

文章编号: 1004-0374(2010)05-0431-06

## 胶质细胞谷氨酸转运体及其在脑缺血 和脑缺血预适应中的变化

张敏<sup>1</sup>, 李文斌<sup>1\*</sup>, 王彦华<sup>2</sup>

(1 河北医科大学病理生理学教研室, 石家庄 050017; 2 河北工程大学医学院, 邯郸 056002)

**摘要** 兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs)是摄取细胞外液谷氨酸、保持细胞外谷氨酸低浓度的主要机制,已发现了五种EAATs,其中胶质细胞谷氨酸转运体在终止谷氨酸能神经传递、维持细胞外液谷氨酸浓度处于低水平方面发挥更重要作用。胶质细胞谷氨酸转运体的表达和功能受谷氨酸及其受体、垂体腺苷酸环化酶激活多肽、生长因子、内皮素、一氧化氮等许多因素的影响,其表达减少及功能降低与脑缺血损害的发生和发展密切相关,脑缺血预适应可通过调控其表达或改善其功能而诱导脑缺血耐受。

**关键词:** 谷氨酸; 兴奋性氨基酸转运体; 脑缺血; 脑缺血预适应

**中图分类号:** R363; R338.2

**文献标识码** A

## Glial glutamate transporters and its change in brain ischemia and cerebral ischemic preconditioning

ZHANG Min<sup>1</sup>, LI Wen-bin<sup>1\*</sup>, WANG Yan-hua<sup>2</sup>

(1 Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2 Medical College of Hebei University of Engineering, Handan 056002, China)

**Abstract:** Excitatory amino acid transporters (EAATs) are the primary mechanism for clearance of glutamate in the extracellular fluid. Five kinds of EAATs have been found. Although both neurons and glia contain EAATs, it is generally accepted that the uptake capacity of astrocytes is much higher than that of neurons. Both the expression and the function of glial glutamate transporters are regulated by many factors such as glutamate and its receptors, pituitaryadenylate cyclase-activating polypeptide, growth factors, endothelins, nitric oxide, etc. The decreased expression and dysfunction of glial glutamate transporters are tightly correlated with neuronal damages induced by brain ischemia. Through regulating the expression and improving the function of EAATs, cerebral ischemic preconditioning can induce brain ischemic tolerance.

**Key words:** glutamate; excitatory amino acid transporters (EAATs); brain ischemia; cerebral ischemic preconditioning

谷氨酸(glutamate, Glu)是中枢神经系统中最重要  
的兴奋性神经递质之一,其在脑内的浓度超过其他  
氨基酸浓度几倍,甚至10倍以上。正常情况下,  
从突触前膜释放的Glu进入突触间隙发挥作用后,  
被神经胶质细胞和神经末梢膜上谷氨酸转运蛋白重  
新摄取,防止过量的Glu扩散到周围的神经元,避  
免引起神经系统的过度兴奋。其中胶质细胞谷氨酸

收稿日期: 2009-11-04; 修回日期: 2010-02-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(30770738); 河北省  
自然科学基金项目(C2008001042; C2010000478); 河北  
省应用基础研究设计重点基础研究项目(09966109D); 河  
北省教育厅自然科学基金项目(2009143); 河北医科大学科  
研骨干人才计划(30900092)

