

· 综述 ·

缺血诱导未成熟脑白质谷氨酸异常信号传输的研究进展

李文娟 综述 陈惠金 审校

(上海交通大学医学院附属新华医院上海市儿科医学研究所,上海 200092)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)03-0268-05

脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是脑室周围未成熟白质的缺血性病变,以形成髓鞘的少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)前体的受损和丢失为特征^[1],是早产儿死亡和发生脑瘫、认知及视听障碍的主要原因。迄今对PVL尚无有效的防治办法。缺血被认为是早产儿PVL的主要诱因,但由于缺血学说以往在理论上的局限性,相关研究进展缓慢。近年来发现脑白质内同样存在功能性谷氨酸受体(NMDA受体),这一颠覆经典理论的重大发现,也为PVL缺血学说的进一步深入研究开拓了新的视角。本文就近年来未成熟脑白质谷氨酸受体的类型和分布以及异常信号传输特性的研究进展进行综述,并探讨缺血诱导未成熟脑白质谷氨酸异常信号传输途径的有效阻断方法。

1 未成熟脑白质缺血性损伤的发病机理

早产儿由于脑室周围白质的血管发育不完善、脑血流的自动调节功能尚不成熟,以及主要构成未成熟脑白质的OL前体对缺血、自由基攻击尤易受损,因此导致早产儿好发脑白质缺血性损伤^[1]。脑室周围白质由包裹了髓鞘的神经元轴索构成,髓鞘主要由OL的突起包绕轴索而形成^[2]。人类早产儿脑白质中的OL始终处于不断分化和发育成熟的过程,OL前体在其移行、增殖的过程中,逐渐分化为不成熟OL,后者继续分化,不断寻求轴索进行髓鞘化处理,最终形成可包裹多个轴索的成熟OL。髓鞘对于轴索动作电位的传导有重要意义^[3],是保证脑内快速信息传递处理的重要基础。缺少髓鞘包裹的轴索,其动作电位的传递速度将明显下降甚至终止,从

而导致严重残疾。研究证实^[4],在早产儿PVL的好发期(胎龄23~32周),OL前体在不成熟的脑白质内占了绝大多数,提示OL前体是发生PVL的主要靶细胞,在PVL的发病机理中起着关键作用^[5]。在了解缺血诱导未成熟脑白质谷氨酸的异常信号传输之前,有必要了解脑白质谷氨酸信号传输的主要执行者,以及白质信号传输途径的结构、分布及其功能等特性。

2 谷氨酸受体和谷氨酸转运体

谷氨酸是中枢神经系统内最重要的兴奋性神经递质,其信号传输不仅是大脑正常行使脑内快速信息处理、学习和认知功能的基础,也是病理条件下导致神经细胞坏死或凋亡的基础^[6]。与灰质相同,白质谷氨酸信号传输的主要执行者是谷氨酸受体和谷氨酸转运体。

2.1 谷氨酸受体

在中枢神经系统内,NMDA受体和AMPA/kainate受体是最为重要的兴奋性谷氨酸受体(glutamate receptor, GluRs)。对脑白质GluRs的认识,以往认为白质只有AMPA/Kainate受体而不存在NMDA受体。近来发现脑白质同样富含功能性NMDA受体,但其结构、定位及其功能等诸方面,与灰质的GluRs均有明显不同。围绕这一突破性发现,与白质相关的系列病变的发病机理和治疗,正在被重新研究和定义,而缺血诱导不成熟脑白质内谷氨酸的异常信号传输,也可能是导致早产儿发生缺血性PVL的主要病理基础。

