

吴芳杉,马科锋,崔博. GLAST与神经系统疾病的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(1): 119-124.
Wu FS, Ma KF, Cui B. Research progress of GLAST and nervous system diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(1): 119-124.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.01.015

GLAST与神经系统疾病的研究进展

吴芳杉^{1,2}, 马科锋¹, 崔博^{1,2*}

(1.军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所,天津 300050;
2.潍坊医学院公共卫生学院,山东 潍坊 261053)

【摘要】 谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质。生理情况下,谷氨酸发挥信号传导等重要功能;病理情况下,细胞外谷氨酸异常堆积,易造成细胞毒性水肿、神经元变性死亡等一系列兴奋性毒性损伤,导致各种神经系统疾病,如帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、视网膜损伤和听力损失等。谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白(glutamate-aspartate transporter, GLAST)作为主要的兴奋性谷氨酸转运蛋白之一,可以维持谷氨酸浓度使其呈最适细胞外水平,防止谷氨酸在突触间隙堆积产生兴奋性毒性。本篇综述对GLAST在神经系统疾病的研究进展进行了归纳,以便增加对GLAST相关机制的了解。

【关键词】 谷氨酸;兴奋性毒性;谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白;神经系统疾病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 01-0119-06

Research progress of GLAST and nervous system diseases

WU Fangshan^{1,2}, MA Kefeng¹, CUI Bo^{1,2*}

(1. Institute of Environmental and Operational Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Tianjin 300050, China. 2. School of Public Health, Weifang Medical University, Weifang 261053)

【Abstract】 Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in the central nervous system. Under physiological conditions, glutamate plays an important role in signal transduction. Under pathological conditions, abnormal accumulation of extracellular glutamate can easily cause a series of excitotoxic injuries such as cytotoxic edema, degeneration and death of neurons, leading to various nervous system diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, epilepsy, retinal damage, and hearing loss. Glutamate-aspartate transporter (GLAST) is one of the main excitatory glutamate transporters that maintains the concentration of glutamate at the optimal extracellular level, which prevents glutamate from accumulating in the synaptic space to produce excitotoxicity. This review clarifies the research progress of GLAST in nervous system diseases to understand GLAST-related mechanisms.

【Keywords】 glutamate; excitotoxicity; glutamate-aspartate transporter; nervous system disease

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

谷氨酸是一种神经系统兴奋性神经递质,它可以启动快速信号转导,参与学习、记忆以及突触可塑性^[1-2]。然而若细胞外谷氨酸异常堆积,过度刺激谷氨酸受体,可导致Ca²⁺和Na⁺持续内流,细胞内钙超载,水分增加,进而造成细胞毒性水肿,神经元

变性死亡等^[3]。这会造成一系列的神经系统疾病,如:帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫等^[4]。显然,维持谷氨酸稳态是抵抗谷氨酸兴奋性毒性的有效途径。

Na⁺依赖的兴奋性氨基酸转运蛋白(excitatory

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81673136);军事医学研究院创新基金(2018CXJJ05)。

【作者简介】 吴芳杉(1997—),女,硕士研究生,研究方向:噪声性听力损失的研究。E-mail:3448780652@qq.com

【通信作者】 崔博(1978—),男,博士,副研究员,研究方向:军事作业医学研究。E-mail:iamcuib@sina.com

amino acid transporters, EAAT) 是细胞外谷氨酸转运的重要蛋白,起到谷氨酸再摄取的作用,维持细胞外间隙谷氨酸水平的稳定。目前,EAAT 已被克隆出 Na^+ 依赖的 5 种亚型:EAAT1 (GLAST)、EAAT2 (glutamate transporter-1, GLT-1)、EAAT3 (excitatory amino acid carrier, EAAC1)、EAAT4 和 EAAT5^[5-6]。在中枢神经系统中 GLAST 和 GLT-1 主要在星形胶质细胞中表达,EAAC1、EAAT4 和 EAAT5 主要在神经元中表达^[7]。在神经系统中,一些谷氨酸转运蛋白的定位与表达在不同脑区可能是不同的,调控谷氨酸传递的作用也是不同的^[8]。其中,星形胶质细胞通过 GLT-1 和 GLAST 摄取突触间隙中高达 80% 的谷氨酸^[3]。生理情况下,GLAST 再摄取谷氨酸的能力略次于 GLT-1,但是当 GLT-1 再摄取能力被阻断时,GLAST 再摄取谷氨酸的能力却增加了^[9]。对于谷氨酸的调控是预防兴奋性毒性的关键,而谷氨酸转运蛋白如 GLAST 的调节恰恰是其中的关键一环。

