

谷氨酸递质调节机制与神经系统疾病 *

马 捷 李 峰[△] 郭思媛 宋月晗 刘 晶 刘晓萌

(北京中医药大学 北京 100029)

摘要 :谷氨酸(glutamate, Glu)是一种重要的兴奋性神经递质。Glu 通过大量的 " 载体 " 进行自身的转运及信号传导 ,以完成机体的生理病理状态的调节 ,所以 ,其与许多疾病的发生有着密切的联系。本文总结了 Glu 能系统调节机制 ,为治疗神经系统疾病提供新的理论依据。

关键词 :Glu ;神经递质 ;调节机制

中图分类号 :Q591.3 R741 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)27-5390-03

The Relationship of the Glutamate Neurotransmitter Regulating Mechanisms and Nervous System Diseases*

MA Jie, LI Feng[△], GUO Si-yuan, SONG Yue-han, LIU Jing, LIU Xiao-meng

(Beijing University of TCM, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT: Glutamic acid (Glu) is an important excitatory neurotransmitter. Glu own transport and signal transduction through a lot of "carrier" to complete the regulation of the body's physiological and pathological states, closely linked with the occurrence of many diseases. This paper summarizes the adjustment mechanism of Glu energy system to provide a new theoretical basis for the treatment of neurological diseases.

Key words: Glu; Regulatory; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): Q591.3, R741 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)27-5390-03

谷氨酸(glutamate, Glu)是一种重要的兴奋性神经递质 ,对中枢神经系统正常功能活动与神经调节发挥着重要作用^[1]。Glu 通过大量的 " 载体 " 进行自身的转运及信号传导 ,以完成机体的生理病理状态的调节 ,所以 ,其与许多疾病的发生有着密切的联系。故笔者就近 10 年来有关谷氨酸神经递质调节机制的研究进行综述与分析 ,试为临床疾病的诊治提供新的思路。

1 谷氨酸递质研究

谷氨酸是兴奋性氨基酸类神经递质 ,主要分布在中枢神经系统 ,大量神经突触是以 Glu 为递质发挥神经调节作用^[2]。现代研究证实^[3] ,Glu 是通过四条主要途径在脑内合成 ,即 α - 酮戊二酸通路 ,GABA 通路 ,鸟氨酸通路 ,谷氨酰胺通路。其中 ,只有谷氨酰胺在谷氨酰胺酶水解作用下生成的 Glu ,具备神经递质的作用。

1.1 谷氨酸转运机制的研究背景

谷氨酸的代谢途径是通过谷氨酸转运体 (Transporter, T)完成的 ,其分布于突触前膜及大量的神经胶质细胞膜 ,从而形成神经元和胶质细胞之间的 " 谷氨酸 - 谷氨酰胺 " 循环。当突触间隙及胞外的谷氨酸大量蓄积时 ,谷氨酸转运体通过浓度梯度选择转运机制 ,对兴奋性信号的终止、兴奋性氨基酸的再循环及防止神经毒性的发生发挥着重要作用。发挥对谷氨酸的调节

作用。因此 ,谷氨酸转运机制所以 ,转运体作为药物靶标 ,用于研发治疗神经系统相关疾病的新药具有重要战略意义。

谷氨酸转运体分为两大类 :囊泡型谷氨酸转运体(vesicular glutamate transporters ,VGLUTs)与质膜型谷氨酸转运体(excitatory amino acid trans porters ,EAATs)。

1.1.1 **VGLUTs** VGLUTs 有 3 种亚型 : 型囊泡谷氨酸转运体(VGLUT1)、 型囊泡谷氨酸转运体(VGLUT2)和 型囊泡谷氨酸转运体(VGLUT3)。VGLUT1 主要分布在海马和杏仁核 ,VGLUT2 分布在丘脑、丘脑下核、髓质和黑质丰度最高 ,在海马中表达较低^[4] ,VGLUT3 则主要分布在杏仁核、脊索、髓质三处^[5]。

中枢系统内主要亚型为 :VGLUT1 和 VGLUT2。其隔离与释放胞内谷氨酸是在神经细胞质膜上瞬时完成的 ,且可不依赖于 Ca^{2+} 流动而进行 Glu 外流。同时 ,其也可依赖 Ca^{2+} 流动 ,利用胞吐作用将 Glu 包装进入突触囊泡^[6]。因此 ,突触间隙 Glu 的含量水平与 VGLUTs 的数量和功能活性密切相关。现代研究证实 ,VGLUT1 单独标记皮层谷氨酸能系统 ,而 VGLUT2 可单独标记皮层下谷氨酸能所以 ,他们分别是 " 皮质 - 皮质 " 和 " 丘脑 - 皮层投射 " 的特异标志^[7] ,进而影响着神经元突触可塑性变化。

