

多巴胺受体在大鼠嗅球的表达及其在 帕金森病大鼠嗅觉障碍中的作用

周立¹ 张大伟² 王志勇^{1*}

(1.新乡医学院人体解剖学教研室,河南 新乡 453003; 2.新乡医学院病理生理学教研室,河南 新乡 453003)

[摘要] **目的** 观察多巴胺受体在大鼠嗅球(OB)的表达与分布,探讨左旋多巴(L-DOPA)治疗对帕金森病(PD)大鼠嗅觉的影响。**方法** 采用免疫印迹、免疫荧光等方法观察多巴胺受体在大鼠 OB 中的表达;6-羟多巴胺(6-OHDA)双侧注射建立 PD 大鼠模型,检测 L-DOPA 治疗对 PD 大鼠嗅觉功能及谷氨酸脱羧酶(GAD)和脑源性神经营养因子(BDNF)表达的影响。**结果** 嗅球内 D1 和 D2 两种多巴胺受体亚型表达含量高。D1 和 D2 在颗粒细胞层(GCL)内 GAD 阳性的 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元上大量表达,被酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经纤维终末包绕。PD 大鼠 OB 内 GCL 层 TH 蛋白表达明显下降(0.05 ± 0.01 vs 0.01 ± 0.00 , $P < 0.001$)。L-DOPA 治疗后,PD 大鼠找寻食物小球时间显著降低[(624.4 ± 113.4)s vs (312.4 ± 79.35)s, $P < 0.05$],OB 内 BDNF 表达显著升高(0.02 ± 0.01 vs 0.07 ± 0.01 , $P < 0.01$)。**结论** D1 和 D2 在 GCL 层 GABA 能神经元大量表达。L-DOPA 治疗可缓解 PD 大鼠嗅觉障碍,可能与激活 OB 内 GABA 能神经元上的 D1 和 D2 复合体,进而改善 BDNF 表达有关。

[关键词] 多巴胺受体;嗅球;脑源性神经营养因子;6-羟多巴胺;帕金森病;免疫印迹法;大鼠

[中图分类号] R743.1 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-1356.2019.04.002

Expression of dopamine receptors in rat olfactory bulb and its role in hyposmia of Parkinson's disease rat model

ZHOU Li¹, ZHANG Da-wei², WANG Zhi-yong^{1*}

(1.Department of Anatomy, Xinxiang Medical University, He'nan Xinxiang 453003, China;

2.Department of Pathophysiology, Xinxiang Medical University, He'nan Xinxiang 453003, China)

[Abstract] **Objective** To observe the localization and expression of dopamine receptors in olfactory bulb (OB) of rats and explore the effect of L-levodopa (L-DOPA) treatment on hyposmia in Parkinson's disease (PD) rat model. **Methods** Western blotting, immunohistochemistry and immunofluorescence were used to observe the expression and localization of dopamine receptors in the OB. PD rat model was established by bilateral 6-hydroxy dopamine (6-OHDA) injection to detect the effect of L-DOPA treatment on the hyposmia and the expression of glutamic decarboxylase (GAD) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) of PD rats. **Results** D1 and D2 receptors were the major subtypes in the OB. D1 and D2 receptors were expressed by GAD positive γ -aminobutyric acid (GABA)ergic neurons in the granule cell layer (GCL) which surrounded by tyrosine hydroxylase (TH) positive nerve fibers. The expression of TH in the GCL layer of PD rats decreased significantly (0.05 ± 0.01 vs 0.01 ± 0.00 , $P < 0.001$). After L-DOPA treatment, the time of finding food balls in PD rats was significantly reduced [(624.4 ± 113.4)s vs (312.4 ± 79.35)s, $P < 0.05$] and the expression of BDNF in the OB was increased (0.02 ± 0.01 vs 0.07 ± 0.01 , $P < 0.01$). **Conclusion** D1 and D2 are expressed in the GABAergic neurons in the GCL layer of OB. L-DOPA treatment alleviates the hyposmia of PD rats, which may be related to the D1-D2 receptor heteromer activation and its downstream BDNF expression of GABAergic neurons.

