

封面：

分类号_____

密级_____

U D C_____

编号_____

厦 门 大 学

博 士 后 研 究 工 作 报 告

调控谷氨酸转运体对帕金森病模型小鼠神经保护效应及机制的研究

张云龙

工作完成日期 2017年7月30日

报告提交日期 2017年8月8日

厦门大学

2107 年 8 月

题名页

调控谷氨酸转运体对帕金森病模型小鼠神经保护效应及机制的研究

**Neuroprotective Effects and Mechanism of Regulating Glutamate
Transporters in the mice model of Parkinson's disease**

博 士 后 姓 名 张云龙

流动站（一级学科）名称 生物学流动站

专 业（二级学科）名称 神经生物学

研究工作起始时间 2016 年 7 月

研究工作期满时间 2017 年 7 月

厦 门 大 学

2017 年 8 月

厦门大学博士后研究工作报告

著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用博士后研究工作报告的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交该报告的纸质版和电子版，有权将该报告用于非赢利目的的少量复制并允许该报告进入学校图书馆被查阅，有权将该报告的内容编入有关数据库进行检索，有权将博士后研究工作报告的标题和摘要汇编出版。保密的博士后研究工作报告在解密后适用本规定。

本研究报告属于： 1、保密（ ）， 2、不保密（ ）

纸本在 年解密后适用本授权书；

电子版在 年解密后适用本授权书。

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

摘要

内容摘要

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种中老年常见的神经系统变性疾病, 兴奋性毒性作用是 PD 发病的关键机制, 谷氨酸转运体通过摄取谷氨酸减轻兴奋性毒性效应。研究表明, 通过上调谷氨酸转运体的表达, 可以减弱兴奋性毒性对神经系统的损伤, 从而保护多巴胺神经元, 改善 PD 模型小鼠的运动行为障碍。因此, 本课题主要研究谷氨酸转运体在 PD 发病中的调控策略, 探讨通过提高谷氨酸转运体来治疗 PD 的可能性, 分为两部分简述如下。

一、雷帕霉素在 PD 模型小鼠中上调谷氨酸转运体和 IL-6 的表达

MPTP 小鼠模型是一种公认的 PD 小鼠模型, 雷帕霉素可以小鼠保护多巴胺神经元免受 MPTP 的损伤, 我们的研究证明雷帕霉素可以促进星形胶质细胞谷氨酸转运体的表达和谷氨酸的摄取活性。在 MPTP 模型中, 雷帕霉素可以降低泛素连接酶 E3 Nedd4-2 的表达及谷氨酸转运体与泛素的共定位。雷帕霉素可以增加白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 的表达, 而且同时雷帕霉素可以抑制其他炎性因子的表达, 提示雷帕霉素通过上调 IL-6 的表达可能会发挥抗炎效应。雷帕霉素可以通过调节 mTOR-Akt-NF- κ B 通路调控谷氨酸转运体和 IL-6 的表达, 其中 NF- κ B 是雷帕霉素发挥效应的关键分子, 雷帕霉素还可以通过激活 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路在 MPTP 模型中发挥神经保护效应。我们的研究首次揭示了雷帕霉素在 PD 动物模型中的神经保护效应是与其调节星形胶质细胞活性有关。

二、人参皂苷 Rb1 通过上调谷氨酸转运体在 PD 模型小鼠中发挥神经保护效应

体外实验证实人参皂苷 Rb1 可以保护多巴胺神经元的损伤, 但是人参皂苷 Rb1 在 PD 动物模型上是否会发挥神经保护效应, 目前尚未有相关研究。在本部分研究中, 我们探索了 Rb1 在 MPTP 模型小鼠上对谷氨酸能系统的效应。我们

首次报道, Rb1 可以改善 MPTP 模型小鼠的运动行为障碍, 逆转多巴胺神经元的死亡, 抑制 α -突触核蛋白的表达和星形胶质细胞的活化。Rb1 通过上调谷氨酸转运体的表达和功能, 从而减轻谷氨酸的兴奋性毒性效应, 并调节黑质—纹状体和黑质—皮层谷氨酸能传递通路。我们的结果证实 Rb1 通过促进 NF- κ B 的核转位进而提高谷氨酸转运体的表达, 同时 Rb1 也可以调节谷氨酸受体和突触相关蛋白的表达。这些结果证实 Rb1 可能会通过抑制谷氨酸的兴奋性毒效应, 调整谷氨酸能突触传递, 进而改善 MPTP 模型小鼠的运动行为障碍, 提示我们 Rb1 是治疗 PD 的潜在治疗药物。