1.1.2 **EAATs** EAATs 有 5 种亚型 :GLAST/EAAT1、GLT-1/EAAT2、EAAC1/EAAT3、EAAT4 和 EAAT5。其中 ,在星型胶

* 基金项目 :国家自然科学基金面上项目(30873217) ,国家自然科学基金青年基金项目(81001501) ;

北京市自然科学基金项目(7112071) ,北京中医药大学校内自主项目(2011JB22XS-90)

作者简介 :马捷(1982-) ,男 ,博士研究生 ,E-mail :majiefor1982@yahoo.cn ,Tel:13683580377

[△]通讯作者 :李峰(1966-) ,男 ,教授 ,博士研究生导师 ,博士 ,E-mail :lifeng95@vip.sina.com

(收稿日期 :2012-03-15 接受日期 :2012-04-08)

质细胞表达的 EAATs 主要有 EAAT1 和 EAAT2 两种,其可通过终止谷氨酸能神经传递,来维持细胞外液 Glu 浓度处于低水平^[8]。然而对于突触间隙的谷氨酸,主要是由质膜谷氨酸转运体进行清除。其中,95%的谷氨酸摄取由 GLT-1 完成,其担负着“谷氨酸泵”的作用^[9]。EAAT3 为维持 GABA 浓度的神经元型转运体。EAAT4 仅在小脑中 Purkinje 细胞树突的突触后表达。

1.2 谷氨酸传导机制的研究背景

谷氨酸所介导的信号通路,均是与其相结合的受体配合完成的,所以,大量的谷氨酸受体在信号传导过程中担当着重要角色。根据谷氨酸与配体结合后效应的不同,其受体分为两大类:离子型谷氨酸受体(inotropic GluR, iGluR)和促代谢型谷氨酸受体(metabotropic GluR, mGluR)。前者可通过改变细胞膜的离子通透性,产生兴奋性突触后电位(IPSP)。后者为 G 蛋白偶联受体,通过第二信使发挥兴奋性作用。

iGluR 是四聚型或五聚型的蛋白质,为配体门控离子通道型受体,启动特异性阳离子通道,与配体结合后导致细胞膜对离子通透性的改变,介导快信号突触传递。根据特异选择性激动剂的不同,iGluRs 分为 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和非 NMDA 型受体。后者包括 AMPA 受体和 KA 受体。

N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)是广泛分布于中枢神经系统的谷氨酸敏感离子通道受体,由 NR1、NR2(NR2A-D)、NR3(NR3A, NR3B)三个亚单位构成。其中, NR1 是功能亚单位, NR2 是调节亚单位。在哺乳类动物的神经组织内, NMDAR 是由两个 NR1 亚单位和两个 NR2 亚单位构成的异四聚体。其不仅通过调节 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度保持神经元正常的生理功能,而且参与中枢神经系统的发育、学习和记忆功能^[10]。目前,多数研究认为 NMDA 受体还是突触可塑性及神经元长时间增强效应(longterm potentiation, LTP)的主要调控者,与海马形成的学习记忆等重要脑功能的完成密切相关。AMPA 受体是由 GluR1、GluR2、GluR3、GluR4 亚型构成同聚性或异聚性五聚体,在其第二个胞外区存在 flip 和 flop 两个剪接受体^[11],其亚基间的区别主要在 C 末端,C 末端是发挥生理作用的骨架蛋白。其功能与突触后膜上可塑性有关。KA 受体根据其[3H] kainate 的亲合力分为两类:高亲和力亚型(KA1 和 KA2)和低亲和力亚型(GluR5~7)。其通过与非 NMDA 受体结合,而选择兴奋神经元胞体。研究发现,大剂量应用 KA,神经调节常由于其过度兴奋作用而选择性地损毁神经元胞体,表现出双相效应^[12]。

mGluR 为 G 蛋白耦联型受体。根据其结构同源性、激动剂选择性以及胞内信号传导机制分为三类: 组 mGluR 包括 mGluR1、GluR5 和其剪接受体(mGluR1 α 、 β 、c、d、GluR5a、b);

