

利培酮对大鼠各脑区组织 BDNF-TrkB 信号通路的影响*

余波, 王雪, 韦锦学, 倪培艳, 梁林辉, 赵连生, 马小红, 李涛, 王英成[△]

四川大学华西医院 精神医学研究室 心理卫生中心(成都 610041)

【摘要】 目的 探索非典型抗精神病药利培酮对大鼠脑中脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor, TrkB)、P75 神经营养因子受体(P75 neurotrophin receptor, P75NTR)的调控作用。**方法** 将大鼠随机分为利培酮处理组($n=8$)和对照组($n=8$),利培酮处理组采用 0.25 mg/kg 利培酮腹腔内注射,对照组采用等量安慰剂腹腔内注射,连续处理 14 d 后处死大鼠。取大鼠左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马,提取 RNA 并进行 BDNF、TrkB 和 P75NTR mRNA 的实时荧光定量 PCR 分析。**结果** 利培酮处理组大鼠的左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马中 BDNF 及 TrkB mRNA 的表达水平较对照组增高($P<0.05$),而利培酮处理组 P75NTR mRNA 的表达与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利培酮能够上调大鼠左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马 BDNF-TrkB 信号通路,而不能改变上述脑区中 P75NTR mRNA 的表达水平。

【关键词】 利培酮 脑源性神经生长因子 酪氨酸激酶受体 B P75 神经营养因子受体

Effect of Risperidone on BDNF-TrkB Signaling Pathway in Rat Brain YU Bo, WANG Xue, WEI Jin-xue, NI Pei-yan, LIANG Lin-hui, ZHAO Lian-sheng, MA Xiao-hong, LI Tao, WANG Ying-cheng[△]. Laboratory of Psychiatry, Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: yingchengw@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of risperidone on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptors, tyrosine kinase receptor (TrkB) and P75 neurotrophin receptor (P75NTR) in rat brain. **Methods** Sixteen SD rats were divided into two groups ($n=8$ for each group). The rats in experimental group were treated with risperidone [0.25 mg/(kg·d)] for 14 d, while the control group was given placebo. Total RNA sample in prefrontal cortex, temporal cortex and hippocampus was extracted, and the expression of BDNF, TrkB and P75NTR mRNA were determined by quantitative real-time PCR. **Results** The treatment of risperidone significantly up-regulated the expressions of BDNF and TrkB in prefrontal cortex, temporal cortex and hippocampus, while the expression of P75NTR was not significantly changed. **Conclusion** Risperidone upregulated BDNF-TrkB signaling, but not BDNF-P75NTR signaling, which may be helpful for the further pharmacological study of risperidone.

【Key words】 Risperidone BDNF TrkB P75NTR

精神分裂症是一种严重的精神疾病,终生患病风险为 1%^[1]。神经影像学研究表明精神分裂症的发病过程中存在神经变性,精神分裂症患者的脑室有扩大、大脑灰质有损伤^[2-4]。而大脑灰质的损伤包括:神经纤维减少^[5]、突触连接降低^[6]、树突棘突密度降低、树突长度变短^[7],同样的情况也存在于精神分裂症患者的海马中^[8]。另外,精神分裂症患者体内促凋亡基因和抗凋亡基因的表达也有差异性改变,如 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal

kinase, JNK)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-2(cysteinylnaspertate specific protease-2, caspase-2)、Bid、受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein, Rip)等促凋亡基因表达增高,而抗凋亡基因如 Bcl-2、Bcl-X、鼠双微体基因 2(murine double minute2, MDM-2)等则降低^[9]。这些研究表明,精神分裂症存在着神经变性过程,涉及神经细胞的增殖、迁移、凋亡的过程,还有神经可塑性的改变^[10],也正是这些过程影响着精神分裂症患者的认知功能^[10]。

精神分裂症的神经营养因子假说提出神经营养因子表达的改变能引起神经发育不良以及神经可塑性改变,因此神经营养因子可能是精神分裂症发病的重要因素^[11]。脑源性神经生长因子(brain-

