



# 兴奋性氨基酸转运体 2 在神经退行性变中的作用

许保磊, 王 蓉

(首都医科大学宣武医院中心实验室, 北京老年病医疗研究中心, 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053)

**【摘要】** 谷氨酸是脑内必需的兴奋性神经递质之一, 兴奋性氨基酸转运体 (Excitatory amino acid transporter EAAT)2 是最主要的谷氨酸转运体, 负责脑内 90% 以上的谷氨酸再摄取, 调节突触间隙的谷氨酸浓度。EAAT2 功能紊乱导致胞外谷氨酸过量积聚, 在多种神经退行性疾病的发病过程中起重要作用, 如阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化等。对于人 EAAT2 启动子的研究发现, NF- $\kappa$ B 在星形胶质细胞中对 EAAT2 表达起关键作用。通过筛选 1 040 种 FDA 批准的化合物, 发现多种  $\beta$ -内酰胺类抗生素如头孢曲松钠等是 EAAT2 的转录激活剂, 可以增加 EAAT2 的蛋白表达水平, 产生神经保护作用。

**【关键词】** 谷氨酸; 兴奋性氨基酸转运体 2; 神经退行性变; NF- $\kappa$ B; 头孢曲松钠;

**【中图分类号】** R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2012) 10-0067-05

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2012. 010. 016

## Role of EAAT2 in Neurodegenerative Diseases

XU Bao-lei, WANG Rong

(Central Laboratory, Beijing Geriatric Medical Research Center, Key Laboratory for Neurodegenerative Disease of Ministry of Education, Xuanwu Hospital of Capital Medical University. Beijing 100053, China)

**【Abstract】** Glutamate is an essential excitatory neurotransmitter regulating brain functions. Excitatory amino acid transporter (EAAT)-2 is one of the major glutamate transporters expressed predominantly in astroglial cells and is responsible for 90% of total glutamate uptake. Glutamate transporters tightly regulate glutamate concentration in the synaptic cleft. Dysfunction of EAAT2 and accumulation of excessive extracellular glutamate has been implicated in the development of several neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Analysis of the human EAAT2 promoter showed that NF- $\kappa$ B is an important regulator of EAAT2 expression in astrocytes. Screening of approximately 1,040 FDA-approved compounds led to the discovery that many  $\beta$ -lactam antibiotics such as ceftriaxone etc. are transcriptional activators of EAAT2 resulting in increased EAAT2 protein levels and produce neuroprotective effects.

**【Key words】** Glutamate; Excitatory amino acid transporter-2; Neurodegenerative diseases; NF- $\kappa$ B; Ceftriaxone

谷氨酸是脑内极为重要的兴奋性神经递质之一, 中枢神经系统中超过 40% 以上的突触为谷氨酸能突触<sup>[1]</sup>。谷氨酸能神经元广泛分布于神经系统,

主要位于脑皮质和脑边缘系统区域。谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性氨基酸神经递质, 但具有潜在的神经毒性, 可以导致神经元死亡。谷氨酸

**【基金项目】**北京市自然科学基金(编号:7082043);首都卫生发展科研专项项目(编号:2011-1001-02);北京市卫生系统高层次卫生技术人才计划资助项目(编号:2009-3-64)。

**【作者简介】**许保磊(1980-),男,在读博士研究生,研究方向:神经元退行性变的发生机制和防治策略。

**【通讯作者】**王蓉,女,研究员,博士研究生导师,研究方向:神经元退行性变的发生机制和防治策略。Email: rong\_wang72@yahoo.com.cn。

从谷氨酸能神经末梢释放,通过与不同的谷氨酸受体结合参与信号转导过程,同时必须从突触间隙重新摄取<sup>[2]</sup>。胞外谷氨酸的过度蓄积和谷氨酸能受体的过度兴奋增加了活性氧自由基和活性氮自由基生成,这些物质可以导致氧化应激损害,促进神经元死亡<sup>[3]</sup>。因此,谷氨酸在胞外的浓度及其作用的时效需要精确的调节来满足体内的平衡,以阻止神经元死亡。高亲和力的钠离子依赖性转运体系统对脑内谷氨酸再摄取并保持适宜浓度起主导作用。谷氨酸浓度增加和许多神经疾病有联系,如癫痫、卒中、神经退行性疾病等,因此,谷氨酸转运体的功能紊乱通常是此类疾病的起因或者是导致脑损伤的级联反应中的重要环节。本文对谷氨酸转运体的研究进展进行综述,希望为开发新型神经保护药物开辟新的思路。

