

应激诱发复吸行为的生物学机制研究进展

须卫, 隋南

(中国科学院心理研究所, 北京 100101)

[摘要] 复吸是药物依赖的主要特征,也是治疗的首要问题。应激可以诱发复吸。应激诱发复吸的神经生物学机制不同于启动药物诱发复吸的机制。启动药物诱发复吸涉及中脑边缘多巴胺通路的激活;而应激诱发复吸主要涉及脑去甲肾上腺素和促肾上腺皮质激素释放因子,终纹床核是两者相互作用的关键部位。去甲肾上腺素外侧被盖核和终纹床核是应激诱发复吸的重要脑区。不同应激源可能通过相关机制诱发复吸。

[关键词] 应激和复吸;去甲肾上腺素;促肾上腺皮质激素释放因子;终纹床核;外侧被盖核

Stress-induced relapse and its potential neurobiological mechanism

XU Wei, SUI Nan

(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

[Abstract] Relapse is a characteristic feature of drug dependence, and remains as a major concern in treating drug addiction. Stressor induces relapse. The neurobiological mechanism of stress-induced relapse is different from that of priming drug-induced relapse. Norepinephrine (NE) and corticotropin-releasing factor (CRF) are important during stress-induced relapse, but a minimal basal dopamine and corticosterone are necessary for the manifestation of stress-induced reinstatement. The lateral tegmental noradrenergic nuclei and the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) are the important brain areas of stress-induced relapse. In addition, evidence shows that CRF and NE may interact at the level of BNST in stress-induced relapse.

[Key words] stress-induced relapse; norepinephrine (NE); corticotropin-releasing factor (CRF); bed nucleus of the stria terminalis (BNST); the lateral tegmental nuclei^X

药物依赖是以强迫性的觅药行为为主要特征的慢性脑疾病,其反复发作即为复吸(relapse)。复吸既是药物依赖的主要特征,也是治疗的首要问题^[1]。有三类事件可以诱发经长期戒断的实验动物和人的复吸:与先前用药行为有关的环境线索、依赖药物的再接触及遭遇应激事件。

处于高生活应激水平的个体更易发生依赖药物的使用。Sinha等第一次在实验室条件下,以不同性质的应激作业为材料,发现心理应激可增加可卡因滥用者

的可卡因觅药行为^[2]。间断性足电击可以诱发动物的海洛因^[3]、可卡因^[4]、尼古丁及酒精的觅求行为。急性食物剥夺也可诱发海洛因、可卡因自身给药行为^[5]。综合看来,基于临床观察、人类流行病学调查和动物实验研究均表明应激可以诱发复吸。但应激诱发复吸的生物学机制不同于启动(priming)药物诱发复吸。

本文从有关应激和复吸的行为学研究方法、应激诱发复吸有关的神经递质、激素及相关脑区和回路等方面,综述了应激诱发复吸行为的生物学机制。

X [文章编号] 100820872(2002)020563205 [中图分类号] R964;R749.5 [文献标识码] A [收稿日期] 200209210

[基金项目] 国家自然科学基金(39970256)、中国科学院知识创新青年科学家小组、中国科学院知识创新工程项目(KSCX22203)

[通讯作者] 隋南 [联系电话] (010)64850858 [作者简介] 须卫(1970),女,江苏省无锡市人,医师,博士研究生,从事药物成瘾的脑机制及学习、记忆的神经生物学基础研究工作。

1 应激和复吸的行为学研究方法

药物依赖的行为学研究方法主要有自身给药 (self administration, SA)、条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP)、条件性位置厌恶 (conditioned place aversion, CPA)、药物辨别 (drug discrimination, DD)、局域内自发活动 (locomotor activity, LA) 等。目前用于研究复吸的方法主要是 SA, CPP 和 CPA。

SA 方法的基本原理是操作性条件反射理论。SA 包括三个相互补充的阶段: 获得 (acquisition)、保持 (retention) 和恢复 (reinstatement)。每一阶段可以用于考察成瘾药物的不同方面。获得阶段反映形成 SA 的能力; 保持阶段可以评估药物强化效果; 恢复阶段用于复吸的研究^[6]。经过获得和保持后, 以生理盐水取代成瘾药物, 使 SA 消退, 再通过启动药物注射或应激刺激唤起 SA。常见的给药途径有口服、静脉和颅内注射。由于静脉 SA 模型和人类自身给予成瘾药物具有相似性, 而且人类所使用的绝大多数依赖药物, 动物都可以 SA 方式获得, 因而, 从目前来讲, 动物静脉 SA 仍是国际上普遍应用的复吸模型。但由于 SA 模型建立和维护成本高, 行为训练中动物淘汰率和死亡率高, 所以人们仍在探索更为方便有效的行为模型来研究复吸现象。