1 GLAST 结构与功能

早期研究发现,GLAST 在分子学层面是一种膜拓扑学结构,可能由 6 个跨膜的 α -螺旋和 4 个较短的跨膜结构域形成 1 个 β -折叠结构^[10]。GLAST 的人类同源物为 EAAT1,人类基因根据 SLC 家族命名,SLC1A3 编码 EAAT1^[11]。其在小脑中表达最高,定位于星形胶质细胞膜表面^[12]。

GLAST 是一种膜溶质载体蛋白,它通过转运三个钠离子(Na^+) 和一个质子(H^+) 以及反向转运一个钾离子(K^+) 来介导细胞对谷氨酸的再摄取,以参与神经元兴奋性毒性损伤的调节^[13-14]。GLAST 与 GLT-1 重摄取胞外谷氨酸,在谷氨酰胺合成酶 (Glutamine synthetase, GS) 的作用下转变为无毒的谷氨酰胺。而目前发现似乎 GS 只定位在星形胶质细胞上。在细胞外没有发现专门用于分解谷氨酸的酶。细胞外谷氨酸可以维持在正常水平完全依赖于 Na^+ 依赖的谷氨酸转运蛋白^[3]。在外周神经系统中则主要是 GLAST 的再摄取作用。GLAST 作为调节胞外谷氨酸浓度的主要转运蛋白之一,其在谷氨酸兴奋性毒性的调节方面,作用不容小觑。

2 GLAST 与神经系统疾病

在神经系统中,兴奋性神经元与抑制性神经元维持平衡,才可以使神经系统维持正常功能。平衡

被打破,然后造成一系列的神经系统病变。正常情况下,胶质细胞中谷氨酸转运蛋白可以维持谷氨酸稳态,阻止谷氨酸兴奋性毒性损伤^[15]。若胶质细胞对谷氨酸的再摄取和反应能力受损,会产生相应神经系统疾病^[16]。

2.1 GLAST 与中枢神经系统疾病

2.1.1 GLAST 与帕金森病 (Parkinson's disease, PD)

PD 是一种常见的神经系统变性疾病,中脑黑质多巴胺 (Dopamine, DA) 能神经元的变性死亡是其典型的病理改变^[17]。而多巴胺缺乏会导致丘脑底核的去抑制,丘脑底核神经元为黑质致密部中含有谷氨酸受体的 DA 能神经元提供兴奋性神经支配,其中谷氨酸作为兴奋性递质的角色存在。这又加重了 DA 能神经元的变性^[18]。说明谷氨酸稳态失衡与帕金森病发病机制相关。谷氨酸被释放到细胞外,作用于突触后受体发挥作用。N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体是最有代表性的介导兴奋性毒性的离子型受体之一,过度活化的 NMDA 受体引起大量 Ca^{2+} 流入神经元,最终引起 DA 能神经元损伤。临床上 NMDA 受体拮抗剂药物的应用,表明抑制谷氨酸能过度活化是治疗帕金森病的有效策略^[19]。Salvatore 等^[9] 发现,在 PD 模型中,黑质纹状体神经元丢失,谷氨酸浓度增加,GLT-1 介导的主要的谷氨酸再摄取途径被阻断,然而却发现 GLAST 的再摄取能力出现短暂增强,也增加了整体谷氨酸摄取能力。这可以抵抗发病初期谷氨酸浓度的增加,使神经元损伤得到缓解,这为 GLAST 介导的谷氨酸再摄取提供了新思路。

2.1.2 GLAST 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种以认知功能下降为主的神经系统退行性疾病,一般起病时不易被察觉。AD 发病时,病理上表现为神经元变性丢失和淀粉样蛋白斑块的形成^[20]。中枢神经系统的兴奋性调节主要靠星形胶质细胞调节 Na^+ 依赖的兴奋性氨基酸转运蛋白 GLT-1 和 GLAST 来实现的^[21]。Schallier 等^[22] 研究发现 8 月龄 APP23 小鼠皮层和海马中,GLAST 和 GLT-1 表达降低,而皮层中囊泡谷氨酸转运蛋白 1 (the vesicular glutamate transporters, vGLUT1) 表达显著增加。谷氨酸释放增多、转运蛋白表达减少,理论上细胞外谷氨酸浓度是增加的。但是与野生型小鼠相比,其细胞外谷氨酸水平是降低的,说明谷

