

# N-甲基-D-天冬氨酸受体在记忆网络中的作用

张丹参<sup>1,2</sup> 苏晓梅<sup>2</sup>

1. 河北科技大学, 化学与制药工程学院, 石家庄, 050000, 中国

2. 河北医科大学, 基础医学院, 石家庄, 050000, 中国

**【摘要】** N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体属于谷氨酸离子型受体, 其与突触的可塑性和学习记忆密切相关。中枢神经系统中与学习记忆相关的, 如以胆碱受体、腺苷 A<sub>1</sub> 受体等为代表的诸多受体及递质, 以谷氨酸(glutamate, Glu)为代表的氨基酸能神经通路, 以长时程增强(long-term potentiation, LTP)等为代表的脑内神经电活动, 以脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等为代表的基因蛋白遗传信息改变, 甚至许多神经退行性疾病中 Glu 的神经毒性等, 都与 NMDA 受体相关, 通过 NMDA 受体功能的改变调控学习记忆功能, 进而对整个中枢神经系统产生影响。换句话说, 如果把学习记忆的信息传递系统看做一个庞大的信息网络, 那么 NMDA 受体就是学习记忆相关神经网络中一个相对中心的关键位点。因此, 以探讨 NMDA 受体在学习记忆错综复杂网络中的关联为切入点, 以微观深入研究为基础、以宏观视野分析为引领, 全方位评价 NMDA 受体在学习记忆网络中的作用, 或许可以引领未来脑功能及相关疾病系统的研究。

**【关键词】** N-甲基-D-天冬氨酸; 受体; 记忆

**【中图分类号】** R964

**【文献标识码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.2095-1396.2019.01.008

## Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor in Memory Network

ZHANG Dan-shen<sup>1,2</sup>, SU Xiao-mei<sup>2</sup>

1. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, 050000, China

2. Department of Pharmacology, Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China

**【ABSTRACT】** N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors belong to glutamate ionic receptor, which are implicated in synaptic plasticity, specifically in learning and memory process. NMDA receptors are involved in learning and memory in the central nervous system, such as receptors and transmitters represented by choline receptors, adenosine A<sub>1</sub> receptors and so on; amino acid neural pathways represented by glutamate; intracerebral neuroelectric activity represented by long-term potentiation; changes of genetic proteins represented by brain-derived neurotrophic factor; even the neurotoxicity of glutamate in neurodegenerative diseases and so on. The function of learning and memory is regulated by the changes of NMDA receptors, and then affect the whole central nervous system. In other words, if we consider the information transmission system of learning and memory as a huge information network, the NMDA receptors will be the key point of the network. Therefore, the evaluation of the role of NMDA receptors in learning and memory network should start from the association of NMDA receptors and network, based on micro-research and guided by macro-analysis, to lead to further research of brain function and related disease systems.

**【KEY WORDS】** N-methyl-D-aspartate; receptor; memory

基金项目: 河北省自然科学基金项目(No.H2016208058), 河北省高等学校科学技术研究项目(No.ZD2016009)

作者简介: 张丹参, 女, 博士生导师; 研究方向: 神经药理学; Tel: +86-0311-81668016, E-mail: zhangds2011@126.com

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统内重要的兴奋性神经递质之一,参与认知、学习记忆和神经退行性疾病等多种生理病理过程,谷氨酸受体可分为离子型谷氨酸受体和代谢型谷氨酸受体,而N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)作为离子型谷氨酸受体家族中的重要一员,是神经系统发育以及神经毒性的核心。作为突触可塑性的关键, NMDA受体的阻断会干扰记忆的形成和记忆的恢复。NMDA受体在中枢系统中广泛参与学习记忆、突触可塑性、缺血性脑损伤及情绪障碍、癫痫等许多生理病理过程。本文以NMDA受体在学习记忆网络中的关联为切入点,评价NMDA受体在学习记忆网络中的作用,以期为未来脑功能及相关疾病系统的研究开辟新思路。

## 1 NMDA受体

### 1.1 NMDAR家族

在中枢神经系统中,氨基酸是常见的神经递质。根据其在神经传递中的作用,可分为两类:兴奋性氨基酸,以谷氨酸(glutamate, Glu)作用最明显;抑制性氨基酸,以甘氨酸(glycine, Gly)为代表。氨基酸受体也分为兴奋性氨基酸受体和抑制性氨基酸受体。兴奋性氨基酸受体中,研究得较为深入的当属Glu受体,依其分子结构、作用机制和所介导的最终效应不同, Glu受体分为离子型受体(ionotropic glutamate receptor, iGluR)和代谢型受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)两类。iGluR与离子通道耦联,而mGluR则与G蛋白耦联。iGluR可分为三个亚型:NMDA受体,海人藻酸(kainic acid, KA)受体和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-丙酸异噁唑( $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionate, AMPA)受体<sup>[1,2]</sup>。AMPA受体最初被称为使君子氨酸(quisqualate, QA)受体,后因发现QA可与mGluR相互作用,且对AMPA的作用更为特异,故现称AMPA受体。但是无论药理学研究还是受体氨基酸组成和序列分析,都表明NMDAR与其他两种离子型受体有很大区别,故目前又有NMDAR和非NMDAR(non-NMDAR)之分,后者包括KA受体和AMPA受体<sup>[2]</sup>。

NMDA是1962年由Watkins<sup>[3]</sup>首先合成,其化学结构与Glu类似。NMDA外观为白色,分子式为 $C_5H_9NO_4$ ,相对分子质量为147,微溶于水,其化学稳定性良好,但吸湿性强,易潮解。NMDAR分布于整个脑区,前脑较为集中,而以海马CA1区的含量最高<sup>[2]</sup>。NMDAR高密度区包括额皮叶、前扣带皮层、梨状皮层、顶皮层,基底神经节,背外侧隔区,杏仁核,海马CA1区放射层和多形细胞层;NMDAR中等密度区为海马CA3区的绝大部分和齿状回。

### 1.2 NMDAR的亚基

NMDAR是由不同亚基构成的异四聚体<sup>[4]</sup>,具有三种不同类型的亚基:NR1、NR2、NR3,不同的亚基在学习记忆中均发挥重要作用。

NR1亚基具有配体结合活性,是NMDAR的基本功能亚基。NR1基因定位于9q34.3,编码一条含920个氨基酸的单链,完整的有功能的NMDAR必须要由NR1亚基组成<sup>[5]</sup>,因此NR1亚基具备NMDAR复合物的所有特点<sup>[6]</sup>。NR1亚基在整个大脑,几乎所有的神经元和部分神经胶质中都有表达。由于NR1亚基是NMDAR的必备亚基,故NR1表达水平可反映NMDAR数量,其表达水平的改变是调控突触可塑性、参与学习记忆功能的重要机制<sup>[7]</sup>。NR1亚基是使NMDAR具有细胞膜受体功能的必需成分<sup>[8]</sup>,NR1亚基的缺失,将严重影响NMDAR的功能。研究表明,空间学习能力强的大鼠海马NR1亚基蛋白的含量比空间学习能力弱的大鼠高45.4%<sup>[9]</sup>。Shimizu等<sup>[10]</sup>发现, NR1基因剔除小鼠其海马CA1区NMDA兴奋性突触后电位消失,长时程增强(long-term potentiation, LTP)诱导产生障碍,逃跑潜伏期明显延长,说明NR1基因剔除小鼠由短时记忆到长时记忆的巩固过程受阻。因此认为NR1亚基与学习记忆关系密切,是学习记忆形成过程中必不可少的NMDAR亚基。

NR2分为NR2A、NR2B、NR2C、NR2D四种亚基,其蛋白质分别由1445、1456、1220(或1218)、1296个氨基酸组成,分子量分别为163 kd、163 kd、134 kd、141 kd<sup>[11]</sup>。NR2本身没有配体结合活性,但能够影响NMDAR的特性,是NMDAR的调节亚基,并通过不同类型亚基与NR1的组合使NMDAR表现为功能上的多样性,对整个受体通道的功能起修饰作用<sup>[12]</sup>。NR2亚基在很大程度上决定NMDAR激动剂亲和力、 $Ca^{2+}$ 渗透性、 $Mg^{2+}$ 敏感度和单通道电导等生理功能<sup>[13]</sup>。完整的功能性NMDAR至少含有1个NR2亚基, NR2的参与可赋予通道复合物以不同的电生理学和药理学特性。NR2A和NR2B在大脑皮层和海马区都有表达,主要在神经元中表达。NR2C在中脑和小脑的大部分区域表达<sup>[14]</sup>, NR2D在胚胎学中表达,贯穿脑干和中脑结构,并在某些细胞类型中一直表达至成人时期<sup>[15]</sup>。在哺乳动物中,调节亚基主要为NR2A和NR2B<sup>[16]</sup>, NR2A在胚胎时期几乎无法检测到,但NR2B的表达量很高,在出生后的最初几周, NR2A表达量的增加而NR2B略有下降<sup>[17]</sup>。在衰老大鼠中, NR2B表达大幅下降且伴随记忆缺陷<sup>[18]</sup>。实验表明,个体发育早期NR2B居多,分布在全脑各处, NR2A则仅局限于海马等区域<sup>[19]</sup>。随着发育过程, NR2A的含量逐渐增加且分布范围扩大,出现

在端脑、丘脑、海马和小脑中, NR2B 则仅在杏仁体、海马等可塑性的脑区终生表达<sup>[20]</sup>。NR2A 和 NR2B 二者表达比例的改变是不同状态时突触可塑性差异的重要原因之一<sup>[21]</sup>。研究表明, NR2A 的 C- 末端敲除后小鼠可以存活, 但出现突触可塑性和学习记忆障碍<sup>[22]</sup>, 若敲除小鼠的完整 NR2A 基因, 则其空间记忆受损<sup>[23]</sup>; 此外, NR2B 过表达小鼠则表现为学习记忆力增强<sup>[24]</sup>, 但敲除前脑或海马 NR2B 亚基将破坏小鼠空间和非空间表现型, 诱发选择性、短时程的空间工作记忆缺陷<sup>[25]</sup>, 由此可以证明无论 NR2A 还是 NR2B 都是参与学习记忆产生过程中必不可少的亚基。

NR3 也是 NMDAR 的调节亚基, 包含 NR3A 和 NR3B 亚基, NR3 的参与决定了通道药理和生物物理特性<sup>[26]</sup>。NR3A 主要分布于海马、皮质和丘脑等部位, NR3B 主要分布于运动神经元<sup>[27]</sup>。NR3 可以提供 Gly 结合位点<sup>[28]</sup>, 使  $\text{Ca}^{2+}$  通透性、 $\text{Mg}^{2+}$  敏感性及受体通道开放率降低, 且可以对通道的构成进行抑制性调节, 对 NMDAR 电流起负调控的作用。此外, 由于 NR3 能够降低电流幅度及  $\text{Ca}^{2+}$  通透性, 提示其可以通过降低  $\text{Ca}^{2+}$  超载引起的神经毒性, 而具有一定的神经保护作用<sup>[29]</sup>。据相关文献可知, NR3A 可以促进树棘突、可塑性及突触形成, 一旦敲除该亚基后, NMDAR 过量出现, 引起细胞凋亡、组织坏死, 造成学习记忆障碍<sup>[30]</sup>, 表明 NR3 同样是学习记忆产生过程中必不可少的亚基。

### 1.3 NMDAR 的结构

2014 年, Lee CH 等<sup>[31]</sup>报道了非洲爪蟾 NMDAR 的 X 射线晶体结构, 表明 NMDA 受体的亚基以 1-2-1-2 的方式排列, 使得氨基末端和配体结合域之间具有广泛的相互作用, 其跨膜结构域包含一个封闭的离子通道, 一个排列着与结合离子通道阻滞剂和镁有关的残基的金字塔状的中央前庭, 以及双重对称排列的离子通道孔, 该研究为 NMDA 受体的结构和离子通道功能提供了新的认识。

功能性的 NMDAR 是一个四聚体离子通道, 通常由两个 NR1 必备亚基和两个 NR2 调节亚基组成<sup>[32]</sup>, NR1 亚基通过与 NR2 亚基结合, 才能形成高度活性功能的 NMDA 通道<sup>[33-34]</sup>, 其中 NR1-NR2A-NR2B 复合物是海马突触上主要的 NMDA 受体<sup>[35]</sup>, 具有独特的药理学、动力学和门控特性。NMDAR 的结构类似于 Hebbian 的检测器, 需要 Gly 和 Glu 分别与 NR1 和 NR2 亚基结合<sup>[36]</sup>, 再结合膜的去极化作用减少镁阻滞<sup>[37]</sup>。激活受体, 打开阳离子选择性的  $\text{Ca}^{2+}$  渗透通道, 细胞膜进一步去极化使  $\text{Ca}^{2+}$  流入<sup>[38]</sup>, 大量的  $\text{Ca}^{2+}$  内流入突触后神经元引起一系列的生化反应, 使突触发生改变<sup>[39]</sup>, 对学习记忆产生一定的影响<sup>[40]</sup>。由于