## 1 谷氨酸转运体的分布、作用及转运机制

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经传递递质,通过谷氨酸受体介导中枢神经系统绝大多数突触的快速兴奋性突触传递,参与脑内诸多重要生理功能。正常状态下,谷氨酸由神经元突触前膜释放,激活神经元突触后膜上离子型谷氨酸受体。这个过程导致钠离子和钙离子内流入细胞内,使细胞膜去极化产生动作电位,完成生理功能。

突触间隙谷氨酸浓度及突触后膜上离子型谷氨酸受体活性通过谷氨酸的释放和清除紧密调节<sup>[4,5]</sup>。胞外谷氨酸的清除主要由谷氨酸转运体来负责完成。目前,已分离和克隆五种谷氨酸转运体亚型<sup>[6]</sup>。最初在大鼠脑内发现并命名的转运体有:GLAST, GLT-1 和 EAAC1,然后陆续发现并命名与三者对应的人类同源体为:兴奋性氨基酸转运体 1 (excitatory amino acid transporter 1, EAAT1),兴奋性氨基酸转运体 2 (EAAT2) 和兴奋性氨基酸转运体 3 (EAAT3)。剩余两个亚型,人类和啮齿类动物共同命名为 EAAT4 和 EAAT5。所有的转运体均以不同的结构形式分布于各个脑组织结构中。GLAST 免疫染色和蛋白表达检测提示其主要位于小脑,而在海马和前脑等脑组织仅少量表达。GLT-1 分布和 GLAST 正好相反,主要在前脑表达,在小脑的表达量很小。这两个转运体是最重要的胶质细胞转运体,它们主要位于胶质细胞膜或贝格曼胶质细胞兴奋性突触上。EAAT3 在全脑分布,但数量均很少。EAAT4 和 EAAT5 主要分布于小脑和视网膜<sup>[4,6,7]</sup>。

EAAT 是一种和细胞膜绑定的类似于离子通道的转运泵。这些转运体在维持胞外谷氨酸浓度上扮演着重要的角色,它们维持较低的谷氨酸的生理水平,这有利于促进生物功能同时抑制兴奋毒性。谷氨酸释放到胞外后,转运体迅速从胞外再摄取谷氨酸来保持其较低的浓度,从而适时中断突触传递<sup>[7]</sup>。谷氨酸的跨膜转运是一个耗能过程,它需要克服巨大的浓度梯度。研究者将 EAAT 命名为:协同转运子——通常用来描述一个转运蛋白通过同向和反向协同转运离子来完成某种物质转运。转运过程通过协同绑定一个底物分子,即三个钠离子和一个氢质子到 EAAT 的外部构象开始,进而触发构象级联反应,导致 EAAT 构型转变为内部构象,释放底物分子,钠离子和质子进入胞质内。随后,转运体借助反向转运钾离子恢复外部构象,重新可以在突触间隙接受新的底物分子<sup>[8-10]</sup>。

谷氨酸的再摄取受到多个不同机制的调控<sup>[11]</sup>。转运蛋白表达受到环磷酸腺苷(cAMP)、神经因子、各种脑损伤反应等调节<sup>[12]</sup>。比如,垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP)是一种神经营养因子,它可以增加胶质细胞表达 GLT1<sup>[13]</sup>。转运蛋白表达的激活可以通过磷酸化、巯基氧化、花生四烯酸等因素调控<sup>[11,12]</sup>。此外,改变转运蛋白在细胞膜上的定位和谷氨酸转运活化也有关系<sup>[14]</sup>。尽管所有的中枢神经系统的细胞类型都可以表达谷氨酸转运体,但是星型胶质细胞是谷氨酸再摄取的最主要细胞类型<sup>[15]</sup>。星型胶质细胞的钠依赖性转运体最初是从大鼠脑内克隆而来,命名为 GLAST 和 GLT-1。该转运体的活性通常也可以在多个水平调节,比如蛋白表达、细胞膜的通透性、蛋白绑定、磷酸化等<sup>[16]</sup>。