2.2 谷氨酸转运体

谷氨酸转运体(glutamate transporter, GluTs),现

[收稿日期]2010-04-21;[修回日期]2010-07-31
[基金项目]上海市卫生局科研课题。
[作者简介]李文娟,女,硕士研究生。

代命名为兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporter, EAAT),是一组位于神经元和胶质细胞膜上的糖蛋白。正常情况下谷氨酸的释放和摄取始终维持在动态平衡的状态, GluTs 主要负责将突触间隙内残留的谷氨酸再摄入,防止谷氨酸持续作用于 GluRs 而导致细胞的兴奋毒损伤。目前至少有5种 GluTs 被克隆,除了 EAAT4 和 EAAT5 分别存在于小脑和视网膜外,EAAT1 主要在 OL 和轴索中表达^[7],EAAT2 主要在星形细胞中表达,EAAT3 则主要在神经元以及 OL 祖细胞中表达^[8]。谷氨酸转运体摄入谷氨酸的功能,主要依赖于细胞内低 Na^+ 浓度和细胞外低 K^+ 浓度,以耗能方式将胞外的谷氨酸转运至胞内^[9],使胞外谷氨酸维持在 $1 \sim 2 \mu\text{m}$ 的生理基础水平,防止 GluRs 被过度激活。

3 脑白质谷氨酸受体的亚基组成、特定分布及突触结构

3.1 脑白质 GluRs 的亚基组成

脑白质 GluRs 的亚基组成与灰质有明显不同,不同的亚基组合可赋予通道复合物不同的电生理学和药理学特性。

3.1.1 AMPA/kainate 受体 灰质 AMPA 受体是由 GluR1 ~ 4 四种亚基组成的五聚体蛋白, Kainate 受体则由 GluR5 ~ 7 以及 K1 ~ 2 等不同亚基构成的异质组合体,其中 GluR2 和 GluR5 在阻碍 GluRs 对钙的渗透性起决定性作用,因此灰质 AMPA/kainate 受体对钙离子不具有渗透性。研究发现脑白质 AMPA 受体缺乏 GluR2 亚基, kainate 受体则缺乏 GluR5 亚基,因而脑白质中的 AMPA/kainate 受体对钙具有渗透性,在谷氨酸兴奋性递质的作用下, AMPA/kainate 受体被激活,引起谷氨酸诱导的钙离子向细胞内流^[3]。

3.1.2 NMDA 受体 NMDA 受体是中枢神经系统中最重要的钙通道受体。位于灰质的功能性 NMDA 受体,通常由两个 NR1 亚型(包括不同亚基)和两个 NR2 亚型(包括不同亚基)组成配体门控四聚体,这样的功能性组合对钙离子具有高度渗透性。同时在生理情况下,位于受体通道内的镁离子通过与 NMDA 受体离子通道内的作用位点结合,可直接阻止钙离子向细胞内流。而脑白质功能性 NMDA 受体的亚基构成则与灰质明显不同^[10],其亚基组合存在第三种成分即 NR3 亚型,通常是由 2 个 NR1 亚型,1 个 NR2 亚型(常为 NR2C 亚基)和 1 个 NR3 亚型(常为 NR3A 亚基)所构成的四聚体。其中 NR3A

亚基被证实可明显降低 NMDA 受体离子通道对钙离子的通透性^[11]。研究还发现^[12],谷氨酸的刺激可诱导由脑白质 NMDA 受体所介导的电流^[2],提示脑白质 NMDA 受体的离子通道倾向于弱的镁离子阻断作用。由于有 NR3A 亚基的存在,由谷氨酸诱导 NMDA 受体所介导的电流可被迅速抑制,从而阻止胞外钙离子经离子通道渗透入胞内^[10]。综上所述,脑白质 NMDA 受体呈现对钙离子的低通透性、弱的镁离子阻断作用和受体激活后快速失活的特性,因而生理浓度的谷氨酸兴奋性神经递质不会诱导脑白质 NMDA 受体激活和介导钙离子内流,这也是脑白质 NMDA 受体被长期忽略的主要原因。