NMDAR 为非选择性的阳离子通道, 细胞外的  $\text{Mg}^{2+}$  可以阻断  $\text{Ca}^{2+}$  外流, 从而对外界电压产生敏感性<sup>[41]</sup>。若 NR1 亚基与 NR3 亚基形成二聚体, 则使  $\text{Mg}^{2+}$  的敏感性增强, NMDAR 的单通道电导和  $\text{Ca}^{2+}$  渗透性降低, 使 NMDAR 的活性受到抑制, 可以降低由于过度活化引起的兴奋性神经毒性<sup>[42]</sup>。

NMDAR 亚基在氨基酸序列上是相关的, 像 AMPA 和 KA 受体亚单位一样, 在膜的细胞外侧具有氨基末端结构域 (amino-terminal domains, ATDs) 和配体结合结构域 (ligand-binding domains, LBDs), 跨膜结构域 (transmembrane domain, TMD) 限定离子通道孔以及细胞质内的羧基末端结构域 (carboxy terminal domain, CTD)<sup>[43]</sup>。从 NMDA、AMPA 和 KA 受体分离的 LBDs 的高分辨率晶体结构表明, 这些结构域具有相似的蛤壳状结构, 以近似二聚体的背靠背方式组织起来<sup>[44]</sup>。虽然分离的 ATDs 晶体结构也具有蛤壳样结构<sup>[45]</sup>, 但 NMDA 受体中各蛤壳叶的结构不仅不同于 AMPA 和 KA 受体, 而且亚基之间的相互作用也不同<sup>[46]</sup>。NMDA 离子通道孔是镁和小分子阻滞剂的结合位点, 其功能特性也不同于 AMPA 和 KA 受体。

## 2 NMDAR 的作用位点及调节因素

NMDAR 通道大分子上存在着许多独立的结合位点 (Fig.1): ①Glu 作用位点; ②Gly 作用位点; ③ $\text{Mg}^{2+}$  作用位点; ④ $\text{Zn}^{2+}$  作用位点; ⑤多胺作用位点。除了与上述位点直接结合激活或阻断 NMDAR, 还可以通过其他因素, 作用于 NMDAR 通道, 调节中枢神经元的兴奋性, 包括: pH 调节因素、氧化还原调节因素、突触后致密物调节因素等。其中, Gly 是 Glu 为开放受体通道所必需的, 多胺对通道开放起正性调节作用, 而  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  则起负性调节作用<sup>[2]</sup>。此外, 这些位点之间还存在着复杂的交互作用<sup>[47]</sup>, NMDAR 通道是由复杂多样的因子所调节的。

### 2.1 Glu 作用位点

Glu 在大脑发育和整个生命过程中均发挥重要作用。此外, 大脑发育早期突触的形成、维持和可塑性过程都受 Glu 系统的影响。不同的 Glu 受体激活兴奋性神经元和胶质细胞, 在神经通路和细胞水平上发挥作用<sup>[48-49]</sup>。膜片钳技术证实 Glu 的促智作用是通过 NMDAR 实现的, 在电极内液中不含 Glu 时 NMDA 受体通道罕见开放, 电极内液中含有 Glu 时 NMDA 受体通道活性增加, 通道开放时间延长、开放频率增加, 并且这种增大具有浓度依赖性<sup>[50]</sup>。Glu 作为 NMDAR 经典的激动剂, 高浓度 Glu 的作用于 NMDAR 识别部位, 使细胞膜去极化, 离子通道开放。低浓度的 Glu 则不能



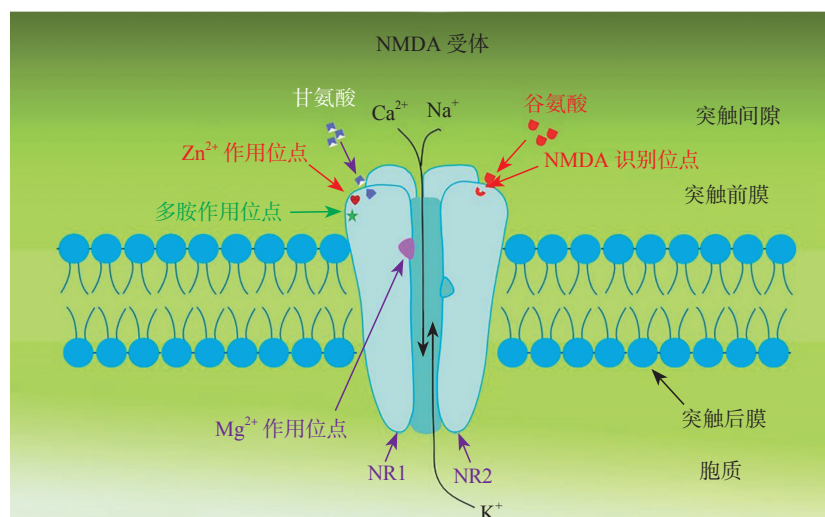


Fig.1 Schematic diagram of NMDA receptor site of action

使 NMDA 门控的离子通道打开,需要 Gly 的参与。脑内注射 Glu 受体激动剂同样有促进记忆的作用。如吡拉西坦 (piracetam, 脑复康) 与 Glu 受体有较高的亲和力,可在 NMDAR 的 Gly 调节部位增强 Glu 及 NMDA 的效应,并提高老年小鼠脑内 NMDA 受体密度,其促进记忆作用可被 NMDAR 拮抗剂氯胺酮 (ketamine) 拮抗<sup>[51]</sup>。

## 2.2 Gly 作用位点

Gly 受体和 NMDR 有相同的分布,并对 NMDA 受体激活有增强作用<sup>[52]</sup>。Gly 能增加 Glu 与 NMDA 识别位点的亲和力,使通道开放频率增加 4~6 倍<sup>[53]</sup>。研究表明 NMDAR 被 Glu 激活前,需要 Gly 的结合, Gly 起着 NMDAR 协同激动剂的作用。若溶液中没有 Gly,则在爪蟾卵母细胞中注入从大鼠脑提纯的 NMDA 受体 mRNA,也不能检测到 NMDA 反应;但是若换用脑片培养,由于有内源性 Gly,则可观察到此类反应。如果加入竞争性占领 Gly 结合部位的 7-氯犬尿酸 (7-chlorokynurenine acid, 7ClKyn),则可完全阻断 NMDA 反应。放射配基结合实验表明, Gly 和 Glu 皆可增强对方与受体的亲和力,表明在 NMDAR 上两者都有各自的结合部位<sup>[2]</sup>。

## 2.3 Mg<sup>2+</sup> 作用位点

Mg<sup>2+</sup> 是兴奋性氨基酸受体 NMDA 非竞争性阻断剂和 Ca<sup>2+</sup> 拮抗剂,可以抑制核酸内切酶的活性,阻断核内 DNA 降解和细胞凋亡<sup>[54]</sup>。NMDAR 通道的开放受配体和膜电位的双重控制。在约 -70 mV 的静息态的膜蛋白条件下, Mg<sup>2+</sup> 等镶嵌在通道深部,阻挡胞内外离子交换,这时即使 Glu 和 Gly 结合到 NMDAR, Mg<sup>2+</sup> 也会阻断离子的流出。细胞去极化时 Mg<sup>2+</sup> 被电场力移开,离子得以流动, Mg<sup>2+</sup> 的抑制作用逐渐减小并消失。即使在 -50 mV 的很轻微的细胞膜去极化条件下, Mg<sup>2+</sup>

的阻断作用也会被减轻<sup>[55]</sup>,说明 Mg<sup>2+</sup> 是调节 NMDAR 的重要位点。需要注意的是,在 Mg<sup>2+</sup> 浓度很低的情况下,存在不依赖于 Mg<sup>2+</sup> 的阻断机制,这可能是由于通道构象的改变引起的<sup>[56]</sup>。提高 Mg<sup>2+</sup> 浓度能够增加 NR2B 的表达量,增加其下游的信号通路,而 NR2B 的增加能够增强 NMDAR 依赖的 LTP,学习记忆能力自然也就得到了提高<sup>[57]</sup>。

## 2.4 Zn<sup>2+</sup> 作用位点

Zn<sup>2+</sup> 储存于中枢兴奋性末梢的突触囊泡内,是 NMDAR 与其激动剂结合的抑制剂,可以显著降低 Glu 的结合。在皮层海马神经元,低浓度 Zn<sup>2+</sup> 能阻断 NMDAR 介导的反应,其抑制作用不呈电压依赖性。剂量依赖效应曲线的分析表明, Zn<sup>2+</sup> 可以非竞争性地拮抗 NMDAR 的反应。升高 Gly 的浓度不能翻转 Zn<sup>2+</sup> 的抑制作用,表明 Zn<sup>2+</sup> 有单独的结合位点。此外, Zn<sup>2+</sup> 不能像 Mg<sup>2+</sup> 一样对 NMDAR 的反应呈电压依赖性抑制,表明 Zn<sup>2+</sup> 不与 Mg<sup>2+</sup> 在离子通道内竞争结合<sup>[58]</sup>。研究表明, Zn<sup>2+</sup> 对 NMDAR 的抑制作用需要两个结合位点参与,其一是高亲和力、非电压依赖性结合位点,其二是低亲和力呈电压依赖性的结合位点<sup>[59]</sup>。此外,缺 Zn<sup>2+</sup> 会显使得脑中游离 Glu、半胱氨酸等多种氨基酸的含量以及海马中 NMDAR 的最大结合力降低,降低大鼠的学习记忆功能<sup>[60]</sup>。

## 2.5 多胺作用位点

多胺 (polyamines) 是一种低分子量的脂肪族胺,主要包含腐胺 (putrescine)、精脒 (spermidine)、精胺 (spermine)。它们既可由外源食物获得,也可以通过生物体内其他物质合成<sup>[61]</sup>。多胺对于细胞的生长和分裂至关重要,尤其是在快速增殖的细胞中,如细菌、寄生虫、肿瘤细胞和发育中的大脑<sup>[62]</sup>。多胺可以支持发育

大脑神经细胞的复制、轴突的生长和突触的生成<sup>[63]</sup>。低浓度下多胺剂量的增多会增强细胞增殖和突触发生,促进学习和记忆<sup>[64]</sup>。多胺呈碱性,因而含 $\alpha$ 酸性残基的物质都可以成为其靶点,其中包括 NMDAR。多胺对 NMDA 的电流有多重影响。多胺的增强效应可分为:非 Gly 依赖性刺激作用(饱和 Glu 和 Gly 会引起全细胞电流增加)<sup>[65]</sup>;Gly 依赖性刺激作用(在 Gly 浓度亚饱和的情况下,精胺能增加 NMDAR 与 Gly 的亲合力,对 NMDA 电流有刺激效应)<sup>[66]</sup>。多胺的抑制效应也可分为:电压依赖性通道抑制作用,以及 Glu 受体亲和力降低作用。精胺可以与 NMDAR 离子通道结合,并诱导  $Mg^{2+}$  细胞外结合位点的电压依赖性通道阻滞<sup>[65]</sup>。此外,精胺使含 NR1/NR2B 的 NMDAR 与 Glu 的亲合力下降,从而导致受体对谷氨酸盐的敏感性降低<sup>[66]</sup>。

## 2.6 NMDAR 的调节因素

### 2.6.1 pH 值调节因素

NMDAR 对胞内外  $H^+$  浓度的变化极其敏感,电生理研究发现,pH 值为 7.4 时 NMDAR- 通道的活动已部分被抑制,pH 值为 6.6 时海马神经元 NMDAR 的活动减至 1/2。因此,人为地使细胞外液碱化可增强神经元兴奋性,甚至诱发癫痫样活动;反之,酸化培养液可减轻由缺氧或者兴奋毒性引起的神经元损伤。中枢兴奋性突触在释放 Glu 激活突触后膜 NMDAR 的同时,还使突触间隙酸化,调节 NMDAR 活动的幅度和时程<sup>[47]</sup>。

### 2.6.2 氧化还原调节因素

除目前已知的 NMDAR- 通道大分子上的结合位点可以被药物结合而影响 NMDAR 功能外,细胞内外影响因素均可以通过许多方式影响 NMDAR。黄辉等<sup>[67]</sup>报道,采用原位杂交和膜片钳观察 NMDAR 的数量和功能。结果发现,胎鼠低压低氧后,NMDAR 数量和通道开放机率以及通道开放时间常数减少,而通道关闭时间常数增加。也有研究显示,脂质过氧化产物对大鼠神经元 NMDAR 活性有双相作用,在最初的 2 h,脂质过氧化产物可激活 NMDAR,但 6 h 后 NMDAR 活性下降。当脑细胞能量代谢减少和脂质过氧化增加,NMDAR 的数目和亲合力也逐渐下降<sup>[68]</sup>。此外,低浓度活性氧(reactive oxygen species,ROS)增加和易化海马 CA1 区 LTP<sup>[69]</sup>。但高浓度 ROS 对海马 CA1 区的突触传递和 LTP 有显著的抑制作用,其作用机制为:氧化剂通过氧化 NR1 亚基的多个半胱氨酸残基,抑制 NMDAR 介导的电流,从而抑制 LTP<sup>[70-71]</sup>。

