

谷氨酸受体及其在弱视方面研究进展

王宗青, 刘向玲, 穆雅林

作者单位: (472000) 中国河南省三门峡市黄河医院眼科
作者简介: 王宗青, 男, 硕士研究生, 主治医师。
通讯作者: 王宗青. xyyjs@163. com
收稿日期: 2010-02-26 修回日期: 2010-04-30

王宗青, 刘向玲, 穆雅林. 谷氨酸受体及其在弱视方面研究进展.
国际眼科杂志 2010; 10(5): 915-917

Advances in glutamate receptor and it's relationship with amblyopia

Zong-Qing Wang, Xiang-Ling Liu, Ya-Lin Mu

Department of Ophthalmology, Yellow River Hospital, Sanmenxia 472000, Henan Province, China

Correspondence to: Zong-Qing Wang. Department of Ophthalmology, Yellow River Hospital, Sanmenxia 472000, Henan Province, China. xyyjs@163. com

Received: 2010-02-26 Accepted: 2010-04-30

Abstract

• Glutamate receptor can be divided into metabotropic receptor (mGluR) and ionotropic receptor (iGluR). The iGluR includes NMDA receptor and non-NMDA receptor. mGluR includes mGluR₁ to mGluR₈. They are mainly distributed in the central nervous system (CNS). They have an important role in synaptic plasticity, excitotoxicity of glutamate, protection and damage of neuron, long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), study and memory. The NMDA receptor is studied considerably in amblyopia. There are significant differences in quantity and activity between contrast group and amblyopia group.

• KEYWORDS: glutamate receptor; synaptic plasticity; amblyopia; excitotoxicity of glutamate

Wang ZQ, Liu XL, Mu YL. Advances in glutamate receptor and it's relationship with amblyopia. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10(5): 915-917

摘要

谷氨酸受体可分为促离子型谷氨酸受体 (iGluR) 和促代谢型谷氨酸受体 (mGluR), 促离子型受体可分为 NMDA 型受体和非 NMDA 型受体。促代谢型受体包括 mGluR₁ ~ mGluR₈ 8 种。其在中枢神经系统分布广泛, 与突触的可塑性、谷氨酸的兴奋毒性、神经元的损伤与保护、长时程增强 (LTP) 和长时程抑制 (LTD)、学习和记忆等多种功能密切相关。在弱视方面研究较多的是 NMDA 受体, 其数量、活性在弱视组与正常组相比都有显著性差异。

关键词: 谷氨酸受体; 突触可塑性; 弱视; 兴奋毒性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 05. 030

0 引言

谷氨酸是中枢神经系统含量最多的兴奋性氨基酸, 其分布广泛, 作用于相应受体而发挥相应作用。近年来, 谷氨酸的兴奋毒性及谷氨酸受体在突触可塑性方面的作用日益受到广泛关注。我们将就谷氨酸受体以及它在弱视形成、治疗中的作用做一综述。

1 谷氨酸受体的分类

根据与配基结合后效应的不同, 可将神经细胞表面的谷氨酸受体分为两类^[1]: 亲离子型谷氨酸受体和亲代谢型谷氨酸受体。亲离子型谷氨酸受体可分为 NMDA 型和非 NMDA 型。非 NMDA 型又包括 AMPA 和 KA。mGluR 于 1991 年首次被克隆, 至今已克隆出 mGluR₁ ~ mGluR₈ 8 种, 亲代谢型谷氨酸受体根据其药理学特性、氨基酸序列的同源性及其所偶联的细胞内第二信使的不同可分为三组: I 组 mGluR₁, mGluR₅。II 组 mGluR₂, mGluR₃。III 组 mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇, mGluR₈。

2 谷氨酸受体的分布及作用

2.1 iGluR 的分布及作用 离子型谷氨酸受体为特异性离子通道, 与配体结合后导致神经细胞膜对离子通透性的改变。

2.1.1 NMDA 型谷氨酸受体的分布及作用 NMDAR 是谷氨酸受体的一种主要亚型, 广泛分布于中枢神经系统中。以大脑皮质、小脑、海马和纹状体中最多, 脑干和下丘脑较少^[2]。NMDAR 主要以门控的形式调节 Na⁺ 和 K⁺ 的流动^[3]。NMDAR 结合谷氨酸后, 可导致膜两侧 K⁺ 和 Na⁺ 通透性升高, 膜两侧产生 EPSP。同时也使 Ca²⁺ 通透性增加, Ca²⁺ 大量进入细胞内, 作为第二信使激活 Ca²⁺ 依赖酶。如钙调蛋白依赖的蛋白激酶等, 引起细胞内生理效应的变化。该型受体激动剂有 S-硫-L-半胱氨酸和反-1-氨基环丁烷-1,3-二羧基盐, 并需要氨基己酸做辅激动剂^[4]。谷氨酸可通过 NMDAR 的介导致神经元的死亡, 具有兴奋毒性。NMDAR 与长时程增强和长时程抑制、学习、记忆、突触可塑性有关。

