

Review of Research Progress on HCN Channels in the Synaptic Transmission and Plasticity

Shiyu Zhu*, Yongli Lu, Hongwei Yang#

Department of Physiology and Pathophysiology, College of Medical Sciences of China Three Gorges University, Yichang Hubei
Email: #yhwctgu@sina.com

Received: Jul. 21st, 2020; accepted: Aug. 6th, 2020; published: Aug. 13th, 2020

Abstract

Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated (HCN) channels, distributed in nervous tissues and highly expressed in different neurons, have important roles in modulating neuronal excitability. HCN channels are widely involved in the changes of synaptic transmission and plasticity and pathophysiological process of specific nervous diseases. HCN channels seem to be promising targets for specific nervous diseases as well as chronic pain. In this review, we summarized the roles of HCN channels on the synaptic transmission and plasticity with their regulatory factors.

Keywords

Hyperpolarization-Activated and Cyclic Nucleotide-Gated Channels, Long-Term Potentiation, Long-Term Depression, Nervous Diseases

HCN通道在突触传递和可塑性中的作用研究进展

朱时钰*, 陆永利, 杨红卫#

三峡大学医学院生理与病理生理学系, 湖北 宜昌
Email: #yhwctgu@sina.com

收稿日期: 2020年7月21日; 录用日期: 2020年8月6日; 发布日期: 2020年8月13日

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱时钰, 陆永利, 杨红卫. HCN 通道在突触传递和可塑性中的作用研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2020, 9(3): 53-59. DOI: 10.12677/ijpn.2020.93007

摘要

超极化激活环核苷酸门控(HCN)离子通道分布于神经组织中,在不同类型的神经元中表达丰富,在调控细胞膜兴奋性等方面发挥重要作用。HCN通道广泛参与了神经元的突触传递和可塑性变化以及中枢神经系统疾病的病理生理过程。HCN通道已成为慢性疼痛及一些神经系统疾病的潜在治疗靶点。本文将重点围绕HCN通道在突触传递和可塑性中的作用及其调节机制进行综述。

关键词

超极化激活环核苷酸门控离子通道,长时程增强,长时程抑制,神经疾病

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

超极化激活环核苷酸门控通道(Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel, HCN)由HCN1~4 基因家族编码,有四个亚型。HCN 亚基(HCN1~4)具有独特的表达模式和生物物理特性[1]。HCN通道主要在中枢神经系统和心脏中表达,在平滑肌、肾脏和胰腺等组织中存在 HCN 通道蛋白。在中枢神经系统,HCN1 主要在大脑皮质和海马中表达,HCN2 在脑内核团的表达丰富,HCN3 的表达可见于下丘脑、嗅球及视网膜,在脊髓、丘脑、基底神经节和海马等脑内结构主要表达 HCN4 [2]。研究表明,HCN通道广泛参与了神经元的突触传递和可塑性变化以及中枢神经系统疾病的病理生理过程。长时程增强(Long-term potentiation, LTP)或长时程抑制(Long-term depression, LTD)是神经元突触可塑性的两种形式,被公认参与学习和记忆的细胞过程[3] [4]。本文就 HCN 通道对神经元突触可塑性和认知功能的作用及其机制的研究进展进行探讨。

2. HCN 通道的生理学特性

HCN 通道是由 HCN1~4 基因家族编码的四个 HCN 亚型(HCN1~4)组成,具有特异性的表达模式和生物物理特性[1]。此外,环核苷酸及各种激酶和磷酸酶在内的多种细胞内物质可调节 HCN 亚型的表达和功能,HCN 通道是各种细胞信号作用的靶标,参与神经元对外部刺激反应的精细调节。比如 HCN 通道在沙鼠听觉神经元的轴突始段中表达,并降低锋电位概率,其方式与胞体和树突中的 HCN 通道不同。此外,通过 5-HT 对 5-HT_{1a} 受体的调节,从而超极化 HCN 通道的激活范围。随着 5-HT 信号的释放,轴突的 HCN 通道提供了一种将这些信号转化为感官刺激阈值变化的机制[5]。