### 2.6.3 突触后致密物调节因素

突触是 Glu 释放的部位,也是神经元信息传递的关键部位,突触内外的 NMDAR 失衡可以影响神经系

统疾病的发病过程<sup>[72]</sup>。突触功能障碍在 AD 中发挥重要作用,因为其可以导致认知能力下降<sup>[73]</sup>。在与年龄相关的神经退行性变中,认知能力下降与早期突触丧失的相关性比患者神经元丧失的相关性更强<sup>[74]</sup>。突触蛋白的排列是复杂的,突触活性可以调节兴奋性突触传递的机制。Glu 受体及其偶联的信号转导通路在神经元树突棘上通过各种支架蛋白形成突触后致密物(postsynaptic density,PSD),PSD 是位于中枢神经系统突触后膜胞质面分布的一种均匀而致密的带状或盘状结构,约 25~50 nm 厚,宽 250~500 nm<sup>[75]</sup>。PSD 积极参与调节神经递质的分泌、集聚及相应受体的生物功能,在突触可塑性中具有举足轻重的作用,PSD 的厚度可以反映突触功能的活性。

人脑中的 PSD 含有 1 461 种蛋白,包括膜神经递质受体(NMDAR、AMPA 受体等)、信号蛋白、支架蛋白、细胞骨架蛋白、调节蛋白及修饰酶类等<sup>[76-77]</sup>。存在于 PSD 的 NMDAR 称为突触上 NMDAR,存在于 PSD 以外的 NMDAR 称为突触外 NMDAR。近年发现,PSD 中包含多种相互作用的蛋白质,在介导和整合突触信号传递中发挥重要作用<sup>[78]</sup>。根据 PSD 分子量的重量大小,可以将其分为 4 类:PSD-95,PSD-93 及突触相关蛋白 97(synapse-associated proteins-97,SAP-97)与 SAP102,PSD-95 是含量最丰富、最重要的脚手架蛋白,主要存在于成熟的兴奋性谷氨酸能突触内<sup>[79]</sup>。PSD-95 因其相对分子质量为 95 KDa 而得名,为突触后膜上的受体活动和稳定性所必需,是介导与整合突触信息最重要的突触蛋白<sup>[80]</sup>。研究表明,PSD-95 有助于 NMDAR 的簇集和锚定<sup>[81]</sup>,其作用机制为:一方面,PSD-95 能够形成多聚体,与 NMDAR 亚基相结合并锚定于突触后的特定部位;另一方面 PSD-95 可以结合 NMDAR 信号通路中一系列相关分子,使信号分子、调节分子和靶分子有机地整合于谷氨酸能突触,形成信号复合体,同时与突触前黏附分子相互作用,维持和调节突触的结构状态<sup>[82-83]</sup>。实验表明,敲除小鼠的 PSD-95 基因,其空间学习记忆能力严重受损。此外,PSD-95 转基因动物可以促进海马神经元谷氨酸能突触的成熟,促进突触后 Glu 受体的丛集和活性,增加树突棘的数量和大小,表明 PSD-95 在突触的发育、稳定和可塑性方面发挥重要作用<sup>[84]</sup>。

NMDA 的影响因素复杂多样也从另一个方面给予我们启示,就是目前许多影响学习记忆的药物或环境因素,很可能是通过影响或改变 NMDAR 的反应性而使 NMDAR 功能减弱或增强。而过量的兴奋性氨基酸毒性作用,则很可能由于过强的刺激损毁了 NMDAR,导致一系列疾病的发生,并被广泛用于制作学习记忆



障碍和细胞毒性病理模型。

### 3 NMDAR 与学习记忆

NMDAR 是介导神经兴奋最主要的受体,是学习记忆中的关键物质,可调控神经元的激活和死亡,树突、轴突结构发育及突触可塑性,影响神经元回路的形成及学习记忆过程<sup>[85]</sup>。作为突触可塑性的关键,阻断 NMDAR 会干扰记忆的形成和记忆的恢复<sup>[86]</sup>。早在 1993 年,张丹参等发现<sup>[87]</sup>,在跳台法和避暗实验中,给小鼠脑室注射 NMDA 1ng 能显著改善乙醇及亚硝酸钠所致记忆障碍,且 NMDA 的改善记忆作用可被其受体特异性拮抗剂 2-氨基-5-磷酸(2-amino-5-phosphonovaleric acid, AP5)所拮抗,脑室给药 NMDA 主要是影响记忆巩固和再现过程。近年来的多项研究也佐证, NMDAR 的表达可以影响动物<sup>[88]</sup>和健康人<sup>[89]</sup>的工作记忆,大脑的记忆力下降与大脑海马区 NMDAR 的表达异常有关<sup>[90]</sup>。在脑外伤后 1 h 内, NMDAR 明显增高,但随后显著性下降,且持续时间大于 7 d;在脑外伤 24 h 或 48 h 后,给予 NMDAR 激动剂,可显著减轻神经损害,并恢复认知功能<sup>[91]</sup>,表明 NMDAR 与学习记忆密切相关。此外,在学习记忆过程中还有一些受体、机制及基因可以通过作用于 NMDAR,调节学习记忆。

#### 3.1 记忆网络中与 NMDAR 相关的受体

##### 3.1.1 记忆网络中 NMDAR 与胆碱受体的相关性

早在二十世纪七、八十年代,就发现阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑基底核胆碱能神经元相对选择性丢失,胆碱能神经纤维发生退变,从而提出了“胆碱能假说”,此发现促进了学习记忆胆碱能机制的研究<sup>[92]</sup>。AD 患者最显著的特征是进行性智力障碍,损毁老年大鼠中枢上行胆碱能系统的起始核 Meynert 基底核(nucleus basalis of Meynert, NBM),可造成 AD 动物模型,说明 AD 患者脑内胆碱能系统存在多方面功能障碍<sup>[93]</sup>。解剖学研究表明,老龄 Wistar 大鼠前脑胆碱能核团明显缩小(平均缩小 26%),神经元数目减少(平均减少 27.8%)。动物实验显示,老年记忆减退大鼠额皮质、内嗅区、海马 CA1 区胆碱酯酶阳性纤维密度明显降低,且与记忆障碍相关<sup>[94]</sup>。表明中枢胆碱能系统与学习记忆关系密切,老年学习记忆减退中胆碱能系统的损害也起着重要作用。胆碱能系统中的烟碱和毒蕈碱受体在 AD 患者中的表达降低,可以作为治疗 AD 的药理学靶点<sup>[95]</sup>。研究表明,不同动物的学习和记忆模型中有基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)的参与<sup>[96-97]</sup>。BLA 病变使得大鼠记忆巩固和被动回避学习的能力受损。BLA 通过 NMDAR 的激活可以调

节海马学习和记忆的 LTP 过程<sup>[98]</sup>,抑制被动回避记忆的形成<sup>[99]</sup>;也可以增强抗胆碱脂酶剂毒扁豆碱的作用,可以改善回避学习中的记忆恢复<sup>[100]</sup>。此外, NMDAR 的失活或激活可以影响东莨菪碱(毒蕈碱受体的一种非选择性强效拮抗剂),引起失忆,提示 BLA 的毒蕈碱与 NMDA 在记忆恢复形成中存在功能性的相互作用<sup>[101]</sup>。研究表明,应用乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的合成前体胆碱,对老年性健忘症的患者实施胆碱疗法,可以改善老年人的学习记忆能力,达到治疗效果<sup>[102]</sup>。值得注意的是,胆碱能药物对学习记忆的增强效应与药物的剂量有关,中小剂量起增强作用,大剂量反而抑制或损害记忆<sup>[103]</sup>,因此在治疗过程中应严格控制药物剂量。

Bernard 早在 1982 年就报道, NMDAR 可调节由兴奋性氨基酸引起的纹状体 ACh 释放<sup>[104]</sup>。在自发活动、学习、记忆和探究行为等认知活动中,基底前脑胆碱能神经元被激活后,脑内释放 ACh<sup>[105-106]</sup>。皮层神经元可通过维持不同 ACh 水平来实现对兴奋性及突触传递效率的精细调节, ACh 的这一效应是通过作用于 M 受体影响突触前递质释放而实现的,但 NMDAR 和 GABA 受体功能均可影响胆碱 M 受体的活性<sup>[107]</sup>。在神经发育过程中, GABA 能神经元中 NMDAR 的缺失也会导致社会记忆缺失<sup>[108]</sup>。MK-801 作为 NMDAR 特异性最强、效能最高的非竞争性拮抗剂,可快速占领 NMDAR 离子通道孔深部的 PCP 结合位点,从而阻断  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞<sup>[109]</sup>。研究表明,腹腔内注射 MK-801,发育期大鼠的空间工作记忆受到破坏<sup>[110]</sup>,海马内注射 MK-801 会使得大鼠 T 型迷宫位置辨别倒序学习遭到破坏<sup>[111]</sup>。此外,另有报道表明 MK-801 对 ACh M 受体亚型基因的调控是控制吗啡戒断症状的机制之一<sup>[112]</sup>,但 NMDAR 与胆碱能系统在学习记忆中的确切作用机制尚有待进一步研究证实。

##### 3.1.2 记忆网络中 NMDAR 与腺苷 $\text{A}_1$ 受体的相关性

腺苷是中枢神经系统内的一种能量代谢产物,随着神经元活动的增加在脑内逐渐积聚,作为调节神经元活动的细胞外信号分子,既可调节神经递质的释放,又可作用于突触后膜使电位超极化,还可与其它受体系统相互作用<sup>[113]</sup>。腺苷受体包括  $\text{A}_1$ 、 $\text{A}_2\text{A}$ 、 $\text{A}_2\text{B}$  和  $\text{A}_3$  三种亚型,它们都属于 G 蛋白偶联受体<sup>[114]</sup>,其中枢神经系统中的作用主要是通过腺苷  $\text{A}_1$  和  $\text{A}_2\text{A}$  实现的<sup>[115]</sup>。腺苷  $\text{A}_1$  受体分布极为广泛,在对大鼠各组织原位杂交和受体放射自显影研究发现,腺苷  $\text{A}_1$  受体在脑基底核、海马、小脑等部位细胞表面的分布密度最高<sup>[116]</sup>。腺苷对于神经通路最显著的作用为抑制兴奋性传递,但腺苷  $\text{A}_1$  受体的位置不同,腺苷的作用机制也不同:突触前  $\text{A}_1$  受体,腺苷通过调节 Gi/o 蛋白偶联的电压依赖型

$\text{Ca}^{2+}$  通道,从而降低兴奋性氨基酸的释放,降低兴奋性突触后电位;突触后  $\text{A}_1$  受体,腺苷通过抑制 N 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道和 NMDAR 来调节神经传递;突触外神经元的  $\text{A}_1$  受体,腺苷调节  $\text{K}^+$  电流导致神经元超极化<sup>[117]</sup>;非神经元分布的  $\text{A}_1$  受体,可以调节星形胶质细胞和小胶质细胞相关的神经功能<sup>[118]</sup>。

腺苷  $\text{A}_1$  受体与 NMDAR 的分布基本平行<sup>[119-120]</sup>,腺苷  $\text{A}_1$  受体可以抑制海马神经元 NMDAR 介导的电流活动<sup>[121]</sup>。选择性腺苷  $\text{A}_1$  受体激动剂可损害记忆,腺苷  $\text{A}_1$  受体阻断剂则对记忆损害有改善作用<sup>[122-124]</sup>。例如,在大鼠水迷宫实验中,选择性腺苷  $\text{A}_1$  受体激动剂环戊腺苷(cyclopentyladenosine, CPA)可显著损害小鼠被动回避实验中的学习记忆<sup>[125]</sup>,胞外腺苷的积聚会通过腺苷  $\text{A}_1$  受体作用于局部神经元来降低其兴奋性,进而导致认知功能损害<sup>[126]</sup>;相反腺苷  $\text{A}_1$  受体阻断剂 8-环戊-1,3-二丙基黄嘌呤(8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine, DPCPX)则可以对短暂缺氧造成的记忆损害产生保护作用<sup>[127]</sup>。张丹参等<sup>[128-130]</sup>研究表明,DPCPX 不直接影响正常记忆过程,可能通过抑制脑内 AChE 活性、增加脑内 ACh 含量、升高脑内 Glu/GABA 比值、诱导增加神经元细胞中内质网数量、增加 BDNF 蛋白含量,达到改善记忆障碍的作用。研究结果提示,腺苷  $\text{A}_1$  受体的功能状态直接影响着 NMDA 受体的功能,DPCPX 的记忆改善作用也有赖于 NMDA 受体功能的完整性,DPCPX 通过增强 NMDA 受体介导的海马齿状回突触传递活动可能是其改善记忆作用的重要机制<sup>[131]</sup>,以此研究结果为依据,张丹参等<sup>[131]</sup>提出了“腺苷  $\text{A}_1$  受体很可能与 NMDA 受体相偶联并调控 NMDA 受体功能”的理论假设,认为腺苷  $\text{A}_1$  受体阻断剂 DPCPX 通过阻断腺苷  $\text{A}_1$  受体改变 NMDA 受体的功能状态,进而调控学习记忆功能状态。

