

# 氯化锂通过 Akt/GSK-3 $\beta$ 通路抑制苯丙胺诱导的大鼠行为敏化

白渊翰 曾志文

518118 深圳市精神卫生中心 深圳市康宁医院双相障碍科

通信作者: 曾志文, Email: sxzak20190716@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.003

**【摘要】目的** 探讨氯化锂对苯丙胺诱导的大鼠行为敏化的影响及蛋白激酶B(Akt)/糖原合成激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )通路在其中的作用。**方法** 40只雄性SD大鼠随机分为空白对照组(S-S组,  $n=13$ )、苯丙胺敏化组(S-A组,  $n=13$ )和氯化锂预处理苯丙胺敏化组(L-A组,  $n=14$ )。S-S组大鼠接受连续5 d的生理盐水(10 ml/kg)预处理+生理盐水(10 ml/kg)腹腔注射; S-A组大鼠接受连续5 d的生理盐水(10 ml/kg)预处理+苯丙胺(1.5 mg/kg)腹腔注射; L-A组大鼠接受5 d的氯化锂(100 mg/kg)预处理+苯丙胺(1.5 mg/kg)腹腔注射,之后停药6 d,第12天时每组随机选取6只大鼠接受低剂量苯丙胺腹腔注射。采用自发活动视频分析记录系统记录3组大鼠每组随机6只分别在用药第1天和第12天时150 min内的自发活动。第12天时在未接受行为学测试的3组大鼠中每组随机6只,采用Western blot检测其前额叶皮质磷酸化Akt(p-Akt)/Akt、磷酸化GSK-3 $\beta$  (p-GSK-3 $\beta$ )/GSK-3 $\beta$ 表达水平。**结果** 在用药第1天时, S-A组大鼠的自发活动总距离[(26 826.50  $\pm$  5 987.96) cm]明显高于S-S组[(1 861.50  $\pm$  612.49) cm]和L-A组[(7 599.00  $\pm$  4 778.14) cm],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。在第12天时,苯丙胺激发实验中S-A组大鼠自发活动总运动距离[(43 823.83  $\pm$  5 831.88) cm]明显高于S-S组[(14 274.50  $\pm$  4 724.98) cm]和L-A组[(17 823.50  $\pm$  4 313.64) cm],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。S-A组大鼠前额叶皮质p-Akt/Akt比值和p-GSK-3 $\beta$ /GSK-3 $\beta$ 比值均低于S-S组(均 $P < 0.05$ ),而L-A组大鼠前额叶皮质p-Akt/Akt比值和p-GSK-3 $\beta$ /GSK-3 $\beta$ 比值高于S-A组(均 $P < 0.05$ )。**结论** 氯化锂可以抑制苯丙胺诱导的大鼠行为敏化,其机制可能是通过Akt/GSK-3 $\beta$ 通路介导。

**【关键词】** 苯丙胺; 行为敏化; 锂盐; 蛋白激酶B; 糖原合成激酶-3 $\beta$

**基金项目:** 国家自然科学基金(81701315); 广东省自然科学基金项目(2017A030313769); 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(SZGSP013); 深圳市科创委项目(JCYJ20170306154944261); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM201612006); 深圳市医学重点学科建设经费资助项目(SZXX043)

## Lithium chloride inhibits amphetamine-induced behavioral sensitization in rats via regulating the Akt/GSK-3 $\beta$ pathway

Bai Yuanhan, Zeng Zhiwen

Department of Bipolar Disorder, Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518118, China