HCN 通道是一种电压门控阳离子通道,在膜电位大于-50 mv 时激活,主要对 Na⁺和 K⁺离子通透,HCN 通道电流也被称为“有意思的电流(funny current, I_f)”、“奇怪的电流(queer current, I_q)”或“超极化激活的电流(hyperpolarization-activated current, I_h)” [6],并在神经系统中传导一个内向的、外在电流的 I_h。I_h 充当起搏器电流,启动节律性放电,抑制树突兴奋性并调节神经递质释放。因此, I_h 电流可能会因神经元亚型的不同而具有不同的特征。在许多神经元亚型中, I_h 主要出现在突触后,在膜电位和膜电阻中起着关键作用。通过影响这些膜的内在电学特性改变突触电位的形状和总和,进而影响神经元的兴

奋性。在一些神经元中, Ih 也可出现在突触前神经元的轴突和突触终末, 调节神经递质的释放。此外, Ih 对共振特性和内在神经元振荡也有影响[7]。Ih 影响神经元兴奋性, 对学习和记忆等生理状态以及癫痫等病理生理状态具有重要作用。HCN 通道在中枢神经系统的功能则与它具有的电生理特征密切相关。

3. HCN 通道在突触传递中的作用

3.1. HCN 通道在 LTP 中的重要作用

证据表明, HCN 通道参与了海马 LTP, 促进突触整合和可塑性。据报道选择性 HCN 通道抑制剂 ZD7288 可阻断海马穿通纤维-颗粒细胞突触和苔藓纤维 CA3 突触诱导 LTP [8] [9]。ZD7288 抑制海马 LTP 诱导的机制可能涉及 AMPA 和 NMDA 门控谷氨酸受体的非特异性抑制及递质释放机制的调节[9] [10], 如 ZD7288 抑制 LTP 诱导的机制可能与显著减少突触前谷氨酸的释放有关[10]。

Li 等的研究表明永久性双侧颈总动脉闭塞引起的大脑低灌注 5 周后, 空间和非空间学习和记忆能力明显下降, 神经元丢失和树突棘密度显著降低, schaffer 侧支 CA1LTP 受损, HCN1 表达减少, 而 HCN2 表面表达增加。恢复大鼠海马 CA1 区 HCN1/HCN2 的表面表达平衡, 可改善认知功能障碍[11]。局灶性脑缺血会损害海马活动依赖性 LTP 的诱导。兴奋毒性和随后对海马 LTP 相关递质系统(包括 NR2B 和 PSD-95)的干扰可引起海马突触可塑性的损伤。HCN 通道可能在调节细胞膜兴奋性和节律性神经元活动中起重要作用。选择性 HCN 通道阻滞剂 ZD7288 可通过降低谷氨酸释放, 对 schaffer 侧支突触诱导 CA1 区 LTP 具有剂量依赖性的抑制效应[10] [11]。研究发现局灶性脑缺血/再灌注损伤诱导的 CA1 区活性依赖性 LTP 及 NR2B 和 PSD-95 表达均明显降低, 而低剂量 ZD7288 可减轻 LTP 诱导损伤, 减轻脑缺血/再灌注损伤常见 NR2B 和 PSD-95 mRNA 及其蛋白的下调, 研究表明阻断 HCN 通道可改善海马 CA1 区缺血/再灌注损伤的神经元上午突触可塑性[12]。

大麻素 1 型受体(CB1R)通过 HCN 通道控制海马突触可塑性和空间记忆, 而 HCN 通道是 Ih 电流的基础, 是树突兴奋性的关键调节器。CB1R-HCN 通路涉及 c-Jun-N 末端激酶(Jnks)、一氧化氮合酶和胞内 cGMP 对 CA1 区锥体细胞表层的 Ih 有选择性的增强作用, 而深层细胞则无此效应。CB1R-HCN 通路的激活损害了兴奋性输入、长时程增强作用和空间记忆形成的树突整合。药理学上抑制 Ih 或 HCN1 的敲除可以消除 CB1R 引起的 LTP 和记忆缺陷。这些研究表明海马的 CB1R-Ih 通路是大麻素对 LTP 和空间记忆形成作用的必需途径[13]。

