

· 综述 ·

N-甲基-D-天冬氨酸受体-1 激活与新生儿脑损伤

黑明燕 综述 旷寿金 审校

(中南大学湘雅三医院儿科,湖南 长沙 410013)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)03-0431-04

新生儿脑损伤往往不是由某单一因素引起,而是由一连串相互交错不断发展的多种因素引起的,病理生理学改变十分复杂,牵涉到一系列受体系统的激活。谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质。其生物特性是通过一系列受体介导而发挥作用的^[1]。谷氨酸受体有两大类:一大类是G蛋白偶联的亲金属族受体,另一大类是离子通道受体,后者依据其相应的选择性拮抗剂被命名为AMPA受体,kainate和NMDA受体。在多种谷氨酸等兴奋性神经递质参与的神经系统疾病中,N-甲基-D天冬氨酸[N-methyl-D-aspartate(NMDA)]型谷氨酸受体起着关键的作用。NMDA受体的激活可导致产生多种引起细胞凋亡或死亡的细胞内有害信号,其严重程度与最初引起NMDA受体激活的损伤程度直接相关^[2,3]。本文就NMDA受体、NMDA亚单位1(NMDA receptor subunit 1,NR1)的激活及其在新生儿脑损伤中的发病机制为中心进行综述。

1 NMDA受体及NR1

NMDA受体是谷氨酸受体的一种,广泛存在于哺乳动物的中枢神经系统中,在神经回路的形成和学习记忆过程中起着非常重要的作用^[4,5],是维持正常神经功能必不可少的物质。NMDA受体由两种亚单位组成,即NMDA亚单位1(NR1)和NMDA亚单位2(NR2)^[6,7],其中NR1亚单位是其功能亚单位,具有NMDA受体复合物的所有特性^[8,9],是使NMDA受体具有其细胞膜受体功能的必须成分^[10];NR2亚单位则主要决定NMDA受体的药理学特性。近十年来有关于一种新型的NMDA受体亚单位,NR3A(又名chi-1,NMDA-L)的研究报道^[11],其生化特性的表达与NR1和NR2亚单位伴随而

行^[12,13],其中NR1的存在是使含有NR3A的NMDA受体复合物能够被转运到细胞膜上的必需条件,因为缺失了NR1-1a的受体复合物只能滞留于内质网(endoplasmic reticulum,ER)中而不能插入细胞膜中;同时该研究还发现含有NR3A亚单位的NMDA受体复合物对Ca²⁺的通透性,比由NR1a和NR2A组成的NMDA受体复合物低5倍^[10,14],提示NR3A的表达升高可能对神经元具有一定的保护作用。

典型的NMDA受体由三部分组成:第一部分是与谷氨酸或NMDA结合的神经递质结合位点(或称神经递质识别位点),第二部分是甘氨酸结合的调节位点,该位点与甘氨酸结合之后使得NMDA受体的第三部分——离子通道开放导致Ca²⁺和Na⁺离子内流、K⁺离子外流^[15,16]。在多种谷氨酸等兴奋性神经递质参与的神经系统疾病中,NMDA受体起着关键的作用。NMDA受体的特性是:①镁离子对NMDA受体具有特异的拮抗作用,且该拮抗作用具有非竞争性和电压依赖性^[17];②NMDA受体的激活需要L-谷氨酸与NR2亚单位的结合^[18]和辅助激活剂甘氨酸在NR1亚单位的结合^[16],即NMDA受体被某激活剂激活时,其辅助激活位点必须同时被甘氨酸占据,甘氨酸与激活剂之间呈协同作用^[19];③NMDA受体为钙通道受体^[20]。

NMDA受体在哺乳动物的学习记忆和认知功能中起着非常重要的作用,NMDA受体与学习记忆的关系主要体现在长时程增强效应(long-term potentiation,LTP)方面,但NR1在学习记忆过程中的作用机制目前尚不十分清楚。Clayton^[21]的研究发现NR1 mRNA和蛋白质的表达在老年大鼠和青年大鼠脑内没有明显的区别,而NR2B mRNA的表达明显减少,提示NR1与学习记忆障碍的关系不明显。而Shimizu等^[22]利用基因敲除技术研究则发现,