氨酸转运蛋白的活性可能并不只受到表达变化这一种调控。而 18 月龄 APP23 小鼠皮层和海马中 GLT-1 表达与野生型小鼠相比是降低的,但是 GLAST 的表达基本不变,这表明 AD 中谷氨酸改变可能主要通过 GLT-1 实现,但是显然在 AD 发病初期, GLAST 也是参与其中的。Han^[23] 等研究发现 $A\beta_{1-42}$ 的低聚物可以降低 EAAT1 的表达,而胰岛素可以恢复这一趋势,提高 EAAT1 的表达。而目前人们已认可淀粉样蛋白 β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) 是 AD 的潜在生物学标志物之一^[24]。AD 因与糖尿病具有许多共同的病理特征,被称为“3 型糖尿病”,胰岛素信号传导受损出现在 AD 早期阶段,胰岛素对于 AD 有一定的保护作用^[25]。由此可见,EAAT1 在 AD 的预防与治疗方面都有潜在作用^[26]。

2.1.3 GLAST 与癫痫 (Epilepsy)

癫痫发作代表着整个兴奋性神经元群的同步放电失控,会导致大量谷氨酸释放和兴奋性神经毒性^[27]。早在 1993 年,During 等^[28] 通过微透析探针的方法检测发现癫痫患者发病时透析液中谷氨酸盐浓度持续增加,从而指出谷氨酸浓度过高与癫痫发病机制相关。Watanabe 等^[29] 发现,诱导谷氨酸转运蛋白 GLAST 缺陷小鼠模型会导致癫痫发作。Doi 等^[30] 发现点燃癫痫模型中,完全点燃的 SD 大鼠在最后一次癫痫发作 1 d 和 30 d 分别检测海马 GLAST、GLT-1 等的表达,发现在 1 d 它们表达均显著升高,而 30 d 谷氨酸转运蛋白与对照组相比没有变化。这些结果表明 GLAST、GLT-1 等可能参与了癫痫的发生,但是与癫痫的维持状态无关。Sun 等^[31] 发现,Neo1 (neogenin) 在癫痫患者海马中表达是降低的,动物模型中显示 Neo1 条件性敲除 (Neo1KO) 会增加小鼠癫痫易感性,而 Neo1KO 鼠海马星形胶质细胞中 GLAST 也是降低的。免疫共沉淀显示 Neo1KO 与 GLAST 形成了复合物。过表达 Neo1 GLAST 恢复;过表达 GLAST 可以恢复谷氨酸摄取和谷氨酰胺合成,并且降低了癫痫反应。由此可见,GLAST 表达的变化与癫痫发作密切相关,很有可能是癫痫的易感因素之一。Taspinar 等^[32] 研究发现点燃癫痫模型中, GLAST 等表达在前期增加,但再摄取谷氨酸时间延长,说明增加的谷氨酸转运蛋白的表达已不足以清除多余的谷氨酸。而丙戊酸或头孢曲松治疗组, GLAST 蛋白表达是增加的,并将再摄取时间缩短到几乎和对照组相当,说明丙戊酸或头孢曲松可能是通过增加 GLAST 等谷氨酸

转运蛋白的表达,来调节谷氨酸,进而治疗癫痫的。

2.2 GLAST 与外周神经系统疾病

2.2.1 GLAST 与视网膜病变

研究发现视觉、听觉感受器的突触功能是有调节性的,需要感受细胞持续、分级释放囊泡,由此进化出带状突触结构^[33]。光感受器的带状突触结构持续性释放谷氨酸,使突触间隙谷氨酸持续升高,持续有效的谷氨酸摄取显得尤为重要,因此在视网膜中 EAAT 是高度表达的。Müller 细胞是调节细胞外递质、保持突触正常传递的重要细胞,视网膜的谷氨酸摄取主要是通过 Müller 细胞上的 GLAST 实现的^[34]。研究表明 GLAST 缺陷小鼠出现了正常眼压青光眼样表型,表明 GLAST 功能障碍可能是青光眼患者视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 丢失的原因^[35]。Ma 等^[36] 发现高糖环境,活性氧产生增加,降低了 GLAST 的表达,降低了 Müller 细胞对谷氨酸的摄取。于是通过继续下调 TRPC6 通道,抑制高糖条件下活性氧的产生,发现这种情况下促进了 GLAST 的表达,提高了高糖条件下 Müller 细胞对谷氨酸的摄取活性,减缓了视网膜损伤,证明 GLAST 对 RGC 的保护作用。