* 国家自然科学基金(No. 81071089, No. 81201042)和 2013 年度高等学校博士学科点专项科研基金(新教师类)(No. 20130181120032)资助

[△] 通讯作者, E-mail: yingchengw@hotmail.com

derived neurotrophic factor, BDNF)是一种重要的神经营养因子,参与了神经存活、神经突起生长、突触形成等神经调节过程^[12]。BDNF 不仅具有长时程营养性调节功能,还能够调控神经元的突触传递活动,并在突触可塑性、长时程增强及学习记忆机制方面扮演着极其重要的角色,另外 BDNF 在海马长时程增强的维持中起关键作用,可影响人和动物的学习、记忆等认知功能^[13]。而 BDNF 受体酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 和 P75 神经营养因子受体 (P75NTR) 也已被证实参与了神经调节过程^[14, 15]。目前已有大量的证据表明 BDNF 与精神分裂症有关^[14]。精神分裂症患者外周血及脑脊液 BDNF 水平较正常人低^[16],精神分裂症患者的前额叶皮质 BDNF 蛋白及 mRNA 水平较低,顶叶及额叶皮质 BDNF 水平较高,颞叶及枕叶皮质 BDNF 水平较低^[17-19]。而且精神分裂症患者在接受非典型抗精神病药奥氮平、利培酮等治疗后,外周血 BDNF 水平较治疗前升高^[20]。上述研究均表明精神分裂症和 BDNF 存在着相关性,而这种相关性可能存在于精神分裂症的认知功能和后期的衰退方面。利培酮能够改善精神分裂症患者的认知功能^[21],增加 BDNF 水平^[20],提高细胞存活率^[22]。然而,已有的文献报道中非典型抗精神病药物对 BDNF 的调控作用并不一致。例如,利培酮对精神分裂症患者外周血中 BDNF 水平的影响就存在 3 种不同的结果,即表达增加、不变和降低^[14, 23]。而且,利培酮对 BDNF 的两种受体,即 TrkB 和 p75NTR 的调控作用也缺乏研究。为此,本研究通过使用非典型抗精神病药利培酮处理大鼠,检测大鼠额、颞叶皮质及海马中 BDNF 及其受体 *TrkB*、*P75NTR* 基因的表达,旨在探讨利培酮对 BDNF 及其受体的作用,探索利培酮对精神分裂症患者神经保护作用的分子机理。

1 材料和方法

1.1 材料

利培酮购于北京高博医药化学技术有限公司, TRIzol 试剂购于 life technologies (货号 47323), 反转录试剂盒 (ReverTra Ace qPCR RT Kit) 购于 Toyobo Life Science Department (货号 216000), 实时荧光定量绿色荧光试剂 (FastStart Universal SYBR Green Master) 购于 Rox (货号 04913914001)。

1.2 动物

Wistar 大鼠 16 只, 体质量 280~300 g, 由四川大学实验动物中心提供。实验开始前一周将实验用雄性 Wistar 大鼠进行分笼, 每笼 4 只, 可自由取食饮水。温度 (20±2) °C, 湿度 (60±5) %, 每天光照 12 h (7:00~19:00)。实验开始前将 Wistar 大鼠随机分为 2 组, 每组 8 只。

1.3 实验方法

利培酮溶解于含 0.8% 冰乙酸的生理盐水中, 并用 6 mol/L NaOH 调定 pH 值至 6.0, 终浓度为 1 mg/mL。每天 9:00~10:00 给实验大鼠称重, 利培酮处理组腹腔注射 0.25 mg/kg^[24] 利培酮溶液, 对照组腹腔注射等量不含利培酮的安慰剂溶液 (含等量 0.8% 冰乙酸的生理盐水, 并用 6 mol/L NaOH 调定 pH 值至 6.0)。连续处理 14 d。

1.3.1 脑组织标本准备 在第 15 d 时, 大鼠用水合氯醛麻醉, 处死。在冰上分离大鼠脑区, 取左右前额叶皮质、左右颞叶皮质、海马等 5 个脑区于干净的冻存管中, 称重后保存于液氮中。