[收稿日期]2007-05-25;[修回日期]2007-07-16
[作者简介]黑明燕,女,博士,副主任医师。主攻方向:新生儿脑损伤。

NR1 基因敲除小鼠海马 CA1 区 NMDA 兴奋性突触后电位消失,LTP 诱导产生障碍,水迷宫试验中逃跑潜伏期明显延长,说明其记忆巩固过程受阻,提示 NR1 在学习记忆过程中起关键作用。

2 NMDA 受体 1 的特点

NMDA 受体复合物是一个高度复杂的结构,其构成主要是 NR1/NR2A 和 NR1/NR2B 的二合体形式、少部分以 NR1/NR2A/NR2B 的三合体形式存在^[23],Husi 等^[24]应用生化的方法分离了 2000 ~ 3000 kD 的 NMDA 受体复合物,认为其核心成分是 NR1 亚单位,与 Banke 等^[25]认为 NR1 是 NMDA 受体的基本功能单位的观点相一致,Rice 等^[26]研究表明,谷氨酸通过 NR1 在癫痫持续状态下导致的脑组织神经元损伤中起关键作用。

NR1 共有 7 种形式,即 NR1A ~ NR1G,它们形成纯寡聚体受体无功能差异。已克隆的大鼠 NR1 与小鼠 NR1 在氨基酸序列上有 99% 的同源性^[27],提示其生物进化上的高度保守性,说明 NR1 基因对维持生物体种系恒定具有重要意义。在生物体的不同部位,NR1 基因的表达水平不一致,原位杂交显示大鼠脑内海马区、大脑皮质、小脑的 NR1 mRNA 表达最丰富。NR1 mRNA 含有 3 个可剪接的外显子,外显子 5(即 N1 盒)位于 N 末端,外显子 21,22(即 C1 盒和 C2 盒)位于 C 末端,缺乏外显子 5 表达的 NR1 对 NMDA 有较高的亲和力^[28,29],只有当 C 末端的两个外显子其中一个表达时 NR1 才能被蛋白激酶磷酸化^[30,31],mRNA 的剪接调控着 NR1 对蛋白磷酸化的敏感性。

3 丝氨酸、苏氨酸磷酸化对 NR1 激活的调控

中枢神经系统(central nervous system, CNS)中存在广泛、复杂的信号传导通路,蛋白质磷酸化过程(主要受蛋白激酶和磷酸酶的调节)对于信号传导功能的维持是非常重要的^[32,33]。一般来说受体的激活以磷酸化或去磷酸化为主要形式。大脑中 10% ~ 70% 的 NR1 亚单位可被蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)或蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)在一个或多个位点磷酸化,亚单位磷酸化的比例不同增加了 NMDA 受体家族的分子结构和功能的多样化^[34]。丝氨酸 897 位点(Serine 897, S897)是 NR1 亚单位发生磷酸化的主要位点之一^[35,36]。

PKC 的激活可使 NR1 磷酸化增强,是 NMDA 受体功能增强,增加受体通道的开放,降低胞外 Mg^{2+} 与受体的亲和力;如果有钙离子通过 NMDA 受体内流,则还可以放大 PKC 对受体的增强效应。

蛋白磷酸激酶(protein phosphatase 2A, PP2A)是 CNS 中主要的丝氨酸-苏氨酸磷酸酶之一,能选择性地使 NR1 亚单位的 S897 发生去磷酸化,其作用机制可能与 PP2A 与 NR3A 形成复合物有关,而 NR3A-PP2A 复合物的形成又反过来激活 PP2A,且不同生长发育阶段内源性 PP2A 的活性与 NR3A 的表达强度正相关,NR3A 的 N 末端 37 氨基酸区域是 PP2A 与 NMDA 受体相结合的必需区域^[37]。PP2A 异聚体由两个调节亚单位和一个 36-kDa 的催化亚单位组成,在 CNS 中高表达^[38],PP2A 可减少 NMDA 受体开放的数目,降低 NR 激活程度^[39,40],其功能的调节与其催化亚单位的磷酸化过程相关^[41]。