[Key words] Dopamine receptor; Olfactory bulb; Brain derived neurotrophic factor; 6-hydroxydopamine; Parkinson's disease; Western blotting; Rat

[收稿日期] 2018-05-21 **[修回日期]** 2018-07-02

[基金项目] 国家自然科学基金(31200897);河南省医用组织再生重点实验室开放课题(KFKT16003)

[作者简介] 周立(1981—),女(汉族),河南省罗山县人,博士,讲师。

* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)

E-mail: wanliheng@vip.163.com Tel: (0373) 3029051

嗅球(olfactory bulb, OB)是嗅觉信号由嗅上皮传递到嗅觉中枢的重要中继站,嗅觉信息的传递在 OB 内乙酰胆碱、一氧化氮等多种神经递质及受体的调控下完成^[1]。多巴胺(dopamine, DA)和嗅觉关系密切,DA 通过 5 种膜受体(D1~D5)发挥作用^[2],但目前鲜见 DA 受体在 OB 中表达和定位的系统研究。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以中脑黑质(substantia nigra, SN)DA 能神经元数目减少为特征的疾病。嗅觉障碍通常在 PD 早期出现,OB 的病理生理改变与 PD 患者嗅觉障碍密切相关^[3]。6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)损伤 SN 建立的 PD 大鼠模型(PD 大鼠)嗅觉障碍与 SN 到 OB 内颗粒细胞层(granule cell layer, GCL)直接投射减少密切相关^[4]。罗替戈汀通过激动 OB 内 DA 受体恢复 PD 大鼠嗅觉,但其具体机制有待进一步研究^[4]。本实验采用免疫组织化学、免疫荧光和免疫印迹等方法,检测 DA 受体在正常大鼠 OB 的分布与表达;通过行为学实验研究左旋多巴(L-levodopa, L-DOPA)治疗对 PD 大鼠嗅觉的影响及可能机制,为深入了解 PD 嗅觉障碍的发生机制及治疗提供新的实验依据。

材料和方法

1. 实验动物和分组

健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 35 只,体重(180±20)g,6 周龄,购自新乡医学院实验动物中心(合格证号为 11400700262380)。实验期间,动物自由饮水、饮食,保持环境温度(22±1)℃和 12 h 明暗周期。饲养 3 d 后随机分为假手术组(sham, n = 12),6-OHDA 组(6-OHDA, n = 15)和 6-OHDA 加 L-DOPA 治疗组(6-OHDA+L-DOPA, n = 8)。模型制作后 1 d,6-OHDA+L-DOPA 组按 100 mg/(kg·d)剂量^[5],腹腔注射 L-DOPA(Sigma 公司,美国),其余组腹腔注射等量的生理盐水,持续 8 周。

2. 模型制作和鉴定

参考文献[6]的方法,用 10%水合氯醛腹腔注射(0.4 g/kg)麻醉大鼠,并将其固定在脑立体仪上。消毒皮肤,沿颅顶正中切口,3% H_2O_2 烧灼皮下组织暴露前后囟。将前囟交叉点设置为零点,上升并移动针头至前囟后(anteroposterior, AP)5.6 mm(AP=-5.6 mm),旁开(mediolateral, ML)2 mm(ML=±2 mm)处。微量注射器抽取 4 μ l 6-OHDA(2 g/L, Sigma 公司,美国),进针至硬脑膜下(dorsoventral, DV)7.5 mm(DV=-7.5 mm),以 1 μ l/min 的速度匀速注药至中脑 SN,每侧注射浓度为 2 g/L 的 6-OHDA 2 μ l。Sham 组大鼠脑内每侧注射生理盐水 2 μ l,其他操作与模型组相同。大鼠 SN 内酪氨酸羟

化酶(tyrosing hydroxylase, TH)表达明显减少为模型制作成功。

3. 免疫组织化学和免疫荧光

Leica CM1900 冷冻切片片机切片,厚 20 μ m,切片浸入含 0.75%Triton 的 PBS 溶液 15 min。免疫组织化学染色:3% H_2O_2 孵育 10 min, PBS 洗 5 min×3 次,微波抗原修复 15 min,室温冷却 30 min。羊血清封闭 30 min,分别加入兔抗大鼠 D1~D5 抗体(1:100, Alomone 公司,以色列)或小鼠抗大鼠 TH 抗体(1:5000, Sigma 公司,美国),其他步骤参照兔或小鼠免疫组织化学检测试剂盒(SP-9001 或 SP-9002, 北京中杉金桥生物技术有限公司,中国)说明书操作。免疫荧光染色:微波抗原修复 15 min,室温冷却 30 min,10%驴血清室温封闭 1 h,滴加以下混合一抗:(1)TH 和 D1 或 D2 抗体;(2)D1 和小鼠抗大鼠 D2 抗体(1:50, Santa Cruz 公司,美国);(3)小鼠抗大鼠谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD)抗体(1:100, Abcam 公司,英国)和 D1 或 D2 抗体。4℃过夜,复温后滴加 Alexa fluor594 和 488 荧光标记驴抗兔/小鼠二抗(1:5000, Invitrogen 公司,美国)室温温育 1 h, PBS 漂洗 3 次后封片。荧光显微镜(Nikon E80i)下观察并摄片,结果采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件分析。每只大鼠均选取 6 张切片,在高倍镜下随机选取 5 个视野,计数阳性细胞或吸光度(absorbance, A)值。