另有研究显示,NMDAR 非特异性阻断剂 MK-801 全身给药后,可在大鼠皮层引起神经毒性,但是预先给予 CPA 可剂量依赖性减弱 MK-801 引起的毒性作用,从另一方面证实了腺苷  $\text{A}_1$  受体激动剂与 NMDAR 阻断剂的协同作用<sup>[132-133]</sup>。表明,NMDAR 与腺苷  $\text{A}_1$  受体之间很可能存在某种内在的联系,二者协同完成对学习记忆的调控功能,这个结论也支持上述理论假设。但 NMDAR 与腺苷  $\text{A}_1$  受体之间的在联系的确切机制尚有待进一步研究。

### 3.2 记忆网络中 NMDAR 与 LTP 的相关性

在外界环境变化或脑损伤时,突触可塑性使得大脑的结构与功能可以发生相应的变化,涉及神经元、突触及结构与功能的调控<sup>[134]</sup>,其表现形式为突触前神经元释放 Glu,与突触后的 NMDAR 结合,将信号传

递到突触后膜,使突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC)增加,产生的一系列生化联级反应,包括 LTP 和长时程抑制(long-term depression, LTD)。在海马区,高频刺激引起突触后膜的 NMDAR 活化,提高信息传递效率,诱导 LTP 的形成;反之,则引起 LTD,这取决于树突棘中产生的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  上升的程度和特定细胞内级联反应的下游激活<sup>[135]</sup>。激活 NMDAR 可以诱导 LTP 或 LTD。其中,LTP 是参与海马依赖性学习和记忆的主要细胞机制之一<sup>[136]</sup>,LTP 是学习和记忆的神经生物学基础<sup>[137]</sup>,参与大脑发育过程中依赖性突触的形成<sup>[138]</sup>,反映了突触水平上的信息贮存过程<sup>[139]</sup>。LTD 的定义是突触对重复低频刺激的长时程减弱<sup>[140]</sup>,这是巩固海马依赖性空间记忆所必需的<sup>[141]</sup>。诱导 LTD 的开关是突触后钙  $\text{Ca}^{2+}$  的增加。由于突触后  $\text{Ca}^{2+}$  增多与 LTP 和 LTD 的诱导有关,普遍认为细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的快速升高导致 LTP 的诱导,而缓慢增加则导致 LTD 的诱导。

NMDAR 通道开放是触发 LTP 的基础,关于 LTP 与 NMDAR 有关的第一篇研究报告是 1983 年由 Collingridge 提出的,他们发现 AP5 可阻断强直刺激引起的 LTP 效应<sup>[142]</sup>。张丹参等<sup>[143]</sup>研究发现,AP5 可抑制 LTP,并选择性阻断空间辨别能力的获得,但不影响视力辨别能力,这说明 LTP 与学习记忆机制密切相关,NMDAR 对这一过程有调节作用。此外,在老龄小鼠中枢神经系统中,Glu 含量降低,同时 NMDAR 数量也显著减少,而且这些变化与 LTP 减弱呈正相关<sup>[144]</sup>。实验表明,LTP 与学习记忆过程有赖于 NMDAR 的活化<sup>[145]</sup>,NMDAR 是诱导突触可塑性的门控开关<sup>[146]</sup>,可以调控 LTP 的形成<sup>[147]</sup>,在中枢神经系统突触兴奋性传递过程中也发挥重要作用<sup>[148]</sup>。

LTP 的形成过程为:突触前神经末梢释放兴奋性递质,NMDAR 的突触后膜局部快速去极化,NMDAR 通道中的  $\text{Mg}^{2+}$  被移除,递质与突触后膜上 NMDAR 结合并打开离子通道,使  $\text{Ca}^{2+}$  内流进入突触后膜细胞并触发神经元内一系列生化反应,突触后膜的性质改变,产生 LTP<sup>[149]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  大量内流的同时,激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 的表达,从而通过 CaMK II 的磷酸化使 NMDAR 的磷酸化增加,提高突触信号传递的有效性<sup>[150]</sup>。LTP 的维持过程为:突触后神经元合成和释放的某些逆行信使物质(如 NO、CO)反过来作用于突触前膜,使之维持高水平的递质释放,持续激活 NMDAR,使得 LTP 处于维持状态。若敲除小鼠海马 CA1 区的 NMDAR 基因,会导致 NMDAR 通道电流不足,抑制 LTP,使小鼠的空间学习记忆功能受损。LTP 具有三个基本特征,①协同性:诱导 LTP 需要很多纤维同时被激活;②联合



性:有关纤维和突触后神经元需要以联合的形式一起活动;③特异性:所诱导的 LTP 对被激活的通路是特异的,在其他通路上不产生 LTP<sup>[151]</sup>。

早期研究指出 NMDAR 的 NR2B 亚基在突触可塑性和 LTP 的形成中发挥重要作用。NR2B 亚基激活后,通过 CaMK II 作用,促进 LTP 的形成,LTP 反过来还可以促进 NR2B 的表达,从而增强学习记忆的功能。近年来研究发现, NR2B 是最重要的调节亚基结构,与学习记忆关系最为密切,甚至被称为“聪明基因”。无论是皮层区还是海马区的 NR2B 下降与学习记忆功能的损伤均表现出明显的相关性。NR2B 亚基过度表达的小鼠,其学习记忆能力显著增强<sup>[152]</sup>。行为学检测发现,海马组织 NR2B 基因敲除的小鼠出现空间或非空间的记忆缺陷<sup>[153]</sup>。利用转基因的方法, Wang 等<sup>[134]</sup>制造了在海马体和皮质中 NR2B 过表达的转基因大鼠,发现其在空间水迷宫和新物体的识别测试中记忆能力得到了改善。若小鼠海马的 NR2B 蛋白含量为普通小鼠的 2 倍,其学习和记忆能力显著增强;之后再敲除 NR2B 的小鼠, NMDAR 反应性下降, NMDAR 依赖的 LTP 丧失,小鼠空间学习能力受损<sup>[155]</sup>,充分说明 NR2B 与 LTP 密切相关。此外, AD 患者脑组织中纹状体富集酪氨酸表达增加,使 NR2B 亚基去磷酸化增加,进而使得 NMDAR 突触表达减少,电活动降低,最终 LTP 受影响,这可能是 AD 患者学习记忆降低的发生机制<sup>[156-158]</sup>。

### 3.3 记忆网络中 NMDAR 与 BDNF 的相关性

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是从猪脑提取液中获得的,是一种分子量为 12.3 kD 的碱性蛋白。BDNF 是神经营养因子家族中重要的一员,广泛存在于大脑皮质、海马、基底前脑、纹状体、下丘脑、脑干和小脑等部位<sup>[159]</sup>,并且在海马内其表达量最丰富<sup>[160]</sup>。BDNF 可以调控神经元的生长、神经前体细胞和新生神经元的分化、成熟和生存<sup>[10]</sup>,促进神经元再生<sup>[162]</sup>,增加神经细胞间的突触联系,能有效防止神经元的变性死亡<sup>[163]</sup>,调控海马的突触可塑性和学习记忆能力<sup>[164]</sup>。BDNF 对兴奋性突触传递和可塑性很重要,在学习和记忆中发挥重要作用<sup>[165]</sup>。实验证明, BDNF 可以调节鼻周皮层和齿状回中类似和不同记忆所需的可塑性机制<sup>[166]</sup>。其巩固记忆可塑性的效应机制为, BDNF 可以促进 NMDAR 的磷酸化,使 NMDAR 的活性增强<sup>[167]</sup>。

在消除齿状回和前额皮质的空间记忆和形象记忆过程中, NMDAR 直接或间接地与 BDNF 相互作用。在某些情况下, NMDAR 是空间模式分离和辨别学习所必需的<sup>[168]</sup>,且在物体识别记忆和空间记忆的形成中发挥作用<sup>[169]</sup>。BDNF 可以增强记忆辨别能力,但必须激

活 NMDAR<sup>[170]</sup>。NMDAR 是 BDNF 诱导可塑性改变的调节剂<sup>[171]</sup>,其作用机制为: BDNF 可以通过调节 Glu 途径<sup>[172]</sup>或通过调节 NR2B 的磷酸化来选择性调节 NMDAR 的开放率,从而快速增强突触后传递<sup>[173]</sup>。但没有证据表明 NMDA-BDNF 在前额皮质的体内、体外或海马中在识别重叠记忆时存在类似的相互作用,暗示 NMDAR 可能是 BDNF 在记忆巩固过程中的效应因子<sup>[174]</sup>。然而, BDNF 依赖性的 LTP 不需要激活 NMDAR<sup>[175]</sup>。在突触前端, BDNF 可增强突触体中 Glu 的释放,以及微小兴奋性突触后电流的频率,这种作用具有 NMDAR 依赖性<sup>[176]</sup>。此外, BDNF 可以增加 NMDAR mRNA 的翻译<sup>[177]</sup>,这可能依赖于 RNA 结合蛋白异质细胞核糖核蛋白 K,通过其对 NMDAR 功能的作用, BDNF 可以通过增强树突棘内  $Ca^{2+}$  内流,降低 LTP 的诱导阈值,进而调节 LTP<sup>[178]</sup>。

在脑损伤发生时 BDNF 的表达广泛增加,而且脑组织抵抗损伤的能力与 BDNF 表达水平呈正相关<sup>[179-180]</sup>。在实验中 NMDA 可使海马脑片 CA1 区 BDNF 表达增强,说明当神经元受到外来因素损伤时 BDNF 水平提高是一种保护性反应。当细胞外液中 NMDA 水平持续增高,构成 NMDA 毒性环境,造成细胞损伤,抑制细胞间的突触传递,而此时细胞的自我保护机制亦启动, BDNF 的表达开始增加。房德芳等<sup>[181]</sup>表明,丙泊酚可通过增强 BDNF 的表达,减轻神经元的损伤,使得神经突触之间的连接保持正常,从而促进突触传递效能的恢复。此外, BDNF 基因启动子的组蛋白修饰与恐惧记忆的消退也密切相关<sup>[182]</sup>。实验表明,慢性应激小鼠出现抑郁样行为以及空间学习记忆能力显著降低,并且海马各区及前脑皮层 BDNF 表达降低<sup>[183]</sup>。慢性应激引起小鼠水迷宫空间学习记忆能力明显减退,脑内海马各区和前脑皮层 BDNF 的表达显著降低,但慢性应激后各项指标有部分恢复。表明海马及前脑皮层神经元 BDNF 表达的下调,可能参与了慢性应激后小鼠空间学习记忆功能的损伤机制<sup>[184]</sup>。

研究表明, BDNF 在杏仁核依赖性恐惧条件反射中起作用,其受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor, TrkB) 是磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 的调控子,两者是海马依赖性学习记忆的中介,在恐惧性条件反射突触可塑性中具有重要作用<sup>[185-186]</sup>。BDNF 通过与 TrkB 受体结合促进酪氨酸激酶自磷酸化和二聚化,并激活细胞内信号转导途径,调节突触的可塑性<sup>[187]</sup>。BDNF 依赖于突触后 TrkB 的活化,可快速可逆地增加海马和皮层突触 NMDAR 依赖的反应<sup>[188]</sup>,同时 BDNF 可促进 NR1、NR2A 和 NR2B 的转录和翻译而促进蛋白合成<sup>[189]</sup>。Mizuno 等<sup>[190]</sup>已



经确定学习和记忆的获得与海马体中 BDNF mRNA 表达的增多有关,且 BDNF 缺陷大鼠在海马依赖性学习和记忆以及海马 LTP 方面均出现损伤<sup>[191]</sup>。表明, BDNF 在减少神经元损伤和记忆损伤及消除恐怖记忆中都发挥重要作用。

Falkenberg 等<sup>[192]</sup>发现,将大鼠在复杂的环境中饲养能提高它们在 Morris 水迷宫训练中的成绩,并增加 BDNF mRNA 在海马中的含量;提示海马中 BDNF 的表达水平可能与动物的学习记忆能力有关。同年 Patterson 等<sup>[193]</sup>报道,能够诱导 LTP 产生的刺激模式能升高海马脑片 CA1 区神经元内的 BDNF mRNA 水平,用外源性 BDNF 能迅速增强突触传递功能。Korte 等<sup>[194]</sup>在整体动物 LTP 诱导过程中,在海马齿状回也得到相似的结果;而 BDNF 基因敲除小鼠的 LTP 出现明显抑制,补充外源性 BDNF 后,被抑制的海马 LTP 能恢复到正常大小<sup>[195-196]</sup>,其作用机制可能是, BDNF 可以磷酸化海马 CA1 区锥体神经元突触后 NR1 和 NR2 亚基从而诱导 LTP,迅速增加神经元间的突触传递<sup>[197]</sup>。Ma 等<sup>[198]</sup>研究证实,在大鼠抑制性逃避反应学习的巩固阶段中,学习成绩好的大鼠比学习成绩差的大鼠海马齿状回内 BDNF mRNA 的水平明显上升。LTP 是学习和记忆过程的分子水平现象, BDNF 对 LTP 起着重要的调节作用,而且对短时程及长时程突触可塑性均有影响<sup>[199]</sup>。BDNF 参与短时和长时记忆过程,在 LTP 的诱导和维持以及海马依赖性学习中起关键作用<sup>[200]</sup>。BDNF 影响 LTP 的诱发和后期维持的作用机制可能是, BDNF 作用于突触前后膜上的受体,使得突触前递质小泡增多从而增加递质释放<sup>[201]</sup>。这一系列结果表明, BDNF 是突触传递和 LTP 的重要调节器,一定程度上可以改变学习与记忆功能。

