

兴奋性氨基酸及其受体与转运体在抗癫痫药理学研究中的意义

廖玉芳*, 岳建农, 王淋丽, 李飞, 李娜, 邹泽[#](重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-4007-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.38

摘要 目的:综述兴奋性氨基酸(EAA)、兴奋性氨基酸受体(EAARs)及兴奋性氨基酸转运体(EAATs)在抗癫痫药理研究中的意义。方法:以“Excitatory amino acids”“Receptor”“Transporter”“Epilepsy”等为关键词,在PubMed数据库中检索2004—2014年的相关文献,归纳总结后,从EAA、EAARs、EAATs与癫痫发生发展的关系以及在抗癫痫药理研究中的意义进行综述。结果与结论:检索到相关文献150余条,其中有效文献40条。中枢神经系统EAA水平异常升高、EAATs低表达都可导致谷氨酸(Glu)含量增加,从而诱发癫痫;EAARs因受到不适当刺激而产生兴奋毒性,导致神经元细胞损伤或缺失也是癫痫发作原因之一。EAA和代谢型Glu受体(mGluRs)可能对癫痫的治疗提供新的思路并为研制理想治疗药物提供了有益的靶标。作用于mGluRs和EAATs的药物、调节第二类mGluRs和EAATs的基因或影响相应蛋白表达的药物应用于临床,将对癫痫的防治发挥积极作用。

关键词 兴奋性氨基酸;兴奋性氨基酸受体;兴奋性氨基酸转运体;癫痫

癫痫是一组以脑功能阵发性、暂时性紊乱为特征的综合征,反复发作且不可预测发病时间,为中枢神经系统(CNS)常见慢性病之一^[1]。近年,有关癫痫病理过程及治疗方法的研究均有较大进步。其病因学机制目前比较认同的是“失衡”假说,即细胞外以兴奋性氨基酸(EAA)为代表的兴奋性递质功能增强,或以抑制性氨基酸(IAA)为代表的抑制性递质的功能减弱,导致突触传递增强,致使神经元过度兴奋而出现细胞群异常放电,从而诱发癫痫的发生发展^[2]。为了阐明与EAA相关的癫痫病因学机制,笔者以“Excitatory amino acids”“Receptor”“Transporter”“Epilepsy”等为关键词,在PubMed数据库中检索2004—2014年的相关文献。共得到文献150余条,对其中40条有效文献归纳总结后就EAA、兴奋性氨基酸受体(EAARs)、兴奋性氨基酸转运体(EAATs)与癫痫发生发展的关系以及在抗癫痫药理研究中的意义作如下综述。

1 EAA在癫痫发生发展过程中的病理生理学意义

癫痫发病机制与兴奋/抑制功能失衡有关。神经系统中的EAA与IAA类神经递质的失衡与癫痫发作有密切联系,它们及其各自受体异常都能引起神经元异常放电,导致神经微环路出现紊乱,最终诱发癫痫。EAA主要包括谷氨酸(Glutamate, Glu)和天冬氨酸(Aspartame acid, Asp);IAA主要包括γ-氨基丁酸(γ-amino butyric acid, GABA)、甘氨酸(Glycine, Gly)、牛磺酸(Taurine, Tau)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)及α-氨基羟甲基噁唑丙酸(AMPA)等。在哺乳动物CNS中,EAA是含量最多、作用最强的兴奋性神经递质,主要贮存于突触前神经末梢,通过突触前Ca²⁺依赖型电压门控通道释放,作用于突触后膜的EAARs^[3]。EAA在CNS中参与了包括从快速突触传递到形成复杂的信号处理过程,如学习、记忆以及对伤害的反应等。

EAA水平异常升高与癫痫患者的过度兴奋有着密切联

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-79240186。E-mail:lyfz1229@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-79240186。E-mail:420820911@qq.com