2.1.2 非 NMDAR 的分布及作用 Kluender 等^[5] 对 GluR_{1,4} mRNA 表达的研究认为, 在海马的锥体细胞和颗粒细胞非 NMDAR 含量丰富, 在大脑皮质 (II, III 和 V, VI 层), 溴球的僧帽状细胞含量也多。非 NMDAR 主要通过电压敏感通道控制 Na⁺ 内流所形成的去极化电流。它们主要完成谷氨酸的兴奋性快突触效应。AMPA 和 KA 受体在突触可塑性、神经系统的发育及谷氨酸的兴奋毒性中都发挥重要作用^[6]。

2.2 mGluR 的分布和作用 经大量研究发现^[7-11], mGluRs 广泛分布于中枢神经系统, 不同的 mGluR 在中枢神经系统不同部位的分布密度不同, 各自发挥不同的生理作用。如, 有人用原位分子杂交技术在大鼠脑内观察到 mGluR₂ R 的 mRNA 主要分布于小脑 Golgi 细胞、副嗅球、前嗅核前

部,大脑皮层和海马。mGluR₃的 mRNA 主要位于丘脑网状核、前嗅核、大脑皮层、杏仁核、下丘和小脑 Golgi 细胞。mGluR 被谷氨酸激活后,主在通过与 G 蛋白耦联激活细胞内的第二信使的作用,导致膜两侧 Na⁺ 和 K⁺ 通透性先后升高,膜电位去极化,产生 EPSP。多数情况下这种 EPSP 产生迅速,消失也快,故称快突触效应^[12]。其中,第 I 组被激活后,可刺激磷脂酶 C,产生二酰甘油和 1,4,5-三磷酸肌醇。这两种物质均可作为第二信使发挥作用,前者可激活蛋白激酶 C(PKC),后者可水解并引起 Ca²⁺ 白细胞内释放出来。该组受体的有效激动剂是使君子酸盐。该组受体激活具有神经元损害作用^[13]、兴奋性效应和抑制性效应、突触前效应(I 类主要介导突触前增强,II,III 类介导突触前抑制^[14])、调节 NMDAR(I 类 mGluRs 调节 NMDAR 及其它离子型受体,II,III 类具有神经保护作用^[15])。第二组受体激活后抑制毛喉素及 G_s 耦联受体的作用,刺激 cAMP 的合成。其激动剂是 2,3-二羧基环丙基-乙二醇。第 3 组功能与第 2 组相似,可减弱对 cAMP 形成的抑制作用。其激动剂是 L-氨基-4-焦磷酸和 L-丝氨酸-0-磷酸^[16]。另据报道,mGluRs 在长时程增强和长时程抑制、突触可塑性和学习、记忆中起重要作用^[17], I 组 mGluRs 可调节神经兴奋性^[18], II,III 组 mGluR 位于突触前,发挥对谷氨酸释放的负反馈调节及对 GABA 释放的调节^[19]。

