

兴奋性氨基酸与缺血性脑卒中的研究进展

王杜君^{1,2}, 赵立波^{1,2*}

¹重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆

²重庆市脑血管病研究重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月13日; 发布日期: 2024年5月20日

摘要

卒中是全球第二大死亡原因, 在我国也是导致成人残疾、死亡的首要疾病, 其中最常见的卒中类型是急性缺血性脑卒中。缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)是由血管内血栓形成或栓塞引起脑血流中断, 使脑血流灌注下降, 主要是以突然起病、局灶性神经功能缺损为特点的急性脑血管疾病。越来越多的研究表明, 代谢紊乱与IS的发生、发展密切相关。有研究结果表明, 兴奋性氨基酸代谢途径异常与IS的发生、发展密切相关。本综述探讨了兴奋性氨基酸在IS中的进展, 强调了其在缺血性卒中的病理生理机制及目前作为潜在治疗靶点的可能性, 并为进一步研究提供参考, 对兴奋性氨基酸与缺血性脑卒中进行综述。

关键词

缺血性脑卒中, 兴奋性氨基酸, 代谢组学, 研究进展

Research Progress of Excitatory Amino Acids and Ischemic Stroke

Dujun Wang^{1,2}, Libo Zhao^{1,2*}

¹Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Cerebrovascular Disease Research, Chongqing

Received: Apr. 16th, 2024; accepted: May 13th, 2024; published: May 20th, 2024

Abstract

Stroke is the second leading cause of death worldwide and the leading cause of disability and death in adults in China, with the most common type of stroke being acute ischemic stroke. Ischemic stroke (IS) is an acute cerebrovascular disease characterized mainly by sudden onset and focal neurological deficits due to interruption of cerebral blood flow caused by intravascular thrombosis or embolism,

*通讯作者。

resulting in decreased cerebral perfusion. More and more studies have shown that metabolic disorders are closely related to the onset and progress of IS. Studies have shown that the abnormal excitatory amino acid metabolic pathway is closely related to the occurrence and development of IS. In this review, we discuss the progress of excitatory amino acids in IS, highlight the pathophysiological mechanism of excitatory amino acids in ischemic stroke and the possibility of their being potential therapeutic targets at present, and provide reference for further research.

Keywords

Ischemic Stroke, Excitatory Amino Acid, Metabolomics, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

脑卒中, 是一种发病率高、死亡率高、致残率高、复发率高的严重疾病, 同时也是全球第二大死亡原因[1]。据相关数据显示, 脑卒中是造成我国寿命年损失的主要病因, 其中缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)约占 70% [2] [3] [4]。IS 是由于血管内血栓形成或栓塞而导致脑血流中断, 使脑血流灌注下降, 进而缺血、缺氧导致细胞离子平衡破坏、代谢紊乱和蛋白质合成减少, 继而诱发一系列的病理生理过程, 如梗死区域周围去极化、兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡和血脑屏障破坏, 最终上述反应共同作用导致神经元损伤及死亡[5]。近年来研究发现, 中枢神经系统突触和突触外空间中积聚过量的兴奋性氨基酸, 从而导致神经元过度兴奋及死亡, 这一过程被称为“兴奋性毒性作用”[6]。本文就兴奋性氨基酸与缺血性脑卒中进展的重要机制, 以及兴奋性氨基酸在缺血性卒中的治疗作用进行探讨, 为缺血性卒中的诊疗及治疗提供新的思考。

2. 兴奋性氨基酸及其受体

2.1. 兴奋性氨基酸概述

兴奋性氨基酸(Excitatory amino acid, EAA), 主要包括谷氨酸(Glutamate, Glu)和天冬氨酸(Aspartic acid, Asp), 在 Curtis 和 Watkins 的经典研究中首次被确定为中枢神经系统(CNS)中兴奋性突触的主要神经递质[7]。大脑中高浓度谷氨酸盐于 20 世纪 30 年代首次被发现, 但当时它主要被认为是中枢神经系统的能量来源, 其主要存在细胞质和线粒体室中, 直到 1984 年, Glu 才被完全确认为是哺乳动物中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质; Glu 通过激活突触后受体导致神经元快速兴奋, 其可对神经元的结构和功能产生持久影响, 且在哺乳动物中枢神经系统中介导兴奋性信号的传导, 影响正常大脑的功能, 其中包括认知、记忆和学习、细胞迁移、分化和 CNS 发育过程中的死亡[8] [9] [10]。Asp 与 Glu 的病理生理机制相似, 通过激活突触后膜受体介导各种神经元活动, 包括视觉生理学、神经形成、学习和记忆过程等[11], 同时可作为神经肽共递质, 通过释放 Glu 或氨基丁酸(GABA)作为其主要递质[12]。Glu、Asp 在缺血性脑病等神经系统疾病中起至关重要的作用[10], 目前对于 Glu 的研究较多, 而 Asp 的研究较少。其中, Glu 在脑内的含量最丰富, 由于 Glu 不能穿过血脑屏障, 正常脑组织 Glu、Asp 的合成主要是神经元和神经胶质细胞中糖酵解和三羧酸循环产生的 α -酮戊二酸和草酰乙酸, Glu 通过谷氨酸脱氢酶(GDH)催化氨或谷氨酰胺酶(GLS)催化谷氨酰胺进行合成[13], 而目前 Asp 生物合成途径在大脑中主要是依赖于天门冬氨酸转