综上, 我们的研究以谷氨酸转运体为靶标, 研究了雷帕霉素和人参皂苷 Rb1 通过上调谷氨酸转运体的表达和功能, 减轻兴奋性毒性效应并改善兴奋性突触传递的神经保护效应及其机制, 针对谷氨酸转运体的药物有望成为治疗 PD 的新型有效药物。

关键词: 帕金森病; 兴奋性毒性; 兴奋性突触传递; 谷氨酸转运体; 雷帕霉素; 人参皂苷 Rb1

英文摘要

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, which is mainly appeared in the middle aged and elderly people, and glutamate excitotoxicity contributes significantly to the pathogenesis of PD. Glutamate transporter attenuates glutamate excitotoxicity via glutamate uptake. Studies have shown that upregulation of glutamate transporters could weaken excitotoxic damage to the nervous system, protect dopaminergic neuron and ameliorate movement deficiency in PD animal models. Therefore, in this study, we focus on the regulatory mechanism of glutamate transporters in the pathogenesis of PD and explore the possibility of treating PD by promoting glutamate transporter. Our work is divided into two sections as below.

Part I. Rapamycin upregulates glutamate transporter and IL-6 expression in astrocytes in a mouse model of Parkinson's disease

Rapamycin protects mice against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced loss of dopaminergic neurons, which is an established model for Parkinson's disease. We demonstrated that rapamycin preserves astrocytic expression of glutamate transporters and glutamate re-uptake. The protective effect was also observed in astrocyte cultures, indicating that rapamycin acts directly on astrocytes. In the MPTP model, rapamycin caused reduced expression of the E3 ubiquitin ligase Nedd4-2 and reduced co-localization of glutamate transporters with ubiquitin. Rapamycin increased interleukin 6 (IL-6) expression, which was associated with reduced expression of inflammatory cytokines, indicating anti-inflammatory properties of IL-6 in the MPTP model. NF- κ B was shown to be a key mediator for rapamycin, while Janus kinase 2, signal transducer and activator of transcription 3, phosphoinositide 3-kinase, and Akt partially mediated rapamycin effects in astrocytes. These results demonstrate for the first time in a Parkinson's disease animal model that the neuroprotective effects of rapamycin are associated with glial and

anti-inflammatory effects.

Part II. Ginsenoside Rb1 confers neuroprotection via promotion of glutamate transporters in a mice model of Parkinson's disease

Ginsenoside Rb1 has been demonstrated to protect dopaminergic (DA) neurons from death *in vitro*. However, the neuroprotective effects and underlying mechanism of Rb1 in treating Parkinson's disease (PD) remain uncharacterized. In this study, we explored the effects of Rb1 on the glutamatergic systems in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of PD. Here, for the first time, we report that Rb1 treatment ameliorates motor deficits, prevents DA neuron death, and suppresses α -synuclein expression and astrogliosis in the MPTP mouse model of PD. Rb1 attenuates glutamate excitotoxicity by upregulating glutamate transporter expression and function, and modulating the nigrostriatal and cortico-nigral glutamatergic transmission pathways. Our results demonstrate that Rb1 increases glutamate transporter expression via nuclear translocation of nuclear factor-kappa B, regulates glutamate receptor expression and promotes synaptic protein expression. These results indicate that Rb1 suppresses glutamate excitotoxicity and modulate synaptic transmission to improve the impairments in motor functions of the MPTP model of PD, suggesting that Rb1 may serve as a potential therapeutic agent for PD.

In summary, our study focus on glutamate transporters as targets to study the mechanisms and neuroprotective effects of rapamycin and Ginsenoside Rb1 in PD animal models. We indicate that rapamycin and Ginsenoside Rb1 can reduce glutamate excitotoxicity and modulate excitatory synaptic transmission via upregulation of glutamate transporters. Thus glutamate transporters are prospective drug target in treating Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease; Excitotoxicity; Excitatory synaptic transmission; Rapamycin; Ginsenoside Rb1