#### 4 NMDAR 与神经毒性作用的相关性

Glu 是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,在一定范围内释放增加可增强学习记忆,并对神经系统正常功能的维持起着重要作用<sup>[202]</sup>。同时, Glu 亦具有神经毒性,其大量释放或在神经系统内的堆积又是神经细胞损伤的关键因素,是许多神经系统疾病如 AD、脑缺血、帕金森病、脊髓侧索硬化、癫痫等发生发展的重要因素<sup>[203]</sup>。

在生理条件下,细胞外多余的 Glu 可通过 Glu-谷氨酰胺循环被迅速清除<sup>[204]</sup>。然而,当 Glu 释放过度或病理条件下发生循环功能障碍时,更多的 Glu 在突触间隙聚集<sup>[205]</sup>,当细胞外 Glu 浓度达到 2~5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时,就能引起神经元的损伤<sup>[206]</sup>。其作用机制包括抑制细胞膜上谷氨酸/胱氨酸转运体的功能,产生细胞毒性作

用<sup>[207-208]</sup>,该作用以细胞内谷胱甘肽耗竭和活性氧成分升高为主要特征,被称为 Glu 的氧化毒性<sup>[209-210]</sup>,对许多神经系统疾病的治疗具有重要意义<sup>[211-212]</sup>。

同时, Glu 的大量释放可以过度激活 NMDA 受体,由于 NMDAR 对  $\text{Ca}^{2+}$  具有高度的渗透性,它们不仅向神经元传递生理信号,而且还可以触发细胞内信号级联,导致细胞死亡。以不同浓度的 NMDA 处理海马神经元发现, NMDA ( $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 可引起海马神经元的毒性反应,且呈剂量依赖性和时间依赖性<sup>[213]</sup>。此外,以 NMDA ( $300\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 处理 4 h 也可明显损伤 PC12 细胞<sup>[214]</sup>。NMDAR 的过度激活引起大鼠的认知记忆方面出现障碍<sup>[215]</sup>,被广泛用于制作学习记忆障碍和细胞毒性病理模型。

NMDAR 产生神经毒性作用的机制包括:① $\text{Ca}^{2+}$ : NMDAR 过度激活,受体通道开放引起  $\text{Na}^{+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  内流,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加,细胞肿胀破裂导致神经细胞死亡而产生兴奋毒性,这种迟发性损伤是 Glu 兴奋性毒性损伤的主要途径<sup>[216-217]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  进入胞内的动态变化过程主要分为 3 个阶段:最初的 5~10 min,  $\text{Ca}^{2+}$  持续进入胞内;随后的 2 h,  $\text{Ca}^{2+}$  在胞内聚积;最终,胞内聚积的  $\text{Ca}^{2+}$  通过激活一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),  $\text{Ca}^{2+}$  敏感蛋白酶,导致线粒体功能紊乱,细胞能量的衰竭<sup>[218-220]</sup>。②一氧化氮(nitric oxide, NO): NO 在胞内具有多个靶目标,可以和自由基超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)组成过氧亚硝酸盐<sup>[221]</sup>。过氧亚硝酸盐具有极强的氧化性,可以引起蛋白硝化、蛋白氧化、脂质过氧化以及 DNA 直接损伤,从而导致神经元的死亡<sup>[222]</sup>。此外,研究发现 NO 可以和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)相互作用,直接产生的神经元毒性<sup>[223]</sup>。在 NOS 敲除的小鼠研究中 NMDAR 介导的兴奋性毒性可以明显的降低<sup>[224]</sup>。③自由基:实验证实发生兴奋性毒性时小脑的颗粒细胞和皮质神经元中均有自由基的产生<sup>[225]</sup>。通过使用磁共振成像可以发现, SOD 的生成量和 NMDA 的应用具有线性关系<sup>[226]</sup>。有研究小组通过使用线粒体解偶联剂减少了自由基的生成说明自由基是在线粒体中生成<sup>[227]</sup>,使用抗氧化剂可以在谷氨酸诱导的兴奋性毒性中起到神经元保护作用<sup>[228]</sup>。深入研究这一作用机制对相关疾病的治疗具有重要意义。

#### 5 NMDAR 与相关疾病

NMDAR 除参与上述学习记忆相关的生理功能外,还广泛参与疼痛<sup>[229-230]</sup>、免疫<sup>[231-232]</sup>、睡眠<sup>[233]</sup>等生理功能,以及癫痫<sup>[234]</sup>、糖尿病<sup>[235]</sup>、脑缺血<sup>[236]</sup>、神经性头痛<sup>[237]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[238]</sup>、抑郁症<sup>[239]</sup>、精神分裂症<sup>[240]</sup>等病理过

程,可以作为上述疾病的治疗靶点。

## 6 结语

综上所述,学习记忆活动在功能复杂多样的中枢神经系统而言,好像一个庞大的信息记忆网络,而NMDAR就是记忆网络中的一个相对中心环节,许多因素可以通过NMDAR影响学习记忆功能,而NMDAR也可以通过与其他因素的相互作用,对整个中枢神经系统产生影响,甚至引起各种相关疾病。因此,对NMDAR在学习记忆网络中的确切地位及调控机制进行深入研究,或许能揭示学习记忆的奥秘,对脑功能的研究有极为重要的划时代的意义。

## 参考文献

- [1] 许琳,张均田. 突触长时程增强形成机制的研究进展[J]. 生理科学进展,2001,32(4):298-301.
- [2] 吕宝璋,卢建,安明榜. 受体学[M]. 安徽:安徽科学技术出版社,2000:91-102.
- [3] Watkins J C. The synthesis of some acidic amino acids possessing neuropharmacological activity [J]. J Med Pharm Chem, 1962, 91 (5):1187-1199.
- [4] Hiroyasu Furukawa, Satinder K Singh, Romina Mancusso, *et al.* Subunit arrangements and function in NMDA receptors [J]. Nature, 2005, 438 (7065):185-192.
- [5] Thomas J Ha, Andrea B Kohn, Yelena V Bobkova, *et al.* Molecular characterization of NMDA-like receptors in Aplysia and Lymnaea relevance to memory mechanisms [J]. Biol Bull, 2006, 210 (3):255-270.
- [6] Philipp Albrecht, Jan Lewerenz, Sonja Dittmer, *et al.* Mechanisms of oxidative glutamate toxicity: the glutamate/cystine antiporter system xc- as a neuroprotective drug target [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2010, 9 (3):373-382.
- [7] Lechner H A, Squire L R, Byrne J H. 100 years of consolidation-remembering Müller and Pilzecker [J]. Learn Mem, 1999, 6 (2):77-87.
- [8] Ding Juan, Zhou Hui-hui, Ma Quan-rui, *et al.* Expression of NR1 and apoptosis levels in the hippocampal cells of mice treated with MK-801 [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8359-8364.
- [9] 徐淑君,沈海清,陈中,等. 大鼠海马NMDA受体NR1亚单位蛋白的基础表达量与学习记忆相关[J]. 浙江大学学报:医学版,2003,32(6):465-469.
- [10] Eiji Shimizu, Tang Ya-ping, Claire Rampon, *et al.* NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation [J]. Science, 2000, 290 (5494):1170-1174.
- [11] 王文,许天乐. NMDA受体通道的结构与功能[J]. 生物化学与生物物理进展,1997,24(4):321-326.
- [12] 刘辉,张万琴. PSD-95对NMDA受体信号转导的整合作用[J]. 生理科学进展,2001,32(4):343-346.
- [13] Bai Ning, Hideki Hayashi, Tomomi Aida, *et al.* Dock3 interaction with a glutamate-receptor NR2D subunit protects neurons from excitotoxicity [J]. Mol Brain, 2013, 6 (22):1-11.
- [14] Tomoyuki Takahashi, Dirk Feldmeyer, Norimitsu Suzuki, *et al.* Functional correlation of NMDA receptor epsilon subunits expression with the properties of single-channel and synaptic currents in the developing cerebellum [J]. J Neurosci, 1996, 16 (14):4376-4382.
- [15] Francisco Suarez, Zhao Q, Monaghan D T, *et al.* Functional heterogeneity of NMDA receptors in rat substantia nigra pars compacta and reticulata neurones [J]. Eur J Neurosci, 2010, 32 (3):359-367.
- [16] Sarah E Criscimagna-Hemminger, Reza Shadmehr. Consolidation patterns of human motor memory [J]. J Neurosci, 2008, 28 (39):9610-9618.
- [17] Hannah Monyer, Nail Burnashev, David J Laurie, *et al.* Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors [J]. Neuron, 1994, 12 (3):529-540.
- [18] Wang De-heng, Stephanie A Jacobs, Joe Z Tsien. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for treating or preventing age-related memory decline [J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18 (10):1121-1130.
- [19] Masanori Matsuzaki, Naoki Honkura, Graham C R Ellis-Davies, *et al.* Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines [J]. Nature, 2004, 429 (6993):761-766.
- [20] Jean Pierre Charton, Matthias Herkert, Cord-Michael Becker, *et al.* Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon [J]. Brain Res, 1999, 816 (2):609-617.
- [21] Florian Müller-Dahlhaus, Ulf Ziemann. Metaplasticity in human cortex [J]. Neuroscientist, 2015, 21 (2):185-202.
- [22] 王玉兰,许铁军,樊红彬,等. 生后早期大鼠海马NMDA受体亚单位NR1、NR2A和NR2B的表达变化[J]. 神经解剖学杂志,2003,19(4):413-418.
- [23] David M Bannerman, Burkhard Niewoehner, Louisa Lyon, *et al.* NMDA receptor subunit NR2A is required for rapidly



- acquired spatial working memory but not incremental spatial reference memory [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (14): 3623-3630.
- [24] Theresa Leslie White, Steven L Youngentob. The effect of NMDA-NR2B receptor subunit over-expression on olfactory memory task performance in the mouse [J]. *Brain Res*, 2004, 1021 (1): 1-7.
- [25] Jakob von Engelhardt, Beril Doganci, Vidar Jensen, *et al.* Contribution of hippocampal and extra-hippocampal NR2B-containing NMDA receptors to performance on spatial learning tasks [J]. *Neuron*, 2008, 60 (5): 846-860.
- [26] Stuart Cull-Candy, Daniel Leszkiewicz. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses [J]. *Sci STKE*, 2004, 255: rel6.
- [27] Jon E Chatterton, Marc Awobuluyi, Louis S Premkumar, *et al.* Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits [J]. *Nature*, 2002, 415 (14): 793-798.
- [28] Juan C Piña-Crespo, Maria Talantova, Ileana Micu, *et al.* Excitatory glycine responses of CNS myelin mediated by NR1/NR3 "NMDA" receptor subunits [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (34): 11501-11505.
- [29] Svenja Pachernegg, Nathalie Strutz-Seeböhm, Michael Hollmann. GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35 (4): 240-249.
- [30] John E Kolb, Joseph Trettel, Eric Stephen Levine. BDNF enhancement of postsynaptic NMDA receptors is blocked by ethanol [J]. *Synapse*, 2005, 55 (1): 52-57.
- [31] Lee Chia-Hsueh, Lü Wei, Jennifer J Carlisle Michel, *et al.* NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture [J]. *Nature*, 2014, 511 (7508): 191-197.
- [32] Liu Hong-ping, Zhang Yu-hua, Qi De-bo, *et al.* Downregulation of the spinal NMDA receptor NR2B subunit during electro-acupuncture relief of chronic visceral hyperalgesia [J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67 (1): 197-206.
- [33] Xu Xing-xing, Luo Jian-hong. Mutations of N-Methyl-D-Aspartate receptor subunits in epilepsy [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34 (3): 549-565.
- [34] Gary J Iacobucci, Bruce A Maki, Gabriela K Popescu. Effects of external and internal  $\text{Ca}^{2+}$  on unitary NMDA receptor properties [J]. *Biophys J*, 2015, 108 (2): 285a.
- [35] Kenneth R Tovar, Matthew J McGinley, Gary L Westbrook. Triheteromeric NMDA receptors at hippocampal synapses [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (21): 9150-9160.
- [36] Hayashi Y, Ishibashi H, Hashimoto K, *et al.* Glycine potentiates the NMDA response in culture mouse brain neurons [J]. *Nature*, 1987, 325 (6104): 529-531.
- [37] Mayer M L, Westbrook G L, Guthrie P B. Voltage-dependent block by  $\text{Mg}^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurones [J]. *Nature*, 1984, 309 (5965): 261-263.
- [38] Mayer M L, Westbrook G L. Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurones [J]. *J Physiol*, 1987, 394: 501-527.
- [39] 杨雁, 李彩云, 高阳, 等. NMDA受体与癫痫及学习记忆的关系 [J]. *中外妇儿健康*, 2011, 19 (9): 160.
- [40] Robert C Malenka, Roger A Nicoll. Long-term potentiation: A decade of progress [J]. *Science*, 1999, 285 (5435): 1870-1874.
- [41] Tovar Kenneth R, Westbrook Gary L. Modulating synaptic NMDA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112 (Pt A): 29-33.
- [42] Jin Hwan Lee, Zheng Zachory Wei, Chen Dong-dong, *et al.* A neuroprotective role of the NMDA receptor subunit GluN3A (NR3A) in ischemic stroke of adult mice [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308 (7): C570-C577.
- [43] Stephen F Traynelis, Lonnie P Wollmuth, Chris J McBain, *et al.* Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62 (3): 405-496.
- [44] Mark L Mayer. Emerging models of glutamate receptor ion channel structure and function [J]. *Structure*, 2011, 19 (10): 1370-1380.
- [45] Jin Rong-sheng, Satinder Kaur Singh, Gu Shen-yan, *et al.* Crystal structure and association behaviour of the GluR2 amino-terminal domain [J]. *EMBO J*, 2009, 28 (12): 1812-1823.
- [46] Erkan Karakas, Noriko Simorowski, Hiro Furukawa. Subunit arrangement and phenylethanolamine binding in GluN1/GluN2 NMDA receptors [J]. *Nature*, 2011, 475 (7355): 249-253.
- [47] 王晓东, 胡国渊. NMDA受体-通道MK-801结合位点的生化药理研究. 药理学进展 [M]. 北京: 科学出版社, 1999: 242-253.
- [48] Dallolio R, Gnädolfi O, Gaggi R. D-Cycloserine, a positive modulator of NMDA receptors inhibits serotonergic function [J]. *Behav Pharmacol*, 2000, 11 (7-8): 631-637.
- [49] Sew Ferre, Francisco Ciruela, Amina S Woods. Glutamate

