

海马 NMDA 受体在认知障碍中的研究进展

吴翔 张巧俊 李立博

710004 西安交通大学第二附属医院康复科

通信作者: 李立博, Email: liboli@xjtu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.08.008

【摘要】 海马中含有丰富的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,它介导了与认知功能密切相关的长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)。NMDA受体的激活既能起到神经保护的作用,又具有神经毒性,其原因可以通过定位模型和亚基组成模型来解释。但是模型只能相对宏观地概括NMDA受体激活后呈现的差异,在不同疾病中,NMDA受体的变化呈现出其独特的特点。本文以帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症与抗NMDA受体脑炎为例,探讨海马NMDA受体在不同疾病认知障碍中的改变,针对性地调节海马NMDA受体亚基的功能水平可能有望作为治疗疾病认知障碍的潜在靶点。

【关键词】 海马; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 认知障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81701259)

Research progress of hippocampal NMDA receptors in cognitive impairment Wu Xiang, Zhang Qiaojun, Li Libo

Department of Rehabilitation Medicine, the Second Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China
Corresponding author: Li Libo, Email: liboli@xjtu.edu.cn

【Abstract】 The N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors are abundant in the hippocampus. NMDA receptors mediate long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), both of which are closely related to cognition. Activation of NMDA receptors may exert both neuroprotective and neurotoxic effects depending on two models, the localization models and the subunit composition models. However, models can only give a relatively macroscopic overview of the different effects induced by activation of NMDA receptors, and the changes in NMDA receptors are unique in different diseases. Therefore, in this paper, Parkinson disease (PD), Alzheimer disease (AD), schizophrenia and anti-NMDA receptors encephalitis are taken as examples to explore the alterations of hippocampal NMDA receptors in cognitive impairment in different diseases, and regulating the function of hippocampal NMDA receptors subunits is suggested as a potential target for the treatment of cognitive impairment.

【Key words】 Hippocampus; NMDA receptors; Cognitive impairment; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701259)

海马是研究认知功能的经典脑区,是边缘系统的一部分,其与前额叶皮层等和认知功能密切相关的脑区建立了丰富的神经纤维联系。影像学和病理解剖学研究显示,痴呆患者会出现海马萎缩的现象,且海马的萎缩程度与疾病病程、严重程度以及治疗干预的时间节点有关^[1-3]。此外,动物实验结果显示,在抑郁症、PD等存在认知障碍的动物模型中,海马齿状回神经元的再生能力下降^[2,4]。

海马中含有丰富的N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体,它与长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制

(long-term depression, LTD)的诱发密不可分^[5-7]。LTP是两个神经元之间的突触连接持续性增强的一种现象,而LTD指的是突触效能的持续性降低,均为认知的功能基础。

NMDA受体的激活既能起到神经保护作用,也可能具有神经毒性,这可以通过定位模型和亚基组成模型来解释。本文主要围绕这两种模型,综述海马NMDA受体在不同疾病认知障碍和治疗中的作用,以期对未来疾病的研究和治疗提供一些思路。

一、NMDA受体的概述

NMDA受体是一种门控离子通道型谷氨酸受

体,在大脑中分布广泛,主要在兴奋性神经元的突触后膜表达。目前,NMDA受体已被鉴定出7个不同的亚基类型。这些亚基根据序列同源性可分为3个亚基家族,分别为NR1亚基、NR2亚基(NR2A/NR2B/NR2C/NR2D)以及NR3亚基(NR3A/NR3B)。NMDA受体是由2个NR1亚基加上NR2和(或)NR3亚基组成的异四聚体,其中NR1亚基是基本的功能单位,而NR2亚基决定了NMDA受体功能的特异性^[8]。NMDA受体各亚基的表达水平会随着年龄出现动态变化。在成年期中枢神经系统中,尤其是在海马和皮层等大脑高级结构中,NR2A和NR2B是主要的调节亚基。