\*通讯作者: E-mail: liwbsjz@yahoo.com.cn; Tel:  
0311-86265607

转运体在终止谷氨酸能神经传递、维持细胞外液谷氨酸浓度处于低水平方面发挥更为重要的作用,其表达及功能异常与脑缺血的发生及发展密切相关。

## 1 兴奋性氨基酸转运体

细胞外液谷氨酸的清除依赖神经胶质细胞和神经末梢膜上谷氨酸/中性氨基酸转运蛋白家族对谷氨酸的摄取,该家族共有7名成员:5种高亲和性谷氨酸转运蛋白和2种中性氨基酸转运蛋白。高亲和性谷氨酸转运蛋白又称为兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs),是摄取谷氨酸、调控脑细胞外液谷氨酸等兴奋性氨基酸浓度的主要转运蛋白。到目前为止,发现并克隆了5种EAATs,分别为EAAT1(又称为glutamate-aspartate transporter, GLAST)<sup>[1]</sup>、EAAT2(又称为glial glutamate transporter-1, GLT-1)<sup>[2]</sup>、EAAT3(又称为excitatory amino acid carrier 1, EAAC1)、EAAT4和EAAT5。一般认为,GLAST和GLT-1为胶质细胞转运体,其中GLAST在小脑分子层的贝格曼神经胶质细胞最丰富;GLT-1的含量非常丰富,在脑和脊髓的星形胶质细胞均有分布。EAAT3、EAAT4和EAAT5为神经元转运体,其中EAAT3主要分布在海马神经元,EAAT4主要分布在小脑神经元,EAAT5则主要分布在视网膜。虽然在神经元和胶质细胞都有EAATs,但是一般认为,胶质细胞的谷氨酸转运体,特别是GLT-1,对谷氨酸的摄取转运能力较神经元的要强得多,在终止谷氨酸能神经传递、维持细胞外液谷氨酸浓度处于低水平方面发挥更重要作用<sup>[3]</sup>。

## 2 胶质细胞谷氨酸转运体的结构

大鼠GLT-1由573个氨基酸组成<sup>[2]</sup>,包括8个 $\alpha$ 螺旋跨膜区段,每个 $\alpha$ 螺旋跨膜区段由18~24个氨基酸构成。2个糖基化作用位点位于III螺旋与IV螺旋之间的胞外环,即第二个胞外环上;而蛋白激酶A的1个磷酸化位点和蛋白激酶C的4个磷酸化位点都位于胞内部分(图1a);另外2个蛋白激酶C的位点位于III螺旋与IV螺旋之间的胞外环,即在图1中未标出。与底物谷氨酸相结合的功能区位于第407~413氨基酸之间,共含有7个氨基酸为AAIFIAQ。

大鼠GLAST是由543个氨基酸组成的相对分子质量为66 k的蛋白<sup>[1]</sup>。共有6个螺旋状跨膜区段,即48~68、91~111、123~145、238~260、281~302和319~340(图1b)。另外,在该蛋白的C末端有6个短的疏水段,每段仅含有7~9个残基,该部分具有高度的保守性。大鼠GLAST共有3个糖基化作用位点,其中2个位于III跨膜区段与IV跨膜区段之间的胞外环,即第二个胞外环上Asn206和Asn216,另有1个糖基化作用位点位于N末端。蛋白激酶C的3个磷酸化位点都位于胞内,分别在II跨膜区段与III跨膜区段之间的Ser116以及VI跨膜区段的C末端侧的Thr341和Thr372。两个cAMP依赖的蛋白激酶的磷酸化位点也都位于胞内,分别在N末端的Thr26和C末端的Thr387。

## 3 胶质细胞谷氨酸转运体的表达和功能调节

EAATs家族转运 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -偶联的L-谷氨酸以及L-和D-天冬氨酸。此前一直认为谷氨酸转运体

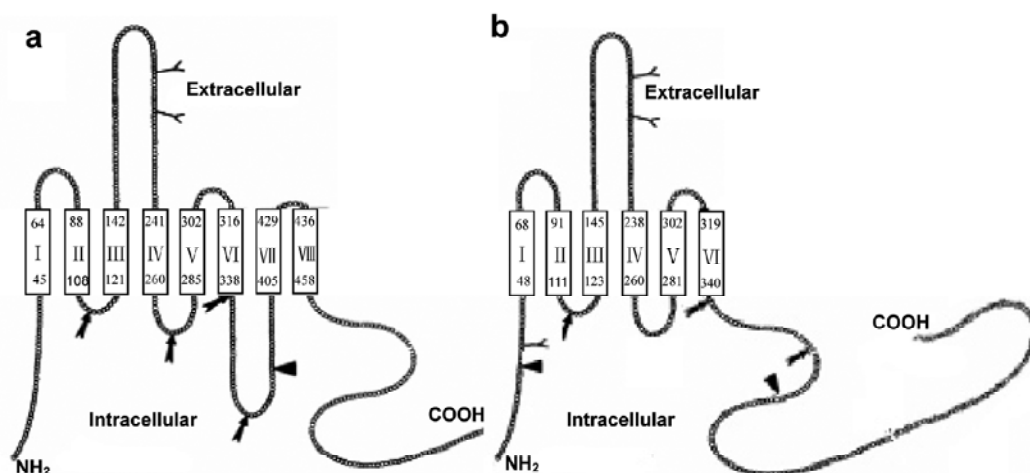


图1 大鼠GLT-1和GLAST结构模型

a: GLT-1结构模型<sup>[2]</sup>含8个跨膜区段; b: GLAST结构模型<sup>[1]</sup>含6个跨膜区段。三角表示蛋白激酶A的磷酸化位点;箭头表示蛋白激酶C的磷酸化位点;分叉线表示位于第二个胞外环上的糖基化位点