4. Western blotting 检测

组织充分匀浆后 4℃、12 000 r/min 离心 10 min, BCA 法测定蛋白浓度。制备 10%分离和 5%浓缩胶,每孔上样量 50 μ g。300 mA 恒流将蛋白转至 PVDF 膜,5%脱脂牛奶室温封闭 1 h,加入兔抗大鼠 D1~D5(1:500)、GAD(1:1000)、兔抗大鼠脑源性神经影响因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)抗体(1:1000, Abcam 公司,英国)或 TH 抗体(1:10000),4℃过夜,洗膜后加入相应二抗于脱色摇床避光孵育 1 h, ECL 发光,凝胶图像分析系统扫描定量并分析。

5. 嗅觉功能检测

按照文献报道的方法进行埋藏食物小球实验(buried food pellet test, BFPT)^[7]。在 45 cm×25 cm×20 cm 的容器内铺厚 5 cm 的垫料,食物(0.5 g)随机埋藏于表面下 1 cm 处。记录大鼠从被放入笼内至前爪抓住食物的时间。用 70%酒精清洁笼,防止对后续实验干扰。每只大鼠每天测试两次,间隔 6 h,取两次结果的均值。

6. 图像分析及统计学处理

采用 Graph Pad Prism 6.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示。显著性差异分析采用 *t* 检验及单因素方差分析,组间两两比较满足方差齐的采用 *SNK* 检验,方差不齐的采用 *Dunnett's T3* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DA 受体在大鼠嗅球的表达和分布

取已知表达相应受体的皮层(cortex, CX)、纹状体(striatum, ST)、伏隔核(accumbens nucleus, Acb)和海马(hippocampus, HP)部位作为对照,Western blotting 显示,D1、D2 在正常大鼠 OB 内有大量表达,D3 在 OB 内表达较少,D4、D5 在 OB 内未见明显表达(图 1A)。

免疫组织化学显示,D1 或 D2 阳性神经元在突触球层(glomerular layer, GL)、外丛状层(external plexiform layer, EPL)、僧帽细胞层(mitral cell layer, MCL)和 GCL 层均有分布,以 GCL 层最密集,EPL 层最少;D3 阳性细胞在 OB 各层均有分布,但表达弱;OB 各层未见 D4 阳性细胞;D5 阳性细胞在 GL 层内有少量分布,表达很弱,GCL 层内未见表达(图 1B~1G)。

2. TH、D1、D2 和 GAD 在 GCL 层的表达

免疫荧光双标结果显示,GCL 层内 TH 纤维呈点线状分布,形成密集的神网(图 2 A);GCL 层内有大量 D1 阳性细胞,胞体较小,呈圆形或多角形(图 2B),TH 阳性神经纤维终末包绕 D1 阳性细胞(图 2C)。TH 纤维和 D2 的共存同上。D1 与 D2 在 GCL 层内大量共存(图 2D~2F)。免疫荧光双标实验结果显示,GAD 和 D1 的共表达大量存在于 GCL 层,MCL 层的僧帽细胞只表达 D1(图 2G~2I,2G'~2I')。GAD 和 D2 的共表达大量存在于 GCL 层,MCL 层的僧帽细胞只表达 D2(图 2J~2L,2J'~2L')。