既往研究显示,NMDA受体激活后介导Ca²⁺内流,导致胞内Ca²⁺浓度升高,随后触发一系列的生理生化反应,诱发LTP,增强突触可塑性,从而提高大脑的认知功能^[9]。然而,NMDA受体的过度激活也可能导致神经元受损。细胞内过高的Ca²⁺浓度会引起钙超载,通过一系列Ca²⁺相关的级联反应导致神经元死亡^[8]。此外,由于Ca²⁺浓度过高而产生的异常LTP也会影响神经元的正常生理功能^[10]。

NMDA受体的激活可以增强突触可塑性,也可以增加神经毒性。这种双向作用主要通过定位模型和亚基组成模型解释^[5]:

在定位模型中,NMDA受体分为突触受体和突触外受体两种类型,突触NMDA受体被定义为能被突触前膜释放的谷氨酸所激活的NMDA受体;而突触外NMDA受体则是在强突触活动后从突触间隙溢出,或者由于脑损伤后异位释放的谷氨酸所激活的NMDA受体。一般认为,突触NMDA受体激活后活化cAMP反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)信号并促进神经元生长,而突触外NMDA受体的激活则会减弱CREB信号并促进神经元凋亡^[11]。Papouin等^[9]利用海马脑片膜片钳技术对这两类受体做了进一步的研究,结果显示突触和突触外NMDA受体分别使用D-丝氨酸、甘氨酸作为其协同激动剂。已有的证据表明,在多种神经精神疾病中,如痴呆、精神分裂症、抑郁症等,患者的D-丝氨酸水平明显降低,而通过药物提高脑内D-丝氨酸与D-丝氨酸合成酶水平可以较好地改善患有这些疾病患者的认知障碍症状^[12-14]。

在亚基组成模型中,NMDA受体的亚基组成决定了其激活是具有神经保护还是神经毒性作用。含有NR2A亚基的NMDA受体(NR2A-NMDA受体)的激活具有神经营养性,其激活总是参与促生

存信号通路的激活,如CREB信号通路和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)信号通路有关。而细胞凋亡信号更多地与含NR2B亚基的NMDA受体(NR2B-NMDA受体)的激活有关。NR2A-NMDA受体更倾向于定位于突触后,而NR2B-NMDA受体则倾向于分布在突触外区域。通过对转基因小鼠NR2A和NR2B亚基之间的C-末端区域进行交换,结果表明,无论是在体内还是在体外,NR2B亚基在胞质的末端区域总是优先耦联到神经元的兴奋性毒性相关的细胞通路中^[6]。

需要强调的是,亚基组成模型和定位模型是基于健康动物的细胞实验,其既有重叠的地方也有矛盾的地方,例如在成人大脑中,NR2A-NMDA受体主要集中于突触内,而NR2B-NMDA受体主要在突触外。与此同时,也有部分的NR2A-NMDA受体和NR2B-NMDA受体分别分布于突触外和突触内。以上两种模型总结了NMDA受体激活后呈现的部分特点,但是在不同疾病中,NMDA受体的变化呈现出其独特性。因此,本文围绕海马NMDA受体的亚基组成以及介导的突触可塑性探讨其在不同疾病认知障碍和治疗中的作用。

二、海马NMDA受体在不同疾病认知障碍中的作用

1. PD: 常见于中老年人,是一种进行性的神经退行性疾病。认知障碍是PD典型的非运动症状之一,主要包括执行功能、记忆和视空间的损害。PD认知障碍与多个脑区有关,其中视空间损害与海马的病变密切相关^[15-16]。PD发生时,海马NMDA受体的亚基构成和功能均发生异常。Costa等^[16]同时选用6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的PD模型大鼠以及人 α -突触核蛋白120转基因PD大鼠作为研究对象,结果显示,无论是神经毒性模型还是转基因模型的PD大鼠都存在空间记忆损害,且伴随海马LTP受损,而这种LTP的损伤与NMDA受体的表达异常密切相关。在神经毒性模型大鼠的海马中,与正常大鼠相比,NR2A亚基的表达水平无明显变化,而NR2B亚基的表达明显上升;在转基因大鼠的海马内,NR2A亚基表达下调,NR2B亚基表达无变化。在两种模型中,虽然NR2A和NR2B亚基的表达情况有所不同,但是NR2A和NR2B亚基表达量的比值均下降。在Zhang等^[17]的研究中,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱发的PD模型小鼠在Morris水迷宫试验中

