代谢型谷氨酸受体调节剂在颅脑损伤后应用研究进展

王 昊¹综述,戴双双²,许民辉¹审校(1. 第三军医大学大坪医院神经外科,重庆 400042;

2. 第三军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室,重庆 400038)

【关键词】 颅脑损伤; 兴奋毒性; 谷氨酸; 代谢型谷氨酸受体

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 19. 052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2758-03

在全世界范围内,创伤性颅脑损伤(TBI)的高死残率在现代社会中严重威胁着人类生命及生活质量。颅脑损伤后可导致无数的代谢和生化过程,其机制复杂,兴奋性氨基酸的释放、炎症反应、氧自由基反应、脑缺血、Ca²⁺超载、缺血再灌注损害等病理性损害又进一步加重了脑损伤。多项药物治疗颅脑损伤的临床多中心随机双盲研究中包括激素、自由基清除剂、钙拮抗剂、谷氨酸(Glu)受体拮抗剂、生长激素/胰岛素样生长因子、缓激肽拮抗剂、抗癫痫药等,迄今为止还没有一种外源性药物被证实对 TBI 有确切的疗效^[1]。随着对颅脑损伤的继发性损害机制及治疗认识的进一步加深,内源性神经保护机制成为治疗颅脑损伤关注的焦点^[2]。

Glu 作为神经系统主要的快速兴奋性神经递质,其兴奋毒性作用是引起神经功能损害的主要原因。以往对 Glu 的兴奋毒性作用被认为与一些慢性神经退行性变有关,如肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症、帕金森氏病、阿尔茨海默病、抑郁症、精神分裂症等^[3-4]。近年来学者对中枢神经系统急性损伤后 Glu 失调进行大量研究,认为在中枢神经系统急性损伤后 Glu 的大量释放是造成一系列级联反应进而导致细胞死亡的主要原因。Glu 的兴奋毒性作用是通过其受体(GluR)介导的,目前对于 GluR 功能的认识仍不完全。GluR 家族的成员较多,这些受体广泛的在各种神经元及胶质细胞中表达,既可以是突触前受体,也可以是突触后受体,既可以介导兴奋性效应,也可以介导抑制性效应,并参与其他离子型受体的调节^[5],虽然发现多种 GluR 调节剂,但仍无法有效阻断或减轻继发性脑神经元的损害。因此必须了解损伤后 Glu 受体的生理、生化、药理学变化特点才能有针对性地进行治疗,以起到神经保护和减轻损伤的目的。

1 Glu 与兴奋毒性

Glu 是中枢神经系统含量最多的氨基酸,Glu 的兴奋毒性作用主要是通过 GluR 介导的,脑组织损伤后 Glu 浓度明显升高可使 GluR 激活,引起神经细胞下述变化:(1)GluR 活化可引起短期内 Glu 摄取的抑制和刺激 Glu 进一步释放,使神经细胞外液中 Glu 浓度过度升高。Dai 等^[6]观察小鼠 TBI 后 24 h 内其脑脊液 Glu 浓度的动态变化规律:TBI 后 15 min, Glu 浓度达到第一个相对高峰,然后逐渐回落,3 h 时相对水平较低;随后又呈现上升趋势,到 12 h 时达到最高峰,然后逐渐降低,但仍高于基础水平。虽然文献报道 TBI 后 Glu 变化会因致伤方式、伤情轻重以及伤者不同而有所不同,但总体规律是相似的。(2)GluR 的活化可引起神经细胞去极化,使神经细胞兴奋性增高,导致 Na⁺、K⁺、Cl⁻、Ca²⁺等离子通道的通透性增加,使细胞内外离子分布异常,引起神经细胞的多种生理生化特性改变。神经细胞去极化后首先破坏细胞内外的 Cl⁻平衡,使 Cl⁻通道开放,细胞内 Cl⁻增加,渗透压增高,导致细胞肿胀。