1.3.2 RNA 提取 将各脑区组织转移到干净的 Eppendorf 离心管中, 按照每 50~100 mg 加 1 mL TRIzol Reagent 的剂量加入 TRIzol Reagent, 裂解组织, 然后按照 TRIzol Reagent 实验步骤提取总 RNA, 测定浓度并检测 RNA 质量。

1.3.3 实时荧光定量 PCR 检测 BDNF、TrkB 和 P75NTR 基因表达 基因引物使用 ABI 引物设计软件 Primer Express 3.0 设计, 并由苏州金唯智生物科技有限公司合成。引物 *GAPDH* (5'-3'): 上游 ATGACAATGAATATGGCTACAG, 下游 CTCTTGCTCTCAGTATCCTT; *BDNF* (5'-3'): 上游 ACCATAAGGACGCGGACTTG, 下游 AGCAGAGGAGGCTCCAAAGG; *TrkB* (5'-3'): 上游 GGCA TTTCCGAGGTTGGAA, 下游 ACCTTTTCTGG TTTGCAATGAGA; *P75NTR* (5'-3'): 上游 CGGT TCAGTGGCGCTTTC, 下游 CACTCATTTCCAAC AGCAAGCA。取 1 μg RNA 按照 ReverTra Ace qPCR RT Kit 试剂盒实验步骤反转录 RNA, 将得到的 cDNA 稀释 10 倍待用。按照 10 μL 2 × FastStart Universal SYBR Green Master Mix : 1 μL 上游引物 : 1 μL 下游引物 : 5 μL cDNA : 3 μL ddH₂O 的比例配制实时荧光定量 PCR 反应液, 然后在 iQTM5 多重实时荧光定量 PCR 仪上进行实时荧光定量 PCR 实验, 程序设定为 95 °C 5 min 预变性后, 95 °C 15 s → 65 °C 60 s (40 个循环) 进行荧光检测, 然后在 95 °C 下再次预热 15 s 后, 从 65 °C 开始

测定熔解曲线,变温速度为 $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{s}$,到 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时熔解曲线测定完成,最后温度降至 $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。以内参基因 *GAPDH* 为标准,将实时荧光定量 PCR 测定的阈值循环数(*Ct* 值)按照 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的方法进行数据转换,最终以对照组 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值为 1,计算目的基因的相对表达量。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两独立样本的 *t* 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利培酮对大鼠前额叶、颞叶皮质及海马 *BDNF* mRNA 表达的影响

用药 2 周后,利培酮处理组大鼠左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马中 *BDNF* mRNA 表达均较对照组高,且差异均有统计学意义(图 1)。与对照组比较,右前额叶皮质表达提高 1.45 倍($P < 0.01$)、左前额叶皮质提高 1.26 倍($P < 0.05$)、右颞叶提高 1.53 倍($P < 0.05$)、左颞叶提高 1.57 倍($P < 0.05$)、海马提高 1.42 倍($P < 0.05$)。

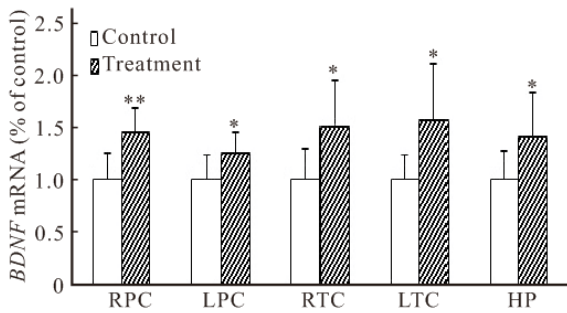


图 1 利培酮对大鼠额叶、颞叶皮质及海马 *BDNF* mRNA 表达的影响

Fig 1 The effects of risperidone on the expression of *BDNF* mRNA in rat brain

RPC: Right prefrontal cortex; LPC: Left prefrontal cortex; RTC: Right temporal cortex; LTC: Left temporal cortex; HP: Hippocampus; *BDNF*: Brain-derived neurotrophic factor. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. control group