Corresponding author: Zeng Zhiwen, Email: sxzak20190716@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of lithium chloride on amphetamine-induced behavioral sensitization in rats and the possible involvement of the Akt/GSK-3 $\beta$  pathway. **Methods** A total of 40 male SD rats were randomly divided into control group (S-S group,  $n=13$ ), amphetamine group (S-A group,  $n=13$ ) and lithium chloride and amphetamine group (L-A group,  $n=14$ ). S-S rats were pretreated with normal saline (10 ml/kg) and intraperitoneally injected with normal saline (10 ml/kg) for 5 consecutive days. S-A rats were pretreated with normal saline (10 ml/kg) and intraperitoneally injected with amphetamine (1.5 mg/kg) for 5 consecutive days. L-A rats were pretreated with lithium chloride (100 mg/kg) and intraperitoneally injected with amphetamine (1.5 mg/kg) for 5 consecutive days. All injections came to a stop during the ensuing 6 days. On day 12, randomized 6 rats in each group were injected with a lower dosage of amphetamine. The spontaneous activity

of three groups of rats was recorded by video recording system within 150 minutes on the 1st day and the 12th day of treatment, respectively. On day 12, 6 rats that did not receive the behavioral test were selected from each group. Western blot was used to detect the expression of phosphorylated Akt (p-Akt)/Akt and phosphorylated GSK-3  $\beta$  (p-GSK-3  $\beta$ )/GSK-3  $\beta$  in prefrontal cortex. **Results** Compared to S-S [(1 861.50  $\pm$  612.49) cm] and L-A [(7 599.00  $\pm$  4 778.14) cm] rats, a significant increase in spontaneous locomotor activity was observed in S-A rats [(26 826.50  $\pm$  5 987.96) cm] on the first day, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). On day 12, S-A rats were associated with a significantly increased spontaneous locomotor activity [(43 823.83  $\pm$  5 831.88) cm] relative to S-S [(14 274.50  $\pm$  4 724.98) cm] and L-A [(17 823.50  $\pm$  4 313.64) cm] rats, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Ratios of p-Akt to Akt and p-GSK-3  $\beta$  to GSK-3  $\beta$  showed a significant decline in the prefrontal cortex of S-A rats compared to those in the prefrontal cortex of S-S ( $P < 0.05$ ) and L-A rats ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Lithium chloride can inhibit amphetamine-induced behavioral sensitization in rats, and the potential mechanisms may be related to the Akt/GSK-3  $\beta$  pathway.

**【Key words】** Amphetamine; Behavioral Sensitization; Lithium; Akt; GSK-3  $\beta$

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81701315); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2017A030313769); Supported by Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties (SZGSP013); Science and Technology Project in Shenzhen (JCYJ20170306154944261); Sanming Project in Medicine of Shenzhen City (SZSM201612006); Supported by Shenzhen Key Medical Discipline Construction Fund (SZXK043)

动物行为敏化是指反复给予中枢神经系统兴奋剂(苯丙胺、可卡因等)后出现的药源性行为增加,是药物敏化作用在动物外显行为上的体现<sup>[1]</sup>。实验动物药源性行为敏化主要表现为重复刻板行为、自身给药和震惊反应等行为的增加<sup>[2-3]</sup>。研究表明,苯丙胺通过调控中枢神经系统多巴胺释放和再摄取在动物行为敏化中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。近年来有研究表明,苯丙胺行为敏化的动物可以表现出精神分裂症或双相障碍的一些特征性行为症状,因此也被当作动物模型而广泛应用于上述精神障碍的基础研究中<sup>[5-7]</sup>。锂盐作为一种情感稳定剂,主要用于双相障碍的治疗,对精神分裂症也有一定的辅助治疗作用。研究表明,锂盐的药理学作用与其调控蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)通路相关,而Akt主要通过磷酸化作用调控下游重要靶点糖原合成酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)发挥其生物学功能<sup>[8]</sup>。本课题组前期的研究表明,锂盐通过激活Akt通路对血清剥夺的PC12细胞产生保护作用,对抗急性苯丙胺诱导的动物活动增加及前脉冲抑制缺失<sup>[9-10]</sup>。因此,推测锂盐可能通过Akt/GSK-3通路对长期苯丙胺所致的大鼠行为敏化产生影响。

## 材料与方 法

1. 实验动物: 清洁级雄性SD大鼠(深圳大学实验动物中心)40只, 体重250~300g, 每笼4只, 控制温度25℃, 12h:12h光暗循环饲养, 食物和水自由摄取。实验方案获得深圳大学医学部实验动物伦理委员会批准。