穿越平台次数和在特定象限停留的时间与健康小鼠相比减少,提示视空间损害,并且伴随着海马NR2B亚基表达下调。而在通过转基因技术使模型小鼠高表达氧化还原蛋白硫氧还蛋白-1之后,PD小鼠的视空间能力有所改善,同时伴NR2B亚基的表达上调,且这种上调是通过激活CREB信号通路实现。NMDA受体亚基的表达水平在PD动物模型中呈现出不同的变化,这些差异很可能是由于造模方式以及造模动物种类的不同导致。此外,由于MK-801是一种对NMDA受体有高度亲和力的受体拮抗剂,Wang等^[18]利用3H-MK-801结合放射自显影技术检测6-OHDA诱导的PD模型大鼠脑组织内NMDA受体结合位点数目,结果显示,与健康大鼠相比,PD大鼠海马内NMDA受体的结合位点数目下降,提示NMDA受体功能异常。以上研究均显示,海马NMDA受体的异常与PD认知障碍密切相关。盐酸美金刚是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,可对NMDA受体发挥有效的阻断作用,降低因谷氨酸导致的NMDA受体兴奋现象。在临床研究中,PD痴呆患者在接受盐酸美金刚治疗后,与对照组相比,患者的MoCA和MMSE评分均提高,提示PD痴呆患者应用盐酸美金刚能够有效改善患者的认知水平^[19-20]。另外,有基础研究表明,D-环丝氨酸作为NMDA受体甘氨酸结合位点的部分激动剂,可以改善PD大鼠的认知障碍。在该研究中,大鼠在造模后第2天开始,连续13 d接受腹腔注射D-环丝氨酸,与对照组(注射生理盐水)相比,注射D-环丝氨酸组大鼠黑质致密部的多巴胺能神经元以及海马神经元都得到了有效保护,此外其在物体识别实验中的表现明显改善^[21]。与之类似的是,应用MK-801对MPTP诱导的PD大鼠进行注射治疗,也能对海马神经元起到神经保护作用,并对PD认知障碍有较好的治疗效果^[22]。这些研究均提示通过药物方式调节NMDA受体的功能水平对PD认知障碍有一定的治疗效果。

2. AD: 是常见的神经退行性疾病之一,以近期记忆减退为典型症状。AD病理机制的经典理论主要是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β) 在胞外异常累积形成的老年斑以及Tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结,但是海马NMDA受体也在AD认知功能损伤的发生、发展中起着非常重要的作用^[23-24]。AD患者的海马突触功能和突触可塑性受损,出现LTP的抑制和LTD的增强^[25],介导LTP和LTD的NMDA受体表达水平异常。利用逆转录聚合酶链式反应对死后AD患者及其相近年龄的健康老