此后 Ca²⁺通道开放,大量的 Ca²⁺进入细胞内,并使细胞内原贮存的 Ca²⁺释放,造成细胞内 Ca²⁺超载。而细胞内 Ca²⁺超载一方面可引起神经细胞的脂质和蛋白质代谢紊乱,另一方面 Ca²⁺进入脑血管壁,可通过钙调素或直接作用于内皮细胞,刺激胞饮转运增强,细胞收缩,使血脑屏障紧密连接扩大,通透性增高,最终导致脑组织水分增多、神经细胞肿胀、细胞膜损伤、蛋白质水解,引起不可逆性蛋白质变性而致神经细胞死亡。(3)GluR 的活化还可引起神经细胞葡萄糖利用的增加,抑制某些蛋白质的合成,胶质细胞肿胀,巨噬细胞活化。

2 GluR

2.1 离子型 GluR(iGluR)

iGluR 包括使君子酸受体(QAR)、海人藻酸受体(KAR)、N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)和 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(AMPA)。NMDAR 属配体门控的离子通道,在兴奋毒性作用中起较重要的作用,其可能是损伤后以持续性 Ca²⁺内流为特征。AMPA 和 KAR 过度兴奋介导神经细胞急性渗透性肿胀,以 Na⁺内流,随即 Cl⁻和 H₂O 被动内流为特征^[7-8]。虽然抑制 iGluR 的释放在动物实验中证明对神经系统起到保护作用,然而在应用于人体时却令人失望,并且应用单一的 iGluR 拮抗剂会加剧神经细胞凋亡^[9]。

2.2 代谢型 GluR(mGluR)

mGluR 属于 G 蛋白耦联受体家族,可通过 G 蛋白介导直接与离子通道耦联,抑制 K⁺和 Ca²⁺通道开放,K⁺电导降低,引起缓慢的去极化,增加细胞的兴奋性^[10]。mGluR 还可以在突触前、后调节兴奋性和抑制性突触传递。目前已知的 mGluR 家族有 8 个成员(Glu1~8),根据氨基酸序列同源性、药理学特性、选择性激动剂及细胞内信号传导机制的不同分为 3 组(I 组、II 组、III 组),其分布具有差异和重叠性。I 组 mGluRs 包括 mGluR1 和 mGluR5,主要分布于大脑皮质浅层、基底节、海马齿状回等处,与磷脂酶 C (PLC)耦联,活化 PLC 后促使磷脂酰肌醇水解生成三磷酸肌醇和二酰基甘油,使细胞内 Ca²⁺释放,并激活蛋白激酶 C(PKC),PKC 可以催化细胞膜钙通道磷酸化,促进 Ca²⁺内流。mGluR1 还可刺激 cAMP 的生成和 AA 的释放和降解。II 组 mGluRs 包括 mGluR2 和 mGluR3,主要分布于大脑皮层和海马等处,与 Gi/o 耦联后被激活,抑制环磷酸腺苷的形成和电压敏感的 Ca²⁺通道,激活 K⁺通道。III 组 mGluRs 包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8,主要分布于大脑皮层、callosa 岛、海马等处,也是与 Gi/o 耦联,激活后抑制腺苷酸环化酶的活性,Taylor 等^[11]报道选择性激动小胶质细胞上的 III 组 mGluRs 能够抑制小胶质细胞活化,保护原代培养小脑神经元免受 LPS 及 Aβ 蛋白的损伤。II、III 组 mGluRs 均与腺苷酸环化酶 AC 抑制相耦联,对 cAMP 生成具有强烈的抑制作用,并可抑制电位门控 Ca²⁺通道活性。

mGluRs 与中枢神经系统多种病理、生理过程有关,除参与学习、记忆、突触神经递质传递和可塑性调节以及疼痛反应等正常生理过程外,还与中枢神经系统损伤后 NO 产生、APPs 表达、早基因(IEG)表达以及核糖体合成有关,并且与 iGluRs 具有相互调节作用,共同参与中枢神经系统损伤后继发性病理过程。一般认为 mGluRs 在神经膜上分布不同,第 I 组 mGluRs 主要分布在突触后,调节 iGluRs 介导的兴奋及电流,兴奋后对神经细胞造成损伤^[12]; II 组及 III 组 mGluRs 主要分布在突触前,调节 Glu 或其他神经递质的释放,激活时可对神经细胞产生保护作用。由此推断,激活 I 组 mGluRs 可以加重脑组织损伤,抑制其作用可以减轻损伤,起到神经保护作用^[13]。而 II、III 组 mGluRs 的活化可以减轻脑组织损伤,被抑制后则产生相反的作用^[14-15]。现阶段 mGluR 作为潜在的治疗目标,针对其生理、病理的研究已受到很大重视。