3.2 脑白质 GluRs 的特定分布

已确认 AMPA/Kainate 受体位于 OL 胞体膜上。以往认为 OL 以表达 AMPA/Kainate 受体为主^[13]。近来研究发现,OL 中也存在 NMDA 受体,但其主要定位于 OL 的突起部位,即存在于 OL 形成髓鞘的加工过程中,在髓鞘加工的每一阶段都有 NMDA 受体的表达^[12],在髓鞘的内、外层甚至中部均有 NMDA 受体的存在。位于 OL 胞体膜上的 AMPA/Kainate 受体与位于 OL 突起部位的 NMDA 受体,在空间上保持有一定的距离,生理条件下的谷氨酸主要作用于 OL 胞体膜上的 AMPA/Kainate 受体,并不涉及有一定空间距离的 OL 突起部位的 NMDA 受体,这也是脑白质 NMDA 受体被长期忽略的另一重要原因。仅在缺血等病理条件下,谷氨酸才会激活 OL 突起远端的 NMDA 受体,介导钙离子大量内流^[12]。

3.3 脑白质的突触结构特点

经典的突触结构由突触前膜,突触间隙和突触后膜组成。轴-轴突触,轴-树突触和轴-体突触是灰质常见的三种突触形式。脑白质的突触结构与灰质神经元的突触结构则有所不同^[2],其突触前结构是轴索,突触后结构则为 OL、由 OL 突起形成的髓鞘以及星形细胞,因此脑白质中的突触结构至少存在轴索-OL 突触以及轴索-髓鞘突触两种形式。电镜下可见白质轴索和 OL 前体间有明显的突触结构,轴索内含有大量囊泡^[12]。

4 脑白质正常和异常的谷氨酸信号传输特性

4.1 灰质谷氨酸正常和异常的信号传输

已知灰质中神经元之间的信号传输有赖于突触结构,通过突触前神经元释放兴奋性神经递质谷氨酸进入突触间隙内,作用于突触后神经元膜上的相应谷氨酸受体,引起突触后神经元的兴奋性上升。

突触内残余谷氨酸则主要由突触周围的星形细胞谷氨酸转运体 EAAT2 再摄入,也可被突触前神经元的谷氨酸转运体 EAAT3 回吸收。脑缺血时,由于谷氨酸被过量释放,谷氨酸再摄入机制因能量衰竭被抑制,致使突触间隙内谷氨酸大量堆积,持续作用于突触后谷氨酸受体,导致突触后神经元持续去极化,胞内钙离子过载,从而诱导细胞内钙依赖的系列酶解反应和凋亡机制,导致神经元多发损伤和死亡。

4.2 脑白质谷氨酸正常和异常的信号传输

近来对脑白质功能性 NMDA 受体的重大发现,对未成熟脑白质缺血性损伤的发病机理也将重新进行诠释更新。但目前对脑白质谷氨酸信号传输的特点了解尚有限。已知生理情况下,脑白质内的谷氨酸主要来源于 OL 和轴索内的谷氨酸递质囊泡,通过胞吐方式释放到突触间隙内,主要作用于突触后结构的 AMPA/Kainate 受体^[2],调节 OL 的增殖、发育和迁移过程^[14]。缺血等病理条件下,因能量耗竭,白质的谷氨酸转运体呈逆向转运^[8,15],导致谷氨酸在突触间隙内大量积聚,持续作用于 OL 胞体上的 AMPA/Kainate 受体,引起钙离子大量内流、钙离子与钙调蛋白(calmodulin CaM)形成复合物,激活磷脂酶 A2,致使溶酶体破裂,释放大量的降解酶而破坏细胞结构,磷脂酶 A2 还可促使生成大量花生四烯酸,使膜脂过氧化并损伤内源性抗氧化机制^[16],从而损伤 OL。钙蛋白酶的抑制剂 ALLM 被证实能有效减少 OGD 诱导 OL 的损伤和丢失^[17]。由于 NMDA 受体位于 OL 突起远端,以及其所含 NR3A 亚基对钙离子低的通透性,生理浓度的谷氨酸并不会激活 NMDA 受体,仅在缺血、能量衰竭等病理情况下才能诱导白质 NMDA 受体的激活^[11-12,18],导致钙离子在轴索-OL 突触和轴索-髓鞘突触内大量堆积,作用于 OL 的髓鞘化过程,破坏髓鞘结构及轴索,从而直接损伤白质^[3,12,19]。提示脑白质功能性 NMDA 受体的存在,对脑白质的缺血性损伤起了关键作用^[12],由 NMDA 受体介导的 OL 损伤较 AMPA/Kainate 受体介导的损伤更为严重^[19]。上述脑白质谷氨酸异常信号传输的综合结果,最终导致 OL 前体的丢失和脑白质的缺血性损伤坏死。