HCN 通道在大脑内源性神经元兴奋性调节中起重要作用。在海马锥体神经元中, 海马 CA1 区内的 HCN 通道明显富集于远端树突。这种独特的分布模式对调节树突的兴奋性至关重要。据报道, 在锥体神经元的树突中, Ih 的作用影响兴奋性突触后电位传导的动力学和振幅[14]。有人认为 ZD7288 诱导的基础的突触传递和活性依赖性突触可塑性的抑制可能是由于其对海马 AMPA 和 NMDA 门控谷氨酸受体的非特异性抑制[9]。有证据表明 ZD7288 可以调节和减少突触前递质的释放[15], 消除 cGMP 引起的海马谷氨酸释放增加, 突触后 NO/cGMP 通过 HCN 通道增加海马 NMDA 受体电流对于海马 CA1 区 LTP 的诱导是必需的[16]。ZD7288 阻断了 HCN 通道, 引起了神经元膜的超极化和膜电导的降低, 它或者导致了突触前神经末梢神经元活性的大幅度降低, 从而降低了脑缺血期间谷氨酸释放的增强, 或者导致了超极化, 从而降低了突触后神经元的兴奋性, 抑制了缺血诱导的谷氨酸和细胞质去极化的过度激活, 减轻了异常的 Ca^{2+} 进入和 Ca^{2+} 超载[12] [14]。因此, ZD7288 可能导致兴奋性毒性级联反应的中断, 防止 NR2B 水平的下调, 这种调节可能导致缺血后病理性突触可塑性的衰减, 并解救活动依赖性 LTP 的损伤。

Matt 等[17]为评估 HCN2 通道对海马突触可塑性的作用, 在直接穿通路径至 CA1 区锥体神经元诱导 LTP。LTP 在 HCN2 基因敲除小鼠中得到增强, 但在敲除受限的锥体神经元并未增强。进而排除了 HCN2

位于突触后椎体神经元的可能。同时发现在特异性敲除 HCN2 的中间神经元的小鼠的穿通路径中增强了 LTP。研究揭示局部抑制性间神经元 HCN2 通道通过促进 γ -氨基丁酸(GABA)输出到椎体神经元调节穿通路径中的突触可塑性。HCN1 主要在海马区表达,并在很多病理环境中改变。在慢性缺血性大鼠模型,研究发现慢性脑缺血后 LTP 受损,大鼠的空间学习和记忆功能减弱。海马 CA1 区和新皮质的 HCN1 mRNA 明显降低[18]。该结果为进一步研究 HCN1 在慢性不完全性全脑缺血的生理和病理意义提供了新的见解。

HCN1 通道是海马 CA1 椎体神经元远端树突空间学习、突触整合和长时程可塑性的抑制约束。然而,由于 HCN1 通道提供兴奋性电流,HCN1 通道可抑制 CA1 远端树突 Ca^{2+} 火花,这与远端兴奋性突触 LTP 的诱导有关。研究表明 HCN1 通道通过降低远端兴奋性突触后点位的时间整合和增加 T 型和 N 型电压门控 Ca^{2+} 通道的静息失活导致 Ca^{2+} 火花[19]。因此 HCN 通道通过这种双重机制可调控树突的兴奋性。

HCN 通道是神经元生理学或病理生理学活动的重要调节器,有助于膜的被动电学特性,如静息电位和输入电阻,以及内在振荡活性和突触整合。TRIP8b(辅助 HCN 通道蛋白)的基因缺失导致功能性 HCN 通道的消除,从而影响突触后神经元的整合特性[20]。Brager 等研究发现来自野生型和 TRIP8b 基因敲除小鼠的 Schaffer 侧枝 LTP 没有显著差异。但在敲除小鼠神经元中短时程增强明显。而且在基因敲除鼠,通常在 LTP 诱导后出现的 Ih 的持续增加并不存在。缺乏 Ih 的可塑性并不限于活动依赖性诱导,因胞内钙储存的耗竭也未能产生预期增加的 Ih [20]。上述研究揭示 TRIP8b 缺失的生理影响并不仅限于神经元的整合特性,也包括突触和内在可塑性。