目 录

目次

1 前 言.....	3
1.1 帕金森病研究概况	3
1.2 谷氨酸兴奋性毒性在帕金森病中的作用	3
1.3 谷氨酸转运体 GLT-1 表达和功能异常导致神经兴奋性增高参与了帕金森病的发病.....	4
1.4 针对 GLT-1 靶点的帕金森病治疗药物研究进展.....	6
2 雷帕霉素通过上调谷氨酸转运体和白细胞介素 6 的表达在帕金森病模型小鼠中发挥神经保护效应.....	12
2.1 背景介绍.....	12
2.2 材料和方法.....	13
2.2.1 实验动物	13
2.2.2 主要试剂和抗体	13
2.2.3 主要仪器与器材	14
2.2.4 实验方法	15
2.2.5 统计学分析	27
2.3 结果	27
2.3.1 雷帕霉素对 PD 小鼠具有明显的神经保护效应	27
2.3.2 雷帕霉素提高了 MPTP 小鼠模型和 MPP ⁺ 染毒星形胶质细胞上谷氨酸转运体的表达和功能	28
2.3.3 雷帕霉素降低了 MPTP 小鼠模型黑质谷氨酸转运体的泛素化.....	32
2.3.4 雷帕霉素促进了 MPP ⁺ 染毒星形胶质细胞上 IL-6 的释放和表达, 并且激活其下游 JAK2/STAT3 信号通路	34
2.3.5 雷帕霉素促进了 MPTP 模型小鼠星形胶质细胞来源的 IL-6 表达及其下游 JAK2/STAT3 信号通路的激活	37
2.3.6 雷帕霉素通过 mTOR-Akt-NF- κ B 信号通路调控 IL-6 和谷氨酸转运体的表达	39
2.3.7 雷帕霉素降低了 MPTP 模型小鼠体内的炎症反应.....	41

2.4 讨论	43
2.5 小结	46
3 人参皂苷 Rb1 通过提高谷氨酸转运体表达和功能在帕金森病中发挥神经保护效应.....	53
3.1 背景介绍.....	53
3.2 材料和方法.....	54
3.2.1 实验动物	54
3.2.2 主要试剂和抗体	54
3.2.3 主要仪器与器材	55
3.2.4 实验方法	56
3.2.5 统计学分析	59
3.3 结果	60
3.3.1 人参皂苷 Rb1 通过促进星形胶质细胞 NF- κ B 核转位促进 GLT-1 的表达和功能.....	60
3.3.2 正常小鼠腹腔注射人参皂苷 Rb1 通过 NF- κ B 核转位促进中脑 GLT-1 表达.....	63
3.3.3 人参皂苷 Rb1 在 MPTP 小鼠模型上显示出神经保护效应	65
3.3.4 人参皂苷 Rb1 增加了 MPTP 模型小鼠黑质谷氨酸转运体的表达和功能, 改善了中脑谷氨酸能通路.....	68
3.3.5 人参皂苷 Rb1 增加了 MPTP 模型小鼠前额皮层谷氨酸转运体的表达和功能, 改善了前额皮层谷氨酸能通路.....	70
3.3.6 人参皂苷 Rb1 可能通过提高海马 α -synuclein 的表达改善 MPTP 模型小鼠的学习、记忆功能障碍.....	75
3.4 讨论	83
3.5 小结	87
致谢.....	97
博士生期间发表的学术论文、专著.....	98
博士后期间发表的学术论文、专著.....	99
个人简历.....	101
联系地址.....	102

1 前言

1.1 帕金森病研究概况

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种中老年常见的神经退行性疾病, 临床症状主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高和姿势平衡障碍。随着我国人口老龄化的到来, PD 的发病率逐年递增。流行病学资料显示, 我国目前 PD 患者约 200 万, 约占世界 PD 患者总数的五分之二, 预计到 2030 年将达到 500 万, 我国每年新增 PD 患者近 10 万人, 65 岁以上该病的患病率为 1.67%¹。PD 严重危害人类健康, 不仅给患者带来巨大的痛苦, 也给家庭和社会造成沉重的负担。目前 PD 的病因尚不完全清楚, PD 的主要病理表现为中脑黑质多巴胺能神经元进行性变性和死亡以及残存神经元内出现嗜酸性蛋白包涵体 (Lewy body, LB)²。目前临床上左旋多巴替代治疗仍然是治疗 PD 的主要手段, 左旋多巴在疾病初期对症状具有缓解作用, 但临床疗效仅能维持 5 年左右, 随着疾病的进展, 左旋多巴的疗效逐渐减弱, 并出现直立性低血压、心律失常, 以及谵妄、幻觉等精神症状, 严重时出现异动症、“剂末恶化”、“开-关”现象等³。此外研究也表明, PD 出现临床症状时黑质多巴胺能神经元死亡至少在 50% 以上, 纹状体多巴胺含量减少在 70~80% 以上⁴⁻⁶。PD 后期多巴胺能神经元大量死亡, 这也是临床上左旋多巴替代治疗随着 PD 疾病的进展疗效逐渐减弱的重要原因。因此, 进一步深入研究 PD 的发病机制, 寻找新型、有效的 PD 治疗药物靶点, 是目前 PD 研究亟需解决的关键科学问题。