间接依赖 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶建立起的离子梯度;但是,最近证实谷氨酸转运体和 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶是直接耦合的,即两者同属于同一个大分子复合物,并且两者作为一个功能复合体调节着谷氨酸的转运<sup>[4]</sup>。例如,GLT-1在摄取谷氨酸的同时,伴随着同向转运3个 $\text{Na}^+$ 、1个 $\text{H}^+$ ;反向转运1个 $\text{K}^+$ 和1个 $\text{OH}^-$ 。谷氨酸转运体的活性和转运方向依赖于膜电位和跨膜的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{H}^+$ 和 $\text{K}^+$ 的分布。由于跨膜离子梯度和膜电位主要由 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶来维持,因此,细胞内ATP水平的变化直接影响转运体的功能,如缺血时pH值下降、能量供应障碍、膜电位异常等将导致谷氨酸的摄取和代谢转化降低,甚至出现对谷氨酸转运方向的逆转<sup>[5]</sup>。

胶质细胞谷氨酸转运体的表达和功能受许多因素的影响,对其了解并不十分清楚,目前认为可能与以下几种因素有关。

### 3.1 谷氨酸及其受体

神经元和胶质细胞之间存在复杂的相互影响、相互调节作用,以控制细胞外谷氨酸的浓度。Swanson等<sup>[6]</sup>研究发现,神经元促进培养的大鼠皮层星形胶质细胞表达GLT-1和GLAST。进一步研究发现,神经元对GLT-1和GLAST表达的促进作用源于神经元产生的谷氨酸等可溶性因子<sup>[7]</sup>。

Aronica等<sup>[8]</sup>通过RT-PCR和western blot发现,在体和离体的人星形胶质细胞和神经胶质瘤细胞均表达代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR) mGluR3和mGluR5。在生长因子存在的条件下,I型代谢型谷氨酸受体的选择性激动剂(二羧基甘氨酸)明显下调培养的星形胶质细胞的GLT-1和GLAST的表达,而II型代谢型谷氨酸受体的选择性激动剂[2,3-二羧基环丙基-甘氨酸,(2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-dicarboxycyclopropyl)glycine]则明显上调GLT-1和GLAST的表达。这些结果表明,mGluR参与谷氨酸转运体表达的调节。

有研究表明,缺血再灌注后3~6h GLT-1蛋白和mRNA在CA1区均明显下降,该降低是通过激活III组mGluR引起腺苷酸环化酶抑制而介导的,因为预先应用了mGluR的拮抗剂能够阻断GLT-1的下降以及海马CA1区神经元的损伤<sup>[9]</sup>。

### 3.2 垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)及血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

PACAP由大脑皮层的神经元合成,是血管活性肠肽-促胰液素-胰高血糖素家族的一个成员,是

目前已知的cAMP-依赖的信号转导途径的最有效的激活物。PACAP通过影响NMDA受体、蛋白激酶A和蛋白激酶C促进GLT-1和GLAST的表达,有效地调节谷氨酸的代谢<sup>[10]</sup>。Tanaka等<sup>[11]</sup>在神经元与胶质细胞共培养时发现,氧-葡萄糖剥夺预适应诱导缺血耐受同时引起GLT-1的下调,应用PACAP 38既阻断了GLT-1的下调,又阻断了缺血耐受。组胺作用于VIP/PACAP 2型受体,通过蛋白激酶A和蛋白激酶C引起培养的皮层星形(胶质)细胞大量表达GLAST,同时对谷氨酸的摄取明显增强<sup>[12]</sup>。