- mGlu5 adenosine 2A dopamine D2 receptor interactions in the striatum: Implications for drug therapy in neuro psychiatric disorders and drug abuse [J]. *Cur Med Chem Central Nervous System Agents*, 2003, 3: 1.
- [50] 陈鹏慧, 阮怀珍, 吴席贵. 缺氧及谷氨酸对大鼠下丘脑神经元 NMDA 通道的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2001, 23 (4): 429-431.
- [51] 董晓华, 张丹参, 孟宪勇. Glu/GABA 水平相关性对学习记忆的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2006, 2: 283-285.
- [52] 于德山, 陈惟昌. 学习记忆中的关键物质 [J]. *生理科学进展*, 1990, 21 (4): 375-376.
- [53] 柯珂, 乔琰, 王俊. NMDA 受体概述及其在学习记忆中的作用 [J]. *广西科学院学报*, 2011, 27 (1): 49-54.
- [54] 常全忠, 张淑玲. 镁对 N-甲基-D-天冬氨酸诱导离体海马神经元凋亡的作用 [J]. *新乡医学院学报*, 2005, 3: 211-212.
- [55] Stefan Bleich, Konstanze Römer, Jens Wiltfang, *et al.* Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003, 18: 33-40.
- [56] 林奕斌, 赵同军, 赵金良, 等. 中枢神经系统 N-甲基-D-天冬氨酸激活的单通道动力学行为研究 [J]. *医用生物力学*, 2007, 22 (1): 59-63.
- [57] Lorenz Müller, Tursonjan Tokay, Katrin Porath, *et al.* Enhanced NMDA receptor-dependent LTP in the epileptic CA1 area via upregulation of NR2B [J]. *Neurobiol Dis*. 2013, 54: 183-193.
- [58] 罗冬根, 杨雄里. 锌离子: 一种内源性的神经调质 [J]. *生理科学进展*, 2001, 32 (3): 204-208.
- [59] Kaspar Vogt, Jack Mellor, Tong Gang, *et al.* The actions of synaptically released zinc at hippocampal mossy fiber synapses [J]. *Neuron*, 2000, 26 (1): 187-196.
- [60] 刘燕强, 顾景范. 缺锌对大鼠脑组织游离氨基酸和突触膜 N-甲基-D-天冬氨酸受体含量的影响 [J]. *南开大学学报*, 2003, 36 (2): 21-26.
- [61] 柴晓颖, 吴越, 魏琳子, 等. 多胺在调节学习和记忆能力中的作用 [J]. *广东医学*, 2018, 39 (6): 939-941.
- [62] Estebe J P, Cecile Degryse, Gilles Rezzadori, *et al.* Tolerance and efficacy of a polyamine-deficient diet for the treatment of perioperative pain [J]. *Nutrition*, 2017, 36: 33-40.
- [63] Takahiko Noro, Kazuhiko Namekata, Yuriko Azuchi, *et al.* Spermidine ameliorates neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (8): 5012-5019.
- [64] Anuradha Bhukel, Frank Madeo, Stephan J Sigrist. Spermidine boosts autophagy to protect from synapse aging [J]. *Autophagy*, 2017, 13 (2): 444-445.
- [65] Serguei N Skatchkova, Sergei Antonovb, Misty J Eatona. Glia and glial polyamines. Role in brain function in health and disease [J]. *Biochem Suppl*, 2016, 10 (2): 73-98.
- [66] Agenor Limon, Firoza Mamdani, Brooke E Hjelm, *et al.* Target of polyamine dysregulation in major depression and suicide: Activity-dependent feedback, excitability, and neurotransmission [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 66: 80-91.
- [67] 黄辉, 阮怀珍. 低压低氧对胎鼠海马神经元 NMDA 受体影响的实验研究 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2002, 18 (4): 321-323.
- [68] 张春, 王世真, 王铁, 等. 川芎嗪对拟 AD 小鼠脑胆碱乙酰基转移酶和 NMDA 受体的影响 [J]. *江苏医药*, 2011, 37 (4): 390-392.
- [69] Cynthia A Massaad, Eric Klann. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14 (10): 2013-2054.
- [70] Ariel Kamsler, Menahem Segal. Hydrogen peroxide modulation of synaptic plasticity [J]. *J Neurosci*, 2003, 23 (1): 269-276.
- [71] Cai Fei, Wang Fang, Lin Fan-kai, *et al.* Redox modulation of long-term potentiation in the hippocampus via regulation of the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45 (7): 964-970.
- [72] Wang Rui, P Hemachandra Reddy. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57 (4): 1041-1048.
- [73] Dominic M Walsh, Dennis J Selkoe. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2004, 44 (1): 181-193.
- [74] DeKosky S T, Scheff S W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity [J]. *Ann Neurol*, 1990, 27 (5): 457-464.
- [75] 冯波, 胡鹏, 王蓉. 突触后致密区与突触可塑性 [J]. *首都医科大学学报*, 2010, 31 (1): 84-87.
- [76] Alex Bayés, Louie N van de Lagemaat, Mark O Collins, *et al.* Characterization of the proteome, disease and evolution of the human postsynaptic density [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14 (1): 19-21.
- [77] Holger Husi, Malcolm A Ward, Jyoti S Choudhary, *et al.* Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complex [J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3 (7): 661-669.



- [ 78 ] Fiorenzo Conti, Richard J Weinberg. Shaping excitation at glutamatergic synapses[ J ]. Trends Neurosci, 1999, 22(10): 451-458.
- [ 79 ] Franziska Geifzu, Daniel Partheir, Bianka Goetze, *et al.* Ocular dominance plasticity after stroke was preserved in PSD-95 knock out mice [ J ]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0149771.
- [ 80 ] Yohan D'Souza, Ahmed Elharram, Raquel Soon-Shiong, *et al.* Characterization of Aldh2,  $-/-$ , mice as an age-related model of cognitive impairment and Alzheimer's disease[ J ]. Molecular Brain, 2015, 8 (1): 27.
- [ 81 ] Indra A Lim, Michelle A Merrill, Chen Yu-cui, *et al.* Disruption of the NMDA receptor-PSD-95 interaction in hippocampal neurons with no obvious physiological short-term effect [ J ]. Neuropharmacology, 2003, 45 (6): 738-754.
- [ 82 ] Sheng M. The postsynaptic NMDA receptor-PSD-95 signaling complex in excitatory synapses of the brain [ J ]. J cell Sci, 2001, 114 (7): 1251-1252.
- [ 83 ] Fabrizio Gardoni, Schrama L H, Amer Kamal, *et al.* Hippocampal synaptic plasticity involves competition between  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II and postsynaptic density 95 for binding to the NR2A subunit of the NMDA receptor [ J ]. J Neurosci, 2001, 21 (5): 1501-1509.
- [ 84 ] El-Husseini A E D, Eric Schnell, Dane M Chetkovich, *et al.* PSD-95 involvement in maturation of excitatory synapses [ J ]. Science, 2000, 290 (5495): 1364-1368.
- [ 85 ] Flora Y Wong, Reshma Silas, Simon Hew, *et al.* Cerebral oxygenation is highly sensitive to blood pressure variability in sick preterm infants [ J ]. PLoS One, 2012, 7 (8): e43165.
- [ 86 ] Bliss T V, Collingridge G L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus [ J ]. Nature, 1993, 361 (6407): 31-39.
- [ 87 ] 张丹参, 薛贵平, 张力, 等. 脑室注射 N-甲基-D-门冬氨酸对小鼠学习记忆的影响[ J ]. 药理学报, 1993, (5): 321-325.
- [ 88 ] Jennifer K Forsyth, Peter Bachman, Daniel Mathalon, *et al.* Augmenting NMDA receptor signaling boosts experience-dependent neuroplasticity in the adult human brain [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112 (50): 15331-15336.
- [ 89 ] John H Krystal, Walid Abi-Saab, Edward Perry, *et al.* Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects [ J ]. Psychopharmacology (Berl), 2005, 179 (1): 303-309.
- [ 90 ] Hu Xiao-yu, Yang Jing-hua, Sun Ya-ling, *et al.* Lanthanum chloride impairs memory in rats by disturbing the glutamate-glutamine cycle and over-activating NMDA receptors [ J ]. Food Chem Toxicol, 2018, 113: 1-13.
- [ 91 ] Anat Biegon, Pamela A Fry, Charles M Paden, *et al.* Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and cognitive deficits [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101 (14): 5117-5122.
- [ 92 ] 周兰兰, 明亮, 马传庚. 老年学习记忆减退机制的研究进展[ J ]. 中国药理学通报, 2000, 16 (6): 621-624.
- [ 93 ] 苗建亭, 李柱一.  $\beta$ -淀粉样肽对大鼠学习记忆功能及脑胆碱乙酰转移酶和生长抑素表达的影响[ J ]. 中国神经科学杂志, 2003, 19 (1): 23-26.
- [ 94 ] 洪岸. 老年大鼠学习记忆减退的神经过敏基础[ J ]. 生理科学进展, 1995, 26 (3): 240-243.
- [ 95 ] Takeshi Kihara, Shun Shimohama. Alzheimer's disease and acetylcholine receptors [ J ]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2004, 64 (1): 99-105.
- [ 96 ] Barbara Ferry, James L McGaugh. Involvement of basolateral amygdala alpha 2-adrenoceptors in modulating consolidation of inhibitory avoidance memory [ J ]. Learn Mem, 2008, 15 (4): 238-243.
- [ 97 ] Benno Roozendaal, Jayme R McReynolds, James L McGaugh. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment [ J ]. J Neurosci, 2004, 24 (6): 1385-1392.
- [ 98 ] Andrew J Delaney, Petra Lyla Sedlak, Eleonora Autuori, *et al.* Synaptic NMDA receptors in basolateral amygdala principal neurons are triheteromeric proteins: physiological role of GluN2B subunits [ J ]. J Neurophysiol, 2013, 109 (5): 1391-1402.
- [ 99 ] Ryan T LaLumiere, Emmanuel Pizano, James L McGaugh. Intra-basolateral amygdala infusions of AP-5 impair or enhance retention of inhibitory avoidance depending on training conditions [ J ]. Neurobiol Learn Mem, 2004, 81 (1): 60-66.
- [ 100 ] Majid Jafari-Sabet. NMDA receptor antagonists antagonize the facilitatory effects of post-training intra-basolateral amygdala NMDA and physostigmine on passive avoidance