4 神经细胞损伤与谷氨酸、NR1 激活

缺氧缺血(hypoxia-ischemia, HI)是造成新生儿脑损伤的主要原因,HI 对发育不完善的中枢神经系统的损伤程度与其发育过程有关,如增殖、迁移、分化、神经纤维髓鞘化、凋亡、脑血流调控等^[42,43],且与脑组织兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)的释放^[44]、谷氨酸受体的分布^[45]有密切的关系。较早期的实验研究显示,大鼠海马回脑片在无氧条件下进行培养 24 h 后只剩下脑组织残渣,而将培养基事先用非选择性兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)拮抗剂处理之后,脑神经细胞被破坏的过程几乎可以被完全阻止^[46],NMDA 受体拮抗剂还能阻止缺氧对海马回 CA1 区神经细胞电生理特性产生的不可复性损害^[47]。NMDA 受体介导的兴奋毒性是 HI 损伤的始发因素^[48],因为 HI 损伤导致突触前神经末端释放谷氨酸增加,而谷氨酸向突触周围神经胶质的泵出减少,使得神经突触内部谷氨酸浓度增高产生兴奋毒性。应用特异性的 NMDA 受体拮抗剂可明显减轻 HI 导致的脑神经细胞损伤,也提示 NMDA 受体兴奋在 HI 发病机制中的重要作用^[49]。

由于 NMDA 受体是离子通道受体,NMDA 受体的激活与细胞内游离钙离子浓度(intracellular free calcium concentration, $[Ca^{2+}]_i$)增高之间有着密切的联系,实验证实 NMDA 受体的激活导致细胞内钙离子聚集,钙超载是兴奋性氨基酸细胞毒性的共同途径^[50]。有学者认为^[51]NMDA 受体导致的细胞损

伤比非 NMDA 受体导致的细胞损伤更加快速和严重,其原因也与 NMDA 受体激活具有更加强烈的钙离子内流、导致更加严重的细胞内钙超载有关。在能量供应缺乏的情况下,NMDA 受体被激活,而激活的 NMDA 受体介导的 Ca^{2+} 内流可导致细胞内 Ca^{2+} 聚集^[52]、继而导致线粒体膜电势(DYm)的降低,使线粒体内 Ca^{2+} 聚集^[53] 并影响线粒体内 ATP 的合成,同时使自由基的生成增加^[54,55],进一步加重细胞损伤。

由于 NR1 是 NMDA 受体复合物的主要功能亚单位,因此 NMDA 受体介导的神经细胞损伤与 NR1 激活之间有着必然的联系,内源性递质甘氨酸结合在 NR1 亚单位的甘氨酸结合位点上使受体激活是 NMDA 受体的特性之一^[7,56]。Crair 等^[57]发现,脑组织缺血导致细胞外谷氨酸浓度大量增加,NR1 迅速被激活,参与诱导神经元兴奋毒性,介导神经细胞急性渗透性肿胀,激发神经细胞死亡过程。NR1 激活后介导的神经细胞迟发性损伤可在数小时至数日内发生,以 Ca^{2+} 内流为特征,并激活膜磷脂酶活性,导致脂质过氧化和自由基形成^[58]。

综上所述,NR1 是 NMDA 受体复合物的功能亚单位,在缺氧缺血性脑损伤的病理生理过程中起着重要的作用,NR1 的激活受到一系列因素的调节。尽管目前临床上尚未找到一种安全有效的阻断 NMDA 受体介导的谷氨酸神经兴奋毒性的方法,但是理论上讲,从 NR1 基因表达或 NR1 调节剂入手研制拮抗 NR1 活性的新制剂,应该能成为减少 NMDA 受体介导的神经元损伤的新途径。