组 mGluR 包括 mGluR2、mGluR3; 组 mGluR 包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8 及一些剪接受体^[13]。mGluR 在与细胞膜内 G-蛋白偶联后,进一步在 G-蛋白效应酶即第二信使等作用下,形成信号转导通路,从而产生生理病理反应。

2 谷氨酸调节机制与疾病的关系

突触传递是一个极其复杂的过程, Glu 及其受体起着重要的作用,参与了大量疾病的发生与演变,如失眠、抑郁症、帕金

森综合征(Parkinson disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[14]。

2.1 失眠与谷氨酸调节

失眠是人体的睡眠-觉醒节律紊乱,而失眠患者常存在着不同程度的中枢神经递质活动异常^[15]。现代神经生理学已明确 Glu 参与了睡眠的调节且发挥了重要作用。有研究分析,内因性失眠患者脑内神经递质 Glu 含量明显升高^[16]。王升旭^[17]通过建立大鼠睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)模型,发现其脑干、下丘脑中 Glu 含量显著升高,但额叶皮质 Glu 含量无显著变化。而有研究提示,部分慢性失眠病人脑内神经递质 Glu 明显下降,但乙酰胆碱受体(Ach-R)、Ach、5-HT、NE 及 DA 则无明显变化^[18]。李绍旦等^[19]利用脑电超慢涨落图(Encephalogram, EFG)分析技术与成人匹兹堡睡眠质量指数(PSQI),观察亚健康失眠人群的脑内神经递质活动变化情况,发现各神经递质含量均下降,且失眠程度与 Glu 具有明显的线性相关性。另据研究^[20-21]发现,对大鼠微量注入兴奋性神经递质 L-Glu,引起觉醒(W)增多,慢波睡眠减少和总睡眠时间减少。近期研究^[22-23]发现, NR2 亚基在人体睡眠中也发挥着重要作用,睡眠剥夺模型小鼠在视上核与海马中 NR2 表达呈波动变化,随时间进展趋向正态分布。

2.2 学习记忆与谷氨酸调节

谷氨酸调节系统是继胆碱能神经之后神经递质调控学习记忆功能的又一种理论。该理论认为, Glu 对学习记忆起着正性调节作用, GABA 对学习记忆起负性调节作用^[24]。张敏等^[25]认为,损伤海马神经元可使动物学习记忆能力降低,其中缺血再灌注后大鼠海马区 Glu 阳性神经元表达明显增强,同时水迷宫行为学逃避潜伏期明显延长,表明大鼠空间学习记忆能力显著下降。Mallon 等^[26]也发现在 Wistar 大鼠海马切片 CA1 区, NR2A 的阻断剂完全阻断饱和 LTP 的发生。另据国内研究发现, NR2B-ERK-CREB 途径参与了大鼠 Y 迷宫的习得、长期记忆形成、记忆的再巩固等过程,而且该途径对于长期记忆的形成和记忆提取是必要的^[27]。

2.3 神经退行性疾病与谷氨酸调节

在神经退行性疾病过程中,谷氨酸受体主要通过两条途径进行调节^[14],即神经保护作用及兴奋毒性作用。其中,谷氨酸兴奋毒性作用与中枢神经元的兴奋性有着密切关系。其以急性细胞肿胀或延迟性细胞溃变为发展方式。急性细胞肿胀是通过 AMPA 受体与 KA 受体介导,以 Na^+ 、 Cl^- 、 H_2O 内流,使神经细胞渗透性肿胀,其过程常在数小时内完成。延迟性溃变主要是通过 mGluR 介导,使细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度持续增高,破坏神经元脂质膜及细胞骨架蛋白等,使其逐步破坏。现代研究表明,谷氨酸诱导的兴奋毒性作用是阿尔茨海默病、帕金森病、和肌萎缩性侧索硬化症等的病理基础。

大量研究^[28]证实, mGluRs 参与脑缺血耐受的发病机制,并在老年性痴呆(AD)的发病中起一定作用。其中, 类 mGluRs 激动剂在急、慢性 NMDA 毒性作用中及氧葡萄糖剥夺(OGD)损伤中发挥保护作用,这与抑制 Glu 释放、降低细胞内 cAMP 水平有关^[29]。吴春风等^[30]发现,急性期癫痫大鼠海马组织神经元凋亡增多,提示早期使用抑制 Glu 增加的药物可能会减少脑