系。细胞内外Glu大量堆积所导致的神经细胞过度兴奋是癫痫发作的生理基础,EAA对痫性放电过程的诱导、扩散及延迟起着主要作用^[4]。癫痫发作时EAA/IAA比值增大、Glu和Asp水平升高、大脑皮质和海马内的Glu免疫阳性反应神经元细胞数量增多^[5-6];海马区的GABA、Tau、NMDA及AMPA含量降低,神经元发生凋亡。这可能与EEA引起的兴奋性毒性有关^[7]。由于癫痫发作时神经元长时间处于过度兴奋状态,据报道中央颞叶性癫痫(MTLE)发作时海马齿状的全细胞电流明显增强^[8],同时观察到癫痫患者神经细胞外Glu水平有不同程度的升高^[9]。另有研究通过微量透析方式比较颞叶性癫痫(TLE)患者的硬化海马与非硬化海马细胞外Glu水平,发现发病前和发病时硬化海马细胞外Glu水平有所提高,尤其是在硬化海马区,且发病后细胞外Glu仍会维持在较高水平,反映出这些神经元过度兴奋与高水平Glu的依赖性^[10]。因此,下调Glu水平已成抗癫痫治疗中的重要研究方向。

2 EAATs在癫痫发生发展过程中的生理特性及生理学意义

细胞外缺乏EAA代谢系统,EAA的灭活主要依赖EAATs的摄取,进入细胞后在EAA灭活酶作用下被灭活。在这个过程中,EAATs起着关键作用,根据转运体的底物特异性和动力学特性,目前已经确定的EAATs有5种亚型,即EAAT1、EAAT2、EAAT3、EAAT4和EAAT5^[11]。EAATs亚型之间有50%~60%的同源性,且EAATs与来自于相同基因家族的ASC转运体间具有30%~40%的同源性^[12]。EAATs是一种位于细胞膜上的糖蛋白。在CNS中,神经元细胞膜和胶质细胞膜上都含有EAATs,而在EAATs亚型中EAAT1和EAAT2是主要的神经胶质细胞转运体,参与了前脑内超过90%的Glu的摄取^[13];并且EAAT2还参与了脑内以及突触中Glu的摄取,摄取Glu是EAAT2的主要生理作用^[14]。此外,还有EAAT3、EAAT4神经元转运体以及主要分布于视网膜上的EAAT5,它们均发挥着不同程度的摄取转运Glu的作用。

EAA的转运异常会致使突触间隙内的EAA迅速聚集,不断激活EAARs。过度激活EAARs可促使神经元受到病理损

害,并导致一系列神经性紊乱。EAA的摄取是借助EAATs利用跨膜电化学梯度作为驱动力进行的,运转由钠、钾、氢氧根的离子梯度驱动力的推动进行的。Glu的再摄取速率很高,通过Glu同离子梯度的耦联作用,EAAT1能够逆1 000倍的浓度差转运Glu,Glu经转运体再摄取进入星形细胞后迅速转化为无兴奋活性的谷氨酸^[15]。一旦再摄取受抑制,如当癫痫发作时,离子梯度或膜效能降低,EAATs则通过钙依赖方式将Glu运出并释放到胞外间隙中,使胞外Glu大量蓄积,从而过度激活谷氨酸受体(GluRs),引起兴奋毒性,加重癫痫发作^[16]。

EAATs低表达与癫痫发生密切相关。敲除EAAT2的大鼠脑切片显示,细胞外Glu含量增加并出现自发性癫痫,由此确定了EAATs的功能缺失与癫痫的因果关系;在癫痫模型动物中还显示出EAAT1和谷氨酸转运体1(GLT-1)mRNA和蛋白质水平的降低,但EAAT3变化不明显^[17]。人体试验的报道不多见,仅有少量有关癫痫转运体的报道^[18]。通过原位杂交和Western blot技术对TLE患者海马和颞叶皮质的EAAT1和GLT-1表达的研究显示,同正常对照组比没有发现EAAT1和GLT-1 mRNA和蛋白表达增加,却观察到神经元缺失区的EAAT3表达增加^[19]。对海马硬化和海马非硬化及正常对照组的比较研究时观察到硬化海马中EAAT1-IR和GLT-1-IR明显减少,同时伴有这2种转运体的mRNA水平的降低;而在海马硬化组的对应区域中(颗粒细胞层和菌丝层)观察到神经元EAAT3蛋白水平的升高^[20]。免疫组化和定量Western blot的研究没有发现MTLE与非MTLE在GLT-1表达上存在差异^[21]。