2. 药物: 实验中采用的苯丙胺、氯化锂(美国,

Sigma公司)均可溶解于生理盐水中, 采用腹腔注射方式给药, 氯化锂注射剂量参照既往实验方案<sup>[9]</sup>。

3. 自发活动实验: 采用自发活动视频分析记录系统(ACTANAL, Concordia University), 通过视频采集实验动物的活动距离来判断其自发活动的水平。该系统由8个等大(30cm×40cm×40cm)的隔音箱组成。40只SD大鼠随机分为3组( $n=13/13/14$ ), 所有大鼠均熟悉自主活动箱15min, 之后空白对照组(S-S)大鼠先接受生理盐水(10ml/kg)腹腔注射, 15min后再接受生理盐水(10ml/kg)腹腔注射; 苯丙胺敏化组(S-A)大鼠先接受生理盐水(10ml/kg)腹腔注射, 15min后再接受苯丙胺(1.5mg/kg)腹腔注射; 氯化锂预处理苯丙胺敏化组(L-A)大鼠先接受氯化锂(100mg/kg)腹腔注射, 15min后再接受苯丙胺(1.5mg/kg)腹腔注射。给药结束后再持续记录3组大鼠150min内的总自发活动距离, 挑选每组中在同一时间内完成测试的6只大鼠( $n=6/6/6$ )并对其总活动距离进行统计分析。上述给药重复持续5d后, 3组大鼠均停药6d并自由饲养, 在第12天时随机挑选3组大鼠每组6只( $n=6/6/6$ )适应自主活动箱30min后, 接受低剂量苯丙胺(0.5mg/kg)腹腔注射, 测试其150min的总活动距离并进行统计分析。

4. Western blot: 第12天时随机挑选每组中未进行苯丙胺激发实验的剩余大鼠各6只( $n=6/6/6$ ), 断头后取其前额叶皮质组织并加入RIPA裂解液, 匀浆超声裂解, 取上清液待用。测定蛋白含量后, 取200 $\mu$ g总蛋白用RIPA裂解液稀释到1g/L, 并与等体积含巯基乙醇的2×凝胶加样缓冲液混合并煮沸10min。经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,

转膜—甲醇预处理聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,含5%脱脂奶粉封闭2 h,加入一抗Akt(#2920, 1:1 000 稀释),磷酸化Akt(p-Akt; #4060S, 1:1 000 稀释),GSK-3 $\alpha/\beta$ (#5676s, 1:1 000 稀释),磷酸化GSK-3 $\alpha/\beta$ (p-GSK3 $\alpha/\beta$ ; #9331, 1:1 000 稀释),甘油醛磷酸脱氢酶(GAPDH)(#2118, 1:2 000 稀释),4℃孵育过夜,洗膜3次后,加入二抗孵育1 h,加入电化学发光(ECL)显影液显影。用Quality-one 软件分析条带灰度值。所有抗体均购于美国Cell Signaling Technology公司。

5. 实验动物分组说明:为避免实验动物意外死亡,40只雄性SD大鼠随机分为3组( $n=13/13/14$ )。第1天时,在每组中挑选在同一时间内完成测试的大鼠( $n=6/6/6$ ),对其自发活动进行统计分析。第12天时,首先在每组大鼠中随机挑选6只进行行为学测试( $n=6/6/6$ ),然后在每组剩余的大鼠中再随机挑选6只进行Western blot实验( $n=6/6/6$ ),接受行为学测试的大鼠不能进入Western blot实验。整个实验周期中无大鼠意外死亡。第12天时每组中剩余的大鼠( $n=1/1/2$ )未接受行为学测试以及Western blot实验,不纳入统计分析。

6. 统计学方法:分别采用SPSS 13.0和Prism 5软件进行统计学分析和作图。组间数据采用单因素方差分析,差异有统计学意义后,两两比较前先进行方差齐性检验,满足方差齐性时采用LSD- $t$ 检验,方差不齐时采用Dunnett T3检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 氯化锂对急性单次苯丙胺致大鼠高活动性的影响:第1天时,3组大鼠在自发活动行为测试箱中熟悉30 min,接受苯丙胺腹腔注射。3组大鼠后150 min的自发活动趋势见图1A。对3组大鼠1 d时的自发活动距离进行分析,3组间总运动距离差异有统计学意义( $F=52.108, P < 0.001$ )。与S-S组大鼠比较,S-A组大鼠自发活动距离明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与S-A组大鼠比较,L-A组大鼠自发活动距离明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图1B。