[参 考 文 献]

- [1] Mishra OP, Fritz KI, Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor and neonatal hypoxic brain injury [J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2001, 7(4): 249-253.
- [2] Mulholland PJ, Self RL, Harris BR, Littleton JM, Prendergast MA. Choline exposure reduces potentiation of N-methyl-D-aspartate toxicity by corticosterone in the developing hippocampus [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2004, 153(2): 203-211.
- [3] Boonplueang R, Akopian G, Stevenson FF, Kuhlkamp JF, Lu SC, Walsh JP, et al. Increased susceptibility of glutathione peroxidase-1 transgenic mice to kainic acid-related seizure activity and hippocampal neuronal cell death [J]. Exp Neurol, 2005, 192(1): 203-214.
- [4] Billard JM, Rouaud E. Deficit of NMDA receptor activation in CA1 hippocampal area of aged rats is rescued by D-cycloserine [J]. Eur J Neurosci, 2007, 25(8): 2260-2268.
- [5] Lee I, Kesner RP. Differential contribution of NMDA receptors in hippocampal subregions to spatial working memory [J]. Nature Neurosci, 2002, 5(2): 162-168.
- [6] Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors [J]. Neuron, 1994, 12(3): 529-540.
- [7] Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors [J]. Nature, 2005, 438(7065): 185-192.
- [8] Sobolevsky AI, Rooney L, Wollmuth LP. Staggering of subunits in NMDAR channels [J]. Biophys J, 2002, 83(6): 3304-3314.
- [9] Zhao HW, Christian SL, Castillo MR, Bult-Ito A, Drew KL. Distribution of NMDA receptor subunit NR1 in arctic ground squirrel central nervous system [J]. J Chem Neuroanat, 2006, 32(2-4): 196-207.
- [10] Perez-Otano I, Schulteis CT, Contractor A, Lipton SA, Trimmer JS, Sucher NJ, et al. Assembly with the NR1 subunit is required for surface expression of NR3A-containing NMDA receptors [J]. J Neurosci, 2001, 21(4): 1228-1237.
- [11] Sucher NJ, Akbarian S, Chi CL, Leclerc CL, Awobuluyi M, Deitcher DL, et al. Developmental and regional expression pattern of a novel NMDA receptor-like subunit (NMDAR-L) in the rodent brain [J]. J Neurosci, 1995, 15(10): 6509-6520.
- [12] Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, Das S, Cui J, Talantova MV, et al. Characterization and comparison of the NR3A subunit of the NMDA receptor in recombinant systems and primary cortical neurons [J]. J Neurophysiol, 2002, 87(4): 2052-2063.
- [13] Wada A, Takahashi H, Lipton SA, Chen HS. NR3A modulates the outer vestibule of the "NMDA" receptor channel [J]. J Neurosci, 2006, 26(51): 13156-13166.
- [14] Sobolevsky AI, Rooney L, Wollmuth LP. Staggering of subunits in NMDAR channels [J]. Biophys J, 2002, 83(6): 3304-3314.
- [15] Johnston MV, Nakajima W, Hagberg H. Mechanisms of hypoxic neurodegeneration in the developing brain [J]. Neuroscientist, 2002, 8(3): 212-220.
- [16] Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors [J]. Nature, 2005, 438(7065): 185-192.
- [17] Starling AJ, Andre VM, Cepeda C, de Lima M, Chandler SH, Levine MS. Alterations in N-methyl-D-aspartate receptor sensitivity and magnesium blockade occur early in development in the R6/2 mouse model of Huntington's disease [J]. J Neurosci Res, 2005, 82(3): 377-386.
- [18] Kiss L, Cheng G, Bednar B, Bednar RA, Bennett PB, Kane SA, et al. In vitro characterization of novel NR2B selective NMDA receptor antagonists [J]. Neurochem Int 2005, 46(6): 453-464.
- [19] Catarzi D, Colotta V, Varano F. Competitive Gly/NMDA receptor antagonists [J]. Curr Top Med Chem 2006, 6(8): 809-821.
- [20] Mami AG, Ballesteros J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effects of magnesium sulfate administration during hypoxia on Ca^{2+} influx and IP(3) receptor modification in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets [J]. Neurochem Res, 2006, 31(1): 63-70.
- [21] Clayton DA, Browning MD. Deficits in expression of the NR2B subunit in the hippocampus of aged Fischer 344 rats [J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(1): 165-168.
- [22] Shimizu E, Tang YP, Rampon C, Tsien JZ. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation [J]. Science, 2000, 290(5494): 1170-1174.
- [23] 王玉兰, 徐铁军, 樊红彬, 张凤真, 彭裕文. NMDA 受体亚单位在海马脑片和在体发育海马结构中表达变化的比较[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(6): 564-567.
- [24] Husi H, Ward MA, Choudhary JS, Blackstock WP, Grant SG. Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complexes [J]. Nat Neurosci, 2000, 3(7): 661-669.