中枢神经紊乱与EAATs对Glu的吸收能力降低或潜在的功能障碍及EAATs表达下调有密切联系^[22]。多种退行性神经性疾病,如癫痫、肌萎缩、阿尔茨海默病、帕金森综合征等均与Glu运转紊乱有关。

3 EAARs在癫痫研究中的重要意义

L-Glu是最丰富的兴奋性神经递质,介导哺乳动物体内主要的兴奋途径,通常也被称为EAA,应答于L-Glu的受体称为EAARs^[23]。EAARs分为两大类:一类为离子型受体(iGluRs),包括N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、海人藻酸受体(KAR)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑受体(AMPA),它们与离子通道偶联,形成受体-离子通道复合物,介导快信号传递;另一类为代谢型受体(mGluRs),与膜内G蛋白偶联,这些受体被激活后通过G蛋白效应酶、脑内第二信使等组成的信号转导系统起作用,产生较缓慢的生理反应^[24]。生理状态下,EAARs仅会处于短暂的激活状态;而在某些病理条件下,不适当地刺激EAARs会以兴奋毒性的方式导致神经元细胞损伤或缺失^[25]。

兴奋毒性与多种神经性病变的病理生理学有关,包括阿尔茨海默病、舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、癫痫、焦虑症等。其中癫痫被看作是EAA能突触传递过量所引起的神经紊乱,给予大量Glu或iGluRs激活剂时可诱发癫痫模型动物惊厥发作并引起大脑皮层及海马组织切片的癫痫样改变^[26]。由于Glu能神经信号在癫痫病理生理学中具有重要意义,早期有关癫痫治疗的尝试都是针对iGluRs展开的,并且发现较多iGluRs阻滞药在很多动物模型中能有效缓解癫痫发作,但这些药物有着包括运动、认知障碍等多种副作用而未能成功应用于临

床^[27]。随着mGluRs的发现,针对GluRs的癫痫治疗方案重新受到人们的关注。mGluRs的一个优点在于它们不负责传递快速突触反应,在突触释放中也很少处于活化状态^[28]。mGluRs出现在外部被激活的区域并起到调节作用,并且仅在神经元被高度活化的条件下才表现出活性^[29]。此外,鉴于mGluRs的G蛋白和第二信使的本质,其能比iGluRs产生更持久的效应^[30]。由于mGluRs被活化后,仍能够调节Glu释放,使得mGluRs成为值得关注的治疗靶点。

mGluRs是G蛋白偶联受体,迄今已克隆出8个亚型,分别命名为mGluR1~mGluR8。根据氨基酸序列的同源性、信号转导机制及生理特性,将mGluRs分为三类^[31]:第一类包含mGluR1和mGluR5;第二类包含mGluR2和mGluR3;第三类包含mGluR4、mGluR6、mGluR7和mGluR8。组内mGluR的氨基酸序列约有70%的同源性,不同组间仅有45%的同源性。许多试验表明,第三类mGluRs的活性主要表现为兴奋性神经毒性,与癫痫的启动、传播、维持及迟发性神经死亡有关。海马内注射高剂量或体循环给予第一类mGluRs激动药均可以导致大鼠惊厥发作及海马CA1、CA3区锥体细胞丢失^[32]。第一类mGluRs激动药诱发癫痫的可能机制为:(1)激活磷脂酶C、促使磷酸肌醇水解、促进胞内Ca²⁺释放、增加胞浆内Ca²⁺浓度,导致突触后的兴奋性毒性损伤;增加突触前Glu释放,引起突触间隙的Glu累积,导致癫痫发作。(2)通过调节第一类mGluR活动,增强NMDA的毒性作用。(3)促进癫痫发生相关的蛋白和一氧化氮合成。第一类mGluRs阻滞药具有一定的调节痉挛、抗惊厥的作用,但由于它们会长时程阻滞小脑运动功能,导致运动功能障碍,故限制了第一类mGluRs阻滞药的开发潜力^[33]。