3.2. HCN 通道在 LTD 中的重要效应

LTD 同 LTP 一样,也是一种与学习和记忆有关的活动依赖性突触可塑性的形式。HCN 通道调节膜电位和膜电阻,在突触可塑性中起重要作用。在海马的研究表明,在低频电刺激(15 min, 1 Hz, 一种可诱导 LTD 的实验刺激协议)之前应用特异性 HCN 通道阻断剂 ZD7288 显著提高幼年大鼠 LTD,表明 HCN 通道抑制 LTD 诱导。但在 LFS 后应用 ZD7288 时, LTD 无明显变化,表明 HCN 通道不调节 LTD 的表达。研究揭示内侧穿通纤维-颗粒细胞突触的 HCN 通道可影响 LFS 诱导的幼年大鼠 LTD [21]。而在小脑的研究发现浦肯野细胞的编码不仅取决于突触可塑性,而且还依赖于其内在膜的兴奋性。在平行纤维与浦肯野细胞突触诱导 LTD,导致放电反应的增益增加,兴奋性增加伴随着输入电阻增加和 HCN 通道介导的电压幅度的降低。HCN 通道阻断剂可抑制输入电阻和兴奋性增加,而没有阻断突触 LTD 的诱导[22]。上述研究说明平行纤维-浦肯野细胞 LTD 的诱导通过降低 HCN 介导的 Ih 电流增高浦肯野细胞的兴奋性。因此,HCN 的下调与维持突触 LTD 的生化途径有关。鉴于平行纤维信息的多样性,内在兴奋性的变化增强浦肯野细胞对特定输入的编码能力。上述研究为 HCN 通道通过调节神经元的内在特性参与调控突触传递和突触可塑性提供了实验依据。

4. HCN 通道参与神经系统疾病的发生

HCN 通道涉及多种神经元功能,包括学习和记忆,调节警觉状态和疼痛。这些通道的功能障碍或遗传缺失已被证明会导致人类疾病,如癫痫[23]、抑郁症[24]、精神分裂症[25]和帕金森氏症[26]。用基因敲除小鼠模型分析了神经系统 HCN 和 HCN2 通道的生理功能,研究 HCN3 通道在调节昼夜节律和决定行为方面的作用。结果发现 HCN 基因缺陷小鼠表现出正常的视觉、感光和非感光昼夜节律功能,但在处理情景情境信息方面受到损害[27]。

神经退行性疾病,如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化症和脊髓髓肌肉萎缩症是与年龄相关的慢性进行性神经系统疾病,主要发生在大脑特定区域的神经元退化。虽然这些疾病病理机制仍未阐明,但离子通道功能障碍已经越来越被认为是神经退行性疾病的潜在机制。HCN1~4 基因家族编码

HCN 通道, 引导超极化激活电流, 在调节细胞的兴奋性、节律性活动、树突整合和突触传递中起着重要作用。HCN 通道在神经退行性疾病中的重要作用[24]。

癫痫动物的 CA1 神经元容易受到离子通道表达的选择性改变的影响, 这种改变被称为获得性通道病, 它可以增加神经元的兴奋性。在癫痫持续状态模型中, 背侧 CA1 神经元兴奋性增加, 而腹侧 CA1 神经元兴奋性不增加, 放电频率增加, 锋电位间期减小, 输入阻抗增加。应用药理学和免疫组织化学及电流钳记录技术发现在背侧 CA1 区 HCN 通道表达下调。研究表明, 背侧 CA1 区神经元自发性兴奋性增加, 与腹侧 CA1 区神经元的内在特性相似, 这可能使海马神经元回路更易与癫痫发作相关联, 并导致慢性癫痫相关的认知功能损伤[23]。

5. 小结与展望

HCN 通道有兴奋和抑制两种功能状态, 可通过药理学和遗传学的方法来进行修饰调节。因此, HCN 通道有望成为治疗中枢神经系统疾病潜在的理想靶标。由于 HCN 通道对膜电位、膜电阻、神经元兴奋性的调节, 在突触传递、突触可塑性和一些神经系统疾病中起着重要作用, HCN 通道已成为慢性疼痛及一些神经系统疾病的潜在治疗靶点。而一些临床使用的药物可能为科学研究者提供不同的 HCN 通道亚基选择性拮抗剂的线索。随着 HCN 通道亚基选择性拮抗剂的出现, 应用分子生物学和神经电生理学技术在细胞和分子水平研究 HCN 通道在生理和病理生理情况下的神经系统的功能和相关分子机制, 有助于进一步揭示 HCN 通道在慢性疼痛、癫痫、抑郁症、精神分裂症及神经变性疾病中的作用机制, 为类似疾病的治疗提供新的策略和药物作用靶点。