2.2 利培酮对大鼠前额叶、颞叶皮质及海马 *TrkB* mRNA 表达的影响

用药 2 周后,利培酮处理组大鼠左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马中 *TrkB* mRNA 表达水平均较对照组高,且差异均有统计学意义(图 2)。其中右前额叶皮质表达提高 1.54 倍($P < 0.05$)、左前额叶皮质提高 2.03 倍($P < 0.01$)、右颞叶提高 1.79 倍($P < 0.05$)、左颞叶提高 1.67 倍($P < 0.01$)、海马提高 1.73 倍($P < 0.01$)。

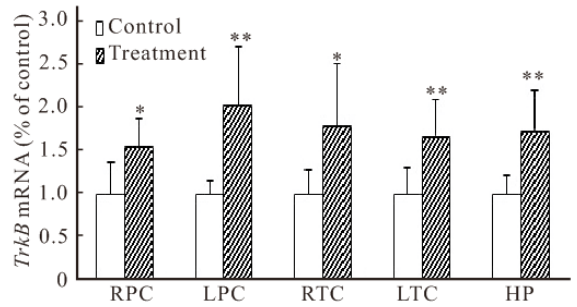


图 2 利培酮对大鼠额叶、颞叶皮质及海马 *TrkB* mRNA 表达的影响
Fig 2 The effects of risperidone on the expression of *TrkB* mRNA in rat brain

Denotes the same as that in fig 1

2.3 利培酮对大鼠前额叶、颞叶皮质及海马 *P75NTR* mRNA 表达的影响

由图 3 可见,与对照组比较,利培酮对大鼠左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马中 *P75NTR* mRNA 的表达影响不大,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

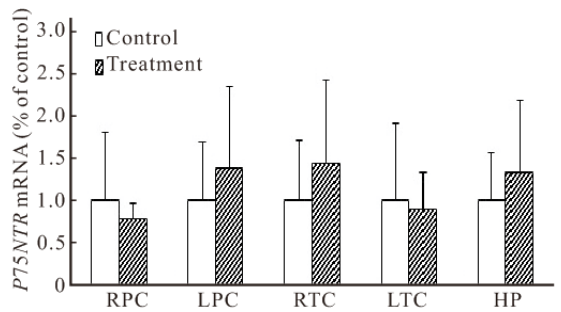


图 3 利培酮对大鼠额叶、颞叶皮质及海马 *P75NTR* mRNA 表达的影响

Fig 3 The effects of risperidone on the expression of *P75NTR* mRNA in rat brain

Denotes the same as that in fig 1

3 讨论

BDNF 是在脑中高表达的一类神经营养因子,其主要的的作用就是能够调节神经突触。*BDNF* 可以作用于不同的受体:*TrkB* 和 *P75NTR* 对大脑突触发挥不同的作用^[13]。已有研究表明 *BDNF* 通过激活 *TrkB* 受体,促进神经元的存活,调节神经元形态、突触可塑性,而 *BDNF* 又可与 *P75NTR* 相互作用,引起神经元的凋亡,并能负性地调节神经元重塑、突触传递以及突触可塑性^[25, 26]。大量的研究证实了 *BDNF* 对神经元的保护作用。如 Xia 等^[27] 研究显示,用 *NMDA* 受体拮抗剂作用于皮质纹状体细胞,引起了神经元的凋亡,而在加入 *BDNF* 后,神

经元的凋亡明显减少,这表明了 BDNF 对神经元确实存在保护作用。另一方面, BDNF 对认知功能的改善也得到很多研究的证实。Bredy 等^[28]发现,一种新学习模式的形成或者预先获得的记忆的消退(比如条件性恐惧)常常伴随着前额叶皮质的 BDNF 表达增加。用 BDNF 作用于大鼠海马区能够改善茴香霉素引起的空间记忆损害^[29],而使用 BDNF 抗体拮抗 BDNF 的作用则能影响长时再记忆^[30]。