5 缺血诱导未成熟脑白质谷氨酸异常信号传输的阻断研究进展

GluRs 和 GluTs 是脑白质谷氨酸信号传输途径的主要执行者,阻断未成熟脑白质 GluRs 的兴奋毒反应、促进 GluTs 的表达和摄入功能,应是阻断未成

熟脑白质谷氨酸异常信号传输的主要切入点。

5.1 AMPA/Kainate 受体阻断剂

研究证实,NBQX 和 Topiramate(托吡酯)均可有效阻断由 AMPA/kainate 受体介导的钙内流,对 OL 有明确的保护效果^[7,13]。但 NBQX 具有明显的肾毒性及其他副作用,临床应用受限。托吡酯是一种抗癫痫药物,已在临床应用多年。体外研究证实,托吡酯对 OL 的成熟和分化无明显影响^[13],因此,托吡酯具有潜在的临床应用前景,虽然托吡酯对未成熟白质的保护作用以及临床应用的可行性和安全性尚待进一步探讨。

5.2 NMDA 受体阻断剂

NMDA 受体阻断剂按作用机制可分为亚基选择性的竞争性受体阻断剂和作用于离子通道的非竞争性受体阻断剂。目前已研发出可选择性抑制 NR2A 和 NR2B 亚基的竞争性 NMDA 受体拮抗剂^[20],但尚未发现能选择性抑制 NR2C 亚基或 NR3 亚型的竞争性 NMDA 受体拮抗剂。Memantine(美金刚,美金刚)是一种非竞争性 NMDA 受体离子通道拮抗剂,通过与 NMDA 受体离子通道内的苯环己哌啶(PCP)位点结合,能有效阻断 NMDA 受体激活和钙离子通道开放。由于美金刚与 PCP 位点亲和力低,解离快,在有效阻断 NMDA 受体激活的同时,也允许 NMDA 受体接近正常的活动,因此副作用明显减轻^[10,21]。作为抗帕金森氏病药物,美金刚已在欧洲临床应用多年,临床副作用轻微,病人长期应用均能很好耐受,是一种安全、有效、唯一在临床广泛应用的 NMDA 受体拮抗剂^[22-24]。近来在美国和欧洲用于治疗阿尔茨海默病也获得可喜效果。研究证实美金刚对新生动物脑缺血性损伤也有一定的近期和远期的神经保护效果^[25-27]。急性和慢性毒理学实验证实,新生动物应用美金刚十分安全^[27-29]。脑白质中 NMDA 受体所特有的 NR3 亚基,在生理条件下能够限制钙离子内流,美金刚的药理作用实质上等同于 NR3 亚基的功能^[2],理论上应能大力加强 NR3 亚基对钙通道的防守能力,阻断钙离子内流。综如上述,美金刚治疗未成熟脑白质的缺血性损伤将颇具潜力^[30],极有希望成为今后新生儿临床应用的首选药物之一。

5.3 促进谷氨酸转运体的表达和摄入功能

研究显示,上调谷氨酸转运体的基因表达具有神经保护作用^[31]。已证实 B-内酰胺类抗生素头孢曲松和阿莫西林通过激活 p65 和 NF- κ B 等核转录因子,能潜在性激活 GluTs 表达和促进转运体功能^[32-33]。缺血预处理通过增强 TNF- α 转化酶

(TACE/ADAM17)的活性,也能促进 GluTs 表达和正向摄入谷氨酸功能^[34]。上述促进脑白质 GluTs 的表达和摄入功能的综合措施,将有利于阻断未成熟脑白质谷氨酸异常信号的传输途径,对于防治未成熟脑白质缺血性损伤具有潜在的临床应用前景。