## 2 谷氨酸介导的兴奋性毒性在神经退行性变化中的作用

神经退行性变化是由于神经元结构或功能的持续性丢失所致。神经元的死亡,在某些情况下是由于触发了某个过程导致的细胞坏死或细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD),如细胞凋亡、细胞自噬、III 型细胞死亡。激发细胞死亡的过程包括蛋白降解上的缺陷、氧化应激物质产生、钙失调、线粒体功能紊乱以及兴奋性毒性等,这些途径的交叉作用已经有所报道<sup>[17]</sup>。因此,神经元死亡更多的是一个连续性的复杂过程,某一种机制不能完整解

释神经元的死亡。细胞凋亡的发生可能是通过半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 (caspases) -8 或 -10 这一途径刺激细胞表面死亡受体 (death receptor DR) 信号。另外,细胞凋亡还可能通过线粒体或内质网等细胞器发出的信号触发内在 caspase-9 相关途径。自噬是一种细胞应激反应,能够通过降解细胞器和蛋白质等成分实现细胞自身的代谢需要和某些细胞器的更新。长期激活自噬可导致细胞死亡。现有研究表明,自噬实际上是一种保护性过程或从保护性转向凋亡的变化过程,是泛素-蛋白酶体降解系统的补偿机制<sup>[18]</sup>。因此,自噬可能在由聚集的错误折叠蛋白质所引起的神经退行性病变中起到作用。一些神经退行性疾病,源于某种程度的错误折叠蛋白的积累,包括阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,亨廷顿氏舞蹈症和肌萎缩侧索硬化症等<sup>[19]</sup>。这些错误折叠的蛋白可以触发细胞应激反应和细胞死亡,从而导致神经退行性变化。

在创伤、缺血性疾病以及神经退行性疾病的病理过程中都涉及到谷氨酸介导的兴奋性毒性。对谷氨酸受体的过度刺激能够导致大量有害的结果,比如钙稳态失调、增加 NO 产生、蛋白酶激活、增加细胞毒素转录因子和自由基等<sup>[20]</sup>。谷氨酸受体过度刺激还可导致突触后神经元的胞外钙超载及多种离子失衡,加重兴奋性毒性<sup>[21]</sup>。这些因素从不同机制诱发神经元进入上述不同特点的死亡过程,加重神经系统退行性变化。因此,谷氨酸介导的兴奋毒性对于神经退行性疾病具有重要的影响。

### 3 谷氨酸转运体 EAAT2 的调节机制

EAAT2 是人脑内兴奋性氨基酸转运体中最主要的转运蛋白,在啮齿类动物中主要为 GLT-1, EAAT2 主要在神经胶质细胞上表达<sup>[22]</sup>。目前研究发现,在神经退行性疾病病理机制中,EAAT2 的功能紊乱或者降低其表达能够显著影响谷氨酸的再摄取,导致谷氨酸在胞外积聚及神经元死亡,在多种神经系统疾病比如 ALS、亨廷顿氏舞蹈症、癫痫、卒中、外伤等可见报道<sup>[23]</sup>。EAAT2 在全脑和脊髓都有表达,胶质细胞上的 EAAT2 负责中枢神经系统内 90% 的谷氨酸再摄取<sup>[24]</sup>。然而,在少突胶质细胞和神经元上的 EAAT2 的作用目前尚不清楚。由于 EAAT2 在预防谷氨酸介导的兴奋性毒性及维持正常脑功能中的显著作用,研究人员开展了大量调控人 EAAT-2 表达的机制研究。研究发现,啮齿类