### 3.3 生长因子(growth factors)

Figiel和Engele<sup>[10]</sup>发现,脑外伤导致谷氨酸转运体的表达在受伤后几小时内明显减少,几天后可以恢复。在谷氨酸转运体的表达明显减少时,引起谷氨酸浓度异常升高产生神经毒作用,触发神经元死亡。这种谷氨酸转运体的表达明显减少是由于神经元所产生的PACAP明显减少所导致。而几天后谷氨酸转运体表达的恢复则是由脑外伤引起的生长因子大量释放而介导的。脑外伤引起表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、组织生长因子 $\alpha$ (tissue growth factor alpha, TGF $\alpha$ )、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)和血小板来源的生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等大量产生,它们都促进培养的大脑皮质的星形胶质细胞产生谷氨酸转运体GLT-1和(或)GLAST。EGF、TGF $\alpha$ 和FGF-2既促进GLT-1的表达,又促进GLAST的表达,而PDGF仅促进GLT-1的表达,不能促进GLAST的表达<sup>[13, 14]</sup>。另外,Zelenaia等<sup>[15]</sup>也观察到EGF和TGF $\alpha$ 不仅引起GLT-1的蛋白和mRNA表达增加,而且明显提高钠依赖的谷氨酸转运体的转运效率;表皮生长因子诱导的GLT-1的表达能够被NF- $\kappa$ B的抑制剂所阻断,证明表皮生长因子通过NF- $\kappa$ B诱导GLT-1的表达。

### 3.4 内皮素(endothelins, ETs)

ETs是一个肽家族,包括ET-1、ET-2和ET-3等。在培养的大脑皮质的星形胶质细胞中加入低浓度(nmol水平)的ET-1、ET-2或ET-3,不仅能够引起谷氨酸转运体GLT-1和GLAST的基础表达大量减少,并且能够完全阻断cAMP、PACAP、EGF及TGF $\alpha$ 对GLT-1和GLAST表达的促进作用。ETs各亚型的上述作用都是通过内皮素A受体和内皮素B受体介导的<sup>[16, 17]</sup>。ET-1逆转了组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(曲古抑菌素A)介导的GLT-1和GLAST的转录增加,说明ET-1通过乙酰化/脱乙酰基作用抑制了

GLT-1 和 GLAST 的转录<sup>[18]</sup>。

### 3.5 一氧化氮(nitric oxide, NO)

对胶质细胞与神经元共同培养的研究结果提示, 氧-葡萄糖剥夺预处理可以使星形胶质细胞 GLT-1 的表达下调, 并且在其后严重氧葡萄糖剥夺发生时, 明显抑制 GLT-1 的逆向转运, 从而减轻培养液中谷氨酸浓度的升高, 使神经元在严重氧葡萄糖剥夺发生时仍能够存活。在上述反应体系中, 加入一氧化氮合酶抑制剂不仅阻断了氧-葡萄糖剥夺预处理引起的星形胶质细胞 GLT-1 的表达下调, 并且解除了对 GLT-1 的逆向转运的抑制作用, 最终因谷氨酸的兴奋性神经毒作用而导致神经元死亡, 上述结果表明, 一氧化氮在氧葡萄糖剥夺预处理下调 GLT-1 表达而诱导的脑缺血耐受过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。

## 4 胶质细胞谷氨酸转运体异常与脑缺血

正常生理情况下, 脑细胞外谷氨酸的浓度约为  $0.6 \mu\text{mol/L}$ , 当细胞外 Glu 的浓度异常升高达到  $2 \sim 5 \mu\text{mol/L}$  时, 可导致神经元过度兴奋、溃变、死亡, 产生兴奋性毒性, 因此, 将这些氨基酸称为“兴奋性神经毒素”。目前认为, 脑缺血时造成细胞外液谷氨酸浓度持续升高的原因有: 释放增加、摄取功能下降、摄取方向的逆向转运。

### 4.1 脑缺血导致转运体表达减少, 同时伴有谷氨酸浓度异常升高

在体和离体实验均证实, 脑缺血或低氧引起谷氨酸浓度异常升高时, 同时伴有转运体表达减少。大鼠的中心球栓塞导致纹状体谷氨酸浓度立即升高并持续至缺血后 12 h, 同时观察到缺血后 6 h, GLT-1 表达减少, 但 GLAST 表达无变化, GLT-1 表达在 48 h 内恢复至基础水平<sup>[20]</sup>。在猪脑的缺血敏感区 GLT-1 与 GLAST 明显下调, 同时局部的谷氨酸稳态失衡, 并导致脑损伤<sup>[21]</sup>。在短暂前脑缺血的大鼠, 通过反义寡核苷酸下调 GLT-1 的表达后, 引起了皮层和纹状体梗塞面积的增大及神经元的损伤<sup>[22]</sup>。低氧可使培养的大鼠大脑皮层的星形胶质细胞在蛋白和 RNA 水平表达 EAAT1 和 EAAT2 均减少, 同时对谷氨酸的摄取也明显减少; 应用 SN50 抑制 NF- $\kappa$ B 可完全阻断低氧所引起 EAAT1 和 EAAT2 表达减少及谷氨酸摄取减少, 表明低氧可通过 NF- $\kappa$ B 下调星形胶质细胞 EAAT1 和 EAAT2 表达<sup>[23]</sup>。