激动第二类mGluRs可产生抗癫痫作用。第二类mGluRs激动药可显著提高癫痫发作阈值,有效抑制癫痫发作程度,作用机制与抑制神经元去极化导致的Glu释放有关。第二类mGluRs激动药可作为过度活跃的Glu能突触前膜的选择性抑制药,并用于抗癫痫研究。在活化区域外出现第二类mGluRs则可能需要更高的Glu浓度,如癫痫发作中的受体活化过程。因此,第二类mGluRs激动药不易阻滞必要的突触传递,而对于各型癫痫均显示出确切的治疗潜力,使得第二类mGluRs成为最有开发潜力的靶点,然而目前发现的有活性的第二类mGluRs激动药都不理想。在单纯激动药研究遇到困难时,研究者把mGluRs的调节药作为重要研究对象,合成的mGluR2的正变构调节药,只有在mGluR2激活药或Glu存在时才能发挥调节作用,并对mGluR2有特异性^[34]。当突触与mGluR2正变构调节药结合后,mGluR2功能增强,阻止癫痫发作。此外,mGluR2除可作为癫痫调节靶点外,还与其他CNS疾病相关,如焦虑、帕金森病和疼痛等^[35]。

激活第三类mGluRs后通过阻滞持续活化区持续性的突触活动,在药理作用上可减轻癫痫大发作,但对小发作不仅无效反而会加重发作程度。由于缺乏第三类mGluRs特异激动药,使得目前仍无法全面评估其效能。研究还发现,第三类mGluRs激动药可增加皮层神经元自发性活动,可能干扰对因皮层神经元过度兴奋引起的疾病的治疗。显然,还有待于开发高选择性的mGluRs激动药和阻滞药以便我们更深入地研

究 mGluRs。

4 EAATs 对癫痫治疗和新药开发的指导意义

癫痫治疗仍以控制癫痫发作为主要目标。由于此病具有长期性、反复性等特征,多数患者需终身服药,治疗的目标仍在于减少或防止癫痫发作。据不完全统计,仍有 20%~25% 的患者难以用药物控制其反复发作。因此,在控制癫痫发作的同时控制癫痫敏感性的形成,使得降低难治性癫痫发作次数并最终完全控制成为可能。

对 CNS 中 EAATs 的研究始于 20 世纪 80 年代,早期研究主要通过定量测定转运体转运同位素标记底物的能力,确定了 Na⁺-K⁺ 依赖性转运体的动力学特性。而近年的研究则集中在高选择性转运体抑制剂的研发上。现有转运体抑制剂皆属于 α -氨基酸类,其 α -羧基与第 2 个酸性基团间通常隔有 2~4 个碳原子。目前,通过对几种含有 3~5 个环结构的 Glu 类似物的合成和药理学研究,发现了系列有价值的新型高效的 EAAT1 抑制剂,包括 L-CCG-III、L-反式-2,4-PDC、反式-ACBD 和 L-抗式-吡啶-MPDC^[36]。这些抑制剂由于构象变化小,所以对转运体的选择性明显提高,与传统抑制剂相比,它与 GluRs 几乎没有交叉反应,从而显著降低了兴奋毒性对神经元的损伤。

早期研究发现转运体抑制剂能增强 EAA 的神经毒性症状,长期应用转运体抑制剂时,可诱发运动神经元病变^[37]。由此可以看出,研究转运体功能的异常与癫痫发病机制的关系具有十分重要的意义。在未来,对转运体亚型选择性强效抑制剂的开发是一个主要目标,尽管一些已知的化合物如海人藻酸、L- α -氨基乙酸等提供了有关提高特异性的思路,但是还需要明确现有转运体与 CNS 中观察到的转运体的转运特性之间的关系。但随着强选择性抑制剂的出现使得观察 CNS 各转运体亚型在维持 Glu 的正常传递、保护神经元免受 Glu 毒性影响中的作用变得更加方便。