2.2.2 GLAST 与听力损失

耳蜗中存在重要的谷氨酸循环机制:谷氨酸自内毛细胞释放后,由耳蜗支持细胞上的 GLAST 再摄取到支持细胞中,在谷氨酰胺合成酶的作用下谷氨酸转变为无毒的谷氨酰胺。谷氨酰胺被释放出细胞后,又被内毛细胞摄取,在磷酸化的谷氨酰胺酶的作用下变为谷氨酸,来填补谷氨酸递质池,完成谷氨酸-谷氨酰胺循环^[37-38]。谷氨酸过度堆积,产生兴奋性毒性,造成耳蜗带状突触损伤^[39]。GLAST 作为此循环的重要转运蛋白可以维持细胞外谷氨酸平衡,避免耳蜗细胞的兴奋性毒性损伤^[40]。因此, GLAST 缺陷小鼠提供了一个体内模型,用于研究听力损失的兴奋性毒性机制。Hakuba 等^[41] 发现, GLAST 缺陷小鼠外淋巴液中谷氨酸的浓度增加,其听力损失会加重,这与 GLAST 参与的谷氨酸循环被抑制有关。Tserga 等^[42] 发现 GLAST 敲除小鼠与野生型小鼠相比,听性脑干反应 (auditory brainstem response, ABR) I 波振幅降低,小鼠突触对减少。最近研究发现短时中等强度的噪声暴露会导致暂时性听力阈移,损伤耳蜗带状突触,这一般认为是谷氨酸毒性造成的^[43]。研究中发现小鼠在噪声暴露后先出现 GLAST 增高趋势,虽然并无显著

差异,但是在 GLAST 增高时兴奋性毒性是降低的。所以对于隐性听力损失中 GLAST 表达的深入研究是有必要的。

3 GLAST 作用机制

目前对于 GLAST 调控机制的了解并不十分清楚,以往研究发现许多 GLAST 的正性和负性调控因子,也发现参与调控的相关通路,这表明 GLAST 是复杂的、多通路共同调节的。

3.1 JAK-STAT 通路

JAK-STAT 通路是多种细胞因子和生长因子的主要信号传导机制。一些研究发现 JAK-STAT 通路在神经系统疾病中发挥重要作用。JAK2 和 STAT3 在神经系统胶质细胞和海马神经元中有表达,与一些神经退行性疾病的发展密切相关^[44]。在单次延长应激 (single-prolonged stress, SPS) 干预的创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 的大鼠模型中,大鼠脑脊液中谷氨酸浓度升高, GLAST 表达降低, JAK/STAT 3 通路被抑制。而成纤维细胞生长因子 2 (Fibroblast growth factor 2, FGF2) 可以改善这一现象^[45]。说明 FGF2 可能也是 GLAST 的正性调控因子,并且可能是通过 JAK/STAT 通路来调节 GLAST 的。在大鼠注射红藻氨酸 (kainic acid, KA) 诱发的癫痫模型中发现,与未进行任何处理的对照组相比, p-JAK1 和 p-STAT3 的表达有所增加, GLAST 的表达也是增加的;而与 KA 或 NC + KA (NC:空白载体)相比,过表达 UCA1 (一类长链非编码 RNA) 组抑制了 p-JAK1 和 p-STAT3 的表达,也抑制了海马星形胶质细胞中 GLAST 的表达^[46]。许多研究提示谷氨酸通过激活 STAT3 (p-STAT3) 在触发 GLAST 表达上调中起作用, JAK/STAT 失活抑制星形胶质细胞功能^[45-47]。

3.2 DAG-PKC 通路

研究发现,鸡的贝格曼胶质细胞谷氨酸暴露培养后, PKC 激活剂可显著降低 GLAST 转运蛋白的活性,并降低其 mRNA 水平;而 PKC 抑制剂可以阻断这种变化。且发现谷氨酸受体激活介导了 chglast 启动子的转录活性^[48]。GLAST 长期调节显然涉及转录调控。Gosselin 等^[49]发现 PKC 的激活导致星形胶质细胞谷氨酸转运减少,与 EAAT1 分布发生变化有关;并证明 PKC 控制 EAAT1 到细胞外微泡的途径。