氨酶反应, 草酰乙酸通过结合谷氨酸转移的一个氨基而形成 Asp [14]。在正常机体条件下, Glu 在神经元内被摄取、聚集并储存于囊泡内, 当神经元去极化时, 囊泡中的谷氨酸以 Ca^{2+} 依赖的方式释放到突触间隙中, 激活突触后膜不同类型的 Glu 受体, 完成兴奋性突触传递及生理作用[15]。从突触前神经末梢释放到突触间隙的谷氨酸迅速被兴奋性氨基酸转运体(EAATs)摄取进入神经元和星形胶质细胞而被迅速灭活。其中, 在星形胶质细胞的 EAAT 是承担大部分谷氨酸清除的主要力量, 促进了星形胶质细胞内谷氨酸的代谢[16]。在 EAAT 介导下摄取进入星形胶质细胞或神经元的谷氨酸, 在谷氨酰胺合成酶(GS)的作用下转化为谷氨酰胺(Gln), 合成的谷氨酰胺通过星形细胞钠偶联中性氨基酸转运体(SNATs)移出细胞, 后被谷氨酰胺转运蛋白转移进入神经元, 并由磷酸化激活的谷氨酰胺酶(GLS)催化脱氨产生谷氨酸, 这就是所谓的“谷氨酸 - 谷氨酰胺循环” [14] [16]。正常生理条件下, Glu 在神经元、囊泡和细胞外液中的浓度分别为 10 mmol/L、100 mmol/L 和 1 $\mu\text{mol/L}$ [17] [18]。病理情况下, 过量的细胞外 Glu 积累, 高浓度的谷氨酸可诱导过度刺激离子性谷氨酸受体和细胞内钙超载引发有害的级联反应, 引起兴奋毒性现象, 即兴奋性毒性作用, 导致神经元损伤和细胞死亡[19] [20]。

2.2. 兴奋性氨基酸受体

目前研究发现, 兴奋性氨基酸的受体主要分 2 大类, 主要为离子型受体(iGluRs)和代谢型受体(mGluRs)。iGluRs 是配体门控离子通道, 可允许 Na^+ 和 Ca^{2+} 通过, 包括 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体、N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体和红藻氨酸(kainate, KA) 受体[21]。AMPA、NMDA 和 KA 受体之间的生理作用和功能特性存在显著差异。其中, N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)是一种由 NR1 到 NR3 亚基组成的异四聚体, 分别 NR1、NR2 (NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D)、NR3 (NR3A 和 NR3B) [22], 主要于大脑皮层的海马区丰富表达, 主要参与学习和记忆相关、控制发育过程中的神经元结构及突触可塑性等生理作用。在正常生理条件下, 认为 NMDARs 被 Mg^{2+} 电压依赖阻滞, 但目前对于 Mg^{2+} 的作用机制仍然存在相关争议, 有相关研究认为 Mg^{2+} 对流经空隙的电流具有强烈抑制作用, 使 NMDAR 诱导的去极化最小化[23], 而非通常认为的“阻滞”作用, 还需进一步研究[24]。在病理条件下, NMDARs 在过度激活的状态下, 钙离子介导的离子通道被激活, 从而导致神经元兴奋毒性、细胞凋亡和细胞死亡[25]。AMPA 受体是由四种亚基 GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 组成的四聚体, 在哺乳动物大脑的快速兴奋性突触传递中起关键作用, 由神经递质谷氨酸激活, 与学习、记忆功能相关, 其主要在中枢神经系统的神经元和胶质细胞中表达。例如, GluA1、GluA2 主要在前脑分布, 包括海马、大脑新皮层[20]。其中, GluA2 亚基是 AMPA 受体钙渗透性的决定因素, 含有 GluA2 的钙透性 AMPA 受体主要在兴奋性神经元中表达, 而缺乏 GluA2 亚基的 AMPA 受体主要在抑制性神经元表达[6] [26]。目前研究发现, AMPA 受体和 NMDA 受体属于同一个超家族, 与 NMDA 受体约有 25% 的同源性[10]。KA 受体由 Glu5、Glu6、Glu7、KA1、KA2 五种亚基组成, 具有与 AMPA 受体相似的特性, 主要分布在海马区、脑皮质区和小脑部位[27]。