损害。帕金森病(PD)模型大鼠纹状体 mGluR5 的表达下降,可能是中枢神经系统在多巴胺(DA)能神经缺失以后引起的一种病理性代偿反应,mGluR5 可能参与了 PD 的病理过程。亚型选择性 mGluR5 拮抗剂可降低间接通路的传导,对 DA 神经元有保护作用,降成为治疗 PD 新药的突出的作用靶标^[31]。

3 讨论

谷氨酸及其 " 载体 " 在细胞内及细胞间隙中介导着复杂的信号传递,从而影响着突触可塑性的变化,与神经系统疾病发病过程相伴行。这一发现对于疾病的病因学及治疗学方面的研究有重要意义。近年来,关于谷氨酸神经递质调节机制的科研重点,已从经典的谷氨酸受体的研究向小分子领域发展,信号转导通路的探究也有所延伸,科研方向已进入了纵深研究的多学科交叉的领域。这将为并为被神经系统疾病所困扰的患者的临床诊断提供新的思路,为后期治疗提供靶点明确的可选药物。

参考文献(References)

- [1] Williams SM, Sullivan R K, Scott H L, et al. Glial glutamate transporter expression patterns in brains from multiple mammalian species [J]. *Glia*,2005,49 (4): 520-541
- [2] 程肖蕊,周文霞,张永祥.中枢神经系统谷氨酸转运体的研究进展[J]. *生命科学*,2009,21(2):246-252
Cheng Xiao-rui, Zhou Wen-xia, Zhang Yong-xiang. Glutamate transporters in central nervous system [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*,2009,21(2):246-252
- [3] 朱长庚 主编.神经解剖学[M].北京:人民卫生出版社,2002:290
Zhu Chang-geng. *Neuroanatomy*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2002:290
- [4] Aihara Y, Mashima H, Onda H, et al. Molecular cloning of a novel brain-type Na⁺-dependent inorganic phosphate transporter[J]. *J Neurochem*,2000,74(6):2622-2625
- [5] Takamori S, Malherbe P, Broger C, et al. Molecular cloning and functional characterization of human vesicular glutamate transporter 3 [J]. *EMBO Rep*,2002,3(8):798-803
- [6] Mackenzie B, Illing AC, Morris ME, et al. Analysis of a vesicular glutamate transporter (VGLUT2) supports a cell leakage mode in addition to vesicular packaging[J]. *Neurochem Res*,2008,33(2):238-247
- [7] Smith Y, Raju DV, Pare JF, et al. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry[J]. *Trends Neurosci*, 2004,27(9):520-527
- [8] Gadea A, Lopez-Colome AM. Glial transporters for glutamate, glycine and GABA: glutamate transporters[J]. *J Neurosci Res*,2001,63(6): 453-460
- [9] Robinson M B. The family of sodium dependent glutamate transporters: a focus on the GLT-1/EAAT2 subtype[J]. *Neurochem*,1999,33 (6):479-491
- [10] Liu Y, Zhang J. Recent development in NMDA receptors [J]. *Chin-Med J*,2000,13(10):948-956
- [11] Ziff EB. TARPs and the AMPA receptor trafficking paradox[J]. *Neuron*,2007,53:627-633
- [12] Kohler C, Schwarcz R. Comparison of ibotenate and kainite neurotoxicity in rat brain: a histological study[J]. *Neurosci*,1983,8(4): 819-835
- [13] 关新民. 医学神经生物学纲要[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 106—109
Guan Xin-min. *Medical Neurobiology framework* [M]. Beijing: Science Press,2003:106-109
- [14] 范文娟,李瑞玲,邓锦波.谷氨酸受体与神经退行性疾病[J].*医学研究杂志*,2009,38(2):18-24
Fan Wen-juan, Li Rui-ling, Deng Jin-bo. Glutamate receptors and neurodegenerative diseases[J]. *Journal of Medical Research*, 2009,38 (2):18-24
- [15] 范利锋,王平仁,兰培敏.睡眠机制的研究概况[J].*临床内科杂志*,2005,22:662-664
Fan Li-feng, Wang Ping-ren, Lan Pei-ming. The research profile of the sleep mechanism [J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2005,22:662-664
- [16] 蒋晓江,许志强,刘娟.内源性失眠症患者中枢抑制源 GABA 震荡的脑电涨落变化[J].*中国临床神经科学*,2005,13:236-238
Jiang Xiao-Jiang, Xu Zhi-Ging, Liu Juan. The GABA Changes of Encephalofluetograph in Intrinsic Insomniacs[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*,2005,13:236-238
- [17] 王升旭,李求实.睡眠剥夺对大鼠脑组织氨基酸类神经递质含量的影响[J].*第一军医大学学报*,2002,22(10):888-890
Wang Sheng-xu, Li Qiu-shi. Effects of sleep deprivation on γ -aminobutyric acid and glutamate contents in rat brain [J]. *Journal of First Military Medical University*,2002,22(10):888-890
- [18] 曾远明,李长清,胡长林.慢性失眠病人脑内神经递质活动的超慢涨落图表现[J].*临床神经电生理学杂志*,2005,14:85-89
Zeng Yuan-ming, Li Chang-qing, Hu Chang-lin. Abnormal neurotransmitter activation in patients with chronic insomnia [J]. *Journal of Clinical Electroence Physiology*,2005,14:85-89
- [19] 李绍旦,杨明会,王振福,等.亚健康失眠人群脑内神经递质水平分析[J].*中国全科医学*,2008,11(1A):24-26
Li Shao-dan, Yang Ming-hui, Wang Zhen-fu, et al. The subhealth insomnia of population the level of neurotransmitters in the brain[J]. *Chinese General Practice*,2008,11(1A):24-26
- [20] 刘巧琼,赵乐章,韩要武,等.兴奋和抑制下丘脑背内侧核对大鼠睡眠的影响[J].*安徽医科大学学报*,2005,40(2):126-128
Liu Qiao-qiong, Zhao Yue-zhang, Han Yao-wu, et al. Effects of microinjection of gamma-aminobutyric acid and L-glutamate in dorsomedial hypothalamic nucleus on sleep-wake cycle [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanhui*,2005,40(2):126-128
- [21] 朱国庆,赵乐章,钟明奎,等.杏仁核微量注射谷氨酸和海人酸对大鼠睡眠-觉醒的影响[J].*安徽医科大学学报*,1998,33(4):253-254
Zhu Guo-qing, Zhong Ming-kui, Zhang Jing-xing, et al. Effects of microinjection of L-glutamate and kainic acid into nucleus amygdalae on sleep and wakefulness [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanhui*, 1998,33(4):253-254
- [22] 陈丽娟,张蓉,王景杰.睡眠剥夺对大鼠视上核中谷氨酸受体和转运体的影响[J].*武警医学*,2005,16(11):824-827
Chen Li-juan, Zhang Rong, Wang Jing-jie. Effect of sleep deprivation on NMDAR2 and GLAST in supraoptic nucleus of rats [J]. *Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces*,2005,16(11):824-827