3.3 P38-MAPK 通路

Yadav 等^[50]综述中指出肌萎缩侧索硬化的致

病机制有多种,其中包括谷氨酸兴奋性毒性。而 p38- α MAPK 主要调节 p38 MAPK 通路激活产生的一些对机体不利影响,其中包括调节兴奋性毒性、活性氧反应和神经元凋亡等。可见, p38- α MAPK 的上调与谷氨酸兴奋性毒性之间存在调节关系。Wu 等^[51]发现糖尿病视网膜病变状态下 GLAST 和 GS 的表达下调。Raf-1 激酶抑制蛋白 (Raf-1 kinase inhibition protein, RKIP) 的表达导致 GLAST 表达上调,提示 RKIP 与兴奋性毒性调节有关。而研究中还表明 RKIP 调节 p38-MAPK 信号通路。但是 GLAST 与 MAPK 之间是否有直接调节关系还需进一步研究。

3.4 NF- κ B 通路

Karki 等^[52]发现 GLAST 启动子区域含有两个 NF- κ B 结合位点,在 EGF 诱导大鼠和人星形胶质细胞 EAAT1 (或啮齿类动物中的 GLAST) 表达中, NF- κ B 也起关键作用。过表达 NF- κ B p65 增加了 EAAT1 启动子的活性,也增加了 EAAT1 mRNA 和蛋白质水平。过表达 NF- κ B 抑制剂降低了 EAAT1 启动子活性、mRNA 和蛋白质水平。且在大鼠星形胶质细胞和人星形胶质细胞 H4 细胞中效果相同。研究结果表明, NF- κ B 对于 EAAT1 (GLAST) 起正性调节作用,通过激活 NF- κ B 途径,诱导其与 EAAT1 启动子结合,来正向调节表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 对 EAAT1 表达的促进作用。Karki 等^[53]首次证明阿伦酸是通过激活 NF- κ B 途径来增强 EAAT1 的表达和功能。NF- κ B 途径可能是调控 EAAT1 表达与功能的关键之一。

3.5 GLAST 的重要调控因子

GLAST 的转录调控中一些因子发挥着重要作用。转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF α)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和胶质细胞源神经生长因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 等能增加 GLAST 的 mRNA 和蛋白水平,起到正性调控的作用^[54]。锰诱导的神经毒性模型^[52]中, EAAT1 mRNA 和蛋白质水平降低,转录因子 YY1 (Ying Yang 1, YY1) 缺失减弱了这一表现,过表达 YY1 导致这一现象。Karki 等^[52]发现 YY1 是 EAAT1 的关键阻遏因子,锰对 EAAT1 表达的抑制作用通过 YY1 介导。此外, YY1 还招募组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 共同抑制

EAAT1 以阻断 NF- κ B 与 EAAT1 启动子结合引发正性调控作用。阿伦酸通过抑制锰诱导的 YY1 表达而解除了 YY1 对 EAAT1 的抑制^[53]。Pajarillo 等^[55]研究中发现 17 β -雌二醇和他莫昔芬可以逆转锰对 GLAST 表达和功能造成的影响,而 TGF- α 可能是这一保护机制的重要介质。以上众多因子参与 GLAST 调控过程,但是参与 GLAST 调控的远不止于此,还需进一步探索。

4 结语

谷氨酸毒性的调控是复杂的,多方面相互作用调节的。谷氨酸转运蛋白的表达失衡是关键之一,它与多种神经系统疾病的发病机制密切相关。因此阐明 GLAST 的作用机制对进一步了解谷氨酸兴奋性毒性至关重要。GLAST 在啮齿动物的耳蜗中也有表达,中枢神经系统中的谷氨酸-谷氨酰胺循环与耳蜗中的谷氨酸-谷氨酰胺循环本质上是相似的。因此对 GLAST 与神经系统疾病的相关进展进行阐明,有望为听力领域 GLAST 的研究找到新思路。

参考文献:

- [1] Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9 (9): 948-959.
- [2] Malik AR, Willnow TE. Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5671.
- [3] Sun Q, Liao Y, Wang T, et al. Alteration in mitochondrial function and glutamate metabolism affected by 2-chloroethanol in primary cultured astrocytes [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 37: 50-60.
- [4] Danbolt NC. Glutamate uptake [J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 65 (1): 1-105.
- [5] Green JL, Dos Santos WF, Fontana ACK. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: opportunities for novel therapeutics development [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114786.
- [6] Sery O, Sultana N, Kashem MA, et al. GLAST but not least-distribution, function, genetics and epigenetics of L-glutamate transport in brain-focus on GLAST/EAAT1 [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2461-2472.
- [7] Parkin GM, Udawela M, Gibbons A, et al. Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders [J]. *World J Psychiatry*, 2018, 8(2): 51-63.
- [8] Eulenburg V, Gomeza J. Neurotransmitter transporters expressed in glial cells as regulators of synapse function [J]. *Brain Res Rev*, 2010, 63(1-2): 103-112.
- [9] Salvatore MF, Davis RW, Arnold JC, et al. Transient striatal GLT-1 blockade increases EAAC1 expression, glutamate reuptake, and decreases tyrosine hydroxylase phosphorylation at ser(19) [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 428-436.
- [10] Wahle S, Stoffel W. Membrane topology of the high-affinity L-glutamate transporter (GLAST-1) of the central nervous system [J]. *J Cell Biol*, 1996, 135(6): 1867-1877.
- [11] Rose CR, Ziemens D, Untiet V, et al. Molecular and cellular physiology of sodium-dependent glutamate transporters [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 136: 3-16.
- [12] Kim K, Lee SG, Kegelman TP, et al. Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(10): 2484-2493.
- [13] Pajarillo E, Rizor A, Lee J, et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 161: 107559.
- [14] Robinson MB, Lee ML, Dasilva S. Glutamate transporters and mitochondria: signaling, co-compartmentalization, functional coupling, and future directions [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45 (3): 526-540.
- [15] 牛廷献, 罗晓红, 史智勇. TaqMan 探针定量 PCR 对癫痫大鼠脑组织 GLAST、GLT-1 表达变化的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(9): 522-528.
- [16] Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(3): 151-164.
- [17] 蒙健林, 梁健芬, 张兴博, 等. 帕金森病实验动物模型的研究进展及评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(3): 399-404.
- [18] Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection [J]. *Ann Neurol*, 1998, 44(3): S175-S188.
- [19] Oster S, Radad K, Scheller D, et al. Rotigotine protects against glutamate toxicity in primary dopaminergic cell culture [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724: 31-42.
- [20] 李少创, 韩诚, 秦亚莉, 等. 阿尔茨海默病实验动物模型评述 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 131-145.
- [21] Dematteis G, Restelli E, Chiesa R, et al. Calcineurin controls expression of EAAT1/GLAST in mouse and human cultured astrocytes through dynamic regulation of protein synthesis and degradation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2213.
- [22] Schallier A, Smolders I, Van Dam D, et al. Region- and age-specific changes in glutamate transport in the AbetaPP23 mouse model for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24 (2): 287-300.
- [23] Han X, Yang L, Du H, et al. Insulin attenuates β -amyloid-associated insulin/Akt/EAAT signaling perturbations in human astrocytes [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(6): 851-864.
- [24] Park JE, Gunasekaran TI, Cho YH, et al. Diagnostic blood biomarkers in Alzheimer's disease [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (1): 169.