1.2 谷氨酸兴奋性毒性在帕金森病中的作用

研究表明, 谷氨酸兴奋性毒性、神经炎症反应、线粒体功能障碍等参与了 PD 的病理过程。上述病理过程相互影响, 其中谷氨酸兴奋性毒性是导致黑质多巴胺能神经元在早期发生变性死亡的一个重要因素^{7,8}, 在 PD 早期尽早采用降低谷氨酸兴奋性毒性的药物干预, 可最大限度地延缓 PD 病理状态下多巴胺能神经元的死亡⁹。

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统最为重要的兴奋性神经递质, 释放到突触间

隙的谷氨酸通过和位于突触后膜上的谷氨酸受体结合，完成兴奋性信息的传递。如果突触间隙的谷氨酸不能够被及时清除，则造成胞外谷氨酸过度蓄积，谷氨酸过度兴奋位于突触后神经元上的谷氨酸能受体，介导“兴奋性毒性效应”。大脑皮层与纹状体、丘脑底核等核团的谷氨酸能纤维完成了谷氨酸兴奋性信息的准确传递，从而保证了运动的协调和完整。谷氨酸代谢异常在 PD 运动障碍的发生发展中发挥重要作用，研究表明 PD 患者脑内和血浆内谷氨酸水平较正常人显著升高¹⁰⁻¹²。目前，针对谷氨酸兴奋性毒性的治疗药物主要是 NMDA 受体拮抗剂等，这类药物已经在临床上应用于 PD 的运动障碍以及左旋多巴诱发的异动症等的治疗^{13,14}。但是，NMDA 受体在脑内比 5-羟色胺和多巴胺受体分布更广泛，影响机体多种生理功能，因而其非选择性拮抗剂的副作用也较为严重¹⁵，并且 NMDA 受体拮抗剂被报道具有成瘾性，可加重 PD 患者记忆力的丧失，导致肌张力增加和震颤等运动障碍，从而导致 PD 病情恶化^{15,16}。因此，在 PD 发病的早期，针对兴奋性毒性效应，研发有效的、副作用少的 PD 治疗药物越来越受到关注。

1.3 谷氨酸转运体 GLT-1 表达和功能异常导致神经兴奋性增高参与了帕金森病的发病

前面提到，释放到突触间隙的谷氨酸若不能被及时清除，就会造成兴奋性毒性效应，因为谷氨酸能突触没有降解递质的相应酶，只能通过突触间隙的摄取终止谷氨酸能传递。兴奋性氨基酸转运体 (excitatory amino acid transporters, EAATs, 也称为高亲和力谷氨酸转运体) 在清除递质、终止兴奋性突触传递中发挥重要作用^{17,18}。真核生物 EAATs 分为 GLAST (glutamate/aspartate transporter, 也称作 EAAT1)、GLT-1 (glutamate transporter-1, 也称作 EAAT2)、EAAC1 (excitatory amino acid carrier-1, 也称作 EAAT3)、EAAT4 和 EAAT5 等 5 个亚型，见图 1。其中 GLT-1 主要表达在大脑皮层、黑质、海马等部位的星形胶质细胞上，负责清除突触间隙大约 90% 以上的谷氨酸，在减轻兴奋性毒性效应中发挥重要作用¹⁹⁻²²。现有的研究证据也支持 GLT-1 功能的异常和谷氨酸摄取的下降与 PD 的发病密切相关²³。早期 Ferrarese 等研究发现，与对照组相比，原发性 PD 患者血小板谷氨酸摄取量减少了 50%，且摄取减少量与 PD 的严重程度有关²⁴。在 PD 动物模型上也发现 GLT-1 表达的减少和谷氨酸摄取的下降²⁵⁻²⁸。应用抑制剂阻