动物 GLT-1 mRNA 和蛋白表达水平能够被肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 下调,而被转化生长因子  $\alpha$  (transforming growth factor, TGF- $\alpha$ )、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和环磷酸腺苷 (cyclic AMP, cAMP) 上调<sup>[25]</sup>。为了进一步从转录水平研究 EAAT-2 表达的调控, Su 等 2003 年明确了人 EAAT-2 启动子位点位于启动码上游 283 bp 节点<sup>[26]</sup>。前期研究证实,EAAT-2 在培养的星型胶质细胞中没有表达,但是在与神经细胞共同培养的胶质细胞中可以诱导其表达<sup>[27]</sup>。这个结果得到了进一步的模拟重现。用神经细胞基质或者用 cAMP、EGF、PACAP 处理胶质细胞能够诱导 EAAT2 的表达<sup>[26]</sup>。这些干预手段可以调控 EAAT2 mRNA 水平和转录速率<sup>[28]</sup>。通过药理学和基因学研究发现,上述结果主要是通过 PI3K 和 NF- $\kappa$ B 信号途径实现<sup>[29]</sup>。此外, NF- $\kappa$ B 还可以直接与 EAAT2 启动子相结合,调节其转录。NF- $\kappa$ B 是一个重要的核转录活化因子,它不仅仅能激活 EAAT2 mRNA 的表达,而且在某些因素作用下还可以抑制 EAAT2 mRNA 的表达<sup>[28]</sup>。

#### 4 药物对谷氨酸转运体 EAAT2 调节影响的体内外实验

目前,有 15 种 FDA 批准的  $\beta$ -内酰胺类抗生素在老鼠的脊髓切片实验中证实能够提高 EAAT2 的活性和其蛋白水平。体外实验中,荧光素标记人 EAAT2 启动子转染到初级胎儿胶质细胞 (primary human fetal astrocytes, PHFA), 给予多种化合物处理,可以观察到头孢曲松钠 (ceftriaxone, CEF)、阿莫西林等能够提高 EAAT2 活性和蛋白水平,而谷氨酸和甘氨酸是无效的<sup>[30]</sup>。同时实验结果提示 PHFA 模型可以作为筛选选择性上调 EAAT2 启动子活性化合物的适宜模型。体内实验发现,头孢曲松钠能够提高大鼠脑内 GLT1 转运蛋白表达<sup>[30]</sup>。CEF 在低氧低糖 (oxygen glucose deprivation, OGD) 模拟缺血环境下,具有神经保护作用,其机制源于 CEF 能够增强 EAAT2 蛋白表达和转运活性<sup>[31]</sup>。CEF 还能够降低谷氨酸转运体抑制剂 (threo-hydroxyaspartate, THA) 诱导的脊髓运动神经元丢失。此外, CEF 可以延缓神经退行性疾病动物模型 G37A SOD1 大鼠的肌肉力量及体重下降<sup>[30]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路对于头孢曲松钠 (CEF) 导致的 EAAT2 表达上调具有主要作用。NF- $\kappa$ B 绑定于 272 位点是 CEF 介导的 EAAT2 蛋白诱导的关键步骤<sup>[32]</sup>。

研究者进一步筛选了能够潜在调节谷氨酸水平的药物。有研究发现哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)对胶质细胞中 EAAT2 表达具有潜在调节作用<sup>[33]</sup>。在培养胶质细胞介质中加入 EGF 和胰岛素,提高了丝/苏氨酸激酶(serine threonine kinase Akt1)和 mTOR 的磷酸化水平及 EAAT2 蛋白表达。给予 Akt1 抑制剂处理后,能够下调 mTOR 的磷酸化水平及 EAAT2 蛋白表达。然而,给予 mTOR 抑制剂干预,可以降低 EAAT<sub>2</sub> 表达,但并不影响 Akt1 磷酸化水平。所以,作用于雷帕霉素靶蛋白信号通路药物能够上调 EAAT<sub>2</sub> 表达。Wu 等研究了乙醇作用于胶质细胞时,平衡型核苷转运体 1 (equilibrative nucleoside transporter, ENT1) 和 EAAT<sub>2</sub> 之间的作用关系<sup>[34]</sup>。ENT1 是已知调节乙醇在脑内影响的重要因素之一。ENT1 特定抑制剂和 siRNA 技术共同干预能够导致胶质细胞 EAAT2 表达和谷氨酸摄取下降。予以 100mM 乙醇治疗后提高了 EAAT2 的表达和谷氨酸转运活性。乙醇导致的 EAAT2mRNA 水平增加能够被 ENT1 特定 siRNA 处理抑制,所以,ENT1 在乙醇调节 EAAT2 表达的过程中起到关键作用。此外,有学者报道,cAMP 信号通路在乙醇对胶质细胞内 EAAT2 表达中发挥作用<sup>[35]</sup>。因此,雷帕霉素和乙醇等化合物通过调节 EAAT2 表达在神经变性病领域具有潜在的治疗机会。