3 谷氨酸受体与弱视研究进展

弱视是视觉发育敏感期内异常的形觉体验造成的视力障碍。大量研究表明,弱视的发病机制中谷氨酸及其受体扮演着重要的角色,尤其是 NMDAR₁起着重要作用^[20]。NMDAR 可以调节神经元的存活、分化及发育、调节神经元突触发育和细胞结构、参与诱导长时程增强。另据报道,NMDAR 在视皮质发育过程中可塑性的调控、成年后视皮层神经元突触联系的可塑性的调节、诱导 α fos 基因的表达、以及与蛋白激酶 C 的相互作用中都起重要作用^[21]。阴正勤等^[22]对猫视皮质发育过程中神经元 NMDAR₁ 的表达研究发现,斜视性弱视性猫视皮质神经元 NMDAR₁ 表达较正常猫减少。神经元细胞膜上的 NMDAR₁ 突触数,3 周龄与正常猫无显著性差异,5 周龄组和成年组均较正常组猫显著减少($P < 0.01$),且在猫的发育过程中,视皮层 II, III 层神经元的突触有较大的可塑性。另据研究发现斜视性弱视猫视皮层神经元 NMDAR₁ 表达减少发生在斜视术后 1wk,与视觉电生理实验中发现的斜视性弱视猫接受弱视眼外侧膝状体输入的减少时间是一致的^[23]。斜视性弱视猫 NMDAR₁ mRNA 的表达比正常猫减少主要在视皮层第 IV 层。NMDAR₁ 不同 mRNA 构型在斜视性弱视猫视皮层的表达也不同,NMDAR_{1-a}、NMDAR_{1-b}、NMDAR₁₋₁ mRNA 与正常猫相比显著减少,NMDAR₁₋₃ 构型增加,NMDAR₁₋₂、NMDAR₁₋₄ 无显著性差异^[24]。邵立功等^[25]研究发现:单眼斜视和剥夺猫与正常猫相比,视皮质 17 区神经元 NMDAR₁ 表达差异有显著性($P < 0.01$),其活性减弱,数量明显减少。

4 展望

近年来,谷氨酸及谷氨酸受体受到了广泛关注,在临床上受到广泛的研究。如,谷氨酸受体与缺血缺氧性脑病、癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症等中枢神经系统疾病^[26-29],以及眼科疾病如形觉剥夺性弱视、斜视性弱视、视网膜病变、青光眼、PVR 等^[30-34]都显示了谷氨酸受体有关。更有研究证实应用谷氨酸受体拮抗剂或激动剂能有效治疗以上疾病^[35-36],从而为这些病的发病机制

学说以及治疗开辟了新的前景。目前,对谷氨酸受体的研究主要集中在 NMDAR₁,对谷氨酸受体其它受体亚型的进一步研究及谷氨酸拮抗剂、激动剂新药的开发,必将给弱视及其它临床疾病带来新的光明。

参考文献

- 1 Nicholls JG. 神经生物学. 北京:科学出版社 2003;288-296
- 2 姚泰,左极,陈宜张. 人体生理学. 北京:人民卫生出版社 2001;141-171
- 3 李淑兰,刘凤莲,王学斌,等. 谷氨酸及其受体在脑内的存在作用与谷氨酸的神经毒性. 中国临床康复 2004;8(22):4553-4555
- 4 郝玉曼,罗祖明,周东. 脑缺血耐受中亲代谢型谷氨酸受体 1 α 下调的意义. 中国临床康复 2003;7(25):3416-3417
- 5 Kluender R, Kutas M. Bridging the gap, evidence from ERPs on the processing of unbounded dependencies. *J Cogn Neurosci* 1993;5(2):196-214
- 6 庞志平,徐天乐,李继硕. AMPA 和 KA 受体的药理学和生理功能. 神经解剖学杂志 1998;1(14):81-84
- 7 王智明,李云庆,施际武. 大鼠脑内代谢型谷氨酸受体 1、1a 亚型的定位分布. 解剖学报 1996;27(3):225
- 8 Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, et al. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR₂, in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* 1993;53(18):1009-1018
- 9 Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, et al. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR₃) in the rat brain: an *in situ* hybridization study. *J Comp Neurol* 1993;335:252-266
- 10 王智明,李云庆,施际武. 大鼠脑内代谢型谷氨酸受体 5 亚型 (mGluR₅) 定位分布的免疫细胞化学研究. 解剖学报 1996;5(3):2
- 11 李金莲,丁玉强,李继硕,等. 代谢型谷氨酸受体 7 亚型在大鼠中枢神经系统内的分布. 解剖学报. 1999;1(1):1-6
- 12 Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 2001;294(5544):1024-1029
- 13 费舟,章翔,刘思渝,等. 代谢型谷氨酸受体在脑损伤后的表达及意义. 中国危重急救医学 2002;9:545-547
- 14 Batchelor AM, Garthwaite J. Novel synaptic potentials in cerebellar Purkinje cells; probable mediation by metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmac* 1993;32(1):11-20
- 15 袁芳,王天佑. 代谢型谷氨酸受体在脑缺血缺氧损伤中的作用. 基础医学与临床 1998;18(2):2
- 16 Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:205-237
- 17 姚丽君,周苏娅,夏强. 代谢型谷氨酸受体在突触可塑性中的作用研究进展. 生理科学进展 2004;35(1):73-76
- 18 李树合,章翔. 中枢神经系统亲代谢型谷氨酸受体的研究概况. 国外医学:生理病理科学与临床分册 1999;19(6):455-458
- 19 张策,刘荣健,乔健天. 突触前代谢型谷氨酸受体调节神经递质的释放. 生理科学进展 2002;33(4):293
- 20 赵堪兴,史学峰. 新世纪我国斜视弱视研究进展. 中华眼科杂志 2005;41(8):729-735
- 21 杨永峰,孙汉军,胡义德. NMDA 受体在视觉发育过程中的作用. 眼科新进展 2005;25(4):378-380
- 22 阴正勤,余涛,陈莉. 斜视性弱视猫发育过程中视皮层神经元 NMDAR₁ 表达的免疫组织化学电镜观察. 中华眼科杂志 2002;38(8):472-475
- 23 阴正勤,孟晓红,陈莉. 斜视幼猫发育过程中视皮层神经元 NMDAR₁ 的表达. 第三军医大学学报 2002;24(7):769-771
- 24 阴正勤,邓泽明,陈莉. N-甲基-D-天门冬氨酸-R1 不同 mRNA 构型在斜视性弱视猫视皮层的表达. 中华眼底病杂志 2000;16(2):118-120
- 25 邵立功,郭静秋,李婷玉. 单眼斜视和剥夺猫视皮层 17 区 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1 亚单位的表达. 眼视光学杂志 2002;4:211-214
- 26 沈怡,陆雪芬,胡学强. 谷氨酸及其受体在缺氧缺血性脑病中的作用. 广州医学院学报 2000;28(3):3
- 27 秦丽华,于恩华,徐群渊. 与阿尔茨海默病有关的淀粉样蛋白及代