代谢性受体(mGluRs), 又称为 delta 受体, 是由神经递质激活的 G 蛋白偶联受体家族, 通过 G 蛋白信号级联控制细胞, 主要包括 mGluR1 到 mGluR8 类型, 目前研究根据其序列同源性、G 蛋白偶联性和配体选择性可将 mGluRs 分为三组, I 组包括 mGluR1 和 mGluR5; II 组包括 mGluR2 和 mGluR3; III 组包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8 [28]。mGluRs 主要在突触传递和可塑性起关键作用, 在中枢神经系统和周围神经系统均有分布, 主要表达于突触间隙的神经元和胶质细胞[29]。I 组中的 mGluR1 和 mGluR5, 在中枢神经系统中呈异质性表达, 在对认知、强化学习和动机至关重要的区域高度表达, 例如伏隔核、海马体、内侧前额叶皮层和丘脑[30]。II 组中的 mGluR2 和 mGluR3, 在整个神经系统中表达, 尤其在动机、学习和记忆的大脑中心区域高度表达。III 组中的 mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8 在

中枢神经系统和周围神经系统中分布存在差异性表达, mGluR4 和 mGluR8 亚型在大脑中表达, mGluR4 主要存在于小脑, 但也有相关文献报道在大脑皮层、纹状体、嗅球、桥脑核、侧隔、海马、丘脑核和背角均发现 mGluR4 的表达; mGluR8 主要表达于突触前的海马体、小脑、嗅球和皮质区; mGluR7 在整个大脑中广泛表达, 但 mGluR6 仅仅在视网膜中表达[31]。研究表明, mGluRs 可分别介导突触前膜和突触后膜的神经电活动及生理作用, 从而发挥谷氨酸的双向作用。I 组的 mGluR 受体在突触后膜通过激活磷脂酶 C (PLC) 导致 iCa^{2+} 增加, 增加突触后膜的兴奋性, 导致神经元进一步损伤; 而 II 组和 III 组 mGluRs 在突触前表达, 可减少谷氨酸的信号传递, 抑制神经递质的释放和神经元的兴奋性, 因此, 在目前的研究中表明具有神经保护作用[32]。

在正常机体状态下, 谷氨酸通过不断摄取、循环利用来维持自身浓度的动态平衡, 避免细胞外高浓度谷氨酸所致神经毒性作用, 其细胞内浓度是细胞外浓度的 1000 倍以上[33]。谷氨酸正常浓度主要依赖于兴奋性氨基酸转运体(Excitatory Amino Acid Transporters, EAATs)的活性, 而 EAATs 的活性主要通过细胞膜的 Na^+/K^+-ATP 酶所产生的电化学梯度来维持, 因此, 谷氨酸主要是随着 Na^+ 的浓度梯度转运至细胞内。目前, 共鉴定出 5 种 EAATs 亚型, 分别为 EAAT-1 (谷氨酸-天冬氨酸转运体, GLAST)、EAAT-2 (谷氨酸转运体-1, GLT-1)、EAAT-3 (兴奋性氨基酸载体 1, EAAC-1)、EAAT-4 和 EAAT-5。在中枢神经系统中, EAAT1 和 EAAT2 主要表达在星形胶质细胞中; EAAT3-5 主要表达于神经元中, 其中 EAAC1 在神经元细胞体和树突表面, EAAT4 主要表达于小脑的浦肯野细胞树突棘的表面, EAAT5 主要表达于视网膜光感受器和双极细胞[34]。研究发现, EAAT2 可增强谷氨酸重摄取, 避免谷氨酸在细胞外过度积累, 进而减轻脑缺血的细胞死亡并在脑缺血后起神经保护作用[35]。目前研究发现[36], 兴奋性氨基酸转运体可同时转运谷氨酸和天冬氨酸, 对于谷氨酸的兴奋性神经传递及生理作用研究相对较多, 而对天冬氨酸的作用机制及生理作用有待进一步研究。

3. 缺血性脑卒中后的兴奋性毒性作用

一旦发生缺血性脑卒中[14], 在缺氧-缺血条件下引起线粒体、内质网功能障碍等一系列病理变化, 使主要位于神经元和突触周围星形胶质细胞中的 Na^+/K^+-ATP 酶依赖性 EAATs 的活性被抑制, 同时也导致 Na^+/K^+-ATP 酶(NKA)、 Na^+/Ca^{2+} 交换(NCX)和 $Ca^{2+}-ATP$ 酶泵的活性降低, 一方面, 增加了谷氨酸从突触前膜的释放作用, 同时谷氨酸被清除及再摄取减弱, 甚至还会导致谷氨酸转运体逆向转运, 从而突触及突触外的谷氨酸浓度会持续升高; 另一方面, 过量的谷氨酸会导致谷氨酸受体过度激活, 其相关离子通道持续激活而允许 Ca^{2+} 大量内流, 同时 Ca^{2+} 浓度的升高也有可能由 NCX 的逆转引起的, 导致细胞内 Ca^{2+} 超载, 同时引发质膜去极化, 从而激活电压依赖性钙离子通道, 最终促使兴奋性氨基酸通过胞吐再次进入突触间隙, 形成恶性循环, 引起缺血期兴奋性毒性神经元继发性损伤和死[37]。