人的 EAAT2 启动子存在多态性, 其多态性与中风后的早期 EAAT2 表达减少、谷氨酸水平的增高

和神经元变性密切相关<sup>[24]</sup>。

### 4.2 脑缺血时转运体摄取谷氨酸减少, 甚至出现逆向转运

在脑缺血时, 胶质细胞谷氨酸转运体的功能障碍依据缺血程度(如完全缺血或不完全缺血)以及缺血持续时间有所不同, 可以表现为摄取减少或出现逆向转运<sup>[25]</sup>。在不完全脑缺血的大鼠(通过可逆性大脑中动脉闭塞引起脑血流减少 50%~80%), GLT-1 的特异性抑制剂 dihydrokainate (DHK) 导致缺血区谷氨酸的浓度进一步升高, 这表明, GLT-1 在该模型大鼠中仍然具有一定的摄取谷氨酸的能力。另外, 在小鼠大脑中动脉闭塞 1 h 所导致的前脑缺血模型中, GLT-1 基因缺失的小鼠脑水肿加重, 应用 GLT-1 的特异性抑制剂 DHK 也导致水肿加重, 提示 GLT-1 可对抗缺血所引起的脑水肿。在短暂脑缺血打击(5 min)后, GLT-1 基因敲除小鼠脑内谷氨酸的含量明显高于野生小鼠, 并且出现迟发性神经元死亡; 而较长时间的缺血打击(20 min)后, 野生小鼠细胞外液中的谷氨酸含量明显高于 GLT-1 基因敲除小鼠, 并出现急性神经元死亡<sup>[3]</sup>。这些结果提示, GLT-1 在缺血早期可清除细胞外液的谷氨酸而保护神经元; 而在严重脑缺血时, 这些转运体可发生功能障碍, 导致细胞外的谷氨酸向胞内的转运减少, 甚至出现逆向转运(reversal transport), 而将细胞内的谷氨酸释放至细胞外, 从而使细胞外谷氨酸的浓度异常升高, 成为兴奋性神经毒素, 进而引起神经元死亡<sup>[5]</sup>。应用全细胞膜片钳技术发现, 在全脑缺血后 6~24 h, 海马 CA1 区胶质细胞的谷氨酸诱发转运体电流的振幅明显降低, 同时检测到 GLT-1 在蛋白水平和 RNA 水平均明显降低<sup>[26]</sup>。Rossi 等<sup>[27]</sup>应用海马脑片模拟严重缺血的研究表明, 谷氨酸转运体发生了逆向转运, 但该逆向转运不受 GLT-1 的特异性抑制剂 DHK 的影响, 提示发生逆向转运的不是 GLT-1, 而是其他类型谷氨酸转运体。

## 5 脑缺血预适应通过调控转运体而诱导脑缺血耐受

一个众所周知的现象是, 亚致死量的缺血预适应可以保护神经元, 使其能够耐受其后的通常会引起神经元死亡的严重缺血打击<sup>[28]</sup>。脑缺血预适应引起大鼠 GLT-1 表达增高; DHK 或 GLT-1 的反义寡核苷酸能够剂量依赖性地阻断 GLT-1 表达上调以及缺血预适应保护作用, 提示 GLT-1 表达上调在缺血预适应中发挥重要作用<sup>[29-31]</sup>。GLT-1 表达上调是通

过抗炎过氧化物酶体增生物激活受体(anti-inflammatory peroxisome proliferator-activated receptor)介导的,因为该受体的拮抗剂既能够阻止脑缺血预适应所诱导的脑缺血耐受,同时又能够阻断GLT-1表达上调;另外,该受体的激动剂罗格列酮(rosiglitazone)提高了GLT-1 mRNA和蛋白的表达,同时减少了氧-葡萄糖剥夺所引起的谷氨酸释放和细胞死亡。在GLT-1启动子区已发现的有6种过氧化物酶体增生物激活受体反应元件,罗格列酮提高GLT-1启动子的活性,从而提高谷氨酸转运体的水平而发挥脑保护作用<sup>[32]</sup>。头孢三嗪通过上调GLT-1的表达诱导脑缺血耐受,使大鼠前脑缺血90 min后再灌的梗塞体积下降58%,前脑永久缺血的梗塞体积下降39%<sup>[33]</sup>。在新生的大鼠,缺血预适应引起GLT-1蛋白增高与雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )蛋白表达增高密切相关<sup>[34]</sup>。