CPP 和 CPA 实验的基本原理是巴甫洛夫的经典条件反射学说, 即把奖赏刺激或厌恶反应和中性刺激反复联系, 使其形成相对稳定的行为模式。CPP 和 CPA 的实验程序包括预测试、药物与环境线索结合训练和偏爱测试。在建立 CPP 后, 间隔一定时间 CPP 自然消退, 采用应激刺激可以恢复 CPP。CPA 是以阿片 L 受体拮抗剂纳络酮对吗啡依赖大鼠的催瘾反应为无条件刺激, 使之与中性环境条件 (视觉、触觉和味觉等线索) 相结合。CPP 和 CPA 模型由于其成本低, 实验周期短, 简便易行, 虽然潜在的影响因素较多, 但在国内外有关应激诱发复吸的机制研究中的应用正逐渐增多。

应激是指所有生物在遇到紧张性事件时的适应性反应, 对生物的存活具有重要的意义。有关应激的研究已有很长的历史, 积累了大量的有关应激研究的资料, 同时建立了不同类型的应激动物模型, 如食物限制 (food restriction)、夹尾 (tail pinch)、足电击 (electric foot shocks)、强迫游泳 (forced swimming)、空间限制 (restriction)、社会性侵犯 (social aggression)、社会性竞争 (social competition)、社会性隔离 (social isolation)、目击应激 (witnessing stress) 及胎儿期应激 (prenatal stress) 等。目前应激诱发复吸的研究中常用的应激模型是间断性

足电击。

2 与应激诱发复吸有关的神经递质和激素

在应激诱发复吸的机制研究中, 可以利用特定受体激动剂及拮抗剂来研究神经递质系统的作用。研究主要集中在内源性阿片肽 (endogenous opioid peptides)、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 和促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 等。

20 世纪 70~80 年代, 人们观察到包括间歇性足电击在内的大量应激源可以激活内源性阿片系统^[7], 由此认为足电击类似海洛因的启动作用, 是通过激活内源性阿片系统诱发复吸^[8]。高剂量的纳曲酮可以阻断阿片受体, 明显减弱由海洛因启动注射诱发的复吸, 但对足电击诱发复吸没有效果^[9]。而利用微泵透析技术, 使海洛因持续地结合阿片受体来研究足电击对复吸的影响也呈现同样效果^[7]。提示足电击所激活的内源性阿片系统在药物觅求行为恢复中并不起作用。

不仅药物依赖的急性强化 (acute reinforcing) 效应^[7] 和启动药物所诱发的复吸^[10] 涉及中脑边缘多巴胺系统 (mesolimbic dopamine system, MLDS), 而且包括足电击在内的急性应激也可以激活 MLDS 和中脑皮质多巴胺系统 (mesocortical dopamine system)^[3]。多巴胺受体拮抗剂包括 D₁ 受体拮抗剂 SCH 23390, D₂ 受体拮抗剂雷氯必利 (raclopride) 及非选择性 DA 受体拮抗剂 flupenthixol decanoate, 都可以减弱海洛因诱发复吸, 而只有非选择性 DA 受体拮抗剂减弱了应激诱发复吸^[8]。可以说, 该研究肯定了 DA 对海洛因启动注射诱发复吸的效应。更为重要的是, 提示我们尽管小剂量基础水平的 DA 在应激诱发复吸中是必要的, 但只起间接作用, 从而进一步支持了以前研究中海洛因启动注射诱发复吸, 比足电击诱发复吸更能促使伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 内 DA 的释放及增加 LA。