综上所述,EAAT2 转录调节和保持胞外谷氨酸低水平在神经退行性疾病中具有重要作用<sup>[36]</sup>,因此使用 EAAT2 启动子的筛选模式来筛选验证在动物体内合理安全的调节谷氨酸水平的分子,进而应用到人体,是一个全新的切入点,由此来开发新的通过控制突触间隙谷氨酸水平的神经保护新药。此外,通过化学建模,有可能开发出新的 CEF 的衍生物,增强其药理和生物活性,使其更容易通过血脑屏障,提高对神经退行性疾病的治疗作用。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Fairman WA, Amara SG. Functional diversity of excitatory amino acid transporters: ion channel and transport modes [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(4): 481 - 486.
- [ 2 ] Kanai Y, Hediger MA. The glutamate and neutral amino acid transporter family: physiological and pharmacological implications [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 479(1-3): 237 - 247.
- [ 3 ] Ganel R, Rothstein JD. In: Hannah M, Adelman GA, Peter J (eds). *Ionotropic glutamate receptors in the CNS* [M]. Berlin: Springer. 1999: 472 - 493.
- [ 4 ] Gordon GR, Choi HB, Rungta RL, et al. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles [J]. *Nature*, 2008, 456(7223): 745 - 749.
- [ 5 ] Hediger MA, Welbourne TC. Introduction: glutamate transport, metabolism, and physiological responses [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(4): 477 - 480.
- [ 6 ] Arriza JL, Fairman WA, Wadiche JI, et al. Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from human motor cortex [J]. *J Neurosci*, 1994, 14(9): 5559 - 5569.
- [ 7 ] Beart PM, O'Shea RD. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(1): 5 - 17.
- [ 8 ] Danbolt NC, Storm-Mathisen J, Kanner BI. An [Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>] coupled L-glutamate transporter purified from rat brain is located in glial cell processes [J]. *Neuroscience*, 1992, 51(2): 295 - 310.
- [ 9 ] Levy LM, Warr O, Attwell D. Stoichiometry of the glial glutamate transporter GLT-1 expressed inducibly in a Chinese hamster ovary cell line selected for low endogenous Na<sup>+</sup> dependent glutamate uptake [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(23): 9620 - 9628.
- [ 10 ] Robinson MB. The family of sodium-dependent glutamate transporters: a focus on the GLT-1/EAAT2 subtype [J]. *Neurochem Int*, 1998, 33(6): 479 - 491.
- [ 11 ] Gegelashvili G, Dehnes Y, Danbolt NC, et al. The high-affinity glutamate transporters GLT1, GLAST, and EAAT4 are regulated via different signalling mechanisms [J]. *Neurochem Int*, 2000, 37(2-3): 163 - 170.
- [ 12 ] Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions [J]. *Glia*, 2000, 32(1): 1 - 14.
- [ 13 ] Figiel M, Engele J. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), a neuron-derived peptide regulating glial glutamate transport and metabolism [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(10): 3596 - 3605.
- [ 14 ] Gonzalez MI, Bannerman PG, Robinson MB. Phorbol myristate acetate-dependent interaction of protein kinase Calpha and the neuronal glutamate transporter EAAC1 [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(13): 5589 - 5593.
- [ 15 ] Sullivan R, Rauen T, Fischer F, et al. Cloning, transport properties, and differential localization of two splice variants of GLT-1 in the rat CNS: implications for CNS glutamate homeostasis. *Glia* 2004, 45(2): 155 - 169.
- [ 16 ] Bunch L, Erichsen MN, Jensen AA. Excitatory amino acid transporters as potential drug targets [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(6): 719 - 731.
- [ 17 ] Hsieh YC, Athar M, Chaudry IH. When apoptosis meets autophagy: deciding cell fate after trauma and sepsis [J]. *Trends Mol Med*, 2009, 15(3): 129 - 138.
- [ 18 ] Pandey UB, Nie Z, Batlevi Y, et al. HDAC6 rescues neurodegeneration and provides an essential link between