- [25] Banke TG, Traynelis SF. Activation of NR1/NR2B NMDA receptors [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(2): 144-152.
- [26] Rice AC, Delorenzo RJ. NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development for epilepsy [J]. *Brain Res*, 1998, 782(1-2): 240-247.
- [27] Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, et al. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes [J]. *Science*, 1992, 256(5060): 1217-1221.
- [28] Hoffmann H, Gremme T, Hatt H, Gottmann K. Synaptic activity-dependent developmental regulation of NMDA receptor subunit expression in cultured neocortical neurons [J]. *J Neurochem*, 2000, 75(4): 1590-1599.
- [29] Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(1): 7-61.
- [30] Bradley J, Carter SR, Rao VR, Wang J, Finkbeiner S. Splice variants of the NR1 subunit differentially induce NMDA receptor-dependent gene expression [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(4): 1065-1076.
- [31] Tingley WG, Roche KW, Thompson AK, Huganir RL. Regulation of NMDA receptor phosphorylation by alternative splicing of the C-terminal domain [J]. *Nature*, 1993, 364(6432): 70-73.
- [32] Cho K, Francis JC, Hirbec H, Dev K, Brown MW, Henley JM, et al. Regulation of kainate receptors by protein kinase C and metabotropic glutamate receptors [J]. *J Physiol*, 2003, 548(Pt 3): 723-730.
- [33] Davis MJ, Wu X, Nurkiewicz TR, Kawasaki J, Gui P, Hill MA, et al. Regulation of ion channels by protein tyrosine phosphorylation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(5): H1835-862.
- [34] Leonard C, Hell JW. Cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N-methyl-D-aspartate receptors at different sites [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(18): 12107-12115.
- [35] Zou X, Lin Q, Willis WD. Effect of protein kinase C blockade on phosphorylation of NR1 in dorsal horn and spinothalamic tract cells caused by intradermal capsaicin injection in rats [J]. *Brain Res*, 2004, 1020(1-2): 95-105.
- [36] Goebel SM, Alvestad RM, Coultrap SJ, Browning MD. Tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor is enhanced in synaptic membrane fractions of the adult rat hippocampus [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 142(1): 65-79.
- [37] Chan SF, Sucher NJ. An NMDA receptor signaling complex with protein phosphatase 2A [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(20): 7985-7992.
- [38] Strack S, Zaucha JA, Ebner FF, Colbran RJ, Wadzinski BE. Brain protein phosphatase 2A: developmental regulation and distinct cellular and subcellular localization by B subunits [J]. *J Comp Neurol*, 1998, 392(4): 515-527.
- [39] Ma OK, Sucher NJ. Molecular interaction of NMDA receptor subunit NR3A with protein phosphatase 2A [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(9): 1447-1450.
- [40] Lieberman DN, Mody I. Regulation of NMDA channel function by endogenous Ca^{2+} -dependent phosphatase [J]. *Nature*, 1994, 369(6477): 235-239.
- [41] Chen J, Parsons S, Brautigan DL. Tyrosine phosphorylation of protein phosphatase 2A in response to growth stimulation and v-src transformation of fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(11): 7957-7962.
- [42] Calvert JW, Zhang JH. Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period [J]. *Neurol Res*, 2005, 27(3): 246-260.