5.4 其他保护药物

近年来本课题组的研究结果显示^[35],姜黄中的活性成分姜黄素对 H₂O₂ 诱导 OL 前体的氧化损伤具有明显的保护效果,其机制可能与减轻 OL 前体的脂质过氧化、调节抗凋亡基因的表达及抑制 caspases 的活化有关。体内外研究结果进一步证实^[36],姜黄素能明显抑制 LPS 诱导一氧化氮合酶(iNOS)的表达和 NADPH 氧化酶(NOX)的活化,显著降低活性氧和活性氮以及过氧亚硝酸盐的生成,对 OL 前体以及脑白质具有明显的保护效果。本课题组还发现 iNOS 抑制剂 1400W 通过抑制 iNOS 的表达上调,减少脑内 NO 及 ONOO-的生成量,可有效阻断 OL 前体的死亡通路,发挥对 OL 前体以及脑白质的保护作用^[37]。上述药物均有利于阻断或缓解异常的谷氨酸信号传输对未成熟脑白质的损伤作用,有望今后应用于 PVL 的早期防治,改善早产儿的生存率和生活质量。

[参 考 文 献]

[1] Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white injury of prematurity[J]. Arch Dis Child Fetal Neonate Ed, 2008, 93(2): 153-161.

[2] Bakiri Y, Burzomato V, Frugier G, Hamilton NB, Karadottir R, Attwell D. Glutamatergic signaling in the brain's white matter[J]. Neuroscience, 2009, 158(1):266-274.

[3] Kúradóttir R, Attwell D. Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes [J]. Neuroscience, 2007, 145(4): 1426-1438.

[4] Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury[J]. J Neurosci, 2001, 21(4): 1302-1312.

[5] Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, Fishman RE, Trachtenberg FL, Volpe JJ, et al. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex[J]. J Comp Neurol, 2006, 497(1): 61-77.

[6] Verkhratsky A, Kirchhoff F. NMDA receptors in glia[J]. Neuroscientist, 2007, 13(1):28-37.

[7] Arranz AM, Hussein A, Alix JJ, Pérez-Cerdá F, Allcock N, Matute C, et al. Functional glutamate transport in rodent optic nerve axons and glia[J]. glia, 2008, 56(12): 1353-1367.

[8] Matute C, Alberdi E, Domercq M, Sánchez-Gómez MV, Pérez-Samartín A, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Excitotoxic damage to white matter[J]. J Anat, 2007, 210(6):693-702.

[9] Arranz AM, Gottlieb M, Pérez-Cerdá F, Matute C. Increased ex-

pression of glutamate transporters in subcortical white matter after transient focal cerebral ischemia [J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 156-165.

[10] Stys PK, Lipton SA. White matter NMDA receptors; an unexpected new therapeutic target? [J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(11):561-566.

[11] 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.

[12] Kúradóttir R, Cavelier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia[J]. Nature, 2005, 438(7071): 1162-1166.

[13] Follett PL, Deng W, Dai W, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate [J]. J Neurosci, 2004, 24(18): 4412-4420.

[14] Wang C, Pralong WF, Schulz MF, Rougon G, Aubry JM, Pagliusi S, et al. Functional N-methyl-D-aspartate receptors in O-2A glial precursor cells: a critical role in regulating polysialic acid-neural cell adhesion molecule expression and cell migration[J]. J Cell Biol, 1996, 135(6 Pt 1): 1565-1581.

[15] Wilke S, Allcock N, Thomas R, Fern R. Mechanism of acute ischemic injury of oligodendroglia in early myelinating white matter: The importance of astrocyte injury and glutamate release [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(8):872-881.

[16] Matute C, Domercq M, Sánchez-Gómez MV. Glutamate-mediated glia injury: mechanisms and clinical importance[J]. Glia, 2006, 53(2): 212-224.

[17] Underhill SM, Goldberg MP. Hypoxic injury of isolated axons is independent of ionotropic glutamate receptors[J]. Neurobiol Dis, 2007, 25(2): 284-290.

[18] Rosenberg PA, Dai W, Gan XD, Ali S, Fu J, Back SA, et al. Mature myelin basic protein-expressing oligodendrocytes are insensitive to kainate toxicity[J]. J Neurosci Res, 2003, 71(2):237-245.