3. PD 大鼠 GCL 内 TH、D1 和 D2 表达变化

模型制作 8 周后,与对照组比较,6-OHDA 组 SN 内 TH 阳性细胞和纤维的吸光度显著降低, $(0.24\pm0.03$ vs 0.11 ± 0.02 , $P<0.01$, 图 3A~3C, $n=8$),说明模型制作成功。TH 阳性神经元和纤维在 GL 层内密集分布,与对照组比较,GL 层内每个视野 TH 阳性细胞数量明显下降, $(49\pm8$ vs 25 ± 4 , $P<0.05$, 图 3D~3F, $n=8$)。TH 阳性纤维在 GCL 层内形成较密集的神网状(图 3D),与对照组比较,6-OHDA 组 GCL 层内 TH 阳性纤维吸光度值显著下降, $(0.05\pm0.01$ vs 0.01 ± 0.00 , $P<0.001$, 图 3G~3I, $n=8$);与对照组比较,6-OHDA 组大鼠 GCL 层内 D1 阳性的吸光度值降低,但差异无统计学意义($P>0.05$) (图 3J~3L)。对照组和 6-OHDA 组大鼠 GCL 层内 D2 阳性的吸光度值差异无统计学意义($P>0.05$)

(图 3M~3O)。

4. L-DOPA 对 PD 大鼠嗅觉功能及 OB 内 GAD 及 BDNF 表达的影响

与对照组比较,6-OHDA 组大鼠找寻食物小球时间明显延长, $[(155.3\pm37.35)$ s vs (624.4 ± 113.4) s, $P<0.01$, 图 4A, $n=8$];L-DOPA 治疗可使找寻时间减少,与 6-OHDA 组大鼠比较差异有显著性 $[(624.4\pm113.4)$ s vs (312.4 ± 79.35) s, $P<0.05$, 图 4A, $n=8$]。与对照组比较,6-OHDA 组大鼠 OB 内 GAD 表达降低,但差异无统计学意义($P>0.05$, 图 4B~4C);L-DOPA 治疗组 GAD 表达与 6-OHDA 组比较差异无统计学意义($P>0.05$, 图 4B~4C)。与对照组比较,6-OHDA 组大鼠 OB 内 BDNF 表达显著降低, $(0.06\pm0.01$ vs 0.02 ± 0.01 , $P<0.05$, 图 4B, 4D, $n=8$);与 6-OHDA 组比较,L-DOPA 治疗组 BDNF 表达显著升高, $(0.02\pm0.01$ vs 0.07 ± 0.01 , $P<0.01$, 图 4B, 4D, $n=8$)。

讨 论

大鼠嗅球由外向内可分为嗅神经纤维层(olfactory layer, ONL)、GL、EPL、MCL、内丛状层(internal plexiform layer, IPL)、GCL 和嗅球中心^[1]。本研究表明,GCL 层内 GABA 能神经元同时表达 D1 和 D2 两种受体,PD 大鼠投射到 GCL 层的 TH 纤维减少,可能通过 D1 和 D2 受体影响 GABA 细胞的功能,继而参与 PD 时嗅觉障碍的发生发展。

DA 能细胞大量存在于 OB 的 GL 层,其释放的 DA 通过相应受体增加 EPL 细胞自发放电频率或引起僧帽细胞的超级化^[2],提示 OB 内有 DA 受体表达。DA 受体有 5 种亚型:D1 和 D5 激活后升高细胞内 cAMP;D2、D3 和 D4 激活降低细胞内 cAMP^[2]。我们发现,GL、EPL 和 MCL 层细胞均有 D1 和 D2 受体表达,为前期的功能学研究提供了形态学依据。我们还发现,GCL 层内 GABA 能神经元同时表达 D1 和 D2 受体。与我们使用 Western blotting 和免疫组织化学检测得到的结果类似。Coronas 等^[8]通过放射自显影方法在 GCL 层检测到大量 D1 和 D2 mRNA 的表达。这些形态学的研究结果支持 GABA 与 DA 系统存在功能上的密切联系。

临床资料表明,45%~97%的 PD 患者早期出现嗅觉减退症状^[3]。6-OHDA 损毁 SN 的动物模型出现明显的嗅觉障碍^[4,9]。室管膜下区(subventricular zone, SVZ)中的神经干细胞所产生的成神经细胞沿着嘴侧迁移流(rostral migration stream, RMS)迁移到 OB,经增殖、分化等过程后成为嗅球 GL、EPL 和 GCL 层的中间神经元,被称为 SVZ-RMS-OB 通路^[10]。SN 内 DA 能神经元投射到 SVZ,并刺激 SVZ