谢型谷氨酸受体的研究进展. 解剖科学进展 2001;7(3):250-252
28 顾兵, 胡刚, 张颖冬. 亲代谢型谷氨酸受体与帕金森病相关性研究进展. 临床神经病学杂志 2003;16(2):121-123
29 杨闯, 郭兰婷, 郭田友. 谷氨酸受体与精神分裂症. 中国神经精神疾病杂志 2005;31(3):3
30 杜敏, 王万辉. 谷氨酸兴奋毒性与青光眼. 山西医科大学学报 2004;35(2):204-207
31 周霞, 夏晓波, 蒋幼芹. 视网膜 Müller 细胞谷氨酸转体及其功能调节. 国际眼科杂志 2003;3(1):56-58
32 贺温玲, 刘少章, 周继红. 谷氨酸与缺血缺氧性视网膜病变研究现状. 中国临床康复 2005;9(10):188-189

33 Lipton SA. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv ophthalmol* 2003;48(2):S38-46
34 王永淑, 郭希让, 鲍玉洲. 兔眼视网膜脱离后视网膜谷氨酸含量与视网膜色素上皮细胞增殖的关系. 眼科新进展 2004;24(2):114-116
35 Lam TT, Siew E, Chu R, et al. Ameliorative effect of MK-801 on retinal ischemia. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1997;13(2):129-137.
36 Lagreze WA, Kn rle R, Bach M, et al. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(6):1063-1066

· 病例报告 ·

白内障超声乳化术后发生视网膜中央动脉阻塞抢救 1 例

孙时英¹, 陈炳衡², 崔 兰¹, 吴兰君²

作者单位:¹(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 兰州军区乌鲁木齐总医院眼科;²(830011)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学研究生学院

作者简介:孙时英,女,主任医师,教授,硕士研究生导师。

通讯作者:孙时英. 13999933685@139. com

收稿日期:2010-01-07 修回日期:2010-03-01

孙时英, 陈炳衡, 崔兰, 等. 白内障超声乳化术后发生视网膜中央动脉阻塞抢救 1 例. 国际眼科杂志 2010;10(5):917

0 引言

视网膜中央动脉阻塞是眼科临床的急症之一,其发病迅速,可造成视网膜急性缺血、缺氧,视功能严重受损。我们遇到 1 例白内障超声乳化术后发生视网膜中央动脉阻塞,现报告如下。