- [25] Yan F, Liu J, Chen MX, et al. Icarin ameliorates memory deficits through regulating brain insulin signaling and glucose transporters in 3×Tg-AD mice [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 183–188.
- [26] Paciello F, Rinaudo M, Longo V, et al. Auditory sensory deprivation induced by noise exposure exacerbates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Elife*, 2021, 10: e70908.
- [27] Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system [J]. *Neuron*, 1988, 1(8): 623–634.
- [28] During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain [J]. *Lancet*, 1993, 341(8861): 1607–1610.
- [29] Watanabe T, Morimoto K, Hirao T, et al. Amygdala-kindled and pentylentetrazole-induced seizures in glutamate transporter GLAST-deficient mice [J]. *Brain Res*, 1999, 845(1): 92–96.
- [30] Doi T, Ueda Y, Nagatomo K, et al. Role of glutamate and GABA transporters in development of pentylentetrazol-kindling [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(7): 1324–1331.
- [31] Sun D, Tan ZB, Sun XD, et al. Hippocampal astrocytic neogenin regulating glutamate uptake, a critical pathway for preventing epileptic response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(16): e2022921118.
- [32] Taspinar N, Hacimuftuoglu A, Butuner S, et al. Differential effects of inhibitors of PTZ-induced kindling on glutamate transporters and enzyme expression [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(12): 1662–1673.
- [33] Matthews G, Fuchs P. The diverse roles of ribbon synapses in sensory neurotransmission [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(12): 812–822.
- [34] Niklaus S, Cadetti L, Vom Berg-Maurer CM, et al. Shaping of signal transmission at the photoreceptor synapse by EAAT2 glutamate transporters [J]. *eNeuro*, 2017, 4(3): 0339–16. 2017.
- [35] Harada T, Harada C, Nakamura K, et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7): 1763–1770.
- [36] Ma M, Zhao S, Zhang J, et al. High glucose-induced TRPC6 channel activation decreases glutamate uptake in rat retinal Muller cells [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1668.
- [37] 李国庆, 吕萍, 王秋菊. 隐性听力损失的发病机制及听力学表现 [J]. *中华耳科学杂志*, 2017, 15(2): 185–190.
- [38] 戚国伟, 于宁, 杨仕明. 隐性听力损失的发病机制与防护 [J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2018, 16(4): 275–279.
- [39] 于宁, 刘军, 谭祖林, 等. 外源性谷氨酸对豚鼠耳蜗复合动作电位及微音电位的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2002, 27(3): 239–240.
- [40] 马科锋, 余晓俊, 崔博. 隐性听力损失的发生与内耳 GLAST 相关性的研究进展 [J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(6): 973–976.
- [41] Hakuba N, Koga K, Gyo K, et al. Exacerbation of noise-induced hearing loss in mice lacking the glutamate transporter GLAST [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(23): 8750–8753.
- [42] Tserga E, Damberg P, Canlon B, et al. Auditory synaptopathy in mice lacking the glutamate transporter GLAST and its impact on brain activity [J]. *Prog Brain Res*, 2021, 262: 245–261.
- [43] Ma K, Zhang A, She X, et al. Disruption of glutamate release and uptake-related protein expression after noise-induced synaptopathy in the cochlea [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 720902.
- [44] 张克英, 唐君, 方相春, 等. JAK-STAT 信号转导通路在神经系统疾病中作用的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(2): 237–240.
- [45] Feng D, Guo B, Liu G, et al. FGF2 alleviates PTSD symptoms in rats by restoring GLAST function in astrocytes via the JAK/STAT pathway [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1287–1299.
- [46] Wang H, Yao G, Li L, et al. LncRNA-UCA1 inhibits the astrocyte activation in the temporal lobe epilepsy via regulating the JAK/STAT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10): 4261–4270.
- [47] Raymond M, Li P, Mangin JM, et al. Chronic perinatal hypoxia reduces glutamate-aspartate transporter function in astrocytes through the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(49): 17864–17871.
- [48] Lopez-Bayghen E, Ortega A. Glutamate-dependent transcriptional regulation of GLAST: role of PKC [J]. *J Neurochem*, 2004, 91(1): 200–209.
- [49] Gosselin RD, Meylan P, Decosterd I. Extracellular microvesicles from astrocytes contain functional glutamate transporters: regulation by protein kinase C and cell activation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 251.
- [50] Yadav RK, Minz E, Mehan S. Understanding abnormal c-JNK/p38MAPK signaling in amyotrophic lateral sclerosis: potential drug targets and influences on neurological disorders [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 20(5): 417–429.
- [51] Wu C, Xu K, Liu W, et al. Protective effect of Raf-1 kinase inhibitory protein on diabetic retinal neurodegeneration through P38-MAPK pathway [J]. *Curr Eye Res*, 2022 47(1): 135–142.
- [52] Karki P, Kim C, Smith K, et al. Transcriptional regulation of the astrocytic excitatory amino acid transporter 1 (EAAT1) via NF-kappaB and Yin Yang 1 (YY1) [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(39): 23725–23737.
- [53] Karki P, Hong P, Johnson J, et al. Arundic acid increases expression and function of astrocytic glutamate transporter EAAT1 via the ERK, Akt, and NF-kB pathways [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 5031–5046.
- [54] Martinez-Lozada Z, Guillem AM, Robinson MB. Transcriptional regulation of glutamate transporters: from extracellular signals to transcription factors [J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 76: 103–145.
- [55] Pajarillo E, Johnson J, Jr Kim J, et al. 17β-estradiol and tamoxifen protect mice from manganese-induced dopaminergic neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2018, 65: 280–288.