- autophagy and the UPS [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 859 – 863.
- [19] Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease [J]. *Science*, 2002, 296(5575): 1991 – 1995.
- [20] Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(11): 1382 – 1402.
- [21] Carafoli E, Santella L, Branca D, et al. Generation, control, and processing of cellular calcium signals [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2001, 36(2): 107 – 260.
- [22] Sheldon AL, Robinson MB. The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(6 – 7): 333 – 355.
- [23] S únchez AM, Rebec GV. Corticostriatal dysfunction and glutamate transporter 1 (GLT1) in Huntington's disease: interactions between neurons and astrocytes [J]. *Basal Ganglia*, 2012, 2(2): 57 – 66.
- [24] Maragakis NJ, Dietrich J, Wong V, et al. Glutamate transporter expression and function in human glial progenitors [J]. *Glia*, 2004, 45(2): 133 – 143.
- [25] Zelenia O, Schlag BD, Gochenauer GE, et al. Epidermal growth factor receptor agonists increase expression of glutamate transporter GLT-1 in astrocytes through pathways dependent on phosphatidylinositol 3-kinase and transcription factor NF-kappaB [J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 57(4): 667 – 678.
- [26] Su ZZ, Leszczyniecka M, Kang DC, et al. Insights into glutamate transport regulation in human astrocytes: Cloning of the promoter for excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(4): 1955 – 1960.
- [27] Schlag BD, Vondrasek JR, Munir M, et al. Regulation of the glial Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporters by cyclic AMP analogs and neurons [J]. *Mol Pharmacol*, 1998, 53(3): 355 – 369.
- [28] Sitcheran R, Gupta P, Fisher PB, et al. Positive and negative regulation of EAAT2 by NF-kappaB; a role for N-myc in TNF alpha-controlled repression [J]. *EMBO J*, 2005, 24(3): 510 – 520.
- [29] Li LB, Toan SV, Zelenia O, et al. Regulation of astrocytic glutamate transporter expression by Akt: evidence for a selective transcriptional effect on the GLT-1/EAAT2 subtype [J]. *J Neurochem*, 2006, 97(3): 759 – 771.
- [30] Rothstein JD, Patel S, Regan MR, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression [J]. *Nature*, 2005, 433(7021): 73 – 77.
- [31] Romera C, Hurtado O, Mallolas J, et al. Ischemic preconditioning reveals that GLT1/EAAT2 glutamate transporter is a novel PPARgamma target gene involved in neuroprotection [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(7): 1327 – 1338.
- [32] Lee SG, Su ZZ, Emdad L, 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.
- [33] Wu X, Kihara T, Akaike A, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling regulates glutamate transporter 1 in astrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(3): 514 – 518.
- [34] Wu J, Moonnoh R, Sun Choi, et al. ENT1 regulates ethanol-sensitive EAAT2 expression and function in astrocytes [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 34(6): 1110 – 1117.
- [35] Wu J, Moonnoh R, Kim T, et al. Regulation of ethanol-sensitive EAAT2 expression through adenosine A1 receptor in astrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(1): 47 – 52.
- [36] Marica C, Susan D, Marcus R. Riluzole elevates GLT-1 activity and levels in striatal astrocytes [J]. *Neurochem Int*. 2012, 60(1): 31 – 38.

[修回日期]2012-09-25