以上研究表明 BDNF 不仅对神经细胞有保护作用,而且能够改善认知功能。本研究结果显示,利培酮能够上调大鼠左右前额叶皮质、左右颞叶皮质及海马中 BDNF 与 *TrkB* mRNA 表达水平。而对于 BDNF 另一受体 P75NTR,利培酮对其的调节作用差异无统计学意义,说明非典型抗精神病药利培酮能够激活 BDNF-TrkB 信号通路,而对 BDNF-P75NTR 信号通路无明显作用,提示利培酮可能具有神经保护及认知改善作用,这与前人的研究结果相吻合,即利培酮具有神经保护作用^[31-33]。同样,前人的研究也表明利培酮对于改善精神分裂症患者总体的认知功能以及执行能力有较好的效果^[21]。所以利培酮激活 BDNF-TrkB 信号通路很有可能就是其具有神经保护作用及认知改善作用的原因,而本研究中利培酮上调 BDNF-TrkB 表达水平的脑区前额叶皮质、颞叶皮质以及海马也恰好是与认知功能密切相关的脑区。

然而,本研究所得利培酮上调 BDNF 表达水平的结果与前人对于非典型抗精神病药调节大鼠脑区 BDNF 的研究结果并不一致。以往的研究显示连续 29 d 让大鼠经口服用 2.3 mg/100 g 的利培酮后检测到大鼠海马、额叶皮质及枕叶皮质中 BDNF 表达水平降低^[34],另一项研究则连续 90 d 和 180 d 让大鼠经口服用 2.5 mg/kg 的利培酮,均使大鼠海马中 BDNF 表达水平降低^[35]。同样,另外两种非典型抗精神病药氯氮平和奥氮平在不同的研究中得出的结果也不一致,即在不同的实验条件下氯氮平和奥氮平能引起大鼠海马中 BDNF 表达的升高、不变以及降低^[36-39]。所以本研究与前人的研究结果不一致的原因可能和处理大鼠的时间、剂量、给药方式等有关,这也可以解释氯氮平和奥氮平对大鼠海马 BDNF 表达水平调控的不一致。而本研究首次同时检测了对大脑突触发挥不同作用^[13]的两个受体 *TrkB* 和 *P75NTR* 的表达,结果表明利培酮能够上调 *TrkB* mRNA 的表达,而对 *P75NTR* mRNA 无明显作用。前人对非典型抗精神病药对 *TrkB* 和

P75NTR 作用的研究较少,更没有研究同时检测抗精神病药对 BDNF、*TrkB* 和 *P75NTR* 表达的影响。零星的研究表明非典型抗精神病药奥氮平能够拮抗氟哌啶醇引起的 *TrkB* 表达降低^[37],利培酮能通过下调 *P75NTR* 的表达而发挥对 PC12 细胞的保护作用^[32],综合这两篇文献可以得出一个假说,即非典型抗精神病药可能通过上调 BDNF-TrkB 信号通路,下调 BDNF 另一受体 *P75NTR* 的表达而发挥神经保护作用。本研究也正好证实了非典型抗精神病药利培酮能够上调 BDNF-TrkB 信号通路,然而却对 *P75NTR* 的表达无明显作用,这可能和 *P75NTR* 功能较为复杂有关。

为了进一步阐明非典型抗精神病药与 BDNF-TrkB/*P75NTR* 信号通路的关系,未来还需要做大量的工作,比如应该探讨药物作用时间、剂量、给药方式等对此信号通路的影响。另外,对于非典型抗精神病药对 *P75NTR* 表达的影响还应该继续深入研究,本研究对于 *P75NTR* 只做了初步探索,而已开始有证据表明 *P75NTR* 与精神疾病存在相关性,如 *P75NTR* 的错义多态性 S205L 与抑郁症以及自杀有相关性^[40],精神分裂症的易感基因 *EGR3* 能够调节 *P75NTR* 的表达^[41],而且神经营养因子与精神疾病的关系本身也说明了 *P75NTR* 与精神疾病可能存在着相关性。因此,对 BDNF-TrkB/*P75NTR* 信号通路,尤其是 *P75NTR* 的研究可能是未来研究精神疾病发病原因的一个重要方向。

参 考 文 献

- 1 Goldner EM, Hsu L, Waraich P, *et al.* Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*, 2002; 47(9): 833-843.
- 2 Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, *et al.* Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(1): 16-25.
- 3 Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, *et al.* Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1999; 35(1): 1-14.
- 4 Chiapponi C, Piras F, Piras F, *et al.* Cortical grey matter and subcortical white matter brain microstructural changes in schizophrenia are localised and age independent: a case-control diffusion tensor imaging study. *PLoS One*, 2013; 8(10): e75115. doi:10.1371/journal.pone.0075115.
- 5 Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55(3): 215-224.