(下转第 5384 页)

- 6(2):99-107
- [16] Diez M, Danner S, Frey P, et al. Neuropeptide alterations in the hippocampal formation and cortex of transgenic mice overexpressing beta-amyloid precursor protein (APP) with the Swedish double mutation (APP23) [J]. *Neurobiol Dis*,2003,14(3):579-594
- [17] Meilandt WJ, Yu GQ, Chin J, et al. Enkephalin elevations contribute to neuronal and behavioral impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*,2008,28(19):5007-5017
- [18] Ni Y, Zhao X, Bao G, et al. Activation of beta2-adrenergic receptor stimulates gamma-secretase activity and accelerates amyloid plaque formation[J]. *Nature Med*,2006,12:1390-1396
- [19] Cataldo AM, Peterhoff CM, Troncoso JC, et al. Endocytic pathway abnormalities precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer's disease and Down syndrome: differential effects of APOE genotype and presenilin mutations [J]. *Am J Pathol*,2000,157(1):277-286
- [20] Thathiah A, Spittaël K, Hoffmann M, et al. The orphan G protein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons [J]. *Science*,2009,323(5916):946-951
- [21] Bakshi P, Margenthaler E, Reed J, et al. Depletion of CXCR2 inhibits gamma-secretase activity and amyloid-beta production in a murine model of Alzheimer's disease [J]. *Cytokine*,2011,53(2):163-169
- [22] AbdAlla S, Lothar H, el Missiry A, et al. Angiotensin II AT2 receptor oligomers mediate G-protein dysfunction in an animal model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*,2009,284(10):6554-6565
- [23] Thathiah A, De Strooper B. G protein-coupled receptors, cholinergic dysfunction, and Abeta toxicity in Alzheimer's disease [J]. *Sci Signal*, 2009,2(93):re8
- [24] Angulo E, Casadó V, Mallol J, et al. A1 adenosine receptors accumulate in neurodegenerative structures in Alzheimer disease and mediate both amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation and translocation[J]. *Brain Pathol*,2003,13(4):440-451
- [25] Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors--an update [J]. *Pharmacol Rev*, 2011,63(1):527-552
- [26] Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production [J]. *Neuroscience*,2006,142(4):941-952
- [27] Canas PM, Porciúncula LO, Cunha GM, et al. Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *J Neurosci*,2009,29(47):14741-14751
- [28] Frautschy SA, Yang F, Irrizarry M, et al. Microglial response to amyloid plaques in APPsw transgenic mice [J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(1):307-317
- [29] El Khoury J, Toft M, Hickman SE, et al. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease [J]. *Nat Med*,2007,13(4):432-438
- [30] Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*,2010,13(4):411-413
- [31] Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin [J]. *Science*,2001,292(5521):1550-1552