中枢 NE 系统参与情绪状态、学习和记忆、内分泌系统和自主神经系统的调控。Standford 等观察到应激源可以激活中枢 NE 神经元。而对 NE 活性起抑制作用的 A₂ 肾上腺素能受体激动剂可乐定、洛非西定 (lofexidine) 和胍那苄 (guanabenz) 可减弱足电击诱发复吸的效果而对可卡因启动注射所诱发复吸无影响。腹腔注射不易通过血脑屏障的可乐定模拟剂 ST291 不能改变足电击诱发复吸^[11]。腹腔注射和直接侧脑室或第四脑室注射可乐定, 均有效地阻断了海洛因训练动物间断性足电击诱发复吸^[12]。这些结果证实 NE 系统对应激诱发复吸的作用是中枢性的。

肾上腺皮质激素皮质酮 (鼠类主要是 GCs) 参与大

量的应激行为和生化反应。皮质酮(CORT)存在情况下,低剂量的精神兴奋剂(psychostimulants)就可以使SA行为发生,而肾上腺切除(adrenalectomy, ADX)及CORT合成抑制剂美替拉酮(metyrapone)可以减少可卡因SA行为^[13]。

由41个氨基酸组成的下丘脑神经肽促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)是下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)活动的主要调控因素,CRF可通过影响HPAA和下丘脑外部(extrahypothalamic)的活动,参与应激的行为反应和生理变化。CRF在成瘾药物戒断所导致的焦虑症状和厌恶反应中起重要作用。

研究者分别利用海洛因和可卡因训练大鼠,研究了CORT和CRF对启动药物和应激诱发复吸的影响^[14~15]。在对海洛因训练大鼠的研究中,快速注射CRF可恢复足电击诱发复吸;高效CRF受体拮抗剂A螺旋CRF处理减弱了足电击诱发复吸;CRF对海洛因诱发复吸的效果不明确,CRF不能恢复海洛因启动注射诱发复吸,低剂量的A螺旋CRF略减弱启动注射的效果,而高剂量却没有类似效果。后者可能与A螺旋CRF的部分激动剂作用有关^[14]。在其他行为实验研究中,高剂量A螺旋CRF显示出CRF样效果。经ADX、慢性给予美替拉酮及快速给予美替拉酮对海洛因启动注射诱发复吸及足电击诱发复吸都无影响,相反,ADX却加强了足电击诱发复吸^[14]。后者可能与应激的ADX大鼠缺乏CORT所诱发的CRF分泌增加有关。在对可卡因训练大鼠的研究中,未ADX的对照组、ADX后并给予CORT替代剂组都出现足电击诱发复吸,而肽类CRF受体拮抗剂D2苯丙氨酸CRF₁₂₄₁(D2phe CRF₁₂₄₁)对以上两组的应激诱发复吸均产生阻断效应;ADX组未出现足电击诱发药物觅求行为;ADX及预先注射D2phe CRF₁₂₄₁对可卡因启动注射诱发复吸仅产生弱影响;而且非肽类CRF受体拮抗剂CP2154,526与肽类CRF受体拮抗剂产生相同的效果^[15]。上述结果较充分地说明作用于下丘脑外侧部的CRF,在应激诱发复吸中起重要作用,但对启动注射诱发复吸仅起调节作用,同时表明在应激诱发药物觅求行为的恢复中,应激所诱发的CORT增加不起作用,但低水平的CORT是必要的。单纯足电击不能诱发经ADX的大鼠恢复可卡因觅求行为,而给予基础剂量的CORT可以逆转该反应的缺失,这一结果与海洛因训练大鼠的结果不同,其原因可能与这两种药物对HPAA的不同反应效果有关。可卡因可以诱发CORT和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的升高,而且这种激素的升高并不随着重复间断的可卡因注射而减少。少量的CORT在维持反应中

是必需的,特别是在可卡因戒断和药物有关的线索消失后。而快速注射阿片受体激动剂提高了血浆CORT和ACTH的浓度,而且反复给药可以产生完全耐受(tolerance)。反复快速注射吗啡增加了血浆ACTH, CORT水平,而注射9d后,血浆激素浓度显著低于对照组。反复自身给予海洛因后,CORT的水平受抑制,因而ADX所导致的CORT减少,对足电击诱发复吸的影响也就很微不足道。另外,与海洛因训练大鼠相比,CRF拮抗剂对可卡因训练大鼠的足电击诱发复吸,具有更强的阻断作用。研究发现CRF拮抗剂可以减弱海洛因训练大鼠50%的应激诱发复吸行为。而无论肽类还是非肽类的CRF受体拮抗剂都可以完全阻断可卡因训练大鼠应激诱发复吸行为。