断 GLT-1 后，伴有多巴胺合成限速酶——酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase, TH）磷酸化水平的降低，导致了多巴胺合成的减少²⁷。Assous 等在大鼠单侧黑质注射 GLT-1 的抑制剂发现伴随有黑质和纹状体区多巴胺神经元的死亡和轴突的缺失，当黑质多巴胺神经元死亡超过 50% 时，大鼠出现运动行为障碍⁵。上述研究表明 GLT-1 功能的降低诱发了多巴胺神经元的死亡，直接参与了 PD 的发病，即 GLT-1 功能的降低不仅是 PD 疾病过程中的一个重要病理因素，很可能也是 PD 发病的一个重要始动因素⁵。我们前期对 GLT-1 在 PD 中的表达变化机制及其调控进行了相关研究。应用 PD 造模药物——神经毒素 1-甲基-4-苯基吡啶（1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺）作用于星形胶质细胞，我们发现 MPP⁺ 通过激活 NF-κB/JNK/c-Jun 信号通路促进了星形胶质细胞的凋亡和谷氨酸摄取活性的降低，我们也证明了 MPP⁺ 通过该通路介导了 GLT-1 胞膜和胞浆的动态周转循环障碍进而导致其在细胞膜上表达的降低，表明 GLT-1 表达和功能的降低参与了 PD 的发病²⁹。

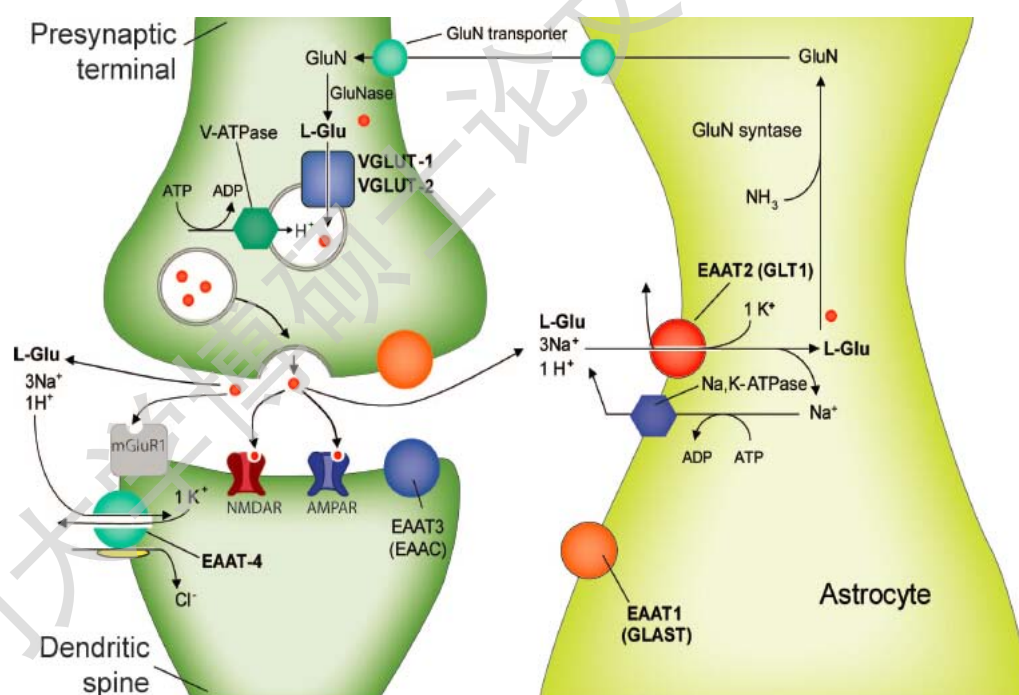


图1-1 谷氨酸转运体在神经元和星形胶质细胞上的分布

释放到突触间隙的谷氨酸通过和位于突触后膜上的谷氨酸受体（NMDA和AMPA受体）结合，完成兴奋性信息的传递。突触间隙多余的谷氨酸主要由位于星形胶质细胞上的谷氨酸转运体亚型GLT-1（EAAT2）负责摄取吸收。摄取吸收的谷氨酸可以通过“谷氨酸-谷氨酰胺”循环进入神经元，重新合成谷氨酸。谷氨酸和

