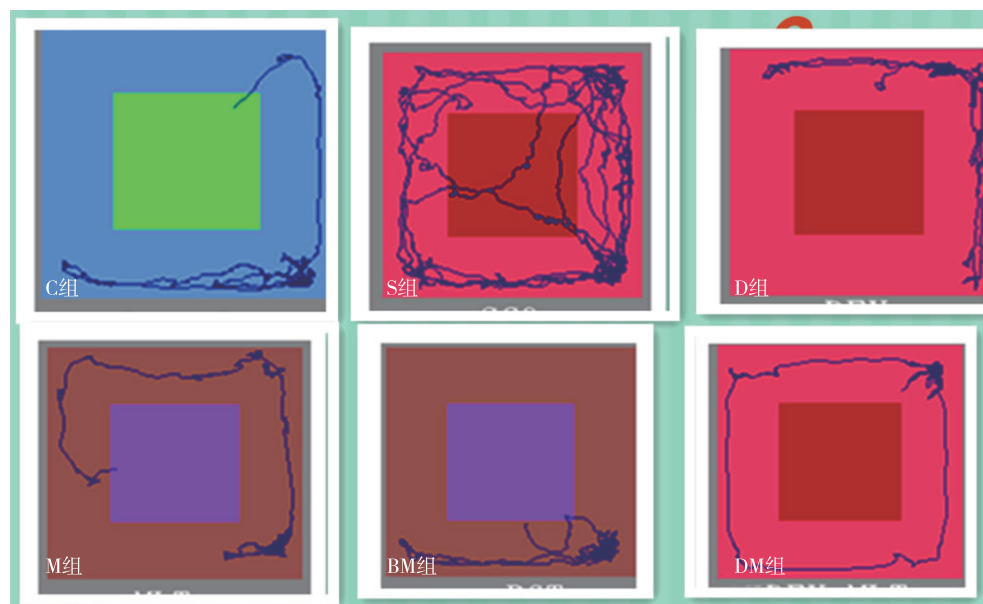


图 1 旷场实验轨迹图

表 3 六组大鼠实验结束后血清 $\alpha 7nAChR$ 浓度的比较
(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	$\alpha 7nAChR$
C 组	5	79.2 ± 9.5
S 组	5	59.9 ± 15.6^a
D 组	5	207.4 ± 23.0^b
M 组	5	59.4 ± 9.8^a
BM 组	5	66.0 ± 9.9
DM 组	5	327.7 ± 128.8^b

注:与 C 组比较, $^a P < 0.05$; 与 S 组比较, $^b P < 0.01$

等^[18]促炎因子的释放,减轻血脑屏障破坏及神经系统局限性炎症反应,减少谵妄发生^[19]。另外,在大鼠动物模型实验中, $\alpha 7nAChR$ 还可调整生理节律及睡眠^[8],而睡眠障碍改善可降低谵妄的发生^[20]。C、S、D组结果提示,谵妄可能与 $\alpha 7nAChR$ 表达减低相关。右美托咪定临床主要应用为抗交感作用、镇静催眠及辅助镇痛,其主要作用于脑干蓝斑核,引发并维持自然非动眼睡眠(NREM)状态,从而产生催眠、镇静作用。现有的研究认为,右美托咪定可降低患者谵妄的发生率并控制谵妄症状^[21],其作用机制可能是通过增加机体海马组织内乙酰胆碱的浓度,张雪艳等^[5]研究也发现,特异性 $\alpha 7nAChR$ 拮抗剂银环蛇毒素可拮抗右美托咪定对脓毒症谵妄的防治作用,而银环蛇毒素本身并

无致谵妄作用,进一步提示右美托咪定对谵妄的防治作用可能与 $\alpha 7nAChR$ 活性有关。本研究同样发现,D组大鼠对新环境认知改善,紧张度减低,说明右美托咪定可改善大鼠谵妄症状,与既往研究结果相一致。本研究进一步发现D组较S组大鼠血清 $\alpha 7nAChR$ 浓度明显升高,提示右美托咪定对谵妄的预防作用可能与 $\alpha 7nAChR$ 相关。

褪黑素不仅参与昼夜节律、肾上腺及生殖等功能的调节,还能发挥免疫调节、抗衰老、催眠等功能^[22]。Markus等^[8]在大鼠模型研究中证实,褪黑素可能通过 $\alpha 7nAChR$ 调整昼夜节律,改善睡眠状态。Niranjan等^[23]研究也发现,在培育大鼠星形细胞过程中,褪黑素可提高 $\alpha 7nAChR$ 基因的表达,抑制促炎因子表达,拮抗脂多糖诱导的神经炎症反应。此外,褪黑素还可通过 $\alpha 7nAChR$ 减少脑卒中小鼠的梗死面积,改善其运动功能^[24]。近期,Hatta等^[10]及Artemiou等^[11]的研究发现,给予心脏术后及老年ICU患者褪黑素或褪黑素受体激动剂可以减低谵妄发生率,但其机制尚未明确。本研究结果显示,褪黑素能改善大鼠谵妄状态,但未能提高其血清 $\alpha 7nAChR$ 浓度, α -BGT未能拮抗褪黑素改善谵妄状态的作用,且未显著降低血清 $\alpha 7nAChR$ 浓度,与既往研究结果不一致,可能与褪黑素剂量偏小及样本量偏小相关。