3 mGluR 的药理学及生理功能

在所有 mGluR 的激动剂及拮抗剂中,tACPD、L-AP4、L-CCG-I 和 L-CCG-II 对 mGluR 的作用最强,其次是 DCG-IV 和 L-SOP。其他一些能特异作用于 mGluR 的药物是苯甘氨酸的衍生物,如 (+)MCPG、(S)3HPG、(S)4C3HPG、(S)3C4HPG 和 (S)4CPG。R 型 4CPG 和 3C4HPG 则是 AMPA 和 NMDA 受体拮抗剂。I 组 mGluR,激动剂的作用强度顺序为 QA>Glu>I bo>L-CCG-I>tACPD。苯甘氨酸的许多衍生物是 mGluR I 的拮抗剂,例如 4C3HPG 和 4CPG 是 I 组 mGluRs 的特异性强拮抗剂。II 组 mGluR,激动剂的作用强度顺序为 DCG-IV>L-CCG-I>Glu>tACPD>I bo>QA,苯甘氨酸衍生物如 4CPG、4C3HPG 和 3C4HPG 对于 mGluR I 是拮抗剂,而对 mGluR II 却是激动剂。III 组 mGluR 对 L-AP4 非常敏感,对 L-SOP 较敏感,但对 L-Glu 的敏感性很低。mGluR4 对 I bo 高度敏感,mGluR7 对 L-AP4 和 L-Glu 亲和性很低,目前还未发现 III 组 mGluR 特异性阻断剂。但鼠脊髓片的生理学研究发现 α-甲基-LAP4 可能是 III 类 mGluR 的阻断剂。见表 1。

表 1 mGluR 分类及其调节剂

分类	激动剂	变构剂	拮抗剂	
I 组	mGlu1	DHPG	JNJ16567083 LY367385	
			DFB	
	mGlu5	CHPG	CDPPB	MPEP
			CPPHA	MTEP
			ADX47273	
			LY404039	
II 组	mGlu2	LY354740	LY487379 LY341495	
		MGS0028	BINA	MGS0039
		MGS0008		
	mGlu3	LY404039		
		LY354740		LY341495
		MGS0028		MGS0039
III 组	mGlu4	L-AP4		
		PHCCC	CPPG	
	mGlu6	HomoAMPA	CPPG	
	mGlu7	L-AP4		
		AMN082	AMN082	CPPG
mGlu8	L-AP4		CPPG	
	RS-PPG			

4 特异性 mGluR 激动剂或拮抗剂在脑损伤后的作用

脑损伤后应用 I 组 mGluRs 激动剂,如 QA(在 AMPA 受体拮抗剂存在下)、3HPG、DHPG 等能增强 NMDA 的兴奋毒性作用,3HPG 还可加速神经元由于缺氧和葡萄糖剥夺引起的损害作用^[16],4CPG 和 4C3HPG 则是最强的 mGluR I 拮抗剂,但同时对于 mGluR II 有激动作用,初步证实(S)-4C3HPG 可通过抑制 Glu 释放及炎症介质产生,从而减轻颅脑创伤急性期的损伤^[17]。DHPGR 在转染细胞中只激活 mGluR5 而对 mGluR1 无作用,是一种能区别 mGluR I 亚型的激动剂^[18],mGlu5 激动剂 CHPG 刺激纹状体内 Glu 释放可能参与 A2A 受体神经保护作用^[19]。CHPG 激活 mGluR5 还可以通过减少 NO 合酶的表达,明显抑制小胶质细胞活性^[20],实验证明,增强 mGluR5 的活性与选择性激动剂如 CHPG 可能对脑外伤治疗有一定作用^[21]。I 组 mGluRs 拮抗剂(RS)-1-aminoinidan-1,5-dicarboxylic acid (AIDA)在脑损伤后的体内外实验中已得到证实,AIDA 可以阻断在创伤诱导的 mGluRs 和磷脂酶 C 的活性,从而抑制星形胶质细胞 IP3 的高表达,减轻神经功能的缺失^[22-24]。mGluR2/3 的激动剂 LY379268 能使黑质 6-OHDA 损毁大鼠多巴胺更新增加,改善整体运动功能。实验证明,LY379268 可以明显减轻星形胶质细胞死亡,p53 和 BAX 活性,和线粒体通透性,LY379268 通过拮抗 mGluR3 阻止了中枢神经系统损伤后因 NO 失调产生的炎症反应^[25]。(s)-alpha-ethylglutamic acid (EGLU)可以拮抗 LY379268 的作用。LY354740(100 μM)可显著减少损伤 2 h 后引起的 Glu 释放增加,同时神经元的死亡减少^[26]。选择性激动神经胶质细胞上 mGluRs 可发挥神经保护作用。如脑内微注射 II 组激动剂 DCG-IV 能够保护纹状体部位多巴胺神经元免受 1-甲基-4-苯基-吡啶离子(Mpp⁺)的损伤,其机制与促进星形胶质细胞释放神经源性生长因子有关^[27],实验表明应用 DCG-IV 可以减轻神经递质长时程抑制(LTD)作用。离体实验表明 II 组激动剂 DCG-IV 及 4C3HPG 通过促进星形胶质细胞释放转化生长因子,而保护原代培养皮层神经元免受 NMDA 毒性损伤^[28]。(2R,4R)-APDC (APDC)可以使从大鼠分离出的神经元和神经胶质细胞的 GLAST 和 GLT-1 蛋白水平增高,增强了对 Glu 的摄取,降低兴奋毒性,而起到脑保护作用^[29]。III 组激动剂 L-AP4 通过抑制胶质细胞化学趋化因子 RanteS 的产生,保护小脑神经元^[30]。