参考文献

- [1] Tibbs, G.R., Posson, D.J. and Goldstein, P.A. (2016) Voltage-Gated Ion Channels in the PNS: Novel Therapies for Neuropathic Pain? *Trends in Pharmacological Sciences*, **37**, 522-542. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.05.002>
- [2] Ramakrishnan, N.A., Drescher, M.J., Khan, K.M., Hatfield, J.S. and Drescher, D.G. (2012) HCN1 and HCN2 Proteins Are Expressed in Cochlear Hair Cells: HCN1 Can Form a Ternary Complex with Protocadherin 15 CD3 and F-Actin-Binding Filamin A or Can Interact with HCN2. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 37628-37646. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.375832>
- [3] Lomo, T. (2018) Discovering Long-Term Potentiation (LTP)-Recollections and Reflections on What Came after. *Acta Physiologica*, **222**, e12921. <https://doi.org/10.1111/apha.12921>
- [4] Pinar, C., Fontaine, C.J., Triviño-Paredes, J., Lottenberg, C.P., Gil-Mohapel, J. and Christie, B.R. (2017) Revisiting the Flip Side: Long-Term Depression of Synaptic Efficacy in the Hippocampus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **80**, 394-413. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.001>
- [5] Ko, K.W., Rasband, M.N., Meseguer, V., Kramer, R.H. and Golding, N.L. (2016) Serotonin Modulates Spike Probability in the Axon Initial Segment through HCN Channels. *Nature Neuroscience*, **19**, 826-834. <https://doi.org/10.1038/nn.4293>
- [6] Weng, X., Smith, T., Sathish, J. and Djouhri, L. (2012) Chronic Inflammatory Pain Is Associated with Increased Excitability and Hyperpolarization-Activated Current (I_h) in C—But Not A δ -Nociceptors. *Pain*, **153**, 900-914. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.019>
- [7] Shah, M.M. (2016) Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel Currents in Neurons. *Cold Spring Harbor Protocols*, **7**, 10. <https://doi.org/10.1101/pdb.top087346>
- [8] Mellor, J., Nicoll, R.A. and Schmitz, D. (2002) Mediation of Hippocampal Mossy Fiber Long-Term Potentiation by Presynaptic I_h Channels. *Science*, **295**, 143-147. <https://doi.org/10.1126/science.1064285>
- [9] Chen, C. (2004) ZD7288 Inhibits Postsynaptic Glutamate Receptor-Mediated Responses at Hippocampal Perforant Path-Granule Cell Synapses. *European Journal of Neuroscience*, **19**, 643-649. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2003.03174.x>
- [10] He, W., Cheng, Z., Fu, G., Xu, X., Lu, Q. and Guo, L. (2010) ZD7288-Induced Suppression of Long-Term Potentiation Was Attenuated by Exogenous NMDA at the Schaffer Collateral-CA1 Synapse in the Rat *In Vivo*. *European Journal of Pharmacology*, **631**, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.038>