- [43] Vexler ZS, Ferriero DM. Molecular and biochemical mechanisms of perinatal brain injury [J]. *Semin Neonatol*, 2001, 6(2): 99-108.
- [44] Fujimoto S, Katsuki H, Kume T, Kaneko S, Akaike A. Mechanisms of oxygen glucose deprivation-induced glutamate release from cerebrocortical slice cultures [J]. *Neurosci Res*, 2004, 50(2): 179-187.
- [45] Back SA, Craig A, Kayton RJ, Luo NL, Meshul CK, Allcock N, et al. Hypoxia-ischemia preferentially triggers glutamate depletion from oligodendroglia and axons in perinatal cerebral white matter [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(2): 334-347.
- [46] Goldberg MP, Weiss JH, Pham PC, Choi DW. N-methyl-D-aspartate receptors mediate hypoxic neuronal injury in cortical culture [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986, 243(2): 784-791.
- [47] Clark GD, Rothman SM. Blockade of excitatory amino acid receptors protects anoxic hippocampal slices [J]. *Neuroscience*, 1987, 21(3): 665-671.
- [48] Barth A, Nguyen LB, Barth L, Newell DW. Glycine-induced neurotoxicity in organotypic hippocampal slice cultures [J]. *Exp Brain Res*, 2005, 161(3): 351-357.
- [49] Runden-Pran E, Tanso R, Haug FM, Ottersen OP, Ring A. Neuroprotective effects of inhibiting N-methyl-D-aspartate receptors, P2X receptors and the mitogen-activated protein kinase cascade: a quantitative analysis in organotypical hippocampal slice cultures subjected to oxygen and glucose deprivation [J]. *Neuroscience*, 2005, 136(3): 795-810.
- [50] 吴希如. 小儿神经系统疾病基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 28-33.
- [51] Sanganahalli BG, Joshi PG, Joshi NB. NMDA and non-NMDA receptors stimulation causes differential oxidative stress in rat cortical slices [J]. *Neurochem Int*, 2006, 49(5): 475-480.
- [52] Sobczyk A, Svoboda K. Activity-dependent plasticity of the NMDA-receptor fractional Ca^{2+} current [J]. *Neuron*, 2007, 53(1): 17-24.
- [53] Vergun O, Han YY, Reynolds IJ. Glucose deprivation produces a prolonged increase in sensitivity to glutamate in cultured rat cortical neurons [J]. *Exp Neurol*, 2003, 183(2): 682-694.
- [54] Yang PM, Chen HC, Tsai JS, Lin LY. Cadmium induces Ca^{2+} -dependent necrotic cell death through calpain-triggered mitochondrial depolarization and reactive oxygen species-mediated inhibition of nuclear factor-kappaB activity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20(3): 406-415.
- [55] Kann O, Kovacs R. Mitochondria and neuronal activity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(2): C641-657.
- [56] Meddows E, Le Bourdelles B, Grimwood S, Wafford K, Sandhu S, Whiting P, McIlhinney RA. Identification of molecular determinants that are important in the assembly of N-methyl-D-aspartate receptors [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(22): 18795-803.
- [57] Crair MC, Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses [J]. *Nature*, 1995, 375(6529): 325-328.
- [58] Selvatici R, Marino S, Piubello C, Rodi D, Beani L, Gandini E, et al. Protein kinase C activity, translocation, and selective isoform subcellular redistribution in the rat cerebral cortex after in vitro ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 71(1): 64-71.

(本文编辑: 吉耕中)