年人脑组织中NMDA受体的mRNA进行定量测定,结果显示,与健康老年人相比,AD患者海马内NR2A和NR2B亚基mRNA的表达水平降低^[26-27],而此结果与动物实验结果一致,无论是用铅暴露、慢性铝中毒或者是脑立体定位注射构建的大鼠或者小鼠模型中,都可以观察到海马NR2A、NR2B亚基的蛋白表达水平和mRNA水平低于健康大鼠^[28-31]。此外,在AD患者海马的小胶质细胞或者A β 处理的小胶质细胞系中,D-丝氨酸和产生D-丝氨酸的丝氨酸消旋酶的表达均增加^[32],而敲除丝氨酸消旋酶可以降低前脑D-丝氨酸含量,改善由NMDA或A β 引起的神经毒性^[33]。以上均提示海马NMDA受体与AD认知功能受损密切相关。调控海马NMDA受体的功能水平能够有效改善AD的认知功能损伤。Nikseresht等^[34]的研究发现,脑立体定位注射A β ₁₋₄₂构建的AD模型大鼠的空间认知能力下降,在使用了突触NMDA受体的协同激动剂丝氨酸治疗后,空间认知能力恢复,这主要是通过上调海马NR2A亚基的表达水平,激活CREB通路实现。Singh等^[35]则是应用雷帕霉素对AD模型大鼠进行治疗,结果发现雷帕霉素提高了NR2亚基在海马的表达水平,从而改善了AD大鼠的认知缺陷,而这是通过激活自噬和前生存信号通路,即PI3K/Akt1/mTOR/CREB通路实现。李玺等^[28,31]应用铝中毒的AD小鼠模型分别检测人参皂苷Rg-1和脑尔康对AD的治疗效果,结果显示两种药物均能改善AD模型小鼠的学习记忆障碍,其机制可能与保护NR2B亚基并上调其功能水平有关。因此,海马NMDA受体是治疗AD认知障碍的重要作用靶点。

3. 精神分裂症: 与海马的结构和功能异常有关。神经影像学研究表明,精神分裂症患者的海马过度活跃^[36],经典学说认为其与多巴胺能系统过度激活有关。但是多巴胺能受体拮抗剂只能改善精神分裂症的阳性症状,而对阴性症状和精神分裂症相关的认知缺损并没有很好的治疗效果^[37-38]。近年来的研究显示,谷氨酸信号改变可能涉及精神分裂症的病理生理机制。谷氨酸假说或者NMDA受体功能低下假说指出,谷氨酸受体,尤其是GABA能中间神经元的NMDA受体功能受损,导致神经元兴奋和抑制失衡,诱发产生精神分裂症^[37]。这个假说在人体和动物实验中都得到了证实:(1)NMDA受体拮抗剂能够在健康人群中引发精神分裂症样症状,并加重精神分裂症患者的疾病症状^[39];(2)在精神分裂症患者尸检脑组织样本GABA能神经元亚

群中可以观察到NR2A-NMDA受体的表达减少^[40]；(3)选择性敲除小鼠GABA能神经元亚群中的NR1亚基,可以在小鼠中复现精神分裂症患者的大多数症状^[41]。以上均提示GABA能中间神经元的NMDA受体功能缺失可能是精神分裂症的病理生理机制之一^[42]。因此,增强NMDA受体功能可能会改善精神分裂症患者抑制性神经元的功能异常,重新平衡神经回路和改善认知功能。Zhou等^[43]的实验结果显示,MK-801诱发的精神分裂样模型大鼠的空间记忆受损明显,海马NR1亚基表达水平上升。联合使用NMDA受体激动剂氯氮平以及可以与NMDA受体特异性结合的神经保护剂PQQ可以很好地提高模型大鼠在Morris水迷宫实验中的表现,改善大鼠的认知,而这很可能是通过下调Akt/GSK-3 β 信号通路从而降低海马NR1亚基表达水平实现。Uslane等^[44]的研究发现,代谢型谷氨酸受体的变构剂CDPPB能间接通过影响代谢型谷氨酸受体第五亚型上调NR1、NR2B、CREB的表达水平,改善MK-801诱发的精神分裂样大鼠的认知障碍。此外, Kim等^[45]的研究表明,运动也可以上调海马NMDA受体的表达水平,从而改善MK-801诱发的精神分裂症小鼠的空间认知障碍。然而在Ding等^[46]利用MK-801诱导的小鼠模型的海马中, NR1亚基的表达水平上升,海马神经元出现凋亡,但这一现象在连续注射14 d NMDA后被逆转,说明NMDA在精神分裂症中发挥积极作用^[46]。NR1亚基的表达上调虽然与之前的报道有所不同,但是可能是由于造模动物的差异导致;同时,研究还测定了NR1的mRNA的表达水平,结果显示,精神分裂模型组的表达水平低于正常组,也与之前报道相同。这些研究提示,上调海马NMDA受体亚基的表达水平或者提高其功能水平对精神分裂症相关的认知效果有较好疗效。