- learning [J]. *Eur J Pharma*, 2006, 529 (1-3): 122-128.
- [101] Efat Nazarinia, Ameneh Rezayof, Maryam Sardari, *et al.* Contribution of the basolateral amygdala NMDA and muscarinic receptors in rat's memory retrieval [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 139: 28-36.
- [102] 张均田. 老年性痴呆的发病机理及治疗策略[J]. *药学报*, 2000, 35 (8): 535-640.
- [103] 宣爱国, 龙大宏, 杨丹迪. BDNF和神经干细胞联用对老年痴呆鼠基底前脑胆碱能神经元和学习记忆力的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2005 (4): 37-43.
- [104] Bernard S, John L. N-methyl-D-aspartate-type receptors mediate striatal  $^3\text{H}$ -acetylcholine release evoked by excitatory amino acids [J]. *Nature*, 1982, 297 (3): 422-424.
- [105] Robbert Havekes, Ted Abel, Eddy A Van der Zee. The cholinergic system and neostriatal memory functions [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221 (2): 412-423.
- [106] Serena Deiana, Bettina Platt, Gernot Riedel. The cholinergic system and spatial learning [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221 (2): 389-411.
- [107] 刘青松, 何湘平, 刘传绩. 乙酰胆碱对培养大鼠皮层神经元兴奋性及抑制性突触电流的相反作用[J]. *生理学报*, 1996, 48 (4): 313-319.
- [108] Juan E Belforte, Veronika Zsiros, Elyse R Sklar, *et al.* Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes [J]. *Nature Neuroscience*, 2009, 13 (1): 76-83.
- [109] 黄喜, 陈慧英, 韦廷佳, 等. NMDA受体靶向拮抗剂的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2018, 49 (3): 212-216.
- [110] Deborah J Watson, Mariel R Herbert, Mark Stanton. NMDA receptor involvement in spatial delayed alternation in developing rats [J]. *Behav Neurosci*, 2009, 123 (1): 44-53.
- [111] Deborah J Watson, Mark E Stanton. Intrahippocampal administration of an NMDA-receptor antagonist impairs spatial discrimination reversal learning in weanling rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92 (1): 89-98.
- [112] 刘慧芬, 周文华, 谢小虎. NOS抑制剂和MK-801对吗啡依赖大鼠脊髓和脑干毒蕈碱型受体表达的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12 (1): 21-23.
- [113] Rodrigo A Cunha. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors [J]. *Neurochem Int*, 2001, 38 (2): 107-125.
- [114] Ana M Sebastiao, Joaquim A Ribeiro. Adenosine receptors and the central nervous system [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (193): 471-534.
- [115] Bertil B Fredholm, Chen Jiang-fan, Rodrigo A Cunha, *et al.* Adenosine and brain function [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2005, 63: 191-270.
- [116] 沈甫明, 楚正绪, 苏定冯. 腺苷的心血管作用. *药理学进展* [M]. 北京: 科学出版社, 2000, 54-60.
- [117] Greene R W, Haa H L. The electrophysiology of adenosine in the mammalian central nervous system [J]. *Prog Neurobiol*, 1991, 36 (4): 329-341.
- [118] M Lee Haselkorn, David Shellington, Edwin K Jackson, *et al.* Adenosine  $A_1$  receptor activation as a brake on the microglial response after experimental traumatic brain injury in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27 (5): 901-910.
- [119] Miao-Kun Sun, Xu Hui, Daniel Leon Alkon. Pharmacological protection of synaptic function spatial learning and memory from transient hypoxia in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300 (2): 408-416.
- [120] Grace S Pereira, Tadeu Mello e Souza, Elsa R C Vinade, *et al.* Blockade of adenosine  $A_1$  receptors in the posterior cingulate cortex facilitates memory in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 437 (3): 151-154.
- [121] Nelson Rebola, Rafael Lujan, Rodrigo A Cunha, *et al.* Adenosine  $A_2A$  receptors are essential for long-term potentiation of NMDA-EPSCs at hippocampal mossy fiber synapses [J]. *Neuron*, 2008, 57 (1): 121-134.
- [122] Tchekalarova J, Kambourova T, Georgiev V. Interaction of angiotensin II and III with  $A(1)$  receptor-related drugs in passive avoidance conditioning in rat [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 129 (1-2): 61-64.
- [123] Housman Homayoun, Simin Khavandgar, Mohammad Reza Zarrindast. Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on pentylenetetrazole-induced amnesia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 430 (2-3): 289-294.
- [124] Hauber W, Bareiss A. Facilitative effects of an adenosine  $A_1/A_2$  receptor blockade on spatial memory performance of rats: selective enhancement of reference memory retention during the light period [J]. *Behav Brain Res*, 2001, 118 (1): 43-52.
- [125] Keiichi Tabata, Kinzo Matsumoto, Yukihiisa Murakami, *et al.* Ameliorative effects of paeoniflorin, a major constituent of peony root, on adenosine  $A_1$  receptor-mediated impairment of passive avoidance performance and long-term potentiation in the hippocampus [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24 (5): 496-500.
- [126] Michael M Halassa, Cedrick Florian, Tommaso Fellin,



- et al.* Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss [J]. *Neuron*, 2009, 61(2):213-219.
- [127] Olney J W, Labruyere J, Wang G, *et al.* NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention [J]. *Science*, 1991, 254(3):1515-1518.
- [128] 张丹参, 任雷鸣. 腺苷 A<sub>1</sub> 受体阻断剂对学习记忆的影响及机制分析[J]. *药科学报*, 2003, 38(6):416-419.
- [129] 张丹参, 任雷鸣, 张力. 腺苷 A<sub>1</sub> 受体阻断剂对学习记忆的影响与胆碱能神经的关系[J]. *中国药科大学学报*, 2006, 37(1):63-66.
- [130] 张丹参, 任雷鸣, 张力. 腺苷 A<sub>1</sub> 受体阻断剂对大鼠海马 BDNF 蛋白表达及内质网的影响[J]. *中国药理学通报*, 2006, 2:212-215.
- [131] 张丹参, 任雷鸣, 张力. 腺苷 A<sub>1</sub> 受体和 NMDA 受体在海马齿状回突触传递活动中的关系[J]. *药科学报*, 2004, 39(4):245-249.
- [132] Naoe Okamura, Kenji Hashimoto, Eiji Shimizu, *et al.* Adenosine A(1) receptor agonists block the neuropathological changes in rat Retrosplenial cortex after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(3):544-550.
- [133] Assi A A. N6-cyclohexyladenosine and 3-(2-carboxypiperazine-4-yl)-1-propenyl-1-phosphonic acid enhance the effect of antiepileptic drugs against induced seizures in mice [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2001, 4(1):42-51.
- [134] Eero Castren, Hen Rene. Neuronal plasticity and antidepressant actions [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5):259-267.
- [135] Dimitri M Kullmann, Karri Lamsa. Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9):687-699.
- [136] Sam Cooke, Bliss T V P. Plasticity in the human central nervous system [J]. *Brain*, 2006, 129(7):1659-1673.
- [137] Elek Molnr. Long-term potentiation in cultured hippocampal neurons [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(5):506-513.
- [138] Hugo Vara Rivera, J Muñoz-Cuevas, Asun Colino. Age-dependent alterations of long-term synaptic plasticity in thyroid-deficient rats [J]. *Hippocampus*, 2003, 13(7):816-825.
- [139] 杨姝, 石玉秀. LTP 与 PTSD 发病机制的相关性及研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2011, 17(2):171-173.
- [140] Graham L Collingridge, Stephane Peineau, John G Howland, *et al.* Long-term depression in the CNS [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(7):459-473.
- [141] Ge Yuan, Dong Zhi-fang, Rosemary C Bagot, *et al.* Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(38):16697-16702.
- [142] 黄彦猷. N-甲基-D-门冬氨酸受体通道复合体[J]. *生理科学进展*, 1989, 20(1):67-69.
- [143] 张丹参, 张力, 张士善. 脯氨酸与学习记忆的关系[J]. *中国药理学通报*, 1990(5):280-281.
- [144] 董晓华, 张丹参. NMDA 受体对学习记忆影响的双向性[J]. *医学综述*, 2005, 11(7):603-604.
- [145] Clarke R Raymond, David R Ireland, Wickliffe C Abraham. NMDA receptor regulation by amyloid-beta dose not account for its inhibition of LTP in rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2003, 968(2):263-272.
- [146] 齐建国. *神经科学扩展* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011:258-263.
- [147] Maria Veronica Baez, Maria Victoria Oberholzer, Magali Cecilia Cercato, *et al.* NMDA receptor subunits in the adult rat hippocampus undergo similar changes after 5 minutes in an open field and after LTP induction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55244.
- [148] Wang Ya, Chen Ting-ting, Yuan Zi-hao, *et al.* Ras inhibitor S-trans, trans-farnesylthiosalicylic acid enhances spatial memory and hippocampal long-term potentiation via up-regulation of NMDA receptor [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 139:257-267.
- [149] 王晓鹏, 黄永杰, 王芳, 等. NMDA 受体及其亚基 NR2 与糖尿病认知功能障碍发病关系的研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2013, 34(12):149-152.
- [150] Magdalena Sanhueza, German Fernandez. CaMKII: A master functional and structural molecule in synaptic plasticity and memory [J]. *Novel Mechanisms of Memory*, 2016:43-66.
- [151] 张夏微, 张丹参. 雌激素和 Glu-NMDA 受体通路对学习记忆相关性的研究进展[J]. *神经药理学报*, 2011, 1(6):48-59.
- [152] Li C, Dong S, Wang H, *et al.* Microarray analysis of gene expression change in the brains of NR2B-induced memory-enhanced mice [J]. *Neuroscience*, 2011, 197:121-131.
- [153] Jakob von Engelhardt, Beril Doganci, Vidar Jensen, *et al.* Contribution of hippocampal and extra-hippocampal NR2B-containing NMDA receptors to performance on spatial learning tasks [J]. *Neuron*, 2008, 60(5):846-860.
- [154] Wang De-heng, Cui Zhen-zhong, Zeng Qing-wen, *et al.* Genetic enhancement of memory and long-term potentiation but not CA1 long-term depression in NR2B transgenic rats [J]. *PLoS One*, 2009, 4:e7486.

- [155] 陈谊,蔡文玮,盛净. 糖尿病模型大鼠认知功能障碍及海马N-甲基-D-天冬氨酸受体表达变化[J]. 实用医学杂志, 2010,26(17):3098-3101.
- [156] Matthew L Baum, Pradeep Kurup, Xu Jian, *et al.* A STEP forward in neural function and degeneration [J]. *Commun Integr Biol*, 2010, 3(5):419-422.
- [157] Surojit Paul, John A Connor. NR2B-NMDA receptor mediated increases in the intracellular  $Ca^{2+}$  concentration regulate the tyrosine phosphatase, STEP, and ERK MAP kinase signaling [J]. *J Neurochem*, 2010, 114(4):1107-1118.
- [158] Raik Röncke, Marina Mikhaylova, Sabine Röncke, *et al.* Early neuronal dysfunction by amyloid  $\beta$  oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12):2219-2228.
- [159] 刘志娟,吕佩源. 脑源性神经营养因子在突触可塑性中的作用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(2):185-188.
- [160] Jamie Peters, Laura M Dieppa-Perea, Loyda M Melendez, *et al.* Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF [J]. *Science*, 2010, 328(5983):1288-1290.
- [161] Emily G Waterhouse, An Juan-ji, Lauren L Orefice, *et al.* BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(41):14318-14330.
- [162] Wen-yu Tzeng, Chuang Jia-ying, Lin Li-ching, *et al.* Companions reverse stressor-induced decreases in neurogenesis and cocaine conditioning possibly by restoring BDNF and NGF levels in dentate gyrus [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(3):425-437.
- [163] Mila Roceri, Francesca Cirulli, Cassandra Pessina, *et al.* Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(7):708-714.
- [164] Sivasankaran Balaratnasingam, Aleksandar Janca. Brain Derived Neurotrophic Factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(1):116-124.
- [165] Pedro Bekinschtein, Martin Cammarota, Jorge H Medina. BDNF and memory processing [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76(Pt C):677-683.
- [166] Magdalena Miranda, Brianne A Kent, Juan Facundo Morici, *et al.* Molecular mechanisms in perirhinal cortex selectively necessary for discrimination of overlapping memories, but independent of memory persistence [J]. *eNeuro*, 2017, 4(5):0293-17.
- [167] Makoto Mizuno, Kiyofumi Yamada, He Jue, *et al.* Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation [J]. *Learn Mem*, 2003, 10(2):108-115.
- [168] Jonathan L Brigman, Michael Feyder, Lisa M Saksida, *et al.* Impaired discrimination learning in mice lacking the NMDA receptor NR2A subunit [J]. *Learn Mem*, 2008, 15(2):50-54.
- [169] Gareth R I Barker, E Clea Warburton, Timothy Koder, *et al.* The different effects on recognition memory of perirhinal kainate and NMDA glutamate receptor antagonism: Implications for underlying plasticity mechanisms [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(13):3561-3566.
- [170] Tsuyoshi Nakai, Taku Nagai, Motoki Tanaka, *et al.* Girdin phosphorylation is crucial for synaptic plasticity and memory: A potential role in the interaction of BDNF/TrkB/Akt signaling with NMDA receptor [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(45):14995-15008.
- [171] Makoto Mizuno, Kiyofumi Yamada, He Jue, *et al.* Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation [J]. *Learn Mem*, 2003, 10(2):108-115.
- [172] Drake C T, Milner T A, Patterson S L. Ultrastructural localization of full-length trkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(18):8009-8026.
- [173] 段金旗,马丽琼,刘远林,等. TERT基因转染BMSC血管性痴呆大鼠记忆功能及海马CA1区突触可塑性的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(10):1300-1303.
- [174] Magdalena Miranda, Kent Brianne A, Facundo Morici Juan, *et al.* NMDA receptors and BDNF are necessary for discrimination of overlapping spatial and non-spatial memories in perirhinal cortex and hippocampus [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 155:337-343.
- [175] Elhoucine Messaoudi, Shui-Wang Ying, Tambudzai Kanhema, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor triggers transcription-dependent, late phase long-term potentiation in vivo [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(17):7453-7461.
- [176] Joseph C Madara, Eric S Levine. Presynaptic and postsynaptic NMDA receptors mediate distinct effects of brain-derived neurotrophic factor on synaptic transmission [J]. *J Neurophysiol*, 2008, 100(6):3175-3184.
- [177] Margarida V Caldeira, Carlos V Melo, Daniela B Pereira, *et al.* BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in