体液中一些细胞因子和生长因子可以调节或修饰 EAAT1 的功能。细胞培养发现蛋白激酶 C 可以增强 EAAT2 和 EAAT3 的活性^[38]。此外,一些外源性物质,如乙醇可以增强 EAAT3 的功能, β -内酰胺类抗生素可以增加 GLT1 蛋白的表达和功能、促进对 Glu 的摄取,该过程中蛋白激酶 C 和磷脂酰激酶 3 发挥了重要作用^[39]。Glu 合成酶水平的下调会影响 EAAT2 蛋白表达的水平,而通过这些方法可降低细胞间隙 Glu、Asp 含量,使得神经元免受兴奋性毒性的损害,从而控制癫痫的反复发作,这为研制抗癫痫药物提供了崭新的思路和依据^[40]。

5 结语

EAATs 和第二类 mGluRs 可能对癫痫的治疗提供了新的思路,并为研制理想治疗药物提供了有益的靶标。可以设想,如果将作用于第二类 mGluRs 和 EAATs 的药物、调节第二类 mGluRs 和 EAATs 的基因或者影响相应蛋白表达的药物应用于临床,将对癫痫的防治发挥积极的作用。然而第二类 mGluRs 和 EAATs 在癫痫发生及其敏感性形成中的机制还不十分清楚,有待于进一步对癫痫发生及发展的细胞和分子机制的深入研究。

参考文献

[1] Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain [J].

Prog Neurobiol, 2004, 73(1):1.

[2] Jefferys JG. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures[J]. *Seizure*, 2010, 19(10):638.

[3] Bowens NH, Dohare P, Kuo YH, et al. DCPIB, the proposed selective blocker of volume-regulated anion channels, inhibits several glutamate transport pathways in glial cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(1):22.

[4] Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target[J]. *Epilepsy Curr*, 2011, 11(2):56.

[5] Gong KR, Cao FL, He Y, et al. Enhanced excitatory and reduced inhibitory synaptic transmission contribute to persistent pain-induced neuronal hyper-responsiveness in anterior cingulate cortex[J]. *Neuroscience*, 2010, 171(4):1314.

[6] Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, et al. Glutamatesystem, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2013, 38(1):6.

[7] Sirvanci S, Meshul CK, Onat F, et al. Glutamate and GABA immunocytochemical electron microscopy in the hippocampal dentate gyrus of normal and genetic absence epilepsy rats[J]. *Brain Res*, 2005, 1053(1/2):108.

[8] Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3):405.

[9] Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(7):1270.

[10] Kandratavicius L, Rosa-Neto P, Monteiro MR, et al. Distinct increased metabotropic glutamate receptor type 5 (mGluR5) in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis[J]. *Hippocampus*, 2013, 23(12):1212.

[11] Michalski D, Härtig W, Krügel K, et al. Region-specific expression of vesicular glutamate and GABA transporters under various ischaemic conditions in mouse forebrain and retina[J]. *Neuroscience*, 2013, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.046.

[12] Hediger MA, Clémenton B, Burrier RE, et al. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3):95.

[13] Huang K, Kang MH, Askew C, et al. Palmitoylation and function of glial glutamate transporter-1 is reduced in the YAC128 mouse model of Huntington disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(1):207.

[14] Zhou Y, Wang X, Tzingounis AV, et al. EAAT2 (GLT-1; slc1a2) glutamate transporters reconstituted in liposomes argues against heteroexchange being substantially faster than net uptake[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40):13472.