囊泡性谷氨酸转运体结合，被释放到突触间隙，完成新的循环。亚型GLAST (EAAT1) 主要分布在小脑的星形胶质细胞上，亚型EAAC1 (EAAT3)、EAAT4 主要分布于神经元突触后膜，参与谷氨酸转运。（引自Benarroch EE. *Neurology*, 2010³⁰）

1.4 针对 GLT-1 靶点的帕金森病治疗药物研究进展

研究表明，通过上调 GLT-1 的表达，可以减轻兴奋性毒性对神经系统的损伤，保护多巴胺神经元，改善 PD 的运动障碍症状。例如，2005 年 Rothstein 等筛选了美国 FDA 认证的 1040 种药物，发现包括头孢曲松钠在内的 β -内酰胺类抗生素可以显著提高 GLT-1 的表达。其后的研究表明头孢曲松钠可以通过激活 NF- κ B 提高 GLT-1 的表达，降低突触间隙的谷氨酸浓度^{31,32}。应用头孢曲松钠治疗 PD 小鼠，发现头孢曲松钠能够在提高 GLT-1 表达的同时，降低 PD 小鼠黑质和纹状体区多巴胺神经元的死亡，并且头孢曲松钠可以减轻 PD 小鼠的运动行为障碍，改善 PD 小鼠的认知能力³³⁻³⁶。我们的研究也表明头孢曲松钠通过抑制 NF- κ B/JNK/c-Jun 通路提高了 MPP⁺染毒星形胶质细胞的活力和细胞膜上 GLT-1 的表达，并且提高了星形胶质细胞的谷氨酸摄取活性，从而降低了谷氨酸兴奋性毒性对中枢神经系统的损伤，对多巴胺神经元发挥保护效应²⁹。国内胡刚教授实验室报道我国自主研发的 ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP}) 开放剂——埃他卡林 (iptakalim, IPT) 可以增强星形胶质细胞谷氨酸转运体功能，降低细胞外谷氨酸水平，从而对 PD 模型鼠起到一定的治疗效应³⁷。最近 Kong 等筛选得到了小分子化合物——LDN/OSU-0212320，它可以通过激活转录因子 Y-box-binding protein 1 (YB-1) 特异性提高 GLT-1 表达，减轻兴奋性毒性对神经元的损伤³⁸。

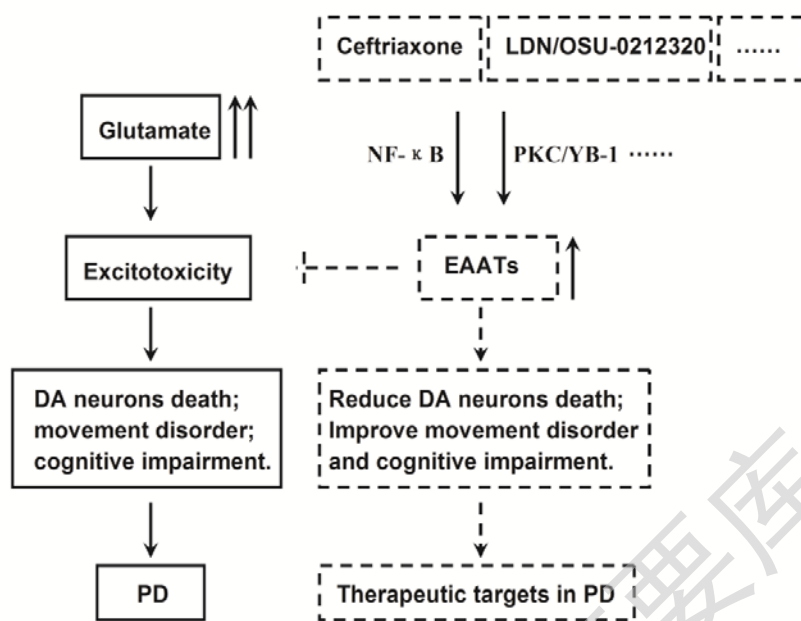


图1-2 EAATs表达异常介导的兴奋性毒性是PD的重要发病机制

突触间隙谷氨酸摄取降低造成了谷氨酸的兴奋性毒性，诱发了多巴胺神经元的死亡，参与了PD的发病。通过提高EAATs表达可以降低兴奋性毒性效应，保护多巴胺神经元，改善PD的运动障碍症状，寻找以EAATs为靶标的药物是治疗PD的新策略。（引自Zhang YL et al. *Neural Plasticity*, 2016²³）