4. 抗NMDA受体脑炎:是一种严重的自身免疫性脑炎,主要病因是自身产生的针对NMDA受体NR1亚基的特异性抗体。经过早期积极的免疫治疗,大多数患者预后良好,但部分患者可能出现长期的认知障碍,严重影响患者的日常和社会生活^[47-48]。影像学研究表明,抗NMDA受体脑炎的病程加重可逐步导致海马萎缩,海马功能连接性受损。与健康受试者相比,抗NMDA受体脑炎患者的海马及各海马亚区体积更小^[49]。进一步分析发现,海马微结构在疾病发生、发展中也有不同程度的损伤^[50]。动物实验的结果显示,将抗NMDA受体患者的脑脊液灌注到小鼠的海马切片,观察到CA1区LTP受损,且

随着抗体滴度的降低,LTP逐步改善,证实抗NMDA受体抗体抑制LTP^[51]。以上实验结果均支持海马异常在抗NMDA受体脑炎患者的神经认知障碍中起核心作用。然而,由于没有明确的动物模型建立,关于NMDA受体脑炎的研究主要局限于影像学以及生理生化分析。关于其认知障碍的相关研究数量有限,目前除了常规疗法外没有特别有效的治疗方法。

三、总结与展望

NMDA受体激活后呈现出神经营养性和神经毒性的双面性,可以用定位模型和亚基组成模型进行解释。两个模型的提出基于动物的细胞实验,既有重叠,也有矛盾。目前,由于实验设计、实验条件等原因,涉及具体疾病的研究往往只涵盖一方面,较少有研究能同时分析NMDA受体的定位和亚基组成。因此,往往会出现一些看似与模型矛盾的现象,但这也提示了未来研究的一些新思路。

综上所述,海马NMDA受体在许多疾病认知障碍的发生、发展中起着重要的作用,其亚基构成、亚基表达量以及亚基结合位点的改变与疾病中出现的认知障碍密切相关。在不同疾病中,由于各种疾病的发病特点差异,海马NMDA受体亚基的变化可能会有所不同,例如在PD状态下大鼠海马NMDA受体的NR2B亚基表达水平上调,而AD患者或者AD模型动物的海马NMDA受体的NR2B亚基的表达水平降低,但是通过药物、物理因子、运动等方法针对性地下调或者上调NMDA受体亚基的表达水平和功能水平可以较好地改善疾病伴随的认知障碍。因此,明确每一种疾病的变化,针对性地调节NMDA受体的功能水平可以成为认知障碍治疗的潜在靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、论文撰写为吴翔,文献整理、论文修订为张巧俊,基金支持、论文修订为李立博

参 考 文 献

- [1] Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, et al. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 811-821. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70118-2.
- [2] Lesemann A, Reinel C, Hühnchen P, et al. MPTP-induced hippocampal effects on serotonin, dopamine, neurotrophins, adult neurogenesis and depression-like behavior are partially influenced by fluoxetine in adult mice[J]. *Brain Res*, 2012, 1457: 51-69. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.03.046.
- [3] Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(2): 281-285. DOI: 10.1001/archneur.62.2.281.