- [11] Li, C.J., Lu, Y., Zhou, M., Zong, X.G., Li, C., Xu, X.L., Guo, L.J. and Lu, Q. (2014) Activation of GABAB Receptors Ameliorates Cognitive Impairment via Restoring the Balance of HCN1/HCN2 Surface Expression in the Hippocampal CA1 Area in Rats with Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Molecular Neurobiology*, **50**, 704-720. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8736-3>
- [12] He, W., Xu, X., Lv, Q. and Guo, L. (2014) Low Dose ZD7288 Attenuates the Ischemia/Reperfusion-Induced Impairment of Long-Term Potentiation Induction at Hippocampal Schaffer Collateral-CA1 Synapses. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **34**, 611-617. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0047-8>
- [13] Maroso, M., Szabo, G.G., Kim, H.K., *et al.* (2016) Cannabinoid Control of Learning and Memory through HCN Channels. *Neuron*, **89**, 1059-1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.023>
- [14] Magee, J.C. (1999) Dendritic Ih Normalizes Temporal Summation in Hippocampal CA1 Neurons. *Nature Neuroscience*, **2**, 848. <https://doi.org/10.1038/12229>
- [15] Chevaleyre, V. and Castillo, P.E. (2002) Assessing the Role of Ih Channels in Synaptic Transmission and Mossy Fiber LTP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 9538-9543. <https://doi.org/10.1073/pnas.142213199>
- [16] Neitz, A., Mergia, E., Imbrosci, B., *et al.* (2014) Postsynaptic NO/cGMP Increases NMDA Receptor Currents via Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels in the Hippocampus. *Cerebral Cortex*, **24**, 1923-1936. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht048>
- [17] Matt, L., Michalakis, S., Hofmann, F., Hammelmann, V., Ludwig, A., Biel, M. and Kleppisch, T. (2011) HCN2 Channels in Local Inhibitory Interneurons Constrain LTP in the Hippocampal Direct Perforant Path. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **68**, 125-137. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0446-z>
- [18] Li, S., He, Z., Guo, L., Huang, L., Wang, J. and He, W. (2010) Behavioral Alterations Associated with a Down Regulation of HCN1 mRNA in Hippocampal Cornu Ammon 1 Region and Neocortex after Chronic Incomplete Global Cerebral Ischemia in Rats. *Neuroscience*, **165**, 654-661. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.053>
- [19] Tsay, D., Dudman, J.T. and Siegelbaum, S.A. (2007) HCN1 Channels Constrain Synaptically Evoked Ca²⁺ Spikes in Distal Dendrites of CA1 Pyramidal Neurons. *Neuron*, **56**, 1076-1089. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.015>
- [20] Brager, D.H., Lewis, A.S., Chetkovich, D.M. and Johnston, D. (2013) Short- and Long-Term Plasticity in CA1 Neurons from Mice Lacking h-Channel Auxiliary Subunit TRIP8b. *Journal of Neurophysiology*, **110**, 2350-2357. <https://doi.org/10.1152/jn.00218.2013>
- [21] Guli, X., Tokay, T., Rohde, M., Bender, R.A., Köhling, R. and Kirschstein, T. (2012) ZD7288 Enhances Long-Term Depression at Early Postnatal Medial Perforant Path-Granule Cell Synapses. *Neural Plasticity*, **2012**, Article ID: 237913. <https://doi.org/10.1155/2012/237913>
- [22] Yang, Z. and Santamaria, F. (2016) Purkinje Cell Intrinsic Excitability Increases after Synaptic Long Term Depression. *Journal of Neurophysiology*, **116**, 1208-1217. <https://doi.org/10.1152/jn.00369.2016>
- [23] Arnold, E.C., McMurray, C., Gray, R. and Johnston, D. (2019) Epilepsy-Induced Reduction in HCN Channel Expression Contributes to an Increased Excitability in Dorsal, But Not Ventral, Hippocampal CA1 Neurons. *eNeuro*, **6**, ENEURO.0036-19. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0036-19.2019>
- [24] Ku, S.M. and Han, M.H. (2017) HCN Channel Targets for Novel Antidepressant Treatment. *Neurotherapeutics*, **14**, 698-715. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0538-7>
- [25] Paspalas, C.D., Wang, M. and Arnsten, A.F. (2013) Constellation of HCN Channels and cAMP Regulating Proteins in Dendritic Spines of the Primate Prefrontal Cortex: Potential Substrate for Working Memory Deficits in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, **23**, 1643-1654. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs152>
- [26] Chang, X., Wang, J., Jiang, H., Shi, L. and Xie, J. (2019) Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels: An Emerging Role in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**, 141. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00141>
- [27] Stieglitz, M.S., Fenske, S., Hammelmann, V., *et al.* (2018) Disturbed Processing of Contextual Information in HCN3 Channel Deficient Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, 436. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00436>

缩写注释列表

HCN (Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel)	超极化激活环核苷酸门控通道
LTP (Long-term potentiation)	长时程增强
LTD (Long-term depression)	长时程抑制
I _h (hyperpolarization-activated current)	超极化激活的电流
CB1R (Cannabinoid Receptor 1)	大麻素 1 型受体
cGMP (cyclic guanosine monophosphate)	环磷酸鸟嘌呤核苷
NMDA (N-methyl-D-aspartic acid receptor)	N-甲基-D-天冬氨酸
GABA (γ -aminobutyric acid)	γ -氨基丁酸