在缺血缺氧状态下, 由 NMDA 受体过度刺激而导致大量的 Ca^{2+} 进入细胞内, 使内环境紊乱加重, 导致 Na^+ 、 Cl^- 和 H_2O 迅速流入神经元细胞内引发细胞肿胀、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)增加、 Ca^{2+} 超载及线粒体功能障碍等, 产生细胞内外渗透压失衡, 从而导致细胞膜急性破裂, 较短时间内引起神经元的损伤、坏死[6]。有相关研究表明, 谷氨酸兴奋性毒性的发生通常与氧化应激相关, 氧化应激可导致细胞内蛋白质、脂质和核酸受损, 从而激活细胞内凋亡途径[38]。同时, 也有研究发现过量的线粒体 Ca^{2+} 摄取、ROS 和 NO 对线粒体的过度刺激, 可激活线粒体介导的凋亡级联反应[39] [40]。

4. 兴奋性氨基酸与缺血性脑卒中的关系

自 1969 年 Olney 首先提出 Glu 对神经元具有兴奋性毒性作用, 目前对于 EAA 的神经毒性作用在缺血性脑卒中的研究中仍是热门研究[41]。

4.1. 基础研究

Minematsu 等人[42]研究发现, IS 患者梗死区域脑细胞中的 EAAs 会明显升高, 予以 EAAs 受体拮抗剂能有效减轻兴奋性氨基酸所产生的兴奋性毒性作用, 从而缩小脑梗死面积, 说明 EAAs 的浓度与脑梗死面积相关, 但会受药物剂量、给药频率及闭塞血管等相关因素影响。Dohmen 等人[43]通过利用微透析技术对脑缺血再灌注模型进行氨基酸测定, 发现动物模型大脑中的 EAAs 浓度在早期缺血期间显著升高, 并在再灌注后的前 10 分钟持续升高, 引起脑损伤, 而此后逐渐降至正常水平。研究发现[44], NMDA 受体拮抗剂在中枢神经系统起重要的神经保护作用, 如美金刚可阻断病理性 NMDA 受体的活性, 可以显著减轻神经功能缺损和脑梗死面积, 并减少 ATP 耗竭而引起的神经元死亡; 同时也发现, 通过抑制 calpain-caspase-3 途径的激活和细胞凋亡, 可减轻大脑中动脉闭塞再灌注大鼠的脑损伤程度。然而, Ruan 等人[45]通过建立大鼠缺血性脑卒中永久性大脑中动脉闭塞模型并采用核磁共振波谱检测左右大脑半球的代谢产物, 发现急性缺血大脑半球的 Glu 和 Asp 浓度降低, 而对侧大脑半球则出现 Glu 和 Asp 浓度升高, 尽管本研究发现对侧大脑半球代谢产物浓度的变化情况, 但目前对于此潜在的细胞分子机制仍然未知, 仍需进一步研究。

4.2. 临床研究

Castillo 等人使用高效液相色谱法对 128 名急性脑梗死患者血浆中的 EAA 检测发现, 其 Glu 和 Asp 浓度水平在急性期时显著升高, 并发现脑梗死体积大小和神经功能缺损程度与 EAA 浓度水平呈正相关[46]。于岚等人[47]研究发现, 急性脑梗死患者脑脊液中 Glu 和 Asp 含量明显升高, 可反映脑梗死患者的病情严重程度及梗死灶的大小。武祺等人[48]通过对 50 例脑梗死患者研究发现, 脑脊液中的 Glu 在发病 24 小时内显著升高, 且升高的浓度可维持 1 周, 但相关的动物试验结果显示, 细胞外液中的 Glu 异常升高并在缺血后数 10 分钟即可出现, 再灌注后很快降至正常水平, 因此, 目前对于缺血后兴奋性氨基酸开始变化时间与持续时间的相关研究较少, 需要进一步研究。Wang 等使用超高效液相色谱法和质谱法测定血清氨基酸发现, 血清 Glu 水平明显升高, 且与预测神经功能恢复具有相关性[49]; Wang 等通过基于液相色谱-质谱的非靶向代谢组学分析了 99 名 IS 患者的血清样本, 发现血清中的谷氨酰胺降低[50], 而 Liu 通过代谢组学技术对 50 例缺血性卒中年轻患者的血清检测发现, 血清中的谷氨酰胺升高[51], 因此, 需要更大样本量的多中心研究进行验证。综上所述, EAAs 浓度的升高及其兴奋性毒性作用在缺血脑组织的病理生理过程中扮演重要角色, 与病情严重程度呈正相关。