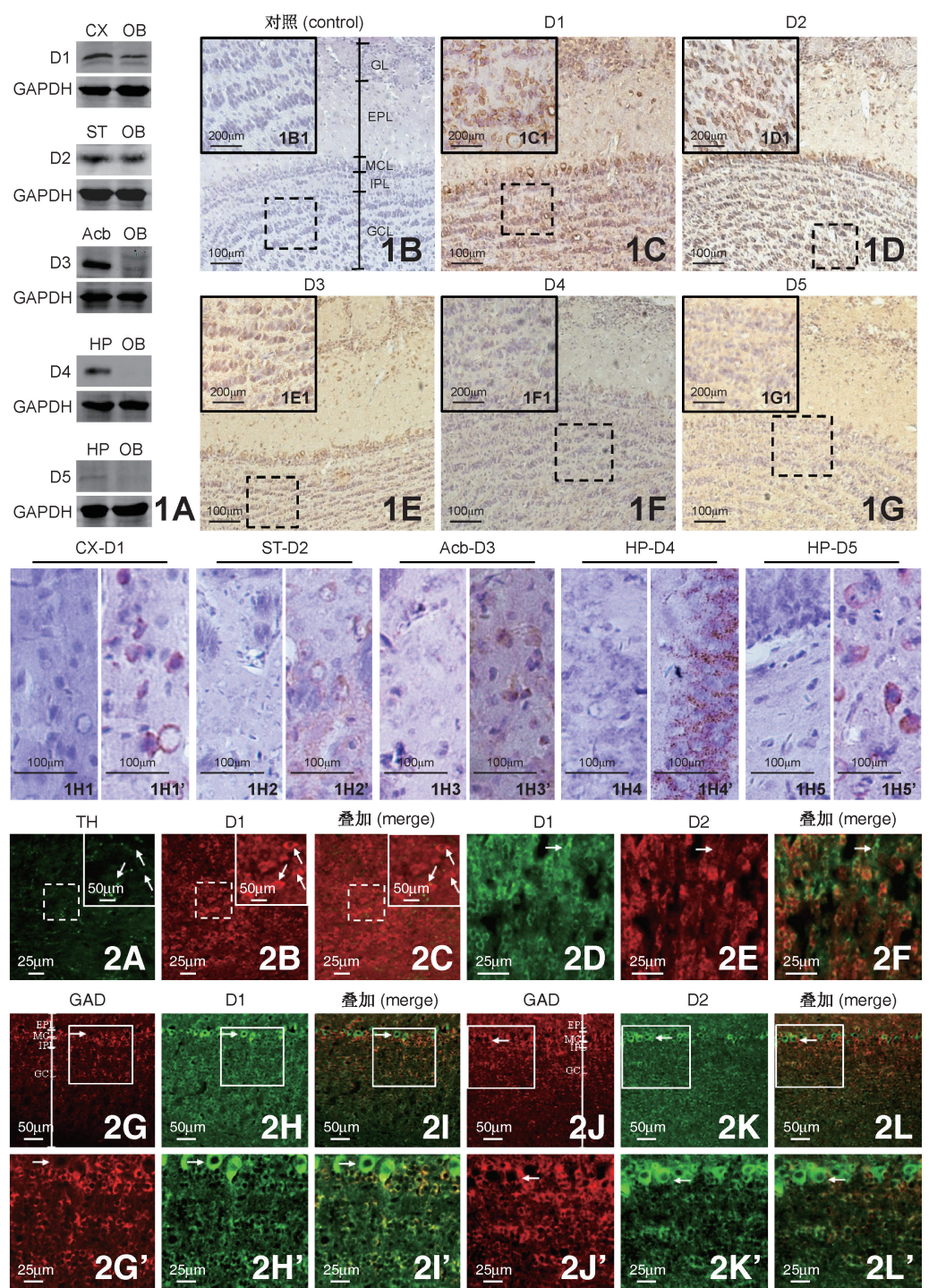


图 1 DA 受体在大鼠嗅球的表达和分布

A. DA 受体在嗅球内的 Western blotting 结果;B~G. DA 受体在嗅球的免疫组织化学染色结果(标尺示 100 μm);B1~G1.为虚线框内放大图(标尺示 200 μm); H. DA 受体的阴性(H1~H5)和阳性对照(H1'~H5'),标尺示 100 μm ;CX.皮质; ST.纹状体;Acb.伏隔核; HP .海马;EPL.外丛层;MCL.僧帽细胞层;IPL.内丛层;GCL.颗粒细胞层