近年来,随着对CRF研究的深入,两类CRF受体亚型已被克隆出:CRF受体亚型1(CRF₁)和CRF受体亚型2(CRF₂),并确定了两类受体亚型的药理特异性和脑区分布。CRF₁受体与CRF具有很高的亲和性,而CRF₂则为低亲和性。剔除CRF₁受体的大鼠情绪反应受损,焦虑有关的行为减少,认知出现缺陷。而CRF₂受体则与CRF有关的摄入食物、繁殖和性行为等功能有关。Lin等利用CPP模型考察了两类CRF受体亚型在足电击诱发吗啡、可卡因条件化的CPP恢复中的作用。间歇性足电击恢复了经28d自然消退的CPP,脑室内注射非选择性CRF受体拮抗剂A螺旋CRF和腹腔内注射CRF₁受体拮抗剂CP2154,526显著地阻断了应激诱发CPP,而脑室内注射CRF₂受体拮抗剂AS230无此效果。说明CRF₁参与应激诱发复吸,而CRF₂不起作用^[16]。

CRF和NE之间的关系也同样被关注。利用微透析技术,测定终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)NE的释放情况,来了解脑室内注射D2phe CRF₁₂₄₁后NE对足电击的反应。表明CRF受体拮抗剂阻断了足电击诱发复吸,而不影响足电击诱发的NE释放。提示在BNST、杏仁核及其他脑区的NE释放,直接或间接诱发BNST的CRF释放,而且BNST的CRF受体拮抗剂及CRF的效果又相应地影响NE的活性^[17]。但目前研究人员对BNST激活复吸有关行为的机制也仅处于推测阶段,有待进一步的研究来深入探讨。

瘦因子(Leptin)是肥胖基因的产物,是由脂肪动员激素分泌的,它的血浆水平反映了脂肪量的大小。该激素参与长时程能量平衡。Shalev等人对经自身给予海洛因的大鼠脑室内注射瘦因子,发现瘦因子减弱了短期食物剥夺所诱发的海洛因觅求行为,而对足电击和启动药物诱发的复吸没有影响。说明瘦因子依赖机

制参与急性食物剥夺诱发复吸^[5]。食物剥夺可以激活对瘦因子敏感的下丘脑神经元,而后者依次激活与足电击有关的中枢神经系统。

可以看出,应激诱发复吸与启动药物诱发复吸有着不同的神经生物学机制。不同的应激源可能还通过不同的机制参与应激诱发复吸。

3 与应激诱发复吸相关的脑区和回路

研究应激诱发复吸的脑功能手段有脑区损毁技术(lesion techniques)、特定脑区的局部注射及电刺激等。研究主要集中在蓝斑(locus coeruleus, LC),去甲肾上腺素核外侧被盖区(lateral tegmental noradrenergic nucleus), BNST, 杏仁核(amygdala)等。

前面所述, A₂肾上腺素能受体激动剂可减弱经可卡因和海洛因训练动物足电击诱发觅药行为复发^[11],而侧脑室及第四脑室内,注射可乐定阻断了足电击诱发海洛因觅药行为复发^[19]。提示NE系统在应激诱发复吸中起重要的中介作用。神经解剖学研究表明投射到前脑的NE神经束,产生于LC和外侧被盖核,LC神经元通过背侧NE束(the dorsal NE bundle)投射到前脑大部分区域,并且提供抵达皮质部位(如下丘脑和前皮质区)的NE输入。应激源可以激活LC细胞,而且LC细胞也在应激反应中起重要的作用。外侧被盖核通过腹侧NE束(ventral NE bundle)支配部分前脑区。外侧被盖核的主要投射区包括下丘脑,杏仁中央核(the central nucleus of the amygdala, CeA),隔区, NAC, BNST^[18]。目前,有关外侧被盖区NE系统的功能及其在应激中的作用研究还比较少。Shaham等观察到双侧LC内注射可乐定或ST291不影响由足电击诱发海洛因觅药行为。从而提示A₂肾上腺素能受体激动剂不是通过LC处的NE神经元而起作用的。以62羟基多巴胺损毁经海洛因自身给药训练大鼠腹侧被盖束,对海洛因觅药行为的戒断没有影响,但却明显地减弱了由间断性足电击所诱发的复吸^[12]。这些研究虽没有提供A₂肾上腺素能受体激动剂的具体作用部位的证据,但可乐定和ST291在LC对应激诱发复吸无效这一事实,提示外侧被盖区NE神经元参与应激诱发复吸的神经机制。