5. 治疗兴奋性氨基酸毒性损伤的药物

目前静脉溶栓和急性血管内治疗已成为全球治疗急性缺血性卒中最有效的手段, 但基于缺血性卒中中损伤兴奋性毒性的发病机制, 以下将对急性缺血性卒中的兴奋性毒性治疗药物进行概述。

N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体在兴奋性毒性作用中起关键作用, 因此 NMDA 受体拮抗剂可能是缺血性卒中的治疗靶点, 目前, NMDA 受体拮抗剂主要有美金刚、MK-801 (dizolcipine)、盐酸阿替加奈、盐酸瑞马西胺、塞福太及右美托咪定。上述药物在动物试验中取得了良好的实验效果, 但在临床试验中, 研究发现除了美金刚以外的 NMDA 受体拮抗剂在治疗中均未取得预期的疗效。汤清平等[52]通过研究大鼠模型不同时期缺血中心区与半暗带中表达的 AMPA 受体亚单位 GluR2 蛋白发现, 缺血中心区与半暗带区的 GluR2 蛋白未见明显变化, 提示 GluR2 蛋白非早期细胞凋亡的启动因子, 但有关研究又认为脑缺血时 GluR2 蛋白表达下降而引起神经元损伤, 目前对于 GluR2 蛋白的表达仍存在争议。许位[53]等采用线栓法建立大鼠右侧中动脉脑梗死模型, 研究发现新型 AMPA 受体拮抗剂他仑帕奈可通过减轻缺血再灌注大鼠的神经功能损伤程度, 减少脑梗死体积, 对脑缺血再灌注损伤具有很好的保护作用。

用。前文中提及, mGluRs 中的 II 组和 III 组的受体在目前的研究中表明具有神经保护作用。研究发现[54], 代谢型谷氨酸受体可改善小鼠卒中后认知功能障碍, 主要是通过提高环磷腺苷反应元件结合蛋白的磷酸化、增加 mGluR2 转录和蛋白表达, 从而改善缺血性卒中后认知障碍。

除了干预 NMDAR、AMPA 及 mGluRs 的相关通路, 干预谷氨酸的摄取和释放在目前的神经保护治疗相关的研究中起重要作用[14] [55] [56]。谷氨酸转运体(EAAT)包含 5 种亚型, 其中 EAAT2 负责脑内大部分谷氨酸的重摄取, 通过增强谷氨酸重摄取在脑缺血后的神经保护中起重要作用, 因此可提供一种新的治疗方法。Rothstein 等人[55]研究发现头孢曲松可显著激活 EAAT2 的启动子, 并在用药治疗后 48 小时可见到 EAAT2 的表达水平明显增高, 并在体外持续至少 7 天。同样, FENG 等人[56]研究发现, 头孢曲松可通过调控 PI3K/AKT/NF-KB 信号通路, 使 EAAT2 的表达水平上升, 增强对于谷氨酸的再摄取, 从而减轻蛛网膜下腔出血后导致的早期脑损伤。Verma [57]等采用大脑中动脉闭塞模型来探讨脑缺血/再灌注损伤中的保护潜力, 发现予以头孢曲松(100 mg/Kg)预处理后, EAAT2 的表达水平增加, 并观察到神经功能缺损和脑梗死体积显著减少, 即 EAAT2 的表达和活性的调节在脑缺血/再灌注损伤中具有神经保护作用。但在应用头孢曲松治疗时一定慎重观察潜在的副作用。

近年来, 中医药在治疗缺血性卒中的过程发挥重要作用。Yu 等人[58]研究显示, 补阳还五汤血清(BYHWD-CS)可上调星形胶质细胞中 p38 MAPK 并激活 GLT-1/GS 信号通路导致星形胶质细胞中 GLT-1 和 GS 的表达水平增强, 使培养基的 EAA 浓度下降, 从而降低兴奋性毒性。此外, 黄芪总苷、金合欢素、白藜芦醇可影响谷氨酸的摄取或释放, 在缺血性脑卒中中起重要作用。当缺血性脑卒中发生后, 导致谷氨酸过度释放, 中草药中的成份可通过减少突触间隙中的谷氨酸浓度, 进而预防兴奋性毒性。