综上所述,mGluRs 不同亚单位的组合及突触前后分布差异对神经损害后的功能产生不同的影响,不同的 mGluRs 转导机理不同,因此 mGluRs 对 Glu 介导的突触传递可以是增强作用也可以表现为抑制效应,目前已经开发出这些受体的激动剂、拮抗剂、增效剂、减效剂,这些研究在生理学、药理学及在治疗中的应用具有重要意义。

5 展望

Glu 及其受体的变化所致的兴奋毒性在 TBI 后脑缺血缺氧时的机制极为复杂,涉及许多因素,并且各因素之间联系密切,其调节剂在创伤后往往起到双向作用,单一应用某种受体的调节剂都是片面的,因此 mGluR 对调节剂在 TBI 后的应用仍需进行深入的探索。mGluR 家族成员众多,在中枢神经系统损伤中的作用也十分复杂,可能是由于不同亚单位组合及突触前后分布差异对功能产生影响,但其确切作用有待进一步研究。进一步认识 TBI 后 Glu 及其受体的变化、兴奋毒性作用机制,预防性阻断兴奋毒性可以改善脑损伤的预后。开发高选择性的 mGluR 调节剂,在颅脑损伤后有限的治疗时间窗内,配

合或合用效果好、不良反应小的神经保护药,减少继发性损害带来的神经功能障碍,降低病死率,促进神经功能恢复等都具有重要的意义。

参考文献

- [1] Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs[J]. *Stroke*, 1995, 26(3): 503-513.
- [2] Caraci F, Battaglia G, Sortino MA, et al. Metabotropic glutamate receptors in neurodegeneration/neuroprotection; still a hot topic[J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(4): 559-565.
- [3] Araújo IM, Carreira BP, Carvalho CM, et al. Calpains and delayed Calcium deregulation in excitotoxicity[J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(12): 1966-1969.
- [4] Hugon J VJ, Dumas M. Role of glutamate and excitotoxicity in neurologic diseases[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1996, 152(4): 239-248.
- [5] Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(9): 948-959.
- [6] Dai SS, Zhou YG, Li W, et al. Local glutamate level dictates adenosine A2A receptor regulation of neuroinflammation and traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(16): 5802-5810.
- [7] Dogan A, Rao AM, Baskaya MK, et al. Contribution of polyamine oxidase to brain injury after trauma[J]. *J Neurosurg*, 1999, 90(6): 1078-1082.
- [8] Madsen UST, Krogsgaard-Larsen P. Inhibitors of AMPA and kainate receptors[J]. *Curr Med Chem*, 2001, 8(11): 1291-1301.
- [9] Ikonomidou C, Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury[J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(6): 383-386.
- [10] Heuss C, Scanziani M, Gähwiler BH, et al. G-protein-independent signaling mediated by metabotropic glutamate receptors[J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(12): 1070-1077.
- [11] Taylor DL, Jones F, Kubota ES, et al. Stimulation of microglial metabotropic glutamate receptor mGlu2 triggers tumor necrosis factor alpha-induced neurotoxicity in concert with microglial-derived Fas ligand[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(11): 2952-2964.
- [12] Zieminska ESA, Lazarewicz JW. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons[J]. *Neurochem Int*, 2003, 43(4/5): 481-492.
- [13] Ansah OB, Goncalves L, Almeida A, et al. Enhanced pronociception by amygdaloid group I metabotropic glutamate receptors in nerve-injured animals[J]. *Exp Neurol*, 2009, 216(1): 66-74.
- [14] Maiese K, Vincent A, Lin SH, et al. Group I and group III metabotropic glutamate receptor subtypes provide enhanced neuroprotection[J]. *J Neurosci Res*, 2000, 62(2): 257-272.