- [15] Grewer C, Gameiro A, Zhang Z, *et al.* Glutamate forward and reverse transport: from molecular mechanism to transporter-mediated release after ischemia[J]. *Iubmb Life*, 2008,60(9):609.
- [16] Kim K, Lee SG, Kegelman TP, *et al.* Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics[J]. *J Cell Physiol*, 2011,226(10):2484.
- [17] Kanamori K, Ross BD. Electrographic seizures are significantly reduced by in vivo inhibition of neuronal uptake of extracellular glutamate in rat hippocampus[J]. *Epilepsy Res*, 2013,107(1/2):20.
- [18] Curia G, Lucchi C, Vinet J, *et al.* Pathophysiology of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic?[J]. *Curr Med Chem*, 2014,21(6):663.
- [19] Norwood BA, Bumanglag AV, Osculati F, *et al.* Classic hippocampal sclerosis and hippocampal-onset epilepsy produced by a single "cryptic" episode of focal hippocampal excitation in awake rats[J]. *J Comp Neurol*, 2010,518(16):3381.
- [20] Shan D, Lucas EK, Drummond JB, *et al.* Abnormal expression of glutamate transporters in temporal lobe areas in elderly patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2013,144(1/2/3):1.
- [21] Lee DJ, Hsu MS, Seldin MM, *et al.* Decreased expression of the glial water channel aquaporin-4 in the intrahippocampal kainic acid model of epileptogenesis[J]. *Exp Neurol*, 2012,235(1):246.
- [22] Eid T, Behar K, Dhaher R, *et al.* Roles of glutamate synthetase inhibition in epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2012,37(11):2339.
- [23] Zhou Y, Waanders LF, Holmseth S, *et al.* Proteome analysis and conditional deletion of the EAAT2 glutamate transporter provide evidence against a role of EAAT2 in pancreatic insulin secretion in mice[J]. *J Biol Chem*, 2014,289(3):1329.
- [24] Fernandes HB, Catches JS, Petralia RS, *et al.* High affinity kainate receptor subunits are necessary for ionotropic but not metabotropic signaling[J]. *Neuron*, 2009,63(6):818.
- [25] Yeo M, Berglund K, Hanna M, *et al.* Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013,110(11):4315.
- [26] Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, *et al.* Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2008,78(2/3):102.
- [27] Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011108.145533.
- [28] Byrnes KR, Loane DJ, Faden AI. Metabotropic glutamate receptors as targets for multipotential treatment of neurological disorders[J]. *Neurotherapeutics*, 2009,6(1):94.
- [29] Upreti C, Zhang XL, Alford S, *et al.* Role of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the induction of long-term synaptic plasticity of vesicular release[J]. *Neuropharmacology*, 2013, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.004.
- [30] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, *et al.* Therapeutic promise and principles: metabotropic glutamate receptors [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2008,1(1):1.
- [31] Copeland CS, Neale SA, Salt TE. Positive allosteric modulation reveals a specific role for mGlu2 receptors in sensory processing in the thalamus[J]. *J Physiol*, 2012,590(4):937.
- [32] Pinkerton AB, Vernier JM, Schaffhauser H, *et al.* Phenyl-tetrazolyl acetophenones: discovery of positive allosteric potentiators for the metabotropic glutamate 2 receptor[J]. *J Med Chem*, 2004,47(18):4595.
- [33] Kalin NH, Shelton SE, Fox AS, *et al.* Brain regions associated with the expression and contextual regulation of anxiety in primates[J]. *Biol Psychiatry*, 2005,58(10):796.
- [34] Beart PM, O'Shea RD. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement[J]. *Br J Pharmacol*, 2007,150(1):5.
- [35] Callender R, Gameiro A, Pinto A, *et al.* Mechanism of inhibition of the glutamate transporter EAAC1 by the conformationally constrained glutamate analogue (+)-HIP-B [J]. *Biochemistry*, 2012,51(27):5486.
- [36] Chong W, Kim SN, Han SK, *et al.* Low non-NMDA receptor current density as possible protection mechanism from neurotoxicity of circulating glutamate on subfornical organ neurons in rats[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015,19(2):177.
- [37] Nie H, Weng HR. Impaired glial glutamate uptake induces extrasynaptic glutamate spillover in the spinal sensory synapses of neuropathic rats[J]. *J Neurophysiol*, 2010,103(5):2570.
- [38] Ferreira JC, Mochly-Rosen D, Boutjdir M. Regulation of cardiac excitability by protein kinase C isozymes[J]. *Front Biosci; Schol Ed*, 2012,4(2):532.
- [39] Zareian M, Ebrahimpour A, Bakar FA, *et al.* A glutamic acid-producing lactic acid bacteria isolated from Malaysian fermented foods[J]. *Int J Mol Sci*, 2012,13(5):5482.
- [40] Vanderhel WS, Notenboom RG, Bos IW, *et al.* Reduced glutamate synthetase in hippocampal areas with neuron loss in temporal lobe epilepsy[J]. *Neurology*, 2005,64(2):326.

(收稿日期:2015-05-18 修回日期:2015-06-08)

(编辑:林 静)