- [4] Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(6): 335-346. DOI: 10.1038/nrn.2017.45.
- [5] Zhou Q, Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 74: 69-75. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.030.
- [6] Martel MA, Ryan TJ, Bell KF, et al. The subtype of GluN2 C-terminal domain determines the response to excitotoxic insults[J]. *Neuron*, 2012, 74(3): 543-556. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.021.
- [7] Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus[J]. *J Physiol*, 1983, 334: 33-46. DOI: 10.1113/jphysiol.1983.sp014478.
- [8] Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 383-400. DOI: 10.1038/nrn3504.
- [9] Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists[J]. *Cell*, 2012, 150(3): 633-646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.029.
- [10] Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity[J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(2): 122-129. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.01.003.
- [11] Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10): 682-696. DOI: 10.1038/nrn2911.
- [12] MacKay MB, Kravitsenyuk M, Thomas R, et al. D-serine: potential therapeutic agent and/or biomarker in schizophrenia and depression[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 25. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00025.
- [13] Panizzutti R, Fisher M, Garrett C, et al. Association between increased serum d-serine and cognitive gains induced by intensive cognitive training in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2019, 207: 63-69. DOI: 10.1016/j.schres.2018.04.011.
- [14] Chan SY, Matthews E, Burnet PW. ON or OFF?: modulating the N-Methyl-D-aspartate receptor in major depression[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 169. DOI: 10.3389/fnmol.2016.00169.
- [15] Liu KC, Li JY, Xie W, et al. Activation and blockade of serotonin₆ receptors in the dorsal hippocampus enhance T maze and hole-board performance in a unilateral 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2016, 1650: 184-195. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.09.009.
- [16] Costa C, Sgobio C, Siliquini S, et al. Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1884-1899. DOI: 10.1093/brain/aww101.
- [17] Zhang X, Bai L, Zhang S, et al. Trx-1 ameliorates learning and memory deficits in MPTP-induced Parkinson's disease model in mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 380-387. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.029.
- [18] Wang Q, Li J, Wei X, et al. Alterations of NMDA receptor binding in various brain regions among 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonian rats[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(6): 457-465. DOI: 10.3109/00207454.2013.853058.
- [19] 陈荣平, 周荣海, 陈帮华. 盐酸美金刚治疗帕金森病痴呆的临床效果观察[J]. *智慧健康*, 2021, 7(20): 124-126. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2021.02.042.
- Chen RP, Zhou RH, Chen BH. Clinical observation of memantine hydrochloride in the treatment of Parkinson's disease dementia[J]. *Smart Healthcare*, 2021, 7(20): 124-126.
- [20] 陈飞. 盐酸美金刚治疗老年帕金森病痴呆的效果及对认知功能的影响研究[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(34): 140-141. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.34.057.
- [21] Ho YJ, Ho SC, Pawlak CR, et al. Effects of D-cycloserine on MPTP-induced behavioral and neurological changes: potential for treatment of Parkinson's disease dementia[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 219(2): 280-290. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.01.028.
- [22] Hsieh MH, Gu SL, Ho SC, et al. Effects of MK-801 on recognition and neurodegeneration in an MPTP-induced Parkinson's rat model[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(1): 41-47. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.035.
- [23] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70. DOI: 10.1111/ene.13439.
- [24] Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 85. DOI: 10.1186/1750-1326-6-85.
- [25] Ondrejcek T, Klyubin I, Hu NW, et al. Alzheimer's disease amyloid beta-protein and synaptic function[J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(1): 13-26. DOI: 10.1007/s12017-009-8091-0.
- [26] Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Differential expression of N-methyl-D-aspartate receptor NR2 isoforms in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2004, 90(4): 913-919. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02548.x.
- [27] Bi H, Sze CL. N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A and NR2B messenger RNA levels are altered in the hippocampus and entorhinal cortex in Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 200(1-2): 11-18. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00087-4.
- [28] 李玺, 刘颖, 张欣, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠脑片 AD 模型磷酸化 Tau 蛋白及 NMDA 受体亚单位 NR1、NR2B 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(24): 3339-3343. DOI: 10.4268/cjcm 20102424.
- [29] 朱启文, 张奇. 铅暴露大鼠脑不同区域 NMDA 受体亚基(NR1、NR2A、NR2B)表达的研究[J]. *沈阳医学院学报*, 2007, 9(3): 132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2344.2007.03.002.
- Zhu QW, Zhang Q. Investigation on the expression of NMDA receptor subunit (NR1、NR2A、NR2B) in different brain areas of plumbum exposure rats[J]. *Journal of Shenyang Medical College*, 2007, 9(3): 132-134.
- [30] 曹续政, 张黎明, 沈月娥, 等. NMDA 受体介导了加兰他敏对阿尔茨海默病大鼠认知功能的改善[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23(6): 678-680. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2006.06.012.
- Cao XZ, Zhang LM, Shen YE, et al. NMDA receptors mediate the effect of galantamin on the cognitive function of Alzheimer's disease in rats[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2006, 23(6): 678-680.
- [31] 李玺, 袁海峰, 张智燕. 脑尔康对 AD 模型小鼠脑内 NMDA 受体亚单位 NR2B 表达的影响[J]. *中国医药学报*, 2004, 19(1): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1727.2004.01.003.
- [32] Wu SZ, Bodles AM, Porter MM, et al. Induction of serine racemase expression and D-serine release from microglia by amyloid beta-peptide[J]. *J Neuroinflammation*, 2004, 1(1): 2. DOI: 10.1186/1742-2094-1-2.