- 6 Glantz LA, Lewis DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry*,1997;54(10):943-952.
- 7 Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*,2000;57(1):65-73.
- 8 Eastwood SL, Harrison PJ. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunohistochemistry. *Neuroscience*,1995;69(2):339-343.
- 9 Jarskog LF. Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Curr Opin Psychiatry*,2006;19(3):307-312.
- 10 Voineskos D, Rogasch NC, Rajji TK, *et al.* A review of evidence linking disrupted neural plasticity to schizophrenia. *Can J Psychiatry*,2013;58(2):86-92.
- 11 Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. Review article. *J Neural Transm*,1998;105(1):85-100.
- 12 Altar CA, Distefano PS. Neurotrophin trafficking by anterograde transport. *Trends Neurosci*,1998;21(10):433-437.
- 13 Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*,2014;220:223-250. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_9.
- 14 Pandya CD, Kutiyawalla A, Pillai A. BDNF-TrkB signaling and neuroprotection in schizophrenia. *Asian J Psychiatr*,2013;6(1):22-28.
- 15 Fujii T, Kunugi H. p75NTR as a therapeutic target for neuropsychiatric diseases. *Curr Mol Pharmacol*,2009;2(1):70-76.
- 16 Pillai A, Kale A, Joshi S, *et al.* Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*,2010;13(4):535-539.
- 17 Issa G, Wilson C, Terry AV, *et al.* An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: data from human postmortem and animal studies. *Neurobiol Dis*,2010;39(3):327-333.
- 18 Pillai A. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. *Neurosignals*,2008;16(2-3):183-193.
- 19 Durany N, Michel T, Zochling R, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res*,2001;52(1-2):79-86.
- 20 Lee AH, Lange C, Ricken R, *et al.* Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol*,2011;31(3):334-336.
- 21 Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, *et al.* Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*,2014;70(2):127-134.
- 22 Nandra KS, Agius M. The differences between typical and atypical antipsychotics: the effects on neurogenesis. *Psychiatr Danub*,2012;24(Suppl 1):S95-S99.
- 23 Ajami A, Hosseini SH, Taghipour M, *et al.* Changes in serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor-beta in schizophrenic patients before and after treatment. *Scand J Immunol*,2014;80(1):36-42.
- 24 Zhang XR, Wang YX, Zhang ZJ, *et al.* The effect of chronic antipsychotic drug on hypothalamic expression of neural nitric oxide synthase and dopamine D2 receptor in the male rat. *PLoS One*,2012;7(4):e33247. doi:10.1371/journal.pone.0033247.
- 25 Lu B, Martinowich K. Cell biology of BDNF and its relevance to schizophrenia. *Novartis Found Symp*,2008;289:119-129; discussion 129-135, 193-115.
- 26 Yang J, Harte-Hargrove LC, Siao CJ, *et al.* proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell Rep*,2014;7(3):796-806.
- 27 Xia Y, Wang CZ, Liu J, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor prevents phencyclidine-induced apoptosis in developing brain by parallel activation of both the ERK and PI-3K/Akt pathways. *Neuropharmacology*,2010;58(2):330-336.
- 28 Bredy TW, Wu H, Crego C, *et al.* Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learn Mem*,2007;14(4):268-276.
- 29 Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. *Behav Brain Res*,2014;263:210-216. doi:10.1016/j.bbr.2014.01.034.
- 30 Callaghan CK, Kelly AM. Neurotrophins play differential roles in short and long-term recognition memory. *Neurobiol Learn Mem*,2013;104:39-48. doi:10.1016/j.nlm.2013.04.011. Epub 2013 May 10.
- 31 Lu XH, Bradley RJ, Dwyer DS. Olanzapine produces trophic effects *in vitro* and stimulates phosphorylation of Akt/PKB, ERK1/2, and the mitogen-activated protein kinase p38. *Brain Res*,2004;1011(1):58-68.
- 32 Bai O, Wei Z, Lu W, *et al.* Protective effects of atypical antipsychotic drugs on PC12 cells after serum withdrawal. *J Neurosci Res*,2002;69(2):278-283.
- 33 Lu XH, Dwyer DS. Second-generation antipsychotic drugs, olanzapine, quetiapine, and clozapine enhance neurite outgrowth in PC12 cells via PI3K/AKT, ERK, and pertussis toxin-sensitive pathways. *J Mol Neurosci*,2005;27(1):43-64.
- 34 Angelucci F, Mathé AA, Aloe L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res*,2000;60(6):783-794.
- 35 Pillai A, Terry AV Jr, Mahadik SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr Res*,2006;82(1):95-106.