杏仁核和BNST含有CRF受体,并且是CRF受体拮抗剂阻断应激诱发复吸所涉及的脑区。Davis等已发现在BNST和杏仁核CRF行为效应的分离,BNST的CRF在非条件性情绪反应(unconditioned emotional responses)中是重要的,而杏仁核则涉及中介性条件反应(mediating conditioned responses)^[19]。Erb等研究表明BNST内注射CRF受体拮抗剂,可以减弱足电击对

经可卡因自身给药训练大鼠诱发可卡因觅药行为的复发,注射CRF则诱发了复吸,而杏仁核内两种注射均无效果,结果提示是BNST而不是杏仁核的CRF受体活性,在足电击诱发可卡因觅药中起关键作用^[20]。足电击诱发复吸是实验动物第一次接触足电击时就发生的,可以说是一种非条件性情绪反应,因而实验结果与Davis的结论一致,换句话说,是BNST而不是杏仁核CRF,在诱发非条件性情绪反应中起重要作用。Davis等观察到损毁BNST可影响CRF脑室内注射效果,而BNST内注射CRF可以提高惊跳反应(startle response),BNST内注射CRF受体拮抗剂可以阻断CRF的效果^[19]。但也应该看到CRF可由BNST内含有CRF的内源细胞释放,但也可通过来自杏仁核的含有CRF的投射束分泌。伴随应激,这一抵达BNST的分支的激活也会对BNST的CRF增加起作用。

4 小结

启动药物诱发复吸和足电击诱发复吸的神经中介机制不同,启动药物诱发复吸涉及MLDS的激活,而应激诱发复吸则主要涉及CRF和NE的相互作用。尽管DA和GCs在药物依赖、急性药物强化和启动药物诱发复吸中起重要作用,但在应激诱发复吸机制不起作用,但小剂量基础水平DA和GCs是必要的。而且不同的应激源可能会有其他机制参与应激诱发复吸。提示我们具有高度复杂性的神经系统,神经递质、激素存在着相互作用、相互影响的关系。因而有关应激诱发复吸神经生物学机制的探讨需要进一步从整体角度进行研究。应激种类的多样性也要求我们在今后应激诱发复吸的研究中要扩大应激动物模型的选择。

复吸是药物依赖的长时程适应现象,学习和记忆与此有密切关系。渴求导致复吸的重要原因,而这正是基于强烈而牢固的学习记忆过程。学习、记忆和应激及其与复吸的关系是目前药物依赖研究的热点。分子神经生物学研究揭示了长时程适应包含相对稳定的基因表达改变,并且这种改变可导致受体状态、突触传递以及神经元结构的可塑性变化。有关应激诱发复吸的研究应充分利用分子神经生物学手段,结合行为学方法,从分子、细胞、神经元回路和行为水平上多层次揭示其机制,尤其是在细胞分子水平上阐明复吸的生物学机制,将为药物依赖的临床治疗和预防提供更为有效的切入点。

[参考文献]

- [1] O'Brien CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction [J]. Science, 1997, 278: 6Q70.
- [2] Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and