综上，谷氨酸转运体表达和功能降低是帕金森病发病的一个重要机制，研究表明，通过上调谷氨酸转运体的表达和功能，可以降低谷氨酸的兴奋性毒性对于中枢神经系统的损伤，进而保护中脑黑质和纹状体的多巴胺神经元，改善帕金森病的运动障碍症状。因此，探寻和研究以谷氨酸转运体为靶标的药物是治疗帕金森病的新的思路 and 方向。

参考文献

1. Chen W, Chen S, Xiao Q, Wang G, Chen SD. Current clinical practice for Parkinson's disease among Chinese physicians, general neurologists and movement disorders specialists: a national survey. *BMC neurology* 2012, **12**: 155.
2. Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012, **83**(4): 430-436.

3. Olanow CW. Levodopa: effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2015, **30**(1): 37-44.
4. Arcuri L, Viaro R, Bido S, Longo F, Calcagno M, Fernagut PO, *et al.* Genetic and pharmacological evidence that endogenous nociceptin/orphanin FQ contributes to dopamine cell loss in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 2016, **89**: 55-64.
5. Assous M, Had-Aissouni L, Gubellini P, Melon C, Nafia I, Salin P, *et al.* Progressive Parkinsonism by acute dysfunction of excitatory amino acid transporters in the rat substantia nigra. *Neurobiology of disease* 2014, **65**: 69-81.
6. Ugrumov MV, Khaindrava VG, Kozina EA, Kucheryanu VG, Bocharov EV, Kryzhanovsky GN, *et al.* Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neuroscience* 2011, **181**: 175-188.
7. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, *et al.* Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 2000, **23**(10 Suppl): S8-19.
8. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *The New England journal of medicine* 1994, **330**(9): 613-622.
9. Stocchi F. Neuroprotection in Parkinson's disease: a difficult challenge. *The Lancet Neurology* 2015, **14**(8): 780-781.
10. Cenci MA. Glutamatergic pathways as a target for the treatment of dyskinesias in Parkinson's disease. *Biochemical Society transactions* 2014, **42**(2): 600-604.
11. Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S. Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *Journal of neurology* 2000, **247 Suppl 2**: II36-42.
12. Sgambato-Faure V, Cenci MA. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 2012, **96**(1): 69-86.
13. El Arfani A, Bentea E, Aourz N, Ampe B, De Deurwaerdere P, Van Eeckhaut A, *et al.* NMDA receptor antagonism potentiates the L-DOPA-induced extracellular dopamine release in the subthalamic nucleus of hemi-parkinson rats. *Neuropharmacology* 2014, **85**: 198-205.

14. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2012, **39**(4): 465-472.
15. Rakhman E, Shmain D, White I, Ekstein MP, Kollender Y, Chazan S, *et al.* Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clinical therapeutics* 2011, **33**(7): 863-873.
16. Paquette MA, Anderson AM, Lewis JR, Meshul CK, Johnson SW, Paul Berger S. MK-801 inhibits L-DOPA-induced abnormal involuntary movements only at doses that worsen parkinsonism. *Neuropharmacology* 2010, **58**(7): 1002-1008.
17. 张云龙, 瞿少刚. 高亲和力谷氨酸转运体结构和功能的研究进展. *生物化学与生物物理进展* 2014(12): 1214-1221.
18. 张云龙, 瞿少刚. 高亲和力谷氨酸转运体与神经系统变性疾病关系的研究进展. *中华神经医学杂志* 2014, **13**(2): 208-210.
19. Haugeto O, Ullensvang K, Levy LM, Chaudhry FA, Honore T, Nielsen M, *et al.* Brain glutamate transporter proteins form homomultimers. *The Journal of biological chemistry* 1996, **271**(44): 27715-27722.
20. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, *et al.* Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 1996, **16**(3): 675-686.
21. Soni N, Reddy BV, Kumar P. GLT-1 transporter: an effective pharmacological target for various neurological disorders. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2014, **127**: 70-81.
22. Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiological reviews* 2013, **93**(4): 1621-1657.
23. Takahashi K, Foster JB, Lin CL. Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2015, **72**(18): 3489-3506.
24. Ferrarese C, Tremolizzo L, Rigoldi M, Sala G, Begni B, Brighina L, *et al.* Decreased platelet glutamate uptake and genetic risk factors in patients with Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2001,

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库