6. 前景与展望

综上所述, 我们总结和了解到兴奋性氨基酸及其受体和缺血性卒中的关系, 认识到兴奋性氨基酸在缺血性脑损伤病理生理机制的重要作用, 兴奋性氨基酸及其受体不仅与认知、学习记忆、细胞迁移、突触可塑性及中枢神经系统发育等功能方面密切相关, 而且还参与了很多疾病的病理生理过程, 如阿尔兹海默症、脑出血、抑郁症、癫痫、睡眠障碍等疾病。研究发现, 降低缺血性脑组织细胞外液中的 EAA 浓度水平, 可缓解 EAA 引起的兴奋性毒性作用, 从而减轻缺血后脑损伤的严重程度。随着对于缺血性脑卒中发病机制中的兴奋性毒性的认识提高, 以及动物试验和临床研究的开展, 对样本进行综合性分析发现, 降低 EAA 浓度水平与患者早期的脑梗死面积、神经功能恢复程度等方面密切相关, 同时阐述了其中 EAA 在缺血性脑卒中脑损伤中的作用机制, 虽目前对于 EAA 及其受体的研究取得进一步进展, 但对于目前相关药物在临床研究仍未取得预期的治疗疗效, 仍需对病理生理机制进一步探讨, 为未来治疗缺血性卒中提供新的治疗靶点。目前, 研究表明, 除了相关受体拮抗剂治疗外, 还有中药制剂和中药中含有多种有效成份可应用于临床治疗, 可能是治疗缺血性脑卒中的一种潜在的治疗策略, 需要进一步通过临床和实验研究来了解它们的作用。

基金项目

重庆医科大学第五临床学院研究生创新基金资助项目(YJSCX202207)。

参考文献

- [1] Guo, J., Wang, J., Sun, W., *et al.* (2021) The Advances of Post-Stroke Depression: 2021 Update. *Journal of Neurology*, **269**, 1236-1249. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10597-4>
- [2] Zhou, M., Wang, H., Zhu, J., *et al.* (2016) Cause-Specific Mortality for 240 Causes in China during 1990-2013: A Systematic Subnational Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, **387**, 251-272.

- [3] Naghavi, M., Abajobir, A.A., Abbafati, C., *et al.* (2017) Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, **390**, 1151-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- [4] (2018) Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2429-2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>
- [5] Li, Y., Tang, Y. and Yang, G.-Y. (2021) Therapeutic Application of Exosomes in Ischaemic Stroke. *Stroke and Vascular Neurology*, **6**, 483-495. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000419>
- [6] Mahmoud, S., Gharagozloo, M., Simard, C., *et al.* (2019) Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*, **8**, Article No. 184. <https://doi.org/10.3390/cells8020184>
- [7] Andersen, J.V., Markussen, K.H., Jakobsen, E., *et al.* (2021) Glutamate Metabolism and Recycling at the Excitatory Synapse in Health and Neurodegeneration. *Neuropharmacology*, **196**, Article ID: 108719. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108719>
- [8] Wang, X., Patel, N.D., Hui, D., *et al.* (2014) Gene Expression Patterns in the Hippocampus during the Development and Aging of Glud1(Glutamate Dehydrogenase 1) Transgenic and Wild Type Mice. *BMC Neuroscience*, **15**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-37>
- [9] Gasparini, C.F., Sutherland, H.G., Haupt, L.M., *et al.* (2013) Genetic Analysis of GRIA2 and GRIA4 Genes in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **54**, 303-312. <https://doi.org/10.1111/head.12234>
- [10] Magi, S., Piccirillo, S. and Amoroso, S. (2019) The Dual Face of Glutamate: From a Neurotoxin to a Potential Survival Factor—Metabolic Implications in Health and Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 1473-1488. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-3002-x>
- [11] Szczurowska, E. and Mareš, P. (2013) NMDA and AMPA Receptors: Development and Status Epilepticus. *Physiological Research*, **62**, S21-S38. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932662>
- [12] Nadler, J.V. (2010) Aspartate Release and Signalling in the Hippocampus. *Neurochemical Research*, **36**, 668-676. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0291-3>
- [13] Hayashi, M. (2018) Structure-Function Relationship of Transporters in the Glutamate-Glutamine Cycle of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1177. <https://doi.org/10.3390/ijms19041177>
- [14] Shen, Z., Xiang, M., Chen, C., *et al.* (2022) Glutamate Excitotoxicity: Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **151**, Article ID: 113125. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113125>
- [15] He, S., Zhang, X. and Qu, S. (2018) Glutamate, Glutamate Transporters, and Circadian Rhythm Sleep Disorders in Neurodegenerative Diseases. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 175-181. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00419>
- [16] Dorsett, C.R., Mcguire, J.L., Depasquale, E.A.K., *et al.* (2017) Glutamate Neurotransmission in Rodent Models of Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, **34**, 263-272. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4373>
- [17] Swanson, R., Ying, W. and Kauppinen, T. (2004) Astrocyte Influences on Ischemic Neuronal Death. *Current Molecular Medicine*, **4**, 193-205. <https://doi.org/10.2174/1566524043479185>
- [18] Takano, T., Oberheim, N., Cotrina, M.L., *et al.* (2009) Astrocytes and Ischemic Injury. *Stroke*, **40**, S8-S12. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.533166>
- [19] Amantea, D. and Bagetta, G. (2017) Excitatory and Inhibitory Amino Acid Neurotransmitters in Stroke: From Neurotoxicity to Ischemic Tolerance. *Current Opinion in Pharmacology*, **35**, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.07.014>
- [20] Rodriguez-Chavez, V., Moran, J., Molina-Salinas, G., *et al.* (2021) Participation of Glutamatergic Ionotropic Receptors in Excitotoxicity: The Neuroprotective Role of Prolactin. *Neuroscience*, **461**, 180-193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.02.027>
- [21] Hansen, K.B., Wollmuth, L.P., Bowie, D., *et al.* (2022) Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacological Reviews*, **73**, 1469-1658. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000131>
- [22] Wang, C., Liu, F., Patterson, T.A., *et al.* (2017) Relationship between Ketamine-Induced Developmental Neurotoxicity and NMDA Receptor-Mediated Calcium Influx in Neural Stem Cell-Derived Neurons. *NeuroToxicology*, **60**, 254-259. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.04.015>
- [23] Rajani, V., Sengar, A.S. and Salter, M.W. (2020) Tripartite Signalling by NMDA Receptors. *Molecular Brain*, **13**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-0563-z>
- [24] Macdonald, J.F., Poriatis, A.V. and Wojtowicz, J.M. (1982) L-Aspartic Acid Induces a Region of Negative Slope Conductance in the Current-Voltage Relationship of Cultured Spinal Cord Neurons. *Brain Research*, **237**, 248-253.