- stress responses in cocaine dependent individuals[J]. *Psychopharmacology*, 1999, 142: 343-351.
- [3] Shaham Y, Stewart J. Stress reinstates heroin self-administration behavior in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal[J]. *Psychopharmacology*, 1995, 119: 334-341.
- [4] Erb S, Shaham Y, Stewart J. Stress reinstates cocaine-seeking behavior after prolonged extinction and a drug-free period[J]. *Psychopharmacology*, 1996, 128: 408-412.
- [5] Shalev U, Yap J, Shaham Y. Leptin attenuates acute food deprivation-induced relapse to heroin seeking[J]. *J Neurosci*, 2001, 21 RC129: 125.
- [6] Piazza PV, Le Moral M. The role of stress in drug self-administration[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19: 67-74.
- [7] Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward[J]. *Annu Rev Psychol*, 1989, 40: 191-225.
- [8] Shaham Y, Stewart J. Effect of opioid and dopamine receptor antagonists on relapse induced by stress and re-exposure to heroin in rats[J]. *Psychopharmacology*, 1996, 125: 385-391.
- [9] L AD, Poulos CX, Harding S, et al. Effects of naltrexone and fluoxetine on alcohol self-administration and reinstatement of alcohol seeking induced by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21: 435-444.
- [10] De Vries TJ, Schoffelmeer AN, Binnerkade R, et al. Dopaminergic mechanisms mediating the incentive to seek cocaine and heroin following long-term withdrawal of IV drug self-administration[J]. *Psychopharmacology*, 1999, 143: 254-260.
- [11] Erb S, Hitchcott PK, Rajabi D, et al. Alpha-2 adrenergic receptor agonists block stress-induced reinstatement of Cocaine seeking[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23: 138-150.
- [12] Shaham Y, Highfield D, Delf JM, et al. Clonidine blocks stress-induced reinstatement of heroin seeking in rats: an effect independent of the locus coeruleus noradrenergic neurons[J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12: 2922-3002.
- [13] Piazza PV, Le Moral M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons[J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1996, 36: 359-378.
- [14] Shaham Y, Funk D, Erb S, et al. Corticotropin-releasing factor, but not corticosterone, is involved in stress-induced relapse to heroin-seeking in rats[J]. *J Neurosci*, 1997, 17: 2602-2614.
- [15] Erb S, Shaham Y, Stewart J. The role of CRF and corticosterone in stress- and cocaine-induced relapse of cocaine seeking in rats[J]. *J Neurosci*, 1998, 14: 5295-5306.
- [16] Lin L, Dehong L, Xiaobo C. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates stress-induced relapse to cocaine-conditioned place preference in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 415: 203-208.
- [17] Stewart J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking[J]. *Psychiatry Neurosci*, 2000, 25: 125-136.
- [18] Aston-Jones G, Delfs JM, Druhan Y, et al. The bed nucleus of the stria terminalis: a target site for noradrenergic actions in opiate withdrawal[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 877: 486-498.
- [19] Lee Y, Davis M. The role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala in the excitatory effect of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex[J]. *J Neurosci*, 1997, 19: 6434-6440.
- [20] Erb S, Stewart J. A role for the bed nucleus of the stria terminalis, but not the amygdala in the effects of CRF on stress-induced reinstatement of cocaine seeking[J]. *J Neurosci*, 1999, 35: 126-136.

(上接第 506 页)

- [3] Nakanishi S, Nakajima Y, Masu M, et al. Glutamate receptors: brain function and signal transduction[J]. *Brain Res Rev*, 1998, 26: 230-235.
- [4] Nakanishi S, Masu M. Molecular diversity and functions of glutamate receptors[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1994, 23: 319-348.
- [5] 李云庆, 王智明, 施际武. 大鼠三叉神经尾侧亚核脊髓内离子型谷氨酸受体、GABA_A受体和甘氨酸受体的分布[J]. *解剖学报*, 1997, 28: 118-123.
- [6] Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1994, 71: 301-308.
- [7] Mayer ML, Westbrook GL. The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 1987, 28: 197-276.
- [8] Araki T, Yamano M, Marakami T, et al. Localization of glycine receptors in the rat central nervous system: an immunocytochemical analysis using monoclonal antibody[J]. *Neuroscience*, 1988, 25: 613-624.
- [9] Keinänen K, Wisden W, Sommer B, et al. A family of AMPA-selective glutamate receptors[J]. *Science*, 1990, 249: 556-560.
- [10] Ikonovic MD, Sheffield R, Armstrong DM. AMPA-selective glutamate receptor subtype immunoreactivity in the aged human hippocampal formation[J]. *J Comp Neurol*, 1995, 359: 239-252.
- [11] Fonnum F. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain[J]. *J Neurochem*, 1984, 42: 1211.
- [12] Gasic GP, Hollmann M. Molecular neurobiology of glutamate receptors[J]. *Annu Rev Physiol*, 1992, 54: 507-536.
- [13] Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1989, 29: 362-402.
- [14] Hamberger AC, Chiang GH, Sandoval E, et al. Glutamate as a CNS transmitter. I. Regulation of synthesis in the releasable pool[J]. *Brain Res*, 1979, 168: 531-541.