- [15] Neugebauer VCP, Willis WD. Groups II and III metabotropic glutamate receptors differentially modulate brief and prolonged nociception in Primate STT cells[J]. *J Neurophysiol*, 2000, 84(6): 2998-3009.
- [16] Buisson A, Choi DW. The inhibitory mGluR agonist, S-4-carboxy-3-hydroxy-phenylglycine selectively attenuates NMDA neurotoxicity and oxygen-glucose deprivation-induced neuronal death[J]. *Neuropharmacology*, 1995, 34(8): 1081-1087.
- [17] Yang N, Dai SS, Ning YL, et al. Effect of (S)-4C3HPG on brain damage in the acute stage of moderate traumatic brain injury model of mice and underlying mechanism[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2010, 62(6): 555-559.
- [17] Le Duigou C and Kullmann DM. Group I mGluR Agonist-Evoked Long-Term Potentiation in Hippocampal Oriens Interneurons[J]. *J Neurosci*, 2011 31(15): 5777-5781.
- [19] Pintor A, Pèzzola A, Reggio R, et al. The mGlu5 receptor agonist CHPG stimulates striatal glutamate release: possible involvement of A2A receptors [J]. *Neuroreport*, 2000, 11(16): 3611-3614.
- [20] Loane DJ, Stoica BA, Pajoohesh-Ganji A, et al. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 modulates microglial reactivity and neurotoxicity by inhibiting NADPH oxidase[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(23): 15629-15639.
- [21] Chen T, Zhang L, Qu Y, et al. The selective mGluR5 agonist CHPG protects against traumatic brain injury in vitro and in vivo via ERK and Akt pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(4): 630-636.
- [22] Chen T WK, Ellis EF. Group I metabotropic receptor antagonism blocks depletion of Calcium stores and reduces potentiated capacitative Calcium entry in strain-injured neurons and astrocytes[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(3): 271-281.
- [23] Lyeth BG, Gong QZ, Shields S, et al. Group I metabotropic glutamate antagonist reduces acute neuronal degeneration and behavioral deficits after traumatic brain injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2001, 169(1): 191-199.
- [24] Faden AI, O'leary DM, Fan L, et al. Selective blockade of the mGluR1 receptor reduces traumatic neuronal injury in vitro and improves Outcome after brain trauma[J]. *Exp Neurol*, 2001, 167(2): 435-444.
- [25] Durand D, Caruso C, Carniglia L, et al. Metabotropic glutamate receptor 3 activation prevents nitric oxide-induced death in cultured rat astrocytes[J]. *J Neurochem*, 2010, 112(2): 420-433.
- [26] Movsesyan VA, Faden AI. Neuroprotective effects of selective group II mGluR activation in brain trauma and traumatic neuronal injury [J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(2): 117-127.
- [27] Venero JL, Santiago M, Tomas-Camardiel M, et al. DCG-IV but not other group-II metabotropic receptor agonists induces microglial BDNF mRNA expression in the rat striatum. Correlation with neuronal injury(下转第 2763 页)