- [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90575-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90575-3)
- [25] Wang, R. and Reddy, P.H. (2017) Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **57**, 1041-1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
- [26] Hanada, T. (2020) Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*, **10**, Article No. 464. <https://doi.org/10.3390/biom10030464>
- [27] 张欢欢, 高原雪, 何林, 等. EAAs 在脑缺血损伤中的毒性作用及其干预药物[J]. *山东医药*, 2018, 58(36): 106-109.
- [28] Bodzeta, A., Scheefhals, N. and Macgillavry, H.D. (2021) Membrane Trafficking and Positioning of MGlurRs at Presynaptic and Postsynaptic Sites of Excitatory Synapses. *Neuropharmacology*, **200**, Article ID: 108799. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108799>
- [29] Zhang, Y., Chu, J. and Wong, G. (2022) Cerebral Glutamate Regulation and Receptor Changes in Perioperative Neuroinflammation and Cognitive Dysfunction. *Biomolecules*, **12**, Article No. 597. <https://doi.org/10.3390/biom12040597>
- [30] Cleva, R.M. and Olive, M.F. (2012) Metabotropic Glutamate Receptors and Drug Addiction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, **1**, 281-295. <https://doi.org/10.1002/wmts.18>
- [31] Luessen, D.J. and Conn, P.J. (2022) Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptors as Novel Therapeutics for Neuropsychiatric Disease. *Pharmacological Reviews*, **74**, 630-661. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000540>
- [32] Zhang, X., Wang, D., Zhang, B., et al. (2020) Regulation of Microglia by Glutamate and Its Signal Pathway in Neurodegenerative Diseases. *Drug Discovery Today*, **25**, 1074-1085. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.04.001>
- [33] Todd, A.C. and Hardingham, G.E. (2020) The Regulation of Astrocytic Glutamate Transporters in Health and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 9607. <https://doi.org/10.3390/ijms21249607>
- [34] Lee, M., Ko, D.G., Hong, D.K., et al. (2020) Role of Excitatory Amino Acid Carrier 1 (EAAC1) in Neuronal Death and Neurogenesis after Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5676. <https://doi.org/10.3390/ijms21165676>
- [35] Rao, V.L.R., Dogan, A., Bowen, K.K., et al. (2008) Antisense Knockdown of the Glial Glutamate Transporter GLT-1 Exacerbates Hippocampal Neuronal Damage Following Traumatic Injury to Rat Brain. *European Journal of Neuroscience*, **13**, 119-128. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.01367.x>
- [36] Danbolt, N.C. (2001) Glutamate Uptake. *Progress in Neurobiology*, **65**, 1-105. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00067-8)
- [37] Wang, F., Xie, X., Xing, X., et al. (2022) Excitatory Synaptic Transmission in Ischemic Stroke: A New Outlet for Classical Neuroprotective Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 9381. <https://doi.org/10.3390/ijms23169381>
- [38] Nicholls, D.G. (2004) Mitochondrial Dysfunction and Glutamate Excitotoxicity Studied in Primary Neuronal Cultures. *Current Molecular Medicine*, **4**, 149-177. <https://doi.org/10.2174/1566524043479239>
- [39] Gogvadze, V. and Orrenius, S. (2006) Mitochondrial Regulation of Apoptotic Cell Death. *Chemico-Biological Interactions*, **163**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.04.010>
- [40] Duchon, M.R. (2004) Roles of Mitochondria in Health and Disease. *Diabetes*, **53**, S96-S102. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S96>
- [41] Binvignat, O. and Olloquequi, J. (2020) Excitotoxicity as a Target Against Neurodegenerative Processes. *Current Pharmaceutical Design*, **26**, 1251-1262. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200113162641>
- [42] Minematsu, K., Fisher, M., Li, L., et al. (1993) Effects of a Novel NMDA Antagonist on Experimental Stroke Rapidly and Quantitatively Assessed by Diffusion-Weighted MRI. *Neurology*, **43**, 397-403. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.2.397>
- [43] Dohmen, C., Kumura, E., Rosner, G., et al. (2005) Extracellular Correlates of Glutamate Toxicity in Short-Term Cerebral Ischemia and Reperfusion: A Direct *in Vivo* Comparison between White and Gray Matter. *Brain Research*, **1037**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.046>
- [44] Chen, B., Wang, G., Li, W., et al. (2017) Memantine Attenuates Cell Apoptosis by Suppressing the Calpain-Caspase-3 Pathway in an Experimental Model of Ischemic Stroke. *Experimental Cell Research*, **351**, 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.12.028>
- [45] Ruan, L., Wang, Y., Chen, S. C., et al. (2017) Metabolite Changes in the Ipsilateral and Contralateral Cerebral Hemispheres in Rats with Middle Cerebral Artery Occlusion. *Neural Regeneration Research*, **12**, 931-937. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.208575>