- 2 黄礼群, 何红晨, 杨 霖等. 地震骨折伤员运动功能分析. 中华物理医学与康复杂志, 2008;30(12):803-804.
- 3 车 莹, 雷中杰, 何成奇等. 188例芦山地震伤员伤情分类及早期康复策略. 中国循证医学杂志, 2013;13(06):657-661.
- 4 Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. Crit Care, 2011;15(1):1-7.
- 5 Ghotbi N, Ansari NN, Naghdi S, *et al.* Measurement of lower-limb muscle spasticity: intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. J Rehabil Res Dev, 2011;48(1):83-88.
- 6 Hjermsstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, *et al.* Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. J Pain Symptom Manage, 2011;41(6):1073-1093.
- 7 Zhang X, Hu XR, Reinhardt JD, *et al.* Functional outcomes and health-related quality of life in fracture victims 27 months after the Sichuan earthquake. J Rehabil Med, 2012;44(3):206-209.
- 8 Schreiber VM, Tarkin IS, Hildebrand F, *et al.* The timing of definitive fixation for major fractures in polytrauma—a matched-pair comparison between a US and European level I centres: analysis of current fracture management practice in polytrauma. Injury, 2011;42(7):650-654.
- 9 包晓航, 张晓东, 杨天德. 地震灾害中的创伤类型, 死亡原因和急救处理. 中国医药指南, 2008;6(5):7-9.
- 10 Adili A, Bhandari M, Lachowski RJ, *et al.* Organ injuries associated with femoral fractures: implications for severity of injury in motor vehicle collisions. J Trauma, 1999;46(3):386-391.
- 11 丁明甫, 廖 栩. 235例芦山地震伤员静脉血栓的筛查与防治. 中国循证医学杂志, 2013;13(6):666-668.
- 12 何成奇. 地震伤员康复治疗指南. 四川医学, 2008;29(Suppl 1):17-22.
- 13 Zhang JL, He HC, Lin HD, *et al.* Motor function and activities of daily living capacity of patients with fractures sustained during the Wenchuan earthquake. Chin Med J (Engl), 2011;124(10):1504-1507.
- 14 汤小雨, 马燕红. 关节制动对肌腱形态学和力学特性的影响. 中国康复, 2008;23(2):129-130.

(2014-11-18 收稿, 2015-04-09 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 532 页)

- 36 Angelucci F, Aloe L, Iannitelli A, *et al.* Effect of chronic olanzapine treatment on nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. Eur Neuropsychopharmacol, 2005;15(3):311-317.
- 37 Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. Neurosci Lett, 2004;356(2):135-139.
- 38 Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, *et al.* BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. Eur J Neurosci, 2001;14(1):135-144.
- 39 Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, *et al.* Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. J Neurosci Res, 2003;71(1):127-131.
- 40 Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, *et al.* A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75NTR gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2004;129B(1):44-46.
- 41 Gao X, Daugherty RL, Tourtellotte WG. Regulation of low affinity neurotrophin receptor (p75(NTR)) by early growth response (Egr) transcriptional regulators. Mol Cell Neurosci, 2007;36(4):501-514.

(2014-12-01 收稿, 2015-03-02 修回)

编辑 沈 进