2. 氯化锂对长期苯丙胺大鼠行为敏化的影响:3组大鼠接受连续5 d的药物腹腔注射,S-A组大鼠自发活动逐渐增加,而L-A组大鼠增加不明显(图2A)。在第12天低剂量苯丙胺激发时,3组大鼠总运动距离差异有统计学意义( $F=62.518, P < 0.001$ )。

S-A组大鼠的自主活动距离显著高于S-S组大鼠,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而L-A组大鼠自发活动较S-A组大鼠明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图2B, 2C。

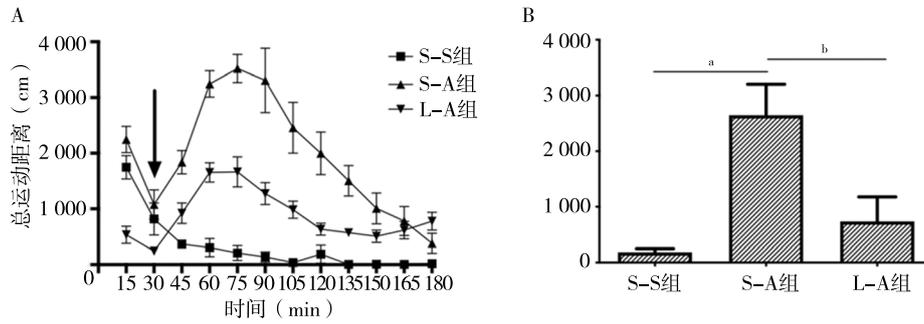
3. 氯化锂对苯丙胺敏化大鼠前额叶皮质Akt/GSK-3 $\beta$ 蛋白表达及其磷酸化水平的影响:采用Western Blot法检测各蛋白相对表达水平,印迹条带见图3A。S-A组大鼠前额叶皮质p-Akt/T-Akt值低于S-S组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),L-A组大鼠前额叶皮质p-Akt/T-Akt值相对于S-A组显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图3B。S-A组大鼠前额叶皮质p-GSK-3 $\beta$ /T-GSK-3 $\beta$ 值低于S-S组( $P < 0.05$ ),而L-A组大鼠前额叶皮质p-GSK-3 $\beta$ /T-GSK-3 $\beta$ 值较S-A组明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图3C。

## 讨 论

作为行为敏化的重要脑区,大脑前额叶皮质在苯丙胺的作用下可释放多巴胺,导致动物行为敏化表现为刻板行为和自主活动增多<sup>[11]</sup>。行为敏化的建立可能与药物激活皮质-中脑边缘系统多巴胺通路,促进多巴胺的释放,产生奖赏效应相关<sup>[12]</sup>。