图 2 TH、D1、D2 和 GAD 在 GCL 层的表达

A~C. TH 和 D1 的免疫荧光结果(标尺示 25 μm),右上方框为虚线框内放大图(标尺示 50 μm);D~F. D1 和 D2 的免疫荧光结果(标尺示 25 μm),箭头示 D1 阳性 D2 阴性的细胞;G~I. GAD 和 D1 的免疫荧光结果(标尺示 50 μm);G'~I'为 G~I 方框内的放大图(标尺示 25 μm),箭头示 GAD 阴性 D1 阳性的细胞;J~L. GAD 和 D2 的免疫荧光结果(标尺示 50 μm);J'~L'为 J~L 方框内的放大图(标尺示 25 μm),箭头示 GAD 阴性 D2 阳性的细胞

Fig.1 The expression and distribution of dopamine receptor in rat olfactory bulb

A, Western blotting of dopamine receptors in rat olfactory bulb; B-G, Immunohistochemistry of dopamine receptors in rat olfactory bulb(Bar=100 μm), B1-G1,The enlarged picture in the dotted line frame(Bar=200 μm); H, The negative(H1-H5) and positive control(H1'-H5') of dopamine receptor; CX, Cortex; ST, Striatum; Acb, Accumbens nucleus; HP, Hippocampus; EPL, External plexiform layer

Fig.2 The expression of TH, D1, D2 and GAD in the GCL layer

A-C. Immunofluorescence staining of TH and D1 (Bar=25 μm), the upper right frame is the enlarged picture in the dotted line frame (Bar=50 μm); D-F. Immunofluorescence staining of D1 and D2 (Bar=25 μm), the arrows indicate D1-positive and D2-negative cell; G-I. Immunofluorescence staining of GAD and D1 (Bar=50 μm), G'-I' are enlarged figures of white frame in G-I (Bar=25 μm), respectively, the arrows indicate GAD-negative, D1-positive cell; J-L. Immunofluorescence staining of GAD and D2 (Bar=50 μm), J'-L' are enlarged figures of white frame in J-L (Bar=25 μm), respectively, the arrows indicate GAD-negative, D2-positive cell