但是,Yamada等<sup>[19]</sup>研究报道,在神经元与胶质细胞共培养时,发现氧-葡萄糖剥夺预适应引起GLT-1表达下调,同时大大降低了其后严重氧-葡萄糖剥夺所引起的谷氨酸浓度升高,提示GLT-1表达下调减少了由于GLT-1反向转运所释放的谷氨酸而发挥神经保护作用。这一结果与其他实验室的研究结果不一致,可能与所应用的模型不同有关。

## 6 展望

在脑缺血缺氧性疾病的发生和发展过程中,谷氨酸的兴奋性神经毒作用已被国内外学者广泛接受和认同。然而,通过阻断谷氨酸受体而进行的治疗在临床上已被证明是失败的,因为谷氨酸是中枢神经系统的一种重要的兴奋性神经递质。因此,研究兴奋性氨基酸转运体的表达及功能调控,寻找合适的途径对其进行干预,有可能为该类疾病的防治提供新的思路和线索。

### [参 考 文 献]

- [1] Storck T, Schulte S, Hofmann K, et al. Structure, expression, and functional analysis of a Na<sup>+</sup>-dependent glutamate/aspartate transporter from rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(22): 10955-9
- [2] Pines G, Danbolt NC, Bjurås M, et al. Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter. *Nature*, 1992, 360(6403): 464-7
- [3] Mitani A, Tanaka K. Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: an *in vivo* study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. *J Neurosci*, 2003, 23(18): 7176-82
- [4] Rose EM, Koo JC, Antflick JE, et al. Glutamate transporter coupling to Na, K-ATPase. *J Neurosci*, 2009, 29(25): 8143-55
- [5] Kanai Y, Hediger MA. The glutamate and neutral amino acid transporter family: physiological and pharmacological implications. *Eur J Pharmacol*, 2003, 479(1-3): 237-47
- [6] Swanson RA, Liu J, Miller JW, et al. Neuronal regulation of glutamate transporter subtype expression in astrocytes. *J Neurosci*, 1997, 17(3): 932-40
- [7] Perego C, Vanoni C, Bossi M, et al. The GLT-1 and GLAST glutamate transporters are expressed on morphologically distinct astrocytes and regulated by neuronal activity in primary hippocampal cocultures. *J Neurochem*, 2000, 75(3): 1076-84
- [8] Aronica E, Gorter JA, Ijlst-Keizers H, et al. Expression and functional role of mGluR3 and mGluR5 in human astrocytes and glioma cells: opposite regulation of glutamate transporter proteins. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(10): 2106-18
- [9] Chen JC, Hsu-Chou H, Lu JL, et al. Down-regulation of the glial glutamate transporter GLT-1 in rat hippocampus and striatum and its modulation by a group III metabotropic glutamate receptor antagonist following transient global forebrain ischemia. *Neuropharmacology*, 2005, 49(5): 703-14
- [10] Figiel M, Engele J. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), a neuron-derived peptide regulating glial glutamate transport and metabolism. *J Neurosci*, 2000, 20(10): 3596-605
- [11] Tanaka M, Kawahara K, Kosugi T, et al. Changes in the spontaneous calcium oscillations for the development of the preconditioning-induced ischemic tolerance in neuron/astrocyte co-culture. *Neurochem Res*, 2007, 32(6): 988-1001
- [12] Goursaud S, Maloteaux JM, Hermans E. Activation of VIP/PACAP type 2 receptor by the peptide histidine isoleucine in astrocytes influences GLAST-mediated glutamate uptake. *J Neurochem*, 2008, 105(4): 1165-75
- [13] Allritz C, Bette S, Figiel M, et al. Comparative structural and functional analysis of the GLT-1/EAAT-2 promoter from man and rat. *J Neurosci Res*, 2010, 88(6): 1234-41
- [14] Figiel M, Maucher T, Rozyczka J, et al. Regulation of glial glutamate transporter expression by growth factors. *Exp Neurol*, 2003, 183(1): 124-35
- [15] Zeleniaia 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- $\kappa$ B. *Mol Pharmacol*, 2000, 57(4): 667-78
- [16] Rozyczka J, Figiel M, Engele J. Endothelins negatively regulate glial glutamate transporter expression. *Brain Pathol*, 2004, 14(4): 406-14
- [17] Lehmann C, Eisner F, Engele J. Role of endothelins as mediators of injury-induced alterations of glial glutamate turnover. *J Neurosci Res*, 2008, 86(3): 660-7
- [18] Allritz C, Bette S, Figiel M, et al. Endothelin-1 reverses the histone deacetylase inhibitor-induced increase in glial glutamate transporter transcription without affecting histone acetylation levels. *Neurochem Int*, 2009, 55(1-3): 22-7