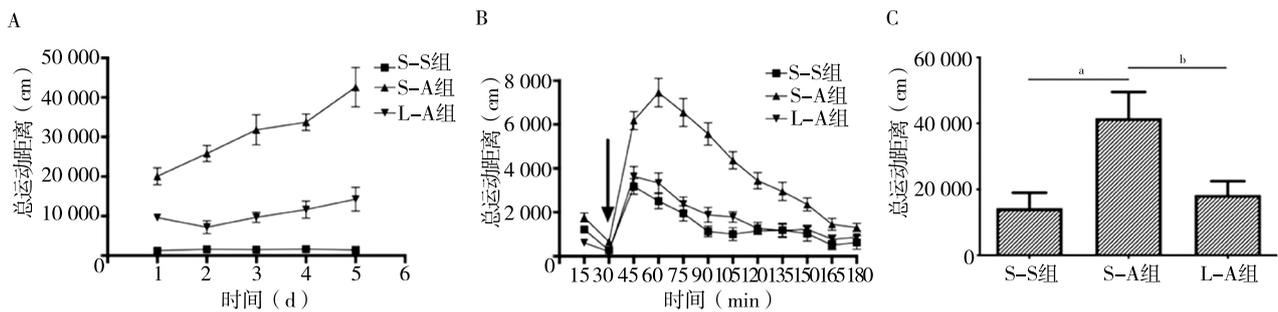
课题组前期研究发现,锂盐能抑制急性单次苯丙胺诱导的大鼠活动增加<sup>[9]</sup>。除此之外,锂盐也可以抑制甲基苯丙胺、可卡因等拟多巴胺药物诱发的小鼠活动增加,以及抑制多巴胺转运子缺失诱发的小鼠活动增加,这也许可以从动物模型上验证锂盐作为情感稳定剂的临床效用<sup>[13-15]</sup>。本研究结果表明,连续给予5 d同等剂量的苯丙胺后,大鼠的自主活动明显增多,并且随着时间的延长而不断增加,最终形成明显的行为敏化。锂盐预处理可以明显抑制苯丙胺所致的行为敏化,这与前期的研究结果一致,锂盐可以抑制甲基苯丙胺诱发行为敏化<sup>[14]</sup>。锂盐对上述药源性行为敏化的抑制作用,可能从动物行为学的角度解释其临床稳定心境和行为的作用。

单胺类神经递质假说认为,多巴胺功能亢进在精神分裂症和躁狂发作中发挥重要作用<sup>[16-17]</sup>。反复给予苯丙胺可以增加突触间隙的多巴胺水平,这种作用能够在动物模型上诱导出类似精神疾病的一系列行为症状,包括社会行为缺失、前脉冲抑制缺失、自发活动增加等<sup>[6]</sup>。Akt是精神分裂症的易感基因,也是多巴胺系统的重要靶点,同时,Akt的活性也是锂盐发挥情绪稳定作用所必需的。GSK-3主要分为 $\alpha$ 和 $\beta$ 两种亚型,锂盐主要通过GSK-3 $\beta$ 发



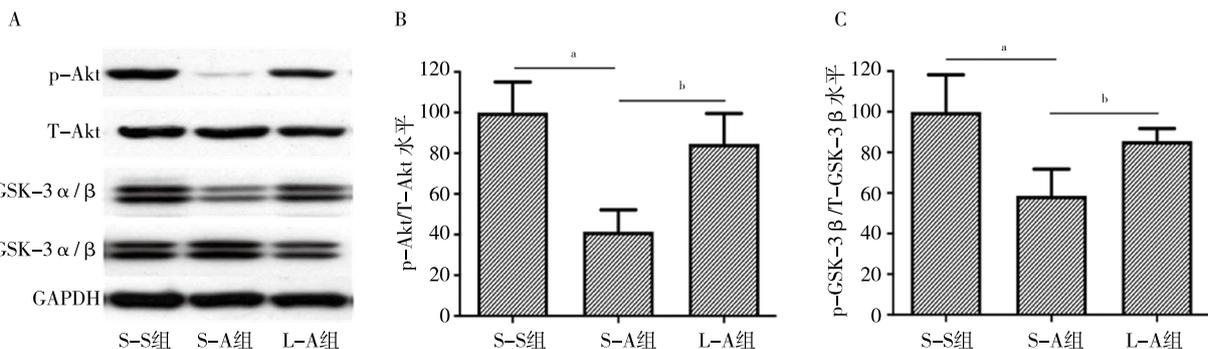
注: A 3组大鼠接受苯丙胺腹腔注射后150 min内自发活动趋势,黑色箭头所示为予以大鼠苯丙胺腹腔注射的时间; B 3组大鼠150 min内的总运动距离比较; S-S 空白对照; S-A 苯丙胺敏化; L-A 氯化锂预处理苯丙胺敏化; 与S-S组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与S-A组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05

图1 单次苯丙胺刺激后3组大鼠自发活动结果(*n*=6)