- cultured hippocampal neurons [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 35(2): 208-219.
- [178] Yury Kovalchuk, Eric Hanse, Karl W Kafitz, *et al.* Postsynaptic induction of BDNF-mediated long-term potentiation [J]. *Science*, 2002, 295(5560): 1729-1734.
- [179] 窦超, 张敏, 赵源征, 等. 甲状腺激素 T3 对大鼠脑缺血再灌注损伤后 NGF 和 BDNF 表达的影响研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(15): 2030-2033.
- [180] Huang Y, Li Z, Nan G. Effect of hippocampal-NBP on BDNF and TrkB expression and neurological function of vascular dementia rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7673-7678.
- [181] 房德芳, 江山, 李小雷, 等. 丙泊酚抗 N-甲基-D-天冬氨酸毒性作用及其与脑源性神经营养因子表达的关系[J]. *重庆医学*, 2018, 47(29): 3752-3754.
- [182] Timothy W Bredy, Wu Hao, Cortney Crego, *et al.* Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear [J]. *Learn Mem*, 2007, 14(4): 268-276.
- [183] 徐芸, 孔宏, 宋倩, 等. 慢性应激对小鼠空间学习记忆功能及海马和前额叶皮层 BDNF 表达的影响[J]. *曲阜师范大学学报: 自然科学版*, 2009, 35(1): 85-89.
- [184] 吴晨, 赵晓东, 宦冉, 等. 慢性应激后小鼠空间学习记忆功能及脑内 BDNF 表达的变化[J]. *科技视界*, 2017(2): 40-41.
- [185] Rattiner L M, Davis M, French C T, *et al.* BDNF and TrkB receptor involvement in amygdala dependent fear conditioning [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(20): 4796-4806.
- [186] Jasvinder K Atwal, Bernard Massie, Freda D Miller, *et al.* The TrkB-Shc site signals neuronal survival and local axon growth via MEK and P13-kinase [J]. *Neuron*, 2000, 27(2): 265-277.
- [187] Huang Shu-hong, Wang Jue, Sui Wen-hai, *et al.* BDNF-dependent recycling facilitates TrkB translocation to postsynaptic density during LTP via a Rab11-dependent pathway [J]. *J of Neuroscience the Official J Society for Neuroscience*. 2013, 33(21): 9214-9230.
- [188] Lin Siang-Yo, Wu Kuo, Eric S Levine, *et al.* BDNF acutely increases tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor subunit 2B in cortical and hippocampal postsynaptic densities [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1998, 55(1): 20-27.
- [189] Margarida V Caldeira, Carlos V Melo, Daniela B Pereira, *et al.* BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 35(2): 208-219.
- [190] Makoto Mizuno, Kiyofumi Yamada, Ana Olariu, *et al.* Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(20): 7116-7121.
- [191] Meier P. Neurotrophins as synaptic modulators [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(1): 24-32.
- [192] Torkel Falkenberg, Abdul Mohammed, Bengt Henriksson, *et al.* Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment [J]. *Neurosci Lett*, 1992, 138(1): 153-156.
- [193] Susan L Patterson, Larry M Grover, Philip A Schwartzkroin, *et al.* Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs [J]. *Neuron*, 1992, 9(6): 1081-1088.
- [194] Martin Korte, Patrick Carroll, Eckhard Wolf, *et al.* Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(19): 8856-8860.
- [195] Martha L Escobar, Yazmin Figueroa-Guzmán, Andrea Gomez-Palacio-Schjetnan. In vivo insular cortex LTP induced by brain-derived neurotrophic factor [J]. *Brain Res*, 2003, 991(1-2): 274-279.
- [196] Lu Bai. BDNF and activity-dependent synaptic modulation [J]. *Learn Mem*, 2003, 10(2): 86-98.
- [197] Ana Luisa Carvalho, Margarida V Caldeira, Santos S D, *et al.* Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): S310-S324.
- [198] Ma Y L, Wang H L, Wu H C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs [J]. *Neuroscience*, 1998, 82(4): 957-967.
- [199] Elhoucine Messaoudi, Ying Shui-Wang, Tambudzai Kanhema, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor triggers transcription-dependent, late phase long-term potentiation in vivo [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(17): 7453-7461.
- [200] Rattiner L M, Davis M, Ressler K J. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning [J]. *Learn Mem*, 2004, 11(6): 727-731.
- [201] 李勇, 叶桂兰. LTP 研究进展(III)-LTP 和神经趋向因子[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2002, 2(5): 305-309.
- [202] Pascal Jourdain, Linda Bergersen, Khaleel Bhaukaurally, *et al.* Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(3): 331-339.



- [203] 邱瑜,陈红专,金正均. 谷氨酸的兴奋和氧化神经毒性及其机制的研究进展. 药理学进展[M]. 北京:科学出版社, 2001, 52-57.
- [204] Huang Yan-hua, Dwight E Bergles. Glutamate transporters bring competition to the synapse [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2004, 14 (3): 346-352.
- [205] Kinga Szydłowska, Michael Tymianski. Calcium, ischemia and excitotoxicity [J]. *Cell Calcium*, 2010, 47 (2): 122-129.
- [206] Marco Milanese, Tiziana Bonifacino, Simona Zappettini, *et al*. Glutamate release from astrocytic gliosomes under physiological and pathological conditions [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 85: 295-318.
- [207] James Vornov, Joseph T Coyle. Glutamate neurotoxicity and the inhibition of protein synthesis in the hippocampal slice [J]. *J Neurochem*, 1991, 56 (3): 996-1006.
- [208] Newell D W, Barth A, Papermaster V, *et al*. Glutamate and non-glutamate receptor mediated toxicity caused by oxygen and glucose deprivation in organotypic hippocampal cultures [J]. *J Neurosci*, 1995, 15 (11): 7702-7711.
- [209] Greene J G, J Timothy Greenamyre. Exacerbation of NMDA, AMPA and L-glutamate excitotoxicity by the succinate dehydrogenase inhibitor malonate [J]. *J Neurochem*, 1995, 64 (5): 2332-2338.
- [210] Gwag B J, Lobner D, Koh J Y, *et al*. Blockade of glutamate receptors unmasks neuronal apoptosis after oxygen-glucose deprivation in vitro [J]. *Neuroscience*, 1995, 68 (3): 615-619.
- [211] 邱瑜,陈红专,金正均. 谷氨酸神经细胞毒作用的新途径 - 谷氨酸 / 胱氨酸转运体介导机制 [J]. 中国药理学通报, 2000, 16 (3): 251-253.
- [212] Liu Ping, Zhen Yi-wen, King J, *et al*. Long-term changes in hippocampal N-methyl-D-aspartate receptor subunits following unilateral vestibular damage in rat [J]. *Neurosci*, 2003, 117 (4): 965-970.
- [213] 刘芳,严进,姜宗来. CNTF对NMDA引起大鼠海马神经元 NOS 活性改变的影响 [J]. 细胞生物学杂志, 2003, 25 (2): 113-115.
- [214] 曹江北,李云峰,米卫东. 丙泊酚对 N-甲基-D-天冬氨酸所致 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17 (3): 202-206.
- [215] Li J T, Zhao Y Y, Wang H L, *et al*. Long-term effects of neonatal exposure to MK-801 on recognition memory and excitatory-inhibitory balance in rat hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2015, 308: 134-143.
- [216] Nobuki Nakanishi, Tu Shi-chun, Yeonsook Shin, *et al*. Neuroprotection by the NR3A subunit of the NMDA receptor [J]. *Neurosci*, 2009, 29 (16): 5260-5265.
- [217] Robert Crozier, Bi Cai-xia, Han Yu R, *et al*. BDNF modulation of NMDA receptors is activity dependent [J]. *J Neurophysiol*, 2008, 100 (6): 3264-3274.
- [218] Karthik Bodhinathan, Ashok Kumar, Thomas C Foster. Intracellular redox state alters NMDA receptor response during aging through  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (5): 1914-1924.
- [219] Lu Cheng-wei, Lin Tzu-Yu, Wang Su-Jane. Memantine depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  entry and protein kinase C in rat cerebral cortex nerve terminals: an NMDA receptor-independent mechanism [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57 (2): 168-176.
- [220] Suvanish Kumar, Aswathi Gopalakrishnan, Naziroğlu M, *et al*. Calcium ion-the key player in cerebral ischemia [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21 (18): 2065-2075.
- [221] Lorella M Canzoniero, Alberto Granzotto, Dorothy M Turetsky, *et al*. nNOS(+) striatal neurons, a subpopulation spared in Huntington's Disease, possess functional NMDA receptors but fail to generate mitochondrial ROS in response to an excitotoxic challenge [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 112.
- [222] Chen Zhou-mou, Carolina Muscoli, Tim Doyle, *et al*. NMDA-receptor activation and nitroxidative regulation of the glutamatergic pathway during nociceptive processing [J]. *Pain*, 2010, 149 (1): 100-106.
- [223] Yukitoshi Izumi, Charles F Zorumski. Neuroprotective effects of pyruvate following NMDA-mediated excitotoxic insults in hippocampal slices [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 478 (3): 131-135.
- [224] Hu Zhen-yu, Bian Xi-ling, Liu Xiao-yan, *et al*. Honokiol protects brain against ischemia-reperfusion injury in rats through disrupting PSD95-nNOS interaction [J]. *Brain Res*, 2013, 1491: 204-212.
- [225] James A Dykens. Isolated cerebral and cerebellar mitochondria produce free radicals when exposed to elevated  $\text{CA}^{2+}$  and  $\text{Na}^{+}$ : implications for neurodegeneration [J]. *J Neurochem*, 1994, 63 (2): 584-591.
- [226] Yang Jian, Pek Lan Khong, Wang Yan-xin, *et al*. Manganese-enhanced MRI detection of neurodegeneration in neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury [J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59 (6): 1329-1339.
- [227] Aaron K Holley, Sanjit Kumar Dhar, Xu Yong, *et al*. Manganese superoxide dismutase: beyond life and death [J]. *Amino Acids*,

- 2012, 42(1):139-158.
- [228] Kee Dong Yoon, Suk Nam Kang, Ji-Yeong Bae, *et al.* Enhanced antioxidant and protective activities on retinal ganglion cells of carotenoids-overexpressing transgenic carrot [J]. *Curr Drug Target*, 2013, 14(9):999-1005.
- [229] Geoffroy Laumet, Chen Shao-rui, Pan Hui-lin. NMDA receptors and signaling in chronic neuropathic pain [M]. Springer, 2017:103-119.
- [230] Tang Bin, Ji Ya-ping, Richard J Trau. Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat [J]. *Pain*, 2008, 137(3):540-549.
- [231] 王佳敏, 郭怡菁. 自身免疫性脑炎相关抗体的研究进展 [J]. *东南大学学报:医学版*, 2018, 37(3):540-544.
- [232] Harry E Peery, Gregory S Day, Shannon Dunn, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12):863-872.
- [233] Chen Chu, Mattie Hardy, Zhang Jian, *et al.* Altered NMDA receptor trafficking contributes to sleep deprivation-induced hippocampal synaptic and cognitive impairments [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 340(2):435-440.
- [234] 罗海龙, 贾茜, 姜爱英, 等. N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断对大鼠海马神经元癫痫样放电模型泛连接蛋白-1表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(23):5752-5755.
- [235] 王海芳, 张钢, 张彦春, 等. 糖尿病小鼠认知功能障碍的NMDAR 机制研究 [J]. *河北医药*, 2018, 40(1):41-44.
- [236] Jasbeer Dhawan, Helene Benveniste, Marta Nawrocky, *et al.* Transient focal ischemia results in persistent and widespread neuroinflammation and loss of glutamate NMDA receptors [J]. *Neuroimage*, 2010, 51(2):599-605.
- [237] Tetsuya Abe, Shinji Matsumura, Tayo Katano, *et al.* Fyn kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr1472 is essential for maintenance of neuropathic pain [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(6):1445-1454.
- [238] Shih-Jen Tsai, Liu Hsiu-Chih, Liu Yun, *et al.* Association analysis for the genetic variants of the NMDA receptor subunit 2b and Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13(2):91-94.
- [239] Sungho Maeng, Carlos A Zarate. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2007, 9(6):467-474.
- [240] Cousins S L, Kenny A V, Stephenson F A. Delineation of additional PSD-95 binding domains with NMDA receptor NR2 subunits reveals differences between NR2A/PSD-95 and NR2B/PSD-95 association [J]. *Neuroscience*, 2009, 158(1):89-95.