- [19] Yamada T, Kawahara K, Kosugi T, et al. Nitric oxide produced during sublethal ischemia is crucial for the preconditioning-induced down-regulation of glutamate transporter GLT-1 in neuron/astrocyte co-cultures. *Neurochem Res*, 2006, 31 (1) : 49-56
- [20] Han F, Shioda N, Moriguchi S, et al. Downregulation of glutamate transporters is associated with elevation in extracellular glutamate concentration following rat microsphere embolism. *Neurosci Lett*, 2008, 430 (3) : 275-80
- [21] Sullivan SM, Macnab LT, Björkman ST, et al. GLAST1b, the exon-9 skipping form of the glutamate-aspartate transporter EAAT1 is a sensitive marker of neuronal dysfunction in the hypoxic brain. *Neuroscience*, 2007, 149 (2) : 434-45
- [22] Rao VL, Dogan A, Bowen KK, et al. Antisense knockdown of the glial glutamate transporter GLT-1 exacerbates hippocampal neuronal damage following traumatic injury to rat brain. *Eur J Neurosci*, 2001, 13 (1) : 119-28
- [23] Dallas M, Boycott HE, Atkinson L, et al. Hypoxia suppresses glutamate transport in astrocytes. *J Neurosci*, 2007, 27 (15) : 3946-55
- [24] Mallolas J, Hurtado O, Castellanos M, et al. A polymorphism in the EAAT2 promoter is associated with higher glutamate concentrations and higher frequency of progressing stroke. *J Exp Med*, 2006, 203 (3) : 711-7
- [25] Kosugi T, Kawahara K. Reversed astrocytic GLT-1 during ischemia is crucial to excitotoxic death of neurons, but contributes to the survival of astrocytes themselves. *Neurochem Res*, 2006, 31 (7) : 933-43
- [26] Yeh TH, Hwang HM, Chen JJ, et al. Glutamate transporter function of rat hippocampal astrocytes is impaired following the global ischemia. *Neurobiol Dis*, 2005, 18 (3) : 476-83
- [27] Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*, 2000, 403 (6767) : 316-21
- [28] Davis DP, Patel PM. Ischemic preconditioning in the brain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2003, 16 (5) : 447-52
- [29] 耿进霞, 蔡劲松, 张敏, 等. 胶质细胞谷氨酸转运体-1 反义寡核苷酸对脑缺血预处理神经保护效应的抑作用. *生理学报*, 2008, 60 (4) : 497-503
- [30] Pradillo JM, Hurtado O, Romera C, et al. TNFR1 mediates increased neuronal membrane EAAT3 expression after *in vivo* cerebral ischemic preconditioning. *Neuroscience*, 2006, 138 (4) : 1171-8
- [31] Zhang M, Li WB, Geng JX, et al. The upregulation of glial glutamate transporter-1 participates in the induction of brain ischemic tolerance in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27 (7) : 1352-68
- [32] Romera C, Hurtado O, Mallolas J, et al. Ischemic preconditioning reveals that GLT1/EAAT2 glutamate transporter is a novel PPAR $\gamma$  target gene involved in neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27 (7) : 1327-38
- [33] Chu K, Lee ST, Sinn DI, et al. Pharmacological induction of ischemic tolerance by glutamate transporter-1 (EAAT2) upregulation. *Stroke*, 2007, 38 (1) : 177-82
- [34] Cimarosti H, Jones NM, O'Shea RD, et al. Hypoxic preconditioning in neonatal rat brain involves regulation of excitatory amino acid transporter 2 and estrogen receptor  $\alpha$ . *Neurosci Lett*, 2005, 385 (1) : 52-7