[19] Micu I, Jiang Q, Coderre E, Ridsdale A, Zhang L, Woulfe J, et al. NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia [J]. Nature, 2006, 439(7079): 988-992.

[20] Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology[J]. Curr Opin Pharmacol, 2007, 7(1):39-47.

[21] Parsons CG, Gilling K. Memantine as an example of a fast, voltage-dependent, open channel N-methyl-D-aspartate receptor blocker[J]. Methods Mol Biol, 2007, 403:15-36.

[22] Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials [J]. Drug Saf, 2008, 31(7):577-585.

[23] Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, et al. Memantine therapy for Alzheimer disease in real-world practice: an observational study in a large representative sample of French patients [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008, 22(2):125-130.

[24] Scholtzova H, Wadghiri YZ, Douadi M, Sigurdsson EM, Li YS, Quartermain D, et al. Memantine leads to behavioral improvement and amyloid reduction in Alzheimer's-disease-model transgenic mice shown as by micromagnetic resonance imaging[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(12):2784-2791.

[25] 陈惠金,张忠德,周泽汉,蒋明华,钱龙华,吴圣楣. 美金胺对缺氧缺血损伤新生大鼠脑保护作用的病理研究[J]. 中华围产医学杂志,2001,4(2):51-54.

[26] Chen H, Liu Z, Zhou Z, Jiang M, Qian L, Wu S. The regulatory

- effect of memantine on expression and synthesis of heat shock protein 70 gene in neonatal rat models with cerebral hypoxic ischemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(4): 558-564.
- [27] 高瑛,陈惠金,钱龙华,陈冠仪. 美金胺治疗对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠长期预后的影响研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(1): 38-40.
- [28] 高瑛,陈惠金,钱龙华,蒋明华. 新生大鼠在1-氨基-3,5-二甲基金刚烷盐酸急性毒理实验中的毒性反应[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(8): 736-738.
- [29] 高瑛,陈惠金,钱龙华,蒋明华,陈冠仪. 美金胺对新生大鼠重复用药的毒理学实验研究[J]. *临床儿科杂志*, 2005, 23(10): 731-734.
- [30] Manning SM, Talos DM, Zhou C, Sepip DB, Park HK, Park CJ, et al. NMDA receptor blockade with memantine attenuates white matter injury in a rat model of periventricular leukomalacia [J]. *J neurosci*, 2008, 28(26): 6670-6678.
- [31] Ganel R, Ho T, Maragakis NJ, Jackson M, Steiner JP, Rothstein JD. Selective up-regulation of the glial Na⁺-dependent glutamate transporter GLT1 by a neuroimmunophilin ligand results in neuroprotection [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 21(3): 556-567.
- [32] Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haeggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression [J]. *Nature*, 2005, 433(7021): 73-77.
- [33] Lee SG, Su ZZ, Emdad L, Gupta P, Sarkar D, Borjabad A, et al. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13116-13123.
- [34] Romera C, Hurtado O, Botella SH, Lizasoain I, Cárdenas A, Fernández-Tomé P, et al. In vitro ischemic tolerance involves up-regulation of glutamate transport partly mediated by the TACE/ADAM17-tumor necrosis factor-alpha pathway [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(6): 1350-1357.
- [35] 何柳芳,陈惠金,钱龙华,陈冠仪. 少突胶质细胞抗氧化损伤能力的成熟依赖性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2008, 7(7): 677-680.
- [36] He LF, Chen HJ, Qian LH, Chen GY, Buzby JS. Curcumin protects pre-oligodendrocytes from activated microglia in vitro and in vivo [J]. *Brain Res*, 2010, 1339: 60-69.
- [37] He YF, Chen HJ, Qian LH, Chen GY. Effect of 1400W on blocking lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to preoligodendrocytes [J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(3): 249-254.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于1974年,由教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办,是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为CN 43-1456/R,ISSN 1673-2642,邮发代号42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,每期定价13元,全年定价78元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号(中南大学湘雅医院内)《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401, E-mail 地址:jinn@vip.163.com,网址:<http://www.jinn.org.cn/>。

《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部