- [33] Inoue R, Hashimoto K, Harai T, et al. NMDA- and beta-amyloid1-42-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knock-out mice[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(53): 14486-14491. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5034-08.2008.
- [34] Nikseresht Z, Ahangar N, Badrikoohi M, et al. Synergistic enhancing-memory effect of D-serine and RU360, a mitochondrial calcium uniporter blocker in rat model of Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 409: 113307. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113307.
- [35] Singh AK, Kashyap MP, Tripathi VK, et al. Neuroprotection through rapamycin-induced activation of autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB signaling against amyloid- β -induced oxidative stress, synaptic/neurotransmission dysfunction, and neurodegeneration in adult rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 5815-5828. DOI: 10.1007/s12035-016-0129-3.
- [36] Tregellas JR. Neuroimaging biomarkers for early drug development in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(2): 111-119. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.08.025.
- [37] Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(1): 4-15. DOI: 10.1038/npp.2011.181.
- [38] Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, et al. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(1): 57-67. DOI: 10.1016/j.tins.2011.10.004.
- [39] Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26(4/6): 365-384. DOI: 10.1007/s10571-006-9062-8.
- [40] Bitanihirwe BK, Lim MP, Kelley JF, et al. Glutamatergic deficits and parvalbumin-containing inhibitory neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2009, 9: 71. DOI: 10.1186/1471-244X-9-71.
- [41] Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, et al. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia[J]. *Cell*, 1999, 98(4): 427-436. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81972-8.
- [42] Kinney JW, Davis CN, Tabarean I, et al. A specific role for NR2A-containing NMDA receptors in the maintenance of parvalbumin and GAD67 immunoreactivity in cultured interneurons[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(5): 1604-1615. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4722-05.2006.
- [43] Zhou X, Cai G, Mao S, et al. Modulating NMDA receptors to treat MK-801-induced schizophrenic cognition deficit: effects of clozapine combining with PQQ treatment and possible mechanisms of action[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 106. DOI: 10.1186/s12888-020-02509-z.
- [44] Uslander JM, Parmentier-Batteur S, Flick RB, et al. Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus[J]. *Neuropharmacology*, 2009, 57(5/6): 531-538. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.07.022.
- [45] Kim TW, Kang HS, Park JK, et al. Voluntary wheel running ameliorates symptoms of MK-801-induced schizophrenia in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6): 2924-2930. DOI: 10.3892/mmr.2014.2644.
- [46] Ding J, Zhou HH, Ma QR, 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. DOI: 10.3892/mmr.2017.7674.
- [47] McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2018, 40(3): 234-252. DOI: 10.1080/13803395.2017.1329408.
- [48] de Bruijn M, Aarsen FK, van Oosterhout MP, et al. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e1997-e2005. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005605.
- [49] Cai L, Liang Y, Huang H, et al. Cerebral functional activity and connectivity changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a resting-state fMRI study[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25: 102189. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102189.
- [50] Finke C, Kopp UA, Pajkert A, et al. Structural hippocampal damage following anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9): 727-734. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.02.024.
- [51] Zhang Q, Tanaka K, Sun P, et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1): 610-615. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.019.

(收稿日期: 2022-10-13)

(本文编辑: 赵金鑫)