- [46] Castillo, J., Davalos, A., Naveiro, J., *et al.* (1996) Neuroexcitatory Amino Acids and Their Relation to Infarct Size and Neurological Deficit in Ischemic Stroke. *Stroke*, **27**, 1060-1065. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.6.1060>
- [47] 于岚, 武祺, 关颖, 等. 急性脑梗死患者脑脊液兴奋性氨基酸水平的变化及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志, 2005, 18(5): 373-374.
- [48] 武祺, 胡亮, 黄惠敏. 50例急性大脑皮层梗死患者脑脊液兴奋性氨基酸含量的研究[J]. 求医问药(学术版), 2011, 9(12): 217-218.
- [49] Wang, X., Liu, T., Song, H., *et al.* (2019) Targeted Metabolomic Profiling Reveals Association between Altered Amino Acids and Poor Functional Recovery after Stroke. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 1425. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01425>
- [50] Wang, X., Zhang, L., Sun, W., *et al.* (2020) Changes of Metabolites in Acute Ischemic Stroke and Its Subtypes. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article ID: 580929. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.580929>
- [51] Liu, J., Yuan, J., Zhao, J., *et al.* (2021) Serum Metabolomic Patterns in Young Patients with Ischemic Stroke: A Case Study. *Metabolomics*, **17**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01774-7>
- [52] 汤清平, 杨期东, 王改青, 等. AMPA受体亚单位GluR2在大鼠局灶性脑缺血不同时期表达及其机制研究[J]. 中国医学工程, 2006, 14(2): 131-136.
- [53] 许位, 石秋艳, 孙原, 等. 新型AMPA受体拮抗剂对脑梗死再灌注损伤的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(8): 676-680.
- [54] 刘佳雨, 严萍, 张瑜, 等. 代谢型谷氨酸受体在丰富环境改善卒中后认知功能障碍中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3676-3682.
- [55] Rothstein, J.D., Patel, S., Regan, M.R., *et al.* (2005) Beta-Lactam Antibiotics Offer Neuroprotection by Increasing Glutamate Transporter Expression. *Nature*, **433**, 73-77. <https://doi.org/10.1038/nature03180>
- [56] Feng, D., Wang, W., Dong, Y., *et al.* (2014) Ceftriaxone Alleviates Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage by Increasing Excitatory Amino Acid Transporter 2 Expression via the PI3K/Akt/NF-KappaB Signaling Pathway. *Neuroscience*, **268**, 21-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.053>
- [57] Verma, R., Mishra, V., Sasmal, D., *et al.* (2010) Pharmacological Evaluation of Glutamate Transporter 1 (GLT-1) Mediated Neuroprotection Following Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *European Journal of Pharmacology*, **638**, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.04.021>
- [58] Yu, P., Guan, L., Zhou, L., *et al.* (2017) Upregulation of Glutamate Metabolism by BYHWD in Cultured Astrocytes Following Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation in Part Depends on the Activation of P38 MAPK. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 3089-3096. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4330>