注: A 3组大鼠接受连续5 d药物腹腔注射后150 min内总自发活动趋势; B 第12天时3组大鼠接受低剂量苯丙胺腹腔注射后总自发活动趋势(黑色箭头所示为苯丙胺激发时间); C 第12天时3组大鼠接受低剂量苯丙胺腹腔注射后150 min内总运动距离比较; S-S 空白对照; S-A 苯丙胺敏化; L-A 氯化锂预处理苯丙胺敏化; 与S-A组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.05

图2 氯化锂对苯丙胺所致大鼠行为敏化的影响(*n*=6)



注: A 3组大鼠p-Akt、T-Akt、p-GSK-3 $\alpha/\beta$ 、T-GSK-3 $\alpha/\beta$ 及对应内参GAPDH蛋白印迹条带, GSK-3为 $\alpha$ 和 $\beta$ 双条带,进行统计分析的为双条带中下方的GSK-3 $\beta$ 条带; B 3组大鼠p-Akt/T-Akt值比较; C 3组大鼠p-GSK-3 $\beta$ /T-GSK-3 $\beta$ 值比较; Akt 蛋白激酶B; p-Akt 磷酸化蛋白激酶B; T-Akt 总蛋白激酶B; p-GSK-3 $\beta$  磷酸化糖原合成酶3 $\beta$ ; T-GSK-3 $\beta$  总磷酸化糖原合成酶3 $\beta$ ; GAPDH 3-磷酸甘油醛脱氢酶; S-S 空白对照; S-A 苯丙胺敏化; L-A 氯化锂预处理苯丙胺敏化; 与S-S组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与S-A组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05

图3 氯化锂对苯丙胺敏化后大鼠Akt激酶通路的影响(*n*=6)

挥作用<sup>[18]</sup>。在Akt/GSK-3 $\beta$ 通路中,锂盐通过磷酸化Akt使其激活, Akt激活导致GSK-3 $\beta$ 磷酸化水平升高从而使其失活<sup>[18]</sup>。研究表明,锂盐可以通过激活Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路对抗多巴胺功能亢进诱导的活动增加<sup>[8, 13, 19]</sup>。与这些研究一致,课题组前期报道了锂盐可以通过激活Akt通路对抗急性单次苯丙胺诱导的大鼠活动增加以及前脉冲抑制缺失<sup>[9]</sup>。

Akt活性在锂盐拮抗苯丙胺诱发的活动增加和行为敏化中均发挥重要作用。本研究结果表明,苯丙胺诱导的行为敏化后,大鼠前额皮质的Akt及其下游GSK-3 $\beta$ 的磷酸化水平显著降低。鉴于Akt在甲基苯丙胺所致的行为敏化中起了重要作用<sup>[20]</sup>,因此苯丙胺所致大鼠行为敏化也可能与Akt/GSK-3 $\beta$ 通路活性下降相关。先前研究发现,锂盐在细胞及动物

水平可以增加 Akt 活性,从而抑制多巴胺功能亢进<sup>[8, 21-22]</sup>。本研究结果表明,锂盐预处理可以明显阻断苯丙胺对 Akt/GSK-3 $\beta$  通路活性的抑制,这一作用很可能是锂盐阻断大鼠苯丙胺行为敏化的原因。

综上所述,苯丙胺可致大鼠行为敏化,锂盐通过拮抗苯丙胺所致的 Akt/GSK-3 $\beta$  通路活性下降改善行为敏化。结果也为锂盐临床疗效作用提供了一定程度的理论基础。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究实施、数据收集和分析为曾志文,试验设计、数据分析、论文撰写和修改为白渊翰、曾志文