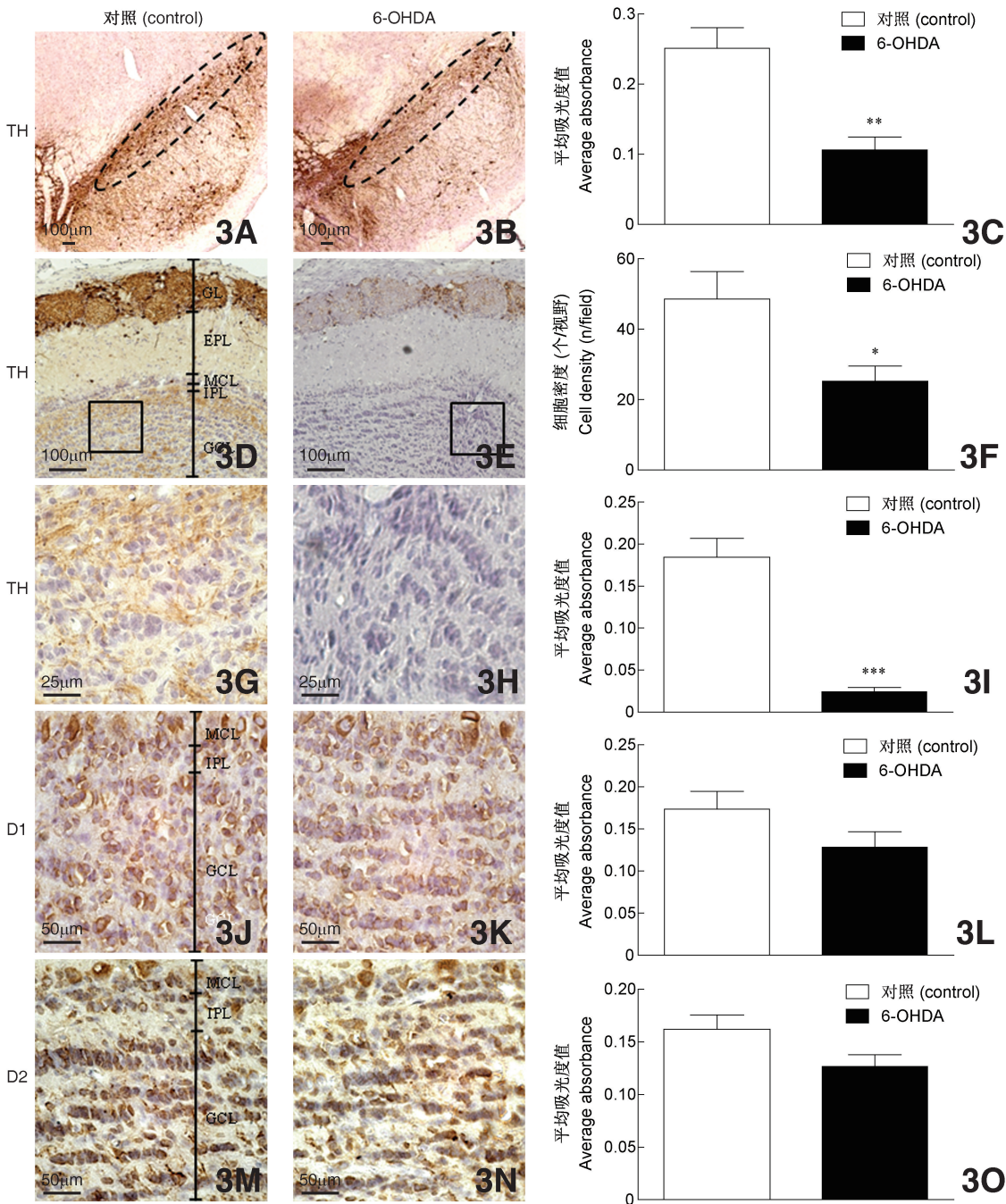


图3 PD大鼠GCL层TH、D1和D2的免疫组织化学染色
A、B.TH在大鼠黑质的表达,黑色虚线框内为黑质致密部(标尺示100 μm);C.黑质TH表达统计分析,与对照组比较,***P*<0.01;D、E. TH在大鼠OB内的表达(标尺示100 μm);F.GL层TH阳性细胞个数统计分析,与对照组比较,**P*<0.05;G、H.D及E黑色方框内的放大(标尺示25 μm);I. GCL层TH阳性纤维统计,与对照组比较,****P*<0.001;J、K.D1在大鼠GCL层的表达(标尺示50 μm);L.GCL层D1统计分析,与对照组比较,*P*>0.05;M、N.D2在大鼠GCL层内的表达(标尺示50 μm);O. GCL层D2统计分析,与对照组比较,*P*>0.05

Fig.3 The immunohistochemical staining of TH, D1 and D2 in PD rats
A,B, THstaining in SN, black dotted frame indicatespars compacta of SN(Bar=100 μm); C, Statistical analysis of TH absorbance in pars compacta of SN, compared with control rats, ***P*<0.01; D,E, TH staining in OB(Bar=100 μm); F, Statistical analysis of TH positive neurons in GL layer,

compared with the control rats, $*P<0.05$; G,H, Enlarged figures of black frame in D-E, respectively(Bar=25 μm); I , Statistical analysis of TH absorbance in GCL layer, compared with the control rats, $***P<0.001$; J,K, D1 staining in GCL layer(Bar=50 μm); L, Statistical analysis of D1 absorbance in GCL layer, compared with the control rats, $P>0.05$; M,N, D2 staining in GCL layer(Bar=50 μm); O, Statistical analysis of D2 absorbance in GCL layer, compared with the control rats, $P>0.05$