1 临床病例

患者,男,55 岁,因“右眼视力下降 1a 加重 0.5a”于 2008-08-11 以“右眼白内障(后囊下性)”收住院。既往有高血压病史 20a⁺。入院完善各项检查后,于 2008-08-13 行“右眼白内障超声乳化折叠型人工晶状体植入术”,手术顺利。术后第 1d 右眼视力 0.8。第 4d 上午 11:00 患者无诱因出现右眼一过性黑朦几次,约 10s 左右自行缓解,查眼底未见异常,测血压 160/100mmHg,根据以上症状,我们考虑眼底供血不佳,给予舌下硝酸甘油片、硝苯地平缓释片以及吸氧对症处理。15min 后,自诉右眼看不见,检查:右眼视力光感不确定,瞳孔直径 4mm,光反应迟钝,眼底:视盘轻度水肿,边界略模糊,视网膜中央动脉及分支变纤细,后极部视网膜灰白色水肿,黄斑区中心凹反光消失(未见明显樱桃红斑)。诊断:右眼视网膜中央动脉阻塞(早期)。立刻妥拉苏林右眼球后注射;复方樟柳碱右眼颞旁皮下注射;硝酸甘油片舌下含服;盐酸罂粟碱针、200g/L 甘露醇、血塞通静滴;肠溶阿司匹林、维生素类药物口服及吸氧等处理。术后第 5d 右眼视力恢复到 0.12,视盘水肿减轻,视网膜后极部水肿有所改善,黄斑区中心凹反光不清,继续给予扩张血管、改善微循环及营养神经等治疗。术后第 15d,血压稳定在 130/80mmHg 左右,

右眼视力达 0.8,瞳孔圆,对光反应存在,人工晶状体透明、位正,视盘边界清晰,色泽桔红,后极部视网膜水肿消退,黄斑中心凹反光存在,予以出院。随访 1a 余,未见异常。

2 讨论

视网膜中央动脉阻塞(central retinal artery occlusion, CRAO)指视网膜动脉主干的阻塞,可造成视网膜急性缺血、缺氧,导致视力急剧下降,是引起失明的重要原因之一^[1]。其致病原因常见^[2]:血管栓塞、血管病变以及内眼术后高眼压、高眶压等。CRAO 典型症状:视力突然下降、瞳孔散大强直、视网膜灰色水肿、黄斑樱桃红色^[3]。但 CRAO 早期表现不一,可以出现视物模糊或突然视力丧失,瞳孔轻度散大、对光反射迟钝,眼底动脉血管痉挛纤细,后极部视网膜灰暗或水肿,黄斑中心凹反光消失或暗红色等不典型改变。本例患者术后由于眼底缺血、缺氧改变,多次出现一过性黑朦症状,视力急剧下降,眼部表现符合以上情况,属于早期 CRAO。

白内障超声乳化术是微创手术,发生 CRAO 少见^[4]。患者术后第 1d,眼压 14.0mmHg,右眼视力 0.8,人工晶状体位置正常,眼底无异常改变。术后第 4d,血压升高 160/100mmHg,眼底表现为 CRAO 早期改变,我们分析其原因:与既往有多年高血压病史、术后其视力提高可能导致情绪激动、加之本身血管异常致血压波动不稳定有关,而与此手术本身关系不大。由于我们及早作出正确诊断,及时给予降血压、扩张血管、改善微循环等有效对症处理,才使患者的视力及眼底情况得到改善。如果对 CRAO 早期改变没有充分认识,没有正确及时的抢救处理,就可能发生典型的 CRAO,预后不佳。对 CRAO 的诊断和治疗是否及时密切影响患者视功能。尤其是要对患有心血管疾病、糖尿病等全身疾病的老年患者在术中、术后都应严密观察,一旦发现患者出现早期 CRAO 改变或眼部异常情况时,我们就需引起高度重视,尽早做出正确的诊断,采取积极有效的抢救措施,以减轻 CRAO 对眼组织的损害,挽救视功能。

参考文献

- 郭爱. 26 岁视网膜中央动脉阻塞 1 例. 医学综述 2008;14(18):2880
- 王圣祥,丁波. 视网膜中央动脉阻塞与高脂血症的关系. 现代中西医结合杂志 2008;17(30):4749-4750
- 李凤鸣. 眼科全书(中册). 北京:人民卫生出版社 1996:226
- 金咏红. 白内障术后视网膜中央动脉阻塞 3 例. 临床眼科杂志 2007;15(6):507