- [J]. 中国输血杂志, 2010, 23(4): 243-244.
- [3] Sullivan MT, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 1999 [J]. *Transfusion*, 2005, 45(2): 141-148.
- [4] Ma RA, Fialkow LB, Heal JM, et al. An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients [J]. *Vox Sang*, 2011, 101(1): 55-60.
- [5] Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma [J]. *Vox Sang*, 2009, 96(4): 316-323.
- [6] Fung MK, Downes KA, Shulman IA. Transfusion of platelets containing ABO-incompatible plasma: a survey of 3156 North American laboratories [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(6): 909-916.
- [7] Lozano M, Heddle N, Williamson LM, et al. Practices associated with ABO-incompatible platelet transfusions: a BEST Collaborative international survey [J]. *Transfusion*, 2010, 50(8): 1743-1748.
- [8] Shehata N, Tinmouth A, Naglie G, et al. ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review [J]. *Transfusion*, 2009, 49(11): 2442-2453.
- [9] Henrichs KF, Howk N, Masel DS, et al. Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence [J]. *Transfusion*, 2012, 52(3): 635-640.
- [10] Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2012, 119(23): 5553-5562.
- [11] Ma RA, Carter J, Henrichs KF, et al. Alterations of platelet function and clot formation kinetics after in vitro exposure to anti-A and B [J]. *Transfusion*, 2013, 53(2): 382-393.
- [12] Fontaine MJ, Kuo J, Chen G, et al. Complement (C1q) fixing solid-phase screening for HLA antibodies increases the availability of compatible platelet components for refractory patients [J]. *Transfusion*, 2011, 51(12): 2611-2618.
- [13] Menis M, Izurieta HS, Anderson SA, et al. Outpatient transfusions and occurrence of serious noninfectious transfusion-related complications among US elderly, 2007-2008: utility of large administrative databases in blood safety research [J]. *Transfusion*, 2012, 52(9): 1968-1976.
- [14] Daniel-Johnson J, Leitman S, Klein H, et al. Probiotic-associated high-titer anti-B in a group A platelet donor as a cause of severe hemolytic transfusion reactions [J]. *Transfusion*, 2009, 49(9): 1845-1849.
- [15] Blumberg N, Heal JM, Hicks GL, et al. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery [J]. *Transfusion*, 2001, 41(6): 790-793.
- [16] Quillen K, Sheldon SL, Daniel-Johnson JA, et al. A practical strategy to reduce the risk of passive hemolysis by screening plateletpheresis donors for high-titer ABO antibodies [J]. *Transfusion*, 2011, 51(1): 92-96.
- [17] 肖瑞卿, 林武存, 隆晓秋, 等. O 型母亲抗-A、抗-B IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病关系分析 [J]. *重庆医学*, 2006, 35(11): 969-970.
- [18] Karafin MS, Blagg L, Tobian AA, et al. ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions [J]. *Transfusion*, 2012, 52(10): 2087-2093.
- [19] Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, et al. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies [J]. *Transfus Apher Sci*, 2010, 42(1): 83-88.
- [20] Perseghin P. High concentration plasma-reduced plateletapheresis concentrates [J]. *Transfus Apher Sci*, 2011, 44(3): 273-276.
- [21] Radwanski K, Wagner SJ, Skripchenko A, et al. In vitro variables of apheresis platelets are stably maintained for 7 days with 5% residual plasma in a glucose and bicarbonate salt solution, PAS-5 [J]. *Transfusion*, 2012, 52(1): 188-194.

(收稿日期: 2014-02-24 修回日期: 2014-06-20)

(上接第 2760 页)

- [J]. *Neuroscience*, 2002, 113(4): 857-869.
- [28] Lucas SJ, Bortolotto ZA, Collingridge GL, et al. Selective activation of either mGlu2 or mGlu3 receptors can induce LTD in the amygdala [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 66(7): 196-201.
- [29] Beller JA, Gurkoff GG, Berman RF, et al. Pharmacological enhancement of glutamate transport reduces excitotoxicity in vitro [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29(5): 331-346.
- [30] Wenthur CJ, Morrison R, Felts AS, et al. Discovery of (R)-(2-fluoro-4-((-4-methoxyphenyl) ethynyl) phenyl) (3-hydroxypiperidin-1-yl)methanone (ML337), an mGlu3 selective and CNS penetrant negative allosteric modulator (NAM) [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(12): 5208-5212.

(收稿日期: 2014-10-14 修回日期: 2014-05-22)