尽管已有研究分别证实右美托咪定可通过 $\alpha 7nAChR$ 预防谵妄^[5],然而右美托咪定持续输注可能产生心动过缓、低血压等并发症^[6-7],并且右美

托咪定持续输注费用昂贵,而褪黑素廉价易得,可作用于 α_7 nAChR^[23-24],所以右美托咪定与褪黑素联合可能提高治疗效果,减少不良反应的发生,降低治疗成本。D、DM 组比较结果提示,褪黑素可能可以增强右美托咪定的防治效果。

综上所述,右美托咪定可改善谵妄症状,可能是通过提高 α_7 nAChR 表达。而褪黑素可能增强右美托咪定的谵妄防治效果。

参 考 文 献

- [1] Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. *Crit Care Clin*, 2015, 31(3): 589-603.
- [2] Hollinger A, Siegemund M, Goettel N, et al. Postoperative delirium in cardiac surgery: an unavoidable menace? *Journal of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia*, 2015, 29(6): 1677-1687.
- [3] Crocker E, Beggs T, Hassan A, et al. Long-term effects of postoperative delirium in patients undergoing cardiac operation: a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(4): 1391-1399.
- [4] Zhu YJ, Peng K, Meng XW, et al. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model. *Brain Research*, 2016, 1644: 1-8.
- [5] 张雪艳,李志峰,孙晓晨,等. α_7 亚基烟碱乙酰胆碱受体在右美托咪定防治内毒素血症小鼠谵妄中的作用. *中华危重病急救医学*, 2016, 26(2): 127-133.
- [6] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 2009, 301: 489-499.
- [7] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 298: 2644-2653.
- [8] Markus RP, Santos JM, Zago W, et al. Melatonin nocturnal surge modulates nicotinic receptors and nicotine-induced $[^3H]$ glutamate release in rat cerebellum slices. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(2): 525-530.
- [9] Jeong JK, Park SY. Melatonin regulates the autophagic flux via activation of α_7 nicotinic acetylcholine receptors. *J Pineal Res*, 2015, 59(1): 24-37.
- [10] Hatta K, Kishi Y, Wade K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(4): 397-403.
- [11] Artemiou P, Bily B, Bilecova-Rabajdova M, et al. Melatonin

treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 2015, 12(2): 126-133.

- [12] Nakamura K, Kurasawa M, Tanaka Y. Scopolamine model of delirium in rats and reversal of the performance impairment by aniracetam. *Drug Dev Res*, 1998, 43(2): 85-97.
- [13] 裘毅敏,李士通,江继宏,等.腹腔注射东莨菪碱诱发大鼠谵妄模型. *第二军医大学学报*, 2010, 31: 694-695.
- [14] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5: 247-251.
- [15] 车鹏,田建英. α_7 烟碱型乙酰胆碱受体相关疾病及其研究进展. *宁夏医科大学学报*, 2010, 32(2): 308-311.
- [16] Miller PS, Richardson JS, Jyu CA, et al. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry*, 1988, 145: 342-345.
- [17] Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, et al. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neuroscience Letters*, 2007, 417: 16-20.
- [18] Matsuda A, Jacob A, Wu RQ, et al. Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. *J Nippon Med Sch*, 2012, 79(1): 4-18.
- [19] Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 737-754.
- [20] 盛孝敏,甘秀妮,张传来,等.夜间使用眼罩耳塞对ICU患者谵妄及睡眠障碍的疗效观察. *中国医科大学学报*, 2013, 42(5): 463-465.
- [21] Carrasco G, Baeza N, Cabré L, et al. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in nonintubated ICU patients: a nonrandomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2016, 44: 1295-1306.
- [22] 刘作易,梁宗琦.褪黑激素的研究开发现状. *生命化学*, 2001, 21(1): 69-70.
- [23] Niranjana R, Nath C, Shukla R. Melatonin attenuated mediators of neuroinflammation and α_7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression in lipopolysaccharide (LPS) stimulated rat astrocytoma cells, C6. *Free Radical Research*, 2012, 46(9): 1167-1177.
- [24] Parada E, Buendia I, Leon R, et al. Neuroprotective effect of melatonin against ischemia is partially mediated by α_7 nicotinic receptor modulation and HO-1 overexpression. *J Pineal Res*, 2014, 56: 204-212.

(收稿日期:2017-05-04)