(上接第 5392 页)

- [23] 王胜智,王景杰,马庆久,等.睡眠剥夺对幼鼠延髓孤束核放电、海马谷氨酸受体及其转运体表达的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2006,31(4):330-332
- Wang Sheng-zhi, Wang Jing-jie, Ma Qing-jiu, et al. Sleep deprivation leads to the electric activity in NTS and the expression of NMDAR2 and GLAST in hippocampal gyrus in young rats [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*,2006,31(4):330-332
- [24] Francesconi A, Duvoisin RM. Opposing effects of protein kinase C and protein kinase A on metabotropic glutamate receptor signaling: selective desensitization of the inositol trisphosphate/ Ca^{2+} pathway by phosphorylation of the receptor G protein-coupling domain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97(11):6185-6190
- [25] 张敏,周颖斌,金毅.缺血再灌注对大鼠学习记忆及海马神经元 Glu 及 NMDAR 表达的影响 [J]. *齐鲁医学杂志* 2006 21(4) 283-286
- Zhan Min, Zhou Yi-bin, Jin Yi. Ischemia and reperfusion on learning and memory and hippocampal neurons Glu and NMDAR expression [J]. *Medical Journal of Qilu*,2006,21(4):283-286
- [26] Mallon AP, Aubers on YP, Stone T W. Selective subunit antagonists suggest an inhibitory relationship between NR2B and NR2A subunit containing N-methyl-D-aspartate receptors in hippocampal slices [J]. *Exp Brain Res*,2005,162:374-383
- [27] 陈旭红,梁振江. NR2B- ERK- CREB 信号途径参与了大鼠逃避性长期记忆 [J]. *齐齐哈尔医学院学报* 2010 31(13) 2019-2021
- Chen Xu-hong, Liang Zhen-jiang. Contribution of Nr2b-erk-creb signaling to the avoidance of rats' learning and memory ability [J]. *Journal of Qiqihar Medical College*,2010,31(13):2019-2021
- [28] Feng RF, Li WB, Liu HQ, et al. Effect of α -methyl-(4-tetrazolyl-phenyl) glycine on the induction of hippocampal cholinergic tolerance in the rat [J]. *Acta Physiol Sin*,2003,55(3):303-101
- [29] Haun SE, Murphy EJ, Bates CM, Horrocks LA [J]. *Brain Res*,1992,593(1):45-50
- [30] 吴春风,郑帽,卢孝鹏.癫痫大鼠海马内谷氨酸含量与神经元凋亡的相关性 [J]. *江苏医药* 2009 35(5) :564-566
- Wu Chun-feng, Zheng Guo, Lu Xiao-peng. Correlation of glutamate content and neuron apoptosis in the hippocampus of epilepsy rats [J]. *Jiangsu Medical Journal*,2009,35(5):564-566
- [31] 蹇健,张巧俊.帕金森病模型大鼠纹状体 mGluR5 的表达变化及意义 [J]. *陕西医学杂志* 2009 38(12) :1581-1583
- Qian Jian, Zhang Qiao-jun. The altered expression of metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) in the striatum of rat with Parkinson's disease [J]. *Shaanxi Medical Journal*,2009,38(12):1581-1583