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Yui K, Goto K, Ikemoto S, et al. Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization[J]. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(6): 512-523. DOI: 10.1038/sj.mp.4000575.
- [ 2 ] Robinson TE, Becker JB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis[J]. *Brain Res*, 1986, 396(2): 157-198. DOI: 10.1016/s0006-8993(86)80193-7.
- [ 3 ] Bhardwaj SK, Dodat F, Levesque D, et al. Altered regulation of Nur77 nuclear receptor gene expression in the mesocorticolimbic regions of rat brain by amphetamine sensitization[J]. *Brain Res*, 2018, 1694: 46-54. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.05.007.
- [ 4 ] Davis M, Svensson TH, Aghajanian GK. Effects of d- and l-amphetamine on habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats[J]. *Psychopharmacologia*, 1975, 43(1): 1-11. DOI: 10.1007/BF00437607.
- [ 5 ] Pathak G, Ibrahim BA, McCarthy SA, et al. Amphetamine sensitization in mice is sufficient to produce both manic- and depressive-related behaviors as well as changes in the functional connectivity of corticolimbic structures[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 434-447. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.04.026.
- [ 6 ] Peleg-Raibstein D, Knuesel I, Feldon J. Amphetamine sensitization in rats as an animal model of schizophrenia[J]. *Behav Brain Res*, 2008, 191(2): 190-201. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.03.037.
- [ 7 ] Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(8): 1556-1571. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.025.
- [ 8 ] Beaulieu JM, Marion S, Rodriguiz RM, et al. A beta-arrestin 2 signaling complex mediates lithium action on behavior[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 125-136. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.041.
- [ 9 ] Zheng W, Zeng Z, Bhardwaj SK, et al. Lithium normalizes amphetamine-induced changes in striatal FoxO1 phosphorylation and behaviors in rats[J]. *Neuroreport*, 2013, 24(10): 560-565. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283623725.
- [ 10 ] Zeng Z, Wang H, Shang F, et al. Lithium ions attenuate serum-deprivation-induced apoptosis in PC12 cells through regulation of the Akt/FoxO1 signaling pathways[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(5): 785-794. DOI: 10.1007/s00213-015-4168-7.
- [ 11 ] Shi X, McGinty JF. D1 and D2 dopamine receptors differentially mediate the activation of phosphoproteins in the striatum of amphetamine-sensitized rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 214(3): 653-663. DOI: 10.1007/s00213-010-2068-4.
- [ 12 ] Yehuda S, Wurtman RJ. Release of brain dopamine as the probable mechanism for the hypothermic effect of D-amphetamine[J]. *Nature*, 1972, 240(5382): 477-478. DOI: 10.1038/240477a0.
- [ 13 ] Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(14): 5099-5104. DOI: 10.1073/pnas.0307921101.
- [ 14 ] Ago Y, Tanaka T, Kita Y, et al. Lithium attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and behavioral sensitization via modulation of prefrontal monoamine release[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(4): 1634-1639. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.004.
- [ 15 ] Kitanaka N, Hall FS, Uhl GR, et al. Lithium Pharmacology and a Potential Role of Lithium on Methamphetamine Abuse and Dependence[J]. *Curr Drug Res Rev*, 2019, 11(2): 85-91. DOI: 10.2174/2589977511666190620141824.
- [ 16 ] Grace AA. Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress[J]. *Neurotox Res*, 2010, 18(3/4): 367-376. DOI: 10.1007/s12640-010-9154-6.
- [ 17 ] Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high)receptors[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(2): 118-132. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x.
- [ 18 ] Haggarty SJ, Karmacharya R, Perlis RH. Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, online ahead of print. DOI: 10.1038/s41380-020-0831-4.
- [ 19 ] Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S, et al. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior[J]. *Cell*, 2005, 122(2): 261-273. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.012.
- [ 20 ] Chen YW, Kao HY, Min MY, et al. A sex- and region-specific role of Akt1 in the modulation of methamphetamine-induced hyperlocomotion and striatal neuronal activity: implications in schizophrenia and methamphetamine-induced psychosis[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(2): 388-398. DOI: 10.1093/schbul/sbt031.
- [ 21 ] Pan JQ, Lewis MC, Ketterman JK, et al. AKT kinase activity is required for lithium to modulate mood-related behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(7): 1397-1411. DOI: 10.1038/npp.2011.24.
- [ 22 ] Del'Guidice T, Beaulieu JM. Psychotropic drugs and the involvement of the Akt/GSK3 signalling pathway in mental illnesses[J]. *Med Sci (Paris)*, 2010, 26(6/7): 647-651. DOI: 10.1051/medsci/2010266-7647.

(收稿日期: 2020-12-25)

(本文编辑: 赵金鑫)