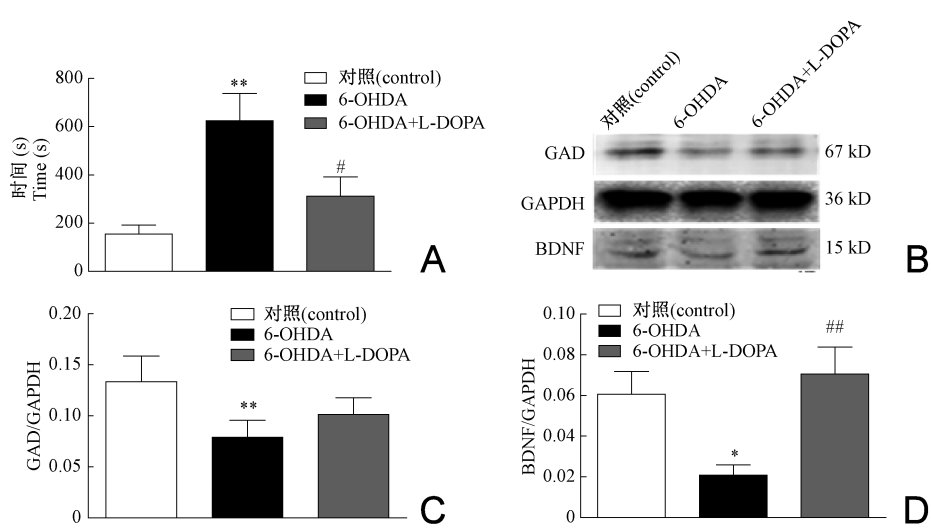


图4 各组大鼠嗅觉功能及OB内GAD及BDNF表达
A.嗅觉功能统计,与对照组比较,** $P<0.01$;与6-OHDA组比较,# $P<0.05$;B.蛋白表达;C.GAD统计分析,与对照组比较,** $P<0.01$;D.BDNF统计分析,与对照组比较,* $P<0.05$,对照与6-OHDA组比较,## $P<0.01$
Fig.4 Olfactory function and expression of GAD and BDNF in OB
A, Statistical analysis of olfactory function, compared with the control rats, $**P<0.01$; Compared with the 6-OHDA rats, $#P<0.05$; B, Protein expression; C, Statistical analysis of GAD expression, compared with the control rats, $**P<0.01$; D, Statistical analysis of BDNF expression; Compared with the control rats, $*P<0.05$; Compared with the 6-OHDA rats, $##P<0.01$

的神经干细胞经SVZ-RMS-OB通路迁移到OB,影响OB内新生神经元数量^[4]。PD时,此通路的损伤被认为是嗅觉障碍的重要原因^[11,12]。但是,近年研究显示,SVZ-RMS-OB通路 与嗅觉探索和分辨功能无关^[4]。也有研究发现,SN损伤后虽然SVZ增生少,但是OB内GCL细胞生存率升高^[13]。因此,本研究GCL层内GAD、D1和D2表达并未有显著改变,可能由于GCL内细胞生存率升高导致。研究者们还发现,SN内DA能细胞直接投射到OB的EPL、MCL和GCL层,以GCL层最为密集,SN损毁后的嗅觉障碍与直接投射减少密切相关^[4],这与我们在GCL层检测到大量TH纤维和D1/D2受体表达吻合。但我们实验中的PD大鼠GL层DA能神经元数量显著降低,与Höglinger等^[4]的研究结果不一致,可能与双侧损毁模型SVZ-RMS-OB通路损伤更加严重有关。

D1和D2常形成异源二聚体,具有不同于传统受体的药理学特性及信号通路。纹状体内D1/D2二聚体激活后,通过细胞内钙促进BDNF表达和细胞生长^[14];在培养的GABA能神经元内加入D1/D2激动剂增加GAD和BDNF的表达^[15]。BDNF可促进GCL细胞树突棘成熟进而调节嗅觉环路功能^[16]。我们观察到,L-DOPA治疗缓解PD大鼠嗅

觉障碍,OB内BDNF表达升高,提示,L-DOPA可能通过激动GCL内GABA能神经元上的受体促进BDNF释放从而起到保护作用。

本实验完善了DA受体在OB的形态学分布规律,发现L-DOPA治疗可缓解PD大鼠嗅觉障碍,这可能与改善OB内GABA能神经元的BDNF表达有关。

参 考 文 献

[1] Linster C, Cleland TA. Neuromodulation of olfactory transformations [J]. Curr Opin Neurobiol, 2016, 40:170-177.
[2] Dang LL, Tan J. Research progress on the regulating effect of dopamine in olfactory bulbneural circuits [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2017, 25(1):77-80.(in Chinese)
党琳琳,谭洁.多巴胺对嗅球神经回路调节作用的研究进展[J].中国临床神经科学,2017,25(1):77-80.
[3] Cheng W, Ren ZhH, Guan YQ, et al. Impact on the dopaminergic neurons of olfactory bulb incynomolgus monkeys damaged by MPTPP [J]. Acta Anatomica Sinica, 2014, 45(3):333-337.(in Chinese)
程炜,任振华,关云谦,等.1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶对食蟹猴嗅球多巴胺能神经元的影响[J].解剖学报,2014,45(3):333-337.
[4] Höglinger GU, Alvarez-Fischer D, Arias-Carrión O, et al. A new dopaminergic nigro-olfactory projection [J]. Acta Neuropathol, 2015, 130(3):333-348.
[5] Zhang YM, Lian H, Song HY, et al. Changes of ionized calcium

